

感染與免疫

壹、前言

傳染性的疾病困擾人類已久，到今天醫學如此發達，每年仍會造成數百萬人的死亡。在已開發國家，由於疫苗和藥物治療的普及，使得傳染性疾病的致死率大幅降低。但是世界衛生組織（World Health Organization；WHO）公佈，傳染性疾病仍在世界各地持續造成人類死亡。每年有超過六億人感染熱帶性疾病，其中有兩千萬以上死亡。

表 1 傳染性疾病仍為 90 年代人類的頭號殺手

死因	死亡人數
急性呼吸道感染	6,900,000
下痢疾病	4,200,000
結核病	3,300,000
瘧疾	1,000,000-2,000,000
肝炎	1,000,000-2,000,000
麻疹	220,000
腦膜炎	200,000
血吸蟲病	100,000
百日咳	40,000-60,000
阿米巴痢疾	50,000-60,000
鉤蟲	35,000
狂犬病	30,000
黃熱病	20,000 以上
非洲睡眠病	

貳、近代免疫學的進展

上一個世紀之中，科學家們努力解答了許多的生命現象，包括疾病的原因及其影響，許多學者們都確信疾病能由不同類的有害物，包括毒藥、重金屬、輻射線、致病細菌、原生動物、或寄生蟲所引起，特別是在1880年前後，郭霍（Robert Koch）、巴斯德、及艾立克（Paul Ehrlich）等人在描述、分類、及培養這些致病細菌，及研究與其相關疾病方面大有進展。

在十九世紀晚期細胞學發展迅速，細胞性免疫也逐漸被人發現，1883年俄國人梅里可夫（Elie Metchnikoff）發現有些白血球會吞噬微生物，他稱之為吞噬細胞（phagocytes）。他發現這些吞噬細胞，在具有免疫性的動物體內其功能特別強，所以他假設「細胞」才是免疫性的主因，而不是像希臘哲學家們所說的「體液」（或後來才知道的，包括在體液中活動的化學分子，如抗體、補體等）。

數年後（1888年）由於使用抗血清（antiserum）可以殺死細菌的發現，使許多學者重新認為：體液中的可溶性物質（humoral substance），才是擔負身體防衛

系統 (body defence) 大任的主力。也就是說科學家們在此時又改口了，認為免疫力是由體液性免疫 (humoral immunity) 所主宰。但是後來的發現證明不論是體液性或是細胞性，二者皆為免疫必須的反應所主導。

從1890年開始，科學家們使用抗血清來證明其中含有抗白喉 (diphtheria) 的物質，可以藉著血液的輸送而到達身體各部分，有中和、或沉澱毒素，溶解、或凝集細菌的作用，並分別命名為抗毒素 (antitoxin)、沉澱素 (precipitin)、溶菌素 (bacteriolysin)、及凝集素 (agglutinin)。今天我們知道，當時這些尚不明白的物質，均為不同作用的抗體 (antibody)，而抗體也是由細胞所分泌的，能夠以沉澱、中和、調理、或凝集的方式，消除帶特殊抗原分子的外來物質。而在1930年代才把血清中能中和、或沉澱有毒物質，及分解、或凝集細菌的東西稱作抗體，又因抗體常存在於體液中，所以稱為體液性免疫。在二十世紀中葉，一直到1950年之前，「體液學派」的免疫學者始終佔著優勢，在此段期間中所有被人發現的「細胞性」免疫事件都被忽視。

但到了1950年，因為器官移植的研究與應用逐漸發展成功，細胞性免疫才再被重視，而胸腺 (thymus) 重要性亦在此時被發現。特別在近年來，許多種細胞素一一被發現，不同細胞族群、細胞受器、細胞毒殺作用等細胞性免疫學有突破性的進步，足以使過去耽迷於不同抗體作用的學者們大驚失色。

從1972年免疫球蛋白的化學構造被人知道以後，免疫學突飛猛進，終於發展成了一門獨立的學問，如今在1990年代，因疫苗科技、腫瘤免疫學、及免疫缺失疾病的研究上的發展，而成為一個特別熱門的新興科學。

表 2 近代免疫學研究發展史里程碑

1950 年代	老鼠器官移植的技術
1960 年代	免疫反應的研究
1970 年代	主要組織相容複體 (Major histocompatibility complex, MHC) 和外來物結合成複合物的發現
1980 年代	抗原的處理與呈現；MHC 的純化；發現 MHC 和外來物的片段結合成複合物來展現抗原
1990 年代	MHC 結晶構造 (MHC crystal structure) [哈佛大學研究人員提出]

參、免疫性早期的理論

人體之所以會產生免疫性，在早期的理論有二種：

第一是選擇學說 (selective theory)：即一個外來的抗原 (antigen) 會選擇一細胞膜上的支鏈 (side-chain) 接受器 (receptor) 與之結合，如鎖與鑰匙 (lock and key) 一樣，再釋放出抗體。

第二是指示學說 (instructional theory)：即一個抗原當作模子，細胞會分泌不同種的抗體過去包住抗原，其中某些抗體能適合此抗原而將其移除。

二者中應以選擇學說「較」為正確，並在後來發展成株落選擇學說（clonal selection theory），即由一淋巴球生成細胞膜受器（membrane receptors）作為抗體，可以結合特殊的抗原，結合後可以激發此種淋巴細胞之增生，所生成的株落細胞會有產生與母細胞相同抗體的能力。

