

บทที่ 1



บทนำ

โรค systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นโรคด้านเนื้อเยื่อตัวเอง (autoimmune) ที่มีอัตราการตายค่อนข้างสูง พบในผู้ป่วยเพศชายต่อเพศหญิงในสัดส่วน 1 ต่อ 9 ผู้ป่วยมักมีอายุระหว่าง 20 ถึง 50 ปี อาการที่ผู้ป่วยมาหาแพทย์คือ มีไข้รู้สึกอ่อนเพลีย บางรายมีอาการปวดตามข้อต่าง ๆ เช่น ข้อเข่า ข้อนิ้วมือ หรือบางรายก็มีผื่น (erythematous lesion) ขึ้นบริเวณใบหน้า เนื่องจากโรคนี้มีหลายระบบที่เกิดพยาธิสภาพพร้อมกัน ซึ่งยากแก่การดูแลรักษา และโรคนี้พบในประเทศไทยสูง ปัจจุบันนี้โดยเฉลี่ยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบปีละประมาณ 80 - 100 คน

Dausset และ Svejgaard (1977) ได้เสนอความคิดว่าโรคต่าง ๆ ของมนุษย์ที่มีสาเหตุมาจากการต้านเนื้อเยื่อตัวเองจะแสดงความเกี่ยวข้องกับระบบ HLA (Human Leukocyte Locus A) ทั้งนี้เพราะยีน (gene) ที่ควบคุมการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันจะถูกถ่ายทอดควบคู่กันไปกับยีนในระบบ HLA ซึ่ง Rose และคณะ (1977) พบว่าเหตุการณ์นี้พบได้ทั้งในธรรมชาติและจากการชักนำให้เกิดโรคนี้ในสัตว์ทดลอง จากการศึกษาของ Arnett และคณะ (1976) ในครอบครัวผู้ป่วยโรค SLE และจากการศึกษาของ Christian และคณะ (1978) ในฝาแฝดที่เป็นโรค SLE พบว่าโรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรม

การกระจายตัวของแอนติเจน HLA (HLA antigen) ในแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างกัน เช่น ในคนผิวขาว (Caucasian) ที่ป่วยเป็นโรค SLE จากการศึกษาของ Grumet และคณะ (1971) พบว่ามีความถี่ของแอนติเจน HLA-B8 และ HLA-B15 สูง จากการศึกษาของ Goldberg และคณะ (1976) พบว่ามีความถี่ของแอนติเจน HLA-B8 สูง และจากการศึกษาของ Sherak และคณะ (1978, 1980) พบว่ามีความถี่ของแอนติเจน HLA-DR3 สูง Grumet และคณะ (1972) ศึกษาในผู้ป่วยผิวดำที่ป่วยเป็นโรค SLE พบว่ามีแอนติเจน HLA-B7 HLA-B5 และ HLA-Bw35 ส่วนในประเทศไทยพบว่าคุณสมบัติของแอนติเจน HLA-A HLA-B

และ HLA-C ของคนปกติและผู้ป่วยโรค SLE ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญและนอกจากนี้พบว่ามีความถี่ของแอนติเจน HLA-DR4 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโรค SLE (Kameda และคณะ, 1982)

ดังนั้นจะพบว่าข้อมูลได้จากต่างประเทศเกี่ยวกับการศึกษาโรค SLE สำหรับการวิจัยครั้งนี้จะเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยประสาทรไทยซึ่งยังไม่ได้มีการศึกษาข้อมูลมาก่อนเลย

การตรวจเอกสาร

ระบบ HLA

ระบบ HLA หรือระบบ Human Major Histocompatibility Complex (human MHC) เป็นระบบที่มีบทบาทสำคัญในเรื่องการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplantation) การควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจน และมีบทบาทอย่างมากในการเกิดโรคหลายชนิด (De Wolf และคณะ, 1980)

ระบบ HLA เป็นระบบที่มีความซับซ้อนมากที่สุดในร่างกาย ระบบนี้อยู่บนแขนสั้นของโครโมโซมที่ 6 พบในเซลล์ที่มีนิวเคลียสทุกชนิดรวมทั้งในเกล็ดเลือด (platelet) (McDevitt, 1980) คำศัพท์อาจารย์ Jean Dausset ชาวฝรั่งเศสเป็นคนแรกที่พบแอนติเจนระบบ HLA ในมนุษย์ในปี ค.ศ. 1958 โดยพบว่าน้ำเหลือง (serum) ของคนที่ได้รับเลือดมาแล้วหลายครั้งเกิดการรวมกลุ่มกันของเม็ดเลือดขาวได้ (leucocyte agglutination) และตั้งชื่อแอนติเจนที่ตรวจลบล้างได้ด้วยน้ำเหลืองนั้นว่า Mac (ซึ่งก็คือแอนติเจน HLA-A2 ในปัจจุบัน) และต่อมาได้มีการเปลี่ยนชื่อเป็นระบบ HLA

ยีนในระบบ MHC ของมนุษย์ประกอบด้วยยีนของแอนติเจนในระบบ HLA ทั้งหมด ยีนขององค์ประกอบต่าง ๆ ของคอมพลีเมนต์ (complement) ซึ่งจำเป็นในการทำปฏิกิริยาแอนติเจน-แอนติบอดี ยีนของแอนติเจนของเม็ดเลือดแดงซึ่งอยู่ใกล้ชิดกับระบบ HLA ได้แก่ หมู่เลือด Rodgers หมู่เลือด Chido ยีนซึ่งควบคุมการตอบสนองต่อแอนติเจนต่าง ๆ ซึ่งเรียกยีนนี้ว่ายีน Ir (immune response gene) ซึ่งทำให้มีความไว (susceptibility) ต่อโรคบางโรคเพิ่มขึ้น แผนที่ยีนของระบบ MHC ของมนุษย์แสดงในรูปที่ 1 (Madsen, 1983)

ยีนของระบบ HLA มีหลายโลคัส (locus) ได้แก่ HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D, HLA-DR, HLA-DQ และ HLA-DP (Bodmer และ Bodmer, 1984) ซึ่งมีการแสดงออกเป็นแบบ codominant (Ryder และคณะ, 1981) ยีนแต่ละโลคัสมีหลาย allele เช่น HLA-A1, HLA-A2 และ HLA-A3 เป็นต้น แต่ละบุคคลจะมีระบบ HLA 2 ชุด (haplotype) แต่ละ haplotype อยู่ในโครโมโซมแท่งที่ 6 แต่ละแท่ง โดยได้รับการถ่ายทอดมาจากพ่อ 1 ชุด (paternal haplotype) และจากแม่ 1 ชุด (maternal haplotype)

แอนติเจนระบบ HLA แบ่งได้เป็น 2 ประเภทโดยอาศัยความแตกต่างขององค์ประกอบทางเคมีได้แก่

- 1) class I antigen ได้แก่แอนติเจน HLA-A, HLA-B และ HLA-C แอนติเจนประเภทนี้เป็น glycoprotein ที่ประกอบด้วย polypeptide สายเบา ซึ่งเป็น β_2 - microglobulin มีมวลโมเลกุล 11,000 และ glycoprotein สายหนัก ซึ่งมีมวลโมเลกุล 44,000 แอนติเจนประเภทนี้มีหน้าที่เกี่ยวกับการตัดสินใจทิศทางของ cell-surface molecule ในการจดจำ killer T cell ตำแหน่งที่พบแอนติเจนได้แก่ บริเวณผิวของเม็ดเลือดขาว โดยเฉพาะอย่างยิ่งพบปริมาณมากที่สุดบน lymphocyte เกิดเลือด เซลล์ของเนื้อเยื่อชนิดต่าง ๆ ในน้ำเหลืองและ colostrum
- 2) class II antigen ได้แก่แอนติเจน HLA-DR, MB, LB, MT และ TE แอนติเจนประเภทนี้ประกอบด้วย glycoprotein สายเบาและสายหนักที่มีมวลโมเลกุล 29,000 และ 3,400 ตามลำดับ มีหน้าที่เกี่ยวกับการตัดสินใจทิศทางของ macrophage ในการนำเสนอแอนติเจนต่อ T cell ตำแหน่งที่พบแอนติเจนได้แก่บริเวณผิวของ B lymphocyte monocyte macrophage sperm และ cells of Langerhans แต่จะไม่พบบนเม็ดเลือด

สิ่งมีชีวิตหลาย species มีระบบ MHC เป็นระบบทางพันธุกรรมที่มีความซับซ้อนและมีความเกี่ยวข้องกับขบวนการทางภูมิคุ้มกัน (Amos และ Ward, 1977), Lilly (1964) รายงานว่าหนู (mouse) สายพันธุ์ C3H (H-2^k) มีความไวต่อเชื้อไวรัสที่ทำให้เกิดโรค Gross leukemia ในขณะที่หนูสายพันธุ์ C57 BL มีความต้านทานต่อเชื้อโรคชนิดนี้ และพบว่าหนูทั้งสองสายพันธุ์นี้แตกต่างกันที่ยีน Rgv1 (resistance to Gross virus) ซึ่งเป็นยีนที่อยู่ในบริเวณ I (I region) ของระบบ H-2 ของหนู (mouse) นี้ นอกจากนี้ยังมีหลายรายงานที่ศึกษาอื่นที่มีความเกี่ยวข้องกับ MHC ในแง่ของโรคต่าง ๆ ดังเช่น McDevitt

