



學會通訊

台灣兒童過敏氣喘及免疫學會

印刷品

Vol.9 No.1 March, 2008

本期要目

學術專欄

色素性蕁麻疹(皮膚型肥大細胞增生) 併蜜蜂螫刺後急性發作：病例報告	2
衛生假說多面觀	3
益生菌與益菌生 (Are probiotics & preotics good bacteria?) ...	5
治療異位性皮膚炎的新藥 New agents show promise in the management of atopic dermatitis	8
淺談毒性表皮壞死症及其後續照顧	10
染感與免疫之相互關係 — 一篇網路流傳文章的 批判性思考	13
幾丁質與過敏	14
治療性血漿分離術在臨床上的應用	15

發行人：呂克桓

總編輯：吳維峰

執行編輯：溫港生、楊耀旭、葉國偉、徐世達、
吳克恭、洪志興、謝奇璋、傅令嫻

學會戶名：台灣兒童過敏氣喘及免疫學會

地址：台北市 100 衡陽路 6 號 5 樓 508 室

郵政劃撥帳號：19081661

Tel：(02) 2311-4670

Fax：(02) 2311-4732

<http://www.air.org.tw>

財團法人兒童過敏及氣喘病學術文教基金會

郵政劃撥帳號：19391392

Tel：(02) 2311-4670

Fax：(02) 2311-4732

<http://www.asthma.org.tw>

會訊邀請：歡迎會員踴躍投稿(如最新論文摘要 ----
等均可，字數 1000-1500 字即可)。

會員招募：歡迎小兒科專科醫師，對過敏氣喘免疫
有興趣者加入。

文章著作權申明：

[凡經本會訊刊登之文稿，其著作權歸屬本會，本會除以紙版型式發行外，有權自行或授權他人以電子型態透過網際網路或製作光碟媒體等方式發行，未經本會同意不得轉載於其他媒體。]

A. 學會近期之學術活動：

1. 學會 97 年 3 月 23、3 月 30 日及 4 月 13 日，分別於北、中、南區舉行『Updated Information Relate with Pediatric Asthma Management』研討會。
2. 中華民國兒童胸腔醫學會於 4 月 13 日，假高雄榮民總醫院第五會議室舉行會員大會及學術研討會。
3. 台灣兒科醫學會於 4 月 26、27 日，假台北國際會議廳舉行第一九四屆學術演講。
4. 學會『北區臨床病例』討論會 97 年 5 月 18 日(星期日)14:00 - 16:00 假馬偕紀念醫院舊大樓 9 樓第二講堂舉行。

B. 國際上即將舉行有關過敏氣喘免疫之學術活動：

1. 22 nd European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, April 02, 2008 - April 05, 2008. Toulouse France。E-mail: thomsen@toulouse.inserm.fr
2. Allergy and Clinical Immunology, April 04, 2008 - April 04, 2008. Minneapolis United States。E-mail: cme@umn.edu
3. The 7th Annual Conference of The Egyptian Society of Asthma and COPD, April 16, 2008 - April 17, 2008. Cairo Egypt。E-mail: hisham.abdou@gmail.com
4. Immunopharmacology 2008, April 19, 2008 - April 22, 2008. Varadero Beach Cuba。E-mail: gabino.garrido@infomed.sld.cu
5. The 5th International Congress on Familial Mediterranean Fever and Systemic Autoinflammatory Diseases. April 04, 2008 - April 08, 2008. Rome Italy. E-mail: segr-fmfsaid08@pyramide.it
6. 3-rd National Congress of Immunology, May 08, 2008 - May 10, 2008. Varna Bulgaria. E-mail: kr.metod@mail.vega.bg
7. Cytokines 2008, May 10, 2008 - May 15, 2008. Kololi Gambia. E-mail: england@mangosee.com

8. 25 Years of HIV, May 19, 2008 - May 21, 2008. Paris France. E-mail: 25yearsHIV@pasteur.fr
9. 3rd Tutzing Autoimmunity Conference, May 20, 2008 - May 23, 2008. Tutzing Germany. E-mail: daria.barczat@conventus.de
10. Discovery Strategies: Modeling Human Autoimmune Diseases in the Laboratory Mouse, May 27, 2008 - May 29, 2008. San Francisco United States. E-mail: toni.joerres@jax.org

學術專欄

色素性蕁麻疹(皮膚型肥大細胞增生) 併蜜蜂螫刺後急性發作：病例報告

高羽璇 醫師 涂世達 主任

台北馬偕紀念醫院 小兒過敏免疫科

病例報告：

一個 8 歲大的女孩，主要是因為呼吸急促與頭暈合併全身性癢疹而至醫院求診。全身發冷合併臉潮紅、胸悶、腹痛以及轉移性關節痛隨後出現。全身性搔癢與關節痛持續，其餘症狀每晚皆會發生。接受吸入型支氣管擴張劑、抗組織胺以及類固醇治療後其症狀仍進步不多。因此轉至馬偕紀念醫院小兒過敏免疫科作進一步診治。在家族史方面，並無任何異常。過去病史包括自 3 個月大全身即有咖啡色丘疹與斑塊，於一歲即診斷為色素性蕁麻疹。一星期前在學校曾被蜜蜂叮咬。在理學檢查，我們發現這個女孩患有全身性皮膚的黃斑合併色素沉澱。四肢關節疼痛但並無紅、腫脹、熱之現象。雙側腋下、鼠蹊部、及頸部無淋巴結腫大，實驗檢查包括肝功能異常 GOT:66 IU/L，GPT:144IU/L。腹部超音波病無肝脾腫大或腹水之現象。骨髓穿刺切片利用姬姆薩染色 Giemsa stain 以及螢光免疫染色顯示無肥大細胞浸潤，排除全身型肥大細胞增生的問題。針對蜜蜂過敏所作之特異性免疫球蛋白檢測結果為正常。因此診斷為色素性蕁麻疹併急性發作，與蜜蜂叮咬有關。治療再加入口服白三烯拮抗劑與 H2 抗組織胺後約一星期即穩定出院，轉門診追蹤治療。

討論：

一、簡介

背景：肥大細胞症候群是一種疾病，其特色是由肥大細胞增殖和積累內部各器官，最常見的是皮膚癌。

病理生理學：病變的皮膚肥大細胞分泌高濃度的可溶性肥大細胞生長因子，併刺激肥大細胞增殖，黑素細胞增殖，與黑色素生產。誘導黑素細胞色素沉著，即常見的是與皮膚肥大細胞病變。肥大細胞凋亡受抑制假定被已被提出，由利用提高調控細胞凋亡 - 防止蛋白 bcl-2 濃度可形成肥大細胞增生可顯示。激活突變的原癌基因 *c-kit* 已確定其關聯性，但並不說明啓動該疾病。最近，白細胞介素 -6 (IL-6) 顯示其濃度與相關疾病的嚴重性成正比。相關的全身表現，相信是反映釋放的肥大細胞衍生的介質，如組織胺，前列腺素，肝素，中性蛋白酶，與酸水解酶。

二、臨床表徵

其中九成為皮膚型肥大細胞增生，類型包括單一性肥大細胞癌，瀰漫性紅皮肥大細胞增生，少細胞性肥大細胞增生(也稱為持久性斑塊發疹型毛細血管擴張)，以及色素性蕁麻疹。色素性蕁麻疹是最常見的形式，特點是橢圓形或圓形，紅褐色丘疹或斑塊不等，在數量從幾個到幾千。當輕撫時，它通常會變成蕁麻疹，成為搔癢，水腫，紅斑(即 darier 跡象)。當內臟器官亦擴及則稱為全身型肥大細胞增生。75 % 的病例發生在嬰兒或兒童早期。

三、診斷

在許多病人，當病史和體檢揭示病變特徵都顯示出 darier 跡象則可診斷。通常，一個皮膚切片檢查是一個必要的驗證性測試。病理結果：真皮肥大細胞浸潤，尤其是在真皮乳頭周圍血管區。診斷最多可能需要用姬姆薩染色 Giemsa stain 甲苯胺藍染色 toluidine blue stain 來演示肥大細胞顆粒。血清類胰蛋白酶升高亦為有用的診斷。若病患有周邊血液測試結果異常、肝脾腫大或淋巴腺腫大可作骨髓穿刺來診斷有無合併血液方面之疾病（如白血病）。

四、鑑別診斷

- 甲、黃斑澱粉樣變性病，
- 乙、結節性局部皮膚類澱粉沉積症
- 丙、大疱性表皮鬆解症（Epidermolysis Bullosa）
- 丁、單純胞疹感染
- 戊、廣義發疹性組織細胞瘤
- 己、X 性聯遺傳型或非 X 性聯遺傳型組織細胞增生
- 庚、二期梅毒

辛、黃色肉芽腫（）

五、治療

在治療方面，是保守療法和針對症狀解除〔如白三烯拮抗劑、抗組織胺（H1 與 H2 抗組織胺）、cromoglycate、皮質類固醇〕，因為預後大多是很好的。目前沒有一個治療措施，誘使皮膚或內臟病變永久復原。提醒患者避免刺激發炎介質或肥大細胞釋放釋放的藥物或飲食，如阿斯匹林，非類固醇類抗發炎藥，可待因，嗎啡，酒精，硫胺素，奎寧，鴉片類藥物，小龍蝦，龍蝦，辛辣食物，熱飲料，以及奶酪等等。提醒患者，以避免某些物理刺激，其中包括情緒壓力，極端的溫度，體力消耗，細菌毒素，蛇毒素作用，昆蟲叮咬，擦，劃傷，創傷或病變皮膚肥大。

六、預後

若病患為單純的色素性蕁麻疹，在預後方面，一般來說大致不錯，兒童有一半至成人時會痊癒。若成人有色素性蕁麻疹多半會持續，逐漸轉變為全身型。

衛生假說多面觀

朱育德 醫師

洪志興 醫師

高雄醫學大學附設醫院 小兒過敏及免疫科

自從 15 年前 Strachan 提出衛生假說後，學者由多種方向來驗證這個假說，包含公共衛生、臨床醫師與免疫學者，均對此假說提出他們的看法，目前可以歸類下面三個方向：如病毒與細菌感染的相關性、環境中所暴露的多種微生物產物、以及身體對於這兩者的 innate 與 adaptive 免疫反應為何。我們不得不承認這個問題有很複雜的因素交錯影響，特別要談的是過敏這個環境與基因交互作用的疾病。與此問題有重要關聯的四個面向分別為：基因型、表現型 (Genotype/Phenotype)、環境暴露與 (暴露) 時間。在此暴露時間似乎在致敏上是一個重要而容易被忽略的因子：至今仍未有一個單一基因與過敏疾病有相關；而有一系列的研究指出某一特定的暴露與時間有關，進一步來說，過敏的產生可能是多種基因與環境在不同時間點

上的交互作用。

衛生假說與 Th1 與 Th2

衛生假說多與打破 Th1 與 Th2 平衡有關；常常是 Th2 強於 Th1 被比喻為翹翹板，Th2 細胞分泌 IL-4 與 IL-13，促使 B 細胞 class switch 產生大量 IgE。然而也有一些證據顯示並非如此簡單：例如隨著時間經過，並非只有 Th2 疾病增加，而像是一些發炎疾病，如 Crohn's disease, 糖尿病等也隨之增加；寄生蟲高感染區的人應該較傾向於 Th2，但是在統計學上卻是保護因子；此外體外實驗與動物實驗顯示，啟動 Innate 免疫能力並不必然啟動 Th1，有時會啟動 Th2。最後值得一提的是，在環境有高微生物濃度的兒童身上抽血，檢驗內毒素刺激白血球，結果發現 Th1 與 Th2 都

被抑制。因此 Th1 與 Th2 平衡雖然仍是過敏發展的重要因素，但是不足以解釋衛生假說。近年來在探討調節性 T 細胞與樹突細胞交互作用的角色來探討。內毒素對於 innate immunity 調控產生耐受性也是可能原因之一。

感染作為衛生假說的中介因素

病毒感染與氣喘

有一群病人在出生第一年到第三年中產生短暫性喘鳴。病毒感染是最明顯的促進因子；但是病毒性喘鳴比過敏性氣喘在臨床過程較輕以及預後較好⁽¹⁾。此外在學齡或日間照顧的兒童反覆得到病毒感染的現象與輕度非異位性喘鳴，這些都容易讓我們誤認病毒感染對於所有形式的喘鳴均有保護力。然而大多數的觀察性公衛統計研究上並未討論到下列幾個細節：感染病毒的種類、病毒的致病性、所得到感染的嚴重度、以及感染病毒量。以下列出兩種病毒是有較多人進行研究並與氣喘或異位性體質相關：鼻病毒與呼吸道融合病毒。

鼻病毒在病童被報告有喘鳴的四天內可以在 80% 病童鼻腔中偵測到⁽²⁾。有趣的是感染鼻病毒有喘鳴的嬰兒，比起感染呼吸道融合病毒有喘鳴的嬰兒，在第三年的喘鳴率高兩到三倍；然而這些第三年的喘鳴兒童並不比其他人在第一年有更多次感染，但是感染時的症狀卻比較嚴重⁽²⁾；顯示病毒感染揭露了病人底層原因(氣喘或異位性體質)。對於多數的研究顯示呼吸道融合病毒並未有致敏的傾向，也因此呼吸道融合病毒與其他的病毒感染一樣地導致非異位性持續型喘鳴的表現型。

其他病毒

在 A 型肝炎病毒的研究上呈現矛盾的結果；有的研究顯示血清有 A 肝病毒感染的人對過敏是保護因子；但無其他人再度確認此結果。A 型肝炎可能代表不衛生的環境，對過敏的影響是間接因子。疱疹病毒似乎是有保護效果，然而結果須再確認；EBV 與 CMV 感染似乎與 IgE 呈反比。

細菌感染

目前認定並沒有單一種細菌感染可以造成氣喘過

敏的保護，但可能是一群複合的細菌導致此現象。在沙丁尼亞的沙門氏菌住院病童有較低的過敏性結膜鼻炎；有一部分研究談到血清帶有幽門螺旋菌 IgG 與空氣過敏原的敏感度有反相關⁽³⁾；卡介苗接種對於免疫有調節作用，在動物實驗中，感染抗酸菌可以抑制多種過敏反應，曾有人進行感染抗酸菌加強 IFN- γ 來說明此現象，但後續無人證實；此外，誘發 Treg 以及 IL-10 的機轉也是可能原因。

寄生蟲感染

在西方國家較無藉寄生蟲感染觀察對抗過敏，因此此類研究主要在寄生蟲流行區如非洲，有人發現寄生蟲感染與發生異位性體質成反比⁽⁴⁾。

環境暴露

在過去有研究過的環境暴露主要有三大類：細菌內毒素、胞壁酸(Muramic acid)、以及黴菌。環境內毒素雖和異位性體質呈現反比，但同時是非異位性氣喘的危險因子，也增加氣道的敏感度及降低肺功能；胞壁酸和非異位性喘鳴成反相關。黴菌的量和異位性喘鳴是弱的正相關⁽⁵⁾。

臨床運用

目前為止仍未有臨床上有力證據可引用衛生假說來預防過敏；有許多學者考慮到過度使用抗生素可能潛在的危險，也有人提出抗生素使用與氣喘的關聯性，然而在實際上，氣喘病童可能在早期咳嗽時就容易被開抗生素，因此此項關聯性仍無足夠的說服力。