肆、身體防衛體系的種類與特性

在人類的生活環境中，有很多的微生物感染來源，其中包括土壤、空氣、水、食物及人、動物接觸等，因此，人體可說是無時無刻不處在種種微生物侵襲的威脅之中，為了能抵抗微生物的入侵，人體有三道堅強的防線，第一道為皮膚及黏膜之防禦機構，第二道為發炎反應及吞噬作用，第三道防線則為抗體免疫及細胞免疫。根據其是否具有選擇性的對抗病原體，大致上可以把這三道防線歸納成專一性與非專一性的抵抗力兩大類，其中第三道防線是屬於專一性的抵抗力。下表為人體內在防衛系統的簡介。

表 3 內在的防衛系統

抵抗力分類	防衛系統	抵抗對象
第一道防線（非專一性）	皮膚及黏膜	無選擇性
第二道防線（非專一性）	發炎反應及吞噬作用	無選擇性
第三道防線（專一性）	抗體免疫及細胞免疫	有選擇性

因此，一個入侵的微生物，通常依次經過三道防線的抵抗，首先遭受皮膚、及黏膜上之物理或機械性之障礙，以及化學性的抵抗；繼而發生發炎反應，同時白血球亦趕來進行吞噬作用，以消滅病原菌，若是病原菌突破了前兩道防線再侵入體內，就由第三道防線，即抗體與細胞性免疫來負責清除。

換一個角度，若依免疫功能發生的專一性來區分，免疫力可以分為自然免疫力（innate immunity）及獲得性免疫力（acquired immunity）兩大類。自然免疫力為非專一性的，即生物對疾病之基本防禦，可分為四種類型：

（1）解剖學上的障礙（anatomic barriers）：即身體防禦感染的第一線，如皮膚、黏膜可防止病原體進入體內，且因皮膚之低 pH 值使得很多細菌不得生長。此外一些天生防禦機制，如纖毛擺動會將病原體掃掉，唾液、眼淚、黏液會把入侵者沖走等等。

（2）生理學上的障礙（physiologic barriers）：包括溫度、pH 值、氧氣、可溶物質。如雞因其高體溫而能防止炭疽病、酸亦使得很多病菌不能生長。可溶物質如溶體（lysozyme）、干擾素（interferon, IFN）、補體（complement）等亦提供某些程度的保護。

（3）吞噬障礙（phagocytic barriers）：分為胞飲作用（pinocytosis）和受器主導之細胞吞噬作用（receptor-mediated endocytosis）兩種。

（4）發炎反應（inflammatory）：能造成血流量的增加、微血管通透性的增加及吞噬細胞的流入。

人體內在防衛系統的詳細說明如下：

一、皮膚及黏膜的自然免疫力

身體的第一道防線，是皮膚及黏膜的自然免疫力，其防衛的機制如下表：

表 4 自然免疫力的防衛機制

	物理性的屏障	分泌化學性的抑菌物質
皮膚	完整的皮膚是極有效的屏障，大部份細菌都不能穿過。	汗腺分泌乳酸及皮脂腺分泌脂肪酸，使皮膚表面 pH 值降低，抑制細菌生長。
黏膜	體表黏膜所分泌之黏液形成一道屏障。 黏液可與病毒競爭細胞表面之受器，使病毒無法進入細胞。 黏液可以黏住異物，再藉機械性原理如咳嗽、打噴嚏、纖毛擺動將之排出。 眼淚、唾液、尿液之沖洗作用，及腸道的蠕動等。	呼吸道分泌液、眼淚、唾液中均含有溶菌酶，可破壞細菌之細胞壁。 胃酸使胃的 pH 值降低，並有殺菌作用。 尿液是微酸性，能抑制細菌生長。 陰道中有乳酸桿菌製造乳酸，使 pH 維持 4-5 之間，可抑制腸道桿菌的侵入及繁殖。

黏膜之自然免疫防衛機制，除了上表所列之外，尚可包括呼吸道、腸道、泌尿道中，有吞噬細胞參與作用，亦可有分泌專一性的抗體參與。此外，大部分黏膜上均有固定的正常菌叢，可以抑制致病菌的繁殖。

二、發炎反應與吞噬作用的自然免疫力

一旦微生物已侵入宿主的上皮細胞，便會激起發炎反應，微生物代謝作用的產物，也可引發發炎反應。發炎反應是一連續性的組織血管變化，變化過程中可以吸引很多吞噬細胞的參與。

(1) 發炎反應：在發炎反應的組織變化過程中，因有異物侵入組織，導致一些細胞釋放出血管活化素，如組織胺、前列腺素等，使組織中的小動脈及微血管產生兩種反應：(一) 血管擴張、血流緩慢，引起紅、熱之感覺，多形核白血球及來自組織的巨噬細胞移出血管，向發炎處移動，並吞噬異物，異物及白血球本身的溶解死亡增加，因而產生膿瘍。(二) 滲透性增加，血漿向組織逸出，逸出液中含一些抗菌物質、組織水腫、形成網狀物以限制微生物的擴散並引起腫、痛的感覺。而發炎反應的症狀則包括紅、腫、熱、痛、與機能障礙等。

