

學會通訊

台灣兒童過敏氣喘及免疫學會

印刷品

Vol.9 No.3 September, 2008

本期要目

學術專欄

體外移植 T 細胞療法在腫瘤治療之應用	2
免疫功能缺乏症的治療	4
魔術子彈 “抗體”(上) ---- 人造抗體	8
兒童硬皮症(scleroderma)	9
過敏性休克 (Anaphylaxis)	10
GATA3 在治療過敏性疾病所扮演的角色	14

衛教專欄

寶寶如何吃才不會過敏	15
蕁麻疹	16

發行人：呂克桓
總編輯：吳維峰
執行編輯：溫港生、楊曜旭、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. 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 10 月 19 日中午舉行會員大會。
2. 醫學會於 10 月 19-21 日，分別於高雄、台中及台北，舉行『Managing the Spectrum of Symptoms in Upper Respiratory Disease』研討會。
3. 學會『北區臨床病例』討論會 97 年 11 月 16 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。
4. 中華民國免疫學會 11 月 2 日舉行專科醫師考試。
5. 學會 11 月 3 日起至 11 月 30 日止專科醫師考試報名。

B、國際上即將舉行有關過敏氣喘免疫之學術活動：

1. 2nd Mediterranean Clinical Immunology Meeting.. October 04, 2008 - October 07, 2008. Turkey. E-mail: immunology@serenas.com.tr
2. 5th Balkan Meeting of Allergology and Clinical Immunology. October 17, 2008 - October 20, 2008. Greece. E-mail: info@synedra.gr
3. American College of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting 2008. November 07, 2008 - November 12, 2008. United States. E-mail: mail@acaai.org / meetings@acaai.org
4. XXII International Complement Workshop. September 28, 2008 - October 02, 2008. Switzerland. E-mail: info@akm.ch

體外移植 T 細胞療法在腫瘤治療之應用

張純榮 博士

台大醫學院 微生物所

五十年以來，腫瘤專一性免疫反應的相關研究顯示，兩個不同的策略得以用在人類腫瘤臨床治療的研究上；即 therapeutic vaccination 及 passive immunization。其中，passive immunization 意指，體外移植 T 細胞療法；即移植自體 (autologous) 或異體 (allogeneic) 的 T 細胞給罹患腫瘤的個體。自免疫缺陷的實驗動物，及相關的臨床觀察研究結果顯示，體外移植 T 細胞 (adoptive T cell therapy) 的治療方法，有利於控制腫瘤的生長 [1]。1970 年代，Chester Southam 及其研究團隊發現，罹患皮下腫瘤的受試者，經自體 leukocytes (autologous leukocytes) 移植後，有半數的患者，皮下腫瘤的生長能夠受到抑制。此一研究結果顯示，病人自體 leukocytes 具有控制腫瘤生長的能力 [2]。

細胞毒殺性 T 細胞療法

目前，有部分癌症臨床治療研究 [3] 著重於探討細胞毒殺性 T 細胞 (CTL) 之細胞療法，應用於臨床治療之可行性。細胞毒殺性 T 細胞療法，主要透過應用細胞培養的技術，透過體外活化出對於腫瘤抗原具有高度專一性，以及免疫活性高的 CD 8⁺ T 細胞，將這些 T 細胞植入病人體內。此一治療方法多方被嘗試用於 metastatic melanoma 的治療，先前的研究結果顯示，20 個受試者中的 8 個受試者，在接受治療後表現出不同治療效果的抗腫瘤免疫反應 [4]。不僅如此，所植入的 MART-1-specific CD 8⁺ T 細胞 (melanoma-associated antigen recognized by T cells 1-specific CD8⁺ T cells)，被觀察到在受試者體內會進入皮膚及腫瘤組織中 [5]。這些細胞被認為與另一研究中所發現的，一群能夠辨識 MART-1 腫瘤抗原之細胞相同。此外，研究者亦自 2 個表現出抗腫瘤免疫反應的個體中觀察到，原本轉移至淋巴結之腫瘤細胞，可表現腫瘤抗原 MART-1，因為細胞毒殺反應，這些腫瘤抗原因而自細胞上消失 [6]。這種選擇性的，造成特定腫瘤抗原自腫瘤細胞上消失，或表現量降低的作用與腫瘤細胞產生變異有關，此一作用亦會導致細胞治療失去效果 [7]。

因此，合併多種不同腫瘤抗原專一性 T 細胞，以及增加這些 T 細胞數目的治療策略，透過增強免疫反應，將有利於細胞毒殺性 T 細胞療法的應用。

腫瘤浸潤性 T 細胞療法

過去的研究發現，腫瘤中浸潤的 T 細胞數目及活性，和免疫治療的結果能否有效，有直接的相關，亦是卵巢癌及直腸癌病人治療後存活率之重要指標 [8]。因此，腫瘤浸潤性 T 細胞療法的治療策略，亦為發展癌症治療方法的重要方向之一。腫瘤浸潤性 T 細胞治療，需要自受試者體內的切片樣本中分離出新鮮的腫瘤抗原專一性 T 細胞，在體外以高量的 IL-2 進行選擇及活化。近來，National Cancer Institute 的研究結果顯示，13 個罹患 progressive metastatic melanoma 的病人，合併 cyclophosphamide 及 fludarabine 的治療，其中 6 個受試者表現出部分的抗腫瘤免疫反應 [9]，4 個受試者表現出混合的抗腫瘤免疫反應 (有些受試者的腫瘤消失，但是有些仍然存在)。繼之的研究結果顯示，約有 50% 的受試者表現出抗腫瘤免疫反應 [10]。重要的是，將腫瘤浸潤性 T 細胞療法和化學治療法合併治療的結果，確實能夠顯示出較好的治療效果。由於，只有 30-40% 的病人體內取得的切片組織，得以分出較多數量的腫瘤浸潤性 T 細胞，然而所分離出的 T 細胞，在體外需要六週的增殖，才可供做體內移植使用 [11]。因此，目前幾乎所有的腫瘤浸潤性 T 細胞相關臨床試驗，皆為罹患 melanoma 的受試者，病人的切片檢體可自外科手術而得，但有其他相關的臨床研究結果指出，腫瘤浸潤性 T 細胞療法亦可應用於卵巢癌及直腸癌之治療，並可延長受試者的存活 [8]，未來，亦可嘗試將此項療法應用於表皮細胞癌臨床治療的研究。

T 細胞治療的臨床試驗

T 細胞治療的臨床試驗源起於 IL-2 的發現，由於 IL-2 能夠令 T 細胞增殖，因此，透過體外細胞培養的平台，得以大量增殖 T 細胞。由於，在目前癌症的研究上，大部分隨機的臨床試驗結果皆無法證明 T 細胞治療

用於臨床治療的有效性。但是，在病毒所引發的癌症中；例如 EBV-induced lymphoma 的相關研究證明，EBV-specific T 細胞治療，卻為一有效的治療方法 [12]，因此，仍需不斷的研究，以增進體外細胞培養技術的效能。

增強 T 細胞治療效能的策略

目前相關於 T 細胞療法的研究結果顯示，有許多方法可應用於增強 T 細胞治療的效能，包括上述的，將體外移植 T 細胞療法合併化學治療、合併疫苗 [13]、合併細胞素的治療 [14]、或合併放射線治療 [15]，近來的相關研究顯示，化學治療時所使用的毒性藥物，對腫瘤細胞的毒殺反應，有利於增強腫瘤細胞被免疫系統辨識的反應 [16]。此外，透過 T 細胞的遺傳工程技術，增進細胞本身的機制及功能，例如：使活化的腫瘤抗原專一性 T 細胞可以不受免疫抑制物質，例如 TGF- 及免疫抑制性調節 T 細胞的作用 [17]，而達到增強 T 細胞治療效能的目的。

參考文獻

1. Shankaran, V., et al., IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 410(6832) : 1107-11, 2001
2. Southam, C.M., et al., Effect of leukocytes on transplantability of human cancer. *Cancer* 19 (11) : 1743-53, 1966
3. Gilboa, E., The makings of a tumor rejection antigen. *Immunity* 11(3) : 263-70, 1999
4. Yee, C., et al., Adoptive T cell therapy using antigen-specific CD8+ T cell clones for the treatment of patients with metastatic melanoma: in vivo persistence, migration, and antitumor effect of transferred T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99 (25) : 16168-73, 2002
5. Yee, C., et al., Melanocyte destruction after antigen-specific immunotherapy of melanoma: direct evidence of t cell-mediated vitiligo. *J Exp Med* 192(11) : 1637-44, 2000
6. Mackensen, A., et al., Phase I study of adoptive T-cell therapy using antigen-specific CD8+ T cells for the treatment of patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 24(31) : 5060-9, 2006
7. Marincola, F.M., et al., Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol* 74 : 181-273, 2000
8. Galon, J., et al., Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 313(5795) : 1960-4, 2006
9. Therasse, P., et al., New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92(3) : 205-16, 2000
10. Dudley, M.E., et al., Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23(10): p. 2346-57.
11. Dudley, M.E., et al., Generation of tumor-infiltrating lymphocyte cultures for use in adoptive transfer therapy for melanoma patients. *J Immunother* 26(4) : 332-42, 2003
12. Heslop, H.E. and C.M. Rooney, Adoptive cellular immunotherapy for EBV lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 157 : 217-22, 1997
13. Li, Q., et al., Expanded tumor-reactive CD4+ T-cell responses to human cancers induced by secondary anti-CD3/anti-CD28 activation. *Clin Cancer Res* 5(2) : 461-9, 1999
14. Cheever, M.A., et al., Augmentation of the anti-tumor therapeutic efficacy of long-term cultured T lymphocytes by in vivo administration of purified interleukin 2. *J Exp Med* 155(4) : 968-80, 1982
15. Chakraborty, M., et al., Irradiation of tumor cells up-regulates Fas and enhances CTL lytic activity and CTL adoptive immunotherapy. *J Immunol* 170(12) : 6338-47, 2003
16. Obeid, M., et al., Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med* 13(1) : 54-61, 2007
17. Chen, M.L., et al., Regulatory T cells suppress tumor-specific CD8 T cell cytotoxicity through TGF-beta signals in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(2) : 419-24, 2005

免疫功能缺乏症的治療 (Medical Therapy of Immune Deficiency)

黃繩龍 醫師¹ 田望賜 醫師¹ 溫明達 醫師²

許美芸 醫師³ 黃文雄 醫師³

基督教門諾會醫院 ¹家醫科 ²放腫科 ³小兒科

序言(Introduction)

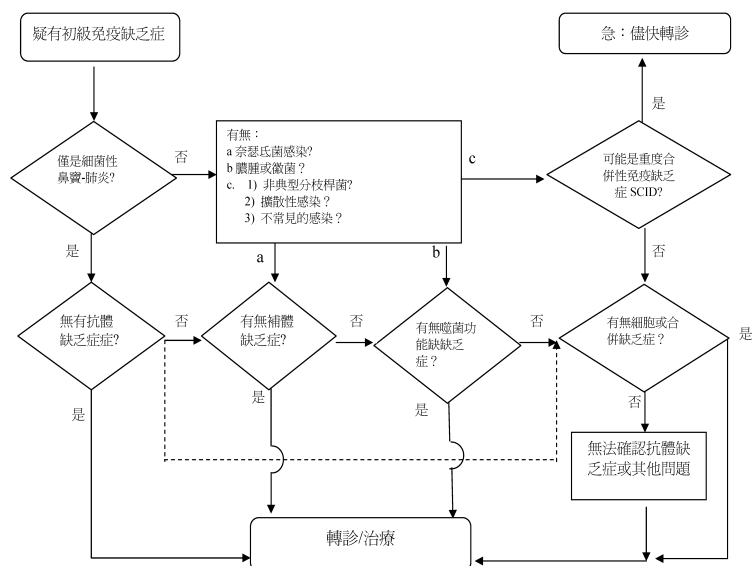
我們在上期已經討論到免疫功能缺乏症的檢查及診斷，從表一的指引圖可以依據不同部位及不同微生物的感染，推測是否初級免疫缺乏症(primary immunodeficiencies)，測量有無抗體、補體、噬菌功能等的缺乏而作診斷，接著由表二可以給我們一些導向，進而決定治療的方向。

一般初級免疫功能缺乏症的臨床表徵常是多姿多彩，從輕微症狀至嚴重的表現都是有可能的，若一個病人有微生物感染，而必須要較長時間的治療才能治癒的話，就可以懷疑免疫缺乏症了。初級免疫功能缺乏症臨床上分為五類，分別為 1).體液性免疫缺乏症

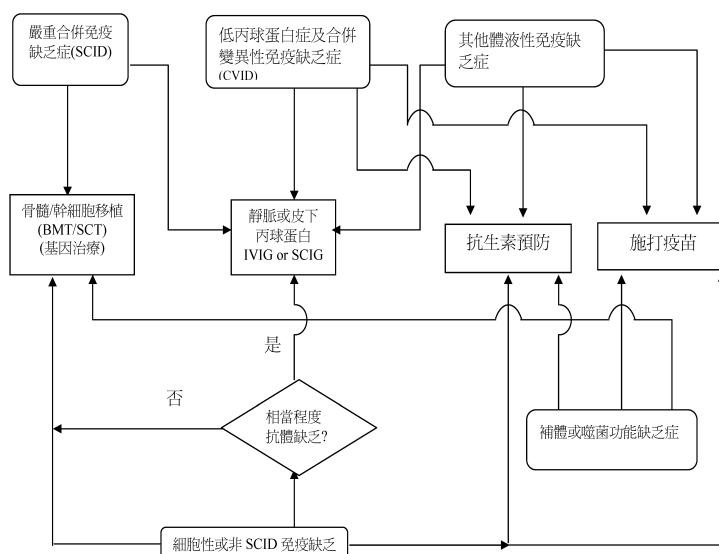
(humoral immunodeficiency), 2).細胞性免疫缺乏症 (cellular immunodeficiency), 3).合併性免疫缺乏症 (combined immunodeficiency), 4).噬菌功能缺乏症 (phagocytic defects), 及 5).補體防禦性缺乏症 (complement deficiency)。

至於治療方面的考量，則可分別由預防、避免、球蛋白的應用、疫苗的施打、抗生素的使用、及其他如酵素(enzyme)或基因療法(gene therapy)來討論。

(表一)
一般診斷初級免疫功能不足或缺損的指引表
(General approach for diagnosis of primary immunodeficiency) : modified from ref. 9.



(表二)
治療一般初級免疫功能不足症的指引表
(General consideration for the treatment of primary immunodeficiency) : modified from ref. 9.
SCID: severe combined immunodeficiency
CVID: combined variable immunodeficiency
BMT/SCT: bone marrow transplant/stem cell transplant
IVIG/SCIG: intravenous immunoglobulin/subcutaneous immunoglobulin



預防與參與(prevention and anticipation)

若新生兒已知或疑似重度合併性免疫缺乏症(severe combined immunodeficiency SCID)的話，臍帶血可測淋巴球口數(lymphocyte number)及功能測試(in vitro function)來確定正確診斷，此症侵犯 T 淋巴球的發育與功能，有時侵犯 B 淋巴球及 natural killer cells，在這時測試 IgG 沒有多大價值，因大部份抗體是來自母親，而 IgM, IgA 在此時是非常低值；在一歲前儘早治療，可以避免死亡。若需考慮骨髓移植時，HLA typing 是必行的，作骨髓移植前的準備，尤其在感染來臨前移植的話，手術的危險性較低⁽¹⁾。

避免(Avoidance)

輕型的免疫功能不足(immunocompromised)的病人，不論是小孩或成人，最好鼓勵參與一般正常活動，但避免接觸一些高度傳染性的病人，雖然有人反對這種做法，但大多數的建議還是儘量參加一般學校或社區活動。至於飲水問題，私人或公共井水可能會感染到賈第鞭毛蟲(*giardia*) 或 *cryptosporidium*，尤其後者對氯較有抗藥性，因此有人建議使用過瀘水或瓶裝的水來避免上述的感染，同時不要群睡、並且保持口腔衛生及對病人及家人施打疫苗，這些措施都會降低感染的機會⁽¹⁾。

丙球蛋白的應用(Immunoglobulin replacement therapy)

1952 年 Dr. Bruton 第一次使用丙球蛋白肌肉注射於 8 歲患有性連鎖球蛋白缺乏症(X-linked agammaglobulinemia)的男病人，使病人降低感染率，並活了 40 年人之久，最後因肺炎而終⁽²⁾，可見丙球蛋白注射確實有效，但相當疼痛；而靜脈注射的丙球蛋白(IVIG)在 1981 年始於美國，它較不痛，不但可給高劑量，且兩劑量之間隔較長，並且有效，但昂貴。

丙球蛋白的使用可減少及降低瀘過性病毒及細菌的感染，並可改善致病率(morbidity)及死亡率(mortality)，當使用丙球蛋白治療中，醫師須定期追蹤病患，因最高療效可能在治療一年左右才能呈現出來的，近年來在歐洲皮下丙球蛋白注射(Subcutaneous IgG SCIG)愈來愈多使用了⁽⁹⁾；病人若接受靜脈注射的丙球蛋白而有過敏反應者，仍可安全地使用皮下丙球

蛋白注射^(10,11)。

丙球蛋白的一般靜脈劑量是 400 mg/kg/dose，因其半衰期是 21-23 天，故每隔 3-4 星期注射一次，而皮下丙球蛋白注射劑量則為每星期 100/kg/dose，經由 CADD-Prizm 或 CADD-Plus infusion pump 施與皮下注射 20-25 ml/hr(每次一邊不超越 25 ml)，期盼維持血中低谷(trough) IgG 濃度超過 650 mg/dL(防範感染底線)，而一般皮下注射較靜脈注射維持血中的低谷 IgG 濃度可高達 15% 之譜⁽⁹⁾。皮下注射可能會有暫時性局部腫脹、疼痛、紅腫、及抓癢，但無大副作用，至於懷孕的病患或對 IgA 有反應的病人亦可施打，少有大礙⁽¹¹⁾。

丙球蛋白對選擇性細胞免疫缺乏症(selective cellular immunodeficiency)、IgA 缺乏症、補體防禦性缺乏症或噬菌功能缺乏症是沒有多大效果的；但施打丙球蛋白(IVIG 或 SCIG)，對骨髓移植前及移植後體液性免疫(humoral immune status)未達正常前確是相當需要的⁽⁹⁾。

至於其他特殊丙球蛋白目前常用的，只有二種上市，那即是分別對 cytomegalovirus (CMV)的 CytoGam (MedImmune, Inc., Gaithersburg)及對水痘-疱疹(varicella-zoster)的 varicella-zoster immune globulin (VZIG)丙球蛋白二種。前者使用不多，因大部分使用藥物 ganciclovir 就可達到預防或治療了⁽²⁾；若需打 VZIG 的話，須於接觸感染後 96 小時內施打⁽¹⁾。

疫苗(vaccination)

一般非活性疫苗(killed or subcomponent vaccine)對免疫系統缺乏症的病人是很安全的⁽³⁾，尤其病人可能面對高危險疾病的話，事先的疫苗接種是相當重要的。

活性疫苗不能接種於重度合併性的抗體缺乏症或合併免疫功能缺乏症(combined immune deficiencies)的病人，但只有麻疹/腮腺炎/德國麻疹疫苗(measles/mumps/rubella MMR)是例外的，它可以施打於愛茲病(HIV)感染的病人身上，因他們接受 IVIG 治療時，其中已含有一般預防性抗體(如麻疹、水痘)，而打 MMR 時，可提高抗體，可預防這些疾病。

至於輕型合併抗體缺乏症病人，如運動失調-毛細血管擴張症(ataxia-teleangiectasia)或 DiGeorge 症候群是否施打活性疫苗，需依個別情況來考量，一般是

依循細胞性免疫及抗體功能、及不施打疫苗的風險而定⁽³⁾。

若只是輕型抗體、噬菌功能或補體防禦功能缺乏症時，而病人只需接受抗生素預防而就能達到預防感染目的的話，則可以接受所有的疫苗。

預防性抗生素的使用(Antimicrobial treatment)

使用預防性抗生素的標準，與使用預防重覆再發性中耳炎的標準是一致的，一般原則是治療量(therapeutic dose)的一半^(4,5,6)，例如：

小兒科病人(小孩)－

Amoxicillin 20 mg/kg/day (一天一次或分二次)

Sulfisoxazole 50 mg/kg/day (一天一次或分二次)

Trimethoprim-sulfamethoxazole 5 mg/kg/day (一天一次或分二次)

Azithromycin 10 mg/kg q week(每星期一次)

若上述藥物無效時，可用

Clarithromycin 7.5 mg/kg/day(每天一次)或

Amoxicillin-clavulanate 20mg/kg/day (一天一次或分二次)

大人病患－

Amoxicillin 500 mg daily 或 250 to 500 mg bid (一天一次或分二次)

Trimethoprim-sulfamethoxazole 160 mg as trimethoprim daily 或 80-160 mg bid (一天一次或分二次)

Azithromycin 500 mg/kg q wk(每週一次)

若上述藥物無效時，可用

Clarithromycin 500 mg/day(每天一次)或

Amoxicillin-clavulanate 875 mg 或 1000 mg/day (一天一次)

初級或繼發性的免疫功能缺乏症(Primary or secondary immune deficiency)

初級或繼發性的免疫功能缺乏症(Primary or secondary immune deficiency)病例中，如患輕度丙球蛋白缺乏症(mild hypogammaglobulinemia), IgA 缺乏症或 IgG 亞綱缺乏症(subclass deficiency)的病人，可以成功地使用抗生素預防就可達到目的⁽⁷⁾，甚至很多病人只要在短期中(例如在冬季)給予預防性抗生素亦

可。Dr. Barlan 報告中，22 名 IgG3 缺乏症病人中，給予預防性抗生素，而其中 10 名病人(45.4%)有效地降低感染的機率，患鼻竇炎的次數，由每年 6.6 次降至 1.3 次，而中耳炎由每年 9.9 次降至 1.5 次之譜⁽⁷⁾。

至於預防 pneumocystis carinii 而引發 pneumonia(PCP)是必須考慮的，尤其在重度合併性的抗體缺乏症(SCID)、或接受高效能免疫抑制劑(potent immunosuppressive therapy)的病人、及性連鎖高 IgM 症候群(X-linked hyper-IgM syndrome)的病人，都應給予預防 PCP 的藥物，此類病人一般給予 trimethoprim-sulfamethoxazole 來預防 PCP 的感染^(8,9)。

骨髓移植或幹細胞移植(Bone marrow transplant or stem cell transplant)

骨髓移植是重度合併性免疫抗體缺乏症(SCID)的主要治療法，一旦診斷確認後，移植要儘快進行，因病人常在 1 歲左右死亡，使用 HLA-identical related donor 有最好的預後(92.3%)⁽⁹⁾，成功的移植會導致免疫系統的改善(reconstitution)，帶來正常的細胞性及體液性免疫功能，因此早期轉介及移植療法會帶來好的效果。

至於骨髓移植、幹細胞移植也可作為初級免疫功能缺乏症(PID)的另類療法(alternative therapy)，這包括噬菌功能缺乏症(如慢性肉芽腫症 CGD)等病症^(9,12)

其他治療法－酵素及基因等療法(Other therapy-enzymes & gene therapy)

酵素療法可用於 autosomal-recessive form 的重度合併性的抗體缺乏症(SCID)病人；酵素療法在人類史上首先有效地用於 adenosine deaminase deficiency 病人身上，此酵素 polyethylene glycol-conjugated adenosine deaminase 曾用於全世界 150 病患，其中 2/3 病人存活下來，並有很好的臨床效果⁽⁹⁾。

基因療法曾成功地治癒性連鎖重度合併性的抗體缺乏症(X-linked SCID), adenosine deaminase deficiency 及性連鎖慢性肉芽腫症(X-linked CGD)，基因治療安全性雖尚未確証，但可恢復細胞性及體液性免疫功能^(9,13,14)。

至於其他治療法，如 interferon- γ -treatment 對

慢性肉芽瘤症，以及胸腺移植(thymus transplant)對 DiGeorge 症狀群也有些成功案例的報告⁽⁹⁾。

總之，下列是對免疫功能缺乏症的治療的摘要(1,8,9)

Type of therapy	Immunodeficiencies
<u>恢復療法(Reconstitution)</u>	<u>免疫功能缺乏症</u>
骨髓移植(BM/SC transplant)	重度合併性免疫缺乏症(SCID)
胸腺移植(Thymus transplant)	DiGeorge 症候群
基因療法(Gene therapy)	SCID (實驗階段中)
<u>補充取代療法(Replacement)</u>	<u>免疫功能缺乏症</u>
丙球蛋白(IVIG, SCIG)	丙球蛋白(IgG)缺乏症
酵素療法(Enzymes-ADA, PNP)	ADA 或 PNP 亞綱抗體缺乏或功能失調 (Subclass or functional antibody ADA and PNP Deficiency)
<u>補充療法(Supplement)</u>	<u>免疫功能缺乏症</u>
細胞分裂素(Cytokines)	慢性肉芽瘤病(CGD)及
干擾素(Interferon)	顆粒白血球缺乏症(neutropenia)
<u>抗生素(Antimicrobial agents)</u>	<u>免疫功能缺乏症</u>
抗病毒劑(Antiviral)	愛滋病(AIDS)
抗黴菌劑(Antifungal)	慢性肉芽瘤病(CGD)
	念珠菌症(Candidiasis)
抗生素(Antibacterial)	免疫力缺乏及嚴重細菌感染 (Immunodeficiency with severe bacterial infections)

(ADA : adenosine deaminase, NPN : nucleoside phosphorylase)

Reference:

- Bonilla FA, Stiehm ER, & Feldweg AM. Medical therapy of immune deficiency www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=immunology/5128&view=print 2008/5/2
- Bruton OC. Agamglobulinemia. *Pediatrics* 9 : 722, 1952
- Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication. *MMWR Recomm Rep* 42 : 1, 1993
- Liston TE, Foshee WS, Pierson WD. Sulfisoxazole chemoprophylaxis for frequent otitis media and

- middle-ear effusion. *Pediatrics* 71 : 524, 1983
- Principi N, Marchisio, Massironi E, et al. Prophylaxis of recurrent otitis media and middle-ear effusion. *Am J Dis Child* 143 : 1414, 1989
- De Diego JI, Prim MP, Alfonso C, et al. Comparison of amoxicillin and azithromycin in the prevention of recurrent acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 58 : 47, 2001
- Herrod HG: management of the patient with IgG subclass deficiency and/or selective antibody deficiency. *Ann Allergy* 70 : 3, 1993
- Philip Fireman. Primary Immunodeficiency Disease. *Atlas of Allergies and Clinical Immunology* 3rd edition Mosby Elsevier 348, 2006
- Morimoto Y, Routes J. Immunodeficiency Overview. *Primary Care Clin Office Pract* 35 : 159-73, 2008
- Eijkhout HW, van den Briej PJ, van der Nmeer JW. Substitute therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 61(6) : 213-7, 2003
- Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 112(3) : 630-3, 2003
- Diaz DH, Ortega JJ, Diaz MA et. Unrelated cord blood transplantation for severe combined immunodeficiency and other primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplantation* 41 : 627-33, 2008
- Candotti F, Roifman C, Puck JM. immunodeficiencies: injecting some safety into SCID gene therapy? *Gene therapy* 13 : 741-3, 2006
- Gennery AR, Cant AJ. Cord blood stem cell transplantation in primary immune deficiencies. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 7 : 528-34, 2007

(Submitted on 9/1/08)

魔術子彈 “抗體”(上) ----- 人造抗體

蔡博宇 博士

台大醫學院 免疫所

一、抗體簡介

幾乎所有的疾病都跟免疫系統有關，一個小感冒，小傷口，甚至體內的的腫瘤，正常的免疫功能都會因之啟動，來保護身體維持正常運作，早在十七世紀，人類就知道利用外力，來誘發身體的免疫力，產生保護作用，抵抗外來致病物質的侵襲，最有名的例子莫過於抵抗天花漫延的牛痘發明者愛德華·金納(Edward Jenner, 1749-1823)，當時愛得華·金納醫師從得了牛痘女工的身上，取得含有牛痘病毒的體液，塗在一個小男孩的傷口上，預防小男孩感染天花。牛痘病毒很類似人類的天花病毒，但是人類感染後的症狀很輕微，不像天花病毒會造成人類的死亡，由於結構類似天花病毒，所以利用牛痘所誘發的抗牛痘抗體(antibody)，也足以對抗天花病毒，美國總統傑弗遜於一九〇六年在給他的信中說：「你已經把人類有史以來最大的病禍除掉，人類將對你的成就永誌不忘」。其實傑弗遜總統應該說：「你“所誘發的抗體”已經把人類有史以來最大的病禍除掉，人類將對你“所誘發的抗體”永誌不忘」。

由免疫系統的B細胞產生的“抗體”是每個健康人的體內，與生俱來抵抗外來致病物質的第一道防線之一，即使是尚未具有產生抗體能力的初生嬰兒，也從母親身上承襲了許多抗體，以應付未來六個月的需要。未成熟的B細胞表面上，具有B細胞受體(BCR)，經過基因重組過(gene rearrangement)後的B細胞受體具有相當大的變異性，有能力結合各種陌生的抗原，當B細胞第一次與未知的抗原接觸時，訊息從B細胞受體傳入，此時的B細胞便會進行抗體種類轉移(Class Switch)，將B細胞受體從原本的免疫球蛋白M(IgM)轉換成免疫球蛋白G(IgG)，IgG比IgM對於抗原有更高的結合能力(affinity)，一旦B細胞表面上的IgG再度遇到相同的抗原時，B細胞便開始快速的分裂，並大量分泌IgG到血清中，以結和外來的致病物質，一個成熟的B細胞，經過不斷的抗原刺激之後，抗體基因還會經過“高度突變(hypermutation)”的機制修飾，使其

所產生的IgG，對於相對應的抗原有更高的專一性和結合力。由於IgG對於抗原具有專一性和結合力的特性，因此IgG運用在許多方面，包括實驗研究，疾病診斷以及臨床治療。

二、人造抗體

IgG是由兩條輕鏈(Light Chain)和兩條重鏈(Heavy Chain)經由雙硫鍵(disulfide bond)構成，重鏈或輕鏈再分成可變異區(variable region)和固定區(constant region)，重鏈和輕鏈的可變異區組成抗原結合位(antigen binding site)，也就是和抗原的決定位(epitope)結合，此部份又稱作Fab，一分子的IgG可以和2分子的抗原決定位結合。另外重鏈的CH2及CH3特殊結構部位(domain)組成Fc，Fc在免疫球蛋白的功能上扮演很重要的角色，它可和補體(complement)的C1q結合，啟動補體鏈所反應，以摧毀外來物質，也會和自然殺手細胞(Natural Killer Cell, NK cells)或是吞噬細胞(Macrophage)上的Fc受體作用，增加調理作用。

要取得特定抗原的抗體，最直接的方式，就是利用抗原打入動物體內，讓動物體內的B細胞受到刺激後，產生特定的抗體，再從血清中收集，目前臨床上使用的蛇毒血清就是用這種方式取得的。直接從動物的血清中所取得的抗體，通常為多株抗體(polyclonal antibody)，一個抗原上有許多個抗原決定位，一個抗體只能結合到一種抗原決定位，結合到相同的抗原決定位的抗體稱為單株抗體(monoclonal antibody)，當抗體結合到同一個抗原上的不同決定位時，可能會對抗原產生不同的效果，因此在研究上或是臨床上的治療診斷，單株抗體的應用更為方便。

單株抗體的技術，一直是生物技術領域的重要課題，在1975年，柯勒(Kohler)與麥爾斯坦(Milstein)將B細胞與骨髓瘤細胞(myeloma cells)成功地合成融合瘤細胞(Hybridoma)，使得產生抗體的B細胞具有腫瘤細胞不斷分裂而不分化的特性，源源不絕的產生抗

體，這劃時代的創舉，開啓了應用單株抗體的新紀元。細胞融合瘤技術到目前為止，仍然是取得單株抗體最重要的技術之一，然而為取得大量抗體，必須體外大量培養細胞，所耗不貲，於是開始有一群科學家思考利用分子生物學的方式來生產與篩選專一性抗體，1985年George Smith發表了噬菌體呈現技術(Phage display)，技術之應用重點，在於它將一蛋白質或peptide之功能與其基因序列和噬菌體結合，使蛋白質或peptide呈現在噬菌體外殼，利用適當之篩選方法，可找出與某特定目標物具有親和力的蛋白質，而其基因序列(genotype)也可以輕易地被決定出來。利用噬菌體呈現技術來選殖抗體，便是利用這樣的原理，找出對特定抗原的專一性抗體基因，用基因工程的技術，剪接入表現蛋白的載體(Vector)，再利用細菌或真菌的蛋白表現系統，來生產單株抗體。融合瘤單株抗體，高成本低產量，較難大量運用，且無進一步親和力之篩選。而噬菌體抗體，省錢、省時間，且無須使用受免疫動物。乍聽之下，基因工程所生產的抗體，似乎可大量運用，但實際上仍有許多技術上的問題有待解決，抗體的專一性和親和力便是一大問題，甚至有些免疫學家認為，這種技術所生產的所謂的“抗體”，充其量只是一條輕鏈和一條重鏈所結合的大分子蛋白質，不能稱之為抗體。但是不管這種產物是“大分子蛋白”或是“抗體”，它能專一的辨認和結合特定物質是不爭的事實，因此當技術性的問題克服之後，未來的發展是可預期的。

抗體要運用在人體上，如何將抗體“擬人化”(Humanize)亦是另一項有待克服的問題，不同物種間的抗體差異，除了醣化位置的不同之外，最主要的地

方是在抗體的Fc部份，目前可以用化學或是基因工程的方式，將來自其他動物的抗體的Fc部份置換成人類的，然而產量卻無法提升，而且置換之後的抗體，有時會降低專一性和親和力，為了改善抗體“擬人化”的技術，2002年Ishida等人成功地將整段人類的基因重組前的抗體基因，轉殖入老鼠體內，這隻基因轉殖鼠稱之為“KM鼠”，因為含有整段的抗體基因，所以利用抗原致敏之後，能產生完整的人類抗體，這為抗體的“擬人化”技術邁向另一個里程碑。

生命科學或生物技術的發展，最重要的使命之一便是希望能改善人類的生命品質，“人造抗體”的運用範圍極為廣泛，如何改進人造抗體的技術，並加以運用，正待聰明科學家們來發掘。

參考書目

1. Charles A. Janeway, Jr. Immunology: the immune system in health and disease 6th edition. Garland Science Publishing New York, NY; 2004
2. Smith GP. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science New York, NY* 228 (4705): 1315-7, 1985
3. Ishida I, Tomizuka K, Yoshida H, Tahara T, Takahashi N, Ohguma A, Tanaka S, Umehashi M, Maeda H, Nozaki C, Halk E and Lonberg N Production of human monoclonal and polyclonal antibodies in TransChromo (TC) animals. *Cloning Stem Cells* 4(2002): 91-102

兒童硬皮症(scleroderma)

楊曜旭 醫師

台大醫院 小兒過敏免疫風溼科

硬皮症是一種少見的自體免疫疾病，病患以女性居多。發病年齡的高峰期介於二十到五十歲之間。兒童大概只佔所有病患的百分之一到三左右。依照其是否合併其他內臟器官侵犯，臨床上將硬皮症分為全身硬皮症(systemic scleroderma)及局部硬皮症

(localized scleroderma-morphea)。接著根據皮膚侵犯的範圍，全身性硬皮症再分為廣泛性全身硬皮症(diffuse cutaneous systemic scleroderma)及局限性全身硬皮症(limited cutaneous systemic scleroderma)；局部硬皮症則分為廣泛性局部硬皮症

(generalized morphea)，塊狀局部硬皮症(plaque morphea)，線狀局部硬皮症(linear morphea)，水泡狀局部硬皮症(bullous morphea)，以及深部局部硬皮症(deep morphea)。

硬皮症的形成與身體免疫系統不正常的活化，血管內皮細胞及纖維母細胞的病變有著密切的關係。研究發現病灶處有許多免疫細胞的浸潤，並於患者體內偵測到一些自體抗體(如抗核抗體 ANA，抗 Scl 70 抗體等)及很多種細胞激素的上升，有些激素會造成血管的受傷，有的則會活化刺激纖維母細胞造成其分泌大量的膠原蛋白，而這些膠原蛋白沉積於鬆散結締組織及細小血管間則進一步造成皮膚、心臟、肺臟、及腎臟等器官的病變。

雷諾氏現象常常是疾病最早的表現，寒冷低溫會使四肢末稍產生蒼白、發紺、及發紅的變化，情況嚴重則會造成壞死。典型皮膚上的病變病灶初期表皮呈現紅腫，接著紅腫部位之中心會逐漸變成白色或黃色，病變處的毛囊及汗腺會萎縮，進而變成隆起或凹陷的斑塊。由於皮膚的緊繃會造成關節的攣縮變形並使活動受到限制。隨著影響的範圍慢慢擴大，會導至次發性的肌肉無力及萎縮。全身硬皮症會侵犯到多種內臟器官。肺部的侵犯包括肺動脈及肺間質，一開始病患在活動後會覺得喘，最終造成呼吸及右心衰竭。

腎臟的影響造成腎性高血壓。食道及腸道的纖維化會影響吞嚥及吸收不良。心臟的侵犯則造成心率不整，心室肥大及心衰竭。

治療方式是依據疾病的嚴重度及侵犯的器官來決定。疾病初期可使用局部或是全身性的類固醇及免疫抑制劑(如 MTX，tacrolimus 等)來控制發炎。D-penicillamine 具干擾膠原分子之間的橫向鍵結，有研究指出可用於治療硬皮症，不過目前仍無定論。高劑量紫外光線(high dose UVA)及局部塗抹維生素 D 則可治療局部皮膚病變。保持肢體溫暖以改善雷諾氏現象，鈣離子通道的抑制劑、ACE inhibitor、及血管擴張劑的使用或許可防止指尖或皮膚的潰瘍。另外，ACE inhibitor 對於硬皮症腎臟侵犯的治療佔有重要的角色。除了藥物的幫忙外，運動、按摩、復健、和適當的輔助工具對於預防關節的攣縮及功能的維護都是相當重要的。

大多數局部性硬皮症的病程持續數月到數年，之後進入不活動期，但仍有百分之一到百分之五的病患會進展到全身性硬皮症。至於全身性硬皮症目前無法預測疾病的發展，包括嚴重程度及內臟器官的侵犯。因此長期的治療與追蹤是絕對必須的，另外，家人的支持亦是相當重要。

過敏性休克 (Anaphylaxis)

涂毓羚 醫師

林口長庚兒童醫院 兒童過敏氣喘風濕科

壹、前言

過敏性休克(Anaphylaxis)是一個醫學急症。它是外界某些抗原性物質進入已致敏(previously sensitized)的人體後，而產生急性的系統性過敏反應，會影響到全身的器官。

過敏性休克的免疫機轉是免疫球蛋白 E 抗體(IgE antibody)接觸到組織肥胖細胞(mast cell)或者是周邊血液中嗜鹼細胞(basophil)，而使之釋放出大量的免疫介質。這些免疫介質會活化其他部分的免疫系統，其中最為人所熟知的便是組織胺(histamine)。

類過敏性休克反應(Anaphylactoid reaction)則是指一種非經由免疫球蛋白 E 媒介，但會產生與過敏休克類似臨床表徵的全身性反應。會引起此類反應的包括非類固醇抗發炎藥(NSAID)，如 aspirin、ibuprofen 等。

因為過敏性休克而死亡的案例，全球每年一百萬人裡約有 0.4 個案例。每個人發生的機率約為百分之一。

貳、症狀：

過敏性休克可以影響多個器官，包括皮膚、上下呼吸道、心血管系統、眼睛、子宮還有膀胱。過敏性休克有時候會被誤判為換氣過度症候群(hyperventilation syndrome)，焦慮症發作(anxiety attack)，酒精中毒(alcohol intoxication)或低血糖。以下依器官為分類介紹其臨床症狀：

- (一) 皮膚黏膜表現往往是過敏性休克最早且最常出現的徵兆，包括早期常見先產生皮膚紅斑、廣泛的蕁麻疹、或癢感，再逐漸演變成血管性水腫；還可出現噴嚏、水樣鼻涕、音啞、甚而影響呼吸。
- (二) 呼吸道阻塞症狀是本症最多見的表現，也是最主要的死因。由於氣道水腫、分泌物增加，加上喉或支氣管痙攣，會產生常見的上呼吸阻塞現象包括聲音嘶啞、發聲困難、喉頭堵塞感、胸悶、喘鳴、憋氣、紫紺、氣急、以致因窒息而死亡。
- (三) 循環衰竭表現包括病人先有心悸、出汗、面色蒼白、脈速減弱；病人常抱怨頭暈或昏厥。病人亦常有胃腸症狀，包括惡心、嘔吐、腹部痙攣、和腹瀉，然後發展為血壓迅速下降，脈搏消失，乃至測不到血壓，最終導致心跳停止。
- (四) 意識方面的改變，病人往往先出現恐懼感，頭暈和煩躁不安；隨著腦缺氧和腦水腫加劇，可發生意識完全喪失或不清；有些病人可以抽搐或知覺喪失為其發生全身型過敏性反應的第一次臨床表徵，還可以發生肢體強直等。
- (五) 其他症狀，比較常見的有咳嗽，連續打嚏、嘔吐、腹痛、噁心、腹瀉，最後可出現大小便失禁。

參、診斷

過敏性休克的診斷要件包括以下三項其中之一符合即可

- (1) 急性症狀在數分鐘至數小時內產生包括皮膚和黏膜的表現且至少包含以下其中之一
 - (一) 呼吸道症狀例如胸悶，喘鳴，呼吸困難
 - (二) 血壓下降且週邊器官功能受損
- (2) 在接觸過敏原之後很快產生以下其中的兩個以上的症狀
 - (一) 皮膚和黏膜的表現包括紅腫和疹子
 - (二) 呼吸道症狀例如胸悶，喘鳴，呼吸困難
 - (三) 血壓下降和伴隨的症狀，例如暈倒，失禁，低肌張力

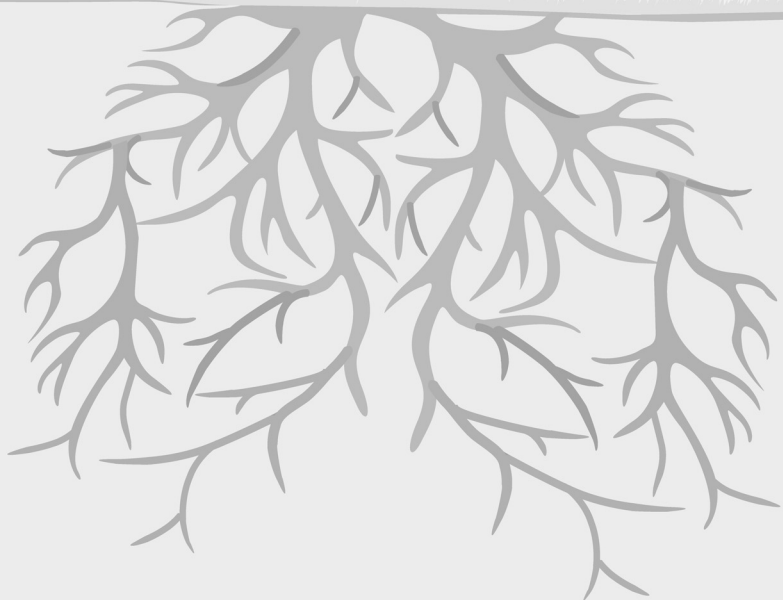
- (四) 持續性腸胃的症狀，例如腹痛，嘔吐
- (3) 在接觸一病人已知的過敏原之後數分鐘至數小時產生低血壓
 - (一) 在嬰孩和兒童發生低收縮血壓或收縮壓下降大於 30%
 - (二) 在成人是收縮壓小於 90mmHg 或收縮壓從基準下降大於 30%

肆、治療

1. 為了要將全身型過敏性反應再次發生機會降到最低，我們必須找出造成此反應的確定原因，並且要正確教導病人如何去避免之，以及再次遇到此種狀況時的緊急處置方式。我們建議病人須隨身攜帶各種形式的隨身卡，上面詳細記載會引起其本身全身型過敏性反應的誘發因素以及臨床症狀
2. 一旦發生全身型過敏性反應，醫護人員須先儘速給予病人注射型的腎上腺素(每公斤體重 0.01 毫升，最多 0.3 毫升)。如係因於四肢注射或接觸誘發因素所造成者，除了須用止血帶綁住四肢的近端外，兩劑量的腎上腺素可分別於誘發因素在四肢的注射或接觸處以及止血帶外的適當身體部位注射之。
3. 緊急處理全身型過敏性反應病人所必備的緊急處置裝備，尚須包括氧氣、注射型的抗組織胺、靜脈注射型的類固醇、口腔咽喉的人工氣道、以及維持靜脈輸液治療的設備。
4. 因為全身型過敏性反應若是發生於有遺傳性過敏病的人身上時，其產生嚴重過敏反應，以致造成死亡的機會大增。對於有嚴重遺傳性過敏病的病人(尤其是氣喘病)，當其要接受有引起全身型過敏性反應可能的對比劑檢查或全身麻醉的手術時，我們都建議事先要給予術前的預防全身型過敏性反應藥物處理
5. 如果造成全身型過敏性反應的誘發因素無法完全避免，則過敏免疫學專科醫師必須考慮給予病人進行去敏感治療(Desensitization)或過敏原的免疫療法(Immunotherapy)。

伍、預防

對於過敏性休克最好的治療方式便是預防，如果已經知道對於某種特定的食物會產生過敏性休克則應盡量避免。如果曾經經歷過過敏性休克，則應尋求專科醫師的協助以尋找過敏原。



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



您有過敏困擾嗎?

輔助調整過敏體質



康敏 膠囊

Lactobacillus salivarius



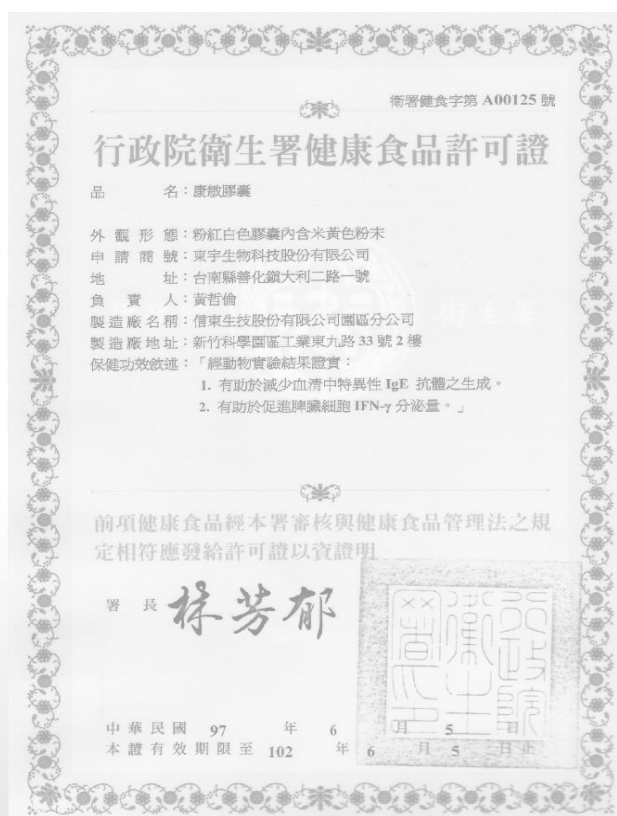
全國第一家 通過輔助調整過敏體質功效認證
衛署健食字第A00125號



核准之功效:

經動物試驗結果證實

1. 有助於減少血清中特異性IgE抗體之生成。
2. 有助於促進脾臟細胞IFN- γ 之分泌量。



GATA3 在治療過敏性疾病所扮演的角色

林聖傑 醫師

天主教聖保祿醫院 小兒過敏免疫科

過敏性疾病是種慢性全身性發炎的疾病，其中包括了氣喘、過敏性鼻炎和異位性皮膚炎等。儘管有許多的理論被提出來，其作用機轉尚無一個單一明確的定論。但大部分的學者認為與基因遺傳、週遭環境、藥物作用及免疫反應比較有相關性。過敏性的疾病在臨床上發現主要是與 CD4⁺ 輔助型 T 淋巴球中的第二型輔助 T 細胞(Th2 cell)所引起的免疫反應較為有關。當有過敏體質的人接觸到過敏原時，第二型輔助 T 細胞便會釋放出細胞激素(cytokine)與發炎物質，引起一連串的發炎反應。而 GATA3 為鋅指(zinc-finger)結構的轉錄因子，在第二型輔助 T 細胞分化的過程中，扮演了一個重要的調節角色。在人類與老鼠的研究中，過度的表現 GATA3，會使的與第二型輔助 T 細胞有關的細胞激素大量表現出來，同時減少了第一型輔助 T 細胞的反應。在基因轉殖鼠(transgenic mice)的實驗中將 GATA3 的基因大量表現時，老鼠便會有類似氣喘的症狀與異位性皮膚炎的表徵產生。而另有研究指出當以過敏原刺激有氣喘的肺部與過敏性鼻炎的黏膜時，GATA3-positive 的細胞也會有明顯增加的現象。以氣喘老鼠的實驗模組所作的研究發現，在 T 細胞中 GATA3 過度的表現，會引起氣管的過度敏感化、增加氣道的纖維化與平滑肌的過度分化。因此 GATA3 在過敏性疾病的極重要的角色。換句話說，GATA3 可以是治療過敏性疾病的一個目標，藉由抑制其作用，進而降低第二型輔助 T 細胞的作用。目前有幾個實驗方向來降低 GATA3 的作用。1. Antisense GATA3 treatment: 主要是利用作用在 GATA3 的 antisense phosphorothioate oligonucleotides，降低第二型輔助 T 細胞。研究指出使用鼻噴劑的 GATA3 antisense phosphorothioate oligonucleotides 來抑制 GATA3，在老鼠的實驗中可發現會降低氣道的發炎反應和降低與第二型輔助 T 細胞有關的細胞激素。2. Inhibition of p38 function: GATA3 必需經由 p38 mitogen-activated protein kinase 才能 serine phosphorylated，使用 selective p38 inhibitor 可以藉由抑制 p38 的功能，影響 GATA3，進而降低嗜酸性白血球的產生與降低第二型輔助 T 細胞有關的細胞激素，目前發現若是使用吸入式

的 antisense oligonucleotides targeting p38 可以有效減少氣喘的症狀。3. RNAi(SiRNA)的應用: lentivirus-mediated GATA3 RNAi 在老鼠實驗中可以發現降低炎性反應，經由氣道注入表現 GATA3 siRNA 的 lentivirus particle，同樣的發現可以有效的抑制嗜酸性白血球的產生、降低第二型輔助 T 細胞有關的細胞激素。因此在未來，在免疫反應上，藉由抑制 GATA3 的作用或許可以在臨床上被用來治療過敏性的疾病。

參考資料：

1. Sundrud MS, Grill SM, Ni D, Nagata K, Alkan SS, Subramaniam A, et al. Genetic reprogramming of primary human T cells reveals functional plasticity in Th cell differentiation. *J Immunol* 171 : 3542-9, 2003
2. Lee GR, Flavell RA. Transgenic mice which overproduce Th2 cytokines develop spontaneous atopic dermatitis and asthma. *Int Immunol* 16 : 1155-60, 2004
3. Lee GR, Flavell RA. Transgenic mice which overproduce Th2 cytokines develop spontaneous atopic dermatitis and asthma. *Int Immunol* 16 : 1155-60, 2004
4. Nakamura Y, Christodoulopoulos P, Cameron L, Wright E, Lavigne F, Toda M, et al. Upregulation of the transcription factor GATA-3 in upper airway mucosa after in vivo and in vitro allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 105 : 1146-52, 2000
5. Nakamura Y, Ghaffar O, Olivenstein R, Taha RA, Soussi-Gounni A, Zhang DH, et al. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 103 : 215-22, 1999
6. Skapenko A, Leipe J, Niesner U, Devriendt K, Beetz R, Radbruch A, et al. GATA-3 in human T cell helper type 2 development. *J Exp Med* 199 :

423-8, 2004

7. Finotto S, De Sanctis GT, Lehr HA, Herz U, Buerke M, Schipp M, et al. Treatment of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness by antisenseinduced local blockade of GATA-3

expression. J Exp Med 193 : 1247-60, 2001

8. Cousins DJ, McDonald J, Lee TH. Therapeutic approaches for control of transcription factors in allergic disease .J Allergy Clin Immunol 121 : 803-9, 2008

寶寶如何吃才不會過敏

黃昱霖 醫師

林口長庚兒童醫院 兒童過敏氣喘風濕科

根據統計過敏性疾病近年來發生率有逐年增加的趨勢，已然成為令許多家長困擾的問題。研究指出兒童早期的飲食對於寶寶是否長大後會成為過敏兒，有很重要的影響。因此家長們應該要正確認識目前研究中，發現對於飲食預防寶寶過敏的正確觀念。以下就目前實證醫學證據提出幾點建議：

一、母乳是寶寶預防過敏最好的飲食

研究證據指出，完全母乳哺餵至少四個月，相較於哺餵嬰兒配方奶粉的寶寶而言，能降低兩歲以前異位性皮膚炎及牛奶蛋白過敏的發生。

完全母乳哺餵至少三個月，對於早期嬰兒性喘鳴的發生有保護的效果。然而對於六歲之後的保護效果，目前仍有爭議。

先前認為母親在懷孕期間及哺餵母乳期間的飲食可能會影響寶寶日後是否會成為過敏兒，但目前最新實證醫學證據顯示，除了哺餵母乳期間避免高過敏原食物能夠對於減少異位性濕疹的嚴重度有效果(不包括氣喘及過敏性鼻炎)外，母親於懷孕期間及哺餵母乳期間避免高過敏原食物並不能有效預防過敏性疾病，而且還可能對於母親及胎兒的營養有不利的影響。

二、嬰兒配方奶粉的建議

對於具有過敏危險因子的嬰兒而言，若嬰兒無法以母乳哺餵四至六個月，使用完全(extensively hydrolyzed)或部分水解(partially hydrolyzed)配方嬰兒奶粉，在嬰兒早期能夠預防或減緩異位性皮膚炎的發生。完全水解配方奶粉較部分水解配方更有保護效果。

氨基酸配方奶粉(amino acid-based formula)主要用在確定為牛奶蛋白過敏的嬰兒，對於預防過敏疾病並沒有證實有效果。

到目前為止，羊奶及豆奶配方奶粉(soy-based infant formula)並沒有好的證據顯示對於過敏性疾病的預防有任何效果。

三、關於副食品的添加

建議在四至六個月之後才開始添加副食品(固體食物)，延遲給予副食品並沒有很好的證據顯示能夠預防過敏疾病的產生。延遲給予一些高過敏性食物，像是海鮮、蛋、花生等食物，也不能夠預防過敏疾病的產生。

對於超過四至六個月的嬰兒而言，目前並沒有足夠的證據顯示任何的飲食改變能夠預防過敏性疾病的產生。

關於副食品種類的選擇，原則是從低致敏性的食物開始，比如米粉的致敏性較麥粉低，可從米粉開始，每個禮拜嘗試一種副食品，連續吃一個禮拜後都沒有產生不適的症狀之後，就可以再嘗試另一種副食品。

以上建議是針對預防過敏的飲食建議。對於一個已知有過敏疾病的嬰兒，且對特定的蛋白過敏(如母乳蛋白、嬰兒配方、特定副食品)時，治療當然是需要分辨出含有這些特定過敏原蛋白的食物並且避免去吃到。當然，除了過敏的考量外，最重要的還是均衡飲食及攝取各種營養素，這才是讓寶寶健康長大的不二法門。

蕁麻疹

王智慧 醫師

林口長庚兒童醫院 兒童過敏氣喘風濕科

不知道各位有沒有過這種經驗就是不知道在接觸到什麼東西後，皮膚上出現一塊一塊奇癢無比的紅疹，剛開始以為是蚊蟲叮咬且會越抓越癢，越抓越腫，但過一會兒就消失不見，卻又在別的地方出現。

蕁麻疹(urticaria)，俗語稱之為「風疹塊」，顧名思義表示其疹子的變化，來去如一陣風；曾經歷過的人都能體會那種癢到受不了的感覺。蕁麻疹是常見會反覆發作的過敏性疾病之一，影響了高達四分之一的人口，也是臨床醫師最常在急診會遇到的皮膚疾病。其典型特徵為不同程度搔癢性的隆起合併熱脹感的丘型紅疹，通常中央微白，獨立的疹子可能會因抓癢而擴大並互相融合，往往在幾分鐘或幾小時內消失且不會留下任何除了因抓癢的痕跡。但嚴重時，甚至連半夜睡眠及白天工作學習都會受到影響。

根據時間影響的不同可分為急性及慢性蕁麻疹，前者與後者的差別主要在於症狀反覆出現的時間不會超過六星期且會自行緩解。高達百分之二十的人終其一生都至少有一次曾受這種急性蕁麻疹之苦，但一般來說，若將造成的原因移除或避免則可以得到緩解。而慢性蕁麻疹約佔所有蕁麻疹的 30%，雖然兩者臨床的表現大多相同，但慢性蕁麻疹每次疹子出現的時間較長且較難在短時間內消退，而即使經過詳細的檢查，大部分引發的原因是很難發現的，因此可稱為特發性蕁麻疹(idiopathic urticaria)；另外一些慢性蕁麻疹可能與甲狀腺疾病或荷爾蒙問題有關。

蕁麻疹的病因是多元且複雜的，雖然有些人是很明顯可以找到元兇，但由於可能的原因實在是太多，所以必須仰賴醫師或病人本身做偵查蒐尋的工作，不過大部分的情況是找不到病因。關於其致病機轉主要是屬於過敏性發炎反應，但其中仍有許多不明。根據其機制可將其致病原因分為：

— 取決於 E 免疫球蛋白(IgE-dependent)：引發物質中過敏原與肥大細胞及嗜鹼性細胞上的 IgE 前身作用使其釋放組織胺等物質而引發反應。這類包括如藥物(如盤尼西林類的抗生素)、蚊蟲叮咬、工作環境所接觸的乳膠製品、接觸性的過敏原、食物及食品添加

物等。

- 肥大細胞的直接活化：造成非 IgE 媒介的反應，包括一些藥物如麻醉劑、肌肉鬆弛劑及顯影劑等。
- 物理性蕁麻疹：包括如「膽素型蕁麻疹」會在運動、流汗、高溫的環境、情緒緊張、洗熱水澡時會出現；而「皮膚劃紋症」則是在搔抓或劃過的地方會浮腫起來產生蕁麻疹；冷、熱、陽光、局部的皮膚的壓迫也可使某些特異體質的人產生蕁麻疹。
- 補體媒介：包括細菌或病毒感染或輸血造成的反應。

超過三分之二的人其蕁麻疹會自行緩解；而臨床上治療最重要的是盡量找出原因，除去原因，才是治本的方法。抗組織胺是治療蕁麻疹的首選藥物，在控制病情而長期服用下還算是一個相當安全又有效的藥物，通常它改善癢的症狀要比治療紅腫的效果來得好。抗組織胺可分為第一代、第二代抗組織胺，第二代抗組織胺引起嗜睡、口乾及尿液滯留等的副作用較少，目前使用者較為普遍，但仍須注意的是對於抗組織胺的反應有個人體質的差異性，所以最好還是經由醫師處方來控制蕁麻疹。在急性、病情嚴重時可給予些副腎皮質素，但不可長期使用，亦不可用於慢性蕁麻疹患者。而慢性蕁麻疹治療原則，除盡可能找出可能的原因而去除之外，可長期使用低劑量的抗組織胺；因為病人使用了藥品後會有嗜睡等情形，通常醫師會建議病人先使用藥物一周，慢慢調整病人的用藥情形，找到病人最適合的藥物以及能使蕁麻疹症狀減至最輕之最低劑量的抗組織胺劑。要注意的是，如果症狀一旦改善，並不建議馬上停藥，最好從逐漸減少藥量或藥的種類做起，最後才停藥。在嚴重及南治療的情況，少數病患甚至須加入類固醇或其他藥物方可控制。另外如有懷疑蕁麻疹是由日常飲食所引起的，則可做一食物日記，將發病前所吃的食物記錄起來，多觀察幾次，再做嚴格的食物控制，其他如避免會使蕁麻疹惡化的因素如搔抓、洗熱水澡、緊身衣褲、戴項鍊、激烈運動等生活習慣改變，都可使症狀改善，增進生活品質。