

วิทยาภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบ

(Comparative Immunology)

วิทยาภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบ (Comparative Immunology) เป็นวิชาที่ว่าด้วยปฏิกิริยาโต้ตอบของสัตว์ชั้นสูงต่อสิ่งแปลกปลอม (antigen) ที่เข้าสู่ร่างกาย ปฏิกิริยาโต้ตอบนี้เรียกว่า immune response ซึ่งมีความสำคัญต่อการดำรงอยู่ของสิ่งมีชีวิต กล่าวคือ ทำให้สามารถต่อต้านการรุกรานของไวรัส แบคทีเรีย เชื้อรา และปรสิตอื่น ๆ ได้ แต่ขณะเดียวกันก็อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อสิ่งมีชีวิตได้ในบางครั้ง

ประวัติ

เมื่อประมาณ 2500 กว่าปีมาแล้ว Thucydides ได้บันทึกไว้เมื่อครั้งมีการระบาดของกาฬโรคในกรุงเอเธนส์ ผู้ป่วยที่เป็นกาฬโรคได้รับการพยาบาลและดูแลรักษาโดยพวกที่รอดตายจะไม่เป็นกาฬโรคซ้ำอีกเป็นครั้งที่สอง ในสมัยเดียวกันชาวจีนโบราณก็รู้จักการป้องกันไข้ทรพิษ โดยที่สังเกตเห็นว่าถ้าใครเป็นไข้ทรพิษแล้วจะไม่เป็นซ้ำอีก ชาวจีนจึงพยายามที่จะสร้างภูมิคุ้มกันโรคให้แก่ผู้ที่ไม่เคยเป็นโรค โดยเอาเข็มสะกิดที่ตุ่มหนองของผู้ป่วยแล้วนำเข็มนั้นไปสะกิดที่ผิวหนังของคนที่ยังไม่เป็นโรค ซึ่งวิธีการทำเช่นนี้ได้รับการเรียกชื่อในภายหลังว่า variolation มีชาวจีนบางพวกไม่ใช้วิธีสะกิด แต่นำสะเก็ดจากฝีไปบดแล้วเป่าเข้าไปในโพรงจมูก การทำ variolation ไม่ได้ได้รับความนิยมเท่าที่ควรเนื่องจากบางรายที่ทำแล้วอาจถึงตายได้ และขณะนั้นการแพทย์แผนโบราณยังยึดถือการใช้สมุนไพรในการรักษาอยู่ ต่อมาความรู้ดังกล่าวได้แพร่จากประเทศจีนออกไปพร้อมกับการค้าอิทธิพลของจีนในสมัยนั้นไปทางตะวันตกไปถึงประเทศอินเดียและประเทศตุรกีในตะวันออกกลาง

จนกระทั่ง ค.ศ. 1721 Lady Mortley Montagu ภริยาเอกอัครราชทูตอังกฤษประจำคอนสแตนติโนเปิล ได้นำเอาความรู้เกี่ยวกับการทำ variolation เข้าสู่ราชสำนักอังกฤษ ในปีเดียวกัน Dr. Zabdiel Boylston แห่งเมืองบอสตัน ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้นำวิธีการ variolation เข้าไปในสหรัฐอเมริกา ประมาณ ค.ศ. 1750 ในทวีปยุโรปก็เริ่มรู้จักวิธีการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันโรคให้แก่สัตว์เพื่อป้องกันโรค Rinderpest (โรคของสัตว์กีบ) และฝีดาษแกะ (sheep pox) ความรู้ต่างๆ เหล่านี้ได้ค่อยๆ วัฒนาการต่อมา

ในปี ค.ศ. 1795 Edward Jenner แพทย์ชาวอังกฤษพบว่า คนเลี้ยงวัวเมื่อติดโรคฝีดาษวัว (cow pox) แล้วจะไม่เป็นไข้ทรพิษ (smallpox) เขาจึงได้ทดลองใช้หนองฝีจากวัวไปสะกิดที่ผิวหนังของคนปกติ พบว่าสามารถทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อโรคไข้ทรพิษได้ คือ จะไม่ติดโรคไข้ทรพิษ ในโอกาสต่อมา และ Jenner ได้เรียกชื่อหนองฝีวัวว่า vaccine ซึ่งมาจากคำว่า vacca ภาษาลาตินแปลว่า วัว ในระยะแรกๆ การปลูกฝีจะใช้ฝีจากวัวปลูกให้คน ภายหลัง Jenner จึงสะกิดเอาหนองฝีจากคนที่ปลูกฝีขึ้นแล้วไปปลูกให้คนอื่นต่อ พบว่าสามารถทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อโรคไข้ทรพิษได้เช่นกัน

โดยที่เขาได้ทดลองเอาหนองฝีจากคนที่เป็นไข้ทรพิษ ไปสะกิดที่ผิวหนังของคนที่ได้รับการปลูกฝีแบบใหม่ปรากฏว่าไม่ติดโรค การค้นพบของ Jenner เป็นการเริ่มต้นของ vaccination หรือ immunization ซึ่งหมายถึงวิธีการก่อให้เกิดภูมิต้านทานโรคในร่างกาย

แม้ว่าความรู้ทางด้านจุลชีววิทยา (Microbiology) ขณะนั้นยังมีน้อยมาก ในปี ค.ศ. 1880 Robert Koch ได้พยายามที่จะหาวัคซีนป้องกันโรคโดยใช้ tuberculin ฉีด ปรากฏว่าเกิดผลร้ายขึ้น คือเกิดปรากฏการณ์ที่เรียกว่า delayed hypersensitivity หรือ cell-mediated immunity

ในปี ค.ศ. 1881 Louis Pasteur ค้นพบวิธีทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ (attenuation) ได้โดยบังเอิญในห้องทดลอง โดยที่เขาเพาะเชื้ออหิวาต์ไก่ (fowl cholera เกิดจาก *Pasteurella septica*) ทิ้งไว้ในระหว่างหยุดงาน คือ ลืมเก็บเชื้อที่เลี้ยงไว้ในอาหารเหลวเข้าตู้เย็น เมื่อกลับจากหยุดงานเขาได้ฉีดเชื้อดังกล่าวเข้าไปในไก่ พบว่าไม่ทำให้เกิดโรค แต่กลับก่อให้เกิดภูมิต้านทานขึ้น (artificial active immunity) นอกจากนี้ Pasteur ยังค้นพบวิธีการทำวัคซีนป้องกันโรค Anthrax ได้ โดยที่เขาสังเกตพบว่าโรค Anthrax จะไม่เป็นกับสัตว์พวกนก ซึ่งมีอุณหภูมิของร่างกายสูง 44 องศาเซลเซียส จากข้อสังเกตนี้ Pasteur ได้เลี้ยง *Bacillus anthracis* ซึ่งเป็นเชื้อที่ทำให้เกิดโรค Anthrax ในที่อุณหภูมิ 44 องศาเซลเซียส พบว่าเชื้อ *B. anthracis* จะไม่สร้าง capsule และความรุนแรงในการทำให้เกิดโรคลดลง ในที่สุด Pasteur ก็สามารถทำวัคซีนชนิดที่เชื้อยังมีชีวิตอยู่ (lived vaccine) ได้สำเร็จ และในปี ค.ศ. 1884 Pasteur สามารถผลิตวัคซีนชนิดเชื้อเป็น ของโรคพิษสุนัขบ้า (Rabies) ซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสได้สำเร็จ

ในปี ค.ศ. 1882 Metchnikoff นักชีววิทยาชาวรัสเซีย ได้ศึกษาเกี่ยวกับภูมิต้านทานทางด้านเซลล์ (cellular immunity) พบว่ามีเซลล์หลายชนิดที่สามารถกินและทำลายพวกจุลินทรีย์รวมทั้ง particles ที่เข้าสู่ร่างกาย เซลล์เหล่านี้เรียกชื่อรวมๆ ว่า Phagocytes และกรรมวิธีการกินของมันเรียกว่า Phagocytosis จึงทำให้ cellular factor มีความสำคัญในการต้านทานโรคทัดเทียมกับ humoral factor

ในปี ค.ศ. 1885 Pierre Paul Emile Roux และ Yersin พบว่าเชื้อโรคคอตีบ (Diphtheria bacillus : *Corynebacterium diphtheria*) สามารถสร้าง toxin ซึ่งมีพิษมาก และจัดเป็น exotoxin หรือ soluble toxin สามารถแยกได้จาก culture filtrate ต่อมาในปี ค.ศ. 1890 Emile Adolf, Von Behring และ Shibasaburo Kitasato สาธุศิษย์ของ Robert Koch พบว่าภูมิต้านทานต่อเชื้อคอตีบ และบาดทะยักเกิดขึ้นเนื่องจากมีสารต่อต้านพิษในเลือดของสัตว์ที่ได้รับเชื้อเข้าไป จึงให้ชื่อสารนี้ว่า antitoxin หรือ antibody และภูมิต้านทานนี้สามารถนำไปใช้กับสัตว์อื่นๆ ได้ (passive immunity) ต่อมา Paul Ehrlich กับ Calmette พบว่า นอกเหนือจากจุลินทรีย์ต่างๆ แล้ว พิษอย่างอื่น เช่น พิษงู (snake venom), ricin จาก castor oil ก็สามารถกระตุ้นให้ร่างกายเกิดการสร้างแอนติบอดีได้

ปี ค.ศ. 1886 Salmon และ Theobald Smith สัตวแพทย์ชาวอเมริกันสามารถทำวัคซีนชนิดตาย (Killed vaccine) ของโรค Hog cholera (เกิดจากเชื้อ *Samonella* sp.) ได้

ในปี ค.ศ. 1888 Nuttal นักจุลชีววิทยาชาวอังกฤษ ได้ทดลองเชื้อ *B. anthracis* ใส่ลงใน cell-free serum พบว่าแบคทีเรียจะถูกทำลายเนื่องจาก serum ที่เขาใช้ ซึ่งเป็น serum จาก non-immune animal จึงทำให้เขาไม่ทราบสาเหตุแต่เข้าใจว่าการตายของแบคทีเรานั้นเกิดจาก non-specific property ของ serum ในปีเดียวกัน Charrin และ Roger ชาวฝรั่งเศสพบความแตกต่างระหว่าง immune serum กับ non-immune serum โดยที่เขาทดลองใช้เชื้อ *Pseudomonas pyocyanea* ผสมกับ serum ของสัตว์ที่หายจากการเป็นโรค พบว่าแบคทีเรียจะจับกลุ่มกัน (clumping) แต่ถ้าเอา *P. pyocyanea* ผสมกับ serum ของสัตว์ที่ไม่เคยเป็นโรคมามาก่อน พบว่าแบคทีเรียจะกระจัดกระจายทั่วไป

ปี ค.ศ. 1891 Geisslin ชาวเยอรมัน ได้ทดลองใช้ anti-diphtheria serum เป็นผลสำเร็จ ในปีเดียวกัน Paul Ehrlich เป็นคนแรกที่น่าคิดว่า active และ passive immunization มาใช้ ซึ่งหมายถึงการใช้วัคซีนและ antiserum ในการป้องกันโรคนั้นเอง

ปี ค.ศ. 1893 Buchner พบว่า serum ที่เจาะใหม่ ๆ สามารถฆ่าแบคทีเรียบางอย่างได้ แต่จะหมดสภาพเมื่อนำ serum ไปอุ่นที่อุณหภูมิ 56 องศาเซลเซียส นานประมาณ 30 นาที เขาให้ชื่อสารที่ฆ่าแบคทีเรียนี้ว่า Alexine ซึ่งเป็นตัวเดียวกับคำว่า “Complement” ที่ใช้กันในปัจจุบัน

ปี ค.ศ. 1894 Pfeiffer และ Bordet ที่ได้ค้นพบเพิ่มเติมว่าสารที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันที่มีอยู่ในเลือด ที่เรียกว่า humoral factor นั้นมี 2 พวกคือ พวกที่หนึ่งสามารถทนต่อความร้อนได้ดี (thermostable substance) ได้แก่ antibodies ส่วนอีกพวกหนึ่งคือไม่ทนต่อความร้อน (thermolabile substance) ได้แก่ complement

ปี ค.ศ. 1895 Wright พบว่า complement กับ natural antibodies จะช่วยเสริมปฏิกิริยาการเกิด phagocytosis ให้ดีขึ้นและเรียกชื่อ natural antibodies ช่วยส่งเสริมการเกิด phagocytosis นี้ว่า opsonin ในปีเดียวกัน Durham ได้อธิบายการเกิดปฏิกิริยาชนิดที่เรียกว่า agglutination ว่า agglutinin ต่อมาในปี ค.ศ. 1896 Widal ได้นำเอาปฏิกิริยา agglutination ไปใช้ทดสอบหาแอนติบอดีต่อเชื้อ *Salmonella* sp. ในผู้ที่เป็นโรค typhoid fever เป็นผลสำเร็จ จึงเรียกวิธีการทดสอบนี้ว่า Widal test

ปี ค.ศ. 1897 Karus พบวิธีการทดสอบปฏิกิริยาระหว่าง soluble antigen กับแอนติบอดีแล้วทำให้เกิดการตกตะกอน (precipitate) และเรียกปฏิกิริยาการทดสอบนี้ว่า precipitation test ส่วนแอนติบอดีให้ชื่อว่า precipitin

ปี ค.ศ. 1898 Jules Bordet พบปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนซึ่งเป็นเซลล์ของเม็ดเลือดแดงกับแอนติบอดีที่เกิดขึ้นแล้วสามารถทำให้เม็ดเลือดแดงเกิดการแตกสลาย (hemolysis) สำหรับแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงเรียกชื่อว่า hemolysin

ในปี ค.ศ. 1900 Karl Landsteiner ค้นพบ natural antibody ต่อเม็ดเลือดแดงในคน และได้เสนอ blood group system แรกที่พบบนเม็ดเลือดแดงของคนคือ ABO blood group ในปีเดียวกันนี้ Paul Ehrlich ได้เสนอทฤษฎีเกี่ยวกับการสร้างแอนติบอดีขึ้นเป็นทฤษฎีแรก มีชื่อว่า side chain theory

ปี ค.ศ. 1902 Charles Richet และ Portier พบอันตรายอย่างหนึ่งของ immune response ที่เรียกว่า Anaphylaxis โดยที่เขาทดลองฉีดน้ำสกัดของตัว Actinaria (sea anemone) เข้าไปในเส้นเลือดของสุนัขจำนวนเพียงเล็กน้อย ซึ่งไม่ถึงกับเป็นอันตรายต่อสุนัข ต่อมาอีก 22 วัน เขาได้ฉีดสารสกัดตัวเต็มซ้ำในจำนวนน้อยเช่นเดียวกับครั้งแรก ปรากฏว่าหลังฉีด 2-3 วัน สุนัขเกิดอาการหายใจลำบาก อ่อนเพลีย อาเจียรเป็นเลือด ถ่ายอุจจาระและปัสสาวะราด แล้วตายใน 2 - 5 นาทีต่อมา

ปี ค.ศ. 1903 Arthus ได้รายงานการทดลองฉีด serum ของม้าเข้าใต้ผิวหนังกระต่ายซ้ำ ๆ กัน ปรากฏว่าไม่เกิดอาการของ anaphylaxis แต่บริเวณที่ถูกฉีดกลับมีอาการอักเสบบวม และเน่าเกิดขึ้น ซึ่งเขาเรียก ปฏิกิริยานี้ว่า Arthus reaction

ปี ค.ศ. 1904 Theobald Smith ได้รายงานถึงการฉีด toxin-antitoxin (ที่ใช้ในการ standardize diphtheria antitoxin) เข้าไปในหนูตะเภา แล้วเว้นไว้ระยะหนึ่งจึงค่อยฉีดซ้ำ ปรากฏว่าหนูตะเภาบางตัวตายเนื่องจาก anaphylaxis

ปี ค.ศ. 1905 Von Pirquet และ Schick ได้รายงานการศึกษาเกี่ยวกับอาการแพ้แบบเฉียบพลัน (immediated hypersensitivity) ชนิดที่เรียกว่า serum sickness ในคนไว้เป็นครั้งแรก

ใน ค.ศ. 1906 Wasserman ได้รายงานวิธีการทดสอบที่เรียกว่า complement fixation test สำหรับโรค syphilis

ปี ค.ศ. 1911 Karl Landsteiner พบว่าแอนติบอดีที่ร่างกายสร้างขึ้น มีส่วนสัมพันธ์กับ globulin fraction ใน serum ซึ่งต่อมาในปี 1939 Tiselius และ Kobat ก็สามารถแยก serum protein ออกเป็น fractions ต่าง ๆ ได้โดยใช้ electrophoresis และพบว่าส่วนของ gamma globulin เป็นส่วนที่มีคุณสมบัติเป็นแอนติบอดี

ปี ค.ศ. 1921 Carl Prausnitz และ Heinz Kustner ค้นพบ reagin หรือ reaginic antibody หรือ skin sensitizing antibody ใน serum ของคนที่มีอาการแพ้ และต่อมาในปี 1966

Ishizaka สามี-ภริยา ชาวญี่ปุ่น พบว่า reaginic antibody นี้ เป็น immunoglobulin ชนิด E (หรือเขียนย่อ IgE)

ปี ค.ศ. 1923 Heidelberger พบว่า สารพวก polysaccharide ที่มีน้ำหนักโมเลกุลมาก (high molecular weight) สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีได้

ปี ค.ศ. 1930 Marrack ได้รายงานการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนกับแอนติบอดี และได้วางรากฐานกลไกการเกิดปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนกับแอนติบอดี

ปี ค.ศ. 1940 Levine รายงานการค้นพบสาเหตุของ hemolytic disease ของทารกแรกเกิดว่าเกิดจากแอนติบอดีต่อ blood group ชนิด Rh-system

ปี ค.ศ. 1944 Medawar ได้ศึกษาการเปลี่ยนอวัยวะในกระต่ายอย่างกว้างขวางจนสามารถอธิบายว่า การไม่ยอมรับอวัยวะนั้นเกิดขึ้นเพราะผู้รับกระตุ้นโดยอวัยวะอันใหม่ ให้มี immune response ต่ออวัยวะนั้น

ปี ค.ศ. 1951 Voisin และ Delaunay พบการเกิด autoimmunity ในสัตว์ โดยเขาฉีด testicular tissue ร่วมกับ adjuvant เข้าในสัตว์ทดลอง พบว่าทำให้เกิดโรค Aspermatogenesis ในสัตว์ทดลอง

ปี ค.ศ. 1955 Jern ได้เสนอทฤษฎีเกี่ยวกับการสร้างแอนติบอดีที่มีชื่อว่า natural selection theory ซึ่งไม่เป็นที่ยอมรับกัน ในระยะเวลาต่อมา จนกระทั่งปี ค.ศ. 1957 Burnet จึงเสนอทฤษฎีใหม่เกี่ยวกับการสร้างแอนติบอดีมีชื่อว่า clonal selection theory ซึ่งเป็นที่ยอมรับและเชื่อถือกันมากในระยะนั้น ต่อมาในปี ค.ศ. 1967 M. Lurie ได้เสนอทฤษฎีใหม่ ซึ่งเป็นทฤษฎีที่น่าเชื่อถือมากที่สุดในปัจจุบัน ทฤษฎีนี้มีชื่อเรียกว่า Dawinian selection theory.