และ Benacerraf (1969) ได้แสดงให้เห็นว่าการควบคุมทางพันธุกรรมของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (specific immune response) ในหนู (mouse) มีตำแหน่งอยู่ติดกับ H-2 ต่อมาเมื่อศึกษาในมนุษย์พบว่าโรค Hodgkin's และโรคไตอักเสบแบบฉับพลัน (acute glomerulonephritis) มีความเกี่ยวข้องกับระบบ HLA

ในมนุษย์ระบบ HLA เป็นระบบที่คล้ายคลึงใกล้เคียง (homologue) กับระบบ H-2 ในหนู (mouse) (Thompson และ Thompson, 1980) ส่วนความไวต่อโรคบางชนิดมีผลมาจากยีนในระบบ MHC และยีนที่อยู่ติดกับยีนอื่นที่เป็นรหัสของเครื่องหมายชนิดหนึ่งบนโมเลกุลของ immunoglobulin (Whittingham และคณะ, 1981) นอกจากนี้ Sasazuki และคณะ (1980) ได้แสดงว่ามียีนที่มีตำแหน่งอยู่ระหว่างระบบ HLA กับยีนที่กดระบบภูมิคุ้มกัน (HLA-linked immune suppressive gene) ในมนุษย์เป็นครั้งแรก - ดังนั้นการที่แต่ละบุคคลมีความแตกต่างกันในเรื่องของความถี่ของ allele เหล่านี้ ทำให้สามารถใช้เป็นตัววัดความไวต่อโรคได้ (Welsh, 1981)

มีผู้พยายามหาคำอธิบายกลไกของความเกี่ยวข้องระหว่างระบบ HLA กับโรคต่าง ๆ แนวความคิดที่น่าสนใจมีดังนี้ (Dewoff และคณะ, 1980, Amos และ Ward, 1977)

1. แนวความคิดยีน Ir (immune response gene)

พบว่ายีน Ir มีตำแหน่งอยู่ใกล้ชิดกับยีน MHC ในสัตว์หลาย species เช่น หนู (mouse) หนู (rat) หนูตะเภา (guinea pig) และลิง (rhesus monkey) และตามทฤษฎีเชื่อว่ายีน Ir อยู่ตรงบริเวณยีน HLA-D/DR

การศึกษาที่สนับสนุนแนวความคิดนี้ศึกษาโดย Levine และคณะ (1972) โดยเล่นว่า linkage ของภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อ rag weed antigen และ HLA haplotype ซึ่งต่อมา Blumenthal และคณะ (1974) สนับสนุนแนวความคิดนี้

แนวความคิดนี้มีผู้ยอมรับมากที่สุดในปัจจุบัน

2. ล้มมุติฐาน mimicry

ผลผลิตของยีนในระบบ HLA อาจเหมือนกัน (identical) หรือมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับโครงสร้างของแอนติเจนหนึ่งหรือแอนติเจนหลายชนิดของเชื้อโรค จะทำให้ระบบภูมิคุ้มกันไม่สามารถตอบสนองต่อเชื้อโรคชนิดนั้น

นักวิทยาศาสตร์หลายท่านพยายามแสดงว่ามีปฏิกิริยาข้าม (cross reactivity) ระหว่างแอนติเจน HLA กับแอนติเจนแบคทีเรียหลายชนิด แต่ก็มีเพียงการค้นพบว่าปฏิกิริยาข้ามอย่างอ่อนกับแบคทีเรียชนิด Salmonella

3. ทฤษฎีตัวรับ (receptor hypothesis)

แอนติเจน HLA ซึ่งอยู่บนผิวเซลล์อาจทำหน้าที่เป็นตัวรับของเชื้อโรค Hellenius และคณะ พบว่าแอนติเจน HLA-A และ HLA-B เป็นตัวรับของไวรัสชนิด Semliki Forest

4. แนวความคิดที่แอนติเจนของตนเองถูกดัดแปลงไป (modified self antigen)

เชื้อโรคบางชนิดอาจสามารถดัดแปลงแอนติเจนในระบบ HLA ให้ระบบภูมิคุ้มกันคิดว่าแอนติเจนนั้นเป็นสิ่งที่แปลกปลอม ซึ่งสร้างภูมิคุ้มกันมาต่อต้านแอนติเจน HLA ที่ถูกดัดแปลงขึ้นมา เกิดเป็นโรคกลุ่มต้านเนื้อเยื่อตัวเองขึ้น

