

## Tolerance ของระบบภูมิคุ้มกันและภาวะออโตอิมมูน (Immunological tolerance and Autoimmunity)

ในสมัยเริ่มแรกของวิชาวิทยาภูมิคุ้มกันนั้นเป็นที่เข้าใจกันว่าตามปกติระบบภูมิคุ้มกันมีหน้าที่ตอบสนองเฉพาะแอนติเจนที่เป็นสิ่งแปลกปลอมต่อร่างกายเพื่อขจัดสิ่งแปลกปลอมนั้นเท่านั้น แต่จะไม่มีปฏิกิริยาตอบสนองต่อแอนติเจนของร่างกายของตนเอง เรียกว่าอยู่ในสภาวะ self-tolerance เมื่อใดสภาวะ self-tolerance หดไปก็จะเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อแอนติเจนของตนเอง เรียกว่าเกิด ภาวะออโตอิมมูน (autoimmunity) ซึ่งเป็นภาวะผิดปกติ ถ้าเมื่อใดมีภาวะออโตอิมมูนเกิดขึ้นเป็นเวลานานและมีความรุนแรงมากพอก็จะทำให้เกิดผลร้ายต่อร่างกายเกิดเป็นโรคซึ่งเรียกว่า โรคออโตอิมมูน (autoimmune disease) แต่ในปัจจุบันนี้เป็นที่ปรากฏว่าภาวะออโตอิมมูนบางกรณีเช่น การตอบสนองของ anti-idiotypic antibody เป็นสิ่งปกติและมีความจำเป็นต่อการทำหน้าที่ตามปกติของระบบภูมิคุ้มกันด้วย

### Tolerance ของระบบภูมิคุ้มกัน (Immunological tolerance)

คำว่า “tolerance” ในวิชาวิทยาภูมิคุ้มกันหมายถึงการไม่มีปฏิกิริยาตอบสนองแบบจำเพาะต่อแอนติเจนชนิดใดชนิดหนึ่ง หลังจากที่ระบบภูมิคุ้มกันได้เคยถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนชนิดนั้นมาก่อนแล้ว แอนติเจนที่ก่อให้เกิด tolerance นั้นอาจเรียกว่า tolerogen ถึงแม้ว่าความสนใจในเรื่องของ tolerance นี้จะอยู่ในแนวที่เกี่ยวข้องกับ self-tolerance แต่ผลงานเกี่ยวกับเรื่อง tolerance ส่วนมากมาจากการทดลองที่ใช้แอนติเจนแปลกปลอมจากภายนอกร่างกาย (foreign antigen) ดังนั้นจึงเป็นเรื่องค่อนข้างยากที่จะตัดสินว่าผลที่ได้จากการทดลองเหล่านั้นจะเหมือนกับเรื่องของการเกิด self-tolerance ในร่างกายหรือไม่

ผลจากการศึกษาพบว่าปัจจัยหลายอย่างที่มีอิทธิพลต่อการชักนำให้เกิด tolerance ได้แก่

1. ปริมาณของแอนติเจนที่ใช้
2. วิธีการให้แอนติเจน
3. คุณสมบัติของแอนติเจน
4. สภาพทางสรีรวิทยา (physiologic state) ของ host
5. ลักษณะทางพันธุกรรมของ host

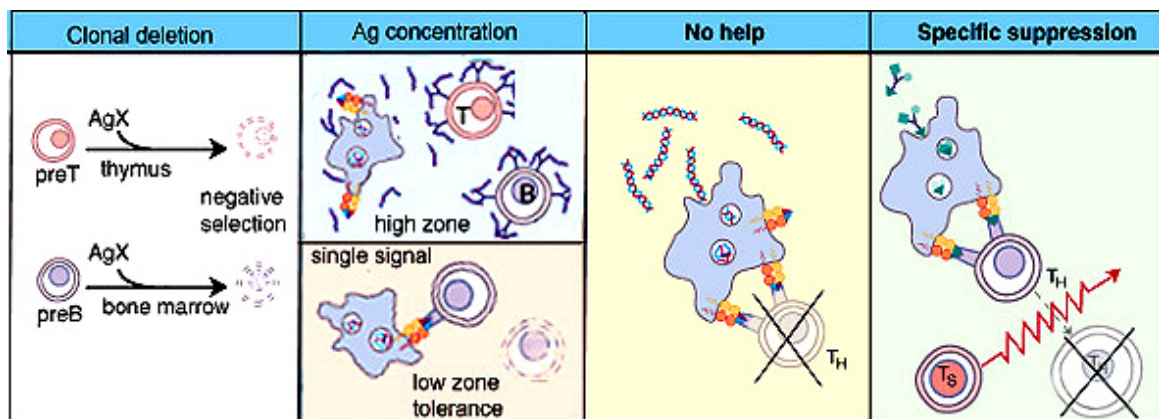
จากการศึกษาโดยทั่วไปพบว่าแอนติเจนในปริมาณมากเกินไปเหมาะสำหรับใช้ในการสร้างเสริมภูมิคุ้มกัน (immunization) จะก่อให้เกิด tolerance แต่ในกรณีของแอนติเจนที่เป็นโปรตีนพบว่าทั้งแอนติเจนปริมาณน้อยและมากเกินไปความเหมาะสมสำหรับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันต่างก็ก่อให้เกิด tolerance ได้ ซึ่งเรียกว่า low zone tolerance และ high zone tolerance ตาม

