



過敏性肺炎

陳世偉¹ 陳仲達² 方信智³



案例簡介

李先生現年57歲，於一週前出現喉嚨痛、咳嗽發燒，在住家附近的診所經診斷為上呼吸道感染，症狀在服用處方藥物後稍改善，但自隔日晚上起開始出現活動時氣促及胸悶，於是在家人陪同下至某醫學中心急診就診，因白血球數偏高且胸部X光(chest X-ray, CXR)呈現兩側肺野間質性浸潤(interstitial infiltration)，診斷為間質性肺炎(interstitial pneumonitis)建議留院治療；住院時發現周邊白血球數、肝功能指數、免疫球蛋白IgG, IgA, Total IgE及C3補體值偏高，肺部高解析度電腦斷層攝影(high resolution computed tomography, HRCT)則顯示雙側肺野毛玻璃樣混濁變化(ground-glass opacity, GGO)，因懷疑個案罹患過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis, HP)，在給予類固醇治療後症狀逐漸改善。出院後2週時於門診接受之肺功能檢查呈現用力肺活量(forced vital capacity, FVC)為預測值

之72.1%，低於參考值之 $\geq 80\%$ ；但第一秒吐氣量(forced expiratory volume in the first second, FEV1)與FVC比值正常；一氧化碳彌散量(carbon monoxide diffusion capacity (DLCO)與單位肺泡氣體彌散量(DLCO/total alveolar volume比值)分別為預測值之55%及66%，有下降現象(參考值為 $\geq 70\%$)，顯示有輕度侷限型通氣障礙合併肺泡與毛細血管間氣體交換障礙。回溯職業史發現個案自13歲起持續從事汽車或器材修復烤漆，因此照會職醫科分析是否因接觸工作中的化學質引發HP。

前言

HP又稱為外因性過敏性肺泡炎(extrinsic allergic alveolitis)，是一種因外來物質激發人體免疫反應而發生之肺泡或細支氣管間質發炎、肺內空氣腔被發炎細胞或分泌物佔據，慢性時造成肺間質逐漸結痂而造成細支氣管閉塞的急、慢性間質性肺疾；致病機轉包括主要的第三型免疫複合體(immune-complex-mediated)或次要的第四型延遲性T細胞媒介(delayed T-cell mediated)等過敏反應。

1 汐止國泰綜合醫院家庭醫學科主治醫師

2 新光吳火獅紀念醫院家庭醫學科暨職業醫學科主任

3 國泰綜合醫院家庭醫學科主治醫師

關鍵詞：hypersensitivity pneumonitis, occupation, environmental exposure



表一 常見過敏性肺炎相關職業及致病原

致病原分類	可能的致病抗原	疾病名稱	職業	暴露來源
微生物	嗜熱性放射菌 (<i>Thermophilic actinomycetes</i>)、直杆小多孢菌 (<i>Saccharospora rectivirgula</i>)等嗜熱菌或真菌孢子	農夫肺症(farmer's lung)	農夫	發霉稻草、穀物
		蔗渣病(bagassosis)	製蔗糖工人	發霉蔗渣
		馬鈴薯篩選者肺症 (potato riddler's lung)	馬鈴薯加工業	馬鈴薯旁之發霉乾草
		香菇工人肺症 (mushroom worker's lung)	香菇種植	香菇培養床之堆肥
	煙色麴菌(<i>Aspergillus fumigatus</i>)或棒狀麴菌 (<i>Aspergillus clavatus</i>)等 麴菌	堆肥肺症(compost lung)	農夫	堆肥
		麥芽工人肺症 (malt worker's lung)		發霉麥粒
		菸草工人病 (tobacco worker's disease)	菸草收割加工	發霉菸草
	黑酵母(<i>Aureobasidium</i>)或 粘束孢黴(<i>Graphium</i>)等樹 皮青變菌	杉木症(sequoiosis)	伐木業、鋸木 工或木材加工	紅木、楓樹、松木或 雲杉等樹木之潮濕、 腐爛樹皮或木材
	隱基質皮層菌 (<i>Cryptostroma corticale</i>) 或鏈格菌 (<i>Alternaria</i>)	楓樹皮病(maple bark stripper's disease)木工肺 症(wood worker's lung)		
	乾酪青黴 (<i>Penicillium casei</i>)	乳酪工人肺症 (cheese washer's lung)	乳酪清洗工	發霉乳酪
	常現青黴 (<i>Penicillium frequentans</i>)	軟木屑症 (suberosis, corkworker's lung)	軟木塞製造	發霉軟木木屑
	灰黴菌 (<i>Botrytis cinerea</i>)	葡萄酒種植釀造者肺症 (winegrower's lung)	釀酒業或水果 種植	發霉葡萄或其它水果
	白鏈黴菌 (<i>Streptomyces albus</i>)	白鏈黴菌過敏性肺炎 (streptomyces albus HP)	農夫	受汙染肥料
	絲孢酵母屬 (<i>Trichosporon species</i>)	日本夏季型過敏性肺炎 (Japanese summer-type HP)	木材或榻榻米 接觸者	潮濕或腐壞的木材或 榻榻米
	黑酵母 (<i>Aureobasidium pullu- lans</i>)	空調機肺炎 (ventilation pneumonitis or air conditioner lung) 潮濕器肺炎 (humidifier lung)	空調清潔工	空氣調節器內受污染 的水
	非結核分枝桿菌 (<i>Mycobacterium gordo- nae</i>)	自來水肺症 (tap water lung)	受汙染自來水	空調或自來水管路內 的水



