

台灣耳鼻喉頭頸外科雜誌

The Journal of Taiwan Otolaryngology — Head and Neck Surgery

中華郵政台北誌字第 45 號執照登記為雜誌交寄

發行人(Publisher)：李飛鵬 (Fei-Peng Lee)

主 編 (Editor-in-Chief)：劉殿楨 (Tien-Chen Liu)

副主編(Associate Editors)：(按姓氏筆劃次序排列)

方端仁(Tuan-Jen Fang) 何青吟(Ching-Yin Ho) 林鴻清(Hung-Ching Lin)

張燕良(Yen-Liang Chang)

編 輯 (Editors)：(按姓氏筆劃次序排列)

方端仁	王凌峰	江榮山	杜宗陽	朱永祥	李學禹
李振川	何青吟	林鴻清	林新景	張燕良	張凱評
楊庭華	黃弘孟	劉殿楨	葉瑞銘	趙品植	

秘 書 長 (Official Secretary)：許信德 (Hsin-Te Hsu)

編務主辦 (Managing Editor)：鄭秀季 (Show-Chi Cheng)

編務助理 (Editorial Assistant)：林雅琪 (Ya-Chi Lin)

會址 (Editorial Office)：台北市中正區 100 衡陽路 6 號 5F-5 (507室)

Taiwan Otolaryngological Society

Room 507, 5F-5, 6 Heng Yang Road, Taipei 100, Taiwan

E-mail : totolsoc@ms18.hinet.net

Homepage : <http://www.tos.org.tw>

TEL : (02)2314-1618

FAX : (02)2314-1621

印刷者：大進印刷有限公司 住址：台北市和平西路三段 318 號

電話：(02) 2380-7600 (代表號)

2011 台灣鼻炎臨床指引編訂小組

召集人兼主編：方深毅 (國立成功大學附設醫院)

執行編輯：戴志展 (中國醫藥大學附設醫院)

編審委員：(依姓氏筆畫排列)

江榮山 (台中榮民總醫院)
許志宏 (台北榮民總醫院)
黃弘孟 (台北市立聯合醫院)
黃啟哲 (財團法人林口長庚紀念醫院)
葉德輝 (台灣大學附設醫院)
盧盈州 (財團法人天主教聖馬爾定醫院)
戴志峰 (高雄醫學大學附設醫院)

編輯顧問：(依姓氏筆畫排列)

何青吟 (台北榮民總醫院)
李達人 (廈門長庚醫院)
林清榮 (西園醫院)
徐茂銘 (台灣大學附設醫院)
劉嘉銘 (台灣大學附設醫院)

目 錄 CONTENTS

方深毅	
鼻炎的定義及分類.....	01
Sheen-Yie Fang	
Definition and Classification of Rhinitis.....	03
黃啓哲 李達人	
鼻炎的流行病學及生活品質影響.....	04
缺英文人名	
Epidemiology and impaction of quality of life of rhinitis.....	07
張伯宏 黃啓哲 李達人.....	
鼻炎的致病機轉.....	08
Po-Hung Chang, Chi-Che Huang, Ta-Jen Lee	
Mechanism of Rhinitis.....	16
林志峰 葉德輝	
鼻炎的臨床表現及診斷.....	17
Chih-Feng Lin , Te-Huei Yeh	
Clinical manifestation and diagnosis of rhinitis.....	23
黃得韻 戴志展	
鼻炎併發症.....	25
缺英文人名	
Complications of rhinitis.....	28
廖筱蓁 方深毅	
過敏原的避免及衛教.....	29
缺英文人名	
Allergen avoidance and education of rhinitis.....	32

梁凱莉 江榮山	
免疫治療	33
Kai-Li Liang and Rong-San Jiang	
Allergy Immunotherapy	38
葉德輝	
鼻炎的藥物治療	39
缺英文人名	
Pharmacologic treatment of rhinitis	45
王凌峰 戴志峰	
孩童、懷孕婦女、及老年人的鼻炎	50
缺英文人名	
缺	58
徐欣健 盧盈州 黃弘孟	
藥物性鼻炎	59
缺英文人名	
Drug-induced rhinitis	64
藍敏瑛 何青吟 許志宏	
過敏性鼻炎與氣喘	65
缺英文人名	
Allergic Rhinitis and Asthma	70
江秉穎	
鼻炎與睡眠呼吸障礙	71
Rayleigh Ping-Ying Chiang, M.D., M.M.S.	
Rhinitis and Sleep-Disordered Breathing	77

序

台灣鼻炎臨床指引編訂小組由 1997 年的首版到 2002 年的修定版至今已多年了，當時林清榮主任鑑於國內無一標準之臨床指引，故策劃編訂之，對於國內鼻科界之提昇貢獻良多。三年前幾位鼻科的同好們聚集在一起，除了致力於鼻科之發展及再教育以外，也有感於第二版的指引，已八年未以更新，為了延續立意，鼻科同好會重新啓動「台灣鼻炎臨床指引」之編訂工作。歷經年餘，多次的聚會討論、修改，終於定稿。非常感謝各位成員先進的努力與貢獻，當然更要謝謝前輩們的指導與典範。

此指引的內容包括了鼻炎的定義、分類、流行病學、致病機轉、過敏性鼻炎及非過敏性鼻炎的診治等等。標題、大綱雖似，但究其內容，均已加入新的資訊及國內學者之寶貴經驗，藉此，期望對國內鼻炎之治療品質能有效提昇。

召集人兼主編

方深毅 謹序

中華民國 一百年 七月

鼻炎的定義及分類

方深毅

摘要

鼻炎的定義以 1994 年之國際共識報告為鼻內部黏膜之炎症。但是依鼻塞、流鼻水、癢等症狀對鼻炎的定義，仍然有其不同之處，在臨床醫療上和流行病學上會有問題。鼻炎的分類，主要分為過敏性鼻炎及非過敏性鼻炎兩大族群。非過敏性鼻炎又再分為多種亞型，其中以運動血管性鼻炎為多。職業性鼻炎也是近年來受重視的一類，診斷上更要嚴謹。

key words: rhinitis, definition, classification (鼻炎，定義，分類)

定義

鼻炎的定義為鼻內部黏膜之炎症。目前仍以 1994 年之國際共識報告為依據，主要以臨床症狀來定義。鼻炎就中文字義而言，就是鼻的炎症。根據醫學字典、百科等，鼻炎 (Rhinitis) 就是鼻內部黏膜的發炎又稱為 Coryza。但其內涵如何？規範如何？至今仍難有定見。因此，耳鼻喉專科或其他醫師們對此疾病的診斷會產生差異，臨床的治療，流行病學的研究等，均會受到影響。目前最常被引用且接受的定義是在 1994 年 International Consensus Report(ICR) 所陳述的 “rhinitis is defined as inflammation of the lining of the nose, characterized by one or more of the following symptoms: nasal congestion, rhinorrhea, sneezing and itching”¹ 此定義主要是根據鼻黏膜發炎後之症狀描述。這是由英國倫敦大學 Lund 教授所召集的 International Rhinitis Management Working Group 在 1993 年由當時歐、美、日知名的鼻科專家，在 3 次聚會討論之後，對鼻炎的定義，診斷，治療等達成之共識。

但是這樣對鼻炎的定義，仍然有其不周之處。因為依其定義，這些鼻塞、流鼻水、癢等症狀對定義鼻炎是有相同份量的；例如一個病人只有鼻子癢、就可

認為是鼻炎嗎？大家也都知道一些非鼻炎的鼻病或正常人偶而也會引起單一或多樣的上述症狀。因為有定義上的缺失，在臨床醫療上會有診斷和處理鼻炎的問題，在流行病學上，尤其是鼻炎的盛行率調查更會因為問卷上是自行填寫上述單一，兩項或多項症狀而導致盛行率之大幅差異²。綜合以上，僅以症狀來定義鼻炎似乎不精確，但是要達成一個有共識的定義能符合醫療上的需要和流行病學的研究是相當困難，或許加上一些檢查的數據是必要的³。

分類

鼻炎的分類，以過敏性鼻炎 (Allergic rhinitis, AR) 及非過敏性鼻炎 (Non-allergic rhinitis, NAR) 兩大族群。過敏性鼻炎是由抗原抗體反應 (antigen antibody reaction) 或細胞免疫機制 (cell-mediated mechanism) 引發的免疫過敏反應 (immunologically-mediated hypersensitivity)。它在鼻黏膜表現出炎症反應，一般分為終年型及季節型。但 ARIA(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 的指引中卻依症狀及嚴重度來分類以利治療上的區別。然而確定診斷上引發反應的「過敏原」或「半敏原」是必須釐清的。如果診斷上排除過敏性鼻炎之後，我們均歸之為非過敏性鼻

炎 (NAR)，在這族群又有很多亞型，分類也多樣。不過根據 2008 年的共識結果，至少有 8 個亞型^{4,5,6}：藥物性鼻炎，消化性鼻炎 (gustatory rhinitis)，賀爾蒙性鼻炎，NARES(Non-allergic rhinitis with eosinophilia)，老年性，萎縮性，腦脊髓液漏和運動血管性鼻炎 (vasomotor rhinitis, VMR) 等。但解剖結構和感染引起之鼻炎未被歸納於此。這其中以 VMR 最為常見，臨床上有時很難與 AR 區別。

近年，對在職場上引發之疾病特別注意，如氣喘、鼻炎等，但定義上必須嚴謹，雖然鼻炎症狀與工作場合有相關，但病人是否早已併有鼻炎，只是因工作而加劇 (work-exacerbated rhinitis)，或者純粹因為工作場合中的一些因子才引發的鼻炎 (occupational

rhinitis(OR)) 是必要分清楚的^{7,8}。但在 OR 中依引發因子特質的不同，可分為過敏性及非過敏性 OR。過敏性 OR 其誘發者為過敏原或半敏原經由免疫機制引起鼻炎，而且臨床上接觸後到呈現鼻炎有其 latent period。另外，非經由免疫機制，且無 latent period，直接接觸一些刺激物質所引起者則為非過敏性 OR^{7,8}。

總之，鼻炎的定義或分類均對於後續之診斷、治療與研究等息息相關，更是臨床進步之基石。

Reference

1. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994;49(19 Suppl):1-34.
2. Wang DY, Niti M, Smith JD, Yeoh KH, Ng TP. Rhinitis: do diagnostic criteria affect the prevalence and treatment? *Allergy* 2002;57:150-154.
3. Storaas T, Steinsvag SK, Florvaag E, Irgens A, Aasen TB. Occupational rhinitis: diagnostic criteria, relation to lower airway symptoms and IgE sensitization in bakery workers. *Acta Otolaryngol(Stockh)* 2005;125:1211-1217.
4. Kaliner MA. Classification of nonallergic rhinitis syndromes with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as nonallergic rhinopathy. *WAO J* 2009; 2:98-101.
5. Bernstein JA. Nonallergic rhinitis: therapeutic options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:410-416.
6. Bernstein JA. Characterizing rhinitis subtypes. *Am J Rhinol Allergy* 27,457-460.
7. Castano R, Theriault G. Defining and classifying occupational rhinitis. *J Laryngol Otol.* 2006; 120:812-817.
8. Gianna M, Oliver V, Roy W, JL Malo, Luca P, Santiago Q, Jolanta W, Roberto C, Gianni P, Denyse G, Hans DG, Ilenia F, MR Yacoub, and Andrea S. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res.* 2009; 10(1): 16.

Definition and Classification of Rhinitis

Sheen-Yie Fang

ABSTRACT

The most common accepted definition of rhinitis is that formulated by the ICR(International Consensus Report) of in 1994 stating that “rhinitis is defined as inflammation of the lining of the nose, characterized by one or more of the following symptoms: nasal congestion, rhinorrhea, sneezing and itching” . A definition of rhinitis based only on the presence of symptoms may be imprecise for clinical practice and epidemiological study. We usually classify rhinitis as allergic and non-allergic groups. There are many subtypes of non-allergic rhinitis such as drug-induced, gustatory, hormonally induced, senile, atrophic and vasomotor rhinitis.

Occupational rhinitis is an important issue recently. It should be defined carefully. It is essential to differentiate a work-exacerbated rhinitis from occupational rhinitis.

Key words: rhinitis, definition, classification

From the Department of Otolaryngology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan
Send Correspondence to Sheen-Yie Fang, MD. Department of Otolaryngology, National Cheng Kung University Hospital,
No. 138, Sheng-Li Road, Tainan 70443, Taiwan
E-mail: sheen@mail.ncku.edu.tw

鼻炎的流行病學及生活品質影響

黃啓哲 李達人

摘要

鼻炎是一個全球性的疾病，依其致病機轉差異可分為過敏性鼻炎、非過敏性鼻炎兩大類。近年來台灣因工業化發展、空氣污染和社會老年化等種種因素使這兩大類鼻炎的盛行率都有逐年攀升的現象。在台灣地區，過敏性鼻炎的流行病學分析顯示約有 20-30% 國人患有過敏性鼻炎。非過敏性鼻炎的盛行率雖尚無確切調查結果，但在可預見的未來勢必也將成爲一個不容忽視的問題。雖然鼻炎的症狀多不會危及生命，但常常造成工作效率、社交活動，睡眠品質或學習上極大的影響，並且造成社會經濟上沉重的負擔。且因爲鼻炎的發炎反應並不是只侷限在鼻腔，導致多種共病症和併發症都與鼻炎有關。常見的像是氣喘、鼻竇炎、睡眠障礙、結膜炎、和中耳炎，都是不容小覷且嚴重影響生活品質的問題。很多人終其一生都爲鼻炎所困擾，如何減少鼻炎盛行率及降低其對生活品質影響，不僅對國人甚至全世界都是一個刻不容緩的議題。

Key words: rhinitis, epidemiology, quality of life (鼻炎，流行病學，生活品質)

本文

鼻炎是一種全世界盛行的慢性疾病，在分類上大致分爲過敏性鼻炎及非過敏性鼻炎兩大類別。由於台灣身處亞熱帶地區，秋冬季節多處於溼冷空氣狀態，加上每年四到六月梅雨季節悶熱潮濕的環境，使得過敏性鼻炎盛行率居高不下。除此之外，近年來台灣走入工業化社會，空氣污染、生育率下降、老人人口快速上升和慢性疾病有效地治療及控制，在在都使得非過敏性鼻炎的盛行率也有逐漸上升的趨勢。此兩類鼻炎影響國人的健康既深且鉅。

目前系統性的流行病學的統計，在全世界鼻炎的研究當中都存在著一定的偏差，甚至低估的現象。但過敏性鼻炎常伴隨如氣喘、鼻息肉、異位性皮膚炎等共病症，造成工作效率下降、注意力不集中及學習表現不佳種種情況，嚴重影響日常生活品質及造成龐大醫療費用負擔，實在是一個不能等閒視之的慢性疾病^{1,2}。所以我們將對鼻炎的流行病學及其影響，作更深

入的瞭解及探討；俾能更有效治療這個疾病，改善病人的生活品質及減少併發症的產生。

過敏性鼻炎的流行病學分析

盛行率的研究

根據 2013 年世界過敏組織 (World Allergy Organization (WAO)) 的研究¹，約有 10% 到 30% 的成人患有過敏性鼻炎，而有約 40% 的孩童患有過敏性鼻炎。致於在不同區域盛行率的差別，則因研究方式不徑相同也造成盛行率統計上極大的差異，在美國約為 26-50%^{3,4}，在歐洲約 4-32%¹，在澳洲約 11-21%⁵，在日本約在 22.5 到 27.4%^{3,6}，在台灣則約 24-29%^{7,9}。而研究也顯示，近年來過敏性鼻炎的盛行率有逐漸上升的趨勢，在日本其盛行率從 1996 年的 20.3% 上升到 2006 年的 27.4%⁶，在台灣孩童的研究則 1987 年的 5.1% 上升到 2002 年的 27.6%⁹。

¹ 林口長庚紀念醫院 耳鼻喉部鼻科

衛生假說 (Hygiene Hypothesis)

近年來，過敏性鼻炎有明顯上升的趨勢，除了工業化造成空氣污染使得過敏原大幅增加這個因素外，細菌或病毒感染對於其盛行率的影響，也被廣泛討論研究。此即為衛生假說 (Hygiene Hypothesis)¹⁰。衛生假說的理論基礎認為若是幼年在過度清潔、低病原體的環境下生活，會影響調節型 T 型細胞的形成；而適量的內毒素刺激對於引發正常 Th1 細胞免疫反應是需要的，也可以減少後續過敏疾病的產生。一旦缺乏此刺激，將使 Th2 細胞媒介的反應過度，形成過敏性疾病¹⁰。

在一篇根據台灣全民健康保險局資料庫所做的流行病學研究中¹¹，分析了 1998 年出生和 2003 年出生的嬰兒，於出生一年內服用抗生素或解熱劑的情形。發現一歲內使用抗生素或 acetaminophen 成分解熱劑的幼兒，未來罹患過敏性鼻炎的機會較高。而在同一份研究報告中，也發現都會區生長的小孩較鄉村易罹患過敏性鼻炎，還有繳交健保費用愈高家庭（代表高社經地位家庭），易患過敏性鼻炎。所有觀察到的現象在在都與衛生假說理論相似，可供大家長期再觀察之。

危險因子

除了先前衛生假說所觀察的一些容易導致過敏產生的因子外，還有一些因素是過敏性鼻炎好發的危險因子。性別方面，雖有報告在整體年齡層上面，男女比例並無明顯差異，但在兒童時期，男性較女性比率為高¹¹。在台灣全民健康保險局資料庫研究中，也發現男性有較高的好發率。而有過敏體質的家族、空氣污染區、春天出生的嬰兒……等，都是被提及的危險因子，茲將可能的危險因子整理如表一^{1,3,13}，略供參考。

表一：過敏性鼻炎危險因子

過敏家族病史	早期使用抗生素
男性	在高過敏原環境下生長
高社經地位家庭	六歲前血中 IgE 濃度過高
在花粉季節出生的嬰兒	小家庭
第一胎	非白人族群
過早使用配方奶或副食品	移民行為

台灣地區過敏原盛行率的研究

由於過敏性疾病主要是經由接觸過敏原所導致，在台灣地區相關過敏原的研究當中，不管在都市化地區如台北¹⁴、台中¹⁵，或者是鄉村化地區如台灣東部¹⁶、澎湖地區⁷，吸入性過敏原陽性的比例都明顯比食物性為高。而在過敏原陽性率部分，塵蟎（不論是屋塵蟎、粉塵蟎，或其他種類塵蟎）和家塵都名列前兩名，再依序為蟑螂和常見寵物毛髮（貓、狗）；偶爾可見對蝦、蟹、牛奶和蛋白過敏，但比例相對偏低很多。另外在部分研究中也觀察到黴菌過敏原的陽性檢測率在 4-6 月份最多，其他月份就很少，可能與台灣 4-6 月份為梅雨季，氣候溫暖潮溼導致黴菌大量滋生有關¹⁶。這些都提供我們在衛教病患減少過敏原暴露很好的參考資訊。

非過敏性鼻炎的流行病學分析

非過敏性鼻炎約影響了全球約 2 億的人口¹⁷，但關於非過敏性鼻炎的盛行率，目前尚無大規模的流行病學資料可供參考，一般估計其約占所有鼻炎病人的四分之一到三分之一數量¹。在一篇比利時的流行病學研究報告，其國人過敏性鼻炎盛行率約 29.8%，非過敏性鼻炎的盛行率約 9.6%¹⁸。而關於過敏性鼻炎和非過敏性鼻炎，流行病學觀察上的一些差異性，請參考表二¹⁻³。

表二：過敏性鼻炎和非過敏性鼻炎的區別

	過敏性鼻炎	非過敏性鼻炎
性別	在幼兒時期男性好發，在成人則無性別差異。	些微有女性好發的趨勢。
發作年齡	80% 在 20 歲前發作。	大部分在 20 歲後產生。
症狀長短	可分經年性（持續性）	大部分為經年性（持續性）。
誘發物質	各式過敏原。	冷熱、情緒等相關刺激物 (irritants)。

鼻炎對生活品質的影響

鼻炎的一些症狀，如鼻塞、流鼻水、頭痛……等問題，除了常常造成患者生理上的不適外，進而可能引發如易怒、沮喪、容易疲倦等心理層面上的不良反應，嚴重干擾患者的生活品質，加重共病症及併發症的產生和增加社會經濟的龐大負擔，是必須審慎看待的一項議題^{1,3}。

鼻炎相關的共病症及併發症

異位性皮膚炎、氣喘、鼻息肉、鼻竇炎、中耳炎、上呼吸道感染和睡眠呼吸障礙，都是與鼻炎息息相關的共病症或併發症。近年來的研究也發現：部分鼻炎共病症如氣喘的盛行率跟鼻炎的盛行率都有一致性逐漸上升的趨勢^{1,3,9,19}。氣喘是過敏性鼻炎最主要的共病症，過敏性鼻炎患者有 40% 合併有氣喘，而近 80% 氣喘患者有過敏性鼻炎^{1,20}。研究也發現治療過敏性鼻炎可有效地改善氣喘的嚴重度，降低醫療費用支出²¹。其他共病症的預防及治療亦可見此現象。

社會經濟的影響

據估計過敏性鼻炎病患在美國直接醫療費用由 1995 年 27 億美金上升到 2002 年 73 億美金，而在 2002 年因過敏性鼻炎所衍生的間接費用則高達 42.8 億美金²²。而對工作及學習效率的影響，據估計全美每年會因為過敏性鼻炎而減損 350 萬的工作日；而每個上課日，全美國有近千位學生會因為過敏性鼻炎而無法正常出席學習²³。而在歐盟的研究中更指出：一位未經治療的過敏性鼻炎患者每年增加社會額外 2405 歐元的支出，但有適當治療的過敏性鼻炎病患，只需花費 5%(約 125 歐元) 所有費用；若有效治療此一疾病預估將為歐盟年省 1420 億歐元²⁴。雖然至今並無鼻炎對台灣社會經濟影響的報告，但在鼻炎高盛行率的台灣地區，其對社會經濟層面直接或間接的影響，應該都不下於歐美地區，必定造成國家健保財政重大的負擔。

結 論

隨著生態環境改變，工業化發展及其他種種因素，鼻炎盛行率有日益增加的趨勢，在在都嚴重影響病患生活品質及加重了社會經濟的重大負擔。在台灣，需要更大規模、更精確地流行病學研究，以提供臨床醫師治療上有用的資訊，並能提供國家衛生機構制定更有效的防治策略，進而大幅減少其對社會經濟及生活品質的衝擊。

參考文獻

1. World Allergy organization (WAO) white book on allergy: update 2013.
2. 黃得韻，戴志展：鼻炎的流行病學。2011 台灣鼻炎臨床指引中耳醫誌。台灣耳鼻喉頭頸外科雜誌 2011;46 suppl(1):4-6。
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J and the Aria Workshop Group. World Health Organization: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). Allergy 2008;63:8-160.
4. Robert AN, Eli OM, John CS, et al. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:808-814.
5. Allergic rhinitis (hay fever) in Australia. November 2011; Australian Institute of Health and Welfare (<http://www.aihw.gov.au/WorkArea>)
6. Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. BMJ 1997;21:1795-1799.
7. 丁慶雄，李筱隆：澎湖地區過敏性鼻炎國小學童之皮膚過敏原測試結果。中耳醫誌 1996;31:297-303。
8. 蔡曜隆，林厚鈞：鼻過敏症患者之過敏原調查。中耳醫誌 1999;34:22-28。
9. Liao PF, Sun HL, Lu KH, et al. Prevalence of childhood allergic diseases in central Taiwan over the past 15 years. Pediatr Neonatol 2009;50:18-25.
10. Prokopakis E, Vardouniotis A, Kawauchi H, et al. The pathophysiology of the hygiene hypothesis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013;77:1065-1071.
11. Wang JY, Liu LF, Chen CY, et al. Acetaminophen and/or antibiotic use in early life and the development of childhood allergic diseases. Int J Epidemiol. 2013;42:1087-99.
12. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. J Allergy Clin

Immunol 2001;108:2-8.

13. Marcon A, Cazzoletti L, Rava M, et al. Incidence of respiratory and allergic symptoms in Italian and immigrant children. *Respir Med.* 2011;105:204-210.
14. 林清榮, 王怡芬: 鼻炎的流行病學。中耳醫誌 2001;36:7-10。
15. 蕭麗雲, 黃咨雅, 林靜宜等: 台中地區過敏原的調查。醫檢會報 2010;4:33-38。
16. 張菊芬, 何麗華, 謝珮筠: 台灣東部地區過敏原的盛行率調查。生檢雜誌 2009;21(4):137-142。
17. Bousquet J, Fokkens W, Burney P, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. *Allergy* 2008;63:842-853.
18. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, et al. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy* 2006;61:693-698.
19. Hsieh KH, Shen JJ. Prevalence of childhood asthma in Taipei, Taiwan, and other Asian Pacific countries. *J Asthma* 1988;25:73-82.
20. Bourdin A, Gras D, Vachier I, et al. Upper airway x 1: allergic rhinitis and asthma: united disease through epithelial cells. *Thorax* 2009;64:999-1004.
21. Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, et al. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:54-59.
22. Scoenwetter WF, Dupclay L Jr., Appajosyula S, et al. Economic impact and quality of life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 305-317.
23. Crystal-Peters J, Crown WH, Goetzel RZ, Schutt DC. The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis. *Am J Manag Care* 2000; 6: 373-378.
24. Zuberbier T, Lötval J, Simoons S, et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy.* 2014;69:1275-1279.

Epidemiology and impaction of quality of life of rhinitis

ABSTRACT

Rhinitis is a global disease. Based on the difference in pathogenesis, it is classified as allergic or non-allergic rhinitis. In Taiwan, because of industrial development, air pollution, aging society and other environmental factors, prevalence has increased steadily. In Taiwan, epidemiological studies showed that about 20-30% of people suffered from allergic rhinitis. The prevalence of non-allergic rhinitis also increased gradually. Although no exact epidemiological results, but it will certainly become another problem in the future. Although rhinitis is not life-threatening, but it often results in great impaction in work efficiency, social activities, sleep quality, and school learning. It also imposes a heavy burden on the socio-economic costs. Because the inflammatory reactions in rhinitis are not confined to the nasal cavity, a variety of co-morbidity and complications are raised. Asthma, sinusitis, sleep disorders, conjunctivitis, and otitis media, are usually associated and should not to be ignored. Many people in their lives are bothered by rhinitis. Hence, it is an urgent issue to decrease the prevalence of rhinitis and reduce its impaction on quality of life.