ลำดับ ผลจากการศึกษาทำให้เชื่อว่า การเกิด low zone tolerance นั้น เนื่องมาจากการไม่ตอบสนองของ helper T lymphocyte ส่วน high zone tolerance เกิดเนื่องจากการไม่ตอบสนองของ helper T lymphocyte และ B lymphocyte ตามปกติแล้ว tolerance ต่อ T-independent antigen จะเป็นแบบ high zone tolerance และแม้แต่กรณีของ T-dependent antigen ก็ไม่ได้พบ low zone tolerance เสมอไป ข้อมูลที่ได้จากการทดลองให้แนวคิดสำหรับลิมโฟไซต์ที่เจริญเต็มที่แล้ว T lymphocyte เกิด tolerance ได้ง่ายกว่า B lymphocyte

วิธีการให้แอนติเจนเข้าสู่ร่างกายของ host บางวิธี จะก่อให้เกิด tolerance แทนที่จะก่อให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน เช่น การฉีดแอนติเจนเข้าสู่ต่ออัยมัสของหนูโดยตรงเป็นต้น

คุณสมบัติของแอนติเจนก็มีบทบาทในการก่อให้เกิด tolerance กล่าวคือเมื่อนำแอนติเจนมาทำให้มีน้ำหนักโมเลกุลลดลงโดยที่ไม่ทำให้ความจำเพาะของการเป็นแอนติเจนเปลี่ยนแปลงไป เช่น การเปลี่ยนแปลงจากหลายโมเลกุล (polymer) ไปเป็นโมเลกุลเดี่ยว (monomer) จะทำให้โมเลกุลที่เปลี่ยนไปนั้นมีความสามารถมากขึ้นในการชักนำให้เกิด tolerance ในขณะที่เดียวกันก็มีความสามารถน้อยลงในการกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน แอนติเจนที่มี epitope หนาแน่นมากจะมีความโน้มเอียงที่จะก่อให้เกิด tolerance ได้มากกว่าแอนติเจนที่มี epitope ไม่หนาแน่น นอกจากนี้การตัดแปลงลักษณะทางเคมีของแอนติเจนก็มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความสามารถของแอนติเจนในการก่อให้เกิด tolerance ด้วย

เกี่ยวกับสภาพทางสรีรวิทยาของ host จากการทดลองพบว่าสามารถทำให้เกิด tolerance ในสัตว์ที่ยังอ่อนอยู่ (fetal หรือ neonatal) ได้ง่ายกว่าสัตว์ที่โตเต็มที่แล้ว การที่เป็นเช่นนี้เนื่องจาก B lymphocyte ที่ยังเจริญไม่เต็มที่ จะเกิดภาวะ tolerance ได้ง่ายกว่า B lymphocyte ที่เจริญเต็มที่แล้ว พันธุกรรมก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการที่จะทำให้ host นั้นเกิดภาวะ tolerance ได้ง่ายหรือยาก



ภาพที่ 10-1 ลักษณะการเกิดสภาวะการไม่ตอบสนองของภูมิคุ้มกัน

กลไกในการก่อให้เกิด tolerance

เป็นที่ทราบกันดีว่าการเกิด tolerance ในการทดลองนั้นไม่สามารถอธิบายได้ด้วยกลไกใดกลไกหนึ่งแต่เพียงกลไกเดียว tolerance สามารถเกิดขึ้นได้จากการที่ T lymphocyte และ B

lymphocyte มีการทำหน้าที่ที่เปลี่ยนแปลงไป และการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดขึ้นเป็นผลเนื่องมาจาก กลไกต่างๆ หลายชนิด เช่น จากการทำงานของ suppressor T lymphocyte แอนติบอดีชนิด antiidiotype ฯลฯ กลไกต่างๆ เหล่านี้บางกลไกจะเกิดขึ้นเฉพาะในสภาวะของการทดลองที่สร้างขึ้นพิเศษ และยังเป็นที่ยังสงสัยอยู่มากในความสัมพันธ์ของกลไกดังกล่าวที่มีต่อขบวนการของ self-tolerance ดังนั้น จะกล่าวถึงเฉพาะกลไกของการเกิด tolerance ที่คิดว่าคงจะเกี่ยวข้องกับการเกิด self-tolerance เท่านั้น คือ

1. การไม่มีลิ้มโพลีแซคคาไรด์ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนที่เกิด tolerance นั้นหรือลิ้มโพลีแซคคาไรด์ดังกล่าวไม่ทำหน้าที่

2. การกวดการตอบสนองโดย suppressor T lymphocyte

การไม่มีหรือการไม่ทำหน้าที่ของลิ้มโพลีแซคคาไรด์ที่จำเพาะต่อแอนติเจน

Burnet สันนิษฐานว่าการเกิด self-tolerance เนื่องมาจากลิ้มโพลีแซคคาไรด์ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนของตนเองได้ตายไปตั้งแต่ host อยู่ในระยะตัวอ่อน (fetus) เนื่องจากได้สัมผัสกับแอนติเจนของตนเองที่มีความจำเพาะกับลิ้มโพลีแซคคาไรด์นั้น เรียกว่ามี clonal deletion ข้อสันนิษฐานนี้สืบเนื่องมาจากผลการศึกษาที่พบว่า การที่ host ได้สัมผัสกับแอนติเจนตั้งแต่ในระยะเวลาที่ยังเป็นตัวอ่อนอยู่ จะทำให้ host นั้น เกิด tolerance ต่อแอนติเจนดังกล่าวได้ การศึกษาในระยะต่อๆ มาทำให้ทราบว่า B lymphocyte ที่อยู่ในระยะต่างๆ ของการเจริญเติบโต จะเกิด tolerance ต่อแอนติเจนได้ยากง่ายต่างกัน B lymphocyte ที่ยังอ่อนอยู่จะเกิด tolerance ได้ง่ายกว่าพวกที่เจริญเต็มที่แล้ว แต่อย่างไรก็ตามพบว่า tolerance ที่เกิดขึ้นกับ B lymphocyte ที่ยังอ่อนอยู่นี้มิได้เกิดจากการที่เซลล์เหล่านี้ตายไปเพียงแต่อยู่ในสภาวะที่ไม่ตอบสนองต่อแอนติเจนเท่านั้น ดังนั้นจึงมีผู้ใช้คำว่า “clonal anergy” เมื่อกล่าวถึงกลไกการเกิด tolerance ในลักษณะนี้แทนคำว่า “clonal deletion” นอกจากนี้แล้วยังพบว่า B lymphocyte ที่ยังอ่อนอยู่นี้ไม่ว่าจะได้มาจาก host ที่อยู่ในระยะเป็นตัวอ่อน หรือจากไขกระดูกของ host ที่เจริญเต็มที่แล้วก็ตาม จะเกิด tolerance ได้ง่ายเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม การมี tolerance ของ B lymphocyte มิได้เป็นไปตามที่กล่าวแล้วเสมอไปกับแอนติเจนทุกชนิด ตัวอย่างเช่น การเกิด tolerance จะไม่แตกต่างกันในระหว่าง B lymphocyte ที่ยังอ่อนอยู่และที่เจริญเต็มที่แล้ว เมื่อแอนติเจนที่ใช้คือ heterologous gammaglobulin ซึ่งไม่มี aggregated globulin ปนอยู่ กลไกที่เกิดกับ B lymphocyte ซึ่งเป็นสาเหตุให้เซลล์อ่อนเกิด tolerance ได้ง่ายกว่าเซลล์ที่เจริญเต็มที่แล้วเป็นอย่างไรยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน

มีผู้ให้ข้อคิดเห็นว่า การที่ B lymphocyte ของ host ที่ยังเป็นตัวอ่อนได้พบกับแอนติเจน อาจไม่เป็นการเพียงพอที่จะชักนำให้เกิด tolerance ได้ การเกิด tolerance ของ B lymphocyte นั้นอาจเกี่ยวข้องกับกลไกอื่นอีก เช่นอาจเพราะขาดความช่วยเหลือจาก helper T lymphocyte หรือเนื่องจากการทำหน้าที่ของมาโครฟาจซึ่งอยู่ใน host ระยะนั้นมีความพร่องไป หรือเป็นผลเนื่องมาจาก suppressor T lymphocyte ทำงานเพิ่มขึ้นก็ได้

T lymphocyte สามารถเกิด tolerance ในลักษณะทำนองเดียวกับ B lymphocyte ที่กล่าวมาแล้วนี้ได้เช่นกัน แต่ยังไม่ทราบว่าเนื่องจากการมี clonal deletion หรือ clonal anergy หรือเนื่องมาจากการทำงานของ suppressor T lymphocyte อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือร่วมกันทั้งหมด

การกดการตอบสนองโดย suppressor T lymphocyte

ในระยะหลังนี้ ผลของการศึกษาบ่งชี้ถึงบทบาทของ suppressor T lymphocyte ในการควบคุมการตอบสนองตามปกติของระบบภูมิคุ้มกัน และการก่อให้เกิด tolerance ด้วย การทำหน้าที่ของ suppressor T lymphocyte นี้มีทั้งที่จำเพาะและไม่จำเพาะต่อแอนติเจน

การควบคุมการทำงานโดย anti-idiotypic antibody

ผลการศึกษาในระยะหลังนี้ทำให้เป็นที่เชื่อว่า anti-idiotypic antibody มีความสำคัญในการควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน, แอนติบอดีนี้สามารถยับยั้งให้ B lymphocyte ตอบสนองต่อแอนติเจนได้และยังสามารถชักนำให้เกิดการกดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดย suppressor T lymphocyte ได้ด้วย การทำหน้าที่ของ anti-idiotypic antibody โดยรายละเอียดจะอ่านได้ใน เนื่องจากการทำงานของ anti-idiotypic antibody มีผลในการกดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้เช่นนี้ จึงทำให้เชื่อว่ากลไกนี้อาจเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิด tolerance ของระบบภูมิคุ้มกัน

การทำให้ภาวะ tolerance ลึกลับสุด

ในการทดลองทำให้เกิด tolerance พบว่าภาวะนี้อาจสูญสิ้นไปเองในที่สุด หรืออาจเกิดจากการทำให้ลึกลับสุดลง โดยทั่วไปภาวะ tolerance จะลึกลับสุดได้เอง แต่จะเร็วหรือช้าขึ้นอยู่กับปริมาณและชนิดของแอนติเจนที่ทำให้เกิด tolerance นั้นและยังอยู่กับอายุของ host ด้วย แอนติเจนปริมาณยิ่งมากจะยิ่งสามารถทำให้ภาวะ tolerance คงอยู่ได้นาน ซึ่งจะเห็นผลเด่นชัดสำหรับแอนติเจนที่เป็น polysaccharide แต่จะไม่เห็นชัดเจนสำหรับแอนติเจนที่เป็นโปรตีน ภาวะ tolerance จะลึกลับสุดได้เร็วกว่าในสัตว์ที่อายุน้อยกว่า สำหรับเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันนั้นภาวะ tolerance ของ B lymphocyte จะลึกลับสุดได้เร็วกว่าของ T lymphocyte ซึ่งในกรณีเช่นนี้ host จะยังคงอยู่ในสภาวะ tolerance เนื่องจากการไม่ตอบสนองของ T lymphocyte เมื่อใดที่ T lymphocyte ดังกล่าวไม่อยู่ในสภาวะ tolerance แล้ว host นั้นจึงจะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนที่จำเพาะนั้นได้