目前建立在衛生假說的臨床觀念是利用 Probiotics 來預防過敏，雖然有隨機安慰劑研究指出對於異位性皮膚炎有預防效果⁽⁶⁾，然而仍須其他族群的研究進一步證實。其他如抗酸菌、寄生蟲與細菌 CpG 都是將來重要的研究方向。

結論

多方學者研究衛生假說，至今仍有許多的修飾與例外，顯示統合性的觀念仍未建立，但是對於衛生假說可能與環境暴露、感染、時間、及人體免疫基因的交互作用有密切關聯則有共識。以目前的證據無法產生有效的臨床運用，但我們對於其中具有的治療潛力深感信心。

暴露		表現型
呼吸道病毒	鼻病毒	刺激喘鳴，喘鳴危險因子(?)，異位性保護因子(?)
	呼吸道融合病毒	喘鳴危險因子，對異位型體質無影響
其他病毒	A 型肝炎	對於過敏仍無定論
	疱疹病毒	可能對異位體質有保護
	EBV	可能對異位體質有保護
細菌感染	沙門氏菌	可能對異位體質有保護
	幽門螺旋桿菌	可能對異位體質有保護
	抗酸菌	免疫調節，對於過敏仍無定論
寄生蟲		可能對異位體質有保護(在高感染區域)
環境	內毒素	對異位體質有保護，是喘鳴危險因子
	胞壁酸	可能對異位體質有保護
	黴菌	對異位性氣喘有輕度關聯性

References

1. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 117 : 969-77, 2006
2. Wassall HJ, Devenny AM, Daud Khan S, Ninan TK, Russell G. A comparison of virus-associated and multi-trigger wheeze in school children. *J Asthma* 42 : 737-44, 2005
3. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 116 : 571-7, 2005
4. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *Bmj* 320 : 412-7. 2000
5. Yazdanbakhsh MP, M., Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 296 : 490-4, 2002
6. Schram-Bijkerk D, Doekes G, Douwes J, et al. Bacterial and fungal agents in house dust and wheeze in children: the PARSIFAL study. *Clin Exp Allergy* 35 : 1272-8, 2005
7. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361 : 1869-71, 2003

益生菌與益菌生

(Are probiotics & prebotics good bacteria?)

廖基元 醫師¹

蔡啓智 醫師¹

余進光 醫師²

黃文雄 醫師²

基督教門諾會醫院婦幼中心 ¹婦產科 ²小兒科

前言：

乳酪公司多年來已經宣傳兜售，宣稱“在酸乳酪中所含的好細菌，可以幫助消化系統的功能。”奶粉公司

也參與市場推銷，將這種好菌稱為益生菌(probiotics)。Probiotic 這個字是由希臘文“pro”是英文的“for”、“中文的“爲”及“biotic”是英文的“life”、中文的“生

命”兩字合成的。

人體腸道內存在種類繁多且數量龐大的微生物，可分為益生菌與有害菌兩類，兩者的數量平衡對健康有著非常大的影響；有害菌如大腸菌、魏氏菌(*Clostridium*)、葡萄球菌等，會造成脹氣或腹瀉，引發疾病及促使老化；而益生菌則可抑制有害菌之成長，消除脹氣，改善腹瀉，促進腸蠕動，增強免疫力。

益生菌(probiotics)

益生菌是一種對身體有益處的好菌，常見的有 A 菌(嗜酸乳酸菌)、C 菌(乾酪乳酸菌)、S 菌(芽孢乳酸菌)等，它們是產生乳酸的活性細菌，能在腸道上墾植(colonize)及改善腸內的微生物(microflora)的平衡，因為腸道是人體內最大的微生物環境，有超過 400 種以上的細菌，同時存在了益生菌與有害菌，益生菌在腸道內對於身體健康扮演舉足輕重的角色，不僅協助腸道吸收攝取各類食物的營養成分，並負責將人體內的廢物排出體外⁽¹⁾，因此它被認為是對人體有益處的。益生菌在歐洲及亞洲已被廣泛性使用多年，過去是用於對一般保健及預防疾病；最近在北美已經開始作這方面的研究了。

在小兒科病人中，益生菌對改善急性病毒腸胃炎是相當有效的，而且對急性感染性胃炎、抗生素引發的腹瀉、社區型腹瀉感染(community-acquired diarrheal infection)及過敏性腸炎(irritable colon)也深具療效；但到底劑量多寡及服用多久，至今仍然沒有清楚的答案。

當胎兒在子宮內時，是浸在無菌的羊水裡，生產時經過產道後，逐漸從母親、護理人員及環境，獲得菌種而寄生於腸道，生下幾天後，有 *Enterobacter* & *Streptococcus spp* 的進駐，接著一星期後，*Bifidobacterium* & *Bacteroides spp* 也來臨了，菌種與懷孕週期、何種生產方式、餵何種奶類、有無住院及有無使用抗生素，均有一定的關係，例如，剖腹產的嬰兒，腸內的益生菌 *Bacteroid* & *Bifidobacterium* 會較少，而 *Clostridium sp* 相對增加；母乳除含有免疫抗體以外，尚含有脂肪酸為主的新陳代謝物及寡糖(oligosaccharide)益生菌，而牛奶製品反而含較多共生性的菌種，如 *Coliform*, *Streptococcus sp*, *Clostridium difficile* 等，而抗生素的使用，會增加

Klebsiella, *Citrobacter*, *Enterobacter* 及 *Candida albicans* 等菌種；早產兒因有多種原因，使腸道菌種有明顯的改變，*Clostridium difficile* 常很早就出現在腸道，容易產生病變，反而有益的 *Bifidobacterium* 在六個月左右才存在於腸道，因而益生菌在預防早產兒的壞死性腸結腸炎(necrotizing enterocolitis)是相當有效的，並可降低早產兒的死亡率⁽³⁾。

在極低體重的早產兒(<1500g)，腸道微生物群的獲得，主要是由來自加護病房，而不是由母親處獲得，縱然極低體重的早產兒生下即餵母乳，*Bifidobacterium* 菌株也要到 3 星期後才會出現在腸道，而 *Bifidobacterium* 及 *Lactobacillus* 是在腸道內對可能引發壞死性腸結腸炎的厭氣桿菌(*Bacteroides*)、梭菌屬(*Clostridia*)、及大腸桿菌(*Enterobacteria*)等菌株的競爭對手，因此益生菌是有助益於預防壞死性腸結腸炎⁽³⁾。

目前有 3 種益生菌—*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG* & *Saccharomyces sp.*，對治療上述疾病的預防及治療，是具有相當安全性及有效性的，最早可以從 1 個月大的嬰兒開始投與。*Bifidobacteria* & *Lactobaccili* 可以改變腸道的滲透率，改變腸黏膜 IgA 的反應及增加抗發炎的 cytokines；*Bifidobacterium* 可減低革蘭氏菌陰性釋出內毒素 Gram(-) endotoxin 並減少發炎性的中介物如 TNF α ；然而益生菌仍然是活生生的細菌，雖然少見，也可能引起敗血症，尤其在免疫缺陷病人身上，亦可引發經由血液途徑的感染⁽²⁾。

研究發現，在母乳中含有高濃度 *Bifidobacterium* 的益生菌，對嬰兒腸道有益處；因此最近製奶公司在嬰兒奶粉及奶水中也開始加上此益生菌⁽⁴⁾。在嬰兒配方奶粉或奶水上加上益生菌，雖然會改變腸道的微生物族群，但這些好的細菌會不會帶來益處，或對長期腸道的微生物的建立及影響，目前尚有質疑。

