

# 慢性特發性蕁麻疹

翁嘉澤 陳怡行<sup>1</sup> 劉明輝

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部過敏免疫風濕科  
<sup>1</sup>台中榮民總醫院 內科部過敏免疫風濕科

## 摘要

「慢性特發性蕁麻疹」乃指病程超過六週以上、無外來誘發因素、反覆發作的蕁麻疹。過去這些患者中，有八九成因找不到外來刺激因子而被視為具有「特發性」。目前的證據顯示其中三至五成患者是因為體內有對抗免疫球蛋白E受器或免疫球蛋白E本身的自體抗體。隨著我們對這些可活肥大細胞或嗜鹼性球的自體抗體有更多的了解，「自體免疫性蕁麻疹」一詞便被用來描述並診斷這群病人。自體血清皮膚試驗是臨床上檢測這些自體抗體的重要篩檢試驗，有約八成的敏感性及特異性。

慢性蕁麻疹患者的甲狀腺自體免疫性盛行率較一般群眾為高，但抗甲狀腺抗體卻非慢性蕁麻疹的致病因子，而是與抗免疫球蛋白E受器自體抗體平行並存的自體免疫現象。感染於慢性蕁麻疹致病的角色則仍有待釐清。慢性蕁麻疹患者幽門螺旋桿菌盛行率與一般群眾相當，唯蕁麻疹患者可能對幽門螺旋桿菌之免疫反應與一般人不同而發展出自體免疫體質。有不少研究指出根除幽門螺旋桿菌可治癒或改善蕁麻疹。

抗組織胺是治療這類蕁麻疹的第一線藥物，而鑑定病人是否為自體免疫性蕁麻疹在臨床上有其重要性，因為對抗組織胺療效不佳的自體免疫蕁麻疹患者可考慮使用免疫調節劑甚至免疫抑制劑來進一步治療此一惱人的慢性疾病。

關鍵詞：慢性特發性蕁麻疹 (Chronic idiopathic urticaria)  
自體免疫性蕁麻疹 (Autoimmune urticaria)  
Anti-Fc  $\epsilon$  RI (抗高親合性免疫球蛋白E受器抗體)  
甲狀腺自體免疫性 (Thyroid autoimmunity)  
幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*)

## 引言

蕁麻疹 (urticaria) 英文俗稱hives 或 nettle rash，乃一多源病因之皮膚疾病。臨床上它所造

成之皮膚風疹塊 (wheal) 與皮膚接觸蕁麻科 (family Urticaceae/nettle family) 植物後所產生蜂螫般疼痛與浮腫之疹塊外觀相同，故名蕁麻疹。台灣山野林邊常見之咬人貓 (*Urtica thunbergiana*)、

咬人狗(*Laportea pterostigma*)等皆屬蕁麻疹科植物。醫界傳統上將蕁麻疹依病程長短區分為急性與慢性兩種，當蕁麻疹反覆(每日或近乎每日)發作且病程超過六週以上時則定義為慢性蕁麻疹<sup>1</sup>。醫學界對病因不明疾病之診斷常冠予特發性(idiopathic)一詞。而慢性蕁麻疹的患者中，經詳細問診或過敏原測試，排除食物、藥物過敏、接觸性過敏暨物理性刺激造成的物理性蕁麻疹(physical urticaria)後，仍有八九成以上病患無法找出引發蕁麻疹的外來因素，這些患者在過去就被診斷為慢性特發性蕁麻疹(chronic idiopathic urticaria, CIU)。但目前已有相當多的研究證實，三至五成所謂的「慢性特發性蕁麻疹」患者，血中含有對抗嗜鹼性球(basophil)或皮膚肥大細胞(dermal mast cell)表面之高親合性免疫球蛋白E受器(high affinity IgE receptor, 簡稱FcεRI)α鏈的自體抗體-anti-FcεRI antibodies<sup>2</sup>。少數(小於一成)患者則有對抗免疫球蛋白E(IgE)分子本身的自體抗體-anti-IgE antibodies<sup>3,4</sup>。這兩種自體抗體就可造成肥大細胞或嗜鹼性球的自行活化(不需過敏原的存在)，使其釋放細胞內以組織胺為主的發炎介質(mediator)，進而引發蕁麻疹反應。因此，這類患者近來已被歸類為「自體免疫性蕁麻疹」(autoimmune urticaria)<sup>5,6</sup>。再者，長期以來醫學界也發現CIU與自體免疫甲狀腺疾病有相關性，蕁麻疹患者甲狀腺自體抗體陽性的比例較一般人口為高<sup>7,8</sup>。此外，慢性蕁麻疹與感染，尤其是與肝炎病毒及幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)的關係也是一重要的課題<sup>9</sup>。故本文將討論自體免疫蕁麻疹的歷史緣由、與甲狀腺疾病及感染症的關係，最後介紹各種藥物治療。

