

微生物 (Microbes)和氣喘 (Asthma)

彰化基督教醫院 小兒過敏免疫風濕科

高峻凱醫師

過敏疾病及氣喘發生率在工業化國家不斷增加的現象，顯示了過敏性疾病和生活環境的改變有強烈相關。^{1,2} 流行病學的研究也發現，在 1950 至 2000 年間，隨著過敏氣喘的增加，傳染性疾病反而呈現了減少的狀況。³ 這些觀察讓學者提出了衛生和過敏病如何相關的假說 (Hygiene hypothesis)，認為在已發展國家，因為過度的淨化，使個體減少了和環境微生物的接觸，進而造成了氣喘和過敏性疾病。⁴

異位性體質 (Atopy) 或氣喘主要是因為個體本身基因及環境的互相作用而發生。在環境中，微生物無處不在 (細菌、病毒、黴菌...)，剛出生時或甚至出生前 (Prenatal and early postnatal)，微生物就已經開始了它對個體免疫功能的影響。^{5,6}

出生後人體的腸道、呼吸道、皮膚、泌尿生殖道等很快就有微生物定殖 (Resident bacteria)，形成了個體的 Microbiome。⁷ 一個個體的身上有百萬億微生物，數量大大超過了個體的總細胞。可想而知這樣大量、不同的微生物所展現的抗原將影響個體的免疫功能。⁸ 也因此，定殖微生物在腸胃道中多樣性的減少，被認為也許和幼兒早發型氣喘相關 (Asthma in infancy)⁸，基於這樣的想法，在臨床中會利用補充益生菌 (如 *Lactobacillus casei*) 的方式來改變腸內菌種的分佈，進而試圖改變個體的過敏狀況。^{9,10} 微生物在腸道及呼吸道的感染如分枝桿菌 (Mycobacteria) 和胃幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 已被發現可預防過敏和氣喘的產生，這些都說明了微生物會影響了個體免疫的發展方向。同理可知，當免疫反應被引導成傾向過敏時，對於一些微生物的抵抗能力將和非過敏兒不同。這可在兒童氣喘患者較易受到黴漿菌 (*Mycoplasma pneumoniae*)、披衣菌 (*Chlamydia pneumoniae*) 感染，也有較高侵襲性肺炎鏈球菌感染 (Invasive pneumococcal disease) 風險的流病資料中得到證實。

病毒感染是幼兒喘鳴主要的原因。^{11,12} 其中呼吸道融合病毒 (Respiratory syncytial virus)、人類鼻病毒 (Human rhinoviruses) 和流行性感冒病毒 (Influenza A) 是主要引起的微生物。舉呼吸道融合病毒為例，大多數嬰幼兒是在一歲前感染，而且通常在臨床上的表現主要是上呼吸道感染症狀。然而，一些嬰幼兒在感染後卻表現出細支氣管炎而引起喘鳴，這些曾發生過細支氣管炎的嬰幼兒在往後常有反覆喘鳴的現象，且到 6 歲時有接近一半會發展成氣喘。為何呼吸道融合病毒在這些嬰幼兒易引發喘鳴甚至發展成氣喘？目前了解的可能機制是這些嬰幼兒本身

可能有呼吸道上皮細胞 (Epithelial cell)基因上的缺損 (如 filaggrin)，使得呼吸道黏膜屏障功能不足。當受到特定微生物感染時 (微生物的結構影響先天免疫)，這些不完整的上皮細胞會被觸發分泌一系列引起發炎的細胞激素 (Proinflammatory cytokine)及趨化激素 (chemokines 如 TSLP)而吸引樹突狀細胞 (Dendritic cells)。¹³ 當上皮細胞和樹突狀細胞接觸後將使後天免疫趨向第二型輔助型 T 細胞 (Th2 細胞)的過敏反應。若是嚴重的細支氣管炎，其免疫反應更是複雜，更多的免疫細胞如 Th17 細胞，調節型 T 細胞，和細胞毒殺型 T 細胞等已被證實參與了嚴重的呼吸道融合病毒感染。

近來學術上有趣的發現是有關過敏原和微生物的關係，如屋塵蟎其常見的過敏原 (Derp2) 被發現和細菌表面的一些結構相似 (微生物模擬物)，使得過敏原在肺部具有如微生物感染時的免疫反應。這也再次說明了個體接觸到的微生物經驗會影響了日後對於過敏原的反應。¹⁴

總之，當在探討微生物和氣喘的關係時，其實就是在了解環境和個體基因如何互相作用而引導了免疫方向，這樣的相互作用在胎兒時期就已開始 (如在胎兒及嬰兒早期接觸寵物如貓，狗可以預防過敏¹⁵)。在過去寄生蟲較多的環境，過敏反應被認為是一種保護個體的免疫機制。^{16,17} 然而在現在工業化的年代，個體本身基因、身上定殖菌種、呼吸道感染的微生物、過敏原和其它環境的刺激物使得免疫反應持續往過敏發展而形成氣喘。在未來，研究的重點將是環境 (如微生物)如何調控先天免疫或活化過敏相關基因而導致過敏病的產生，經由更多的了解也許可開啟氣喘新的治療方向。

參考文獻：

1. Brahma SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130 (suppl 1): 4S–12S.
2. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226–35.
3. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911–20.
4. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 70–77.
5. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372: 1100–06.
6. Hawrylowicz C, Ryanna K. Asthma and allergy: the early beginnings. *Nat Med* 2010; 16: 274–75.
7. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489: 231–41.
8. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host–gut microbiota metabolic

- interactions. *Science* 2012; 336: 1262–67.
9. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 646–52.
 10. Cox MJ, Huang YJ, Fujimura KE, et al. *Lactobacillus casei* abundance is associated with profound shifts in the infant gut microbiome. *PLoS One* 2010; 5: e8745.
 11. Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376: 826–34.
 12. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1165–74.
 13. Lee HC, Headley MB, Loo YM, et al. Thymic stromal lymphopoietin is induced by respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells and promotes a type 2 response to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1187–96.
 14. Trompette A, Divanovic S, Visintin A, et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature* 2009; 457: 585–88.
 15. Havstad S, Wegienka G, Zoratti EM, et al. Effect of prenatal indoor pet exposure on the trajectory of total IgE levels in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 880–85.
 16. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell* 2010; 140: 777–83.
 17. Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R. Allergic host defences. *Nature* 2012; 484: 465–72.