

簡介

分枝桿菌感染的免疫機轉

◎簡榮彥醫師／臺大醫院內科部主治醫師

分枝桿菌感染，不論是造成結核病的結核分枝桿菌 (*Mycobacteria tuberculosis*, MTB) 或非結核分枝桿菌 (*non-tuberculosis mycobacteria*, NTM) 的感染，皆為細胞內感染，分枝桿菌會在受感染的吞噬細胞內複製及存活。

而人體抵禦分枝桿菌感染的機轉則包括非專一性先天免疫反應 (innate immunity) 和抗原專一性後天免疫反應 (antigen-specific acquired immunity)，以下就人類對分枝桿菌感染產生的免疫反應機轉，做一簡單介紹。

當人類的免疫系統面臨分枝桿菌的入侵時，會經由啟動由細胞媒介 (cell-mediated) 的先天與後天免疫反應，藉由 T 細胞 (T-cell) 和巨噬細胞 (macrophages) 之間的協同作用來對抗分枝桿菌。目前的研究發現，藉由第一型細胞激素 (type 1 cytokines)，包括丙型干擾素 (interferon- γ , IFN- γ)、第 12 型介白素 (interleukine-12, IL-12) 和甲型腫瘤壞死因子 (TNF- α)，活化中性白血球和巨噬細胞，同時串聯先天和後天免疫反應，是對抗分枝桿菌等細胞內感染的免疫反應主軸。

先天免疫反應 (innate immunity)

一旦分枝桿菌被宿主吸入至末端肺泡後，首先會被常駐肺泡的巨噬細胞和樹突細胞 (dendritic cells) 運用先天型態辨識接受器 (innate pattern recognition receptors) 進行辨識，並進行吞噬。先天型態辨識接受器包括類鐮受器家族 (Toll-like receptor, TLR)、C 型凝集素 (C-type lectins)，如 DC-SIGN (CD209 antigen) 和甘露糖受器 (mannose receptors) 等等；同時，抗體恆定區接受器 (Fc receptors) 和補體受器 (complement receptors)，可進一步協助巨噬細胞辨識經過調理作用的分枝桿菌。

巨噬細胞類和樹突細胞運用類鐮受器 TLR-2 或類鐮受器 TLR-4 辨認分枝桿菌細胞壁的脂多醣 (lipopolysaccharide) 後，首先會誘發巨噬細胞釋出早期細胞激素 (cytokines)，

如：介白素-12 (interlukin-12, IL-12) 和甲型腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α)，進一步促使其他巨噬細胞釋出細胞激素介白素-10，以調控並和介白素-1 和甲型腫瘤壞死因子產生拮抗平衡。經活化的樹突細胞則進一步移行至淋巴結，在其中發展成熟，在細胞激素（如 IL-12p70）的進一步刺激下，將處理過的分枝桿菌抗原 (processed mycobacterial antigens)，經由主要組織相容性複合體 (major histocompatibility complex, MHC) 及共激分子，將分枝桿菌抗原呈現給位於初始 T 細胞 (naive T cell) 表面的 T 細胞受體 (T-cell receptor)，進而觸發初始 T 細胞增殖與分化，從而誘發後天免疫反應。其中，第二型組織相容性複合體路徑主要誘發 CD4+ T 細胞 (cluster of differentiation 4 T-cell) 反應，而第一型組織相容性複合體路徑則負責誘發 CD8+ T 細胞反應。

後天免疫反應 (acquired immunity)

丙型干擾素 (interferon- γ , IFN- γ) 的角色

目前的研究發現，在後天免疫反應中，由 CD4+ T cells 製造釋出的丙型干擾素，能強化巨噬細胞控制胞內感染的分枝桿菌能力，是對抗分枝桿菌感染的最重要途徑。藉由觀察遺傳缺陷型疾病及醫源性抑制的結果發現，這條路徑的完整與否，對控制分枝桿菌感染極為重要。除此之外，在細胞調節性後天免疫反應的早期階段，介白素-12 能驅使自然殺手細胞 (natural killer cell) 製造丙型干擾素及刺激第一型抗原特異性輔助型 T 細胞 (antigen-specific type 1 T-helper cells) 的活化、分化和增生，是重要的丙型干擾素來源，也是控制分枝桿菌感染不可少的要素。

藉由進一步觀察弱致病性分枝桿菌 (NTM、M. bovis 或卡介苗菌) 或沙門氏菌 (Salmonella spp.) 感染的病例發現，許多罹患這些疾病患者帶有位於第一型細胞激素蛋白質的基因突變，導致無法製造適量丙型干擾素或無法對丙型干擾素產生適當反應，因而容易罹患嚴重感染。

最近台大醫院的國際合作研究發現，罹患瀰漫性 NTM 感染和多重伺機性感染的亞洲成人患者中，88% 患者血清中具有能中和丙型干擾素的自體抗體。這些自體抗體阻斷丙型干擾素所調控的甲型腫瘤壞死因子和介白素-12，及其他由丙型干擾素所調控的基因。因此這些患者，即使接受積極且長時間的抗分枝桿菌治療，難治性感染仍會一再復發。

T 細胞在分枝桿菌感染的角色

CD4+ T 細胞

過去由研究罹患後天免疫不全病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染患者的研究中發現，CD4+T 淋巴球細胞對控制分枝桿菌感染至為重要性。因為 CD4+ T 細胞可釋



放大量丙型干擾素，活化吞噬細胞以吞噬造成細胞內感染的分枝桿菌，成為對抗分枝桿菌感染的主要後天免疫防線。由於 MTB 和 NTM 主要為樹突細胞和巨噬細胞內感染，因此抗原呈現細胞主要以第二型 MHC 分子進行抗原呈現，並觸發進一步的 CD4+ T 細胞反應。由 HIV 感染患者的研究發現，若 HIV 感染患者的 CD4+ T 細胞數量降低，罹患原發性結核分枝桿菌感染症、再次感染，以及潛伏性感染症再活化的機率明顯提高，證實 CD4+ T 細胞對的分枝桿菌感染的控制極為重要。

在 CD4+ T 淋巴細胞中，第一型輔助型 T 細胞 (T-helper 1, TH1) 和第二型輔助型 T 細胞 (T-helper 2, TH2) 之間的平衡，也是決定感染症預後的重要因素。TH1 分泌丙型干擾素活化巨噬細胞，而 TH2 分泌的細胞激素，如第 4 型介白素 (IL-4)、第 10 型介白素 (IL-10) 和第 13 型介白素 (IL-13)，則會抑制巨噬細胞活化，有助於減少免疫反應過度造成的損傷。過去研究發現，結核分枝桿菌能抑制 TH1 細胞製造數量，導致 TH2 反應強過 TH1，造成結核分枝桿菌較不易被巨噬細胞消滅。然而此種平衡對分枝桿菌感染臨床預後的重要程度仍然不十分清楚。

還有很多 CD4+ T 細胞亞型在控制分枝桿菌感染上也佔有一席之地；如分泌第 17 型介白素 (IL 17) 的 CD4+ T 細胞，面對分枝桿菌感染時，會驅化具有保護作用的 TH1 細胞至肺部聚集。當分枝桿菌感染處於活動期時，調控型 CD4+ T (regulatory T cell, Treg) 細胞也會增加，以確保 TH1 細胞不致過度反應，有助於減輕分枝桿菌感染對肺部所造成的損傷。然而過度 Treg 細胞活性也可能抑制具保護性的發炎反應。Treg 細胞在人類抗分枝桿菌感染的免疫反應中，究竟是有害或是有益，目前亦尚不明確。

CD8+ T 細胞

CD8+ T 細胞具有直接的細胞毒性作用，可表現穿孔素 (perforin) 和顆粒溶解素 (granulysin)，直接對分枝桿菌產生細胞毒性。CD8+ T 細胞可辨識呈現於第一型 MHC 分子上的肽抗原，也能辨識由 CD1 分子呈現的脂質抗原。CD8+ T 細胞也可製造細胞激素，如丙型干擾素和甲型腫瘤壞死因子，加以活化巨噬細胞，殺死受感染的宿主細胞，或透過細胞毒性機轉，直接殺死細胞內的細菌。在小鼠、牛和靈長類動物模型的活體實驗結果顯示，CD8+ T 細胞在對抗 TB 的免疫反應中，地位也極為重要，但尚不清楚它們在人體內所扮演的角色。

除此之外，人體抵禦分枝桿菌感染的能力也會受到如上皮細胞的完整性、胃酸 pH 值和細胞激素 (cytokines/chemokines) 濃度等因素所影響。不論是結核分枝桿菌或是 NTM 的感染，都與宿主的免疫不全有相當強烈相關，因此，如何運用及強化與生俱來的免疫系統，是控制分枝桿菌感染及達成消滅結核病的一個重要課題。