

外因性過敏性肺泡炎及其併發症

蘇文麟 醫師

一、導論：

外因性過敏性肺泡炎 (extrinsic allergic alveolitis) 即過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)^{1,2}；是一種肺實質的免疫-介質發炎性疾病，主要是吸入有機塵所引發（如細菌、黴菌、阿米巴、動物蛋白、及一些低分子量化學物）。過敏性肺炎開始時是淋巴性肺泡炎(lymphocytic alveolitis)及肉芽腫肺炎，若抗原暴露早期停止，症狀會改善，若持續暴露則導致進展性間質性纖維化 (progressive interstitial fibrosis)。此發炎反應包括有體液免疫，免疫複合體 (type III) 及細胞免疫 (type IV) 等。當抗原出現，免疫複合體沉浸在肺中，這些複合體會活化補體，致使嗜中性白血球流入，局部的免疫反應會形成以 T 淋巴球為主的肺泡炎。支氣管肺泡灌洗術 (broncho-alveolar lavage BAL) 可見 70% 的淋巴球，且此淋巴球以 CD8+ suppressor / cytotoxic 細胞為主；肺泡的吞噬細胞 (macrophage) 也扮演重要角色，主要是處理及表現吸入的抗原給 T 輔助細胞，同時釋放 cytokines 以強化發炎反應。由於只有少數暴露者會發展成過敏性肺炎，目前認為造成疾病的原因可能是一種免疫失能，即正常的防禦反應無法適當的停止，可能和基因有關，環境方面則以非抽菸者較常發生。

造成過敏性肺炎的三個條件：1. 反覆暴露有機塵抗原，其微粒直徑小於 6 微米 (μm)；2. 個體對此抗原產生免疫系統反應；3. 個體對此免疫性肺傷害具有易感受性。

二、具潛在性暴露之職業：³⁻²²

疾 病	病 因(抗原)	職 業 及 暴 露 源
1. 農夫肺(Farmer's lung)	Thermophilic actinomycetes	農夫(發黴的稻草、穀類、秣草)
2. 愛或飼鳥者肺炎(Bird fancier's or breeder's lung)	Parakeet, Buogerigar, pigeon, Chicken, Turkey proteins	飼鳥業(鳥類的唾沫、血清或羽毛)
3. 空氣調節器肺炎 (Ventilation pneumonitis Humidifier or air conditionerlung)	Aureobasidium pullulans or other microorganisms	空調清潔工(空氣調節器內受污染的水)
4. 蔗渣病(Bagassosis)	Thermophilic actinomycetes	農夫(發黴的蔗渣)
5. 麥芽工人肺症(Malt worker's lung)	Aspergillus fumigatus or A. Clavatus	農夫(發黴的大麥)

6. 香菇工人肺症 (Mushroom worker's lung)	Thermophilic actinomycetes, or others	香菇業(香菇培養床之堆肥)
7. 杉木症(Sequoiosis)	Aureobasidium, Graphium spp.	伐木業、鋸木工(紅木鋸屑)
8. 楓樹皮病 (Maple bark disease)	Cryptostroma corticale	楓樹皮
9. 木工肺症 (Wood worker's lung)	Wood dust, Alternaria	木工(橡木、香柏木及桃花木之木屑；松樹、針縱樹木漿)
10. 乳酪工人肺症 (Cheese washer's lung)	Penicillium casei	乳酪製造工(發霉的乳酪)
11. 軟木症(Suberosis)	Cork dust mold	軟木塞製造(軟木木屑)
12. 葡萄園噴藥工人肺症 (Vineyard sprayer's lung)	Copper sulfate	葡萄園噴藥工人(Bordeaux mixture)
13. 咖啡工人肺症 (Coffee worker's lung)	Coffee bean dust	咖啡加工業(咖啡豆)
14. 麵粉工人肺症 (Miller's lung)	Sitophilus granaries (wheat weevil)	麵粉加工業(含蟲之麵粉)
15. 魚飼料工人肺症 (Fish meal worker's lung)	Fish meal dust	魚食加工業(魚食)
16. 皮毛業者肺症 (Furrier's lung)	Animal fur dust	動物皮革加工業(動物毛皮)
17. 清潔劑工人肺症 (Detergent worker's lung)	Bacillus subtilis enzymes	清潔工(清潔劑)
18. 菸草工人病 (Tobacco worker's disease)	Aspergillus sp.	煙草加工業或收割工人(菸草上的黴)
19. 酒類種植者肺症 (Winegrower's lung)	Botrytis cinerea	釀葡萄酒業(葡萄上的黴)
20. Pauli's 過敏性肺炎 (Pauli's HSP)	Pauli's Reagent (Sodium diazobenzene sulfate)	實驗室工作(實驗室製劑 sodium diazobenzene sulfate)
21. 實驗室工作者過敏性肺炎 (Laboratory worker's HSP)	Male rat urine	實驗室工作(實驗老鼠尿液)

22. 馬鈴薯篩選者肺症(Potato Thermophilic actinomycetes riddler's lung)	M. Faeni, T. Vulgaris, Aspergillus sp.	馬鈴薯加工業(馬鈴薯周圍的發黴乾草)
23. 自來水肺症(Tap water lung)	unknown	受污染的自來水(空調系統或來自水管的水)
24. 堆肥肺症(Compost lung)	Aspergillus	農夫(堆肥)
25. 白鏈黴菌過敏性肺炎(Streptomyces albus HSP)	Streptomyces albus	農夫(受污染的肥料)
26. 化學工人肺症(Chemical worker's lung)	Isocyanates	聚氨脂泡沫、噴漆、鑄造廠等。

三、醫學評估與鑑別診斷：

(一)醫學評估

症狀及理學檢查：

敏感性的個人在吸入抗原後依暴露的情形引發急性或慢性的外因性過敏性肺泡炎。

大量的暴露抗原經常在 4-6 小時內發生急性外因性過敏性肺泡炎，18-24 小時後緩解；症狀有寒顫、發燒，身體不適、肌肉痛、咳嗽、頭痛、呼吸困難。胸部聽診：兩側肺底部有吸氣時的爆裂聲(crackles)，經常被誤診成急性病毒感染或肺炎。

反覆性低劑量暴露某一抗原將導致潛伏性發作的慢性間質性肺病合併纖維化。進行性的肺部受損，並且有呼吸困難、咳嗽，過度疲勞及體重下降，理學檢查可見發紺、杵狀指(clubbing fingers)，胸部聽診有吸氣時的爆裂聲。

實驗室診斷：

1. 週邊血液嗜中性白血球上昇，WBC count 可到 20,000-30,000 cells/mm。
2. 動脈血氣體分析：缺氧，PaO₂下降，肺泡動脈氧壓差增大。

胸部 X 光檢查：

急性期：即使有症狀者，胸部 X 光片可能完全正常，急性期可能出現網狀結節型態病灶 (reticulonodular pattern)，有時可見連合成斑塊狀間質性浸潤 (patchy interstitial infiltrate)。這些浸潤經常是兩側分佈，但有時可見局部分佈。

慢性期：線狀紋路擴散性增加 (diffusely increased linear markings)，肺容積減小。

肺功能測試：

可見 FEV₁、FVC (forced vital capacity)下降，FEV₁/FVC 比值不變；

即限制型通氣障礙。急性期可見 DL_{co} (carbon monoxide diffusing capacity) 下降, 表示減少氣體交換; 慢性期也是限制型肺功能障礙, DL_{co} 下降, 某些病人可能為混合型或阻塞型。

高解析度電腦斷層 (high resolution computed tomography, HRCT):

小葉中心的小結節 (centrilobular micronodules), 毛玻璃樣混濁 (ground-glass opacification), 斑塊狀空腔實質化 (patchy air-space consolidation), 線狀紋密度增加, 胸部電腦斷層便可大致診斷。

血清學檢查:

傳統式雙重免疫擴散法 (double-immunodiffusion) 在大多數病人可測得專一 IgG 沉澱抗體 (specific precipitating antibodies), 然而此種抗體在健康暴露者也常測得, ELISA 測 IgG 較敏感, 但假陽性高無法測得正確的抗原。

吸入激發試驗 (provocation test):²³⁻²⁵

可幫助診斷, 抗原萃取物製成霧狀以進行系列肺功能試驗, 目前僅能做為實驗且危險性較高, 然而此種激發試驗確定懷疑的抗原和疾病關係後, 直接在工作場所的實驗才是病人真實的暴露, 較安全且容易進行。

光纖支氣管鏡檢查:

取得 BAL²⁶, 過敏性肺炎病人可見 T 淋巴球增加 (CD8+ 抑制細胞), 而 sarcoidosis 在 BAL 中 T 淋巴球增加是以 CD4+ 輔助細胞為主。

肺切片檢查:²⁷

對於診斷困難者可考慮做。開胸切片檢查 (open lung biopsy) 較經支氣管切片檢查 (transbronchial biopsy) 能獲得足夠的組織以便和其他疾病做鑑別診斷。

在急性或亞急性病人可見斑塊浸潤的淋巴球於支氣管中心分佈, 經常伴隨類上皮肉芽腫 epithelioid granulomas (即 HRCT 所見中心小葉的小結節)

在慢性的病人, 可見細支氣管周圍發炎及阻塞的細支氣管炎 (bronchiolitis obliterans), 肺泡及間質可見有泡沫狀細胞質 (foamy cytoplasm) 的組織球 (histiocytes)。當進展成間質性纖維化合併蜂窩狀 (honeycombing) 變化時, 肉芽腫便不復見。

鑑別診斷

特發性肺間質纖維化症 (idiopathic interstitial fibrosis)

先天性肺囊狀纖維化症 (cystic fibrosis)

穀倉填充工人肺 (silo-filler's lung): 氮氧化物引起

鸚鵡病 (psittacosis)

嗜伊紅性肺炎 (eosinophilic pneumonitis)

類肉瘤症 (sarcoidosis)

毒性有機塵症候群 (toxic organic dust syndrome): 細菌內毒素或黴菌引起

過敏性支氣管肺麩菌症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis)

其他肺纖維化疾病 (pulmonary fibrosis)

四、流行病學證據：

1932年Campbell提出乾草(hay)引起的急性症狀²⁸，稱為農夫肺(farmer's lung)；Lacey等人研究農夫工作於發黴的乾草堆時²⁹，每分鐘吸入約750,000的抗原顆粒，認為這些顆粒會沉降於肺部組織並引起一連串的免疫反應。在過敏性肺炎的致病機轉中，吸入的抗原顆粒大小是決定嚴重程度的重要因子，一般直徑在6 μ m以下才能進入肺部深部組織。³⁰⁻³¹

受暴露的人，血清中出現抗體的機率遠大於真正臨床上表現出過敏性肺炎的病例。Gruchow等人研究發現10%的農夫血清中含有抗體³²；Fink等人研究200位愛飼鳥者血清中有抗體者佔40%，但卻無人發病；因此抗體的出現僅代表有過抗原暴露的證據。³³

五、暴露證據收集之方法

- (一) 有暴露的工作史
- (二) 工作地點及工作內容的調查
- (三) 採樣分析 (含空氣採樣及生體監測)

採樣工作環境中可能致病的抗原，或化學萃取，或微生物培養，再用傳統的Ouchterlony double immunodiffusion技術測出病人血清中相對應的抗體沉澱曲線，即可知有無暴露，其敏感度為85%，特異性為92%。但此法並非標準化的方法。

- (四) 容許暴露濃度

過敏性肺炎的臨床症狀與吸入抗原的頻率、強度以及期間有關，而患者本身的體質及免疫機轉亦極重要。目前並無標準化的容許暴露濃度。

六、結論：

職業因素外因性過敏性肺泡炎，主要是於作業環境中吸入有機塵所引發，其診斷基準如下：

(一) 主要基準

1. 職業上有暴露於發黴乾草、動物毛屑及排泄物、化學藥品及其他可能致病的吸入性顆粒的暴露史。
2. 臨床症狀、理學檢查、實驗室檢查、肺功能檢查、胸部X光檢查HRCT、以及吸入激發試驗皆符合過敏性肺炎
3. 其因果關係符合時序性
4. 合理排除其他原因

(二) 次要基準

1. 患者血清有相對應的抗體(沉澱素)存在。
2. 支氣管肺泡灌洗術及肺組織生體切片作輔助診斷
3. 離開疑似過敏原後症狀即減輕或消失

七、参考文献：

1. Richardson HB. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:839
2. Rose C. Hypersensitivity pneumonitis. In: Harber P, Schenker M, Balmes J: Occupational and Environmental Respiratory Disease. Mosby, 1996.
3. Barrowcliff DF, Arblaster PG. Farmers' lung: a study of an early acute fatal case. *Thorax* 1968; 23: 490-500
4. Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DA. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest* 1982; 81: 142-146
5. Riley DJ, Saldana M. Pigeon breeder's lung: subacute course and the importance of indirect exposure. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 456-460
6. Warren WP. Hypersensitivity pneumonitis due to exposure to budgerigars. *Chest* 1972; 62: 170-174
7. Hargreave FE, Pepys J, Holford-Strevens V. Bagassosis. *Lancet* 1968; 1: 619-620
8. Vincken W, Roels P. Hypersensitivity pneumonitis due to *Aspergillus fumigatus* in compost. *Thorax* 1984; 39: 74-75
9. Chan-Yeung M, Crzybowski S, Schonell ME. Mushroom worker's lung. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 819-822
10. Jackspm E, Welch KMA. Mushroom worker's lung. *Thorax* 1970; 25: 25-30
11. Cohen HI, Merigan TC, Kosek JC, Eldridge F. Sequoiosis. A granulomatous pneumonitis associated with redwood sawdust inhalation. *Am J Med* 1967; 43: 785-794
12. Dykewicz MS, Laufer P, Patterson R, et al. Woodman's disease: hypersensitivity pneumonitis from cutting live trees. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 455-460
13. Avila R. Suberosis: Respiratory disease in cork workers. *Lancet* 1968; 1: 620-621
14. Pimetal JC, Marques F. "Vineyard sprayer's lung": a new occupational disease. *Thorax* 1969; 24: 678-688
15. Van Toorn DW. Coffee worker's lung: a new example of extrinsic allergic alveolitis. *Thorax* 1970; 25: 399-405
16. Avila R. Extrinsic allergic alveolitis in workers exposed to fish meal and poultry. *Clin Allergy* 1971; 1: 343-346
17. Pimentel JC. Furrier's lung. *Thorax* 1970; 25: 387-398
18. Evans WV, Seaton A. Hypersensitivity pneumonitis in a technician using Pauli's reagent. *Thorax* 1979; 34: 767-770
19. Carroll KB, Pepys J, Longbottom JL, et al. Extrinsic allergic alveolitis due to rat serum proteins. *Clin allergy* 1975; 5: 443-456
20. Muittari A, Kuusisto P, Virtanen P, et al. An epidemic of extrinsic allergic

- alveolitis caused by tap water. *Clin Allergy* 1980; 10: 77-90
21. Kagen SL, Fink JN, Schlueter DP, et al. *Streptomyces albus*: a new cause of hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 295-299
 22. Charles J, Bernstein A, Jones B, et al. Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanates. *Thorax* 1976; 31: 127-136
 23. Fournier E, Tonnel AB, Gosset PH, et al. Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1985; 88: 563-566
 24. Hargreave FE, Pepys J. Allergic respiratory reactions in bird fancier provoked by allergen inhalation provocation tests. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50: 157-173
 25. Hendrick DJ, Marshall R, Fauz JA, et al. Positive "alveolar" responses to antigen inhalation provocation tests: their validity and recognition. *Thorax* 1980; 35: 415-427
 26. Shellito JE. Hypersensitivity pneumonitis. *Seminars Respir Med* 1991; 12: 196-203
 27. Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 1988; 2: 514-518
 28. Campbell J. Acute symptoms following work with hay. *Br Med J* 1932; 2: 1143-1144
 29. Lacey J, Larcey ME. Spore contamination in the air of farm building. *Trans Br Mycology Soc* 1964; 47: 547
 30. Salvaggio JE. Current concepts in the pathogenesis of occupationally induced allergic pneumonitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82: 424-434
 31. Salvaggio JE. Hypersensitivity pneumonitis: "Pandora's box". *New Engl J Med* 1970; 283: 314-315
 32. Gruchow HW, Hoffmann RG, Marx JJ, et al. Precipitating antibodies to farmer's lung antigens in a Wisconsin farming population. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 411-415
 33. Fink JN, Sosman AJ, Barboriak JJ, et al. Pigeon breeder's disease: a clinical study of a hypersensitivity pneumonitis. *Ann Int Med* 1968; 68: 1205-1219