



學會通訊

台灣兒童過敏氣喘及免疫學會

印刷品

Vol.9 No.2 June, 2008

本期要目

學術專欄

免疫功能不足或缺損的探討 (Review of immuno-compromised system)	2
我站在氣喘保健的第一線	8
兒童異位性皮膚炎治療的最新趨勢： PRACTALL 共識報告	9
兒童氣喘之診斷與治療： 最新國際指引(PRACTALL, 2008)	13
反覆性瀰漫性分枝桿菌感染在一個 Interferon gamma pathway defect 的病人：病例報告	14
胎兒時期致敏化可能性之探討	16
自體抗體的臨床意義	18
以網路互動為基礎的遠端偵測系統— 改善兒童氣喘的一種選擇	19
氣喘控制測驗—台灣孩童經驗	20
嗜酸性食道炎	22
解開古老的免疫缺陷疾病 Job's syndrome 之謎	23

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>

會訊徵稿：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. 醫學會於 7 月 12 日，於高雄福華大飯店 7 樓鳳凰廳，舉行『幼年型類風濕性關節炎治療新進展』研討會。
2. 高雄長庚醫院兒童內科部 7 月 12、13 日，於車城六福莊飯店會議室舉行『南區兒童肺炎鏈球菌預防』研討會。
3. 成大醫院小兒部 7 月 19 日，於成大醫學院第三講堂舉『二十週年成果發表會』。
4. 學會『北區臨床病例』討論會 97 年 7 月 20 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。
5. 中華民國免疫學會 8 月 2、3 日，於嘉義名都觀光度假大飯店，舉行『中南區胸腔免疫聯合』討論會。
6. 學會與中華民國免疫學會 10 月 17 - 20 日，於台大國際會議廳舉行 FIMSA 國際學術研討會及會員大會。

B、國際上即將舉行有關過敏氣喘免疫之學術活動：

1. 22nd Congress of the European Rhinologic Society and the 27th International Symposium of Infection & Allergy of the Nose, June 15, 2008 - June 20, 2008. Heraklion Greece. a.papavassiliou@frei.gr
2. Glucocorticoids & Mood: Clinical Manifestations, Risk Factors & Molecular Mechanisms, June 20, 2008 - June 21, 2008. San Diego United States. ocme@ucsd.edu
3. 9th Iranian Congress of Immunology and Allergy. June 28, 2008 - June 30, 2008. Tehran Iran, Islamic Republic of. info@isiairan.net
4. XXXII Annual Congress of the Argentinean Association of Allergy & Clinical Immunology - Interasma Regional Chapter. August 14, 2008 - August 16, 2008. Buenos Aires Argentina. aaei@speedy.com.ar

學術專欄

免疫功能不足或缺損的探討 (Review of immuno-compromised system)

陳德星 醫師¹ 王啓忠 醫師¹ 劉信弘 醫師¹
吳彥葶 醫師¹ 黃文雄 醫師²

基督教門諾會醫院 ¹家醫科 ²小兒科

序言

在臨床上我們常常見到一些病人，時常生病，呼吸道及腸胃道的不斷感染，有一位四歲女孩子，一年內有50次上呼吸道感染，365天內有250天服用藥物，抗生素幾乎長年不斷，並且每次感染都拖很久才復原，這種反復性的感染，是與免疫系統或過敏有相關聯。在免疫這方面的了解、研究及治療，這廿年來逐漸進步許多。

免疫系統(Immune system)主要的目的是保護及預防我們身體免於外來細菌、濾過性病毒、黴菌、原蟲類(protozoa)、及非複製性病菌(nonreplicant agents)的侵襲，因此若沒有免疫系統存在的話，我們會常遭受感染而致病。免疫缺乏症大分可分為遺傳初級性(inherited primary)，及後天次級性(acquired secondary)缺乏(如愛滋病)二類^(1, 2)。

歷史沿革

1952年Dr. Bruton 報告第一例性遺傳球蛋白缺乏症(X-linked agammaglobulinemia)以來，至今有150種初級免疫缺乏症(primary immunodeficiency)被描述報告出來，而在1960年時初級免疫缺乏症被分為五大類^(2, 3)，那即是：

- (1) 體液性免疫缺乏症(humoral immunodeficiency)，
- (2) 細胞性免疫缺乏症(cellular immunodeficiency)，
- (3) 合併性免疫缺乏症(combined immunodeficiency)，
- (4) 噬菌功能缺乏症(phagocytic defects)，及
- (5) 補體防禦素缺乏症(complement deficiency)。

臨床特徵

免疫系統缺陷時的特徵是，臨床上病人感染的機會較頻繁，同時也較嚴重並且需要較長的時間恢復，感染的細菌也比一般感染不同，主要是感染不常見的微生物為主(opportunistic microorganisms)，常伴有不預期或較嚴重的合併症，並且此常感染會重覆發生，使病人常少有安寧的時日⁽⁴⁾。在嬰兒期若有成長遲緩(failure to thrive)、長期咳嗽、持續性念珠菌感染(persistent candidiasis)及絕對淋巴球數(absolute lymphocyte count)低於 $2,000/\text{mm}^3$ 時，則須懷疑免疫系統缺陷了^(2, 4)。

在臨床上，時常感染非複製性病菌(如分枝桿菌 *mycobacteria* 或沙門桿菌 *salmonella*)的話，可能是細胞性免疫缺乏致之；若常常感染嚴重泡疹病毒(*herpesvirus*)的話，可能是天然滅病細胞功能不良(natural killer cell dysfunction)；假使常常感染奈瑟氏菌(*Neisserial infection*)的話，可能與末端補體防禦素缺乏(terminal complement component deficiency)有關；若嬰兒或孩童感染 *Pneumocystis carinii*，可能是細胞免疫功能不良(cellular immune dysfunction)，其中包括高IgM 症候群(hyper-IgM syndrome)或重度合併性免疫缺乏症(severe combined immunodeficiency SCD)；若皮膚或深部膿腫(deep-seated abscess)是由陽性觸酶細菌(catalase-positive organism 如金黃色葡萄球菌)感染的話，則可懷疑噬菌功能缺乏症—譬如慢性肉芽瘤病(chronic granulomatous disease CGD)⁽²⁾。

免疫系統缺乏症

人體的免疫系統功能的主導是來自四個主要成份

(major components)^(1,2,5)，那就是 B- 細胞、T- 細胞、白血球、及補體(complement)，缺乏時會有下列情況^(3,4,6,7)：

1. B- 細胞居間免疫系統(B-cell mediated immunity)，是屬於體液免疫(humoral immunity)，此免疫缺乏症(B-cell mediated immunodeficiency)，約佔 50% 之病例。其中包括最常見的選擇性 IgA 缺乏症(selective IgA deficiency hypogammaglobulinemia)、嬰兒暫時性球蛋白缺乏症(transient hypogammaglobulinemia of infancy (THGI)、及次綱球蛋白缺乏症(IgG subclass deficiency)等。
2. T- 細胞居間免疫系統((T-cell mediated immunity)，是屬於細胞免疫(cellular immunity)，此免疫缺乏症(T-cell mediated immunodeficiency)約佔 10% 之病例⁽²⁾。
3. B- 細胞與 T- 細胞合併的缺乏症 (combined immunodeficiency)，約佔 20% 之病例。諸如重度合併性免疫缺乏症(severe combined immunodeficiency SCID)。
4. 白血球殺菌能力系統(Phagocytosis)，此缺乏症約佔 20% 之病例。其中如慢性肉芽腫病(chronic granulomatous disease CGD)、白血球黏著功能缺乏症(Leukocytes adhesion defect LAD)、及高 IgE 症候群(hyper IgE syndrome)^(5, 6)。
5. 補體防禦素系統(complement system)，此缺乏症佔率是低於 1-2%^(4, 5)，分為傳統途徑、主軸途徑及替代途徑三方面⁽⁵⁾。

B- 細胞免疫系統

血液中的免疫球蛋白，主要是由骨髓中漿細胞(plasma cell)產生 IgG, IgA, IgM, IgE 及 IgD；血中濃度佔率分別為 IgG 75%，IgA 15%，IgM 10%，IgD 0.2% 及 IgE 0.004%；IgG 是對付細菌侵犯的抗體，IgA 主要存在呼吸道及胃腸道，專司對抗呼吸道及胃腸道的感染，IgM 是抵抗病毒性的感染，而 IgE 是對付過敏性的抗體，IgD 是關乎盤尼西林的過敏⁽⁴⁾。

這五種抗體，只有 IgG 是可以經由經胎盤給嬰兒的，在胎兒 8 星期之久，就有母體來的 IgG，新生兒在出生時，由於母親來的 IgG 抗體值是與母親抗體相等或 5-10% 高於母親⁽⁴⁾，如此才有足夠的 IgG 抗體用來作耐熱性的調理素(heat-stable opsonin)來對付革蘭氏陽性 G(+)細菌的感染⁽⁴⁾。

而 IgG 有四個次綱(subclass)— IgG1(70%)、IgG2(20%)、IgG3(7%)及 IgG4(3%)，其中 IgG1 及 IgG3 是對蛋白質抗原(vaccine)產生抗體，IgG2 及 IgG4 的功能是對細菌的囊狀多糖類(capsular polysaccharide)產生抗體，但新生兒生下時 IgG2 較低，又加上新生兒不能馬上產生此抗體，因而容易感染流行性感嗜血桿菌(*Hemophilus influenzae*)及肺炎球菌(*S. pneumoniae*)，這些感染較頻繁、較嚴重及較持續⁽⁸⁾；一般 IgG2 在產後二年間逐漸產生抗體，直到五歲才達到成人的正常值^(4, 9)。

由於新生兒沒有母體來的 IgM，加上本身產量很少又緩慢，在一歲時只有大人的 75% 而已，因此這種耐熱性的調理素(heat-stable opsonin)IgM 抗體很低，容易遭受陰性格蘭氏 G(-)細菌的感染。當在此感染之際，IgM 會提高起來，當 IgM 值高時，表示有子宮內或產後早期感染，值得謹慎檢查感染來源。因此 IgM 在新生兒時血清值高時可作感染的指標。

IgA 主要分佈於眼淚、唾液、胃腸及呼吸道黏膜上，它的主要功能是抵抗局部病菌感染。IgA 低值時，容易有腸胃(瀉肚)及呼吸道的感染^(1, 2, 5)。在一歲時其值只有大人的 20% 而已，直到青少年才達到成人值⁽⁴⁾。

IgD 與 IgM 相似，其功能是 B- 淋巴球上抗原受體(a membrane-bound antigen receptor on the surface of B lymphocyte)，在對盤尼西林過敏時 IgD 會上昇^(4, 5)。

IgE 是主司過敏居間反應及對寄生蟲細胞毒素(cytotoxicity)的反應。主要分佈在呼吸道及腸胃道上的淋巴組織中，在扁桃腺及腺樣組織(adenoid)中濃度最高，它的半衰期(half life)在血液中是 2-3 日，而在皮膚卻是 14 天⁽¹⁰⁾。

T- 細胞免疫系統

主要是控制濾過性病毒及黴菌的感染，以及提供助理功能(helper function)來幫助 B- 細胞有效地產生抗體。當巨噬細胞(macrophage)或樹狀突細胞(dendritic cells)開始攻擊病原(pathogen)時，它會使外來的病原(抗原)退化(degrade)，然後呈現在 T-cells 的細胞表面上(cell-surface)；這會引發 T- 細胞及 B- 細胞分泌 cytokines 而使 B- 細胞成熟。因此 T- 細胞缺陷(defect)時，可能在臨床上有合併 T- 細胞及 B- 細胞缺陷，而感染細菌性的敗血症。那麼 T- 細胞缺陷時最常

見的細菌感染是什麼呢？主要是侵襲性不平常的病原體(aggressive opportunistic pathogens)，例如濾過性病毒(virus)及黴菌(fungus)等；下面就是一般臨床上不平常見的感染^(4, 10)：

1) 濾過性病毒：*Cytomegalovirus*(CMV)、*Epstein-Bar virus*(EBV)、嚴重水痘(severe varicella)、及慢性呼吸道及胃腸道病毒感染(chronic infection with respiratory & intestinal viruses)。

