

## ORIENTATION TO IMMUNOLOGY

สตีล เวทช์มีวี่ พ.บ.\*

พรชัย มาตังคะสมบัติ M.D., Ph.D.\*\*

นลิน พงศ์พิพัฒน์ Ph.D.\*\*\*

ฤทัย สกุลแรมรุ่ง พ.บ.\*

ประพันธ์ ภาณุภาค พ.บ.\*

ความเจริญของวิชา Immunology ได้  
รุดหน้าไปไกลในระยะ ๑๐ ปี ที่ผ่านม  
ซึ่งจะเห็นได้ชัดว่าความเข้าใจในบางเรื่อง  
เมื่อก่อนยังเลื่อนลอยอยู่ แต่ในปัจจุบันเราพูด  
ได้เต็มปากแล้ว เช่น ปัจจุบันเราพูดได้ว่า  
cells ที่กำลังสร้าง antibody คือ lympho-  
cytes หรือ modified forms of lymphocytes  
และ plasma cells ซึ่งในสัตว์ตัวหนึ่งจะมี  
จำนวน  $10^{12}$  (ล้าน ล้าน) cells แต่ละ cell  
สามารถสร้าง antibody ชนิดเดียว และสร้าง  
ได้ในจำนวน ๒,๐๐๐ molecules ต่อวินาที<sup>(1)</sup>  
อย่างไรก็ตามถึงแม้เราจะตอบข้อสงสัยไปได้  
มากมายแล้วก็ตาม เรายังมีปัญหาใหม่  
เกิดขึ้นอีกมากมาย สมแล้วกับคำกล่าวของ  
Louis Pasteur ที่กล่าวไว้ว่า "It is charac-

teristic of science and progress that  
they continually open new fields to our  
vision"

ในบทความนี้เราได้รวบรวม current  
concepts ที่เป็นพื้นฐานของวิชา Immuno-  
logy โดยย่อ เพื่อเป็นการทบทวน และเป็น  
แนวทางแก่ท่านที่ไม่ได้ทำงานในด้านนี้  
โดยตรงแต่พอมีความสนใจและอาจจะนำไป  
ใช้ประโยชน์ในงานโดยตรงของท่าน โดยได้  
รวบรวมจากการอภิปรายหมู่ เมื่อวันที่ ๑  
ตุลาคม ๒๕๑๓

หัวใจของวิชา Immunology ก็คือความ  
เข้าใจเกี่ยวกับกลไกของ Immune Response  
ซึ่งเป็นปฏิกิริยาโต้ตอบของสัตว์ชั้นสูงต่อสาร  
ภายนอกที่ล้าเข้ามาในร่างกายของเรา ดังจะ

\* แผนกจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

\*\*\* คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ได้เห็นว่าเป็นปฏิกิริยานับเป็นตาบ ๒ คม อาจจะได้เห็นผลต่อร่างกาย เช่นในกรณีช่วย host defense ต่อ infectious diseases เป็นต้น และอาจเป็นผลร้ายต่อร่างกาย เช่นในกรณีที่เราไม่ Hypersensitivity ต่อสารในสิ่งแวดล้อมซึ่งสารเหล่านี้ถ้าจะไม่เป็นโทษแก่เราเลย และในกรณีที่เราไม่ autoimmunity เป็นการทำให้เกิดโรคต่างๆ ได้ เป็นต้น

เราจะขอเริ่มโดยการพิจารณาถึง Immune Machinery มี cells และ tissues อะไรบ้าง และเจริญมาอย่างไร ดังได้แสดงไว้ในผังใน รูปที่ ๑ (2, 3)

### Immunological Response หรือ Immune Response

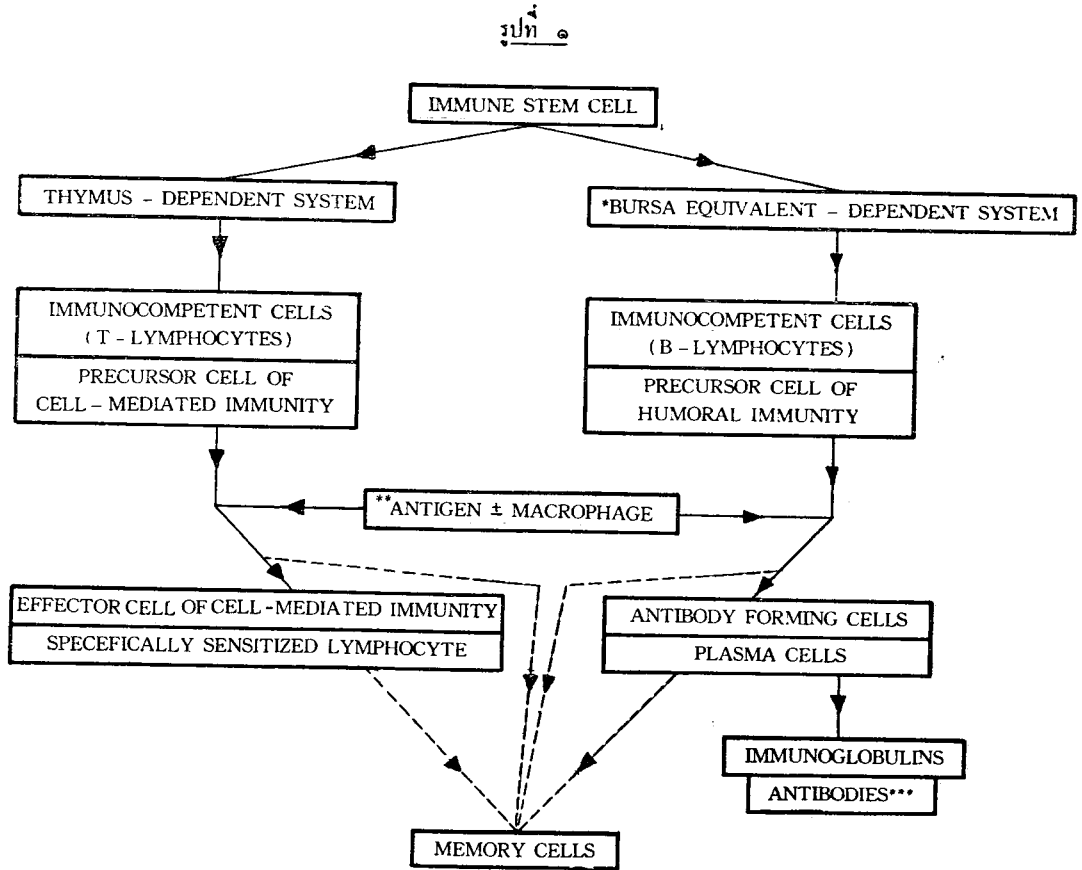
ตั้งต้นจาก Immune stem cell หรือ Immunoblast ซึ่งเทียบได้กับตัวอ่อนของพวก Blood element ทั่ว ๆ ไป จะเจริญแบ่งแยกตัวภายใต้การควบคุมซึ่งแบ่งออกไปได้สองทาง

ทางหนึ่งเป็น Cell-mediated immune response จะอยู่ภายใต้การควบคุมของต่อม Thymus ซึ่ง cell นั้นจะเจริญไปเป็น Immunocompetent cell ชนิดที่อาจเรียกว่า T-lymphocyte (T = Thymus) และ T-lymphocyte นี้จะเป็น precursor cell ของ cell

ที่จะเป็นตัวแสดง Immune response แบบ Cell-mediated immunity เมื่อ T-lymphocyte นี้พบกับ antigen โดยตรงหรือผ่านทาง Macrophage ซึ่งเป็น Phagocyte ก็จะกลายเป็น Effector cell of cell-mediated immunity หรือ Specifically sensitized lymphocyte (SSL) ต่อไป

Specifically sensitized lymphocyte (SSL) นี้เมื่อพบกับ antigen ตัวที่ sensitized มันไว้ ก็จะสำแดงฤทธิ์ออกมาเป็นแบบต่างๆ อันได้แก่ Delayed type hypersensitivity, Tissue rejection เป็นต้น

อีกสายหนึ่งของ Immune response คือ Humoral immune response จะอยู่ภายใต้การควบคุมของ Bursa equivalent system ซึ่ง bursa นี้คือ Bursa of Fabricius ในสัตว์จำพวกนก และในคนเทียบได้กับ Lympho-epithelial tissues บางชนิดที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร ภายใต้อิทธิพลของ Bursa นี้ Immunoblast จะเจริญมาเป็น Immunocompetent cell หรือ B-lymphocyte เมื่อ B-lymphocyte พบกับ antigen (Ag) จะได้ Antibody forming cell เช่น Plasma cell และมีการสร้าง antibody หรือ Immunoglobulin (Ig) ซึ่งเป็น Humoral immunity Ig ที่เกิดขึ้นจะทำปฏิกิริยาเฉพาะ



**TWO - COMPONENT CONCEPT OF IMMUNOLOGICAL RESPONSES**

**SYNONYMS**

IMMUNE STEM CELLS, IMMUBLAST

IMMUNOCOMPETENT CELLS, ANTIGEN-SENSITIVE-CELL, ANTIGEN-REACTIVE CELLS

EFFECETOR CELL OF CELL MEDIATED IMMUNITY, 'KILLER' LYMPHOCYTES, AND SPECIFICALLY SENSITIZED LYNPHOCYTE

\* BURSA OF FABRICIUS, INTESTINAL LYMPHOID TISSUE.

\*\* Antigen (Ag) คือ สารที่เมื่อเข้าสู่ร่างกาย จะกระตุ้นให้ร่างกายมีปฏิกิริยาโต้ตอบหรือ Immune response

\*\*\* Antibody (Ab) คือ globulin ซึ่งเป็นภูมิต้านทานที่เกิดจาก antigen เข้าไปกระตุ้นร่างกาย

(specific) กับ antigen ตัวที่กระตุ้น หรือ Closely related substance เท่านั้น

ในระหว่างการเปลี่ยนแปลงจาก Immunocompetent cell ทั้ง T-lymphocyte และ B-lymphocyte ไปเป็น SSL หรือ Antibody forming cell ตามลำดับนั้น จะมี cell พวกหนึ่งเจริญไปทำหน้าที่เป็น Memory cell, Memory cell นี้จะเป็นตัวเก็บความทรงจำที่เคยได้พบกับ antigen อันใดในครั้งแรกหรือใน Primary immune response ไว้ เมื่อพบ antigen น้อกในครั้งต่อมา จะเป็นตัวเกี่ยวข้องที่จะทำให้เกิด Immune response ในครั้งที่ ๒ หรือ Secondary response นี้เป็นไปอย่างรวดเร็วและรุนแรงกว่าครั้งแรกตามแบบที่เรียกว่า Anamnestic reaction พวก Memory cell นี้หน้าตารูปร่างเราไม่อาจจะแยกจาก small mature lymphocyte ทั่ว ๆ ไปได้

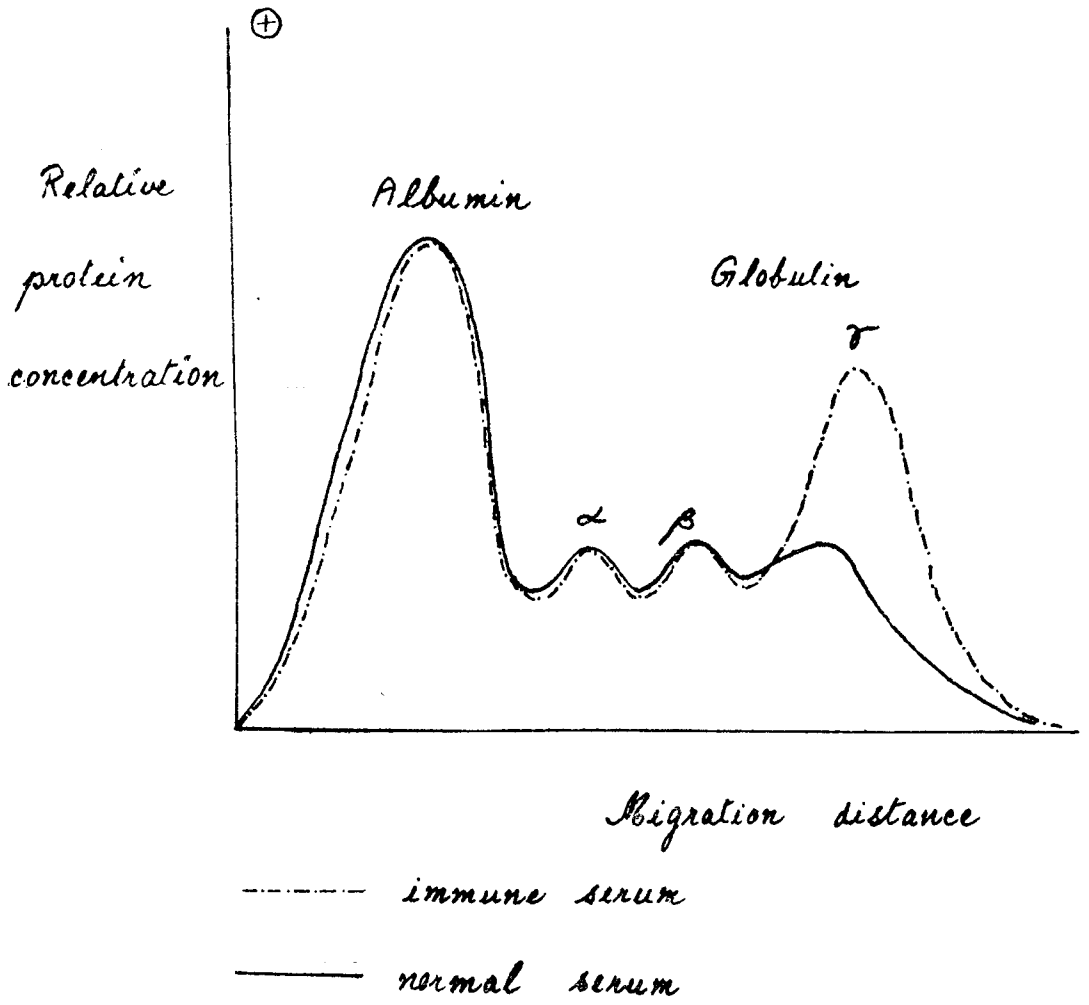
ในคนเรา Immune response ทั้งสองอย่าง คือ Cell-mediated immune response และ Humoral immune response นั้น ไม่อาจจะแยกจากกันโดยเด็ดขาด ทั้งสองระบบอาจเกี่ยวข้องกันบ้าง แต่อย่างน้อยเพียงใดยังไม่ทราบได้ในขณะนี้

### The Immunoglobulins

Serum proteins อาจแยกออกได้เป็น ๔ fractions ใหญ่ ๆ ด้วยกระแสไฟฟ้า (Electrophoresis) ดังแสดงให้เห็นในรูปที่ ๒ คือได้ fraction ของ serum albumin,  $\alpha$  globulin  $\beta$  globulin และ  $\gamma$  globulin ถ้าเป็น Immune serum (serum ที่ได้จากสัตว์ซึ่งได้รับ antigen) จะมีปริมาณของ globulin สูงกว่า normal serum หลายเท่า (รูปที่ ๒) จากผลของการวิเคราะห์ด้วยวิธีดังกล่าว รวมทั้งผลที่ได้จากการศึกษาคุณสมบัติทางเคมี ของ purified Immunoglobulin, Tiselius และ Kabat (4) สรุปได้ว่า Immunoglobulins เป็น serum proteins ซึ่งมีอยู่ใน  $\gamma$  globulin fraction เป็นส่วน ใหญ่

Immunoglobulins (Ig) สร้างโดย plasma cell เป็น glycoprotein ที่ประกอบไปด้วย polypeptides ๒ แบบคือ heavy chains (H) และ light chains (L) และมี carbohydrate เกาะอยู่บน polypeptides ด้วย ปริมาณของ carbohydrate ใน Immunoglobulins แต่ละชนิดไม่เท่ากันดังที่ได้แสดงไว้ในตารางที่ ๑

### Electrophoretic Analysis of Serum Protein



Modified from Tiselius and Kabat (4)

ตารางที่ ๑

Classification and Characteristics of Human Immunoglobulins

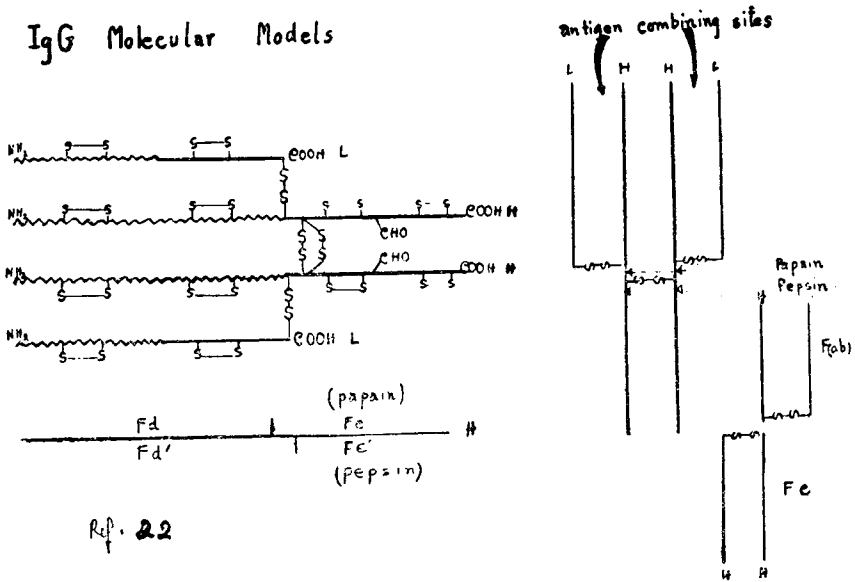
Classes	Synonyms	Sed. Constant (Svedberg unit)	M.W.	Normal Conc. (mg. %)	% of Total Immuno-glob.	% of CHO	H Chains	L Chains
$\gamma$ G (IgG)	$7S\gamma, \gamma_2,$ $6.6S\gamma, \gamma_{SS}$	6.6S	150,000	800-1500	70-80	2.8	$\gamma$	K, $\lambda$
$\gamma$ M (IgM)	$\beta_2M, \gamma_1M,$ 19S $\gamma,$ Macro-glob.	18-19S	900,000	50-200	5-10	12.2	$\mu$	K, $\lambda$
$\gamma$ A (IgA)	$\gamma_1A,$ $\beta_2A$	7S, 9S, 11S 13S, 16-20S	170,000 (7S) 385,000 (11S)	140-400	10	10.5	$\alpha$	K, $\lambda$
$\gamma$ D (IgD)	$\gamma_1^J$	7S	160,000	0.3-40	1-3	?	$\delta$	K, $\lambda$
$\gamma$ E (IgE)	IgND	8.2S	200,000	10-140 nanograms/ 100 ml.	<1	10.7	E	K, $\lambda$

หน้าที่ของ carbohydrate บน Ig ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ทราบว่า carbohydrate ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการจับ antigen เลย เพราะ carbohydrate ไม่ได้อยู่ตรงส่วนที่ antibody จับกับ antigen แต่ carbohydrate อยู่ตรง Fc fragment ของ Immuno globulin molecule ส่วน Antibody binding

sites อยู่ตรง F (ab) ดังที่ได้แสดงไว้ในรูปที่ ๓ Human Immunoglobulins แบ่งออกเป็น ๕ ชนิด (๕ classes) แล้วแต่ชนิดของ H chain ที่เป็นส่วนประกอบ ดังแสดงไว้ในตารางที่ ๑ และโครงสร้างของ immunoglobulins แสดงไว้ในรูปที่ ๓, ๔, ๕ และ ๖