在發炎反應中會引起發熱的作用，是一個極為有趣的現象，引起發熱作用的物質，有內毒素及內生性熱素等（表 5）。這些物質激活發熱的作用，則受到下視丘的控制（表 6）。

表 5 發炎反應引起發熱的物質

來源	內 毒 素	內 生 性 熱 素
成 分	G (+) 菌細胞壁成分 脂多醣體	由巨噬細胞單核球衍生 蛋白質

化學特性	耐熱	不耐熱
靜脈注射後的潛伏期	60-90 分鐘，白血球減少	僅數分鐘，白血球不減少
重覆注射	產生耐受性	不產生耐受性

表 6 發炎反應引起發熱的祕密

激活物質	細胞	熱原	控制	結果
內毒素	顆粒狀白血球			
病毒	大單核白血球		下視丘	
細菌	→ 巨噬細胞	→ 內生性熱素	→ 溫度調節中樞	→ 發熱
類脂醇	腫瘤細胞			
抗原抗體複體				

成功的完成了感染後之病毒，亦會引發發炎反應。與防衛有關的發炎反應包括嗜中性球早期的聚集，可引起局部性氧利用及酸產生的增加，組織中纖維的形成，微血管中之液體快速的移出，最後巨噬細胞及淋巴球在血管外聚集。這些反應，可在細胞的內外限制病毒的散播，稀釋有毒的因子，並提供抵抗病毒之物質。局部組織中有代謝物存積，溫度上升（發熱），及低 pH 值降低，低氧化還原價位，對許多病毒之複製均造成不利的環境，故發炎的反應對寄主限制感染是有利的，但是過大的發炎反應，卻反而會致病。

(2) 吞噬作用：

當微生物突破皮膚黏膜而進入人體，在專一性免疫力尚未出現之前，吞噬作用是最重要的防衛機制。吞噬細胞如同戍守各地的戰士，特別是巨噬細胞能把微生物吞噬和消化。

吞噬作用中，附著是吞噬的必須步驟，由於有莢膜的病原菌不會附著在吞噬細胞膜上，故可以抵抗吞噬作用。吞噬細胞伸展偽足包住微生物後，與其細胞膜產生融合而成一特殊的構造，稱為吞噬小體、或吞噬泡（phagosome）。吞噬細胞中存在有溶小體（lysosome），是含有許多種的殺菌物質及分解酵素的胞器，吞噬細胞被活化時，溶小體之數目及其內容物增加，可以更有效地殺死細菌。在溶小體與吞噬小體融合時則形成噬溶小體（phagolysosome），在噬溶小體中，微生物先被殺死後再被分解。

(3) 干擾素：

一般認為在寄主抵抗病毒感染時，干擾素系統是無專一性防線中最重要的一員，系統一詞乃因為可區分為幾個部分。干擾素是一種病毒感染後，由被感染的細胞製造並釋出的蛋白質，能對某些病毒的刺激反應。干擾素本身並沒有直接抵抗病毒的作用，但它能和未感染細胞作用，而誘發一種抗病毒蛋白質的形成，最近所知，此抗病毒蛋白質能阻止病毒專一性的轉錄作用（transcription）及轉譯作用（translation）。

干擾素對病毒的抵抗是廣泛而有效，但對在主要病群間有程度上的不同。細胞為非致病性病毒所感染之後，能產生干擾素，並保護它抵抗不相關的致病性病

毒再感染，干擾素應用在病毒性疾病的預防或治療上很有期望。

干擾素是初次病毒感染後，第一種能被檢驗出的防禦機制。在最初感染之細胞中，病毒的複製可能並不被抑制，但當干擾素製造且釋出後，會擴散到近旁細胞中，刺激它們產生抗病毒的蛋白質。

三、獲得性免疫力

獲得性免疫力只針對特定的抗原作用，包括抗體的免疫及細胞的免疫兩類，並具有四種特性：(1) 專一性 (specificity)：可分別不同的抗原；(2) 歧異性 (diversity)：辨認抗原的不同構造而產生不同的反應；(3) 記憶性 (memory)：第二次感染能具相同抗原之病原體，很快起免疫反應；(4) 自體辨認性 (self/nonself recognition)：能辨別自體或外來的抗原。

獲得性免疫力可以分為先天及後天兩大類，先天免疫是不必經由感染物的刺激便具有的抵抗力，是與生俱來的，但可因下列原因而有不同：

1. 生物種：例如麻瘋病桿菌只對人有致病性，或對猴、猿猴均不致病；炭疽桿菌可感染人，但因雞體溫較高而不能感染雞；淋病雙球菌可以感染人、及黑猩猩，但不能感染其他動物。

2. 種族：例如黑人比白人更容易得散佈性球黴菌病；紅血球表面缺少達飛抗原 (Duffy antigen) 的黑人對間日瘧原蟲引起的瘧疾較有抵抗力。

3. 個體抵抗力：即使相同生物種動物的同一種族內，不同個體對同種傳染病的抵抗力也有差異。其原因可能由於個體營養狀態、免疫力、曝露於射線、服用免疫抑制藥物、激素平衡狀態等而有所差異。

4. 年齡：一般極年幼和極年老的個體，較其他年齡層者更容易受到感染。例如在一個月大的嬰兒，其細菌性腦膜炎主要是由大腸菌型的細菌所引起，因其缺乏對抗此菌有效的抗體，且其抗體不能通過胎盤；青春期所產生的雌性素 (estrogen)，可使陰道上皮細胞角質化並令酸性增高，故不易得淋球菌性陰道炎，但年齡較小的女孩則容易得到；立克次氏體所引起的疾病，會隨年齡增加而病況愈益嚴重。

