

淺談過敏病

指導老師 韓韶華、王正怡

作者 黃正誼

過敏病是極為常見的疾病，據估計在這居處於亞熱帶的台灣地區約有一百六十萬的居民患有過敏性疾病，主為過敏性鼻炎、氣喘等。本文擬就過敏病發生的原因、機轉、臨床診斷、治療以及國內對過敏病研究的情形做一扼要的介紹。廣義的過敏病可包括所有由免疫反應造成身體傷害所導致的疾病，由免疫反應造成組織損傷的幾種型式來看，從第一型到第四型均可能發生，範圍甚為廣泛，本文所述係以第一型的免疫反應為主，並特別偏重特異體質（Atopy）的討論。

● 即發型過敏反應

即發型過敏反應就是第一型的免疫反應，是指免疫系統對抗原敏感，在抗原與適當的抗體結合後數分鐘內便發生組織的反應。這類反應若是見於同一種（Species）動物的任一個體則稱為過敏症（Anaphylaxis），若僅發生在某些特殊敏感的個體則稱為特異反應（Atopy），人類因特異反應所引起的疾病範圍甚廣。呼吸系統、胃腸、血管、皮膚等均可被侵犯，

其中較重要的是支氣管氣喘、花粉熱、過敏性鼻炎、特異性皮膚炎。

即發型過敏反應依症狀不同可區分為兩大類⁽¹⁾，一是全身性過敏症（generalized anaphylaxis）：當體內接受第一次致敏原刺激後產生抗體，此類過敏抗體主要是 IgE 及 IgG，這些抗體喜歡附著在肥胖細胞（Mast cell）或嗜鹼白血球（basophil）的表面。一旦此個體再與該致敏原接觸，則抗原和附著在肥胖細胞或嗜鹼白血球的抗體結合，造成細胞形態的改變，細胞內的絲胺基酸酯酶（Serine esterase）被活化，終促使肥胖細胞內的顆粒被釋放與溶解。釋放出的化學媒介物有組織胺、長應素、酸性球趨化素（ECF-A）、血管緩舒素（bradykinin 等（表一）。這些媒介物如組織胺會引起血管擴張，血管內流液的流失，由於全身性過敏症症狀嚴重，常會引起休克、甚至死亡。另一是局部性過敏症（Local Anaphylaxis）：其症狀僅發生在特定的靶細胞，例如胃腸道、鼻粘膜、或是皮膚。但致病機轉與全身性過敏症相同。

何以某些人對外來抗原有特異反應（Atopy）？何以這些人體內會產生大量的過敏抗體（IgE）？目前的

表一：立即性免疫反應的化學媒介物

化學媒介物	生化學特徵	存於組織的狀態	生物學反應
1 主要媒介物			
組織胺 Histamine	β -Imidazolyl-ethylamine	預先形成	激發刺激物感受器 支氣管平滑肌收縮 微血管滲透性增加
長應素 SRS-A	Acidic sulfate ester 分子量：326	前驅物	支氣管平滑肌收縮 微血管滲透性增加
酸性球趨化素 ECF-A	tetrapeptide	預先形成	選擇性地吸引酸性球並使之去活性
2 次級媒介物			
前列腺素 Prostaglandin	C ₂₀ hydroxyl acid	前驅物	控制支氣管肌肉張力調整肺血管阻力
血管緩舒素 bradykinin	Nonapeptide	前驅物	激發刺激物感受器 支氣管平滑肌收縮 微血管滲透性增加

報告顯示此過敏病乃是抑制細胞功能不佳所致。因為正常人的T細胞中的抑制細胞(suppressor cell)可抑制B細胞產生抗體，而過敏病人往往T細胞數目減少、功能降低、對各種T細胞分裂素(T cell mitogen)的變形反應較小，T抑制細胞的功能也可能不及正常人。

常情況下，位於各種細胞表面的 β -感受器受刺激後可活化Adenyl Cyclase，此酶可將細胞內的ATP催化成C-AMP。肥胖細胞中的C-AMP

若增加便會抑制組織胺、長效應素等的釋放。(圖一)

有些氣喘病患對於兒茶酚氨(Catecholamine)的藥理反應不及正常人。將其淋巴球與Catecholamine一齊培養，發現淋巴球內C-AMP增加的量遠遜於正常值，推測其原因可能是病患的 β -交感神經容受器功能較差。

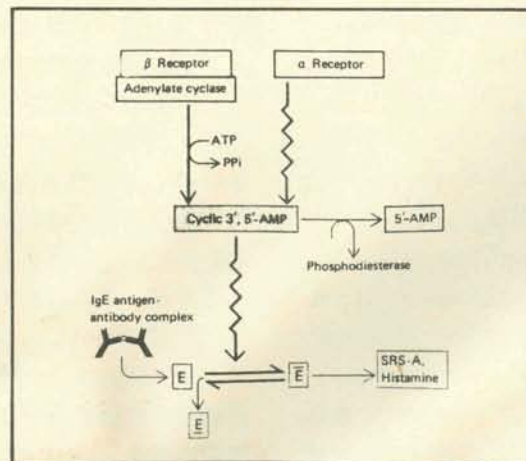
α -交感神經容受器的功用仍未甚清晰，此容受器受激可能促使ATP直接轉變成5'-AMP而不經過C-AMP的階段，故細胞內C-AMP的量會降低，若發生在肥胖細胞則抑制媒介物釋放的功能亦降低，因此易發生過敏反應。

副交感神經容受器(γ -receptor)位於細胞膜上或是細胞質內，當乙酰膽鹼(Acetylcholine)作用至其上時guanylate cyclase被活化，促進GTP轉變成C-GMP。肥胖細胞中C-GMP增加有利於媒介物的釋放。氣喘病人的另一特色是氣管粘膜受過敏或非過敏因素刺激時反應比正常人強烈，此因其氣管粘膜有反應強烈的刺激物容受器(irritant rece-

● 過敏病與自主神經系統

有些氣喘患者會因情緒、氣溫、濕度的變化或是空氣污染等因素而引起氣管攣縮。從非過敏的觀點來看(拋開上述的免疫反應)此類過敏病與自主神經系統有密切的關係⁽¹⁾。

自主神經可分為交感與副交感神經兩大部分。交感神經的容受器(receptor)又分為 α 與 β 兩種。在正



圖一 肥胖細胞釋放媒介物之正常生化控制。

ptor)，一旦受刺激便將訊息傳到腦部，再經由迷走神經反射 (vagal reflex) 分泌乙酰膽鹼引起各種症狀。這也就是 Methacoline 試驗所以用來測定氣喘病的原理。

● 臨床診斷

過敏病的診斷仰賴病史、理學檢查、實驗室的方法和體內試驗。

病史需求詳盡，一份好的病史有助於診斷過敏的原因。一份病史中應包括年齡、初發症狀、發病時間、持續多久、嚴重度、發病次數。是否對食物、灰塵等有特異體質。對藥物如阿斯匹靈、胰島素等是否過敏。發病是否與季節有關。病人的生活環境、社會關係。病患年幼時接種疫苗是否正常。

實驗室常規檢驗和詳細的理學檢查可剔除其它非過敏的可能性。其包括①尿液常規檢查②血球計數③鼻腔粘液嗜酸性球計數④X—光(胸腔)⑤心電圖⑥肺功能測定⑦鼻腔檢查⑧皮膚科檢查⑨血液檢驗⁽²⁾。

血液檢驗特別有價值的是嗜酸性球計數和血清中 IgE 之測定。

(A) 嗜酸性球計數 大多數的過敏病患都有嗜酸性球過多的現象 (eosinophilia)。根據榮總免疫科的報告⁽³⁾，國人正常成人嗜酸性球數目平均為 $114/\text{mm}^3$ ，氣喘及過敏性鼻炎分別增高到 $402/\text{mm}^3$ 和 $310/\text{mm}^3$ 。正常兒童平均為 $142/\text{mm}^3$ ，氣喘及過敏性鼻炎則分別增高到 $583/\text{mm}^3$ 和 $540/\text{mm}^3$ 。

除了可從血液計算嗜酸性球數目外，也可檢查鼻腔分泌物中嗜酸性球的數目。這可利用包有棉球的器具輕輕刮取病患粘膜分泌物再塗於玻片觀

察；或是用生理鹽水灌洗鼻腔後再收集分泌物，此法適用於不肯合作之幼兒。Sasaki 等報告 90% 的過敏性鼻炎小孩其鼻腔粘膜嗜酸性球增多。

Bhandari 認為鼻粘液抹片法比一般的血液嗜酸性球計數佳，但如 Joseph 等則反對此看法⁽⁴⁾。

(B) IgE 的測定 IgE 抗體與第一型免疫反應有密切的關係，患過敏病者血中 IgE 濃度往往會增加。根據榮總的統計⁽⁵⁾，國人正常的 IgE 平均值兒童為 $427 \pm 494\text{IU/ml}$ ，成人為 $419 \pm 578\text{IU/ml}$ ($\text{IU}=2.4\text{ng}$)。此數據比歐美略呈偏高 (如瑞典 103IU/ml ，美國 67IU/ml)，可能與國內公衛稍差，寄生蟲流行有關。儘管國人 IgE 平均值偏高，但 IgE 的測定對過敏病的診斷仍頗具價值。

IgE 值的測定目前所採用的方法有下列二者⁽⁵⁾：放射免疫分析法 (Radioimmunosorbent test) 和單向免疫擴散法 (single radial immunodiffusion)。前者精確靈敏但步驟繁複適合於醫學研究，後者步驟簡易，省時省事但結果易受血中脂蛋白影響而導致數值偏高，且不若前者靈敏 (含量在 400IU/ml 以上始可測知)，適用於臨床檢驗。

上述兩者測法可求出 IgE 值，而新近推出的 radioallergosorbent test (簡稱 RAST 則可計算血液中某特定 IgE 抗體濃度⁽¹⁾)。RAST 操作的原理是先將某特定致敏原結合到纖維素顆粒上，再加入病人的血清使之作用。經過沖洗後，加入以 ^{125}I 標定的兔子對抗 IgE 之抗體，再經過沖洗後，測定纖維素顆粒的放射量，便能決定某致敏原之特定 IgE 抗體。此法可測及 1ng 的特定 IgE 抗體，但因步驟較繁，僅限於研究室使用。

Joseph 的報告指出⁽⁴⁾患有氣喘

、過敏性鼻炎、特異性皮膚炎的小兒病患中有 85% 其 IgE 值或血液中嗜酸性球有顯著的增加。因此當病患不擬接受減敏治療，而擬以環境控制和藥物治療時，上述的例行檢查當有助於對病患的處理。

● 尋找過敏原

對於一個要接受減敏治療的病人，首先必須尋找出究竟是那一個抗原造成過敏反應，也就是尋找過敏原。過敏原種類包羅萬象，在討論各種試驗及其診斷價值前，應先了解過敏原萃取物的處理原則。到目前仍沒有統一處理過敏原的方法，更遑論標準化。目前採用的過敏原萃取液多以每單位體積含過敏原多重為準 (W/V)，試驗用的過敏原以具生物活性、特異性且能保存持久為原則。並非所有的過敏原均可用來做皮膚試驗，例如食物、藥物之類便不適宜。當收集各種過敏原後，開始萃取 (通常用 Coca's 溶液)，再經透析、濃縮、過濾、品質管制後以 W/V 定量，供試驗或治療之需。

關於過敏原的處理為求其效果更佳，減少副作用，遂有人主張用 formalin 處理以增抗原性而減少致敏能力，但效果不彰。另外又有主張添加 Adjuvant 或是純化過敏原但均非甚佳。

尋找過敏原的試驗主要包括下列各項：

(1) 皮膚試驗 到目前為止皮膚試驗仍是最實用最可靠的方法，對照實驗和訓練有素的過敏病專家可降低偽陽性率。皮膚試驗依實施的方法又分搔痕試驗 (Scratch test)、皮內試驗 (Intracutaneous test) 等⁽²⁾。

搔痕試驗—使用乾燥的過敏原萃取物，或是濃度較高的過敏原液態萃取物。此法首先將受測者前臂的皮膚以酒精洗淨，再用乾燥的針或鈍刀於外表皮膚割出 1/8 吋長的一系列傷痕並避免流血。然後將過敏原置於傷痕上經 10 至 15 分鐘後觀察反應。此法最大的優點是安全，其所引起的反應是極小的。

皮內試驗—將少量稀釋過過敏原注入皮內，在 10 至 20 分鐘內觀察局部風塊 (Wheal) 的大小，參照對照實驗，以一定標準記錄，凡超過 3 個 (+) 則有臨床意義。此法比搔痕試驗來得經濟、正確、迅速且減少受測者的疼痛。然其較易產生偽陽性、非特異性反應，偶而能引起體質的反應。其最大的用途在於診斷花粉熱、氣喘和某些特異性皮膚炎。至於接觸性皮膚炎或是大多數的藥物過敏則缺診斷效果。

台灣過敏病中心所提供的皮膚試驗 (intradermal test) 係以常規的 48 種過敏原列為常規檢查，可分 6 組來做，每組 8 種，若每週做 2 次，可在 3 週內試驗完。其皮膚過敏試驗反應的標準則如下述⁽³⁾：

- (-) 不形成風塊，無紅腫或與對照處相同。
- (+) 風塊 < 5mm，四周可能紅腫。
- (++) 風塊 5~8mm，四周紅腫。
- (+++) 風塊 8~12mm，呈變形蟲樣，四周紅腫，可能有癢痛的感覺。
- (++++) 風塊 > 12mm，呈變形蟲樣，四周可能發紫，有癢痛的感覺。

本節初談到食物和藥物均不是做為皮膚試驗理想的過敏原。關於食物，有時用激發試驗 (Provocative test) 可激起症狀，但皮膚試驗却為陰性，反之亦可能發生。而病人血清

中往往有對抗該食物的沉澱抗體，但此與臨床上之敏感度不成比例。因此促成食物過敏的因子可能是飲食後的蛋白質經代謝的副產品。此外食物經由不同的烹調方式可能會改變其成分，且容易對皮膚產生非特異性刺激，這些原因使得食物萃取物不適合用於皮膚試驗⁽⁶⁾。

至於藥物過敏，依免疫反應而言，從第一型到第四型均可能發生，故甚為複雜。以盤尼西林為例，其進入人體後被代謝成 Benzylpenicilloyl 蛋白質結合物 (BPO) 和 minor determinant mixture (MDM)，這些代謝物均與過敏反應有關，故一般臨床上單用盤尼西林 G 做皮膚試驗，可信度自然降低⁽⁶⁾。

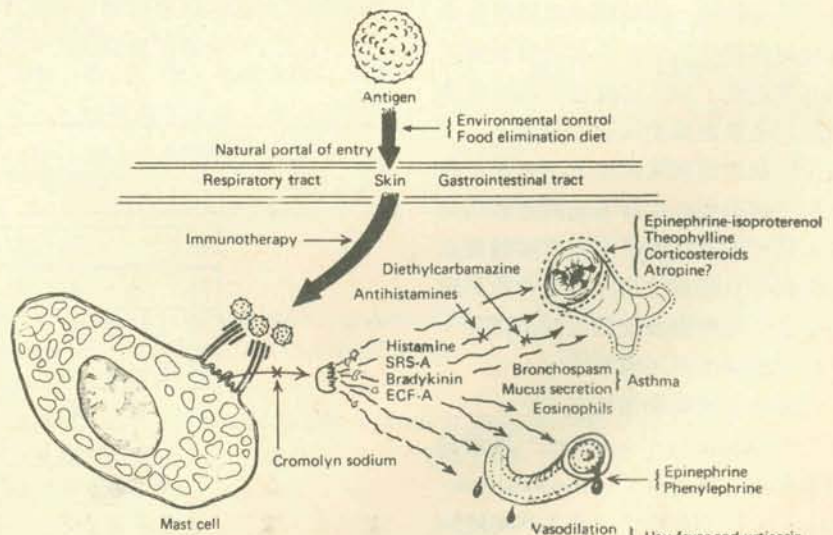
(2) 激發試驗 本試驗是將過敏原直接吸入肺內或噴入鼻腔，對於診斷由吸入性引起的過敏病特別有意義。此法的缺點在於不夠安全，而且發生偽陽性的機率頗高，故唯有在病史、皮膚試驗均不能診斷過敏原因時方做。

●過敏病的治療

了解過敏病發生的機轉和其與自主神經的關係後，以下將討論如何治療。(圖二)

最簡單的想法(有時却極難辦到)便是盡量避免與過敏原接觸，這是避免療法(Avoidance)。某人對動物皮毛過敏，便勸其家中不宜飼養動物；對家塵過敏則盡量改善家裡的衛生，少用地毯、彈簧床之類，並裝設空氣調節設備。

避免治療若不可行，而為防止過敏原與肥大細胞表面上的 IgE 結合，則考慮減敏治療(hyposensitization)。減敏治療乃是根據皮膚試驗的結果將過敏原依其引起過敏的嚴重程度調配成減敏疫苗。此疫苗注入人體可刺激病患產生 IgG 抗體，IgG 抗體進入血液循環或留置組織中，一旦患者



圖二 過敏病的治療原則。

再度暴露於過敏原時，這些抗體會與之形成複合體，再經由內皮網狀系統除去。換言之減少過敏原與肥胖細胞表面上的 IgE 結合之機會。

減敏治療的原理可能涉及免疫耐受性 (immune tolerance)，即 IgE 抗體的製造會受減敏治療所抑制，這與前述 T 抑制細胞的功能有關。另外減敏治療可產生非特異性的去過敏現象，即使用某過敏原做減敏治療後，發現對另一過敏原所誘發的組織胺釋放作用有降低的功效，其機轉仍未明。

減敏療法實施的方法主要有兩套。一是整年不間斷的注射，一是季節性的注射。前者由低濃度開始，每週皮下注射減敏疫苗二次，並逐漸增高劑量一直到病人能忍受而不產生不良反應的劑量，再維持此劑量每隔一至六星期注射一次。後者注射的方法是在花粉季前 3~6 個月開始，於花粉季來臨後停止治療，此法每隔一年使用一次。

由於減敏治療往往需持續一年以上，因此需要病人高度的耐心和信念。許多病患往往因長期治療不癒而灰心，或是治療一段時期後自認為痊癒而拒絕再接受治療。一般而言皮膚試驗的準確性、病人的耐心和減敏疫苗的調配是決定成功與否的要素。

減敏治療效果甚佳，不會因反覆注射過敏原而產生其它免疫方面的疾病。其可能的危險是因不當的劑量或是注射不慎將過敏原注入血管所引起的立即性全身過敏反應，甚至休克，此為治療時不可不慎者⁽³⁾。