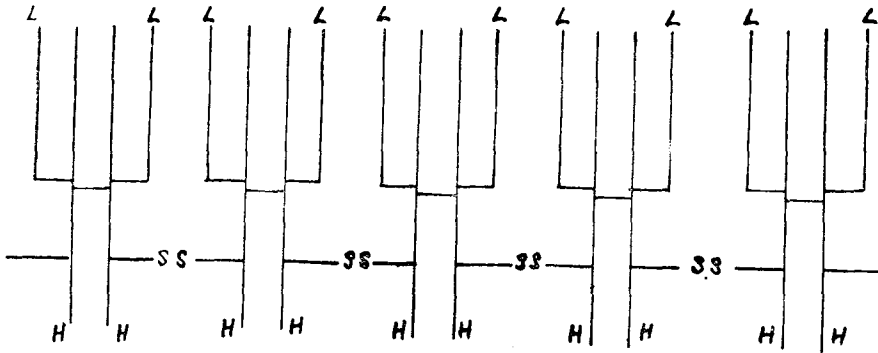
รูปที่ ๓

IgG Molecular Models



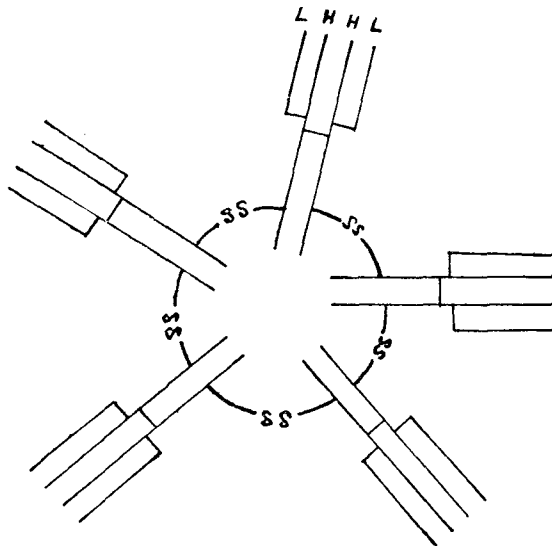
Ref. 22

IgM Molecular Models Ref. (12, 20, 21)



4(a)

4(b) Pentamer Form of 19 S



4(c) 8 S subunit

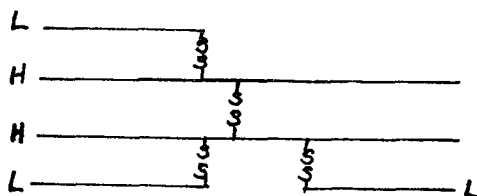
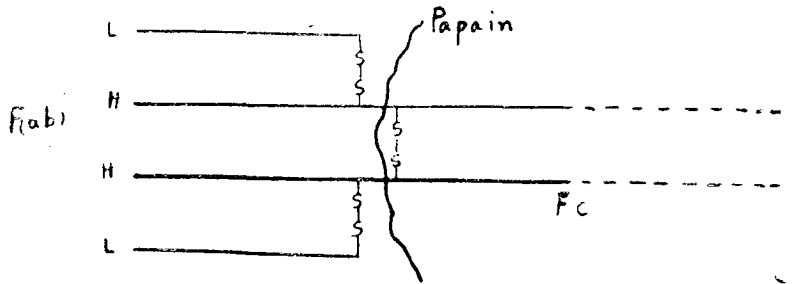




Figure 4

IgE Molecular Model



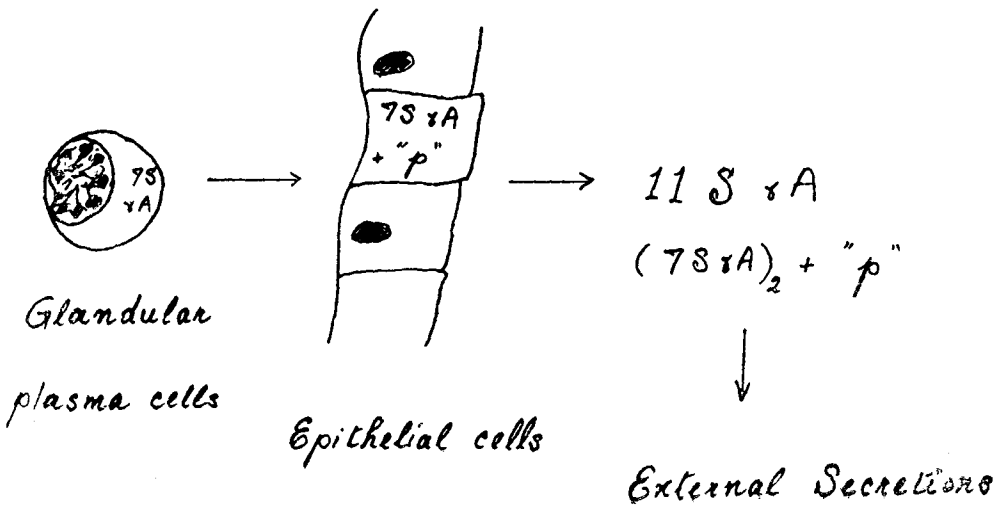
Fc of IgG = 50,000

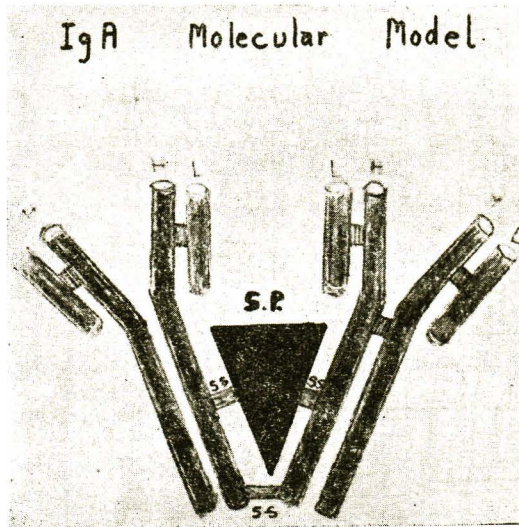
Fc of IgE = 98,000

Figure 5

Schematic Representation of a postulated

Mechanism for the Formation of Secretory IgA <sup>(16)</sup>





รูปที่ ๓

Ig G หรือ Ig G บางครั้งเรียกว่า 7S—γ globulin เนื่องจากมี sedimentation coefficient ราว ๆ ๖.๖ Svedberg units เป็น Immunoglobulin ที่มีมากที่สุดใน normal serum คือประมาณ ๗๐—๘๐% ของ Immunoglobulins ทั้งหมดใน serum มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ ๑๕๐,๐๐๐ และมี Carbohydrate ประมาณ ๒.๘% molecule ของ 7S—γ globulin ประกอบไปด้วย polypeptides ๔ เส้น ๒ เส้นเป็น light chain (L chain) ซึ่งเป็นได้ทั้งแบบ K หรือ λ และ ๒ เส้นเป็น heavy chain (H chain) ซึ่ง

เป็นแบบ γ ทั้ง ๔ เส้นจับกันด้วย —S—S— (disulfide bond)

Ig G แบ่งออกได้เป็น ๔ subclasses คือ Ig G<sub>1</sub>, Ig G<sub>2</sub>, Ig G<sub>3</sub>, และ Ig G<sub>4</sub><sup>(5)</sup> ทั้ง ๔ subclasses ต่างกันที่ Antigenic determinants ของ H chain Enzyme papain สามารถย่อย Ig G molecule ให้แตกออกได้เป็น ๓ ส่วน (๓ fragments) คือ F(ab) fragment [F(ab) ย่อมาจาก Antigen binding fragment] ๒ ส่วน และ Fc fragment (Fc ย่อมาจาก Crystalizable fragment) ๑ ส่วน ดังแสดงในรูปที่ ๓, แต่ละ

F (ab) มี Sedimentation coefficient ราว ๓.๕ S และประกอบไปด้วย ๑ L chain ต่อกับส่วนของ H chain ซึ่งเรียกว่า Fd fragment (ราว ๆ ครึ่ง H chain ทาง amino terminal ดังรูปที่ ๓), ส่วน Fc นั้นมี Sedimentation coefficient ราว ๓.๕ S เช่นกัน แต่ส่วนนี้ประกอบไปด้วยส่วนของ H chain ทาง carboxylic terminal ๒ อันต่อกัน (ดังในรูปที่ ๓) แต่ละ F (ab) อยู่ในลักษณะ univalent fragment คือมี ๑ combining site และยังคงสามารถจับกับ antigen ได้, แต่ไม่เกิดตะกอน (agglutination หรือ precipitation)

ถ้าย่อย IgG ด้วย Enzyme pepsin จะได้ F (ab) 2 fragment ติดกันอยู่ด้วย — S — S — bond มักจะเรียกว่า (F ab')<sup>2</sup> (ดังแสดงในรูปที่ ๓) ส่วน Fc นั้นจะถูกย่อยออกเป็น fragment ย่อย ๆ เรียกว่า Fc', (F ab')<sup>2</sup> ประกอบไปด้วย ๒ L chain, และ ๒ Fd' (Fd = ส่วนของ H chain ทาง amino terminal) แต่ละ (F ab')<sup>2</sup> มีสอง combining sites

**Biological activity ของ Immunoglobulins** แบ่งออกได้เป็น ๒ พวก คือ

๑. **Antibody activity** คือความสามารถของ Immunoglobulins ที่จะไปรวมกับ antigenic determinant ของ antigen สำหรับ Ig G มี Antibody — combining sites ๒ แห่ง ซึ่งอยู่ระหว่าง L และ H chain ทาง amino Terminal ของ F (ab) fragment (ดังแสดงในรูปที่ ๓) ดังนั้น Ig G หนึ่ง molecule สามารถจับ antigen ได้ ๒ molecules จากการทดลองของ Metzger, Singer, Edelmans, Kabat และ Roholt และ Immunologist อื่นๆ (6,7,8) พบว่า H chain เดี่ยว ๆ สามารถรวมกับ antigen ได้, แต่จะรวมได้ดีขึ้นเมื่อ H เกาะอยู่กับ L chain, ส่วน L chain เดี่ยว ๆ รวมกับ antigen ได้น้อยมาก

๒. **Biological activity** ที่ขึ้นอยู่กับ Fc fragment ของ Antibody molecule โดยทั่วไปไม่เฉพาะ Ig G ได้แก่

- ก) ทำปฏิกิริยากับ Rheumatoid factor
- ข) Fix complement
- ค) การผ่าน Placental membrane
- ง) การ Determine catabolic rate of the Ig molecules (ควบคุมการแยกสลายของ Ig)

จ) การ Sensitize tissue ซึ่งอาจนำไปสู่การ release ของ pharmacological mediators ใน anaphylaxis ในคน Ig E เท่านั้น ที่มี activity นี้

γ M หรือ Ig M หรือมักจะเรียกกันว่า Macroglobulin โดยทั่วไปแล้ว Ig M เป็น Immunoglobulin ที่ร่างกายสร้างขึ้นมาระยะแรก หลังจากที่ได้รับ antigen, Ig M จะปรากฏอยู่ระยะหนึ่งเท่านั้น แล้วต่อมาจะถูกแทนที่ด้วย Ig G

Ig M เป็น Immunoglobulin ที่มีขนาดใหญ่ (Sedimentation coefficient = 19S) และ Molecular weight = ๙๐๐,๐๐๐ ปริมาณของ Ig M ใน serum มีน้อยมากเมื่อเทียบกับปริมาณของ Ig G คือ Ig M มีประมาณ ๕ - ๑๐% ของ Immunoglobulins ทั้งหมด (ดังแสดงในตารางที่ ๑ Ig M ประกอบไปด้วย ๕ subunits (ดังแสดงในรูปที่ ๓ a, b) ซึ่งแต่ละ unit มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ ๑๘๐,๐๐๐ ทั้ง ๕ subunits ต่อกันด้วย —S— S bonds Miller และ Metzger<sup>(9,10)</sup> และ Putman et al<sup>(11)</sup> ได้ทำการทดลองเกี่ยวกับส่วนประกอบของ subunits ของ Ig M และได้สรุปไว้ว่า แต่ละ subunit ของ Ig M ประกอบไปด้วย ๒ L chains (K หรือ λ type) และ ๒ H chains

(แบบ μ type) ต่อมาในปี ค.ศ. ๑๙๖๔ T. Suzuki<sup>(12)</sup> พบว่า subunit ของ Ig M มีน้ำหนักโมเลกุล ราว ๆ ๒๐๐,๐๐๐ และ sedimentation coefficient เท่ากับ 8S (แทนที่จะเป็น 7 S ตามที่ผู้รายงานมาแล้ว) จากผลงานของการวิเคราะห์ที่ส่วนประกอบของ subunit Suzuki พบว่าแต่ละ subunit ประกอบไปด้วย ๒ H chains และ ๓ L chains (ดังแสดงในรูป ๔c) L chain อันที่ ๓ จะต่ออยู่ตรงไหนยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากผลการทดลองของ Suzuki ทำให้เขาเสนอแนะว่า L chain อันที่ ๓ ต่อกับ H chain (ดังแสดงในรูป ๔c)

Ig M ถึงแม้ว่าจะประกอบไปด้วย ๕ subunits ซึ่งถ้าจะดูตาม model แล้วควรมี ๑๐ Binding sites แต่ละ Binding site อยู่ตรงบริเวณ H & L chain ทาง amino terminal ดังแสดงในรูป Ig G model แต่ผลการทดลองพบว่า หนึ่ง Ig M molecule มี ๕ Binding sites เท่านั้นเอง แต่ละ subunits มี ๑ Binding site เท่านั้น เหตุใด Ig M มี ๕ Binding sites แทนที่จะเป็น ๑๐ Binding site ก็ไม่มีใครทราบ

ถ้า reduce Ig M ด้วย ๐.๑ M 2-Mercaptoethanol จะทำให้ Ig M แตกเป็น ๕ subunit subunit เหล่านี้จะไม่สามารถ

Agglutinate antigen ได้ แต่ยังคงสามารถจับ antigen ได้ (เป็นแบบ Monovalent antibody)

Ig M เป็น Immunoglobulin ที่จับกับ antigen ได้แน่นกว่า Ig G (higher affinity) สามารถ Fix complement ได้ ไม่ผ่าน placenta ไม่ sensitise skin

**Ig A หรือ Ig A** เป็น Immunoglobulin ที่แบ่งออกได้เป็นสองประเภท คือ serum Ig A และ asecretory Ig A

a) Serum Ig A มีปริมาณน้อยใน serum คือราว ๆ ๑๐ % ของ Ig ทั้งหมดใน serum Serum Ig A มี Sedimentation coefficient เท่ากับ 7S, molecule ประกอบด้วย ๒ L chain (K หรือ  $\lambda$ ) และ ๒ H chains ( $\alpha$ )

b) Secretory Ig A เป็น Ig A ที่พบใน secretion เช่น นมูก นาลาย small intestinal secretion, colostrum, urine และ secretion ของกระเพาะอาหาร Ig A เป็น Ig ที่มีมากที่สุดในการ secretion ราว ๆ ๖๐ - ๑๐๐ % ของ Ig ทั้งหมดในการ secretion, Secretory Ig A เป็น Ig ที่ประกอบด้วย 7S Ig A ตั้งแต่ ๒ molecules ขึ้นไปเชื่อมติดต่อกันด้วย nonimmunoglobulin glycoprotein molecule เรียกกัันว่า Secretory

piece (S.P.) หรือ transport piece (transport piece) S.P. ต่อกับ 7S Ig A ตรงไหนแน่นนั้น ยังไม่มีใครทราบ แต่มีผู้เสนอแนะว่าควรจะต่อตรง H chain ( $\alpha$  chain) ตั้งในรูปที่ ๕ หนึ่งเพราะ S.P. มี specificity ต่อ Ig A ไม่ใช่ Ig G หรือ Ig M (3 classes ต่างกันตรง H chain) สำหรับ salivary Ig A มี sedimentation coefficient เท่ากับ ๑๑ S, molecular weight เท่ากับ ๓๙๐,๐๐๐ molecule ประกอบด้วย ๒ Ig A (7S, น้ำหนักโมเลกุล = ๑๗๐,๐๐๐) ต่อกันด้วย ๑ molecule ของ S.P. (S.P. มีน้ำหนักโมเลกุล = ๕๐,๐๐๐) ส่วน IgA ของ human colostrum นั้นประกอบด้วย ๓ โมเลกุลของ Ig A (7S) ต่อกันด้วย ๑ molecule ของ S.P. หน้าที่ S.P. ยังไม่มีใครทราบ แต่มีผู้เสนอแนะว่า S.P. คงจะมีความสำคัญเกี่ยวกับการผ่าน epithelial lining ของ Secretory Ig A มีผู้พยายามศึกษาว่า 7S (monomer) ของ Secretory Ig A มาจาก Serum Ig A แล้วมารวมกับ S.P. หรือเป็น Ig ที่สร้างขึ้นมาจากพวกหนึ่งโดยไม่เกี่ยวข้องกับ Serum IgA ผลการทดลองพบว่า Secretory IgA สร้างขึ้นโดย Plasma cells ซึ่งพบอยู่เป็นจำนวนมากในเฉพาะที่โดยอยู่ภายใต้ mucous membrane ของระบบหายใจ และ

ระบบทางเดินอาหาร แล้ว 7S Ig A ที่สร้าง  
ขึ้นจะรวมกับ S.P. ซึ่งสร้างใน epithelial  
cells แล้วผ่าน mucous membrane ออกมา  
ใน secretion (รูปที่ ๖)

จากการตรวจโดยวิธี Gel diffusion พบว่า  
serum Ig A มี antigenicity เหมือน (iden-  
tical) กับ 7S monomer ของ Secretory  
Ig A สำหรับ Biological Activity ของ  
Ig A นั้น serum Ig A ไม่ fix comple-  
ment แต่ Secretory Ig A fix complement  
ได้ (15) Ig A ไม่ผ่าน placenta สำหรับ  
ทางด้าน immunity ไม่มีผู้ใดพบความ  
สัมพันธ์ (correlation) ระหว่าง serum  
Ig A และความต้านทานโรค (immunity)  
เลย (16) นี้ก็แสดงว่า Ig A ใน serum  
ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการต้านทานโรคเลย  
แต่มีผู้พบว่า secretory Ig A มีบทบาทสำคัญ  
เกี่ยวกับการป้องกัน infection ในบริเวณ  
mucous membrane นอกจากนั้นความ  
ต้านทานของโรคบางชนิดมีความสัมพันธ์กับ  
ปริมาณของ Secretory Ig A ไม่ใช่ Serum  
Ig A (16)

Secretory IgA อาจจะมีบทบาทเกี่ยวกับ  
กับ Allergic reaction ในระบบหายใจและ  
ทางเดินอาหาร (แบบ local reaction)  
เพราะมีผู้พบว่า คนที่แพ้ Secretory IgA

ซึ่ง specific ต่อ ragweed และ protein ของ  
นม (16) แต่ยังไม่ direct evidence

Ig D หรือ Ig D เป็น Ig ที่มีอยู่น้อย  
ใน serum ขนาดของ molecule ก็เท่ากับ  
Ig G (7S) ความรู้เกี่ยวกับ Ig ตัวนี้น้อย  
มาก ทราบแต่ว่าเป็น Ig ที่ประกอบไปด้วย  
2 H chain (8 type) และ 2 L chain (K  
หรือ A type) ประมาณ ๘๗ % ของ Ig D  
มี L chain เป็น X ซึ่งต่างไปจาก Ig class  
อื่น ๆ ที่ส่วนมาก L chain เป็น K (12) Ig D  
เป็น Immunoglobulin ที่ยังไม่พบ Antibody  
activity หรือ Biological activity ที่จะเป็น  
ประโยชน์ทางการแพทย์เลย

Ig E หรือ Ig E เป็น Ig ที่ทำให้เกิด  
การแพ้ในคน (Allergic reaction) มักจะ  
เรียก Ig E กันว่า Reaginic antibodies (17)  
Ig E สร้างโดย plasma cells ซึ่งอยู่ตาม  
respiratory และ Gastrointestinal tract  
เป็น Immunoglobulin ที่มีอยู่น้อยมากใน  
serum คือราว ๆ ๐.๑ - ๑.๔ Nanogram/ml.  
เป็น Ig (Immunoglobulin) ที่มีอายุสั้นคือ  
half-life ราว ๆ ๒ วัน เมื่อเทียบกับ  
Ig G ซึ่งมี half-life ราว ๆ ๒๔ วัน (18)  
Ig E นั้นเป็น Ig ที่มีขนาดใหญ่กว่า Ig G  
คือมีน้ำหนักโมเลกุล ราว ๆ ๒๐๐,๐๐๐

และมี Sedimentation Coefficient ราว ๆ ๘.๒๕ โมเลกุลประกอบไปด้วย ๒ H chain (E type) และ ๒ L chain (K หรือ  $\lambda$  type) Stanworth<sup>(19)</sup> ได้ศึกษาถึงโครงสร้างของ Ig E และพบว่าน้ำหนักโมเลกุลของ Fc ของ Ig E หนักกว่า ๆ ๙๘,๐๐๐ Ig E มี Fc ที่ยาวกว่า Fc ของ Ig G (ดังแสดงในรูปที่ ๗, ส่วนของ Fc ที่เขียนเป็นจุด ๆ คือส่วนที่ยาวกว่า Fc ของ Ig G)