益生菌與過敏

益生菌(尤其 *Lactobaccili* 及 *Bifidobacteria*)早期在嬰兒腸道的墾殖(colonization)，調整緩和細菌種類的分佈，這種逆向伙伴關係(inverse association)，減少腸道免疫系統對微生物(有害菌)的刺激，可降低 IgE 主司的嬰兒異位性皮膚炎之產生，尤其在對二歲以內的嬰兒特別有幫助^(8, 9, 10)，然而益生菌對於降低過敏

發生率(incidence)卻沒有效果；IgE 主司的異位性皮膚炎常具有家族遺傳，男嬰多於女嬰，常是呼吸道過敏的前奏；寄生蟲的感染可導致 Th2 cytokines(IL-4) 及 IgE 抗體的合成，如此可以預防異位性皮膚炎⁽¹¹⁾；而益生菌對異位性皮膚炎的有效性也有異曲同工之妙，目前益生菌有助益過敏的解釋有二種說法(1)益生菌在給與 8 週後會增加 Th1 cytokine interferon 而減少過敏症狀，(2)降低腸道的滲透力，改善腸黏膜的障礙(intestinal mucosal barrier)因而改善過敏^(9,10,12)。

在芬蘭的嬰兒異位性皮膚炎研究中，產前母親服用 Lactobacillus GG (LGG) 1×10^{10} CFU daily 及產後嬰兒繼續給 LGG，結果發現在二歲前，是有助於預防異位性皮膚炎的發生^(9,12)。

益生菌有粉末狀、膠囊、及液體三種成品，一般每天給 1-2 次，在飯前或飯後 2 小時攝取，一般沒有多大副作用，因此是相當安全的；粉末狀的益生菌，一旦開封以後，空氣中的濕氣可使益生菌相繼死亡，有些需要放在冰箱才可以(如 *S. boulardii*)⁽²⁾，因而不能保證益生菌的功效，縱然目前益生菌被認定是對胃腸道疾病有益，然而研究顯示益生菌只在服用期間有功效，一旦停用益生菌後，腸道的微生物群又回復到過去的情況；目前的了解，益生菌對健康的嬰兒及孩童沒有提供健康的好處⁽⁴⁾。並且每種製品的單位 Colony Forming Unit (CFU)常與標示的不一致，因此品質是目前最大的課題⁽⁹⁾。

益菌生(Prebiotics 又稱益生源)，對健康的人有益處嗎？

益菌生是指可以刺激腸道裏的好菌生長的食物，這類食物常指膳食纖維，能夠被有益菌族利用，因而產生有機酸刺激腸蠕動，並且促進有益菌族的生長，抑制害菌數量，使腸道更健康⁽⁵⁾。來源除了含有寡糖的飲料或奶粉等外，同時存在於天然植物性食品，如全穀類、豆類、海藻類、蕈類、地下根(莖)類、新鮮蔬菜及水果等食物。當然也有健康的人，攝取天然植物性食品，即可達到保養的目的。

美國小兒科學會營養委員會主席 Dr. Frank Greer 認為健康的族群應該服用益菌生，而不是服用好的活生生益菌，益菌生是一種複方的澱粉(complex starch)或多糖類(polysaccharides)，其中母乳中含有

高濃度的各式各樣的寡糖類(oligosaccharide)益菌生，因它會促進並維持已存在腸道的好細菌⁽⁴⁾。

結語：

總之，益生菌可作腸道疾病(如病毒性腸炎、早產兒的壞死性腸結腸炎、抗生素引發的腹瀉、及過敏性腸炎)的附屬療法(adjunctive therapy)，因它可促進腸道細菌的正常化^(3,4)。至於那一種益生菌最好呢？需要更深入研討，反而適當的劑量($\geq 5-10 \times 10^{10}$ CFU/day)較為有效果⁽⁹⁾。但一般在健康的小兒族群之食物中，加上益生菌，並沒有助益。

益生菌目前証實對腸道過敏及嬰兒異位性皮膚炎的改善是有助益的，對於降低過敏發生率是沒有效果的，至於對於氣喘和過敏性鼻炎的療效尚未証實有效，這部份仍需有待進一步的研究。由上可知健康的族群是應該服用益菌生，而不是服用好的活生生益菌。

Reference:

1. 蔡紋如:過敏疾病與益生菌：台灣兒童過敏氣喘及免疫學會 16 : 1, 2007
2. Charrois TL, Sandhu G, Vohra S: Probiotics. Pediatrics in Review 27 : 137-139, 2006
3. G Deshpande G, S. Rao S, Patole S: Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very birth weight. a systematic review of randomised controlled trials. Lancet 369 : 1614-20, 2007
4. Berkler E: Probiotics. 'Good bacteria'? AAP News 28 : 1 & 9, 2007
5. 朱慧貞: 益生菌(Probiotics)VS 益菌生 (Prebiotics): <http://www.wedar.com/health/show.asp?id=4165>.
6. Furrie E. Probiotics and allergy: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed&uid=16313688&cmd=showdetailvie...2007/12/22>
7. Wang MF, Lin HC, Wang YY: Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. Pediatr Allergy Immunol 15 : 152-8, 2004
8. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela, et al.: Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic disease. A

- randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 119(1) : 192-8, 2007
9. Kligler B, Hanaway, Cohressen A :Probiotics in Children. *Pediatr Clin North Am* 54(6) : 949-67, 2007
10. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, et al.: Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children

- with atopic dermatitis. *J Pediatr* 145(5) : 612-6, 2004
11. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG. Van RR: Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. *Science* 296 : 490-494, 2002 Abstract
12. 陳建甫, 吳克恭.: 益生菌在過敏性疾病的療效探討
台灣兒童過敏氣喘及免疫學會 8 : 9-11, 2007

治療異位性皮膚炎的新藥 New agents show promise in the management of atopic dermatitis

余進光 醫師¹

許國鋒 醫師²

黃文雄 醫師¹

鄭永隆 醫師¹

基督教門諾會醫院¹小兒科²藥劑科

引言

異位性皮膚炎至今仍然是小兒皮膚科最常見頭痛的問題之一，在嬰兒至幼兒的發病率約 10-25%，大部份是始於嬰兒期，常侵犯在 1-3 歲的年紀小孩，大人較少，約有 1-3% 成人仍然持續有此疾病，但治療上依然是具有高度的困難與挑戰，目前對輕度及中度異位性皮膚炎的治療，除了用局部類固醇提供抑制免疫 (immunosuppressive), 抗消炎 (anti-inflammatory), 及止癢 (anti-pruritic) 的效果，加上抗組織胺及抗生素控制皮膚感染外，另外可加上免疫調節劑 (immunomodulators 如 tacrolimus 或 pimecrolimus) ，而成爲輕度及中度異位性皮膚炎的主流療法，至於治療重度的異位性皮膚炎時，則考慮使用口服類固醇、免疫調節劑 (如 cyclosporin) 及光線療法 (phototherapy) 。

在 2000-2001 年後，新型藥物 calcineurin inhibitors 的 tacrolimus 及 pimecrolimus 使用在異位性皮膚炎，是近 40 年來的主要的一大突破，常與類固醇一齊使用，加上潤膚霜 (moisturizers) ，而成爲主要治療異位性皮膚炎的主軸，一般使用二星期後，tacrolimus 或 pimecrolimus 的效果才逐漸呈現，但副

作用會引起皮膚灼熱；然而最近的動物實驗上，這二種藥物在高劑量時可能致癌，雖然在人體上尚有未致癌的報告，加上 2005 年美國 FDA (聯邦藥物食品管理局) 的報告可能致癌，並且在藥物的標籤上警告可能致癌症，使臨床上使用此二種藥品的興趣降低不少^(1,2)。

