

漫談氣喘與新開發療法的機制

◎長庚大學微生物免疫學科副教授 郭敏玲

◎長庚大學基礎醫學研究所碩士學生 江明珊

前言

近年來氣喘病的盛行率與日遽增，是目前兒科最常見的慢性病之一。在台灣，約有 19% 的兒童曾出現氣喘相關症狀，其主要症狀包括咳嗽、胸悶、喘鳴、呼吸困難，甚至休克致死。台灣地區每年花費在氣喘的醫藥費用超過 15 億；若再加上檢查費用與父母照顧住院氣喘病童，及改善居家環境的種種間接費用，則每年約耗費 50 億元以上。因為有龐大的族群受到影響，國外各大藥廠都不斷開發氣喘新藥；許多國家也都投入大量的經費來加強氣喘的基礎研究。經過多年的研究，科學家們逐漸對氣喘的致病機制有一些了解，並衍生出一些治療方式的新想法。

氣喘的免疫病理機制

在致病機制方面，過敏原屬於小分子蛋白質，也常帶有一些水解酵素的活性，在經過吸入、食入或接觸等方式進入人體之後，會啟動相對的免疫反應。其中過度活化的第二型 T 輔助細胞便被認為扮演重要的角色，這一類 T 細胞會分泌特定的細胞激素，進而使體內免疫球蛋白 E (IgE) 濃度升高、活化肥胖細

胞，釋放出發炎物質，增高血管通透性與引發呼吸道平滑肌收縮，造成氣管狹小、呼吸困難等臨床症狀。經由反覆發作，肺部組織會因發炎、修復，逐漸形成不可逆的纖維化病變，嚴重影響肺部的功能。基於此，在治療的藥物上，除了針對發炎物質的作用之外，研究人員通常往如何調控第二型 T 輔助細胞的活性，做為發展為新治療方式的方向。

氣喘用藥現況

目前臨床常用的氣喘用藥，大致可分為氣管擴張劑與抗發炎藥物兩大類，分別作用在擴張已收縮的支氣管平滑肌與減輕氣管的發炎。在氣管擴張劑方面，包含茶鹼與乙型交感神經興奮劑等；而抗發炎藥物則包括抗組織胺、類固醇，與白三烯素受體拮抗劑等。但這些藥物均會引發一定程度的副作用，例如速效乙型交感神經興奮劑，雖然可減輕症狀，但可能導致較嚴重的肺部纖維化現象、加重氣喘病並增加死亡率。而國人非常擔心長期、大量使用口服類固醇所造成的月亮臉、骨質疏鬆與抵抗力差等副作用，於是新治療方式的開發便日趨重要。

氣喘用藥的發展

抗 IgE 單株抗體 (Omalizumab) 是近年剛被美國食品與藥物檢驗局通過上市的治療氣喘新藥物，其主要的功能在於阻斷 IgE 與肥大細胞表面的受體結合，進而防止細胞的活化與發炎物質釋放。其主要療效包含減緩過敏性鼻炎與降低氣喘病人的類固醇使用量。但因為世界各地才剛開始使用，因此尚無法確定此藥物的長期效果與副作用。其他對抗細胞激素的單株抗體藥物，雖在動物實驗中有顯著效果，尚不清楚使用到人體內的效果為何。另外，應用細胞激素受體或是變異性細胞激素重組蛋白等；還有調控免疫細胞遷移至肺部組織的黏著分子或趨化素與其受體等，期望藉由調控免疫細胞的活性，來達成控制疾病的目的。只是這些依據免疫調控理論所衍生出來的新藥物，雖在動物模式中達到顯著效果，卻常在大規模臨床試驗中遭受挫折，加上這一類蛋白質藥物的生產過程繁複與強調專一性的前提下，所費不貲，往往限制它們在臨床上的應用性。

DNA 疫苗是另一個希望藉著調控免疫反應來改善氣喘發病的方式，其主要原理是藉著刺激受試者第一型 T 輔助細胞的活性，再透過其分泌出的細胞激素，來抑制氣喘病人體內過度活化的第二型 T 輔助細胞活性。由於一開始採用肌肉注射的方式並不理想，科學家們嘗試透過舌下黏膜組織或是包裹於酵母菌或減毒細菌中，再以口服的方式給予，雖然在研究論文中大都可達到預期效果，但大都仍在動物實驗階段。此外，這一個方法的應用，還有是否會因刺激太多第一型 T 輔助細胞的活性，導致引發自體免疫疾病的疑慮，仍是研究者與藥廠需要面臨的課題。

過敏原免疫療法已經被醫界使用超

過 100 年的歷史，目前也是健保給付的氣喘治療方式。其原理是在已確定引起病人氣喘過敏原之後，將純化過敏原蛋白質以逐漸增量的皮下注射方式，在經過約 2 年的療程後，病人體內原本較多過度活化的第二型 T 輔助細胞，轉為有較多對過敏原有特異性的第一型 T 輔助細胞反應。這個方法雖然費時，但也的確幫助了不少氣喘病人；只是在施打的時候，有少數人會發作過敏性休克，有其危險性。針對這一點，研究人員試圖找出過敏原中特別會引起過敏性休克的蛋白質片段，加以改造後製造出低過敏性的異型物；或是找出過敏原蛋白質中可以導致 T 細胞不反應性或耐受性的胜肽片段，特別用來調控過度活化的 T 輔助細胞反應。以上這一些改善措施，均是希望可以維持過敏原免疫療法中的免疫調控功能，但降低過敏性休克的風險。

結語

目前已有的各種療法，其實對大多數的病人，已經可以有效降低氣喘的發作頻率與將嚴重度控制在一定的範圍。只是病人常不了解在無症狀期間持續用藥的重要性，常自行停藥或忽略環境的控制。當然，醫護人員對病人與家屬的解說與教育，也是病人是否可以好好配合的關鍵因素。至於以上所提各種新療法的開發，均朝著可以提供更具有專一性，且著重於調控過度免疫的反應，而非暫時性壓抑發作的發炎反應的方向來發展。另外，對於氣喘病相關的遺傳因子，還有與病毒感染之間的免疫反應等，也都是科學家目前注重研究課題。希望可以在對氣喘致病機制被更詳細研究之後，人類對氣喘這個盛行率不斷竄升的疾病，在診斷、預防與治療方面，都可以有顯著的進展。☞

