

## 108 年公務人員高等考試三級考試試題

類 科：衛生行政、衛生技術

科 目：醫用微生物及免疫學

一、A 群化膿性鏈球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 感染造成嚴重的細胞組織病變，請回答下列問題：

- (一) 鑑別 A 群化膿性鏈球菌的生化及生理特性。(15 分)
- (二) 請畫出 A 群化膿性鏈球菌的細菌結構並作簡要標示。(5 分)
- (三) 請寫出 A 群化膿性鏈球菌分泌的致病性毒素及酶。(5 分)
- (四) 請回答 A 群化膿性鏈球菌感染可能造成的疾病。(5 分)

【出處】

正規班講義上冊 2-3 章。

【擬答】：

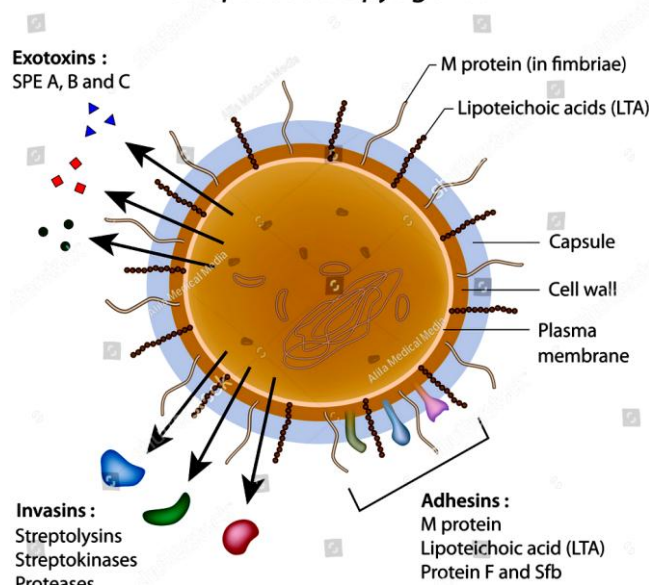
(一) 生化及生理特性：

- 1. Gram positive，外觀呈圓球狀，且許多細菌串連在一起，像一條鍊子，故稱「鏈球菌」。有莢膜。Lancefield 分類屬 GABHS，亦即溶血能力為「完全溶血 ( $\beta$ -hemolysis)」，兼性厭氧。
- 2. 生化特性：具 peroxidase。其重要性為 *S. pyogenes* 在有氧呼吸時會產生高量的  $H_2O_2$  (雙氧水)，故需 peroxidase 將其還原成  $H_2O$  才不會毒害細菌自己。

(二) 細菌結構簡圖：

【Hint】請參考下圖，原則上跟一般 Gram (+) 菌畫法一樣；但作圖一定要強調(1)厚的細胞壁(因為他是 Gram (+) 菌)、(2) 球形。(莢膜在此並非重要毒力因子)

*Streptococcus pyogenes*



(三) 毒力因子：

1. 附著：

M protein、Protein F (或合稱 Adhensin)：使 *S. pyogenes* 有能力附著於人體細胞表面。M protein 還可抵擋 macrophage 的吞噬作用。

2. 外毒素：

- (1) Hemolysin，溶血毒素，所以才會造成溶血、HUS (溶血性尿毒症候群，hemolytic-uremic syndrome)
- (2) PSE (Pyogenic streptococcal exotoxin)：是種「超級抗原」，會引發患者 cytokine storms。

(3)玻尿酸酶 (hyaluronidase)：可分解肌膜 (myofascia)，細菌便可沿著肌肉快速散佈，所以才有「噬肉菌」之稱。

(四)造成疾病：

1. 感染時：猩紅熱 (scarlet fever)、壞死性筋膜炎 (necrotizing fasciitis)、紅血球溶解症 (hemolysis)、HUS。
2. 細菌已被清除但仍造成後續疾病：[1]風溼熱 (Rheumatic fever)、鏈球菌感染後腎絲球腎病變 (PSGN)。

二、黃病毒科 (Flaviviridae)、黃病毒屬 (Flavivirus) 的病毒種類有那些？致病機制為何？現今登革疫苗發展與臨床效能最大的潛在性問題為何？(30 分)

【出處】

1. 正規班講義下冊 10-4 章。
2. HCV 逃避免疫反應的機制，在回家作業裡有出過。
3. 登革病毒疫苗的發展瓶頸，上課時講了好幾年了。

【擬答】：

(一)在臺灣，具有臨床重要性的黃病毒科病毒，有下列幾種；其致病機制，考生一併陳述於後：

1. C 型肝炎病毒 (Hepatitis C virus)：

致病機制甚為複雜，要之，不外乎：(1)逃脫免疫反應：例如 HCV 會抑制肝臟細胞分泌 IFN-alpha，使得肝臟無法向免疫系統呼救；又如 HCV 會降解 MHC-I，使得 CTL 無法尋標；此外，HCV 會使 CTL 活性減弱，機制目前還不明。(2)破壞肝臟代謝功能：對肝細胞形成 oxidative stress，肝細胞死亡→纖維化 (肝硬化)，downgrades insulin receptor 使身體產生 insulin resistance 等等。

