

異位性皮膚炎與金黃色葡萄球菌超級抗原

台灣氣喘衛教學會 徐世達理事長

近年來醫學界已經瞭解了遺傳性過敏病基本上乃是一種與多重基因遺傳有關的慢性過敏性發炎反應。此炎症反應會因受到各種誘發因素的激發造成臨床上的過敏發作，而其發作的部位則與其所遺傳到的各別器官異常有密切的關係。當此炎症反應發生於支氣管時我們稱之為氣喘病，發生於鼻腔、眼結膜時稱之為過敏性鼻結膜炎，發生於胃腸時稱之為過敏性胃腸炎，而當其發生於皮膚時我們稱之為異位性皮膚炎。

異位性皮膚炎為異位性體質在皮膚上的一種表現。其致病機轉主要為有遺傳感受性體質的過敏性病人於出生後不久受到環境的因子作用，造成病人皮膚之過敏性炎症反應。異位性皮膚炎多於出生後兩個月開始出現，而異位性皮膚炎較常見於五歲內的孩童，目前台灣地區嬰幼兒異位性皮膚炎的盛行率約為百分之十幾至二十。

異位性皮膚炎的診斷

主要為臨床診斷須要符合三項以上的下面所列的主要與次要的臨床表徵：

主要臨床表徵

1. 皮膚搔癢。
2. 皮膚炎症的典型形態與分布隨年齡不同而有所不同。
 - a. 成年人的關節屈側皮膚苔蘚化。
 - b. 嬰幼兒與孩童的臉部與身體伸側的皮膚侵犯。
3. 慢性或慢性覆發性皮膚炎。
4. 有異位性體質的個人或家族史(包括過敏性氣喘、過敏性鼻炎、和異位性皮膚炎)。

次要的臨床表徵

1. 皮膚乾燥
2. 牛皮癬/手掌紋路過密/皮膚角質化突起
3. 陽性立即型皮膚試驗反應
4. 血清中免疫球蛋白 E (IgE)上揚
5. 發作年齡較早
6. 容易發生皮膚感染(尤其是金黃色葡萄球菌和單純性皰疹)/ 損害細胞性免疫
7. 容易發生非特異性手部或足部皮膚炎
8. 乳頭濕疹
9. 口角炎
10. 反覆性結膜炎

11. Dennie-Morgan 眼臉下皺紋
12. 錐狀角膜
13. 前方莢膜下白內障
14. 眼匡變黑
15. 臉部蒼白/臉部紅疹
16. 白色糠疹
17. 流汗時癢感
18. 對羊毛與脂質溶媒不耐受性
19. 濾泡周圍的突出
20. 食物過敏
21. 受環境/情緒因素影響的病程
22. 白色的皮膚畫紋現象/延遲性皮膚蒼白現象

若有食物過敏現象者，可進行雙盲安慰劑控制的食物激發試驗以證實之。

所有的異位性遺傳體質所造成的過敏性發炎反應皆有一種十分特殊的慢性化現象。即當異位性皮膚炎或其他部位的過敏性炎症反應逐漸進行到慢性化時，其原本因特異性過敏原所引起的過敏性發炎反應，會逐漸轉變為不再須要特異性過敏原，即可因受到各種不同的內源性或外源性因素之刺激，就可自行使其自身的過敏性炎症反應持續惡性循環下去。此現象可由臨牀上見到，雖然病人已避免了會造成其本身嚴重過敏的特異性過敏原(如塵蟎)，但病人因未避免掉其它非特異性的刺激物，或接受適當的抗過敏性炎症治療，其本身的過敏症狀仍會持續存在甚至繼續惡化。

異位性皮膚炎的處理原則

異位性皮膚炎的特徵是病人皮膚本身會因過敏性發炎反應的持續進行至身體受不了而產生臨床皮膚極度搔癢的症狀，由於皮膚癢病人會去搔抓，搔抓引起皮膚進一步受傷，神經敏感，發炎反應更加重，造成越抓越癢，越癢越想抓，如此一再的惡性循環，使得皮膚慢性增殖變厚變硬，顏色也變深，整個皮膚表面看起來粗粗的一條一條而形成「苔癬化」。過度的搔抓也會使得皮膚產生傷口，容易受到金黃色葡萄球菌、黴菌及病毒的感染。而金黃色葡萄球菌感染及其超級抗原作用，更會造成異位性皮膚炎病人反覆皮膚急性及更大範圍的全面性惡化，進一步搔抓造成更嚴重的身體破壞。因此如何減少病人因為皮膚癢搔抓，皮膚進一步受傷的惡性循環是治療異位性皮膚炎的最重要原則。將分項說明如下：

1. 找出病人過敏的致敏原(包括食物及塵蟎等)，並加以適當地避免或處置(尤其是對塵蟎過敏的防治務必做到)。

食物方面，除非真的有很明顯的一吃某種東西，短時間內皮膚就惡化的病史，或是醫師檢查確定某種食物過敏，才需限制飲食，但辛辣、油膩的刺激性食物較容易引起皮膚的癢感，應少吃為宜

剪短指甲或睡前戴綿質手套。穿著寬鬆透氣、吸汗效果佳的棉質衣物，避免粗糙或毛料的衣褲。如果可以的話，盡可能在流汗後隨時更換。

3. 以嬰兒肥皂洗澡後趁皮膚上的水份尚未乾時，馬上於皮膚乾燥易癢或發炎處抹以潤膚保濕霜或乳液。在台灣高溫高濕的環境下，儘量避免油性製劑的使用。異位性皮膚炎患者每個人體質不盡相同、症狀也不一，當然沒有制式性的照護公式，如果孩子皮膚真的很乾燥，即使使用刺激性低的潔膚乳、潤膚霜，皮膚滋潤度仍不足，尚可採用泡澡十至十五分鐘方式，並且滴入幾滴適宜的沐浴油。 沐浴油適合較乾冷的冬季，以期達到適度保濕，阻止水份在皮膚上揮發的目的。若病人屬全身型異位性皮膚炎合併嚴重搔癢，另可給予紗布濕敷或穿著Tubifast(雙層)濕敷。
4. 避免於高溫潮濕的環境下運動或工作。運動完流汗後立刻用清水沖澡將汗水洗掉，之後再換上乾淨清爽的衣服。
5. 居住環境應保持空氣流通，避免悶熱，可以用冷氣空調來降低室內溫度，但溫度的設定，以病人感覺舒適為原則。
6. 泡溫泉或游泳後須以清水沖洗乾淨後趁皮膚上的水份尚未乾時，馬上於皮膚乾燥易癢或發炎處抹以潤膚霜。至於溫泉本身對異位性皮膚炎患者並無法證實具有特殊療效。
7. 依照醫師指示適當使用口服抗組織胺及局部塗抹類固醇製劑或非類固醇製劑，如易立妥(pimecrolimus)及普特皮(tacrolimus)藥膏。
8. 必要時尚須同時使用抗生素(以降低金黃色葡萄球菌感染及其超級抗原作用造成異位性皮膚炎病人反覆皮膚惡化)、抗病毒劑(以對抗單純性胞疹病毒感染)、抗黴菌劑(以對抗念珠菌或黴菌感染)或是口服類固醇製劑。
9. 對於病況極嚴重的極少數頑固性病人，目前有人嘗試投與免疫抑制或調節製劑(如靜脈注射免疫球蛋白、環孢子素、胸腺素、干擾素、或第二型介白質等)。

決定異位性皮膚炎病人預後的危險因子

1. 孩童期即呈現嚴重皮膚炎。
2. 有異位性皮膚炎的家族史。
3. 合併有氣喘病和/或過敏性鼻炎。
4. 女生。
5. 異位性皮膚炎發作於一歲以前。

若一異位性皮膚炎的病人具備有上述所有的危險因子，且未接受過敏科醫師的適當處置，則約有大於 80% 的病人其異位性皮膚炎的症狀會持續存在。反之，若一異位性皮膚炎的病人沒有具備上述的危險因子，且已接受過敏科醫師的適當處置，則只有少數的病人會持續存在有皮膚炎的症狀。由於目前已知對於因異位性遺傳體質而造成的各種過敏性疾病(包括過敏性氣喘、過敏性鼻炎、和異位性皮膚炎)的病人，若能早期加以診斷，教導其正確地避免會誘發或加重其過敏性炎症反應的過敏原或刺激物，並給予其適當抗過敏性發炎治療，則病人將有機會恢復到接近正常的器官功能，過著與正常人相同的日常生活。

異位性皮膚炎反覆惡化與超級抗原金黃色葡萄球菌的關係

越來越多的證據顯示，異位性皮膚炎的反覆發作，和環境及食物中的過敏原有關。在 80% 異位性皮膚炎患者中，有特異性 IgE 存在。在患者的真皮層中可發現，單核球和嗜伊紅球的浸潤，另外在上皮層中有特異性 IgE 接受體，同時可見到大量的幫助型 T 細胞。這意謂異位性皮膚炎的發作和免疫過敏反應有關。

研究發現，吸入特異性過敏原約只能誘發 1-5% 患者皮膚中的特異性 T 細胞。因此，除過敏原外，應該仍有其他因子和大量活化異位性皮膚炎中的 T 細胞造成皮膚症狀反覆急性惡化有關。

一些微生物，如金黃色葡萄球菌等，會產生超級抗原(superantigen)，這是一種高分子量的蛋白質，它能不經 MHC class II 及幫助型 T 細胞的作用，直接活化 T 細胞。金黃色葡萄球菌所分泌的外毒素中，屬於超級抗原的有腸毒素 A 到 D (SEA-D) 及第一型毒性症候群毒素等。根據不同的研究報告，在 80-100% 異位性皮膚患者皮膚中有金黃色葡萄球菌的存在，這相對於正常人的 5%-40% 高出甚多。造成此現象的原因可能有以下幾點：

1. 異位性皮膚炎患部的角質層不完整，使得真皮層中的 fibronectin 接受體暴露出來，這會增加金黃色葡萄球菌的附著。
2. 皮膚表層的脂肪酸具有抗菌的效果，而在患者皮膚表層的脂肪酸較缺乏，使得金黃色葡萄球菌容易直接進入上皮層中。

在 65% 異位性皮膚炎患者中，可測出腸毒素 A-D (SEA-D) 及第一型毒性症候群毒素。這些和金黃色葡萄球菌有關的毒素，可能利用下列 2 種方式來加重患者皮膚的發炎反應。首先，這些毒素以超級抗原的方式，大量且非專一的活化患部周圍的 T 細胞，來加重發炎反應。另外，毒素本身也可以誘發專一性的免疫反應，產生 IgE 來參與發炎反應。

根據 Strickland 等人的研究，在異位性皮膚炎患者中如果有會產生毒素的金黃色葡萄球菌菌株存在，患者血液中 T 細胞接受體及表皮抗原陽性(cutaneous lymphocyte antigen, CLA) 的 T 細胞會增加，但不具 CLA 陽性的 T 細胞並不會增加。而 Leung 等人的研究，發現葡萄球菌的外毒素會增加表皮中 CLA 接受體數目，使得周邊血液中 CLA 陽性的 T 細胞，大量往患者皮膚移動。所以，在同樣有金黃色葡萄球菌存在的異位性皮膚炎患者中，具有產生外毒素菌株的患者，發炎情形會較嚴重。

「超級抗原」大量活化 T 細胞的同時，也會增加異位性皮膚炎患者原本對環境或食物中的過敏反應。Nomura 等人的研究發現，體內抗 B 型腸毒素抗體(Ig E)濃度的高低和異位性皮膚炎的嚴重程度成正比。Bunikowski 等人在小兒病人的研究也有類似的發現。最近 Campbell & Kemp 等人的研究發現，在七歲以下的兒童患者中抗 B 型腸毒素特異性抗體(IgG) 的比例，比正常兒童高很多，這和 B 型腸毒素本身扮演超級抗原有關。

由上述的一些資料可知，金黃色葡萄球菌的外毒素，對於異位性皮膚炎的發病，具有一定的角色；它可透過「超級抗原」的特性，非特異的活化大量的 T 細胞，以及特異性的 Ig E 反應來引發發炎反應。到底這二種反應何者較重要呢？ Breuer 等人的最新研究發現大部分被活化的 T 細胞，和「超級抗原」有關。

金黃色葡萄球菌的外毒素除了對 T 細胞有影響外，對於抗原呈現細胞(Antigen Presenting Cell , APC)，以及一些黏附分子(adhesion molecule)、細胞激素(cytokines)等，也會有影響。Matsumaga 等人的研究發現，金黃色葡萄球菌的外毒素，會促使 ICAM-1 , VCAM 等粘合分子和介白質-1(IL-1), 甲型腫瘤壞死因子(TNF- α)分泌增加。上述這些物質都和發炎反應有關。另外有研究顯示，將 B 型腸毒素、C 型腸毒素和皮膚角質細胞(Keratinocyte)一起做細胞培養，發現有 TNF- α 的產生。近來的研究報告也發現，第一型毒性症候群毒素會抑制異位性皮膚炎患者中單核球及嗜酸性白血球的計劃性死亡，使得病人皮膚發炎現象延長。金黃色葡萄球菌除外毒素外，也會分泌甲型毒素(α toxin)，這種毒素會造成細胞的壞死，對於異位性皮膚炎患部的上皮細胞破壞有一定的角色。

有研究發現，在 25%異位性皮膚炎患者體內中，可測出對金黃色葡萄球菌細胞壁的抗體，而異位性皮膚炎嚴重程度，和此種抗體高低有關。在體外實驗中發現，細胞壁成分 teichoic acid 會使 IgE 的分泌增加。Jahreis 等人的研究發現，在一些異位性皮膚炎患者中以金黃色葡萄球菌的表面抗原如 p70 , NP-tase 等刺激，會增加介白質-4 (IL-4)的分泌，抑制丙型干擾素(INF- γ)的分泌。這意味和過敏反應較有關 Th2 細胞佔優勢，和殺菌有關的 Th1 細胞佔劣勢，所以無法對金黃色葡萄球有效的清除。

由上述的一些研究可知，金黃色葡萄球菌對於異位性皮膚炎的發炎反應，有很重要的影響，所以，有許多人嘗試用局部或全身給予抗生素，將細菌殺死，看能不能減緩異位性皮膚炎發炎的程度，不過得到的結果不是很一致。Lever 等人以局部抗生素加局部類固醇治療異位性皮膚炎，發現明顯比單用類固醇有療效。但 Nilsson 等人，以強效的類固醇治療異位性皮膚炎 2 星期後，發現除可以清除患者皮膚上的金黃色葡萄球菌外， 也可以改善患部的發炎情形。這發現證明黃色葡萄球菌的移生和免疫反應有關。相反的，有人以口服的抗生素治療異位性皮膚炎，雖然可以清除局部的金黃色葡萄球菌，但對於異位性皮膚炎患部發炎情況改善有限。雖然如此，但上述的實驗仍有些問題值得更進一步的研究，如病人本身金黃色葡萄球菌鼻腔帶菌的比例，或接觸病人的其他人是否有帶菌，都須進一步的研究。而目前有一個假說，就是除了患者本身的皮膚病灶之外，我們尚必須處理病人鼻腔及與病人親密接觸的人的帶菌情形，將這些部位之金黃色葡萄球菌加以清除，或許可以更有效的改善皮膚的發炎情形。

異位性皮膚炎患者中，有相當高的比例同時有金黃色葡萄球菌存在，雖然這些細菌一般都和患者和平共存，不會引起患者的全身性的毒性反應。但有越來越多的證據顯示，金黃色葡萄球菌和異位性皮膚炎的反覆發作有關，原因可能為細菌分泌的外毒素以超級抗原的模式引發大量發炎反應。