5. 激素：例如患糖尿病時，因代謝作用發生改變、血中葡萄糖含量增加、pH 值降低、吞噬細胞的移入減少、噬菌作用降低、導致組織易感染化膿而不易痊癒，同時陰道也容易發生感染；腎上腺機減退之愛迪生氏(Addison)病，及腎上腺機能亢進之枯動氏(Cushing)病，均使抵抗力降低，這與服用大量腎皮質類固醇有相同結果，因腎上腺皮質固醇可直接抑制抗體形成，而使服用的人容易受到細菌的感染。

依據動物獲得抵抗力之來源不同，後天免疫又可分為主動免疫與被動免疫兩種 (表 7)。主動免疫由感染微生物 (無論是否有症狀發生)，注射活減毒疫苗或微生物或其抗原，吸收或注射細菌外毒素、或類毒素而產生。被動免疫例如在白喉、破傷風、臘腸桿菌等外毒素中毒時，立刻注射抗毒素急救。於病毒性疾病潛伏期注射人類丙種球蛋白 (或稱免疫球蛋白，immunoglobulin)，可防止發病或減輕病情。另外母體的免疫球蛋白經胎盤進入胎兒，或嬰兒吸吮母乳 (尤其是初

乳)而獲得，能使新生兒具抵抗力，但此種被動免疫在嬰兒 4-6 個月大以後便逐漸消退。

表 7 主動免疫與被動免疫區別

	抗體來源	奏效	免疫期	醫療行為的效用
主動免疫	由動物本身自製	慢(數週)	長(數年)	用於預防： 如注射類毒素、疫苗
被動免疫	非動物自製，而是由外來供應	即刻發揮作用	短(數週)	用於急救、治療： 如注射抗毒素

寄主經由上例子與外來抗原(如微生物或其抗原)有效接觸後，寄主便可產生主動免疫的抵抗力。主動免疫又可分為體液免疫及細胞性免疫。抗體的免疫為體液免疫動物產生，由於抗體是溶解於體液，如血清中或分泌物中，故稱體液免疫。

淋巴球(lymphocyte)是主要的免疫細胞，又分為 B 淋巴球和 T 淋巴球，分別又稱為 B 細胞(B cell)及 T 細胞(T cell)，當 B 細胞被外來抗原刺激後，會變成漿細胞(plasma cell)而產生大量抗體。抗體的功能包括中和毒素、細胞外或其他細菌產物，若有補體存在時，會有直接凝集、殺死、或溶解細菌的作用。活化的補體會吸引吞噬細胞到抗原抗體複體處，進行吞噬。抗體可凝集微生物，使其更容易被吞噬細胞所吞噬，而抗體在分泌物中則可阻止感染物侵入黏膜。

雖然抗體具有上述功能，但生物個體對抗入侵後的細菌防禦工作中，抗體只不過是扮演著一個小角色，其對抗細胞性或顆粒性抗原之防禦工作主要是由 T 細胞參與的免疫反應來擔當。

在細胞媒介性的免疫(cell-mediated immunity)中，首先 T 細胞具有免疫專一性能辨識外來抗原，而變成敏感的 T 細胞，此敏感的 T 細胞(sensitive T cell)會變成毒殺性 T 細胞(T cytotoxic cell, Tc)直接殺菌，同時分泌淋巴素(lymphokine)，以活化巨噬細胞，使其能有效地將細胞內的細菌殺死。

伍、株落選擇學說

解釋 B 細胞(或 T 細胞)如何應付外界可能進入人體內的成千上萬種抗原的學說中，以波內(F.M. Burnet)所提出的株選擇性學說，較能被廣為接受。

每一動物體內，天生即賦有極多量淋巴細胞(約 10^{11})，而淋巴細胞受基因控制的結果，使得一個淋巴細胞，僅能對一種抗原或一群極相近的抗原發生反應。每一個 T 或 B 淋巴球的專一性，在其和抗原實際接觸前即已決定，當抗原進入體內時，會與細胞膜上擁有最適合此種抗原接受器的淋巴球結合，並刺激此淋巴球增生，形成一群與原來細胞表現相同專一性的細胞株落，稱之為株落選擇。

同源的淋巴細胞再經分化後，對一選定抗原有專一性的 B 細胞，能增生出記憶性 B 細胞及功能性漿細胞，漿細胞即可製造出適合於此抗原的大量抗體，所有被繁殖起來的株落細胞均對原始抗原有專一性。對 T 細胞而言，則形成記

憶性 T 細胞及功能性 T 細胞的株落，後者又包括了：T-作用細胞(effector T cell)：例如能毒殺其他細胞的 Tc，及 T-調節細胞：例如能分泌淋巴素的輔助性 T 細胞 (T helper cell，Th) 及抑制性 T 細胞 (T suppressor cell，Ts) 等。株落選擇可以讓我們了解專一性免疫的三方面現象，即專一性、記憶性、及自體辨識性。

陸、感染與免疫的檢討

在許多生命現象中，寄生現象 (parasitism) 是最特別的一種。行寄生現象的生物，就是所謂的寄生物或寄生蟲 (parasite)，是一種生物爲了獲得生長及增殖所需之環境和營養，居處於他種生物表面或體內的生物，被寄生物所寄生的生物就叫做寄主。寄生物進入寄主體內生長、繁殖，並建立了寄生物與寄主關係的過程，就稱爲感染。

一、寄生物感染的步驟

除了像肉毒桿菌、或葡萄球菌等引起之食物中毒的細菌，其致病原因主要是由於其所分泌的毒素，而細菌不必在寄主內繁殖外，其他大部分寄生物感染寄主的主要步驟依次如下：

(1) 寄生物侵入寄主

寄生物可以藉由呼吸、或飛沫傳染、食物傳染、接觸污染的器具、用品、土壤、水、人與人間之直接接觸傳染、節肢動物傳播、動物傳染、輸血、或其他醫療行爲等方式進入人體。人體經常遭受寄生物侵入之途徑則有呼吸道、消化道、生殖泌尿道等處之黏膜、及皮膚、傷口等。

