



去癌存菌 早遷延興

國立屏東大學 資訊工程學系
CBB108047
杜孟憲

免疫療法

起源

根據古埃及出土的文獻，當時的人們會在有腫瘤的部位上劃上一個創口，並且讓該部位產生感染，這樣能有效地使腫瘤消退。

到了1800年中期時，有兩位德國的醫師Busch和Fehleisen分別發現，患有腫瘤的病患在不慎感染**丹毒**後，腫瘤會大幅度的消退。

其中，Busch就曾故意讓腫瘤病患感染丹毒，並發現當病患感染丹毒後，病患身上的腫瘤就消退了，而另一位醫師Fehleisen重複Busch的治療方式後，也得到了類似的效果，並確認丹毒是因感染了**化膿性鏈球菌(Streptococcus pyogenes)**所造成，顯示細菌感染與腫瘤的消退有關。

而後有一位年輕醫師**William Coley**畢業於哈佛醫學院，並於1890年開始在紐約癌症醫院開設門診，也就是這一年，Coley遇到了一位令他永生難忘的病患。

十九世紀時，醫生治療癌症的有效方法就只有那麼一種：藉由外科手術來切除患部，因此當Coley遇到Elizabeth Dashiell時，也是透過截肢手術以治療她手臂上的**肉瘤 (Sarcoma)**。

但手術後不久，年僅 17 歲的Elizabeth仍然因癌細胞的**擴散 (Metastasis)**而不治死去，這對Coley是很大的打擊，因此他下定決心，一定要找出治療肉瘤的有效方法！而後他在翻閱就診紀錄和相關資料時，發現了一個名為Stein的病患。他曾被診斷出頸部長有肉瘤，但多次手術後仍舊復發，甚至在手術期間感染丹毒，因而引發多次的嚴重高燒，但他仍順利撐過去並出院了。其中報告顯示，Stein在高燒期間腫瘤有明顯消退，並且此後就沒有他的就醫紀錄了。而後Coley去探訪Stein發現如今的他非常健康，並且病症再無復發。

此時Coley有一個大膽的想法：如果用細菌感染病患，以毒攻毒，癌症病情是否會好轉。

丹毒：由化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)所引起的急性皮膚炎症，患者的皮膚紅如塗丹故稱其丹毒。

化膿性鏈球菌(Streptococcus pyogenes)：是鏈球菌屬中的一種革蘭氏陽性菌，它是一種耐氧細菌。

William Coley：美國的一位醫生，腫瘤免疫學的創始者，其研發的Coley's Toxins被視為免疫療法的始祖。

肉瘤(Sarcoma)：肉瘤為惡性腫瘤，癌症的一種。結締組織不正常增生的一種症狀。

小結：

在古埃及時期即有免疫療法的相關紀錄存在，並於1800年後的幾次意外中，慢慢地被人發現並試圖使用此療法。

驗證

1981年，Coley迎來第一次實踐他想法的機會：一位名為Zola的患者，被診斷出在頸部上長有無法用手術移除的肉瘤。

前文有提到，當時治療肉瘤的唯一方式就是手術切除。這樣的消息對當時的Zola而言相當於是潘了死刑。Coley想著，或許讓Zola感染丹毒，是一個值得嘗試的方法，於是他說服Zola並開始他瘋狂的想法。

Coley在Zola的腫瘤上劃開幾個創口，並塗上化膿性鍊球菌，隨著Zola感染丹毒，雖然肉瘤組織確實有消退，不過沒有完全消除。即使沒有完整去除肉瘤，但這個結果依舊讓Coley很興奮，他認為細菌感染真的可以有效地對付腫瘤，此外Coley也推測，應該是因為感染時的反應不夠強烈，才讓腫瘤無法完全消退。

Coley覺得發燒是感染夠強的指標，於是他從Koch那邊取得了感染力更強的細菌，並經過調製後給Zola接種，而Zola在感染後的一小時後出現了發冷、噁心、嘔吐等感染症狀，並高燒到41度，過程持續10日。最後Zola的腫瘤於兩個星期內完全消失，並在此後的8年半裡都沒有復發。

在此後的兩年Coley相繼用活細菌感染10位腫瘤病患，但這兩年來的試驗結果並不理想，有的腫瘤有消退，有的則沒有，有些沒有引起高燒，有的高燒不退導致死亡。

因此Coley決定不再使用活細菌感染病患，而是改用了熱滅活的化膿性鍊球菌和黏質沙雷菌（*Serratia marcescens*）混和後注射至病患體內，Coley發現這樣更加安全且也能引起高燒。

在腫瘤上劃開創口並塗上化膿性鍊球菌：為一種針對特定部位感染微生物的做法。

發燒：人體為了促使免疫細胞活化，以增強殺死細菌與病毒的能力，故使肌肉收縮以保存更多熱量的一種防衛機制。

發冷、噁心、嘔吐：是人體在受到細菌感染時所產生的防衛機制，目的在於藉由以上行為物理性的排出感染源。

熱滅活：為一種以高溫殺死細菌的方式，此種方式會讓細菌死亡並無法繁殖，但不會完全破壞細菌的結構。在注射進人體後免疫系同仍能識別這些病原體，並產生免疫反應。

小結：

最初的免疫療法是以活菌的方式感染腫瘤部位，以引法發燒反應，後面改良為使用滅活後的菌種引發感染，並注入患者體內。

沒落

在前面有說到Coley使用熱滅活混和菌進行癌症的治療，在那之後這種混和熱滅活菌被稱為Coley's Toxin。隨著Coley's Toxin的使用，Coley得到不少正面的結果，並且在民間也有一些醫師響應了Coley's Toxin的治療效果，但有許多醫師都認為這種療法是蒙古大夫的小偏方。

隨著放射線療法成為主流，Coley's Toxin成為了公認的偏方，而學界普遍質疑此療法的是否有效的點在於以下三點：

無法解釋作用機制

雖然Coley有兩個想法：一個是細菌本身的毒素殺死癌細胞，另一個是細菌引發的高燒，可能讓身體產生一些足以讓腫瘤消退的機制。儘管有這些想法，但他仍沒有進一步深入研究。

實驗方法並無系統

每次給患者注射的熱滅活混和菌的劑量與比例非常隨興，連注射的部位也不盡相同，加上病患的反應各異，有太多變數存在，讓不少醫師無法重現Coley的結果

副作用太危險

Coley's Toxin要發揮效用需要讓患者有足夠強的感染反應，其中發燒是整個療程的關鍵。雖然使用的是滅活的細菌，但讓患者產生感染反應的風險還是很高，稍有不慎將引起死亡。因此有許多醫師反感這種將病患至於高風險的行為

復興

在Coley死後其女兒Helen花費了3年的時間整理病患資料，在他出版的18本醫學專刊中，以專業的醫學知識認定，500多名接受Coley's Toxin治療的病患，腫瘤確實完全消退，顯示Coley's Toxin確實有治療癌症的能力。並於1953年成立了Cancer Research Institute (CRI)，邀請更多專家加入，希望能解開Coley's Toxin的作用機制。Helen和CRI的專家都認為Coley's Toxin可能改變了人體的免疫機制，讓人體產生消除腫瘤的能力。不過在那個年代，學界對於免疫學只有模糊的認識，抗體抗原等名詞方才出現，因此沒什麼人相信這種說法。1959年，科學家Lloyd J. Old發現，若在小鼠身上注射卡介苗可提高小鼠對腫瘤生長的抵抗力，而這個發現與Coley's Toxin的作用相似。Lloyd的發現讓學界意識到，只要有適當的刺激生物自身的免疫系統是有能力清除腫瘤的。1970年代開始免疫學的研究有卓越的成長，此時介白素2 (interleukin 2, IL-2) 被分離出來，到了1990年首批腫瘤抗原 (Tumor antigen) 被發現，顯示免疫系統確實能辨識癌細胞和正常細胞。進入了21世紀，免疫檢查點的重要性逐漸為人所知，而醫學界也開啟了一股免疫療法的浪潮。