สำหรับการทำให้ภาวะ tolerance ลึกลับสุดลงนั้น ได้มีการทดลองทำหลายวิธีเช่น การถ่ายทอดลิ้มโพซัยท์จาก host ที่ปกติไปสู่ host ที่มีภาวะ tolerance ด้วยมุ่งหวังจะใช้ทดแทนเซลล์ ซึ่งผู้รับไม่มี การทำเช่นนี้จะไม่ได้ผลถ้าภาวะ tolerance นั้นเกิดเนื่องจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันถูกกด มิได้เกิดจากการขาดเซลล์ที่มีความจำเพาะต่อ tolerogen นั้น

นอกจากนี้ ก็มีวิธีการให้สารที่สามารถกระตุ้นเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันอย่างไม่จำเพาะทำให้เซลล์มีการแบ่งตัว หรือสร้างสารที่จำเป็นสำหรับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน อาจมีผลทำให้สภาวะ tolerance ลึกลับสุดลงได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับกลไกของ tolerance ที่เกิดขึ้นนั้น ถ้าเป็น tolerance ซึ่งเกิดเนื่องจาก helper T lymphocyte ที่จำเพาะต่อ tolerance นั้นไม่ทำหน้าที่ แต่ B lymphocyte ปกติ การกระทำดังกล่าวก็อาจจะสามารถทำให้ tolerance ลึกลับสุดลงได้ เนื่องจากสารซึ่งให้เข้าไปนั้นช่วยทำให้ B lymphocyte สามารถทำงานได้โดยไม่ต้องอาศัยความช่วยเหลือจาก helper T lymphocyte ที่อยู่ในสภาวะ tolerance นั้นอีกต่อไป โดยการที่สารนั้นเป็นตัวให้สัญญาณแก่ B lymphocyte แทน helper T

lymphocyte หรือ factor ซึ่งผลิตโดย helper T lymphocyte นั้น หรือโดยการที่สารนั้นไปกระตุ้น T lymphocyte หรือเซลล์อื่นๆ ให้สร้างสารที่จำเป็นสำหรับการแบ่งตัวและการเปลี่ยนแปลงของ B lymphocyte

การให้แอนติเจนที่แตกต่างจาก tolerogen แต่เพียงบางส่วน (cross-reactive antigen) แก่ host ที่อยู่ในสภาวะ tolerance จะสามารถทำให้ host สร้างแอนติบอดีที่สามารถทำปฏิกิริยากับ toleogen ได้ แอนติบอดีดังกล่าวเป็นแอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อ cross-reactive determinant จึงสามารถทำปฏิกิริยาได้กับทั้งแอนติเจนที่ได้เข้าไปใหม่และแอนติเจนเดิมที่ host ไม่เคยตอบสนอง สำหรับกลไกการทำให้ภาวะ tolerance ต่อ T dependent antigen ลึกลงเนื่องจากการให้ cross-reactive antigen นั้น คิดว่าอาจเกี่ยวข้องกับการที่ antigenic determinant ใหม่ๆ บนแอนติเจนที่ให้เข้าไปนั้นสามารถกระตุ้น helper T lymphocyte ที่มีความจำเพาะต่อมันได้ ส่วน B lymphocyte จะทำปฏิกิริยากับทุก determinant ที่มีอยู่บนแอนติเจนที่ให้เข้าไปซึ่งรวมถึง determinant ที่เหมือนกันกับของแอนติเจนเดิมที่ B lymphocyte เหล่านี้เกิดขึ้นได้โดยอาศัยความช่วยเหลือจาก helper T lymphocyte ที่ถูกกระตุ้นดังกล่าว ดังนั้นการให้ cross-reactive antigen จึงสามารถทำให้เกิดการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนซึ่งแต่เดิมระบบภูมิคุ้มกันไม่เคยมีการตอบสนองได้

การทดลองอีกวิธีหนึ่งคือ การให้ cytotoxic agent ซึ่งเชื่อว่าสามารถทำให้ภาวะ tolerance ลึกลงได้เนื่องจากสารดังกล่าวทำลาย suppressor T lymphocyte

#### ภาวะออโตอิมมูน (Autoimmunity)

ภาวะออโตอิมมูน คือการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนของตนเอง เชื่อว่าในคนปกติระบบภูมิคุ้มกันไม่มีการตอบสนองต่อแอนติเจนของร่างกายด้วยเหตุใหญ่ 2 ประการคือ เนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันไม่เคยได้สัมผัสกับแอนติเจนชนิดนั้นมาก่อน เพราะแอนติเจนนั้นอยู่ในบริเวณที่เซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันไม่อาจเข้าถึงได้ หรือเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันอยู่ในภาวะ tolerance ต่อแอนติเจนดังกล่าว เมื่อใดสภาวะเช่นนี้สูญเสียไปก็จะทำให้มีการตอบสนองต่อแอนติเจนเหล่านั้นเกิดขึ้นได้สภาวะผิดปกติ ดังนั้นทฤษฎีการเกิดภาวะออโตอิมมูนเช่นนี้ จึงอาจแบ่งได้เป็น 2 ประการคือ

1. มีการปลดปล่อยแอนติเจนซึ่งปกติไม่เคยได้สัมผัสกับระบบภูมิคุ้มกันออกมาจากแหล่งปกติ