表一(續上頁)

致病原分類	可能的致病抗原	疾病名稱	職業	暴露來源
動物蛋白	鳥類的唾沫、血清或羽毛	飼鳥者肺炎 (bird fancier's lung)	飼鳥業	鸚鵡、虎皮鸚鵡(budgerigar)或鴿子
	穀象(Sitophilus granaries, wheat weevil)	麵粉工人肺症 (miller's lung)	麵粉加工業	含蟲之麵粉
	魚粉粉塵(fish meal dust)	魚飼料工人肺症 (fish meal worker's lung)	魚食加工業	魚食
	毛皮粉塵(animal fur dust)	皮毛業者肺症 (furrier's lung)	動物皮革加工業	動物毛皮
	動物蛋白	實驗室工作者肺炎 (laboratory worker's lung)	實驗室工作	實驗動物之尿液、血清或毛皮
植物蛋白	木屑(Wood dust)	木工肺症 (wood worker's lung)	木工	橡樹、雪松、桃花心木、松木或雲杉等
	咖啡粉(coffee bean dust)	咖啡工人肺症 (coffee worker's lung)	咖啡加工業	咖啡豆
化學物質	硫酸銅(copper sulfate)	葡萄園噴藥工人肺症 (vineyard sprayer's lung)	噴藥工人	Bordeaux mixture
	納豆激酶(Bacillus subtilis enzymes)	清潔劑工人肺症 (detergent worker's lung)	清潔工	含蛋白質分解酵素之清潔劑
	Pauli's Reagent (Sodium diazobenzene sulfate)	Pauli's過敏性肺炎 (Pauli's HP)	實驗室工作	化學製劑
	Isocyanates, Anhydrides, Zinc	化學工人肺症 (chemical worker's lung)	製造廠工人	聚氨脂泡沫、噴漆、鑄造廠等

超過300種的抗原性物質可造成HP的發生，主要是一些直徑在 $5\mu\text{m}$ 以下、因此能進入深部肺部組織的可吸入性粉塵或低分子量化學物質，如農林漁牧業在作業時接觸的微生物(特別是嗜熱菌及真菌)或內毒素、動物或植物蛋白等有機微粒。過去因為不瞭解疾病發生機轉，因此常以職業來作為相關症候群的概稱(如表一)；例如在18世紀時義大利籍醫師Ramazzini就觀察到，負責搬運處理穀物的農夫多會發生漸進性呼吸道症狀且壽命相對較短。近

來引發HP的微粒主要是塑化工業及油漆塗料中如異氰酸鹽類(isocyanates)、甲苯二異氰酸酯(toluene diisocyanate, TDI)、二異氰酸二苯甲烷(methylene diphenyl isocyanate, MDI)、六亞甲基二異氰酸酯(hexamethylene diisocyanate, HDI)或鄰苯二甲酸酐(phthalic anhydride)等低分子量化學物，這些化學物在宿主呼吸道與蛋白質結合後變成可激發免疫反應的抗原。

流行病學



HP極為罕見，佔間質性肺病年發生率2%以下；因為疾病定義之一致性、臨床診斷嚴謹度、暴露微粒種類及濃度、或地區環境等的差異性，在不同國家、族群間盛行率的調查結果差異頗大，異氰酸鹽類造成的HP盛行率約為1~4.7%，而農夫肺症則約為0.5~21%。不同種類的致病原引起過敏性肺炎的誘發期亦不盡相同，如飼鳥者肺症(bird fancier's lung)平均發病時間為9年，而香菇工人肺症(mushroom worker's lung)約為5年。此外抽菸者似乎較少發生HP，但罹病時預後較差。

臨床症狀

HP的臨床表現受吸入抗原的性質、濃度、頻率、暴露時間、季節或氣候和宿主健康等因素影響，一般分為急性、亞急性和慢性三種類型(如表二)。

急性型大多在短時間暴露到高濃度的致病原後4~8小時內出現類似流行性感冒(flu)的症狀，包括高燒(可能超過40°C)、畏寒、疲倦、肌肉痠痛、呼吸困難、咳嗽及肺基底部囉音等；但症狀通常在停止致病原暴露後一天內自然緩解，且症狀很少持續1個月以上。亞急性HP多因長期低劑量的致病原暴露而引起，症狀通常較急性HP輕微，患者常因在數週到數個月間緩慢、漸進性呼吸困難及咳嗽而就醫，若未治療甚至會引發缺氧發紺等症狀。

慢性型HP可能因反覆急性或亞急性

HP發作，或是因長期之低濃度抗原暴露而發生進行性肺病變，其症狀可能在4個月到數年之後出現，常見漸進性活動時呼吸困難、咳嗽、疲倦乏力、噁心、體重減輕等症狀，理學檢查則可能聽到呼吸急促、吸氣性爆裂音(inspiratory crackles)和呼氣性喘鳴(expiratory wheezing)、第二心音或發現杵狀指、周邊水腫等肺高壓或肺心症臨床表現；一般說來慢性型HP患者已存在不可逆的肺纖維化或肺氣腫等病變，肺功能檢查常出現侷限型通氣障礙(restrictive ventilatory impairment)。

實驗室及影像學檢查

實驗室檢查在周邊血液可發現非特異性發炎反應的證據，如白血球數增加(leukocytosis)、紅血球沉降率(erythrocyte sedimentation rate)或C反應蛋白(C-reactive protein)值上昇；在白血球分類中又以嗜中性球數增加(neutrophilic leukocytosis)最常見，偶爾伴隨淋巴球數減少(lymphocytopenia)；血清IgE值常為正常但類風濕因子(rheumatoid factor)約有50%呈陽性反應；血漿乳酸脫氫酶(plasma lactate dehydrogenase)濃度則常隨疾病嚴重度起伏。特異性血清沉澱抗體檢查(specific precipitating antibodies)即使在無症狀暴露者通常均發現IgG值上昇，因此是HP診斷的一項重要指標，但IgA或IgM值也可能增加。執行支氣管肺泡灌洗術檢查(broncho-alveolar lavage)會發現肺



表二 各種過敏性肺炎主要的臨床表現及診斷標準

類別	急性	亞急性	慢性
誘發期	4-8小時	數週至數月	4個月至數年
暴露特徵	短期間高劑量	長期間低劑量	長期間低劑量
症狀持續期	<1個月	數週至數月	數月至數年
移除暴露之症狀緩解	18-24小時	可能無法改善	通常無法改善
臨床症狀	流感樣(flu-like)	輕微流感樣，可能反覆發作	反覆發作咳嗽、活動時呼吸困難
胸部X光	瀰漫性毛玻璃樣浸潤、線狀斑塊或正常	以下肺野為主之網狀結節樣變化	雙肺瀰漫性網狀結節浸潤、肺容積減少及較粗的線狀斑塊
肺部HRCT	下肺野為主之GGO	下肺野為主的小葉中心型結節伴隨大範圍的GGO	中至上肺野為主之小結節及纖維化
診斷標準	(1)抗原或半抗原之暴露證據 (2)流感樣症狀 (3)肺泡灌洗液中淋巴球及嗜中性球增加 (4)停止暴露後症狀可緩解、或再度暴露時症狀加重	(1)暴露-反應關係：停止接觸抗原後症狀減輕，再暴露後又發生類似症狀 (2)臨床症狀、理學檢查、實驗室檢查(特異性抗體)、肺功能檢查、CXR、HRCT、或吸入激發試驗皆符合HP之診斷肺泡灌洗液中淋巴球數增加(通常高於50%) HRCT發現肺部瀰漫性微小結節合併空氣積存及GGO	

灌洗液中以淋巴球為主的細胞數增加，其中T淋巴球約佔30~70%，但CD4+/CD8+之比值在不同致病原引發之HP則呈現不一致的變化，但常小於1。

肺功能檢查常表現有侷限型通氣障礙，即FVC減少，FEV1/FVC比值正常，並伴隨DLCO下降，或肺泡-動脈氧氣壓力差(alveolar-arterial oxygen tension gradient)增加，代表肺泡與毛細血管間發生氣體交換障礙；在慢性HP患者則可能發生阻塞型(肺氣腫)或混合型通氣障礙。

CXR是最基本的放射線檢查但敏感性較低，約有20%的患者CXR為正常；當CXR顯示正常或僅有輕微的異常發現但

臨床上懷疑HP時，可由HRCT來輔助診斷。急性期CXR常可發現瀰漫性GGO或條狀斑塊(striated patchy opacities)；亞急性期則常見中、下肺野的網狀結節樣變化(reticulonodular appearance)、微小線狀影像(fine linear shadows)及細小結節(small nodules)；慢性期CXR則常呈現雙肺區瀰漫性網狀結節或蜂巢狀(honeycombing)浸潤、肺容積減少(volume loss)及較粗的線狀斑塊(coarse linear opacities)等變化，此時異常影像的分佈則轉為以中、上肺野為主。

HRCT常見GGO，意味著肺細胞間質浸潤(cellular interstitial infiltration)或細



小肉芽腫(small granulomas)變化；在急性期這些變化以下肺野最為明顯，其次在肺尖或其它肺野也可能發現異常。亞急性期時常可發現以下肺野為主的小葉中心型結節(centrilobular nodules)伴隨大範圍GGO，以及肺部空氣積存(air trapping)等變化，在停止暴露及接受治療後影像上常可發現改善的證據。慢性期則多呈現纖維性變化、小結節、不規則線狀斑塊(irregular linear opacities)、蜂巢狀變化、結構扭曲(architectural distortion)以及牽引性支氣管擴張(traction bronchiectasis)等現象；這些變化有時難以與另一種較常見的間質性肺病-自發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis)區分，但可藉由慢性HP以中至上肺野小結節、有肺部空氣積存、及是否以肺基底部或肋膜下分佈為主的HRCT發現來鑑別。

對於難以診斷的個案可以考慮施行肺組織切片檢查(lung biopsy)，在急性期可發現肺間質之淋巴球浸潤、水腫(edema)、非乾酪性肉芽腫(noncaseating granulomas)以及阻塞性細支氣管炎現象(bronchiolitis obliterans)，此外在肺泡內可發現巨噬細胞(macrophage)及泡沫狀細胞質(foamy cytoplasm)。在慢性期則以廣泛性纖維化及肺氣腫(emphysema)等病理變化為主。

鑑別診斷

急性HP的症狀常與上呼吸道感染

非常相似而難以分辨，亞急性及慢性HP的表現往往和其他間質性肺炎的表現相似，也常要與包括肺結核、組織漿菌症(histoplasmosis)或類肉瘤症(sarcoidosis)等感染性或非感染性肉芽腫肺病變(granulomatous lung disorders)來鑑別診斷，仔細詢問、評估職業/環境致病原暴露史有助於正確診斷。此外引發HP的微粒也能引發有機塵毒性症候群(organic dust toxic syndrome, ODTS)或氣喘；ODTS是因吸入含細菌或真菌內毒素之有機塵引發的疾病，所以患者體內沒有過敏反應的特異性抗體，臨床檢驗及放射線檢查常為正常且在短時間內自然痊癒，甚少引發永久性肺部傷害。而氣喘若未即時治療及避免再次暴露於抗原，也可能造成不可逆的肺部傷害。

治療及預防

HP最重要的治療方式就是及早作出正確診斷並立即停止致病源的暴露。口服類固醇在急性重症的病患通常建議從每日劑量40~60mg開始服用，並佐以適當的輔助治療，再根據病況改善調整劑量，大部分的症狀都可以在短期內得到改善；如果能避免接觸致病原可降低類固醇劑量。不過口服類固醇的使用往往對於慢性型HP預後的幫助有限，特別是仍有持續性抗原暴露時，而部分慢性型的病患其肺部病變有時即使在停止致病原暴露後仍然會繼續進行，最終則引發肺心症及呼吸衰竭。因



表三 職業性過敏性肺炎認定基準

認定基準	職業性過敏性肺炎	外因性過敏性肺泡炎及其併發症
主要基準	職業上有暴露於發黴乾草、動物產品、化學藥品及其他可能致病的吸入性顆粒的暴露史。	職業上有暴露於發黴乾草、動物毛屑及排泄物、化學藥品及其他可能致病的吸入性顆粒的暴露史。
	臨床症狀、理學檢查、肺功能以及放射線檢查皆符合間質性肺病變。	臨床症狀、理學檢查、實驗室檢查、肺功能檢查、HRCT、以及吸入激發試驗皆符合過敏性肺炎。
		其因果關係符合時序性。
	合理的排除其他原因。	合理的排除其他原因。
輔助基準	患者血清中，證明出相對應的抗體(沉澱素)存在。	患者血清中有相對應的抗體(沉澱素)存在。
	可利用肺組織生檢切片以及支氣管肺泡灌洗術來作輔助診斷。	支氣管肺泡灌洗術及肺組織切片作輔助診斷。
	若病患再暴露於疑似過敏原後又發生類似症狀，亦有助於建立診斷。	離開疑似過敏原後症狀即減輕或消失。

此透過環境通氣設備的改善、適當正確的呼吸道防護具使用、清潔居家或工作環境、或改善物材之儲存狀況(保持乾燥)等積極的預防措施，來避免於工作或居家環境中暴露到危害因子以降低疾病的發生機率才是最根本的防治之道。

職業病認定基準

台灣職業性HP之認定基準目前列有「職業性過敏性肺炎」及「外因性過敏性肺泡炎及其併發症」，符合請領條件者可以申請相關補償。兩個認定基準之同異點整理如表三，簡單來說在診斷為HP後，必須要符合(1)有可能暴露於致病原的職業經歷、以及(2)暴露與HP之間符合時序性等要件，並適當排除非職業性暴露來源。

結論

HP是因為職業或環境上特定致病原的持續性暴露，激發宿主之免疫反應而發病，若非經由詳細的病史詢問及特定檢驗檢查的輔助，很難及時得到正確的診斷。許多疾病的發生常和病患的生活環境或職業行為有著密切的關係，因此在我們診斷疾病的過程中，應該隨時提醒自己把病患的職業以及生活環境或生活習慣放入診斷的考量中。例如報告案例若未能藉由工作史的詢問及分析，了解在工作中使用之補土(body filler, putty)及噴漆含有異氰酸鹽類並加以控制，可預期個案在復工後因免疫反應已被激發，會因反覆接觸造成慢性HP的發生。



參考資料

1. Salvaggio JE: Recent advances in pathogenesis of allergic alveolitis. *Clin Exp Allergy* 1990;20:137-44.
2. Nakashima K, Takeshita T, Morimoto K: Occupational hypersensitivity pneumonitis due to isocyanates: mechanisms of action and case reports in Japan. *Ind Health* 2001;39:269-79.
3. Vogelmeier C: Hypersensitivity Pneumonitis. In: Costabel U, du Bois RM, Egan JJ, editors. *Diffuse parenchymal lung disease (Progress in respiratory research)*. Switzerland: S. Karger AG, 2007:139-47.
4. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y: Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009;64:322-34.
5. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE: Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J Suppl* 2001;32:81s-92s.
6. Selman M: Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med* 2004;25:531-47.
7. Matar LD, McAdams HP, Sporn TA: Hypersensitivity pneumonitis. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1061-6.
8. Yoshizawa Y, Furuie T, Otani Y, Sumi Sawada et al: Symposium on molecular pathogenesis of respiratory diseases and its clinical implication. 3. Immunological lung disease--recent advances in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Intern Med* 2001;40:164-7.
9. Rask-Andersen A: Organic dust toxic syndrome among farmers. *Br J Ind Med* 1989;46:233-8.
10. 何濤、楊冠洋：職業性過敏性肺炎認定基準。台北市：行政院勞委會，2009。
11. 蘇文麟：外因性過敏性肺泡炎及其併發症認定基準。台北市：行政院勞委會，2009。