Fc ของ Ig E เป็นส่วนของโมเลกุลที่เกาะติดกับ cell หรือเนื้อเยื่อของร่างกาย (มี affinity ต่อ cell) ความสามารถในการเกาะติด cell ของ Fc จะถูกทำลายเมื่อ Ig E ได้รับความร้อนถึง ๕๖°C เป็นเวลา ๔ ชั่วโมง ส่วน F(ab)<sub>2</sub> เป็นส่วนที่จับ antigen molecule (ตรง antigenic determinant) ปฏิกริยาการแพ้เกิดขึ้นเมื่อ specific antigen ไปจับกับ Ig E ซึ่งเกาะอยู่บน mast cell และ Leucocytes อื่น ๆ ปฏิกริยาระหว่าง antigen และ Ig E โมเลกุลจะไปกระตุ้นให้ mast cell และ leucocytes อื่น ๆ นั้น ปล่อยสารพวก Histamine, Serotonin, Bradykinin และ Slow-Reacting Substance-Anaphylaxis (SRS-A) ซึ่งสารเหล่านี้ล้วนแต่เป็นสาร vasoactive และทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ของ anaphylaxis

## COMPLEMENT AND ITS SIGNIFICANCE<sup>(23)</sup>

มี Protein component อันหนึ่งใน serum ซึ่งไม่ใช่ Immunoglobulin แต่มีความสำคัญในเรื่องของ Immune response มากทั้งในด้านของ Defense mechanism และผลในการ Destroy tissue of cell, component อันนี้ได้อธิบายว่า Complement (C) Complement จะมีอยู่ใน serum ของคน และสัตว์แม้ในภาวะปกติ ในปัจจุบันเราทราบว่า Complement component ในคนมี 9 components ด้วยกัน และได้ชื่อตามตัวเลขตั้งแต่ C<sub>1</sub>—C<sub>9</sub> ดังในตารางที่ ๒ แต่ละ component จะมีคุณสมบัติแตกต่างกันชัดเจน ดังได้แสดงไว้ในตารางที่ ๒ บางครั้งอาจมีการใช้คุณสมบัติในด้านเกี่ยวกับ Electrophoretic mobility มาใช้เรียกชื่อ C component ต่าง ๆ ได้เหมือนกัน ซึ่งท่านจะเห็นได้บ่อย ๆ ในวารสารทางวิชาการต่าง ๆ ตัวอย่างเช่นใช้เรียก C<sub>3</sub> ว่า  $\beta$  1c หรือ C<sub>4</sub> ว่า  $\beta$  I E เป็นต้น

ในด้านความสำคัญของ Complement นั้นจะแสดงไว้ในรูปที่ ๘ ใน diagramme อันนี้ action ของ Complement แสดงโดย red blood cell เป็น antigen และ antibody

ตารางที่ ๒ Properties of Human Complement Components (Ref. 25)

Properties	C1q	C1r	C1s	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
Serum conc. (mg./ml.)	100-200	-	22	20-40	1200	430	75	-	-	< 01	< 10
Approx. Mol. Wt.	400,000	-	79,000	117,000	185,000	240,000	-	-	-	150,000	79,000
Sedimentation Rate	11.1 S	7 S	4 S	5.5 S	9.5 S	10 S	8.7 S	5-6 S	5-6 S	8 S	4.5 S
Electroph. mobility	$\gamma_2$	$\beta$	$\alpha_2$	$\beta_2$	$\beta_1C$	$\beta_1E$	$\beta_1F$	$\beta_2$	$\beta_2$	$\gamma_1$	$\alpha$
Carbohydrate conc. (%)	15	-	-	-	2.7	14	19	-	-	-	-
Reactive SH	-	-	-	2(?)	1-2	-	-	-	-	-	-
Thermolability (56°C, 30 min.)	+	-	+	+	0	0	+	0	-	-	-
Inactivated by	DEP	p-CMB	N <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>2</sub> , NEM	KCNS				

DEP = Di-isopropyl phosphofluoridate      N<sub>2</sub>H<sub>2</sub> = Hydrazine

p-CMB = P - Chloromercuribenzoate      NEM = N-ethylmaleimide



ก็คือ antibody ต่อ red blood cell นั้นเป็นตัวอย่าง

ในปฏิกิริยา antigen และ antibody คู่เมื่อเกิดขึ้น และมี Complement เข้าไปเกี่ยวข้อง จะเกิดการ activate ของ Complement component ต่าง ๆ ตามลำดับที่แสดงไว้ในรูป ๘ และผลของการ activate ของ complement ผลสุดท้ายของมันจะเกิด damage ของ cell ทำให้เกิดการแตกทำลาย (lysis) การ damage อันนี้จะเป็นที่ cell membrane และมีการรั่วของสารละลายภายในออกมา

ในระหว่างปฏิกิริยาที่มีการ activate complement นี้เราจะได้สารหลายอย่าง ซึ่งมีความสำคัญทางชีวภาพต่าง ๆ แตกต่างกันไป สารเหล่านี้ได้แก่

๑. Anaphylatoxin ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดปฏิกิริยา Anaphylaxis ซึ่งปฏิกิริยา Anaphylaxis ที่เกิดขึ้นโดยมี action ของ Complement เข้าไปเกี่ยวข้องนี้เรียกว่า Aggregate Anaphylaxis ซึ่งผิดกับ Classical Anaphylaxis ที่เกี่ยวข้องกับ Ig E ซึ่งไม่ต้องการ Complement

๒. Chemotactic substances ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิด cell infiltration มี

บทบาทสำคัญมากในการเกิด vasculitis ใน Arthus reaction

๓. สารที่ทำให้เกิดการเกาะของ antigen-antibody complex กับ tissue หรือสารอื่น (Immune Adherence) ทำให้ Phagocyte สามารถกิน antigen ได้ง่ายขึ้น ในขณะที่เดียวกัน Complement เองทำให้ปฏิกิริยา Opsonization หรือ Phagocytosis ขึ้นด้วย

โดยสรุปแล้วจะเห็นว่า Complement มีประโยชน์ใน Defense mechanism ของร่างกายโดยช่วยปฏิกิริยา Phagocytosis และ lysis ของ bacteria กับมี cell infiltration แต่ขณะเดียวกันก็จะก่อให้เกิดผลเสียโดยอาจทำลาย tissue ที่เราไม่ต้องการให้เกิดการทำลายใน Autoimmunity or Allograft rejection หรือในปฏิกิริยา Arthus ได้

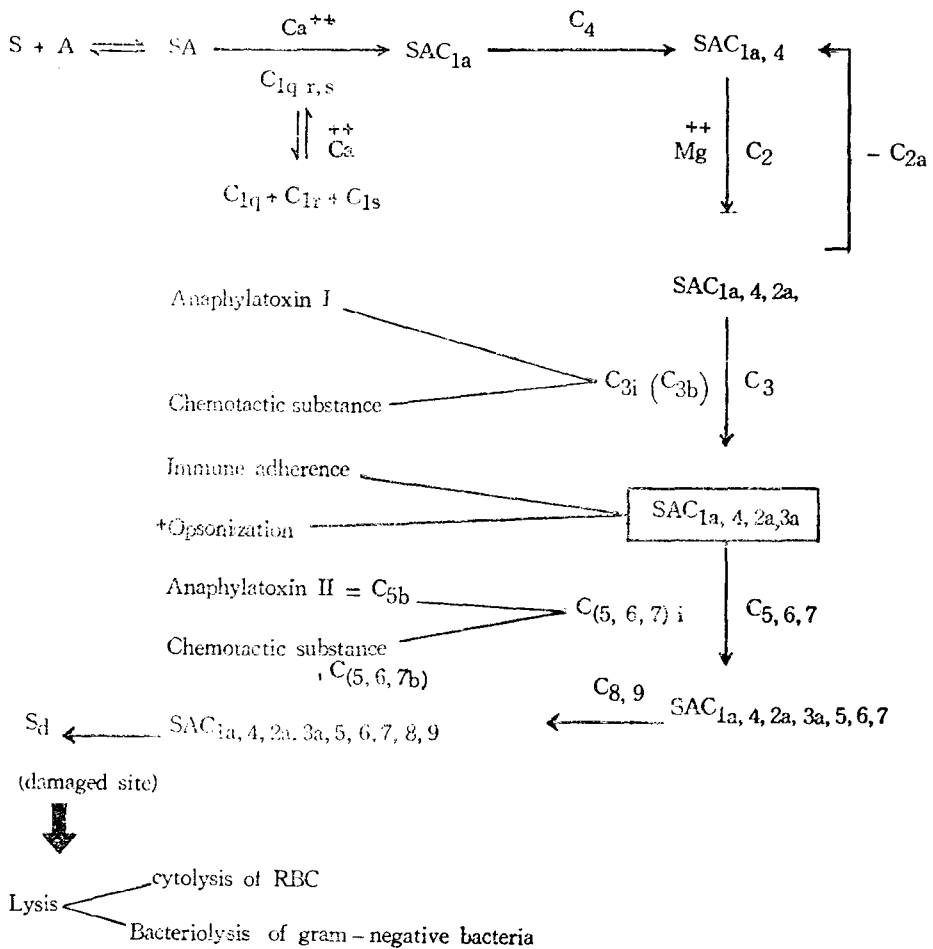
## HUMAN ANTIBODY IN HOST DEFENSE

เป็นผลดีของ Ab ที่สร้างขึ้นเพื่อต่อต้าน infection เราทราบแล้วว่าตัว bacteria, virus, fungus หรือ parasite ประกอบขึ้นด้วย antigen ต่าง ๆ หลายชนิด เมื่อเข้าสู่ร่างกายของเราเวลาที่ infection ก็ย่อมกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง specific Ab ขึ้นไม่มากนักย่อย Ab นั้นอาจเป็น Ig G, Ig M, Ig A หรือ

รูปที่ ๘

Sequence of reactions of complement components in immune cytotoxicity

S = Antigenic site  
 A = Antibody  
 C = Complement component



+ Opsonization หรือ Phagocytosis

เป็นปฏิกิริยาที่พวก Phagocytes อันได้แก่พวก Macrophage และพวก Polymorphonuclear leukocytes หรือ cells อื่นๆ ที่สามารถกินพวก particles ต่างๆ เข้าไป ถ้าเป็นพวก Microorganism ก็จะมีการ Digest หรือ Intracellular killing ผลสุดท้ายก็กำจัดออกไปเสีย (disposition)

Ig E ก็ได้ และ Ab นั้นย่อมมีความสำคัญใน  
ด้าน body defense หรือที่เรียกว่า “AC-  
QUIRED IMMUNITY” มากหรือน้อยก็  
แล้วแต่ชนิดของ infection และชนิดของ Ab  
ที่สร้างขึ้นเป็นสำคัญ ซึ่งต่อไปก็จะขอยก  
ตัวอย่างบางอันของ Ab ที่มีประโยชน์ในการ  
กำจัดโรค และป้องกันโรคดังต่อไปนี้

๑. Antitoxin สำหรับ neutralize  
circulating toxin ที่สร้างขึ้นโดยพวก toxo-  
genic bacteria เช่นในโรค diphtheria,  
tetanus, gas gangrene และ botulism  
เป็นต้น

๒. Agglutination และ Opsoniza-  
tion สำหรับพวก Bacterial infection โดย  
เฉพาะอย่างยิ่งพวก Extracellular parasite,  
เราก็ม Ab ซึ่งสามารถทำให้ bacteria เหล่า  
นั้นมาจับกลุ่ม หรือ agglutinate กันได้ ทำ  
ให้ง่ายต่อการถูกพวก Phagocyte จับกิน หรือ  
Ab นั้นอาจทำให้ผลของการมีเกราะคุ้มกันตัว  
bacteria เช่น capsule เสียไป ทำให้มัน  
สามารถถูกจับกิน และทำลายได้โดยง่าย ซึ่ง  
เราเรียกว่า Opsonization

๓. Bacteriolysis พวก gram-nega-  
tive bacteria เนื่องจากมัน susceptible ต่อ  
action ของ Complement (24) ดังนั้นจึง

สามารถถูกทำให้เกิดการแตกสลายของ cell  
หรือ bacteriolysis ได้โดย action ของ spe-  
cific Ab ร่วมกับ complement ดังวิธีการที่  
กล่าวข้างต้น

๔. Neutralization of virus infec-  
tivity and other action ในกรณีของ  
virus infection, Specific Ab ที่สร้างขึ้นจะ  
ไปทำอันตรายต่อตัวไวรัสต่อเมื่อตัว virus อยู่  
นอก host cell เท่านั้น โดยอาจทำให้  
เกิด Neutralization of infectivity ของ  
virus ทำให้มันไม่สามารถ Infect cells  
อื่น ๆ ต่อไป เป็นการจำกัดขอบเขตของ in-  
fection ของ virus ไม่ให้แผ่กระจายออกไป  
อีกทั้งยังเป็นการป้องกัน Re-infection ของ  
virus โดยเฉพาะอย่างยิ่งพวก Secretory  
Ig A ที่อยู่ตามลำไส้ และทางลมหายใจ ตรง  
ทางเข้าของ virus บางชนิด (25)

นอกจากนั้น Ab ต่อ virus อาจทำให้  
virus มาเกาะกันเป็นกลุ่มใหญ่ ทำให้ง่าย  
ต่อการถูก Phagocytic cell จับกินและทำลาย  
มากขึ้น (agglutinating Ab)

นอกจากที่กล่าวมาแล้วนั้น Ab ยังอาจมี  
บทบาทย่อย ๆ อย่างอื่น ดังจะกล่าวต่อไปคือ

๑. Infection โดยพยาธิบางอย่าง อาจ  
ทำให้ร่างกายสร้าง Ab ชนิด Ig E หรือ

reagin ขน ซึ่งสามารถไป fix กับ tissue และอาจเกิด Anaphylaxis ขนได้ ทำให้ลำไส้ มีการบีบตัวมากขึ้น เป็นการขับไล่ parasite ที่ฝังตัวอยู่ก่อนแล้ว หรือตัวที่จะมาฝังตัวอยู่ใหม่ให้หลุดออกไปได้ (25)

๒. พวก Fungus infection บางชนิด Ab ที่สร้างขนพบว่า สามารถทำให้ fungus อยู่กับที่ไม่ให้ invade ลึกลงไปในเนื้อเยื่อ มากขน (25)

Interferon ถึงเราไม่จัดเป็น Ab แต่ก็น่าสนใจ จึงขอล่าวสั้น ๆ ว่า interferon เป็นเพียง protein ชนิดหนึ่งซึ่งมี M.W. เล็ก ประมาณ ๒๖,๐๐๐—๓๐,๐๐๐ สร้างขึ้นโดย cell ที่ถูก infect ด้วย virus หรือโดยถูกกับสารบางอย่างก็ได้ มีฤทธิ์ระงับการแบ่งตัวของ virus ต่อไป จึงเชื่อว่าเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เราหายจาก primary viral infection (32)

อย่างไรก็ตาม ในบางกรณีของ bacterial infection โดยเฉพาะอย่างยิ่ง intracellular parasite และพวก viral, fungal & parasitic infection ภาวะภูมิคุ้มกันที่นำโดย sensitized cells ซึ่ง active อาจเป็นตัวการใหญ่ที่ป้องกัน กำจัดโรคเหล่านั้น จะได้กล่าวต่อไป

## ROLE OF ANTIBODY IN HYPER-SENSITIVITY (25, 27)

การที่มี antibody เกิดขึ้น ใช่ว่าจะมี increased resistance ต่อ antigen ชนิดนั้นเสมอไปแต่เพียงอย่างเดียวก็หาไม่ บางครั้ง Ab ที่เกิดขึ้นกลับทำให้เรามี increased susceptibility ต่อ antigen ชนิดนั้นด้วยซ้ำ ซึ่งเราเรียกปฏิกิริยาโต้ตอบบนอกรีดนอกรอยนั้นว่า Allergy (ซึ่งแปลว่ามี altered reaction) หรืออาจเรียกว่า Hypersensitivity (หมายความว่า sensitive ต่อ antigen นนมากขน)

Hypersensitivity หรือ Allergy อาจแบ่งออกเป็น ๒ พวกใหญ่ ๆ ดังตารางที่ ๓

### IMMEDIATE HYPERSENSITIVITY

ซึ่งจะเกิดอาการภายหลังถูกกับ antigen ตัวเดียวกันครั้งที่ ๒ ภายในเวลาอันรวดเร็ว (๕ นาทีถึง ๑ หรือ ๒ ชั่วโมง) และตัวการสำคัญที่ทำให้เกิด Hypersensitivity คือ Specific humoral antibody

### DELAYED HYPERSENSITIVITY

จะเกิดอาการภายหลังการพบกับ antigen อันเดิมซ้ำ นานหน่อย (๒๔—๔๘ ชั่วโมง) และตัวการสำคัญที่เกี่ยวข้องคือ sensitized cell

ตารางที่ ๓

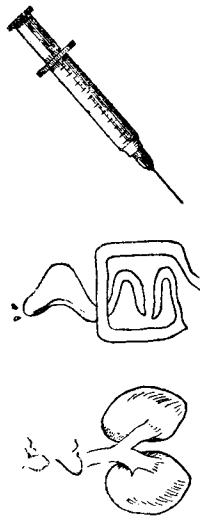
**CLASSIFICATION OF HYPERSENSITIVITY**

IMMEDIATE - TYPE	DELAYED - TYPE
Systemic Anaphylaxis Cutaneous anaphylaxis Arthus reaction Serum sickness syndrome	Due to microbial antigens Due to purified proteins Due to simple chemicals (allergic contact dermatitis)
←———— Allergy to drugs —————→ ←———— Allergy to self - antigens (autoallergy) —————→	

**IMMEDIATE HYPERSENSITIVITY** อาจแบ่งออกได้เป็น ๒ ชนิด ใหญ่ คือ Anaphylaxis กับ Arthus reaction

**ANAPHYLAXIS** (รูปที่ ๙) เป็น ภาวะการแพ้ที่การปล่อยสารพวก vasoactive amine ต่าง ๆ ซึ่งไปทำให้เกิดอาการ ต่าง ๆ ขึ้นตาม action ของมัน antigen อาจเป็นอะไรก็ได้ เช่น เกษตรดอกไม้, foreign serum proteins เช่น horse anti-tetanus toxin, horse antidiphtherial toxin, ยาต่าง ๆ เช่น penicillin, A.C.T.H. และแม้กระทั่งอาหารบางอย่าง ทางเข้าอาจ เป็นเยอบุของดวงตา, จมูก, ทางเดินหายใจ

และทางเดินอาหาร หรืออาจโดยการฉีดเข้า ไป หรือโดยถูกแมลงบางอย่างต่อย antigen จะไปกระตุ้น ให้ร่างกายสร้าง Ab ขึ้น ซึ่ง พวกนี้ Ab ที่สร้างส่วนใหญ่เป็น tissue fixing Ab หรือบางคนเรียกว่า reagin ซึ่ง สมัยนี้เราพบแล้วว่าในคนเป็น Ig E, Ig E นี้ จะไป fix อยู่กับพวก mast cell, basophils, platelet และ mesenchymal cell บางชนิด พอได้รับ antigen นั้นเข้าไปอีกหน (ภายในเวลา ๕ - ๑๐ นาที) ก็จะไปรวมตัวกับ specific Ig E บน mast cell ทำให้ mast cell ปล่อยสารพวกหนึ่งออกมา ซึ่งเราเรียกรวม ๆ ว่า Pharmacologically active mediators.



1. Portal of entry of antigen  
(pollens, drugs, serum proteins, etc.)

mucosal surfaces..... eye, nose, resp. tract, G.I. tract, parenterally

2. Antibody..... tissue-fixed reagin (Ig E)

3. Ig E fix to..... Mast cells, platelets, etc

4. Re - Exposure to the same antigen  
Ag →

5. Production of mediators

Histamine

SRS - A

? KININS

- 1. Vasodilatation
- 2. Vascular permeability
- 3. Contraction of smooth mm.
- 4. Accumulation of eosinophils

Contraction of smooth mm.

- 1. Vasodilatation
- 2. Vascular permeability
- 3. Contraction of smooth mm.
- 4. Marked fall in B.P.

7. Clinical effects

EYE - conjunctivitis

NOSE - rhinorrhea, sinusitis

LARYNX - edema

LUNGS - asthma

- bronchitis

- acute emphysema

G - I TRACT

- vomiting

- diarrhea

SKIN

- Flushing and itching

- angio - neurotic edema

- urticaria

- maculo - papular rash

SYSTEMICALLY

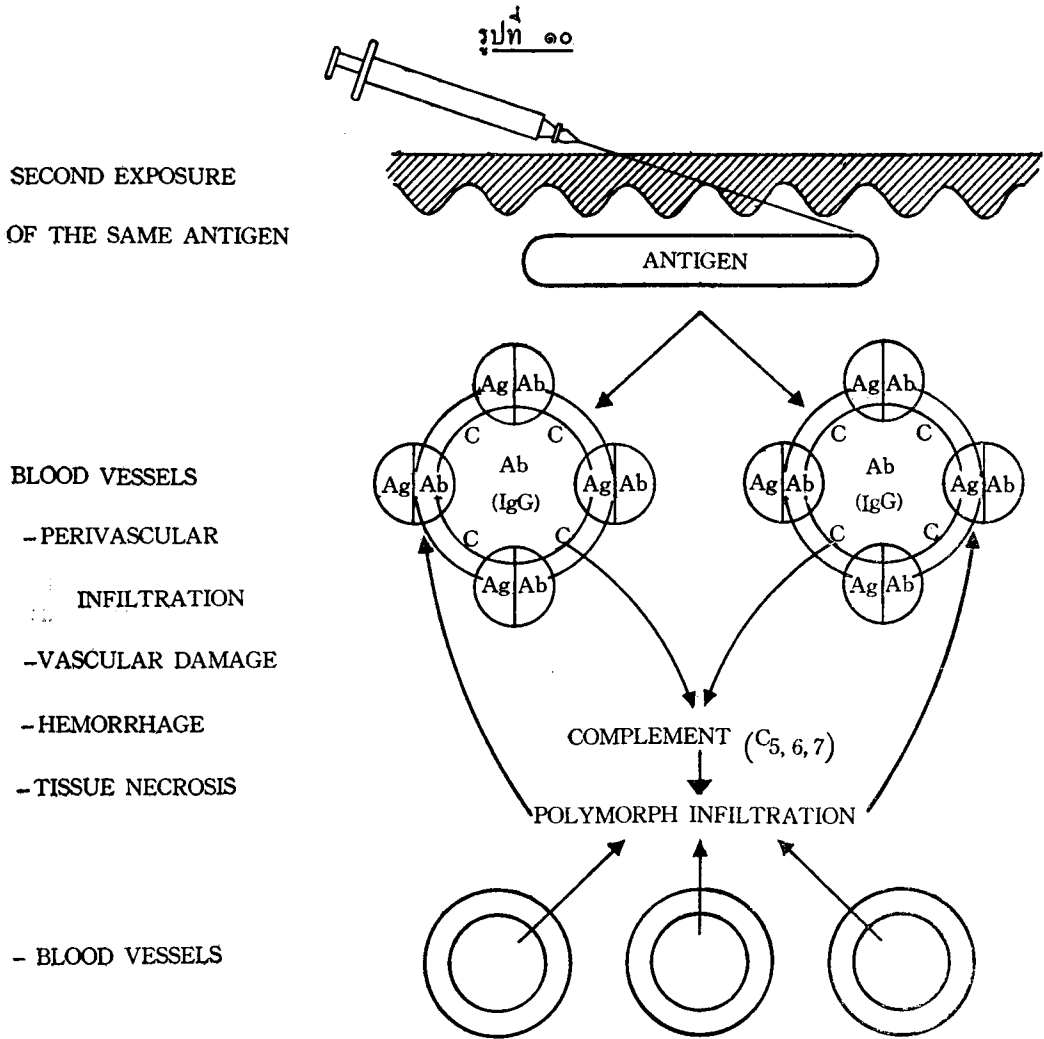
- fall in blood pressure

- tachycardia

- shock

**ANAPHYLACTIC PHENOMENA IN MAN**

รูปที่ ๕ (Modified จาก Ref. 25 หน้า ๒๕)



THE ARTHUS REACTION IN THE SKIN

(Ref. 25 หน้า 29)

**PHARMACOLOGICALLY ACTIVE MEDIATORS** เป็นกลุ่มของ Va-

soactive substance ที่หลั่งออกมาจาก tissue เพื่อตอบสนองต่อ Ag-Ab complex ที่มาติดอยู่บน tissue มีฤทธิ์ส่วนใหญ่ต่อกล้ามเนื้อ

เรียบ และผนังเส้นเลือด ซึ่งทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ขนใน Anaphylaxis

Pharmacologically active mediators มีหลายตัว เท่าที่พบ มี Histamine และ Serotonin ซึ่งมียุ่เดิมแล้วใน cell และจะ

ถูกปล่อยออกมาจาก cell ที่แพ้เมอิม Ag มา reacts กับ Ab ที่ fix บน cells แล้ว อันอื่น ๆ เช่น Lysyl — Bradykinin, Bradykinin และ SRS — A (Slow Reactive Substance — Anaphylaxis) จะสร้างบนใหม่จาก cell หลังจาก Ag reacts กับ Ab บน cells

๑. HISTAMINE พบมีอยู่ใน granule ของ mast cell ซึ่งมีมากตาม connective tissue โดยเฉพาะแถวไก่อัด ๆ กับเส้นเลือด และยังพบใน basophil และ platelet ซึ่งอยู่ในเลือดด้วย มันจะอยู่ในรูปของ precursor คือ L — histidine เวลาถูกปล่อยออกมาจาก granule มันจะถูก decarboxylated โดย enzyme histidine decarboxylase ก่อน นอกจากนั้น granule ของ mast cell ยังมี heparin อยู่ด้วย ซึ่งจะถูกปล่อยออกมาพร้อม ๆ กับ histamine โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสุนัข ซึ่งเลือดจะไม่แข็งตัวพร้อม ๆ กับมีอาการของ anaphylaxis ด้วย คนและหนูตะเภา sensitive ต่อ action ของ histamine แต่ mouse และ rat ไม่ susceptible ต่อ histamine

Action ของ histamine สามารถถูกระงับได้ด้วยยาจำพวก anti — histamine

เช่น mepyramine (anthisan) และ promethazine (phenergan) ซึ่งเป็นหลักในการรักษา และบางครั้งอาจป้องกัน anaphylaxis อย่างใดก็ตาม antihistamine ก็ไม่สามารถ antagonize pharmacologically active mediators ตัวอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นใน Anaphylaxis ได้ ดังนั้น antihistamine จึงได้ผลใน anaphylaxis น้อยกว่าในราย histamine shock เอง

๒. SEROTONIN (5 — HYDROXYTRYPTAMINE) สร้างจาก tryptophan พบส่วนใหญ่ใน enterochromaffin cell ในเยื่อบุลำไส้, ใน mast cell และ platelet ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ และ capillary dilatation ในสัตว์พวก mouse และ rat แต่ในคนและหนูตะเภาจะไม่ susceptible ต่อ action ของ serotonin, action ของมันถูกระงับได้ด้วย lysergic acid diethylamide และ reserpine

๓. KININS (LYSYL — BRADYKININ และ BRADYKININ) Lysyl — bradykinin (Kallidin I) และ Bradykinin



(Kallidin II) เป็น polypeptide ซึ่งประกอบด้วย amino acid ๑๐ และ ๙ ตัวตามลำดับ เกิดขึ้นเนื่องจากมีกลุ่มของ enzyme ใน plasma เช่น kallikrein, plasmin, trypsin ซึ่งถูก activated ในขณะที่ Ag — Ab complex เกิดขึ้นบน tissue, activated enzymes เหล่านี้ก็จะไป break down พวก pseudoglobulin ใน plasma ให้แตกออกเป็น Lysyl — Bradykinin และ bradykinin ตามลำดับ มี action ทำให้เกิด vasodilatation, ความดันโลหิตตก การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ และยังทำให้มีการชุมนุมกันของ polymorphonuclear leucocyte จากเส้นเลือดมาอยู่ใน tissue ด้วย kinin ถูก break down ได้ด้วย enzyme kininase ที่มีอยู่ในเลือดเช่นกัน ดังนั้นจึงไม่ต่อมี kinin สะสมอยู่ในที่ใดที่หนึ่งมาก

#### ๔. SLOW REACTING SUBSTANCE — ANAPHYLAXIS (SRS —

A) เป็นพวก lipoprotein ที่ถูกหลั่งออกมาจาก tissue ระหว่างที่มี anaphylaxis เกิดขึ้นในระยะหลัง ๆ โดยเฉพาะในปอด ซึ่งในสภาพปกติจะไม่พบมี SRS — A ใน

ปอดเลย SRS — A ทำให้เกิด contraction ของ smooth muscle เพียงอย่างเดียว และไม่ถูก ระวังโดย antihistamine เข้าใจว่าอาจเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิด bronchospasm ในคนขณะที่เกิด anaphylaxis

พวก mediators เหล่านี้ ก็จะไปทำให้เกิดกลุ่มอาการต่าง ๆ บนแล้วแต่ว่า target organ อันไหนที่ไวต่อมัน ซึ่งในคนอวัยวะที่ไวต่อฤทธิ์ของสารพวกนี้มากที่สุดคือ larynx เกิดบวมจนหายใจลำบาก Bronchiole ของ Lung เกิด Bronchospasm มีอาการ asthma, bronchitis, acute emphysema นอกจากนั้นอาจมีตาเกิด ตาอักเสบ ที่จมูก เกิด ไซนัสอักเสบ, sinusitis ทางเดินอาหารเกิดอาเจียน, ท้องเดินซึ่งพบน้อย ผิวหนังมีเป็นผื่นคัน (urticaria) และบวม และอาการทาง systemic ก็มีหัวใจเต้นเร็ว, ความดันโลหิตต่ำและ shock ไปในรายที่ เป็นมาก ที่กล่าวแล้วนี้เป็นกลุ่มอาการของ systemic anaphylaxis ซึ่งอาจเกิดจากการฉีดยา เช่น penicillin, A.C.T.H. หรือถูกแมลงบางอย่างต่อย หรือหายใจเอา allergen เข้าไปหรือแม้กระทั่งกินเข้าไป ซึ่งมี clinical syndrome อันหนึ่งที่เรา เรียกว่า Atopy อันรวมถึง Asthma, Hay

fever (allergic rhinitis) Urticaria, Atopic Dermatitis และอาการอื่น ๆ ที่ใกล้เคียงกัน ก็เป็นแบบ systemic anaphylaxis ทั้งสิ้น นอกจากอาการแบบ systemic anaphylaxis อาจมีอาการเฉพาะแห่ง เกิดขึ้นเช่นถ้าเราได้รับ Ag เข้าเพียง intradermal โดยการทำให้ skin test ต่าง ๆ ก่อนการฉีด tetanus antitoxin, diphtheria antitoxin หรือการทำ skin test เพื่อ test allergy ต่าง ๆ ก็จะทำให้เกิดเพียง skin manifestation ของ anaphylaxis เท่านั้น คือมีปฏิกิริยาบนผิวหนัง แบบ wheal and flare ซึ่งเราเรียกว่า **cutaneous anaphylaxis**

### ARTHUS REACTION (ดูรูปที่ ๑๐)

เป็นลักษณะ อีกแบบหนึ่งของ immediate — type hypersensitivity ซึ่งแตกต่างจาก anaphylaxis ที่กล่าวแล้ว ทั้ง pathophysiology และอาการทางคลินิก ในคนที่เคยถูก sensitised ด้วย Ag นั้นมาแล้วหนึ่ จะสร้าง Ab ชนิด Ig G ขึ้นเป็นส่วนใหญ่ อยู่ใน circulation ต่อมาเมื่อเวลาเราได้รับ Ag ชนิดเดียวกันนั้นนอกเป็นครั้งที่ ๒ อาจโดยการฉีดเข้าที่ผิวหนัง หรือฉีดเข้าเส้นก็ตาม จะได้ manifestation หรือ lesion ทั้งตรง

บริเวณที่ฉีด เช่น ผิวหนัง หรือ กล้ามเนื้อ หรืออาจจะให้ systemic lesion ถ้าให้ Ag นั้น ทางเส้นเลือด หรือ แม้จะเข้าที่ผิวหนัง ในขณะที่ Ab Level ใน circulation มีจำนวนมาก ๆ ก็จะทำให้เกิด systemic lesion ได้เช่นกัน โดยจะมีการรวมตัวของ Ag กับ Ig G เป็น complex อยู่บนผนังของ blood vessel พร้อมกับมีการ Fix complement ด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็น complement ที่ ๕, ๖ และ ๗ เข้าร่วมปฏิกิริยาคือแล้ว ก็จะเกิดมี chemotactic substances ออกมาดึงดูดเอาพวก polymorphonuclear leucocyte (PMN) มาชุมนุมกันที่บริเวณผนังเส้นเลือดนั้นมากข่น ๆ PMN ก็จะ release Hydrolytic enzyme (lysozyme) ออกจากตัวมันมาทำลายผนังเส้นเลือดต่อไป จึงมี damage ของ vessel wall มี perivascular infiltration of PMN, มี increased permeability ของเส้นเลือด, มี serum protein, RBC, WBC ออกมา เกิดบวม, petichial hemorrhage ต่อไปจะมี thrombus เกิดขึ้นอุดเส้นเลือดที่ damage นั้น ก็จะ มี necrosis ของ tissue บริเวณนั้นตามมา เราจึงเห็นที่ผิวหนัง บวมแดง มี petichii และ necrosis ส่วน systemic manifestation ของ arthus reaction ก็จะมี petichial

hemorrhage, thrombus formation และ necrosis ของ organ ต่าง ๆ เช่นที่ไต, ม้าม, ตับ, ขั้ว เกิด hematuria, splenitis, hepatitis, arthritis, etc.

ตัวอย่าง ของ arthus reaction ก็เช่น ใน allergic vasculitis นอกจากนยังพบได้ในการฉีด intradermal ของ Ag ที่สกัดจาก Aspergillus fumigatus ในผู้ป่วยที่เป็น aspergillosis, การฉีด penicillin เข้ากล้ามเนื้ออาจเป็นแบบ lesion คล้าย arthus reaction ที่กล้ามเนื้อด้วย

Pathogenesis ของ lesions ใน viral infection หลายชนิด และใน rheumatoid arthritis (Ab to Ig ของผู้ป่วย) ก็เข้าใจว่ามีส่วนที่แบบ arthus reaction ด้วย (28,29)

**SERUM SICKNESS SYNDROME**

คือกลุ่มอาการ ไข้, ม้าม และต่อมน้ำเหลืองทั่วไปโต, ปวดข้อ และผื่นขึ้น ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากการให้พวก heterologous anti serum จากม้า ลิง หรือกระต่าย เช่น diphtheria antitoxin, tetanus antitoxin เป็นต้น ถ้าเพิ่งให้เป็นครั้งแรกจะเกิด serum sickness แบบ **Primary serum sickness**

คือจะค่อย ๆ เกิด Ab ต่อ foreign protein ที่ให้เข้าไปราว ๆ ๗ - ๑๔ วันหลังให้ serum ทั้งนี้เนื่องจากว่า protein ที่เข้าไปในร่างกายมี turn over rate นาน ประกอบกับให้เข้าไปมาก ก็จะกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง Ab มาทำปฏิกิริยากับ Ag หรือ foreign protein ที่ยังมีเหลืออยู่ในร่างกายได้ แต่ถ้านั้น เคยได้รับ foreign protein นั้น ๆ มาแล้วหนหนึ่ง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นก็จะเกิดเร็วประมาณ ๑ - ๓ วันหลังได้รับ Ag เข้าไปอีกครั้ง เรียก **Accelerated serum sickness** อาการที่เกิดขึ้นไม่ว่าจะเป็น Primary serum sickness หรือ **Accelerated serum sickness** มีส่วนที่แบบ arthus reaction (ซึ่งพบบ่อยกว่า) และแบบ anaphylaxis รวมกันในแต่ละราย ทั้งนี้เนื่องจากว่า Ab ที่สร้างขึ้นเพื่อตอบสนองต่อ foreign protein ที่ให้เข้าไปนั้น อาจเป็นทั้งชนิด circulating Ab หรือ Ig G หรือเป็นชนิด tissue - fixing Ab หรือ Ig E แล้วแต่ว่าจะมีชนิดใดเกิดขึ้นมากกว่ากัน ก็จะให้การส่วนใหญ่อตาม Ab ที่เกิดขึ้น ซึ่งพอสรุปกลุ่มอาการของ serum sickness ได้ดังนี้

### ก) ACUTE SYMPTOM เกิดเนื่อง

จาก tissue fixing antibody เป็นปฏิกิริยา  
แบบ anaphylaxis คือ

๑. Respiratory tract มี laryngeal  
edema.

๒. G—I tract มี vomiting, diar-  
rhea.

๓. Urinary bladder มี spasm.

๔. Peripheral vascular system มี  
pooling of blood into mesenteric vessel  
เกิดความดันโลหิตต่ำ และ shock

๕. Skin มี urticaria และ maculopa-  
pular rash

### ข) CHRONIC SYMPTOM เกิด

เนื่องจากมี circulating Ab (Ig G) ไปก่อ  
เป็น complex กับ Ag บนเส้นเลือดและมี  
การ fix complement เกิด arthus reaction  
คือมี acute vasculitis ทั่วไป

๑. ที่ไตมี acute glomerulonephritis,  
renal failure และ anuria

๒. ที่หัวใจมี myocarditis, valvulitis

๓. ที่ข้อมมี arthritis

๔. ที่ผิวหนังมี allergic vasculitis

“arthus — like” lesions

๕. มีไข้

๖. มี leucocytosis.

### DRUG ALLERGY การแพ้ยาอาจ

แสดงออกทั้งเป็น immediate — type หรือ  
delayed — type hypersensitivity เช่น  
contact dermatitis.

Immediate type อาจแสดงถึงลักษณะ  
ของ anaphylaxis เช่นแพ้ Penicillin,  
Organic iodides, Procaine, Mercurials,  
Vit. K oxide, Bromsulphalein และ Sod.  
dehydrocholate.

อีกแบบคือ serum sickness like  
syndrome เช่นปวดข้อ, renal involvement  
polyarteritis Nodosa อาจเกิดจากยาจำพวก  
streptomycin, Sulfonamides, Thiouracil  
และแม้แต่ Penicillin เอง

### AUTO — ALLERGY TO SELF

TISSUE ก็อาจเป็นได้ทั้ง humoral anti-  
body — mediated or cell — mediated  
ก็ได้ ซึ่งจะกล่าวต่อไปในเรื่อง Auto  
immunity

**DESENSITIZATION**

เป็นการ

ป้องกันหรือลดการแพ้ซึ่งมีวิธีการดังนี้

I. โดยการฉีด sub-optimal dose (sublethal dose) ของ Ag นั้น เข้าไปบ่อย ๆ โดยทิ้งเวลาให้ห่างกันพอควร สักพักร่างกายจะสามารถทนต่อ Ag นั้นในขนาดเต็มที่ ได้โดยไม่แพ้ ทั้งนี้อธิบายได้ว่า

๑. Ag จำนวนน้อยที่เข้าไป จะเข้าไปรวมตัวกับ Ig E ที่มียอยู่แล้ว ซึ่ง fix อยู่กับ tissue ทำให้ Ig E ลดน้อยลง โดยไม่มี Pharmacologically active amines ออกมา มากพอที่จะเกิดอาการได้

๒. Ag ไปทำให้เกิด blocking Ab คือเป็นชนิด Ig G ซึ่งจะคอยแย่ง Ag ที่เข้าไปไม่ให้ Ag นั้นไปถึง Ig E บน tissue ได้

II. โดยการลด Tissue store of histamine

โดยใช้ Histamine releasing agents เช่น d-tubercularine หรือ diamidines (30)

**CELL — MEDIATED IMMUNE**

**RESPONSE** Immune Reponse ชนิดนี้

เรียงพิสูจน์ไม่ได้แน่ชัดว่ามี Immunoglobulin เกี่ยวข้องหรือไม่ แต่ทราบแน่ ๆ ว่า

มี Immunocompetent cells (ICC) หรือ T-lymphocyte เป็นตัวการ โดยที่ Antigen เข้าไปกระตุ้น T-lymphocyte ให้เป็น Specifically Sensitized Cells (SSC) และเมื่อ SSC นั้นพบและมีปฏิกิริยากับ Antigen ตัวที่ Sensitized มันไว้จะเกิดการ Release ของสารหลายชนิด ที่จะกล่าวต่อไป จะเห็นได้ว่า Antigen ต้องเป็น ตัวเดียวกับที่ sensitized ไว้ จึงจะเกิดผลของ Cell-mediated immune response เราจึงพูดว่า ปฏิกิริยาชนิด Specific

Antigen ที่พบครั้งแรก ทำหน้าที่ Induction or sensitisation ส่วน Antigen ชนิดเดียวกัน นั้นใน ครั้งหลัง จะ ทำหน้าที่ Elicitation of Reaction

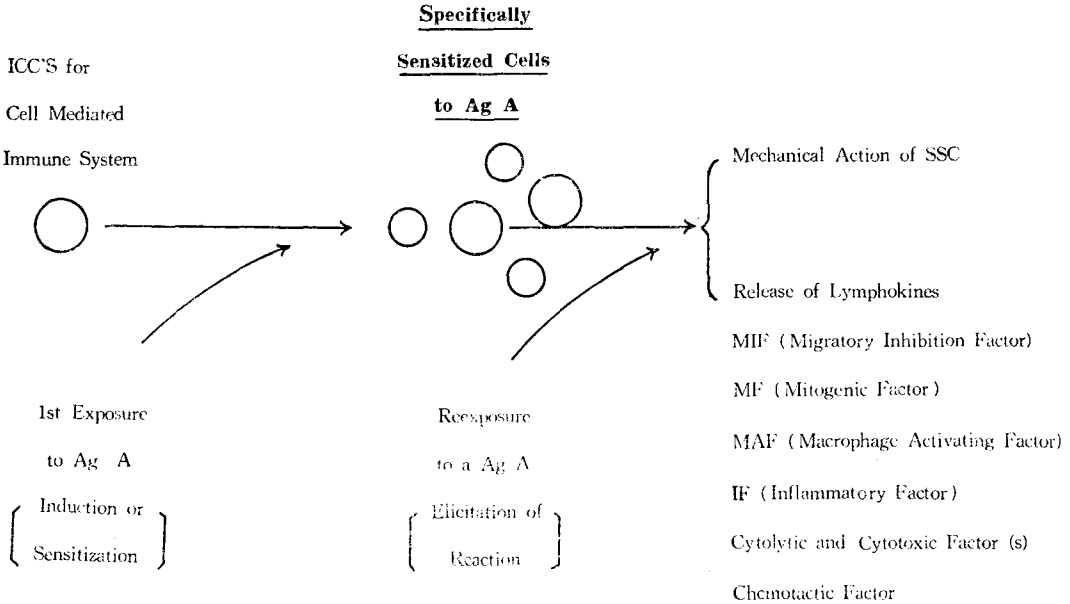
สารที่มีการปล่อยออกมาเมื่อ SSC พบกับ Specific Antigen นั้นเรียกรวม ๆ ว่า Lymphokines (31,32) การเกิด cell-mediated immunity อันนี้ ได้แสดงไว้ ในรูปที่ ๑๑

**LYMPHOKINES** มีประสิทธิภาพ ดังต่อไปนี้

๑. MIF (Migratory Inhibition factor) สามารถทำให้ macrophage หรือ mononuclear cells อื่น ๆ ที่เข้ามาชุมนุม ในบริเวณนั้นคงอยู่ ไม่เคลื่อนที่ออกไปยังที่อื่น

รูปที่ ๑๑

Specific cell - mediated immune reaction and the release of nonspecifically acting Lymphokines



๒. MF (Mitogenic factor) ทำให้ macrophage เพิ่มจำนวนขึ้น และกระตุ้นไปไกลถึง BONE MARROW ให้มีการผลิต macrophage เพิ่มขึ้น จึงเป็นเหตุให้พวก macrophage ชุมนุมมากบนอก

๓. MAF (Macrophage Activating Factor) ทำให้ macrophage มีประสิทธิภาพในการทำลายสิ่งแปลกปลอม โดยเห็นได้จาก มี granule หรือ lysozome มากขึ้น หรือใหญ่ขึ้น มีจำนวน enzyme ในตัวเพิ่มขึ้นด้วย

เพราะฉะนั้นจึงมี intracellular killing เกิดขึ้นได้

๔. Factors อื่น ๆ ที่อาจมี ได้แก่
- a) IF (inflammatory factor)
  - b) Cytolytic and cytotoxic factor (S)
  - c) Chemotactic factor

ปฏิกิริยาของ lymphokines นี้ nonspecific ไม่จำเพาะเจาะจงกับ antigen หรือ tissue ใด ๆ สิ่งที่อยู่ใกล้ ๆ มักจะพลอยถูกทำลายไปด้วย

ตัวอย่างของ cell-mediated immunity ที่ชัดเจนเห็นชัด ได้แก่ delayed type hypersensitivity ซึ่งมี tuberculin reaction เป็นปฏิกิริยาหนึ่งของพวกนี้ ตัวอย่างอื่น ๆ ได้แก่ tissue reaction ในโรค autoimmune และ allograft rejection ใน tissue reaction ดังกล่าวนี้ จะเห็นมี mononuclear cell infiltration เป็นลักษณะสำคัญประจำเสมอ

สำหรับ Target cells หรือ tissues ที่จะถูกฤทธิ์ของ lymphokines นั้นได้แก่ cells ที่ infected ด้วย virus, intracellular bacteria, fungi, parasite, cell ของ graft และ neoplastic cell เพราะฉะนั้นจึงสรุปได้ว่าฤทธิ์ของ lymphokines จะทำลายทั้ง invader หรือ tissue อื่น ๆ ที่เผชิญเข้ามา อยู่ใกล้ ๆ (innocent tissue)

### AUTOIMMUNITY

เมื่อเราพูดว่า autoimmunity เป็น immunity ต่อ tissue ของร่างกายเราเอง เรามักจะหมายความว่า immunity โดยเฉพาะ antibody ที่พบต่อ tissue อันใดอันหนึ่งนั้น มีส่วนสำคัญในการก่อให้เกิดโรค และเป็นต้นเหตุของโรคที่พบ ที่เราให้ชื่อรวม ๆ ว่าเป็น autoimmune disease แต่เราควรคำนึงไว้เสมอว่า autoimmunity อาจจะ

เป็นเพียงผลจากสาเหตุอื่น ๆ เท่านั้น และไม่มีส่วนในการเป็นต้นเหตุของโรคที่เราเห็นในคนไข้นั้น ๆ เพราะฉะนั้น Witebsky (33) จึงได้ตั้งกฎเกณฑ์สำหรับ autoimmune disease (เมื่อ autoimmunity เป็นต้นเหตุให้เกิดโรคนั้น ๆ) ไว้ ๔ ข้อ คือ

๑. ควรจะพบ autoantibody ในคนไข้นั้น ๆ อย่างสม่ำเสมอ

๒. ควรแยก antigen ของ autoantibody นั้นได้ หรืออย่างน้อยก็ทราบว่า antigen ตัวนั้นคืออะไร ส่วนไหนของ tissues

๓. ในสัตว์ทดลองเมื่อฉีด antigen ที่เทียบเท่ากับ antigen ชนิดนั้น ๆ เข้าไป จะก่อให้เกิดโรค ชนิดเดียวกับที่ พบในคนที่เป็นโรคนั้น

๔. Pathological finding ใน experimental disease จะต้องเหมือนกับ autoimmune disease อันเดียวกันนั้น

ต่อมาผู้เพิ่มเติมข้อที่ ๕ ว่า experimental model อันนั้นจะต้อง transfer ได้ด้วย serum หรือ viable lymphocytes

### Pathogenesis ของ autoimmune disease (34)

ตามธรรมดาแล้วคนและสัตว์ปกติ จะไม่สร้าง antibody หรือมี immune response

ต่อ tissue ของตัวเอง ซึ่งเรียกว่ามี homeostasis ในเรือนนี้ โดยที่ immunocompetent cell (ICC) จะมีสิ่งท่บอกให้รู้ว่า tissue ไหนเป็นของตัวเอง และ tissue ไหนที่ไม่ใช่

ทฤษฎีสำหรับอธิบาย homeostasis มีมาก ซึ่งอันหนึ่งได้แก่ Clonal selection theory (35) ซึ่งอธิบายถึงการ suppress clones ของ immunocompetent cell ที่จะเป็นตัวแสดง immune response ต่อ tissue ของตนเองให้หมดหน้าทีไปในระหว่างการ development ของ embryo จึงไม่เหลือ ICC สำหรับ tissue ของตัวเอง หรือ ICC นั้นถูก suppress ไปเรียกว่า the forbidden clone

เมื่อมีการเสีย homeostasis อันนั้นไป ก็จะมี immune response ต่อ tissue ของตัวเราเอง ซึ่งจะก่อให้เกิดการทำลายของ tissue จนเกิดเป็นอาการต่าง ๆ ของโรคขน การทำลายเกิดขึ้นได้ทั้งจาก humoral immunity อันได้แก่ antibody ร่วมกับ complement และจาก cell mediated — immunity โดย SSC ที่ release lymphokines ดังกล่าวข้างต้น

สาเหตุที่อาจนำไปสู่การเกิด **autoimmune disease**

๑. anatomical isolation ถูกทำลายไป ทำให้ tissue ซึ่งอาจไม่เคยถูกกับ ICC และ

ICC ลืมไปว่าเป็น tissue ของตัวเองเมื่อเกิดการ expose ของ tissue กับ ICC จึงมี immune response เกิดขึ้น

๒. Cross reaction กับ foreign substance เกิดโดยมีสิ่งแปลกปลอมเข้าร่างกาย และกระตุ้นให้ immune response เกิดขึ้น ถ้ามีบางส่วน of สิ่งแปลกปลอมนั้นใกล้เคียงกับ tissue ของเรา ก็อาจจะเกิดปฏิกิริยาข้ามมาถึง tissue ของเรา

๓. Alteration of original antigenic structure ซึ่งอาจเกิดจากฤทธิ์ของ infection โดยเฉพาะ virus หรือสารเคมี หรือรังสี ทำให้ antigen ของ tissue เปลี่ยนแปลงไป จึงมี immune response เกิดขึ้น ต่อ tissue นั้น

๔. primary immunological abnormality หมายถึง มี immune response ผิดจากปกติไปตั้งแต่เริ่มแรกในคนไข้เหล่านั้น โดยเราสันนิษฐานจากการที่พบ Autoimmune disease ร่วมกับ primary immunological abnormality อื่น ๆ บ่อยไม่น้อยเลย

### **THE IMMUNE SYSTEM AND NEOPLASIA** (36, 37)

เรื่องนพอสรุปสน ๆ ได้ว่า immunity ไม่เป็น carcinogen แต่การที่ neoplasia จะตั้งหลักขมมาได้ภายในร่างกายนั้น immunity



มีส่วนเกี่ยวข้อง โดยที่ neoplasia เองมักจะมี antigen ใหม่ขึ้นมา ซึ่งสามารถทำให้เกิด immune response ได้

Immune response ต่อ neoplasia นี้ ถ้าเป็น cell-mediated immune response ก็จะมีผลในการต่อต้านทำลาย neoplasia ไม่ให้ตั้งมั่นในตัวเรา แต่ถ้าเป็น humoral immunity นั้น immunoglobulin หรือ specific Ab อาจมี ๒ พวก พวกหนึ่งเป็นพวก destructive antibody สามารถทำลาย neoplasia โดยปฏิกิริยา cytolysis และ vasculitis และอื่น ๆ ทั้งที่ได้กล่าวมาแล้ว

อีกพวกหนึ่งเป็นพวกที่ช่วยส่งเสริมคุ้มกัน neoplasia ไว้ไม่ให้ถูกทำลาย เป็น enhancing antibody

เมื่อหลักเป็นดังนี้ การที่ neoplasia จะตั้งตัวได้หรือไม่ อยู่ที่ความสมดุลของ immune response ถ้าฝ่ายทำลายแพ้ neoplasia ก็จะตั้งตัวได้ ฉะนั้นการรักษาคนไข้ โดยให้ยาที่ทำลาย cell-mediated immune response เสียหายไปด้วย น่าจะมีผลร้าย เพราะเป็นการส่งเสริม neoplasia ให้พ้นจากการถูกทำลาย อีกอย่างหนึ่งในการป้องกัน โดยการ immunization นั้นถ้าได้ humoral immunity แบบ enhancing Ab ซึ่งเป็นผล

ในทางส่งเสริม neoplasia ก็เสียประโยชน์มากกว่าได้ประโยชน์ ในทางตรงกันข้ามถ้าเราสามารถที่จะต่อต้านด้วย cell-mediated immunity แต่เพียงอย่างเดียวได้สำเร็จ อาจทำให้มีความหวังในการป้องกันและรักษา neoplasia ขนมาบ้าง

## TRANSPLANTATION IMMUNOLOGY

ปัจจุบันความรู้ทางด้าน immunology เกี่ยวกับ transplantation ได้ก้าวหน้าไปมาก ทั้งทางด้าน experimental transplantation และ clinical experience ในการเปลี่ยนอวัยวะในผู้ป่วย ซึ่งนับวันจะทวีความต้องการมากขึ้น ก่อนที่เราจะรู้จัก transplantation immunity ให้เข้าใจได้ดี ก็จะต้องมีการทบทวนสั้น ๆ ถึงชนิดของ transplantation ดังนี้

## TYPES OF TRANSPLANTATION

(terminology) (38)

๑. Autograft หมายถึงการเอาอวัยวะจากที่แห่งหนึ่งไปปลูกยังที่อีกแห่งหนึ่ง ของร่างกายในคน ๆ เดียวกัน

๒. Isograft คือการเอาอวัยวะคนหนึ่งไปให้อีกคนหนึ่งซึ่งมี genetic make up เหมือนกันทุกอย่าง เช่นใน identical twin

หรือในหนูที่เลี้ยงให้มีการผสมพันธุ์กันระหว่างพี่น้อง ๆ หลาย ๆ generation (highly inbred strain of mice)

ในสองพวกนี้ เนื่องจาก Ag ของ tissue จากผู้ให้ที่เอามาใส่ให้ผู้รับใหม่จะเหมือนกับ Ag ของ tissue ของผู้รับทุก ๆ อย่าง tissue นั้นก็จะอยู่ในตัวผู้รับได้โดยไม่มีปฏิกิริยาต่อต้านจนเลย

๓. Allograft (Homograft) เป็นการ transplant ระหว่างคนหรือสัตว์ ที่มี genetic make up ไม่เหมือนกัน แต่อยู่ใน species เดียวกัน

๔. Heterograft (หรือ Xenograft) เป็นการ transplant จาก species หนึ่งไปยังอีก species หนึ่ง

ในสองกรณีหลังนี้ เนื่องจากมี Ag ที่แตกต่างกัน ตัวผู้รับก็จะเกิดปฏิกิริยาต่อต้านเนื้อเยื่อแปลกปลอมจน

## TRANSPLANTATION ANTIGENS

**CHEMISTRY:** Transplantation Ag หรือ Histocompatibility Ag เป็นพวก glycoproteins ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ ๕๐,๐๐๐<sup>(45)</sup> พบอยู่บน cell membrane ของ nucleated cell ทั่วร่างกาย ซึ่ง nucleated cell แต่ละชนิดก็จะมี Ag ในปริมาณที่แตก

ต่างกันไป เช่นในคนจะมี transplantation Ag บน lymphocyte มากเช่นเดียวกับสัตว์อื่น ๆ แต่จะมี Ag น้อยบน cell ของกระดูกอ่อน เป็นต้น นอกจากนี้ยังมี cell ที่ไม่มี nucleus บางชนิดเช่น platelet หนึ่ง ABC isoantigen ที่มีปรากฏบนเม็ดเลือดแดงก็จัดเป็น transplantation Ag ที่สำคัญที่สุดในการ transplant tissue ด้วย นอกเหนือจาก transplantation Ag ที่อยู่บน nucleated cells ที่กล่าวแล้ว

## INHERITANCE OF TRANSPLANTATION ANTIGENS

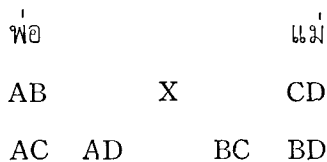
ในหนู (mouse) เราสามารถศึกษา genetic information ได้ง่ายโดยวิธีการของ breeding experiment พบว่ามีหลาย genetic loci ที่ควบคุม transplantation Ag ในหนูที่พบแล้วมี ๑๓ loci<sup>(41)</sup> เรียกว่า H-1 ถึง H-11 ซึ่งเป็น autosomal loci และมี X กับ Y ซึ่งเป็น sex-linked loci ใน loci จำนวนทั้งหมดนี้ H-2 locus เป็น locus ที่ควบคุม transplantation antigens ที่สำคัญๆ หรือที่เรียกว่า major transplantation antigens ซึ่งเป็นกลุ่มของ Ag ที่จำเป็นต่อเหมือนกัน จึงจะ transplant ให้กันได้สำเร็จ

เร็ว แต่ถ้ามี Ag อื่น ซึ่งไม่ใช่ major transplantation Ag แตกต่างกันบ้างก็จะมี ความสำคัญน้อยลง, H—2 locus ที่พบในหนูนั้น อยู่บน autosomal chromosomes ของ linkage group ที่ ๙, ที่ H—2 locus ยังสามารถแยกได้เป็นหลาย subloci ซึ่งแต่ละ subloci ก็จะมี alleles มาอยู่ได้หลาย alleles รวมแล้วมี Ag อย่างน้อยที่สุด ๓๓ ชนิด ซึ่งถูก coded โดย H—2 locus, ใน diploid cell แต่ละตัวจะมี H—2 locus 2 ชุดๆ หนึ่ง ได้จากพ่อ และอีกชุดหนึ่งได้จากแม่ ซึ่งทั้งสองต่างก็จะ express อยู่บน cell (codominant) และ combination ของ Ag ต่างๆ เหล่านี้ทำให้ได้ cell type ต่าง ๆ หลายร้อย ชนิด

ในคนเราเชื่อว่า pattern ซึ่งคล้ายคลึงกับในหนู ตามที่ได้ศึกษาอยู่อย่างกว้างขวาง major histocompatibility locus ในคนเรียกว่า HL—A locus (Human Leucocytes — Antigens), locus นี้อยู่บน autosomal chromosome คู่หนึ่ง ซึ่งประกอบขึ้นด้วย ๒ subloci ซึ่ง linked กัน เรียก LA Sublocus กับ “4” Sublocus<sup>(42)</sup> แต่ละ sublocus ประกอบขึ้นด้วย Multiple alleles, เท่าที่พบ

ขณะนี้ พบว่า LA Sublocus มี 7 alleles, “4” Sublocus มี 8 alleles.