(2) 寄生物於寄主體內建立感染並且繁殖

入侵之寄生物可直接在感染處或經由淋巴管進入血流，而到達最適合其增殖的組織內繁殖。並非所有侵入的寄生物均能成功地於寄主體內繁殖，其成功與否與寄主的抵抗力及入侵物的特性有關，如是否會產生莢膜、線毛、細胞外錐、及毒素等。

(3) 寄生物離開寄主

成功的感染，必然也包括在寄主體內繁殖的寄生物以適當的途徑離開寄主，並再傳染新的寄主。

二、伺機性感染

寄生物感染寄主後，並非一定造成寄主的病害。相反的，存在於人體的皮膚、黏膜、口腔、咽喉、腸道、尿道後段、及陰道等處之正常菌群，在正常情況下，不但不會致病，反而有益於人體，這一類的細菌，通常稱爲內生性 (endogenous) 正常微生物菌群。在平常狀況下，正常菌群在上皮黏膜區附著生長，並可抑制致病菌之附著與繁殖，保護宿主免受致病菌感染。但是當宿主處於下列狀況下時，正常微生物菌群會造成伺機性感染，因而引起疾病：

(1) 服用廣效性抗生素過多，而殺死大量無抗藥性的正常菌群，因而使得有抗藥性的少數細菌有機會繁殖而引起疾病。

(2) 個體抵抗力減低，使得某些正常菌群有機會過度生長，因而致病，使個體

抵抗力減低的因素有：過度疲勞、意外傷害、手術後、癌症、服用免疫抑制藥物、類固醇類之藥物、及酗酒等。

(3) 原本正常寄居在某一部位的微生物，若轉移到身體的另一部位，也可能造成疾病感染，例如腸內細菌若進入女性生殖道時會引起子宮頸炎，導尿時若把腸內細菌帶入尿道，則會引起尿道感染。

另外，也有一些原本是自由營生（free living）的微生物，在某些特殊情況下、經一定之途徑而進入動物體內，成為寄生物並造成該動物的疾病，例如某些自由營生的阿米巴，在人游泳時時候經鼻被吸入人體，延嗅神經感染到腦部，而引起原發性阿米巴腦膜炎（primary amoebic meningoencephalitis）造成疾病。

三、感染的致病因素

已知的細菌約有幾千屬，但對人能致病的僅有 50 餘屬，而在已知的十餘萬種原生動物中間，自由營生遠超過寄生的，在寄生的中間，動物寄生的種類遠超過人體寄生的，在人體寄生的種類中間，非致病的又超過了致病的種類。微生物感染之後是否會致病，受到下列幾種因素的影響：

(1) 微生物侵入寄主的途徑：例如大腸桿菌在腸道不致病，但進入泌尿生殖道則會引起疾病。沙門氏桿菌侵入腸胃道可引起腸胃炎，但被吸入呼吸道時卻不會引起任何疾病。

(2) 感染微生物數目的多寡：例如恙虫病一次感染只需要一個立克次氏菌即可致病，而沙門氏桿菌必需感染一百萬個以上才能致病。

(3) 微生物致病力的強弱：例如入侵之微生物是否產生毒性物質、莢膜、細胞外酶，以及是否有侵襲組織的能力，是否能在寄主體內找到適合其生長繁殖所需的營養、溫度、pH 範圍、及氧壓等環境。

(4) 寄主抵抗力的強弱：被感染寄主本身抵抗力的強弱。

四、病原體的確定

德國的醫生柯霍曾經致力於一項研究，為要證明炭疽病是由一種特殊的細菌所引起的研究，他發展出一種選擇性的細菌培養方法，即使用人工體外培養液，將由患病動物身上取得之血液放進去培養。他用盡方法來防止疾病發生，但是培養液中一直有活性細菌的存在，由培養物中取得的細菌再次注入健康動物體內時，該動物又生炭疽病，不論他繼代培養（subculture）多少次都是如此，因而証明了炭疽病的真正原因就是這些細菌。柯霍本人在 1905 年因為對結核症的研究，而獲得了諾貝爾獎。

為了決定一種寄生物是否會對動物或人體致病，柯霍提出了所謂的柯霍假說，以解釋寄主的疾病與病原微生物之間的關係。其步驟如下：

- (1) 此種寄生物必須能由發病的動物或病人的身上分離出來。
- (2) 被分離出來的微生物必須能在動物體外培養，並純株化繁殖。
- (3) 此種培養物再次接種在健康動物或人體內時，必須能造成相同的疾病。
- (4) 由此發病的動物或病人身上，必須能再次分離出此種寄生物。

柯霍假說並不能涵蓋所有現今已知的傳染性疾病，因為有許多病毒及寄生蟲

難以在動物體外純化培養，另外，有許病原體只感染人類，在其他動物實驗感染時不能致病，現今在道德上並不能在人體外接種方式證明，故此假說應按時代略加修正或補充。

柒、病原體的免疫逃脫

一、病原體如何不被免疫系統消滅

- (1) 藉由在宿主細胞內生長或去掉膜上的抗原以減低病原體的抗原性。
- (2) 藉由表現類似的序列或獲得宿主細胞膜的包覆來模倣宿主細胞膜分子。
- (3) 選擇性的抑制或調節免疫反應使其無效。
- (4) 表面抗原不斷的變化，由於漸進的突變累積或表面抗原突然急遽的改變。

二、病毒感染

(1) 體液性免疫中和病毒

大部分病毒表面有可以和特定宿主細胞膜分子結合的受器，例如流行性感
冒病毒可與細胞膜上糖蛋白及糖脂質所殘留的涎酸結合，鼻病毒可結合細胞間黏
著分子 (ICAMs) 而 Epstein-Barr 病毒可和 B 細胞上的第二型補體受器結合。

若對抗病毒受器的抗體製造出來後，可以防止病毒顆粒和宿主細胞結合而
不受感染。黏膜分泌物中的分泌型 IgA 可使病毒無法附著在黏膜上皮細胞。減毒
口服小兒麻痺疫苗的優點是可以誘發分泌型 IgA，有效阻止小兒麻痺病毒附著在
腸道。抗體中和病毒有時會牽涉到病毒攻擊宿主的機制，在某些情況下，抗體經
由結合抗原決定點 (epitope)，以阻礙病毒被膜和宿主細胞膜融合，抑制病毒的
穿透。抗體或補體可以凝集病毒顆粒，產生調理作用，促成 C3b 受器為
媒介的吞噬作用。

(2) 細胞性免疫抗病毒機制

雖然在急性病毒感染時期，抗體免疫扮演重要的角色，一旦病毒 DNA 嵌入
宿主染色體 DNA 時，抗體免疫無法將病毒清除，而這時細胞性免疫在宿主防禦
上則發揮了重人的作用。

大致上，細胞性抗病毒的防禦主要是由 CD8 細胞和 CD4Th1 細胞組成。活
化的 Th1 細胞可製造 IL-2、IFN- γ 和 TNF 等多種細胞素，可直接或間接對抗病
毒。IFN- γ 可直接誘發細胞呈現抗病毒的狀態。IL-2 可間接協助 CTL 活化。而
IL-2 和 IFN- γ 可活化 NK 細胞，在病毒感染的第一天到特定 CTL 產生前，在宿
主的防禦上扮演重要的角色。

大部分的病毒感染中，特定 CTL 的活性在感染後 3-4 天內升高，7-10 天後
活性達到最高值，而後活性下降。隨著 CTL 的活性增強，大部分的病毒顆粒被
清除。CTL 毒殺被病毒感染的宿主細胞，防止病毒的製造。

(3) 病毒對宿主防禦機制的躲避

儘管病毒的基因組不大，許多病毒可製造一些蛋白質來妨礙宿主專一性或
非專一性的防禦。即使在有抵抗病毒能力的宿主中，這些蛋白仍可使病毒複製更
有效率。

對病毒感染產生反應的細胞會製造干擾素，主要用在非專一性的抗病毒防禦。I 川已和 mNP 可誘發鄰近未受感染的細胞製造一種稱作 DAI 的抗病毒蛋白。然而，有些病毒，例如腺病毒卻可以抑制 DAI 的作用而逃過干擾素抗病毒的效應。體液性免疫需要補體直接溶解病毒顆粒或經由調理作用讓吞噬細胞清除病毒。許多病毒有某些策略足以躲過補體的破壞。例如牛痘病毒分泌一種可和 C4b 結合的蛋白質，抑制傳統補體路徑；而單純疱疹病毒有可以結合 C3b 的醣蛋白，能夠抑制傳統路徑及替代路徑。

許多病毒經常地改變其抗原，以逃避免疫的攻擊。例如：流行性感冒病毒持續性的抗原變化使新的感染株經常出現。因為對於這些新出現的感染株缺乏免疫力，所以導致流行性感冒不斷重複的大流行。鼻病毒可導致普通感冒，由於其抗原的多變，使得感冒疫苗無法研發。抗原變化最大的病毒是可以導致 川 DS 的 HIV，其突變速率為流行性感冒的 M 倍。

另外有大量的病毒可以引發免疫抑制，以逃過免疫攻擊，例如：EBV 及血 V。淋巴球或巨噬細胞直接受到病毒感染可引發免疫抑制。病毒可用細胞溶解機制或改變這些細胞的功能來摧毀免疫細胞。

細胞素不平衡亦可造成免疫抑制。例如：EBV 製造一種名為 BC 卅 1 的蛋白質，它和 IL-10 具有同源，注。和「·10 一樣，BC 卅 1 抑制 Th1 細胞產生細胞素，故工·2，T 卅和丁 N·「的量減少。其他病毒藉抑制 class I MHC 的表現來抑制免疫反應。例如：腺病毒合成一完整的膜蛋白，可和內質網上的 class I MHC 分子結合，防止 class I MHC 移動至細胞膜。最常見的免疫抑制在反轉錄病毒感染，產生一種反轉錄病毒的被膜蛋白，稱為 p15E，它可以抑制在丁細胞活化過程中蛋白質*朗海 C 的信號傳遞。

(4) 流行性感冒

流行性感冒病毒感染人、馬、鳥、豬、海豹的上呼吸道和氣管。曾造成嚴重的全球大流行，在 1918 到 1919 年間，有超過兩億人口因此喪命。流行性感冒病毒的性質

1. 病毒顆粒呈球形或卵圓形，直徑 90&100nm，有被膜，被膜上有兩種醣蛋白為血球凝集素 (HA) 及 咖申醇經胺 (NA)。HA 負責病毒對宿主的吸附。川人幫助病毒成熟後的出芽釋放。在被膜內有一層基質蛋白，它包圍著由 A 條相異的單股 RNA、蛋白質及尺 NA 合成醇組成的核套殼。每一條 RNA 可各自做出不同的蛋白質。

2. 以核套殼和基質蛋白來區分成三種血清型 A、B 和 C。人型最普遍，起主要的全球大流行。HA 和川人的抗原變異，使 A 型流行性感冒病毒產生亞里。

3. 流行性感冒病毒的特徵是它的變異性。抗原變異反映在 HA 和 NA 的改變，由以下兩種機制所產生：抗原漂流 (an 唾 en dri 幻 是一連串自然發生的點突變造成 HA、NA 較小的改變。抗原變動 (antigen shift) 是由於基因重組而造成 HA、川人急遽的改變，因而產生新的亞里。

4. 每一次抗原變動，HA 和 川 A 的序列變化大，免疫系統對新的抗原缺乏記，

憶性，於是造成全球的大流行。

5· 抗原變動的基因重組可發生在同種或異種生物之間。

(B) 宿主對於流行性感冒病毒的反應

1· 體液性抗體對 HA 有專一性，抗體在感染後數日達到高峰，在接下來的六個月中漸漸降低，抗體可以防止同一種病毒的再次感染。

2· 細胞性免疫的特定 CTLs 在感染後 3&4 天內形成，在第 8 天達到高峰，在第 20 天後消失。和體液性免疫不同，CTL 可產生交叉反應，可辨認並誅殺同一血清型的任何亞里。

3· 目前使用的疫苗被設計成誘發 HA 及 NA 抗體的產生，效果不佳。若將疫苗做成可誘發 CT 二記，憶性，利用它對造成人類全球大流行的三個亞里(H1N1、H2N2 和 H3ND 的交叉反應，預防的效果應該會更 A7。

細菌感染

細菌可經由天然的管道如：呼吸道、消化道和生殖泌尿道等進入人體。細菌亦可經由非天然的管道如：黏膜或皮膚的傷口侵入人體。根據病原菌數量和毒性的不同，宿主產生不同程度的防禦。若病原菌數量少，毒性弱，鄰近組織的吞噬細胞能夠以非專一性的防禦清除細菌。若病原菌數量多，毒性增強，就會引發免疫反應。

一、對細胞外和細胞內細菌的免疫反應

1· 細胞外的細菌感染誘發抗體的產生，通常由淋巴結、呼吸道和消化道內襯的漿細胞所分泌。

2· 抗體和細菌表面抗原結合後，再與 C3b 作用，產生調理素，使吞噬作用增強，因而清除細菌。抗體引發的補體系統能夠誘發免疫促進分子以發展出更有效率的發炎反應。例如：補體系統的產物 C3a、C4a、C5a 為過敏毒素，可引發肥大細胞去顆粒和血管擴張，使血液中的淋巴球和中庄

球能到達組織間隙。而其他的補體產物是中性球的趨化物，因而造成受感染部位吞噬細胞的集結。補體反應能夠溶解革蘭氏陰性細菌。如果細菌分泌外毒素或內毒素，抗體可和毒素結合並中和之。抗體一毒素的複合物可被吞噬細胞吞噬。細菌感染可能在吞噬細胞內生長而引發細胞性免疫，特別是遲發性過敏反應。在這種過敏反應中，由 TDm 細胞分泌的 IFN·Y 可以活化巨噬細胞，更有效率的殺死細胞內的致病菌。

二、細菌對宿主防禦機制的躲避

1· 宿主對於細菌感染有四個主要的防禦步驟，而許多細菌有造化的方法來逃過宿主的防禦。有些細菌的表面構造或分子使它們可以吸附在宿主細胞上，這是感染的第一步。許多革蘭氏陰注菌有腺毛，能夠吸附在腸道或生殖泌尿道的黏膜上。B。柏 fe 肪 p 扔 Mwfs 分泌一種附著分子，使細菌可吸附在上呼吸道的纖毛上皮細胞。

2· 分泌型 IgA 抗體，可以阻止細菌附著到黏膜上皮細胞，是宿主對初期感染的主要防禦。然而某些細菌，例如：仙 i\$叫。糾 norrAogoe，Hoem 叩 Af 加 s

加卯 Menwe fD 汕加 erio menin 妒 f 肋 s 等，能夠分泌蛋白醇切割分泌型 IgA 造成 Fab 及比片段的半生期縮短而無法凝集微生物。

3· 另一種細菌逃避宿主 IgA 反應的方法是改變細菌的表面抗原來增加其附著能力。以 凡 印 no 川 oeo 爲例，它有腺毛可附著在尿道或子宮頸的上皮細胞上。pili" 是構成腺毛的蛋白質，由固定的、可變的和高度變異的胺基酸組成。基因重組可使 pili" 的胺基酸序列改變，進而造成抗原的變異。pilin 的結構持續改變，使腺毛和宿主上皮細胞結合更牢固，增加其致病力且可躲過體液性免疫的中和作用。

4· 某些細菌的表面構造能夠抑制吞噬作用。肺炎雙球菌由多醣類構成的莢膜可有效防止被吞噬。肺炎雙球菌由於莢膜的多醣類不同分成 84 種血清型。某一血清型誘發的抗體只能防止同一種血清型細菌的再次感染。另外有些致病的葡萄球菌能製造纖維素外套，亦能防止被吞噬。

