

過敏及自體免疫疾病預防面面觀

食物或環境過敏是常見的免疫異常反應。症狀嚴重時除了蕁麻疹、瘙癢還可能舌頭腫脹、嘔吐、腹瀉，甚至有過敏性休克之呼吸困難、血壓下降等危急的反應。常見的過敏原包括塵蟎、牛奶、花生、雞蛋、海鮮貝類、堅果、小麥、和各類水果。危險因素包括過敏家族史、過度肥胖和衛生條件太好，後半段會討論「衛生假說」這個議題。在已發展國家，約有 4 至 8% 的人，至少會有一種食物過敏。

會發生過敏，大多是因為身體免疫系統的第一線防禦—免疫球蛋白 E (IgE) 與食物分子結合時，引發肥大細胞 (mast cell) 發炎性化學物質的釋放，如組織胺所導致。

診斷通常是根據病史，避開常見過敏原之飲食，貼膚測試 (Skin Patch Test) 或檢驗血液中特定過敏原之 IgE 抗體等方法。有些人常以為自己有某些食物過敏，其實很大比例實際上並沒有對該類食物過敏，而是「食物不耐受症」(food intolerances)。「食物不耐受症」比食物過敏更常見，與免疫系統過度反應較無相關，主要是當消化系統無法正確分解食物時所導致。比如乳製品所導致的乳糖不耐症 (lactose intolerances)，就是常見的一種「食物不耐受症」，症狀包括腹瀉、胃痛和嘔吐，但不會有蕁麻疹。

美國兒科學會曾經建議，三歲以下的孩子若是對花生過敏的高危險群，就不要接觸任何花生製品。但是後來發現「防堵」的策略錯了，讓小小孩吃花生零食反而減少過敏。發表在 2015 年新英格蘭醫學期刊 (NEJM) 的研究，使用以色列國民零嘴 Bamba，一種花生醬口味乖乖，如下圖一，發現就算對花生點刺測試 (Prick test) 為陽性的孩子群中，雖然早期吃含花生的 Bamba，有 10.6% 之後吃到花生，還是會出現對花生過敏症狀，但是完全不碰花生食品的，卻有高達 35% 的孩子之後還是發生對花生過敏！所以，早期接觸潛在的過敏原可能是具保護性的。

另外相關的研究也指出，如果太晚接觸副食品，也可能錯失避免過敏的黃金時期。

人們越來越擔心，目前推薦嬰兒要等到 6 個月大，才開始吃補充食品（complementary foods）或所謂副食品的做法，可能會增加免疫失調的風險。人們能對食物過敏原產生耐受性，似乎是在發展的「關鍵的黃金開窗期」（window of tolerance），定期接觸這些蛋白質。雖然這個關鍵的黃金時間，在人類身上是什麼時候，還未定論，但目前的證據表明，最有可能是在 4 至 6 個月之間！超過這一時期的延遲接觸，可能會增加食物過敏、乳糜瀉（Celiac disease）或所謂麩質敏感和第一型糖尿病的發生。



圖一 以色列國民零嘴 Bamba，一種花生醬口味乖乖

還有證據表明，其他因素包含同時持續的母乳哺育，也會促進耐受性的產生。動物模型也多能證實，早期接觸食物過敏原可以誘導耐受，從而減少成長中兒童過敏的風險。

免疫學的角度而言，四個月到九個月是訓練寶寶免疫耐受性的黃金時期！當嬰兒的腸胃道在四個月大準備好接受副食品的同時，在這段期間添加的食物，絕對是需要多樣化的，只要是天然的食材，包括蛋白、蛋黃、魚肉、豆類等等，都應該在嬰兒四到九個月之間添加，「接觸潛在過敏原或病原體（大腸細菌等）」在生命的早期，都影響人體「免疫系統的健全發育」甚鉅！

世界衛生組織對於嬰兒營養攝取的建議，多半著眼於落後國家，希望增加母乳哺育，以減少嬰兒感染疾病等，但若錯用在副食品的延後使用，往往會延誤多樣化過敏原刺激的機會。

在過去的幾十年裡，醫療界觀察到一個有趣的現象：免疫系統疾病居然是在高度已開發國家為多，如第一型糖尿病和其他自身免疫性疾病及過敏等，要解釋這種奇特的公共健康模式，其中最受支持的理論被稱為「衛生假說」。

該理論是基於一個前提，即嬰兒在較不乾淨的環境中，多接觸如大腸桿菌等致病菌，對人體免疫系統的教育和發展實際上反而是有益的。

芬蘭阿爾托大學、芬蘭赫爾辛基大學生物醫學研究所、麻省理工學院及哈佛大學跨國合作的 DIABIMMUNE 研究小組，透過觀察三個不同國家的嬰兒腸道微生物組庫（microbiome）後發現，不僅支持衛生假說，也

指出了部分細菌種類之間的相互作用，可能解釋「西方化」社會反而造成免疫疾病的增多。該 DIABIMMUNE 研究小組招募了芬蘭、愛沙尼亞和俄羅斯這三個國家內緯度近似、基因型差距不大、從出生到三歲來自三國各 74 位嬰兒（總數 200 多個），每月收集糞便樣本，從中確認並量化嬰兒的腸道微生物（細菌）群系，他們還收集了血液檢體，也評估母乳哺育、飲食、過敏、感染、家族病史等問卷資料收集，看看是否糖尿病/過敏疾病發病率和他們在體內微生物不同存在著關聯性？結果發現「芬蘭和愛沙尼亞嬰兒的腸道微生物組以擬桿菌(Bacteroides)為主」，更重要的是，他們發現在擬桿菌中發現的特定脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)並不能活化免疫系統，「讓衛生好的嬰兒免疫系統無法成熟」且「無法即時對自己器官組織產生耐受性」，而且甚至有一種擬桿菌(Bacteroides dorei)，反而會抑制來自大腸桿菌或其他細菌原本應該要在嬰兒刺激產生的第一次免疫反應。

如果免疫系統第一次受到大腸細菌的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激後，再接受第二次 LPS 刺激時，將是會產生耐受性。而沒能即時產生耐受性，正是自體免疫疾病發病的重要因素。所以，這個研究團隊，發現那種特殊的擬桿菌(Bacteroides dorei)確實在非肥胖型糖尿病(Non-obese diabetic, NOD)實驗小鼠的研究中，反不如大腸桿菌，後者居然可避免糖尿病的發生。

而擬桿菌在先進國家，反而占有優勢地位是一種近期出現的現象，一定程度上與改善的衛生條件和生活水平有關。而也確實在臨床觀察及動物模式，證實「衛生假說」在芬蘭，愛沙尼亞和俄羅斯的應用。

過敏及自體免疫對於已開發國家，影響愈來愈大，我們對於食物或環境過敏原，這些免疫異常反應，已經有不同的觀念了。防堵已經被早期接觸的策略所取代，多元而不致命的病原體接觸（大腸桿菌）也不一定是壞事，值得大家深思。

參考文獻

1. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (July 2012). "Food Allergy An Overview" (pdf). Sicherer, SH.; Sampson, HA. (2014). "Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment." J Allergy Clin Immunol. 133 (2): 291 – 307; quiz 308. PMID 24388012. doi:10.1016/j.jaci.2013.11.020.
2. Tommi Vatanen, Aleksandar D. Kostic, Ramnik J. Xavier et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. Cell, 2016; DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.007
3. http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/gs_infant_feeding_eng.pdf
4. Chang HJ, Burke AE, Glass RM. JAMA. (2010) 12;303(18):1876. doi: 10.1001/jama.303.18.1876. JAMA patient page. Food allergies.

5. 美國過敏和傳染病研究所 <http://www.niaid.nih.gov/topics/foodallergy>
6. 美國過敏，哮喘和免疫學會 <http://www.aaaai.org/patients/publicedmat/tips/foodallergy.stm>
7. Du Toit G, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* (2008). 122(5):984-91. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.039.
8. Du Toit G, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* (2015) Feb 26;372(9):803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1414850. Epub 2015 Feb 23
9. Prescott SL et al. *Pediatr Allergy Immunol.* (2008);19(5):375-80.

內科部風濕免疫科專任醫師暨雲林分院兼任主治醫師 郭佑民