Coley's Toxin：一種混和多種熱滅活細菌的疫苗。

三點：上面提及的三點中的作用機制及實驗無系統性，是用科學的方式解釋其方法是否有效，因為結果必須具有可重現性，故實驗方式必須有系統，且實驗數據必須是量化數據。

卡介苗(Bacillus Calmette–Guérin vaccine)：是一種用來預防結核病的疫苗，由死亡的結核桿菌構成。實務上其也是現今膀胱癌的標準療法之一，若灌注卡介苗在切除腫瘤的患者身上，可刺激免疫系統去攻擊腫瘤。

免疫檢查點：免疫檢查點能影響免疫系統的功能，其可以是刺激性或抑制性的。

小結

Coley's Toxin雖然有顯著的效果，但因無法說明其原理，且其實驗並不具系統性，故不被學界所承認，而後Coley的女兒Helen創立了CRI，同時Lloyd J. Old也發現了卡介苗可有效抑制小鼠的腫瘤生長。在各方的研究之下免疫學開始有所突破。慢慢地，學者們開始意識到免疫檢查點的重要性，並且在此後掀起了一股免疫療法的浪潮。

交通工菌

癌の結界

隨著科學家對癌細胞的深入研究，他們發現癌細胞會產生特殊的結界，這種結界會大幅降低目前各種癌症療法的治療效果，甚至連免疫療法都被拒於結界之外。

實體固態腫瘤 (Solid tumor) 不是只由癌細胞構成，而是癌細胞和附近的組織、血管、免疫系統及基質細胞等共同組成。這個複雜的實體，還會產生特殊的**腫瘤微環境 (Tumor microenvironment, TME)**。這種微環境不只化療藥物及免疫細胞療法難以進入，即使進入了也難以發揮作用。當腫瘤在1-2立方毫米時，通常可以靠細胞間的擴散作用來吸收養分並代謝廢物，但癌細胞生長非常快速，體積成長極快，當腫瘤組織的體積大於3立方毫米時就會因擴散作用不足而缺氧。缺氧是惡性腫瘤發展的重要因素，缺氧環境會活化**缺氧誘導因子 (Hypoxia-inducible factors, HIFs)**，當HIFs被活化後會改變細胞的代謝，導致癌細胞生長、移轉、侵襲，並降低化療和放射療法的效果，並讓TME內充斥發炎細胞，進而抑制免疫細胞的活性，讓免疫療法失效。

爾後科學家發現這類的環境是某些細菌的最愛，並開始了一系列的**細菌療法**。其中包含**梭菌**與**沙門氏菌**。

梭菌

梭菌屬(Clostridium)是一類能產生孢子的專性厭氧菌 (obligate anaerobes)。專性厭氧菌僅能進行「無氧呼吸」，且無法在正常大氣(氧含量21%)的環境下存活。

當前科學家採用經基因編輯後沒有毒性的諾維氏菌-NT作為細菌療法的梭菌。

後續研究也發現諾維氏菌-NT不僅能殺死腫瘤細胞(至今原因不明)，同時也可以吸引免疫細胞來攻擊腫瘤。專性厭氧菌雖然可以在實體腫瘤中生長，但效力無法延續，故科學家將目光放到有不同氧氣特性的細菌上

沙門氏菌

沙門氏菌屬 (Salmonella) 是兼性厭氧菌 (Facultative anaerobes)，在氧氣充足時可以行有氧呼吸，在反之則能行無氧呼吸，因為這樣特點被科學家選為另一細菌療法的候選。

不過既然沙門氏菌可以在有氧環境生長，即代表可在其他器官中生長，因此科學家去除了合成脂多醣的基因，以降低內毒性。由於腫瘤組織內涵大量嘌呤，因此科學家去除沙門氏菌產生嘌呤的基因。由於沙門氏菌極度缺乏嘌呤，因此注入體內後將會對腫瘤組織產生極大的依賴性。

實體固態腫瘤：內不含液體與囊狀結構的異常新生組織塊被稱為固態腫瘤。

腫瘤微環境：是指腫瘤細胞存在的周圍微環境，包括周圍的血管、免疫細胞、成纖維細胞、骨髓源性炎性細胞、各種信號分子和細胞外基質。

缺氧誘導因子：是一種在細胞環境中的轉錄因子，在不同氧含量下產生的反應，主要在缺氧時活化。

細菌療法：利用細菌進行的療法。

小結

隨著科學家對癌細胞的研究深入，他們發現腫瘤內自成一個微型環境，於是他們利用不同種氧氣特性的細菌，以達到對癌症治療的目的。由別於免疫療法是利用自體免疫的方式去除癌細胞，細菌療法更著重於利用細菌本身的特性，來達成治療的目的。

李斯特菌

前面的內容中有提到科學家透過梭菌屬(*Clostridium*)、沙門氏菌屬(*Salmonella*)研究細菌治療癌症的效果。其中雖然沙門氏菌沒有明顯治療效果，但也啟發了科學家們將細菌當作運輸抗癌藥物載體的想法。

日常生活中，若感染到了李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, *L. monocytogenes*)，將會出現腸胃道症狀，嚴重者會引發敗血症、腦膜炎等症狀，是最為致命的**食源性病原體**之一，主要以食物為傳染媒介，其致死率高過沙門氏菌及肉毒桿菌。

李斯特菌同沙門氏菌一樣，為兼性厭氧細菌，因此在細菌寮發的考量下，科學家不用擔心當腫瘤失去TME時，李斯特菌會失去治療效果，此外李斯特菌可在吞噬細胞中生長，也能在細胞外存活，李斯特菌被吞噬細胞吞噬後，會分泌Listeriolysin O (LLO)這個溶胞素破壞細胞膜，進而入侵到吞噬細胞的細胞質內，並在吞噬細胞的細胞質內繼續生長。

吞噬細胞

人體的免疫系統由先天和後天組成，其中兩者的差異在於**專一性**。先天免疫系統沒有專一性，只要辨識到非人體的病原體，就會啟動防禦機制，當病原體感染人體後，受損的細胞會產生**炎症反應**。

而先天免疫系統的發炎反應會活化諸多細胞激素，吸引吞噬細胞和自然殺手細胞(Natural Killer Cell，後稱NK細胞)，前者會把感染的細胞吞噬消化，而後者則會分泌毒素直接殺死被感染的細胞。吞噬細胞又稱抗原呈現細胞(Antigen Presenting Cell, APC)，APC會把並遠體的抗原放在自己的細胞膜上，藉此來提供訊息給後天免疫系統。

後天免疫系統具備高度專一性，一旦接受到APC提供的訊息，免疫系統便會製造出具專一性的抗原。後天免疫系統還具有記憶性，當人體被同樣的病原體感染後，後天免疫系統會指揮曾參與過免疫反應的B Cell和T Cell，以達到快速消滅病原體的效果。

作用原理

李斯特菌會引起先天免疫系統的反應，但因李斯特菌可以靠LLO逃避吞噬細胞的消化，使得吞噬細胞無法記錄他的抗原訊息，也無法將抗原訊息給後天免疫系統。

當李斯特菌進去吞噬細胞體內後，科學家強迫李斯特菌不斷的產生抗原，而這些抗原還會跑到吞噬細胞表面，讓本來不能呈現抗原的吞噬細胞，瘋狂表現腫瘤抗原，並藉此活化後天免疫系統，在動物實驗中，即使是沒有被改造完全、不會生產腫瘤抗原地李斯特菌，本來就具有腫瘤組織專一性，和活化先天免疫系統的能力，確實能讓腫瘤消退。

當科學家改造李斯特菌後，它除了保持**腫瘤專一性**和**活化先天免疫系統**的兩個能力，科學家也確實觀察到後天免疫系統被活化了，也就是說腫瘤抗原成功被李斯特菌帶入吞噬細胞，並將抗原訊息放在細胞膜上活化後天免疫系統。

臨床試驗

雖然動物實驗結果不錯但人體試驗的效果差強人意。科學家對15位有侵犯性子宮頸癌的病患，施打帶有腫瘤抗原的李斯特菌，結果僅僅只有5位有明顯的好轉，從結果來看這種做法確實能活化後天免疫系統，也有消滅腫瘤的效果，但其安全性仍是非常嚴重的問題，雖然已經減毒處理，但接種後仍會引法強烈的免疫反應，何況李斯特菌還會逃到吞噬細胞內，讓免疫細胞難以消滅，因此如何平衡毒性和治療性，是科學家們接下來的研究重點。

食源性病原體：泛指藉由吃下去而感染疾病的病原體。

專一性：指對於對於特定菌種的識別性。

炎症反應：俗稱發炎。

小結

李斯特菌可進入吞噬細胞內並寄生在其中繁衍自己，而科學家利用此特性將其製成生物製劑。使其將腫瘤抗原藉由其特性使之可以讓吞噬細胞表現出帶有腫瘤抗原的效果，雖然在人體試驗上效果不盡理想。

References

<https://pansci.asia/archives/311338>

太瘋狂了！注射細菌，竟然能夠「以毒攻毒」打敗癌細胞？細菌療法的前世（上）

<https://pansci.asia/archives/311349>

太瘋狂了！注射細菌，竟然能夠「以毒攻毒」打敗癌細胞？細菌療法的前世（下）

<https://pansci.asia/archives/316123>

不只能夠「以毒攻毒」，當細菌從攻癌武器變成交通工具！細菌療法的今生（上）

<https://pansci.asia/archives/316252>

不只能夠「以毒攻毒」，當細菌從攻癌武器變成交通工具！細菌療法的今生（下）

<https://pansci.asia/archives/317712>

在以毒攻癌的同時，怎麼才不會毒死自己？細菌療法的挑戰與展望

<https://zh.wikipedia.org/zh-tw/%E5%8C%96%E8%84%93%E6%80%A7%E9%93%BE%E7%90%83%E8%8F%8C>

(*Streptococcus pyogenes*)

https://en.wikipedia.org/wiki/William_Coley

(William Coley)

<https://en.wikipedia.org/wiki/Sarcoma>

(Sarcoma)

https://en.wikipedia.org/wiki/Robert_Koch

(Koch)

<https://zh.wikipedia.org/zh-tw/%E5%8F%91%E7%83%AD>

(發燒)

<https://zh.wikipedia.org/zh-tw/%E7%81%AD%E6%B4%BB%E7%96%AB%E8%8B%97>

(熱滅活)

<https://www.cancerresearch.org/blog/april-2015/what-ever-happened-to-coleys-toxins>

(Immunotherapy)

<https://www.cancerresearch.org/en-us/blog/april-2015/helen-coley-nauts-and-the-battle-for-immunotherapy>

(Immunotherapy2)

<https://zh.wikipedia.org/zh-tw/%E7%99%8C%E7%97%87%E5%85%8D%E7%96%AB%E7%96%97%E6%B3%95>

(免疫檢查點)

<https://zh.m.wikipedia.org/zh-tw/%E7%99%8C%E7%97%87>

(實體固態瘤)

<https://zh.m.wikipedia.org/zh-tw/%E8%82%BF%E7%98%A4%E5%BE%AE%E7%8E%AF%E5%A2%83>

(TME)

<https://zh.m.wikipedia.org/zh-tw/%E7%BC%BA%E6%B0%A7%E8%AA%98%E5%B0%8E%E5%9B%A0%E5%AD%90>

(Hypoxia-inducible factors)

<https://zh.wikipedia.org/wiki/%E9%A3%9F%E6%BA%90%E6%80%A7%E7%96%BE%E7%97%85>

(食源性病原體)