2. การสูญเสียสภาวะ tolerance ต่อแอนติเจนของตัวเอง

ทฤษฎีแรก เชื่อว่าระบบภูมิคุ้มกันไม่อยู่ในภาวะ tolerance ต่อแอนติเจนบางชนิดของร่างกาย แต่โดยปกติก็จะมีแอนติบอดีต่อแอนติเจนดังกล่าว เพราะแอนติเจนเหล่านี้ไม่เคยได้สัมผัสกับเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันเช่นแอนติเจนของ sperm, crystalline lens เป็นต้น เมื่อใดที่เกิดการทำลายเนื้อเยื่อทำให้แอนติเจนเหล่านี้ออกมาจากแหล่งปกติ เช่นภายหลังจากการทำ vasectomy หรือภายหลังจากมีอันตรายเกิดขึ้นแก่ตาจะทำให้แอนติเจนดังกล่าวมีโอกาสออกมาสัมผัสกับเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน ก่อให้เกิดการตอบสนองและมีการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนเหล่านี้เกิดขึ้น ซึ่งเรียกว่า ออโตแอนติบอดี (autoantibody) ภาวะออโตอิมมูนที่เกิดขึ้นในลักษณะนี้ส่วนมากพบว่าเกิดขึ้นชั่วคราวและอาจหายไปก่อนที่จะเกิดเป็นโรคออโตอิมมูนขึ้น

ทฤษฎีที่สอง คือ การสูญเสียภาวะ tolerance ต่อแอนติเจนของตนเอง เชื่อว่าอาจเกิดได้จากกลไกหลายอย่างได้แก่

1. ความบกพร่องในการทำหน้าที่ของ suppressor T lymphocyte

2. B lymphocyte ที่จำเพาะต่อแอนติเจนของตนเอง กลับสามารถทำงานได้โดยไม่ต้องอาศัยความช่วยเหลือจาก helper T lymphocyte ที่อยู่ในภาวะ tolerance เรียกว่าเป็นการ “by pass” การทำหน้าที่ของ helper T lymphocyte นั้น

3. ความผิดปกติของข่ายงาน idiotype

ความบกพร่องในการทำหน้าที่ของ suppressor T lymphocyte

เนื่องจากพบว่า suppressor T lymphocyte มีความสำคัญในการควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดังที่ได้กล่าวไว้แล้ว ดังนั้นจึงเชื่อว่าการสูญเสีย suppressor T lymphocyte ที่มีความจำเพาะต่อออโตแอนติเจน (autoantigen) ไปจะเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะออโตอิมมูนได้ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาที่จะนำมาใช้สนับสนุนความเชื่อเรื่องนี้ยังมีอยู่น้อย

ส่วนความเชื่อเดิมที่ว่าความบกพร่องโดยทั่วๆ ไปของ suppressor T lymphocyte จะมีผลทำให้เกิดภาวะออโตอิมมูนนั้น ในปัจจุบันพบว่าผลการศึกษาที่มีทั้งที่สนับสนุนและคัดค้านความเชื่อนี้ ตัวอย่างเช่น ในระยะแรกการศึกษาในหนูสายพันธุ์นิวซีแลนด์ (New Zealand (NZ) Strains) ซึ่งเป็นแบบอย่างในการศึกษาโรค systemic lupus erythematosus (SLE, โรคออโตอิมมูนชนิดหนึ่งของคน) พบว่า suppressor T lymphocyte มีการทำหน้าที่บกพร่องเพิ่มขึ้นในหนูที่มีอายุมากขึ้นเช่นเดียวกับอุบัติการณ์ของการเกิดโรค SLE ในหนู แต่การศึกษาในระยะต่อมาไม่พบความผิดปกติดังกล่าว

การ by pass การทำหน้าที่ของ helper T lymphocyte

ดังที่ได้กล่าวแล้วว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยการสร้างแอนติบอดีนั้นส่วนใหญ่ต้องการความร่วมมือกันระหว่าง B lymphocyte และ helper T lymphocyte ดังนั้นจึงเชื่อว่าถึงแม้ B lymphocyte ที่จำเพาะต่อออโตแอนติเจนมีความสามารถที่จะทำหน้าที่ได้ แต่ถ้า helper T lymphocyte ที่จำเพาะต่อออโตแอนติเจนนั้นอยู่ในภาวะ tolerance, B lymphocyte ก็จะไม่ได้รับความช่วยเหลือจาก helper T lymphocyte และมีผลทำให้ไม่มีการสร้างออโตแอนติบอดีเกิดขึ้น เมื่อใดที่ B lymphocyte ดังกล่าวสามารถทำหน้าที่ได้โดยไม่ต้องอาศัยความช่วยเหลือของ helper T lymphocyte ซึ่งอยู่ในภาวะ tolerance นั้น ก็จะเกิดภาวะออโตอิมมูนขึ้นได้ เช่นการได้รับแอนติเจนที่มีบางส่วนเหมือนกับแอนติเจนของตนเอง (cross-reactive antigen) เข้าไปจากภายนอกร่างกาย ตัวอย่างเช่นการติดเชื้อ Mycoplasma pneumoniae ซึ่งเชื่อว่ามี antigenic determinant ที่เหมือนกับแอนติเจนของระบบหมู่เลือด I มีผลทำให้เกิดการสร้างแอนติบอดีชนิด cold agglutinin ต่อหมู่เลือด I เกิดขึ้น อีกตัวอย่างหนึ่งคือในผู้ป่วยไข้รูห์มาติก (rheumatic fever) ซึ่งเกิดขึ้นภายหลังการติดเชื้อ *Streptococcus pyogenes* พบว่ามีแอนติบอดีต่อกล้ามเนื้อหัวใจของคน