2. 登革病毒 (Dengue virus)：

其宿主細胞為 macrophage、endothelial cell，故初次感染時致病機制為病毒寄生這些細胞造成的全身不適、關節骨頭痛、肌肉痛、後眼窩痛。若復感染另一型 Dengue virus，則相當危險了，可能演變為「登革出血熱」。其致病機制，目前通說為「抗體增強假說」，Antibody 的調理作用加速送 virus 進入 macrophage，macrophage 因自身細胞內有大量 virus，在與 T cell 的互動之下，產生大量的 cytokines；cytokine storms 破壞 endothelium 造成登革出血熱。

3. 日本腦炎病毒 (JEV, Japan Encephalitis Virus)：

JEV 進入大腦，破壞大腦神經細胞而致病毒性腦炎。

4. 茲卡病毒 (Zika virus)：

Zika virus 的宿主細胞有很多，目前有明確證據的是「上皮細胞」，例如皮膚上皮細胞、乳腺上皮細胞等等。在成人身上，Zika virus 的致病機制與一般病毒感染沒有太大差別，且大多會自行痊癒 (自限性疾病, self-limited disease)；但在胎兒 (fetus) 就完全不同，胎兒是 Zika virus 受害的高危險群，孕婦若在第一週產期感染 Zika virus，則病毒會入侵胎兒大腦神經細胞，影響大腦發育，造成大腦發育不全，稱為「小頭畸形症 (microcephaly)」。

(二) Dengue virus vaccine 最大的挑戰：如何避免施打疫苗的人罹患登革出血熱？

1. 過去發展登革病毒疫苗，最大的困難是「在注射四價疫苗之後，若受注者真的罹患登革熱時，會因為『抗體增強假說』而增加登革出血熱的風險」。過去發展過的各種疫苗，若為了避免登革出血熱風險而降低疫苗效價，則保護力降低；但提高效價，在第 III 期人體試驗中即發現因「類登革熱症狀」而就醫的人數增加；故天平兩端如何平衡，實在是個難題。

2. 目前上市的登革病毒疫苗 Dengvaxia<sup>®</sup>，在第三期人體實驗雖然突破了這個難關，但上市後監

## 公職王歷屆試題 (108 高考)

測(post-marketing surveillance, 即 phase 4 trial)根據 2018 年發表在 NEJM 的一篇 meta-analysis review, 研究者利用 case-cohort study 發現 Dengvaxia 注射於「幼兒及青少年(2yo~16yo)」這群本來就沒有感染登革熱的人(DENV-negative), 因為登革熱症狀住院的反而 hazard ratio 比較高(95% C.I.=(1.14, 2.70)); 對於已經感染過登革熱的人(DENV-positive)再注射疫苗, hazard ratio 反而比較低。故注射四價 Dengvaxia 雖然的確能使體內產生對抗登革熱病毒的抗體, 但要如何降低因抗體增強假說反而導致出現嚴重的登革熱症狀, 是未來登革熱疫苗要克服的重大難關。

Reference:

Sridhar, S., Luedtke, A., Langevin, E., Zhu, M., Bonaparte, M., Machabert, T., Diaz Granados, C. A. (2018). Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *New England Journal of Medicine*, 379(4), 327-340.

三、請寫出真菌常見的有性孢子與無性孢子種類, 並以圖解各種無性孢子。(10 分)

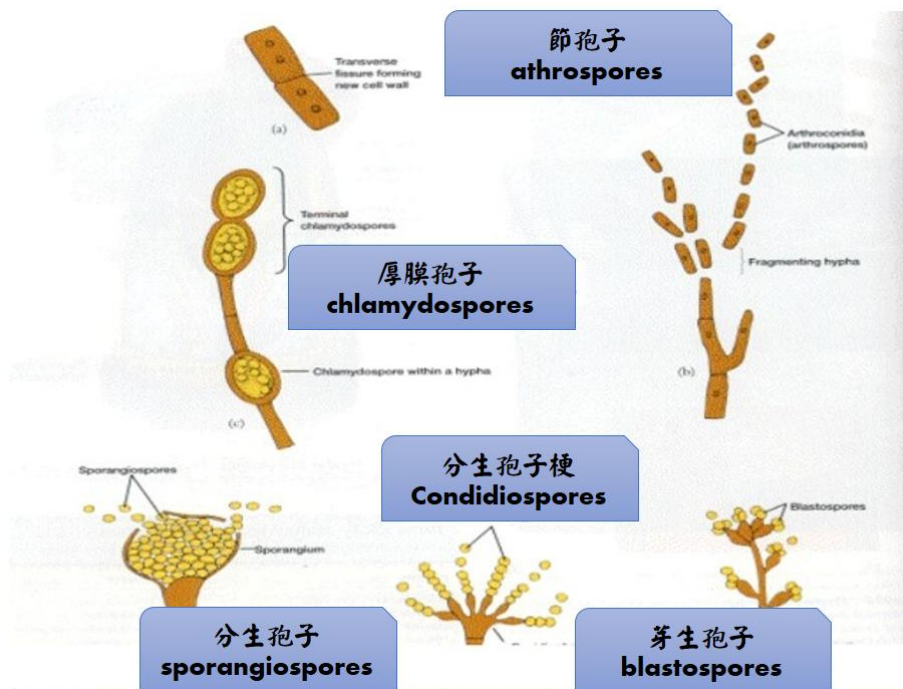
【出處】

1. 104 年身障特考四等衛生技術、099 年地方特考衛生技術, 均出題過。
2. 正規班講義上冊 p.239 有簡答。
3. 本題配分才 10 分, 不要花時間去解釋那些孢子是怎麼產生的。
4. 【背景知識】黴菌染色體為單套(N)。

【擬答】:

(一)黴菌常見的孢子(spores):

1. 有性孢子(sexual spores): 接合孢子(zygospores)、子囊孢子(ascospores)、擔孢子(basidiospores)
2. 無性孢子(asexual spores):
  - (1)分生孢子類(Conidia): sporangiospores(分生孢子)、blastospores(芽生孢子)  
他們的形成方式都是菌絲向上生長, 然後在頂端有絲分裂, 形成掃帚狀的孢子囊, 內含分生孢子。
  - (2)厚膜孢子(chlamydospores): 由菌絲頂端的細胞有絲分裂成孢子, 外部則形成厚厚的囊, 孢子囊外觀呈橄欖球型。厚膜孢子是為了度過艱難的環境而形成的, 這點與分生孢子為繁衍而產生, 目的不同。又, 厚膜孢子亦可由分生孢子的產生過程產生。
  - (3)節孢子(athrospores): 由菌絲上的單細胞斷裂而形成, 落地生根, 長成新的菌絲。



四、近年免疫療法的突破性應用相當多元，請回答免疫檢查點 (Immune Checkpoint) 的免疫調節原理、種類及現有臨床級免疫檢查點抑制劑。(30 分)

【出處】

「免疫檢查點 (immune check-point)」已於 105 年高考三級生物技術、105 年高考三級衛生行政、107 年身障特考三等、107 年地特四等、108 年身障特考三等、108 年身障特考四等均出題過，故此處僅就要點作答。

【Hint】

(一)免疫調節原理：

1. 免疫檢查點定義：

免疫細胞上的 cell marker，決定這顆免疫細胞是被活化抑或被抑制。

2. 考生在此以 T 細胞為例，說明較為容易。Th cells 並非 MHCII-antigen-TCR-CD4 complex 結合後，Th cells 就會被活化；Th cells 還受 APC 其他調節分子，調控 Th cells 活性。(108 年身障特考四等免疫學第二大題參照) 當 Th cells 上面的 CD28 分子與 APC 上的 CD80/86 分子相接合時，T cells 便受到刺激而開始分化、繁殖、製造 cytokines；反之，若 Th cells 上面的 CTLA-4 分子與 APC 上的 CD80/86 分子相接合時，T cell 便受到弱化，活性降低。要之，免疫系統是透過 immune check-point，讓免疫系統不要太強 (會傷害自己) 也不要太弱，而維持在一平衡。

3. 再舉一例說明 immune check-point：IL-4。IL-4 是很有趣的 cytokines，他既是 inflammatory cytokines，也是 anti-inflammatory cytokines。這種雙重角色是如何達成的呢？答案即在免疫細胞上的 IL-4 receptor。例如，B cell 與 T cell 上的 IL-4R 與 IL-4 相結合時，就會刺激 B、T-cell proliferation & differentiation，換句話說，此時 IL-4 功能是促進發炎反應。但相對地，當 IL-4 與 M2 cell (Macrophage type2) 上面的 IL-4R 結合時，反而會抑制 M2 cell 活性，抑制 M2 cell phagocytosis 能力。此時，IL-4 receptor 在不同細胞上的功能不同，我們也稱之為免疫檢查點。

(二)種類：

因實際應用需求是為了提高病人的免疫力，故目前熱門之研究主題均為抑制性的免疫檢查點：

**CTLA-4、PD-1、PD-L1**。其中，CTLA-4、PD-1 是在 T cells 上面，而 PD-L1 是在 APC 上面。

## 公職王歷屆試題 (108 高考)

當 PD-L1—PD-1 相結合時，會促使 T cell programmed death (細胞凋亡)。而有些癌細胞非常奸詐，會在癌細胞表面表現出 PD-L1 藉此抑制 T cell 活性。

(三)已商業化之免疫檢查點抑制劑：

均為單株抗體。(Monoclonal Antibody)，把 CTLA-4、PD-1 或 PD-L1 block 起來，T cell 活性就不會受到抑制了。

1. Anti-CTLA-4 MAb: Ipilimumab®，目前用來治療黑色素瘤 (melanoma)。
2. Anti-PD-1 MAb: Pembrolizumab®，目前用來治療黑色素瘤、非小細胞肺癌、Hodgkin's lymphoma 等等。
3. Anti-PD-L1 MAb: Atezolizumab®，目前用於治療非小細胞肺癌、泌尿道之鱗狀上皮細胞癌。

公  
職  
王