



# 學會通訊

## 台灣兒童過敏氣喘及免疫學會

印刷品

Vol.9 No.4 December, 2008

### 本期要目

97 年度國內學術論文獎得獎文章 .....	2
兒童風濕科醫師：何去何從？ .....	5
過敏性休克 - 臨床病例探討 .....	6
腸胃道黏膜免疫 .....	8
過敏性鼻炎(Allergic rhinitis) .....	10
視神經脊髓炎(neuromyelitis optica) .....	16
結節性紅斑 (Erythematous nodosum) .....	17
兒童魚類過敏 .....	18
蟑螂、老鼠與兒童過敏疾病之關連 .....	23
肥胖與氣喘 .....	24
藥物誘發型氣喘 .....	26
探討氣喘急性發作(Asthma Exacerbation)的病因 ...	30
氣喘患者是否容易感染肺炎鏈球菌 .....	32
過敏性皮膚病—皮下注射免疫療法 .....	33
遺傳性血管性水腫(Hereditary angioedema) 新的治療方法 .....	37
以過敏原皮膚測試結果合併過敏病史為標準，並以 ImmunoCAP 做為比較組，評估新的體外過敏 原檢測方法 - BioIC- 的敏感性與特異性 .....	38

發行人：徐世達

總編輯：溫港生

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『2009 年春季學術研討會』98 年 1 月 17 日、18 (星期六、日)，假高雄國賓飯店舉行。
2. 學會 98 年 2 月 8 日於默沙東公司北中南三區視訊教室，舉行『2009 年疫苗進修課程』。
3. 學會 98 年『北區病例討論會』3 月 22 日(星期日)，假台北馬偕醫院福音樓 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. Allergy and Asthma 2009. January 20-25, Keystone, Colorado United States. E-mail: <http://www.keystonesymposia.org>
2. Annual Chest Disease Conference. 2009. February 19-22. Oregon Oregon.
3. 2009 AAAAI Annual Meeting 2009. March 17-19. Washington DC United States. E-mail: [annualmeeting@aaaai.org](mailto:annualmeeting@aaaai.org)
4. MEAAAIC 2009. 2009. March 26-29. Dubai United Arab Emirates. E-mail: [info@meaaaic.com](mailto:info@meaaaic.com)

## 97 年度國內學術論文獎得獎文章

### Infant frequent wheezing correlated to Clara cell protein 10(CC10) polymorphism and concentration, but not allergy sensitization, in a perinatal cohort study

Kuender D. Yang, MD, PhD, Chia-Yu Ou, MD, Jen-Chieh Chang, MS, Rong-Fu Chen, PhD, Chieh-An Liu, MD, Hsiu-Mei Liang, BS, Te-Yao Hsu, MD, Li-Chen Chen, MD, and Shau-Ku Huang, PhD Kaohsiung and Linkou, Taiwan, and Baltimore, Md

**Background:** Wheezing episodes are common in young infants. However, the molecular mechanism of wheezing is unclear, and very few therapeutic regimens are effective.

**Objective:** This study investigated the genetic and environmental factors predisposing to infant wheezing in a birth cohort study.

**Methods:** A cohort of 1211 pregnant women was recruited for this study. Infant wheezing episodes during the first 18 months of life were correlated to parental atopic history, parental smoking, prematurity, CB IgE levels, and the sequence variant (G+38A) of the Clara cell protein 10 (CC10) gene encoding a secretory anti-inflammatory CC10 protein.

**Results:** Nine hundred eighty-three infants completed umbilical cord blood collection, and 813 infants completed the 18-month postnatal follow-up. Twenty-two percent of the infants experienced at least 1 wheezing episode, and 6.6% of the infants experienced frequent

wheezing ( $\geq 3$  episodes). Multivariate logistic regression showed that male sex and the CC10 G+38A polymorphism, but not prematurity, CB IgE level, passive smoking, or parental atopy, were predictors of frequent wheezing. Further studies found that infant frequent wheezing was significantly associated with the CC10+38AA genotype and lower plasma CC10 levels at 18 months of age ( $P=0.046$ ), and infants with acute wheezing episodes had significantly lower CC10 levels than those without ( $P=.023$ ). No association of wheezing episodes with allergic sensitization was observed in this cohort population.

**Conclusion:** Infant frequent wheezing is associated with the CC10G+38A polymorphism and lower CC10 levels but not infant atopy.

**Clinical implications:** Lower CC10 expression, but not allergy sensitization, is involved in the pathogenesis of infant frequent wheezing.

(J Allergy Clin Immunol 2007; 120:842-8)

### The effect of water-soluble chitosan on macrophage activation and the attenuation of mite allergen-induced airway inflammation

Chin-Lung Chen, Yu-Ming Wang, Chia-Fang Liu, Jiu-Yao Wang  
Institutes of Basic Medicine Sciences, College of Medicine,  
National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

Chitin and chitosan have versatile anti-tumor, anti-fungal, and antimicrobial biological properties. Oral intakes and intranasal administration of chitin attenuated allergen-induced airway inflammation in sensitized mice, which may be due to its Th1 adjuvant properties. However, their mechanism of action is not entirely clear.

In this report, we demonstrate that water-soluble chitosan (WSC) has specific immunomodulatory effects on dust mite allergen *Dermatophagoides farinae* (Der f)-stimulated, monocyte-derived macrophages (MDM). These effects include polarizing the cytokine balance

towards Th1 cytokines, decreasing the production of the inflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$ , down-regulating CD44 and TLR4 receptor expression, and inhibiting T cell proliferation. Scanning electron microscope (SEM) examination found that WSC reduced the rate of pseudopodia formation in Der f-stimulated MDM from allergic asthma patients. The effect of WSC on allergen-stimulated MDM may be mediated via inhibition of PKC $\alpha$  phosphorylation and NF- $\kappa$ B pathway

activation. In a murine model of asthma, we found that intranasal application of WSC attenuates Der f-induced lung inflammation by reducing infiltration of inflammatory cells, epithelial damage, and goblet cell hyperplasia and markedly decreasing production of Arg I, iNOs, and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in the bronchial epithelium. Therefore, we believe that WSC may provide a new therapeutic modality for allergic asthma. 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Neutrophil function and molecular analysis in severe leukocyte adhesion deficiency type I without separation delay of the umbilical cord

Tsai Y-C, Lee W-I, Huang J-L, Hung I-J, Jaing T-H, Yao T-C, Chen M-T, Kuo M-L.

Department of Pediatric Allergy, Immunology and Rheumatology, Immunodeficiency Diagnosis and Research Institute, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Microbiology and Immunology, Graduate Institute of Basic Medical Sciences, Chang Gung University and Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan

Leukocyte adhesion deficiency type I (LAD I) is characterized by recurrent and fatal bacterial infections, and caused by the mutation of the CD18 gene. A 9-month-old infant whose umbilical cord separated at day 10 of life had sepsis, complicated otitis media and neutrophilia. Molecular analysis showed homozygous intron 7 (+1) g > a in the CD18 gene, resulting in three splicing transcriptions that inserted 64, 298 (5' end of intron 7), and 1157 (whole intron 7) nucleotides into the 300<sup>th</sup> amino acid of Ile and stopped at the 326<sup>th</sup> (inserted 64 and 1157 nucleotides) and the 344<sup>th</sup> (inserted 64

nucleotides), respectively. The two truncated mutations lost cysteine-rich, transmembrane, and cytoplasmic domains. Increased susceptibility to infections correlated to polymorphonuclear cell dysfunction, including absent expression of adhesion molecule (CD11b/CD18), impaired chemotaxis, and decreased phagocytosis. Both his heterozygous parents revealed non-random skewing only to the wild type. The skewing pattern and severe phenotype make stem cell transplantation an optimal option.

*Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:25-32.

## The immunobiology of Henoch-Schonlein purpura

Yao-Hsu Yang, Ya-Hui Chuang, Li-Chieh Wang, Hsin-Yi Huang, M.Eric Gershwin, Bor-Luen Chiang

Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Henoch-Schonlein purpura (HSP) is a common but enigmatic systemic small vessel vasculitis that primarily affects children. Although the etiology of this disease is unknown, there are tantalizing clues on the natural history and immunopathogenesis. This article reviews these clues including aspects of disease-asso-

ciated pathogens, immune regulation, with a focus on IgA, and finally the immunogenetic background of host. We also present a hypothetical model for the development of HSP and submit that this paradigm will be a generic one for similar vasculopathies.

2007 Published by Elsevier B.V.

## The relationship of eosinophilia to intravenous immunoglobulin treatment failure in Kawasaki disease

Kuo H-C, Yang KD, Liang C-D, Bong C-N, Yu H-R, Wang L, Wang C-L.  
Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology and Division of Cardiology,  
Department of Pediatrics, Chang Gung Memorial Hospital at Pingtung, Taiwan  
Graduate Institute of Clinical Medical Sciences,  
Chang Gung University College of Medicine Kaohsiung Taiwan

To investigate the role of eosinophils in Kawasaki disease (KD) and the relationship to initial intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment failure. A retrospective analysis of all children who were admitted and met the criteria of KD between 1999 and 2005. The patients were divided into IVIG-responsive and IVIG-resistant groups. A total of 185 patients were enrolled during the study period. A series of blood eosinophils and biochemistry studies were correlated to the effectiveness of IVIG. The neutrophils percentage before IVIG treatment (pre-IVIG), liver enzyme, albumin levels, and post-IVIG eosinophils percentage were all significantly different between the two groups in univariate analysis. Under multivariate analysis with logistic regression, post-IVIG

eosinophilia [peripheral blood (PB) eosinophils  $\geq 4\%$ ] had an inverse correlation to KD patients with IVIG-resistance ( $p=0.003$ ). Also, pre-IVIG hypoalbuminemia (albumin  $\leq 3.0$  g/dl) was positively correlated to IVIG-resistance ( $p=0.018$ ). Further analysis showed that the PB eosinophils was markedly increased in the acute stage and returned to normal 3 weeks after IVIG treatment ( $p < 0.001$ ). Eosinophil levels are highly elevated in the acute stage of KD both before and after the IVIG treatment. Post-IVIG treatment eosinophilia has an inverse correlation to KD patients with IVIG-resistance and may indicate IVIG-responsive. This may be a valuable factor to survey for the necessity of a second dose IVIG treatment.

## Effect of gestational smoke exposure on atopic dermatitis in the offspring

Wang I-J, Hsieh W-S, Wu K-Y, Guo Y-L, Hwang Y-H, Jee S-H, Chen P-C.  
Department of Pediatrics, Taipei Hospital, Department of Health, Taipei,  
Institute of Occupational Medicine and Industrial Hygiene,  
College of Public Health, National Taiwan University Taipei.

The adverse impact of smoking on respiratory diseases and birth outcomes in children is well-known. However, the influence of smoke exposure including environmental tobacco smoke (ETS) and maternal smoking during pregnancy on atopic dermatitis (AD) is not clear. The purpose of this study was to evaluate the effect of gestational smoke exposure on the development of AD in the offspring on the basis of the maternal and cord blood cotinine. We recruited 261 mother and new-born pairs in 2004. Cord blood and information on perinatal factors of children were gathered at birth. At 2 yr of age, information about development of AD and environmental exposures were collected. We compared AD with non-AD children for the concentration of cotinine in cord and maternal blood measured by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. Multiple logistic

regressions were performed to estimate the relationship of cotinine levels and AD. About 150 mother and child pairs completed the follow-up study and specimen collection with 38(25.3%) children developing AD. Two (1.3%) out of 150 mothers smoked during pregnancy, while 38 (25.3%) mothers reported having ETS exposure. Cotinine levels in cord blood and maternal blood were highly correlated ( $r=0.71$ ,  $p < 0.001$ ). The risk of AD was found to increase with maternal and cord blood cotinine levels in a dose-response manner ( $p$  for trend = 0.01). Children exposed to high levels ( $> 75^{\text{th}}$  percentile) had a significantly increased risk of AD. Smoke exposure during pregnancy might increase the risk of AD in children. Avoidance of prenatal smoke exposure may be warranted to early prevention.  
Pediatr Allergy Immunol 2007;18:354-359

## Effects of formoterol and salmeterol on the production of Th1- and Th2-related chemokines by monocytes and bronchial epithelial cells

C-H, Hung, Y-T. Chu, Y-M. Hua, S-H. Hsu, C-S. Lin, H-C. Chang M-S. Lee and Y-J. Jong  
Department of Pediatrics, Faculty of Paediatrics, College of Medicine,  
Department of Pediatrics, Kaohsiung Medical University Hospital

**Abstract:** It is unknown whether formoterol and salmeterol, two long-acting b<sub>2</sub>-adrenoreceptor agonists, have regulatory functions in the production of T-helper cell(Th) type 2- and Th1-related chemokines by monocytes and bronchial epithelial cells.

In the present study, the effects of formoterol and salmeterol on lipopolysaccharide (LPS)-induced expression of the Th2-related chemokine macrophage-derived chemokine (MDC ; CCL22) and the Th1-related chemokine interferon- $\gamma$ -inducible protein (IP)-10 (CXCL10) were investigated in a monocytic cell line, THP-1, and in human primary monocytes. In addition, their effects on the expression of the Th2-related chemokine thymus- and activation-regulated chemokine (TARC; CCL17) were evaluated in an epithelial cell line, BEAS-2B.

Formoterol enhanced MDC but suppressed IP-10 production in monocytes induced by LPS. Higher doses of salmeterol were required to enhance LPS-induced MDC expression in THP-1 cells. Formoterol and salmeterol

could significantly suppress TARC expression in BEAS-2B cells. These effects could be reversed by a selective b<sub>2</sub>-adrenoreceptor antagonist, ICI-118551. Formoterol- and LPS-induced MDC expression was inhibited by budesonide.

Both long-acting b<sub>2</sub>-adrenoreceptor agonists suppressed thymus- and activation-regulated chemokine expression in bronchial epithelial cells mediated via b<sub>2</sub>-adrenoreceptors. Formoterol at physiological concentrations could suppress lipopolysaccharide-induced T-helper cell type 1-related chemokine (interferon- $\gamma$ -inducible protein-10) but enhance T-helper cell type 2-related chemokine (macrophage-derived chemokine) expression in human monocytes. Long-acting b<sub>2</sub>-adrenoreceptor agonists may increase T-helper cell type 2-related chemokine expression in monocytes and T-helper cell type 2 recruitment and , therefore, long-acting b<sub>2</sub>-adrenoreceptor agonist monotherapy may not be an appropriate therapeutic option for asthma.

## 兒童風濕科醫師：何去何從？

溫港生 醫師

台北市立聯合醫院仁愛院區

兒童風濕病的治療藥物雖然與成人類同，但在藥量、療程、與副作用上都應有不同的考量，因為藥物的吸收、分佈、代謝、與體內排泄，在不同的年齡、身體成長、不同性別間的發育、及個體藥物代謝酶素的不同而異。再者，兒童風濕病本身與成人風濕病基本就不盡相同，最重要的是兒童仍在生長發育中，因此兒童風濕病，醫師應同時注意到病童的營養，生長發育，對治療藥物的反應，甚至兒童心理的影響。兒童風濕病的療法，著重於早期積極性的治療，冀能達到一長期功能上改善的效果，但目前兒科很多風濕疾

病的治療用藥是基於成人治療的藥物，且沒有可使用於兒童上的FDA標籤說明，所以這樣的藥物治療並不盡理想。

在兒童風濕病中，類風濕性關節炎(JIA)約占49.5%，僵直性關節炎(SpA)占33.6%，紅斑性狼瘡占5.6%。非風濕性關節病變，外傷占33%，感染占14%，惡性病占6%。因家族史有風濕病而作評估的兒童，正常率為19%。雖然文獻顯示肌肉骨骼病徵是轉介病童至風濕科診治的主因，但單一的骨骼肌肉痛並不是兒童慢性關節炎的主訴，兒童關節炎主要的表

現是關節腫脹，行動不便，而 ANA 及 rheumatoid factor 的評估亦並不如在成人病患般重要。在治療上，重點是要維持骨骼架構正常活動，重力承受的功能，避免骨質疏鬆等合併症。

據報告，在美國加州，1/3 的成人風濕科醫師都在治療兒童風濕病患，每周診治 3.1 病童中半數為 16、17 歲；綜合統計：兒童風濕科醫師與成人風濕科醫師每周診治低於 18 歲的風濕病人分別為 550 人與 419 人。我國在這方面的統計數字又如何？作者好奇的是那一科醫師最瞭解兒童；他們的營養，生長發育、及心理發展？兒科醫師在受專業訓練後，再接受免疫風濕次專科訓練的價值觀又何在？

國際兒童風濕病學組織有鑑於兒童風濕病可造成長期的後遺症及生活品質的影響，因而成立 Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) 及 Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG)，盼能對兒童風濕疾病的治療作一標準化的評估，草擬兒童類風濕性關節炎臨床緩和期的判斷標準，建立有效的生活品質及藥物的安全性有效性分析。

綜合上述資訊，非兒童風濕科醫師，在治療兒童風濕病患的品質，確需要作詳盡的追蹤分析，評估病童在接受治療後的肌肉骨骼功能及關節成長情形。

## Reference

1. Milojevic DS, Ilowite NT. Treatment of rheumatic diseases in children: special considerations. *Rheum Dis Clin North Am* 28(3) : 461-82, 2002 Aug
2. Puperto N, Martini A. Network in pediatric rheumatology: the example of pediatric rheumatology international trials organization. *Georgian Med News* 156 : 68-74, 2008 Mar
3. DeWitt EM, Sherry DD, Cron RO. Pediatric rheumatology for the adult rheumatologist I: therapy and dosing for pediatric rheumatic disorders. *J Clin Rheumatol* 11(1) : 21-33, 2005 Feb
4. McGhee JL, Burks FN, Sheekels JL, et al. Identifying children with chronic arthritis based on chief complaints: absence of predictive value for musculoskeletal pain as an indicator of rheumatic disease in children. *Pediatrics* 110(2Pt1) : 354-9, 2002 Aug
5. Mayer ML, Mellins ED, Sandborg CI. Access to pediatric rheumatology care in the United States. *Arthritis Rheum* 49(6) : 759-65, 2003 Dec. 15
6. Emery H. Pediatric rheumatology: what does the future hold? *Arch Phys Med Rehabil* 85(8) : 1382-4, 2004 Aug
7. Rosenber Am. Analysis of a pediatric rheumatology clinic population. *J Rheumatol* 17(6) : 827-30, 1990 Jun
8. Mayer ML, Sandborg CI, Mellins ED. Role of pediatric and internist rheumatologists in treating children with rheumatic diseases. *Pediatrics* 113 (3Pt1) : e173-81, 2004 Mar
9. Huemer C, Huemer M, Dorner T, et al. Incidence of pediatric rheumatic diseases in regional population in Austria. *J Rheumatol* 28(9) : 2116-9, 2001 Sep
10. Wagner-Weiner L. Pediatric rheumatology for the adult rheumatologist. *J Clin Rheumatol* 14(2) : 109-19, 2008 Apr

## 過敏性休克 – 臨床病例探討

郭怡廷 醫師

王怡人 醫師

行政院衛生署台北醫院

### 臨床病例

一位 17 歲女生之前沒有過敏的病史，一次因為全身起癢的紅疹，覺得呼吸困難到急診求診，經醫師診斷為蕁麻疹，給予 diphenhydramine 30 毫克肌肉注

射，之後症狀較為緩解，給予口服抗組織胺及類固醇後出院。但 2 天後又出現全身蕁麻疹、胸悶頭暈想吐，又到急診。在急診量到血壓為 80/55 毫米汞柱，所以緊急給予生理食鹽水大量輸液補充之後入院治療

觀察。住院中給予 diphenhydramine、methylprednisolone 靜脈注射及吸入支氣管擴張劑，癢的紅疹及呼吸困難情況逐漸改善。另外，針對可能誘發過敏之因素進行飲食藥物及接觸史之回憶，並做皮膚點刺測試及一般過敏原的檢測。病人除塵蟎過敏原呈強烈陽性外，其它皆呈陰性反應。因此，症狀改善後在給予如何避免過敏原及處理過敏性休克的衛教後出院。出院後，病人仍有偶發之過敏性蕁麻疹及呼吸困難的症狀來門急診中接受藥物治療，但更進一步做多種食物過敏原檢測也呈陰性反應。請病人隨身攜帶卡片，紀錄引起全身性過敏反應之誘發因素，後來回憶每次都是在大清掃或上體育課地板動作碰到厚軟墊時才發生。在移除以上因素並加強避免塵蟎過敏原之接觸後，病人才較少反覆發作。

### 討論

全身性過敏反應(Anaphylaxis)是一種常見且有可能危及生命的疾病，臨床醫師應該要能及時診斷出來並給予適當的治療。其中過敏性休克(Anaphylactic shock)是最嚴重類型的全身性過敏反應，會導致全身血管舒張血壓下降和支氣管收縮黏膜水腫呼吸困難。過敏性休克如果不治療，可能會在幾分鐘內導致死亡。

**引發機制**—絕大部分的過敏反應是由與 E 免疫球蛋白(IgE)相關的免疫機制所引發。下面的表格列出一些常見引發過敏的原因：

<b>過敏原引起之過敏 (與 IgE 相關之免疫機制)</b>
食物，特別是花生、堅果類，有殼之海鮮，牛奶，蛋 昆蟲叮咬 天然乳膠 藥物 疫苗，荷爾蒙 食品添加劑，辛香料，食用色素 吸入物質
<b>免疫反應引起之過敏 (與 IgE 無關之免疫機制)</b>
補體系統激發之反應 凝血系統機發之反應
<b>不明原因造成之過敏</b>
自體免疫問題 肥胖細胞之相關疾病
<b>非免疫反應引起之過敏(肥胖細胞與嗜鹼性球的直接作用)</b>
物理因素(運動，冷，熱，陽光、紫外線照射) 酒精

通常臨床上發生全身性過敏反應大部分是由食物、藥物或昆蟲叮咬引起，但是此病例，只有塵蟎過敏原的檢測呈陽性，較為少見。當然一些自體免疫及肥胖細胞之相關疾病仍需做進一步之檢查才能完全排除。

**症狀**—通常過敏反應的發生從一開始接觸到過敏原，之後引發過敏到症狀緩解大概在數分鐘到數小時之內。過敏反應的常見的症狀包括：表皮黏膜會出現泛紅、搔癢、蕁麻疹、及血管性水腫；呼吸道有流鼻水、鼻塞、呼吸困難、及吞嚥不適的感覺；腸胃道會出現嘔吐、腹瀉以及腹部絞痛；心血管有頭暈、心跳過快、低血壓及昏厥症狀。大部分的過敏反應輕微且會自己緩解，但有時可能會在幾分鐘內加劇，產生呼吸道水腫阻塞造成呼吸衰竭而死亡。另一常見的情況是雙相性過敏反應，此反應會在一開始的過敏症狀完全消失後又再次發作，大約 1~20% 的病人會發生，大部份是在緩解後 8 小時再度發作，而間隔 72 小時後再發作的病例也曾經報導過。此病人在第一次來急診後 2 天又出現相同症狀回診，除了再次暴露過敏原外，也有可能是此雙相性過敏反應(Biphasic reaction)。

### 實驗室檢查—

- 血液組織胺(histamine)一組織胺通常在症狀開始的 5~15 分鐘達到最高點，並在 60 分中降回正常值。而組織胺上升和臨床症狀是有相關性的，上升較高相對的症狀也較嚴重。
- 血液類胰蛋白酶(tryptase)一測量 tryptase 上升需要在症狀發生 15 分鐘後至 3 小時內。
- 過敏原檢測：皮膚點刺測試及 MAST 是快速經濟篩檢過敏原的工具。

藥物治療—腎上腺素是治療過敏反應最佳藥物，可以預防及治療支氣管收縮和心血管系統的問題；抗組織胺可改善癢及紅疹的症狀；吸入性支氣管擴張劑緩解支氣管收縮；類固醇通常用來預防雙相型以及延遲型過敏反應，使用劑量為 prednisolone 1~2 毫克/公斤/天，使用 3~4 天。如過敏性休克對上述治療都無效，需將病人送至加護病房進一步觀察及治療。

### 結論

全身性過敏反應也有可能是吸入過敏原引起，碰到此類病人給完基本處置後仍要在急診留觀，以防雙相性過敏反應。

## 腸胃道黏膜免疫

郭伶玉 醫師

洪志興 主任

高雄醫學大學附設醫院小兒科部 小兒過敏免疫科

腸胃道表面是與外界接觸的門戶，可保護人體免於致病微生物的侵襲。黏膜免疫系統可說是獨立的免疫器官，雖然他會對抗致病微生物的侵襲，但其對共生的細菌及食物抗原是和平共處的；因為這特殊的系統有獨特的細胞組成及功能，所以允許他扮演這雙重的角色。

黏膜相關淋巴組織(mucosa-associated lymphoid tissues)構成身體最大的免疫器官，形成與外界接觸最佳的保護，包括胃腸道、呼吸道及泌尿生殖系統都有他的存在；各種不同的黏膜相關淋巴組織都有他特殊的組成。

人類的胃腸道每天都必須接觸到各種不同的抗原，其中還包括了共生的細菌與食物抗原。胃腸道系統必須有效地辨別出致病病原與共生的細菌及食物抗原的不同，並產生對抗致病病原的抗體，但是對共生的細菌及食物抗原則不產生免疫反應，這稱為 oral tolerance，這不但是個平衡的狀態，同時也可作為某些自體免疫及發炎疾病的治療方針。

從細胞及分子的觀點來說，腸道相關淋巴組織與全身系統性免疫是不同的。從細胞觀點來說，腸道相關淋巴組織主要存在 Peyer's patch 和腸系膜淋巴結。其免疫細胞除了包括 T 細胞、B 細胞及樹突細胞，尚還包括特殊的細胞，如：M 上皮細胞(microfold cells), Paneth cells, 和上皮內淋巴細胞(intraepithelial lymphocytes)。腸道的上皮細胞一旦被認為是純粹的吸收細胞即被認為是構成黏膜免疫的重要組成，是腸道免疫系統的最前線。

### 腸道的結構

Peyer's patch 是 B 細胞濾泡(follicle)的淋巴聚集團，在濾泡之間的是由巨嗜細胞及樹突細胞所構成的區域。這富含淋巴的區域主要是位於單一層柱狀上皮的下方稱之為濾泡相關上皮(follicle-associated epithelium)。Peyer's patch 的形成有許多因素，包括 IL-7 receptor, TNF 及 TNF receptor 等。濾泡相關上皮主要是由腸細胞分化的 M 上皮細胞經 lymphotoxin

$\alpha$   $\beta$  刺激而來。

人類的 M 上皮細胞因為缺乏微絨毛、與細胞膜相關的水解酶及較少的 glycocalyx 所以與吸收性上皮細胞不同。他們會呈現 cathepsin E, Toll-like receptors，甚至會產生前發炎物質。不同區域的 M 上皮細胞性質不同，且功能上的差異未知。

M 上皮細胞主要是將抗原由腸道傳送到上皮下的淋巴組織，傳送的物質包括特殊蛋白質、細菌、病毒及非感染性物質。這些在腸道的抗原和微生物與免疫反應及免疫耐受性的發展有關，然而關於他們對於抗原處理及呈現的角色仍未知。愈來愈多的證據顯示 Payer's patch 對黏膜免疫反應及耐受性並不是絕對需要，相反的，腸系膜淋巴結反而是較重要的。許多病原體利用 M 上皮細胞的傳送造成感染，但是 M 上皮細胞也會傳送共生的細菌，這被認為與調節內生性菌叢的免疫反應有關。

### 誘導黏膜免疫反應

在 M 上皮細胞及濾泡相關上皮的下方是個富含 T 淋巴球、B 淋巴球及樹突細胞的區域，稱為 subepithelial dome。在 subepithelial dome 的樹突細胞可在 Payer's patch 內移動，它們獲得 M 上皮細胞 basolateral surface 上的抗原，接下來再移動到濾泡間富含 T 細胞的區域，這個步驟可能與抗原呈現有關。此外，樹突細胞可移動到較遠的地方，如腸系膜淋巴結，甚至是腸道的黏膜下固有層(lamina propria) 進而協調免疫反應。實驗證實樹突細胞的免疫調節反應，包括 oral tolerance 的誘導及防護性免疫的產生。

Payer's patch 也是 IgA+B cell 生長的主要地方，受到來自樹突細胞及 T 細胞的訊號和局部的趨化素，如 TGF- $\beta$ 、IL-10 的影響。IgA+B cell 從 Payer's patch 出發，移動到腸系膜淋巴結，皆下來在淋巴系統循環，最後停留在腸道的 lamina propria，這個路徑主要是受到表現於小腸上皮細胞的 thymus-expressed chemokine (CCL25) 的影響。Payer's patch 並不是 IgA+B cell 產生的唯一來源(約佔 75%)；其



他則是來自腹膜的 B1 淋巴細胞 (約佔 25%)。腹膜的 B1 淋巴細胞受到 T 細胞依賴型的共生細菌的影響，也被認為與調節細菌菌叢的黏膜免疫反應有關。

B 細胞移動到黏膜下固有層會成熟成爲會產生 IgA 的漿細胞。黏膜下固有層(Lamina propria) 可發現 CD4+ 和 CD8+ T 細胞，但是 CD8+ 主要存在表皮細胞。在黏膜下固有層的 T 細胞有記憶的特性，而在這裡的 CD4+ T 細胞會產生 IFN- $\gamma$ , IL-4 和 IL-10。因爲 T 細胞有各種不同的功能，所以他可提供幫忙 B 細胞產生 IgA 而維持對共生細菌及其他抗原的耐受性。

### 腸道 IgA 的作用

IgA 分 IgA1 及 IgA2 二類，黏膜表面主要是 IgA2。腸道 IgA 可防止腸道抗原、微生物和其他外來蛋白穿透腸道表面，且可中和毒素及感染性微生物。新的研究顯示 IgA 可調節腸道微環境的組成也可抑制因病原體所導致的局部發炎反應。

### 黏膜下固有層 (lamina propria)

黏膜下固有層富含樹突細胞，樹突細胞可通過腸道上皮到達腸腔內，使腸腔內的抗原增多，因爲這樣的機轉可使腸腔的抗原維持一個穩定的濃度，使的對於共生細菌及食物抗原產生耐受性。

巨嗜細胞富含於腸道，主要可引起宿主對寄生蟲感染的免疫反應，也可穿越腸道上皮參與天生免疫反應 (innate immune response)。位於腸道神經系統旁的巨嗜細胞與淋巴細胞會造成神經系統的影響，也是另一個會影響黏膜免疫反應的路徑。

嗜伊紅性細胞也可於胃腸道系統發現，除對寄生蟲感染及過敏反應有關外，也對正常的腸道平衡有關。

### 上皮內淋巴細胞的黏膜免疫反應

許多證據顯示上皮內淋巴細胞與正常的腸道上皮平衡有關，對某些病原菌可誘發他保護反應也可充當癌細胞監測者的角色。

### Paneth cells

Paneth cells 位於小腸 Lieberkuhn 的腺窩中，與先天免疫 (innate immunity) 有關。Paneth cells 主要含有一種稱爲  $\alpha$ -defensins 的物質，這種物質已被證實與對抗革藍氏陰性、陽性及病毒有關。 $\alpha$ -defensins 的先天免疫重要性也在缺乏這種酵素的

Paneth cells 老鼠身上被證實，這種老鼠對 *Salmonella typhimurium* 具較高的易感受性。

### 腸上皮細胞

腸上皮細胞主要與養分的吸收有關，而他扮演腸道免疫的角色主要與本身就是天然屏障及可分泌 IgA 有關。然而，目前發現腸道上皮也與黏膜免疫反應有關。腸道上皮細胞可充當非專一性的抗原呈現細胞，也可影響腸道 T 調節細胞 (T-regulatory cell) 的表現。腸上皮細胞在黏膜免疫反應的影響仍未知，但是或許他會靠著調節淋巴細胞的活性及經由各種不同的機轉控制發炎反應來調節腸道的平衡。

### 結論

黏膜免疫系統有獨特的結構及生理功能可提供特殊的免疫反應來調節對於食物抗原及共生細菌的耐受性，也會對特殊的病原菌產生反應。單一層的上皮細胞提供第一道防護，形成一層障壁及對淋巴細胞溝通的橋樑。在黏膜基底層的淋巴細胞、樹突細胞、巨嗜細胞及嗜伊紅性細胞形成一個複雜的網路可協調天然及獲得性免疫反應。他也參與對於食物過敏、慢性感染及惡性腫瘤的調節機轉。

### 參考文獻

1. Debard N, Sierro F, Browning J, Kraehenbuhl JP. Effect of mature lymphocytes and lymphotoxin on the development of the follicle-associated epithelium and M cells in mouse Peyer's patches. *Gastroenterology* 120(5) : 1173-82, 2001
2. Wershil BK, Furuta GT. 4. Gastrointestinal mucosal immunity. *J Allergy Clin Immunol* 121(2 Suppl) : S380-3; quiz S415, 2008
3. Kunkel D, Kirchhoff D, Nishikawa S, Radbruch A, Scheffold A. Visualization of peptide presentation following oral application of antigen in normal and Peyer's patches-deficient mice. *Eur J Immunol* 33(5) : 1292-301, 2003
4. Koon HW, Pothoulakis C. Immunomodulatory properties of substance P: the gastrointestinal system as a model. *Ann N Y Acad Sci* 1088 : 23-40, 2006
5. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 62 (11) : 1261-9, 2007

## 過敏性鼻炎(Allergic rhinitis)

賴泉源 醫師<sup>1</sup>

莊永鏞 醫師<sup>2</sup>

吳克修 醫師<sup>3</sup>

黃文雄 醫師<sup>4</sup>

基督教門諾會醫院 <sup>1</sup>眼科 <sup>2</sup>內科 <sup>3</sup>耳鼻喉科 <sup>4</sup>小兒科

### 前言

過敏性鼻炎是孩童時期最常見的慢性疾病，並且盛行率日漸加增，它可導致合併症、影響學校功課的學習、運動的參與、家庭的活動以及社交，不幸的是，很多病人沒有被診斷出來，有些被診斷出來後，沒有接受適當的治療<sup>(1)</sup>。

過敏性鼻炎是與食物過敏、氣喘、異位皮膚炎(濕疹)同屬過敏性疾病的四合體(quadrate)，並常伴有過敏性結膜炎、鼻竇炎、中耳炎及積水(otitis media with effusion)、鼻息肉、及打鼾；過敏性鼻炎有時甚至與好動兒(ADHD)難以區別，因兩者均有一些症狀相似及重疊，如注意力不集中、學習的困擾、失眠、記憶力的減退、以及疲倦等。甚至有些被診斷為注意力不集中的兒童，事後才發現過敏性鼻炎才是元兇，甚至有些病人是二種疾病同時併存。

因此能早期發現過敏性鼻炎並及時給予合適的治療，會帶給病人生活品質及學習上很大的改善。

### 過敏性鼻炎

#### 1. 過敏性鼻炎的篩選(Screening for allergic rhinitis)

有些小兒科病人因年齡的緣故，症狀不顯著，不容易獲得臨床上的診斷，但臨床上可由三方面來諮詢：1)病人是否有重複性或持續性的感冒、咳嗽、或中耳炎？2)病人是否有重複性或持續性的鼻塞或打鼾？3)病人是否有重複性或持續性的流鼻水、打噴嚏、鼻癢或眼睛癢？

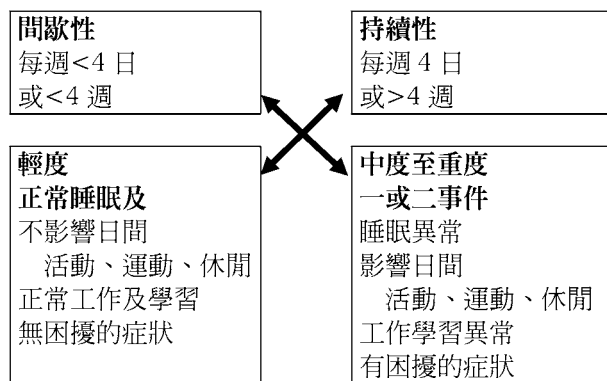
如果至少有一個以上的症狀，則病人需要評估，過敏性症狀跟季節有關係，花粉過敏，多發生於春季節，而塵蟎過敏的症狀則是全天候或終年不斷的。過敏性的鼻子充血及鼻塞常會導致睡眠時的打鼾，鼻涕倒流(postnasal drip)，造成持續性的咳嗽。一般父母常誤認為鼻塞、流鼻水只是感冒而已，其實感冒的症狀不會超過二星期，感冒有時會伴隨低溫，及黃白色的鼻分泌物。而過敏性鼻炎除了會有持續性的鼻塞、流鼻水外，沒有這些症狀。

#### 2. 過敏性鼻炎的評估(Assessment for allergic rhinitis)

評估過敏性鼻炎包括臨床病史，危險因子(risk factor)、影響身體的程度及情況，一般由症狀及體檢可診斷出過敏性鼻炎<sup>(2)</sup>。

- 1) 鼻子症狀是否週期性，特別發生在特定的季節或者間歇地暴露於某些過敏原，就有症狀，
- 2) 鼻子症狀是常年不斷的，
- 3) 鼻子症狀是常年不斷的，但在某些季節會惡化，或曝露於某些過敏原就有症狀，
- 4) 家族中有無罹患過敏性鼻炎、氣喘、或異位皮膚炎(濕疹)的成員？
- 5) 過去有無異位皮膚炎(濕疹)、食物過敏或氣喘的病史？

以前常年不斷及間歇性過敏性鼻炎沒有清楚的區分，最近有清楚的描述分類<sup>(3)</sup>：(表一)



過敏性鼻炎，有可能伴隨其他相關的過敏疾病，例如氣喘、異位性皮膚炎、或食物過敏，約有38%過敏性鼻炎病人，伴有氣喘，而78%氣喘病人同時伴隨過敏性鼻炎<sup>(2, 5)</sup>。除家族遺傳外，環境因素的影響也是危險因子，導致過敏症狀呈現出來；若父母親均有過敏的話，孩子有75%機會患有過敏，父母只有一方患有過敏，孩子則有50%的機會，雙方父母若無過敏的話，仍有30%有過敏的機會。

過敏性鼻炎對健康及生活品質有負面的影響，因它會侵犯中樞神經系統，瓦解RES睡眠，而導致

引發時常感到身心疲憊，因鼻子充血引起鼻塞或流鼻涕；過敏性鼻炎有雙高峰期，在早上六點及傍晚時分症狀顯著，加上鼻塞、躺下時又容易流鼻涕、睡時又常打鼾、用口呼吸，睡覺中常受過敏症狀的干擾，因此白天常常無精打采，上課時注意力不集中、功課及學習會有困難，遊戲、運動、活動也受到限制，甚至引起行為偏差；有時臨床上的症狀常誤診為類似流行性感冒<sup>(6)</sup>。

在體檢方面，會發現有典型的過敏性下眼眶皮下青腫及黑眼圈(allergic shiner)，由於長期擦揉鼻子，引起鼻子摺痕(allergic crease)，鼻腔黏液增多、鼻甲的黏膜呈現蒼白及浮腫，又因長期口腔呼吸，可導致顏面異常、牙齒咬合不正<sup>(7)</sup>。

### 3. 治療方針(Development of a treatment plan)

#### A. 非藥物性的治療

主要強調過敏原的避免，降低過敏原的接觸，可減少症狀及減低藥物的使用，但過敏原的避免，常需曠日時久才能見效，一般很難完全避免暴露在過敏原的環境，最終也走上使用藥物一途<sup>(3,4)</sup>。

#### 塵蟎過敏的避免

塵蟎及其排泄物是最常見的過敏原之一，塵蟎是居家中所常發現的，須由顯微鏡下才能觀察得到的微小生物，看起來像是小蜘蛛或扁蟲，母蟎一次可產下 20-50 個卵，而卵的生命週期是三週，三週內即可成蟎，生活在溫暖而潮濕的環境裡，可附著於灰塵表面及各類紡織品，如寢具、枕頭、床墊、地毯、填充玩具等等，以人們脫落的皮屑及潮溼的水分為食物。

塵蟎及其排泄物和屍體是引起人類過敏的主要物質，會持續地引起過敏症狀。台灣地區 75% 住家充斥著塵蟎，室內每公克灰塵隱藏著一萬隻以上的塵蟎，遠高於誘發過敏氣喘所需要的每公克灰塵一百至一千隻以上塵蟎的濃度。居家室內總蟎數分布以地毯最多，其次為棉被、床墊、枕頭、地板、及沙發。

採用適當措施避免塵蟎可改善病狀，但是日常打掃方法並不足夠，需採用某些特殊的清潔方法。床墊應經常在晴天曝曬以保持乾燥，亦可採用無致敏性化學纖維被罩及床墊，用來避免臥室成為塵蟎的棲息地。寢具：勿用羊毛毯，可用耐洗的純棉或化纖毛毯，被單應用熱水動洗動換，最好不要用羽絨被，宜用低致敏性的合成材料製品及定期在陽光下曝曬。地板：勿用地毯或軟墊，應用木質、磁磚或木質地板。室內裝飾：居室內不應佈置純裝飾用

的家具或結構繁複的壁掛，儘量採用容易清洗的家具，亦勿用二手家具。表面可清洗的純棉窗簾較百葉窗或厚重的窗簾更為合適。房間必須定期清掃，由於清掃過程必然會使大量塵蹣漂浮在空氣中，故塵蹣過敏者清掃時，最好上防塵罩或暫避屋外。並經常使用濕布擦拭塵埃或使用有過濾網的強力吸塵器<sup>(5)</sup>。

#### 蟑螂過敏的避免

蟑螂是極為普遍的氣喘過敏原，由於蟑螂喜歡躲在陰暗處，在溫暖氣候裡，容易繁殖，因此蟑螂在台灣也是常見的過敏原之一，蟑螂死後不易被發現，時間一久，死蟑螂及其排泄物分解成小小粒子飄散於空氣之中，容易被吸入肺中，引發氣喘等過敏性疾病。避免方法：積極撲殺家中的蟑螂，撲殺蟑螂後要徹底清洗蟑螂屍體及排泄物。封閉蟑螂可能進出的通道，包括牆壁、窗戶和管線的縫。食物都要收進容器內，斷絕蟑螂食物來源。漏水的水龍頭要修好，家中不要堆放紙箱、報紙或空瓶，因為可能是蟑螂的藏身處。

#### 黴菌過敏的避免

黴菌繁殖時會產生黴菌孢，通常會像花粉一樣散佈在空氣中，患有黴菌過敏的人，吸入這些孢子後就會引發哮喘和鼻敏感的症狀。黴菌喜歡生長在潮濕的地方，室內或室外均可發現，在地板、浴簾、浴室和地下室牆面或是浴室用品，冷氣空調濾網、室內久置食物水果皮屑上，當你看到黑色斑點，就是黴菌生長的地方。室內：避免使用地毯及軟墊，尤其是地下室等易潮濕陰暗處。保持家居乾爽及通風；有霉味的地毯和紡織品要拿掉；室內儘量不要擺放盆栽，因為黴菌也可生長在土壤中；用含氯漂白劑擦洗牆壁及天花板或塗防黴油漆；洗澡和烹調時用抽氣風扇通風除濕，經常清洗並打開浴簾使地保持乾爽；垃圾桶應放室外，每天倒掉廚房的垃圾；定期用漂白劑清洗垃圾桶；將潮溼的衣服和鞋子盡快弄乾，切勿把潮溼衣物放入櫃內存放。

經常給冰箱除霜、清洗並保持乾燥，以防黴菌生長。保持冰箱下的盛水格清潔乾燥，使用除濕機，讓家中濕度保持在 50% 以下，以抑制黴菌生長，使用空氣濾清淨機，但要定期清洗更換濾網。不要逗留在室內游泳池、蒸汽浴室、自動洗衣店及溫室等黴菌多的地方；患有過敏症的人不要清理枯葉，避免接觸土壤、堆肥、沙箱、乾草及穀倉等，在有大量枯葉的秋冬季節，應避免在森林中露營或散步。

### 花粉過敏的避免

花粉是植物繁殖的必要工具之一，一年四季都有不同的植物進行授粉。當花粉散播在空氣中時，就有可能導致氣喘及過敏性鼻炎的發作。要完全避免花粉是不可能，但是可以減少暴露在其中的機會，花粉數值高時應該盡量減少外出，避免在草地上運動，在田地工作時戴上防塵面罩，使用空氣濾清器並定期清洗濾網。

### 動物過敏的避免

最常引起過敏的動物有貓、狗、豚鼠、雀鳥及農場內的動物如兔子、牛及馬。動物的過敏原來自牠們的上皮、唾液及尿液，這些過敏原會像黴菌及塵蟎般存在家塵中。一般約有 15% 的人對貓狗過敏，在哮喘的病人則高達 30%。

定期打掃家居時，有過敏者應戴上面罩或暫避屋外，居家勿使用地毯，而使用木質、磁磚或磨石地板，無論白天或晚上都不讓寵物進入臥室，每週替動物洗澡可以減少過敏原數量，在屋外梳理動物的毛髮及請他人清理寵物的排泄物，不要讓寵物舔你，經常在室外沖洗寵物的寢具，使用有過濾網的吸塵器來消除藏在家具、地毯和窗簾中的過敏原。

如果你是位非常敏感的人的話：必須徹底避免飼養及接觸過敏原，即使寵物已有一段時間沒有進入房間，仍用嚴格的清潔方法來清潔地板和牆壁上的過敏原，不要搬進那些曾經飼養寵物的居所；選擇度假的住處時，不要選擇可攜帶寵物入住的居處，假如希望飼養寵物的話，可以養金魚或熱帶魚，因為它們不會致敏的。

## B. 藥物性的治療

主要目的是減少症狀，並且使用最少副作用的藥物，藥物的效果及副作用有時因人而異，這類的藥物對某人沒有效又無耐力，但有時試用另一類藥物不但有效並且有耐力<sup>(4)</sup>。(表二)

### 抗組織胺：

口服抗組織胺是控制過敏性鼻炎的主流藥物，在鼻腔中，組織胺主要是作用在 H<sub>1</sub> receptor 上產生流鼻涕、鼻塞、鼻癢及充血，而抗組織胺則作用在其上，反向操作，與 H<sub>2</sub> receptor 結合，使其形成非活性的構造(inactive conformation)，減緩這些症狀，但無法改變鼻塞；抗組織胺分可致嗜睡的第一代，及少嗜睡的第二代製劑<sup>(8,9)</sup>；最常用的第一代抗組織胺，有 diphenhydramine (venal, benadryl)、chlorpheniramine、brompheniramine、hydroxyzine、clemastine 等，它們分子小且具親脂

性的性質(lipophilic)，可穿越血腦障壁(blood-brain barrier)以及它們可結合非抗組織胺感受器(nonhistamine receptors)]括 serotonergic, cholinergic(膽鹼激性)及腎上腺激素感受器( $\alpha$ -adrenergic receptors)，而導致損傷及鎮靜(impairment and sedation)作用。50% 使用第一代抗組織胺病人可能有注意力不良、記憶力不佳、言語緩慢、疲倦加增、活動力遞減，甚至有口乾、眼乾、視線模糊、及排尿困難(urine retention)；一般口服後 30 分鐘左右吸收，很多抗組織胺的半衰期很短，因此須經常服用，過量時可致抽筋，心律不整、精神錯亂(psychosis)<sup>(10)</sup>。

非嗜睡的第二代抗組織胺是 1980 年被推出，它較少有嗜睡及抗膽鹼激性(anticholinergic)的副作用，又具疏脂性的特質(lipophobic)，較少穿越血腦障壁，因此較少鎮靜及嗜睡，並且半衰期較長，有些藥物可一天服用一次。目前市面上的藥物有 cetirizine、desloratadine、fexofenadine 及 loratadine 等，cetirizine 雖然在臨床試驗上，沒有發現會影響行為或學習，但卻比其他同類抗組織胺較有嗜睡(drowsiness)；loratadine 在歐美是不用處方即可獲得，對兒童過敏性鼻炎是很有效的，少有副作用，但超過建議劑量會致嗜睡的；desloratadine 雖對過敏性鼻炎有效，可長期使用，用量超過建議劑量時，會有嗜睡效果；fexofenadine 對孩童過敏性鼻炎是很安全及有效的，甚至給予 10 倍的劑量，亦不會嗜睡，也不致損害思考及決策力<sup>(4,8)</sup>。

### 口服血管收縮劑(Oral decongestant)

血管收縮劑會減少鼻黏膜的血流，會降低鼻充血及阻塞的症狀，但不會減低其他過敏性鼻炎的症狀，因此常與抗組織胺合併使用，才能控制過敏性鼻炎的症狀；一般服用後 30 分就有效果，有些可持續至 24 小時之久，副作用會有失眠(1/3 病人)、神經質、焦慮、食慾缺乏、心悸、甚至血壓上昇。目前衛生署核准通過的有 pseudoephedrine 及 phenylephrine 二種藥劑，有單方或合併抗組織胺的複方劑，phenylephrine 由於安全性較佳，因此較廣泛使用<sup>(11,12)</sup>。

### 白三烯素結抗劑(Leukotriene receptor antagonist)

白三烯素是發炎的調停者，是肥大細胞(mast cell)、嗜伊紅細胞(eosinophil)、巨噬細胞(macrophage)、嗜鹼細胞(basophil)及單核白血球

(表二) 治療過敏性鼻炎的第一線藥物 (First line Agents for the treatment of Allergic rhinitis)

藥方 Formulation	適應症	治療的症狀	副作用 >2% 病人
<b>少嗜睡的抗組織胺(Non/low sedating antihistamines)</b>			
Cetirizine/Zyrtec syrup 1 mg/mL, tab 10 mg	季節性過敏性鼻炎 全年過敏鼻炎	噴嚏/流鼻水 眼睛癢/紅腫/流眼淚 鼻癢/鼻水倒流	>12 歲：嗜睡/疲倦/頭暈/喉頭 6-11 歲：頭痛/喉痛/腹痛/流鼻血 噁心/氣管勁攣
Desloratadine/Aerius tab 5 mg	季節性過敏性鼻炎 全年過敏鼻炎	噴嚏/流鼻水 眼睛癢/紅腫/流眼淚	青少年/大人：喉痛/口乾/疲倦/肌肉痛 6-11 歲：發燒/咳嗽
Fexofenadine/Allegra tab 60 & 180 mg	季節過敏性鼻炎	噴嚏/流鼻水/鼻癢/ 喉癢/上顎癢/眼睛癢	6-11 歲：頭痛/咳嗽/感冒/發燒 6 個月-5 歲：嗜睡/瀉肚/噁心
Loratadine/Clarityne syrup 1 mg/mL, tab 10 mg	季節過敏性鼻炎	噴嚏/流鼻水/鼻癢/喉癢/ 上顎癢/眼睛癢	>12 歲：頭痛/嗜睡/疲倦/口乾 6-12 歲：神經質/氣喘/疲倦/興奮 2-5 歲：瀉肚/流鼻血/疲倦/出疹
Azelastine nasal spray 137 µg/spray	季節過敏性鼻炎 非過敏性鼻炎	噴嚏/流鼻水/鼻癢/ 眼睛癢/鼻水倒流	>5 歲：苦味/頭痛/嗜睡/口乾 鼻灼熱感/流鼻血
<b>鼻腔內類固醇(Intranasal corticosteroids)</b>			
Beclomethasone/Beclomet 42 µg/spray	季節性過敏性鼻炎 全年過敏鼻炎 非過敏性鼻炎	噴嚏/流鼻水/鼻癢/鼻塞	流鼻血/鼻刺激/頭痛/噁心/流眼淚
Budesonide/Rhinocort AQ 32 µg/spray	全年過敏鼻炎	流鼻水/鼻塞	流鼻血/鼻刺激/咳嗽/氣管勁攣
Ciclesonide/Omnaris 50 µg/spray	季節性過敏性鼻炎 全年過敏鼻炎	鼻充血/鼻癢 噴嚏,流鼻水	流鼻血/頭痛/耳痛/喉痛 流鼻血/鼻刺激
Flunisolide/Nasarel 25 µg/spray	季節性過敏性鼻炎 全年過敏鼻炎	噴嚏/流鼻水/鼻癢/鼻塞	回味/流鼻血/咳嗽 流鼻血/鼻乾燥/鼻刺激/鼻灼熱感
Fluticasone/Flixonase 50 µg/spray	季節性過敏性鼻炎 全年過敏鼻炎 非過敏性鼻炎	噴嚏/流鼻水/鼻刺激/ 鼻塞	流鼻血/鼻刺激/鼻灼熱感
Mometasone/Nasonex 50 µg/spray	季節性過敏性鼻炎 全年過敏鼻炎 鼻腔症狀預防	噴嚏/流鼻水/鼻塞	流鼻血/月經困難/骨格肌肉酸痛
Triamcinolone/Nasacort AQ 55 µg/spray	季節性過敏性鼻炎 全年過敏鼻炎	噴嚏/流鼻水/鼻癢/鼻塞	流鼻血/咳嗽加劇
<b>口服血管收縮劑 (Decongestant)</b>			
Pseudoephedrine	全年過敏鼻炎 鼻腔症狀預防	鼻充血	煩躁/噁心/頭暈/顫動
Phenylephrine	全年過敏鼻炎 鼻腔症狀預防	鼻充血	神經質/頭暈/失眠
<b>白三烯素結抗劑 (Leukotrience receptor antagonist)</b>			
Montelukast/Singulair tab 4.5, & 10 mg	全年過敏鼻炎 鼻腔症狀預防	噴嚏/流鼻水/鼻癢/氣喘	衰弱/疲倦/消化不良/頭痛

註：

季節性過敏性鼻炎：SAR (seasonal allergic rhinitis)

全年過敏鼻炎：PAR (perennial allergic rhinitis)

非過敏性鼻炎：NAR (non-allergic rhinitis-vasomotor rhinitis)

(monocyte)的分泌物，它會使血管擴大，增加血管的滲透，在過敏患者鼻腔內白三烯素成份高，因而使過敏症狀顯現出來；白三烯素抗劑可以降低症狀，效果與抗組織胺相近，但低於鼻腔內類固醇的功能，目前 *monotelukast* (*singulair* 欣流)是最常用來減輕過敏性鼻炎、過敏性結膜炎及預防氣喘，其安全性及接受性很高，因此廣被接納<sup>(13)</sup>。

### 鼻腔內類固醇的使用(Intranasal corticosteroids INS)

鼻腔內類固醇是控制過敏性鼻炎最有效的第一線藥物，不但可以治療過敏性鼻炎，並能改善鼻充血、降低白天嗜睡及改善夜間睡眠品質，使用此藥物能在 12 小時就開始產生療效，而在 2-3 星期時達到最高的效果，可以長期使用，不會引起黏膜萎縮 (*mucosal atrophy*) 及局部副作用，然而 5-10% 病人有結痂、鼻乾燥或流鼻血的現象；若使用後，沒見成效的話，可能是使用不當或沒定期施用<sup>(4,14)</sup>。

目前抗組織胺及鼻腔內類固醇是治療過敏性鼻炎的主軸 (*mainstay*)，抗組織胺有口服及鼻噴劑兩類，它主要作用是治療過敏早期的反應 (*early phase of allergic response*)；而鼻腔內類固醇是治療過敏後期的反應 (*late phase*)，對鼻充血的治療優於其他藥物，並且可改善過敏性鼻炎所有的症狀，它比抗組織胺效果高達二倍之多；鼻腔內類固醇的安全性很高，少有全身系統上的侵犯 (*systemic exposure*)，但在高劑量及長期的使用於小兒科病人時，還是有可能侵犯全身系統<sup>(1)</sup>。

目前市面上的鼻腔內類固醇有 *beclomethasone dipropionate*, *budesonide*, *triamcinolone acetonide aqueous*，使用時要考慮它的配方 (*preparation*)、味道、嗅味及送藥工具 (*delivery device*)，是否容易被孩童接受，在治療期間必須在醫師指導下定期追蹤。*ciclesonide/omnaris* 是新藥，在歐美已上市幾年，但台灣尚未進口；它能很有效地控制過敏症狀，呼吸道上的 *esterase* 會使此藥劑在局部變成活性化的代謝物 *desisbutyrl-ciclesonide* (*des-CIC*)，此代謝物具有比 *ciclesonide* 大 100 倍能力，來與葡萄糖類固醇感受器 (*glucocorticoid receptor*) 結合，與蛋白質結合後 (*protein bound*) 99% 在肝臟由 *liver oxidase* 代謝掉，因此在血液濃度很低，副作用較少。這種作用快速又方便的類固醇鼻噴劑，會改善病人持續性使用及合作性<sup>(15)</sup>。

### 其他藥物(Other Agents)

這包括鼻腔局部 (*topical*) 抗組織胺鼻噴劑如 *astelin* (*azelastine*)、血管收縮鼻噴劑、肥大細胞穩定鼻噴劑 (*cromolyn*)、*ipratropium* 鼻噴劑、及生理食鹽水鼻噴劑等。

抗組織胺鼻噴劑能在 20 分鐘改善鼻癢、打噴嚏、及流鼻水。常見的副作用有苦味、頭痛、及嗜睡，可用於五歲以上病人，每天使用二次，但需處方。

血管收縮鼻噴劑有 *phenylephrine*, *xylometazoline* 及 *oxymetazoline*，是局部的血管收縮劑，在 5-10 分內即見功效，可持續 8-12 小時之久，副作用有鼻刺痛、鼻乾燥、及鼻黏膜潰瘍。用久後，會有耐藥量及症狀重現 (*rebound*)，尤其連續使用超過一星期以上，可導藥物主導的鼻炎 (*rhinitis medicamentosa*)。因此使用時要小心，在 1-2 天內症狀改善後即停用。

肥大細胞穩定鼻噴劑 (*cromolyn*) 是可穩定鼻腔肥大細胞，預防去顆粒作用 (*degranulation*) 及防止分泌發炎的中介物 (*inflammatory mediator*)，因此用於預防過敏。它可減輕鼻癢、噴嚏及流鼻涕 (*rhinorrhea*)，但不能改善鼻充血，因此沒有比非嗜睡的第二代抗組織胺、鼻腔內類固醇或抗組織胺鼻噴劑有效，並且是短效的，必須每天使用 3-4 次，通常需 2-4 星期才可見症狀改善。局部副作用有噴嚏及鼻腔燃燒感<sup>(16)</sup>。

*Ipratropium bromide* 是局部抗膽鹼激性 (*anticholinergic*)，可降低鼻黏膜的漿液腺體 (*serous gland*) 分泌，而改善流鼻涕，但不能改善其他症狀，在 15-30 分鐘左右即有效果，每天二至三次，目前用於 6 歲以上的病人，被吸收至體內很少，其副作用包括流鼻血、鼻乾燥<sup>(10, 17)</sup>。

生理食鹽水鼻噴劑，由塑膠跳動式鼻沖器來沖洗鼻腔，除去鼻黏液 (*mucus*)、過敏原、及其他刺激物，改善鼻睫毛清洗功能 (*ciliary clearance*)，及鼻竇開口 (*sinus ostia*) 的暢通。

### 4. 設定治療的目標(Set and meet therapeutic goals)

治療的目的是控制症狀、預防合併症、改善生理的功能及生活品質，醫師的角色是提供治療方案及獲得病人的合作。根據病情嚴重性而定，定期的追蹤是必要的，但必須兼顧是否改善病人的睡眠、學習、合併症及社交活動，病人是否合作，定期使用藥物、或鼻噴劑否？治療是否依病情而改變？病人是否需要作更一步評估及檢查？或考慮接受減敏療法？

若過敏性鼻炎伴有氣喘、慢性鼻竇炎、慢性積水中耳炎、鼻息肉、單側鼻塞、睡眠時呼吸中斷(apnea)及打鼾，對藥物反應不佳，治療無法達到目標，或產生藥物副作用的話，必須找出致病的過敏原，進一步減敏治療是必要的步驟。

減敏治療是目前唯一能改變過敏宿疾(disease-modifying)的方法，並且可以預防氣喘的進展。

## 結語

過敏性鼻炎是慢性的疾病，對孩童的生理、心理、學術、社交生活及活動力方面的影響很大；由於有些幼年孩童不會清楚表達他們的不適及症狀，常常不容易診斷出來，因此醫護人員宜定期檢視來找出病例。

至於治療上，可用適當的藥物，如非嗜睡的抗組織胺、口服血管收縮劑、白三烯素抗劑、鼻腔內類固醇、及其他藥物，並且須定期追蹤，評估其效果，期能達到最大成果，改善生活的品質。

## 參考文獻

1. Carr WW. Pediatric allergic rhinitis: current and future state of art. *Allergy & Asthma Proceedings*. 19 : 197-207, 2008
2. Blaiss MS, Glauser T, Bender BG, et al. Recognizing and Managing Allergic Rhinitis: A four-step guide to improved children's health and well-being. *Medical Education Solution Group (MESG)* 1-9, 2007
3. van Cauwenberg P, Bachert C, Pasalacqua G, et. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 55 : 116-34, 2000
4. Bousquet J, van Cauwenberg P, Khaled NA, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA21LEN). *Allergy* 61 : 1086-96, 2006
5. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. The allergy report. Available at [www.theallergyreport.com](http://www.theallergyreport.com). Accessed February 6, 2007
6. Marshall PS, O'Harra C, Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on fatigue levels and mood. *Psychosomatic Med* 64 : 684-91, 2002
7. Skoner DP. Allergic rhinitis. Definition, epidemiology. Pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 108(1 suppl) : 82-8, 2001
8. Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E, et al. First do no harm: Managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 111 : S835-S842, 2003
9. Bender BG. Cognitive effects of allergic rhinitis and its treatment. *Immunol Allergy Clin N Am* 25 : 301-12, 2005
10. Blaiss MS. on behalf of the allergic rhinitis and impairment issues in school-children: A consensus report. *Curr Med Res Opin* 20 : 1937-52, 2004
11. Greiner AN. Allergic rhinitis: Impact of the disease and considerations for management. *Med Clin N Am* 64 : 684-91, 2006
12. LAI I, Casal T, Stokes J. Pediatric allergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 35 : 283-99, 2005
13. Nathan RA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: A critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90 : 182-91, 2002
14. Bousquet J, van Cauwenberg P, Bachert, et al. Requirement for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy* 58 : 192-7, 2005
15. 黃文雄, 張海山, 卓奇勳. 過敏鼻炎治療新趨勢. *台灣兒童過敏氣喘及免疫學會學會通訊* 7 : 6-7, 2006
16. Griener AN, Meltzer EQ. Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 118 : 985-96, 2006
17. Bieclory L, Blaiss M, Finema SM, et al. Concerns about intranasal corticosteroids for over-the-counter use: Position statement of the joint task force for the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 96 : 514-25, 2006

通訊地址 : luke@mch.org.tw (03)624-1555

黃文雄 基督教門諾會醫院  
花蓮市民權路 44 號

## 視神經脊髓炎(neuromyelitis optica)

羅佳怡 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

病例為十一歲大的女孩，過去在六歲時感染水痘後喪失視力，幾近全盲。當時在南部某家醫院懷疑因水痘引起的視神經炎，腦部電腦斷層掃描與腦部核磁共振皆為正常，視覺誘發電位兩側都有延長的情形，腦波在右大腦半球有不正常放電，住院使用類固醇治療之後情況穩定，轉診至北部醫學中心做追蹤。半年後腦部核磁共振發現兩側視神經有不正常的信號，視覺誘發電位兩側依舊有延長的情形，病人接受 Piracetam 與 Pentoxifylline(Trental)治療，並持續追蹤，情況穩定。

直到病人十歲大的時候，因頭痛、下半身肢體無力、大便失禁，又住院接受檢查與治療。因病人自六歲起視力幾乎全部喪失，加上這一次出現的症狀，懷疑罹患了視神經脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)，脊髓核磁共振有廣泛性脊髓炎的變化，國外檢查發現 AQP-4 Ab 陽性，為視神經脊髓炎所特有。病人在住院中又出現了蝴蝶斑(malar rash)，畏光，抗核抗體(ANA)陽性，抗 Sm 抗體陽性。符合紅斑性狼瘡的診斷。至此病人同時符合視神經脊髓炎與紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)的診斷，出院後規則接受追蹤與治療。

### 討論

視神經脊髓炎是一個不常見的神經疾患，以視神經炎與脊髓炎同時發生來作表現。又被稱為 Devic's 症候群或 Devic's 疾病。Devic's 疾病可以是一個單相(monophasic)的，或是緩解後再復發(relapsing-remitting)的疾病。NMO-IgG antibody 為其特有的血清學標誌。這是第一個被找出血清學標誌的發炎性去髓鞘疾病。

Devic's 疾病可以因 ADEM(急性散播性腦脊髓炎 acute disseminated encephalomyelitis)、自體免疫疾病(如紅斑性狼瘡 SLE)、多發性硬化症(Multiple sclerosis)、或病毒感染所引起。患有 Devic's 疾病的病患也可能同時存在著自體免疫疾病。急性的脊髓傷

害呈現廣泛性的水腫，灰質與白質都充斥著巨噬細胞，髓鞘質與體軸皆有脫失的情形。慢性變化脊髓會有萎縮與壞死發生。近年來發現的血清學標誌 NMO-IgG，在診斷此疾病有 73% 的敏感性，與 91% 的特異性。NMO-IgG 的抗原既非髓鞘質(myelin)也非體軸(axon)，而是血腦障壁上星型細胞腳突的蛋白質組成物，aquaporin-4 water channel。

病人年紀從 1 歲至 73 歲都有被報導過。單相的 Devic's 症候群發病年齡平均為 27 歲、男性居多，復發型(relapsing NMO)發病年紀較晚約 43 歲、女性居多。三分之一的病人在神經學症狀開始前曾經得到感染，絕大多數的感染只是上呼吸道感染、流行性感、腸胃炎。最常見特異性的感染有水痘以及結核病。少數病人有家族遺傳傾向。日本以及遠東地區的人種有較高的盛行率一開始的症狀包含頭痛、噁心、失眠、肌肉無力或發燒，數天或數周後相繼產生視神經炎與脊髓炎的症狀。80% 的病人有雙側性的視神經炎。神經學的缺失臨床上差異性很大，因此每個病例恢復情形也相去甚遠。單相型占 35%，而復發型占了 65%。大多數復發型的病人會有階梯式殘障出現，1/3 會死於呼吸衰竭。死亡率增高的因子包含了：同時存在自體免疫疾病、在復發之間有較好的恢復情形、前兩年有較高的發作次數。復發型的病人常合併有自體免疫疾病，最常見的就是紅斑性狼瘡。這些病人紅血球沉降速率會升高，會出現自體免疫抗體包括抗核抗體、抗 dsDNA 抗體以及抗磷酸酯質抗體(antiphospholipid)。強直性痙攣與下肢疼痛是脊髓受傷的常見表現，病人若出現眼球震顫、眼肌麻痺或眩暈等症狀，常是腦幹受到影響。

診斷方面，影像學檢查是必須的，要排除結構性以及腫瘤壓迫的問題。腦部核磁共振急性期可能會出現視神經或視神經交叉腫大、或是 T2 加權像信號增強。

脊髓核磁共振出現水腫、信號加強至少會有三處以上。實驗室檢查 1/3 的病人紅血球沉降速率會升高，1/2 病人抗核抗體會陽性，也可能出現其他自體



免疫抗體(如 thyroperoxidase 抗體)。要排除梅毒、萊姆病、HIV 感染，必要時要做這些疾病相關的血清學檢查。胸部X光幫忙排除肺結核。脊髓液檢查是必需的，若懷疑有感染的可能需要重複檢查。脊髓液檢查有淋巴細胞增多的情形，常大於100個細胞，嗜中性球為主。蛋白質濃度在脊髓液裡會非常高，常高於100mg/dL。免疫力低下的病人，懷疑有病毒感染時，脊髓液的病毒血清檢查是重要的，特別是疱疹病毒(HSV types 1與2病毒、VZV病毒、EBV病毒、與CMV病毒)。

在 Devic's 症候群急性期類固醇是有角色的(如靜脈注射 methylprednisolone)。若靜脈注射 methylprednisolone 臨床上沒有改善，可能對血漿置換術有反應。在防止復發或是阻止繼發性的功能喪失，即使使用免疫抑制劑(immunosuppressive agents)，結果也是令人失望的。目前最常使用控制病人症狀的是 azathioprine 加上 prednisone。其他如 mycophenolate mofetil、IVIG、與 mitoxantrone 都有被報導過對部分

病人有效。Rituximab，一種 humanized anti-CD20 antibody，在一個小型的研究表示有效的降低復發率，在八例病人中六例病人沒有再復發。大型的研究還在計劃的階段。

支持性治療對於 NMO 病人是很重要的。這些病人要小心併發症的發生如深層靜脈栓塞、肺栓塞、尿路感染、褥瘡及攣縮。機械呼吸治療可能需要暫時或是永久的支持。單相型 Devic's 症候群病人經常同時出現或是很快的相繼出現視神經炎或是脊髓炎的症狀(間隔常小於一個月)。少數病人存在部份的功能障礙，大多數病人可以完全恢復或是遺留些許的功能障礙。之前有模糊不清的神經學症狀或是有確切的髓鞘脫失症狀病史的病人，可能預見將來的復發。這些復發型的病人發生視神經炎與脊髓炎症狀的間隔會比較久。大部分復發型(relapsing NMO)的病人病程進展都是相當侵略性的，並且會有很厲害的復發以及不好的預後。

## 結節性紅斑 (*Erythematous nodosum*)

曾詩涵 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

一位43歲的女性因雙腿下肢出現紅斑已三年求診於皮膚科。病患胃炎的過去病史。自三年前開始下肢脛骨前開始陸續出現紅斑，三年來下肢紅斑越來越多，甚至開始出現在前臂。病患主訴下肢長紅斑處有疼痛感，在皮膚科醫師給予抗生素治療後病情並無起色，因此接受皮膚切片病理檢查，皮膚切片病理報告顯示出結節性紅斑。病患來我們門診求診，並接受結核菌素皮膚測驗(Tuberculin Skin Test, TST)、三套痰液鏡檢塗片耐酸性染色及三套痰液培養。結核菌素皮膚測驗反應結果為陽性，三套痰液鏡檢塗片耐酸性染色及三套痰液培養結果皆為陰性。病人診斷為潛伏結核感染併結節性紅斑。在給予 Isoniazid 治療三個月之後病患下肢幾乎已看不到紅斑，預計將以 Isoniazid 治療九個月。

### 病例報告二

一位15歲的女孩咳嗽有痰約有三個禮拜之久，四天前下肢脛骨前及前臂伸側開始出現疼痛性紅斑，並於來門診就診的前一天發燒，之後住院接受檢查，身體檢查發現胸腔有喘鳴聲，在使用支氣管擴張劑及類固醇治療後，病患病情有稍微改善，但一經減少類固醇後，病情又逐漸惡化。病人抽血檢查後發現黴漿菌特異性 IgM 為陽性反應。皮膚切片病理報告顯示出結節性紅斑。顯示病人不但肺部有黴漿菌感染，而結節性紅斑則可能為黴漿菌感染的肺外表現。病人在接受紅黴素治療後，病情大幅改善，紅斑也逐漸退去。

### 討論

結節性紅斑的發生率大約是每十萬人中會有1到5個人會出現結節性紅斑，好發年齡約30歲，且女性多於男性(女:男=3-5:1)，但在小孩男女罹患結節性紅斑的機會是一樣的。

結節性紅斑的其致病機轉與第四型遲發型過敏反

應有關，可能跟一些刺激因子誘發有關。

結節性紅斑的致病原因有 37% 到 60% 的人找不到原因，另外也發現許多與紅斑性結節(Erythema Nodosum) 相關的疾病包括細菌感染、病毒感染、黴菌感染、寄生蟲感染、全身性疾病、惡性疾病及藥物。

詳述如下：

- (1) 細菌感染：鏈球菌(Streptococcus)、黴漿菌(Mycoplasma)、結核菌(Mycobacteriosis)、幽門螺旋氏菌(Campylobacter)、貓抓病(Cat-Scratch disease)、披衣菌(Chlamydia)、細螺旋體病(Leptospirosis)、巴斯德桿菌(Pasteurella)、沙門氏菌(Salmonella)、痢疾桿菌(Shigella)、梅毒(Syphilis)、及 Yersinia。
- (2) 病毒感染：巨細胞病毒(CMV)、愛滋病毒(HIV)、B 型及 C 型肝炎、EBV。
- (3) 黴菌及寄生蟲感染：芽生菌病(Blastomycosis)、球癬(Coccidiomycosis)、髮癬菌屬(Trichophyton)、毒漿原蟲(Toxoplasma)、阿米巴病(Amibiasis)、蛔蟲(Ascaris)及條蟲(Tenia)。
- (4) 全身性疾病：Behcet's disease、腸病(Entropathy)、IgA 腎病、紅斑性狼瘡、結節病(Sarcoidosis)、Sweet 症候群和 Takayashu's disease。
- (5) 惡性疾病：何杰金氏病(Hodgkin's disease)、血癌(Leukemia)、淋巴瘤(Lymphoma)及各式各樣的癌症。
- (6) 藥物：抗生素、口服避孕藥、B 型肝炎疫苗、Halides 及 Sulfonamides。
- (7) 懷孕也可能導致紅斑性結節

在結核病流行的地方，要是看到患有紅斑性結節的病患都要考慮到結核菌的感染，不過很可能會找不出明顯結核感染的證據，甚至結核菌素皮膚測驗都可能會是陰性的。

結節性紅斑的臨床症狀主要在下肢的伸側，在小腿脛骨前處可見到約 1-10 公分大的結節性紅斑，也可能發生在前臂伸側臀部及大腿，壓下去會痛，在發疹子之前或同時可能會伴隨發燒不適及關節痛。

結節性紅斑的實驗室檢查及診斷包括紅血球沉降速度(ESR)會增高，胸部 X 光片可看到肺門的腺病(Hilar adenopathy)。如果懷疑是鏈球菌，就要檢驗 ASLO。如果懷疑是結核菌引起的就要做結核菌相關檢查。結節性紅斑的診斷主要是靠皮膚切片。病理切片會看到脂質層發炎(panniculitis)的表現。

鑑別診斷須與血管炎、蜂窩性組織炎、黴菌感染等作鑑別診斷。

### 結節性紅斑的治療

結節性紅斑一般不需治療，約需經過 6 禮拜的時間，便會逐漸消退。不過部份有病因(例如病例 1 的結核菌感染或是病例 2 的黴漿菌感染)的結節性紅斑病人，就必須找出基本病因，否則可能會越來越嚴重，甚至好幾年都不會好。

要是結核菌感染的懷疑，而且病人結核菌素皮膚測驗(Tuberculin Skin Test, TST)呈現陽性反應，即使找不出結核菌感染的確切病灶，也應該給予抗結核菌治療。

其他的治療包括症狀治療使用非類固醇抗發炎藥物止痛、抬高病人雙腿。但是非類固醇抗發炎藥物不可用在與發炎性腸炎(inflammatory bowel disease)有關的皮膚結節性紅斑病人。尚可根據不同病因選擇下列各種療法：

1. 口服碘化鉀：藥理機轉不明，可能跟刺激肥胖細胞釋放出 heparin 有關，常用在結節性紅斑持續很久，試過其他治療都沒效時。
2. 秋水仙素可用來治療和貝西氏症相關的皮膚結節性紅斑與關節痛。

## 兒童魚類過敏

郭昶宏 醫師

洪志興 主任

高雄醫學大學附設醫院小兒科部 小兒過敏免疫科

### 前言

魚類與其衍生產品對人體營養扮演重要角色，是

很重要的蛋白質及脂肪酸來源。然而，魚類蛋白卻也可能成爲潛在的食物過敏原。關於魚類過敏，第一篇

報告是在 1930 年代由 De Besque 所提出。當時他發現有些人在食用、接觸或者是吸入烹煮魚類時散發的蒸氣時會引發不適反應，從而認為魚類蛋白可能是一種潛在的過敏原。1940 年代，各種魚類彼此之間的過敏原差異逐漸被提出來。1970 年代發現鱈魚中主要的過敏原，GAD c I 蛋白，可能也是其他大部份魚類會引起過敏反應的一種「泛過敏原」(pan-allergen)<sup>(1)</sup>。在歐洲，魚是僅次於雞蛋及牛奶，第三常見的食物過敏原。大部分的魚類過敏是經由 IgE 媒介的過敏反應(IgE-mediated allergy)。至於非 IgE 媒介的過敏反應(non-IgE-mediated allergy)，例如食物蛋白誘發腸炎症候群(food protein induced enterocolitis syndrome, FPIES)，也有與魚類蛋白相關的研究報告。在這篇文章中我們會簡介四種型態的魚類過敏，包括(1)IgE 媒介魚類過敏(2)具部分耐受性的魚類過敏(3)單一魚類過敏(4)非 IgE 媒介魚類過敏，以及相關的鑑別診斷<sup>(2)</sup>。

### IgE 媒介魚類過敏(IgE-mediated fish allergy)

大部分 IgE 媒介魚類過敏都是因為食用魚類所引發的，但也有部分病例是因為吸入烹調所散發的蒸氣所引發的。有些病人甚至在開始吃魚之前，就可能因為接觸魚肉而產生蕁麻疹。魚類過敏的盛行率各個地域並不相同，主要與當地魚類佔飲食的比例有關，例如在歐洲的北歐、西班牙及葡萄牙，因為食用魚類的比例較高，所以魚類過敏的盛行率也相對比較高。

與魚類過敏相關的臨床症狀，最常見的是蕁麻疹、血管性水腫(angioedema)以及口腔搔癢灼熱等局部症狀。呼吸道症狀，如鼻炎、氣喘等大部分是由於烹煮魚類時所散發出來蒸氣所引發的。另外也可能出現異位性皮膚炎惡化的情況。腸胃道方面則是可能出現噁心、嘔吐等症狀。甚至也有可能發生嚴重的過敏性休克。

魚類過敏的發生率在六個月至一歲時到達高峰，此時正是大部分嬰兒開始嘗試在飲食中加入魚肉的時候。如果依魚的種類區分，誘發 IgE 媒介過敏反應最強烈的是淺色魚肉的魚類，如鱈魚(hake)，其次是鰈魚(megrim)。最不容易誘發 IgE 媒介過敏反應的則是深色魚肉的魚類，如鰹魚(bonito)及鮪魚(tuna)。這些結果已經獲得大部分大型研究的證實，可作為嘗試在嬰兒食物中加入魚肉時的重要參考<sup>(3)</sup>。各地風土民情的不同也反映出各地孩童對魚類過敏盛行率的差異，例如：在美國嬰兒食用鮪魚的情況較普遍，而在西班牙則是先給嬰兒嘗試較易引起過敏的鰈魚、比目魚或鱈魚。

診斷上，嬰兒開始在飲食中加入魚肉(特別是白色魚肉如鱈魚或鰈魚)之後，出現口腔症狀、噁心嘔吐、異位性皮膚炎惡化，或者是接觸到魚肉後出現蕁麻疹，就要高度懷疑可能是魚類過敏。經由病史，皮膚點刺試驗(skin prick test)及血清中對魚類的 IgE 陽性反應(serum fish-IgE positivity)可以確定診斷。如果無法確定是對哪一種魚類過敏，則可加做食物挑釁試驗(food challenge)以確定診斷。一般來說，魚類過敏可以持續很久一段時間，80%的病人在初診斷 10 年之後仍無法產生耐受性。如果病人連那些最不容易誘發 IgE 媒介過敏反應的魚類都過敏的話，那幾乎可以確定對所有的魚類都會過敏。這類的病人在飲食上應完全避免食用魚類。很多對魚類過敏的孩童也會避免食用貝類(shellfish)，但其實這是不必要的。貝類過敏的過敏原是 tropomyosin，和魚類過敏原並不相同，且大部分都是發生在 3 歲以上的孩童。雖然有些孩童的確同時對這兩種食物過敏，但其實這二者並不完全相同。除非確定也對貝類過敏，單純對魚類過敏的孩童並不需要避免食用貝類。

### 具部分耐受性的魚類過敏(Fish allergy with partial tolerance)

早在 1966 年，學者 Aas 就發現了對魚類過敏的孩童中，有高度對各種魚類的免疫交叉反應(immunologic cross-reactivity)，但他同時也發現，這裡面有一小部份的病人雖然對鱈魚高度過敏，但對其他種類的魚則有很好的耐受性。之後的學者陸續發現，雖然病人皮膚點刺試驗及血清 IgE 抗體都呈現對某些魚類有過敏反應，但臨床上病人並沒有魚類過敏的臨床症狀。學者 Van Do 提出，皮膚點刺試驗由於交叉反應的干擾，其專一性並不高。皮膚點刺試驗呈現多種魚類過敏的病人，可能對某些魚類還是有耐受性的。在最近的研究當中發現魚肉中的 parvalbumin 可能與魚類過敏高度相關。深色魚肉的魚類，如鮪魚，比較容易產生耐受性的原因，可能與其中 parvalbumin 含量比起淺色魚肉的魚類較少有關<sup>(4)</sup>。值得注意的是：parvalbumin 對高溫的抗性很好，因此改變烹調方式並不能改變此一蛋白的抗原性。

近年來越來越重視在飲食中攝取魚類富含的優質脂肪酸。例如，研究顯示 Omega 3 這類魚類富含的脂肪酸可能具有降低過敏體質的潛在益處。因此，要兼顧實用魚類的好處及避免潛在的過敏反應，食用低過敏性又富涵 Omega 3 的魚類可能是比較好的選擇。

### 單一魚類過敏(Monospecies fish allergy)

近 5 年的研究報告陸續發表只對特定魚類過敏的

病例，並從這些病人當中，發現除了 parvalbumin 之外的魚類過敏原。有些病人會對原本應該是低過敏性的魚類產生特定的過敏，反而不會對高過敏性魚類過敏。他們對不同種類的魚所引發的過敏反應，臨床症狀各有不同，也暗示這些過敏反應並不是單純只與常見的 parvalbumin 有關<sup>(5)</sup>。最常引起單一魚類過敏的魚為鱈魚。

### 非 IgE 媒介魚類過敏 (Non-IgE-mediated fish allergy)

此類魚類過敏是臨床上最不常見的，約佔魚類過敏病例當中 5% 到 10%。非 IgE 媒介魚類過敏可視為是一種食物蛋白誘發腸炎候群 (food protein induced enterocolitis syndrome, 簡稱 FPIES)，臨床症狀包括嚴重嘔吐 2-4 小時、腹瀉甚至引發酸血症、脫水及休克。FPIES 通常是由於牛奶蛋白或者是豆奶蛋白所引發的，也可能是因為雞蛋或雞肉、穀類、花生蔬菜或魚肉所引發。通常病人對魚類的皮膚點刺試驗及血清中 IgE 都呈現陰性反應，但一旦接觸到同樣的魚類，則相同的症狀又會出現。可以用食物挑釁試驗確定診斷，但務必要在醫師的監控並建立好靜脈管路、備妥急救設備之下進行。FPIES 的確實病因尚未完全了解，可能與延遲性細胞媒介性第二型輔助性 T 細胞對特定食物蛋白的刺激所產生的反應有關 (delayed cell-mediated Th2 type reaction)。應建議病人儘可能避免食用該種魚類。約有 25% 的病人在初診斷 4 年後可以對原本過敏的魚類產生耐受性，不再出現 FPIES，有機會再次嘗試食用該種魚類。雖然非 IgE 媒介魚類過敏的病人，其皮膚點刺試驗通常是陰性，但如果病人的皮膚點刺試驗也呈現對該種類魚陽性反應，研究顯示這類病人在日後產生耐受性而不再出現 FPIES 的機會便大大降低了<sup>(6)</sup>。

### 鑑別診斷

有些在食用魚肉之後出現的不適症狀並非對魚類過敏，要列入鑑別診斷中，常見的有 (1) 胃過敏性海獸胃線蟲症 (gastroallergic anisakiasis) (2) 鯖魚中毒 (scombroid poisoning)。

海獸胃線蟲症常常起因於食用含有海獸胃線蟲 (Anisakis simplex)、未煮熟的魚肉。病人會出現腹部絞痛、噁心、嘔吐等症狀。海獸胃線蟲的幼蟲本身就會引起過敏反應，造成蕁麻疹、血管性水腫甚至過敏性休克。確定診斷可以從消化道內視鏡發現蟲體。病人的血清 IgE 對海獸胃線蟲呈現陽性反應，但對食入的魚類呈現陰性反應。預防方式就是不要食用生的或

者是未煮熟的魚肉。

鯖魚中毒相對比較少見，病人常常是因為食用了保存不當、腐敗的鯖科 (scombroidae) 魚類，如鯖魚、鮪魚、鰹魚等。這些魚類富含組胺酸 (histidine)，一旦保存不當導致細菌孳生，經過細菌的去羧基作用 (decarboxylation)，會產生大量組織胺 (histamine) 而引發不適症狀。通常在食用後 10-30 分鐘，病人會出現面潮紅、噁心嘔吐、腹部絞痛、腹瀉及頭痛的症狀。有時候也會出現全身發癢、蕁麻疹、發燒、口腔灼熱感及心搏加速，甚至會有喘鳴、暈眩及低血壓的症狀。可以使用抗組織胺治療。

### 結語

魚類的攝取在兒童營養上非常重要，在提供優質蛋白及脂肪酸的同時，也可能是潛在的過敏原。魚類過敏可能經由食用、接觸甚至是吸入烹煮魚類的蒸氣而誘發，出現噁心嘔吐、蕁麻疹及血管性水腫、口腔騷癢灼熱、異位性皮膚炎惡化或者是鼻炎、氣喘等呼吸道症狀。父母親開始嘗試在嬰兒食物中加入魚肉時，應仔細觀察食用後有無出現相關症狀，並儘可能先從低過敏性魚類 (深色魚肉，如鮪魚) 開始。如果懷疑魚類過敏，可做皮膚點刺試驗、血清 IgE 及食物挑釁試驗來做確立診斷。

### 參考文獻

1. Elsayed S, Bennich H. The primary structure of allergen M from cod. *Scand J Immunol* 4 : 203-8, 1975
2. Pascual CY, Reche M, Fiandor A, Valbuena T, Cuevas T, Esteban MM. Fish allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 19 : 573-9, 2008
3. Kobayashi A, Tanaka H, Hamada Y, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Comparison of allergenicity and allergens between fish white and dark muscles. *Allergy* 61 : 357-63, 2006
4. Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol* 116 : 1314-20, 2005
5. Das Dores S, Chopin C, Romano A, et al. IgE-binding and cross-reactivity of a new 41 kDa allergen of codfish. *Allergy* 57 : 84-7, 2002
6. Zapatero Remon L, Alonso Lebrero E, Martin Fernandez E, Martinez Molero MI. Food-protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish. *Allergol Immunopathol* 33 : 312-6, 2005



# 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97100077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-08048  
2008/09/24

**Symbicort®**  
budesonide/formoterol

# 您有過敏困擾嗎？

## 輔助調整過敏體質

S<sup>NT</sup>

# 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- $\gamma$ 之分泌量。



## 蟑螂、老鼠與兒童過敏疾病之關連

王韋力 醫師

洪志興 主任

高雄醫學大學附設醫院小兒科部 小兒過敏免疫科

### 前言

氣喘，鼻炎，及異位性皮膚炎是兒童很常見的問題，可是有些有早期症狀的小朋友卻在學齡期仍有持續病症和肺功能下降，因此改善這方面的預測指標可以讓我們早期介入有危險因子的兒童。在國外研究中，兒童在三歲時抗塵蟎、貓及狗的免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E: IgE) 總量和五歲之後持續哮喘及七歲時 FEV1 下降相關<sup>(1,2)</sup>。目前這類研究大多是集中在塵蟎和貓狗等動物。然而，在大都市中較髒亂的地方，主要過敏原包括老鼠和蟑螂，這一方面的研究卻不多。因此本文主要探討老鼠和蟑螂在早期哮喘和過敏的相關性並希望藉此可以更了解在都市出生兒童發生氣喘的病因。

### 抗蟑螂與老鼠的 IgE

根據美國一項研究顯示，這類過敏原主要來自廚房跟臥室。利用常見的德國蟑螂抗原 (Bla g2) 跟老鼠尿液蛋白抗原 (Mouse urine protein) 發現到兩種動物在廚房的抗原量都比臥室高。另外偵測抗老鼠及抗蟑螂血清，在都市貧民區的小朋友三歲時各有 10% 的抗老鼠和 11% 抗蟑螂 IgE 上升；兩者同時上升的約有 5%。同時針對貓狗及塵蟎的 IgE 大概都有 5% 上升<sup>(3)</sup>。這項研究同時發現，在抗蟑螂 IgE 上升的小朋友中，其所有特異性 IgE 總量 (Total IgE) 也同時有上升的現象。不過在抗老鼠的 IgE 就沒有這種相關性。這跟另一個紐西蘭的研究發現所有 IgE 總量 (Total IgE) 跟抗塵蟎的 IgE 有相關性，但是跟抗貓的 IgE 卻沒有關連<sup>(4)</sup>。這可能是因為 IgE 對節肢動物比對哺乳類更具有敏感性。而在老鼠蟑螂抗原的暴露量跟特異性免疫球蛋白上升的相關性在目前的研究並沒有發現有統計上的意義；在類似的研究中也發現氣喘、鼻炎跟異位性皮膚炎的發生與抗原暴露的多寡並沒有明顯相關。

### 抗蟑螂與老鼠的 IgE 和氣喘、鼻炎及異位性皮膚炎的相關風險

根據血清抗蟑螂及抗老鼠免疫球蛋白與哮喘、過敏性鼻炎及異位性皮膚炎在三歲兒童的研究中，早期氣喘的風險比例 (Odds Ratio: OR) 在抗老鼠 IgE (OR:

4.6)，和抗蟑螂 IgE (OR: 3.3)，單一種上升或兩種同時上升 (OR: 9.7) 的個案中都有顯著的統計意義。而鼻炎症狀在抗老鼠 IgE (OR: 2.2)，單一種上升或兩種同時上升 (OR: 6.5) 的個案中都有顯著的統計意義；但是抗蟑螂 IgE 必的相關性較差。異位性皮膚炎在抗老鼠 IgE (OR: 2.5)，和蟑螂 IgE (OR: 3.0)，單一種上升或兩種同時上升 (OR: 4.7) 的個案中都有顯著統計意義。根據上面的統計，我們得到重要的結論是，比較其它過敏原如塵蟎、貓、狗等，對蟑螂引發之過敏是單一對氣喘及異位性皮膚炎比較好的預測因子；而對老鼠引發之過敏是單一對氣喘及鼻炎較好的預測因子。所以在臨床上這兩種抗原可以幫助我們預測可能遇到的問題。研究中同時發現，抗老鼠跟抗蟑螂的 IgE 數量多少與氣喘、鼻炎跟異位性皮膚炎的發生率是有正相關的。

### 結論

環境過敏原與氣喘、過敏性鼻炎及異位性皮膚炎息息相關。目前我們多對塵蟎及貓狗等寵物的研究較多，這一類過敏原我們在環境上可以避免的方法已經被大為推廣，且一般民眾也隨著衛教普及而比較有這方面的常識了。但是對於有些沒有較少塵蟎寵物接觸機會，特別是大城市中一些髒亂的地區，或是一般家中比較汙穢的地方像廚房，停留時間最多的臥室，也常暗藏含有大量過敏原的老鼠跟蟑螂，我們接觸到這些過敏原的機會其實不亞於塵蟎。因此加強環境衛生其實對於都市內過敏疾病的預防還是有非常大的效用，有些不易治療的過敏疾病可以針對這部分處理。另外，目前很多醫院都沒有的抗老鼠及抗蟑螂免疫球蛋白檢查，對於三歲兒童預測將來氣喘，過敏性鼻炎及異位性皮膚炎的發生有相當的可信度，值得大家推廣並繼續研究。當小朋友檢測抗蟑螂跟老鼠 IgE 時，當抗老鼠 IgE 上升時，氣喘和過敏性鼻炎的發生率是比較高的；而當抗蟑螂 IgE 上升時，我們也可以知道他氣喘及異位性皮膚炎的發生率會比較高，同時血清免疫球蛋白總量也可能是上升的。有了這樣的預測工具，我們可以提早教育家長，改善環境減低過敏原，進一步控制甚至預防過敏疾病的發生及惡化。本文僅

探討學齡前兒童的預測情形，對於年齡較大的兒童預測情形則需要進一步研究。我們希望藉由這方面的知識的進步而對過敏疾病的機轉更加了解。

### 參考文獻

1. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 116 : 744-9, 2005
2. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. The pattern of atopic

sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 108 : 709-14, 2001

3. Kathleen M. Donohue, Umaima Al-alem, Matthew S. Perzanowski, et al. Anit-cockroach and anti-mouse IgE are associated with early wheeze and atopy in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 122 : 914-20, 2008
4. Erwin EA, Ronmark E, Wickens K, Perzanowski MS, Barry D, Lundback B, et al. Contribution of dust mite and cat specific IgE to total IgE: relevance to asthma prevalence. *J Allergy Clin Immunol* 119 : 359-65, 2007

## 肥胖與氣喘

白家銘 醫師

涂世達 主任

台北馬偕紀念醫院 小兒過敏免疫科

最近流行病學的資料指出：肥胖增加氣喘的盛行及發生率，也降低的氣喘的控制。肥胖的老鼠先天有呼吸道的過敏也對某些過敏原的反應較大，更支持了肥胖與氣喘的關係。肥胖的肺容積及潮氣容積減少，造成呼吸道的狹窄。肥胖也會導致肺低度的發炎反應，而誘發氣喘。肥胖對脂肪組織衍生性荷爾蒙(adipose-derived hormones)的改變，包括瘦體素(leptin)和脂聯素(adiponectin)，可能參與這些反應。與肥胖相關的疾病，像血脂肪異常(dyslipidemia)，胃食道逆流，睡覺障礙呼吸(sleep-disordered breathing)，第二型糖尿病，或高血壓也會誘發及使氣喘惡化。肥胖與氣喘可能有共同的病因，像共同的基因，共同的胎內環境，或共同飲食因子的傾向。

### 背景

幾十年來，肥胖愈來愈像氣喘的危險因子。許多對於全球的研究指出，肥胖者氣喘的發生率較纖瘦者高。不少回溯性的研究也指出肥胖使氣喘較早發作，也指出BMI與氣喘的相關。肥胖似乎惡化氣喘的控制，有些，但不是全部的研究指出，肥胖可能增加氣喘的嚴重度。

不論是手術或是飲食控制造成的體重下降改善了很多氣喘的結果，包括流行率，嚴重性，藥物的使用，住院，及呼氣流速，也提供了解釋肥胖與氣喘的關聯。動物的研究也支持肥胖與氣喘的關聯。肥胖的老鼠先天有呼吸道的過敏反應，一種氣喘的典型特

徵。呼吸道的過敏反應程度似乎與肥胖程度有關，而肥胖的時間似乎也有相關。對卵白蛋白(ovalbumin)敏感的肥胖老鼠也比瘦小老鼠對卵白蛋白誘發的呼吸道過敏有較大的反應。這些改變的發生並沒有任何第二型T細胞細胞激素的產物也跟嗜酸性白血球發炎反應的減少沒有相關。因此，在肥胖的老鼠，這種過敏原誘發的呼吸道過敏反應不像是第二型T細胞型的發炎反應。反而有觀察到可能是由增加的肥胖細胞或白三烯素引起的。肥胖的老鼠對臭氧，為一種氣喘誘發物，對肺部會引起較大的反應，包括增加臭氧誘發的肺部阻力的增加，呼吸道的過敏反應及發炎。這些觀察在人類上也有類似的情形。在肥胖與氣喘間的作用基礎還不是很清楚。不過一些作用因子像與肥胖有關的全身發炎反應，包括能量調控的荷爾蒙(energy-regulating hormones)的改變，肥胖的相關疾病，或共同的流行病學可能有關係。這篇報告主要是要審視目前支持這些假設的資料，包括動物模型的資料。

### 作用因子

在肥胖者，因為胸壁彈性物質的改變而減少了功能肺餘量(functional residual capacity)。在呼吸道，肺實質的收縮力量在低的肺容量是較小的。而較小的功能肺餘量可能減小呼吸道平滑肌，因此不論是由正常副交感神經或是其它支氣管收縮劑，它縮的較短。呼吸道平滑肌的收縮，在氣喘中呼吸道狹小的主要原因，由肌動蛋白-肌凝蛋白橫橋週期(actin-myosin



cross-bridge cycling)引起。在呼吸期間，呼吸道平滑肌的伸張造成橫橋的分離：愈大的潮氣容積，引起愈大的支氣管擴張。

肥胖的人類及老鼠比瘦小者在較低的潮氣容積進行自然的呼吸。在較低的潮氣容積進行自然的呼吸的橫橋的接合也會增加呼吸道平滑肌的僵直，使肌肉更難伸張。與肥胖相關的潮氣容積的減少導致在每次的呼吸，較小的呼吸道平滑肌張力有較大的呼吸道平滑肌僵直，較大的僵直導致更小的平滑肌張力的惡性循環。結果造成更大的呼吸道平滑肌收縮，及呼吸道狹窄。在許多肥胖者觀察到，在呼吸期有小呼吸道的關閉，特別是在仰躺的姿勢。在這種惡性循環下，周邊呼吸道重覆的關閉會造成肺泡與支細氣管接合的受損，使呼吸道因收縮力與肺實質分離，加重呼吸道的狹窄。在仰躺的姿勢，潮氣呼吸道導致較低的動脈血氧分壓。這樣的低血氧在肥胖者的脂肪組織加重局部的缺氧，而造成肥胖者全身性的發炎反應。臟器脂肪比皮下脂肪在肥胖相關疾病對減少肺容積而促使呼吸道關閉有更大的影響。

### 慢性全身發炎反應

現在已經很確認，肥胖是一種全身性低度的慢性發炎反應。大部分在肥胖者與瘦小者的脂肪組織表現不同的基因大部分是關於發炎的基因，包括細胞激素，趨化激素，補體蛋白，及其他急性反應因子，統稱為脂肪激素(adipokines)。在BMI較高者有許多的脂肪激素濃度較高，而且跟第二型糖尿病和動脈硬化也相關。這些脂肪激素也會誘發氣喘。的確，很多脂肪激素，包括IL-6，TNF- $\alpha$ ，plasminogen activator inhibitor 1，eotaxin，vascular endothelial growth factor (VEGF)及monocyte chemotactic protein (MCP)-1，也跟氣喘有關，也可能在肥胖與氣喘間扮演角色。在有氣喘的肥胖者比瘦小者，8-isoprostane 和其它氧化物質標記有較高的濃度。這可能也跟氣喘與肥胖間有相關聯。因此，抗氧化物在這群組裡也可能是治療的藥物。

### 脂肪組織巨噬細胞

巨噬細胞會穿透肥胖人類及老鼠的脂肪組織，也是一部分發炎物質的來源，包括TNF- $\alpha$ 和IL-6。在肥胖者有觀察到脂肪細胞的壞死，而組織學發現脂肪組織巨噬細胞環繞這些壞死細胞。在肥胖的發展期間，脂肪組織的擴張發生在血管生成之前，而增加了脂肪細胞與微血管間的距離，且肥胖的老鼠脂肪組織也比瘦小者較缺氧。巨噬細胞穿透的區域與缺氧區相

當，這可能因為缺氧會引起脂肪細胞的死方，也許經由endoplasmic reticulum stress造成，而脂肪組織的缺氧可能與肥胖者發炎基因的表現有關。目前認為因呼吸道關閉導致的缺氧可能加速脂肪細胞壞死，也增強了發炎反應。

### 能量調控的荷爾蒙

#### 瘦體素

瘦體素是一種前發炎性物質(proinflammatory)。血漿裡瘦體素的濃度在肥胖者有明顯的上升，而氣喘是一種發炎反應的疾病。氣喘與肥胖間的關聯與瘦體素的前發炎性質影響可能有關。瘦體素會增加過敏引起的呼吸道過敏反應，但不會影響嗜酸性白血球內流或第二型T細胞型的細胞激素的表現，這可能是瘦體素引起的呼吸道過敏反應與第二型T細胞的發炎反應無關。給予瘦小老鼠外來的瘦體素會增加對臭氧暴露所引起的發炎反應，而會釋放急性期的細胞激素和趨化激素。有兩個研究顯示，氣喘的病患有較高的瘦體素濃度，但兩者研究都與肥胖無關。因此，很明顯瘦體素也會增加氣喘的機率。

#### 脂聯素

脂聯素是一種胰島素敏感荷爾蒙，在肥胖者較少。外來的供與脂聯素可以避免肥胖的老鼠罹患第二型糖尿病和動脈硬化，而沒有脂聯素者容易患有第二型糖尿病和動脈硬化。在人類，血漿中脂聯素的濃度與肥胖的關係成反比。脂聯素在肥胖者抗發炎反應也很重要。在老鼠，給予脂聯素會導致幾乎完全抑制肺部過敏原誘發的呼吸道過敏反應，呼吸道發炎反應，和第二型T細胞的細胞激素的表現。脂聯素會抑制巨噬細胞的製造淋巴球趨化因子，而在缺乏脂聯素的老鼠，會加速動脈硬化血管內硬塊的生成。比較因肥胖而含較少的脂聯素及因過敏原攻擊而造成的脂聯素濃度下降，似乎有氣喘的肥胖病患可能缺乏此種重要的免疫調節作用，而加重過敏原攻擊的影響。

#### 併發症

肥胖的併發症，像血脂肪異常，胃食道逆流，睡覺障礙呼吸，或第二型糖尿病可能會引發或加重氣喘。

#### 血脂肪異常

血脂肪異常是常見的肥胖的併發症。血液中脂肪類型或總量的改變，可能會引發或加重氣喘。在肥胖者的脂肪細胞可看到CD11c+巨噬細胞，這些細胞與

游離脂肪酸反應，加強前發炎性物質細胞激素和趨化激素的合成。高膽固醇飲食會增加，而降膽固醇的藥物會減少氣喘老鼠第二型 T 細胞的發炎反應。最近的研究顯示，有高血膽固醇的孩童，氣喘的流行率較高。但這只能說氣喘與血脂肪異常有關，而不能排除氣喘與血脂肪異常是各自發生，而經由其他肥胖相關的全身發炎反應引起關聯。

### 胃食道逆流與睡覺障礙呼吸

胃食道逆流與睡覺障礙呼吸也是常見的肥胖的併發症。雖然已知道胃食道逆流與睡覺障礙呼吸會增加氣喘的機率，但比較胃食道逆流，習慣性打鼾或睡覺障礙呼吸在兩個大型研究裡並沒有對肥胖與氣喘的關係有影響，這可能是胃食道逆流與睡覺障礙呼吸造成肥胖者的氣喘是各自獨立的。像之前提到的，仰躺的姿勢會減少肥胖者肺功能餘量，也因此加重呼吸道實質的解離。在這篇文章，持續性呼吸道正壓，一種非常廣泛用來治療睡覺障礙呼吸的方式，會增加功能肺餘量，改善氣喘的生活品質，也可能對不論是否患有睡覺障礙呼吸的肥胖氣喘患者有治療效果。

### 第二型糖尿病

第二型糖尿病也是常見的肥胖併發症。一個近期

報告指出，患有氣喘的肥胖孩童較沒有氣喘的肥胖孩童易有胰島素的耐受性。雖然胰島素的耐受性可能是肥胖氣喘的表現，但也有可能胰島素的耐受性與導致氣喘的全身性發炎反應是同一種類型。

### 高血壓

高血壓在肥胖者，包括肥胖孩童中非常常見。高血壓會引起舒張性心衰竭而造成肺鬱血，增加支氣管周邊水腫，更加重了呼吸道與肺實質的解離。在肥胖相關的高血壓中，全身 endothelin 的增加很常見，而 endothelin 是一種強力的支氣管收縮劑。

### 共同的病因

肥胖與氣喘可能有共同的流行病學，而這共同的傾向增加了肥胖者氣喘的流行率與發生率。

### 結論

有很多生物學上合理的機轉可能解釋肥胖與氣喘的關係。了解更多肥胖與氣喘機相關的機轉基礎，可能在這群組裡面發展新的治療方式。這方面的發展很重要，因為目前氣喘的治療模式對肥胖者的氣喘效益不大。

## 藥物誘發型氣喘

雷偉濤 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

一位 67 歲的男性發生突發性的胸悶與呼吸窘迫。此病患本身為一位有中度持續性氣喘的病患，平常接受吸入型類固醇與長效性支氣管擴張劑的治療 (Symbicort) 並且在門診規則的追蹤治療。據病人所述，在最近的一個月常常覺得呼吸困難，胸悶，以及運動後有呼吸急促的情形；也因此到某醫院心臟專科門診求診。心臟超音波及其他的檢查顯示此病人有心臟瓣膜疾病與中度的二尖瓣逆流，以及冠狀動脈疾患。在 10 月 20 日的下午，嚴重的胸悶不適，以及呼吸困難的情況再度加重，此病患在使用了數次的吸入藥物 (Symbicort) 之後仍無法緩解，因此來到門診。病人的理學檢查發現病人看起來有呼吸困難，以及用力呼吸，呼吸急促的情形；呼吸次數每分鐘約 35 下，可

觀察到胸骨上切跡的凹陷和肋骨間隙的凹陷，吸氣胸鎖乳突肌變得明顯；聽診上則有廣泛的喘鳴聲。我們在門診給予了數次劑量的 symbicort 以及 combivent，以及立即給予口服的類固醇及支氣管擴張劑之後，病患的症狀逐漸緩解。病人的過去病史有高血壓，非胰島素依賴型糖尿病，高血脂症，以及中度持續型氣喘使用 (Symbicort) 做長期保養。病人過去並無藥物過敏病史。病人的初步診斷為原因不明的氣喘急性惡化。

由於病人平時都有規則的使用氣喘控制藥物，最近也沒有急性的上呼吸道感染，對於誘發氣喘的環境因素也很注意，在臨床上應不至於發生如此嚴重的氣喘急性發作；因此在門診又詳細的詢問了病患的病史。結果發現，這位病人在心臟科醫師的建議之下，在 10 月 20 日當天早上安排做了核子醫學心肌灌注檢

查；由於此病人有氣喘，無法負荷檢查中所需的運動，故以注射藥物代替之(注射 Persantin)，檢查的結果在心肌的前壁和後壁的中間，遠端都可以看到灌流的缺損，也就是心肌缺氧的情形；然而，就在檢查做完的數小時後，發生了上述嚴重的氣喘急性發作。

也因此這位病人最後的診斷為藥物(Persantin)所引發的急性支氣管痙攣。

## 討論

### 藥物誘發型氣喘

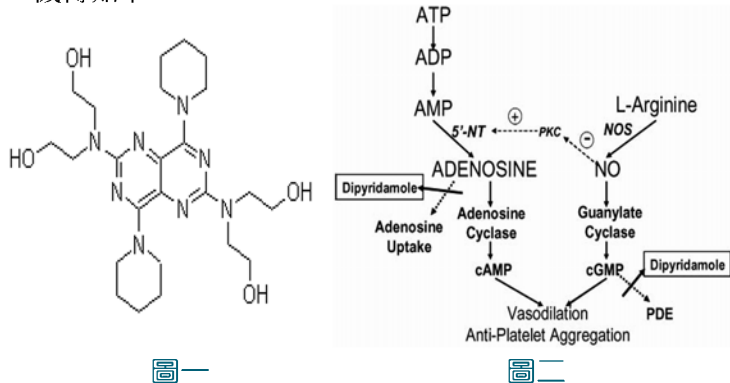
在文獻上記載會誘發氣喘發作的藥物有抗高血壓藥物(如 Reserpine、Guanethidine、Phentolamine、Methyldopa、ACE inhibitors、 $\alpha$ -adrenoceptor antagonists)、Intraocular or oral preparations of s-blockers、抗精神藥物(如 Chlorpromazine)、Oral contraceptives、NSAIDs 以及 Persantin。

以下以下將以 Persantin 引發氣喘討論為主並且簡單再就 ACE inhibitors、Intraocular or oral preparations of s-blockers、NSAIDs 進行個別討論。

### Persantin 引發氣喘

在成人，心血管疾病常與支氣管性氣喘並存。在臨床上常常以核子醫學心肌灌流檢查來測定心肌缺氧的程度；一般來說，這樣的檢查是病人運動中測定，在病人身體有疾患無法負荷運動的狀況下，注射冠狀動脈擴張劑是施行此檢查的另一個做法。有氣喘的病人往往需要這種替代檢查方案。這樣的檢查稱為休息心肌灌流檢查，所使用的藥物為 Persantin。

Persantin 的學名為 dipyridamole，是一種嘧啶核苷酸，會阻斷細胞外線甘酸的回收。其化學式與作用機轉如下：

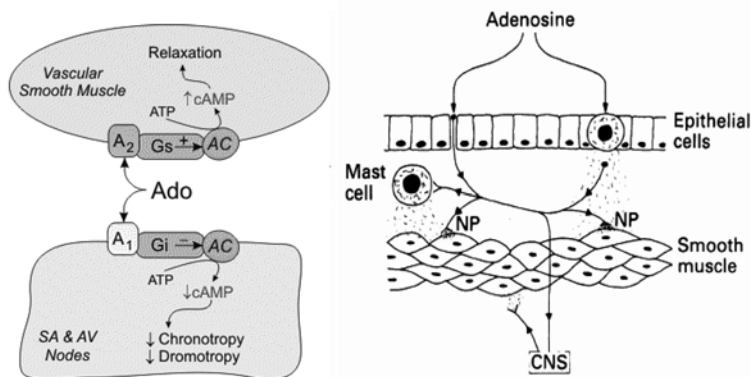


圖一

圖二

圖二右半部：Dipyridamole 本身為一種 PDE inhibitor(PDE-5)，可以藉由增加 cGMP 的濃度，來達到血管擴張的效果。(PDE inhibitor 的種類有很

多，作用各不同，如 theophylline 就是一種 non-selective 的 PDE inhibitor，對於支氣管痙攣，氣喘有治療效果；而如目前尚餘臨床試驗中的 PDE-4B inhibitor 則可藉由增加 cAMP 的濃度，達成抗發炎的效果，可用於治療氣喘或慢性阻塞性肺病的病人)。



圖三

圖四

圖二左半部與圖三：Dipyridamole 可以抑制 adenosine 在細胞外的回收，使的 adenosine 的濃度升高，胞外的 adenosine 會與細胞上的 adenosine type2A receptor 結合，再藉由 Gs protein 活化 adenylyl cyclase，使細胞內 cAMP 濃度上升，活化 protein kinase，使 ATP dependent 的鉀離子通道打開，血管平滑肌過極化，造成肌肉的放鬆，達到血管擴張的效果。

圖四：至於 adenosine 與支氣管的關係；則是藉由刺激氣道的肥大細胞核程與釋放某些調節物質，再因為這些調節物質對氣管平滑肌的作用，間接的造成支氣管的收縮。

### Adenosine 誘發氣喘之相關研究

在 2002 年的 Am J Respir Med. 期刊中指出，早在 1983 年就有報告發現，不管是過敏或非過敏性氣喘的病人，吸入的 adenosine 劑量越多，就越容易誘發支氣管收縮；而 adenosine 對支氣管的作用就是藉由刺激肥大細胞來完成。該篇研究並指出，造成氣道阻塞，氣管病人症狀的主因，就是肥大細胞所釋放出來的 Histamine，和 cysteinyl leukotriene-1。

另外，在 1999 年的 Mayo Clin Proc. 期刊也發現：臨床上以快速針劑給予 adenosine 治療心室上頻脈的病人，若本來有氣喘，有些人會因此被誘發氣喘發作。在同一篇研究裡，有 94 位 COPD 的病人，在核醫心肌灌流檢查前給予針劑的 adenosine 來使血管擴張；全部的病人已肺功能測量都有輕度的氣道阻塞。

其實，早在 1990 年刊登在 Circulation 期刊上的

一篇Ranhosky and Rawson所做的大型統計(Retrospective multicenter review, 共3911位病人), 發現這些接受核醫心肌灌注試驗的病患中, 有6位病人(約佔0.15%)再給予針劑的Dipyridamole後發生急性氣喘發作; 其中更有多達770位病人(約佔19.7%)發生了胸悶與呼吸困難的情形。Shaffer et al也報告過即使是先給予albuterol的預防性治療; 在其研究中的72位(約佔39%)原本有氣喘或慢性肺病的病人在接受了針劑的Dipyridamole後有明顯的喘鳴增加的現象。而Thurnheer et al的研究也發現: 在接受Dipyridamole的注射後, 20位嚴重COPD的病人中, 有9位的FEV1下降大於15%。

## 預防 Adenosine 誘發氣喘之藥物與方法

### 口服欣流(montelukast, Singulair)

在2002年Thorax期刊中的一篇隨機雙盲交叉研究提到: 使用口服的欣流10mg每天一次, 再檢查前連續給予兩天; 實驗對象為18位輕度到中度持續型氣喘的病患, 分為實驗組與對照組; 並給予adenosine 5'-monophosphate(AMP: adenosine 前身)當作誘發因子, 給予的劑量從0.39到400mg/ml不等, 將可以產生FEV1 20%下降時所需的AMP劑量定義為PC20AMP並紀錄之。結果發現事先給予Montelukast確實可以預防因為adenosine所引發的支氣管收縮; 且要誘發氣喘的adenosine劑量(PC20AMP)在實驗組確實比對照組來的高(123.9mg/ml v.s. 52.6mg/ml)並具有統計學上的意義。結論是: 欣流為選擇性的CysLT1(cysteinyl leukotrienes)接受器拮抗劑可以減少氣喘病人因AMP所誘發的支氣管收縮; 且又進一步又暗示了cysteinyl leukotrienes是由氣道的mast cell所產生的。

### 吸入型類固醇

此外, 在2002年的Asthma Allergy Clin Immunol (AACI)期刊中三篇連續雙盲隨機交叉研究中, 以輕度氣喘, 之前未接受過類固醇治療的病人為對象; 藉由給予吸入型AMP(間接引起支氣管收縮)與吸入型histamine(直接引起支氣管收縮), 來評估早期事先給予吸入型類固醇(使用Fluticasone propionate: FP), 是否可以減低氣道的反應, 達成預防保護的效果。

在研究一中: 12位病患分別接受安慰劑與FP 1000  $\mu$ g, 以q12h給予7次吸入; 對於AMP的氣道反應與FEV1分別在吸入第三與第七次FP之後的兩小時做測定。結果發現高劑量的FP 1000  $\mu$ g確實可以顯著降低氣道對AMP的反應(在第三與第七次吸入

後, 要產生氣道反應的AMP劑量分別為2.7與2.5倍)( $P = .0001$ )。

研究二則試驗FP劑量的高低是否具保護效果。12位病患分別接受100  $\mu$ g, 250  $\mu$ g, 1000  $\mu$ g的FP, 以q12h的頻率給予三次吸入; 並且在吸入第一與第三次FP兩小時後測定氣道對AMP的反應。結果發現皆可減少氣道對AMP的反應: 三種劑量(100, 250, 1000)吸入一次後, 要引發氣道反應的AMP劑量分別為1.9, 2.2, 2.7倍( $P$ 值不具統計學意義); 吸入三次後, 要引發氣道反應的AMP劑量分別為2.4, 2.2, 3.2倍( $P < 0.0001$ ); 另外, 在吸入三次後, 不管三種中的何種劑量, 都會讓FEV1有小幅度的上升(大於0.15L)。

在研究三中, 分別給予8位受試者安慰劑與單一高劑量(1000  $\mu$ g)的FP, 並在給予histamine 2小時後測定氣道對histamine的反應。結果發現單一劑量的FP 1000  $\mu$ g吸入並無法降低因histamine造成的氣道反應; 不過卻可以減少AMP造成的氣道反應。至於類固醇快速, 局部性抗發炎的效果在此種情況下的機轉仍然有待研究。

## Adenosine 誘發氣喘之藥物處置方法

### Aminophylline

Adenosine 誘發氣喘之藥物處置方法為給予aminophylline的針劑。aminophylline為非選擇性的PDE inhibitors, 會透過特殊的細胞表面接受器, 與細胞外的adenosine有競爭性的拮抗作用。

在1990年的Circulation期刊上的一篇研究, 就針對這點做了一個大規模的研究; 對象為3911位成人, 在注射Persantin之後, 真正發生氣喘急性發作的病人只有6位(約佔0.15%), 並且在給予針劑aminophylline後, 症狀皆獲得緩解。但是在1999年的Eur J Ned Med.期刊中另一篇研究, 則以嚴重COPD病人為研究對象, 來監測Persantin的安全性與管狀動脈血管手術前的風險評估; 共有20位病人, 13位男性, 7位女性, 平均年齡為57+/-2y/o; 以肺功能來監測注射Persantin之前, 4分鐘, 12分鐘, 16分鐘, 30分鐘後病人的功能。有9位病人因為無法耐受的呼吸困難需要針劑的aminophylline。有9位病人有>15% FEV1的下降。因此, 研究的結論為: 即使所有dipyridamole所引發的副作用可以用aminophylline予以緩解; dipyridamole在嚴重COPD的病人是無法耐受且會引發顯著支氣管收縮的。

在另外一篇更大規模, 73806位病人的multicenter Dipyridamole的安全性研究中(*J Nucl*

*Cardiol.* 1995), 回溯性的收集了來自 85 位研究者的報告, 共來自於 59 所醫院與 19 個國家。使用的 dipyridamole 劑量在 64740 位病人為 0.56mg/kg; 在 6551 位病人為 0.74mg/kg; 在 2515 位病人為 0.84mg/kg。並且來統計長發生的副作用。結果如下:

- 7 位死於心臟病發作。
- 13 位發生非致死性的心肌梗塞。
- 6 位發生非致死性的心室頻脈。
- 9 位有暫時性的腦部缺氧發作。
- 1 位發生中風。
- 9 位有嚴重的支氣管痙攣。(比例上為萬分之 1.22; 有 1 位需要插管, 8 位近乎插管)。

結論: 嚴重的副作用的比例其實相當低(45/73806: 約萬分之 6); 且與正常以運動方式進行的核醫心肌灌注檢查的風險性相差不大。

綜合以上所述, 因為有阻塞性氣道疾病的病人在施行核醫心肌管瘤檢查時有支氣管痙攣的風險, 所以幾乎所有的心臟專科醫師都會在施行檢查時準備針劑的 aminophylline。而平時沒有做這樣檢查的臨床醫師可能就不知道在接受過 Dipyridamole 或是 adenosine 後支氣管痙攣的風險性。而事實上, 許多氣喘病患在將來年長時, 可能會需要做心臟功能的檢查。所有氣喘照護者與病人本身都應該了解這樣的風險性。而在檢查前應該知道的包括:

- 考慮其他種類的冠狀動脈擴張劑, 如 dobutamine。
- 在檢查前給予預防性的治療, 如 leukotriene inhibitors (singulair) 或吸入型類固醇。
- 事先給予吸入性  $\beta$ -agonist 並沒有足夠的預防效果; 且其是否可以扭轉這樣機轉之下造成的支氣管收縮仍未知。
- Aminophylline 應作為 Dipyridamole 或是 adenosine 誘發支氣管痙攣的首選治療藥物。

接下來我們再來看看幾種常見與氣喘誘發有關的藥物:

### $\beta$ -blocker 誘發氣喘之相關研究

為大家所熟知的, 不具其數的隨機臨床研究已知  $\beta$ -blockers 可以顯著降低心肌梗塞, 慢性心臟衰竭病人的死亡率。然而, 這樣的救命藥物在 COPD 與氣喘的病人卻是要禁止使用的。目前的研究都顯示, 在 COPD 或即使是只有輕微氣喘的病人, 同時伴隨有心臟的問題,  $\beta$ -blocker 對降低心臟病死亡率的好處, 仍不及其造成支氣管痙攣發作的風險。因此,  $\beta$ -blockers 的禁忌症為嚴重 COPD 的病人, 和即使已規

則使用  $\beta$ -agonist 治療中的中重度氣喘病人。如果真的要使用, 也應該以低劑量開始, 審慎評估好處與壞處的平衡性, 且使用具心臟選擇性的  $\beta$ -blocker。

此外, 我們比較容易忽略的, 是  $\beta$ -blockers 的局部用藥一用作開放性青光眼第一線治療的眼滴劑: Timolol, 為一種不具選擇性的  $\beta$ -blockers ( $\beta 1$  &  $\beta 2$ )。曾有研究報告(*Pulmonary effects of topical timolol. Arch Intern Med.* 1980 Jun;140(6):843-4)指出, 在之前無症狀的氣喘病人, 在使用 Timolol 之後, 發生急性支氣管痙攣; 在事件發生且緩解的四週後, 此病人再度以 2 滴的 0.5% Timolol 作挑戰測試; 結果在用藥後第一個小時有 25% FEV1 的下降, 在給予四滴後, FEV1 的下降更達到 47% 之多。因此最後研究建議氣喘病人應避免局部  $\beta$ -blockers 的使用。在 1990 年的另一篇期刊(*A case of fatal asthma induced by timolol eye-drop Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1990 Jan; 28(1):156-9)指出, 有位 74 歲的氣喘病患, 使用 Timolol 治療急性青光眼, 結果數小時後因為急性氣喘發作死亡; 解剖發現肺部符合氣喘重積的病理特徵。在 1984 年的研究(*Betaxolol and timolol. A comparison of efficacy and side effects Arch Ophthalmol.* 1984 Jan;102(1):42-5)則提供氣喘病人有青光眼治療上的選擇, 研究中比較 Betaxolol 與 timolol 使用 26 個禮拜, 隨機, 雙盲試驗在 46 位有開放性青光眼的病人; 結果發現治療效果相同, 但 Betaxolol 因為是選擇性的  $\beta 1$ -blocker, 所以造成的副作用較低。

### ACE inhibitors 與咳嗽和氣喘的關聯性

所有的 ACEI 都已知會有引發咳嗽的副作用。而是否會引發氣喘機會升高, 與使用在氣喘, COPD 病人的安全性也有一些相關的研究。目前已知 ACEI 增加咳嗽反射的機轉可能與抑制 kininase II 的活性, 進一步的造成 kinins, substance P 與 prostaglandins 的累積有關。而臨床醫師應該要知道乾咳是其最常見的副作用, 可以在剛開始使用此藥物, 或是停藥數月後發生。一旦發生, 停藥是最適當的治療, 咳嗽通常在停藥後數天內緩解。

### Aspirin 誘發呼吸道疾病(AERD)

有高達 28% 的成年氣喘病人, 使用阿斯匹林和其他非類固醇抗炎劑會引起氣喘惡化, 但氣喘的兒童較少有這種情形。服用阿斯匹林激發試驗來確定阿斯匹林引起的氣喘是危險的方法, 應改用較安全的 lysine-aspirin 吸入激發測試。

這種病的過程和它的臨床症狀相當特殊，多數病人在30~40歲之間才首次出現症狀。典型的病患會先呈現有間歇性大量鼻涕的嚴重血管運動型鼻炎(vasomotor rhinitis)的特徵，幾個月後，才會出現慢性鼻腔充血。理學檢查常發現合併有鼻息肉。接著會出現氣喘及對阿斯匹林的不耐受性。這種氣喘通常會拖延許久，對阿斯匹林不耐受性的表現是：在服下阿斯匹林一個小時內，急性氣喘發作，常同時有流鼻涕，結膜炎和頭頸部潮紅等症狀。這些類似過敏的反應是非常危險的，而且有時只要單一劑量的阿斯匹林或其他類似的抗環狀氧化酵素(anti-cyclooxygenase)等藥物，都會引起劇烈的支氣管痙攣、休克、意識喪失和呼吸停止。

Aspirin 誘發呼吸道疾病的致病機轉乃是因 Aspirin 與其他的 NSAIDs 會抑制 COX-1，引發特殊非過敏性的反應，造成與急性鼻炎或氣喘發作相同的結果。在一個以 meta-analysis 分析 15 個在 1990 年後的研究群，使用口服 aspirin 挑戰試驗的方式，來研究 aspirin 在氣喘病人引發的 hypersensitivity 報告中顯示：盛行率約為 21%，在其中五個族群為兒童的研究，盛行率則為 5%。而 Aspirin 或 NSAIDs 的 hypersensitivity 在學齡前兒童則是令人難以至信的少。這樣的反應通常在用藥的 30 到 60 分鐘後發生，可能與廣泛性 eosinophils 的浸潤與 mast cell 的分解有關；同時與 proinflammatory cytokines 在上皮細胞的合成有關，與 Th2 淋巴球的啟動增加也有相關。

## 探討氣喘急性發作(Asthma Exacerbation)的病因

林家斌 醫師

高雄醫學大學附設醫院小兒科部 小兒過敏免疫科

### 前言

氣喘基本上是一個穩定，但常夾雜著急性發作的慢性疾病。氣喘急性發作(Asthma Exacerbation)在臨床上甚為普遍，也是氣喘造成併發症甚至死亡的重要原因。社會醫療資源耗費於氣喘病人的多寡，取決於急性發作的頻率與程度。下呼吸道發炎反應是氣喘發作的一大特點，然而實際機轉至今仍無法被全盤了解。因此，急性發作的治療在臨床上雖仍不足，但卻存在很大的發展與進步空間。眾所週知，氣喘發作關係於環境誘發因子，然而不能忽略的是，大部份發作皆源於病毒，特別是常見於上呼吸道感染的鼻病毒(Rhinovirus)。氣喘發作與病毒感染有著密不可分的關係，而隨著免疫學家的努力，其不明機轉也慢慢得以了解。而除了病毒外，一些非典型細菌在急性發作上的角色也漸漸得到認定。為了未來能發展出對病人更有效且最有利的預防與治療措施，必需更深入探討源自於感染的氣喘發作機轉。

### 氣喘發作與病毒感染

統計約 80% 的氣喘急性發作與呼吸道病毒感染有關，其中有 66% 的感染來自鼻病毒(Rhinovirus)。相對於一般健康孩童，氣喘兒在鼻病毒感染時會表現出更多且更嚴重的下呼吸道症狀。國外一些針對鼻病毒感染對氣喘病人影響的臨床實驗證實，不論在症狀表

現、支氣管過敏反應和肺功能影響都比正常人來得明顯和嚴重。而病毒數量(Viral load)與氣喘症狀本身也呈現極強的正相關性。其它病毒是否有著同樣的結果，則有待進一步的研究。氣喘病人對鼻病毒的抵抗力(Vulnerability)，可能與一種在先天性免疫(Innate Immunity)很重要的抗病毒蛋白質—干擾素(Interferon)的缺乏有關。實驗室研究發現，在鼻病毒的感染下，氣喘病人的支氣管上皮細胞分泌  $\beta$ -干擾素(Interferon- $\beta$ )的能力比正常人差，這使感染細胞無法有效地進行細胞凋亡(Apoptosis)，以致病毒有能力在體內大量複製。此外，周邊血液單核細胞(PBMCs)分泌的  $\alpha$ -干擾素(Interferon- $\alpha$ )與支氣管上皮、巨噬細胞分泌的  $\lambda$ -干擾素(Interferon- $\lambda$ )，在病毒感染時也比正常人減少。研究也顯示， $\lambda$ -干擾素的反應與氣喘急性發作的嚴重度，有著很大的關連性。因此，干擾素在未來氣喘發作的預防與治療上，或許會佔有一重要的角色。

### 病毒誘發氣喘發作的機轉

感染引起發炎反應，也透過 DNA 的轉錄與轉譯增加細胞激素(Cytokine)的產生：如 IL-6，IL-8，IL-16，Eotaxin，IP-10，RANTES...。這些發炎前細胞激素(Proinflammatory cytokine)會激發中性球(Neutrophils)、嗜伊紅性白血球(Eosinophils)、T-

淋巴球(T-Lymphocytes)和巨大細胞(Mast cells)的活化與增生，並同時引起呼吸道過敏、發炎與黏液分泌。

中性球發炎反應(Neutrophilic inflammation)是病毒誘發氣喘發作的一大特點。其嚴重度証實與中性球的去顆粒作用(Degranulation)和乳酸脫氫酶(LDH)的增加有關。研究也顯示一種中性球趨化激素(Neutrophil chemokine) — IL-8 在急性發作時會明顯增加。鼻病毒感染也引起IP-10的早期釋放，造成T-淋巴球的召集(Recruitment)和巨大細胞的活化。相似的，氣喘病人血清本身也存在大量的IP-10，其增加與呼吸道阻塞的程度有關，也降低對乙型作用劑( $\beta$ -agonist)的支氣管擴張反應。

鼻病毒的病毒數量與下呼吸道症狀和支氣管過敏有著極強的相關性。氣喘病人對病毒反應造成的臨床結果，可能與體內的IFN- $\gamma$ 、IL-10的缺少和IL-4、IL-5、IL-13的增強有關。雖然病毒數量與氣喘的發炎程度存在高度相關性，但至今仍無法證實其直接的因果關係。這需要更多的研究才能予以證實，而最近國外已有針對這方面的動物實驗正在進行中。

### 氣喘發作與非典型細菌感染

肺炎披衣菌(*Chlamydia Pneumoniae*)在氣喘發作所扮演的角色一直被廣泛討論。研究發現，鼻腔分泌物中對肺炎披衣菌具有異性的免疫球蛋白IgA與氣喘兒童的發作頻率有高度相關性。另一成人方面的研究也發現，38%因急性發作至急診的氣喘病人血清中呈現肺炎披衣菌的再活化(Reactivation)，而這類病人的下呼吸道發炎反應，也較其它病人嚴重且持久。重要的是，兩研究皆顯示高達八成(85%和76%)病人同時合併病毒感染。所以，肺炎披衣菌或許只是病毒誘發氣喘發作的影響因子(Contributing factor)而非直接因素。

肺炎披衣菌能誘發周邊血液單核細胞(PBMCs)和肺泡巨噬細胞(Alveolar Macrophages)分泌細胞激素：如TNF- $\alpha$ ，IL-1B，IL-6。而在呼吸道上皮細胞，也能誘發細胞激素：如TNF- $\alpha$ ，IL-8，INF- $\gamma$ 和核因子(Nuclear factor)：NF-kB。

動物實驗發現，肺炎黴漿菌(*Mycoplasma pneumoniae*)和肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumoniae*)兩者都會造成呼吸道過敏與發炎反應。有研究針對非典型細菌以抗生素Telithromycin給予氣喘發作病人服用，發現不論在臨床症狀與肺功能方面，與安慰劑組別比較皆有顯著改善，而症狀緩解的時間也提早。這可能與藥物的抗菌或抗發炎效果有關。Marcolides

類抗生素能抑制發炎前細胞激素：如TNF- $\alpha$ ，IL-8，IL-6的合成與分泌。當然，這部份需要更多研究支持，才能証實其投予是否對臨床有利。

### 氣喘發作與過敏原暴露(Allergen Exposure)

季節性過敏原暴露常造成氣喘急性發作甚至死亡。氣喘病人因鏈格菌(*Alternaria*)造成的發作，引起呼吸暫停(Respiratory arrest)的危險性是其它暴露的兩百倍。塵蹣、花粉、貓和蟑螂也是引起急性發作的重要原因。然而研究發現，過敏原暴露常同時合併病毒感染，因此其交互作用或許跟發作有著密切的關係。臨床以類固醇(Corticosteroids)治療此類發作有著良好的效果，這也許跟藥物能有效抑制病毒誘發發炎物質的分泌有關。

### 結論

氣喘發作常由多方面的因素造成，而病毒感染是其中重要的一環，這是未來氣喘發作預防與治療的發展上，不能忽略的部份。病毒誘發氣喘發作的機轉至今仍無法完全明瞭，而其中和過敏原暴露與非典型細菌間的交互作用也在持續研究當中。干擾素和Marcolides類抗生素在未來氣喘發作預防與治療上或許會佔有一定的角色。然而臨床效果是否如期待，用於孩童又是否適合，這些都有待未來進一步研究與討論。

### REFERENCES

1. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 310 : 1225-9, 1995
2. Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, et al. Frequency, severity and duration of rhinovirus infections in asthmatic and nonasthmatics individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 359 : 831-4, 2002
3. Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P, Parker HL, Zhu J, Contoli M, et al. Rhinovirus induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008. In press.
4. Gehlhar K, Bilitewski C, Reinitz-Rademacher K, Rohde G, Bufe A. Impaired virus-induced interferon-alpha2 release in adult asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 36 : 331-7, 2006

5. Wark P, Bucchieri F, Johnston SL, Gibson P, Hamilton L, Mimica J, et al. IFN gamma-induced protein 10 is a novel biomarker of rhinovirus-induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 120 : 586-93, 2007
6. Wark PAB, Johnston SL, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Chlamydia pneumoniae immunoglobulin A reactivation and airway inflammation in acute asthma. *Eur Respir J* 20 : 834-40, 2002
7. Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol* 117 : 1233-6, 2006
8. Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 120 : 610-7, 2007
9. Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses, and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 1 : 99-104, 2004

## 氣喘患者是否容易感染肺炎鏈球菌

郭祐廷 醫師

洪志興 主任

高雄醫學大學附設醫院小兒科部 小兒過敏免疫科

氣喘患者是否容易感染肺炎鏈球菌，在 1964 到 1983 年間對美國羅徹斯特市居民的研究顯示，氣喘患者有較高機會得到嚴重肺炎鏈球菌感染，如肺炎或是嚴重的侵襲性感染。過去，我們根據疾病管制中心的 Active Bacterial Surveillance Core data 發現氣喘病人比常人多一倍的機會去得到侵襲性的肺炎鏈球菌感染。這些研究是研究人員在美國兩個完全不同的地方以及不同的時間去得到的。此外，Almirall et al 在英國一群大於 14 歲的族群裡，發現氣喘和使用類固醇噴霧劑是造成社區性肺炎的兩個危險因子，只是他並沒把肺炎侷限於肺炎鏈球菌所造成的肺炎。因此我們接下來將著重於氣喘和肺炎鏈球菌感染的關係，及相關機轉和預防層面。

Juhn et al<sup>1</sup> 和 Talbot et al 的研究顯示，氣喘病人容易感染肺炎鏈球菌。可用幾個可能的原因來解釋肺炎與氣喘間的關係；其中可能與一些未檢測出的因子或是一些和氣喘有關的干擾因子。然而這兩個研究的結果是極為相近的。因此最重要的就是找出使氣喘病人容易感染肺炎鏈球菌的原因。

回顧以往的研究，很多報告都指出感染和氣喘發作有密切的關係。雖然近期許多研究把矛頭指向肺炎鏈球菌，但是它真正的機轉仍不是很清楚。一般來說氣喘病患的呼吸道保護屏障本來就較不健全，同時也容易分泌較多的黏液及病人有免疫力不足的問題。所以免疫力跟遺傳基因的關係，可能造成病人特別容易感染某些容易引起氣喘的菌株。此外，治療氣喘的藥物中有很多是抑制免疫力或是造成病人過多的免疫反

應，加上氣喘病人對於病毒的抵抗力較弱而容易引發病毒血症。這些都可和天生免疫力的不健全有關。另外，氣喘病人的鼻腔也常發現有肺炎鏈球菌的寄生，同時也發現在那些往後成為氣喘患者的新生兒，他們咽喉下的地方也常有肺炎鏈球菌的菌叢。這證實了氣喘病人其實早期就有免疫力低下的問題。而之前的研究顯示，不僅指出氣喘病人感染肺炎鏈球菌時有過多的氣道發炎反應，同時也說明了這些過敏現象與免疫力不全有關連性。因此就可以解釋為什麼他們得到的肺炎鏈球菌感染會比較嚴重了。

所以說感染肺炎鏈球菌容易加重氣喘症狀，使他們本來就有問題的呼吸系統發炎的更嚴重，所以，應該建議氣喘病人去接種肺炎鏈球菌疫苗來預防嚴重的併發症。

接下來我們要做的就是去要求疾病管制局把氣喘病人納入疫苗的適應範圍。因為世界上有越來越高比例的人得到氣喘，美國有高達 8% 的氣喘患者，使得這議題顯的格外重要。目前疫苗的使用規範裡並沒有提到氣喘病人，同時氣喘的防治裡也沒有提及打肺炎鏈球菌疫苗預防肺炎，所以我們應當努力使之實現。我們還需要更多的報告來證實疫苗確實是可以減少氣喘發作，假如真是如此，那我們就可以大大減少肺炎鏈球菌的罹病率和死亡率，說不定可以減少氣喘的發生。目前大多數(85.9%)會造成氣喘病人發病的菌株都已包括在疫苗的防制範圍裏，但還是有某些報告指出有其他問題需要我們去考慮。

總之，Juhn et al<sup>1</sup> 的研究證實了氣喘和嚴重的肺



炎鏈球菌感染是有關聯性的。而 Juhn et al 和 Talbot et al 的研究也同樣指出了氣喘和其他的疾病像是糖尿病、慢性阻塞性肺病一樣都比較容易受到肺炎鏈球菌的感染，只是這兩項都有納入疫苗的使用範圍裡，但氣喘沒有。因此隨著全世界氣喘發生率的上升，以及越來越多人可能因此受到嚴重的肺炎鏈球菌感染，我們更應該著手進行研究去針對疫苗、氣喘以及肺炎鏈球菌感染率的關連性，做大型的研究及評估，以期在不久的將來，有越來越多氣喘的病人能經由施打疫苗而受惠。

### 參考文獻

1. Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 122 : 719-23, 2008
2. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk

factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 352 : 2082-90, 2005

3. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 31 : 1274-84, 2008
4. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol* 8 : 193-204, 2008
5. Schleimer RP, Kato A, Kern R, Kuperman D, Avila PC. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 120 : 1279-84, 2007
6. Xatzipsalti M, Kyra S, Tsolia M, Psarras S, Bossios A, Laza-Stanca V, et al. Rhinovirus viremia in children with respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med* 172 : 1037-40, 2005

## 過敏性疾病—皮下注射免疫療法

孫宏傑 醫師<sup>1</sup>

繆偉傑 醫師<sup>1</sup>

黃文雄 醫師<sup>2</sup>

后媛元 醫師<sup>2</sup>

基督教門諾會醫院 <sup>1</sup>內科 <sup>2</sup>小兒科

### 序言

過敏性疾病是一種與遺傳和環境有相關聯的慢性發炎之反應，它主要侵犯鼻腔、眼睛、呼吸道、皮膚及胃腸系統，十年前在台灣兒童患病率約有 10-15%<sup>(1)</sup>，其中過敏性鼻炎，常伴有而過敏性結膜炎、異位性皮膚炎(溼疹)、過敏性腸炎及蕁麻疹；因此過敏性疾病是兒童時期及青少年最常見的慢性疾病之一。

過敏性鼻炎孩童，約有 30-50% 的機會，感染合併急性鼻竇炎、中耳炎；因長時間的疾病症狀，會影響注意力的集中及學習能力，嚴重影響生活的品質，尤其患嚴重的氣喘者，會影響上課、工作，甚至造成嚴重的合併症。

最近年的調查<sup>(2)</sup>，台灣兒童患有過敏性鼻炎有 29.6%，氣喘佔 10.5%，而異位性皮膚炎有 5.28%，尤其在北部及南部患有過敏性鼻炎及氣喘的兒童，高於全省其他地區，不幸的是，過敏疾病沒有因醫學的進步而減少，反而因環境的變化而有逐年遞增的趨勢。

### 臨床特徵

一般小朋友在三歲以前常生病，大部份是因暫時性免疫抗體不足、缺鐵性貧血、或食物過敏(牛奶是主因)引起的，但在三歲以後，免疫抗體隨年紀增長而增加，至五歲時，趨向成人正常值，生病機會因而明顯地減低；若不然的話，吸入性過敏(inhalants allergy)是造成三歲以後，常常生病的主要推手。也就是說，三歲以後的孩童時常生病的話，25% 左右是跟過敏有很大關聯。

除了正確的過敏診斷以外，良好的治療是減少症狀的主要工具，至於過敏的治療，不外於嬰兒期時，注意有無食物引發過敏症狀(如胃腸、異位皮膚炎等)，除即時改變食品，並注意環境過敏原的避免及預防外，尚有藥物治療，可使用抗組織胺、類固醇、支氣管擴張劑、鼻噴劑、滴眼劑，這些都是專注於症狀的改善及控制，但臨床上的效果常常是令人失望，其他尚有舌下減敏療法、皮下注射減敏療法、及最新的抗 IgE 抗體療法(anti-IgE antibody Omalizumab)，而

抗 IgE 抗體療法是相當昂貴，每月打二針，每針需 3,000 元，對嚴重過敏性氣喘且口服類固醇依賴性的氣喘病人有效，它並對過敏性鼻炎患者可以改善症狀，可是當治療停止後，症狀又死灰復燃了。

目前減敏治療是控制及治療過敏疾病上，是相當有效的方法，在此特為介紹減敏療法中的皮下減敏療法。

## 減敏療法

目前減敏療法有二種，第一種是已經使用了九十七年的皮下注射減敏療法(subcutaneous immunotherapy SCIT)，以及第二種是舌下減敏療法(sublingual immunotherapy SLIT)；1986 年第一篇舌下減敏療法的雙盲控制研究(double blind placebo-controlled study)發表以來，這廿二年間風行於法國、意大利等國家，後來又是經歐洲過敏免疫學會及聯合國衛生組織(WHO)所認可的治療法，因而使用者更多；但美國及台灣仍在研討中，尚有許多爭議及疑問，因此尚未完全獲得認同。

至於皮下注射減敏療法，是始於 1911 年 Dr. Noon 在臨床上的應用<sup>(10)</sup>，是從改變免疫功能著手，目前仍然是最常用、最流行、及最有效治療過敏的方法<sup>(1-4)</sup>，此療法有下列名稱 hypo-sensitization、allergen vaccination、allergic desensitization、及 immunotherapy。

它的主要機轉(mechanism)，可從免疫路徑的方式來了解<sup>(3,4)</sup>，從致敏的 Th<sub>2</sub> 路徑轉變為增加抵抗力的 Th<sub>1</sub> 路徑，因而減少過敏的症狀；當過敏原(Allergens)進入人體後，由 APC (antigen-presenting cell) 抗原細胞處理後，來影響 CD4+ 細胞，變成 T-helper(Th<sub>2</sub>) 或 Th<sub>1</sub> 細胞；若在 Th<sub>2</sub> pathway 時，會產生 1) IL-4(interleukin 4)，接著產生 Ig E，及 2) IL-5(interleukin 5)，接著刺激過敏細胞(嗜伊紅細胞)的產生，使過敏症狀呈現出來；相反地，減敏治療可以使免疫系統導入 Th<sub>1</sub> pathway，產生 Th<sub>1</sub> lymphocyte (淋巴球)，因而產生 blocking antibody (IgG)，此 blocking antibody 可以用來中和外來的抗原，使過敏症狀減低，不斷的增加減敏治療劑量，會導致過敏症狀的大幅改善(圖一)。

另外淋巴球對過敏原反應<sup>(8)</sup>，過敏原會減低 T-cells 之增生而引發對過敏的耐力(tolerance)，這可由減敏治療後特抗原(antigen specific T regulatory cells Tregs)升起(up-regulated)而減低 IL-10 產生，直接作用在肥大細胞(mast cells)及嗜伊紅細胞上，而

降低過敏反應。

## 皮下注射減敏治療適應症

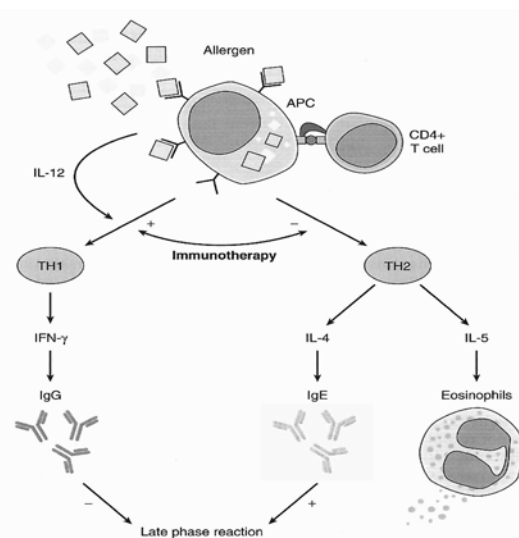
那麼誰該接受皮下注射減敏治療呢？何種情況下可以考慮減敏療法呢？

下面資訊可作參考<sup>(5,8,9,11)</sup>：

1. 過敏原是主要過敏症狀的兇手，並且症狀愈來愈嚴重，環境的控制及藥物的使用均不著效。
2. 必須長期(至少 4 個月以上)使用藥物來控制症狀的話，或需加重藥物才能改善症狀的話。
3. 在大量或多種藥物治療下，不但不能控制症狀，並且引發藥物副作用；尤其是時常需要使用類固醇者。
4. 臨床上，可由檢驗找出引發症狀的過敏原者，且此過敏原常引發合併症，譬如鼻竇炎、常發性中耳炎、鼻竇性頭痛及睡眠中呼吸暫停症(sleep apnea)，或同時併存過敏性鼻炎及氣喘的話，減敏治療是可考慮的途徑，因它可降低氣喘的嚴重性及發作頻率。
5. 有優質的過敏原針劑，尤其對改善過敏性異位皮膚炎、及氣喘病人肺功能的重建，早期治療是會有很大的助益。
6. 病人有意願合作並接受長期治療的情形，同時也需要環境上的控制，減少過敏原的接觸。

## 過敏原的鑑定

在實行減敏療法前，必須先找出過敏原才能進行



圖一：錄自：Fireman Philip: Atlas of Allergies and Clinical Immunology:P371, 2006

治療，過敏原的鑑定可由血清檢驗(in vitro-serum)及，皮膚測試(in vitro-skin tests)二種方法來檢驗。在血清方面檢驗法有下列途徑：

- 1) RAST test(Radioallergosorbent test),
- 2) ELISA(Enzyme-linked Immunosorbent Assay),
- 3) Immuno-CAP Test(Capsulated hydrophilic Carrier Polymer),
- 4) MAST-CLA(Hitachi Chemical Diagnostics Chemiluminescent Assay)。

血清檢驗法的優缺點如下：

- 1) 無嚴重過敏反應(anaphylaxis)之慮
- 2) 結果不受藥物、人為蕁麻疹(dermatographism)、皮膚病之影響
- 3) 但可用的抗原數量有限。
- 4) 較昂貴

至於皮膚測試(圖二)，則用少量抗原滴在背部或手臂部處，然後用針來挑，觀察抗原在表皮下反應的大小程度，來決定過敏的陽性反應；皮膚測試有三種途徑，分別為：

- 1) 括擦測試法(scratch tests)：較不準確，一般作篩選用。
- 2) 刺戳測試法(prick tests)：一般採用此，具特殊性(specificity)
- 3) 真皮內測試法(intra-dermal tests)：一般少作，具敏感性(sensitivity)，除非刺戳測試不呈現陽性反應時，才考慮此法。

皮膚測試的優缺點如下：

- 1) 比血清檢驗較敏感(sensitive)——有 5-10% 血清檢驗無法呈現過敏反應，而皮膚測試則可呈現陽性反應。
- 2) 測試結果馬上知曉
- 3) 因使用高濃度的抗原來測試，有可能嚴重過敏反



圖二：過敏皮膚測試(Prick test)

應(anaphylaxis)之慮。

- 4) 孕婦一般不建議做，尤其在前三個月妊娠內。

### 皮下注射減敏療法

當過敏原被檢驗出來以後，接著就開始給予減敏療法，過敏粹取液(allergen extracts)主要是為花粉、塵蟎、黴菌或其他過敏蛋白質製成的，依據病人個別的過敏原定期注射，一般以皮下注射方式，分二期來進行，那就是 1) 加速劑量期(building-up phase)，及 2) 維持劑量期(maintenance phase)。

加速劑量期，一般開始的劑量是維持劑量的 1,000 至 10,000 倍稀釋液來進行，由低劑量開始，每週打一次，逐漸增加劑量及濃度，每次約增加 50% 劑量，看治療反應情形而定，循序漸進，大約在 6-12 個月會達到個人最佳的維持量(optimal dose)，接著是維持劑量期，每隔二至四週打一次，最後維持每四周打一次(最長八周)，如此治療通常約需三至五年之久，或直到過敏症狀明顯改善後一至三年，再評估減敏治療是否繼續下去，當然在治療期間，若有過敏症狀的話，仍可繼續使用過敏藥物，並加強環境清潔，減少過敏原的接觸，可強化減敏的效果。

大部份患者接受減敏針注射後，血清的過敏原的 specific IgE 一般會逐漸下降，但有少部份患者的 specific IgE 卻不降反升，過敏症狀仍會持續，只要繼續使用過敏藥物改善症狀，並加強環境清潔，減少過敏原的接觸，約經三至四個月的減敏治療後，過敏症狀會改善的，一般治療六個月左右，過敏症狀會有明顯地減輕，上呼吸道感染也較不常見，也較少服用藥物，過敏原的 specific IgE 會隨著降下來，而 72% 病人的 IgG4 會上升<sup>(9,10,11,12)</sup>。一年後，症狀會穩定下來，再經一至二年的治療，免疫功能可獲長期改善，甚至停止減敏後，過敏狀況的改善(immune status)也會持續多年的<sup>(12,13)</sup>。

若治療六個月左右，症狀都沒有改善的話，可能原因是 1) 起初沒有測出一些致病的抗原，可考慮重新再作測試，找出致病的新抗原，2) 或者是減敏療法無效，則可不必再打減敏針。

在謝貴雄教授的報告中<sup>(1)</sup>，有 463 位孩童(男 334、女 129)，經二年的皮下注射減敏治療，20.3% 的孩子過敏症狀有極佳的改善，31.3% 的孩子大有進步，24.2% 的孩子有進步，15.3% 的孩子小有進步，而 8.9% 的孩子沒有改善，總而言之，四分之三以上的孩童接受減敏治療後，病情大有進步。相對於未接受減敏治療的孩童，只有三分之一的孩童藉藥物有進

步，可見減敏治療是相當有效的。

在 2005-2007 三年中，我們有 484 名從三歲至十八歲病人接受減敏治療，其中絕大部份(97%)病人的 IgE 是超過 100 IU/mL 以上，而 63% 病人的 IgE 是在 100-600 IU/mL 之間，主要對過敏居間的屋塵?、粉塵?、灰塵、及蟑螂過敏為大宗，減敏治療後臨床症狀的改善相當明顯，他們的症狀的改善分別為如下：眼睛癢 63%、鼻塞 79.4%、鼻癢 68.8%、流鼻水 67.3%、皮膚癢 53.5%、咳嗽 68.8%、皮膚乾燥 53%、蕁麻疹的改善 61%、氣喘 70%、以及感冒次數的改善達 70%。

減敏治療尤其是對樹木、草、雜草花粉(weed pollen)、黴菌、灰塵、塵蟎、蟑螂、貓狗皮屑、及蜜蜂毒液所引起的過敏也是相當有成效的；臨床上，減敏治療過敏性鼻炎優於過敏性結膜炎，並優於氣喘，但過敏性引發的風疹或異位性皮膚炎是較頑強的，一般至少要三至六個月才會逐漸有進步，減敏治療不但可以預防新抗原的侵犯，並可改善疾病的進展，以及預防氣喘<sup>(8)</sup>。

在 Dr. Settupane 的報告中<sup>(4)</sup>，769 名過敏性鼻炎病人中，減敏療法有 94% 的有效率；而 962 個氣喘病人中，Dr. Ross 報告有 74% 病人藉由減敏療法明顯改進氣喘、改善肺功能及減少藥物的使用。我們研究的 484 名病人中，減敏療法改善率分別為過敏性鼻炎 82%，氣喘 70% 與他們的報告相當接近。

## 安全性

至於皮下注射減敏療法是否安全？在 1,053 名小兒科接受減敏病人中<sup>(5)</sup>，3.7% 病人有輕微的打針處局部紅腫過敏反應，而只有 0.8% 病人，發生嚴重的全身過敏反應，包括蕁麻疹、打噴嚏、流鼻水、眼睛癢、氣喘發作，極少數嚴重導至休克(約十萬分之一)，但一般反應是在 20-30 分鐘內發生的；因此接受減敏針注射後，必須留在門診觀察 30 分鐘；而醫療院所應有處理緊急突發狀況的能力，準備急救之藥品及設備，例如氧氣、噴霧治療，腎上腺素

(epinephrine)，抗組織胺及類固醇等。我們有 531 名接受減敏病人中，在 2007 年五個月內共有 20,208 人次的過敏注射中，反應包括輕微的局部紅腫反應有 3.7%，中度紅腫反應佔 1.42%，蕁麻疹者 0.16%，鼻塞 0.02%，咳嗽佔 0.01%，及呼吸困難有 0.23%，由此看來由過敏注射的反應是少見，一般是輕微的局部反應。

一般減敏療法對孩童及青年較大人有效，若孩童過敏症狀嚴重的話，大約在 4-5 歲後，即可考慮減敏治療，或更早<sup>(10)</sup>；它可以 1) 減輕及控制過敏性鼻炎及氣喘，2) 減少對外來抗原引發的症狀，對貓狗的過敏有相當效果，3) 降低氣喘的發病率，4) 降低對新過敏原產生過敏反應<sup>(11)</sup>。

此治療自公元 1911 年至今，世界先進國家，如歐美、日本等國相當普遍，且無長期副作用的報告。若發燒，氣喘急性發作，生病或不適，或尖峰流速值低於 80% 時，應當告知醫師，考慮延後注射減敏針；懷孕時打過敏針不是禁忌，或許在前三個月內暫停，懷孕時若是由於身體、荷爾蒙、及環境的變化，而使過敏症狀愈加重嚴重的話，給予減敏治療是可以考慮的。

## 皮下注射減敏治療貴嗎？

初期減敏治療注射是每週一次，連續注射約六個月左右，然後每二至四個星期注射一次，因此第一年除了注射費用外，尚需使用控制症狀的藥物，六個月至一年以後除了感冒外，使用藥物的機會銳減，只依賴減敏治療，即可改變過敏狀況，費用大大減少；而僅靠藥物症狀治療法，除了減輕改善過敏症狀外，是沒法改變體質，因此治療的費用是持續性的，可能不減反增<sup>(14)</sup>；由表一可了解減敏注射及藥物治療費用上的比較與異同。

## 昆蟲過敏療法及另類的療法

至於蜜蜂毒液(bee venom)減敏治療，目前是最有效的<sup>(4,9)</sup>，尤其對蜜蜂(bee)、黃蜂(wasp)、蚊子(mosquito)及火蟻(fire ant)引發嚴重的心臟及肺部全

表一

治療年度	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年	合計
皮下減敏 (單一注射)	NT 25,600	NT 9,280	NT 9,280	NT 9,280	NT 9,280	NT 62,720
藥物治療 (口服及局部療法)	NT 38,400	NT 38,400	NT 38,400	NT 38,400	NT 38,400	NT 192,000

身反應時(systemic anaphylaxis)，減敏治療是很重要的，快速地加量減敏療法(rush therapy)可以在短期內快速達到高劑量，因而達到預防的目的，使病人免受被上述昆蟲咬刺而面臨全身反應的危險。

關於舌下過敏療法(sublingual oral therapy)，及其他另類的治療，包括針灸(acupuncture)、草藥治療(herbal therapy)、順勢醫療自然療法(homeopathic remedies)、解毒療法(detoxification)、鼻腔內過敏療法(intranasal therapy)，目前的研究是有一些進展的效果，但沒有很多証實的報告，只有更待以後更多臨床的實証。

### 參考文獻

1. Hsieh KH. Prevention and Management of Childhood Asthma. *Acta Paediatrica Taiwanica* 36 (suppl) : 9-20, 1995
2. Tu SH, Hung YT, Chang HY, et al. Nutrition and Health Survey of Taiwan Elementary School Children 2001-2002: research design, methods and scope. *Asia Pac J Clin Nut* 16(S2) : 507-17, 2007
3. Ross R, Nelson H, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: An anaphylaxis of randomized, prospective, single- or double-blind placebo controlled studies. *Clinical Therapy* 22 : 342-50, 2000
4. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: A 23-year follow up study of college students. *Allergy Proc* 969-74, 1994
5. Fireman Philip. Immunotherapy: Vaccines for Allergic Disorder. *Atlas of Allergies and Clinical Immunology* 3<sup>rd</sup> edition 369-77, 2006
6. Finegold I. Immunotherapy in Allergic Asthma Consensus Conference: An introduction to the presentations and conclusions. *Ann Allergy Asthma & Immunology* 87(suppl) : 1-2, 2001
7. Rusk J. New treatment paradigms emerge for allergic rhinitis: <http://idinchildren.com/200601/frameset.asp?article=rhinitis.asp>
8. Bonds R.S, Grant L.A, Calhoun W.J. Allergic Disorder: When Should You Consider Immunotherapy? *Consultant* 1.47 : 05-412, 2007
9. Cox L. Sublingual Immunotherapy, part 1: Review of Clinical Efficacy. *The Journal of Respiratory Disease* 28 : 162-66, 2007
10. Cox L. Sublingual Immunotherapy, part 2: Safety and Practical Considerations. *The Journal of Respiratory Disease* 28 : 1237-243, 2007
11. Finegold I. Immunotherapy: when to initiate treatment in children. *Immunotherapy & Asthma Proceedings* 28(6) : 698-705, 2007
12. Antunez C, Mayorga C, Corozo JL, Jurado A, Torres MJ. Two year follow-up of immunological response in mite-allergic children treated with sublingual immunotherapy, Comparison with subcutaneous administration. *Pediatr Allergy Immunol* 19(3) : 210-8, 2008
13. Nahm DH, Lee ES, Park HJ, et al. Treatment of atopic dermatitis with a combination of allergen-specific immunotherapy and histamine-immunoglobulin complex. *Internal Archives of Allergy and Immunology* 146(3) : 235-40, 2008
14. Schwindt CD. Allergic Testing and Immunotherapy. *Current Advances in Pediatrics California Chapter 4 of American Academy of Pediatrics* 1-10, 2007

Corresponding author: 繆偉傑  
通訊住址：花蓮市民權路 44 號  
Tel : (03)824-1555  
Email: [luke@mch.org.tw](mailto:luke@mch.org.tw)

## 遺傳性血管性水腫(Hereditary angioedema) 新的治療方法

曾詩涵 醫師 徐世達 主任

台北馬偕紀念醫院 小兒過敏免疫科

遺傳性血管性水腫是一種自體顯性的遺傳疾病，症狀是會有突發性水腫，通常是發生在臉部、四肢，

若侵犯咽喉黏膜會有窒息的可能，若侵犯腸壁則會引起腹痛。

遺傳性血管性水腫症狀的發生，常是由於一些刺激因子所引發，例如外傷、壓力。另外動情激素 estrogen 可能會增加發作的頻率，許多女性發現在月經期間發作次數會增加。

遺傳性血管性水腫目前分成三類，第一類是病人血液中 C1-esterase inhibitor 會減少(佔 85%)，第二類是病人血液中 C1-esterase inhibitor 不會減少但功能異常佔 15%)，第三類常發生在女性，但跟補體系統或 kinin 系統無關。

遺傳性血管性水腫病人的血液檢查除了會發現 C1-esterase inhibitor 濃度減少外，C4 也會低下，這可以作為一開始的篩檢試驗。

遺傳性血管性水腫病人的舊有的治療，包括症狀治療(腎上腺素、抗阻纖胺、類固醇)、新鮮冷凍血漿、 $\epsilon$ -Aminocaproic acid、雄性素(androgen) 等，但都不是能有效治療遺傳性血管性水腫的方法。

最近有關遺傳性血管性水腫有許多新的治療方法，簡述如下：

1. 經由人類血漿純化而來的 C1 INHIBITOR，目前有德國的 CSL Behring 公司所生產的 Berinert P 以及荷蘭的 Lev Pharmaceuticals 公司生產的 Cinryze 兩種，在歐洲已經使用了數十年了，目前這個治療之所以無法在美國上市的原因是，它仍然無法排除感

染的可能，而且此藥物的注射法須經靜脈注射而不是皮下注射，使用上也不方便，目前已在研發可經由皮下注射的 C1 INHIBITOR 藥物。

2. 基因重組 C1 INHIBITOR 蛋白，荷蘭的 Pharming 公司所生產，由正在泌乳的兔子的乳汁中萃取出的人類蛋白，因它非取自人類較不易發生感染，而且可確保來源充足，但它的半衰期較短而且有可能有過敏的危險。

另外兩種新藥皆是 Kinin pathway inhibition

3. Kallikrein inhibitor: Dyax 公司所生產的 Ecallantide，是由 60 種胺基酸所組成的胜肽，它的特異性高，可經靜脈注射或是皮下注射給予。

4. Bradykinin type 2 receptor antagonist : Jerini 公司所生產的 Icatibant，是由 10 種胺基酸所組成的胜肽，Icatibant 在皮下給予後其生物吸收率 (bioavailable) 達 96%。

兩種 Kinin pathway inhibition 藥物都可經由皮下注射給予，相較於血液製劑價格較便宜，而且沒有感染的危險，但因為兩者皆是外來胜肽仍有可能造成過敏，且有可能在停藥後疾病反覆出現反彈的現象，而且它們的半衰期都不長。另外它們用在人類身上的長期反應目前也不明朗。

## 以過敏原皮膚測試結果合併過敏病史為標準，並以 ImmunoCAP 做為比較組，評估新的體外過敏原檢測方法 -BioIC- 的敏感性與特異性

曾詩涵 醫師

徐世達 主任

台北馬偕紀念醫院 小兒過敏免疫科

### 一、簡介

過敏原的偵測通常可藉由評估患者體內免疫球蛋白 E 抗體來達成，而體外的診斷一般會比常用的皮膚過敏原測試來得安全及更具特定性，這次主要在評估一種新的體外免疫球蛋白 E 抗體診斷方法 BioIC (BioIC auto ELISA kit) -- 過敏原平行自動化酵素免疫分析 -- 的敏感性與特異性。

### 二、方法

我們在西元 2008 年 4 月到 6 月於台北馬偕醫院總

共收集了 212 個具過敏疾病的病人，這 212 個受試者接受了皮膚過敏原測試及兩種體外過敏原免疫球蛋白 E 抗體測試(BioIC 及 ImmunoCAP)。

受試者主要納入條件：

- 受試者年齡須介於 3 歲至 18 歲之間。
- 受試者有過敏疾病之病史，例如過敏性皮膚炎、過敏性鼻炎或氣喘等等。
- 依據過敏原皮膚測試陽性結果(陽性之定義為測試處的皮膚紅腫大小比控制組的皮膚紅腫大小大 3 mm 或以上)以及相關的過敏症狀病史，確

認受試者至少對屋塵蟎、粉塵蟎、五爪蟎、德國蟑螂、狗毛、貓毛、蛋白、牛奶以及鱈魚等其中一種過敏原過敏。

□ 受試者或其法定代理人已簽署受試者同意書。

**受試者主要排除條件：**

- 受試者目前正接受過敏原免疫療法的治療。
- 受試者在進行過敏原皮膚測試前 5 天內有服用抗組織胺類藥物。
- 受試者患有其他嚴重疾病並經評估後認為不適合參與本試驗。

**三、評估指標**

**■ 主要評估指標：**

- 以過敏原皮膚測試結果合併過敏病史為標準，評估新的體外過敏原檢測方法 -BioICR- 在檢測血清中主要特定過敏原的免疫球蛋白 E 的敏感性(Sensitivity)與特异性(Specificity)。
- 將檢測的特定過敏原包括以下九種：屋塵蟎(D1)，粉塵蟎(D2)、五爪蟎(D201)、德國蟑螂(I6)、狗毛(E5)、貓毛(E1)、蛋白(F1)、牛奶(F2)以及鱈魚(F3)。

**■ 次要評估指標：**

- 評估 BioICR 與 ImmunoCAPR 兩種檢測方法對於特定過敏原之過敏反應正(大於 0 級)負(0 級)強度一致的比例(Total agreement rate)。
- 評估 BioICR 與 ImmunoCAPR 兩種檢測方法對於特定過敏原之過敏反應強度相差不超過一級的比例(1-class agreement)。

**四、結果**

1. 表一顯示過敏原皮膚測試、BioICR 與 ImmunoCAPR

表一：過敏原皮膚測試、BioIC®與ImmunoCAP®檢測結果

Allergens	Skin test (N = 212)	BioIC® (N = 212)	ImmunoCAP® (N = 212)
<b>Overall</b>	<b>212 (100.0%)</b>	<b>200 (94.3%)</b>	<b>168 (79.2%)</b>
<b>D. Pteronyssinus (D1)</b>	<b>170 (80.2%)</b>	<b>171 (80.7%)</b>	<b>153 (72.2%)</b>
<b>D. farinae (D2)</b>	<b>132 (62.3%)</b>	<b>158 (74.5%)</b>	<b>147 (69.3%)</b>
<b>Blomia tropicalis (D201)</b>	N/A	<b>159 (75.0%)</b>	<b>116 (54.7%)</b>
<b>German cockroach (I6)</b>	<b>71 (33.5%)</b>	<b>36 (17.0%)</b>	<b>31 (14.6%)</b>
<b>Dog dander (E5)</b>	<b>88 (41.5%)</b>	<b>88 (41.5%)</b>	<b>24 (11.3%)</b>
<b>Cat dander (E1)</b>	<b>103 (48.6%)</b>	<b>8 (3.8%)</b>	<b>9 (4.2%)</b>
<b>Egg white (F1)</b>	<b>42 (19.8%)</b>	<b>55 (25.9%)</b>	<b>29 (13.7%)</b>
<b>Milk (F2)</b>	<b>41 (19.3%)</b>	<b>42 (19.8%)</b>	<b>27 (12.7%)</b>
<b>Codfish (F3)</b>	<b>53 (25.0%)</b>	<b>5 (2.4%)</b>	<b>2 (0.9%)</b>

**檢測結果**

- 在以過敏原皮膚測試為標準下，BioICR 與 ImmunoCAPR 檢測結果  
共有 200 (94.3%)與 168 (79.2%)位受試者在至少一項過敏原測試呈陽性反應。
  - 就單一過敏原而言，BioICR 在屋塵蟎(D1)、粉塵蟎(D2)、狗毛(E5)、蛋白(F1)及牛奶(F2)等過敏原與皮膚測試結果大致相等。
  - 而 ImmunoCAPR 則是在屋塵蟎(D1)、粉塵蟎(D2)、蛋白(F1)及牛奶(F2)等過敏原與皮膚測試結果不相上下。
  - BioICR 在德國蟑螂(I6)、貓毛(E1) 以及鱈魚(F3) 與 ImmunoCAP 測試結果相當。
2. 表二顯示 BioICR 與 ImmunoCAPR 的敏感性(Sensitivity)與特异性(Specificity)
- BioIC 在敏感性(Sensitivity)優於 ImmunoCAP
  - 但在特异性(Specificity)方面則不如 ImmunoCAP(除了在貓毛這項單一過敏原)
3. 表三顯示 BioICR 與 ImmunoCAPR 兩種檢測方法對於特定過敏原之過敏反應正 負強度一致比率(Total agreement)，與反應強度相差不超過一級的比率(1-class agreement)
- BioICR 與 ImmunoCAPR 兩種檢測方法對於特定過敏原之過敏反應正負強度一致(Total agreement，同為陽性或同為陰性反應)的比例介於 56.1% 與 96.7% 之間，其中 Total agreement 在貓毛 (E1) 與鱈魚(F3)兩項特高(90% 附近及以上)
  - BioICR 與 ImmunoCAPR 兩種檢測方法反應強度相差不超過一級(1-class agreement)的比例則由 55.2% 到 99.5%，而 1-class agreement 則是在德國蟑螂(I6)、狗毛(E5)、貓毛(E1)、牛

表二：BioIC®與ImmunoCAP®的敏感性(Sensitivity)與特異性(Specificity)

Allergens	BioIC®	ImmunoCAP®
<b>Sensitivity</b>		
D. Pteronyssinus (D1)	81.2% (138/170)	77.6% (132/170)
D. farinae (D2)	81.8% (108/132)	79.5% (105/132)
German cockroach (I6)	22.5% (16/71)	21.1% (15/71)
Dog dander (E5)	43.2% (38/88)	11.4% (10/88)
Cat dander (E1)	3.9% (4/103)	3.9% (4/103)
Egg white (F1)	40.5% (17/42)	21.4% (9/41)
Milk (F2)	26.8% (11/41)	22.0% (9/41)
Codfish (F3)	3.8% (2/53)	1.9% (1/53)
<b>Specificity</b>		
D. Pteronyssinus (D1)	21.4% (9/42)	50.0% (21/42)
D. farinae (D2)	37.5% (30/80)	47.5% (38/80)
German cockroach (I6)	85.8% (121/141)	88.7% (125/141)
Dog dander (E5)	59.7% (74/124)	88.7% (110/124)
Cat dander (E1)	96.3% (105/109)	95.4% (104/109)
Egg white (F1)	77.6% (132/170)	88.2% (150/170)
Milk (F2)	81.9% (140/171)	89.5% (153/171)
Codfish (F3)	98.1% (156/159)	99.4% (158/159)

奶(F2)以及鱈魚(F3)特高。

4. 表四則為皮膚測試及 BioICR 與 ImmunoCAPR 任兩種檢測方法的 total agreement 結果

■ BioICR 與皮膚測試 total agreement 比例大部份介於 64.6% 至 74.5% 之間，而狗毛(E5)與貓毛(E1)的 total agreement 則相對地低

■ 至於 ImmunoCAPR 與皮膚測試 total agreement 的比例介於 66.0% 至 76.4% 之間，而狗毛(E5)與貓毛(E1)的 total agreement 則相對地低

### 五、結論

1. 在以過敏原皮膚測試為標準下，BioIC 在至少一項過敏原測試呈陽性反應的比例比 ImmunoCAPR 多
2. BioIC 在敏感性(Sensitivity)優於 ImmunoCAP，但在特異性(Specificity)方面則不如 ImmunoCAP(除了在貓毛這項單一過敏原)
3. 在過敏原皮膚測試與 BioICR 或 ImmunoCAPR 兩種

檢測方法對於特定過敏原之過敏反應正負強度一致 (Total agreement) 的比例：BioICR 的表現與 ImmunoCAPR 相當或略差於 ImmunoCAPR

表三：BioIC®與ImmunoCAP®兩種檢測方法對於特定過敏原之過敏反應正負強度一致比率 (Total agreement)，與反應強度相差不超過一級的比率 (1-class agreement)

	Total Agreement	1 class Agreement
D. Pteronyssinus (D1)	73.6%	60.8%
D. farinae (D2)	78.8%	55.2%
Blomia tropicalis (D201)	56.1%	63.7%
German cockroach (I6)	75.0%	89.6%
Dog dander (E5)	58.5%	90.1%
Cat dander (E1)	93.9%	97.6%
Egg white (F1)	72.6%	83.0%
Milk (F2)	73.1%	88.2%
Codfish (F3)	96.7%	99.5%

表四：皮膚測試及BioIC®與ImmunoCAP®任兩種檢測方法的total agreement結果

Allergen	BioIC® & Skin Test	ImmunoCAP® & Skin Test	BioIC® & ImmunoCAP®
D. Pteronyssinus (D1)	69.3%	72.2%	73.6%
D. farinae (D2)	65.1%	67.5%	78.8%
German cockroach (I6)	64.6%	66.0%	75.0%
Dog dander (E5)	52.8%	56.6%	58.5%
Cat dander (E1)	51.4%	50.9%	93.9%
Egg white (F1)	70.3%	75.0%	72.6%
Milk (F2)	71.2%	76.4%	73.1%
Codfish (F3)	74.5%	75.0%	96.7%