นอกจากนี้แอนติเจนของร่างกายเองอาจมีการเปลี่ยนแปลงไปจากปกติโดยเกิดมี antigenic determinant ใหม่ ๆ ขึ้น และประพฤติเสมือนเป็นแอนติเจนจากภายนอกที่มีบางส่วนเหมือน

กับแอนติเจนของร่างกาย การเปลี่ยนแปลงของแอนติเจนดังกล่าวเชื่อกันว่าอาจเกิดได้เนื่องจากการได้รับยาบางชนิดหรือจากการติดเชื้อไวรัส

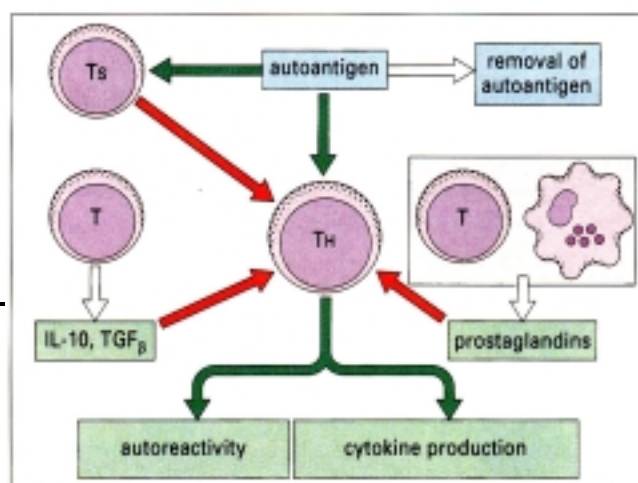
กลไกทำให้เกิดภาวะออโตอิมมูนเนื่องจากแอนติเจนของร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงไปหรือจากการได้รับแอนติเจนซึ่งมีส่วนเหมือนกับแอนติเจนของตนเองเข้าไปจากภายนอกนั้น เชื่อว่าเกิดจาก antigenic determinant ที่แตกต่างไปจากแอนติเจนปกติของร่างกายนั้นเป็นตัวไปกระตุ้น helper T lymphocyte ที่จำเพาะต่อกันซึ่งมีได้อยู่ในภาวะ tolerance การตอบสนองของ helper T lymphocyte ดังกล่าวจะช่วยทำให้ B lymphocyte ที่จำเพาะต่อแอนติเจนของร่างกายกลับสามารถทำงานได้ (โปรดอ่านเรื่องการทำให้ภาวะ tolerance ลึกลงในตอนต้นของบทนี้)

นอกจากนี้ การ by pass การทำหน้าที่ของ helper T lymphocyte อาจเกิดขึ้นได้ จากการที่ร่างกายได้รับสารซึ่งสามารถกระตุ้น B lymphocyte ได้อย่างไม่จำเพาะ (polyclonal B cell activator) ซึ่งมีผลทำให้ B lymphocyte ที่จำเพาะต่อแอนติเจนของร่างกายถูกกระตุ้นไปด้วย และเกิดการสร้างออโตแอนติบอดีขึ้น ส่วนประกอบหรือผลิตภัณฑ์ของจุลชีพหลายชนิดสามารถทำหน้าที่เป็น polyclonal B cell activator ได้ ตัวอย่างการเกิดภาวะออโตอิมมูนเนื่องจากการได้รับ polyclonal B cell activator คือการพบว่าหลังจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ปรสิต และไวรัส บางชนิดจะพบว่ามียออโตแอนติบอดีเกิดขึ้นได้หลายอย่างเช่น rheumatoid factor (anti-IgG antibody, antierythrocyte antibody และ antismooth muscle antibody เป็นต้น

ความผิดปกติของข่ายงาน idiotypic

ดังได้กล่าวถึงว่าข่ายงาน idiotypic มีความสำคัญในการควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ซึ่งโดยมากแล้วบทบาทของ anti-idiotypic antibody จะเกี่ยวกับการกวดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจน แต่ในทางตรงข้ามก็พบว่า anti-idiotypic antibody อาจเป็น internal image ของแอนติเจน และอาจกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนได้ ตัวอย่าง เช่น การฉีด anti-idiotypic antibody ซึ่งมีความจำเพาะต่อ idiotypic ของแอนติบอดีต่อ tobacco mosaic virus เข้าไปในหนู mouse สามารถทำให้หนูนั้นสร้างแอนติบอดีต่อ tobacco mosaic virus ขึ้นได้โดยไม่ได้รับการกระตุ้นด้วยไวรัสชนิดนี้เลย และอีกตัวอย่างหนึ่งคือ anti-idiotypic antibody ซึ่งมีความจำเพาะต่อ idiotypic ของออโตแอนติบอดีต่อ thyroglobulin สามารถทำให้หนู mouse ปกติสูญเสียภาวะ tolerance ต่อ thyroglobulin และสร้างออโตแอนติบอดีที่จำเพาะ thyroglobulin ได้

Bypass of regulatory mechanisms



ภาพที่ 10-2 กลไกการเกิด autoimmune response โดยการ “by pass” การทำหน้าที่ของ helper T cell ที่อยู่ในภาวะ tolerance ต่ออโตแอนติเจน antigenic determinant ที่แตกต่างไปจากเดิมจะสามารถกระตุ้น helper T cell ให้มีการตอบสนองและให้ความช่วยเหลือต่อ B cell ในการสร้างแอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่ออโตแอนติเจนได้

ความผิดปกติของข่ายงาน idiotypic

ดังได้กล่าวถึงว่าข่ายงาน idiotypic มีความสำคัญในการควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ซึ่งโดยมากแล้วบทบาทของ anti-idiotypic antibody จะเกี่ยวกับการกวดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจน แต่ในทางตรงข้ามกันพบว่า anti-idiotypic antibody อาจเป็น internal image ของแอนติเจน และอาจกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนได้ ตัวอย่าง เช่น การฉีด anti-idiotypic antibody ซึ่งมีความจำเพาะต่อ idiotypic ของแอนติบอดีต่อ tobacco mosaic virus เข้าไปในหนู mouse สามารถทำให้หนูนั้นสร้างแอนติบอดีต่อ tobacco mosaic virus ขึ้นได้โดยไม่ได้รับการกระตุ้นด้วยไวรัสชนิดนี้เลย และอีกตัวอย่างหนึ่งคือ anti-idiotypic antibody ซึ่งมีความจำเพาะต่อ idiotypic ของอโตแอนติบอดีต่อ thyroglobulin สามารถทำให้หนู mouse ปกติสูญเสียภาวะ tolerance ต่อ thyroglobulin และสร้างอโตแอนติบอดีที่จำเพาะ thyroglobulin ได้

จากการสังเกตพบดังกล่าวข้างต้นนี้ จึงทำให้คิดว่าการเกิดภาวะอโตอิมมูนอาจเป็นผลมาจากความผิดปกติในการควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน โดยมีการสร้าง anti-idiotypic antibody น้อยไปหรือมากเกินไป ซึ่งความผิดปกติเช่นนี้จะมีผลทำให้ไม่มีการควบคุมการสร้างอโตแอนติบอดีหรือในอีกกรณีหนึ่งเป็นการกระตุ้น ให้มีการสร้างอโตแอนติบอดีที่มี idiotypic จำเพาะกับ anti-idiotypic antibody นั้นได้โดยที่ไม่ได้มีการกระตุ้นจากแอนติเจน

โรคอโตอิมมูน

ลักษณะทั่วไปของโรคอโตอิมมูนแบ่งออกได้เป็น 2 พวกใหญ่ๆ คือ พวกที่จำเพาะต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง (Organ-specific autoimmune disease) เช่นโรคอโตอิมมูนของต่อมธัยรอยด์ชนิดที่เรียกว่า Hashimoto's thyroiditis และอีกพวกหนึ่งคือพวกที่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นได้กับหลายอวัยวะ (non-organ-specific autoimmune disease) เช่นโรค systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis เป็นต้น

ผู้ป่วยที่เป็นโรคอโตอิมมูนโรคหนึ่งมีความโน้มเอียงที่จะเกิดโรคอโตอิมมูนโรคอื่นที่อยู่ในกลุ่มเดียวกัน เช่น พบว่าผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis มีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคอโตอิมมูนของกระเพาะอาหารได้สูงกว่าประชากรทั่วไป แต่ไม่พบอุบัติการณ์ของการเกิด SLE สูงร่วมด้วย ส่วนผู้ป่วย SLE จะพบมีอุบัติการณ์ของการเกิด rheumatoid arthritis สูงกว่าปกติ เป็นต้น



โรคอโตอิมมูนมักเป็นในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ฮอร์โมนอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนี้ เนื่องจากพบว่าแอนโดรเจนซึ่งเป็นฮอร์โมนเพศชายมีคุณสมบัติกดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ส่วนเอสโตรเจนซึ่งเป็นฮอร์โมนเพศหญิงช่วยส่งเสริมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้ยังพบว่า แอนโดรเจนสามารถกดการเกิดภาวะอโตอิมมูนในสัตว์ทดลองได้ด้วย เช่นการเกิด lupus ในหนูสายพันธุ์นิวซีแลนด์ เป็นต้น

พันธุกรรมก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคอโตอิมมูนดังเช่นที่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคอโตอิมมูนและชนิดของแอนติเจน HLA และจากการศึกษาครอบครัวของผู้ป่วยโรคอโตอิมมูนพบว่าญาติที่ใกล้ชิดจะมีอุบัติของการมีอโตแอนติบอดีสูงกว่าปกติ เช่นอุบัติการณ์ของการมี thyroid autoantibody ในญาติของผู้ป่วยโรค Hashimoto's thyroiditis เป็นต้น

กลไกทางภูมิคุ้มกันที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพในโรคอโตอิมมูน

กลไกทางภูมิคุ้มกันที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพในโรคอโตอิมมูนแบ่งได้เป็น 3 แบบคือ

1. การทำปฏิกิริยาระหว่างอโตแอนติบอดีกับแอนติเจนบนผิวเซลล์ ซึ่งอาจจะถูกเปลี่ยนแปลงไปหรือยังปกติอยู่ก็ตาม มีผลให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อนั้น ซึ่งตามปกติจะมีการกระตุ้นคอมพลีเมนต์เข้ามาเกี่ยวข้องด้วย แต่ในบางกรณีก็เป็นผลของ antibody-dependent cell mediated cytotoxicity อโตแอนติบอดีอาจก่อให้เกิดการกระตุ้นที่รับซึ่งมีอยู่บนเซลล์เช่น ที่รับสำหรับฮอร์โมนหรืออาจยับยั้งการทำหน้าที่ของเซลล์โดยไม่มีผลในการทำลายเซลล์ร่วมด้วยก็ได้