Key words: rhinitis, epidemiology, quality of life

鼻炎的致病機轉

張伯宏^{1,2} 黃啓哲^{1,2} 李達人^{1,2}

摘要

鼻子為上呼吸道的第一個關卡，接受各種不同過敏原及環境的刺激，可能產生發炎的症狀（鼻塞、噴嚏、鼻癢、流鼻水等）。依據鼻炎產生的機轉，可以粗分為過敏及非過敏性鼻炎。過敏性鼻炎主要為第一型的過敏反應，在過敏原再暴露之後，引發後續的早期抗原反應（IgE 交聯引起脫顆粒作用）及晚期抗原反應（發炎細胞聚集），產生的發炎介質可引發鼻炎的症狀。其他非典型過敏反應機轉引起之鼻炎統稱非過敏性鼻炎，原因可能包括藥物、職業、賀爾蒙、溫度變化、食物、情緒以及原發性等，常與自律神經失調與黏膜超反應性有關。了解其致病機轉對鼻炎診斷及後續病人的治療將有很大的助益。

Key words: 過敏性鼻炎，非過敏性鼻炎，致病機轉

前言

鼻子為呼吸道的入口，兼有免疫、呼吸通道、嗅覺、空氣過濾、濕潤、加溫及共鳴等功能，鼻和鼻竇腔覆蓋著黏膜組織，其內進行各種固有 (innate) 及適應性 (adaptive) 的免疫反應，維持鼻部良好的功能，現代的聯合呼吸道 (united airway) 觀念，強調了鼻部在整體呼吸道的重要性及對下呼吸道的保護。如果鼻腔黏膜因為某些因素導致發炎受損狀態，以致無法發揮正常功能，則稱之為鼻炎的狀態。

本文

鼻炎影響的族群相當廣泛，由於鼻部是上呼吸道的第一道防線，可能會受到各種外界的刺激（致病原、過敏原、溫度、化學物質等），導致不同程度之鼻部功能失調。鼻炎的分類相當分歧，最常見的分類方法是以致病機轉來分類，粗分為過敏性 (allergic rhinitis) 及非過敏性鼻炎 (non-allergic rhinitis) 兩大類，了解鼻炎的致病機轉可以幫助我們做更精準的診斷以及提供病患適切的治療。

¹ 林口長庚紀念醫院 耳鼻喉部 ² 長庚大學
 通訊作者及抽印本索取處：李達人 醫師 333 桃園縣龜山鄉復興路 5 號 林口長庚紀念醫院 耳鼻喉部
 傳真：03-3271244
 電話：03-3281200 Ext. 8466
 E-mail : entlee@adm.cgmh.org.tw

過敏性鼻炎的致病機轉

過敏性鼻炎簡單來說需要過敏原 (allergen) 造成致敏化 (sensitization)，使體內產生特異性的 IgE 抗體，當再次接觸到過敏原時，特異性的 IgE 產生交聯作用 (cross-linking)，造成脫顆粒作用 (degranulation)，釋放出的發炎介質造成早期的鼻炎症狀。在數小時之後，以嗜伊紅性白血球 (eosinophil) 為主的發炎細胞聚集，分泌的發炎物質會導致以鼻塞為主的晚期反應。此外，除了典型的 IgE 第一型免疫反應 (圖一)，近代的研究發現，部分的過敏原也可以經由非典型 IgE 途徑產生發炎反應 (圖一)，而神經元反應及固有免疫也和過敏性鼻炎的調控相關。

1. 過敏原的暴露

過敏性鼻炎需要過敏原才能引發後續的一連串發炎反應，過敏原可能來自各種動物、植物、黴菌及職業汙染物等。過敏原的成分可能含有蛋白、醣蛋白或醣類。大部分的過敏原可以依據其生物活性加以分類，如酵素、酵素抑制劑、運送或調節蛋白等，有些過敏原結構類似於已知功能的蛋白。例如塵蟎 (Der p1) 及部分黴菌過敏原，就具有蛋白酶 (protease) 的活性¹。

2. 致敏化及 IgE 產生

在過敏的最初期需接觸過敏原，產生致敏化反應並生成特異性 IgE 抗體。當抗原進入人體，經由抗原呈現細胞 (antigen presenting cell, APC)，例如 macrophage，dendritic cells 和 Langerhans cells 蛋白酶分解之後，形成 7-14 個胺基酸小片段的抗原，再經由 MHC class II molecules 將抗原呈現給胸腺釋放出的 naïve TH0 cell，抗原呈現細胞可經由 IL-4 及 IL-22 促使 naïve TH0 cell 分化成 TH2 細胞並增生。TH2 細胞可以說是過敏反應的關鍵細胞，可以產生多種的細胞激素，包括 IL-3、IL-4、IL-5、IL-9、IL-10 和 IL-13。其中 IL-4 和 IL-13 可以作用於 B 細胞使其轉化為漿細胞 (plasma cell) 並分泌 IgE 抗體，本身也可以促進 Th2 細胞的分化。分泌的特異性 IgE 抗體會附著在肥大細胞、嗜鹼性顆粒球以及嗜伊紅性白血球表

面的 IgE 高親和性受器上 (Fc RI)。完成致敏化後，當下一次抗原在進入人體時，即能產生迅速的過敏反應。

3. 早期抗原反應

通常在接觸過敏原後的 5-15 分鐘內發生，當再次暴露到相同過敏原，IgE 抗體與抗原完成辨識後會促成 IgE 交聯作用，而使得肥大細胞鈣離子通道開啟，活化蛋白激酶 C (protein kinase C) 產生脫顆粒作用 (degranulation)，將內部已合成的發炎介質釋放出來，包括 histamine、tryptase、chymase、kininogenase、heparin、TNF 等。除此之外，15 分鐘內肥大細胞也開始誘導細胞膜磷脂質 (phospholipid) 合成及形成花生四烯酸 (arachidonic acid) 的代謝產物，如 prostaglandin D2、leukotriene C4、D4、E4 及 PAF (platelet activating factor) 等，這些發炎介質會作用於鼻黏膜中的血管、腺體及神經末梢，造成血管擴張、黏液分泌增加、血管通透性增高、刺激感覺神經末梢，使病人有鼻塞、流鼻水、鼻子癢及打噴嚏等症狀。

4. 晚期抗原反應

在接觸過敏原 4-10 個小時之後，可以觀察到一些細胞激素的增加，肥大細胞產生之發炎介質作用在鼻黏膜小靜脈會促進血管細胞黏附因子 (vascular cell adhesion molecule) 和內皮細胞選擇素 (E-selectin) 表現，使得白血球較易附著到血管內皮細胞上。

趨化因子如 IL-5 可以促使 eosinophil, neutrophil, basophil, T lymphocyte 和 macrophage 浸潤到鼻黏膜，這些發炎細胞被活化後也會釋放許多發炎介質。其中最重要的是 eosinophil，IL-5 可以刺激骨髓 CD34+ 幹細胞分化成 eosinophil，延長其存活。eosinophil 所釋放的發炎物質，如主要鹼性蛋白 (major basic protein)、嗜伊紅性白血球陽離子蛋白 (eosinophilic cationic protein) 等，會造成鼻黏膜損傷，使局部發炎更嚴重，且更為持續性，在晚期反應的發炎症狀以鼻塞為主²。

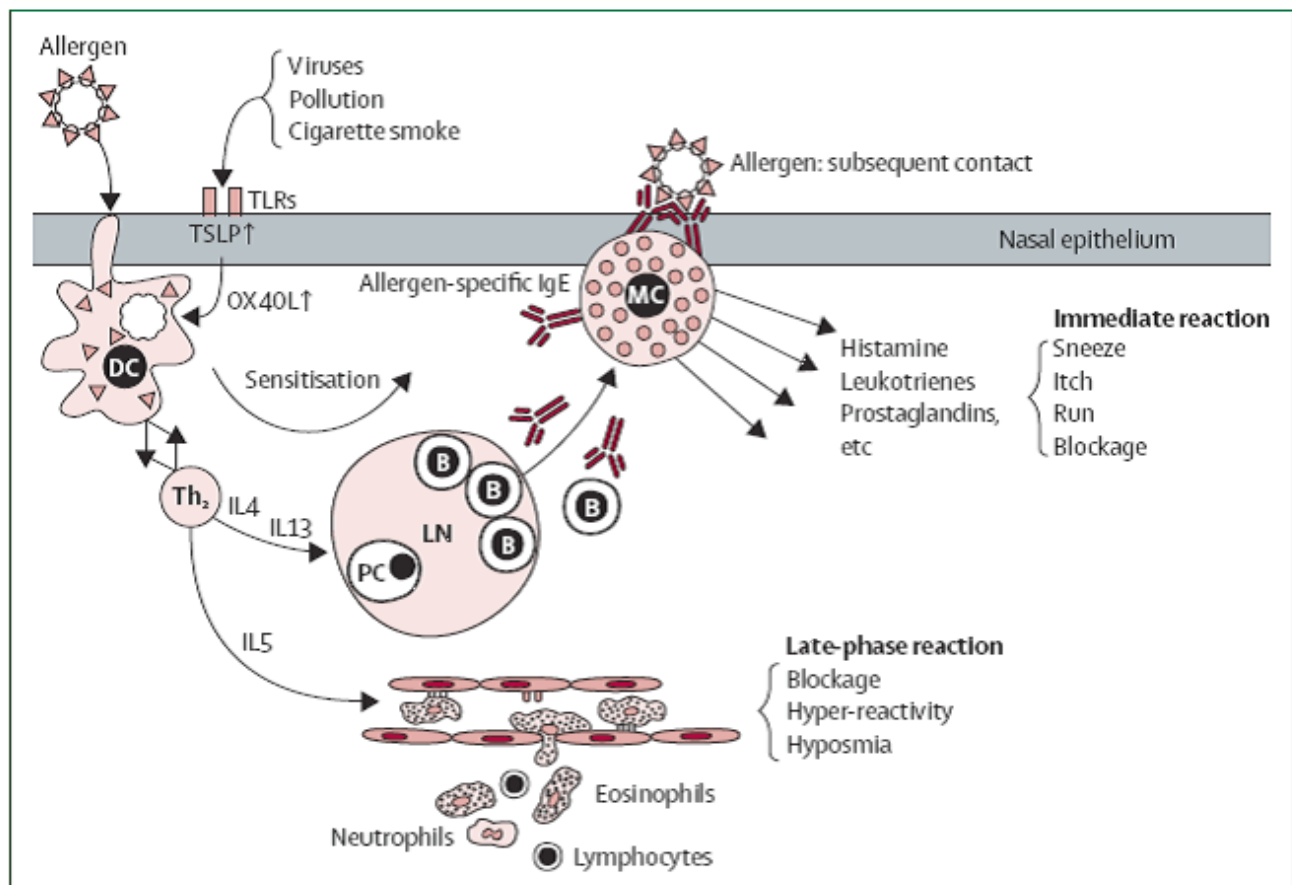
5. 非典型 IgE 反應

部分過敏原蛋白如塵蟎的 Der p1 和 Der p9，可以直接結合在表皮細胞的蛋白酶活化受體 (Protease-activated receptor)，可以切斷表皮細胞的緊密連結 (tight junction)，增加細胞的通透性，直接刺激表皮細胞產生胸腺基質淋巴生成素 TSLP (thymic stromal lymphopoietin)¹；另一些過敏原可能具有病原相關分子模式 (pathogen-associated molecular patterns) 而被黏膜中的模式辨識受體 (pattern recognition receptor, PRR) 辨識成病原，此屬於固有免疫 (innate immunity)，所導致的免疫反應也可能產生 TSLP³。TSLP 可將未成熟的樹突細胞變成成熟的樹突細胞，TSLP 會作用在樹突細胞促進 OX40 ligand 的表現，

會促使 Naïve T helper 細胞的分化並分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13，IL-4 會加強 TH2 反應並活化 B 細胞，IL-5 會促進 eosinophil 的分化及存活。除了 TSLP，表皮細胞也會分泌 IL-25 和 IL-33，此兩種細胞激素也會促進 TH2 反應。IL-25 和 IL-33 會增加表皮細胞產生 TSLP，此三種細胞激素可交互作用促進功能⁴。

近年來也發現 Histamine-4 接受器也可能和過敏反應有關，H4 接受器表現在一些發炎細胞 (如 T 細胞、肥大細胞和 eosinophil) 和鼻黏膜神經末梢，H4 接受器並不參與肥大細胞的脫顆粒作用，在動物實驗中 H4 接受器拮抗劑可以減少鼻過敏症狀，可能與鼻感覺神經的 H4 接受器有關。

圖一、過敏性鼻炎的致病機轉³



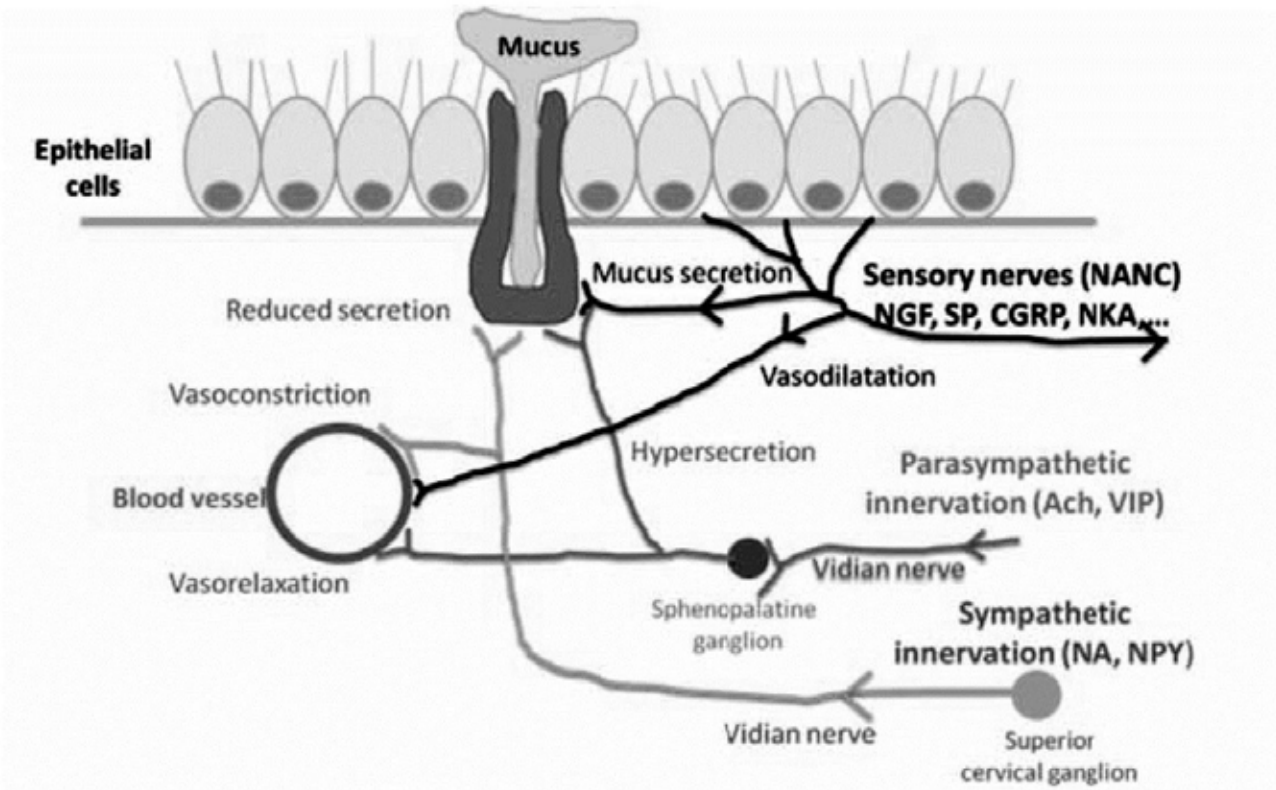
6. 神經元反應

鼻神經元反應和過敏症狀關係密切。鼻黏膜有三種神經系統，包括感覺神經、交感神經及副交感神經（圖二）。鼻搔癢是因為鼻黏膜受刺激後經由感覺神經傳導而產生的感覺，交感神經及副交感神經則會影響血管張力和腺體分泌。有多種神經胜肽 (neuropeptide) 和神經元的作用相關，例如交感神經纖維釋放正腎上腺素 (norepinephrine) 和神經胜肽 Y (neuropeptide Y)，主要影響血管張力，較少影響腺體分泌，可以減少鼻塞及鼻分泌。副交感神經纖維釋放乙酰膽鹼 (acetylcholine) 及血管活性腸肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP)，對腺體分泌影響較大，也會導致血管擴張造成鼻塞症狀。感覺神經屬於非腎上腺非膽鹼神經 (non-adrenergic non-cholinergic, NANC)，主要為無髓鞘之感覺神經 C 纖維，含有多種的神經胜肽，可以受到非特異性的刺激而釋放，包括 P 物質

(substance P)、降鈣激素基因相關胜肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)、神經激肽 A、B (neurokinin A,B)。感覺神經常結合副交感神經元形成鼻 - 鼻反射 (nasonasal reflex)，當接觸刺激時，造成打噴嚏、流鼻水及鼻塞等症狀⁵。

在鼻黏膜慢性發炎時，常有高反應性 (hyperresponsiveness) 的現象，和神經滋養因子 (neurotrophin) 相關⁶。Neurotrophin 包括神經生長因子 (Nerve growth factor ,NGF) 和腦源性神經滋養因子 (brain-derived neurotrophin ,BDNF)，表現在神經元，後來發現在鼻黏膜、肥大細胞和 eosinophil 也有 neurotrophin 的存在。Neurotrophin 在過敏免疫反應和神經元反應之間擔任調節的角色，neurotrophin 可以活化 eosinophil 等發炎細胞，eosinophil 也可產生 neurotrophin 調節神經元反應⁶。

圖二、神經元反應⁵



7. 組織重塑

過敏性鼻炎患者在鼻黏膜上的組織重塑現象如表皮細胞的損傷、化生、基底膜的增厚、腺體的增生、血管的重塑等，都不如氣喘患者支氣管的變化明顯⁷，其差異可能來自氣管有平滑肌，可以和表皮細胞或間質細胞產生交互作用。

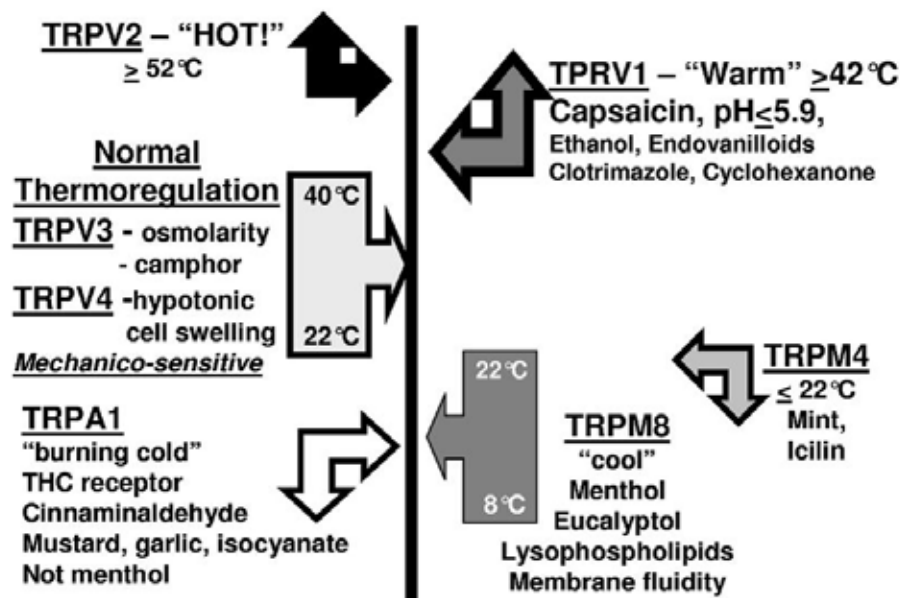
非過敏性鼻炎的致病機轉

非過敏性鼻炎的因種類而有不同的機轉，只要任何導致鼻腔黏膜受損而正常功能無法運作，即可稱作鼻炎。廣義來說，經由病史、理學檢查及過敏原測試排除了過敏性鼻炎，即可歸類於非過敏性鼻炎，除了感染性鼻炎外，其他包括內因性鼻炎、職業性鼻炎、荷爾蒙鼻炎、藥物性鼻炎、非過敏性鼻炎伴嗜伊紅性白血球增多症候群 (Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome, NARES)、味覺性鼻炎等 (gustatory rhinitis)。

1. 內因性鼻炎 (intrinsic rhinitis)

以往稱作血管運動性鼻炎 (vasomotor rhinitis)，但有些學者並不建議使用此病名⁸，因為往往其原因也無法正確找到，因此統稱為內因性鼻炎較為適當。常以排除過敏性鼻炎及其他的非過敏性鼻炎而診斷。其致病機轉可以歸納為以下三種^{9,10}。

圖三、不同的 TRP 接受器可受到各種的物理、化學及溫度刺激¹¹



一、Entropy (局部的過敏反應)

Entropy 是指局部組織的過敏反應，在周邊血清檢驗不出特異性 IgE，研究指出在鼻部灌洗液在內因性鼻炎病患組比上對照組有較高的嗜伊紅性白血球陽性蛋白 (eosinophilic cation protein)，且在部分的病患發現鼻部有較高的 IgE，且有數目較多的高親合性的 IgE 受體。但不是所有研究均支持這個理論。另外發現局部過敏反應的病患也可能發生演變的現象，一個局部鼻部過敏的世代研究，發現 180 名病患經過 3-7 年追蹤，有 24% 變成過敏性鼻炎 (周邊過敏原測試陽性)⁴。

二、Nociceptive dysfunction (傷害感覺異常)

鼻黏膜的感覺傳入神經可以傳達各種的化學及物理感覺刺激，感覺神經主要分為兩種，一為快速傳導 A 神經纖維 (主要傳導冷、熱和灼痛等感覺)，另一為傳導較慢的 C 纖維 (傳導鈍痛、輕接觸及溫覺)。不同的化學物質可以和黏膜表皮細胞及神經末梢的接受器作用造成神經元去極化。其中一個有名的例子是辣椒素接受器 TRPV1，TRPV1 可能被辣椒素、乙醇、局部麻醉劑或超過 42 所活化。圖三顯示多種的 TRP 接受器¹¹，鼻部黏膜至少表現 30 種不同的 TRP (transient receptor potential) 蛋白，會接受不同的物理、化學或溫度的刺激，造成節後副交感神經的活化，而產生流鼻水及鼻塞的現象。

三、Autonomic dysfunction (自主神經功能障礙)

一般而言在正常狀況交感神經佔優勢以維持血管張力，自主神經失調可能導致交感神經的功能低下或是交感及副交感神經的不平衡。

2. 職業性鼻炎

定義為因為暴露於工作場所空氣中的刺激物或是毒性物質所引起的鼻炎，包括化學品、溶劑、香煙等，這些物質並非經由免疫機轉，而是直接損傷鼻粘膜導致鼻炎的症狀。

3. 荷爾蒙鼻炎

荷爾蒙失調也會導致鼻炎，最常見的就是懷孕期的鼻炎，懷孕期會造成數種荷爾蒙的升高，包括 progesteron、estrogen、prolactin、vasoactive intestinal peptide。因血管擴張、血管平滑肌鬆弛及血流量積增加造成鼻塞症狀，而 progesteron 和 β -estradiol 的增加可造成 H1 受體數目的增加，另外也有鼻部腺體活性增加的現象¹²。一般這些現象在懷孕後期更明顯，生產後症狀即消失。

4. 藥物性鼻炎

藥物也能因不同的機轉造成鼻黏膜發炎，其機轉可分成三種¹³：

一、局部發炎 (local inflammatory type)

主要為 NSAID 及 aspirin，會阻斷 cyclooxygenase 酵素，造成磷脂質的代謝偏向 lipoxygenase 途徑，leukotriene 的合成增加造成鼻炎的症狀。

二、神經因素 (neurogenic type)

有些藥物會降低交感神經活性，例如腎上腺素阻斷劑，許多高血壓藥物是屬於這一類，如 clonidine、guanethidine 和 methyldopa。

三、原發性 (idiopathic)

尚有許多藥物尚無法得知引起鼻炎的原因，例如一些高血壓藥、荷爾蒙藥及精神治療藥物等。

5. 非過敏性鼻炎伴嗜伊紅性白血球增多症候群

原因未明，其致病機轉為持續性的 eosinophil 所造成的發炎及不等程度的鼻息肉，病患雖然無法經由過敏原檢查測出過敏性鼻炎，但在鼻腔抹片有 20% 的 eosinophil，類似 entopy 的概念。但目前臨床上甚少會施行鼻腔抹片，故應用價值有限¹⁴。有些臨床表現和 Samter's triad (aspirin sensitivity, asthma and polyposis) 類似，可視為其變體之一。

6. 味覺性鼻炎

其致病機轉仍未有定論，近年來研究顯示和神經反應相關。和內因性鼻炎的 nociceptive dysfunction 機轉類似，主要為感覺神經的刺激，造成節後副交感神經活化，使得鼻分泌增加。除了鼻部之外，在口腔及口咽部的三叉神經末梢 (A δ 和 C 神經纖維) 也有 TRPV1 接受器，對辣椒素刺激特別敏感，感覺神經纖維傳入後，傳出神經以副交感神經反應為主，造成血管擴張及鼻分泌增加¹⁵。鼻部感覺神經也可發現局部的 substance P 及 calcitonin-receptor-related peptide (CGRP) 的增加，也會造成血管擴張、通透性及分泌增加。

7. 萎縮性鼻炎

其症狀和病徵和上述之鼻炎不相同，因此有些分類並不將萎縮性鼻炎歸類於非過敏性鼻炎，主要表現為鼻粘膜萎縮、結痂、鼻惡臭味。依機轉的不同分原發性 (primary) 及次發性 (secondary)，原發性原因未明，可能包括感染、遺傳、內分泌、遺傳、營養素缺乏和免疫疾病等因素，次發性則續發於其他的疾病 (鼻部創傷或肉芽腫等) 或醫源性 (下鼻甲過度切除或放射治療等)。

參考文獻

1. Reed CE, Kita H. The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004; 114:997-1008; quiz 1009.
2. Hansen I, Klimek L, Mosges R, Hormann K. Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2004; 4:159-163.
3. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 378:2112-2122.
4. Broide DH. Allergic rhinitis: Pathophysiology. *Allergy Asthma Proc : the official journal of regional and state allergy societies* 2010; 31:370-374.
5. Van Gerven L, Boeckxstaens G, Hellings P. Up-date on neuro-immune mechanisms involved in allergic and non-allergic rhinitis. *Rhinology* 2012; 50:227-235.
6. Raap U, Braunstahl GJ. The role of neurotrophins in the pathophysiology of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10:8-13.
7. Constantino Gde T, Mello Jr JF. Remodeling of the lower and upper airways. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75:151-156.
8. Kaliner MA. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; 31:441-455.
9. Pattanaik D, Lieberman P. Vasomotor rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10:84-91.
10. Garay R. Mechanisms of vasomotor rhinitis. *Allergy* 2004; 59 Suppl 76:4-9; discussion 9-10.
11. Baraniuk JN. Pathogenic mechanisms of idiopathic nonallergic rhinitis. *World Allergy Organ J* 2009; 2:106-114.
12. Settipane RA. Other causes of rhinitis: mixed rhinitis, rhinitis medicamentosa, hormonal rhinitis, rhinitis of the elderly, and gustatory rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; 31:457-467.
13. Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:381-384.
14. Ellis AK, Keith PK. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:215-220.
15. Georgalas C, Jovancevic L. Gustatory rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20:9-14.

Mechanism of Rhinitis

Po-Hung Chang, Chi-Che Huang, Ta-Jen Lee

ABSTRACT

Nose is the first site of upper airway that constantly contacts with various allergens and environmental stimulants and inflammation may be caused. Symptoms of nasal inflammation include nasal obstruction, sneezing, itchy sensation or rhinorrhea. We can roughly divide rhinitis into allergic rhinitis and non-allergic rhinitis. Allergic rhinitis is mainly type I hypersensitivity reaction. After allergen re-exposure, early-phase response (degranulation reaction caused by IgE cross-linking) and late-phase response (inflammatory cells influx) may be caused. The inflammatory mediators produced can cause symptoms of rhinitis. Other kinds of rhinitis that are not typical allergic rhinitis can be categorized into non-allergic rhinitis which may be caused by drugs, occupation, hormone, temperature, food, emotion and idiopathic cause, etc. Those are frequently related to autonomic dys-regulation and mucosal hyperresponsiveness. Understanding the mechanism will be beneficial to the diagnosis of rhinitis and subsequent treatment.

Key words: allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, mechanism

From the Department of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, Chang Gung Memorial Hospital, Kwei-Shan, Tao-Yuan, Taiwan

No. 5, Fu Hsing Street, Kwei-Shan, Taoyuan 333, Taiwan

Tel: 886-3-3281200 Ext. 8466

Fax: 886-3-3271244

E-mail: entlee@adm.cgmh.org.tw

鼻炎的臨床表現及診斷

林志峰¹ 葉德輝¹

摘要

鼻炎為鼻內部黏膜之炎症，以鼻塞、鼻癢、打噴嚏、流鼻水等症狀表現，又可初步區分為過敏性及非過敏性鼻炎。ARIA 的臨床準則以症狀的嚴重程度和持續時間為基礎，重新歸類過敏性鼻炎，目前已廣為國際醫界所接受。非過敏性鼻炎，則包含了許多有別於過敏性鼻炎的鼻病，種類繁多、病因不一、且無專一特殊診斷工具，診斷上較為困難。鼻炎之臨床診斷，詳細的病史及理學檢查仍是最重要的，惟不具專一性，實務上可初步臆斷先行治療 (therapeutic trial) 來輔助診斷。醫師可依治療結果追蹤分析其療效，並適時修正診斷；對於藥物治療反應不如預期，診斷不明確的病患，應進行過敏原測試，並視需要安排特殊檢查：如內視鏡、電腦斷層等，以協助鑑別診斷。

關鍵字：鼻炎，過敏，臨床表現，診斷。

前言

鼻炎是一種常見且容易被忽視的疾病，嚴重時會影響患者的工作、學習、睡眠以及生活品質。鼻炎為鼻內部黏膜之炎症，以鼻塞、鼻癢、打噴嚏、流鼻水等症狀表現；這些症狀必須持續至少連續兩天，每天一個小時以上^(1,2)。鼻炎是一群異質性的鼻部疾病的統稱，若以致病機制來分，則約略區分為過敏性鼻炎及非過敏性鼻炎兩大類。過敏性鼻炎是因為過敏原與人體內特異性 IgE 抗體結合，產生免疫反應，導致鼻黏膜發炎的狀態；而非過敏性鼻炎臨床上常以排除過敏性鼻炎即是，致病機制常是一些誘發因子 (trigger) 引起非 IgE 反應來表現，其種類繁多，非經由單一的機制產生，且無專一特殊診斷工具，診斷上較為困難。

鼻炎的臨床表現，過敏性患者較多打噴嚏、鼻癢，並合併過敏性結膜炎的症狀，多在 20 歲前發病，症狀發生較有季節性；非過敏性患者則有較多的鼻塞症狀，多發生在年紀較長的患者，且症狀常年持續存在⁽³⁾；鼻炎之臨床診斷，詳細的病史及理學檢查仍是最重要的^(3,4)，惟不具專一性，實務上可初步臆斷先行治療 (therapeutic trial) 來輔助診斷^(2,3)，意即口服第二代抗組織胺對非過敏性鼻炎療效不佳，類固醇或抗組織胺鼻噴劑對過敏及非過敏鼻炎大部份有效，醫師可依治療結果追蹤分析其療效，並適時修正診斷⁽⁵⁾；對於藥物治療反應不如預期，診斷不明確的病患，應進行過敏原測試⁽⁴⁾，並視需要安排特殊檢查：如內視鏡、電腦斷層等，以協助鑑別診斷；惟對於臨床上已有明確過敏性鼻炎診斷患者，常規影像學檢查非屬必要⁽⁴⁾。

¹ 台大醫院耳鼻喉部

通訊作者及抽印本索取處：葉德輝 醫師 10002 台北市中山南路 7 號 台大醫院耳鼻喉部

E-mail: tehueiyeh@ntu.edu.tw

本 文

鼻炎的分類

近年來由 ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 導入之過敏性鼻炎的診療共識^(1, 6, 7)已普遍為醫界所接受。在這個分類裡，新的過敏性鼻炎分類被提出⁽¹⁾，強調疾病的嚴重度及其對生活品質的影響 (Table 1)。非過敏性鼻炎則較為複雜 (Table 2)，而其中職業性鼻炎 (occupational rhinitis) 可以經由過敏 (allergic) 或非過敏 (non-allergic) 機制所產生。除了這些分類之外，臨床上需列入鑑別診斷的包括：(1) 鼻竇炎有或無合併鼻息肉、(2) 良性或惡性腫瘤、(3) 肉芽腫類疾病 (如 T.B.、leprosy、sarcoidosis、Wegener's granulomatosis、Churg-Strauss syndrome, relapsing polychondritis, amyloidosis 等)、(4) 解剖構造的因素 (如鼻中膈彎曲、腺樣體肥大、鼻內異物、後鼻孔閉鎖等)、(5) 腦脊髓液鼻漏、primary ciliary defect 及 cystic fibrosis 等等。因此，診斷時須有詳細的病史詢問及理學檢查，根據初步臆斷先行治療 (therapeutic trial) 來輔助診斷^(2, 3)，並依治療結果追蹤分析其療效，適時修正診斷⁽⁵⁾；或視需要進行過敏原測試⁽⁴⁾ 及安排特殊檢查。