## 自體免疫性蕁麻疹的證據及歷史緣由

蕁麻疹乃是一種wheal-and-flare反應，因皮膚肥大細胞活化後釋放其內組織胺等發炎介質，引發真皮層局部血管(微血管及小靜脈)通透性增加，而滲出血漿至周圍結締組織造成腫脹。真皮層表層的水腫稱為wheal(風疹塊)，圍繞其周圍紅色的flare(紅暈)則是神經軸突反射(axon reflex)所致。較深層的真皮層水腫則稱為血管性水腫(angioedema)。蕁麻疹與血管性水腫時常並

存，但也可單獨存在。一般單一的風疹塊應於數小時內消失，至多不超過24小時，若單一蕁麻疹病灶持續大於一天仍未消失，除某些特殊的物理性蕁麻疹外，應考慮蕁麻疹性血管炎(urticarial vasculitis)，須以皮膚切片確定診斷。蕁麻疹性血管炎本質上是一種血管炎合併蕁麻疹樣的皮膚病變，病人可能有潛在的自體免疫疾病如系統性紅斑性狼瘡(SLE)、乾燥症(Sjögren's syndrome)、冷凝球蛋白血症(cryoglobulinemia)等，故應做適當的檢查予以排除<sup>10</sup>。

我們所熟知的典型第一型/立即型過敏反應(type I/immediate-type hypersensitivity)，是藉由外來的過敏原與IgE結合後，交聯結合(cross-link)肥大細胞或嗜鹼性球細胞表面的高親合性IgE受器-FcεRI，進而活化這兩種會釋放大量組織胺等發炎介質的細胞而引起過敏反應。而CIU患者皮膚外觀與立即型過敏反應所引發的蕁麻疹非常相似，卻常常找不到過敏原，或是即使未接觸過敏原蕁麻疹也照發不誤，暗示患者體內似乎有某種內生性的因子也可活化肥大細胞與嗜鹼性球的FcεRI，進而引發細胞內一連串反應，最後釋放組織胺等介質而造成wheal-and-flare反應。

1986年，Grattan等發現將CIU患者的自體血清(autologous serum)注射回患者皮內(intra-dermal injection)也可引發wheal-and-flare反應；而此反應僅出現於蕁麻疹活性期，於緩解期則無法引發<sup>11</sup>。這種皮內注射自體血清的方法-自體血清皮膚試驗(autologous serum skin test, ASST)，如今廣泛被使用於篩檢CIU患者的血清是否有上述的內生性因子<sup>12</sup>。後續的研究發現：這些內生性因子乃是「組織胺釋放因子」(histamine releasing factors)，也就是說，將健康捐贈者的嗜鹼性球與CIU患者血清一起培養，患者血清可引發這些正常人的嗜鹼性球釋放組織胺，且這種試管內組織胺釋放現象乃免疫球蛋白G(IgG)型抗體所引發<sup>13</sup>。Hide等人於1993年發表利用人工重組的可溶性FcεRI之α鏈(recombinant soluble alpha chain of the FcεRI, sFcεRIα)可中和上述之IgG型自體抗體，從而抑制嗜鹼性球組織胺之釋放。由此證實這些造成嗜鹼性球釋放組織胺之因子乃是

藉著與高親合性 IgE 受器 (Fc $\epsilon$ RI) 結合的自體抗體-anti-Fc $\epsilon$ RI 抗體-交叉結合兩個 IgE 受器引發後續的細胞反應<sup>14</sup>。少數病人的血清則含有抗 IgE 分子的自體抗體-anti-IgE 抗體，亦即只有當嗜鹼性球表面的 IgE 受器已大量結合 IgE 後 (IgE sensitized)，患者血清的自體抗體才能交叉結合兩個 IgE 分子進而活化細胞<sup>15</sup>。

上述的嗜鹼性球組織胺釋放試驗 (basophil histamine release assay) 已成為診斷 CIU 患者血清自體抗體存在與否的標準方法，唯有此方法方能確定血清中的抗體是否具有「功能性」，亦即可導致組織胺的釋放。也有學者以皮膚肥大細胞取代嗜鹼性球進行同樣原理的測試而得到同樣結論<sup>15</sup>，唯皮膚的取得較為不易。除了這種試管內的功能性檢驗外，也有學者發展利用免疫學方法偵測血清的 anti-Fc $\epsilon$ RI 自體抗體，如西方墨點法 (Western blot) 或酵素連結免疫吸附分析法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)<sup>16,17</sup>。免疫學方法測得的抗體亦可在系統性紅斑性狼瘡 (SLE)、皮膚炎 (dermatomyositis)、尋常性天庖瘡 (pemphigus vulgaris) 及類天庖瘡 (bullous pemphigoid) 等自體免疫疾病患者體內發現<sup>17</sup>。甚至正常人體內或靜脈滴注免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 製劑中也可發現<sup>18</sup>。但這些有免疫活性的抗體在嗜鹼性球組織胺釋放試驗中卻「無功能性」(non-functional)，亦即無法刺激嗜鹼性球釋放組織胺。此外，進一步分析這些無功能性的抗體主要是 IgG2 或 IgG4 亞型，而 CIU 患者的功能性抗體則為 IgG1 或 IgG3 亞型<sup>17,19</sup>。多年來的研究發現，CIU 患者中有約 50% 至 60% 的比例 ASST 呈陽性，而嗜鹼性球組織胺釋放試驗陽性的比例約為其一半 (25% 至 40%)<sup>5</sup>，其中 35% 至 40% 為 anti-Fc $\epsilon$ RI 抗體 3，5% 至 10% 則為 anti-IgE 抗體<sup>3,15,20</sup>。雖然試管內嗜鹼性球組織胺釋放試驗為確定血清有否自體抗體的黃金標準 (gold standard)<sup>4</sup>，但因只侷限於實驗室檢查層次且未普及，臨床上仍以活體內 ASST 作為檢查自體抗體的篩檢及替代方法<sup>12</sup>，其作法如下：抽血後將血液靜置 30 分鐘於室溫下凝固，續於離心機離心取得上層之血清，將 0.05 ml 生理食鹽水 (陰性對照組)、0.05

ml 組織胺 (濃度 10  $\mu$ g/ml，陽性對照組) 及 0.05 ml 自體血清分別打入前臂屈側之皮內，30 分鐘後判讀結果，若血清引起的風疹塊直徑大於生理食鹽水造成之風疹塊 1.5 mm 以上則為陽性反應。ASST 敏感性及特異性均約為 80% 左右。

然而，以上兩種 (試管內及活體內) 檢查至多能證實 50% 患者體內有自體抗體，其餘檢查不出抗體的 50% 患者，學者認為大部分也都有自體抗體，只是目前的檢驗敏感度不夠 (為了特異性而犧牲敏感性) 而無法測得<sup>6</sup>。也有研究顯示某些患者血清內有所謂的肥大細胞特異的組織胺釋放因子 (mast cell-specific histamine releasing factor)，於組織胺釋放試驗中，僅能活肥大細胞的反應，對嗜鹼性球則無作用<sup>21</sup>。甚至有一些證據顯示可能是嗜鹼性球或皮膚肥大細胞內訊號傳導的異常或缺陷導致自發性的蕁麻疹<sup>2</sup>。值得注意的是，有研究指出，ASST 陽性的患者比起陰性的患者，蕁麻疹較為嚴重且病程較久<sup>22,23</sup>。

至於可檢測出功能性自體抗體-anti-Fc $\epsilon$ RI 或 anti-IgE 存在的慢性特發性蕁麻疹，是否可被歸類為自體免疫疾病呢？於 1993 年，Rose 及 Bona<sup>24</sup> 重新定義了人類某一疾病可否被歸類為自體免疫疾病的準則，包括：(1) 將致病的抗體或 T 細胞移轉至健康受試者而引發疾病的直接證據；(2) 在實驗動物身上重現此自體免疫疾病的間接證據；(3) 來自臨床線索的間接證據。而支持 CIU 為自體免疫疾病的論點包括：(1) 將 CIU 患者的血清以前述 ASST 方式打入健康受試者皮膚，亦可重現 wheal-and-flare 反應<sup>25</sup>；(2) 有研究顯示這些功能性自體抗體於血液中的濃度與 CIU 的疾病活性呈正相關<sup>26</sup>；(3) 移除或抑制患者體內這些抗體後，CIU 可緩解<sup>26,27</sup>。然而，要將一疾病視為自體免疫疾病最理想的方式是能建立一動物模式<sup>24</sup>，但此模式尚未在 CIU 上實現。另一支持 CIU 為自體免疫疾病則來自人類白血球抗原 (HLA) 的研究：HLA 亞型 DRB1\*04 (DR4) 以及 DQB1\*0302 (DQ8) 與 CIU 有強烈相關性<sup>28</sup>；而以下將討論之 CIU 與自體免疫甲狀腺疾病的關係亦為 CIU 具備自體免疫特質的間接證據。

## 慢性特發性蕁麻疹與自體免疫甲狀腺疾病之關係

慢性特發性蕁麻疹患者具有自體免疫體質是來自長久以來的觀察：CIU 患者出現抗甲狀腺抗體 (antithyroid antibodies, ATAs) 的比例高於一般大眾<sup>7,8</sup>。所謂的抗甲狀腺抗體主要包括 anti-thyroglobulin (anti-TG) 及 anti-thyroperoxidase/microsomal (anti-TPO) 兩種抗體。Leznoff 等於 1983 年報告慢性蕁麻疹患者中有 microsomal 抗體的比例為 12%，而對照組只有 5.6%<sup>29</sup>。Turktas 報告罹患慢性蕁麻疹或血管性水腫的病人中，11.7% 有 anti-TG 抗體，9.57% 有 microsomal 抗體，而對照組只有 3.7% 有甲狀腺抗體，甲狀腺抗體與慢性蕁麻疹的關係是有統計學上明顯的差異<sup>30</sup>。Gaig 等報告 CIU 患者 14.7% 有抗甲狀腺抗體<sup>31</sup>，Zauli 等報告 122 位 CIU 患者中，35 位 (29%) 有 anti-TG、anti-TPO 或 anti-TSH receptor 抗體，其中 14 位臨床上有甲狀腺疾病或甲狀腺促進激素 (TSH) 值異常而需要治療<sup>32</sup>。Asero 等報告 257 位慢性蕁麻疹患者中 66 位 (26%) 有抗甲狀腺抗體，其中的 46 位甲狀腺功能正常，16 位甲狀腺功能低下，其餘 4 位則有甲狀腺功能亢進<sup>33</sup>。Verneuil 等比較了 45 位慢性蕁麻疹患者與 30 位正常對照組出現抗甲狀腺抗體的比例：前者 26.7%，而後者僅 3.3%，兩組有明顯統計學上差異；且所有抗甲狀腺抗體陽性的受試者之甲狀腺荷爾蒙濃度皆位於正常範圍<sup>34</sup>。Toubi 等則追蹤 139 位慢性蕁麻疹患者，其中 17 位 (12%) 患者 (對照組則無人) 有抗甲狀腺抗體 ( $p=0.004$ )<sup>35</sup>。這些結果顯示，慢性蕁麻疹患者 12% 至 29% 有抗甲狀腺抗體，遠高於一般民眾 (1% 至 10%)，所以評估慢性蕁麻疹患者時需要列入抗甲狀腺抗體的檢查<sup>8</sup>。

也有學者比較慢性蕁麻疹患者疾病特徵與抗甲狀腺抗體的存在是否有關。Verneuil 等的研究發現有抗甲狀腺抗體的患者與無抗體的患者疾病嚴重度 (包括發作頻率、是否造成黏膜的血管性水腫及組織胺釋放試驗) 相當<sup>34</sup>。Kandeel 等則比較 CIU 患者的皮膚切片發現：合併橋本氏甲狀腺炎 (Hashimoto thyroiditis) 患者與無橋本氏甲狀

腺炎患者兩組於光學顯微鏡下或免疫組織化學上無法區別<sup>36</sup>。Toubi 等追蹤慢性蕁麻疹患者五年發現：第 24 個月時，70% 有抗甲狀腺抗體的患者與 50% 無抗體的患者仍罹患蕁麻疹；但五年後，52% 抗甲狀腺抗體陽性的患者與 16% 抗體陰性的患者仍罹患蕁麻疹，兩者有顯著差異<sup>35</sup>。

另一方面，甲狀腺疾病的患者發生慢性蕁麻疹的比例又如何？50 至 70 年代有零星甲狀腺機能亢進的案例被報告罹患慢性蕁麻疹；而 80 年代也有甲狀腺機能低下患者罹患慢性蕁麻疹的報告<sup>7</sup>。Lanigan 等觀察 A 組：50 位有甲狀腺疾病且有抗甲狀腺抗體、B 組：50 位有甲狀腺疾病但無抗甲狀腺抗體、C 組：50 位無甲狀腺疾病的正常人等三組病患，發現 A 組 28% 有慢性蕁麻疹的病史，而 B、C 兩組則僅各有 4%、6% 曾罹患慢性蕁麻疹，A 組與 B、C 兩組間有顯著差異，故作者認為慢性蕁麻疹與甲狀腺的自體免疫性 (thyroid autoimmunity) 高度相關<sup>37</sup>。

至於抗甲狀腺抗體與 anti-Fc $\epsilon$ RI 抗體 (以嗜鹼性球組織胺釋放試驗或 ASST 評定) 是否相關則有不一致的報告。Kikuchi 等利用嗜鹼性球組織胺釋放試驗及抗甲狀腺抗體兩項檢查區分 282 位慢性蕁麻疹患者，發現組織胺釋放試驗陽性的患者含抗甲狀腺抗體的比例為 27.7%，組織胺釋放試驗陰性的患者含抗甲狀腺抗體的比例則僅有 10.9% ( $p<0.001$ )，抗甲狀腺抗體存在與否似乎可以預估病人是否有 anti-Fc $\epsilon$ RI 抗體<sup>38</sup>。但 Fusari 等檢查 82 位慢性蕁麻疹患者，有抗甲狀腺抗體的患者出現陽性 ASST 的比例為 62%，而沒有抗甲狀腺抗體的患者出現陽性 ASST 的比例為 39% ( $p>0.05$  ns)。一年後，28 位原來 ASST 陽性的患者的蕁麻疹雖已緩解，但仍有一半 (14 位) ASST 呈陽性，其中有抗甲狀腺抗體的 15 位患者中有 13 位 ASST 仍呈陽性 (86.7%)，其餘無抗甲狀腺抗體的 13 位中則僅有 1 位 (8%) ASST 仍呈陽性 ( $p<0.001$ )<sup>39</sup>。

總之，慢性蕁麻疹與甲狀腺的自體免疫性有高度相關，而部分病人抗甲狀腺抗體的存在與抗 IgE 受體抗體相關，但抗甲狀腺抗體並非造成蕁麻疹的直接因子，兩種抗體的存在只是一種平行的自體免疫現象<sup>7,8</sup>。此外，雖然有學者成功地用

甲狀腺素 (thyroxine) 治療帶有抗甲狀腺抗體但甲狀腺功能正常 (euthyroid) 的慢性蕁麻疹患者<sup>40,41</sup>，但不能忽視的是：有約 47% 的患者蕁麻疹終究會自行緩解<sup>42</sup>，且大部分的研究顯示抗甲狀腺抗體濃度的高低與臨床上蕁麻疹的改善無關，故目前仍不建議例行以甲狀腺素治療抗甲狀腺抗體陽性的慢性蕁麻疹患者<sup>8</sup>。

## 慢性特發性蕁麻疹與感染的關係

急性 A 型及 B 型肝炎於前黃疸期 (pre-icteric phase) 會有急性蕁麻疹的表現<sup>43,44</sup>。A 型肝炎病毒因為僅造成急性或亞急性的感染，故與慢性蕁麻疹的發生無關。而 B 型肝炎病毒與慢性蕁麻疹目前則仍無足夠的證據支持兩者之相關性。在美國波士頓的一項調查：85 位慢性蕁麻疹患者中有 17.6% 有 B 型肝炎病毒血清學陽性的證據，而一般群眾陽性盛行率僅 5%，但因無適當的對照組，故此研究結果的意義需謹慎解釋<sup>45</sup>。而另一法國的研究顯示 9% 慢性蕁麻疹患者的 B 型肝炎病毒血清學呈陽性，與同地區捐血者的盛行率並無差別<sup>46</sup>。

C 型肝炎病毒雖也會於前黃疸期 (pre-icteric phase) 出現急性蕁麻疹，但屬罕見<sup>47</sup>。有病例報告提到一位罹患慢性蕁麻疹五年的患者被檢查出有活動性的 C 型肝炎感染<sup>48</sup>。日本一研究調查 21 位急性蕁麻疹與 58 位慢性蕁麻疹患者<sup>49</sup>，24% 患者抗 C 型肝炎病毒抗體 (anti-HCV) 呈陽性，22% C 型肝炎病毒 RNA 呈陽性，而 1692 位健康的捐血者帶有抗 C 型肝炎病毒抗體的比例僅 1.1%。但隨後於英國、義大利及法國等地的研究卻無法證實蕁麻疹與 C 型肝炎的相關性，C 型肝炎病毒抗體盛行率為 0 至 2%，與一般大眾相當<sup>50-54</sup>。

慢性蕁麻疹與幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 的關係一直以來也是個重要的議題。目前普遍認為慢性蕁麻疹患者的帶菌盛行率與一般大眾的帶菌率相當，唯蕁麻疹患者可能對幽門螺旋桿菌之免疫反應與一般人不同，患者因體內某些蛋白質與細菌表面分子結構相仿 (molecular mimicry) 而發展出自體免疫性<sup>9</sup>。至於根除幽門螺旋桿菌是否可改善蕁麻疹的症狀則有不同的研

究結論。Wedi 等報告帶菌的慢性蕁麻疹患者接受抗生素治療後，91% 症狀可改善或完全消失，而未治療的患者僅有 50% 蕁麻疹可自發性的改善或緩解<sup>55</sup>。Di Campli 等也報告帶菌的蕁麻疹患者以 amoxicillin、clarithromycin、lansoprazole 三合一根除療法治療成功後，88% 患者可達到蕁麻疹症狀完全或部分的改善；相對的，所有未帶菌患者的蕁麻疹症狀則維持不變<sup>56</sup>。相反地，Schnyder 等發表雙盲安慰劑對照交叉研究 (double-blind placebo-controlled crossover study)，46 位慢性蕁麻疹患者有 12 位帶菌，以 amoxicillin 及 lansoprazole 兩種藥物治療後，僅 3 位達到根除的效果，且僅 1 位蕁麻疹緩解<sup>57</sup>。Erel 等報告 39 位蕁麻疹患者有 29 位帶菌，但即使根除了細菌，蕁麻疹症狀並無改善<sup>58</sup>。所以後兩篇研究認為幽門螺旋桿菌與慢性蕁麻疹無關。2003 年 Federman 發表一篇系統性的文獻回顧，整合了 10 篇的研究結果發現，幽門螺旋桿菌被根除後 30.9% 患者的蕁麻疹可緩解，未根除者有 21.7% 症狀可緩解，而未帶菌者的緩解率則僅有 13.5%。根除幽門螺旋桿菌的勝算比 (oddsratio) 達 2.9 (95% 信賴區間 1.4-6.8；P=.005)。且作者建議排除其他造成蕁麻疹的原因後，應測試病人是否有幽門螺旋桿菌，如果是帶菌則須以抗生素適當的治療，治療後更應證實是否已成功根除<sup>59</sup>。

## 慢性特發性/自體免疫性蕁麻疹之治療

### 一、抗組織胺

不論病人是否帶有自體抗體，H1 抗組織胺/H1 受器拮抗劑 (H1 antihistamine/histamine H1 receptor antagonist) 都應當做治療蕁麻疹的第一線藥物<sup>60</sup>。一般建議先投予新一代的低鎮靜性抗組織胺控制日間的症狀：如 acrivastine (Semprex)、cetirizine (Zyrtec)、desloratidine (Clarinox)、fexofenadine (Allegra)、levocetirizine (Xyzal)、loratadine (Clarityne)、mizolastine 等藥物。有許多患者的夜間搔癢症狀較嚴重，此時考慮於夜間加上具鎮靜性的傳統抗組織胺：如 chlorpheniramine、diphenhydramine (Benadryl)、hydroxyzine (Vistaril) 等。若症狀仍無法完全改善，有專家認為可將低鎮靜性抗組織胺劑量增加至高於

廠商建議劑量之較高劑量(如 Allegra 可加量至每日 240 mg)，對蕁麻疹的控制效果較佳且不會出現鎮靜的副作用<sup>60</sup>。至於 H2 抗組織胺的療效仍有爭議，有研究顯示皮膚的 H2 受器雖與搔癢或紅暈 (flare) 的形成無關，但可影響血管的擴張及通透性，故於 H1 抗組織胺外合併 H2 抗組織胺有其理論基礎<sup>61</sup>。但也有研究指出 H1 加上 H2 抗組織胺的療效是來自於 H2 抗組織胺影響了 H1 抗組織胺的代謝，使 H1 抗組織胺濃度上升所導致的效果。所以當 H1 抗組織胺效果不佳時，可以考慮合併 H2 抗組織胺<sup>60</sup>。Doxepin (Sinequan) 則是一三環抗憂鬱劑，但有很強的 H1 及 H2 抗組織胺效果，因本身也有鎮靜性，故可用來取代夜間的傳統抗組織胺<sup>60</sup>。

## 二、白三烯類阻斷劑

白三烯類受器阻斷劑 (leukotriene receptor antagonist) 於氣喘的治療有其功效，但在蕁麻疹療效的研究上目前尚無一致的結果。目前有 montelukast 及 zafirlukast 兩種藥物。在一針對 30 位難以控制的 CIU 患者的單盲安慰劑對照交叉研究 (single blind placebo-controlled crossover study) 中顯示，montelukast 合併 cetirizine 比 cetirizine 單方更為有效，且可減少 cetirizine 的使用頻率<sup>62</sup>。但另一雙盲安慰劑對照研究比較 desloratadine 單方、montelukast 單方、desloratadine 合併 montelukast 及安慰劑共四組病人的反應，發現 desloratadine 非常有效，但合併 montelukast 並無增加更多的效果<sup>63</sup>。關於 zafirlukast：在一雙盲安慰劑對照研究中比較 cetirizine 合併 zafirlukast 或合併安慰劑，發現加上 zafirlukast 僅對 ASST 陽性的病人有好處，ASST 陰性的病人並未從 zafirlukast 得到更多的效果<sup>64</sup>。另一雙盲安慰劑對照交叉研究比較 zafirlukast 與安慰劑，發現 zafirlukast 並無明顯效果<sup>65</sup>。由以上結果可知，白三烯類阻斷劑也許對某些患者有好處，與 H2 抗組織胺的角色類似：當 H1 抗組織胺效果不佳時，可以考慮合併白三烯類阻斷劑。

## 三、類固醇

於急性蕁麻疹，短期的類固醇治療可以縮短病程，而在慢性蕁麻疹，當患者症狀嚴重而影響到社交活動時，短期使用後迅速減量是一選擇。

例如可使用每日 30 毫克的 prednisolone 五天後，於五日內減量至停用<sup>66</sup>。也有專家認為謹慎地長期使用隔日低劑量的類固醇於某些患者可得到明顯效果<sup>66</sup>。

## 四、免疫調節療法

當上述治療皆無效時，可以考慮以 cyclosporin (環孢靈) 治療。在一針對 30 位對抗組織胺無效且 ASST 陽性患者的雙盲安慰劑對照研究顯示，20 位接受 cyclosporin 治療四週的患者中有 19 位有療效，患者的試管內組織胺釋放活性可明顯降低，甚至重複 ASST 時發現患者對治療後的自體血清反應下降了，且有 5 位患者追蹤至 20 週時仍未復發<sup>67</sup>。另一無對照組的研究發現，不論患者是否有自體抗體的證據，cyclosporin 皆有效果<sup>68</sup>。Cyclosporin 的劑量為 2.5~5 mg/kg/day，建議使用三至四個月，治療期間應監測病人的腎臟功能及血壓。Greaves 的經驗顯示，停藥後，三分之一患者可維持緩解，三分之一雖會復發但可輕易以抗組織胺控制，其餘三分之一則需要重新使用 cyclosporin 治療<sup>6</sup>。若 cyclosporin 仍無效時，可考慮 tacrolimus、methotrexate、hydroxychloroquine 等免疫調節藥物<sup>69-71</sup>，甚至可用靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 或血漿分離術 (plasmapheresis)<sup>26,27</sup> 等方式移除體內的自體抗體而得到良好的效果。

## 結論

慢性蕁麻疹患者經常蒙受生活上重大的困擾，四處求醫，盲目禁食多種食物而無確實療效。Anti-FcεRI 及 anti-IgE 自體抗體的發現，讓臨床醫師對這種原本像謎一般卻又令人困擾的疾病的認識有一突破，簡易的自體血清皮膚試驗也可讓部分患者對這類原因不明的疾病獲得一合理的解釋。抗甲狀腺抗體的檢測可幫助臨床醫師對慢性蕁麻疹的自體免疫特性有更大的把握，而根除幽門螺旋桿菌也提供了抗組織胺治療之外的另一個選擇。對症狀難以控制的患者，應考慮給予免疫調節藥物。最近嗜鹼性球細胞表面活化標記的測定為「嗜鹼性球組織胺釋放試驗」外提供另一種方式來測量患者之自體免疫現象<sup>72</sup>，值得進

一步研究；而細胞內訊號傳導的研究也可能讓我們對自體免疫蕁麻疹的機轉有更多了解，並可能提供未來免疫治療新的治療標靶<sup>73</sup>。

## 參考文獻

- Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, et al. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001; 6: 123-7.
- Sheikh J. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 403-7.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465-74.
- Greaves M. Autoimmune urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 171-83.
- Grattan C. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 163-82.
- Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006; 154: 813-9.
- Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 408-12.
- Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30: 31-7.
- Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 387-96.
- Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645-57.
- Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114: 583-90.
- Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 446-52.
- Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 695-704.
- Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-604.
- Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1001-6.
- Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 461-5.
- Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101: 243-51.
- Horn MP, Gerster T, Ochensberger B, et al. Human anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies isolated from healthy donors cross-react with tetanus toxoid. *Eur J Immunol* 1999; 29: 1139-48.
- Soundararajan S, Kikuchi Y, Joseph K, Kaplan AP. Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 815-21.
- Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. Classification of anti-FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 492-9.
- Asero R, Lorini M, Chong SU, Zuberbier T, Tedeschi A. Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1111-4.
- Caproni M, Volpi W, Giomi B, et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 288-90.
- Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59: 869-73.
- Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993; 14: 426-30.
- Grattan CEH, Francis DM. Autoimmune urticaria. *Adv Dermatol* 1999; 15: 311-40.
- Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-80.
- O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101-6.
- O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 853-8.
- Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119: 636-40.
- Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 187-90.
- Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 342-5.
- Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 93-5.
- Asero R, Lorini M, Tedeschi A. Association of chronic urticaria with thyroid autoimmunity and Raynaud phenomenon with anticomplement antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1129-30.

34. Vemeuil L, Leconte C, Ballet JJ, et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004; 208: 98-103.
35. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59: 869-73.
36. Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus JL Jr. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol* 2001; 21: 335-47.
37. Lanigan SW, Short P, Moul P. The association of chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12: 335-8.
38. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 218.
39. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005; 60: 256-8.
40. Rumbly JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 901-5.
41. Aversano M, Caiazza P, Iorio G, Ponticello L, Lagana B, Lecce F. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy* 2005; 60: 489-93.
42. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 387-91.
43. Cribier B. Urticaria and hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30: 25-9.
44. Scully LJ, Ryan AE. Urticaria and acute hepatitis A virus infection. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 277-8.
45. Vaida GA, Goldman MA, Bloch KJ. Testing for hepatitis B virus in patients with chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 193-8.
46. Doutre MS, Beylot C, Beylot J, Bioulac P. Virus B markers in patients with chronic urticaria. 100 cases. *Presse Med* 1987; 16: 1009-10.
47. Reichel M, Mauro TM. Urticaria and hepatitis C. *Lancet* 1990; 336: 822-3.
48. Raychaudhuri SP, Kaplan M. Chronic urticaria and hepatitis C. *Int J Dermatol* 1995; 34: 823-4.
49. Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, Okamoto H. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 195-8.
50. Smith R, Caul EO. Urticaria and hepatitis C. *Br J Dermatol* 1997; 136: 980.
51. Zauli D, Deleonardi G, Borlotti R, et al. Chronic urticaria. *Arch Dermatol* 2001; 137: 504-5.
52. Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, et al. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: a case-control study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1335-9.
53. Llanos F, Raison-Peyron N, Meunier L, et al. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 646.
54. Doutre MS, Beylot BM, Beylot C. Urticaria and hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 1997; 138: 194-5.
55. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 288-94.
56. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1226-9.
57. Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 60-3.
58. Erel F, Sener O, Erdil A, et al. Impact of *Helicobacter pylori* and *Giardia lamblia* infections on chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 94-7.
59. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 861-4.
60. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; 64: 2515-36.
61. Robertson L, Greaves MW. Responses of human skin blood vessels to synthetic histamine analogues. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 319-22.
62. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 484-8.
63. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 619-25.
64. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 134-40.
65. Reimers A, Pichler C, Helbling A, Pichler WJ, Yawalkar N. Zafirlukast has no beneficial effects in the treatment of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1763-8.
66. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346: 175-9.
67. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic "idiopathic" urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.
68. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312-6.
69. Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 145-8.



70. Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW, et al. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2001; 145: 340-3.
71. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, et al. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004; 34: 182-6.
72. Vasagar K, Vonakis BM, Gober LM, Viksman A, Gibbons SP Jr, Saini SS. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 770-6.
73. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr, et al. Basophil FcεRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 441-8.

## Chronic Idiopathic Urticaria

Chia-Tse Weng, Yi-Hsing Chen<sup>1</sup>, and Ming-Fei Liu

*Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Medicine,  
National Cheng-Kung University Hospital, Tainan, Taiwan;*

*<sup>1</sup> Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Medicine,  
Taichung Veterans General Hospital, Taiwan*

Chronic idiopathic urticaria is recurrent itchy wheals with daily or almost daily occurrence for at least 6 weeks, without obvious cause. Eighty to 90% of these patients have no specific external cause for their disease, which is therefore labeled "idiopathic" before. It is now recognized that as many as 30-50% of patients show evidence of autoantibodies directed against either the high-affinity IgE receptor or, less frequently, against IgE. The term "autoimmune urticaria" is used increasingly nowadays to reflect advances in knowledge about these functional autoantibodies that activate mast cells and basophils. Autologous serum skin test is a useful in vivo screening test for autoimmune urticaria, with both sensitivity and specificity about 80%. It is generally accepted that thyroid autoimmunity is more prevalent in patients with chronic urticaria. However, antithyroid antibodies are not a direct causative agent in chronic urticaria. It appears more likely that antithyroid antibodies and anti-IgE receptor antibodies are associated, but just parallel, autoimmune events. The role of infections in chronic urticaria remains intriguing but unresolved. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in chronic urticaria is similar to that found in the general population. However, patients with chronic urticaria may differ in their immune response to infections or may develop infection-induced autoreactivity/ autoimmunity. Remission or improvement of chronic urticaria after *H. pylori* eradication was shown in some studies. Non-sedating histamine receptor antagonists should be used as first-line agents in the treatment of these patients; however, identification of patients with autoimmune urticaria is of increasing importance because of immunotherapy. Cyclosporin, intravenous immunoglobulin or plasmapheresis has been reported to be successful in severely affected refractory patients. ( *J Intern Med Taiwan* 2008; 19: 27- 35 )