2. อโตแอนติบอดีทำปฏิกิริยากับอโตแอนติเจนเกิดเป็น immune complex ขึ้นใน intercellular fluid หรือในกระแสเลือด ซึ่งอาจไปติดอยู่ที่เนื้อเยื่อโดยเฉพาะเนื้อเยื่อที่ทำหน้าที่เป็น filtering membrane เช่นที่ ไต ข้อ choroidal plexus การที่ immune complex จะไปติดอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ หรือไม่นั้นขึ้นอยู่กับขนาดของ complex นั้นด้วย immune complex ที่ไปติดอยู่นี้จะกระตุ้นคอมพลีเมนต์มีผลชักนำให้แกรนูโลไซต์ และโมโนไซต์เข้าไปยังบริเวณนั้นและปล่อยเอ็นไซม์หลายชนิดออกมาซึ่งทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อนั้นได้

3. การเกิดพยาธิสภาพอาจเนื่องมาจาก sensitized T lymphocyte แต่กลไกที่ T lymphocyte ก่อให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อยังไม่เป็นที่เข้าใจดี อาจเนื่องมาจากลิมโฟไซต์เหล่านี้ปล่อยสารลิมโฟไคน์ซึ่งมีฤทธิ์ทำลายเนื้อเยื่อได้ หรืออาจเนื่องจากลิมโฟไคน์ดึงดูดให้ฟาโกไซต์เข้ามายังบริเวณนั้นและก่อให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อขึ้นโดยเอ็นไซม์ที่ปล่อยออกมาจากฟาโกไซต์นั้น

Non-organ-specific autoimmune disease

โรคอโตอิมมูนที่ไม่จำเพาะต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่งนี้อาจเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า systemic autoimmune disease โรคอโตอิมมูนในกลุ่มนี้ที่พบได้บ่อยคือ systemic lupus erythematosus และ rheumatoid arthritis

Systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นโรคอโตอิมมูน ซึ่งเกิดขึ้นกับหลายอวัยวะที่พบได้มากที่สุดคือ ข้อ ผิวหนัง ไต สมอ หัวใจ และปอด โรคนี้มักจะเกิดในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ (12-40 ปี) กลไกการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพในโรคนี้พบได้หลายแบบ

แบบหนึ่งคือการเกิดมี immune complex ไปติดอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ นำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพขึ้นที่บริเวณนั้นๆ ได้แก่การเกิด glomerulonephritis, vasculitis และ polyarthritis immune complex ดังกล่าวเกิดขึ้นจากอโตแอนติเจนและอโตแอนติบอดี ในผู้ป่วยโรค SLE พบมีอโตแอนติบอดีหลายชนิด ที่พบได้มากที่สุดคือ อโตแอนติบอดีต่อส่วนประกอบของนิวเคลียส เช่น DNA, deoxyribonucleohistone, histone, RNA, nucleolar antigen และส่วนประกอบของ soluble nuclear extract (ที่พบมากที่สุดคือแอนติบอดีต่อ Sm antigen และ ribonucleoprotein (RNP) antigen), การพบมีแอนติบอดีต่อ double-stranded DNA และ Sm ในระดับสูงส่วนใหญ่จะพบในผู้ป่วย SLE และอาจถือเป็นการทดสอบที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคนี้ได้ แอนติบอดีต่อส่วนประกอบของนิวเคลียสอื่นๆ โดยเฉพาะแอนติบอดีต่อ single-stranded DNA พบได้ในโรคอื่นๆ ด้วยในระดับต่างๆ กันไป

กลไกทางภูมิคุ้มกันอีกแบบหนึ่งที่พบว่าทำให้เกิดพยาธิสภาพในโรค SLE คือปฏิกิริยาเนื่องจากแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเนื้อเยื่อที่เกิดพยาธิสภาพนั้นโดยตรง เช่น anti-red cell antibody anti-platelet antibody ซึ่งทำให้เกิด haemolytic anemia และ thrombocytopenia ตามลำดับ

การศึกษาเมื่อไม่นานมานี้พบว่า monoclonal anti-DNA antibody แต่ละชนิดที่ได้จากหนู muouse สายพันธุ์ที่เกิด SLE ขึ้นเองตามธรรมชาตินั้นมีสมบัติที่สามารถทำปฏิกิริยากับสารต่างๆ ได้หลายชนิด ซึ่งโครงสร้างของสารเหล่านั้นต่างก็มี diester-linked phosphate group ประกอบอยู่ด้วย จึงทำให้เกิดแนวคิดว่าความผิดปกติต่างๆ ในผู้ป่วย SLE อาจเกิดจากการจับของอโตแอนติบอดีกับ epitope ที่ประกอบด้วย phosphodiester ซึ่งมีอยู่ทั่วๆ ไปในร่างกายก็ได้

การทำปฏิกิริยาของอโตแอนติบอดีชนิด 7 S IgG กับ DNA ซึ่งอยู่ในนิวเคลียสของเม็ดเลือดขาวที่ถูกทำลาย โดยอาศัยคอมพลีเมนต์ร่วมด้วย จะมีผลทำให้ลักษณะของ DNA เปลี่ยนแปลงไปเห็นก้อนที่มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกันทั้งหมด (homogeneous mass) แล้วถูกขับออกมาจากเม็ดเลือดตัวนั้น ซึ่งต่อมาจะถูกกินโดยฟาโกไซท์ เซลล์ฟาโกไซท์ที่กิน DNA อิมมูโนโกลบูลิน และคอมพลีเมนต์เข้าไปดังกล่าวนี้เรียกว่า LE cell, การตรวจดู LE cell ทำได้โดยนำเม็ดเลือดมาย้อม Wright's stain ซึ่งจะให้เห็นก้อนภายในