



去癌存菌 早遷延與

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。