診 斷

病史

病史之詢問應包括病患之主訴、相關症狀、年齡、發病及持續時間、頻率及嚴重度、誘發因子、過去病史、手術史、治療史及藥物療效、共病症、家族過敏史、可能的環境曝露及生活品質影響等等。若有單側鼻塞、反覆出血、膿性鼻涕、局部疼痛、頭痛、嗅覺低下或喪失者⁽⁸⁾，宜仔細鑑別診斷；對於較嚴重症狀的病人，眼、耳、咽喉及下呼吸道等共病症需一併詳查。使用問卷列表，如 Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire 等，對於鼻炎之診斷及後續追蹤治療是一個重要且有效的作法^(1, 3, 9, 10)。

理學檢查

理學檢查可以進一步驗證或排除病史詢問的發現，並輔助診斷，但不具專一性。

宜進行系統性的檢查，觀察鼻尖上方是否有橫紋，鼻內黏膜是否水腫、蒼白，鼻分泌物顏色為何，是否有鼻內解剖構造異常，是否有腫瘤、異物或過多不正常結痂，鼻咽腺樣體是否增生；口咽後壁有無分泌物或發炎，口咽部是否狹窄；是否有中耳積液或耳膜塌陷；下眼眶是否有黑眼圈 (allergic shiner) 及皺紋 (Dennie-Morgan lines)；病人是否習慣性張口呼吸；是否合併結膜炎、氣喘、濕疹或其他過敏症。

過敏原測試

並非所有鼻炎病人都須做過敏原測試，只有在臨床過敏診斷不明、對於藥物治療反應不如預期⁽⁴⁾，或是症狀較嚴重有併發症、要避免過敏原、欲進行減敏治療時才需要。常見的有皮膚測試及血清特異性 IgE 檢查兩種，皮膚測試較為準確、便宜且快速；然而，皮膚測試必須有良好的過敏原與有經驗的測試人員配合，病人於測試前亦需配合停藥 (如抗組織胺及類固醇) 3~10⁽¹⁾ 天。血清特異性 IgE 檢查則用於皮膚試驗不可行，有皮膚疾病或是過敏休克高危險群的病人，檢查較不受服用藥物的影響，雖能定量但與症狀嚴重度非絕對正相關，且敏感度較皮膚測試為低。血清 IgE 總量並不具診斷意義。

特殊檢查

應視臨床診斷及鑑別診斷需要而安排。包含 nasal endoscopy、CT、MRI、nasal smears、cytology and pathology exams、cultures、saccharin test for mucociliary clearance、 β -2-transferrin test、peak nasal inspiratory flow (PNIF)、peak nasal expiratory flow (PNEF)、anterior rhinomanometry、posterior rhinomanometry、acoustic-rhinometry、olfactory tests、pulmonary function tests、polysomnography、nasal provocation tests 等等，宜根據病情及診斷需要適切擇要安排。

診治流程

目前有許多鼻炎臨床診治流程被提出^(2,3)，惟仍應視臨床診治需要進行調整 (Fig.1)。

過敏性鼻炎

症狀：打噴嚏、鼻癢、合併過敏性結膜炎及氣喘或濕疹等症狀，症狀發生較有季節性，多在 20 歲前發病，可能有家族史或食物過敏史。

診斷：除典型症狀外，理學檢查可見 allergic shiner、allergic salute 及 Dennie-Morgan lines。下鼻甲蒼白腫脹且鼻分泌物透明澄清。

相關概念：對於臨床症狀像過敏性鼻炎，但藥物治療反應不如預期的患者，應進行過敏原測試⁽⁴⁾，以協助診斷。

職業性鼻炎

症狀：因為暴露於工作場所空氣中，一樣或多樣的刺激物或過敏原所引起的鼻炎，又可以分為因職業暴露所引起者及因職業暴露所加重型鼻炎這兩類。刺激物常因直接損傷鼻黏膜導致鼻炎，症狀可以持續或間斷發生。

診斷：nasal challenge test 可以幫助診斷。

相關概念：常合併氣喘等相關症狀。及早偵測鼻炎的發生可預防氣喘惡化⁽¹¹⁾。

藥物性鼻炎

症狀：大量鼻漏，鼻黏膜過度反應及腫脹，嚴重反彈性鼻塞及鼻充血。

診斷：有相關長期的藥物（尤其是血管收縮鼻噴劑）使用史及伴隨而來的症狀。

相關概念：停止該類藥物使用並使用鼻內類固醇噴劑可使症狀緩解。

Hormonal rhinitis

症狀：荷爾蒙失調也與鼻炎有關，最常見的是懷孕期的鼻炎。常見鼻塞流鼻水等症狀。

診斷：懷孕期及相關症狀

相關概念：懷孕後期更明顯，生產後症狀即消失。

萎縮性鼻炎

症狀：鼻黏膜萎縮、鼻內結痂、發臭、鼻腔空間增大、反常的鼻充血等症狀⁽¹²⁾。

診斷：細菌培養及過往病史及手術史。

相關概念：原發的萎縮性鼻炎，可能與頻繁使用抗生素有關。次發的萎縮性鼻炎則可能與外傷、手術、感染及放射線照射有關。

老年性鼻炎

症狀：經常的大量流鼻水，但鼻塞症狀不明顯。

診斷：依臨床症狀。

相關概念：對鼻腔局部使用 ipratropium bromide 效果好。

Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome (NARES)

症狀：常年的打噴嚏、流鼻水、鼻癢、鼻充血及偶發嗅覺喪失。

診斷：鼻腔抹片有 20% 以上的 eosinophil。

相關概念：無法以過敏測試找出過敏原。臨床表現和 Samter's triad (aspirin sensitivity, asthma, and nasal polyposis) 類似。

Gustatory Rhinitis

症狀：進食辣食或熱食，馬上或隨後數小時引起大量流鼻水

診斷：病史及症狀

相關概念：又可分為 idiopathic, posttraumatic, postsurgical, 和 gustatory rhinorrhea associated with cranial nerve neuropathy 四個亞型⁽¹³⁾。

Idiopathic rhinitis

症狀：大量清澈的鼻水為主，或合併鼻塞

診斷：排除過敏性鼻炎及其他非過敏性鼻炎

相關概念：症狀常出現在溫度或濕度變換的時節、暴露於二手菸或其他強烈氣味下，和過敏、感染、鼻結構異常等無關。

感染性鼻炎

症狀：鼻塞、膿鼻涕、臉漲痛、嗅覺障礙等

診斷：依臨床症狀

相關概念：九成以上為病毒感染，若症狀在數天後加劇或症狀超過 10 天，則需懷疑是否合併了細菌感染。

結 論

鼻炎為鼻內部黏膜之炎症，以鼻塞、鼻癢、打噴嚏、流鼻水等症狀表現；完整病史及詳細的理學檢查為診斷鼻炎最重要的工具，過敏原測試及一些特殊檢查，在診斷不明、對於藥物治療反應不如預期的病患上，有輔助診斷及鑑別診斷的助益，惟需視需要安排。初步臆斷先行治療 (therapeutic trial) 可用來輔助診斷，依治療結果追蹤分析其療效，並適時修正診斷，以達到明確診斷及追蹤診療的目的。

Table 1. Classification of allergic rhinitis(1)

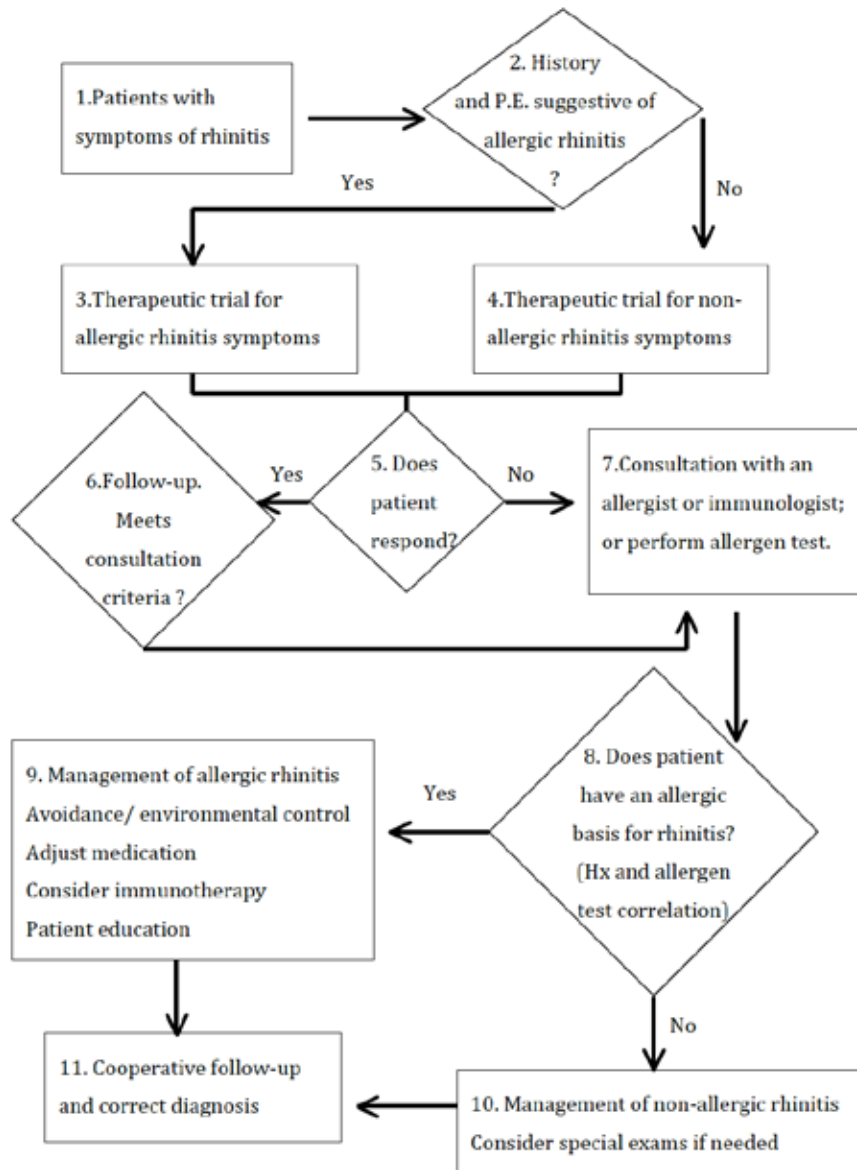
Classification	Definition	Specific Presentations
Intermittent	Symptoms <4 days/week or for <4 consecutive weeks	
Persistent	Symptoms >4 days/week or for >4 consecutive weeks	Primary symptoms are sneezing, itching, congestion, and clear rhinorrhea, bilateral symptoms; often associated with eye
Mild severity	No sleep disturbance; no impairment of daily activities, leisure, or sport; No impairment of school or work; symptoms present but are not troublesome	symptoms (bilateral, itching, red eyes, no photophobia); exposition to allergens triggers symptoms; onset usually before the age of 20 years; positive family history of atopic diseases
Moderate/ Severe	Sleep disturbance; impairment of daily activities, leisure, or sport; impairment of school or work; troublesome symptoms	

Table 2. Classification of non-allergic rhinitis^(1, 2, 11, 14)

Type	Classification	Definition	Presentations
Occupational	Caused by work	Intermittent or persistent symptoms attributable to a particular work environment; can be elicited by single or multiple exposures;	Frequently associated with concurrent asthma; nasal challenge tests confirm the diagnosis Agents: grain dust, flour, latex, biological enzymes, fish and seafood proteins, animals, wood dust, metals, drugs, chemicals.
	Exacerbated by work	Preexisting or concurrent rhinitis exacerbated by workplace exposures	
Drug-induced	NSAIDs and acetylsalicylic acid	Eosinophilic inflammation with an overproduction of cysteinyl leukotrienes and other prostanoids	Profuse rhinorrhea, red eyes, periorbital edema, asthma attacks after ingestion; associated with nasal polyposis and asthma
	Others	Beta-blockers, ACE inhibitors, methyldopa, reserpine, guanethidine, phentolamine, alpha-adrenoreceptor antagonists, chlorpromazine, oral contraceptive	
	Medica-mentosa	Persistent nasal obstruction after using nasal sympathomimetics .5–10 days (oxymetazoline, phenylephrine, xylometazoline Cocaine abuse	Rebound nasal congestion if the medication is stopped Septal perforation often associated
Hormonal	Pregnancy, menstruation, puberty	Nasal congestion present during pregnancy without other cause, disappearing within 2 weeks after delivery	Rhinorrhea and nasal obstruction
	Hypothyroidism, acromegaly	Edema of turbinate secondary to thyrotropic hormone release	Nasal congestion
Idiopathic	Vasomotor rhinitis	Diagnosis of exclusion, not IgE mediated, not infectious, and not associated with nasal eosinophilia	Triggered by cold air, change in humidity, exposure to tobacco smoke, strong odor, stress, or exercise
Infectious	Viral	Adenovirus, influenza, RSV, parainfluenza, coronavirus	Facial pain and pressure, nasal obstruction
	Bacterial	Streptococcus, Haemophilus	Purulent rhinorrhea, fever

Others	NARES (non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome)	Rhinitis with eosinophils (5–25/HPF) in nasal smears in the absence of demonstrable allergy; suspect precursor of aspirin triad.	Persistent nasal congestion, sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus, and hyposmia; no history of atopy
	Gustatory rhinitis	Profuse watery rhinorrhea within few hours of oral ingestion	Copious rhinorrhea associated with eating, usually spicy food
	Atrophic	Primary: <i>Klebsiella ozaenae</i> Secondary: post-excessive nasal surgery, post-radiotherapy or trauma	Atrophy of the nasal mucosa with copious smelling crusts Atrophy of the nasal mucosa

Fig.1 鼻炎臨床診治流程^(2,3)



Clinical manifestation and diagnosis of rhinitis

Chih-Feng Lin¹ , Te-Huei Yeh¹

ABSTRACT

Rhinitis has been defined as inflammation of the lining of the nose, manifested by one or more of the following symptoms with nasal congestion, rhinorrhea, sneezing, and itching. ARIA guidelines had reclassified allergic rhinitis on the basis of the severity and duration of symptoms and had been widely accepted internationally. Non-allergic rhinitis is a broad term encompassing a number of nasal conditions, and the definite diagnosis could be complex and difficult.

Detailed history and physical examination are still the most important parts in the diagnosis of rhinitis. Therapeutic trial can be started for those patients with uncertain diagnosis. Physicians need to follow the treatment results and timely correct the diagnosis. For patients with uncertain diagnosis and poor response to initial treatment, allergen tests as well as other special examinations as endoscopy, or computed tomography, etc. should be arranged to assist in the differential diagnosis of rhinitis.

Key words: rhinitis, allergy, clinical manifestations, diagnosis

From the 1Department of Otolaryngology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan
Send Correspondence to Te-Huei Yeh, MD. Department of Otolaryngology, National Taiwan University Hospital,
No. 7, Chung-Shan South Road, Taipei 10002, Taiwan
E-mail: tehueiyeh@ntu.edu.tw

參考文獻

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
2. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2 Suppl):S1-84.
3. Nassef M, Shapiro G, Casale TB. Identifying and managing rhinitis and its subtypes: allergic and nonallergic components--a consensus report and materials from the Respiratory and Allergic Disease Foundation. *Curr Med Res Opin* 2006;22(12):2541-8.
4. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*;152(1 Suppl):S1-S43.
5. Rondon C, Dona I, Torres MJ, Campo P, Blanca M. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(5):1098-102.
6. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*;126(3):466-76.
7. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*;130(5):1049-62.
8. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergic rhinitis and its impact on asthma. Allergy* 2004;59(4):373-87.
9. Brandt D, Bernstein JA. Questionnaire evaluation and risk factor identification for nonallergic vasomotor rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(4):526-32.
10. Bernstein JA, Levin LS, Al-Shuik E, Martin VT. Clinical characteristics of chronic rhinitis patients with high vs low irritant trigger burdens. *Ann Allergy Asthma Immunol*;109(3):173-8.
11. Moscato G, Vandenplas O, Gerth Van Wijk R, et al. Occupational rhinitis. *Allergy* 2008;63(8):969-80.
12. Moore EJ, Kern EB. Atrophic rhinitis: a review of 242 cases. *Am J Rhinol* 2001;15(6):355-61.
13. Jovancevic L, Georgalas C, Savovic S, Janjevic D. Gustatory rhinitis. *Rhinology*;48(1):7-10.
14. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):428-33.

鼻炎併發症

黃得韻^{1,2} 戴志展^{1,2}

摘要

鼻炎是臨床上非常常見之疾病，鼻炎若沒有適當治療，可能會產生一些相關的併發症或共病症。本文主要在探討鼻炎的併發症或共病症，包括：鼻竇炎及眼睛併發症、過敏性結膜炎、中耳炎、中耳積水、腺樣體肥大。至於鼻炎造成的氣喘或睡眠呼吸中止症則在後面章節另有詳細敘述。

key words : 鼻炎，併發症，共病症，鼻竇炎，過敏性結膜炎，中耳炎，中耳積水，腺樣體肥大

本文

鼻炎是鼻部常見的疾病，困擾許多病人，鼻炎症狀造成病人無法專心學習與工作，進而影響工作與學習上的表現。整體而言，鼻炎影響了一個人的睡眠品質、家庭功能、及社會表現¹。鼻炎如果沒有適當治療，可能發生的併發症或共病症有：鼻竇炎、鼻竇炎眼併發症、過敏性結膜炎、中耳炎、中耳積水、腺樣體肥大、氣喘及睡眠相關疾病等^{1,2}。本文將深入探討鼻炎與鼻竇炎、鼻竇炎眼併發症、過敏性結膜炎、中耳炎、中耳積水、腺樣體肥大的關係。而鼻炎造成之氣喘或睡眠相關疾病將在後面的章節另外詳細介紹。

鼻炎及鼻竇炎

當一位病人咳嗽超過四週，我們都要把鼻炎及鼻竇炎列入鑑別診斷²。鼻炎及鼻竇炎共同都會有咳嗽、鼻塞及鼻部分泌物之症狀²。鼻炎與鼻竇炎在鼻部分泌物上有不同的表現，鼻炎的分泌物一般為水樣清澈透明，而鼻竇炎的分泌物則較為黏稠並具顏色。目前，鼻炎引起鼻竇炎的機轉有三個理論假說³，包括：

過敏反應經由過敏細胞的刺激，直接併發及發展成鼻竇炎。

由一系列的發炎反應，包括過敏反應，造成鼻竇開口阻塞，特別是鼻竇口道綜合體 (ostiomeatal complex, OMC) 的地方，因而併發鼻竇炎。

同時發生過敏及阻塞現象，過敏性鼻炎及鼻竇炎其實是同時發生的，屬於共病症。

第一個理論假說：經由過敏反應直接併發及發展成鼻竇炎³。目前這個假說都還是有正反兩方的不同看法，正方的研究結果顯示過敏反應會啟動及加重鼻竇之發炎現象，過敏原導致次發性的鼻竇炎³，但是反方的研究結果卻顯示在國外花粉季節時，對花粉過敏的病人其實得到慢性鼻竇炎的機率並不會增加³。因此，認為過敏原對鼻竇炎的影響只是暫時性的，趨向是造成急性鼻竇炎的表現，動物實驗確實也證實了鼻部過敏原會併發急性鼻竇炎³。目前仍不具足夠臨床人體研究證據可以證實鼻部過敏原與急性或慢性鼻竇炎之間的關係。

¹ 林口長庚紀念醫院 耳鼻喉部 ² 長庚大學

根據 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 指引，依症狀嚴重度及持續時間把過敏性鼻炎分成四個等級，建議根據過敏性鼻炎的嚴重度採取不同的治療方式，這延伸了兩個值得思考的問題：過敏性鼻炎的嚴重度是否會增加鼻竇炎的致病風險？積極治療過敏性鼻炎，是否可以改善或同時治療鼻竇炎？2014年 Allergy 期刊指出，過敏性鼻炎的病人接受減敏療法可以增加功能性鼻竇內視鏡手術 (FESS) 的成功率³，避免接觸工作上的過敏原也可以增加功能性鼻竇內視鏡手術的成功率³，避免過敏原的接觸確實可以改善鼻竇炎的症狀³。過去許多關於過敏併發鼻竇炎的研究都是屬於流行病學的研究，流行病學的研究其實還是有其研究上的限制，包括參與研究的醫師常常都是對過敏很有興趣³，必較會得到較多正面的結果。

第二個鼻炎併發鼻竇炎的假說理論是鼻竇口阻塞。一系列發炎反應形成鼻竇口道綜合體 (ostiomeatal complex, OMC) 黏膜水腫、細菌滋生、進而阻塞住鼻竇開口，產生鼻竇炎^{2,3}。當 OMC 阻塞時，會造成鼻竇內形成負壓、氧氣減少、纖毛運動功能減緩及液體堆積^{2,3}。

第三個鼻炎引起鼻竇炎的同時發生理論假說³：過敏及阻塞其實是同時發生的，過敏性鼻炎及鼻竇炎屬於共病症的關係，同時有過敏反應及阻塞的現象，例如：鼻炎引起的過敏霉菌性鼻竇炎 (allergic fungal rhinosinusitis)³。

過敏性鼻炎的病人，得到鼻息肉的機率是一般人的3倍⁴，得到鼻竇炎的機率是一般人的13倍⁴；鼻炎合併鼻竇炎的小孩得到氣喘的機率是一般人的6.24倍⁵；鼻炎的病人併發鼻竇炎，其鼻竇炎的發生時間會比一般人延長至少一個月以上⁶；過敏性鼻炎的病人併發鼻竇炎，接受功能性鼻竇內視鏡手術，其需要再次接受功能性鼻竇內視鏡手術的機率是一般人的1.629倍⁷。嚴重的鼻竇炎，還有可能會再併發眼睛方面相關的併發症，文獻上顯示冬天有較高的發生機率⁸。

鼻炎與鼻竇炎的關係目前研究大部分認為過敏會啟動一系列的反應直接或間接造成 OMC 的阻塞，是鼻炎引起鼻竇炎的主要機轉。對於鼻炎引起鼻竇炎的機轉，目前都仍有很多正反兩面不同的看法。

鼻炎及過敏性結膜炎

眼睛及鼻部的神經支配都有共同來自於翼神經節 (pterygopalatine ganglion)，70% 過敏性鼻炎的病人同時會有過敏性結膜炎⁹。鼻腔及眼睛在鼻淚管有相連的地方，副交感神經經過鼻腔支配眼睛，鼻腔及眼睛有著共同的神經支配系統做連結⁹。過敏性鼻炎的病人，因靜脈回流的關係，在眼睛周圍形成了我們常常看到的下眼瞼色素沈積 (allergic shiner)。過敏細胞的刺激經由鼻淚管系統及血液循環造成鼻炎及過敏性結膜炎。

鼻炎及中耳炎、中耳積水

中耳炎、中耳積水是兒童常見的疾病，其成因相當複雜並具爭議性，其中與抽煙（包括二手煙）、男性、免疫功能低下、纖毛運動功能不佳、顎裂及基因可能有關²。鼻炎引起中耳炎、中耳積水的機轉包括：過敏反應直接誘發局部的發炎反應、或與耳咽管功能不佳有關¹⁰。過敏反應會讓鼻部纖毛運動頻率下降，引起局部發炎反應、鼻黏膜水腫逆流到耳咽管、發炎介質引起局部分泌物過多，這些都會造成耳咽管分泌物過多^{10,11}，長期水分堆積就會形成阻塞，漸漸造成慢性中耳炎^{2,10,11}。過敏性鼻炎的病人發生中耳積水的機率是一般人的1.19倍⁴。

鼻炎及腺樣體肥大

腺樣體位於鼻咽部，在5至6歲時體積最大，8至9歲以後逐漸縮小²。鼻炎及腺樣體肥大有相同的症狀表現包括鼻塞、張口呼吸及打鼾。過去文獻顯示鼻炎的過敏反應會促進腺樣體增生²。

結 論

鼻炎是一個常見的臨床疾病，必須予以適當治療，未治療的鼻炎可能產生包括鼻竇炎、鼻竇炎眼併發症、過敏性結膜炎、中耳炎、中耳積水、腺樣體肥大等相關的併發症或共病症。強烈證據顯示鼻炎會引起鼻竇炎、鼻竇炎眼併發症、或過敏性結膜炎，而具爭議性的併發症或共病症有中耳炎、中耳積水、腺樣體肥大等疾病¹。

參考文獻

1. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK: Allergic rhinitis. *Lancet* 2011;378:2112-2122.
2. Sih T, Mion O: Allergic rhinitis in the child and associated comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: e107-e113.
3. Deliu M, Belgrave D, Simpson A, Murray CS, Kerry G, Custovic A: Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children. *Allergy* 2014; 69: 1515-1521.
4. Rhee CS, Wee JH, Ahn JC, et al: Prevalence, risk factors and comorbidities of allergic rhinitis in South Korea: The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28: e107-e114.
5. Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ: Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis. *Int J Ped Otorhinolaryngology* 2014; 78: 343-347.
6. Frerichs KA, Nigten G, Romeijn K, Kaper NM, Grolman W, van der Heijden GJ: Inconclusive evidence for allergic rhinitis to predict a prolonged or chronic course of acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150(1): 22-27.
7. Chang CC, Tai CJ, Ng TY, Tsou YA, Tsai MH: Can FESS combined with submucosal resection (SMR)/septoplasty reduce revision rate? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151(4): 700-705.
8. Holzmann D1, Willi U, Nadal D: Allergic rhinitis as a risk factor for orbital complication of acute rhinosinusitis in children. *Am J Rhinol* 2001; 15(6): 387-390.
9. Hom MM, Bielory L: The anatomical and functional relationship between allergic conjunctivitis and allergic rhinitis. *Allergy Rhinol* 2013; 4: e110-e119.
10. Luong A1, Roland PS: The link between allergic rhinitis and chronic otitis media with effusion in atopic patients. *Otolaryngol Clin N Am* 2008; 41: 311-323.
11. Yeo SG, Park DC, Eun YG, Cha CI: The role of allergic rhinitis in the development of otitis media with effusion: effect on eustachian tube function. *Am J Otolaryngol* 2007; 28(3): 148-152.

Complications of rhinitis

Abstract

Rhinitis is a very common clinical disease. Complications or co-morbidities of rhinitis will occur if rhinitis had not been treated properly. The chapter will discuss the complications or co-morbidities of rhinitis including rhinosinusitis, allergic conjunctivitis, otitis media with effusion, adenoid hyperplasia. Rhinitis related asthma or obstructive sleep apnea syndrome will be discussed in other chapters.

