

從膠囊咖啡機裡面有細菌嗎？另話僵直性脊椎炎及紅斑性狼瘡

21 世紀的今天，咖啡幾乎儼然是人們生活中不可或缺的「精神食糧」。13 世紀前，阿拉伯人將生咖啡豆曬乾加以烘焙，17 世紀咖啡豆才由義大利的威尼斯商人經由全球貿易傳到各個國家，引領歐洲人喝咖啡的風氣。一直到最近，許多人不只愛喝咖啡，甚至家中就有可以調製各種口味咖啡的膠囊咖啡機。

膠囊咖啡機裡面會病菌嗎？

咖啡因，除了大家熟知具有刺激中樞神經的作用，同時也是抑制細菌生長的一種天然成分。如果是這樣，那麼膠囊咖啡機還會長細菌嗎？

最近自然期刊系列《Scientific reports》期刊發表一篇論文，針對膠囊咖啡機多樣性菌落作研究，發現咖啡因是篩選細菌演化的重要因素；專家利用 9 臺咖啡膠囊機，有系統地進行一年的採樣，並利用高通量定序分析（high-throughput sequencing）。結果顯示：一開始附著在咖啡機的細菌菌種具多樣性，但是隨著時間增加，具有分解咖啡因能力的細菌，包含腸球菌屬（Enterococcus sp.）及假單胞菌屬（Pseudomonas sp.）開始成為主導菌落族群。接著可能因一些外在物理因素（包含循環高溫或咖啡浸出的咖啡因的累積），使得其中細菌種類互有消長，最終會形成一種細菌族群生存延續的平衡。結果顯示，咖啡因的累積對於特定細菌菌落的形成，不具有抑制作用，反而有促進的角色。

因此，高頻率的清洗咖啡機保養，是避免細菌滋長最好的方法。

這讓我們不禁會聯想到腸道菌。

其中一些腸道菌除了導致感染，是否也會誘發自體免疫疾病的發作？

特別是年紀輕輕就發作的僵直性脊椎炎及紅斑性狼瘡？

僵直性脊椎炎（AS）與細菌的關係

先討論僵直性脊椎炎：

我們已知有兩類感染源與僵直性脊椎炎有關，分別是慢性泌尿系統感染和腸道感染。現今國內外研究較多的是克雷伯氏肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae, KP），KP 菌可能是藉由細菌蛋白的結構相似性而誘發自體免疫反應：KP 菌固氮酶（Nitrogenase）第 188~193 位氨基酸殘基 QTDRED 與人類的 HLA-B27 分子的第 72~77 位氨基酸殘基序列完全相同，二者具有同源性，因而誘發疾病。

這種 6 個完全相同的氨基酸序列，出現在 2 個蛋白質分子中，其機率在人體基因十分低，而且 6 個胺基酸都是親水性的，易於在蛋白分子顯露，而誘發免疫系統反應。僵直性脊椎炎病患中有近 29% 的患者，血液中有出現辨識此「特定 6 個胺基酸」的抗體。換句話說 KP 菌是導火線，HLA-B27 則是重要宿主因素，過度活化的免疫反應造成疾病。

2015 年 8 月《Cell》期刊一篇研究，報導致病腸道菌-假性結核耶氏菌（*Y. pseudotuberculosis*）造成自體免疫疾病的研究，可為 HLA-B27 相關的僵直性脊椎炎的機轉做出解釋：來自美國國立衛生研究院（NIH）及美國國家過敏症和傳染病研究所（NIAID）專長 mucosal immunology 的 Fonseca DM 及巴西聖保羅大學等學者，發現假性結核耶氏菌急性腸道感染後，造成慢性淋巴結感染。

淋巴結發炎到底怎樣影響免疫功能呢？可能是淋巴管結構改變，造成與免疫相關的移行型樹突細胞（migratory dendritic cell）無法「站崗到位」。在腸繫膜淋巴結的樹突細胞變少了，同時因為淋巴管發炎後「漏水」，許多腸道菌及中性球等免疫細胞都藏到腸繫膜脂肪層，造成對抗細菌的反應變差了，而自體免疫的反應卻變強了。當然這個研究要完整釐清僵直性脊椎炎或反應性關節炎（reactive arthritis）的直接病理機轉，還是有很大的距離。

如前面提及膠囊咖啡機因生物膜（biofilm）的影響，改變了菌種生態多樣性；假性結核耶氏菌造成一連串組織傷害，也大大改變人體內免疫系統的平衡，影響腸道細菌的菌落生態。由於共生菌也在其中扮演角色，實驗團隊最後用小鼠透過廣效性抗生素試驗，確實可減少後續這些免疫失調，及恢復較為正常對抗病菌（Th17）的反應。

這也讓我們去思考，為什麼自體免疫疾病復發，雖然沒有很明顯的感染，經驗性抗生素治療也能帶來暫時性臨床上的改善。而且僵直性脊椎炎患者所使用的一種藥物也包含了抗生素的前驅物，磺胺藥（撒樂/斯樂腸溶錠）（sulfasalazine, salazopyrine）。

紅斑性狼瘡（SLE）與細菌的關係

紅斑性狼瘡（SLE）最近與細菌的關聯性的研究，則是耶魯大學曼弗雷多·維埃拉等人，剛確定了一種腸道微生物腸球菌（*Enterococcus gallinarum*）的角色。這種腸道微生物腸球菌從腸道移植到具有狼瘡特性免疫缺陷的小老鼠身體中，會發現作用於腸道、肝臟和淋巴器官中，也會導致腸道保護屏障崩解，和致病性（T 輔助）免疫細胞在此作亂。然後，這樣紅斑性狼瘡的肝臟的發炎，以及淋巴器官的發炎，可以藉由萬古黴素治療，以及針對該特別種類腸球菌的疫苗接種，得以治療或預防避免 SLE 相關病變的產生。在

自身免疫性肝臟炎及紅斑性狼瘡患者的肝臟活組織檢查中，也發現了同樣的細菌。

假如，細菌是很重要的關鍵，也許我們就有機會漸漸減少類固醇等免疫調節劑的使用，而可以研發治療或預防型疫苗。當然，科學家還有很大段路要努力。

總結一下，免疫系統實在比我們想像中複雜得多，回到本文一開頭，膠囊咖啡機裡面有細菌嗎？當然是有的，而且還會變。僵直性脊椎炎及紅斑性狼瘡跟細菌有關嗎？確實有越來越多證據，給我們肯定的答案。所以在此抗生素問世 70 多年的今日，自體免疫相關疾病會有什麼改變，也值得進一步探討。

本文感謝臺北醫學大學鍾筱菁助理教授提供咖啡機論文相關寶貴資訊。本文的內容其中三分之一，也曾獲刊登於 2016 年 5 月風臺灣的風濕病學會的會訊。

參考文獻：

1. Fonseca MD, Belkaid Y et al. Microbiota-Dependent Sequelae of Acute Infection Compromise Tissue-Specific Immunity Cell. 2015 Oct 8;163(2):354-66.
2. Vilanova C, Iglesias A, Porcar M. The coffee-machine bacteriome: Biodiversity and colonisation of the wasted coffee tray leach. Scientific reports. 2015;5:17163
3. Liu J, Prindle A, Humphries J, Gabalda-Sagarra M, Asally M, Lee DY, Ly S, Garcia-Ojalvo J, Suel GM. Metabolic co-dependence gives rise to collective oscillations within biofilms. Nature. 2015;523:550-554
4. S. Manfredo Vieira, M. Hiltensperger, V. Kumar, D. Zegarra-Ruiz, C. Dehner, N. Khan, F. R. C. Costa, E. Tiniakou, T. Greiling, W. Ruff, A. Barbieri, C. Kriegel, S. S. Mehta, J. R. Knight, D. Jain, A. L. Goodman, M. A. Kriegel. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. Science, 2018; 359 (6380): 1156