หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

วิจารณ์ผลการทดลอง

<u>การกระจายตัวของแอนติเจนHLA-A,B และDR ในคนปกติ</u>

เมื่อเปรียบเทียบการกระจายตัวของHLA-A และB ชนิดต่างๆ ระหว่างคนปกติในการศึกษาครั้งนี้และคนปกติที่ทำการศึกษาใน Asia-Oceania Histocompatibility Workshop and Conference ครั้งที่ 3 (3AOHWC) ปีค.ศ.1986 (122) พบว่าความถี่ของแอนติเจนแต่ละชนิดมีค่าใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 5,6) สำหรับการกระจายตัวของHLA-DR ของคนปกติในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าความถี่ของแอนติเจนแต่ละชนิดแทบจะไม่ต่างจากการศึกษาใน 3AOHWC (ตารางที่ 7) ยกเว้นความถี่ของHLA-DR5 ในการศึกษาครั้งนี้พบHLA-DR5 เพียงร้อยละ 9 ส่วนการศึกษาใน3AOHWC พบร้อยละ 32 ซึ่งนับเป็นแอนติเจนที่พบได้บ่อยเป็นอันดับที่สองรองจาก HLA-DR2 สาเหตุที่พบความถี่ของHLA-DR5 แตกต่างกันมากเช่นนี้เป็นเพราะแอนติบอดีย์ทั้งหมดที่ใช้ในการตรวจHLA-DR5 ในครั้งนี้ได้มาจากน้ำเหลืองของคนผิวขาว แอนติบอดีย์เหล่านี้ทำปฏิกิริยาได้กับHLA-DR5 ชนิดที่เป็นDRw11 แต่ไม่สามารถทำปฏิกิริยากับHLA-DR5 ชนิดที่เป็น DRw12 ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้บ่อยในคนไทย(122) ดังนั้นความถี่ของHLA-DR5 ในการศึกษาครั้งนี้จึงต่ำกว่าความเป็นจริง

การศึกษาแอนติเจนHLA-A,B และDRในผู้ป่วยSLE

การศึกษาแอนติเจนHLA-A, B และDRในผู้ป่วยSLE 50 คน เปรียบเทียบกับคนปกติ 100 คน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของHLA-DR2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีแนวโน้มการลดลงของ HLA-DR4 เช่นเดียวกับผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยชาวจีนและชาวญี่ปุ่นที่พบการเพิ่มขึ้นของHLA-DR2 (19-21,97)และการลดลงของHLA-DR4(19,97)อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(ตารางที่ 16) ทำให้เชื่อว่าโรคSLEในกลุ่มชนผิวเหลืองน่าจะมีความสัมพันธ์กับHLA-DR ชนิดเดียวกัน ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มชนผิวขาวและผิวดำส่วนใหญ่รายงานว่าพบความสัมพันธ์กับHLA-DR2 และ/หรือDR3 (15-18) นอกจากนี้ยังพบว่ามีการลดลงของHLA-B12อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 16 เปรียบเทียบแอนติเจนHLA-DRที่มีความสัมพันธ์กับโรคSLEระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไทยกับกลุ่มผู้ป่วยชาวจีนและญี่ปุ่น

เชื้อชาติ	HLA-DR	% ที่พบ		p	Pc	RR	คณะผู้วิจัย/ปีที่ศึกษา
		ผู้ป่วยSLE	คนปกติ				
ไทย	DR2	64	32	0.0004	0.0032	3.78	Kangwanshiratada
	DR4	8	21	NS		0.33	ค.ศ.1991
จีน	DR2	62	38	<0.025	NS	2.66	Hawkins,et al. (19)
	DR4	8	26	<0.025	NS	0.25	ค.ศ.1987
ญี่ปุ่น	DR2	23	9	< 0.05	NS	3.13	Kameda, et al. (97)
	DR4	9	21	-	<0.001	0.17	ค.ศ.1982
	DR2	47	28	<0.025	NS	2.24	Hashimoto,et al(21)
	DR4	NT	NT				ค.ศ.1985
	DR2	43	27	-	NS	2.04	Kawai, et al. (20)
							ค.ศ.1990

Pc = corrected p value

RR = Relative risk

NT = not tested

การศึกษาแอนติเจนHLA-A, B และDRในผู้ป่วยSLE ที่มีอาการทางไต

ผลการศึกษาการกระจายตัวของ HLA-A,B และ DRในผู้ป่วยที่มีอาการทางไตไม่มีความแตกต่างจากการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 50 คนโดยไม่แบ่งกลุ่ม คือพบHLA-DR2 สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีแนวโน้มการลดลงของHLA-B12 และDR4 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับความถี่ของHLA-DR2ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้แทบจะไม่ต่างจากกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด(ร้อยละ 68 และ64 ตามลำดับ) และอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคก็เช่นกัน สูงขึ้นเพียงเล็กน้อย (4.43 และ 3.78 ตามลำดับ)

สำหรับผลการศึกษาในชนชาติอื่นๆ Chanและคณะ(123)รายงานว่าพบความสัมพันธ์กับHLA-B17 ในกลุ่มผู้ป่วยชาวจีน Stenszky และคณะ(124) รายงานว่าพบความสัมพันธ์กับHLA-B8และDR3ในกลุ่มผู้ป่วยชาวแคนาดา Goldbergและคณะ(96)รายงานว่าพบความสัมพันธ์กับHLA-A1และB8ในกลุ่มชาวอเมริกัน แต่ก็มีคณะผู้วิจัยหลายคณะรายงานว่าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างแอนติเจนของระบบMHCกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางไต (91,99,103,125)

การศึกษาแอนติเจนHLA-A, B และDRในกลุ่มผู้ป่วยSLE ที่จำแนกกลุ่มตามช่วงอายุที่เริ่มแสดงอาการของโรค

จากการศึกษาโดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่ 1 เริ่มแสดงอาการของโรคเมื่ออายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี กลุ่มที่ 2 เริ่มแสดงอาการเมื่ออายุ 21-30 ปี และกลุ่มที่ 3 เริ่มแสดงอาการเมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 31 ปี พบว่ากลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มที่น่าสนใจมากที่สุด คือพบความถี่ของHLA-DR2สูงถึงร้อยละ 75(คนปกติร้อยละ 32)และมีอัตราเสี่ยงของการเกิดโรค(RR)สูงกว่าคนปกติถึง 6.38 เท่า ซึ่งสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด 50 คน โดยไม่แบ่งกลุ่ม (DR2= 64% ,RR=3.78) และกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางไต (DR2=68%, RR=4.43) (ตารางที่ 17)

ตารางที่ 17 เปรียบเทียบความถี่ของHLA-DR2 และอัตราเสี่ยงของการเกิดโรค(RR)ในระหว่างผู้ป่วยSLEกลุ่มต่าง ๆ

ผู้ป่วย SLE	% ที่พบHLA-DR2		p	Pc	RR
	ผู้ป่วย	คนปกติ			
ผู้ป่วยทั้งหมด (n=50)	64	32	0.0004	0.0032	3.78
กลุ่มที่มีอาการทางไต (n=37)	68	32	0.0004	0.0032	4.43
กลุ่มที่เริ่มแสดงอาการของโรคเมื่ออายุ < 20 ปี (n=16)	69	32	0.0109	NS	4.67
กลุ่มที่เริ่มแสดงอาการของโรคเมื่ออายุ 21-30 ปี (n=24)	75	32	0.0003	0.0024	6.38
กลุ่มที่เริ่มแสดงอาการของโรคเมื่ออายุ > 31 ปี (n=10)	40	32	NS	NS	1.42

Pc : corrected p value

RR : Relative risk

NS : not significant

นอกจากนี้การศึกษาในกลุ่มที่ 2 นี้ยังพบว่ามีการลดต่ำลงของ HLA-B12 และDR4อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และอัตราเสี่ยงของการเกิดโรค (RR=0 และ0.16 ตามลำดับ) ลดลงต่ำกว่าที่พบในผู้ป่วยทั้งหมดโดยไม่แบ่งกลุ่ม(RR=0.17 และ 0.33 ตามลำดับ) ส่วนการศึกษาในกลุ่มที่ 1 พบว่าHLA-B40มีความถี่สูงกว่าที่พบในคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ผู้ป่วยร้อยละ 50, คนปกติร้อยละ 23, RR=3.35) ทั้งหมดที่กล่าวมานี้แสดงให้เห็นว่าทั้งHLA-DR2, DR4, B12 และB40 มีความเกี่ยวข้องกับช่วงอายุที่เริ่มแสดงอาการของโรค หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือถ้ามีHLA-DR2หรือ B40 พบว่าจะเริ่มแสดงอาการของโรคตั้งแต่อายุยังน้อย(น้อยกว่า 30 ปี และ 20 ปี ตามลำดับ) แต่ถ้ามีHLA-B12หรือDR4 โอกาสเสี่ยงที่จะเป็นโรคSLE จะน้อยกว่าคนปกติ

ผลการศึกษาในครั้งนี้สนับสนุนผลการศึกษาของผู้วิจัยหลายคณะที่แสดงให้เห็นว่ามีความเกี่ยวข้องระหว่างแอนติเจนของระบบ MHC กับช่วงอายุที่เริ่มแสดงอาการของโรค ตัวอย่างเช่น Hashimotoและคณะศึกษาผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น(126) พบความสัมพันธ์ระหว่างHLA-DR2 และ Bw35กับกลุ่มที่เริ่มแสดงอาการในช่วงอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี Reveilleและคณะ(103) ศึกษาผู้ป่วยอเมริกันนิโกร พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างHLA-DRw8กับผู้ที่เริ่มแสดงอาการในช่วงอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี Bellและคณะ(127) ศึกษาผู้ป่วยชาวแคนาดาพบความสัมพันธ์ระหว่างHLA-B8และDR3กับผู้ที่เริ่มแสดงอาการในช่วงอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี

<u>การศึกษาคอมพลีเมนท์ C2</u>

1. <u>C2 typingในประชากรปกติ</u> ผลการศึกษาการกระจายตัวของC2 ในประชากรไทยปกติ พบว่าไม่มีความแตกต่างจากการศึกษาของกลุ่มชนผิวเหลือง(128) และกลุ่มชนผิวขาว (116,129) คือประมาณร้อยละ 90 เป็น C2C และไม่เกินร้อยละ 5 เป็น C2BC(ตารางที่ 18)

ตารางที่ 18 เปรียบเทียบการกระจายตัวของC2 ชนิดต่างๆ ที่พบในประเทศไทยและชนชาติอื่นๆ

คอมพลีเมนท์ C2	ความถี่ที่พบ (%)			
	ไทย (n=100)	ญี่ปุ่น (n=521)	สเปน (n=161)	แคนาดา (n=444)
C2C	99.0	88.1	95.0	94.8
C2BC	1.0	4.2	4.3	4.7
C2B	-	-	0.6	-
C2A	-	-	-	0.2
C2AC	-	6.1	-	-

2. <u>การกระจายตัวของC2 ในผู้ป่วยSLE</u> ผลการศึกษาการกระจายตัวของC2 ในผู้ป่วยSLEไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มคนปกติ คือร้อยละ 96 เป็น C2C และร้อยละ 4 เป็น C2BC

3. <u>ภาวะพร่องคอมพลีเมนท์C2</u> การศึกษาC2 ในผู้ป่วยไทยโรคSLE ครั้งนี้ไม่พบว่ามีภาวะC2*Q0 (hemozygous deficiency) แต่พบว่าผู้ป่วย 5 รายมีลักษณะของแถบโปรตีนC2 ผิดปกติ คือแถบโปรตีนบางและติดสีจางมาก ซึ่งแสดงให้เห็นว่าอาจมีการลดลงของปริมาณC2 การลดลงของปริมาณC2 อาจมีสาเหตุมาจากผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่มีการกระตุ้นการทำงานของระบบคอมพลีเมนท์ หรือผู้ป่วยมีภาวะพร่องทางพันธุกรรมของC2 แบบheterozygous (ค่าCH_{50}, C2 functional assay และปริมาณC2=1/2 ของคนปกติ)(31,34) การตรวจCH_{50}และปริมาณC2ไม่สามารถแยกความแตกต่างของภาวะทั้งสองได้ จำเป็นต้องทำการศึกษาสมาชิกในครอบครัว ถ้าพบปรากฏการณ์เช่นเดียวกันนี้ก็จะเป็นการช่วยยืนยันภาวะทางพันธุกรรม แต่ในกรณีที่ไม่สามารถทำการศึกษาสมาชิกในครอบครัวผู้ป่วย Glass(33) และMcCarty(130) ได้แนะนำว่าให้เก็บน้ำเหลืองของผู้ป่วยหลายๆ ครั้ง และตรวจหาปริมาณคอมพลีเมนท์อื่นๆ ร่วมด้วยเช่น ปริมาณC3

และC4 เพื่อให้ทราบสภาวะของผู้ป่วยในขณะเก็บน้ำเหลืองว่ามีการกระตุ้นการทำงานของระบบคอมพลีเมนท์หรือไม่ ถ้าปริมาณC3และC4 อยู่ในระดับปกติโดยที่ปริมาณC2 และ C2 function ที่ตรวจจากน้ำเหลืองแต่ละครั้งมีค่าต่ำคงที่ (ประมาณ 50% ของคนปกติ) ก็เป็นการยืนยันว่าน่าจะเป็นภาวะพร่องC2 ทางพันธุกรรม

การตรวจปริมาณC2, C3, C4และ CH_{50} ในผู้ป่วยSLE 5 รายที่มีแถบโปรตีนจางกว่าปกติ พบว่าผู้ป่วย 2 ราย มีปริมาณC2, C3, C4และ CH_{50} อยู่ในเกณฑ์ปกติ อีก 2 รายมีค่าเหล่านี้ลดต่ำลง เข้าใจว่าเป็นผลมาจากมีการกระตุ้นการทำงานของระบบคอมพลีเมนท์ เป็นที่น่าเสียดายว่าผู้วิจัยไม่สามารถติดตามผู้ป่วย 2 รายนี้มาตรวจได้อีก จึงไม่สามารถวิเคราะห์สถานะภาพคอมพลีเมนท์ของผู้ป่วยในระยะต่อมาได้ ส่วนผู้ป่วยอีก 1 รายมีปริมาณC3 และC4 อยู่ในเกณฑ์ปกติแต่ปริมาณC2 และค่า CH_{50} ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ จึงน่าสงสัยว่าอาจจะมีภาวะพร่องC2 แบบheterozygous แต่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจน้ำเหลืองเพียง 2 ครั้งเท่านั้น จึงไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดว่าผู้ป่วยรายนี้มีภาวะพร่องC2 จากรายงานของGibsonและคณะ(131)พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องC2แบบheterozygous บางรายมีปริมาณC2 อยู่ในช่วงค่าต่ำของเกณฑ์ปกติ (low normal level) แต่มีC2 functionต่ำกว่าปกติ โดยที่งานวิจัยครั้งนี้ยังไม่มีโอกาสได้ทำ C2 functional assay จึงไม่อาจสรุปภาวะพร่องC2 ในการศึกษานี้

เมื่อสำรวจรายงานการศึกษาภาวะพร่องC2ในผู้ป่วยSLE ชนชาติอื่นๆ พบว่า Glass และคณะ(33) ได้รายงานว่าพบภาวะพร่องC2 ในผู้ป่วยSLE ร้อยละ 5.9 และผู้ป่วยSLEที่มีภาวะพร่องC2 นี้มีระดับแอนติบอดีย์ต่อนิวเคลียร์แอนติเจน(ANA) ในระดับที่ต่ำ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะพร่องC2 ส่วนอาการอื่นๆไม่พบว่ามีความแตกต่างกัน นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 75 ของผู้ที่มีภาวะพร่องC2 จะมีแอนติเจนHLA-A10(w25) และ/หรือB18 จึงสามารถใช้HLA phenotypeนี้เป็นประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยภาวะพร่องC2ในคนผิวขาว Ryneและคณะ(132) ได้รายงานว่าพบอุบัติการภาวะพร่องC2(แบบheterozygous) ในประชากรปกติร้อยละ1.2 และร้อยละ62.5 ของผู้ที่มีภาวะพร่องC2นี้มีHLA haplotype A10, B18 นอกจากนี้ยังมีผู้วิจัยอีกหลายคณะ(31, 130,133)ที่ยืนยันการพบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพร่องC2กับHLA haplotype A10,B18,DR2

ในระยะหลังนี้ผู้วิจัยหลายคณะนิยมศึกษาลักษณะ extended haplotype ในผู้ป่วยมากขึ้น เช่น Fielder และคณะ (24) ได้รายงานการพบ haplotype HLA-A1, B8, DR3, BfS, C2C, C4AQO, C4B1 เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยSLE นอกจากนี้ก็ยังมีรายงานสนับสนุนว่าhaplotype นี้พบได้บ่อยมาก(most common haplotype) ในผู้ป่วยSLE (28, 134) จึงเป็นที่น่าสนใจควรแก่การศึกษาต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย