

自然殺手細胞～幼兒流感研究新曙光

◎林口長庚兒童過敏氣喘風濕科主治醫師 林思偕

◎長庚大學生物醫學研究所微免科教授 郭敏玲

流行性感冒病毒在台灣每年均會造成大流行。因為流感病毒繁殖力強，傳染力高。流感高峰期許多家長憂心忡忡，擔心家中小寶貝也受感染。國外文獻顯示：小於6個月之嬰幼兒感染流感死亡率遠較成人為高；並且2歲以下病童流感盛行期住院率是5歲以上病童的12倍。根據疾管局2011～2012年統計，0到6歲族群流感併發症的發生率遠遠超過7到24歲者。

該如何增強幼童對抗流感病毒的免疫力呢？人類的免疫系統，依據對病原菌的反應功能，可約略區分為：(1)先天性免疫（innate immunity）：主要參與的細胞包括巨噬細胞，樹突細胞及自然殺手細胞等，這一類反應是抵抗病毒或細菌入侵的第一道防線，能在幾個小時內迅速反應。(2)適應性免疫（adaptive immunity）：主要是指抗體或T細胞等反應。需花點時間慢慢建立，但具特異性記憶，可以對再次入侵的病毒，提供迅速有效的保護。施打流感病毒疫苗，旨在建立適應性免疫，但只能對施打的病毒株有保護力。

6個月以下嬰幼兒，因為適應性免疫系統還未發育好，不建議施打疫苗。

自然殺手（Natural Killer）細胞屬先天性免疫的一員，在流感病毒剛入侵時，能很快就動員起來衝鋒陷陣，辨識遭病毒入侵的細胞設法予以消滅，並協助適應性免疫力的建立，可能是幼童防堵流感病毒擴散的免疫利器。目前全世界對於自然殺手細胞與流感病毒之間的攻防，研究正方興未艾。

長庚醫院兒童過敏氣喘風濕科、長庚醫院婦產科、長庚大學生物醫學研究所微免科、及長庚新興病毒感染研究中心的研究團隊，以自臍帶血取得之自然殺手細胞來模擬新生兒的細胞，與成人自然殺手細胞的種種功能比對發現：未被感染時，新生兒殺手細胞的數目與若干分子表現，並不比成人的細胞遜色。流感病毒可直接感染成人及新生兒自然殺手細胞。流感病毒感染引發自然殺手細胞的凋亡反應在成人是18%，在新生兒則為30%；在與自然殺手細胞毒殺功能相關的NKp46分子表現上，在流感病毒感染後，新生兒殺手細胞下降較劇（成人下降30%，在新生兒下降64%）。此外，新生兒自然殺手細胞的毒殺功能在流感病毒感染後只有成人自然殺手細胞的一半。



研究團隊合影，左起李珮慈小姐，郭敏玲教授，林思偕醫師，蕭秀珊小姐

換言之，流感病毒更強烈地癱瘓了新生兒自然殺手細胞防禦病毒的武器，讓他們與流感病毒對戰後更容易陣亡，甚至使他們成為傳播流感病毒的媒介。這些研究結果部分解釋了嬰幼兒感染流感病毒之後，病情容易惡化及出現肺炎併發症比率遠較成人為高的臨床現象。

這項研究也對治療流感提供新的線索。雖然傳統抗病毒藥物對治療流感有一定療效，但是因為病毒很快發展出抗藥性，所以抗病毒藥物的療效會遞減。

吾人發現介白質 -15

(interleukin-15，一種主要由巨噬細胞分泌的細胞激素)可增強受流感病毒感染的成人及新生兒自然殺手細胞之毒殺反應，並使新生兒自然殺手細胞產生更大量具抗病毒功能的干擾素，極有潛力可作為嬰幼兒流感重症之免疫療法。

目前介白質 -15 的人體試驗正在進行，主要針對已轉移的惡性黑色素細胞瘤及

腎細胞瘤病人。可能的副作用是易引發全身性劇烈免疫發炎反應，如高燒、畏寒、肺水腫等症狀。但預期不會太嚴重。俟安全性確立後，未來可望成為新型流感、禽流感、流感病毒等重症治療的新選擇。

新型流感、禽流感、流感病毒不斷崛起或產生突變，治本之道在增強對抗各式病毒的免疫防線。我們在此建議：除勤洗手養成良好衛生習慣，作好初級預防外，幼兒出生後宜儘可能哺育母乳，4 個月大循序漸進添加副食品，攝取均衡營養。至於坊間各式號稱可增強免疫力的保健食品，在強化幼兒自然殺手細胞功能的效果上尚無可靠的研究報告，不可冒然使用或給幼兒「進補」，徒增幼兒腎臟負擔。

這項首次針對新生兒自然殺手細胞與流感病毒之間免疫反應的研究成果發表在國際知名的「感染症雜誌」(The Journal of Infectious Diseases 2012; 205: 745-56)。



