

共同感染的重要性及嚴重性

蘇沛晴 余佳益

財團法人國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

前 言

不同微生物的共同感染 (coinfection) 危機一直潛藏在每個人的日常生活裡。以人類正常菌叢為例，一旦正常菌叢的環境發生改變或遭到破壞，即可能提供伺機性病原體感染的機會[1]；有些致病體是以慢性或潛伏性的感染於宿主體內，如疱疹病毒 (herpes virus)、寄生蟲、結核菌 (tuberculosis, TB) 等，由於病原體存在於我們每天曝露的環境中，這意味著任何新突發感染都有可能形成不同病原體的共同感染。共同感染根據不同微生物彼此之間的交互作用，對宿主而言可能造成宿主的傷害、也可能沒有顯著影響，但卻會影響診斷時的判斷、治療時藥物與藥物之間的使用、宿主的免疫反應等，長久以來共同感染一直是被忽略的議題，卻往往與疾病的發展息息相關。

共同感染

小至單一細胞、大至整個宿主，只要同時被不同病原體，如病毒、細菌、黴菌、或原生動物等混合感染 (mixed infection)，皆可稱為共同感染[2]。病毒性肝炎 hepatitis D virus (HDV) 即是一個常見共同感染的例子，HDV 是一種衛星病毒 (satellite virus)，需藉由 hepatitis B virus (HBV) 提供的表面抗原 (surface antigen) 才能製造出完整的病毒顆粒，因此 HDV 需伴隨 HBV 的共同感染才能完成病毒的生活史[3]。此外，當細胞被兩種或兩種以上的病毒共同感染時，這樣的環境也容易提供多段基因組病毒 (segmented virus) 基因重組的機會，進一步改變病毒的感染率及致病性，著名的 1957、1968 及 2009A 型流感大流行即是因病毒基因片段重組造成的典型案例[4]。

共同感染的檢測方法

即使多種病原體的共同感染所引起的病症在臨床上並非少數，但在實驗室檢測中，我們卻常忽略共同感染的可能性與影響。傳統上，細菌的檢測可先利用菌落純化 (colony purification) 分離出不同細菌，進一步依據菌落的型態、革蘭氏染色、培養特性及生化性質等分析細菌種類、或是鑑定菌株[5]；病毒性感染則常以血清學及病毒分離等方式進行檢測。雖然細菌、病毒亦或是其他微生物皆可利用聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 進行偵測與分析，但是 PCR 檢測法需預先得知病原體的特定基因序列，較難應用在未知病原體的判斷。近年來次世代定序 (next generation sequencing, NGS) 的發展，就猶如時代革命般，在相對短的時間裡，不需透過目標基因序列，即能得知多個檢體內的多種基因，不僅開啟了精準醫療的大門，也是目前精準檢測是否有其他病原體共同感染的重要方法之一[6]。

共同感染的免疫反應

當偵測到病原體時，藉由抗原呈現細胞 (antigen-presenting cell, APC) 辨識，初始 T 細胞 (naïve T-cell) 會增殖並活化成作用 T 細胞 (effector T-cell) 及記憶 T 細胞 (memory T-cell)。當記憶 T 細胞再次面對相同

病原體感染時，會誘發宿主免疫反應對抗病原體的入侵，但若其免疫反應也同時干擾其他病原體，這種現象則稱為異源免疫 (heterologous immunity)。異源免疫反應就像把雙面刃，可提供免疫保護，但也可能導致免疫病理 (immunopathology) [7]。例如，感染 A 型流感病毒的老鼠，能抵抗牛痘病毒 (vaccinia virus, VV) 的感染，但卻會促進老鼠巨細胞病毒 (murine cytomegalovirus) 的感染。有趣的是，這現象並非是相對的，意即 A 病毒對 B 病毒有影響，但 B 病毒病不一定能夠影響 A 病毒；例如，被淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒 (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) 感染的老鼠具有抗 VV 感染的的能力；但被 VV 感染的老鼠病不會影響 LCMV 的感染[8]。

共同感染可能的影響及機制

病原體在宿主體內的共同感染可能促進病原體彼此的複製、提高致病性，進而使細胞死亡，加深病原體引發的疾病嚴重程度；例如，病毒性肝炎 hepatitis C virus (HCV) 及 HBV 的共同感染，相較於單獨 HBV 或 HCV 的感染，更容易導致嚴重的肝纖維化及肝硬化甚至死亡[9]。

病毒性肝炎 HBV 及 HCV 的傳播方式與人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 相似，皆可藉由性行為或共用針頭等方式傳

播，因此大幅提升了 HIV 與 HBV 或 HCV 共同感染的可能性：根據 WHO 統計 HIV 個案中約有 5~20% 被檢測出有 HBV 的共同感染，而與 HCV 的共同感染則約 2~15% [10]。研究更指出，HBV 或 HCV 與 HIV 共同感染的病人會提高發展成慢性肝炎的危險性，且死亡率也會高於單純 HIV 感染的病人[11]。

HIV 藉由破壞病人的免疫系統，造成後天免疫缺陷，使病人體內其他潛藏的微生物有機可趁伺機感染，增加了共同感染的可能性。不光是病毒與病毒間的共同感染，病毒與細菌的共同感染也相當常見。根據 WHO 統計，在感染 HIV 病人身上，潛伏感染結核菌的發病率比起單純結核菌潛伏感染的病人高出 15~22 倍[12]。而結核菌的共同感染，不僅加速了 HIV 的複製，也降低了病人 CD4 淋巴球的數量，更容易導致抗愛滋病毒治療 (antiretroviral therapy, ART) 失效[13]。

大多數的人認為被一或二種以上的微生物感染會使疾病更加嚴重，然而實際上並非所有的共同感染都是有害的。在青黴素還沒正式問世的時代，人們曾利用瘧疾所產生的持續性高熱來治療神經性梅毒，雖然並非百分之百的有效，但也使當時發現這個現象的精神科醫生獲得諾貝爾醫學獎的殊榮[14]。此外，也有研究發現，蛔蟲的感染能大幅降低瘧疾所引發的疾病嚴重程度[15]。

除了以人類為宿主的共同感染，昆蟲身上也有共同感染的有趣案例。沃巴赫氏菌 (Wolbachia) 是一種主要感染節肢動物的細菌；近年研究發現，被沃巴赫氏菌感染的埃及斑蚊會抑制登革病毒在其體內複製擴散 [16]，雖然詳細的機制尚未被完全釐清，但已有許多科學家希望應用這特殊性找出防治登革病毒傳播的新契機。

登革病毒是蚊媒傳播病毒，被感染後常出現類流感症狀，嚴重時可能出現登革出血熱，甚至死亡。登革病毒在感染宿主時，能透過自身的蛋白酶 (NS2B3) 剪切宿主誘發下游干擾素產生的蛋白 STING (stimulator of interferon genes)，降低宿主抗病毒的能力，使病毒能夠在宿主細胞中有效的複製[17]。研究發現，在與 Epstein-Barr Virus (EBV) 共同感染情況下，EBV 透過誘導宿主 cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) 合成的 2'3'-cGAMP，進一步增加 NS2B3 剪切 STING 的能力，影響宿主細胞激素的表現及抗病毒能力[18]。這也意味著共同感染的微生物也可以藉由誘導宿主合成第二信使分子 (second messenger)，如 cyclic dinucleotide (CDN) 中的 c-di-GMP、c-di-GMP、2'3'-cGAMP 等影響彼此之間的交互作用。

COVID-19 的共同感染

自從第二型嚴重急性呼吸系統症候群冠狀病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 被發現後，它的傳播速度與死亡率都遠遠超過一般的流行性感冒病毒 [19]。目前已有許多臨床研究發現 SARS-CoV-2 若伴隨其他微生物，如病毒、細菌及真菌的共同感染，不僅會增加檢驗、診斷及治療的難度，也提高了疾病的嚴重程度及病人的死亡率 [20]。

SARS-CoV-2 主要感染於呼吸道，由於許多呼吸道病毒會破壞呼吸道上皮組織、損害免疫系統，因而在感染病程中大幅提升了 SARS-CoV-2 病毒與呼吸道病毒間共同感染的機會 [21]，其中又以鼻病毒 (rhinovirus)、呼吸道融合病毒 (respiratory syncytial virus, RSV)、其他冠狀病毒等與 SARS-CoV-2 的共同感染最為常見 [22]。

一般病毒性肺炎 (viral pneumonia)，尤其是在重症的病人，常伴隨有細菌或真菌的共同感染 [23]。報導指出，重症的 COVID-19 病人血液中可檢測出大量的細菌 DNA 及脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)，且這些物質的多寡與 IL-6、TNF、MCP-3 等發炎物質有正相關 [24]；亦有臨床統計發現，細菌或真菌的共同感染會使 SARS-CoV-2 的病人死亡率提升 2.5 倍 [25]，這些都顯示了共同感染對 COVID-19 疾病的嚴重程度有密切的關聯。

總 結

一般大眾常認為感染性疾病是單一病原體感染所致，在臨床上面對病人時，大部份都是藉由病症特徵去判斷可能的病原菌，並針對這些病原菌做處治，而容易忽略了其他共同感染的微生物所造成的影響，延遲了治療的時間，嚴重時可能導致病情惡化、提高死亡率。若不適當分析參與共同感染的微生物，而直接給予廣效性的抗生素治療，亦容易導致病原菌產生抗生素抗藥性 (antibiotic resistance, AMR)，不僅嚴重衝擊全球衛生、影響經濟，也將對生態造成無法想像的長久影響。這也讓我們瞭解到共同感染的重要性，我們需要讓更多人注意到病人體內微生物共同感染所造成的可能變化，才能提供更精確的治療，有效降低共同感染所引起的疾病嚴重程度。

參考文獻

1. Davis CP: Normal Flora. In: Medical Microbiology. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston 1996;Chapter 6.
2. Kumar N, Sharma S, Barua S, et al: Virological and Immunological Outcomes of Coinfections. Clin Microbiol Rev 2018;5;31:e00111-17.
3. Makino S, Chang MF, Shieh CK, et al: Molecular cloning and sequencing of a human hepatitis delta (delta) virus RNA. Nature 1987;329:343-6.
4. Elderfield R, Barclay W: Influenza pandemics. Adv Exp Med Biol 2011;719:81-103.
5. Busse HJ, Denner EB, Lubitz W: Classification and identification of bacteria: current approaches

- to an old problem. Overview of methods used in bacterial systematics. *J Biotechnol* 1996;47:3-38.
6. Visser M, Bester R, Burger JT, et al: Next-generation sequencing for virus detection: covering all the bases. *Virol J* 2016;13:85.
 7. Sharma S, Thomas PG: The two faces of heterologous immunity: protection or immunopathology. *J Leukoc Biol* 2014;95:405-16.
 8. Welsh RM, Che JW, Brehm MA, et al: Heterologous immunity between viruses. *Immunol Rev* 2010;235:244-66.
 9. Mavilia MG, Wu GY: HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management, and Viral Reactivation. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6:296-305.
 10. WHO. HIV and hepatitis coinfections. Available <https://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/hepatitisinfo/en/>
 11. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, et al: Risk of End-Stage Liver Disease in HIV-Viral Hepatitis Coinfected Persons in North America From the Early to Modern Antiretroviral Therapy Eras. *Clin Infect Dis* 2016;63:1160-7.
 12. WHO. Tuberculosis and HIV. Available https://www.who.int/hiv/topics/tb/about_tb/en/
 13. Tornheim JA, Dooley KE: Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr* 2017;5.
 14. Karamanou M, Liappas I, Antoniou C, et al: Julius Wagner-Jauregg (1857-1940): Introducing fever therapy in the treatment of neurosyphilis. *Psychiatriki* 2013;24:208-12.
 15. Brutus L, Watier L, Briand V, et al: Parasitic coinfections: does *Ascaris lumbricoides* protect against *Plasmodium falciparum* infection? *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:194-8.
 16. Walker T, Johnson PH, Moreira LA, et al: The wMel *Wolbachia* strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. *Nature* 2011;476:450-3.
 17. Yu CY, Chang TH, Liang JJ, et al: Dengue virus targets the adaptor protein MITA to subvert host innate immunity. *PLoS Pathog* 2012;8:e1002780.
 18. Su CI, Kao YT, Chang CC, et al: DNA-induced 2'3'-cGAMP enhances haplotype-specific human STING cleavage by dengue protease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:15947-54.
 19. Li R, Pei S, Chen B, et al: Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science* 2020;368:489-93.
 20. Chen X, Liao B, Cheng L, et al: The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020;104:7777-85.
 21. Vareille M, Kieninger E, Edwards MR, et al: The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:210-29.
 22. Kim D, Quinn J, Pinsky B, et al: Rates of Coinfection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA* 2020;323:2085-6.
 23. Zhou P, Liu Z, Chen Y, et al: Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41:1124-5.
 24. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, et al: Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science* 2020;369:1210-20.
 25. Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS: Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med* 2020;76:97-9.