ตัวอย่างที่แสดงการต่อต้านของระบบภูมิคุ้มกันต่อสิ่งที่ถูกดัดแปลงขึ้นได้แก่ การทดลองของ Ackroyd (1958) พบการตอบสนองต่อเกล็ดเลือดที่ถูกดัดแปลงด้วยยา sedozmid ผู้ป่วยที่มีภูมิต่อยาชนิดนี้จะปฏิกิริยาต่อต้านเกล็ดเลือดของตนเองในหลอดทดลองที่มียาชนิดนี้อยู่ด้วย

5. แนวความคิดที่แอนติเจนมีการ differentiation ที่ผิดปกติ

แนวความคิดนี้เชื่อว่าโรคในมนุษย์บางโรคอาจเป็นผลมาจากความผิดปกติของการเกิด embryo (embryogenesis) ซึ่งควบคุมโดยยีนที่เทียบเท่ากับยีน T/t ในหนู mouse เนื่องจากมีรายงานว่ายีนที่ควบคุมการ differentiation ของ embryo และการเกิดอวัยวะ (organogenesis) ของหนู (mouse) อยู่ในบริเวณที่ใกล้ชิดและมีการถ่ายถอดไปพร้อมกับระบบ H-2 ของหนู (mouse)

รายงานที่สนับสนุนแนวความคิดนี้ เช่น DeWolf และคณะ (1979) ได้กล่าวถึงความเกี่ยวข้องระหว่าง HLA-Dw7 และโรคมะเร็งของอวัยวะ โดย HLA-Dw7 อาจทำหน้าที่เป็นเครื่องหมายของยีนที่คล้ายคลึงกับยีน T/t ในหนูและยีนนี้อาจควบคุมการแสดงออกของโรคชนิดนี้ในมนุษย์

6. แนวความคิดที่เกี่ยวกับความบกพร่องขององค์ประกอบของโปรตีน

แอนติเจน HLA อาจเป็นเครื่องหมายสำหรับยีนเฉพาะหรือเป็นสาเหตุของความบกพร่องของโปรตีน

ยีนที่จับคู่กับแอนติเจน HLA ควบคุมการสร้างองค์ประกอบที่ล่องและสี่ของคอมเพล็กซ์เมทิล ถ้ายีนที่ควบคุมการสร้างองค์ประกอบของคอมเพล็กซ์เมทิลที่เกิดความบกพร่องไปอาจทำให้เกิดการตอบสนองต่อโรคที่มีความสัมพันธ์กับระบบ HLA เช่น มีผู้พบความเกี่ยวข้องของ HLA-B18, HLA-Dw2 และความบกพร่องของคอมเพล็กซ์เมทิลที่องค์ประกอบที่ล่องกับโรค SLE

โรค SLE

โรค SLE เป็นโรคต้านเนื้อเยื่อตัวเองที่ไม่เฉพาะเจาะจงต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง อาจเกิดขึ้นกับอวัยวะใดก็ได้ โดยอาจมีเพียงระบบเดียวหรือหลายระบบผสมกัน ที่มักพบคือที่เป็นกับเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) ของหลอดเลือด ผิวหนังและเยื่อหุ้มของไขข้อ อาการของโรคมักมีกำเริบกับทุเลาสลับกันอยู่ได้หลายปี

สาเหตุของการเกิดโรค SLE ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ก็มีหลักฐานหลายประการว่าพันธุกรรมมีบทบาทเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของโรคนี้ (Schur และคณะ; 1982) โรค SLE เป็นโรคที่ถูกจัดไว้ในกลุ่มของความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันหลายประการ (Grumet และคณะ, 1971) โรค SLE มักพบในผู้หญิงที่มีอายุน้อยตั้งแต่อายุ 20 ถึง 50 ปี และมีการแสดงออกของโรคได้แตกต่างกัน

ลักษณะทางคลินิกของโรค SLE

สาเหตุเสริมที่ทำให้โรคนี้แสดงออกครั้งแรกหรือภาวะที่โรคลุบแล้วกลับเป็นขึ้นใหม่ใหม่นั้นมีหลายประการได้แก่ การถูกแสงแดด (หรือแสงอุลตราไวโอเล็ต) ก็อาจทำให้เกิดอาการทางผิวหนังอย่างรุนแรง อาจตามด้วยอาการของโรคในระบบต่าง ๆ อย่างชัดเจนหรือการที่มีโรคติดเชื้อหรือการออกกำลังกายอย่างหักโหม ความสะเทือนอารมณ์อย่างรุนแรงก็อาจเป็นสาเหตุซ้ำเติมให้เกิดอาการได้ การใช้ยาบางอย่างเช่นยาที่มีซิลิโพนามิด และยาปฏิชีวนะก็อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้โรคกลับกลายขึ้น หรืออาจมีส่วนช่วยให้อัตราการเกิดลักษณะโรคมียิ่งขึ้น

เมื่อเป็นโรค SLE ใหม่ ๆ อาจเริ่มด้วยอาการระบบเดียวหรือหลายระบบพร้อมกันที่พบบ่อยคือเริ่มด้วยผิวหนังและอาการตามข้อหรืออาการแรก ๆ อาจไม่ชัดเจน เช่น เมื่อถูก

แล้งแดดแล้วไม่ค่อยสบาย หรือปวดเมื่อยข้อซึ่งเป็น ๆ หาย ๆ บางรายอาการรุนแรงอาจตาย
ภายในเวลาอันสั้น ขณะที่โรคอยู่ในระยะที่แสดงอาการ (active) มักมีอาการไข้ อ่อนเพลีย
เบื่ออาหาร ผู้ป่วยบางรายอาจเริ่มอาการด้วยคล้ายจะเป็นโรคเฉพาะระบบใดระบบหนึ่งหรือ
เริ่มด้วยอาการทางจิตประสาททำให้อาจเข้าใจผิดว่าเป็นโรคอื่น

ผิวหนังและเยื่อเมือก (skin and mucosa)

อาจพบอาการที่ผิวหนังเป็นผื่นแดงหมา (erythema) แม้จากสัมผัสถูกไปที่ไหนก็
แถมเรียกว่า การเกิดผื่นรูปผีเสื้อ (butterfly eruption) หรืออาจพบในลักษณะอื่น ๆ
ตั้งแต่การมีผื่นแดงหมา การมีผื่นดวง (macular) ถึงการมีส่วนที่ป่องออกมา (bulbous) หรือ
อาการอาจพบที่ตำแหน่งอื่นเช่น รอยของการเกิดผื่นร้อนแดง (erythematous lesion)
ที่หู, คอ, หลัง, หัวไหล่, หน้าอก, มือ, เท้า มักมีอาการเป็นทั้งล่องข้างของร่างกาย
เหมือนกัน อาการผิวหนังที่แสดงลักษณะเฉพาะอีกอย่างหนึ่งของโรคคือ รอยแดงรอบโคนเล็บซึ่ง
ภายหลังอาจเป็นแผลคัน ๆ แล้วเป็นแผลเป็น เยื่อเมือกอาจเป็นรอยแดงหรือมีจุดพรายป่าหรือ
เป็นแผล

ผม

เส้นผมอาจหยาบแห้งไม่มีเงา สีจางและอาจมีเส้นแตก มักมีผมร่วงจนถึงล้าน
เป็นบางส่วน

กล้ามเนื้อและโครงกระดูก (musculoskeletal)

ส่วนมากพบมีข้ออักเสบหรือปวดข้อ ข้อที่เป็นบ่อยคือ ข้อเล็ก ๆ ของมือ ข้อ
เท้า ข้อศอก ข้อไหล่ ข้อเข่า ความเจ็บปวดมักมีมากเกินพญารัสภาพ อาจพบตุ่มไตผิวหนัง
อาการที่เป็นกับกล้ามเนื้ออาจเป็นมากหลายแห่ง กล้ามเนื้อจะฝ่อลีบและหย่อนกำลังลง

ไต

อาจเป็นไตอักเสบเฉียบพลัน (acute nephritis) หรือมีกลุ่มอาการทางโรคไต
(nephrotic syndrome) หรือภาวะไตล้มเรื้อรัง ในระยะต้น ๆ อาจมีเพียงกลุ่มเส้นโลหิต
รวมกันเป็นก้อนเฉพาะที่ (local glomerulitis) ถึงขั้นไตอักเสบเรื้อรังซึ่งเป็นระยะสุดท้าย
มักพบความดันเลือดสูงเป็นประจำ บางรายอาการแสดงทางไตในโรค SLE อาจมีเพียงโปรตีน
ในปัสสาวะอย่างเดี๋ยวและดำ เป็นอยู่นานก็มักบวมเหมือนกลุ่มอาการทางโรคไต

ระบบหัวใจและหลอดเลือด

พบเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบได้บ่อยและอาจพบหัวใจโตในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ บางรายอาจมีลิ้นไมครัลตีบหรืออาจเป็นตำแหน่งที่มีเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเนื่องจากเชื้อแบคทีเรีย ส่วนพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงนั้นพบบ่อยที่คล้ายคลึงมากกับหลอดเลือดแดงอักเสบ และเมื่อเกิดขึ้นในอวัยวะใดก็ทำให้อวัยวะนั้นผิดปกติเสื่อมหน้าที่ไป

