

異位性皮膚炎和金黃色葡萄球菌的相關

馬偕紀念醫院小兒免疫科 游明恩醫師

馬偕醫院小兒過敏免疫科 徐世達主任

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 Ig E 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 Ig E 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，吸入特異性抗原只能誘發 1-5%患者皮膚中的特異性 T 細胞。因此，除過敏原外，仍有其他因子和活化異位性皮膚炎中的 T 細胞有關。

一些微生物，如葡萄球菌、鏈球菌、Yersinia 或病毒，會產生 Superantigen 「超級抗原」，這是一種高分子量的蛋白質，它可不經 MHC class II 及幫助型 T 細胞的作用，直接活化 T 細胞。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 cell 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 receptor 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)，以及一些粘合分子 (adhesion molecule)、細胞激素 (cytokines) 等，也會有影響。Matsunaga 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 IL-1, 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 Keratinocyt 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 eosinophils 的 apoptosis。金黃色葡萄球菌除外毒素外，也會分泌如 α toxin 這種毒素，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，會增加 IL-4 的分泌，抑制 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，如金黃色葡萄球菌鼻腔帶菌者的比例，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。

參考資料

1. HAUSER C, WU · · THRICH B, MATTER L, WILHELM JA, SONNABEND W, SCHOPFERK. Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis. *Dermatologica* 1985;170:35 – 39.
2. BUNIKOWSKI R, MIELKE M, SKARABIS H, et al. Evidence for a disease-promoting effect of Staphylococcus aureus-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105
3. BUNIKOWSKI R, MIELKE M, SKARABIS H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to S. aureus-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:119–124.
4. BREUER K, WITTMANN M, BO · · SCHE B, KAPP A, WERFEL T. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000;55:551 – 555.
5. JAHREIS A, BECKHEINRICH P, HAUSTEINUF. Effects of two novel cationic staphylococcal proteins (NP-tase and p70) and enterotoxin B on IgE synthesis and interleukin-4 and interferon- γ production in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;142:680–687.
6. NILSSON EJ, HENNING CG, MAGNUSSON J. Topical corticosteroids and Staphylococcus aureus in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:29–34.