5· 干擾補體系統機制利於細菌的存活。某些革蘭氏陰性菌可抵抗補體攻擊。凸 gM 士 monos 分泌一種酵素可將 C3a 和 C5a 去活化，減低發炎反應。

6· 細菌可在吞噬細胞內存活，使其能躲過宿主的防禦，肘 ycoboc 所 iMm 而 gmMb 血和坤 cob 市山 Mm 坤 me 可在叩包質內生長。

三、對細菌致病的免疫反應之貢獻

1· 某些疾病是由免疫系統對病原體的免疫反應所引起。病原體刺激免疫系統產生過量的細胞素，導致菌血症休克、食物中毒和中毒的休克症狀。例如：革蘭氏陰性菌細胞壁的内毒素可活化巨噬細胞，g『起 IL·1 及 IFN，o 的量過高，造成敗血症休克。

2· 一些可在宿主細胞內存活的細菌可能造成 TDTH 細胞慢性的抗原活化，引起遲發性過敏反應，組織遭到破壞。活化的 TDm 細胞導致巨噬細胞的活化及聚積過多，形成肉芽腫 (gramloma)，溶菌醇在此集中，造成組織嚴重壞死。

五、結核病

由 *Mycobacteria tuberculosis* 引起的疾病，經由飛沫途徑造成肺部感染。細菌能在肺泡的巨噬細胞內存活、繁殖，可抑制吞噬溶醣體的形成。當受感染的巨噬細胞溶解時，大量的桿菌被釋出。體液性免疫的 T_{DTH} 細胞會造成結核及組織的損害。*M. tuberculosis* 感染在臨床上有兩種類型，最普遍的是肺部結核，占 90 拓。感染後 2Q6 週，T_{DTH} 細胞被活化，引來大量的活化巨噬細胞可抑制被吞噬的細菌之增生。由 T_{DTH} 細胞分泌的細胞素能活化巨噬細胞以殺死或抑制細菌生長。在結核內大量的活化巨噬細胞常引發溶醇的釋放，破壞鄰近健康的細胞，形成環狀的壞死組織。目前唯一的疫苗是由弱化的 *M. bovis* 製成，稱做 BCG。

原蟲感染

原蟲是單細胞真核生物，可在人體內引起數種嚴重的疾病，包括：阿米巴原蟲症、南美錐蟲症、非洲睡眠病、瘧疾、利什曼原蟲病和弓漿蟲病。由於原蟲寄生的位置不同，會產生不同的免疫反應。許多原蟲可在血流中自由生活，此時期液性免疫的抗體最有效。原蟲也能在宿主細胞內生長，此時期以細胞性免疫最有

效。

全球每年有三億人感染瘧疾，直接間接造成每年一億人死亡。由瘧原蟲 (*Plasmodium spp.*) 引起的疾病，由瘧蚊 (*Anopheles*) 傳播。生活史為瘧蚊叮咬人體皮膚，症狀是發抖、發燒和發汗，每 48 小時 merozoite 從被感染的紅血球釋出時症狀最嚴重。患者虛弱、貧血、脾臟腫大。大量的 merozoite 阻塞微血管，產生劇烈的頭痛和腎、心、腦的損害。對瘧疾感染的免疫反應很弱，原因是當瘧原蟲從 sporozoite 到 merozoite 到 gametocyte 的成熟過程中，它的表面抗原不斷改變。瘧原蟲在肝細胞和紅血球內繁殖的時期亦能躲過免疫的攻擊。目前使用的疫苗是合成的次單位疫苗，包括三個 merozoite 的抗原決定部位和一個由 sporozoite 的蛋白轉變而成的 domain。

蠕蟲引起的疾病

和原蟲不同，蠕蟲是大型多細胞生物，通常感染人類及動物，不會在宿主細胞內生長。蠕蟲可引起多的疾病。蛔蟲寄生在小腸，血吸蟲引起，慢性的衰弱。有些蠕蟲感染家畜，若飼主攝食被污染的食物，也會被感染，例如豬肉條蟲、牛肉條蟲和寄生在豬體內的旋毛蟲。

血吸蟲病由血吸蟲 (*Schistosoma spp.*) 引起，有曼氏血吸蟲 (*Schistosoma mansoni*) 日本血吸蟲 (*Schistosoma japonicum*) 和埃及血吸蟲 (*Schistosoma haematobium*) 三種。生活史人類為終宿主 (adult worm) 尾動幼蟲穿透皮膚進入血液。蟲卵、纖毛幼蟲、中間宿主為螺獅 (snail)。含有幼蟲的受精卵具有致病力，成蟲寄生在腸壁、肝臟或膀胱的靜脈。蟲卵可誘發遲發性過敏反應，形成嚴重的肉芽腫。

血吸蟲對免疫攻擊的感受性強，但由於它們可以自由移動，故能脫免疫和發炎細胞的包圍。成蟲表面抗原的表現減少，且能夠把自己包在從宿主的醣脂質及醣蛋白形成的外套裡，將自己的抗原隱藏起來。最後成蟲表面的抗原變成宿主的 O 血型抗原和 MHC 抗原，免疫完全失效。關於體液性免疫和細胞性免疫對血吸蟲的防禦具有極大的爭議性。受感染後 IgE 含量高，肥大細胞去顆粒作用亦增加，使嗜鹼性球細胞釋放 IgE，其顆粒所釋放的物質可傷害血吸蟲。尾動幼蟲和年輕成蟲的膜抗原似乎較有可能用來做疫苗，因為此時易受免疫攻擊。發展出有效對抗血吸蟲的疫苗是目前最重要的課題。