

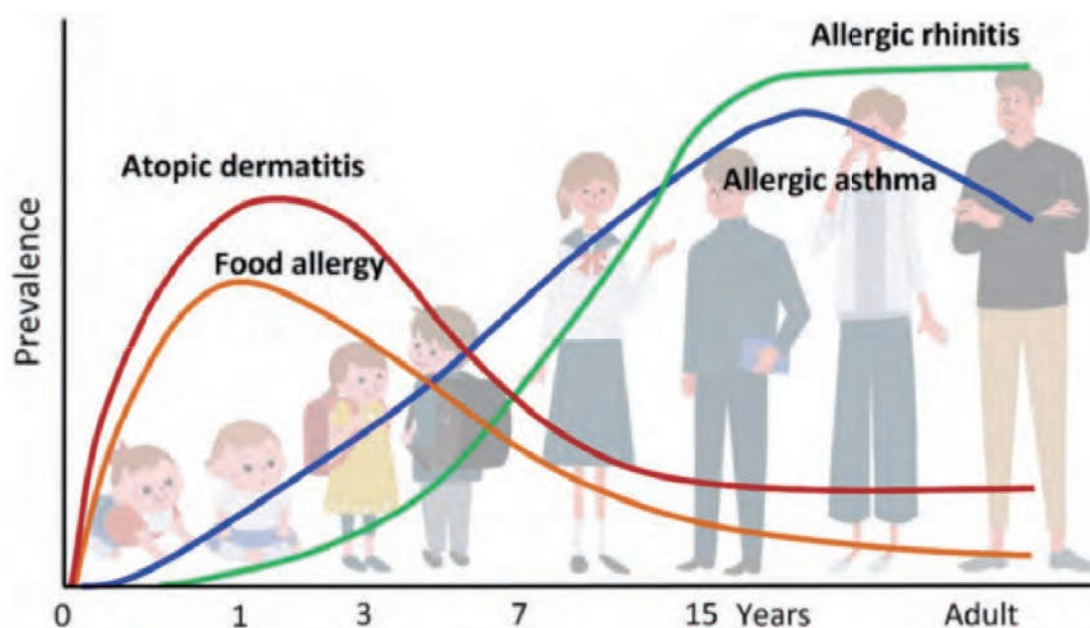
過敏進行曲 (Allergic March) : 宿命 vs. 改運

王志祿 / 柏仁醫院 副院長

過敏學是一門研究人體對外來物質產生異常免疫反應的學科，涵蓋了多種疾病的發病機制、診斷、治療和預防。過敏疾病是一種全球性的公共衛生問題，其發生率在過去二、三十年中呈現十數倍的增加，尤其是在發展中國家和城市化地區。根據世界衛生組織（WHO）的統計，全球約有10億人患有過敏性鼻炎，3億人患有過敏性氣喘，2.5億人患有食物過敏。兒童更是過敏疾病的高危人群，其發生率遠高於成人。根據國際過敏疾病流行病學研究（ISAAC）的報告，全球約有13.4%的6-7歲兒童和14.6%的13-14歲兒童患有過敏性氣喘，22.1%的6-7歲兒童和32.2%的13-14歲兒童患有過敏性鼻炎，7.1%的6-7歲兒童和8.5%的13-14歲兒童患有過敏性結膜炎。此外，異位性皮膚炎(atopic dermatitis, AD)和食物過敏也是兒童常見的過敏疾病，其發生率分別為10-20%和6-8%。

為何近二、三十年過敏疾病的發生率如此巨幅的成長，各派說法莫衷一是，過敏衛生理論（Allergic Hygiene Hypothesis）是其中解釋過敏疾病增加的主流假說。該理論認為，現代社會的環境太乾淨、太衛生了，導致兒童在生命早期接觸的微生物減少，使得他們的免疫系統訓練不足，更容易對一些原本無害的物質產生過敏反應，這些物質包括花粉、家塵、動物皮毛等。該理論有一些支持的證據，例如在嬰幼兒時期住在農場，飲用生乳或有多個兄弟姊妹的兒童，比較不容易產生過敏。這可能是因為他們接觸了更多的細菌、內毒素或寄生蟲，刺激了他們的免疫系統產生耐受性。另一方面，過度使用抗生素或消毒劑，也可能破壞了腸道內的益生菌，影響了免疫系統的平衡。

然而，過敏衛生理論並不是唯一的解釋，還有其他的因素可能也與過敏疾病有關，例如遺傳、空氣污染、飲食習慣、壓力等。因此，要預防或治療過敏，需要針對個人的情況，找出適合的方法。



圖一、過敏進行曲

過敏進行曲 (allergic march, atopic march) 是指過敏疾病隨著年齡和環境而變化的現象，從嬰兒期到青少年期過敏疾病逐步發展成型。通常從異位性皮膚炎開始，接著是食物過敏，然後進展到呼吸道疾病，如過敏性氣喘及過敏性鼻炎，最後更可能惡化。(圖一) 目前尚無法有改變其進程之有效干預措施。深入觀察，過敏進行曲通常包括以下幾個階段：

嬰兒期：出現異位性皮膚炎或食物過敏，常見的過敏原有牛奶、蛋、小麥等。

幼兒期：出現過敏性鼻炎或過敏性支氣管炎，常見的過敏原有塵蟎、花粉、病毒等。

學齡期：出現過敏性氣喘，常見的過敏原有塵蟎、花粉、動物皮毛等。

過敏進行曲的發生率和順序並不固定，並不是所有過敏者都會經歷這些階段，也

有可能出現逆行或跳躍的情況，男性似乎比女性容易遵行此法則。過敏進行曲的發展與過敏原的接觸時間、頻率、劑量和途徑有關，也與過敏者的遺傳、免疫、環境、飲食等因素有關。其預測和干預是兒童過敏免疫專科醫師的重要工作之一，旨在減少過敏疾病的發生和發展，改善兒童的生活品質、健康狀況及降低醫療資源的負擔。

過敏進行曲的機制

過敏行進是一個複雜的現象，其機制尚未完全理解。然而，目前的研究顯示，過敏行進與免疫系統的過度反應和遺傳因素密切相關。以下是一些可能的機制：

1. 免疫系統發育不成熟：研究顯示，孕婦為使胚胎著床懷孕能夠成功，體內免疫系統會進行自我調整，成為偏向屬於過敏狀態的T二型幫助型細胞 (TH2 helper cell) 導向體質，因此在懷孕或嬰兒時期，無論是母親或胎嬰兒體質上都偏向是過敏，此時免疫系統尚未完全成熟，而此時也是過敏衛生理

論可以介入預防過敏的最佳時機！藉著種種的調控因素，使偏向TH2嬰幼兒過敏體質回復到TH1及TH2平衡的狀況，這對於嬰幼兒時期就開始啟動的過敏進行至關重要。

2.遺傳因素：家族史在過敏行進中扮演著重要角色。如果父母親為過敏疾病的患者，那麼孩子有過敏的風險亦將會增加。

3.皮膚屏障損壞：許多過敏症狀的起點是皮膚炎，這可能是由於皮膚屏障的損壞，導致表皮水分流失和高分子結構，如過敏原、細菌和病毒的滲透。使過敏原在幼兒期便容易進入體內，長期刺激並進一步引發全身及粘膜免疫過敏反應。

過敏進行曲的臨床特徵

過敏進行曲的典型臨床特徵包括：嬰幼兒期的異位性皮膚炎：大多數過敏進行曲的患者在幼兒時期會反覆出現濕疹，並出現皮膚發炎和搔癢的症狀。濕疹的發生與遺傳、環境、食物、感染等因素有關，常見的過敏原有牛奶、蛋、小麥、花生、堅果等。濕疹的治療主要是保持皮膚的濕潤，使用類固醇或非類固醇的外用藥，並避免接觸過敏原和刺激物。

兒童期的氣喘及過敏性鼻炎：濕疹後，孩子可能會在兒童或青少年時期開始出現過敏性鼻炎的症狀，如早晚鼻塞、流鼻水和打噴嚏。過敏性鼻炎的發生與遺傳、環境、季節等因素亦有關聯，常見的過敏原有塵蟎、花粉、動物皮毛、黴菌等。過敏性鼻炎的治療主要是避免接觸過敏原，使用抗組織胺藥物或鼻用類固醇，並考慮免疫療法。幼兒型氣喘亦會在此年齡期出現反覆喘鳴，可用白三烯酸抑制劑或吸入型類固醇來治療及預防。

青少年期的哮喘：在某些情況下，過敏性鼻炎可能會演變成哮喘，表現為咳嗽、呼吸急促和胸悶感。哮喘的發生與遺傳、環境、感染、運動等因素有關，常見的過敏原有塵蟎、花粉、動物皮毛、病毒等。哮喘的治療主要是使用支氣管擴張劑或吸入型類固醇，並避免接觸過敏原和誘發因素。

過敏症狀的惡化：隨著時間的推移，過敏症狀可能會變得更加嚴重，並且可能對患者的生活品質產生不良影響。例如，過敏性鼻炎可能會影響睡眠、學習和工作，哮喘可能會引起呼吸困難、住院甚至死亡。

過敏進行曲的臨床運用與管理

過敏進行曲在過敏疾病的臨床診斷上亦頗有助益，由於近年來過敏疾病病例日漸增多，許多斷斷續續咳嗽或者是打噴嚏流鼻水的孩童都被歸類成過敏兒，來門診的家長亦常為孩子的症狀是過敏？或是感冒？而困擾！包括非過敏專科醫師的看法也常和家長大同小異，互相糾結。千篇一律的過敏診斷似乎有被濫用之虞，小則影響患童的權益或治療，大則影響大規模過敏調查的準確率。如果在問診時能多花些時間釐清患童是否自嬰幼兒時期即有異位性皮膚炎，兩歲以前是否曾經有斷續喘鳴(wheezing)大於四次以上，或家族成員如兄弟姐妹亦有異位性皮膚炎，甚或過敏性鼻炎或氣喘的現象，另配合抽血檢測過敏免疫球蛋白(IgE)及特異性過敏原的互相應證，相信過敏疾病的診斷將更為確定，治療亦將更為精準。尤其隨著醫學進步，有許多效果卓著的生物制劑問世，但其令人咋舌的高價位需要更精確的診斷及評估做後盾，才不至於浪費珍貴的醫療資源。

2023年有一篇整合式統計 (meta analysis) 研究在異位性皮膚炎患者中使用生物製劑dupilumab (杜避炎) 和安慰劑比較後, 新發生或過敏惡化事件的比率。該篇文章從12篇臨床試驗中, 分析17個過敏類別的事件和IgE變化, 將新發生/惡化事件視為異位性進程 (allergic march) 的一部分。評估生物製劑dupilumab與安慰劑的治療效果。結果顯示研究持續4至52週 (1359患者/年; 2296人使用dupilumab, 1229人使用安慰劑, 中位年齡35歲)。AD患者中位發病年齡為2歲。dupilumab對新發生/惡化過敏降低了34%, 對新過敏降低了37%。包括IgE類別變化後, 降低了54%。該篇文章得出科學性極強的結論: 在控制不佳的AD患者群體中, 可觀察到異位性進程的過敏症狀惡化。而使用dupilumab與安慰劑相比, 則能減少新發生/惡化的過敏事件; 包括IgE類別變化, 治療效果更明顯。(圖二) DUPIX-ENT® (Dupilumab) 於2023年3月取得新適應症, 核可適用於治療6個月至5歲患

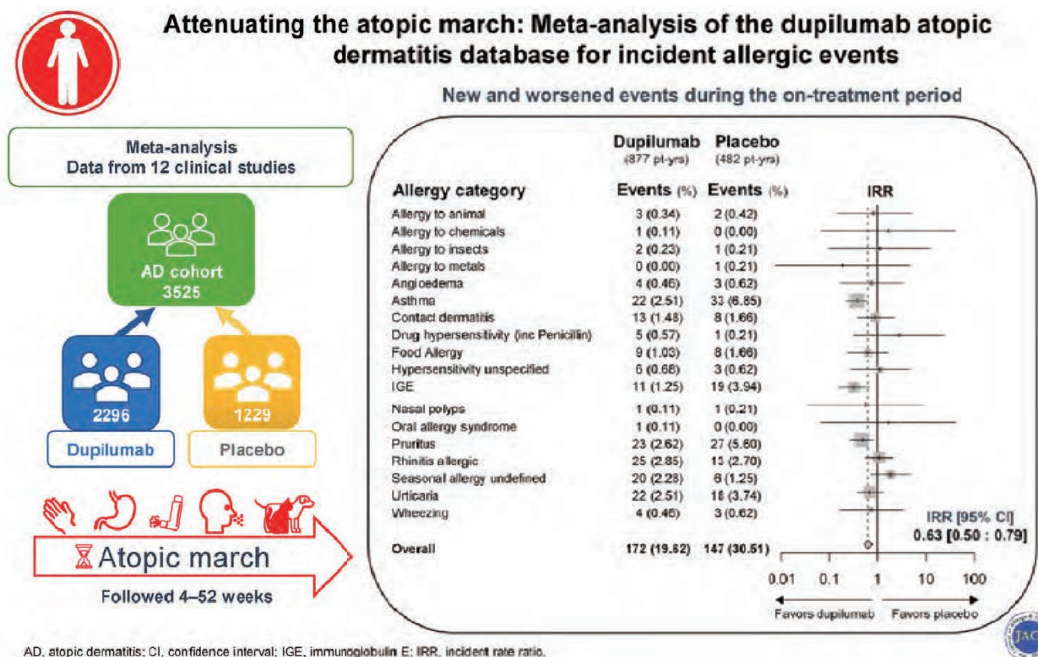
有中度至重度異位性皮膚炎的病人, 相信未來更有機會積極介入, 阻斷過敏進行曲進而達到預防後續過敏疾病發生的進程。

有效管理過敏進行曲對於改善患者的生活品質至關重要。以下是一些管理策略:

皮膚護理: 對於患有AD的兒童, 保持皮膚的濕潤, 使用溫和的皮膚護理產品, 並避免刺激性物質。

過敏原避免: 對於已知的過敏原, 如塵蟎、花粉和寵物皮屑, 建議患者採取避免措施, 例如定期清潔家居、使用防蟎寢具及空氣清淨機, 避免會產生過敏原飄動之家居遊戲, 如抖動棉被, 互丟枕頭及跳床等。

藥物治療: 過敏症狀的藥物治療包括抗組織胺藥物、類固醇和支氣管擴張劑及吸入性類固醇, 且根據症狀的嚴重程度和特點進行調整。



圖二、Dupilumab 可有效改善過敏進行曲的進程及嚴重程度

免疫療法：對於一些患者，尤其是哮喘症狀嚴重的患者，免疫療法如口服減敏治療可能是一個有效的選擇，可以減輕過敏反應的強度。

衛教和自我監測：教育患者及其家人有關過敏疾病的管理和自我監測，幫助他們識別和控制過敏原和誘發因素，並及時、及早尋求醫療幫助。

結論

過敏性行進 (allergic march) 在20多年前基於最初的臨床觀察被描述出來，現在在前瞻性研究中亦已經被觀察到。從異位性皮膚炎進展到其他過敏性疾病，例如哮喘、過敏性鼻炎、食物過敏以及嗜酸性食道炎的過程。這種進展並不一定是線性的，可能涉及以上部分或所有過敏症狀。其背後的機制包含了TH2的發炎反應，涉及到白介素IL-4、IL-5、和IL-13，是由胸腺間質淋巴蛋白(thymic stromal lymphopoietin)、IL-33和IL-25所啟動。這導致了在基因上有易感性的個體產生IgE抗體。開發針對TH2途徑的生物製劑及種種的預防措施將有助於預防或改變過敏進行曲的進程，從過敏的宿命盼到即將到來的改運，值得大家一起關心及努力！

參考文獻

1. Gregory P. Geba, , Dateng Li, , Meng Xu, et al. Attenuating the atopic march: Meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident allergic events. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:756-66.
2. Jonathan M. Spergel, George DT, Carla MD, et al. Might biologics serve to interrupt the atopic march? *J Allergy Clin Immunol* 2023;151: p590-594.
3. Current Insights into Atopic March. Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H. *Children (Basel)*. 2021 Nov 19;8(11):1067.



作者

王志祿 醫師

柏仁醫院副院長
教育部部定助理教授
中華民國醫師全聯會副秘書長
高雄市醫師公會監事及榮譽秘書長