ปอดและเยื่อหุ้มปอด

พบบ่อยที่มีเยื่อหุ้มปอดอักเสบและมักร่วมด้วยมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ในเนื้อปอดเองอาจมีอาการอักเสบคล้ายโรคปอดบวม (atypical pneumonia) ถ้าเอ็กซเรย์จะเห็นหย่อมที่มีปอดแฟบ (atelectasis) เป็นหย่อมเล็ก ๆ หลายหย่อมบริเวณฐานของปอดกระบังลมจะขึ้นมาสูง โรคติดต่อเชื้อจากแบคทีเรียจึงเกิดได้ง่าย

อาการทางระบบประสาท

อาการที่เกิดกับระบบประสาทนั้นได้หลายอย่าง มักเกิดร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด นอกจากนั้นยังอาจมีอาการทางจิตด้วย อาจมีการชัก ประสาทส่วนปลายอักเสบ

ระบบทางเดินอาหาร

อาจมีอาการเกิดขึ้นกับหลอดอาหาร กระเพาะอาหารหรือลำไส้ เนื่องจากมีการอุดตันหรือเป็นแผล ส่วนใหญ่ต้นเหตุเพราะมีการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดง อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน คลื่นไส้ อาเจียร ปวดท้อง มีเลือดออก

ตับ

มักพบว่าตับโตเนื่องจากมีไขมันเข้าไปสะสมแทรกซึมในระหว่าง Cell ของตับ (fatty liver)

ม้ามและต่อมน้ำเหลือง

ม้ามมักไม่โตมาก ต่อมน้ำเหลืองโตบางแห่งหรือโตทั่วไป

ระบบโลหิต

เม็ดเลือดแดง อาการเลือดจางปานกลาง ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของจำนวนผู้ป่วยโรคนี้

เม็ดเลือดขาว ประมาณ 60 - 80 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยพบเม็ดเลือดขาวต่ำลง เซลล์ที่ลดมักเป็นลิมโฟไซต์ แต่เม็ดเลือดขาวสูงขึ้น เฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรงมาก หรือเนื่องจากมีโรคติดเชื้อแทรก หรือเป็นผลจากการใช้ยาคุมลัเตียรอยด์ (steroid)

เกล็ดเลือด อาการพราย้ำอาจพบได้โดยเป็นผลเนื่องจากความผิดปกติในหลอดเลือด ซึ่งเกิดจากภาวะที่มีเลือดคั่งเป็นจุด เกล็ดเลือดมีจำนวนต่ำลง

ไขกระดูก การเปลี่ยนแปลงในไขกระดูกมีได้ต่าง ๆ กันขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงอย่างอื่นด้วย (สุภา, 2511)

ในการวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็นโรค SLE เติมใช้หลักการจำแนกตามกฎเกณฑ์ของ American Rheumatism Association (ARA) ปี ค.ศ. 1971 ต่อมาในปี ค.ศ. 1982 คณะกรรมการซึ่งนำโดย Tan ได้พิจารณาเล่นนอกกฎเกณฑ์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยโดยการนำความรู้ใหม่ทางด้านอิมมูโนวิทยาที่เกี่ยวข้องด้วย จึงทำให้กฎเกณฑ์ใหม่มีความเฉพาะเจาะจงและความถูกต้องในการวินิจฉัยโรคถึง 96 เปอร์เซ็นต์ กฎเกณฑ์ของ ARA (1982) นี้มีทั้งหมด 11 ข้อ ถ้าผู้ป่วยมีคุณสมบัติตรงตามกฎเกณฑ์ 4 ข้อ หรือมากกว่า 4 ข้อขึ้นไปจะถือว่าผู้ป่วยนั้นเป็นโรค SLE กฎเกณฑ์ 11 ข้อ ของ ARA (1982) ปรากฏอยู่ในตารางที่ 1 (Tan และ คณะ, 1982)

แอนติเจน HLA ในผู้ป่วยโรค SLE

การศึกษาหาลำเหตุของโรค SLE มีผู้สนใจกันอย่างแพร่หลาย ต่อมาผู้รายงานถึงความไวต่อโรคว่ามีผลมาจากยีนในระบบ MHC และยีนที่อยู่ติดกับยีนอื่นที่เป็นรหัสของเครื่องหมายยีนหนึ่งบนโมเลกุลของอิมมูโนโกลบูลิน (Whittingham และคณะ, 1981) และนอกจากนี้ยังมีรายงานว่าพบความเกี่ยวข้องระหว่างโรค SLE กับระบบ HLA

Grumet และคณะ (1971) ศึกษาแอนติเจน HLA ในผู้ป่วยโรค SLE จำนวน 40 คน พบว่ามีความถี่ของแอนติเจน HLA-B8 และ HLA-B15 สูง แต่ต่อมาเมื่อมีการศึกษาโดยใช้ Standard lymphocytotoxicity test ในการตัดสินชนิดของแอนติเจน HLA ในผู้ป่วย

โรค SLE จำนวน 60 คน เปรียบเทียบกับคนปกติจำนวน 60 คน พบว่า 15 เปอร์เซ็นต์ของ ผู้ป่วยมี HLA-B13 ส่วนแอนติเจน HLA-B8 และ HLA-B15 มีความถี่ไม่แตกต่างกันระหว่าง ผู้ป่วยกับคนปกติ นอกจากนี้ไม่พบว่ามีลักษณะอื่น ๆ ระหว่างแอนติเจนเฉพาะกับการเป็นโรค (Arnett และคณะ, 1972) Stastry (1973) รายงานว่ามีความถี่ของแอนติเจน HLA-Aw19 และ HLA-B5 สูง ในผู้ป่วยโรค SLE ผิวดำ และต่อมา Nies และคณะ (1974) รายงานสนับสนุนว่าพบความถี่ของ HLA-B5 สูงในผู้ป่วยผิวดำที่เป็นโรค SLE

Goldberg และคณะ (1976) พบว่า HLA-A1 และ HLA-B8 ความถี่สูงในผู้ป่วย โรค SLE โดยพบว่า HLA-A1 มีความเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยผิวดำ ในขณะที่ HLA-B8 พบอยู่ในผู้ป่วยผิวขาว นอกจากนี้พบว่า HLA-A1, HLA-B8 และ HLA-A1 - B8 haplotype มีความเกี่ยวข้องกับไตและระบบประสาทส่วนกลาง ในปีเดียวกันนี้ก็มีผู้อื่นรายงานว่า HLA-B8 มีความเกี่ยวข้องกับโรค SLE (Ivanyi และคณะ, 1976) นอกจากนี้ก็มีรายงานว่าในผู้ป่วย โรค SLE มี HLA haplotype b18 ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับความบกพร่องทางพันธุกรรมที่ ขาดองค์ประกอบที่ 2 ของคอมพลีเมนต์ (Stern และคณะ, 1976)

จากการศึกษาในคู่ของฝาแฝดเหมือน (identical twin) ที่ป่วยเป็นโรค SLE และในครอบครัวของผู้ป่วยโรค SLE พบว่า พันธุกรรมมีอิทธิพลต่อการแสดงออกของโรคนี้ (Arnett และ Shulman, 1976)

Svejgaard และคณะ (1978) ใช้น้ำเอาค่า relative risk (R.R.) ของ โรคหลายชนิดมาสัมพันธ์กับแอนติเจน HLA พบว่าในโรค SLE ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ใน ปีต่อมาเมื่อ Postal และคณะ ศึกษาการกระจายของแอนติเจน HLA ในผู้ป่วยโรค SLE หลายแห่งพบว่ามีความถี่ของ HLA-B7 สูงมาก ดังนั้นการศึกษาครั้งต่อไปจึงมีค่าต่อนักวิจัยที่ศึกษา เรื่องนี้ต่อไป

Rigby และคณะ (1978) ศึกษาผู้ป่วยโรค SLE จำนวน 44 คน พบว่า HLA phenotype A2, B7 มีความเกี่ยวข้องกับโรค SLE ที่ไม่รุนแรง และ HLA phenotype A1, B8 มีความเกี่ยวข้องกับโรค SLE ที่รุนแรง

ต่อมาได้มีการศึกษาแอนติเจน HLA-DR พบว่าในผู้ป่วยโรค SLE มีความถี่ของ HLA-DRw2 สูง และมีความถี่ของ HLA-DRw5 สูง Kampf และคณะ (1979) ศึกษาในผู้ป่วย

โรค SLE จำนวน 27 คน และคนปกติจำนวน 283 คน พบว่าในผู้ป่วยมีความถี่ของแอนติเจน HLA-B8 สูงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโรค SLE ซึ่งสาเหตุเกิดจากการชักนำโดยยาไฮดรอลาซีน (hydralazine) พบว่ามีความถี่ของแอนติเจน HLA-DR4 สูงและสัดส่วนของผู้ป่วยโรค SLE เพศหญิงต่อเพศชายมีค่า 4 ต่อ 1 (Batchalor และคณะ, 1980) (Gladman และคณะ, 1979, Celada และคณะ, 1979, Scherak และคณะ, 1980, Kampf และคณะ, 1979, Batchalor และคณะ, 1980)

Kameda และคณะ (1982) ศึกษาคนที่เป็นผู้ป่วยเป็นโรค SLE จำนวน 56 คน และคนปกติจำนวน 188 คน พบว่าในผู้ป่วยมีความถี่ของแอนติเจน HLA-DR4 ลดลง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของความถี่ของแอนติเจน HLA-A, HLA-B และ HLA-C ระหว่างผู้ป่วยกับคนปกติ Black และคณะ (1982) รายงานการเพิ่มขึ้นของความถี่ของแอนติเจน HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 และเสนอว่าแอนติเจนเหล่านี้มักจะถูกถ่ายทอดไปพร้อมกับบ่อยครั้ง และได้สรุปว่าความไวต่อโรค SLE เกี่ยวข้องกับการมีแอนติเจนทั้ง 3 ชนิดนี้

Griffing และคณะ (1980) รายงานความเกี่ยวข้องระหว่าง autoantibody ต่อ DNA กับ HLA-DR3 ในผู้ป่วยโรค SLE ซึ่งเป็นการสนับสนุนการมี Ir อยู่ใกล้ชิดกับระบบ HLA ต่อมาจึมีรายงานว่าพบความเกี่ยวข้องระหว่าง anti-Ro antibody HLA-DR3 phenotype ในผู้ป่วยโรค lupus erythematosus ซึ่งเป็นที่ผิวหนัง (cutaneous lupus erythematosus) ชนิดไวต่อแสง (photosensitive form) และเสนอว่าอาจเป็นผลมาจากการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคชนิดนี้ (Sontheimer และคณะ, 1982) Schur และคณะ (1982) ศึกษาความเกี่ยวข้องระหว่างโรค SLE และระบบ MHC ในแง่ของอาการทางคลินิกโดยศึกษาในผู้ป่วยโรค SLE จำนวน 160 คน พบสิ่งที่น่าสนใจหลายประการเช่น ความเกี่ยวข้องระหว่าง autoantibody Rheumatoid factor กับ HLA-DR2 ความเกี่ยวข้องระหว่าง anti-DNA antibody และ anti-Sm antibody กับ HLA-DR7 เป็นต้น และได้เสนอว่าการเกิดโรค SLE อาจเป็นผลมาจากการอยู่ร่วมกัน (combination) ของหลายยีน นอกจากนี้ยังมีรายงานสนับสนุนว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างอาการทางคลินิก, พันธุกรรม และปรากฏการณ์เกี่ยวกับน้ำเหลืองในผู้ป่วยโรค SLE ชนิดที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous SLE) และชนิดที่ถูกชักนำด้วยยา (The Rheumatism Review Subcommittee of the American Rheumatism Association, 1983)

Whittingham และคณะ (1983) รายงานความเกี่ยวข้องระหว่างผู้ป่วยโรค SLE กับ HLA-B8 และ HLA-DR3 และเสนอว่าความไวต่อโรคมีอิทธิพลมาจากยีนที่ถูกถ่ายทอดไปด้วยกันกับ HLA-B8-DR3 haplotype, หรือมียีนคุ้มครอง (protector gene) ที่เกี่ยวข้อง กับแอนติเจน HLA อื่น หรือมียีนอื่นซึ่งอาจเป็นยีนของอิมมูโนโกลบูลินสายหนักตรงบริเวณที่มีความผันแปรได้ (V_H region) และมักถูกถ่ายทอดไปพร้อมกับโลคัส Gm

Bell และคณะ (1984) ศึกษาความสัมพันธ์ของความรุนแรงของโรค SLE, อายุ และเพศในผู้ป่วยจำนวน 620 คน พบว่าความถี่ของแอนติเจน HLA-B8 และ HLA-DR3 มีสูง ขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย ในผู้ป่วยชายพบว่าแอนติเจน HLA-B8 มีความถี่สูงอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนผู้ป่วยหญิงแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มอายุ 12 - 32 ปี และกลุ่มอายุ 38 - 60 ปี พบว่า ในกลุ่มอายุ 38 - 60 ปี มีความถี่ของ HLA-DR3 สูงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ ที่มีอายุและเพศเดียวกัน

ดังนั้นจึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจว่าในคนไทยที่ป่วยเป็นโรค SLE จะตรวจพบแอนติเจน HLA ชนิดใดได้บ่อยเมื่อเปรียบเทียบกับคนไทยปกติ

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาแอนติเจน HLA-A และ HLA-B ในคนไทยปกติ
2. ศึกษาแอนติเจน HLA-A และ HLA-B ในคนไทยปกติ SLE
3. เปรียบเทียบการกระจายตัวของแอนติเจน HLA-A และ HLA-B ในผู้ป่วยโรค

SLE กับคนปกติ

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย