

出國報告（出國類別：參加國際研討會）

勞工安全衛生研究所科發基金

「職業安全衛生科技研發成果科技交流計畫」派員出國參加

第 28 屆歐洲過敏學術 及臨床免疫研討會出國報告

服務機關：行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所

姓名職稱：熊映美研究員

派赴國家：波蘭共和國

出國期間：98/6/5~98/6/12

報告日期：98/10

摘要

本次派任熊映美研究員出國之目的為參加第 28 屆歐洲過敏學術及臨床免疫研討會(XXVIII European Academy Allergy and Clinical Immunology, 28th 2009EAACI) 並發表兩篇研究論文。口頭發表題目為：「電焊作業金屬奈米煙塵暴露勞工過敏狀況與細胞毒性研究」。壁報發表題目為「二異氰酸甲苯刺激細胞鈣離子濃度上升及細胞激素分泌及基因表現」。

本屆 EAACI 的主辦國為波蘭，以” Allergy and Asthma without Frontiers” 作為本屆的標語。透過這個標語不只是強調該組織的國際性，同時說明針對治療過敏病人而必須採用跨科學領域處理方式的特質。大會期望透過全方位的過敏治療及預防策略，建構讓全世界的人都能自由的呼吸，無懼於過敏疾病的生活。

該會揭曉目前全世界最新有關氣喘過敏統計資料：罹患氣喘過敏人數約佔全世界人口的 30%，鑑定為職業過敏約佔 5%。會議中並有約 1,570 篇有關兒童醫學、皮膚病學、氣喘、鼻炎、藥物與食品過敏、基礎免疫以及臨床免疫等各領域的最新發展論文發表。

熊研究員出席該研討會學習心得可分為以下類別：藥物(化學物)過敏、過敏相關新的 T 細胞族群、過敏與代謝物、職業過敏、MAST cell 在免疫的角色皮膚接觸性過敏的機轉及診斷等最新知識。

參考訪視習得新知建議：(1)職業性過敏氣喘疾病預防宜從鼻炎症狀做起點，以延緩改善氣喘的發生。(2) 評估國內過敏性關節炎與工作之相關性，以提供勞工職業病賠償和工作調整等措施參考。(3) 預防職業過敏宜在工作時採全身保護，手套宜採不滲透性；多攝取高纖蔬果，做好體內環保。以避免因皮膚及黏膜系統吸收危害物質而誘發職業性過敏疾病。

目 錄

摘 要	i
目 錄	ii
目 的	1
過 程	2
心得及建議	19

目 的

參加第 28 屆歐洲過敏學術及臨床免疫研討會(XXVIII European Academy Allergy and Clinical Immunology) 於大會「化學與職業過敏演講會」中發表「電焊作業金屬奈米煙煙暴露勞工過敏症狀與細胞毒性研究」論文，並蒐集過敏鑑定及預防治療最新發展趨勢資訊，提供職業安全衛生與健康促進等研究與職業病預防實務參考。

過 程

98/6/5

1. 台北-桃園機場出發，經香港及蘇黎士轉機，抵達波蘭共和國首都華沙。
2. 準備研討會發表事宜

98/6/6

1. 至華沙都市中心的科學文化宮，到研討會櫃檯報到，領取會議資料
2. 出席開幕式、特別演講會及大會晚會。

98/6/7

1. 上午於「化學與職業過敏演講會」研討會中口頭英文發表，接受與會者與會議主席詢問並回答問題。
2. 下午壁報論文 2 分鐘英文說明發表，接受評審委員提出問題並回答問題。

98/6/7 ~ 98/6/9

出席總合研討會及各科研會議學習。

98/6/10

出席研討會與下午閉幕式。

98/6/11 ~ 98/6/12

返程

一、 主辦國現況概述

1. 主辦國為波蘭共和國(Republic of Poland)，簡稱波蘭，在 2004 年加入歐盟，經濟正處於起飛階段，為現今少數在經濟海嘯中維持經濟正成長率的國家。該國地理位置介於德國與俄國之間的平原，地勢難於防守(圖 1)，故歷史上歷經了三次德俄瓜分事件。土壤貧瘠，河流稀少，農耕發展不易。但歷史名人輩出，包括：哥白尼、蕭邦、居禮夫人、前任教宗若望·保祿二世等。
2. 波蘭的歷史充滿了悲情，他們自述為抱怨者(complainer)，歷史上不斷有強鄰入主波蘭為王，殘虐波蘭人民。十八世紀後期，波蘭的領土遭到德(普魯士)俄與奧地利三

國瓜分；到了二次大戰，約有 600 萬波蘭軍人和平民在這場戰爭中喪生，為死傷最慘重的國家之一，當時納粹為屠殺猶太人，出現了令舉世震驚的集中營。戰後波蘭成為共產國家，人民失去了自由開創的生活空間。首都華沙舊城仍遺留二次世界大戰遺痕(圖 2)。

3. 波蘭於 1990 年通過政黨法草案，推翻了共產專制政權，成為民主國家，現位總統為萊赫·亞歷山大·卡欽斯基 (Lech Aleksander Kaczyński)。全國致力於新建設及古蹟復建。波蘭已從戰後的殘破重生，自稱為浴火鳳凰(renewal from Ashes)；同時努力追討強鄰奪走的文物，恢復其歷史、文化的富饒及多樣性。

4. 建國 700 年，華沙已自戰火中重獲新生，成為歐洲最具吸引力的城市之一。華沙的皇宮從廢墟重建，已成為觀光重地，大會亦安排了會員參訪一些難見的地區可使與會者品嚐波蘭的傳統和文化。



圖 1 波蘭共和國首都華沙機場附近郊區空中鳥瞰圖



圖 2 波蘭共和國首都華沙舊城區的 2 次世界大戰遺留的彈痕

二、 研討會大會概況

1. 主辦單位

第 28 屆歐洲過敏學術及臨床免疫研討會(XXVIII European Academy Allergy and Clinical Immunology, EAACI 2009)主辦地主學會為波蘭過敏學會(Polish Society of Allergology)。主辦國波蘭非常重視這次國際學術會談，現任總統親自出席致詞並擔任大會的贊助者(圖 3)。大會主席 Marek L. Kowalski 博士，為區域組織委員會(Local Organizing Committee)的主委。歐洲過敏學術及臨床免疫學會(EAACI Society)本屆主席為 Roy Gerth van Wijk 博士(圖 4)。主席致詞中說明波蘭正位於東西歐的交會點，他們需要向外伸展，打開歐境邊界，吸引新朋友、新國家。



圖3 波蘭共和現任國總統 Lech Aleksander Kaczyński 為 XXVIII EAACI2009 大會開幕式重要貴賓。圖示為總統致詞後嘉勉大會貢獻者。



圖4 第28屆EAACI大會的兩位靈魂人物，大會主席與學會主席。左：歐洲過敏學術及臨床免疫學會本屆主席 Roy Gerth van Wijk 於開幕式致詞；右：大會主席 Marek L.

Kowalski 於全體會議中演講英姿。

2. 會議內容

歐洲過敏學術及臨床免疫學會(European Academy Allergy and Clinical Immunology Society)國家級會員共 42 國，此次參與人數超過 10,000 人，除歐洲國家外其他各洲國家也有相當人數出席。XXVIII EAACI2009 大會報名結束時超過 6,100 名出席學者，總出席人數超過萬人，為 EAACI 開辦以來最盛大的一次。研討會內容豐富，包含了分別舉行的七個全體會議 (plenary sessions)，以及 80 多個科研專題討論會 (scientific symposia,)，以及研究生課程(Postgraduate Courses)，臨床課程(Clinical Courses)等學習課程；更有結識專家(Meet the Experts) 和專業正方與反方會議(Pro & Con sessions)等內容及設計均新穎的會議。大會期間，整個地區的過敏及有關領域的臨床科學，提供約 300 場論文發表場次，發表論文共 **1,570 篇**。超過 40 家公司在大會展出最新有關臨床過敏的產品。

3. 會場地點

本次會議舉辦的地點為座落於華沙巡遊廣場 1 的文化科學宮(Palace of Culture and Science, PKiN, Defilad Square 1, Warsaw)。大會舉辦地點為華沙車站附近的文化宮 (Palace of Culture and Science, PKiN)，建築雄偉，樓高 22 層，為華沙最高建築物 (圖 5)，該建築為共黨執政時期蘇俄贈送給波蘭的，與蘇俄國內另外六座相仿。

開幕會場與全體會議會場在恍如宮殿的歌劇演奏廳舉行 (圖 6) 科研專題討論會以及學習課程在古典氣息的廂房舉行；壁報論文由於數量過多，安排在兩個樓層各的迴廊展出。

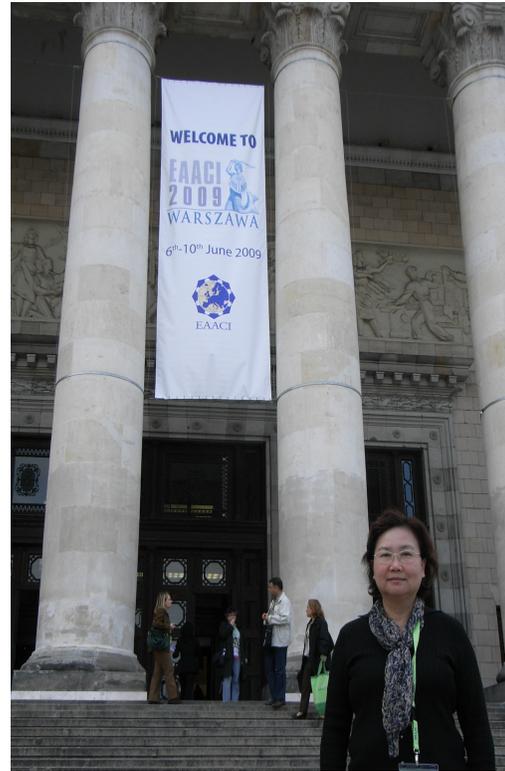


圖 4 XXVIII EAACI2009 大會地點為華沙車站附近的科學文化宮 (Palace of Culture and Science, PKiN)，為華沙最高建築物。左：科學文化宮外觀，右：報告人熊映美博士於大會會場入口。

4. 大會主旨

會議舉辦時共有 1600 篇文章發表，這次研討會的標語為“過敏及氣喘新領域界”(Allergy and Asthma without Frontiers)。透過全方位的過敏治療及預防策略，建構讓全世界的人都能自由的呼吸，無懼於過敏疾病的生活。藉由這個標語不單只是強調該組織的國際性，同時說明要完整的治療過敏病人，必須採用跨科學領域的醫療方式。主辦單位舉行內容豐富的議程與節目，會議中揭示小兒醫學、皮膚病學、氣喘、鼻炎、藥物與食品過敏、基礎免疫以及臨床免疫等各領域的最新發展。



圖 5 開幕式與全體會議在演奏廳舉行。上：開幕場景；下：研討會舉行觀眾席場景實況。

三、 研討會發表情形

1. 本所發表內容

由於造成過敏的職業因素已逐年加重，今年 EAACI 將「化學與職業過敏」主題納為科技會議專題。本所派熊員前往參加大會，發表論文共兩篇，口頭發表本所電焊金屬奈米微粒健康危害流行病學調查研究結果論文。論文題目為：「電焊作業金屬奈米煙塵暴露勞

工過敏狀況與細胞毒性研究」(A study about the allergic status and toxicological survey of welding workers exposed to metal fume containing nanoparticles)。壁報論文發表二異氰酸甲苯對氣喘過敏的立即性刺激機轉的研究結果。壁報論文題目為「二異氰酸甲苯刺激細胞鈣離子濃度上升及細胞激素分泌及基因表現」(Toluene Diisocyanate elevates cytosolic calcium concentration, mediator secretion and cytokine expression in airway cell lines and peripheral WBC) 英文摘要如附錄。中文簡譯其內容如後。

(1) 「電焊作業金屬奈米煙霧暴露勞工過敏狀況與細胞毒性研究」內容簡敘：

電焊煙霧包含各種有害的重金屬，其奈米特性最近已被證實。其中，六價鉻(VI)和可溶性鎳被認為有淋巴毒性和人類致癌，鎳造成的帕金森氏症。本研究結果由 PCR 和 ELISA 分析過敏或發炎之基因表現及作用蛋白質。

由工作環境暴露金屬奈米粒子工人取得血液標本。統計結果發現暴露組和對照組在一些過敏相關的細胞激素及基因表現有顯著差異($P < 0.05$)。顯著性差異還表現在 T 淋巴細胞的百分比和輔助性 T 細胞。與此同時，由暴露造成的平均白血細胞內質網釋放鈣信號的也較小。這代表暴露勞工處於過敏狀態。此外，從健康檢查結果，心血管、肺功能異常是主要的工作相關健康風險。

我們建議這些項目可以評估作為電焊奈米煙霧影響健康的生物標誌物，並適用於防止或減少暴露金屬煙霧粒子潛在的職業危害造成的危害。

(2) 「二異氰酸甲苯刺激細胞鈣離子濃度上升及細胞激素分泌及基因表現」內容簡敘：

職業暴露二異氰酸甲苯(Toluene diisocyanate, TDI)可能引起氣喘。在氣喘患者，過敏症狀相關聯的增加胞漿鈣濃度和細胞免疫反應。TDI 的主要通過呼吸道進入人體，影響許多類型的細胞。本文研究目的是探討 TDI 對人類氣道細胞系和白血球游離鈣離子濃度和細胞分泌過敏激素以及基因表現。

研究結果顯示 TDI 可引發上述各種細胞質內的鈣濃度上升，無論是在鈣存在和外鈣

的缺乏都得到同樣結果。依研究結果估計，異氰胺鹽類可能導致內質網儲存鈣減少。TDI 可刺激細胞內鈣上升的特性，與氣喘病人有較高的胞漿鈣濃度一致。也觀察到短期暴露誘發白血球細胞激素 IL-4、IL-6 及 TNF- α 分泌量增加，及長期間細胞激素基因表現的增高。研究結果支持了過敏反應 TDI 的同時涉及刺激和免疫機制的細胞反應模式。

2. 發表情形及評審委員評論意見

熊員受邀請在大會「化學與職業過敏演講會」中口頭發表情形與壁報發表如圖 6。與會同時蒐集最新發展趨勢資訊，提供本所職業安全衛生與健康促進等研究與職業病預防實務參考。

經由本次出席，得知我國職業環境過敏的學術水準與國際研究趨勢可以接軌，出席化學與職業過敏會議論文口頭發表及參與競賽雖未得獎，但已得到我國與世界各國的學術實體交流，並展現本所電焊奈米金屬煙塵職業過敏流病調查與二異氰酸甲苯即發過敏的研究成果。

評審委員認為報告內容詳實，證據充足。已成功開展了一個新的過敏免疫反應的機轉模式，值得進一步研究。光只是細胞模式的實驗數據或只有人體調查的資料並不夠證實過敏免疫反應與疾病相關性。若已有細胞模式的數據，應將暴露人體的調查實驗結果與症狀或臨床疾病族群研究所得數據做比較。若只是暴露勞工研究資料，常難以排除影響因子，也應開發在控制系統的細胞暴露實驗數據，建立量化關係，綜合統計研究資料，可應用於職業性氣喘過敏預防以及治療的標的物。

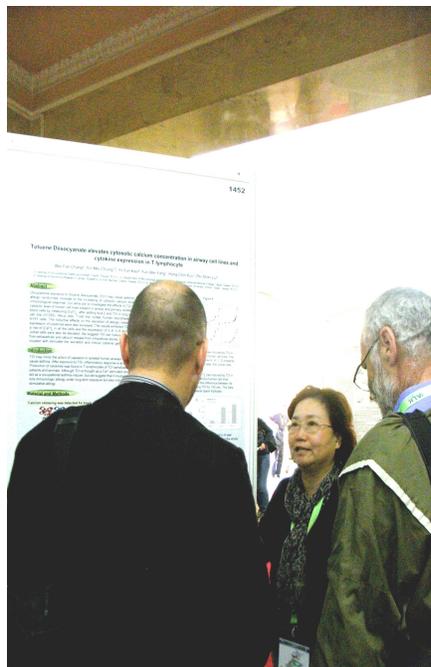


圖 6 本計畫出國報告者熊映美博士在 XXVIII EAACI 2009 研討會的發表演講情形。上：口頭發表本所電焊金屬奈米微粒健康危害流行病學調查研究結果論文。下：壁報論文發表二異氰酸甲苯對氣道過敏的立即性刺激機轉，回答兩位領域評審的詢問。

3. 國內其他學者出席情形：

國內有兩位過敏免疫學者也出席了此次大會， 榮民總醫院科學教育館沈弘德博士與台中榮總研究部蔡肇基主任，兩位均與會發表論文（圖 7）。由於蔡肇基主任留學英國，也是歐洲過敏免疫學會會員，經由他也見到一些歐洲過敏免疫專家。



圖 7 與榮民總醫院科學教育館過敏免疫學者沈弘德博士於會場合影

四、 大會會議論文發表概況及議題

1. 臨床全體會議研討會 (Clinical Plenary Symposium)

- (1) 過敏-基因與環境：東方與西方之間過敏流行比較、過敏原接觸和基因、預防過敏從耐受性誘導著手、過敏為多臟器疾病。
- (2) 阿司匹林惡化呼吸系統疾病：病理生理及臨床全貌、上呼吸道和阿司匹林過敏、管理：藥理學或脫敏？
- (3) 過敏為多臟器疾病：表型基因和過敏、呼吸道過敏-一個全球性疾病、異位性濕疹應及早預防和積極治療
- (4) 治療過敏未來的工具：奈米醫學與特異性過敏反應、抗細胞因子治療過敏性疾病重組過敏原、過敏療效成功的指標物

2. 基本全體會議研討會 (Basic Plenary Symposium)

- (1) 先天免疫的健康與疾病：先天免疫的啟動過敏性免疫反應、樹突狀細胞在變應性炎症、肥大細胞之間的橋樑先天免疫和適應性免疫
- (2) 新的 T 細胞亞群的過敏性疾病：發展中的 T 細胞亞群、調節性 T 細胞用於人類疾病和治療的可能性、Th17 和調節性 T 細胞在人類對哮喘病人和竇炎
- (3) 超越常規診斷過敏：早期診斷過敏性疾病、以 Cell 為基礎的過敏診斷：應用和前景、切換到分子篩選

3. 研討會 (Symposium)

- (1) 更新對氣喘的發病機制及管理：炎症與重塑在氣喘發病機制、無創監測氣喘的炎症、新的方法來控制氣喘。
- (2) T 細胞在過敏性疾病：調節性 T 細胞在過敏性疾病、信息機制的 T 細胞活性
- (3) 併發鼻炎發病率：中耳炎、結膜炎、口腔過敏綜合徵兆

- (4) 蕁麻疹：Patophysiology 蕁麻疹-當前視野、新的診斷工具蕁麻疹、接觸性蕁麻疹與蛋白質接觸性皮炎
- (5) 全球氣道疾病：新型洞察炎症機制的 nasobronchial 互動、神經調節在上下呼吸道互動、處理實際問題的全球性氣道疾病的臨床實踐
- (6) 過敏診斷：從當前至未來概念、重組變應原技術、重組抗體技術、IgE 和遺傳學：其中的聯繫。
- (7) 免疫調節組織胺：調節抗原呈現細胞組織胺、組織胺作用在免疫耐受、組織胺受體和細胞趨化
- (8) 過敏和氣喘的休閒和競技體育：甘露醇或 eucapnic 通氣試驗：他們將取代傳統的挑戰？生物標誌物的過敏和氣喘的運動員、我們應在體力限度下預防氣喘？
- (9) 母親，胎兒和兒童：免疫關係母親和胎兒、適應兒童的免疫反應宮外孕生活產前預防過敏
- (10) 鑑別診斷過敏性皮膚病：濕疹/皮炎、蕁麻疹、其他 exanthems
- (11) 室內環境與氣喘：室內過敏原和內毒素、游泳池環境與兒童氣喘、家用化學品接觸、臨床意義。
- (12) 難以治療慢性鼻竇炎：鼻竇炎，鼻息肉和氣喘、持續感染、兒科方面的問題
- (13) 過敏性疾病蒐證醫學和管理：蒐證醫學-如何把它納入臨床決策管理氣喘和過敏？在臨床實踐指南過敏、實踐與證明
- (14) 兒童食物過敏新面貌：益生菌，益生素和過敏-不是那麼效力證據不足、早日推出安全食品過敏原？特異性免疫治療法治療食物過敏
- (15) 剖析過敏診斷工具：皮膚測試：在體內真理、IgE 的測試；在體外庫存、粘膜挑戰：永遠臨床相關的？
- (16) 氣喘藥理學： β_2 的誘發劑、淋巴介白質結抗劑、基因和臨床反應激素
- (17) 過敏性疾病的細胞演奏會：抗原的作用-呈現細胞在治療過敏的發展和趨勢、作用的 T 細胞亞群、脂質辨認 T 細胞、
- (18) 過敏和氣喘出生陣列研究：兒童：加拿大健康嬰兒的縱向發展研究、了解從出生伴隨的過敏
- (19) 預防作用：引導粘膜耐受性、提早治療兒童過敏、非注射路線的

- (20) 特異性重組抗原的免疫治療：由概念變為現實、臨床結果與過敏性重組樺樹花粉變應原衍生物、從監管角度看重組過敏原，
- (21) 光過敏和光生物學：常見和罕見 photodermatoses -流行病學和治療、光過敏和光毒性機制、診斷和治療的光過敏
- (22) 治療上呼吸道病未達成的需要：粘蛋白及粘液生產過剩、非過敏性鼻炎、類固醇性鼻息肉
- (23) 新興氣喘治療：新概念結合治療、氣喘生物學、新氣喘指引
- (24) 藥品不良反應的藥物過敏反應：流行病學藥物不良反應、從流行病學的角度來看流行病學過敏性藥物反應。從過敏症專治醫師的觀點看藥品不良反應過敏性藥物反應
- (25) 免疫功能的食品及其臨床意義：IgE 的約束力和臨床反應的食品、免疫和免疫耐受的食物、T 細胞催生反應造成的食物過敏性濕疹
- (26) 診斷和氣喘惡化處理：氣喘惡化的病理生理學、過敏與非過敏源的 asthma 惡化戰略預防重症氣喘惡化
- (27) 環境過敏原：環境因素在重症氣喘、戶外污染和過敏性疾病、室內化合物和過敏性疾病
- (28) 原發性免疫缺陷病：主要抗體缺陷、結合 B 和 T 細胞免疫缺陷、吞噬細胞缺陷
- (29) 乳膠過敏：乳膠果綜合徵候、乳膠過敏診斷、特異性免疫治療
- (30) 初級預防過敏和氣喘-是可能和可行？預防過敏的過敏原的手段、微生物產品，預和益生菌、從研究的角度初級預防兒童過敏
- (31) 特應性濕疹皮膚屏障的目標結構：皮膚屏障 的結構和功能的、皮膚屏障破壞的異位性濕疹、修復被毀壞的皮膚屏障
- (32) 異質性氣喘-治療的含義：異質性氣喘發病機制、生物標誌物的作用氣喘表型和治療、氣喘斷根、氣喘指引
- (33) 特異性免疫治療的日常實踐，如何處理棘手的個案？標準的 IT 協議的吸入性過敏、患者在 polysensitised、過敏模式
- (34) 氣喘發病機制新因素在：幾丁質酶樣蛋白與氣喘、新的途徑對樹突狀細胞激活的氣道炎症-核苷酸的作用、粘液的作用，在氣喘發病機制

- (35) 提高眼部過敏的緊覺：眼免疫學、眼部過敏症的管理在臨床實踐中，是否有需要的國際共識？目前的醫療策略難以治療眼部過敏
- (36) 治療過敏性氣喘/鼻炎兒童：避免過敏原、特異性免疫治療、抗 IgE 的
- (37) 藥物過敏機制：細胞毒性藥物過敏機制、特異性 IgE 介導的過敏不敏感化藥物代謝

4. 講習班

- (1) 歐洲食物過敏的流行病學：陣列研究、橫斷面調查、門診臨床研究
- (2) 花生酸類，脂類調解引發氣喘炎症：半胱氨酸白三烯及其受體、半胱氨酸白三烯和結構重塑的呼吸道氣喘、新機制涉及新老酸類支氣管發炎、
- (3) 藥物過敏：如何診斷藥物過敏、最近的立場文件和標準制定的歐洲網絡
- (4) 減少過敏的負荷：歐洲腸道菌群的差異、導致過敏性環境敏感化、致敏過敏原對氣喘發病的影響
- (5) 東方過敏患病率追上西方：我們是否知道如何評估過敏的普及率？中歐和東歐過敏仍然在增加、低收入和中低收入國家過敏患病率
- (6) 穀物麵粉是職業呼吸道過敏
- (7) 空中生物學與污染：道路灰塵和過敏
- (9) 過敏成分診斷：仍然是補充或一線選擇？分子和結構基礎，交叉反應與過敏原提取物、如何才能組成部分揭示交叉反應導致過敏、過敏原成分的免疫：從何處著手，去哪裡？

5. Workshop

- (1) 當前部分職業過敏：園藝職業過敏診斷、應用程序的重組、職業過敏的後果
- (2) 過敏原在空中生物學：是什麼使花粉過敏的花粉？戶外監測過敏原：蒙娜麗莎和其他的歐洲、實際影響分子空中生物學
- (3) 兒童過敏指南：綱要工作隊活動、一般兒科醫生的/醫生的觀點
- (4) 新的毒液過敏症：心血管疾病和昆蟲叮咬過敏症、肥大細胞疾病和昆蟲叮咬過敏、蛇毒在膜翅目毒液免疫過敏患者免疫疾病和腫瘤

- (5) 樹突狀細胞在過敏發病的：新型過敏原和疫苗、過敏免疫預防措施
- (6) 免疫療法：美國對特異性免疫治療的觀點：相較於歐洲關鍵問題，
- (7) 寄生蟲及過敏-非洲的戰略干預、寄生蟲與過敏-非洲、寄生蟲免疫調節-完美的避免免疫識別、寄生蟲治療過敏性疾病-實驗證據、
- (8) 感染和過敏：早期病毒感染-其發展中的作用的免疫系統和氣喘
- (9) 新歐洲過敏性疾病流行病學的趨勢和管理：東歐構的作用、矩陣和加工食品的食物過敏、閾值研究
- (10) 基因技術與食物過敏：國家位階的安全性評價轉基因食品、基因技術，減少過敏性蔬菜、基因工程過敏性成果
- (11) 過敏兒的就學問題：EAACI 之特別小組、問題的範圍、教育問題、法律問題
- (12) 診斷和氣喘 管理：監測策略控制氣喘：病人-為本，炎症-基礎及以後、新一代自我管理：效果網頁-程式、疾病登記冊和數據儲存庫-工具，用於改進氣喘護理

6. 熱門話題

- (1) 理解過敏細胞機制：角質形成細胞作為免疫調節劑、粘膜調節性 T 細胞、過敏原符合上皮、毒液過敏。臨床專業圈-延長間隔維生素注射液：這是安全和有效？
正反意見圈-延長間隔維生素注射液：這是安全和有效？
- (2) 新的分子策略，新途徑，在治療過敏和氣喘霧化激酶：抑制過敏性炎症、STAT-3/STAT-1 抑制的抗過敏治療、核酶對組織 GATA-3-驗證的原則
- (3) 氣喘和感染疾病焦點問題：過去幾個世紀流感大流行，大劑量吸入糖皮質激素對病毒引起的幼兒喘息、抗 IL - 5、在氣喘網絡的快速計算可以幫助過敏性疾病關鍵分子反應的確定
- (4) immunotherapy 進展：肥大細胞的不僅在過敏、肥大細胞- T 細胞的相互作用、肥大細胞在天然免疫、要求有效 IgE 的交聯劑對效應細胞

7. 基本過敏特異反應的一年回顧

- (1) 日本氣象廳論壇-感染和過敏：病毒感染和過敏有密切關係、細菌感染的作用和環境因素在氣喘發展、皮膚感染過敏性濕疹：發病機制與臨床意義、傳染性鼻炎及其影響下呼吸道。
- (2) 世界過敏論壇（WAF 的）-未來使用生物製品的過敏和氣喘、將來使用生物製品的過敏和氣喘-節能、抗 IgE -超越目前的跡象。

8. 各專科的過敏問題

- (1) 皮膚科：蕁麻疹、接觸性皮炎、特應性皮炎。
- (2) 小兒科：嗜酸性食道、治療兒童特應性皮炎，陷阱和新方法。
- (3) 耳鼻咽喉科：是否該做鼻息肉手術治療？
- (4) 免疫科：先天免疫反應在發炎方面的作用。
- (5) 氣喘科：量身定做的治療氣喘的準備，用於專業診所。
- (6) 過敏診斷：新標準的測試、氣喘、過敏性鼻炎。

心得及建議

一、心得

1. 藥物(化學物)過敏：應考量的因素包括 (1) cytotoxicity ; (2) metabolite ; (3) 先天性過敏抗體(IgE)。

藥物過敏性反應的可以導致系統和皮膚症狀，嚴重的會因大皰性皮膚損傷，造成生活，治療的問題。(1) 藥物引起的皮膚疾病，包括斑丘疹、皰和膿皰反應；(2) 藥物過敏患者皮膚細胞水皰液和周邊血 T 細胞系細胞毒性，表徵藥物特異性和證實藥物依賴細胞毒殺。(3) 細胞毒性 T 淋巴細胞介質毒殺經由兩個主要的路徑，顆粒酶和死亡受體介質，如：凋亡，FasL 等機制。最近腫瘤壞死因子相關凋亡誘導配體已被描述乙酰氨基酚引起肝功能衰竭，顆粒溶素的作用，由 T 細胞和 NK 細胞細胞分泌蛋白質。

2. 過敏相關新的 T 細胞族群：又增加 Th17 及 Th22。

免疫系統內含的機轉，在對付細胞內病原體，蠕蟲和細胞病原體時，分別發展作用 T 細胞亞群 Th1 和 Th2 和 Th17 細胞反映免疫反應。人類過敏原專一性的 Th17 細胞為過敏性炎症小部分族群。但可回應治療作用，以及在平衡不同過敏原特異性 T 細胞亞群。最新發現 TGF(生長因子)- β 在 IL - 4 的 Th2 細胞的分化程序，導致了 Th9 細胞產生 IL - 9 和 IL - 10。現在已很清楚，週邊血液 T 細胞對主要過敏原具有專一性的調節性 T (Treg) 細胞，從而抑制增殖反應和細胞激素。洞察相互調節不同成分的免疫系統可以轉而提高治療的免疫耐受有關的疾病。

3. 職業過敏包括了 (1) 工業污染物及化學過敏原；(2) 生物性危害物 (3) latex 過敏的即發性。

小麥麵粉經二維凝膠電泳免疫印跡分析發現到 70 個不同的特異性 IgE 結合蛋白點。血清中一大部分顯示 IgE 的敏感反應與許多麵包蛋白質。

乳膠有四種主要過敏原，總和測試當四過敏原的總反應在 0.15 $\mu\text{g/g}$ 以下時，乳膠手套是很可能是「低過敏原的」。研究結果顯示 IgE 抑制可與其他測試 NRL 比較。職業性過

敏的診斷，皮膚試驗分類如下：與 NRL 手套接觸、與工作有關的變數造成尖峰數據或者變化，吸入激發試驗引起在支氣管產生快速反應等數種。與工作暴露相關的研判應該包括乳膠標準 SPT，因為過敏反應一般過敏群也會發生。

4. MAST cell 在免疫的角色：過去認為是終反應細胞，現在認為也是起始細胞。

肥大細胞位於皮膚以及所有其他組織的邊界環境。因此，是最早細胞接觸病原體和其他環境危險。最近發現關鍵的誘導免疫反應的病原體和其他危險信號，包括毒素和外傷。會影響隨後的反應。先天免疫功偵測和處理抗原致敏後，便可與針對這些抗原的特異性 IgE 和 IgG 分子反應。肥大細胞，因此，是重要的先天和適應性免疫系統的看守員；也扮演連接先天免疫和適應性免疫反應的關鍵角色。如：促進抗原呈遞，在長期和複雜的免疫反應程序中促進 T 細胞的啟動。

5. 皮膚接觸性過敏的機轉及診斷：(1)Contact Allergy；(2)Contact Dermatitis；(3) Th₁CD17→IL-17

接觸性過敏是身體在皮膚接觸低分子量（半抗原）物質的專一性發炎反應。絕大多數會發展成過敏性接觸性濕疹之症狀。最新統計發病率估計為 26-40%的成年人，亞洲居民終生流行率估計為 10%。

2008 年最新且使用最廣的施用測試法是：方形 IQ 超量軟聚乙烯泡沫狀藥劑，加入傳統的圓形鋁腔或薄層腔內。試驗腔形狀的也可影響判讀：IQ 測試是方形，可區別過敏性和刺激性之間的反應。在過敏反應，炎症通常浸潤，超出貼膚邊界，刺激的反應通常侷限於貼膚範圍。

6. Photopatch test 為新發展的診斷技術

光毒反應很常見，病因和發病機制。需要的化學物質的存在或在皮膚上的放大效應的陽光，劑量產生曬斑類似的圖片。光毒交互輻射產生自由基，氧和過氧化物。這些反應物質去角質形成細胞的損害。工業風險是石油行業，焦油，油，以及其他多種副產品，工作場所所有光敏劑。當接觸的光毒工廠，如巨人 hogweed，典型過敏反應是紅斑和水泡。胺碘酮的反應可能涉及到藍灰色變色

7. 蕁麻疹治療和診斷 2009 指引

蕁麻疹是一種最常見的皮膚病。可高度致殘，不只是減少生活質量高的病人，損害他們的表現能力，在工作中或學校。2009 新的指引，正確診斷側重於子類型的分類和識別。新準則明確強調，所有治療要注重安全，需要提高生活質量的病人。在所有類型的蕁麻疹的第一選擇顯然是向非鎮靜現代代抗組胺藥。然而，在許多情況下，單劑量治療不足以完全控制所有症狀的疾病。根據證據和廣泛的共識，因此專家建議的指導方針，推薦以增加劑量的抗組織胺高達使用的過敏性鼻炎 4 倍的劑量。附加療法則包括 montelakast 和環孢素 A。

8. 全方位的過敏治療策略

未來的工具在治療過敏包括：奈米醫學治療過敏反應、抗細胞因子治療過敏性疾病、重組過敏原的應用、預測成功的標誌物過敏治療。



圖 8 作者在全體會議學習留影

二、建議

1. 職業性過敏氣喘疾病預防從鼻炎症狀做起點

工作相關的氣喘是有兩個疾病分類。一是職業性氣喘，即“造成”氣喘的工作場所接觸。第二個是使個人的氣喘病惡化工作（工作加劇氣喘）。長期暴露研究顯示，過敏職業性氣喘患者預後差，相當大比例無法恢復健康。與工作有關的氣喘往往與鼻炎的症狀有關。建議職業性過敏氣喘疾病預防從鼻炎症狀做起點，以避免因皮膚及黏膜系統吸收危害物質而誘發職業性過敏疾病。

2. 評估國內過敏性關節炎與工作之相關性

由歐洲的過敏性關節炎證據顯示具有嚴重後果。由於持續工作狀況下會導致症狀惡化，經診斷患者應停止造成致病的工作風險因子。但停止工作能會使勞工經濟困難，因此應提供適當的賠償和工作調整方案。國內過敏性關節炎與工作相關性調查欠缺，這部分的勞工可能並沒有得到應得的賠償和工作調整。建議蒐集相關資料確定國內的情形，評估國內過敏性關節炎與工作之相關性，以提供勞工職業病賠償和工作調整等措施參考。

3. 工作時採全身保護、不滲透手套，並做好體內環保，

肥大細胞已證實是重要的先天和適應性免疫系統的看守員；也扮演連接先天免疫和適應性免疫反應的關鍵角色。由於該類細胞亦存在於皮膚及黏膜系統等容易暴露危害物質的部位。建議過敏防護具除口罩外，加強宣導工作時採全身保護、不滲透手套。多攝取高纖維蔬果，做好體內環保，以避免因皮膚及黏膜系統吸收危害物質而誘發職業性過敏疾病。

附錄 1 發表論文摘要—口頭發表

A study about the allergic status and toxicological survey of welding workers exposed to metal fume containing nanoparticles

Yin-Mei Chiung^{1,2}, Pei-Shan Liu³, Mong-Hsun Tsai⁴, Chun-Ming Hsieh¹, Jyu-Bo Lin¹,
Shih-Chuan Lee¹, Yiau-Yu Chuang⁵, Tung-Shen Shih¹

1. Institute Occupational Safety and Health, Council of labor, Taipei, Taiwan, R.O.C
2. Institute of Microbiology and Immunology, National Defense Medical Center
3. Department of Microbiology, Soochow University, Shihlin, Taipei, Taiwan, R.O.C
4. Institute of Biotechnology, National Taiwan University, Taipei, Taiwan
5. Graduate Institute of Biomedical Electronic and Bioinformatics, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Welding fume contains various hazardous heavy metals, and their nano-sized characteristics are noticed recently. Among them, chromium (VI) and insoluble nickel are considered to possess lymphotoxicity and excuse for human carcinogen, manganese for Parkinson's disease.

In our study, real-time PCR and ELISA assays were used to evaluate proteins or gene expressions related to allergy or inflammation from blood specimens obtained from workers exposed to metal nanoparticles in their working environment. We found some allergy related cytokines and their gene expression were significantly different between the exposed group and the control group. Significant differences were also found in the percentages of T lymphocyte and helper T lymphocyte. Meanwhile, the mean of calcium signals released from endoplasmic reticulum of white blood cells were also smaller in the exposed subjects. That suggests a higher concentration of free calcium might be caused by exposure, and suggested an allergic state. Furthermore, by health examinations, we found lung function and cardiovascular abnormality are the main healthy effects caused by work related exposure.

After adjusted by smoking, alcohol consuming, and unhealthy life style, cytokine and

calcium pool elevation show difference between the exposed workers and control group. For those welding workers, environment monitoring has quantization of fume metals, nanograde particles were also qualified by nanoparticle surface area Monitor.

We suggest those items need more study to evaluate biomarkers for nanoparticle health effects, and apply to prevent or reduce potential occupational hazardous harms caused by the exposure of metal fume nanoparticles.

Key Words: nanoparticle · fume metals · allergic inflammation · calcium signal

附錄 2 發表論文摘要—壁報論文發表

Toluene Diisocyanate elevates cytosolic calcium concentration, mediator secretion and cytokine expression in airway cell lines and peripheral WBC

Yin-Mei Chiung^{1,2}, Pei-Shan Liu³, Yi-Yun Kao³, Wei-Fan Chang¹

1. Institute of Occupational Safety and Health, Taipei, Taiwan, R.O.C.
2. Department of Microbiology and Immunology, National Defense Medical College, Taipei, Taiwan, R.O.C.
3. Department of Microbiology, Soochow University, Shihlin, Taipei, Taiwan, R.O.C

Occupational exposure to toluene diisocyanate (TDI) may cause asthma. In asthma patients, the allergic syndromes correlate to the increasing of cytosolic calcium level and immunological response of lymphocytes. TDI mainly gets into human body via inhalation. Through airway, many type of cells present. Our aims are investigate the effects of TDI on the cytosolic level of human cell lines present in airway and primary isolated white blood cells. The inductive effects on the secretion of allergic mediators and expression of cytokines were also surveyed.

Human airway cells used in our study included lung epithelial cell line (H1355), HeLa cells, T-cell line Jurkat, human neuroblastoma SH-HY5Y cells; primary isolated cells used were human white blood cells and bovine adrenal chromaffin cells. The cytosolic free calcium ion concentration ($[Ca^{2+}]_c$) of all kinds of cells were measured by using fura-2 as a calcium ion dye and by a spectrofluorometer using 234/380 excitation and 505 emission. The fura-2 loaded cells were treated with the freshly prepared TDI and other drugs. The calculation of $[Ca^{2+}]_c$ were calculated using a fluorescence ratio of 340 nm to 380 nm. Allergic mediators were measured by Elisa and cytokine expression by PCR.

Our results exhibited TDI induced a rise of $[Ca^{2+}]_c$ in all the cells used. This $[Ca^{2+}]_c$ elevating character was existed both in the presence and absence of extracellular calcium. The response

of TDI was slightly suppressed by capsaicin, and suppressed the calcium elevation induced by nonylphenol which is an inhibitor of calcium pump on endoplasmic reticulum. We estimated that TDI probably causes the decrease of calcium stored in endoplasmic reticulum. This calcium elevation character of TDI can link with the phenomenon that asthma people have a higher cytosolic calcium level. A higher concentration of secreted mediators was also observed in short term treatment of TDI and over expressed cytokine genes were measured in long term treatment.

We concluded TDI can induce calcium influx from extracellular and calcium release from intracellular stores, that may further stimulate the mediator secretion and induce cytokine genes expression. Our results support that the allergic reaction of TDI involve both the stimulative and immunologic mechanisms in cellular model.

Key words: toluene diisocyanate, calcium signaling, human lung epithelial cells, white blood cells, cytokine

全文完