Keywords: rhinitis, complication, co-morbidity, rhinosinusitis, allergic conjunctivitis, otitis media with effusion, adenoid hyperplasia

過敏原的避免及衛教

廖筱蓁¹ 方深毅¹

摘要

過敏性鼻炎是經由吸入性過敏原所引發的疾病，它是以免疫球蛋白E為介質的一種炎症反應，吸入性過敏原可分為季節性及經年性兩大類。季節性過敏原常發生在溫帶氣候，花粉和黴菌是最常見的季節性過敏原；常年性過敏原則多位在室內環境，像是塵、黴菌、蟑螂、動物毛屑等等。在台灣鼻過敏的盛行率為20%，而塵是台灣最常見的過敏原。鼻過敏症狀是由過敏原引起，因此過敏原的避免是治療過敏的重要一環，找出致病的過敏原對於治療過敏疾病是很重要的，但實際應用上要完全避免過敏原實屬困難。

前言

過敏簡單來說就是人體的免疫系統針對外來物所產生不正常的過度反應，這些外來物就是所謂的過敏原。過敏性鼻炎的盛行率日益升高，在台灣盛行率為20%¹；過敏性鼻炎主要症狀有鼻塞、流鼻水、連續性打噴嚏等；此外鼻炎可以伴隨著眼睛、耳朵、咽喉之症狀，過敏性鼻炎雖然不是很嚴重的疾病，但卻對病人的社交活動、學校學習和工作效率造成影響，並且造成經濟上的沉重負擔，因此治療漸受重視，過敏性鼻炎治療準則可分為三大類：1. 過敏原的避免 2. 藥物治療 3. 免疫治療，防止過敏發生最有效的方法就是避免過敏原的接觸²，本文就針對如何避免過敏原做進一步的說明。

本文

過敏性鼻炎是一種因為過敏原與人體內特異性IgE抗體結合，會使肥大細胞釋放出多種發炎物質，如組織胺、血清胺等，造成鼻黏膜發炎的狀態；一個過敏反應的發生需要兩個步驟，第一要曾經有過敏原

的暴露，這會在體內建立一個敏感記憶，之後如果再次暴露相同的過敏原，就會引起過敏反應²；在暴露過敏原後短短幾分鐘內就會發生早期反應，主要症狀為打噴嚏，幾分鐘後因為鼻黏膜腫脹，開始增加鼻分泌物及倒流現象，上述症狀約一小時內可以緩解，4-8小時復發的症狀主要是用鼻塞來表現，這就是所謂的晚期反應³。

過敏原的種類分為季節性及常年性兩大類，季節性過敏原主要是花粉和黴菌孢子，花粉（樹木、草、雜草）主要出現在溫帶地區，而潮濕環境則是適合黴菌生長，常年性過敏原則多位在室內環境，像是塵、黴菌、蟑螂、動物毛屑等²⁻³。在美國過敏性鼻炎患者大多是季節性發作，由於春季百花綻放，空氣中充滿花粉粒子造成，所以又稱為花粉熱（Hay fever），在台灣因為溫度和濕度都非常適合塵的生長和繁殖，因此有90%以上的過敏患者是對塵過敏，屬於常年性過敏，其他常見的過敏原為蟑螂、蟹蝦、動物毛屑等⁴；以下針對這些常見的過敏原一一介紹⁵⁻⁹。

¹ 國立成功大學醫學院附設醫院 耳鼻喉部

1. 塵

塵及其排泄物是最常見的過敏原之一，塵看起來像是小型的蜘蛛，適合生活在溫暖而潮濕的環境，在攝氏約 25 度，濕度約 80% 時生長最好。塵遍佈於每個家庭的每個角落，尤其是有舊棉絮和地毯存在的地方。塵的過敏原最重要的是它的糞便，其次才是其身體，而縱使是死去的也可成為過敏原。

如何避免接觸塵過敏原：

- (1) 寢具：床墊、枕頭、棉被、被單等應選用低致敏性的合成材料製品，可採用防塵套，用熱水 (56°C) 勤洗勤換，定期在陽光下曝曬，以避免塵滋生。
- (2) 地板：勿使用地毯或軟墊，應使用磁磚或木質地板。
- (3) 室內裝潢：屋室內部盡量採用容易清洗的家具。
- (4) 勿存放舊報紙雜誌，書櫃及陳列櫃應常關閉。
- (5) 因塵最佳的生長環境為濕度 75-80%，在相對濕度 50% 以下無法生長，故可使用除濕機將室內濕度控制於 50% 以下，以減緩塵數量的增加。
- (6) 使用空氣過濾器 High-efficiency particulate arrestance (HEPA) 並定期清洗更換濾網。

2. 黴菌

黴菌繁殖時會產生黴菌孢子散佈在空氣中。患有黴菌過敏的人吸入這些孢子後會引發過敏的症狀。黴菌喜歡生長在潮濕的地方，室內或是外均可以發現。

如何避免接觸黴菌過敏原：

室內：

- (1) 清除有霉味的地毯和衣物，保持居家的乾爽及通風。
- (2) 將潮濕的衣服和鞋子盡量弄乾，切勿把潮濕的衣物放進櫃子內存放。
- (3) 用含氯漂白劑擦洗牆壁及天花板或塗防霉油漆。
- (4) 使用空氣濾清器 High-efficiency particulate arrestance (HEPA) 並定期清洗換濾網。
- (5) 室內盡量不要擺放盆栽，因為黴菌也可以生長在土壤中。

室外：

- (1) 不要長時間逗留在室內游泳池、蒸汽浴室、自動洗衣店及溫室等黴菌多的地方。
- (2) 避免長時間接觸土壤、堆肥、沙箱及乾草等

3. 蟑螂

蟑螂在溫暖氣候裡，容易繁殖，因此在臺灣也是重要過敏原之一，因此要保持居家環境清潔使蟑螂沒有生存空間。

如何避免接觸蟑螂過敏原：

- (1) 食物都要收進密封之容器內，斷絕蟑螂食物來源。
- (2) 封閉蟑螂可能出現的出入通道，包含牆壁、窗戶和管線的縫隙。
- (3) 積極撲殺家中的蟑螂，並徹底清洗蟑螂屍體及其排泄物。

4. 動物皮屑

最常引起過敏原包含貓、狗、豚鼠、雀鳥及農場內的動物。動物的過敏原來自牠們的上皮、唾液、糞便及尿液，動物的抗原可以長時間存在。

如何避免接觸動物皮屑過敏原：

- (1) 不要讓寵物進入臥室
- (2) 每周替動物洗澡可以減少過敏原數量
- (3) 在屋外梳理動物毛髮及請他人清理寵物的排泄物
- (4) 經常在室外敲打和沖洗寵物的寢具
- (5) 用有濾網的吸塵器清除藏在家具、地毯和窗簾中的過敏原

5. 花粉

臺灣較少大片土地可供種植同種花草生長，因此對花粉過敏比歐美等國少。

如何避免接觸花粉過敏原：

- (1) 避免在草地上運動。
- (2) 戶外花粉值高時應盡量減少外出，在花圃田地工作時帶上防塵面罩。

除了以上過敏原之外，空氣污染物，例如，香菸、汽機車廢氣、柴油引擎廢氣、臭氧、氮氧化物、二氧化硫等，還有其他的刺激物包括：變化過大的溫度或濕度、燒香、油漆味、香水等，這些都會導致過敏性鼻炎或使過敏性鼻炎惡化^{10,11}；另外有些藥物，例如，阿斯匹靈或其他非類固醇類消炎止痛藥，也會誘發過敏性鼻炎。因此注意自己用藥狀況，出門戴口罩注意保暖以及避免接觸刺激性氣味都可以減緩過敏性鼻炎¹²。

在 2010 年 Allergic Rhinitis and its Impacts on Asthma (ARIA)¹³ 修改版中對於過敏的預防及治療有新的建議，在預防方面：嬰兒應全部餵母乳至少三個月、孩童及懷孕婦女須全然避免接觸香菸包括二手菸、應多方面介入避免兒童暴露於塵 環境、應減少職業場所的藥劑暴露，嬰兒與學齡前兒童居家”不”須避免接觸寵物，懷孕或哺乳婦女”不”須食用低過敏原食物；在已知過敏原的治療方面，應採取多方面環境控制來降低塵、黴菌和寵物毛屑的暴露，應全然避免職業藥劑的暴露。

結 論

過敏性鼻炎的治療，最基本的步驟就是過敏原的避免，由病史及各種檢查來確認過敏原而盡量避免，多方面過敏原避免比單一過敏原避免效果佳，其臨床成效仍需要更完善的研究設計來證實。

參考文獻

1. 蔡曜隆，林厚鈞：鼻過敏症患者之過敏原調查。中耳醫誌 1999;34:22-28。
2. Lanny J. Treatment of Allergic Rhinitis. Am J Med. 2002;113(9A):17S-24S.
3. William E. Overview of allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90(Suppl 3):7-12
4. 丁慶雄，李筱隆：澎湖地區過敏性鼻炎國小學童之皮膚過敏原測試結果。中耳醫誌 1996;31:297-303。
5. Sheikh A, Hurwitz B. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: a systematic review of efficacy Br J Gen Pract. 2003 Apr;53(489):318-322..
6. Mucbe-Borowski C, Kopp M, Reese I, et al. Allergy prevention J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Sep;8(9):718-724
7. Stillerman AI, Nachtsheim C, Li W, et al. Efficacy of a novel air filtration pillow for avoidance of perennial allergens in symptomatic adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 May;104(5):440-449
8. Kemp AS. Allergic rhinitis. Paediatr Respir Rev. 2009 Jun;10(2):63-68.
9. Susanne H. Prevention of allergic disease in childhood:clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15 (Suppl. 16): 9-32
10. Thomas S., Douglas D. Environmental pollutants and allergic rhinitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2012, 20:209-214
11. Topp R, Thefeld W, Wichmann HE, Heinrich J. The effect of environmental tobacco smoke exposure on allergic sensitization and allergic rhinitis in adults. Indoor Air. 2005 Aug;15(4):222-227
12. Gerth van Wijk R1, Patiwael JA, de Jong NW, de Groot H, Burdorf A. Occupational rhinitis in bell pepper greenhouse workers: determinants of leaving work and the effects of subsequent allergen avoidance on health-related quality of life. Allergy. 2011 Jul;66(7):903-908
13. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. Allergy 2008;63(Suppl 86):8-160

Allergen avoidance and education of rhinitis

Abstract

Allergic rhinitis is an IgE-mediated disease that is provoked by either seasonal or perennial inhalant allergens. The most common seasonal allergens in temperate climates are pollens and molds. Perennial allergens commonly include dust mites, molds, cockroaches, and animal dander continually found in the indoor environment. In Taiwan, the prevalence of the allergic rhinitis was 20%, respectively. The most common allergen is mite. Rhinitis symptoms due to inhaled allergens. Therefore, allergen avoidance is an essential step in managing allergies. Identifying the allergen causing symptoms is a vital part of treating allergic diseases. What may be required is total elimination of the allergen which is generally impossible to achieve.

免疫治療

梁凱莉 江榮山

摘要

免疫治療是藉由反覆投與過敏原萃取物來減緩或消除第一型過敏反應所造成的症狀。皮下免疫治療或舌下免疫治療都是透過改變 T 細胞和抗體的反應來產生療效。免疫治療可用於改善昆蟲叮咬產生的嚴重過敏性反應、過敏性鼻炎、氣喘及吸入性過敏原引起的異位性皮膚炎。免疫治療有機會改變兒童過敏性疾病的自然病程，避免成長過程產生新的過敏原，或減少由過敏性鼻炎進展至氣喘的機率，免疫治療另一個特點是經過 3-5 年的治療，停止治療後療效仍可以維持多年。進行免疫治療時要小心可能產生的全身性反應，慎選病人才能發揮其療效。

Key words: allergy, asthma, immunotherapy, rhinitis, subcutaneous, sublingual (過敏, 氣喘, 免疫治療, 鼻炎, 皮下, 舌下)

引言

免疫治療是透過反覆投與過敏原萃取物來減緩過敏患者暴露過敏原時的症狀。免疫治療可用於改善昆蟲叮咬產生的嚴重過敏反應、過敏性鼻炎、氣喘及吸入性過敏原引起的異位性皮膚炎^{1,2}。對於有適應症的患者，免疫治療對過敏性疾病有明確的療效，但使用時有一些前提：首先必須確認治療選用的過敏原是引起患者過敏症狀的病因；其次因免疫治療需耗費相當的時間與金錢，必須衡量使用免疫治療相對於藥物治療何者對患者是較適合的；最重要的是評估免疫治療對患者而言是否安全。醫師應和患者討論免疫治療的效益與風險，並告知治療的流程，取得患者的同意後才進行治療。

本文

目前臨床使用的免疫治療方式有兩種：皮下 (subcutaneous) 免疫治療及舌下 (sublingual) 免疫治療。皮下免疫治療自 1911 年由 Noon 等開始用於治療花粉熱和過敏性鼻炎³，已有相當的歷史，許多的研究肯定其療效及對病患生活品質的改善⁴⁻⁷。舌下免疫治療發展較晚，已有整合分析 (meta-analysis) 及許多大型的雙盲對照研究肯定其療效^{6, 8-13}，舌下免疫治療因為安全性高很有發展潛力，在歐系國家被廣泛使用，然而在美國尚未被食品藥物管理局所承認¹⁴。目前並沒有定論舌下或皮下免疫治療何者為優^{15, 16}，選擇何種途徑投與可能需要多方面的考量：包含所在地區是否核准使用舌下免疫治療、治療的費用、患者的意願及醫師的經驗。

台中榮民總醫院 耳鼻喉部

通訊作者及抽印本索取處：梁凱莉 40705 台中市台灣大道四段 1650 號 台中榮民總醫院耳鼻喉部

聯絡電話：(04) 23592525 轉 5405

皮下免疫治療的效果來自改變過敏患者體內抗原專一性 IgG4 與 IgE 的比例，IgG4 可阻斷 IgE 誘發巨細胞或嗜鹼性球釋出組織胺，同時也可以影響原型 T 細胞的轉化，免疫治療開始數週後即可觀察到治療者血清中 IgG4 上升，IgE 下降，且皮膚試驗的反應降低。免疫治療使原型的 T 細胞傾向轉化為第一型助手 T 細胞 (TH1)，而非過敏性疾病中扮演重要角色的第二型助手 T 細胞 (TH2)。接受免疫治療可使血中及黏膜表面的介白素 10 號 (interleukin-10, IL-10) 及 TGF- β 升高，介白素 10 號由 T 調節細胞 (regulatory T cell, Treg) 所製造，可抑制巨細胞 (mast cell)、嗜酸性球 (eosinophil) 的作用，並影響 B 細胞使其產生 IgG4¹⁷。舌下免疫治療的機轉認為是抗原由舌下黏膜內的樹狀細胞 (dendritic cell) 攜帶至鄰近的淋巴結呈現給 T 細胞，促使原型的 T 細胞轉化為第一型助手 T 細胞和調節 T 細胞而非第二型助手 T 細胞，藉此減少第二型助手 T 細胞產生的發炎反應^{18, 19}。免疫治療的機轉，列於圖一。

約 3% 的成人和 0.4-0.8% 的孩童在昆蟲叮咬後產生可能致死的反應，對於這些曾發生嚴重過敏反應者除了應隨身攜帶急救用腎上腺素外，建議接受免疫治療來防範²⁰。經過過敏原測試確認產生過敏的昆蟲種類，若患者接受 3-5 年的免疫治療，可達 80-90% 的比例減少後續發生嚴重的全身反應²¹。

免疫治療對於過敏性鼻炎患者是有效的治療，其中以過敏原種類少及季節性過敏的患者療效較確切²²。在治療前應以皮膚試驗或抽血試驗測驗患者的過敏原，並須以臨床病史確認過敏原與患者過敏症狀的相關，臨床研究顯示季節性過敏性鼻炎 (如花粉熱) 的療效較經年性過敏原 (如塵蟎過敏) 效果佳，可能差異即在過敏症狀與過敏原之間的明確相關性，如塵蟎過敏極常見但不一定造成臨床症狀²²。免疫治療若僅持續一年易在停止治療後失去療效²³，但維持三年以上的治療療效有機會持續多年²⁴，這是免疫治療優於藥物治療的一個特點。目前過敏性鼻炎的藥物相當安全有效，相對於免疫治療需耗費相當的時間金錢，在選擇以此治療過敏性鼻炎需仔細與患者討論其裨益。

氣喘的免疫治療已有多年的經驗，學者對文獻所作的全面性回顧研究 (systemic reviews)，回顧的文獻包含以此治療塵蟎、花粉、寵物及黴菌，結論是免疫治療可以有效減少呼吸道對吸入性過敏原的反應及呼吸道的過度敏感^{2, 25, 26}，研究也顯示免疫治療對中輕度的氣喘是有效的治療方式^{27, 28}。免疫治療較新的適應症是吸入性過敏原相關的異位性皮膚炎。有上述適應症者如果對現有的藥物治療反應不佳，且與治療醫師充分溝通了解後，可以選擇免疫治療。

治療使用的過敏原需根據過敏原測試，如酵素結合免疫吸附分析 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、放射過敏原吸附試驗 (radioallergosorbent test, RAST)、或皮膚測試，重要的是所選擇的過敏原需要和臨床過敏症狀要有關聯性。目前並沒有共識的過敏原使用標準劑量，可參考製劑的建議劑量並觀察治療者的反應來給予，治療初始為增量期間 (build up phase): 每週接受 1-3 次的注射，逐漸增加至可耐受的治療最佳劑量，一般增量期間約需 8-24 週。也可以選擇較短的增量期，但要非常小心治療者是否產生嚴重過敏反應。維持期 (maintenance phase) 的治療為每 4-6 週注射一次，維持注射三年或更久。如開始維持劑量的注射達一年後觀察不到症狀進步，需思考是否治療者仍暴露於高量的過敏原、或者治療使用的過敏原非主要的症狀原因、還是過敏原用量不適當，假使沒有可矯正的因素改善療效，患者就不建議繼續長期的治療。

討 論

多數的孩童診斷有過敏時僅有少數種的過敏原，但隨著成長會增加過敏原的種類，接受免疫治療的孩童可以減少這樣的比例²⁹。此外有過敏性鼻炎的孩童有機會演變成氣喘，以往的研究顯示接受免疫治療的孩童可減少發生氣喘的機會²⁹。經過三年以上的免疫治療，患者在停止治療後仍可維持療效^{30, 31}。相對於藥物治療僅能抑制症狀，免疫治療能根本的改變身體對過敏原的免疫反應，雖然目前對過敏性疾病的藥物治療安全有效，免疫治療的這些優勢是藥物治療無法達成的。

診斷有確定的過敏原，並有慢性過敏性疾病的患者可以是免疫治療的對象。但因為治療必須進行多年，病人的順從性很重要。免疫治療最大的限制是其安全性，患者有機會在治療過程中產生嚴重的全身反應甚至死亡，多數的死亡病例是氣喘患者接受免疫治療，氣喘患者在治療過程中產生嚴重的全身性反應的報告率由 5% 至 35% 不等^{22, 32}。除了控制不良的氣喘患者，自體免疫疾病及免疫不全，此外使用乙型拮抗劑 (β -blockers) 和血管收縮素轉換酵素抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors) 者，有較大的風險產生嚴重的免疫治療的副作用，較不建議接受免疫治療¹。

許多大型的研究顯示無論皮下或舌下免疫治療都可有效的減少過敏患者的症狀及藥物使用量^{5, 13}。此外，可以增進患者的生活品質及減少患病日數⁷。舌下免疫治療因其安全性及方便性都較皮下免疫治療為佳，舌下免疫治療的經驗持續在累積，但目前尚不確定舌下治療是否與皮下治療的療效相當^{15, 16}。舌下免疫治療目前僅在歐洲國家使用，美國並未核准上市¹⁴，亞洲的部分國家開始有使用的經驗。

免疫治療未來的發展方向在增進效益及增加安全性，如發展各種給藥的新途徑 (上皮、氣管、鼻內給藥)，透過分子生物技術製造效益更佳的過敏原製劑，或給予輔劑等³³。臨床上也需要更多的研究作為執行免疫治療的佐證，如何正確選擇可能獲益的病患給予安全有效益的治療，建立國際通用的免疫治療指引，是醫界努力的方向。

結 論

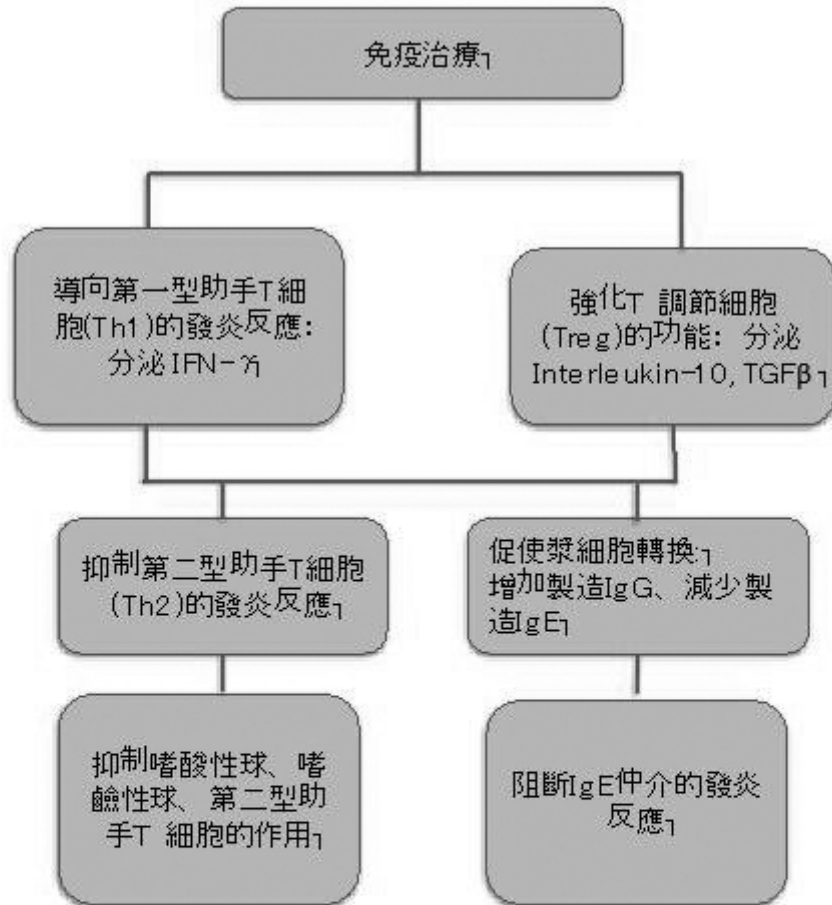
雖然醫界對過敏性疾病的致病機轉已有深入的了解，過敏性疾病的藥物治療近年來也有許多的進步，但免疫治療的領域仍有許多待研究的地方。免疫治療在過敏性疾病的治療上有獨特且不可取代的角色，謹慎的選擇患者並注意安全方可發揮最大的效益。

參考文獻：

1. Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 131:1288-1296 e1283;2013.
2. Compalati E, Braido F, Canonica GW. An update on allergen immunotherapy and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 20:109-117;2014.
3. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Historical document. *Ann Allergy* 18:287-291;1960.
4. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 124:616-627;2014.
5. Purkey MT, Smith TL, Ferguson BJ, et al. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: an evidence based review of the recent literature with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 3:519-531;2013.
6. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess* 17:vi, xi-xiv, 1-322;2013.
7. Petersen KD, Kronborg C, Larsen JN, Dahl R, Gyrd-Hansen D. Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: Allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days. *World Allergy Organ J* 6:15;2013.
8. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 60:4-12;2005.
9. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 118:434-440;2006.
10. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 117:802-809;2006.
11. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 64:1570-1579;2009.
12. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 309:1278-1288;2013.

13. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 66:740-752;2011.
14. Lin SY. Sublingual immunotherapy: current concepts for the U.S. practitioner. *Int Forum Allergy Rhinol* 4 Suppl 2:S55-59;2014.
15. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 131:1361-1366;2013.
16. Nelson HS. Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2:144-149; quiz 150-141;2014.
17. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 133:621-631;2014.
18. Scadding G, Durham S. Mechanisms of sublingual immunotherapy. *J Asthma* 46:322-334;2009.
19. Frew AJ. Sublingual immunotherapy. *N Engl J Med* 358:2259-2264;2008.
20. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 114:869-886;2004.
21. Antolin-Amerigo D, Moreno Aguilar C, Vega A, Alvarez-Mon M. Venom immunotherapy: an updated review. *Curr Allergy Asthma Rep* 14:449;2014.
22. Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 125:S306-313;2010.
23. Naclerio RM, Proud D, Moylan B, et al. A double-blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 100:293-300;1997.
24. Durham SR, Varney VA, Gaga M, et al. Grass pollen immunotherapy decreases the number of mast cells in the skin. *Clin Exp Allergy* 29:1490-1496;1999.
25. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 54:1022-1041;1999.
26. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 133:599-609;2008.
27. Marogna M, Colombo F, Spadolini I, et al. Randomized open comparison of montelukast and sublingual immunotherapy as add-on treatment in moderate persistent asthma due to birch pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 20:146-152;2010.
28. Garcia-Robaina JC, Sanchez I, de la Torre F, Fernandez-Caldas E, Casanovas M. Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 118:1026-1032;2006.
29. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 17:85-91;2007.
30. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 341:468-475;1999.
31. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 61:198-201;2006.
32. Bukantz SC, Bagg AS, Lockey RF. Adverse effects and fatalities associated with subcutaneous allergen immunotherapy. *Clin Allergy Immunol* 21:455-468;2008.
33. Rank MA, Bernstein DI. Improving the safety of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2:131-135;2014.

圖一、免疫治療的機轉



Allergy Immunotherapy

Kai-Li Liang and Rong-San Jiang

ABSTRACT

Allergy immunotherapy (AIT) is defined as the repeated administration of specific allergens to patients with IgE-mediated conditions for the purpose of providing protection against the allergic symptoms and inflammatory reactions associated with natural exposure to these allergens. Both subcutaneous and sublingual immunotherapies induce changes in T cells and antibody response. AIT is effective in treatment of venom hypersensitivity, allergic rhinitis, allergic asthma, and atopic dermatitis related to inhalant allergens. AIT can modify the course of allergic disease by reducing the risk of new allergic sensitization and inhibiting the development of asthma in children treated for allergic rhinitis. It also achieves long-lasting relief of allergic symptoms after stop treatment. The main risk of AIT is that of provoking a systemic allergic reaction. When used in carefully selected patients, AIT is effective and safe.

鼻炎的藥物治療

葉德輝¹

摘要

藥物治療是控制鼻炎關鍵的一環，依照用藥途徑大致可以分為口服及鼻內局部使用兩大類。口服藥物包括 H1 型抗組織胺（包括第一代及第二代）、去充血劑、類固醇、白三烯素受體拮抗劑等；局部用藥包括類固醇、H1 型抗組織胺、去充血劑、肥大細胞穩定劑、抗膽鹼等鼻噴劑。ARIA 及其後續的治療共識提供我們藥物治療鼻炎的指引。我們應對藥物的機轉、使用途徑、劑量、副作用及可能的合併療法有充分認識，才能提供病患最好的個人化醫療並帶來最大的福祉。

Key words: rhinitis, pharmacologic treatment, ARIA, clinical practice guideline(鼻炎，藥物治療，ARIA，臨床治療指引)

前言

鼻炎可初步區分為過敏性及非過敏性鼻炎，而其治療可以包含許多層面。在其中，藥物治療是一個很重要的環節，又可以區分為口服及鼻內局部使用兩大類。以過敏性鼻炎為例，自 ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)⁽¹⁻³⁾ 公佈治療指引，以及後續的治療共識⁽⁴⁻⁶⁾ 被提出，根據症狀嚴重程度的階梯式治療原則，已普遍被接受。本文即依據 ARIA 指引及其他相關文獻做進一步的探討及說明。

本文

藥物治療的基本考量

1. 藥物的選擇

鼻炎的藥物治療，應先考慮病患的主訴、疾病的嚴重程度和病程。其次，藥物的療效、安全性、可用性、成本、是否能同時治療其他共病、治療目標⁽⁷⁾ 等也應一併列入考量。患者對特定種類藥物，甚至是劑型的偏好，宜視病情輕重，採取一個階梯式治療方

法。最好針對每一個病人有量身訂製的方法，並能符合大多數的鼻炎治療共識^(1,6)。

2. 用藥途徑

大致可以分為口服及鼻內局部使用兩大途徑。相同藥物對不同病人可能有不同的療效。鼻內局部使用的好處包括：（1）可在局部獲得較高的藥物濃度，減低全身性的副作用；（2）某些藥物（如 Cromone）不適合口服，而鼻內局部使用效果佳；（3）局部使用藥物之開始作用時間較短（如去充血劑及抗組織胺鼻噴劑）。而鼻內局部使用的可能壞處包括：（1）有些病人會產生鼻內結痂及出血（2）長期使用鼻內去充血劑易導致醫源性鼻炎（rhinitis medicamentosa）；（3）當鼻黏膜過度腫脹時，鼻內噴劑可能無法將藥物有效作用於黏膜；（4）某些病人對鼻內局部使用藥物順從度低，尤其是有其他鼻炎共病症的病患，對於口服藥物之順從度較高，須加強藥物鼻內局部使用的宣導。

¹ 台大醫院 耳鼻喉部

通訊作者及抽印本索取處：葉德輝 醫師 10002 台北市中山南路 7 號 台大醫院耳鼻喉部

E-mail: tehueiyeh@ntu.edu.tw

3. 階梯式治療

鼻炎的治療並沒有徹底根治的方法，因此，藥物治療的最大目的在於病情發作時緩和或減低疾病帶來的傷害，改善病患生活品質及睡眠，進而不影響工作或學習效率。以過敏性鼻炎為例，依據疾病的持續性、嚴重度及病人對藥物的反應，採階梯式治療原則⁽¹⁾(圖 .1)；由輕微症狀的單一口服抗組織胺用藥，或鼻內局部使用抗組織胺噴劑，逐步調整增加用藥至嚴重症狀的鼻內局部使用的類固醇噴劑，甚至是短期口服類固醇等多種藥物合併使用；在此用藥過程中追蹤評估藥物的療效，並依據病情作適當調整。

常用藥物種類

1. 類固醇鼻噴劑

類固醇鼻噴劑對大部份鼻炎症狀 (sneezing, itching, rhinorrhea, and congestion) 都極為有效⁽⁸⁾，因此，能夠改善病人的生活品質及睡眠。對嗅覺改善、氣喘症狀改善或減輕其發作也有效，為中重度鼻過敏或有持續症狀患者的第一線用藥⁽¹⁾。其機轉為類固醇-受體複合物作用於細胞核內，可以減少發炎介質的產生及降低過敏反應，並減少鼻粘膜和鼻分泌物中的發炎細胞數目及細胞激素⁽⁹⁾。目前，對於同類製劑，彼此之間並無明顯優劣存在⁽¹⁰⁾，除 betamethasone 外，對於病人之內分泌功能 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) 亦無顯著影響⁽¹¹⁾，如 fluticasone propionate 和 mometasone furoate 在使用一年後則並無明顯影響小孩生長發育^(12, 13)，孕婦使用上亦相對安全⁽¹⁴⁾。藥物在使用後 3~8 小時開始作用，而在 1~2 個星期達到最大效用；藥物通常需要持續使用，但也有報告 fluticasone propionate 在季節性過敏患者間歇性使用亦有療效⁽¹⁵⁾。若和口服 H1 型抗組織胺做比較，類固醇鼻噴劑對於控制鼻部症狀表現較佳，但對於眼部症狀則兩者無區別⁽⁸⁾；類固醇鼻噴劑在控制過敏症狀上皆優於白三烯素受體拮抗劑 (anti-leukotriene)⁽¹⁶⁾。其副作用為偶爾局部刺激及鼻出血，發生率依使用期之長短約 4~20%，且使用此類藥物時仍應注意其適應症、病人年齡以及劑量⁽⁶⁾。

2. 口服類固醇

短期使用口服類固醇在臨床上常用於嚴重過敏性鼻炎的病人，然其療效並未證實優於類固醇鼻噴劑⁽¹⁷⁾。且其全身性副作用高，在糖尿病、結核病、肝炎帶原者、青光眼、小孩及孕婦應避免使用，只有在多種藥物使用無效後才開始使用。長期口服使用（大於數週）亦應盡量避免。

3. 口服 H1 型抗組織胺 (H1-antihistamine)

可區分為第一代及第二代，並建議使用較少嗜睡副作用的第二代抗組織胺。可以用來治療鼻部 (打噴嚏、流鼻水、鼻搔癢) 及伴隨而來的眼睛搔癢症狀，但對鼻塞治療效果較差。使用上效果雖不及類固醇鼻噴劑⁽⁸⁾，但對於輕微到中度，或偶發症狀的病人仍有很好的療效，且具備低成本、作用快速、以及有效的優點，可作為第一線使用⁽¹⁾。其作用機轉包含抗過敏及抗發炎，抗過敏的作用在於抑制肥大細胞媒介物的排出⁽¹⁸⁾，而抗發炎的作用源於抑制細胞附著分子的表現、抑制嗜酸性白血球的趨性 (chemotaxis)、或透過降低 NF- κ B，進而讓發炎前驅物的細胞激素產量下降⁽¹⁹⁾。此類抗組織胺的作用目前被歸類為反向的致效劑 (inverse agonist) 而非拮抗劑 (antagonist)，其作用並非阻礙藥物與受器的結合，而是即使在組織胺存在的情況下，仍能結合於接受器上，使之處於非活化的構型⁽¹⁹⁾。第一代抗組織胺有較佳的脂溶性且能通過血腦障壁 (Blood-Brain-Barrier)，易引起嗜睡作用。第一代抗組織胺均經肝臟 cytochrome P450 代謝。若病患有肝臟疾病、或同時使用會增加或抑制 cytochrome P450 作用的藥物時，必須十分小心；另外，此類藥物可能造成 QT interval 延長，若用於心臟病、心律不整、電解質不平衡的病人，或是合併使用 macrolide 類藥物、ketoconazole 等，均會使產生心臟毒性的機會增加⁽¹⁹⁾。相對而言，第二代抗組織胺，脂溶性低、較不易通過血腦障壁而引起嗜睡，會產生心臟毒性的早期用藥，包含 astemizole 及 terfenadine 也已停止使用。因此，在此類藥物的選擇上，第二代抗組織胺均優先於第一代⁽⁶⁾，且必須按時規律使用。Loratadine、

desloratadine、mizolastine 及 ebastine 主要經過肝臟代謝，使用於肝機能不全的病人身上必須要慎重考慮；而 fexofenadine 用於腎機能不全的病患時須注意劑量及用法⁽¹⁹⁾。

4. 局部 H1 型抗組織胺

美國 FDA 核准的此類藥物包含 Azelastine 及 olopatadine⁽⁶⁾，皆為第二代抗組織胺，作用於局部的 H1 接受器，抑制打噴嚏、流鼻水、鼻部搔癢、以及鼻塞，效果甚至優於口服 H1 型抗組織胺⁽²⁰⁾，但對於鼻塞來說，效用不如類固醇鼻噴劑。作用時間非常快速，起始時間大約 15~30 分鐘，需要一天使用兩次。副作用包括流鼻血、頭痛、鼻部刺激感等，高劑量的 azelastine 會造成失眠或產生苦味不適^(6, 19)。鼻用局部 H1 型抗組織胺對眼部症狀的緩解無效，眼用的局部 H1 型抗組織胺對眼部症狀才有效⁽¹⁹⁾。

5. 口服白三烯素受體拮抗劑 (anti-leukotriene)

臨床上常用於過敏性鼻炎合併氣喘的病人。目前不建議當成第一線鼻炎的藥物治療⁽⁶⁾，因為藥價成本較高，而其療效較口服 H1 型抗組織胺⁽²¹⁾及類固醇鼻噴劑⁽²²⁾為低。其作用機轉主要在阻斷白三烯素受體，降低白三烯素引起支氣管收縮、黏膜腫脹、黏液滯留及發炎細胞浸潤的現象。使用藥物之耐受性佳，副作用少，惟仍有極少數病患服用後有 neuropsychiatric events⁽⁶⁾。

6. 去充血鼻噴劑

可以短期使用，對鼻塞症狀改善佳，但流鼻水、打噴嚏等症狀常需與其他抗組織胺合併使用較佳。機轉為擬交感胺藥物，作用在腎上腺素接受器，主要造成血管收縮，鼻阻力下降。若連續使用大於十天，將導致血管的「反彈性血管擴張」而致藥物性鼻炎⁽²³⁾。

7. 口服去充血劑

作用機轉同去充血鼻噴劑，並有全身性副作用，會惡化高血壓、心臟病、甲狀腺機能亢進、青光眼及

攝護腺肥大等疾病。且易致心悸、失眠、頭痛、口乾等副作用，也會和抗憂鬱之類的用藥產生不良的交互作用，不建議用於孕婦及一歲以下小孩^(1, 23)。運動員或競賽選手賽前亦禁止服用此類藥物⁽¹⁾。

8. 局部 Cromone

使用在輕度過敏性鼻炎患者或用於預防鼻過敏之發生，一天使用 4~7 次才有效，因此病人用藥順服度差，但副作用低，相對安全。機轉為作用在肥大細胞的細胞壁上，抑制其釋放過敏因子⁽²⁴⁾。

9. 抗膽鹼鼻噴劑 (anticholinergic agents)

對大量水樣鼻涕有效，但對打噴嚏、鼻塞則無效。機轉為可抑制鼻部腺體乙醯膽鹼的釋放所致的血管擴張及流鼻水。局部及全身副作用少。口服抗膽鹼製劑因有許多副作用，已不建議於鼻炎使用。

合併療法 (COMBINATION THERAPY)

對於單一療法反應不佳的病患可以考慮合併療法^(1, 6) (圖 .2)。

1. 類固醇鼻噴劑合併口服抗組織胺

是目前最常用的合併療法，但曾有文獻報導在治療季節型過敏，當病患無法用類固醇鼻噴劑控制症狀時，合併口服抗組織胺並不能增加效益。⁽²⁵⁾

2. 口服抗組織胺合併口服去充血劑

此藥物組合之療效勝過單一療法⁽²⁶⁾，但在使用上需注意長期使用口服去充血劑造成之副作用，包含失眠、頭痛、口乾、神經緊張、收縮壓及心率增高⁽²⁷⁾，以及藥物耐受性 (tolerance) 的產生。

3. 口服抗組織胺合併口服白三烯素受體拮抗劑

目前無明顯證據顯示此組合優於單一療法，因此不建議常規使用。對於控制過敏性鼻炎，此組合之療效可能遜於類固醇鼻噴劑之單一療法⁽²⁸⁾。

4. 類固醇鼻噴劑合併口服白三烯素受體拮抗劑

目前無明顯證據顯示此組合優於類固醇鼻噴劑之單一療法⁽²⁹⁾，因此也不建議常規使用。

5. 類固醇鼻噴劑合併局部 H1 型抗組織胺

此藥物組合之療效勝過單一療法，尤其是治療症狀較嚴重的過敏性鼻炎病人⁽³⁰⁾。對於可以適應此兩種鼻噴劑單一療法，但臨床症狀無法有效控制的病人，合併療法是一個合理有效的選擇。

6. 類固醇鼻噴劑合併去充血鼻噴劑

此藥物組合之療效勝過單一療法⁽³¹⁾，但需留意藥物性鼻炎的產生，建議去充血鼻噴劑的使用不要超過3天。

結 論

ARIA 及其後續的治療共識提供我們藥物治療鼻炎的指引。藥物治療是控制鼻炎關鍵的一環，我們應對藥物的機轉、使用途徑、劑量、副作用及可能的合併療法有充分認識，才能提供病患最好的個人化醫療並帶來最大的福祉。

圖 1. 過敏性鼻炎的階梯式治療⁽¹⁾

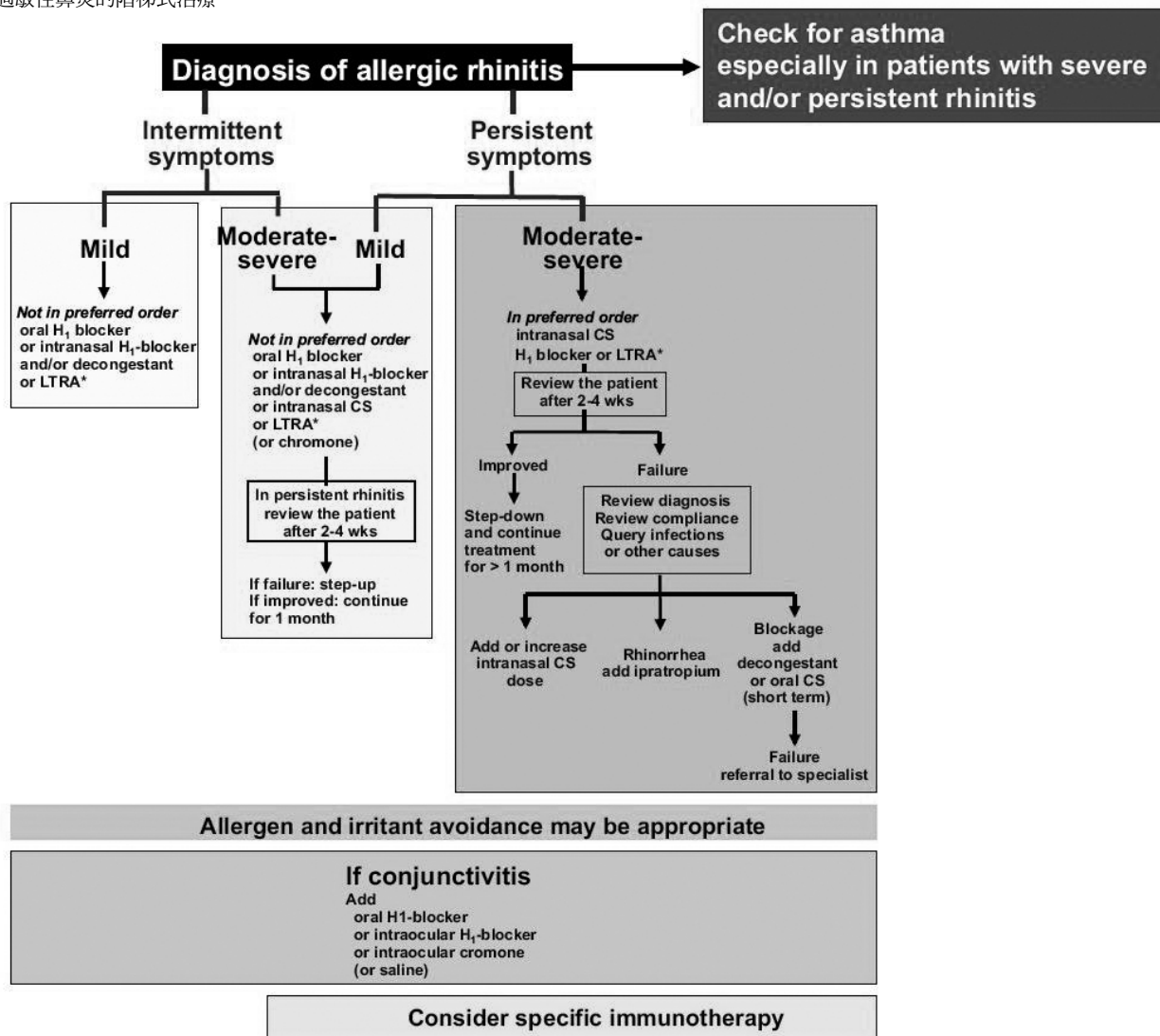
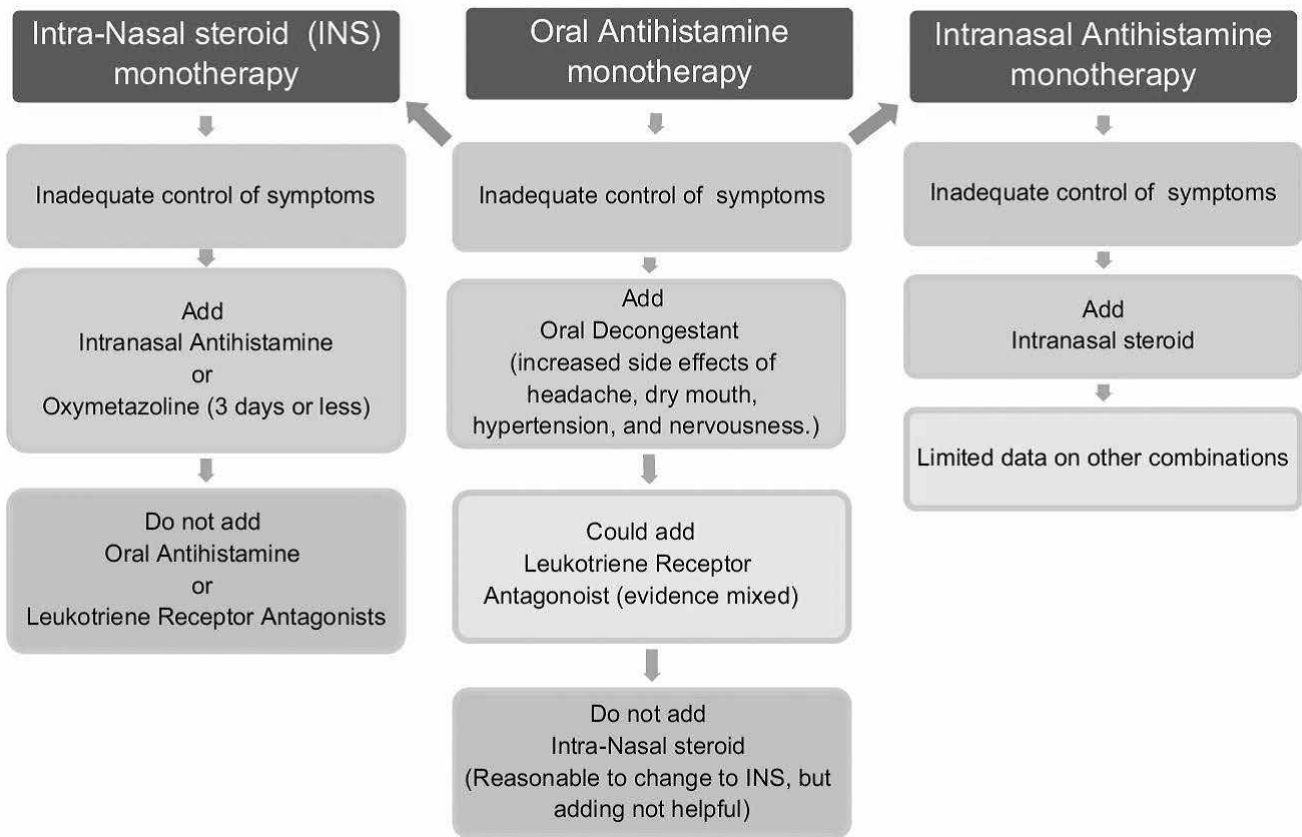


圖 2. 對單一療法反應不佳之後續合併療法⁽⁶⁾



表一、常用類固醇鼻噴劑的生物可利用度、使用劑量、與建議使用年齡

Medication	Bioavailability	Age (y/o)	Dose
Fluticasone furoate (27.5 ug/spray)	<1%	>2	1-2 sprays each nostril QD
Fluticasone propionate (50 ug/spray)	<5%	>4	1-2 sprays each nostril QD
Mometasone (50 ug/spray)	<0.1%	2-12	1 sprays each nostril QD
		>12	2 sprays each nostril QD
Beclomethasone (42 ug/spray)	>40%	>6	1-2 sprays each nostril Bid
Budesonide (32 ug/spray)	30-40%	6-12	1-2 sprays each nostril QD
		>12	1-4 sprays each nostril QD
Ciclesonide (37 ug/spray)	<0.1%	>12	1 spray each nostril QD
Flunisolide (25 ug/spray)	>40%	6-14	2 sprays each nostril Bid
		>14	2 sprays each nostril Bid/Tid

參考文獻

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*. *Allergy* 2008;63:8-160.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*;126(3):466-76.
- Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*;130(5):1049-62.
- Angier E, Willington J, Scadding G, Holmes S, Walker S. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. *Prim Care Respir J*;19(3):217-22.
- Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, et al. Japanese Guideline for Allergic Rhinitis 2014. *Allergol Int*;63(3):357-75.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*;152(1 Suppl):S1-S43.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy* 2006;61(9):1086-96.
- Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(5):479-84.
- Christodoulouopoulos P, Cameron L, Durham S, Hamid Q. Molecular pathology of allergic disease. II: Upper airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(2 Pt 1):211-23.
- Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. *Am J Rhinol* 2007;21(1):70-9.
- Ratner PH, Miller SD, Hampel FC, Jr., Melchior A, Dunbar SA, Tantry SK. Once-daily treatment with beclomethasone dipropionate nasal aerosol does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Ann Allergy Asthma Immunol*;109(5):336-41.
- Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000;105(2):E22.
- Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, Jr., et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002;23(6):407-13.
- Blaiss MS. Management of rhinitis and asthma in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6 Suppl 3):16-22.
- Jen A, Baroody F, de Tineo M, Haney L, Blair C, Naclerio R. As-needed use of fluticasone propionate nasal spray reduces symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(4):732-8.
- Benninger M, Farrar JR, Blaiss M, et al. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class. *Ann Allergy Asthma Immunol*;104(1):13-29.
- Laekeman G, Simoens S, Buffels J, et al. Continuous versus on-demand pharmacotherapy of allergic rhinitis: evidence and practice. *Respir Med*;104(5):615-25.
- Thomson L, Blaylock MG, Sexton DW, Campbell A, Walsh GM. Cetirizine and levocetirizine inhibit eotaxin-induced eosinophil transendothelial migration through human dermal or lung microvascular endothelial cells. *Clin Exp Allergy* 2002;32(8):1187-92.
- Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*;128(6):1139-1150 e4.
- Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, Siegel CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*;106(2 Suppl):S6-S11.
- Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2006;31(5):360-7.
- Wilson AM, O' Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116(5):338-44.
- Graf P. Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. *Allergy* 1997;52(40 Suppl):28-34.
- James IG, Campbell LM, Harrison JM, Fell PJ, Ellers-Lenz B, Petzold U. Comparison of the efficacy and tolerability of topically administered azelastine, sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis and rhino-conjunctivitis. *Curr Med Res Opin* 2003;19(4):313-20.
- Anolik R. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(3):264-71.
- Schenkel E, Corren J, Murray JJ. Efficacy of once-daily desloratadine/pseudoephedrine for relief of nasal congestion. *Allergy Asthma Proc* 2002;23(5):325-30.
- Salerno SM, Jackson JL, Berbano EP. Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165(15):1686-94.
- Lu S, Malice MP, Dass SB, Reiss TF. Clinical studies of combination montelukast and loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Asthma* 2009;46(9):878-83.
- Esteitie R, deTineo M, Naclerio RM, Baroody FM. Effect of the addition of montelukast to fluticasone propionate for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*;105(2):155-61.
- Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*;129(5):1282-1289 e10.
- Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM, Berger WE, Shekar T, Teper AA. Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*;27(2):102-8.
- 黃啟哲, 傅嘉祥, 李達人。過敏性鼻炎的藥物治療。 *J Taiwan Otolaryngol Head Neck Surg* Vol. 46, Suppl (1), 2011. Page 37-42

Pharmacologic treatment of rhinitis

ABSTRACT

Pharmacologic therapy is a key part of rhinitis control and can roughly divided into two categories of oral and intranasal or topical use. Oral drugs include H1 antihistamine (including a first and second generation), decongestant, steroids, leukotriene receptor antagonists and others; topical including steroids, H1 antihistamine, decongestant, mast cell stabilizers, and anti-choline nasal spray. ARIA consensus and subsequent clinical practice guidelines provide us the instructions of pharmacologic therapy of rhinitis. We must be familiar with the route, dosage, and side effects of each drug as well as having a full understanding of the combination therapy while failing in monotherapy, in order to provide the best medical and personalized therapy for our patients.

Key words: rhinitis, pharmacologic treatment, ARIA , clinical practice guideline

From the ¹Department of Otolaryngology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan
Send Correspondence to Te-Huei Yeh, MD. Department of Otolaryngology, National Taiwan University Hospital, No. 7,
Chung-Shan South Road, Taipei 10002, Taiwan
E-mail: tehueiyeh@ntu.edu.tw

鼻炎的手術治療

王瀛標

摘要

慢性鼻炎是一種全球性的疾病，影響了至少 20% 的人口。儘管現代藥物治療已經相當進步，還是有一部分患者無法單以內科治療來緩解症狀，這時就須考慮外科治療。慢性鼻炎的手術包括下鼻甲骨折外移術、典型黏膜下切除術、雷射下鼻甲成形術、無線射頻燒灼與冷觸氣化術、微創吸絞器下鼻甲成型術與內視鏡翼管神經截斷術等，前述多種下鼻甲組織縮減手術各有其優缺點，目前並無共識何者為最佳的治療方式。無線射頻燒灼 / 冷觸氣化與微創吸絞器下鼻甲成型術是可以維持黏膜功能完整的新技術，而微創吸絞器下鼻甲成型術在許多研究顯示效果比無線射頻燒灼 / 冷觸氣化更持久，不過也有相對較高術後出血的風險。至於無法以內科治療的難治性流鼻水，內視鏡翼管神經截斷術是一種可行的術式，然而此術式可能發生乾眼的術後併發症，手術前必須謹慎告知病人此風險。

本文

慢性鼻炎是一種全球性的疾病，影響了至少 20% 的人口¹。慢性鼻炎的主要症狀為鼻塞、流鼻水及打噴涕，其核心症狀鼻塞是病患至耳鼻喉科就診的最主要原因之一。鼻炎的內科療法包括口服抗組織胺、類固醇鼻噴劑、抗組織胺鼻噴劑、抗白三烯素、抗鼻充血劑、鼻沖洗與減敏治療，然而儘管現代藥物治療已經相當進步，還是有一部分患者無法單以內科治療來緩解症狀，這時就須考慮外科治療。

先前研究顯示鼻塞是鼻炎症狀中影響生活品質的最重要因子²，也是最常對藥物治療反應不佳的一種症狀。儘管手術無法根除鼻炎根本的致病原因，但手術後鼻道通暢性的增加可以減少黏膜水腫以及減輕鼻炎症狀，使鼻炎症狀得到緩解。——慢性鼻炎的手術包括下鼻甲骨折外移術、典型黏膜下切除術、雷射下鼻甲成形術、無線射頻燒灼與冷觸氣化術、微創吸絞器下鼻甲成型術與內視鏡翼管神經截斷術等。整體而言，以下鼻甲縮減為主的手術仍最廣泛使用於處理藥物反應不佳的鼻塞患者，本文將文獻回顧這些

治療方式與其效果。

1. 下鼻甲骨折外移術 (Lateralization outfracture): 此手術是 Killian 於 1904 年提出³，當時是根除性鼻甲切除術的替代方案，主要藉外折下鼻甲的前部與下部來達到降低鼻阻力的目的。電腦斷層研究顯示下鼻甲骨折外移術在術後 6 個月還是保有減少鼻側壁至下鼻甲間距離的作用³。有些學者則認為外移術的效果會隨時間而遞減，終究下鼻甲還是會回到內側面⁴，未來還需大規模的長期研究來得到結論。至於嚴重過敏性鼻炎患者，外移術通常無法緩解鼻塞，因為此法無法改變下鼻甲的體積。

2. 下鼻甲組織縮減手術 (Inferior turbinate reduction): 內鼻閥 (internal nasal valve) 是鼻腔氣流的主要決定者，它包括鼻中隔、上外側軟骨以及下鼻甲，在無外傷的情況下，下鼻甲是唯一具有體積變化的構造，而慢性鼻炎常引起下鼻甲黏膜下組織增厚與血管組織充血，進而導致鼻塞，因此大部分慢性鼻炎的外科手術治療多在處理下鼻甲所衍生的問題。

¹ 台大醫院 耳鼻喉部

通訊作者及抽印本索取處：

E-mail:

茲將目前常見的下鼻甲組織縮減手術分述如下：

2.1 典型黏膜下切除術 (Classic submucosal resection)：此手術切除部分下鼻甲骨以及部分下外側鼻黏膜，最後將內側鼻黏膜外展而覆蓋住裸露的鼻甲骨，此法仍盡量保留黏膜和黏膜下組織的完整性，因此較不會造成鼻沾黏或影響纖毛運動。Passali 等學者比較典型黏膜下切除術和其他下鼻甲手術 (包括下鼻甲全切除，冷凍手術及雷射手術) 時發現，典型黏膜下切除術合併下鼻甲骨折外移術可以提供和下鼻甲全切除術相同的鼻道氣流量，而且擁有最低的手術併發症比率⁴。另有研究指出黏膜下切除術除了顯著改善過敏性鼻炎患者的鼻塞、鼻水、打噴涕與生活品質外，組織學上也會降低下鼻甲的嗜伊紅性白血球數目與 IgE 細胞量，且效果可以持續 5 年以上⁵。雖然此法有效減輕鼻部症狀，但仍須注意可能有術後大量出血的風險。

2.2 雷射下鼻甲成形術 (Laser turbinoplasty)：雷射治療主要是去除部分黏膜下血管、腺體與組織，進而造成黏膜下纖維化，體積縮小而達到緩解症狀的目的⁶。目前常用雷射包括二氧化碳雷射、KTP 雷射 (potassium-titanyl phosphate)、Nd: YAG 雷射 (neodymium-yttrium aluminum garnet)、Argon 雷射、Ho: YAG 雷射 (holmium-yttrium aluminum garnet) 與二極體雷射 (diode)⁷。Caffier 等人研究過敏性鼻炎患者接受二極體雷射的結果發現不論在鼻塞、流鼻水、打噴涕、鼻癢與鼻阻力測量儀皆有統計學上的顯著進步，且緩解鼻塞效果維持兩年以上，經過治療有 6 成常年性與 7 成季節性過敏性鼻患者術後兩年仍不需使用抗過敏藥物⁸。至於在非過敏性鼻炎方面，接受二極體雷射手術者術後一年，患者無論在客觀鼻通暢度與主觀鼻症狀視覺量表上也皆有顯著的進步⁹。

然而雷射的缺點是會對鼻黏膜造成直接傷害，Cassano 等學者發現接受雷射下鼻甲成形術的患者比接受內視鏡黏膜下切除術者黏膜纖毛清除時間 (mucociliary clearance time) 會顯著延長¹⁰。同樣的，在術後三個月測量雷射下鼻甲成形術的黏膜纖毛清除時間也比無線射頻下鼻甲成形術的患側長，至於無線射頻下鼻甲成形術的黏膜纖毛清除時間則和接受內視鏡黏膜下切除術者沒

有差異¹¹。

2.3 無線射頻燒灼與冷觸氣化術 (radiofrequency ablation and coblation)：無線射頻燒灼直接將探針插入下鼻甲釋放低頻率的能量，熱效應僅侷限於黏膜下組織，因此得以保留表皮黏膜與纖毛功能¹²。其原理為組織直接經歷凝固性壞死 (coagulative necrosis)，然後有癒合期的疤痕攣縮與組織收縮，隨著時間變長纖維化的結疤會漸漸被吸收，而使得黏膜下疤痕組織直接附著到下鼻甲骨膜，而減少下鼻甲體積與水腫 / 充血的發生^{12,13}。無線射頻冷觸氣化是利用解離的鈉離子傳遞能量到接觸的組織，將分子之間的鏈結打破，和無線射頻燒灼一樣作用於黏膜下組織，術後兩者疤痕組織效果類似¹⁴，且術後使用電腦斷層追蹤下鼻甲體積確實有顯著縮小¹⁵。系統性回顧顯示，絕大多數的無線射頻可以改善主觀的鼻部症狀，效果和雷射下鼻甲成形術相當，但有較少的副作用^{12,16}。長時間研究發現過敏性鼻炎患者接受無線射頻手術後 5 年，患者鼻塞、流鼻水、打噴嚏、鼻搔癢和眼睛搔癢仍然有統計上顯著的進步，5 年後症狀有效率為 60.5%¹⁷。不過也有研究顯示患者術後 2 年鼻症狀視覺量表與鼻阻力的結果就退回到術前基準¹⁸。目前無線射頻燒灼與冷觸氣化主要問題是缺乏大型雙盲對照試驗來釐清真正的治療效果¹²。

2.4 微創吸絞器下鼻甲成型術 (Microdebrider-assisted turbinoplasty)：此法是典型黏膜下切除術的一種變型，主要是藉一個下鼻甲前方微小切口，再利用微創吸絞器來切除和抽吸移除黏膜下組織，和典型黏膜下切除術相比自然更能保有鼻黏膜功能，縮短黏膜纖毛清除時間。在一個過敏性鼻炎的隨機分派試驗研究發現，微創吸絞器下鼻甲成型術和典型黏膜下切除術具有相同的主客觀術後結果，包括有相同的鼻阻力測量結果，鼻症狀視覺量表結果，與相同的黏膜纖毛清除時間，且治療效果持續三年以上¹⁹。不過微創吸絞器下鼻甲成型術不像雷射或無線射頻手術具有止血的功能，它跟典型黏膜下切除術一樣，有術後出血的可能。Cingi 等人的大型前瞻性研究發現，微創吸絞器下鼻甲成型術比無線射頻手術有統計上更好的病人滿意度及鼻阻力測量結果，不過也有較多的術

後鼻出血個案(未達統計上顯著差異),甚至需要鼻填塞來止血²⁰。在一個隨機分派試驗結果顯示,微創吸絞器下鼻甲成型術也比無線射頻手術可以維持更久的時間,前者3年以上仍有統計上顯著的差異,後者兩年以上即無統計差異¹⁸。

3. 內視鏡翼管神經截斷術 (Endoscopic vidian neurectomy): 開放式翼管神經截斷術最早在1961年由Golding-Wood提出,當年經由上頷竇的路徑困難度高,又常引起併發症,因此手術消聲匿跡了一段時間²¹。一直到了Kamel和Zaher於1991年提出內視鏡翼管神經截斷術,讓翼管神經的截斷在內視鏡下能更清楚的確認,這個手術才又有一些進展²²。Robinson跟Wormald的2年追蹤研究發現此術式對流鼻水及鼻塞有顯著改善,但對於打噴嚏及鼻涕倒流則沒有顯著進步²³。李等人的描述性研究追蹤89個難治性(intractable)流鼻水患者平均1.5年,其中75%為血管運動性鼻炎患者,手術後的滿意度為90%²⁴。蘇等人報導163位難治性過敏性鼻炎的短期(至少6個月,平均23個月)手術結果,發現在流鼻水、打噴嚏、鼻搔癢、鼻塞與鼻倒流皆有顯著進步²⁵。另外在一個中重度持續型過敏性鼻炎的前瞻性非隨機分派試驗,追蹤3年發現接受內視鏡翼管神經截斷術的患者比接受鼻中隔成形術±部分下鼻甲切除術患者或對照組有較佳的鼻症狀視覺類比量表結果²⁶。值的特別注意的是此術式的併發症,乾眼是最常見的併發症,其發生率約為12-73%,大部分為暫時性,多於1個月左右恢復,但有報導顯示2.5%患者會有持續性乾眼症超過6個月^{7,23-26}。近來則有學者嘗試做選擇性節後神經切除術,只切除鼻內神經分支來避免乾眼的併發症,不過後續結果仍待進一步研究^{27,28}。整體而言,對於難治性血管運動性鼻炎與過敏性鼻炎而言,內視鏡翼管神經截斷術是一種有效的治療選項,不過術前一定要跟患者告知可能的併發症與利弊得失。未來仍有待更長期追蹤的隨機分派雙盲對照研究以及具有客觀應變項的研究來進一步了解此術式實際效益。

總結,內科治療無法緩解的慢性鼻炎即是手術治療的適應症。通常鼻塞是最不易以內科治療緩解的一種症狀,因此下鼻甲組織縮減手術就成為這類鼻炎常見的治療方式。前述多種下鼻甲組織縮減手術各有其優缺點,目前並無共識何者為最佳的治療方式,無線射頻燒灼/冷觸氣化與微創吸絞器下鼻甲成型術是可以維持黏膜功能完整的新技術,而微創吸絞器下鼻甲成型術在許多研究顯示效果比無線射頻燒灼/冷觸氣化更持久,不過也有相對較高術後出血的風險。至於無法以內科治療的難治性流鼻水,內視鏡翼管神經截斷術是一種可行的術式,然而此術式可能發生乾眼的術後併發症,手術前必須謹慎告知病人此風險。

參考資料

1. Nathan RA, Meltzer EO, Derebery J, et al. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: findings from the burden of rhinitis in an America survey. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29:600-8.
2. Bousquet PJ, Demoly P, Devillier P, et al. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160:393-400.
3. Aksoy F, Yıldırım YS, Veyseller B, et al. Midterm outcomes of outfracture of the inferior turbinate. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(4):579-84.
4. Passali D, Lauriello M, Anselmi M, et al. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(6):569-75.
5. Mori S, Fujiea S, Yamada T, et al. Long-term effect of submucosal turbinectomy in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2008; 118: 1270-74.
6. Volk GF, Pantel M, Guntinas-Lichius O, et al. Prognostic -4value of anterior rhinomanometry in diode laser turbinoplasty. *Arch Otolaryngo Head Neck Surg* 2010; 136: 1015-1019.
7. Wu AW, Ting JY. Indications for surgery in refractory rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 414-424
8. Caffier PP, Scherer H, Neumann K, et al. Diode laser treatment in therapy-resistant allergic rhinitis: impact on nasal obstruction and associated symptoms. *Lasers Med Sci.* 2011;26:57-67.
9. Cakli H, Cingi C, Guven E, Gurbuz MK, Kaya E. Diode laser treatment of hypertrophic inferior turbinates and evaluation of the results with acoustic rhinometry. *Eur*

- Arch Otorhinolaryngol. 2012; 269: 2511-7.
10. Cassano M, Granieri C, Del Giudice AM, et al. Restoration of nasal cytology after endoscopic turbinoplasty versus laser-assisted turbinoplasty. *Am J Rhinol Allergy*. 2010; 24: 310-4.
 11. Sapei T, Sahin B, Karavus A, et al. Comparison of the effects of radiofrequency tissue ablation, CO2 laser ablation, and partial turbinectomy applications on nasal mucociliary functions. *Laryngoscope*. 2003; 113: 514-9.
 12. Hytonen ML, Back LJ, Malmivaara AV, et al. Radiofrequency thermal ablation for patients with nasal symptoms: a systemic review of effectiveness and complications. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 266: 1257-66.
 13. Li KK, Powell NB, Riley RW, et al. Radiofrequency volumetric tissue reduction for treatment of turbinate hypertrophy: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 119: 569-73.
 14. Simeon R, Soufflet B, Souchal Delacour I. Coblation turbinate reduction in childhood allergic rhinitis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2010; 127: 77-82.
 15. Bahadir O, Kosucu P. Quantitative measurement of radiofrequency volumetric tissue reduction by multidetector CT in patients with inferior turbinate hypertrophy. *Auris Nasus Larynx*. 2012; 39(6):588-92.
 16. 16. Kisser U, Stelter K, Gürkov R, et al. Diode laser versus radiofrequency treatment of the inferior turbinate - a randomized clinical trial. *Rhinology*. 2014; 52(4):424-
 17. Lin HC, LinPW, FriedmanM, ChangHW, et al. Long-term results of radiofrequency turbinoplasty for allergic rhinitis refractory to medical therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136:892-5.
 18. Liu CM, Tan CD, Lee FP, Lin KN, Huang HM. Microdebrider-assisted versus radiofrequency-assisted inferior tubinoplasty. *Laryngoscope*. 2009;119:414-8.
 19. Chen YL, Tan CT, Huang HM. Long-term efficacy of microdebrider-assisted inferior turbinoplasty with lateralization for hypertrophic inferior turbinates in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2008;118:1270-4.
 20. Cingi C, Ure B, Cakli H, Ozudogru E. Microdebrider-assisted versus radiofrequency-assisted inferior turbinoplasty: a prospective study with objective and subjective outcome measures. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010;30:138-43
 21. Golding-Wood PH. Observations on petrosal and vidian neurectomy in chronic vasomotor rhinitis. *J Laryngol Otol*. 1961;75:232.
 22. Kamel R, Zaher S. Endoscopic transnasal vidian neurectomy. *Laryngoscope*. 1991;101:316-9.
 23. Robinson SR, Wormald PJ. Endoscopic vidian neurectomy. *Am J Rhinol*. 2006;20:197-202.
 24. Lee JC, Hsu CH, Kao CH, Lin YS. Endoscopic transsphenoidal vidian neurectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:851-6.
 25. Su W, Liu S, Chiu F, Lee C. Antegrade transsphenoidal vidian neurectomy: short-term surgical outcome analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(6):217-20.
 26. Tan G, Ma Y, Li H, et al. Results of bilateral endoscopic vidian neurectomy in the management of moderate to severe persistent allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 138(5): 492-7.
 27. Ikeda K, Oshima T, Suzuki M, et al. Functional inferior turbinoplasty (FITS) for the treatment of resistant chronic rhinitis. *Acta Otolaryngol*. 2006; 126(7): 739-45
 28. Bleier BS, Schlosser RJ. Endoscopic anatomy of the postganglionic pterygopalatine innervation of the posterolateral nasal mucosa. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011; 1(2):113-7.

孩童、懷孕婦女、及老年人的鼻炎

王凌峰^{1, 2} 戴志峰^{1, 3}

摘要

孩童鼻炎以過敏性鼻炎為主，較常發生於男孩，且常伴有異位性皮膚炎與氣喘，兒童常因嚴重的鼻子癢及鼻塞，而需搓揉鼻子及扭動臉部，長久下來易造成臉部發育的改變，如 allergic shiner 及 adenoid face。孩童的過敏性鼻炎通常較為難纏，需要長期的治療與追蹤。目前用於治療大人過敏性鼻炎的藥物皆能用於孩童，很少有藥物是特別針對孩童的過敏性鼻炎而設計。

在懷孕期間常會發生阻塞性或過敏性鼻炎，且症狀會加重。大部分懷孕的婦女，即便懷孕之前沒有鼻炎的情況，在懷孕的後期也常有鼻塞的情形，此稱為懷孕性鼻炎，和女性賀爾蒙有關。懷孕性鼻炎通常對藥物治療沒有反應，但生產後即消失。若婦女在懷孕前即有過敏性鼻炎時，在懷孕後過敏性鼻炎症狀可能會加重、減輕、或不變。在治療有過敏性鼻炎的懷孕婦女時，我們必須考慮到藥物可能對腹中胎兒或哺乳中的嬰兒的影響，特別在懷孕初期及器官形成時期，更須小心謹慎。

老年人常會有鼻子的問題，但並不是所有老年性鼻炎的原因皆為過敏。老年性鼻炎最好以鼻腔生理老化的觀點來探討，當老化過程中，鼻腔通道會因周圍軟骨支撐力不夠而變得狹窄，老化同時也會造成鼻黏膜腺體的萎縮退化、和血流的減少。除此之外，許多老年人常服用的藥物，如利尿劑、beta-blocker、抗焦慮劑、及抗暈眩藥物等，皆會進一步造成鼻腔的乾燥與阻塞。

本文即將探討當治療此三個特別族群的鼻炎病人時，有哪些事情是值得注意的地方。

前言

各種鼻炎的症狀表現會隨著個人年齡的不同，生理狀況的不同，而有一些差異，因此治療的方法也應有所調整。本文將就兒童的鼻炎、懷孕婦女的鼻炎與老年性鼻炎，分別做介紹。

孩童的過敏性鼻炎：

孩童的過敏性鼻炎，較常發生於男孩，且常伴隨著其他異位性 (atopy) 體質的表現，如異位性皮膚炎和氣喘。孩童們常因嚴重搔癢 (鼻子、眼睛或喉嚨) 或鼻塞，導致常搓揉鼻頭與眼睛，或伴隨著不自主的臉部扭動、張口呼吸，長期下來會有一些臉部發育的異常，如黑眼圈 (allergic shiner)，鼻頭有橫紋皺褶或腺樣體臉 (adenoid face) 等。

孩童的過敏性鼻炎常較頑強，故需長期規律的治療，應避免無效率的治療導致病人常需逛醫院，治療的方法包括，

1. 減少與避免過敏原：

塵蟎是孩童常見的過敏原，減少與避免塵蟎的接觸，可減少過敏性鼻炎的發作，需教導孩童遠離易有塵蟎滋生的寵物與布偶，或是定期需清理寵物或布偶。市面上常見一些打著防塵蟎招牌的頭套、被單等寢具相關用品，這些防塵蟎寢具到底有沒有用處呢？以下是幾個較大型研究的結論：

- (1) Gebring 等¹ 學者收集了屬於過敏高危險群的
新兒生 (媽媽有異位性體質) 來做隨機的診察，
研究組給予防塵 被套，對照組則給予一般被套

¹ 高雄醫學大學 醫學院 醫學系 耳鼻喉學科

² 高雄市立大同醫院 (委託高雄醫學大學經營) 耳鼻喉科

³ 高雄市立小港醫院 (委託高雄醫學大學經營) 耳鼻喉科

王凌峰^{1, 2} 戴志峰^{1, 3}

通訊作者：戴志峰 醫師 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 耳鼻喉科

高雄市三民區十全一路 100 號 20ES 耳鼻喉科

E-mail:

或無任何處置，孩童從一出生開始追蹤到 8 歲，並定期測量其特異性 IgE 抗原、氣管敏感度測試 (bronchial hyper-responsiveness)、收集被套之殘屑來測量塵 的濃度、並以問卷方法來評估氣喘與過敏的嚴重度。作者的結論為：在這些孩童 8 歲時，防塵 被套中塵 的濃度 (Der f1, 非 Der p1) 的確較低。意即使用防塵 被套可減少孩童暴露於塵 (Der f1)，但防塵 被套僅能暫時減少氣喘症狀的危險性 (在 2 歲時)，但它並不能減少發生過敏性鼻炎，異位性皮膚炎與過敏的產生。

- (2) 另一個則為 meta-analysis²，探討防塵螨被套是否能避免產生過敏性疾病 (共 7 篇文章) 或減少過敏性疾病的症狀 (共 17 篇文章)。他們的結論為：防塵螨被套可減少被套中塵螨的量，但它們並無法避免或減少過敏性疾病的症狀。故避免過敏原必需多管齊下，只用單一方法無法有效減少過敏的症狀。

2. 藥物治療：

需根據孩童的年齡與體重來調整劑量。常用的藥物包括：

- (1) 抗組織胺：選擇上原則還是以長效型，副作用的第二代抗組織胺為主。
- (2) anti-leukotriene: anti-leukotriene 常用於治療同時合併有氣喘的過敏性鼻炎孩童，它可同時緩減氣喘及過敏性鼻炎的症狀。
- (3) 類固醇鼻噴劑：類固醇鼻噴劑的生物可利用率已從早期的 50% 左右降到目前新一代的 0.1% 以下。被核准可用於此孩童的年齡也從最早的 6 歲下降到有些類固醇鼻噴劑可用於 2 歲以上的孩童，常用的類固醇鼻噴劑劑量，生物可利用率與可使用的年齡整理如 (表一) 所示。

類固醇鼻噴劑於治療過敏性鼻炎，規律的使用比在症狀發作時才使用，有較好的治療效果。隨著新型類固醇鼻噴劑的發明，它的生物可利用率愈來愈低，藥物多只集中於鼻內黏膜，隨著血液運行並且作用於身體其他器官的機會甚低，且不會影響到體內賀爾蒙的代謝。現今有不少研究報

告證實，小孩在醫師處方下使用新型的類固醇鼻噴劑，可有效減少小孩因過敏性鼻炎所引發的併發症，而對小孩生長發育的影響，因治療過敏性鼻炎所用類固醇鼻噴劑的劑量較用於治療氣喘的吸入性類固醇低許多，故不會影響發育生長^{3,4}。

- (4) 口服類固醇：不建議使用。
- (5) 鼻內去充血劑：於學齡前兒童不建議使用。
- (6) 口服去充血劑：不建議常規使用。

3. 免疫治療：

Kim 等人⁵所做的系統性回顧顯示，無論是皮下注射免疫治療 (subcutaneous injection immunotherapy, SCIT)，或是舌下免疫治療 (sublingual immunotherapy, SLIT) 皆能有效減少過敏性鼻炎的症狀 (the strength of evidence: moderate)。但對於緩減鼻炎的效果，SCIT 和 SLIT 兩者之間並無顯著差異。

二. 老年性鼻炎：

台灣如同世界上其他國家一樣，也逐步進入一個老年性社會，根據內政部資料，台灣自 82 年起邁入高齡化社會以來，65 歲以上老人所占比率持續攀升，2013 年底已達 11.5%。衡量人口老化程度之老化指數為 80.5%，近 10 年間已增加 33.9 個百分點。故老年人的相關鼻炎也應越受重視。

所謂鼻炎就是鼻黏膜發炎而造成的相關症狀，如鼻塞、流鼻水、打噴嚏、鼻涕倒流等。但在老年人，因年齡造成的鼻腔生理及結構上的變化，老年性鼻炎的症狀還包含鼻內結痂、咳嗽、過多的分泌物、嗅覺喪失及鼻腔乾燥等⁶，這些變化包括：

(1) 免疫老化 (Immunosenescence)：

T-cell 及 B-cell 的作用會隨著年齡而改變，其中在 B-cell 的部份，雖然總數不變，但有較少 IgG isotype class switching，抗原將異性抗體減少，自體抗體增加，使得老年人易受感染，對疫苗的反應變差，和身體免疫疾病盛行率增加⁷⁻⁹。同時這些改變也造成老年人的過敏性鼻炎症狀較輕微，且盛行率降低。

(2) 結構上的變化：

結締組織軟骨的退化造成鼻尖的支撐不夠^{6,10}，及上顎齒槽骨的退化，臉部肌肉萎縮及鼻小柱後縮¹¹，這些都會造成鼻道氣流量下降，導致老年性鼻炎中常見的鼻塞症狀。

(3) 鼻黏液的變化：

隨著年紀增加，鼻黏膜逐漸萎縮，造成老年人鼻分泌物變黏稠，合併鼻黏膜纖毛清除速度下降，導致老年性鼻炎中常見的鼻涕倒流，咳嗽及臆球症等症狀¹²。

(4) 鼻腔濕度的變化：

因年紀造成的鼻腔血管的變化包括黏膜下血管變得較不通暢，因此較無法有效的潤濕及溫暖吸入的空氣¹³，使得老年性鼻炎的病人常會鼻腔乾燥及鼻內結痂等。

(5) 鼻黏膜纖毛清除速度：

Ho 等¹⁴學者發現：雖然整體鼻黏膜上皮纖毛的數目並未減少⁶，但鼻黏膜上皮的纖毛擺動速率及黏液纖毛的清除時間會隨著年齡的增加而變慢。因此將使鼻黏膜無法有效清除鼻刺激物，使得老年性鼻炎的病人常抱怨鼻涕倒流、喉頭異物感與咳嗽。

(6) 嗅覺的變化：

嗅覺功能會隨著年紀而降低，特別是在 60 歲後，下降的速度會加快¹⁵。且若合併鼻炎時，會使得嗅覺功能下降的情況更為明顯。

老年性鼻炎大致上可區分為（一）過敏性鼻炎，

（二）非過敏性鼻炎。

（一）過敏性鼻炎：

雖然過敏性鼻炎的盛行率以年輕人較多，但在老年人也不少，一項國外的統計調查發現，過敏性鼻炎在 45 至 64 歲的族群盛行率為 10.7%，65 至 75 歲為 7.8%，在 75 歲以上的族群則為 5.4%。雖然總 IgE 會隨著年紀而下降，但特異性 IgE 抗體並不會有明顯的改變¹⁶。但因 Immunosenescence 的關係，老年人的過敏性鼻炎症狀通常較輕微，且盛行率較低。

（二）非過敏性鼻炎：

非過敏性鼻炎包括血管運動性鼻炎（Vasomotor rhinitis）、味覺性鼻炎（gustatory rhinitis）、藥物性鼻炎及萎縮性鼻炎。

1. 血管運動性鼻炎：

和交感、副交感神經系統的不平衡有關，其盛行率會隨著年齡而增加，常見症狀為鼻塞與流鼻水而強烈的味道或香水，強光和溫度、濕度的變化會加重這些症狀¹⁷。

2. 味覺性鼻炎（gustatory rhinitis）：

典型的症狀為食用特定的食物時會伴隨著大量清鼻涕，特別是酒精類和辛辣、冷或熱的食物¹⁸。

3. 藥物性鼻炎：

很多藥物皆有可能引發鼻炎，其可能的機轉包括改變鼻黏膜或血管叢自主神經系統的調節，血小板活性的改變、改變免疫或賀爾蒙的作用等，老年人常因許多系統性疾病如高血壓、精神疾病等，這些藥皆可能引起藥物性鼻炎，因此對於老年性鼻炎，我們必需考慮的致病因應包括他們所使用的藥物，會造成藥物性鼻炎的藥如（表二）所示。

4. 萎縮性鼻炎：

(1) 原發性萎縮性鼻炎：主要是因年齡造成鼻腔生理的改變而造成，包括鼻腔腺體的萎縮，血流的減少，鼻腔潤濕功下降，鼻黏膜纖毛清潔功能下降及鼻支撐結構的老化等¹⁹，常見的症狀包括鼻涕倒流、慢性咳嗽、鼻塞與鼻腔乾燥。病人常會有清喉嚨、喉頭異物感與鼻內結痂多的情形。

(2) 次發性萎縮性鼻炎：原因包括過度手術破壞、放射治療後等²⁰。

評估與診斷：

詳細的病史詢問仍是正確診斷各種老年性鼻炎的不二法門，詢問內容包括初次發作的年齡，症狀持續時間的長短、有無誘發因子，相關的家族史等，此外，病人目前服用的藥物也是不可忽略的重要資訊。如阿斯匹靈 (Aspirin) 和非類固醇類止痛 (NSAID- Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)。降血壓類的藥物如甲 / 乙型交感神經接受體阻斷劑 (α / β adrenergic blockers)，血管擴張劑、血管緊張素轉化酵素抑制劑 (angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor) 及利尿劑等、精神科用藥、而部份老年人可能服用威爾鋼 (Viagra sildenafil) 也會導致鼻炎症狀²¹，此種情況病人可能不會主動告知醫師，僅能靠醫師細心問診，才能得知這種資訊。

仔細的理學檢查也是鑑別診斷各不同的老年性鼻炎所必需的。除了需觀察鼻腔的通暢度，鼻甲有無增生肥厚，有無鼻中膈彎曲、鼻息肉、鼻黏膜有無發炎現象，鼻內分泌物的特徵等，也需檢查鼻頭或鼻閥支持力是否足夠。

過敏測試也是用來診斷是否有異位性體質的有效方法，可抽血檢查特異性 IgE 抗原是否有異常。但若用皮膚測試，則必需注意皮膚測試的反應程度會隨著年齡與日照傷害而下降，因此對於皮膚測試的結果必需小心評估²²，需注意的地方還包括，有無使用會影響皮膚測試結果的藥物 (如 antihistamine, tricyclic antidepressant)，病人的血壓、肢體的溫度等，故若對老年人選擇使用皮膚測試，需選擇陽光照不到的地方，如下背部。若無適當的地方，則以抽血檢驗為宜。

治療方法：

(一) 過敏性鼻炎的治療方法：主要還是依據 ARIA 的建議，大致可分為，

1. 避免過敏原：

包括避免於花粉高峰期外出、環境與濕度的控制、寵物、家裡被套、地毯的清理等，必需多管齊下，才能顯著減少塵蟎的量。

2. 藥物治療：

藥物的選擇原則上和其他年齡層之過敏性鼻炎患者類似，但需注意，有些藥物的副作用，在年老病人可能更為顯著。例如有些抗組織胺 Anti-cholinergic or sedation 副作用太強的，可能會影響到病人的協調性，注意力無法集中等，口服的去充血劑則應避免用於有多重疾病的老年人，如合併有冠狀動脈疾病者，糖尿病患者，不易控制或控制不良的高血壓患者，甲狀腺機能亢進的病人，閉鎖性青光眼或膀胱頸阻塞狹窄的病人²³⁻²⁵。另外，口服去充血劑也會造成失眠、心悸的問題。

3. 免疫治療：

即使是 60 歲以上的年長者，免疫治療還是有顯著的效果²⁶。

(二) 非過敏性鼻炎的治療方法：

1. 血管運動性鼻炎：

主要以症狀治療為主，可用的方法包括類固醇鼻噴劑、Anti-cholinergic 噴劑，cromolyn 等，而 Azelastine 鼻噴劑則被美國 FDA 核准可特別用於 vasomotor rhinitis^{27,28}。

2. 味覺性鼻炎：可考慮 intranasal anticholinergic

agent，如吃飯前使用 intranasal ipratropium²⁹。肉毒桿菌毒素則是另一新的方法，但長效果及安全性仍有待証實^{30,31}。

3. 萎縮性鼻炎：

治療的目的主要改善鼻內濕度，包括鼻腔沖洗，使用油性藥膏局部塗抹等。

手術方面：

可考慮做鼻子重建以改善因年紀造成的鼻頭塌陷所導致的鼻塞，其他的鼻竇手術必要時仍可做，但原則以不要破壞太多為宜。

其他應考慮事項：

1. 對於同時合併有其他系統性疾病，而服用多種藥物的老年人，醫師必須考慮鼻炎的處方是否會進一步因藥物的交互作用而加重病人原本的疾病，或導致更強的副作用。
2. 病人已服用多種藥物，是否再遵從您的處方，規律用藥。此時或許考慮使用鼻噴劑較為合適。

結 論

由於對老年性鼻炎的研究不多，很難說那一種治療有絕對的好處。此時需多方嘗試各種方法，但仍不忘記一些輔助療法，如避免過敏源、潤濕鼻腔等，不只效價比高，同時可減少用藥於這些同時因其他疾病而需服用多種藥物的老年鼻炎患者。

懷孕性鼻炎 Pregnancy Rhinitis：

在懷孕期的鼻炎大致可分為 1. 懷孕期過敏性鼻炎。
2. 懷孕性鼻炎。

(一) 懷孕期過敏性鼻炎：

若病人在懷孕前已有過敏性鼻炎，則在懷孕期，已有的過敏性鼻炎可能減輕、持平或者是加重³²。

(二) 懷孕性鼻炎 (Pregnancy rhinitis)：

懷孕性鼻炎的定義為在懷孕期最後 6 週以上產生的鼻塞，但同時並無合併有上呼吸道感染或過敏，且這些症狀會在分娩後兩週內完全消失³³。根據過去的研究，其發生率大約佔所有孕婦的 22%³⁴，可能的險因子包括抽煙和過敏³⁵，有學者認為懷孕性鼻炎造成的鼻塞或許被認為只是小問題，但對生活品質造成很大的影響，鼻塞不僅會增加重打呼的症狀，也會對胎兒的不良的影響³⁶，故每位懷孕的婦女皆需被告知有懷孕性鼻炎的可能，且需了解要如何治療與處理。

治療：

在選擇藥物之前我們必需了解目前 FDA 對於孕婦用藥的安全性分類為何 (表三)，此分類的依據主要以動物實驗、人類實驗結果以及投藥的好處是否明顯大於壞處為主，目前沒有任何治療過敏性鼻炎的藥物是屬於 A 級 (控制實驗證實對胎兒無危險性)，有一些藥物被列為 B 級 (在人類無證據顯示危險性)，然而大多數治療鼻炎的藥物被歸為 C 級 (危險性無法被排除)，常用藥物的 FDA 分級如 (表四) 所示。除此之外，另一個關於致畸胎的資訊系統 (Teratogen Information system, TERIS) (<http://depts.washington.edu/terisweb/teris/preamble.htm>) 也是個可參考的資訊來源。以下將分別敘述：

(一) 抗組織胺：

第一代的抗組織胺 chlorpheniramine(B) 和 Tripelemnamine(B) 具有歷史悠久且較多安全性的佐證的優勢，是 The American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG) 及 The American College of Allergy, Asthma and Immunology(ACAAI) 建議使用在孕婦的首選藥物³⁷，然而，若孕婦無法忍受其抗乙醯膽鹼及嗜睡的副作用，建議在懷孕第一期後可使用 Loratadine (B) 或 cetirizine(B)。

(二) 類固醇鼻噴劑：

目前 budesonide 為唯一 FDA category B 的類固醇鼻噴劑³⁸。

(三) 局部鼻血管收縮劑：

根據文獻研究，類麻黃素 pseudoephedrine (C) 在懷孕第一期投予與新生兒產生腹裂畸形 (gastroschisis) 有相關性^{39,40}，因此目前建議在懷孕第一期須避免給予類麻黃素治療，若因病情需要須於懷孕第二期給予的話，須避免高血壓的病患，並小心監測 uteroplacental blood flow。Oxymetazoline 局部鼻血管收縮劑 (C) 短期使用可改善鼻塞症狀，但須避免依賴性及長期使用造成藥物性鼻炎。然而有些文獻建議最好避開懷孕第一期及於分娩前使用⁴¹。

(四) Cromolyn :

Cromolyn (B) 根據 2010 年 1 月 UpToDate 為優先建議使用藥物。

(五) 免疫療法 :

懷孕期應避免開始給予免疫療法，因其會有造成全身性過敏反應與休克的危險，在過去也有因此造成流產的病例報告⁴²。而對於那些懷孕前就已經在接受免疫療法的孕婦，根據過去的研究指出並不會增加流產或畸胎的危險，因此建議對於免疫療法有效且無明顯副作用的病患可繼續免疫療法的治療，但應降低治療劑量以避免副作用⁴³。

除了藥物治療之外，有些物理性的治療方法也是可行的，這些方法括：

1. 將床頭抬高 30-45 度，可減少鼻塞的症狀⁴⁴。

2. 適當的運動，不僅可改善鼻塞，也可改善因鼻塞而造成的睡眠障礙。

3. 張鼻器 (Nasal dilator)：可改善鼻塞，也無其他副作用，值得一試。

4. 鼻腔溫水沖洗：鼻腔沖洗可減少鼻內分泌物聚積，減少結痂，有暫時緩解鼻塞的功能，且使用的頻率並無限制。

結 論

孩童期過敏性鼻炎，老年性鼻炎及懷孕性鼻炎，由於病人年齡的不同，生理狀況的不同及有無合併使用其他藥物，皆會增加臨床上處理這些病人時的複雜度，因此耳鼻喉科醫師特別是鼻科醫師必需針對每個病人的情況考量各種可能性，來給予病患最佳的治療方法。

表三、FDA 懷孕期用藥分級的定義

Category	Interpretation
A	Controlled studies showed no risk. Adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester of pregnancy
B	No evidence of risk in human. Adequate, well-controlled studies in pregnant women have not shown increased risk of fetal abnormalities despite adverse findings in animals, or, in the absence of adequate human studies, animal studies shown no fetal risk. The chance of fetal harm is remote, but remains a possibility.
C	Risk cannot be ruled out. Adequate, controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy, but the potential benefits may outweigh the potential risk.
D	Positive evidence of risk. Studies in humans, or investigational or postmarketing data, have demonstrated fetal risk. Nevertheless, potential benefits from the use of the drug may outweigh the potential risk.
X	Contraindicated in pregnancy. Studies in animals or humans, or investigational or postmarketing reports, have demonstrated positive evidence of fetal abnormalities or risk that clearly outweighs any possible benefit to the patient.

表四、常用藥物的FDA懷孕用藥分級

Medications	Risk Category	
	Category B	Categories C and D
Antibiotics	Penicillin(including Sulbactam/ clavulanate)	Clarithromycin Vancomycin
	Cephalosporins	Fluoroquinolones
	Clindamycin	Aminoglycosides
	Erythromycin	Sulfonamides
	Azithromycin	Tetracycline
Antihistamines	Chlorpheniramine	Brompheniramine
	Loratadine	Fexofenadine
	Cetirizine	Desloratadine
	Clemastine	Hydroxyzine
	Diphenhydramine	
Intranasal steroid spray	Budesonide	Mometasone
		Fluticasone
		Beclomethasone
		Triamcinolone
Decongestant		Oxymetazoline
		Pseudoephedrine
Cromones	Cromolyn	
	Nedocromil	
Leukotriene modifier	Montelukast	

參考文獻

- Gehring U, de Jongste JC, Kerkhof Met al. The 8-year follow-up of the PIAMA intervention study assessing the effect of mite-impermeable mattress covers. *Allergy*; 67:248-256.
- Arroyave WD, Rabito FA, Carlson JC, Friedman EE, Stinebaugh SJ. Impermeable dust mite covers in the primary and tertiary prevention of allergic disease: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112:237-248.
- Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, Jr.et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23:407-413.
- Murphy K, Uryniak T, Simpson B, O' Dowd L. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:723-730.
- Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo Cet al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics*; 131:1155-1167.
- Edelstein DR. Aging of the normal nose in adults. *Laryngoscope* 1996; 106:1-25.
- Bellanti JA, Azem M, MacDowell-Carneiro AL, Tutuncuoglu SO, Wallerstedt DB. Possible mechanisms of late-life-onset allergic diseases and asthma in the senior citizen. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21:267-270.
- Ostan R, Bucci L, Capri Met al. Immunosenescence and immunogenetics of human longevity. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15:224-240.
- Hwang KA, Kim HR, Kang I. Aging and human CD4(+) regulatory T cells. *Mech Ageing Dev* 2009; 130:509-517.
- Patterson CN. The aging nose: characteristics and

- correction. *Otolaryngol Clin North Am* 1980; 13:275-288.
11. Reiss M, Reiss G. [Rhinitis in old age]. *Praxis (Bern)* 1994; 2002; 91:353-358.
 12. Schrodter S, Biermann E, Halata Z. Histological evaluation of age-related changes in human respiratory mucosa of the middle turbinate. *Anat Embryol (Berl)* 2003; 207:19-27.
 13. Lindemann J, Sannwald D, Wiesmiller K. Age-related changes in intranasal air conditioning in the elderly. *Laryngoscope* 2008; 118:1472-1475.
 14. Ho JC, Chan KN, Hu WH et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:983-988.
 15. Seiberling KA, Conley DB. Aging and olfactory and taste function. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37:1209-1228, vii.
 16. Jackola DR, Pierson-Mullany LK, Daniels LR, Corazalla E, Rosenberg A, Blumenthal MN. Robustness into advanced age of atopy-specific mechanisms in atopy-prone families. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:99-107.
 17. Lal D, Corey JP. Vasomotor rhinitis update. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12:243-247.
 18. Salib RJ, Harries PG, Nair SB, Howarth PH. Mechanisms and mediators of nasal symptoms in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:393-404.
 19. Jordan JA, Mabry RL. Geriatric rhinitis: what it is, and how to treat it. *Geriatrics* 1998; 53:76, 81-74.
 20. Dutt SN, Kameswaran M. The aetiology and management of atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol* 2005; 119:843-852.
 21. Slavin RG. Treating rhinitis in the older population: special considerations. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009; 5:9.
 22. King MJ, Lockey RF. Allergen prick-puncture skin testing in the elderly. *Drugs Aging* 2003; 20:1011-1017.
 23. Plaut M, Valentine MD. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2005; 353:1934-1944.
 24. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf* 2008; 31:127-141.
 25. Rosenwasser LJ. Treatment of allergic rhinitis. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 9A:17S-24S.
 26. Asero R. Efficacy of injection immunotherapy with ragweed and birch pollen in elderly patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135:332-335.
 27. Ciprandi G. Treatment of nonallergic perennial rhinitis. *Allergy* 2004; 59 Suppl 76:16-22; discussion 22-13.
 28. Banov CH, Lieberman P. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:28-35.
 29. Naclerio RM. Optimizing treatment options. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 6:54-59.
 30. Naumann M, Jost W. Botulinum toxin treatment of secretory disorders. *Mov Disord* 2004; 19 Suppl 8:S137-141.
 31. Laing TA, Laing ME, O' Sullivan ST. Botulinum toxin for treatment of glandular hypersecretory disorders. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61:1024-1028.
 32. Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Treating allergic rhinitis in pregnancy. Safety considerations. *Drug Saf* 1999; 20:361-375.
 33. Ellegard E, Hellgren M, Toren K, Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49:98-101.
 34. Ellegard EK. Special considerations in the treatment of pregnancy rhinitis. *Womens Health (Lond Engl)* 2005; 1:105-114.
 35. Philpott CM, Conboy P, Al-Azzawi F, Murty G. Nasal physiological changes during pregnancy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004; 29:343-351.
 36. Franklin KA, Holmgren PA, Jonsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000; 117:137-141.
 37. The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and The American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 May;84(5):475-80.
 38. Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003; 17:255-261.
 39. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology* 1992; 45:361-367.
 40. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996; 54:84-92.
 41. Incaudo GA. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis and sinusitis during pregnancy and lactation. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27:159-177.
 42. Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61:268-272.
 43. Shaikh WA. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:857-860.
 44. Stroud RH, Wright ST, Calhoun KH. Nocturnal nasal congestion and nasal resistance. *Laryngoscope* 1999; 109:1450-1453.

缺英文

藥物性鼻炎

徐欣健¹ 盧盈州² 黃弘孟^{1,3}

摘要

臨床上因藥物不當或過度使用，造成鼻炎症狀，稱為藥物性鼻炎 (Drug-induced rhinitis)。藥物性鼻炎 (Drug-induced rhinitis) 為非過敏性鼻炎 (Non-allergic rhinitis) 的一種，目前藥物性鼻炎成因尚未完全釐清，依照可能的致病機轉分為三個主要型及一個特殊型：(1) 局部發炎型 (Local inflammatory type)；(2) 神經型 (Neurogenic type)；(3) 不明原因型 (Idiopathic type)；(4) 特殊型 (Rhinitis Medicamentosa)。可能造成藥物性鼻炎的藥物非常多，主要有血管收縮劑鼻噴劑 (Topical decongestants)、阿斯匹靈 (Aspirin)、非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)、降血壓藥 (Anti-hypertensives)、精神科用藥 (Anti-psychotics)、荷爾蒙製劑 (Hormones) 及血管舒張劑 (Vasodilators)。診斷藥物性鼻炎最重要的就是詳細的病史詢問與理學檢查，並注意是否長期使用血管收縮劑鼻噴劑或是使用相關的藥物而造成藥物性鼻炎。在治療方面，應盡早停止使用可能造成藥物性鼻炎的藥物，可先使用類固醇鼻噴劑，效果不彰則合併抗組織胺鼻噴劑，嚴重者則可以給予口服類固醇治療。

key word : Drug-induced rhinitis, Non-allergic rhinitis, Rhinitis Medicamentosa, ARIA & ACAAI & AAI (藥物性鼻炎，非過敏性鼻炎，狹義藥物性鼻炎，ARIA& ACAAI & AAI)

前言

臨床上因藥物不當或過度使用，造成鼻炎症狀，稱為藥物性鼻炎 (Drug-induced rhinitis)，在 2008 年 ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 的臨床指引¹ 以及 the American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI)/the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAI) 的鼻炎診斷及治療指引²，都把藥物性鼻炎 (Drug-induced rhinitis) 歸類為非過敏性鼻炎 (Non-allergic rhinitis)。目前藥物性鼻炎成因尚未完全釐清，依照可能的致病機轉分為三個主要型及一個特殊型：(1) 局部發炎型 (Local inflammatory type)；(2) 神經型 (Neurogenic type)；(3) 不明原因型 (Idiopathic type)；(4) 特殊型 (Rhinitis Medicamentosa)³。以往常以 Rhinitis Medicamentosa 代表藥物性鼻炎，這是狹義的藥物性鼻炎，其專指過度使用血管收縮劑鼻噴劑所造成的藥物性鼻炎，事

實上，仍有許多其他藥物會造成藥物性鼻炎，所以，現在的藥物性鼻炎 (Drug-induced rhinitis)，是指廣義的藥物性鼻炎，Rhinitis Medicamentosa 只是其中的一個特殊型而已。

可能造成藥物性鼻炎的藥物非常多，主要有血管收縮劑鼻噴劑 (Topical decongestants)、阿斯匹靈 (Aspirin)、非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)、降血壓藥 (Anti-hypertensives)、精神科用藥 (Anti-psychotics)、荷爾蒙製劑 (Hormones) 及血管舒張劑 (Vasodilators)，文獻報告中與藥物性鼻炎相關的藥物詳列於表 1 與表 2³，依據其機轉不同，將於下文中予以分類說明。

藥物性鼻炎分類及機轉

(1) 局部發炎型 (Local inflammatory type)

造成局部發炎型的藥物主要是阿斯匹靈 (Aspirin) 及非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs) (表

¹ 臺北市立聯合醫院 耳鼻喉部

² 天主教聖馬爾定醫院 耳鼻喉科

³ 臺北醫學大學 耳鼻喉部

通訊作者及抽印本索取處：黃弘孟 醫師 11031 臺北市吳興街 250 號 臺北醫學大學 耳鼻喉部

E-mail: hmengh@yahoo.com.tw

1)。這一類型的藥物性鼻炎患者，要考慮是否同時有氣喘 (Asthma) 或符合 Samter' s triad (Chronic rhinosinusitis with nasal polyps + Asthma + Aspirin/NSAIDs sensitivity) 的可能⁴。患者在服用阿斯匹靈及其他非類固醇抗發炎藥物後，可能會加重氣喘以及眼、鼻發炎症狀⁵。造成局部發炎型的可能機轉為阿斯匹靈及非類固醇抗發炎藥物透過環氧合酶-1(Cyclooxygenase-1;COX-1)的抑制，減少了前列腺素(Prostaglandin;PGs)的產生，雖然因此有消炎解熱鎮痛的效果，但卻間接造成花生四烯酸(Arachidonic acid)的代謝轉向另外一個脂加氧酶(Lipoxygenase;LOX)的路徑，造成白三烯素(Leukotriene;LTs)的合成增加，尤其是白三烯素C₄(LTC₄)，因而造成藥物性鼻炎^{3,6}。

(2) 神經型 (Neurogenic type)

造成神經型的藥物主要有降血壓藥 (Anti-hypertensives)、精神科用藥 (Anti-psychotics) 及血管舒張劑 (Vasodilators)。常見的藥物有 Methyl dopa(降血壓藥)、Reserpine(精神科用藥及降血壓藥)、Guanethidine(降血壓藥)、Phentolamine(降血壓藥及治療陽痿用藥)、Prazosin/Terazosin(降血壓藥及治療前列腺肥大用藥)以及 Sildenafil (Viagra 威而鋼;血管舒張劑)(表1)。此類型藥物性鼻炎的可能機轉為這些藥物會使得鼻腔黏膜的交感神經活性下降，造成鼻腔血管通透性及鼻分泌物增加，進而造成鼻塞³。

(3) 不明原因型 (Idiopathic type)

造成不明原因型的藥物主要有降血壓藥 (Anti-hypertensives)、精神科用藥 (Anti-psychotics)、荷爾蒙製劑 (Hormones) 以及其他藥物 (Miscellaneous)。常見的藥物有 Amiloride(降血壓藥)、Angiotensin-converting-enzyme inhibitor(ACE inhibitor;降血壓藥及心臟血管用藥)、Oral β blocker(降血壓藥)、Calcium channel blocker(降血壓藥)、Exogenous estrogens(荷爾蒙製劑)、Oral contraceptives(口服避孕藥)、Risperidone(精神科用藥)以及 Gabapentin(其他藥物;抗癲癇藥物及治療疱疹後神經痛藥物)(

表1)。因發生機轉不詳，故歸類為不明原因型³。

(4) 特殊型 (Rhinitis Medicamentosa)

西元 1887 年，麻黃素 (Ephedrine) 首次從草藥提煉出來，並將此血管收縮劑製成各種不同的劑型 (滴劑、噴劑、吸入劑及口服劑型等)⁷。西元 1931 年，Fox 首次分析了長期使用血管收縮劑之鼻噴劑對鼻黏膜的影響⁸。西元 1945 年，Feinberg & Friedlaender 使用反彈性鼻充血 (Rebound congestion) 來描述長期使用血管收縮劑鼻噴劑所造成的鼻塞副作用 (長期使用 Privine; Naphazoline hydrochloride 所產生的鼻塞現象)⁹。到了西元 1946 年，Lake 則使用 Rhinitis medicamentosa 這一診斷名稱來說明此種藥物性鼻炎¹⁰，其後亦有學者以反彈性鼻炎或化學性鼻炎 (Rebound or Chemical rhinitis) 來說明這一現象。Rhinitis Medicamentosa 主要是因長期 (大於 10 天) 使用血管收縮劑鼻噴劑，造成了反彈性鼻充血而鼻塞，常見的血管收縮劑鼻噴劑有 Naphazoline、Oxymetazoline 及 Xylometazoline(表2)，而常見使用的原因為 1. 急性上呼吸道感染; 2. 鼻過敏; 3. 鼻中膈彎曲¹¹。多發生在年輕或中年族群，沒有性別差異，大約占耳鼻喉科門診病患 1~7%^{12,13}。造成 Rhinitis Medicamentosa 可能機轉為血管收縮劑本身有刺激 α -接受體 ($\alpha 1$ 或 $\alpha 2$ receptors) 而造成血管收縮的作用外，亦有輕微刺激 β -接受體 (β receptors) 而造成血管舒張的作用，原本較佔優勢的 α -接受體效應減弱後，而 β -接受體作用會維持較久，因此，取而代之造成反彈性鼻充血¹⁴! 另一個可能原因為血管收縮劑作用於 α -接受體，造成正腎上腺素的負向回饋 (Negative feedback)，而使內生性正腎上腺素 (Norepinephrine) 下降，內生性正腎上腺素下降則鼻腔充血而鼻塞。此外，快速耐受性 (Tachyphylaxis) 使得 α -接受體的敏感度下降，需要更大量及更頻繁的藥物使用才能造成血管收縮的效果，亦為造成 Rhinitis medicamentosa 之可能原因^{12,15}。

診 斷

任何鼻炎的患者，藥物性鼻炎 (Drug-induced rhinitis) 是鑑別診斷之一，要診斷藥物性鼻炎最重要的就是詳細的病史詢問與理學檢查，另外藥物性鼻炎可發生在過敏性與非過敏性鼻炎 (Allergic and non-allergic rhinitis) 的身上，因為這些患者都是潛在會不當或過度使用藥物的患者。在病史詢問上，要注意是否長期使用血管收縮劑鼻噴劑或是使用相關的藥物而造成藥物性鼻炎，氣喘患者時常合併過敏性鼻炎，要注意是否有 Samter's triad (Chronic rhinosinusitis with nasal polyps + Asthma + Aspirin/NSAIDs sensitivity)，此外，老年人的鼻炎則要注意是否有使用治療高血壓或攝護腺肥大的藥物，婦女則要注意有無使用雌激素或口服避孕藥。身體檢查部分主要以鼻鏡檢查，必要時再輔以內視鏡檢查，一般而言，藥物性鼻炎之鼻腔在鼻鏡下較不具特异性，但有學者提出 Rhinitis Medicamentosa 鼻黏膜可能出現類似牛肉般的紅色變化³。

治 療

在治療方面，應盡早停止使用可能造成藥物性鼻炎的藥物。若停藥後鼻炎症狀持續或是無法停藥 (無替代藥物)，則可以先使用類固醇鼻噴劑 (Intranasal corticosteroid spray)¹²，起初治療每天一次，一個鼻孔噴一下類固醇鼻噴劑，若治療數日仍有鼻炎症狀，則可以慢慢增加為每天兩次，一側鼻孔噴兩下類固醇鼻噴劑。若病患能在類固醇鼻噴劑的治療下，鼻炎症狀得到良好控制並維持一個禮拜，則可慢慢減少用量，直到沒有鼻炎症狀，就可以停止治療。若單獨使用類固醇鼻噴劑治療藥物性鼻炎無效，則可合併使用類固醇鼻噴劑與抗組織胺鼻噴劑^{3,16}。而口服抗組織胺對於藥物性鼻炎的症狀控制，效果沒有類固醇鼻噴劑或抗組織胺鼻噴劑來的好。若合併使用類固醇鼻噴劑與抗組織胺鼻噴劑仍無法有效控制藥物性鼻炎症狀，尤其是長期使用血管收縮劑鼻噴劑的 Rhinitis Medicamentosa 患者，則可以給予口服類固醇 5~7 天的治療³。此外，在衛教方面，針對 Rhinitis

Medicamentosa 患者，要告知短期內症狀可能惡化，避免患者再使用血管收縮劑鼻噴劑，才能建立正確使用血管收縮劑鼻噴劑的知識。另外，下鼻甲手術並不建議用於第一線緩解藥物性鼻炎的治療¹⁷。

總 結

目前藥物性鼻炎成因仍不明，而能造成藥物性鼻炎的藥物也很多，可能發生在任何藥物不當使用的病人身上，包括過敏性鼻炎患者、非過敏性鼻炎患者、慢性病老人、使用雌激素或避孕藥的婦女等等，因此，詳細的病史詢問與身體檢查對藥物性鼻炎的診斷最為重要。臨床上，懷疑有藥物性鼻炎時，應立即停止使用可能造成藥物性鼻炎的用藥，治療方式則是使用類固醇鼻噴劑或合併抗組織胺鼻噴劑。Rhinitis Medicamentosa 則要對病患做適當的衛教，以避免過度依賴血管收縮劑鼻噴劑。

表 1、造成藥物性鼻炎的相關藥物³

I. Mechanism - local inflammatory type	
Aspirin	
NSAIDs	
II. Mechanism - neurogenic type	
Centrally acting sympatholytics	
Clonidine (α_2 -agonist, anti-hypertensive (anti-HTN))	
Guanfacine (α_2 -agonist, anti-HTN)	
Methyldopa (α_2 -agonist, anti-HTN)	
Moxonidine (imidazoline receptor agonist, anti-HTN)	
Rescinnamine (ACE inhibitor, anti-HTN)	
Reserpine (vesicular monoamine transport inhibitor anti-psychotic/HTN)	
Rilmenidine (imidazoline receptor agonist, anti-HTN)	
Ganglion blocking sympatholytics	
Mecamylamine (α_3 , β_4 nicotinic receptor inhibitor, anti-HTN)	
Trimethaphan (ganglion type receptor inhibitor, anti-HTN)	
Peripherally acting sympatholytics	
Prazosin (α_1 -antagonist, anti-HTN)	
Guanethidine (magnesium-ATPase inhibitor, anti-HTN)	
Indoramin (α_1 -antagonist, anti-HTN)	
Doxazosin (α blocker, anti-HTN)	
Phentolamine (α_1 -antagonist, anti-HTN)	
Vasodilators - Phosphodiesterase type-5 inhibitors	
Sildenafil	
Tadalafil	
Vardenafil	
III. Mechanism - Idiopathic (Unknown) Type	
Antihypertensives:	
Amiloride	
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	
Oral β -Blockers	
Calcium channel blockers	
Intraocular or ophthalmic preparations of β -blockers [18]	
Chlorothiazide	
Hydralazine	
Hydrochlorothiazide	
Hormones	
Exogenous estrogens	
Oral contraceptives	
Psychotropics	
Chlordiazepoxide-amitriptyline	
Chlorpromazine	
Risperidone	
Thioridazine	
Miscellaneous	
Gabapentin	

表 2、造成 Rhinitis Medicamentosa 的血管收縮劑鼻噴劑³

Sympathomimetics	
Amphetamine	
Benzedrine	
Ephedrine	
Phenylephrine	
Phenylpropanolamine	
Imidazolines	
Naphazoline	
Oxymetazoline	
Xylometazoline	

表 3、會造成藥物性鼻炎的老年人常用藥物

Category	Drug
Cardiovascular	Beta-blocker
	Alpha-blocker
	Centrally acting anti-hypertensives (methyldopa, reserpine)
	Angiotensin converting enzyme inhibitors
	Niacin
Central Nervous System	Typical/atypical antipsychotics
	Chlormethiazole
	Citalopram
	Gabapentin
Endocrine	Oral Contraceptives
	Estrogens
	Sildenafil
Other	Aspirin/NSAIDs
	Mycophenolate mofetil
	Penicillamine
	Lamivudine

參考文獻

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86:8-160.
2. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:S1-84.
3. Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:381-384.
4. Szczeklik A, Nizankowska E. Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma. *Thorax* 2000; 55 Suppl 2:S42-44.
5. Eriksson J, Ekerljung L, Bossios A et al. Aspirin-intolerant asthma in the population: prevalence and important determinants. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:211-219.
6. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:773-786; quiz 787-778.
7. Baldwin RL. Rhinitis medicamentosa (an approach to treatment). *J Med Assoc State Ala* 1975; 47:33-35.
8. Fox. The chronic effect of epinephrine and ephedrine on the nasal mucosa. *Arch Otolaryngol* 1931; 13:73-76.
9. Feinberg S, Friedlaender S. Nasal congestion from frequent use of privity hydrochloride. *J Am Med Assoc* 1945; 128:1095-1096.
10. Lake CF. Rhinitis medicamentosa. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1946; 21:367-371.
11. Milosevic D, Janosevic L, Dergenc R, Vasic M. [Pathologic conditions associated with drug-induced rhinitis]. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2004; 132:14-17.
12. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med* 2005; 4:21-29.
13. Toohill RJ, Lehman RH, Grossman TW, Belson TP. Rhinitis medicamentosa. *Laryngoscope* 1981; 91:1614-1621.
14. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16:148-155.
15. Lacroix JS. Adrenergic and non-adrenergic mechanisms in sympathetic vascular control of the nasal mucosa. *Acta physiologica Scandinavica Supplementum* 1989; 581:1-63.
16. Ratner PH, Hampel F, Van Bavel J et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:74-81.
17. Graf PM. Rhinitis medicamentosa. *Clin Allergy Immunol* 2007; 19:295-304.

Drug-induced rhinitis

ABSTRACT

Drug-induced rhinitis is characterized by inflammation of the mucous membranes lining the nose and related to the abuse or overuse of drugs. Drug-induced rhinitis is a type of non-allergic rhinitis. The cause of drug-induced rhinitis still not yet fully clarified. There were three main types and one special type of drug-induced rhinitis based on the possible pathophysiology, including inflammatory, neurogenic, idiopathic and special (Rhinitis Medicamentosa) types. Many drugs can cause drug-induced rhinitis, such as topical decongestants, aspirin, NSAIDs, oral decongestants, anti-hypertensives, anti-psychotics, hormones and vasodilators. A careful medical history and physical examination are most important in diagnosing drug-induced rhinitis, with particular attention to the chronic use of topical nasal decongestants or other medications. The main treatment should be to discontinue the use of the medicine, and commence on a course of intranasal corticosteroid spray. The use of an intranasal antihistamine in combination with intranasal corticosteroid therapy may be considered as step-up therapy if the intranasal corticosteroid alone is ineffective. Occasionally, a short course of systemic corticosteroids for severe drug-induced rhinitis may be indicated.

Key words: Drug-induced rhinitis, Non-allergic rhinitis, Rhinitis Medicamentosa, ARIA & ACAAI & AAAI

過敏性鼻炎與氣喘

藍敏瑛^{1,2} 何青吟^{1,2} 許志宏^{1,2}

摘要

鼻、鼻竇及支氣管目前被認為是一個功能性單元的各個成分，稱為統一呼吸道模型。上呼吸道和下呼吸道在解剖結構方面和生理功能方面有許多相似之處：黏膜皆由假複層纖毛柱狀上皮所構成，且具有相似的發炎細胞群。過敏性鼻炎在流行病學和病理生理方面的研究已被證實與氣喘相關，並且是氣喘形成的一個危險因子。兩種機轉被提出來解釋過敏性鼻炎和氣喘之間的關聯：一種是透過複雜的發炎介質間的交互作用，另一種是透過自主神經系統。研究發現，在呼吸道內局部刺激可導致在遠端多種發炎介質的表現增加，而在鼻部的神經刺激可以透過釋放膽鹼神經傳遞介質引起支氣管平滑肌的收縮。研究顯示適當地治療過敏性鼻炎可以改善氣喘的控制。因此，在治療過敏性鼻炎患者的同時也應熟悉氣喘的診斷和處理。

Key words: 過敏性鼻炎、氣喘、發炎介質、自主神經系統

前言

過敏性鼻炎是由 IgE 介導的疾病，其特徵為鼻塞、流鼻涕、打噴嚏、和鼻子癢^{1,2}。它影響全世界成人和兒童的健康問題。氣喘是一種異質性疾病，其特徵為慢性氣道炎症，如哮(wheeze)、喘、胸悶、咳嗽，症狀強度隨時間而變化，且伴隨有變化的呼氣氣流限制³。在嚴重的情況下，氣道重塑 (remodeling) 可能發生，肺黏膜變成不可逆的損傷³。過敏性鼻炎和氣喘是常見的合併症，但傳統上治療鼻炎的醫師並不會特別去診斷或治療氣喘⁴。

在流行病學和病理生理學的研究，認為鼻、鼻竇至遠端支氣管，應是一個功能性單元，稱為統一氣道模式 (unified airway model)，而不是個別的構造而已⁵⁻⁷。上下呼吸道被認為是透過發炎介質與自主神經系統複雜的相互作用來溝通^{4,7}。

過敏性鼻炎不僅與氣喘相關聯，而且是氣喘形成的一個危險因子⁸⁻¹⁴。此外，過敏性鼻炎和氣喘的疾

病嚴重程度常常兩者高度相關^{8,14}。適當的過敏性鼻炎治療可以達到更好的氣喘控制¹⁵⁻¹⁹。研究證實，過敏性鼻炎的嬰幼兒接受免疫治療後，可避免之後發展成氣喘的可能性²⁰⁻²³。大量的證據支持上下呼吸道疾病之間的關聯，治療鼻炎的醫師也應熟悉氣喘的診斷和治療。

流行病學

過敏性鼻炎與氣喘相關性

過敏性鼻炎和氣喘分別影響約 30% 和 7% ~8% 的人^{10,24,25}。75% ~80% 的氣喘病人患有過敏性鼻炎¹，而 10% ~40% 的過敏性鼻炎病人患有氣喘²。過敏性鼻炎是氣喘形成的一個危險因子。文獻報導約 20% 的過敏性鼻炎病人在之後發展成氣喘，且過敏性鼻炎病人有 3 倍的風險發展成氣喘^{8,9,11}。此外，過敏性鼻炎通常發生在氣喘發生之前。對經年性過敏原過敏的病人比對季節性過敏原過敏的病人有較高的可能性

¹ 台北榮民總醫院耳鼻喉部 ² 國立陽明大學醫學院醫學系
 通訊作者及抽印本索取處：何青吟^{1,2} 醫師 ¹ 台北榮民總醫院耳鼻喉部
² 國立陽明大學醫學院醫學系 11217 臺北市北投區石牌路二段 201 號
 電話：02-28757337 ext 112
 傳真：02-28757338
 E-mail: cyho@vghtpe.gov.tw

發生氣喘^{14,26}。一項研究發現，對花粉過敏的病人相較於非過敏個人有 10 倍的風險罹患氣喘；而對塵蟎過敏的病人相較於非過敏個人有 50 倍的風險罹患氣喘¹⁴。

疾病的嚴重程度也對過敏性鼻炎和氣喘的相關性有重要影響。持續性過敏性鼻炎患者比間歇性過敏性鼻炎患者更容易有症狀性的氣喘^{8,23}。氣喘伴有嚴重過敏性鼻炎的病人比氣喘伴有輕度過敏性鼻炎的病人有較高比率的夜間覺醒及工作缺席情形²³。

除了過敏原，有各種各樣的環境因素與氣喘的發生有關。減少曝露於已知的鼻炎職業誘發物 (occupational triggers)，不僅可以改善症狀，也潛在地預防職業性氣喘的發生。煙草、煙霧、藥物如阿司匹林、肥胖和病毒感染如呼吸道融合病毒等，都是氣喘發生的已知危險因子²⁷⁻³¹。

病理生理學

發炎反應

相關的研究發現，將抗原放置在鼻子能導致在遠端支氣管的發炎介質上升，使用支氣管鏡在遠端支氣管放置抗原能導致在鼻子的發炎介質上升³²⁻³⁴。發炎介質在抗原放置處的遠端上升，表示上呼吸道和下呼吸道之間可藉由發炎反應來相互溝通 (crosstalk)。

自主神經系統

藉由迷走神經的直接活化，或經由副交感神經的二次活化，神經調節 (neuroregulatory) 機制作用在支氣管平滑肌導致支氣管收縮^{35,36}。神經介質如物質 P (substance P) 和降鈣素基因相關勝肽 (calcitonin gene-related peptide)，可影響組織胺 (histamine) 和 bradykinin 的釋放，這些介質作用在血管內皮細胞，造成蛋白質和液體的無限制通過。此外，cholinergic 神經傳導物 (neurotransmitters) 也可引起支氣管平滑肌的收縮³⁷⁻⁴¹。過多的黏液分泌所形成的黏液堵塞，進一步導致氣道阻塞³⁷。

組織病理學

鼻、鼻竇、氣管及支氣管都內襯假複層纖毛柱狀上皮⁶。過敏性鼻炎患者的鼻黏膜發炎細胞組成與哮喘患者的支氣管黏膜發炎細胞組成類似，主要有嗜酸性細胞 (eosinophils) 及其它各種細胞激素 (cytokines) 的增加⁴²。不同的是，鼻腔有一個廣泛的血管系統，包括黏膜下微血管、動脈、靜脈和海綿體竇 (cavernous sinusoids)，血管充血時即造成過敏性鼻炎患者的鼻塞症狀¹。相反地，從氣管到支氣管都襯有平滑肌組織，平滑肌系統的收縮即造成氣喘患者的可逆性氣道阻塞。鼻黏膜缺乏平滑肌組織，因此不會表現出氣管及支氣管的平滑肌肥大和重塑 (remodeling) 的特徵⁴。

T 輔助 2 細胞 (Th2 細胞) 在過敏性疾病中扮演重要角色。介白素 (interleukin, IL) -4、IL-5、和 IL-13，和其他發炎介質及細胞激素，可活化嗜酸性細胞並促成其穿過血管內皮³⁷。此外，內皮黏附蛋白質，細胞間黏附分子 (intercellular adhesion molecule)-1 和血管細胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule)-1 協助嗜中性細胞，淋巴細胞，以及嗜酸性細胞從血管內遷移進入呼吸道^{4,43}。肥胖細胞 (mast cell) 脫顆作用 (degranulation) 和組織胺釋放導致白三烯 (leukotrienes) 的產生。存在於發炎組織的嗜酸性細胞引起有毒的鹼性蛋白 (basic protein) 釋放，導致上皮細胞的損傷和氣流阻塞³⁷。這過程造成氣喘病人組織學上的典型特徵，如黏膜水腫，黏膜下腺體和支氣管平滑肌增生，黏液分泌過多和基底膜增厚和纖維化³⁷。氣喘患者的慢性炎症最終會導致氣道重塑^{4,37}。

治療

過敏性鼻炎的治療已被證明可以改善氣喘的控制^{15,16,44}。已知 IgE 介導的致敏性 (IgE-mediated sensitization) 患者，避免接觸過敏原可以改善過敏性鼻炎和控制氣喘，因此建議所有過敏性患者應避免過敏原的曝露⁴⁵。

鼻內皮質類固醇 (intranasal corticosteroids) 常用為治療過敏性鼻炎的第一線藥物，它對於中重

度過敏性鼻炎有效，也顯示可減少支氣管過度反應 (bronchial hyperresponsiveness, BHR)，且對於氣喘的改善也證實會有中等程度的效果^{15,16}。

吸入性皮質類固醇 (inhaled corticosteroids, ICS) 是治療氣喘的第一線藥物³。ICS 不僅被證明可減少氣道炎症以及 BHR，它也被證實可以改善鼻炎症狀和肺功能測試的結果，減少氣喘惡化的頻率、嚴重程度和相關性死亡。同時使用鼻內和吸入性類固醇已顯示可減少急診就醫的次數，以及氣喘相關的工作缺勤和夜間覺醒³。

口服類固醇雖然對過敏性鼻炎及氣喘皆有效，但長期使用可能會產生嚴重的副作用，建議只在嚴重難治性病例^{1,3,4}。

免疫調節劑如 omalizumab，一種單株抗 IgE 抗體，對氣喘和過敏性鼻炎的治療皆顯示有效，但由於成本高，因而使用受限^{46,47}。

過敏性鼻炎往往先於氣喘的發展，因此，早期積極的治療過敏性鼻炎應可防止之後氣喘的發生。在過敏性鼻炎患者的免疫療法 (immunotherapy)，已顯示對鼻炎症狀有效，且病患用藥需求減少，對氣喘的預防也有效果⁴⁸。

結 論

過敏性鼻炎已被證實與氣喘高度相關，且是氣喘形成的一個危險因子。上呼吸道和下呼吸道之間可藉由發炎反應與自主神經系統複雜的相互作用來溝通。積極的治療過敏性鼻炎除了可以改善氣喘的控制，對氣喘的預防也有效果。醫師在治療過敏性鼻炎的同時，也應熟悉氣喘的診斷和治療。

參考文獻

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, ARIA Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):147–336.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization. GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(86):8–160.
3. Global initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention. 2014. Available at: www.ginasthma.org.
4. Georgopoulos R, Krouse JH, Toskala E. Why otolaryngologists and asthma are a good match: the allergic rhinitis-asthma connection. *Otolaryngol Clin North Am* 2014;47(1):1–12.
5. Krouse JH. The unified airway—conceptual framework. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:257–266.
6. Krouse JH, Brown RW, Fineman SM, et al. Asthma and the unified airway. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(5):S75–106.
7. Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26(3):187–190.
8. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, et al. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419–425.
9. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S781–786.
10. Blomme K, Tomassen P, Lapeere H. Prevalence of allergic sensitization versus allergic rhinitis symptoms in an unselected population. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160(2):200–207.
11. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21–25.
12. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2):301–304.
13. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(6): S1–62.
14. Linneberg A, Henrick Nielsen N, Frolund L, et al. The link between allergic rhinitis and asthma: a prospective,

- population-based study, the Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002;57:1048–1052.
15. Stelmach R, do Patrocinio T Nunes M, Ribeiro M, et al. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005;128(5):3140–3147.
 16. Watson WT, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:97–101.
 17. Jani A, Hamilos DL. Current thinking on the relationship between rhinosinusitis and asthma. *J Asthma* 2005;42(1):1–7.
 18. Lund V. The effect of sinonasal surgery on asthma. *Allergy* 1999;57:141–145.
 19. Aubier M, Neukirch C, Peiffer C, et al. Effect of cetirizine on bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001;56:35–42.
 20. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhino-conjunctivitis (the PAT study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):251–256.
 21. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children—A 14 year study. *Pediatrics* 1968;42:793–802.
 22. Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl HA, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV: results from long-term (6 year) follow-up. *Allergy* 1997;52:914–920.
 23. Huse DM, Harte SC, Russel MW, et al. Allergic rhinitis may worsen asthma symptoms in children: the international Asthma Outcomes registry. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A860.
 24. Akinbami LJ. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005–2009. *Natl Health Stat Report* 2011;(32):1–16.
 25. Schiller JS, Lucas JW, Peregoy JA. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2011. National Center for Health Statistics. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. *Vital Health Stat* 2012;(252):1–207.
 26. Prieto J, Gutierrez V, Berto JM, et al. Sensitivity and maximal response to methacholine in perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26:61–67.
 27. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case control studies. *Thorax* 1998;53(3):204–212.
 28. Eisner MD, Yelin EH, Henke J, et al. Environmental tobacco smoke and adult asthma. The impact of changing exposure status on health outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:170–175.
 29. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):897–909.
 30. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354(9178):541–545.
 31. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995;310(6989):1225–1229.
 32. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051–2057.
 33. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(3):469–476.
 34. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:858–865.
 35. Fontanari P, Burnet H, Zatarra-Hartmann MC, et al. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *J Appl Physiol* 1996;81(4):1739–1743.
 36. Sarin S, Undem B, Sanico A, et al. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5):999–1014.
 37. Lemanske RF, Busse WW. Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):502–519.
 38. Erjavec F, Lembeck F, Florjanc-Irman T, et al. Release of histamine by substance P. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1981;317:67–70.
 39. Piotrowski W, Foreman JC. Some effects of calcitonin gene-related peptide in human skin and on histamine release. *Br J Dermatol* 1986;114(1):37–46.
 40. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev* 2006;86(1):279–367.
 41. Canning BJ. Reflex regulation of airway smooth muscle tone. *J Appl Phys* 2006;101(3):971–985.
 42. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(6):1171–1183.
 43. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, et al. Allergic rhinitis,

- rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(1):19–43.
44. Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003570.
 45. Bush RK. The use of anti-IgE in the treatment of allergic asthma. *Med Clin North Am* 2002;86:1113–1129.
 46. Dimov VV, Casale TB. Immunomodulators for asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2(4):228–234.
 47. Nelson HS, Weiss ST, Bleeker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129(5):15–26.
 48. Stokes JR, Casale TB. Allergic rhinitis and asthma: celebrating 100 years of Immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2011 Dec;23(6):808-813.

Allergic Rhinitis and Asthma

ABSTRACT

Nowadays, the nose, the paranasal sinuses, and the respiratory bronchi are considered as constituents of one functional unit, referred to as the unified airway model. The upper and lower airways have many similarities in anatomic structures and physiologic functions. They are all lined by a pseudostratified ciliated columnar epithelium, and have similar inflammatory cell profile. Allergic rhinitis has been proved to be associated with asthma in both epidemiological and pathophysiological studies, and also as a risk factor for asthma development. Two mechanisms are proposed to explain the link between allergic rhinitis and asthma: one is through a complex interaction of inflammatory mediators and another is through the autonomic system. Studies found that local irritation within the respiratory tract can result in upregulation of many kinds of inflammatory mediators at a distal site and neuronal stimulation in the nose can lead to contraction of the bronchial smooth muscle by releasing of cholinergic neurotransmitters. It has been shown that proper management of allergic rhinitis can improve asthma control. Therefore, it is important to be familiar with the diagnosis and management of asthma while treating patients with allergic rhinitis.

Key words : allergic rhinitis 、 asthma 、 inflammatory mediators 、 autonomic system

鼻炎與睡眠呼吸障礙

江秉穎^{1,2,3}

摘要

鼻炎患者常常同時伴有睡眠問題，包括難以入睡，睡眠中斷，以及跟上呼吸道有關的睡眠呼吸障礙 (sleep-disordered breathing)，包括阻塞性睡眠呼吸中止症等。阻塞性睡眠呼吸中止症除了會引起心臟病，高血壓，血糖不易控制，中風等慢性疾病之外，另外也與白天的疲勞、睏倦有關，並可能損害學習力、記憶力，工作效率與課業表現，甚至導致憂鬱等精神方面的症狀。因此鼻炎的治療應該不只著重改善鼻部症狀，也應聚焦在改善睡眠情形，如此，才能改善鼻炎病患整體健康，以及生活品質。

key words : 鼻炎，睡眠，睡眠品質，生活品質，睡眠呼吸障礙，臨床治療指引

前言

睡眠障礙是鼻炎患者很常見的症狀，研究指出，約有 68% 的經年性鼻過敏患者以及 48% 季節性鼻過敏患者影響到睡眠¹，鼻塞是導致睡眠呼吸障礙的其中一個原因，也是鼻炎諸多症狀當中主要影響睡眠品質的原因，除了鼻塞之外，打噴嚏，流鼻水，鼻涕倒流，鼻搔癢，都會導致睡眠品質不佳，最後甚至會影響白天的嗜睡程度與工作效率，許多臨床研究證明，鼻炎的治療對於睡眠品質，白天疲勞以及生活品質，都有一定程度的改善。

鼻炎與睡眠障礙的相關性

根據 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines 2010 年修訂版，決定鼻炎的嚴重度的其中一個因素就是“睡眠障礙 (sleep disturbance)”²，鼻炎任何一種症狀都可能導致睡眠障礙³，鼻炎是呼吸道當中鼻腔的一種發炎狀態，而睡眠障礙當中，跟呼吸道有直接相關的，就是睡眠呼吸障礙 (sleep-disordered breathing)，睡眠呼吸障

礙包括單純性打鼾 (simple snoring)，上呼吸道阻力症候群 (upper airway resistance syndrome, UARS)，阻塞型通氣量不足 (obstructive hypoventilation, OH)，阻塞型睡眠呼吸中止症候群 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 等⁴，有許多研究顯示，以上這些睡眠呼吸障礙，都跟鼻塞有關⁵⁻⁸。

鼻炎引起睡眠障礙的機轉

找出鼻炎引起睡眠障礙的機轉是重要的，這樣才有辦法減少鼻炎造成的負面影響，例如，因過敏性鼻炎引發的白天疲勞，可能是導因於鼻塞引起的睡眠障礙^{9,10}，或是因為鼻炎釋放的細胞激素 (cytokines) 直接造成¹¹。

鼻塞常在夜裡變嚴重，尤其是起床時更明顯，夜裡血清中皮質醇 (cortisol) 下降可能是導致鼻炎患者在鼻塞變嚴重的原因之一¹²，一項針對過敏性鼻炎的大型研究顯示，鼻塞在夜裡會越來越嚴重，到凌晨 6 點鐘左右達到高峰^{13,14} (圖 1.)，氣喘病患在晚間下呼吸道更易阻塞，也同樣與血清中皮質醇 (cortisol) 的下降有關¹，只是鼻炎患者夜裡鼻塞出現的時間，會

¹ 台北榮總耳鼻喉頭頸醫學部 鼻頭頸科暨睡眠醫學中心

² 台北醫學大學醫學系耳鼻喉科

³ 德國國際睡眠科學與科技協會 (ISSTA)

通訊作者及抽印本索取處：江秉穎 醫師 11217 臺北市北投區石牌路二段 201 號 台北榮總耳鼻喉頭頸醫學部
E-mail: rayleighchiang@ntu.edu.tw

比氣喘患者下呼吸道阻塞的時間稍為延遲¹³。

鼻塞的出現，會增加短暫覺醒 (microarousals)¹⁶ 以及呼吸中止的次數¹⁷，許多研究顯示，光是鼻塞，就足以影響睡眠品質，白天嗜睡的情形^{18,19}，且過敏性鼻炎的患者，鼻塞越嚴重，越容易導致睡眠呼吸中止²⁰。

因鼻過敏引起鼻塞的個案，會比同樣鼻過敏卻沒有引起鼻塞的個案，增加 1.8 倍罹患中，重度睡眠呼吸障礙的風險²¹，鼻塞以外的症狀，包括打噴嚏，流鼻水，鼻涕倒流，鼻搔癢，都會導致睡眠品質不佳^{22,23}，有 2 篇研究報告指出，過敏性鼻炎引起的眼睛搔癢也會影響主觀的睡眠品質^{24,25}。

因過敏反應引發的發炎中間物 (inflammatory mediators)，如 histamine, interleukin (IL)-1 β ，IL-4，及 IL-10 等，會直接作用在中樞神經系統而影響睡眠以及白天的疲勞與嗜睡²⁶⁻²⁸，Histamine 本身也是調節生理時鐘的神經傳導物質 (neurotransmitter) 之一，會影響人的睡眠與清醒的週期²⁶，因鼻過敏引起的高濃度 interleukin (IL)-1 β ，IL-4，與 IL-10 會增加快速動眼期潛時 (REM latency)，減少快速動眼期的時間 (REM duration)²⁸。根據研究，這些鼻炎引起的發炎細胞與發炎中間物也會有晝夜節律的變化，其作用與濃度一般在清晨時達到高峰²⁹，這些證據可以讓我們了解，為何鼻部症狀會整夜持續，且在清晨醒來時會最嚴重。

類似的發炎中間物的變化，包括 Interleukin-1，tumor necrosis factor (TNF)，and IL-6，在阻塞型睡眠呼吸中止 (OSA) 的患者身上也可看到，另外，在 OSA 跟過敏性鼻炎患者身上同時存在的 TNF，IL-6 與 IL-1 也會導致白天的疲勞與非特異性的身體症狀³⁰。

最後，自律神經失調相對於鼻炎症狀與睡眠品質的研究尚無定論，仍需更多的證據來支持³¹。

鼻炎，睡眠與生活品質

過敏性鼻炎常會影響認知功能，工作表現與生產力³²⁻³⁴，包括學童白天嗜睡及無法專心³⁵，進而影響在校的學習能力與課業表現³⁶，這些可能是鼻炎直接造成的影響，且會因睡眠障礙的存在而更加

重^{36,37}，因為睡眠障礙（包含睡眠呼吸障礙）本身就會降低一般人的生活品質³⁸，但截至目前為止，大部份的相關研究都是以問卷為主，僅有少數使用整夜睡眠檢查 (overnight polysomnography) 的客觀研究^{7,11,16,17,28,39,40,41}。

療 效

緩解鼻塞的治療可以改善睡眠障礙以及白天嗜睡情形，進而改善睡眠品質，而緩解鼻部發炎的治療經由減少發炎中間物 (如 TNF...等) 可進一步改善非特異性的全身性症狀，但並非所有過敏性鼻炎的治療都可達到這樣的效果。

針對阻塞型睡眠呼吸中止症本身，除了局部鼻類固醇 (topical nasal corticosteroid) 製劑以外的其他藥物，包括 SSRI(selective serotonergic reuptake inhibitor)，protriptyline, methylxanthine 衍生物，以及 estrogen 製劑，都不建議用來治療睡眠呼吸中止症⁴²，但在美國睡眠醫學會 AASM 制定的 Practice Parameters 中，局部鼻類固醇也只是用來輔助睡眠呼吸中止症的原始治療，並非獨立的治療選項⁴²。

會引起嗜睡的第一代抗組織胺 (包括口服與鼻內噴劑) 對已經有白天嗜睡，疲勞，影響執行功能者為禁忌使用^{3,43}，因為會讓白天嗜睡症狀更加嚴重^{44,45}，不會引起嗜睡的抗組織胺對鼻塞以外的過敏性鼻炎症狀普遍有效，也有少數研究支持此類抗組織胺 (包括口服與鼻內噴劑) 可改善睡眠與生活品質^{44,45}。

口服去充血劑 (oral decongestants) 可緩解鼻塞，但因為有刺激交感神經的全身性副作用 (如心搏過速，尿液蓄積)，因此可能不利於睡眠⁴³，局部去充血劑 (topical decongestants) 雖可改善鼻塞與睡眠品質，但要注意長期使用的副作用 (rhinitis medicamentosa)⁴³。

抗乙醯膽鹼製劑 (anticholinergic agent) 如 ipratropium bromide 對鼻塞緩解效果不大，但有研究認為還是可以改善睡眠與生活品質⁴⁶。

白細胞三烯受器拮抗物 (leukotriene receptor antagonists)，如 montelukast 或合併抗組織胺的使用曾被證實對睡眠與生活品質的改善有幫助^{47,48}。其作用機轉可能是因緩解鼻塞，或減少發炎中間物，或是二

者同時發生效用，雖然這些研究結果仍需更精確的證據支持⁴⁹，但是在發炎中間物濃度高的患者身上，此類藥物具較顯著的療效⁵⁰。

鼻內類固醇是治療以鼻塞為主要症狀的過敏性鼻炎之第一線治療⁴³，它不僅減緩鼻塞等症狀，也減少發炎中間物^{51,52}，鼻內類固醇不僅對鼻塞有主觀與客觀的改善⁵³⁻⁵⁷，對睡眠品質，白天嗜睡與疲勞，認知功能⁵⁸，生活品質的改善^{59,60}，以及學生在校課業的進步⁶¹，都有明顯的幫助，另外有研究指出，鼻內類固醇也可改善季節性鼻過敏兒童的語言記憶 (verbal memory)⁶²，再者，鼻內類固醇在同時有過敏性鼻炎與阻塞型睡眠呼吸中止的患者身上，也可降低呼吸中止 (apnea) 及通氣量不足 (hypopnea) 的次數，以及主觀上的鼻塞與白天的警覺 (alertness) 程度，然而，對枕邊人主觀的鼾聲噪音感受並無顯著改善⁶³。

所有種類的鼻內類固醇都能在某種程度上改善生活品質³，其中可能包括因鼻塞，流鼻水引起的負面情緒，專心度與學校功課表現⁴⁶。

環境控制法 (Environmental Control Intervention)

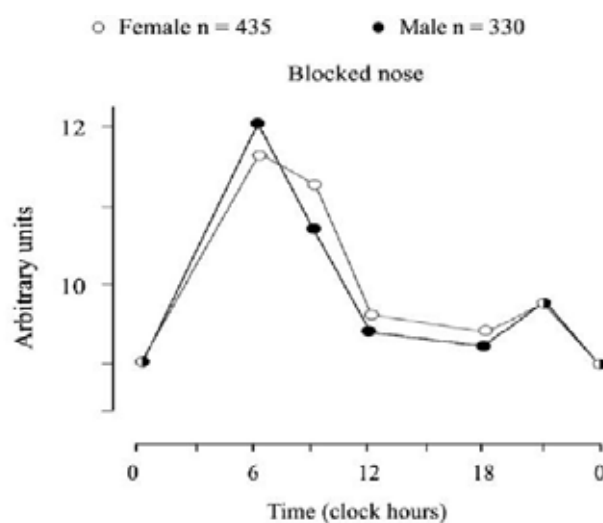
環境控制法指環境，被褥傢俱的清潔以及過敏原的隔離，有 2 個針對環境控制法療效的小型研究^{64,65}，雖然證據仍不夠充分，但結果顯示此種療法對鼻炎症狀並無顯著改善，其中一個研究顯示，環境控制法可減少入睡困難 (環境控制法 4/9 比上對照組 12/14)⁶⁵，雖然相關研究仍少，ARIS 強烈建議對寵物過敏者，應避免接觸此類過敏原²。

結 論

鼻炎引起的睡眠障礙會嚴重影響病人的生活品質，鼻塞是鼻炎症狀中最主要影響睡眠品質與導致睡眠呼吸障礙的因素，也被新近的研究認為是治療的重要目標，其他鼻炎症狀，加上發炎中間物質的釋放，也會影響睡眠並導致白天的嗜睡與表現，鼻內類固醇是藥物的首選，白細胞三烯受器拮抗物如 Montelukast 可在無法使用鼻內類固醇時作為替代療法。會導致嗜睡的抗組織胺應該避免使用，未來的

研究應該著重於免疫療法 (immunotherapy) 療效的驗證，以及發展主，客觀的睡眠品質評估工具，以更準確地驗證鼻炎對睡眠的影響。

圖 1. 鼻塞的晝夜節律變化，一般在清晨最嚴重，摘自 Reinberg et al.¹³ 與 Craig et al.¹⁴



參考文獻

1. Blaiss M, Reigel T, Philpot E. A study to determine the impact of rhinitis on sufferers' sleep and daily routine. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S197
2. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*; 2010; 126(3):466-76.
3. Lunn M, Craig T. Rhinitis and sleep. *Sleep Med Rev*. 2011 Oct;15(5):293-9.
4. International Classification of Sleep Disorders -3rd edition, 2014, American Academy of Sleep Medicine, 2014.
5. Suratt PM, Turner BL, Wilhoit SC. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest* 1986;90:324-
6. Millman RP, Acebo C, Rosenberg C, Carskadon MA. Sleep, breathing, and cephalometrics in older children and young adults. Part II - response to nasal occlusion. *Chest* 1996;109:673-9.
7. Young T, Finn L, Palta M. Chronic nasal congestion at night is a risk factor for snoring in a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2001;161:1514-9.

8. Rappai M, Collop N, Kemp S. The nose and sleep-disordered breathing. What we know and what we do not know. *Chest* 2003;124:2309-23.
9. Craig TJ, McCann JL, Gurevich F, et al. The correlation between allergic rhinitis and sleep disturbance. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S139-45.
10. Craig TJ, Teets S, Lehman EB, et al. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:633-7.
11. Stuck BA, Czajkowski J, Hagner AE, Klimek L, Verse T, Hörmann K, et al. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:663-8.
12. Rundcrantz H. Postural variations of nasal patency. *Acta Otolaryngol* 1969;68:435-43.
13. Reinberg A, Gervais P, Levi F, Smolensky M, Del Cerro L, Ugolini C. Circadian and circannual rhythms of allergic rhinitis: an epidemiologic study involving chronobiologic methods. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:51-62.
14. Craig TJ, Ferguson BJ, Krouse JH. Sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Am J Otolaryngol* 2008 May-Jun;29(3): 209-17.
15. Landstra AM, Postma DS, Boezen HM, van Aalderen WM. Role of serum cortisol levels in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:708-12.
16. Lavie P, Gertner R, Zomer J, Podoshin L. Breathing disorders in sleep associated with "microarousals" in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 1981;92:529-33.
17. McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, et al. Obstructive sleep apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:625-8.
18. Suratt PM, Turner BL, Wilhoit SC. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest* 1986;90:324-9.
19. Millman RP, Acebo C, Rosenberg C, Carskadon MA. Sleep, breathing, and cephalometrics in older children and young adults. Part II - response to nasal occlusion. *Chest* 1996;109:673-9.
20. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S45-53.
21. Canova CR, Downs SH, Knoblauch A, Andersson M, Tamm M, Leuppi JD. Increased prevalence of perennial allergic rhinitis in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2004;71:138-43.
22. Storms WW. Pharmacologic approaches to daytime and nighttime symptoms of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S146-53.
23. Camhi SL, Morgan WJ, Pernisco N, Quan SF. Factors affecting sleep disturbances in children and adolescents. *Sleep Med* 2000;1:117-23.
24. Pitt AD, Smith AF, Lindsell L, Voon LW, Rose PW, Bron AJ. Economic and quality-of-life impact of seasonal allergic conjunctivitis in Oxfordshire. *Ophthalmic Epidemiol* 2004 Feb;11(1):17-33.
25. Sack R, Conradi L, Beaton A, Sathe S, McNamara N, Leonardi A. Antibody array characterization of inflammatory mediators in allergic and normal tears in the open and closed eye environments. *Exp Eye Res* 2007 Oct.;85(4):528-38.
26. Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K, Sakurada Y, Itoh M, Watanabe T, et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci* 2002;72:409-14.
27. Mullington JM, Hinze-Selch D, Pollmacher T. Mediators of inflammation and their interaction with sleep: relevance for chronic fatigue syndrome and related conditions. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:201-10.
28. Krouse HJ, Davis JE, Krouse JH. Immune mediators in allergic rhinitis and sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:607-13.
29. Aoyagi M, Watanabe H, Sekine K, Nishimuta T, Konno A, Shimojo N, et al. Circadian variation in nasal reactivity in children with allergic rhinitis: correlation with the activity of eosinophils and basophilic cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120:95-9.
30. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 May.;89(5):2119-26.
31. Woodson BT, Brusky LT, Saurajen A, Jaradeh S. Association of autonomic dysfunction and mild obstructive sleep apnea. *Otolaryngol - Head Neck Surg* 2004 Jun;130(6):643-8.
32. Marshall PS, O' Hara C, Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:403-10.
33. Wilken JA, Berkowitz R, Kane R. Decrements in vigilance and cognitive functioning associated with ragweed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:372-80.

34. Kessler RC, Almeida DM, Berglund P, Stang P. Pollen and mold exposure impairs the work performance of employees with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:289-95.
35. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S9-15.
36. Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, Leutner D, O' Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993;71:121-6.
37. Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:185-9.
38. Flemons WW, Tsai W. Quality of life consequences of sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S750-6.
39. Young T, Finn L, Kim H, The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S757-62.
40. Mansfield LE, Diaz G, Posey CR, Flores-Neder J. Sleep disordered breathing and daytime quality of life in children with allergic rhinitis during treatment with intranasal budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:240-4.
41. Craig TJ, Mende C, Hughes K, et al. The effect of topical nasal fluticasone on objective sleep testing and the symptoms of rhinitis, sleep, and daytime somnolence in perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:53-8.
42. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *SLEEP* 2006;29(8):1031-1035.
43. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. The Allergy report. Available at: <http://www.theallergyreport.com/reportindex.html> [accessed 20.04.06].
44. Murray JJ, Nathan RA, Bronsky EA, et al. Comprehensive evaluation of cetirizine in the management of seasonal allergic rhinitis: impact on symptoms, quality of life, productivity, and activity impairment. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:391-8.
45. Golden S, Teets SJ, Lehman EB, et al. Effect of topical nasal azelastine on the symptoms of rhinitis, sleep, and daytime somnolence in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:53-7.
46. Milgrom H, Biondi R, Georgitis JW, et al. Comparison of ipratropium bromide 0.03% with beclomethasone dipropionate in the treatment of perennial rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:105-11.
47. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:364-70.
48. Ohta N, Sakuri S, Yoshitake H, et al. Study of the effects of anti-leukotriene receptor antagonists on chronic allergic rhinitis using QOL as an index. Presented at: World Allergy Congress; June 26-July 1; 2005; Munich, Germany.
49. Chen ST, Lu KH, Sun HL, Chang WT, Lue KH, Chou MC. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(1):49-54.
50. Santos CB, Hanks C, McCann J, Lehman EB, Pratt E, Craig TJ. The role of montelukast on perennial allergic rhinitis and associated sleep disturbances and daytime somnolence. *Allergy Asthma Proc* 2008, Apr;29(2):140-5.
51. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55:116-34.
52. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA Workshop Group, World Health Organization: allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
53. Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, John A. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:416-21.
54. Mandl M, Nolop K, Lutsky BN. 194-079 Study Group: comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:370-8.
55. Meltzer EO, Staudinger H, Bloom M, et al. Efficacy of once-daily mometasone furoate in patients with seasonal allergic rhinitis and severe nasal congestion. Presented at: World Allergy Congress; June 26-July 1, 2005; Munich, Germany (abstract 710).
56. Bende M, Carrillo T, Vóna I, da Castel-Branco MG, Arheden L. A randomized comparison of the effects of budesonide and mometasone furoate aqueous nasal sprays on nasal peak flow rate and symptoms in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:617-23.
57. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, et al. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral antihistamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:61-8.

58. Mansfield LE, Posey CR. Daytime sleepiness and cognitive performance improve in seasonal allergic rhinitis treated with intranasal fluticasone propionate. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(2):226-9.
59. Hughes K, Glass C, Ripchinski M, et al. Efficacy of the topical nasal steroid budesonide on improving sleep and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2003;58:380-5.
60. Craig TJ, Gurevich F, Glass C, et al. The effect of intranasal steroid budesonide on sleep disturbance and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:S332 (abstract 1227).
61. Kamenov S, Kamenov B, Moskovljevic J, et al. Intranasal budesonide treatment of rhino-sinusitis improves quality of life in school children. Presented at: World Allergy Congress; June 26-July 1, 2005; Munich, Germany.
62. Bender BG, Milgrom H. Comparison of the effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine on daytime alertness and performance in children with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:344-9.
63. Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax* 2004;59:50-5.
64. Bjornsdottir US, Jakobinudottir S, Runarsdottir V, Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(2):189-94.
65. Wood RA, Johnson EF, Van-Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):115-20.

Rhinitis and Sleep-Disordered Breathing

Rayleigh Ping-Ying Chiang, M.D., M.M.S.

ABSTRACT

The rhinitis patients often suffer from sleep problems, including difficulty in falling asleep, sleep interruption, and sleep-disordered breathing. The consequences of obstructive sleep apnea includes cardiovascular diseases, hypertension, poor blood sugar control, cerebral-vascular diseases, ...etc, and also the impacts on daytime sleepiness, fatigue, poor concentration, memory, performance, and even the psychiatric symptoms, such as depression. Therefore, the management of rhinitis should not only focus on the improvement of nasal symptoms, but also the quality of sleep, leading to the wellness and good quality of life.

Send Correspondence to Rayleigh Ping-Ying Chiang, M.D., M.M.S., Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Taipei Veterans General Hospital. No.201, Sec. 2, Shipai Rd., Beitou District, Taipei City, Taiwan 11217.

E-mail: rayleighchiang@ntu.edu.tw

Key words: rhinitis, sleep, quality of sleep, quality of life, sleep-disordered breathing, treatment , clinical practice guideline