เพราะฉะนั้นจาก genetic recombination ตาม Law of independent assortment จะพบว่า HL—A phenotype ได้ ๑,๐๐๘ ชนิด และถ้าเอา ABO compatibility มาร่วมพิจารณาด้วย จะเห็นได้ว่าโอกาสที่จะพบคน ซึ่งไม่เกี่ยวข้องของเป็นญาติกัน มี transplantation antigens เหมือนกันหมด ได้ ในราว ๑ ใน ๔,๐๓๒ (๔ × ๑,๐๐๘) หรือประมาณ ๑ : ๔,๐๐๐ — ๑๐,๐๐๐ แต่ภายในครอบครัวหนึ่ง ๆ โอกาสที่จะมี transplantation Ag เหมือนกันทุกตัวย่อมมีมาก โดยเฉพาะในครอบครัวที่มีลูกมาก ๆ เช่นในครอบครัวของคนไทยเราเป็นต้น ทั้งนี้เพราะ gene ที่ควบคุม Transplantation Ag เป็น Codominant gene คือมีโอกาสแสดงออกทั้งส่วนที่ได้มาจากพ่อ และส่วนที่ได้มาจากแม่ ซึ่งอาจเขียนเป็น Diagrame ง่าย ๆ ดังนี้



จะเห็นได้ว่า แต่ละคนจะมีโอกาสที่จะมี HL—A genes เหมือนกับคนอื่น ๆ อยู่ ๒๕ %

## การเรียกชื่อ Transplantation Antigens.

เนื่องจากเดิม Center ต่าง ๆ ต่างก็หา transplantation Ag ใหม่นี้ โดยใช้ Antiserum ที่ทำขึ้นเองโดยไม่ค่อยเกี่ยวข้องกับเลย จึงทำให้มีชื่อเรียก Ag ต่าง ๆ ออกไปตามแต่ละกลุ่มของผู้ค้นคว้า เช่น แบบของ Dausset, Van Rood, Ceppellini, Amos, Kissmeyer—Nielson เป็นต้น จน WHO<sup>(43)</sup> ต้องจัดให้มีการประชุมร่วมกันเพื่อเรียกชื่อ Transplantation Ag ให้ตรงกัน โดยใช้ antiserum ซึ่งมีมาตรฐานแบบเดียวกัน และตกลงให้เรียกชื่อ Transplantation Ag ต่าง ๆ ว่า HL—A..... ต่อท้ายด้วยตัวเลขต่าง ๆ เท่าที่พบกันขณะนั้นมี ๙ ชนิด คือ HL—A<sub>1</sub> ถึง HL—A<sub>9</sub> และยังมีพบตัวใหม่ๆ ต่อไปอีกเรื่อย ๆ

## MECHANISM OF ALLOGRAFT

### REJECTION

ปฏิกิริยาต่อต้านเนื้อเยื่อที่แปลกปลอมเข้ามา หรือ Graft Rejection นั้น มี ๒ แบบด้วยกันคือ (39)

### ๑. FIRST—SET REJECTION

เป็นปฏิกิริยาที่ผู้รับได้พบกับ Ag ที่อยู่ในเนื้อเยื่อของผู้ให้เป็นครั้งแรก ในขั้นแรกจะเกิดมีเส้นเลือดเข้ามาเชื่อมโยงอวัยวะนั้นเสมือนเป็นอวัยวะของตนเอง เรียกว่า Primary take ซึ่งจะกินเวลาราว ๑๐—๑๔ วัน ในระยะเวลา ๑๐—๑๔ วันแรกก็เป็นเวลาที่มีการสร้าง sensitized lymphocytes หรือบางกรณีอาจสร้าง Ab ซึ่งจะมีผลให้เกิดปฏิกิริยากำจัดอวัยวะนั้นให้ตายไปหรือหลุดไป

### ๒. SECOND—SET REJECTION

เกิดในคนที่เคยได้รับเม็ดเลือดขาว หรือ graft จาก DONOR คนเดียวกันนั้นมาก่อน หรือเคยได้รับ Ag ซึ่ง cross—react กับ tissue Ag นั้นมาก่อน ก็จะมีปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะที่นำมาปลูกนั้นเร็วขึ้นและรุนแรงมากขึ้น เช่นอาจมี Primary take เพียง ๕—๖ วันเท่านั้นก็จะเกิด Rejection ซึ่ง Immunological memory นี้ ก็คล้ายคลึงกับ Immune Response ทั่วไป

วิธีการที่ร่างกายสร้างภาวะต่อต้านอวัยวะแปลกปลอม อาจเกิดขึ้นได้ ๒ ลักษณะ

๑. โดยการสร้าง sensitized lymphocyte

๒. โดยการสร้าง Ab มาทำลาย tissue  
นั้น

**Sensitized lymphocytes** ที่เกิดขึ้น

จะมีบทบาทสำคัญในการทำลาย target cells หรือเนื้อเยื่อที่แปลกปลอมเหล่านั้น (40) ตามวิธีการที่ได้กล่าวไว้แล้วในเรื่องของ cell — mediated immunity ทั้งนี้เราพิสูจน์ได้ว่าเราสามารถถ่ายทอดภาวะต่อต้านนั้นไปยังคนอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องได้โดย sensitized lymphocytes และการตรวจทางพยาธิวิทยาของอวัยวะที่ถูก Rejected ก็จะมี Mononuclear cells มากมาย

ส่วน Humoral Ab จะมีความสำคัญเพียงใดนั้น ยังเป็นที่โต้แย้งกันอยู่ (43, 44) เนื่องจากเรายังไม่สามารถจะถ่ายทอดภาวะต้านทานด้วย humoral Ab แต่เราพบว่าในคนที่มีระดับของ Specific Ab สูงๆ ก่อนที่จะรับการปลูกอวัยวะ จะมีปฏิกิริยาต้านทานอย่างรวดเร็วโดยไม่มี primary take เลยที่เราเรียกว่า White graft หรือ Hyperacute rejection (57) นอกจากนี้ยังพบว่า Ab เป็นตัวการสำคัญใน Late rejection ของ Kidney & Heart allograft (44) ซึ่งเป็น Primary vascularized tissue และเราพบ Ab และ Complement ทั่วรอบๆ

Glomerular vessels และ basement membrane ของ glomeruli และพบ lesion แบบ Vasculitis และ Obliterative thrombus ของ blood vessels ที่มีการ damage นั้น

**APPROACHES TO MINIMIZE ALLOGRAFT REJECTION**

วิธีการที่จะทำให้ allograft อื่นนั้นอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น มีหลายวิธีด้วยกัน ซึ่งพอจะแบ่งออกได้ เป็น ๒ หลักการใหญ่ๆ ได้ดังนี้:—

**I. SELECTION OF A PROPER PAIR OF DONOR AND RECIPIENT**

โดยการเลือกคู่ของ donor และ recipient ที่เหมาะสม คือพยายามหาคู่ที่มี tissue Ag หรือ transplantation Ag หรือ Histocompatibility Ag เหมือนกันมากที่สุด หรือ เหมือนกันหมดได้ยิ่งดี เช่น จาก Monozygotic twin ด้วยกัน จากพี่น้องหรือพ่อแม่ ซึ่งก็ยิ่งดีกว่าจะได้จากคนที่ไม่เกี่ยวข้องกันเลย เป็นต้น ซึ่งเรามักมีการทดสอบการเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อทั้งสองคนโดยวิธีการทั้งในหลอดทดลอง และในตัวคนหรือสัตว์เอง

**IN VIVO TEST** (44,45) <sup>ม</sup>**๑. LYMPHOCYTE TRANSFER****TEST**

โดยการเอา lymphocyte (ซึ่งถือว่าเป็น  
ตัวแทนของ tissue cell ทั่วร่างกาย) ของ  
donor มาฉีดเข้าชั้น intradermal ของ  
recipient ถ้ามีปฏิกิริยาบวมแดงบน ก็แสดง  
ว่า transplantation Ag ของคน ๒ คนนั้น  
ต่างกันมาก เอามา transplant ไม่ได้

**๒. NEUTRAL THIRD PARTY****TEST**

โดยเอาเม็ดเลือดขาวของผู้ที่จะเป็นผู้ให้  
และผู้รับมาผสมกัน แล้วฉีดเข้าไปในชั้น  
intrademal ของสัตว์ทดลองที่เอามาทำให้มี  
สภาพเป็นกลาง คือไม่สามารถมีปฏิกิริยาได้  
ตอบอะไรได้เลย เช่นเอามาฉายแสงก่อน ถ้า  
มีปฏิกิริยาบวมแดงเกิดขึ้นที่ผิวหนัง สัตว์ตัว  
กลางนั้น ก็แสดงว่าเม็ดเลือดขาว ของ  
๒ คนนั้นเข้ากันไม่ได้ จึงเกิดปฏิกิริยาต่อ  
ต้านกันขึ้น ปัจจุบันการทำ Vivo test เลิก  
ใช้แล้ว เพราะไม่แน่นอนและเรามี Vitro  
test ที่เชื่อถือได้มากกว่า

**IN VITRO TEST** (44,45)

การทดสอบในหลอดทดลองที่นิยมใช้  
กันมี ๒ วิธีใหญ่ ๆ คือ Typing กับ Mat-  
ching

**TYPING** ก็เป็นการหาว่า WBC ของคน  
คนนั้นมี Histocompatibility Ag อะไรบ้าง  
โดยดูปฏิกิริยากับ standard antiserum ings  
โดยวิธีการจับกลุ่มกันของเม็ดเลือดขาว หรือ  
โดยดู Cytotoxic effect ของเม็ดเลือดขาว  
ก็ตาม วิธีนี้ใช้เวลาเร็ว ภายใน ๑-๒  
ชั่วโมงจึงเหมาะสำหรับการเปลี่ยนอวัยวะที่  
ต้องการความรวดเร็ว รอานานไม่ได้ แต่ข้อ  
เสียก็มาก เช่นเรายังไม่สามารถ type Ag  
ทุกตัวที่มีอยู่บนเม็ดเลือดขาวได้หมด เพราะ  
เรายังไม่มีย Antiserum มากชนิดพอ และ  
สมมติว่ามี Ag ที่ต่างกัน ๑ ตัว เราก็บอกไม่  
ได้ว่า Ag ที่ต่างกัน ๑ ตัวนั้น ตัวใดมี potency  
สูงกว่ากัน

**MATCHING** ก็โดยการเอา lymphocyte  
ของผู้ที่จะเป็น donor และ recipient มา  
เลี้ยงรวมกัน (เรียก Mixed lymphocyte  
culture) ถ้ามันเข้ากันไม่ได้ มันก็จะกระตุ้น  
ให้ฝ่ายตรงข้ามมีการแบ่งตัว และ transform  
รูปร่างไป

วิธีนี้ต้องใช้เวลานานประมาณ ๔-๕ วัน แต่กลับถึงความเข้ากันได้ของ tissue ๒ ชนิด ได้ดี  
 ดังนั้นถ้าจะให้ได้ผลเต็มที่ ก็ควรจะทำ ทั้ง ๒ วิธีรวมกันไป

**II. SUPPRESSION OF THE IMMUNE RESPONSE**

คือวิธีการที่จะทำให้ภาวะต่อต้าน ที่อาจเกิดขึ้นได้ แม้เราจะเลือกคู่ที่ตที่สุดแล้วก็ตาม ให้ลดน้อยลง วิธีเหล่านี้แบ่งได้เป็น ๒ พวก ใหญ่ ๆ คือ

**๑. GENERAL SUPPRESSION**

คือ suppress immune response ทุกอย่างทั่วร่างกายไม่จำเพาะเจาะจงว่าจะต้อง suppress ภาวะต่อต้านอวัยวะที่เอามาเปลี่ยน หนึ่งให้น้อยลงอย่างเดียว มีหลายวิธี เช่น

๑. การฉายรังสี (Irradiation) ซึ่งอาจเป็น :-

ก) Total body irradiation ใน dose ที่สูงมาก ๆ ก่อนผ่าตัด เพื่อทำลายหน้าทึบของ bone marrow และ lymphoid tissue ทั่วร่างกาย เนื่องจากรังสีไป damage ต่อ DNA ทำให้ DNA ไม่สามารถแบ่งตัว

ต่อไปได้ ไม่มี cell division และไม่มี protein synthesis จากนั้นก็ตามด้วยการ transplant B.M. จากผู้ที่จะมาเป็น donor เพื่อให้มีการสร้าง RBC & WBC ( ก็พอเพียง ) จากนั้นก็เริ่ม transplant ได้ (ภายหลังรับ irradiation ๒-๓ วัน)

วิธีนี้ใช้กันน้อยที่สุด เพราะ B.M. ที่ transplant เข้ามามากอยู่ไม่ได้นาน (50)

**ข) LOCAL IRRADIATION**

โดยฉายรังสีเฉพาะที่ตรงบริเวณ graft ภายใน ๒๔ ชั่วโมงหลัง transplant และในวันที่ ๓, ๕, ๗ (Total dose 600-1200r) เพื่อทำลาย Lymphocyte ที่จะเข้ามาอยู่กับ Ag และทำลาย lymphocyte ที่เจอกับ Ag แล้วจะกลับไปแบ่งตัวที่ regional LN วิธีนี้พบว่าได้ผลดีใน Kidney transplant. (46,47,48)

**ค) EXTRACORPOREAL IRRADIATION**

เป็นการฉายรังสีนอกวงจรโลหิต พบใหม่ในปี ๑๙๖๕ โดยทำเหมือน hemodialysis โดย collect เลือด หรือ thoracic lymph ก็ได้ ให้ผ่านไปยัง radioactive cesium (Cs<sup>137</sup>) แล้วกลับเข้าสู่ circulatin ใหม่

ทำก่อนผ่าตัด ๒ - ๓ อาทิตย์จะทำให้ small lymphocyte ลดจำนวนลงมาก ปรากฏว่าได้ผลดี โดยใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ (56)

## ๒. ยาพวก **IMMUNOSUPPRESSIVE**

### **DRUG** (ตารางที่ ๔)

ปัจจุบันยาที่ใช้บ่อย (49) คือ Azathioprine หรือ Imuran ซึ่งเป็นพวกเดียวกับ 6-MP ซึ่งเป็น purine antimetabolite บางแห่งใช้เป็นยาหลักเลย และใช้ติดต่อกันตลอด เพราะ toxicity น้อยกว่าเพื่อนและในขณะที่มี rejection ก็เพิ่ม dose ขึ้นก็จะได้ผล

ยาคือตัวที่นิยมใช้ควบคู่กัน คือ Prednisone dose สูง ๆ ซึ่งเชื่อว่า action ของมันไปทำให้ลดการอักเสบที่เกิดขึ้น และอาจไปทำลาย lymphocyte ด้วย และพบว่าขณะที่มี rejection เพิ่ม prednisone ขึ้นจะได้ผลดี แต่ side-effect มาก

ยาอื่น ๆ เช่น Actinomycin-C ปัจจุบันไม่ใช่เป็น Primary Immunosuppressive agent แต่อาจใช้ร่วมกับ steroid เพื่อรักษา rejection ส่วน Azaserine บางแห่งไม่ยอมใช้อีกแล้ว เพราะว่า toxic มาก

### ตารางที่ ๔

#### IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS USED IN HUMAN TRANSPLANTATION

DRUGS	ACTION	DOSE	SIDE - EFFECTS
6-MP, AZATHIOPRINE (IMURAN)	Inhibit synthesis of purine and pyrimidine bases of DNA and RNA	1-5 mg/kg/day orally	Alopecia, anemia, leucopenia, hepatitis
ACTINOMYCIN-C	Selective inhibition of synthesis of DNA dependent RNA (mRNA)	4-8 mg/kg/day I.V.	Bone marrow depression, nausea, vomiting, stomatitis
AZASERINE	Inhibition of nucleotide synthesis	8-10 mg/day I.V. or orally	Delirium, coma, stomatitis, jaundice
PREDNISONE	Anti - inflammatory, lympholysis	20-800 mg/day	Hyperglycemia, peptic ulcer, GI bleeding, aseptic bone necrosis



๓. วิธีการทางศัลยกรรม (Surgical approaches)<sup>(46)</sup> เช่น

ก) Splenectomy เพื่อลด total mass ของ lymphoid tissue ลงบ้าง คิดว่าคงทำให้ rejection ลดน้อยลงบ้าง นอกจากนั้นการทำ splenectomy ยังทำให้ WBC เพิ่มมากขึ้น เพราะว่าทำลายสตูตันของเม็ดเลือดเสียแล้ว จึงทำให้การใช้ยาพวก Imuran ใน dose ที่สูงขึ้นได้ แต่ team ที่ Peter Bent Brigham Hospital ที่ Boston บอกว่าไม่ได้ผล ดังที่คาดไว้ จึงเลิกใช้แล้ว<sup>(47)</sup> แต่บางแห่งยังใช้อยู่

#### ข) THORACIC DUCT FISTULA

เริ่มทำในปี ๑๙๖๕ โดย Tilney & Murray<sup>(49, 50, 51, 52)</sup> ที่ Peter Bent Brigham Hospital เช่นกัน โดย Canulate thoracic duct ตอนที่จะทิ่มเข้า Lt. subclavian vein เก็บ lymph ไว้ในถุง plastic แล้วนำไปขึ้นเอา lymphocyte ทั้งแล้วฉีด lymph ที่ไม่มี cell กลับเข้าไปใหม่ เพื่อกัน protien depletion ปรากฏว่าทำใน Kidney transplant แล้วสามารถ prolong survival ของ kidney graft ได้ดีขยง

ค) THYMECTOMY โดยทำในสัตว์ทดลองตั้งแต่แรกเกิด หรือใน adult mice โดยร่วมกับ total body irradiation เนื่องจากเราทราบแล้วว่า thymus เป็นตัวควบคุม cell mediated immune response ซึ่งเป็นตัวการสำคัญในการทำให้เกิด rejection of graft เพราะฉะนั้นถ้าตัดออก ก็คงทำให้การ rejection หดไป ปรากฏว่าใช้ร่วมกับ irradiation ได้ผลดีในสัตว์ทดลอง<sup>(46)</sup>

#### ๔. โดยการใช้ Antilymphocyte serum

(ALS) หรือ Antilymphocyte globulin (ALG)<sup>(46, 49)</sup> คือเอา lymphocyte ของคนไปฉีดในม้า ม้าจะสร้าง Ab ต่อ human lymphocyte เสร็จแล้วเอา serum จากม้ามา แยกเอาเฉพาะ Ig-G fraction ฉีดเข้าไปในผู้ป่วยก่อนจะรับ transplant สัก ๕ วัน และติดต่อกันหลังผ่าตัดสักพักหนึ่ง ปรากฏว่า มันมีฤทธิ์ไปต่อต้านและทำลายพวก small lymphocyte ที่เกี่ยวข้องใน graft rejection

Team ที่ Denver โดย Starzl และพวก<sup>(53)</sup> พบว่าใช้ร่วมกับ Imuran & steroid ทำให้ได้ผลดีขยงใน Kidney transplant.

นอกจากนั้นขยงมีวิธี nonspecific suppression อื่น ๆ อีก เช่น การฉีด typhoid vaccine ขณะที่มี rejection ของ kidney graft

ซึ่งเรารู้ว่ามี vasoconstriction ของ renal artery, typhoid vaccine จะไปทำให้มันไข้ และเกิด vasodilatation ทำให้ rejection reaction บรรเทาความรุนแรงลงบ้าง

### ๑๑. SPECIFIC SUPPRESSION OF IMMUNE RESPONSE (46, 54) คือ suppress

เฉพาะการต่อต้านอวัยวะที่เอาไปปลูกให้ใหม่เท่านั้น ซึ่งทั้งหมดที่จะกล่าวต่อไปนี้เป็นความรู้ที่โตมาจากการศึกษา basic immunological mechanism ต่างๆ และทดลองอยู่กับสัตว์ทดลองเท่านั้น ในคน หลักการต่าง ๆ เหล่านี้เป็นความหวังของมนุษยชาติต่อไป มี:—

### ๑. OVERLOADING OR IMMUNOLOGICAL PARALYSIS (56) จาก

ความรู้ที่พบว่าฉีด Ag จำนวนมาก ๆ เข้าไปในสัตว์ทดลองหนึ่งตัว จะทำให้สัตว์ทดลองตัวนั้นเกิด Immunological paralysis ไปโดยไม่สามารถที่จะ มี Immunological response ต่อ Ag dose เหมาะสมที่จะให้ต่อไปได้ ซึ่งอธิบายได้ว่าอาจเป็นเพราะมี Ag เข้าไปมาก ๆ ร่างกายก็สร้าง Ab ออกมาแล้วก็ถูก neutralize หมดไป หรือ กลไกของ im-

mune response เกิด paralyse ไปจากกรที่พบกับ Ag จำนวนมาก ๆ mechanism ที่แน่นอนเรายังไม่รู้แน่

Phenomenon อันนี้พบว่าแสดงได้โดยใช้ soluble Ag. โดยเฉพาะอย่างยิ่ง polysaccharide, ส่วน protein Ag., cellular Ag. ยัง demonstrate ผลได้ไม่ชัดเจน ความหวังว่าจะเอา cell ของ donor จำนวนมาก ๆ หรือ extract เอาส่วน cell membrane ของ donor cell มาฉีดเข้าไปก่อน ทำให้เกิดภาวะ paralysis ก่อน จึงยังมีความหวังอยู่

### ๒. IMMUNOLOGICAL TOLERANCE

คือ ถ้าเราให้ foreign Ag. เข้าไปในสัตว์ก่อนที่มันจะมี Immunological maturity คือก่อนที่มันจะจำอะไรได้ว่าเป็น self or foreign, สัตว์ตัวนั้นจะยอมรับว่า Ag. นั้นเป็นของมันเอง โดยจะไม่ reject Ag. นั้นอีกเลยถ้าพบกันใหม่ เรียกว่า Immunological tolerance

เราก็ทำให้เกิด Immunological tolerance ได้โดย

— ฉีด Ag. เข้าไปตั้งแต่ระยะเป็น embryo เลย เช่น ในไข่ไก่, ไข่เป็ด ในคนทำไม่ได้

— หรือ induce ตั้งแต่ระยะแรกเกิดใหม่ ซึ่ง immune system ยังไม่เจริญเต็มที่ ปรากฏว่าได้ผลในสัตว์ทดลองพวกหนู

มีคนคิดว่า เราเลี้ยง chimpanzee ไว้มักฝูงหนึ่งใหม่ highly inbred พอเด็กคนใดเกิดมาซึ่งคิดว่าต้องได้รับ transplant แน่ ๆ เช่น Thalassemia ซึ่งอาจ detect ได้ ตั้งแต่แรกเกิด เราเอา cell จาก chimpanzee นั้นฉีดเข้าไปก่อน ให้เกิด tolerance พอโตขึ้นก็ทำ B.M. transplant จาก chimpanzee ตัวนั้นได้ โดยไม่ reject ซึ่งกำลังทดลองอยู่

หรือ induce ในระยะ adult ก็ได้ โดยใช้ร่วมกับพวก immunosuppressive drug ทำให้ผู้ใหญ่หนักลายสภาพเป็นเด็กอ่อน คือไม่สามารถมีปฏิกิริยา reject ได้ต่อ foreign Ag. แล้วจึงค่อยฉีด foreign Ag. เข้าไปที่ละชนิด ๆ ทำให้เกิด tolerance เมื่อเกิด tolerance แล้ว ต่อไปแม้จะให้ Ag. จำนวนมาก เช่น หง organ เลยก็จรับได้ แต่ก็ยังอยู่ในระหว่างทดลอง