2) 黴菌：念株菌屬(*Candida*)及

3) 原蟲類(Protozoa)：*Pneumocystis carinii*

T-細胞免疫系統缺陷時常見的病症，主要是表現在常發性的鼻腔及肺部的感染(sinopulmonary infections)及敗血症，最常見的細菌是有：

1) 包膜性的細菌(encapsulated)感染：鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌及流行性感嗜血桿菌。

2) 同時也容易感染腸道病毒(*Enteroviruses*)，而引發慢性病毒腦膜炎，以及嚴重慢性賈第鞭毛蟲病(*Giardiasis*)。

噬菌功能(phagocytosis)

一般噬菌功能缺陷症的病人，臨床上，從輕微的皮膚感染到嚴重的致命全身敗血症都有可能發生的。

噬菌功能缺陷(phagocytic or granulocytic defects)時最常見的細菌是什麼？主要是葡萄球菌，因此種細菌是由噬菌功能(phagocytosis)及顆粒白血球(granulocytes)之 superoxide-mediated killing 來撲滅的；其他革蘭氏陰性 G(-)感染中，以綠膿桿菌(*Pseudomonas*)常見，噬菌功能缺陷的病人，甚至對黴菌及原蟲類感染(protozoal infection)，都可能引發到嚴重全身性的感染，尤其對黴菌中的塵狀菌(*Aspergillus*)、念株菌(*Candida*)及土壤絲菌(*Nocardia*)的感染，常一發不可收拾的；但噬菌功能缺陷對濾過性病毒的防衛能力卻沒有問題⁽¹⁰⁾。

假若嗜中性的白血球(neutrophile)持續性的高值，而臨床上又沒有感染病灶存在的話，則要懷疑是白血球黏著功能缺乏症(leukocyte adhesion deficiency LAD)存在⁽¹⁾，若臨床上臍帶延遲脫離(超過30天)，時常感染肺炎、瀉肚、口腔黴菌性鵝口瘡，而在流動細胞計數法(flow cytometry)上 CD11a 及 CD11b markers for leukocyte adhesion molecule 缺乏時，可診斷為此症⁽⁶⁾。

補體防禦素系統

至於補體防禦素缺陷(complements defect)時最常見的感染又是什麼呢？

先要了解補體防禦系統(complement system)(參附圖)，可分為

1) 傳統途徑，包含 C1 qrs、C4；及 C2；此系統在缺補體防禦素缺陷時，常伴有紅斑性狼瘡(lupus)及風溼關節疾病。

2) 主軸途徑(pivotal pathway)——包括 C3，及末端的 C5-9 補體防禦素；其中 C3 補體防禦素缺陷時，雖然少見，但早期發病時，容易常犯革蘭氏陽性 G(+)及包膜性細菌感染(encapsulated bacterial infection)，這包括肺炎球菌(*S. pneumoniae*)及流行性感嗜血桿菌(*Hemophilus influenzae*)，有些 C3 補體防禦素缺乏病患，會有全身性紅斑性狼瘡(SLE)的臨床症狀；而在末端中的任何 C5, C6, C7, C8 及 C9 補體防禦素缺乏時，會較容易感染奈瑟氏菌(*Neisseria*)，腦膜炎雙球菌的腦膜炎(meningococcal meningitis)及敗血症，以及侵略性淋病(invasive gonococcal disease)^(4,5)。

3) 替代的途徑(alternate pathway)——包括 C3b、B 及 D 的補體防禦素。若補體防禦素缺乏時，也會常見侵略性淋病。新生兒的 C3b(heat-labile)較低，因此致使白血球對一些細菌的噬菌功能不良。

若有先天遺傳性補體防禦系統缺陷時，會有四種臨床特徵：(1)過度或過份的感染；(2)風溼關節症狀；(3)溶血性貧血；(4)血管性水腫(angioedema)⁽⁵⁾。

臨床上如何辨識

在臨床上如何辨識病人是否有抗體缺乏症呢？這是臨床醫師常常面對的問題，一般正常的小孩在 2-3 歲以前，每年約可能有 6-8 次中耳炎，及 2 次胃腸炎，在 10 歲以前，每年約有 6-8 次的呼吸道的感染；而一般健康的孩子，面對這些感染時，身體會有所反應及並且處理得很好，反之對此感染會較嚴重，並且對疾病的反應及處理不佳者的病人，就可懷疑是否抗體缺乏症了，這群抗體缺乏症的病人感染後，不但會持續較一般人久些，並且好了以後，會常再犯，這些小兒科病人大部份在體重、身高及發育也常較緩慢(failure to thrive)，至於那些孩子成長正常，對疾病反應也正常，但疾病卻常常再發的話，可能是過敏居多，其次

才是抗體缺乏症引起的^(4,11)。

由母體經胎盤來的抗體(IgG)，它的半衰期是 21-23 天^(4,5,10)，因此可以保護嬰兒在生下 3-6 個月內少有感染，超過這個時期，由母親來的抗體逐漸低落，因此在六個月後，血中外來抗體幾乎不存在⁽⁵⁾，這時有抗體缺乏症的病人，生病就開始出現了，尤其在一歲內的嬰孩，皮膚常出現慢性皮疹，同時伴有先天性發育異常，例如臉部、骨骼、心臟、胃腸之不正常、或頭髮色素不均勻，就可能是抗體缺乏的表徵^(5,12)。

Dr. Hollander⁽⁴⁾ 指出在下列情況中可以懷疑免疫系統出現紅燈：

1. 一年內有六次以上中耳炎感染
2. 一年內有二次嚴重的鼻竇炎
3. 連續超過二個月必須要使用抗生素，又效果不佳。
4. 一年內有二次以上嚴重的肺炎
5. 嬰兒的成長緩慢卻又不正常 (failure to thrive)。
6. 重覆性皮膚深層或器官膿瘡感染 (recurrent deep skin or organ abscesses)。
7. 兒童大於一歲以後，有持續性的口腔黴菌性鵝口瘡，或皮膚黴菌感染。
8. 常需要靜脈注射抗生素來清除細菌感染。
9. 二次以上的深部器官感染，譬如細菌性腦膜炎、骨髓炎、蜂窩組織炎、或敗血症。
10. 家庭有初級性的免疫不全 (primary immunodeficiency) 的病史者。

至於感染侵犯部位，主要是呼吸道及腸胃道，而依病症的頻率來分的話，分別為慢性鼻竇炎、慢性氣管炎、慢性中耳炎、肺炎、慢性腸胃炎及異性皮膚炎^(6,11)。

臨床檢查

萬一臨床上懷疑抗體缺乏症時，到底要作那些檢查呢？

1. 所有病人都必須要作 CBC, ESR(血沈)，這包括白血球、白血球分類，及血小板；假若血沈是在正常值範圍內，則慢性的細菌性及黴菌感染機遇率較低^(1, 4, 10)。如果絕對嗜中性白血球值 (absolute neutrophil count) 正常的話，就可排除先天性或後天性嗜中性白血球減少症 (congenital or acquired neutropenia) 及白血球黏著功能缺乏症 (leukocyte adhesion defect)。一旦絕對淋巴球值 (absolute lymphocytes) 正常時，

則嚴重的 T- 細胞缺乏症 (severe T-cell defect) 較不可能⁽¹⁾。假若紅血球沒有 Howell-Jolly 則可排除先天性脾臟功能缺失症 (congenital asplenia)；血小板數值及形態都正常的話，則可排除 Wiskott-Aldrich syndrome⁽¹⁾。

2. 假若懷疑是抗體缺乏時，則檢驗定量免疫球蛋白 (immunoglobulins)— IgG, IgA, IgM 及 IgE，但必須與年紀的正常值來校正，很多人只用大人值來比較，則恐會失之千里。
3. 若抗體正常的話，下一步則檢驗 IgG 的亞綱 (subclass)，IgG₂ 缺乏症常有 encapsulated bacteria 感染，例如流行性感嗜血桿菌、肺炎球菌等感染。
4. 同時檢驗白喉、破傷風，流行性感嗜血桿菌的抗體濃度 (titer)，若濃度較低的話，則考慮給予加強注射，在 2-3 星期後，再測抗體濃度，若濃度提高很大的話，表示 B- 細胞免疫 (immunity) 沒有問題。

假如臨床上有泛抗體缺乏 (panhypogammaglobulinemia) 時，則需作 B 及 T- 細胞數的定量測試，當 T- 細胞數量正常，而沒法測試到 B 細胞的話，則可懷疑為性連鎖球蛋白缺乏症 (X-linked agammaglobulinemia)；當 B- 細胞及 T- 細胞的定量測試正常時，則可懷疑為嬰兒暫時性球蛋白缺乏症 (transient hypogammaglobulinemia THGI) 或 common variable immunodeficiency (CVID)；當 T- 細胞數減少，而 B- 細胞數正常或低值時，則可懷疑為嚴重的合併免疫缺乏症 (severe combined immunodeficiency SCID)；當 CD4 淋巴球低下時，則可懷疑為愛滋病 (human immunodeficiency HIV) 感染^(4,8,13)。

當 CBC、血球分類、球蛋白、及補體防禦素都在正常範圍內，病人仍常有不平常的細菌感染的話，則要考慮測試 T- 細胞及白血球殺菌能力系統功能的時刻了。

B- 細胞功能檢測

B- 細胞可產生 Ig, IgM 及 IgG 抗體，而 IgM 抗體可由血型的抗體來檢驗 (AB 血型除外，因它只有 AB 抗原而沒有抗體)；IgG 抗體檢測可由檢查白喉破傷風或流行性感嗜血桿菌、或肺炎球菌的血液中抗體濃度而知，若抗體濃度偏低，可以再打一次疫苗，經 2-3 星期再測抗體濃度，若抗體濃度升高，表示 B- 細胞功能正

常。若孩童或大人的IgG低於200-300 mg/dL(嬰兒低於100 mg/dL)，表示有IgG缺乏症^(2,5)。

T-細胞功能檢測

最經濟最有效檢驗T-細胞的功能是作念珠菌屬(*Candida*)皮膚測試，一般兒童六歲以上都曾經感染過念珠菌屬而產生抗體，因此臨床上可用0.1 ml 1:1,000的念珠菌屬浸質(*Candida extract*)作皮下測試，在24, 48及72小時有超過10mm以上的紅腫反應的話，表示T-cell功能正常；若是陰性反應的話，可以用1:100 0.1 ml來重測試，但在六歲以下兒童可以直接用濃度較高的1:100來測試。至於T細胞及T-細胞subpopulations可用流動細胞計數法(flow cytometry)來測CD2、CD3(mature T-cell)、CD4(mature T-helper cell)及CD8(mature cytotoxic T-cell)、CD11(leukocytes)及CD56(natural killer cell)。

若懷疑T-細胞免疫缺乏時，需要作胸部X-光，來看看胸腺的大小。

一般白血球中的淋巴球少於1,500 cells/mL³表示淋巴球不足(lymphopenia)，可懷疑T-細胞免疫缺乏症(cell immunity deficiency)^(1,4)。

白血球殺菌能力系統功能檢測

白血球殺菌能力功能，可以用NBT(nitroblue tetrazolium)來測試^(4,6,8,11,14)，最近用flow cytometry assessment of respiratory burst using rhodamine dye(respiratory burst assay)更準確；臨床上若有常發性葡萄球菌或革蘭氏陰性G(-)感染的話，可以懷疑有否白血球殺菌能力功能(phagocytosis)的疾病，例如慢性肉芽腫病(chronic granulomatous disease CGD)或白血球黏著功能缺乏症(leukocyte adhesion deficiency LAD)⁽⁶⁾。

補體防禦素系統功能檢測

最有效的篩檢是CH₅₀的測定(assay)，它可測知整個補體防禦素系統完整性，若有遺傳性缺陷的話，CH₅₀會很低的，另外可測C3及C4，若低C₄的話，可能是要懷疑遺傳性血管水腫(hereditary angioedema)。一般早期補體防禦體C1,C2,C3; factor 1 & factor H缺乏時，與自體免疫(autoimmune disease)有關，例如血管球性腎炎(glomerulonephritis)，紅斑性狼瘡(systemic lupus erythromatosus)、皮硬化症

(scleroderma)等疾病，而末端中的補體防禦素C5,C6,C7,C8缺乏時，易引常發性奈瑟菌屬感染(recurrent neisserial disease)⁽⁴⁾。

總之，一般臨床檢驗CBC、血球塗片、血小板、IgG、IgA、IgM、IgE、C1qrs、C₂、C₃、C₄、CH₅₀及總補體防禦素值(total complement level)可涵蓋90%免疫系統檢查的範圍。

綜合檢驗

下面是簡述實驗室檢查B-cell，T-cell，白血球殺菌能力系統，及白血球殺菌能力系統的檢驗^(1,2,5,10,14)：

B-cell 抗體缺乏

篩選(Screening tests)

測IgG, IgM, IgA血清濃度先存抗體(Preexisting Ab)如：德國麻疹、活性小兒麻痺病毒、破傷風、白喉同種凝集素(isoagglutinins)

後階(Advanced Tests)

測B cells (CD19 enumeration 細目)
對疫苗抗體的反應：如破傷風類毒素、非活性小兒麻痺病毒、及肺炎球菌側頸部X-光腺樣淋巴組織大小

T-cell 抗體缺乏篩選(Screening tests)

淋巴球數目及形態學
X-光上胸腺的大小
念珠菌屬、癬菌及破傷風的延緩皮測反應

後階(Advanced Tests)

T-cell 用戶(subset)：CD3, CD4, CD8, CD40, CD16
對mitogens、抗原、同種異體的細胞的增生反應
Cytokine的測定
HIV血清檢驗

白血球殺菌系統能力缺乏篩選(Screening tests)

白血球數、分類及形態
NBT測試或中性白血球氧化功能
Neutrophile oxidation activity)
IgE值

後階(Advanced Tests)

流動細胞測試(Flow cytometry)：CD18, CD15,
骨髓細胞過氧化物酶(myeloperoxidase)

Cytokine assay(interferon gamma)
骨髓組織檢查(biopsy)

補體防禦素系統缺乏篩選(Screening tests)

Total (CH50) activity, C3, C4 level

後階(Advanced Tests)

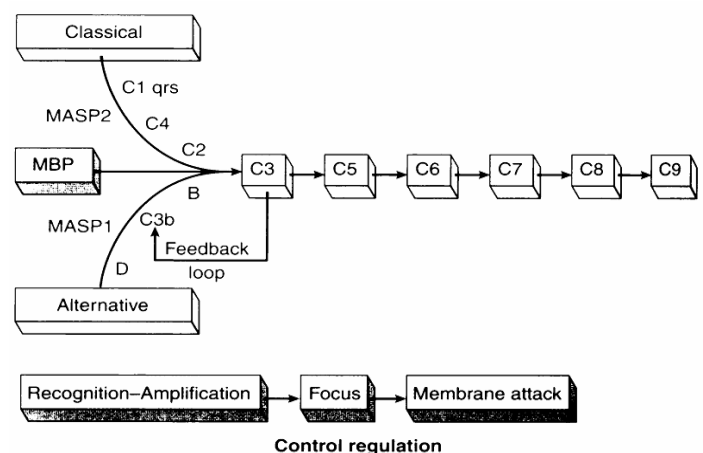
C2 ,C4, C5, C6 levels

調理素功能(opsonization)

Reference

1. Buckley RH: The immunologic System and Disorders. Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed., Philadelphia, Sander 681-90, 2004
2. Morimoto Y, Routes JM: Immunodeficiency Overview. Primary Care: Clinics in Office Practice 35(1) : 159-73, 2008
3. Stiehm RE. The four most common pediatric immunodeficiencies. Adv Exp Med Biol 601 : 15-26, 2007
4. Hollander GA, Fath A :Immunity, In: Polin R.A, Ditmar M.F. Pediatric Secrets 4th ed, Philadelphia, Elsevier Mosby 295-390, 2005
5. Fireman P: Primary Immunodeficiency Disease. Mosby Elsevier, Philadelphia 329-49, 2006
6. Verma S, Sharman PK, Sivanandan S, Rana N, et. All. Spectrum of Primary Immune Deficiency at Tertiary Care Hospital. Indian Journal of Pediatrics 75 : 53-8, 2008
7. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. Journal of Clinical Immunology 26 : 7-11, 2006
8. Hsueh KC, Chiu HH, Lin HC, Hsu CH, & Tsai FJ. Transient hypogammaglobulinemia of infancy presenting as Staphylococcus aureus sepsis with deep neck infection. J Microbiol Immunol infect 38(2) : 141-4, 2005
9. Atkinson AR, Roifman CM. Low Serum Immunoglobulin G₂ Levels in Infancy Can Be Transient. Pediatrics 120 : e543-e547, 2007

10. DeMera RS: Primary Immunodeficiencies, In Naguwa SM, Gershwin ME. Allergy and Immunity Secrets, Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia 211-24, 2001
11. Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altboum I, Stein M & Israel ZB. Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood—clinical outcome and in vitro immune response. BMC Family Practice 5 : 23-9, 2004
12. Yasuno T, Yamasaki A, Maeda Y, Fujiki A & Yagyu S. Atopic dermatitis and transient hypogammaglobulinemia of infancy improved simultaneously. Pediatrics international 49 : 406-8, 2007
13. Wang LJ, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Immunological and clinical features of pediatric patients with primary hypogammaglobulinemia in Taiwan. Asian Pacific Journal of Allergy and immunology 22 : 1-31, 2004
14. Wang HC, Whelan MA, McGeady SJ, Yousdf E. A 5-month-old boy with recurrent respiratory infections, failure to thrive, and borderline elevated sweat chloride levels. Allergy & Asthma Proceedings 27 : 285-8, 2006



錄自 : Fireman P: Complements cascade. Atlas of Allergies & Clinical Immunology 3rd edi., Mosley Elsevier 344, 2006.

我站在氣喘保健的第一線

王仁水 醫師

路加小兒科診所負責人

五月台南的週末傍晚，等紅燈的霎那間東寧路上紛飛起壯觀的木棉花種球，泌尿科的人驚嘆自然界的奇妙(棉絮般的種球隨風四盪地把種子藉力使力、優雅不費氣力傳宗接代)，兒童過敏科的人卻又另外擔心起隔天可能增加的門診氣喘病人。

印象中有三位氣喘病人最令我難忘：第一位是我的高中吳姓同學。台北的四季較南部稍分明，依稀記得總是在某些日子裡，吳同學會抱胸費力喘氣，甚至嚴重到需要家人請假帶回；吳同學長得秀氣，體態比其他同學圓潤，甜甜的臉蛋也比別人多冒出許多痘痘，斯文的談吐中隱約有著上氣不接下氣。不過在許多得時候她總可以與同學們一起參加合唱，雖然無法長短跑，但是好像游泳項目她還拿手。吳同學天資聰穎，後來似乎考上台大護理系。我自己的祖母與兄長中雖有人亦為氣喘病人，由於未曾親眼目睹他們發作的過程，因此一直到了大五上過臨床醫學，才恍然大悟吳同學其實一直深受氣喘之苦，在那個只有 relievers 沒什麼 controllers 的年代裡，吳同學想必吃了不少苦頭，吳同學母親的殷殷照護至今仍深刻烙印在我的記憶中。於此同時，台南一位婦產科名醫的公子卻是在新年年假期間，據說氣喘發作於日本家中，等度假回來的妹妹發現時已是氣絕多日，台灣的父母切盼獨子賦歸繼承衣鉢的希望落空，只得以其名開設一兒科診所聊表紀念。這又是個令人唏噓的氣喘病例。第二位揮之不去的氣喘病人，則是總醫師當總職時，來了一位十幾歲的男孩，氣喘如牛，在醫院沒有過去史，急診裡能用的藥都用了，最後還勞動值班主治醫師送至加護病房插管治療，隔天的 morning meeting 當然少不了一頓刮，還有 subspecialist 認為科裏的 training 不足，其實是自己學藝不精，以致於後來開業，一幅幅獲贈的“術德兼修”之類的匾額，不是被堆積在地下室，就是被棄置於陽台中，不太見得了天日。第三位午夜夢迴的氣喘病人，則是數年前的某個傍晚，一位經由鄰居介紹、搭計程車獨自前來的病人，聽說一下計程車即 fainting，由一位熱心路過行人攙扶一路問到

診所 location，路人代為填寫病歷，並告訴櫃台服務人員急性氣喘發作欲掛急診，只見頃間走進一位氣喘吁吁約百公斤中年女性，先請她坐下並開始問病史(此刻尚未得知她下計程車後曾 fainting)，聽診剛開始時病人隨即幾要癱倒，慌亂間我硬支撐著足足兩倍自己重量的病人同時給予 berotec inhalation，由於未完全知悉病人過去史，不敢冒然給予 bosmin 或 intubation，一面又叫了救護車送往醫學中心。幾天後該病人的鄰居帶小孩來看病，得知該位在急診檢回寶貴性命的女士並不 favor regular follow-up，心中著實為自己為她捏把冷汗。

數一數當兒科醫師的日子已屆二十年，竟然約莫占了芳齡的一半，我站在氣喘防治的第一線，常常戰戰兢兢：由一開始的血氣方剛，把自以為知道的一切衛教與治療諄諄告訴病人與家長，以為回去之後每個人的 compliance 都會很好，甚至對門診裡表現出 indifferent 的家長不假辭色，到後來聽從同事的規勸看開點，反正決定 outcome 的 factors 之一就是病人與家屬的 intention，just do our job！

今年以來，我有著小小的新憂鬱；其實自從發現台灣的醫師常常只是健保局隨時可以解聘的僱員開始，就容易落在哀傷中。健保局兩年前開始不分青紅皂白地砍 3S (serotide, symbicort, singulair)，到今年起莫名所以地核刪氣喘病人的第一線吸入型類固醇藥物 (for mild ~ moderate persistent asthma)，還放大回推，武功被廢了八成，還得提起精神申覆，結果被核退，理由是 117A 與 110A，覺得自己該寫的都寫了，該附的 data 都附了，難道真的是字跡太潦草，那另外附上的電腦病歷應該夠清楚吧？聽說同業有的人為此直接找上健保局審核小姐據理力爭，有人則是奮力當上審核委員以抵擋不當核刪；隻身獨撐又懶得費力的只能摸摸鼻子，一面找電腦公司的人來再花一筆錢改成完全電腦病歷，一面嗟嘆健保局人員不能體念年老體衰的醫師除了眼疾職傷還有 aging 導致的字跡潦草。有時，你還會聽到某其他科醫師批評病人落到你手中

早晚被收為氣喘照護(不明白病人看的兩種病其實有 correlation)，甚或發現成人 GI subspecialist 幫你的小病人納入氣喘照護；這時，你會懷疑健保局的能耐僅止於會用一個個的 index！

其實，當兒科氣喘醫師應該還是快樂的！總是一陣子之後，會有人輾轉地來找你，告訴你是多年前“被你治好”的某某人介紹來的，而常常你已經忘了那個某某人，只得傻笑以對；或是偶而地偶而，有家長告訴你，他的小孩最近作弱視檢查時，眼科醫師詢問了孩子的過敏性結膜炎眼藥與過敏診治醫師後，告訴做家長的已 made right choice，這時，你除了感念那位同業，也開始覺得，如果健保再核刪處方用藥，沒放大回推時就當義診感謝神，被放大回推時有氣力就申覆，沒體力呢，還是感謝神，因為芸芸眾生中可以當第一線氣喘防治醫師！

五月的台南東區，醉艷著垂垂的阿勃勒，宣告一季盛夏的開始，沿車掃落滿鋪的黃色花毯，心裡預祝我們的氣喘朋友們有一個蟬鳴般寧靜的暑假。

按：阿勃勒(波斯皂莢)，原產於錫蘭、印度的乾性森林，豆科、落葉大喬木、偶數一回羽狀複葉，小葉片長約 10-15 公分，花金黃色，總狀花序，成串垂下如宮燈，夏季 5-6 月間開花。莢果長條圓柱形，質硬，成熟時為黑褐色主要分布於熱帶、亞熱帶地區；在台灣所見全是引進栽培，但有部分種類已成歸化。常見栽培的黃槐與決明都是這個屬的植物。台南市的賞花路



段有東豐路、林森路、大學路、小東路。

Reference

1. 台南市政府文化觀光處網站
2. Ken 數位攝影天地 blog

兒童異位性皮膚炎治療的最新趨勢： PRACTALL 共識報告

魏希賢 醫師

吳克恭 主任

台北榮民總醫院 兒童醫學部過敏免疫科

基礎治療

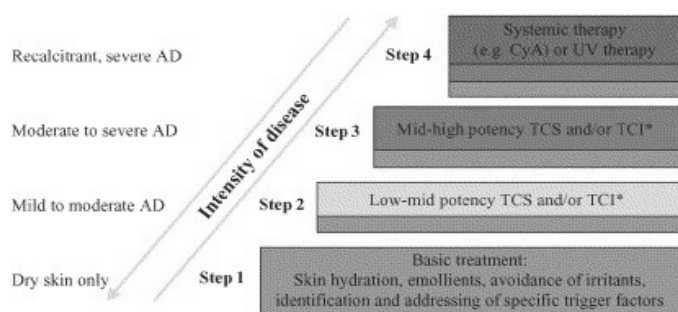
基礎治療應包括適當的皮膚照護、保濕以及使用潤膚劑(emollients)，並且避免接觸到異位性皮膚炎的誘發因子(如果找得到)，如羊毛、某些肥皂、特定食物等。盡量使皮膚不要接觸到水，如果要清潔皮膚，最好使用溫開水，並且使用弱酸性的清潔劑(PH 5.5~6.0)。再進一步，根據疾病的嚴重度，可以使用不同的外用藥物如 calcineurin inhibitor、corticosteroid

或服用 cyclosporin A(如圖一)。但是這些藥物皆須在醫師的監測下使用。

外用藥物

潤膚劑

異位性皮膚炎的一項特徵就是皮膚的水份散失較大造成皮膚的過度乾燥同時伴隨有搔癢及發炎的症狀。潤膚劑就是盡量使皮膚保持溼潤，這也是治療異



TCS = Topical corticosteroids, TCI = Topical calcineurin inhibitors, CyA = Cyclosporine A
* Over the age of 2 years

圖一：stepwise management of patients with AD。

位性皮膚炎的重要通則。潤膚劑須不間斷的使用即便是在沒有明顯皮膚發炎症狀的情況。根據皮膚不同的狀態有不同的潤膚劑可供選擇，如含有 polidocanol 的潤膚劑可以減輕皮膚搔癢的症狀、含有 urea 的潤膚劑的保濕效果更佳、含有水楊酸的潤膚劑可以治療皮膚慢性過度角質化。

外用類固醇

外用類固醇仍然是治療異位性皮膚炎急性發作時重要的治療藥物。近年來外用類固醇的副作用隨著新型類固醇(prednicabate, mometasone furoate, fluticasone and methylprednisolone aceponate)及使用策略的進步不斷的減少。不同的使用策略已被發展出來：間斷性的使用外用類固醇可能和一開始就使用高效性的類固醇之後轉為低劑量或低效度的類固醇一樣有效。近來的資料顯示在小孩和大人異位性皮膚炎未發作患者，一週兩次的外用 fluticasone 可以減少異位性皮膚炎急性發作的機會。除了抗發炎的效果之外，外用類固醇也可以降低表皮金黃色葡萄球菌的繁殖，而金黃色葡萄球菌是異位性皮膚炎的誘發因子之一。

外用類固醇會使得皮膚變薄，因此短期使用一天不要超過兩次。而且於臉部、生殖部位只能使用輕效或是中效型的類固醇。兒童只能使用輕效或中效的類固醇。一般來說，在急性發作期時，外用類固醇應和潤膚劑一起使用以減少類固醇的副作用。

TCIs

TCIs(topical calcineurin inhibitors): 在美國及歐洲 pimecrolimus(1%)和 tacrolimus(0.03%)已被核准用於兩歲以上及成人的異位性皮膚炎患者。

Tacrolimus(0.1%)只被核准使用於成人。

0.1% 的 tacrolimus 和中效型類固醇強度相同而 1%pimecrolimus 強度較弱。目前追蹤 pimecrolimus 使用後兩年和 tacrolimus 使用後四年的安全性都相當不錯。

TCIs 常見的副作用是皮膚會有暫時性的燒灼感。但在一項研究中，0.03% tacrolimus 相對於 1% pimecrolimus 在小孩副作用較輕微，接受度較高。

初步研究顯示 TCIs 不會造成皮膚的萎縮。因此它可以視為外用類固醇的替代品，特別是皮膚敏感的地方，如臉和指間。目前因為缺乏長期的證據目前不清楚 TCIs 是否會造成皮膚病毒感染或癌症的發生率增加。但現在標纖上都會注明建議當做二線用藥同時不建議用在兩歲以下的小朋友。

保濕包覆

潤膚劑加上抗微生物製劑或外用類固醇再覆以保濕包覆目前認為對某些惡化的異位性皮膚炎有幫助。

外用抗微生物製劑治療

異位性皮膚炎的患者皮膚上有大量金黃色葡萄球菌增生，甚至是沒有發作的皮膚上也是如此。金黃色葡萄球菌分泌的毒素就像超級抗原，可以直接影響疾病的嚴重度。外用抗微生物製劑像是 triclosan 或 chlorhexidine，它們可以用在潤膚劑內或作為包覆保濕的一部份。Triclosan 可以減少金黃色葡萄球菌增生、減低皮膚症狀同時不會增加皮膚的刺激或光感性或是增加皮膚癌的風險。

外用類固醇加上抗微生物製劑可以進一步降低異位性皮膚炎的嚴重度。外用 fusidic acid 因為它的最低抑菌濃度及高組織穿透力因此它對金黃色葡萄球菌非常有效。但尤於有抗藥性的疑慮，一般我們只會短期使用兩週。若要清除鼻內 MRSA，可以使用外用 mupirocin。其他二度感染如 yeast、dermatophyte 或是 streptococci 都可能是異位性皮膚炎的誘發因子。若有二度感染的症狀皆需治療。

全身系統性治療

抗生素治療

當有廣泛性二度細菌感染時(主要是金黃色葡萄球菌)，需要全身系統性治療。第一代或第二代頭孢子素或半合成盤尼西林治療七到十天通常就足夠。紅黴素尤於抗藥性的關係不是一個很好的替代用藥。對盤尼西林或頭孢子素過敏的病人可以用 clidamycin 或口服

fusidic acid 代替。但是，治療後金黃色葡萄球菌常常會再度繁殖。這時因為擔心產生 MRSA 不建議持續治療(maintenance therapy)。

異位性皮膚炎患者感染單純疱疹時有濕疹樣變化時是一個嚴重且可能會致命的併發症，須要使用全身系統性的抗病毒藥物如 acyclovir 或 valacyclovir。

全身系統性類固醇

雖然口服類固醇常常用來治療異位性皮膚炎，臨床隨機試驗的報告仍然很少。停用口服類固醇後常常異位性皮膚炎又復發。長期使用口服類固醇時常有副作用如：干擾生長、骨質酥鬆、白內障、淋巴球減少。在急性發作的病人，可以使用短期系統性類固醇，但是在小孩仍應避免長期使用。

Cyclosporin A

就像 TCIs, cyclosporin A 會抑制 calcineurin-dependent pathway，造成發炎反應的激素減少如 IL-2 和 IFN- γ 。許多報告指出 Cyclosporin A 對成人或兒童的異位性皮膚炎有效，雖然停藥後也常常復發，但即便復發嚴重度也會較治療前為輕。因為 Cyclosporin A 的腎毒性的關係，只用在對其他藥物反應不良的病人上，同時需監測血壓及生化數值的變化。根據病人的狀況，可以用高劑量(3~5mg/kg/day)或低劑量(2.5mg/kg/day)作為起始劑量。原則是劑量越低越好，使用期間越短越好，因為它的毒性和前兩者相關。但需注意使用期間因為免疫抑制的關係，可能會使預防注射無效。

Azathioprine

Azathioprine 是種使用很久的免疫抑制劑主要是影響核甘酸合成代謝。目前只有回溯性的研究顯示它對嚴重的異位性皮膚炎有效。它的副作用包括骨髓抑制、肝毒性、腸胃道症狀、增加感染的機會及可能增加皮膚癌的風險。因為 azathioprine 是被 thiopurine methyltransferase 代謝，因此使用前要確定病人沒有缺乏這種酵素。Azathioprine 在異位性皮膚炎的建議劑量是每天每公斤 1~3 毫克。定期血液生化檢驗在治療期間是必需的。Azathioprine 的藥效慢，直到使用 2~3 個月後才會有療效。

抗組織胺

抗組織胺的治療效果似乎主要是它的鎮定作用而減少搔癢的感覺。非鎮定型效果的抗組織胺對治療異位性皮膚炎的價值很低。雖然無大型研究，一般認為新一代無鎮定效果的抗組織胺對治療異位性皮膚炎機

乎無效果。

照光治療

照光治療對異位性皮膚炎是有效的不過一般認為是用在成人的二線標準治療。在急性發作期時，常常和抗組織胺一起使用。下列這些是異位性皮膚炎照光治療的選擇：寬頻 UVB(280~320 奈米)，窄頻 UVB(311~313 奈米)，UVA(320~400 奈米)，UVA1(340~400 奈米)。UVB 和外用類固醇併用或 UVB 和 UVA 併用或是 UVA1 中高劑量的效果都不錯。照光治療一般僅用於大於 12 歲的病人。必需強調的是目前無長期照光治療的後遺症的資料。

免疫治療

目前減敏療法不確定對異位性皮膚炎有效。需要進一步的研究才能確的減敏療法的角色。

其它治療選項及未來的展望

目前正在研究抑制細胞激素(如 TNF inhibitor)及抑制發炎細胞聚集或抑制 T 細胞活化(alefacept、efalizumab)等新的療法。

其他對減敏療法有潛力的初級及次級預防

水解蛋白奶粉含有小分子的乳清蛋白和酪蛋白。這種奶粉的營養價值和一般奶粉相同但是較不會引發 IgE 的反應。一項大型研究顯示在高危險群罹患異位性皮膚炎的新生嬰兒若在前六個月使用全水解奶粉在一歲時會比對照組減少 50% 異位性皮膚炎的罹患率。另一種初級預防是服用益生菌。一項研究發現服用益生菌可以減少異位性皮膚炎的發生率但不能降低對過敏原的致敏化。其它在研究中有潛力的方法包括在嬰兒飲食中加入細菌、寄生蟲或結核菌的萃取物。目前不建議用限制哺餵母乳母親飲食的方式來預防新生兒的異位性皮膚炎。

次級預防包括環境控制(避免接觸到過敏原)、在早期異位性皮膚炎就使用 pimecrolimus 以免進一步發展成氣喘。

參考資料：

1. Akdis et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy、Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. J Allergy Clin Immunol 118 : 152-69, 2006



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

兒童氣喘之診斷與治療： 最新國際指引(PRACTALL, 2008)

羅巧微 醫師 吳克恭 主任

台北榮民總醫院 兒童過敏感染科

氣喘是常見的兒童慢性疾病。然而，針對兒童氣喘的大型研究卻相當有限。所有兒科醫師早已等待許久，最近終於有了這麼一份令人振奮的國際共識報告出爐，是由歐洲過敏暨臨床免疫學會(European Academy of Allergy and Clinical Immunology)和美國過敏、氣喘暨免疫學會(American Academy of Allergy、Asthma and Immunology)共同指派的專家團隊所完成的。這就是我們現在要簡介的“PRACTALL consensus”，希望可以帶給各位醫師最新的資訊，在臨床上處理病人時，也可以更符合當前國際共識。

Natural History

兒童氣喘可被描述為「呼吸道阻塞，和呼吸道對誘發因子過度反應的症狀，間歇性且重複的發作」。氣喘在有異位性體質家族史的兒童比較盛行。嬰兒氣喘並沒有專一性的診斷工具或偵測標記，診斷較為困難。因此，嬰兒如果有哮喘和咳嗽反覆發作，都要懷疑是否為氣喘。

兒童病患的 wheezing 反覆發作目前可分成四種類型：

1. Transient wheezing：出生後 2 至 3 年內的哮喘，但 3 歲以後就不再哮喘。
2. Nonatopic wheezing：主要由病毒感染誘發。
3. Persistent asthma：有異位性的臨床表現(濕疹、過敏性鼻炎和結膜炎、食物過敏)、血液中嗜酸性白血球增多，或 total IgE 升高，或對一般吸入的過敏原或是食物產生特異性 IgE 媒介的致敏反應，以及父母親有氣喘病史等。
4. Severe intermittent wheezing：不常發生的急性哮喘發作，在呼吸道感染的時期以外，幾乎接近正常兒童，且要有異位性體質，包括濕疹、過敏反應，以及周邊血液嗜酸性白血球增多等。

Diagnosis and Treatment

過敏原的檢測在治療上可以帶來許多幫忙。皮膚針刺試驗簡單且不昂貴，又能快速提供結果，應為優先選擇。血清特異性 IgE 測量，並無法提供比皮膚針刺試驗還要準確的結果。

氣喘的處理應包含一份完整的治療計畫，包括避免接觸空氣散佈的過敏原和刺激物、適當的藥物治療，以及對病患、父母親和看護的氣喘衛教計畫。減敏治療對某些病患可能有所助益。務必要勸告抽菸的父母戒菸，並提供戒菸諮詢。應鼓勵氣喘兒童參與適當的運動，以有效地控制氣喘發炎和症狀目前的兒童期氣喘治療藥物可以分為急性發作時的緩解藥物(reliever)，以及平日保養的控制藥物(controller)。

舒緩藥物 (reliever)如下：

- 短效的吸入型 β 2 作用劑
- 其他支氣管擴張劑

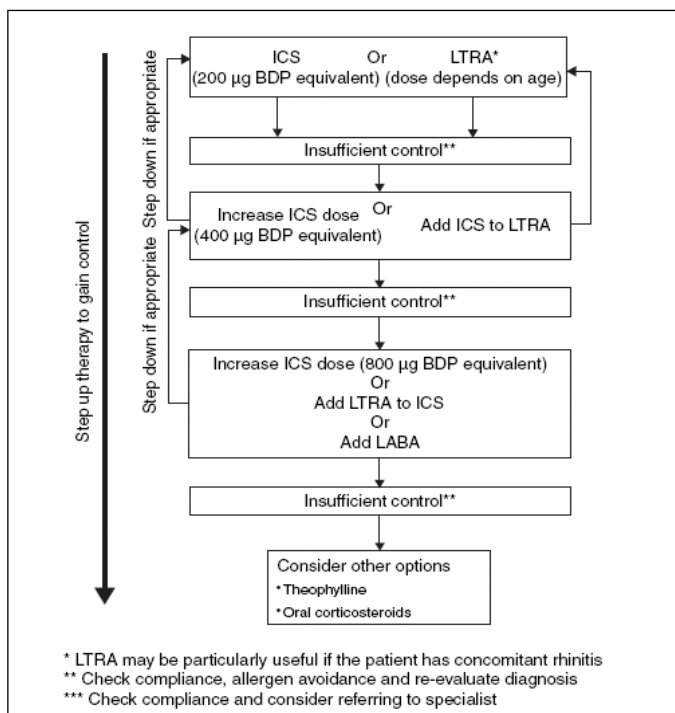
控制藥物 (controller)如下：

- 吸入型皮質類固醇 (ICS)
- 白三烯素受器拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist, LTRA)
- 長效的 β 2 受器作用劑 (LABA) (只能合併 ICS 使用)
- 持續釋放的 theophylline
- 抗 IgE 抗體
- Cromolyn sodium
- 口服類固醇

治療步驟上，在大於兩歲的兒童，我們可以參考下頁流程圖：

接下來讓我們瞭解一下目前在 PRACTALL 指引中，提到了哪些治療方式及藥物，特別需要注意的地方和副作用。

- Inhaled corticosteroid (ICS) 已有 30 年的使用經驗，且對大多數氣喘兒童的建議劑量已建立了令人



滿意的整體安全性。其嚴重的類固醇副作用極少。乾粉式的吸入類固醇，較容易在低劑量就發生副作用。而定量噴霧式(應加上附面罩的無靜電吸藥輔助艙使用)的則在高劑量下才會觀察到副作用。早上每日一次給藥方式可將抑制生長的作用降至最低。對於使用高劑量 ICS (beclomethasone $\geq 800 \mu\text{g}$ 或相當量) 的兒童，應考慮到其對腦下垂體軸線 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) 的抑制，也要注意後囊型白內障和極少數造成青光眼的風險。

- 白三烯素受器拮抗劑(LTRA) 類藥物一般都很安全，且耐受性良好。

- 長效的 $\beta 2$ 受器作用劑(LABA) 類藥物一定要和 ICS 合併使用，單獨使用可能會增加藥物副作用以及危險性。
- 減敏治療(allergen immunotherapy) 是在一段長時間內以逐漸增加劑量方式給予特定的過敏原，因此在自然暴露於過敏原時，即能提供保護以對抗過敏症狀。此一免疫調節是唯一能永久將過敏型氣喘的病程真正轉向的治療。
- 在慢性的兒童氣喘病人有急性發作的時候，PRACTALL 也有以下的建議處理流程：
 1. 病人在家可以先用吸入型短效 $\beta 2$ 作用劑，每 10 至 20 分鐘噴 2 到 4 次。未改善的兒童應轉到醫院。
 2. 噴霧型 $\beta 2$ 作用劑：2.5 至 5 mg salbutamol 相當量，可以每 20 至 30 分鐘重複一次。
 3. 確保有正常的氧氣供應。
 4. 口服/靜脈注射類固醇 prednisolone 1-2 mg/kg 的劑量，一般情況下，治療 3 天就已足夠。
 5. 靜脈輸注 $\beta 2$ 作用劑。
 6. 在加護病房中嚴重的病人，可考慮在心電圖監測下使用 aminophylline。可於 20 分鐘內給予 6 mg/kg 的劑量，然後持續靜脈輸注給藥。

在這份國際準則裡，還有更多對兒童氣喘詳細的診斷治療指引。有興趣的醫師，可以直接找出原文閱讀，以和國際處理原則同步。

參考資料：

1. Bacharier et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 63 : 5-34, 2008

反覆性瀰漫性分枝桿菌感染在一個 Interferon gamma pathway defect 的病人：病例報告

洪妙秋 醫師

吳克恭 主任

台北榮民總醫院 兒童過敏感染科

病例報告：

一位十歲大的女孩，因為右膝關節疼痛合併發燒，被當地醫師診斷為骨髓炎，在住院約一週後因為對抗生素治療的反應不好所以轉至台北榮民總醫院進

一步治療。

回顧這小女孩的病史，在她十個月大時就被診斷為骨髓炎，接受過右前臂的手術並服用抗結核藥物達三年之久。在她九歲那年又因右膝蓋疼痛被診斷

為骨髓炎，同時並有雙側乳突炎(mastoiditis)的情形導致聽力受損，在某醫院因為對抗生素治療效果不好，所以進行手術，手術病理報告有慢性肉芽腫組織的增生，雖然所有培養都不能證實是結核菌感染造成骨結核，因為臨床上病人即使接受經驗性抗生素及手術治療，仍有骨頭疼痛及發燒的情形，所以和患者家屬商量之後，就開始使用抗結核病藥物，包括 Rifampin、Ethambutol 及 Isoniazid。該病人的病情就隨著用上抗結核病藥物而獲得控制，但追蹤發炎指數始終沒有回到正常值，所以也曾經加上 Clarithromycin。前前後後治療了約滿一年以後，因病人臨床狀況穩定所以就停藥。

剛停藥的兩個月病人狀況良好，沒有發燒也沒有骨頭疼痛。停藥兩個月以後，病人就又開始發燒與右膝關節疼痛。

住到本院時，胸部 X 光並沒有病灶，抽血結果發炎指數、Alkaline-P 與白血球都有顯著上升，右膝的磁振造影檢查結果也是高度懷疑骨髓炎。在骨髓炎的診斷之下，因為不能排除社區感染的 methicillin-resistant 金黃色葡萄球菌，一開始先用上 Vancomycin 與 Gentamicin。然而病人的病情似乎沒有明顯改善，仍是發燒、嚴重的骨頭疼痛。後來甚至在左肘關節及左膝關節也出現疼痛情形，另外在住院後第三週左右在左肘關節外也鼓出一包約五乘五公分的膿疱，於是用針吸的方式抽取檢體做染色及培養，在抗酸性染色(Acid fast stain)下呈現陽性反應。在高度懷疑分枝桿菌感染的情形下，隨即用上先前的抗結核用藥，並因為病人有反覆性分枝桿菌感染的病史，加上初步檢驗的 B 細胞及 T 細胞功能也都正常，所以抽取病人及其家屬的血液檢體送林口長庚醫院免疫實驗室做基因分析，後來診斷該病人為 partial interferon gamma receptor 1 deficiency。分枝桿菌培養結果最後為 Mycobacterium avium complex，為常見的非結核分枝桿菌的一種，目前該病人在門診追蹤，並繼續服用抗分枝桿菌用藥。

討論：

先天性免疫缺損若是抗體缺乏、缺乏吞噬細胞或補體會造成具莢膜細菌的反覆感染，病人儘管反覆感染，生長發育仍可能都落在正常範圍內，但是反覆下呼吸道感染可能會造成支氣管擴張症；若是 T 細胞的功能缺損則通常會在嬰兒時期就會得到伺機性感染而造成生長發育不良⁽¹⁾。

所謂吞噬細胞(phagocyte)，包括中性球與巨噬細胞，若吞噬細胞功能有問題，在臨床上可見到這種病人會受到感染的菌種相對較少，會感染特定的致病菌也是這類疾病的特色之一，例如病人在沒有接受免疫抑制劑的情況下卻得到侵襲性的麴菌感染，首先要考慮的就是該病人是否有慢性肉芽腫的診斷；類似的情況下，若病人在沒有受到免疫抑制的情況下得到瀰漫性的分枝桿菌感染，需要考慮 Interferon gamma (INF- γ)/IL-12 pathway 是否有問題。反而一些容易侵犯淋巴系統不全的病菌，例如肺炎鏈球菌感染，在吞噬細胞功能不全的人很少見^(1,2)。

INF- γ /IL-12 deficiency 的病人臨床上常見致病的微生物包括分枝桿菌屬(含結核菌及非結核分枝桿菌)與沙門氏菌屬；較少見的致病菌包括李氏特斯菌、芽膜組織漿菌(Histoplasma capsulatum)⁽³⁾、呼吸道融合病毒或巨細胞病毒感染。臨床上可以造成瀰漫性的感染，造成骨髓炎或淋巴腺炎等。

目前 Interferon- γ pathway defect 至少有五種，包括 INF- γ R1 deficiency、INF- γ R2 deficiency、STAT1 deficiency、IL-12 p40 deficiency 及 IL-12RINF- β 1 deficiency，診斷上須進一步做基因分析⁽⁴⁻⁶⁾。因為這些 Interferon- γ pathway defect 容易使病人遭受反覆的分枝桿菌感染，故又有另一個名稱 Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD)⁽⁴⁾。臨床上最嚴重的病症是自體隱性遺傳造成完全沒有 INF- γ R1 或 INF- γ R2 的表現，這類病人在很小的時候就會出現瀰漫性的嚴重感染；如果是部份的 INF- γ R1 缺乏，最常見是因為 4 個鹼基突變在 base 818 的位置⁽⁶⁾，這種部分受體缺乏的病人通常會在兒童期或青少年時期才受到感染，存活率高。

治療方面，如果是部份 INF- γ R1 缺乏或是 IL-12RINF- β 1 and IL-12p40 缺乏，可考慮給予皮下注射 INF- γ 。想要幫這群病人做骨髓移植則須仔細考慮，因為在感染期間的死亡率很高，有些學者則建議在感染獲得控制後，使用 azithromycin 或 clarithromycin 做長期預防⁽¹⁾。

References:

1. Rosenzweig SD, Holland SM. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. J Allergy Clin Immunol 113: 620-6, 2004
2. Han JY, Rosenzweig SD, Church JA, Holland SM, Ross LA. Variable presentation of disseminated nontuberculous mycobacterial infections in a fam-

- ily with an interferon-gamma receptor mutation. Clin Infect Dis 39 : 868-70, 2004
- Zerbe CS, Holland SM. Disseminated histoplasmosis in persons with interferon-gamma receptor 1 deficiency. Clin Infect Dis 41 : e38-41, 2005
 - Döffinger R, Altare F, Casanova JL. Genetic heterogeneity of Mendelian susceptibility to mycobacterial infection. Microbes Infect 2 : 1553-7, 2000

- Remus N, Reichenbach J, Picard C, et al. Impaired interferon gamma-mediated immunity and susceptibility to mycobacterial infection in childhood. Pediatr Res 50 : 8-13, 2001
- Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. Nat Genet 21 : 370-8, 1999

胎兒時期致敏化可能性之探討

陳建甫 主任

佛教大林慈濟綜合醫院 小兒過敏科

前言

過敏性疾病是兒童時期及青少年時期最常見的慢性疾病。主要包括：氣喘(過敏性氣管炎)，過敏性鼻炎，過敏性結膜炎和異位性皮膚炎。是一種與遺傳和環境有關的慢性發炎反應，影響學童的學習及增加感染生病機會。由於很多孕婦擔心將過敏體質遺傳到寶寶，生下過敏兒。目前醫學界建議，過敏病的防治從「從懷孕時期就開始」，來預防生下過敏兒。而實際預防效果呢？

胎兒致敏化

子宮內胎兒被致敏化(Intrauterine sensitization)，至今國際上，已有多篇持肯定態度的文章發表。例如，認為異位性體質致敏化可以在子宮內發生，而且會影響兒童異位性疾病的發展[1]。臍帶血和羊水中可以找到過敏原 Derp 1 [2]。從懷孕的第二產期起，胚胎細胞可以產生 IgE[3]。臍帶血 total IgE 和兒童異位性疾病有相關性[4]。臍帶血中 allergen-specific IgE 和 allergen-specific T 細胞記憶可以預測異位性疾病的發生[5][6]。

由於對子宮內致敏化的認同，雖然有研究發現懷孕期間吸入性和食入性過敏原的避免，對嬰兒時期致敏化沒有影響 [7]。其它多篇實證醫學研究，也沒有證明之間的相關性。但是醫界仍建議，從懷孕第 4 個月起，到寶寶 6 到 9 個月大，是寶寶免疫系統發展的關鍵時期。孕婦應從懷孕的第二產期起，就開始避免接觸過敏原，包括減少食用會造成孕婦自己過敏的食物。

但是子宮內胎兒時期，體質真的會被致敏化嗎？

本文將以 2008 年 3 月登載於 Journal of Allergy and Clinical Immunology 的研究，Sensitization does not develop in utero[8]為討論主軸，探討胎兒時期致敏化問題。

胎兒致敏化問題

Klaus Bønnelykke 等學者研究的目標，在探討臍帶血中過敏原的 specific IgE 和嬰兒時期致敏化的關係，及此 IgE 的來源[8]。研究對象為氣喘確診孕婦的 411 位嬰兒。收集到 243 位嬰兒出生時的臍帶血，父、母親的血，及嬰兒六個月大時的血。以 ImmunoCAP 技術，測 total IgE 值，及 specific IgE 值(包括 Milk、egg、Dermatophagoides pteronyssinus、cat dander、dog dander、birch、timothy、mugwort、及 peanut)。另外也測臍帶血中的 IgA 值。

結果：243 位嬰兒出生時的臍帶血，沒有測得任何 milk 或 egg 的 specific IgE。34(14%)位嬰兒出生時的臍帶血，測得 mixed allergens 的 specific IgE，而其本身母親的血皆有此種 mixed specific IgE。這其中，22 位嬰兒出生時的臍帶血，有 36 個 single-allergen IgE (35 為吸入性過敏原，另一為花生)；而嬰兒本身母親的血中，皆有和其相同的 single-allergen IgE。22 位嬰兒，其中 21 位六個月大時的血，已經沒有測得任何 Specific IgE，一位未追蹤。所以此結果，沒有顯示出子宮內胎兒被致敏化，不支持胚胎細胞可以產生過敏原的 specific IgE。

另一方面，卻顯示出臍帶血和母親的 blood 的 specific IgE 有高度的相關性。包括(a)母親血中有的 specific

IgE，臍帶血中才有；(b)兩者間 specific IgE 的種類和濃度有高度的相關性；(c)兩者間 total/specific IgE 的比值接近 1:1 的正相關。而臍帶血和父親血的 specific IgE 沒有相關性。所以此結果，高度同意 IgE 是從孕母傳到胎兒。

然而 IgE 是從孕母傳到胎兒的機制並不清楚？有可能是母血污染，也有可能是經由胎盤直接傳到胎兒。此研究認為，經由胎盤血液直接傳到胎兒較有可能。因為臍帶血中 specific IgE 值和 IgA 值有正相關性，而其 IgA 的值低於目前所認為母血污染的閾值，所以認為 IgA 和 IgE 有可能是經由胎盤血液直接傳到胎兒。此結論和之前我們所認知的 IgA 和 IgE 不會經過胎盤有所不同。

討論

國際上，有些研究支持 IgE 是從孕母傳到胎兒。例如臍帶血中淋巴球細胞的研究，認為 TH2 細胞的過敏原專一性記憶的發展是發生於出生後[9]。胎兒 TH 細胞記憶沒有專一性，不是過敏原致敏化的結果[10]。37% 的臍帶血中，有低量的牛奶蛋白 specific IgE，其和母親血中的 specific IgE 有高度的相關性[11]。臍帶血中有吸入性過敏原的嬰兒出生後 4 到 5 天，三分之二的嬰兒血中的 total IgE 值明顯的減少[12]。這些研究的臨床意涵，臍帶血中過敏原的 specific IgE，似乎是從孕母傳到胎兒的結果。此結論挑戰子宮內胎兒被致敏化的認知，及醫界對懷孕期應避免過敏原接觸的建議。

結語

子宮內胎兒時期，體質真的會被致敏化嗎？我想，短期之內，爭議可能還是會存在。「從懷孕期就開始」的過敏病的防治建議，實際的預防效果呢？是否有得到更多的證明？孕婦與胎兒營養補給和過敏防治的天平，如何拿捏？這個答案，有待更進一步的實證醫學論證及研究。

參考文獻

1. C.A. Jones, J.A. Holloway and J.O. Warner, Does atopic disease start in foetal life?, *Allergy* 55 : 2-10, 2000
2. J.A. Holloway, J.O. Warner, G.H. Vance, et al., Detection of house-dust-mite allergen in amniotic fluid and umbilical-cord blood, *Lancet* 356 : 1900-2, 2000
3. J.O. Lima, L. Zhang, T.P. Atkinson, J. Philips, et al., Early expression of Iepsilon, CD23 (FcepsilonRII), IL-4Ralpha, and IgE in the human fetus, *J Allergy Clin Immunol* 106 : 911-7, 2000
4. G. Edenharter, R.L. Bergmann, K.E. Bergmann, et al., Cord blood-IgE as risk factor and predictor for atopic diseases, *Clin Exp Allergy* 28 : 671-8, 1998
5. M. Nambu, N. Shintaku and S. Ohta, Relationship between cord blood level of IgE specific for *Dermatophagoides pteronyssinus* and allergic manifestations in infancy, *Biol Neonate* 83 : 102-6, 2003
6. S.L. Prescott, C. Macaubas, T. Smallacombe, et al., Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children, *Lancet* 353 : 196-200, 1999
7. J.O. Hourihane, R. Aiken, R. Briggs, et al., The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry, *J Allergy Clin Immunol* 119 : 1197-202, 2007
8. Klaus Bønnelykke, Christian Bressen Phipper, Hans Bisgaard, et al., Sensitization does not develop in utero, *J Allergy Clin Immunol* 121 : 646-51, 2008
9. J. Rowe, M. Kusel, B.J. Holt, et al., Prenatal versus postnatal sensitization to environmental allergens in a high-risk birth cohort, *J Allergy Clin Immunol* 119 : 1164-73, 2007
10. C.A. Thornton, J.W. Upham, M.E. Wikstrom, et al., Functional maturation of CD4+CD25+CTLA4+CD45RA+ T regulatory cells in human neonatal T cell responses to environmental antigens/allergens, *J Immunol* 173 : 3084-92, 2004
11. E. Bertino, C. Bisson, C. Martano, et al., Relationship between maternal- and fetal-specific IgE, *Pediatr Allergy Immunol* 17 : 484-8, 2006
12. G. Lilja, S.G. Johansson, E. Kusoffsky, et al., IgE levels in cord blood and at 4-5 days of age: relation to clinical symptoms of atopic disease up to 18 months of age, *Allergy* 45 : 436-44, 1990

自體抗體的臨床意義

王馨慧 醫師

台北榮民總醫院 兒童醫學部兒童免疫科

自體免疫疾病常伴隨著自體抗體(autoantibodies)的表現。無論是器官侷限性的自體免疫疾病，如甲狀腺疾病、第一型糖尿病，或全身性自體免疫疾病，如全身性紅斑性狼瘡、風濕性關節炎等等，都可在病患血液中發現自體抗體。然而許多非自體免疫疾病的病患或正常人，也可能在血液中測得自體抗體。因此，自體抗體在臨床上所代表的意義及判讀標準，對自體免疫疾病的診斷及治療就非常重要。

自體抗體中最常見的就是抗核抗體(antinuclear antibodies)。超過95%，或有學者認為高達99%的全身性紅斑性狼瘡患者都會出現抗核抗體。因此，抗核抗體雖然無法監測全身性紅斑性狼瘡的疾病活性，卻是全身性紅斑性狼瘡的診斷要件之一。除了全身性紅斑性狼瘡及其他自體免疫疾病如 Sjögren's syndrome、scleroderma、mixed connective-tissue disease 等等會出現抗核抗體外，很多其他的狀況也可能在血液中測得抗核抗體，例如感染、藥物、慢性肝臟疾病及正常人。在 Tan 等人的研究發現，若以 1:40 為陽性標準，20-60 歲的正常人有高達 31.7% 出現抗核抗體陽性，其中 13.3% 為 1:80、5.0% 為 1:160、3.3% 為 1:320。因此若以 1:40 為抗核抗體陽性標準，則對全身性紅斑性狼瘡的敏感性為 97.4%、特異性為 68.3%。若以 1:160 為抗核抗體陽性標準，則對全身性紅斑性狼瘡的敏感性雖降低至 94.7%，但特異性可提高至 95.0%。因此判讀抗核抗體的臨床意義應參考其稀釋濃度，例如 < 1:40 適合用來排除特定疾病或篩選，而 ≥ 1:160 則適合用在疑似病患的診斷佐證。

自體抗體的出現與疾病的病程關係也是很重要的課題。Arbuckle 等人發現，88% 的全身性紅斑性狼瘡病患，平均在診斷前 3.3 年，最長可到 9.4 年前，其血液中就可測得至少一種與紅斑性狼瘡相關之自體抗體。其中 78% 出現抗核抗體(≥ 1:120)、55% 出現抗雙股螺旋 DNA 抗體、47% 出現 anti-Ro 抗體、34% 出現 anti-La 抗體、32% 出現 anti-Sm 抗體、26% 出現 anti-

nuclear ribonucleoprotein 抗體、18% 出現 antiphospholipid 抗體。在這個長期追蹤的前瞻性研究也發現，全身性紅斑性狼瘡自體抗體的出現，可大分為三個時期。抗核抗體、anti-Ro 抗體、anti-La 抗體以及 antiphospholipid 抗體，通常在紅斑性狼瘡診斷前數年出現(平均 3.4 年)。而 anti-Sm 抗體及 anti-nuclear ribonucleoprotein 抗體則通常在臨床症狀出現時測得，通常為確立診斷前數個月。抗雙股螺旋 DNA 抗體出現的時間則介於上述兩群抗體中間。因此在全身性紅斑性狼瘡病患臨床症狀表現前，其體內的自體免疫反應已在逐步進行中。類似的情形也出現在風濕性關節炎的病患身上。Nielen 等人發現風濕性關節炎的病患，將近一半(49%)在疾病出現前 0.1-13.8 年(中位數: 4.5 年)，其血清中已可測得 IgM rheumatic factor 抗體或 anticyclic-citrullinated peptide (anti-CCP) 抗體。在此篇研究中，此種抗體檢查的陰性預測值為 75%，控制組中只有 1.1% 為 IgM rheumatic factor 抗體陽性，0.6% 為 anti-CCP 抗體陽性。

以上關於自體抗體的研究，則進一步衍生出自體抗體是否能預測自體免疫疾病發生的問題。以抗核抗體來說，只有少部分陽性的數值是由紅斑性狼瘡所造成，所以並不能用血清中抗核抗體的出現來預測日後產生全身性紅斑性狼瘡的可能性。若是临床上懷疑是全身性紅斑性狼瘡，抗核抗體陽性則可以支持診斷的確立，特別是配合紅斑性狼瘡的特異性抗體出現，如抗雙股螺旋 DNA 抗體或 anti-Sm 抗體等。在其他疾病方面，Rantapää-Dahlqvist 等人則發現 anti-CCP 抗體對預測風濕性關節炎的發生有很高的敏感性。而 islet cell antibodies(ICAs)、insulin autoantibodies (IAAs)、anti-glutamic acid decarboxylase antibodies (GADAs)、及 anti-tyrosine phosphatase-like protein autoantibodies (IA-2As) 則被用來預測第一型糖尿病的發生。當出現兩種以上的自體抗體時，其對於第一型糖尿病的發生有達 50% 的陽性預測值。

因此自體抗體的出現，可以代表日後可能發生自體免疫疾病，也可以是正常的情形並無臨床上的意義。有些自體抗體的數值，還與疾病的活性有關，如抗雙股螺旋 DNA 抗體、anti-nucleosome 抗體、anti-C1q 抗體與全身性紅斑性狼瘡的關係。因此自體抗體的監測，在自體免疫疾病的治療上也扮演重要的角色。所以自體抗體數值的判讀與實際上的運用，有賴醫師的臨床判斷與對各種自體抗體的瞭解。日後的發展方向，將著重於預測自體免疫疾病的產生，更進一步達到預防自體免疫疾病發生的目的。

參考文獻：

1. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 40 : 1601-11, 1997
2. Kupila A, Muona P, Simell T, et al. Feasibility of genetic and immunological prediction of type I diabetes in a population-based birth cohort. *Diabetologia* 44 : 290-7, 2001
3. LaGasse JM, Brantley MS, Leech NJ, et al. Successful prospective prediction of type 1 diabetes in schoolchildren through multiple defined autoantibodies: an 8-year follow-up of the Washington State Diabetes Prediction Study. *Diabetes Care* 25 : 505-11, 2002
4. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349 : 1526-33, 2003
5. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48 : 2741-9, 2003
6. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 50 : 380-6, 2004
7. Scofield RH. Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet* 363 : 1544-6, 2004
8. Reveille JD. Predictive value of autoantibodies for activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 13 : 290-7, 2004
9. Yurasov S, Tiller T, Tsuiji M, et al. Persistent expression of autoantibodies in SLE patients in remission. *J Exp Med* 203 : 2255-61, 2006

以網路互動為基礎的遠端偵測系統—— 改善兒童氣喘的一種選擇

詹仁隆 醫師¹

¹ 奇美醫學中心柳營分院 小兒科

王志堯 醫師²

² 成功大學附設醫院 小兒部

孩童的氣喘處置有多種方式，譬如說，其症狀控制可藉由偵測 peak expiratory flow、藥物的投與、減少環境的過敏原曝露來達成，而氣喘診療指引中建議對於病童的衛教與偵測可達到氣喘症狀控制及預防失敗的效果，但是，若希求病人常常返回醫院來作衛教及監測，不但費時而且不方便，所以利用網路來進行遠端偵控不失為一個較為方便可行的方式，特別是台灣目前有超過一半以上的家庭皆有上網的習慣，藉由

此種方式，可以避免未事先安排的回診、急診造訪以及住院的機會，而且這種遠端監控的方式可以方便每日監測以增加病人對藥物使用的順從度。

成大醫院小兒過敏免疫科在 2004 年一月到十二月當中以隨機方式邀請了 97 位控制組(control)以及 99 位屬於介入組(intervention)的氣喘孩童參與以網路監測氣喘的計劃，這群孩童介於 6 到 12 歲，針對願意加入計劃的家長，先由衛教師來完成病人及其家庭基本資

料，並藉由播放教學影帶及事後實際讓病童操作的方式來確認病人會使用氣喘日記本及電子式尖峰吐氣流速儀(Peak flow meter)，之後以隨機方式分至控制組(傳統填寫日記本)及介入組(網路填寫日記本並有互動網頁諮詢)，此外，病人所給予的電子式尖峰吐氣流速儀可留下每天所吐出時偵測到的時刻及數值，並可藉由 USB 界面與電腦連接後以軟體分析其內資料庫。

在控制組中，會給予前述所提及的衛教課程，內容包括病人及家屬會被告知如何針對當時疾病嚴重度來給予適當處置及藥物的使用方式、給予詳細的說明且之後完成紙本氣喘日記本；而在介入組中，除了控制組家長所獲得的資訊外，尚會被教導如何利用登入衛教網站(<http://140.116.58.191/asthma/first.php>)，同時被教導如何利用網站上的資訊以及如何完成網頁中的症狀及尖峰吐氣流速值，病人會被告知儘量每日上網登載及遵循網頁上回傳的指示作處置，同時，醫生也會針對症狀較嚴重的病人作電子郵件或是電話給予醫療上的建議。

這些病人會在12週的追蹤時程內每4週作常規回診一次，在加入計劃時以及第12週後亦需完成照護者的氣喘知識評量以及 Pediatric Asthma Quality of Life 以及 Childhood Asthma Control Test 的問卷，關於照護者的氣喘知識評量的問題內容包括5題基本的氣喘觀念及5題模擬的氣喘處置情況題，同時對於這段期間內會對於病人的監測配合度及治療配合度皆有作評估，其中，所謂的監測配合度包括尖峰吐氣流速儀的使用技巧、每月病人登錄氣喘日記本的次數及百分

比，而治療配合度則包括使用 DPI 或 MDI 加上 Spacer 的技巧以及使用吸入性類固醇的頻率。

研究結果顯示在介入組收集到88位病童，在控制組收集了76位病童，兩組病童在其年齡、患氣喘時間、嚴重度、每月使用 reliever 的次數以及過去一年急診造訪次數無統計上差別，在照護者方面，父母是第一照護者的比率以及教育程度也無統計上差異。

然而，針對症狀嚴重度評分的降低、尖峰吐氣流速值的改善、氣喘日記的登錄頻率、對於吸入性類固醇的使用配合度、氣喘控制測驗分數為 well-controlled 者以及氣喘知識等參數，皆是以介入組的88位病童在12週的表現較好，與控制組有統計學上的差異。

在參與此計劃中，有些孩童認為網頁的設計有趣而讓他們想上網使用，也由於互動式網頁及事件後醫生的提醒，會讓小朋友對於處理氣喘的處置方式及藥物使用皆有較好的認識，透過網頁的溝通，也會讓病童及家屬由一生病就跑醫院找醫生諮詢或處置的情況轉變成自我先評估的情形，也因此使其扮演在治療中更積極的角色，所以此研究結果顯示透過網頁進行遠端偵測的方式可作為改善兒童氣喘的一種方式。

參考資料：

1. Ren-Long Jan, Jiu-Yao Wang, Mei-Chih Huang, Shih-Mu Tseng, Huey-Jen Su, Li-Fan Liu. An Internet-based interactive telemonitoring system for improving childhood asthma outcomes in Taiwan. *Telemed J E-Health* 13 : 257-68, 2007

氣喘控制測驗 — 台灣孩童經驗

詹仁隆 醫師¹

¹ 奇美醫學中心柳營分院 小兒科

王志堯 醫師²

² 成功大學附設醫院 小兒部

目前對於氣喘的處置的準則(guideline)涵蓋了臨床症狀的評估、肺功能的測試以及詢問氣喘控制的病史等，儘管氣喘控制相當重要，但是如何評估控制良好與否仍有爭議，在過去，針對4到12歲的氣喘孩童，國外學者設計了一份7項問題的評估問卷，稱之為兒童氣喘控制測驗(Childhood asthma control test,

CACT)，其分數為0到27分，分數愈高，則代表氣喘控制的愈良好，若是為19分或以下的分數則代表未恰當控制的氣喘(inadequately controlled asthma)，目前國內已有中文譯本，稱之為 Chinese CACT，在此簡稱為 C-CACT(<http://www.gsk.tw/YourHealth/health-8-2.shtml>)，本篇文章欲報告的就是此中文譯

本的信度(reliability)及效度(validity)在台灣小朋友的狀況。

C-CACT 本身為小朋友與照護者共同完成的問卷，前四個為針對小朋友問題，為0到3分，後三個是針對照護者的問題，為0到5分，總計27分；成大小兒科氣喘門診針對4到11歲氣喘孩童及家長提出邀請其加入此計劃，並回達此問卷，接著讓加入的家長在4到8週後帶著小孩回診時再填一次此問卷，同時加入者會做PEFR、IgE及MAST等檢查，醫生也會對其作專家評估，將病人以醫生的判斷，依照病人過去的氣喘狀況按照GINA分為四個severity，並按照其目前的控制狀況分為五種等級(not controlled, poorly controlled, somewhat controlled, well controlled and completely controlled)，並給予一項依據醫生按照C-CACT所得到的分數我們稱之為physician evaluation score (PES)，我們也依據前述中過去的臨床GINA四個severity情況再粗分為兩組病人，一組為Intermittent group，一組為persistent group，來看C-CACT能否將這兩組不同嚴重程度的病人區分開來；為了瞭解其reliability，使用的是internal consistency及test-retest method，而針對其criterion validity，則試算其與PES與percent predicted PEFR與C-CACT的correlations，針對discriminate validity，則是看C-CACT在不同等級的PES、percent predicted PEFR ratio及therapy recommendation的情況下是否有差別性，理論上，C-CACT分數在控制較好的病人會比較高。

這篇研究在最初baseline的問卷中共收集了247位，而在follow-up時則有209位完成兩次問卷，其中intermittent group有84位，persistent group有125位，兩群之間無論年齡、性別比率、Total IgE及Der P陽性率皆相當，但在C-CACT分數、PES分數及Predicted percentage of PEFR皆是persistent group相對較差，且有統計學差異；而在baseline的reliability是0.741，在follow-up是0.759，而test-retest reliability為 $r^2=0.618$ ($P<0.001$)；此外，C-CACT與PES有相當好的相關性($r^2=0.610$, $P<0.001$)，特別是persistent group的C-CACT與PES有更佳的相關性($r^2=0.699$, $P<0.001$)，但是PEFR與C-CACT間則相關性未達統計上的意義($r^2=-0.02$, $P=0.756$)，這也更證明著一個時間點所得到的PEFR是無法完全符合病人的氣喘症狀表現的全貌。

此外，在Discriminate validity，之前提及將專家評估分為：(1)not controlled; (2)poorly controlled; (3)somewhat controlled; (4)well controlled; (5)completely controlled等五個分級，其每個分級所得到病人C-CACT的分數的F statistic為17.10($P<0.01$)，具有統計學上意義，同樣地，根據therapy recommendation分成：(1)stepped down; (2)no change; (3)stepped up等三個分級，其各別分級所得到的C-CACT分數作F statistic為39.61($P<0.001$)，亦是具有統計學上意義，然而，若將percent predicted PEFR分為：(1) $<60\%$; (2)60-79%; (3)80-100%; (4) $>100\%$ 等四個分級，其各別分級所得到的C-CACT分數的F statistic為0.88，並不具統計學上意義；另外，我們所作的receiver-operating characteristic curve得到的cut-point score為20，此時對persistent group的病人其sensitivity為43.2%，specificity為81.1%。

更進一步地，若將專家評估在follow-up時分為：(1)worse; (2)same; (3)better by one rating level; (4)better by two rating levels等四個分級，並將follow-up時percent predicted PEFR分為 $<10\%$ improvement與 $\geq 10\%$ improvement等兩個分級，與C-CACT的改變量作correlation時可發現，專家評估與C-CACT改變量有較好的相關性($r=0.536$, $P<0.001$)，而percent predicted PEFR則相關性差($r=0.097$, $P=0.44$)，此外，也可發現依照專家評估四個不同分級所得到的C-CACT分數，具有統計學上意義($F=15.76$, $P<0.001$)，但是對於percent predicted PEFR則無此情形($F=3.46$, $P=0.048$)。

本篇研究結果認為C-CACT的reliability及validity在台灣兒童的結果算是相當不錯的評量工具，此外，本篇報告也如同之前的許多文獻顯示PEFR有其限制性，特別是12歲以下的兒童；總之，C-CACT是個以病人為導向的評估工具，透過如此依一個較為簡單的問卷，即使未作肺功能測試，C-CACT仍可以迅速且正確的評估氣喘控制的效果。

參考資料：

1. Hsin-Hung Chen, Jiu-Yao Wang, Ren-Long Jan, Yi-Hsun Liu, Li-Fan Liu. Reliability and validity of childhood asthma control test in a population of Chinese asthmatic children. Qual Life Res 17 : 585-93, 2008

嗜酸性食道炎

林兆義 醫師

加大爾灣分校過敏免疫研究所負責人

編者按：林兆義醫師在民國七十一年從中國醫藥大學畢業，先後在芝加哥大學完成小兒科訓練，再到加大舊金山分校的過敏免疫研究所深造後加入他的資深合夥人 Dr. Galant 的門診及臨床研究中心。Dr. Galant 是加大爾灣分校過敏免疫研究所的負責人，但是已在去年三月完成退休。林兆義醫師是目前的負責人，他有一個臨床研究中心和三各門診中心。如果有興趣與他聯絡可用電子郵件，由於中文退步很多，他會用英文與您討論。

E-mail : linkoala@COX.NET

Eosinophilia Esophagitis(嗜酸性食道炎)是再最近十年多才比較受到重視的一種新的過敏疾病。這個疾病和 Gastro-Esophageal Reflux Disease, GERD(胃食道逆流)有很多類似的症狀包括上腹痛、胸痛、逆流、嘔吐、嘴有酸味、不喜歡吃東西、吞嚥困難、食慾不好、體重不增加、胃灼熱、食物卡在食道……等。

這個疾病的發生率不是很清楚，保守的說法大概有百分之零點五。大部份的文獻報告同一它是一個混合免疫球蛋白 E type I 和 T 淋巴球 type IV 的病變。也是因為這個原理，臨床上要用 prick 和 patch 的綜合結果來判斷並是否因為食物的反應造成的。有一半左右的病人也有其他過敏的疾病包括氣喘、花粉熱和異味性皮膚炎。也有一半的病人至少一位雙親患有與過敏有關的疾病。男的性別有很大的關連性。

常見的臨床症狀在年紀小的孩子有嘔吐、拉肚子、食慾不好、營養不良、晚上睡不好覺和體重不增加。年紀大的孩子和成人多半有吞嚥困難、食物卡在食道中間。最常使用的臨床方式是對於有胃食道逆流症狀的病人，如果一般治療它的效果不顯著的話，一定要去考慮這個疾病的可能性。

正確的診斷一定要靠上消化道的內視鏡合併切片檢查。如果在每個高解析度的顯微鏡視野有超過二十

個以上的嗜酸性白血球，那就確定了這個病的存在。為了找出原因，配合的檢查要包括：病人常吃食物的 prick 和 patch 的檢查、環境過敏原的檢查。(食物的 patch 檢查需要有經驗的工作人員操作讓食物和身體的背部有四十八小時的接觸時間)。

這個病的治療有很多的爭議性存在。一但找到產生反應的食物，把這些食物從吃的東西排除可讓百分之七十左右的病人明顯的進步。如果皮膚測試找不到產生反應的食物或者有太多反應的食物，讓病人時用胺基酸成分的異狀流質食物是必須的。有部分專家建議使用吸入性類固醇(這些藥就是平常用來給氣喘病人使用)，病人並不是用力把藥吸入肺部而是用吞的方式把它吞到食道裡面。可是一但病人停止使用，在短短的三～六個月，這個病就會死灰復燃。

美國的費城小兒醫院是全世界收集最多病例的醫學中心，保守估計至少已經有七百個以上的病人在那裡接受過治療。他們在年輕的 Dr. Spergel 領導下在 Clinical Gastroenterology and Hepatology 2005 ; 3 : 1198-1206 報告三百八十一位病人的詳細資料，這是一篇最值得念的文獻報告之一。我的門診是美國西部包括大學醫院在內，第一個對這個疾病做診斷和治療的中心。我們使用費城小兒醫院的全盤步驟，到目前也收集了四十多個病例，平均一個月會有一～二個病人。這個病的確還有很多我們醫學所不了解的疑點，舉例來說：有報告在動物試驗可以用環境的過敏原(不是食物過敏原)造成完全相同的病變。所以是否食物和環境過敏原有彼此交錯的附加因素？在正常人的小腸也有嗜酸性白血球的存在，那麼到底有多少個這種白血球在食道才真正需要治療？很多年紀小的孩子並不願意喝胺基酸成分的流質，青少年也不遵守很少數可選擇的食物，這個病唯一追蹤的方式就是每三～六個月的內視鏡和切片，有多少家庭願意這樣做呢？

解開古老的免疫缺損疾病 Job's syndrome 之謎

謝奇璋 醫師

國立成功大學醫學院附設醫院 小兒科

“So went Satan forth from the presence of the Lord, and smote Job with sore boils from the sole of his foot unto his crown”(Job 2:7). 於是撒但從耶和華面前退去、擊打約伯、使他從腳掌到頭頂、長毒瘡。(約伯記 2 : 7)



圖一，舊約聖經中撒旦欺負約伯的描述

這段舊約聖經的經文(圖一)，在 1960 年代，免疫缺損疾病正在萌芽的年代，被用來描述兩名嚴重反覆感染的病患。這種病患除了反覆的皮膚感染之外，也被發現有 IgE 特別高的現象。這些病患(男女皆有)因為反覆的感染，在抗生素使用的年代以前經常無法長期生存。即使在抗生素使用之下也常因感染而留下嚴重的後遺症。

約伯症(Job's syndrome, 又稱 hyper IgE syndrome)雖然並不是真的從舊約聖經時代就已經完整描述的疾病，在現代免疫缺損疾病研究的幾十年過程中，確是一個不容易瞭解的長期挑戰。一方面，雖然這些病患 B 細胞的異常(IgE 過高)，但似乎產生特異性的抗體的能力並無缺損。他們的細胞免疫功能也並非不存在，只是有嚴重的調控上障礙。此外他們的吞

噬細胞功能也明顯低落。釐清這個疾病的免疫病理，直到近兩年，免疫調控的機轉被一步步瞭解後才得到真正的突破。

STAT3 在免疫調控上的樞紐角色

顧名思義，STAT(Signal Transducer and Activator of Transcription)分子受到 Janus kinases(JAKs)作用後產生磷酸化而成為活化的轉錄因子，進入細胞核後快速啟動受到細胞激素(cytokines)調控的基因表現。不同 JAK 和 STAT 組合，傳遞不同細胞激素的獨特信息而達到白血球調控的目標。STAT3 受到 IL-6 和 IL-10 家族分子的刺激活化，在免疫反應上理應佔有重要的角色。但 STAT3 的基因剔除小鼠會造成胚胎死亡，無法正常產出。再加上小鼠和人類的細胞激素信息傳導並不完全相同，STAT3 對免疫功能的影響，並未從此動物實驗得到清楚的答案。

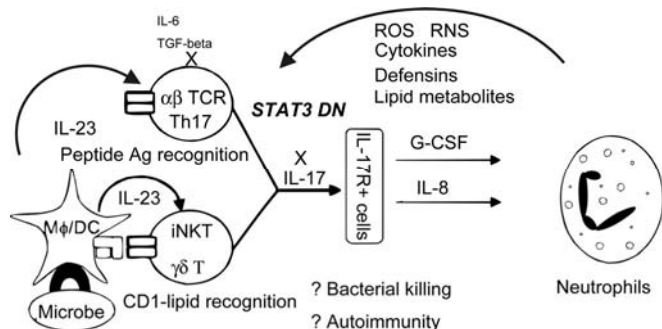
答案在病人的身上…

這個免疫機轉的探索直到前年(2006)才在免疫缺損病患的身上得到線索。東京醫科齒科大學的研究室發現一名體染色體隱性的 hyper IgE syndrome 的病患的突變基因為在 JAK 家族分子的 TYK2 上。由此發現為出發，TYK2 下游的 STAT3 就成為研究的標的。以日本完善的免疫缺損登錄為基礎，這一個日本實驗室與美國 NIH 的 Dr. Holland 研究，在去年分別證明 STAT3 的 dominant negative 基因是 hyper IgE syndrome 的主要突變。更有趣的是，1966 年最早被報告為 Job's syndrome 的兩名病患之一，也被證明其家族的疾病基因正是 STAT3 的 dominant negative 突變。至此這個困惑現代免疫缺損研究者幾十年的疾病基因問題得到令人滿意的解答。

從基因突變到免疫缺損

雖然 Job's syndrome 的基因突變和 TYK2-STAT3

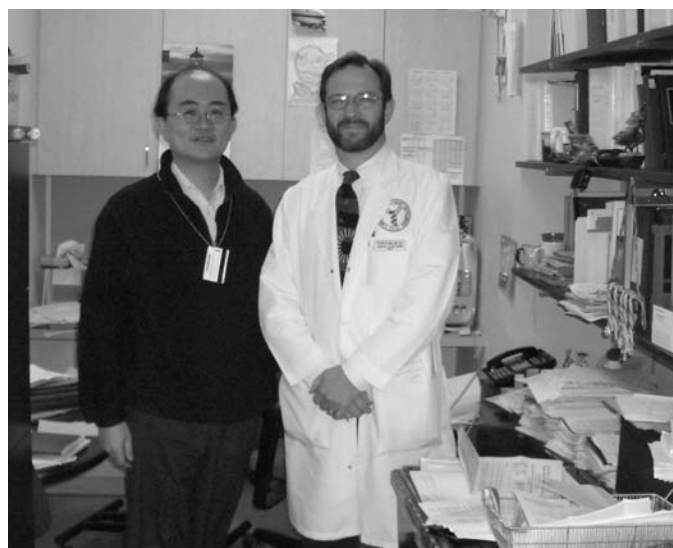
之間的關係似乎已經得到證明，但如何從單一信息傳遞缺損解釋 hyper IgE syndrome 的複雜免疫病理仍待進一步的研究。今年四月美國 NIH 的研究發現，這些 STAT3 缺損的病人血中，Th17 的細胞數目明顯的減少，終於將病人的免疫缺損(IgE 過高，T 細胞調控異常，吞噬細胞功能下降)與單一基因的突變連結起來。Th17 是有別於 Th1 和 Th2 的一群新近被發現的 CD4 + T 細胞。Th17 功能的缺損導致其調控的嗜中性球反應不良，這可以解釋病患的反覆感染性膿瘍 (cold abscess)。Th17 的異常已經被發現和許多自體免疫反應的產生息息相關，Job's syndrome 病患的主要免疫缺損可能因為 IL-6 接受體訊息傳遞障礙而無法順利形成 Th17 細胞，因而導致整個免疫缺損症候群的表現 (圖二)。



圖二，Th17 免疫反應在微生物防禦上的角色與 STAT3 在 Job's syndrome 的可能缺損點

Hyper IgE syndrome 的研究從免疫缺損的病患照顧出發，一舉解決 STAT3 的信息傳遞，Th17 細胞的成熟發展，與吞噬細胞的免疫反應的連串疑問。不管從臨床治療或疾病機轉的研究觀點來看，都是重要的進展。筆者因為慢性肉芽腫病 (CGD) 研究，和 NIH 的 Dr. Steve Holland 有長期的合作關係。去年我訪問 NIH 時它們正在進行 STAT3 的基因定序 (圖三)。筆者當時曾和他討論 Th17 細胞在免疫缺損病人的免疫調控上的角色。

臨床上的免疫缺損病患不只是治療上的挑戰，在研究上也提供無盡的問題與答案。從美國日本和歐洲的成功經驗來看，我國免疫缺損登錄的努力應該要加快腳步了。



圖三。筆者與 Dr. Steve Holland 的合照，美國 NIH

References

1. Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM, Kanno Y, Spalding C, Elloumi HZ, Paulson ML, Davis J, Hsu A, Asher AI, O'Shea J, Holland SM, Paul WE, Douek DC. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 452(7188) : 773-6, 2008 Apr 10
2. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, Freeman AF, Demidowich A, Davis J, Turner ML, Anderson VL, Darnell DN, Welch PA, Kuhns DB, Frucht DM, Malech HL, Gallin JI, Kobayashi SD, Whitney AR, Voyich JM, Musser JM, Woellner C, Schaffer AA, Puck JM, Grimbacher B. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 357(16) : 1608-19, 2007 Oct 18
3. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel L, Casanova JL. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious syndromes. *Curr Opin Immunol* 20(1) : 39-48, 2008 Feb