最後談到藥物治療：

(1) Cromolyn sodium 能增加肥胖細胞溶素體膜 (lysosomal membrane) 的穩定性，阻止組織胺的釋放。

(2) 類固醇 (Corticosteroids) 阻礙組織胺的合成，並能抑制抗體的

合成，後者只在高劑量方表現出。

(3) 抗組織胺 (Antihistamine) 阻斷組織胺與其受體的結合，使組織胺易受酵素 MAO 破壞。

(4) Diethylcarbamazine 阻斷 SRS-A 與受體的結合，有助於酵素 arylsulfatase 破壞 SRS-A。

(5) 自主神經方面的用藥 如 atropine 對抗副交感神經的乙酰膽鹼，Phenoxybenzamine 對抗新腎上腺素，isoproterenol 作用於 β -交感受器。

● 台灣地區 呼吸道過敏病概況

本地區過敏病流行率約為 10%，其中以呼吸道方面的過敏性鼻炎和氣喘較為嚴重。根據李、韓及國防、陽明醫學生對 596 個家庭，3269 人進行調查顯示呼吸道過敏病目前流行率為 6.2% (其中支氣管氣喘 1.7% 過敏性鼻炎 4.9%) 過敏性鼻炎中男性罹患率為女性的 2 倍 ($P < 0.01$) 而支氣管氣喘的罹患率男女相差不大 ($P > 0.1$)。過敏性鼻炎流行率以年

幼及年長者為低，支氣管氣喘則隨年齡增加而增高。另外根據台大謝貴雄等⁽⁸⁾調查 24000 個 7~15 歲兒童發現男性中曾患有氣喘病之比率為 2.15%，女性為 1.6%，若依檢查當時有症狀者做統計則男女學童平均氣喘的罹患率為 1.36%，即 1000 個小孩中有 14 個氣喘病患⁽⁷⁾。

根據台大莊哲彥等之分析⁽⁹⁾，台灣地區的氣喘依發病季節區分可分為 3 大類，分別是夏季型、冬季型和終年型 (表二)。其中以夏季型與特異體質最有關，屬外因性因素所致。終年型患者血液中 IgE 不大提高，與特異體質較無關。至於最常見的冬季型，其與過敏因素的關係則介於上述兩者之間。

夏季型的氣喘，其過敏原主要是黴菌孢子，台灣地區常見的過敏原是 *Aspergillus nigra*, *Penicillium*, *Rhizopus*。夏季型的特色是血液中 IgE 增加較多 (1488 ± 1311 IU/ml) 比正常國人值 (515 ± 490 IU/ml) 偏高甚多，而 IgG, IgA, IgM, IgD 無甚改變。

冬季型的過敏原是家塵，近年來對家塵的研究頗重視到恙蟲 (mite)

表二：三種氣喘病的特徵：

特 徵	夏季型	冬季型	終年型
發 生 率	11/87	50/87	26/87
平 均 年 齡	31	39	44
病 史 (年)	6	22	25
家 族 史	(+)	不 一 定	(-)
與鼻炎相關性	經常	極常	偶而
IgE 值升高	明顯	不 一 定	意義不明
主要過敏原	黴菌	家塵	無
減敏治療效果	極有效	可	無效

其為五十多種生長於灰塵中的小蜘蛛，大部分為 *Dermatophagoides*，其能否代表家塵仍存疑。

依李、韓之分析⁽⁷⁾，本地區呼吸道過敏病北部與南部無顯著差異，故都市的空氣污染，南北氣候的不同並未影響到流行率。另外由患者加以分析，發現父母親均患過敏病的，其子女罹患率約為一般人之3倍，但所患之過敏病並不一定和父母親相同，各種過敏病出現的比例却與常人無異。父母親任何一方有過敏病，遺傳給子女的機會相同。這些數據贊成過敏病係由單一顯性基因遺傳，其穿透性有34.5%。

●台灣過敏病中心簡介

台灣地區氣候潮濕，黴菌繁衍迅速，過敏病患約佔總人口十分之一，但由於缺乏有系統的調查、研究，國內對過敏原的現況缺乏認識，更遑論有計劃的治療作業。1974年美國醫藥助華會有鑑於此，遂贊助國內成立一財團法人組織針對上述的問題進行探討，這就是台灣過敏病中心成立的經過。

據該中心主任韓韶華教授表示，

過敏病中心的組織分為兩部分：一為實驗診斷中心（位於國防醫學院內）一為示範診所。其任務是進行花粉、黴菌的調查，研究特殊的過敏病問題，製造與提供過敏原和其它免疫藥物供本地區使用，治療病患，並負有公共醫學教育，訓練醫師和實驗工作人員的使命。

為了收集關於過敏原的資料，台灣過敏病中心在本島各主要城鎮共設有9個花粉站。收集方法採重力玻片法（gravity slide method）。此法係將Durham's收集器（gravity sampler）放於高樓屋頂上，其中放置一塊載玻片令其暴露於空氣中，天天更換。暴露過的玻片每隔一月送還實驗診斷中心，再由專家鑑定花粉的種類和黴菌孢子。花粉較易經由顯微鏡鑑別，而黴菌孢子往往需培養後始能確定。

引起過敏病的花粉主要是風媒花。蟲媒花、鳥媒花等色澤鮮艷動人者多非過敏原。風媒花隨風飄盪，傳播甚速。依該中心統計目前有39種風媒花花粉產量較多，其中樹花22種，禾草花（grass pollen一般所見單子葉的草類）10種，莠草花（weed pollen一般所見雙子葉的草類）7種。至於在美國地區家喻戶曉的豕草（ragweed）在台灣甚為少見。

黴菌芽孢可能是台灣地區最主要的過敏原，這與美國情形不太一樣，美國是花粉的地位高於黴菌孢子，當然這又與本地濕度大，氣溫高有關，據該中心保守估計有36種黴菌孢子飛揚空中。

過敏病中心成立以前，國內用來做皮膚試驗或減敏治療所需的過敏原或疫苗均自美國、日本進口。但由於地理環境、人文方面的差異，並非十分適宜，因此台灣過敏中心的另一個使命是提供國內各大醫院過敏原和減敏疫苗。目前該中心共有300餘種過敏原可供皮膚試驗，其中48種列為常規檢查。減敏疫苗則根據各大醫院委託，按醫師處方調製。

過敏病中心於64年6月成立示範診所，一方面治病，一方面訓練醫師，目前至少有30多位接受過訓練在各大醫院擔負臨床治療的任務。

過敏病中心的成立和其輝煌的成就，無疑的是國內免疫學史上一大里程碑，除了學術方面的貢獻並為眾多的過敏病患者帶來福音。

（謝啓：本文承韓韶華主任提供資料、微生物學科王正怡老師指正特此致謝）

參考資料

1. Fundenberg HH: Basic & Clinical immunology Lange Medical Publications, Los Altos, California PP. 246-266 1978.
2. Leo H. Crip Allergy and clinical immunology, Grune & Stratton, Inc. Chapter 19, 1976.
3. 韓韶華：過敏病、臨床醫學。3: 312-321, 1979.
4. Joseph A. C. etc: Routine laboratory determinations in pediatric allergic disease. Arrals of allergy 41: 136-139, 1978.
5. 蔡來誠、韓韶華：血清 IgE 測定對過敏病的診斷價值。中華免誌 1: 134-142, 1979.
6. 邱浩彰、鄧昭雄：藥物過敏與食物過敏。當代醫學 6: 314-322, 1979.
7. 李錦發、韓韶華：台灣地區過敏病的流行率及其遺傳因素。中華免誌 1: 125-133, 1979.
8. 謝貴雄：台灣小兒過敏病，當代醫學 2: 130-137, 1979.
9. Che-yen Chung etc: Asthma in Taiwan an Chinese J Immunol 1: 1-8, 1979.