### ๓. IMMUNOLOGICAL ENHANCE-

MENT<sup>(46)</sup> เป็นความรู้ที่ไดมาจากการศึกษาเกี่ยวกับ tumor transplant พบว่า tumor อาจทำให้เกิด Ab. ขึ้นได้ ๒ ชนิด ชนิดหนึ่งเป็น cytotoxic Ab. ไปทำลาย

tumor cell นั้นได้ แต่อีกชนิดหนึ่งเป็น non-cytotoxic Ab. แต่กลับจะไป coat อยู่รอบๆ Antigenic determinant ของ tumour นั้น ทำให้พวก sensitized lymphocyte เข้าไปทำลายไม่ถึง จึงทำให้ tumor สามารถอยู่ไถ้นานขึ้น เราเรียก phenomenon อันหลังนี้ว่า Immunological enhancement, ในการ transplant เราก็ใช้ความรู้นี้ โดยก่อนจะ transplant เราฉีด WBC ของคนที่จะเป็น donor นั้นทาง I.V. ก่อน เพื่อ stimulate ให้ร่างกายสร้าง enhancing Ab. ขึ้น (55) แล้วจึงทำ transplantation, วิธีการนี้ กำลังทำในสัตว์ทดลอง และเป็นความหวังอันหนึ่ง ของ Immunologist

## SOME DISEASES IN IMMUNOLOGY

### A. THE PARAPROTEINEMIAS

Paraproteinemia หมายถึงกลุ่มของโรคที่มมีอาการที่ผิดปกติใน protein metabolism, (58) Paraprotein เป็นโปรตีนที่เซลล์ของ Reticulo—endothelial system สร้างขึ้นและรวมอยู่ในกลุ่มของ Immunoglobulin (58) การที่ neoplastic proliferation ของเซลล์ข้างสร้าง Gammaglobulin เหล่านี้ทำให้จำนวนของ protein มีเพิ่มมาก

ขน protein เหล่านี้ มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับ gammaglobulin ธรรมดา ทั้งทางโครงสร้าง ปฏิกริยาฟิสิก, เคมี และ immunochemical มาก แต่ต่างจาก gammaglobulin ธรรมดา คือขาด functional (antibody) specificity, บางครั้ง กลุ่มโรคเหล่านี้ ก็อยู่ในโรคของ Lymphoreticular dyscrasia หรือ Lymphoproliferative disease

สำหรับโรคที่มี โปรตีน ชนิดหนึ่งเพิ่มขึ้น มากในเลือด เนื่องจากมี antibody producing cells ของ Reticulo — endothelial system clone หนึ่งเกิด proliferate และสร้าง Immunoglobulin ชนิดหนึ่งขึ้นมาเรื่อยๆ บางครั้ง จึงเรียกเป็น Monoclonal Gammopathies หรือ Monoclonal Hyperproteinemia (59) ตัวอย่างของโรคได้แก่

๑. Multiple Myeloma
๒. Macroglobulinemia
๓. Essential hyperglobulinemia

### ๑. MULTIPLE MYELOMA

โรคนี้มีลักษณะสำคัญคือ มี multiple tumour ของกระดูก ทำให้เกิดการปวด, pathological fracture และโลหิตจาง, โรคนี้เนื่องจากมี พลาสมาเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงทาง

ผิดปกติไปเรียกว่า myeloma cell เจริญเติบโต แบ่งตัวมาก ๆ เข้า และสร้างโกลบูลินชนิดหนึ่ง ซึ่งคล้าย ๆ แกมมาโกลบูลิน แต่แตกต่างจาก  $\gamma$  — globulin ธรรมดา คือ มี homogeneity มาก, ใน Myeloma ที่สร้างโปรตีนที่มีสมบัติคล้ายกับ  $\gamma$  G — globulin (Ig G) ก็เรียกว่า G — Myeloma พบว่า ๗๐% เป็น Myeloma ชนิดนี้

Myeloma ที่สร้าง Ig A ก็เรียก A — Myeloma

Myeloma ที่สร้าง Ig D เรียก D — Myeloma

Myeloma ที่สร้าง Ig E เรียก E — Myeloma

นอกจากนี้ในเลือด และปัสสาวะของผู้ป่วย มี โปรตีน ซึ่งค้นพบภายหลังว่า เป็น light chains ของ Immunoglobulin เช่น Bence Jones protein เป็น light chain ที่มีคุณสมบัติพิเศษทาง thermostability คือ solution จะขุ่นในอุณหภูมิ ๕๐ — ๖๐° C แล้วจะใสที่ ๑๐๐° C แล้วขุ่นนอกเมอทงให้เย็น พบว่า light chain เหล่านี้ neoplastic plasma cells เป็นตัวสร้าง และมีอัตราการสร้างเร็ว มากกว่า การสร้าง Myeloma protein เนื่องจากมี regulatory defects ใน neoplastic plasma cells

## ๒. WALDENSTRÖM'S MACROGLOBULINAEMIA (58)

ในโรคนี้ จะไม่พบ focal bone lesions แต่เป็น diffuse osteoporosis และมีตับโต, ม้ามโต, ตลอดจนมีการโตของต่อมไทรอยด์ด้วย ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย นานหนักลด เหนื่อยง่าย มีความต้านทานโรคลดน้อยลง มีโลหิตจางชนิด normocytic, leukopenia with relative lymphocytosis, eosinophilia or monocytosis อาจมี thrombocytopenia หรือ pancytopenia ก็ได้, มี Benec Jones protein ได้ เช่นเดียวกับ Multiple Myeloma จากการตรวจพบว่า มี Ig M เพิ่มขึ้นมาก และ Ig G ปกติ หรือลดลง Immunologic diagnosis ทำได้โดย ultracentrifugation analysis ภายหลัง serum fractionation โดย sephadex G-200

## ๓. ESSENTIAL HYPERGLOBULINEMIA (59)

คือการที่มี โกลบูลินเพิ่มขึ้นมากในเลือด ที่พบในรายงานมีดังต่อไปนี้

### ๑. BENIGN MONOCLONAL PROLIFERATION

พบว่า ๕—๑๐% ของคนที่ปกติมีปริมาณของโกลบูลินมากในเลือด โดยไม่มีอาการ

ของโรค อย่างไรก็ตาม Martin ในปี ๑๙๖๗ ได้รายงานผู้ป่วย Multiple Myeloma จำนวนหนึ่ง ซึ่งมีผลการตรวจพบทางห้องทดลองคล้ายโรคนี้ เป็นเวลานานถึง ๔—๑๗ ปี ก่อนที่อาการของ Myeloma จะเริ่มปรากฏขึ้น

## ๒. HEAVY CHAIN DISEASE

โรคนี้เป็น ความผิดปกติของเซลล์พลาสมาไซท์ และ reticulum cells ทำให้มีการสร้างมากผิดปกติ ของ polypeptide ซึ่งมีลักษณะเป็น heavy chain ของ Immunoglobulin ผู้ป่วยมีอาการ recurrent infection, sudden onset ของไข้ ต่อมาไทรอยด์ทั่วร่างกาย, ม้ามโต

การตรวจพบทางเลือด มีโลหิตจาง, lymphopenia, ในไขกระดูก มี atypical และ immature plasma cells

ในซีรัม และ บัสสาวะของผู้ป่วย พบโปรตีนที่ผิดปกติ ซึ่งเมื่อทำ electrophoresis จะเคลื่อนที่ ใน fast gamma, slow beta mobility

เมื่อเอา serum ของคนไข้มาตรวจกับ antiserum against same type of heavy chain ก็จะได้ปฏิกิริยาเกิดขึ้น เป็นการเน้นว่ามี heavy chain ใน serum จริง

### ๓. Ig M MONOMER DISEASE

เป็นโรคที่มีกลุ่มอาการเช่นเดียวกับ

Heavy chain disease โปรตีนของผู้ป่วยมี 19S โกลบูลิน ปกติ แต่มีโปรตีนที่ผิดปกติ ๓ ชนิด  $\mu$  heavy chain และ  $\lambda$ -light chain จึงเข้าใจว่าเป็น Ig M monomer

นอกจากโรคที่มีความผิดปกติในเซลล์ที่สร้างโกลบูลิน ทำให้มีโกลบูลินเพิ่มในเลือดแล้ว ยังมีโรคอื่นอีก ที่มีโกลบูลินในเลือดเพิ่มขึ้นได้ (60) เช่น :-

— Rheumatoid Arthritis, Scleroderma, S.L.E.

— โรคที่มี chronic infection จากโปรตีนตัวขาว เซอราและแบคทีเรีย

— โรคของตับชนิดต่าง ๆ เช่น acute hepatitis, primary biliary cirrhosis ในบางรายมีปริมาณ Ig M สูง, ใน chronic progressive hepatitis มีปริมาณ Ig G เพิ่มขึ้นในเลือด, ใน chronic active alcoholic liver cirrhosis มี Ig A สูง เป็นต้น

### B. IMMUNOLOGICAL DEFICIENCY DISEASE (61)

โรคกลุ่มนี้มีความผิดปกติใน immune response คือมีน้อยหรือไม่เลย แบ่งได้เป็น

Primary Immunological Deficiency กับ Secondary Immunological Deficiency

#### ก. Primary Immunological Deficiency

เป็นกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติใน immunological system ที่สร้าง Immunoglobulin และ / หรือสร้าง cell — mediated immune response มาแต่กำเนิด, ทำให้ผู้ป่วยมีปริมาณของโกลบูลินที่ช่วย ต้านทานโรคลดลง (Hypogammaglobulinemia, Agammaglobulinemia) มี recurrent infection ได้ง่าย

ในรายที่ cellular immunity เสีย ผู้ป่วยจะไม่สามารถแสดงอาการ delayed hypersensitivity หรือมีปฏิกิริยา ต่อ graft transplantation, Primary Immunological Deficiency ส่วนใหญ่เป็นโรคทางพันธุกรรม ซึ่งจะสืบต่อมายังลูกหลานได้โดย ๒ ทาง คือ อาจจะเป็นทาง Sex—linked หรือทาง autosomal, โรคของ Primary Immunological Deficiency จะกล่าวโดยย่อ ๆ ต่อไปนี้

#### ๑. INFANTILE SEX — LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA (BRUTON TUPE AGAMMAGLOBULINEMIA)

โรคนี้เป็น Immunological deficiency โรคแรกที่เราจัก ผู้ป่วยเกือบทุกคนเป็นเด็กชาย

ผู้ป่วยขาด plasma cells, germinal center ในต่อมน้ำเหลือง และไม่สามารถสร้าง immunoglobulin หรือสร้างได้แต่น้อย immunological deficit จะเริ่มขึ้นเมื่อภูมิคุ้มกันจากมารดา หดไปในช่วงจรีโลหิต เมื่อทารกอายุ ๖-๑๒ เดือน Ig G ในเลือดจะต่ำกว่า ๑๐๐ มก / ๑๐๐ ลบ. ซม. IgM และ IgA ลดต่ำถึง ๑ มก. / ๑๐๐ ลบ. ซม. และ ๓ มก./๑๐๐ ลบ. ซม. เมื่อเอาซีรัมของผู้ป่วย มาทำ electrophoresis จะพบว่า ไม่มีโปรตีน เคลื่อนที่ในโซนของแกมม่าโกลบูลิน ผู้ป่วย ไม่มีภูมิคุ้มกันต่อ antigenic stimulation เลย มีความต้านทาน ต่อโรคต่ำมาก มี recurrent bacterial infection เช่น Sinusitis, Septicemia, Meningitis, Pneumonia และ โรคติดเชื้อของปอด ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น เมื่อได้รับยาปฏิชีวนะ และ Immunoglobulin replacement

**๒. TRANSIENT HYPOGAMMAGLOBULINEMIA**

โรคนมลักษณะ คล้าย Infantile Sex-linked Agammaglobulinemia แต่เกิด เนื่องจาก การเจริญเติบโตของ Immunological system เกิดล่าช้าลงชั่วคราว ผู้ป่วยอาจ

เป็นเด็กหญิงเท่า ๆ กับเด็กชาย อาจเป็นโรคติดเชื้อได้บ่อย ๆ และต้องพึ่ง Immunoglobulin replacement therapy จนกว่าการสร้าง Immunoglobulin จะเริ่มเป็นปกติภายใน ๑-๓ ปี ส่วนใหญ่แล้ว ระดับของภูมิคุ้มกันในตัวผู้ใหญ่จะเป็นปกติ แต่ในบางรายอาจยังมี Ig G และ Ig M ต่ำอยู่

**๓. NON SEX-LINKED PRIMARY IMMUNOGLOBULIN DEFICIENCY WITH VARIABLE ONSET AND EXPRESSION**

กลุ่มโรคนี้น รวมถึงกลุ่มอาการต่าง ๆ เนื่องจาก primary immunoglobulin aberration แต่ยังขาด information ที่จะช่วยใน classification ได้ เช่น "Acquired" หรือ "Idiopathic Agammaglobulinemia" หรือ Hypogammaglobulinemia โรคเหล่านี้ มักแสดงอาการเมื่อเป็นผู้ใหญ่, แต่ก็มีสาเหตุ ที่ทำให้นกถึงว่าเป็นโรคพันธุกรรมด้วย

เมื่อพิจารณาแต่เฉพาะชนิดของ โกลบูลิน ที่ขาด เช่น โรคที่ขาด Ig G และ Ig A แต่มี Ig M ปกติหรือสูงเรียกเป็น "Type I-Dysgammaglobulinemia", โรคที่ขาด Ig M และ Ig A เป็น "type II Dysgammaglobulinemia" พบว่าการพิจารณา ตั้งชื่อโรคอย่าง

นี้ ยังไม่เหมาะนักเพราะมี variation มาก เช่น type II dysgammaglobulinemia form หนึ่งมีอาการ และ เป็นกับเด็กชาย เท่านั้น แต่อีก form หนึ่ง มีอาการแตกต่างไป และเกิดกับสตรีผู้ใหญ่ กลุ่มโรคนี้จึงยังต้องการ การศึกษาค้นคว้าต่อไปเพื่อการแบ่ง ชนิดของโรคที่เรากำลังพูดถึง

**๔. AGAMMAGLOBULINEMIA WITH THYMOMA**

โรคนี้พบได้ ๑๐ % ในผู้ป่วยที่เดิมอยู่ในกลุ่มอาการของ Acquired Idiopathic Agammaglobulinemia แต่มี thymoma ร่วมด้วย พร้อมกับมีการขาดของ eosinophils การขาดโกลบูลินของผู้ป่วยจะไม่กลับคืนสู่ปกติ แม้จะผ่าตัดเอาเนื้องอกของไทมัสออกไปก็ตาม ที่เป็นเช่นนั้น ยังหาสาเหตุที่แท้จริงไม่ได้ แต่เข้าใจว่า เนื่องจากมี common mesenchymal defect affecting immune system ทั้ง ๒ ส่วน หรือเนื่องมาจากว่าเนื้องอกของไทมัสเป็น compensation for immunological deficiencies.

**๕. IMMUNOLOGICAL DEFICIENCY WITH THROMBOCYTOPENIA AND ECZEMA**

โรคนี้เป็น sex — linked recessive Immunoglobulin Deficiency Disease ซึ่ง

การอักเสบของหูส่วนกลางเป็น ๆ หาย ๆ, Thrombocytopenic Purpura และ Eczema ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตตั้งแต่เล็ก ๆ บางครั้งผู้ป่วยจะมาโรงพยาบาล ด้วยอาการของเลือดออกเป็นอาการเริ่มแรก Immunoglobulin ที่ขาดคือ Ig M ส่วน ระดับ Ig G มักเป็นปกติ Ig A อาจเป็นปกติหรือสูงกว่าธรรมดา

**๖. SELECTIVE INABILITY TO SYNTHESIZE Ig A**

ในปัจจุบัน โรคนี้ดูคล้าย ๆ จะเป็นโรคเดียวที่เป็น truly selective failure ของการสร้าง Immunoglobulin ตัวเดียวโดยไม่มี ความผิดปกติของ Immunoglobulin ตัวอื่น ๆ โรคนี้มักจะมีร่วมกับ Steatorrhea และ Malabsorption syndrome, ในบางรายอาจไม่มีอาการของโรคเลย

Secretory Ig A มีความสำคัญต่อการคุ้มกันของทางเดินอาหาร และทางเดินหายใจ เมื่อขาด Secretory Ig A ความต้านทานลดลง จะทำให้เกิดการติดเชื้อง่ายขึ้น แบคทีเรียบางชนิดทำให้เกิด deconjugation of bile salts ทำให้การดูดซึมอาหารจำพวกไขมันเสียไปและเกิด Steatorrhea ได้



### ๗. ATAXIA — TELANGIECTASIA

โรคนี้เป็นกลุ่มอาการเนื่องมาจากการขาด Central lymphoid tissue ร่วมกับการขาด เป็นบางส่วน ของ peripheral system เด็กที่เป็นโรคนี้ จะมีการ เติบโต ของ ไทมัส เสียไป ผู้ป่วยไม่มี delayed hypersensitivity มี Ig A ต่ำ, Ig G ต่ำ ในบางราย แต่ Ig M ปกติ ผู้ป่วยจะแสดงอาการ progressive ataxia ตั้งแต่วัยเด็ก ร่วมไปกับ arterial telangiectasia of bulbar conjunctiva and of exposed skin areas, ผู้ป่วยมี increased incidence of Lymphoreticular malignancies เนื่องจาก ขาดการควบคุมของต่อมไทมัส และมีโรค ติดเชื้อทางปอดอยู่เนือง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ปอดอักเสบ และมักจะเสียชีวิตในวัยเด็ก

### ๘. PRIMARY LYMPHOPENIC IMMUNOLOGICAL DEFICIENCY

โรคนี้เป็นกลุ่มอาการของ lymphopenic และการขาด Immunoglobulin ผู้ป่วยมีอาการ ขาดรุนแรง, ซึ่งเมื่อบริการรักษาทางยา และ Immunoglobulin replacement ไม่ได้ผล การติดเชื้อจะเริ่มตั้งแต่อายุ ๓ เดือน และเป็นติดต่อเรื่อยไป เมื่อได้รับ live—organism vaccine จะมีการติดเชื้อรุนแรงจนถึงแก่ชีวิต

ตั้งแต่ early infancy, ต่อมไทมัสไม่เจริญ เติบโต และ ขาด precursors for small lymphocytes

### ๕. AUTOSOMAL RECESSIVE ALYMPHOCYTIC AGAMMAGLOBULINAEMIA (SWISS TYPE AGAMMAGLOBULINEMIA)

โรคนี้เป็นโรคที่มี complete incompetent Immunological System ทำให้การสร้าง antibodies และ cellular immunity เสียไปทั้ง ๒ อย่าง จึงเป็นโรคที่มีอาการหนัก ที่สุดในกลุ่มโรคที่ขาดภูมิคุ้มกันทั้งหลาย ผู้ป่วยมีอาการ เจริญเติบโต ทั่วไป ลำบากกว่าธรรมดา ทารกมีการติดเชื้อรุนแรงตั้งแต่ ๒—๓ สัปดาห์หลังคลอด การรักษาด้วยยา และ Immunoglobulin injection ไม่ได้ผล ผู้ป่วยตายในอายุ ๒ ปี ภายหลังได้รับ live organism vaccine

ผู้ป่วยมี ต่อมไทมัสเล็ก ขาด Hassall's corpuscles, small lymphocytes และต่อมน้ำเหลืองเล็กมาก ขาด Peyer's Patches และ lymphoid tissue ใน Appendix และ pharynx, ผู้ป่วยยังขาด Plasma cells และมี lymphocytes ลดลงมาก และ activity

ของ lymphocytes จำนวนน้อยที่มียูก  
ลดต่ำจากปกติด้วย

### ๑๐. THYMIC APLASIA

โรคนี้เป็น complete aplasia ของต่อม  
ไทมัส เป็นโรคที่พบน้อยมาก มักเกิดร่วมกับ  
การขาดของต่อมพาราไทรอยด์ เนื่องจากว่า  
อวัยวะทั้งสองมาจาก embryological origin  
เดียวกัน ด้วยเหตุนี้ผู้ป่วยมีอาการของ neona-  
tal tetany, hypocalcemia ร่วมกับอาการติด  
เชื่อง่าย เพราะขาดความต้านทาน, ผู้ป่วยมี  
plasma cells และระดับของ immunoglobu-  
lin ปกติ

สรุป feature สำคัญของ primary immu-  
nological deficiency disease จะได้แสดงไว้  
ในตารางต่อไป

### ๖. SECONDARY IMMUNOLOGICAL DEFICIENCY

กลุ่มของโรคนี้เกิดจากว่า fully developed  
immune system ถูกกดโดยโรคอื่น ๆ หรือ  
exogenous agents ทำให้ผู้ป่วยขาดความ  
ต้านทานต่อการติดเชื้อ

๖ ๑. การรบกวนอาจ effect both parts  
of immune system ทำให้เกิดการขาดทั้ง

cellular และ humoral responses ตัวอย่าง  
เช่น Lympho — proliferative neoplasms  
พวก Lymphosarcoma และ Chronic  
Lymphatic Leukemia ทำให้มีระดับ  
Immunoglobulin ต่ำ และไม่มี delayed  
type hypersensitivity

๖ ๒. ในบางโรค เช่น วัณโรค,  
Boeck's sarcoidosis, Hodgkin's disease  
และ uremia บางราย, cellular reaction  
เป็นตัวที่ถูกกดมาก ผู้ป่วยจะขาด delayed-  
type hypersensitivity โดยมีระดับของ  
immunoglobulin ปกติหรือสูงขึ้น

๖ ๓. ในโรคของ Multiple Myeloma  
และ Waldenström's Macroglobulinemia  
ซึ่งเกิดจาก neoplastic proliferation ของ  
single cell line synthesizing a homogene-  
ous Immunoglobulin, มักจะมีระดับของ  
โกลบูลินธรรมดาต่ำ และความสามารถใน  
การสร้างภูมิคุ้มกันลดลงมาก แต่ cellular  
immunity ปกติ นอกจากนี้โรคที่มี  
hypercatabolic states บางโรค เช่น  
Nephrosis, Exfoliative Dermatitis,  
Protein losing Enteropathies และ severe  
Malnutrition ในบางครั้ง จะกด humoral  
system ทำให้มี globulin ลดลงต่ำ

Syndrome	Eponym	Clinical features		Genetic	Immunological defects		Cellular immunity responses
		Due to immunological deficiency	Associated disorder		Immunoglobulin deficiencies	Humoral antibody responses	
Infantile sex-linked agammaglobulinemia	Bruton's disease	Recurrent infections with extracellular pyogenic pathogens		X-linked recessive	All classes extremely low	Absent or extremely deficient response to all antigens	Normal
Transient hypogammaglobulinemia of infancy		Recurrent infections with extracellular pyogenic pathogens		Familial	primarily depression of IgG	Usually absent or deficient response to most antigens	Normal
Non sex-linked primary immunoglobulin deficiency with variable onset and expression		Recurrent infections primarily with pyogenic pathogens, sometimes viral or fungal	High frequency of autoimmune disorder and lymphoreticular malignancy; some cases may have amyloidosis	Autosomal recessive	Deficit always present but class affected and degree of change variable	Constant deficient response to most antigens	Inconstant deficient response to some antigens
Agammaglobulinemia with thymoma	Good's syndrome	Recurrent infections with pyogenic pathogens sometimes viral or fungal	Eosinophils regularly absent or grossly deficient in blood and marrow; sometime pure red cell aplasia	Genetic factor	All classes markedly reduced	Constant deficient response to all antigens	Constant deficient responses to most antigens
Immunological deficiency with thrombopenia and eczema	Wiskott-Aldrich	Frequent pyogenic, viral or fungal infections	High frequency of reticular malignancy	X-linked recessive	Deficit usually present but class affected and degree of change variable	Constant deficient response to some antigens	Constant deficient responses to most antigens
Selective inability to produce one class of Immunoglobulin IgA		Sinopulmonary infections; enteropathy with malabsorption syndrome and steatorrhea. Some cases remain healthy		Autosomal recessive in some cases	Both exocrine and circulatory IgA absent, other class usually normal	Normal except for IgA antibodies	normal
Ataxia-telangiectasia	Mme Louis-Bar's syndrome	Frequent sinopulmonary infections in cases with low IgA	High frequency of lympho-reticular malignancy, progressive cerebellar ataxia, telangiectasia in all tissues	Autosomal recessive	Deficit usually present but class affected and degree of change variable	Inconstant deficient response to some antigens	Constant deficient responses to some antigen
Primary lymphopenic immunological deficiency	Gitlin's syndrome	Often die in early child hood from pneumonitis, fungal or viral infection		X-linked or autosomal recessive	Deficit always present but class affected and degree of change variable	Constant deficient response to some antigens	Constant deficient responses to most antigens
Autosomal recessive alymphocytic agammaglobulinemia	Swiss type agammaglobulinemia	Do not survive infancy		Autosomal recessive	All classes extremely low	absent or extremely deficient response to all antigens	Deficient responses to all antigens
Autosomal recessive lymphopenia with normal immunoglobulins	Nazelof's syndrome	Frequent pneumocystis, fungal, viral infections		Autosomal recessive	All classes normal	Antibodies present but probably deficient	Probably deficient responses to all antigens
Thymic aplasia	Di George's syndrome	Frequent pneumocystis, fungal or viral infections, usually die in infancy	Absence of parathyroids usually recognised as tetany of the newborn, frequent cardiovascular malformations	No evidence of genetic mechanism	All classes normal	Apparently deficient responses to many antigens	Probably absent responses to all antigens.

**EXOGENOUS AGENTS** ที่ใช้

ในการรักษา อาจกด immune system เช่น การฉายแสง และยา radiomimetic drugs ซึ่งป้องกันการแบ่งตัว และการเติบโตของ เซลล์ (เช่น Mercaptopurine), Cortisone และยาปฏิชีวนะบางชนิด

ที่กล่าวมาแล้วนั้น immunological deficiency ทำให้ผู้ป่วยมีอาการ susceptible ต่อการติดเชื้อได้ง่าย และมี recurrent infection เสมอเนื่องจากขาดภูมิคุ้มกันใน ร่างกาย แต่ยังมีกลุ่มอาการของโรคซึ่งผู้ป่วย มีอาการของ recurrent infection เหมือนกัน โดยที่ระดับของโกลบูลินอยู่ในเกณฑ์ปกติ ทุกประการ ได้แก่

๑. กลุ่มของโรคที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติ ใน Complement System

๒. โรคที่มความผิดปกติใน Phagocytic System

**๑. COMPLEMENT DEFECT WITH INFECTIONS**

จากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง ซึ่ง ติดเชื้อง่ายเป็น ๆ หาย ๆ เสมอ มีระดับของ Immunoglobulin, การสร้างภูมิคุ้มกัน และ cellular immunity ตลอดจน cell ของ

phagocytic system ปกติ แต่มีความ ผิดปกติ ใน Complement — mediated function ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทำลาย เชื้อโรคที่เข้าสู่ร่างกายได้เท่ากับคนปกติ จึง เป็นโรคติดเชื้อเรื้อรังอยู่ตลอดเวลา

Complement function ส่วนที่ผิดปกติ

**ก) ABNORMALITIES OF COMPLEMENT — MEDIATED FUNCTIONS AND OF C3** (62)

ในโรคนี้ ความผิดปกติอยู่ที่ว่า ๓ ใน ๔ ของ C3 กลายเป็น inactive form (C3b) ทำให้ activity ของ active C3 ลดลงมาก การรักษาด้วย purified C3 เฉย ๆ ไม่ได้ ผล เข้าใจว่าผู้ป่วยคงขาด inhibitor ของ protease ที่จะ inactivate C3 มาแต่กำเนิด การให้ serum ของคนธรรมดาเพียงเล็กน้อย ก็ทำให้ activity ของ C3 คืนสู่ปกติได้

**ข) FAMILIAL DYSFUNCTION OF C5** (63)

ในโรคนี้ ผู้ป่วยมีระดับของ total hemolytic activity, และระดับ C3 ปกติ แต่มี phagocytic และ chemotactic activity เสียไป, โดยเหตุที่ function ทั้ง ๒ นี้ mediated โดย complement system จึงมี

ผู้ค้นคว้าต่อไปถึง activity ของ complement ในผู้ป่วย พบว่า serum ของผู้ป่วย มี immune adherence ปกติ และเมื่อเติม purified C3 ใน serum ผู้ป่วย phagocytosis ก็ไม่ติดบน serum ของผู้ป่วย มี phagocytosis ต่อ pneumococci แต่ไม่สามารถ phagocytized staphylococcus aureus และ gram negative bacteria (ตรงกับ clinical symptom ของผู้ป่วย ซึ่ง resist pneumococcus infection แต่ susceptible ต่อ staphylococcus aureus และ gram negative bacteria) เนื่องจากว่า phagocytosis ของ pneumococcus ต้องการ complement through C3 stage เท่านั้น จึงสรุปได้ว่า ผู้ป่วยมี C3 activity ปกติ และเมื่อทดสอบเติม purified C5, phagocytic activity ที่เสียไปก็กลับคืนสู่ปกติ ในทำนองเดียวกัน เมื่อเติม mouse serum จากหนูที่เป็น genetic deficiency ของ C5, phagocytosis ไม่ได้ผล, แต่เมื่อใส่ purified C5 ลงใน serum ของหนูดังกล่าว สามารถทำให้ phagocytic activity ที่เสียไปกลับเป็นปกติ จึงสรุปได้ว่า ผู้ป่วยมี dysfunction ของ C5 activity

จากโรคที่กล่าวมาแล้วข้างต้น จะเห็นได้ว่า phagocytosis ซึ่งเป็น mechanism หนึ่งของ body defence ต้องอาศัย Com-

plement system จึงจะดำเนินไปได้เต็มที่, เมื่อ activity ของ Complement system เสียไป ทำให้ phagocytosis ผิดปกติ ร่างกายขาดความต้านทาน จึงมี recurrent infection อยู่เสมอ, แต่ยังมี disease ของ Complement deficiency อยู่บางโรค ซึ่งผู้ป่วยไม่มีอาการของ recurrent infection ซึ่งจะขอกล่าวดังต่อไปนี้

### ๑. C2 DEFICIENCY<sup>(64)</sup>

พบในคนปกติที่ไม่มีอาการ แต่จากการตรวจ พบว่ามี markedly diminished bactericidal activity และระดับของ C2 ลดลงเหลือ ๕ % ของปกติ ขณะนี้ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าการที่ผู้ป่วยมีความสามารถในการต้านทาน infection จะมีเนื่องมาจาก C2 จำนวนน้อยในเลือดหรือไม่

### ๒. HEREDITARY ANGIONEUROTIC EDEMA

ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ มี Serum inhibitor of C1 esterase น้อยกว่าปกติมาก มี ๑๐ % ของคนธรรมดา ผู้ป่วยมี attack เป็นครั้งคราว จาก acute and transitory local accumulation ของ edematous fluid ซึ่งถ้าการคั่งบวมนี้เกิดที่กล่องเสียงจะทำให้เป็น

อันตรายนึงแก่ชีวิต ผู้ป่วยมีระดับของ C1 esterase สูง (เพราะขาด inhibitor) และทำให้ increased capillary permeability เข้าใจว่า C1 esterase ไป activate C4, C2, C3 และ C5 เกิดการสร้างของ Anaphylatoxin ความผิดปกติที่พบในครอบครัวของคนที่มี inhibitor protein ต่ำ หรือมี inactive analog แทน

## ๒. DEFECT IN PHAGOCYTTIC SYSTEM

ตามปกติ phagocytosis ประกอบด้วย ingestion process ตามหลังด้วย intracellular killing of ingested organisms แต่มีโรคที่เกิดมีความผิดปกติในประการหลัง ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทำลาย bacteria ที่ invade ร่างกาย ทำให้เป็น recurrent infection, โรคดังกล่าวคือ

### ก. CHEDIAK — HIGASHI DISEASE<sup>(64)</sup>

โรคนี้เป็น congenital disease ซึ่งภายในเซลล์ของ polymorphonuclear leucocytes มี granules ที่ใหญ่และมีลักษณะผิดปกติ คือมี extramembrane อยู่ล้อมรอบ granule เล็กภายใน, granules

เล็กเหล่านี้ปกติมีหน้าที่เช่นเดียวกับ lysosome คือมี hydrolytic enzymes ต่าง ๆ สำหรับปล่อยออกมาทำลาย bacteria ที่ถูกกินภายใน cell vacuole แต่ในผู้ป่วยเหล่านี้ extramembrane ผิดปกติที่หุ้ม granule ทำให้ granule ไม่สามารถ lyse และปล่อย enzyme มาฆ่า bacteria ได้ แบคทีเรียจึงเจริญ และแบ่งตัวได้ใน cell ทำให้เกิดโรคติดเชื้อ

### ข. CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE (CGD)

โรคนี้ ผู้ป่วยมี chronic recurrent infection มีระดับของ Immunoglobulin ปกติ<sup>(65)</sup> ความผิดปกติอยู่ที่ phagocytic cells ไม่สามารถฆ่า bacteria ภายหลังจาก ingestion, แต่ไม่มี Abnormal granules อย่าง Chediak — Higashi Disease, จากการค้นคว้าพบว่า cell มีความผิดปกติของ oxidative enzyme : possibly **Reduced DPN**<sup>(66)</sup> (Diphosphopyridine nucleotide) ซึ่ง stimulate hexose Monophosphate shunt<sup>(67)</sup> ใน cell ธรรมดา ปัจจุบันนี้ เรายังไม่สามารถอธิบายว่า การขาดของ oxidase activity นี้จะมีความสัมพันธ์ ต่อการทำลาย ingested bacteria อย่างไรบ้าง แต่คุณสมบัติ

ข้างต้น ใช้เป็นวิธีช่วยวินิจฉัยโรคนี้ได้ โดยอาศัย Nitroblue Tetrazolium dye (NBT), cell ปกติที่มี enzyme activity จะ reduce NBT ภายหลังจาก ingestion ของ dye ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสี ทำให้เกิด characteristic Formazan cell เนื่องจาก Nitroblue Tetrazolium ถูก reduce เป็น Blue Formazan อยู่ใน polymorpho nuclear leucocytes แต่ polymorph ของผู้ป่วย Chronic Granulomatous Disease reduce NBT ไม่ได้ จึงไม่มี Formazan cell

### References :

1. Jerne, N.K. : Australasian Annals of Medicine 1969, 4 : 345-347.
2. Lischner, H.W., Digeorge, A.M. : Lancet, 1969, II : 1044-1048.
3. Roitt, I.M. et al : Lancet. II : 367-371.
4. Tiselius, A., Kabat, E.A. : J. Expt. Med. 1939, 69 : 199.
5. Skvaril, F., Morell A. : J. Immunol. 1970, 104 : 1310.
6. Metzger, H., Singer, S.J. : Science. 1963, 142 : 674.
7. Edelman, G., Kabat, E. : J. Expt. Med. 1964, 119 : 443.
8. Roholt, O.A., Radzinski, G., Pressman, B. : Science 1965, 147 : 613.
9. Miller, F., Metzger H. : J. Biol. Chem. 1965, 240 : 3325.
10. Miller, F., Melzger H. : J. Biol. Chem. 1965, 240 : 4740.
11. Putman, F.W., Kozuru, M., Easeley, C.W. : J. Biol. Chem. 1967, 242 : 2345.
12. Suzuki, T. : Immunochemistry : 1969, 6 : 587.
13. Hurlimann, J., Waldesbühl, M., Zuber, G. : Biophys Acta : 1969, 181 : 393.
14. Hong, R., Pollara, B., Good, R.A. : Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 1969, 56 : 602.
15. Hobbs, J.R. : Brit. J. Hosp. Med. 1970, 3 : 669-672.
16. Tomasi, T.B. Jr., Bienenstock, J. : Advance Immunol. 1968, 9 : 38.
17. Ishizaka, K., Ishizaka, T., Hornbrook, M.M. : J. Immunol 1966, 97 : 840.
18. Ishizaka, K., Ishizaka, T. : Annals of Alergy. 1970, 28 : 189.
19. Stanworth, D.R. : Proc. Roy. Soc. Med. 1969, 62 : 971.
20. Terry, W.D. : Postgraduate Medicine. 1967, 4 : 133.
21. Martin, M.H. : Brit. J. Hosp. Med. 1970, 3 : 662.
22. Putman, F.W. : Science. 1969, 163 : 636.
23. Müller-Eberhard, H.J. : Ann. Rev. Biochem. 1969, 38 : 389-414.
24. Glynn, A.A. : Proc. of Roy. Soc. of Med. 1969, 62 : 285.
25. Turk, J. L. : Immunology in Clinical Medicine. William Heinemann Medical Books Limited; 1969, p. 54.
26. Blank and Harvey et al : Pathogenesis of Dermatophytic Infection, Fungus Diseases and Their Treatment : Ed. 1 Little, Brawn and Company, Boston 1964, p. 43.
27. Davis et al : Microbiology. Ed. 5. Harper & Row, Publishers, New York 1968, p. 509-524.

28. Lupovitch, A. et al : Ann. Allergy. 1968, 26 : 206 – 210.
29. Gordon, S. : Proc. of Roy. Soc. of Med. 1969, 62 : 292.
30. Goodman and Gilman : The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ed. 3<sup>rd</sup>, 1965, Macmillan Company, N.Y. Chapter 28, p. 606, Chapter 29. p. 622 – 623.
31. Matangkasombut, P. : J. Med. Ass. Thailand 1970, 53 : 831.
32. Panayi, G.S. : Brit. Med. J. 1970, 2 : 656.
33. Witebsky, E. : Immunopathology (1<sup>st</sup> International Symposium ; P. Graba and P. Miescher, Eds.) Benno Schwabe & Co., Base, 1959, p. 1
34. Matangkasombut, P. : Siriraj Hospital Gazette. 1970, 22 : 921.
35. Burnet, F.M. : Self and Not-self. Ed. F.M. Burnet, Cambridge University Press, Cambridge ; 1969, pp. 7 – 20, 29 – 31. and 45 – 46.
36. Fairley G.M. : B.M.J. 1969, 2 : 467 – 472.
37. Editorial : B.M.J. 1970, 2 : 743.
38. Gorer, P. : Ann N.Y. Acad. Sci. 1960, 87 : 604.
39. Davis et al : Microbiology. Ed. 5. Harper & Row, Publishers, New York, 1968, p. 591 – 596.
40. Turk, J.L. : Immunology in clinical Medicine, William Heinemann, London 1969, p. 107 – 199.
41. Peterson, R.D.A. : Medical Clinics of North America. 1970, 51 : 43 – 58.
42. Kismeyer-Nielsen, F. et al : Nature. 1968, 219 : 1116 – 1119.
43. Basic Requirements for the International Exchange of Transplantable organ Bulletin W.H.O. 1969, 40 : 909 – 919.
44. Bach, F.H. : Proc. N.A.S. 1969, 63 : 1026 – 1029.
45. Bach, F. H. : Progress. Med. Genetics. 1969, 201 – 240.
46. Merrill, J.P. : Advances in Immunology, 1967, 7 : 275 – 327.
47. Kauffman, M.H., et al : Surg-Gynec. – Obst. 1965, 120 : 49.
48. Kauffman, M.H., et al. : Surg-Gynec. – Obst. 1966, 123 : 1052.
49. Murray J.E., et al : Ann. Surg. 1968, 168 : 416 – 435.
50. Tilney N.L., and Murray, J.E. ; Ann. Surg. 1968, 167 : 1 – 8.
51. Murray, J.E., Wilson R.E., O' Connor N.E. : Surg. – Gynec. – Obstet. 1967, 124 : 509 – 520
52. Tilney N.L., et al : Ann. Int. Med. 1970, 72 : 59.
53. Starzl, T.E., et al : Surg. – Gynec. – Obst. 126 : 1023.
54. Russell, P.S., et al : New Eng. J. Med. 1970, 282 : 786 – 793. 1970, 282 : 848 – 854. 1970, 282 : 896 – 906.
55. Zimmerman, B., et al : J. Immunology. 1970, 104 : 626 – 632.
56. Marchioro, et al : Ann. N.Y. Acad. Sci. 1964, 120 – 626.
57. Editorial, New Eng. J. Med. 1968, 279 : 657 – 658.
58. Harrison, Principle of Internal Medicine. Ed. 5, McCraw – Hill Book Company, New York, 1966, p. 690 – 694.
59. Martin, N.H. : Brit. J. of Hcsp. Med. 1970, 3 : 662 – 666.
60. Hobbs. J.R. : Brit. J. of Hosp. Med. 1970, 3 : 669 – 680,



61. Franglen, G.: Brit J. of Hosp. Med. 1970, 3 : 651 – 660.
62. Alper, C.A., et al: New Eng. J. of Med. 1970, 282 : 349.
63. Miller, M.E. Nilsson U.R. : New Eng. J. of Med. 1970, 282 : 354.
64. Davis et al: Microbiology. Ed 5. Harper & Row, Publishers, New York. 1968, p. 631.
65. Clifford, R.H., Malawista ; S.E. : J. of Lab. and Clin. Med. 1970, 75 : 11.
66. Chandra, W. A., Soothill, C. : Lancet. 1969, 1 : 71.
67. Baehner, R.L., Nathan. D.G. : Science. N.Y. 1967, 155 : 835.
-