縱然如此，美國皮膚科及過敏、氣喘、免疫學會仍然推薦上述二種藥物爲治療異位性皮膚炎之用，但是用法是短期間歇性治療而已。

新藥

在 2006 年十月底，有二種新藥物被美國 FDA 接納^(1,3)，作爲治療異位性皮膚炎之用，它們分別是 Mimyx 及 Atopiclair，這二種新藥物在理論及推理上具有相當的效果，但真正的機轉仍然欠缺。

Mimyx cream (S236) 軟膏是由 Stiefel Laboratories, LTD 藥廠研發出來^(1,4)，它具有減低皮膚的灼熱及灼癢的功用，尤其對特定的皮膚炎有效，諸如放射治療引發的皮膚炎 (radiation dermatitis)、異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)、及過敏性接觸皮膚炎 (allergic contact dermatitis)；Mimyx 成分含 palmitoylethanolamide (PEA)、olive oil (橄欖油)、

vegetable oil(蔬菜油)、glycerine(甘油)、squalene(鯊烯)及lecithin(卵磷脂)。PEA 是天然的脂肪酸氨基化合物(fatty acid amide)，因具有抗消炎功能(anti-inflammatory property)而著名，它可能會降低肥大細胞激動作用(mast cell activation)及減少 IL-4 的合成。

這新藥物的成分被推測是可恢復皮膚角質層(stratum corneum)的自然脂肪障礙功能(natural lipid barrier function)，藉著三酸甘油酯(triglyceride)取代流失的脂肪氨基物(ceramide)及恢復脂肪障礙功能來減低表皮水分(transepidermal water loss)的損失。剛剛開始使用時，約 4% 病人會有短暫性皮膚惡化(發紅、風疹或頭痛)，然後逐漸好轉，若症狀嚴重時可用 Triamcinolone Cream(0.1%)來改善；在一個 18 病例的研究中，比較 MimyX 及 1% hydrocortisone(類固醇)的功能時，發現前者較能降低皮膚的乾燥，但在減低皮膚灼癢及發炎方面，二者相差無幾。

2006 年於美國皮膚學會所發表的國際多家醫學中心世代研究(cohort study)中^(1,2)，MimyX 可減低皮膚的灼癢(itching)、發紅(redness)、乾燥(dryness)及脫皮(excoriation)，至少達 50% 之譜，在這 923 小兒病例中，此新藥物可減低皮膚的灼癢達 80%，及提昇睡眠品質到 65%。

至於 Atopiclair(MAS063DP)是 Sinclair Pharmaceuticals, LTD 藥廠研發出來，可舒緩異位性皮膚炎及過敏性接觸皮膚炎所引起的皮膚灼癢、灼熱及疼痛，並對皮膚深層具有濕潤劑的功能。它的成分含有具有止癢及抗消炎特性的 glycyrrhetic acid(licorice root 歐亞甘草)，加上是抗彈性酶(anti-elastase)及抗膠原蛋白(anti-collagenase)酶的 telmesteine 以及具有抗氧化酶(anti-oxidant)，抗蛋白酶(antiprotease activity)的葡萄藤[grape vine](Vitis vinifera extracts)，最後的二種成份也被認為具有防止皮膚上蛋白質酵素(protease)引起的損傷，另外其中尚含有玻尿酸(hyaluronic acid)及 shea nut butter(非洲的一種樹)，而 shea nut butter 用於對核類過敏的小兒科病人身上，要特別小心過敏反應^(1,5,6)。

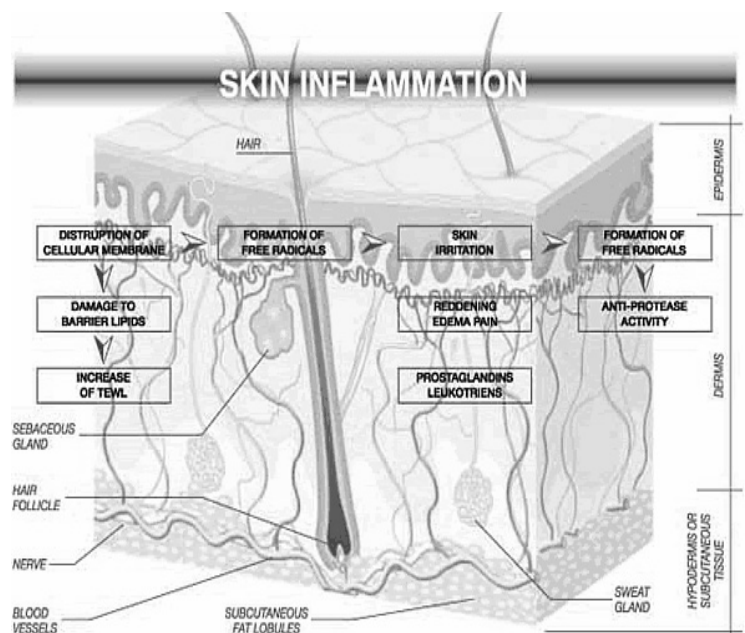
在多家醫學中心的一個隨意抽樣研究中，檢驗 218 名患有輕度及中度異位性皮膚炎成人病患中，用在 18-

84 歲 218 病人身上，每天使用 3 次，在第 22 日後症狀開始改善，藥物使用 7 週後，濕疹有明顯的改善，並且皮膚的灼癢及範圍也有進步^(1,2,7)。而藥物引發副作用的皮膚疹只有 2% 而已，因此在臨床上是相當的安全⁽⁸⁾；而最近 Atopiclair 也通過美國 phase IV 的檢驗，因此此藥物獲准，可在臨床上使用；歐盟也批准此藥在歐洲國家的使用。在義大利此藥物使用在 2-17 歲 60 位輕度及中度異位皮膚炎病人上，在 43 天的臨床經驗上，發現在 22 天時，改善了 80% 病人的異位皮膚炎^(2,8)。

MimyX 及 Atopiclair 因其具有其高度的安全性及有效性，使得此二種新藥物獲得更多的重視及臨床上的應用。目前在美國及歐洲被歸納為一般非處方藥物⁽²⁾，這二種藥物目前很貴，MimyX 70 公克，約美金 61.99 元，而 Atopiclair 100 公克，約美金 81.22 元。

結語

總之，上述二種新藥物，對治療異位性皮膚炎，具有方便性、安全性及有效性，又不含類固醇，值得我們重視，雖然尚未進口到台灣來，但值得我們臨床醫師去更多的了解及重視，拭目以待以及注意未來更多精確的研究資訊。



Copy from Atopiclair – non steroidal relief of atopic dermatitis(eczema) and contact dermatitis @atopiclair.com 2007

Reference

1. Smith M.L: New agents show promise in the management of atopic dermatitis. AAP news 27 : 18, 2006
2. Abrmovits W, Boguniewicz M: A multicenter, randomized, vehicle-controlled clinical study to examine the efficacy and safety of MAS063DP (Atopiclair(TM)) in the management of mild to moderate atopic dermatitis in adults. J Drugs Dermatology 5(3) : 236-44, 2006
3. FDA Approvals: Lunar iDXA, Urgent PC, Mimyx. <http://www.medscape.com/viewarticle/515720>
4. Stiefel Laboratory Release: Study Show New Atopic Dermatitis Therapy Significantly De Onset Of Flares. http://www.biospace.com/news_story.aspx?StoryID=1157
5. Aotpic Dermatitis (eczema): http://www.atopiclair.com/medical_professional.phy
6. Siklar Z, Bostanci I, Atli O, Dallar Y: An Infantile Cushing Syndrome Due to Misuse of Topical Steroid. Pediatric Dermatology 21(5) : 561-3, 2004 Sept-Oct
7. Patrizi A, Capitanio B, Neri I, et al.: A Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of MAS063DP (ATOPICLAIR? in the management of atopic dermatitis in paediatric patients. Pediatr. Allergy Immunol 21 : 1-7, 2008 Feb
8. Belloni G, Pinelli S, Veraldi S: A randomised, double-blind, vehicle-controlled study to evaluate the efficacy and safety of MAS063D (Atopiclair), in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis. European Journal of Dermatology 15 (1) : 31-6, 2005

淺談毒性表皮壞死症及其後續照顧

林育婷 醫師

傅令嫻 醫師

台中榮民總醫院 小兒腎臟免疫科

前言：根據藥害救濟基金會，1999至2006年藥害救濟統計，>75%之藥害救濟皆屬毒性表皮壞死症及史蒂芬強森症候群。它們除了嚴重的皮膚症狀外，後續還有全身性的問題，值得重視。

西元1956年Lyell發表四個表皮大片壞死剝落的案例，並將之命名為Toxic epidermal necrolysis (毒性表皮壞死症，TEN)，後續出現許多相關的案例報告及討論。與其類似的疾病有Erythema Multiforme(多形性紅斑)，Steven-Johnson syndrome(史蒂芬強森症候群，SJS)，目前三者間的關係，致病機轉，治療方向仍有許多爭議。目前大多仍以表皮損傷的面積來分類SJS (小於10%)及TEN(大於30%)。

發生率：約為每年每百萬人0.4~1.2人

病因：大部分認為是藥物不良反應引起。其他可能的原因包括感染、惡性腫瘤、自體免疫疾病、器官移植(通常預後較差)。常見相關的藥物包括(1)抗生素，如

磺胺類、盤尼西林、四環黴素等 (2)抗癲癇藥，如carbamazepine, phenytoin (3)非類固醇止痛消炎藥 (4)其他，如類固醇。

目前致病機轉不明。懷疑由免疫反應引起發炎細胞(淋巴球，巨噬細胞)釋放細胞激素，活化上皮細胞凋亡之反應(CD95-fas ligand)。

診斷：以臨床症狀即可診斷。也可以皮膚切片上看到表皮較內層的棘細胞層與基層壞死，而真皮層則保持完整的現象來判斷。若合併Nikolsky sign可幫助診斷。

臨床表現：

前驅症狀(1~3天)：發燒、咽炎等似上呼吸道感染的症狀。

黏膜發炎(1~3天)：出現在口咽、眼睛、肛門、尿道等。

表皮壞死：由臉或軀幹上半開始出現界線不明的暗紅丘斑疹或靶狀紅疹並融合成大水泡，皮膚症狀的

進展約3~4天，快則數小時；慢則一週。

大片的表皮脫落使得病人有如燙傷病人，包括體溫調節失調、體液喪失、電解質不平衡、免疫功能受損、感染。上皮細胞的壞死除了外表黏膜及皮膚的傷害以外，事實上也延伸到全身的其他器官，例如口腔的黏膜損傷可以延伸到腸胃道造成吞嚥困難，咽喉的黏膜損傷延伸到下呼吸道造成呼吸困難。

早期的醫療問題可能有角膜潰瘍，視力損傷，口腔炎造成攝食困難、營養不良，肺水腫或呼吸道水腫引發呼吸衰竭，腎炎或急性腎衰竭，尿道炎引起尿滯留，早期金黃葡萄球菌或晚期綠膿桿菌感染引發敗血症，肺炎等嚴重感染症。

致死率：約30%，最常見的原因為全身感染如敗血症。

與預後不好相關的可能因素：年齡增加，大範圍的皮膚損傷，噬中性白血球減少，BUN增加，未接受或未及早接受燒傷病房之照護，呼吸衰竭，長期高劑量的類固醇治療，SCORTEN (toxic epidermal necrolysis – specific severity-of-illness score) 分數過高等。

治療：目前確定有幫助的為(1)早期診斷，及早停掉可能的藥物(2)及早在燒傷中心治療。

其他包括維持全身體液及電解質的平衡，營養的補充(通常需要靜脈營養，盡量給予早期腸道營養)，特殊照顧受傷的皮膚及暴露的真皮(特殊的敷料，適度的傷口清創)，注意感染現象(必要時使用抗生素)，呼吸器支持，早期會診相關的科別(眼科，整形外科)，預防長期臥床及長期住院造成的併發症(如院內感染，褥瘡，深部靜脈血栓，肺炎)，疼痛控制，藥物治療(包括類固醇，高劑量免疫球蛋白，免疫調節劑，血漿置換術)，目前的文獻傾向支持早期高劑量免疫球蛋白的給予有改善的現象，但是目前仍缺乏大型的研究報告支持。

長期併發症：

皮膚在3~4週內會有上皮再形成作用使傷口癒合，黏膜通常需要較久的時間。若照顧得當，度過急性期後這類病人往往面臨了後續照顧上許多醫療的問題。通常是因為破損的表皮或是上皮無法完全恢復正常的功能，甚至造成疤痕組織或纖維化引起的各個器

官的功能受損。病人除了後續的病態之外甚至也可能因為此併發症而致命。如：(1)皮膚：在表皮脫離後會長出新皮但常會形成疤痕及皮膚色素形成異常(過多或過少)；(2)眼睛：會乾眼，畏光，眼瞼沾黏，睫毛倒插，鼻淚管沾黏阻塞，視力受損甚至失明。(3)呼吸道：長期呼吸困難或哮喘，氣管上皮細胞異化，喪失纖毛，阻塞性細支氣管炎，支氣管擴張症，肺部通氣灌注失衡，肺功能受損(4)消化道：喪失舌頭乳突、食道狹窄、膽道狹窄(5)泌尿系統：尿道狹窄，腎絲球腎炎，腎小管壞死，慢性腎衰竭。

長期追蹤：

某些病人會有乾眼症需要長期使用人工淚液，因鼻淚管阻塞，眼瞼沾黏等需要接受眼科手術；某些病人皮膚須長期的防曬；某些病人患阻塞性肺病或肺功能不全需長期使用氧氣或呼吸器，此類有持續陣發性哮喘的病人可嘗試使用吸入性類固醇或氣管擴張劑合併物理治療(如姿勢引流)來獲得改善；某些病人可能在往後漸漸產生腎衰竭的狀況，建議病人接受腎臟功能的監測。因此病人就算度過難關存活，我們仍不可掉以輕心，仍需要多重器官的團隊治療，預防及治療併發症相關的疾病。

參考文獻：

1. Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. Milton H Nirken, MD. www.Uptodate.com, 2008
2. Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis. J Burn Care Res 27 : 26-33, 2006
3. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. Journal of Dermatology 33 : 616-22, 2006
4. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. Intensive Care Med 23 : 1237-44, 1997
5. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. J Microbiol Immunol Infect 37 : 366-70, 2004



Symbicort

維持和緩解雙效療法

1. 更有效地降低氣喘的惡化
2. 有效減少緩解藥物的使用
3. 改善氣喘的控制

吸必擴®都保®定量粉狀吸入劑 160/4.5 mcg/dose (吸入用粉末劑)
Symbicort®Turbuhaler® 160/4.5 mcg/dose (Budesonide/formoterol)
衛署藥輸字第023265號 北市衛藥廣字第96100141號 使用前請詳閱藥品仿單

AstraZeneca
life inspiring ideas

台北市敦化南路二段207號21樓
TEL: 02 2378 2390 FAX: 02 2377 0914
<http://www.astrazeneca.com.tw>
AZT-SYMB-07067 (Sep 27th, 2007)

Symbicort[®]
budesonide/formoterol

感染與免疫之相互關係 --- 一篇網路流傳文章的省思

邱貞嘉 醫師

美國 NIH 傳染病研究所

感染症可說是人類最古老的疾病之一。聖經中舊約人物約伯被神試煉，以致頭頂生瘡，腳底流膿。以今日醫學的眼光來看，就是金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 造成的皮膚感染。若再進一步深究何以約伯的皮膚感染如此廣泛影響全身甚至有可能致死，根本原因在於約伯可能患有免疫缺陷，也就是大家所熟知的 Job Syndrome (Hyper IgE syndrome)。

在臨床上，每當病人患有某些特定感染疾病時，醫生需要進一步探查病人是否有免疫缺陷。正常情況下，大多數的病人可藉由自身的免疫系統對抗疾病。正常人皮膚輕微裂傷，只需局部清潔，以酒精或優碘消毒既可逐漸癒合。若病人反覆感染且不易癒合則需檢查病人是否患有上述之 Job Syndrome。反之，感冒時只要多休息，自然慢慢恢復，藥物扮演的角色有限。但在癌症或移植病人，小感冒即足以致命。因此類病人無法產生足夠之免疫力。

除了病人本身的免疫力，感染原的毒性也會影響感染的嚴重性。以流行性感冒病毒為例，若遇上 1918 年西班牙型感冒病毒，因此病毒株本身之毒性特強，即使病人抵抗力正常，也可能造成嚴重甚至死的感染。病毒本身的毒性造成了全球 5000 萬人死亡的恐怖大流行。

由上述幾個實例可知，感染與免疫實在是息息相關，密不可分。感染病原的毒性與數量與病人本身免疫力的強弱，共同決定受感染病人的命運。以目前的網路上流傳，一位痛失愛女的母親為例：該名小女孩有發燒、咳嗽的症狀，求醫初期皆被認為是感冒，直至小女孩呼吸喘甚有發紺現象送至醫院，醫生告知為肺炎，病況急轉直下終至不治。父母家人悲痛自不可言喻，全家接受 X 光檢查以「確定」家人未受感染並接受「肺炎疫苗」注射以防止家人將來感染。作者後悔未曾讓小孩打

「肺炎疫苗」並殷勸大家都應施打「肺炎疫苗」。

一個小孩因感染不治，不僅是家人無法承受之痛，在 21 世紀，醫療進步的台灣似乎頗為不可思議，然而就感染與免疫的觀點，筆者願提出以下幾點做為思考的方向。

- (1) 究竟這個小女孩的致病菌是什麼？她有肺炎，但造成肺炎的致病菌究竟是肺炎雙球菌，嗜血桿菌，革蘭氏陰性菌或腺病毒，上述幾個例子都有可能造成類似之嚴重肺炎，如何確定「打肺炎疫苗可預防此一悲劇」？
- (2) 假設這個病人真的是肺炎雙球菌感染，以目前美國的數據顯示，施打肺炎球菌疫苗 (pneumococcal vaccine) 可有效減低嚴重侵入性疾病 (如菌血症) 之罹患率，但對「肺炎」本身的預防則未完全確認。再者，少數毒性極強之肺炎雙球菌在 B- 淋巴球免疫不全之病人極易造成致死感染。在上述不幸案例中並不清楚患者本身免疫機能。
- (3) 「全家注射」以預防感染並勸告大家都施打「肺炎疫苗」？目前有二種肺炎球菌疫苗，其中一種蛋白質結合型適用於 2 歲以下幼兒，(限於篇幅不加詳述原因)，另一種多醣型免疫保護效力不佳，需重覆施打。以醫學的立場而言毫無理由要「全民接受」「肺炎疫苗」！

舉此例子並不是要大家「不要」打疫苗，而是應該從感染與免疫整體的觀點來考量每一種疫苗的必要性及利弊得失。以「實証醫學」(evidence based medicine) 為依據來做判斷。而當藥商轉寄文章時，身為醫生的我們應判讀其中資料是否足以支持做臨床上如此使用的依據。需知大部份歐洲國家對除 DPT 及 polio 之外的疫苗，都抱持懷疑的態度，做為先進國家一員的台灣，實在需要用更理性及科學的作法以提供適合病人的醫療。

幾丁質與過敏

傅令嫻 醫師

台中榮民總醫院 小兒腎臟免疫科

幾丁質物質是產量僅次於纖維素的第二大產量的天然聚合物，是寄生蟲、真菌的細胞壁和節肢動物的外骨骼裡的主要組成部分。此物質毒性低，具有生物活性(降膽固醇、降血脂，降血壓，增加免疫功能)、成膜性、成膠性、在酸性溶液帶正電(抗菌、吸附、止血)。故可當做傷口敷料、貼布、手術縫合線、抗菌防臭布料、保健食品、減肥食品、固定化酵素擔體、化妝品、做果汁澄清劑、水果保鮮劑、廢水處理劑等。

哺乳動物身上沒有幾丁質成份，但卻具有七種以上的幾丁質酶。人類幾丁質酶有：chitotriosidase I (CHIT1)、及 acidic mammalian chitinase (AMC)，chitinase-3-like proteins 3 and 4...等，以抵禦含幾丁質之病原入侵。近年來，也發現幾丁質/幾丁質酶在過敏氣喘方面，可能扮演某些角色。

2004年6月耶魯大學團隊在Science雜誌發表Th2免疫途徑會刺激AMC堆積於實驗鼠氣管與肺部，加重了氣喘的發炎反應。而以抗體中和AMC活性後，可降低該動物模式的氣喘發炎反應。氣喘病人BALF(氣管-肺泡沖洗液)中之幾丁質酶含量遠高於正常對照組[1]。

這篇文章很得重視。當期Science[2]，及同年9月之新英格蘭醫學雜誌[3]，皆曾以專文評介。然後呢？

一、基因研究方面：

1. 發現人類若有幾丁質酶基因突變，則造成其分解幾丁質活性下降，幾丁質在身體組織堆積。
2. AMC多態性(polymorphism)中之某些基因型，的確與人類氣喘病高度相關[4]。

二、幾丁質對免疫反應的影響：目前尚未定論。

1. 慢性鼻炎病人之鼻息肉標本中，黏膜中之AMC mRNA表現確實顯著增加。
2. 老鼠實驗顯示：口服或鼻滴幾丁質可降低氣喘之發

炎反應。主要機轉是幾丁質能將免疫反應導向Th1途徑。

3. 後來也發現，分子大小適中，能被巨噬細胞吞食的幾丁質，才能產生此效果。水溶性或過大的幾丁質聚合物則無此功能。
4. 但是，Reese等人於2007年Nature發表利用蛔蟲叮咬的小鼠，將幾丁質曝露於環境中，觀察其肺部反應。結果發現小鼠會以同樣Th2免疫途徑對付侵入的幾丁質----嗜紅、嗜鹼細胞浸潤；IL-4、IL-13表現增加。此種過敏反應在AMC過度表現的小鼠身上不會發生。若在小鼠曝露於幾丁質前，先補充AMC，也有保護作用[5]。這篇文章顯示：
 - A. 呼應一之2的發現。
 - B. 幾丁質也是可能的過敏原。

結語：

1. 由幾丁質的研究，讓我們見識到環境與身體免疫間複雜而有趣的互動。幾丁質在哺乳動物有可能導引Th1；也有可能導引Th2反應。這其中的調控，非常值得研究。
2. 除大量存在於自然環境中，幾丁質也已廣泛運用在生醫領域。如：牙科、外科材料，敷料，及美容用品。幾丁質的致敏性，也成為臨床醫師的一項考慮。

參考文獻

1. Zhou Z, et al. Science 304 : 1678-82, 2004
2. Couzin J. Science 304 : 1577, 2004
3. Willis-Karp M, Caprt CL. New Eng J Med 351 : 1455-7, 2004
4. Bierbaum S, et al. Am J Respir Crit Care Med 172 (12) : 1505-9, 2005 Dec 15
5. Reese TA, et al. Nature 447(7140) : 92-6, 2007

治療性血漿分離術在臨床上之應用

林明仁 醫師

秀傳紀念醫院 小兒科

先報告三位急性發作，臨床確定的 SLE 合併血小板減少症案例，在使用大劑量類固醇後病情仍持續惡化，在使用血漿分離術(plasmapheresis, PP)或雙重過濾血漿分離療法(double filtration, DF)後，血小板減少皆能顯著改善。治療以每兩天一次，連續 5 次為一個療程。個案 1 為急性血尿合併 2 天後抽筋之 10 歲女性，其血小板減少(platelet count: 12000/mm³) 在類皮質激素及靜脈注射(iv) 伽瑪球蛋白皆不反應時，經 3 次治療後(PP 後第 4 天)開始出現些許血小板改善，PP 後第 5 天血小板減少皆能顯著改善。個案 2 為 15 歲女性，起初是牙齦出血，茶色尿液，視網膜及顱內出血，血小板減少(platelet count: 8000/mm³)，當類固醇療法成效不佳時，血漿分離療法(plasmapheresis, PP) 3 天後開始出現血小板上升，4 次 PP 後，血小板減少皆能顯著改善幾乎恢復至正常。個案 3 為 12 歲女性，有五年 SLE 病史。她有第四型的增生性狼瘡腎炎合併嚴重溶血貧血症(hemoglobin 7.4gm/dl)，起初是月經出血，當類固醇療法及靜脈注射(iv) 伽瑪球蛋白成效不佳時，血漿分離療法(plasmapheresis, PP) 6 天後仍然出現血色素無法上升，在 DFPP(雙重血漿分離術) 4 次後，血色素減少皆能顯著改善幾乎恢復至正常。鑑於 PP 治療與血小板減少改善之時間關連性，可以肯定 PP 在此類對類固醇療法成效不佳之急性發作之自體免疫性血小板低下(autoimmune thrombocytopenia, AT)病人之確實療效。

現今類固醇療法仍是 AT 急性發作之首選治療，尤其是類固醇脈衝治療(IVMP) 3 至 7 天更是現今治療之主流。當 IVMP 無效時則有各種免疫療法之零星報告。靜脈注射免疫球蛋白也常被使用但是並不是所有的報告都有效果。此種 AT 急性發作，雖然沒有大規模隨機研究證實血漿分離療法(plasmapheresis,

PP)之成效，但有數個控制性研究支持，AT 在 PP 後，血小板減少皆能顯著改善。本文三例分別在第 8 天(個案 1 和 2)及第 18 天(個案 3)開始有改善，在 3 週及 5 週後病情穩定。唯確定療程仍有待大規模研究加以證實之。雖然本文 2 例個案在 3 天 IVMP 無效下，迅速使用 PP，得以改善病情。唯個案三非早期性紅斑性狼瘡(五年第四型的狼瘡腎炎)，故血漿分離療法(plasmapheresis, PP) 6 天後仍然出現血色素無法上升，需在 DF(雙重血漿分離術)才能恢復，因此，如何在更早期併用各種免疫療法恐仍是日後研究之重要議題。

治療性血漿分離術(Therapeutic plasma exchange)：

移除病人血液中之致病物質至某一程度後，可能可改善病人的病程或症狀？通常交換以 1 至 1.5 個血漿體積，或每次以 40ml/kg 血漿為準以彰顯其最大效益。Therapeutic Plasmapheresis: 分為 **1. Plasma exchange. 2. Double filtration plasmapheresis. 3. Plasma perfusion**

Plasmapheresis (PP)

血漿置換是另一種形式的療法，將血液中血球與血漿分離，以移除血漿中可能的致病物質，再以新鮮冷凍血漿，替代病人所移除的血漿。其特性為：**1. 分子量夠大. 2. 半衰期夠長. 3. 具急性毒性**。血漿置換可用於：在嚴重的肝臟疾病，膠原病，自身免疫性疾病等。

Double filtration(DF)

在 DF(雙重血漿分離術)，先經過第一個過濾器分離血球與血漿，回收血球至體內，並把血漿送到第二

個過濾器，並清除其中的血脂蛋白、免疫複合體、自由基及 B2 型微球蛋白等有害成分，治療動脈的粥樣瘤及硬化，預防心血管疾病的發生，再把乾淨的血漿回收至體內。利用兩個人工腎臟，減少移除的血漿量。

可能的治療機轉

血漿移除 [移除血漿中可能的致病因子]

1. Antibodies: Anti-GBM Ab disease; MG
2. Immune complex: SLE
3. Cryoglobulin: Cryoglobulinemia
4. Myeloma protein: Myeloma nephropathy
5. Endotoxin, cytokine: Sepsis
6. Cholesterol, LDL-c: Familial hypercholesterolemia

血漿輸注

1. 補充血中缺乏之因子:

Anti-thrombotic or fibrinolytic factor: HUS/TTP

2. 免疫調控 (Immunomodulation):

Removal of complement products: SLE

Effect of immune regulation: Transplantation

血漿補充量

1. 視血漿移除量多寡
2. Plasma exchange
 $\text{移除 } 60\text{kg} \times 5\% = 3000\text{cc 血漿}$
 24U FFP
3. Double filtration plasmapheresis 移除量
 $\text{血漿量} \times 10\% = 300\text{cc}$
 Albumin 25% 50cc 1 bottle
 N/S 250cc

治療療程

1. 急性病程，症狀嚴重危急：
 - 通常每天或隔日治療 5 次
 - 需合併使用免疫調節劑，以維持療效
2. 慢性病程：
 - 有症狀才作治療
 - 隔天治療 1-2 週，然後每週 1-2 次治療數週
3. 合併使用 IVIG 須待 PP 後給予，以免血漿置換術時遭移除

健保給付之適應症

神經科	重症肌無力 (M.G) 急性發炎性脫髓鞘神經炎 (AIDP)
血液科	血栓性血小板減少性紫斑 (TTP/HUS) 巨球蛋白血症 多發性骨髓瘤
免疫風濕科	紅斑性狼瘡併中樞神經侵犯
腎臟科	古巴斯德症候群 (Goodpasture) 快速進行性腎絲球腎炎 (RPGN)
其他經專案申請者	CIDP, Hepatic failure, Familial hypercholesterolemia, etc

併發症

- 冷凍血漿常使用 Citrate 作為抗凝劑所引起的 hypocalcemia。
- 替換與流體耗盡凝血因子、蛋白質，或電解質。
- 感染：肝炎，CMV, HTLV-III)。
- 過敏反應導致 anaphylaxis。
- 抗凝劑出血。
- 引發凝固、補體、fibrinolytic cascade, 並且/或者族聚的活化作用。
- 可變的不平衡狀態 (代謝性鹼中毒：Citrate 所引起)。
- 有血管通入的問題 (血胸、氣胸、後腹腔出血)。

結論

最佳的狼瘡引起自體免疫血小板減少症 (autoimmune-induced thrombocytopenia, AT) 治療，包括：快速的急性期誘導治療至緩解、最低劑量的維持治療避免復發，以及儘量減少治療藥物的副作用。在現今治療的主流 (類固醇加上 IVIG 治療) 下，仍有部分的病人治療效果不好，也許接受透析治療包括 PP 及/或 DF，會比接受大劑量的類固醇或自體免疫壓制藥物有更好的恢復率。在維持期使用較安全的自體免疫壓制藥物，如 chloroquine 和低劑量的類固醇也許是一個好的選擇。除了上述治療之外，狼瘡病人更應該嚴格控制血壓、血糖以及血脂肪等危險因子，與醫師密切合作，如此才能達到治療的最大效果。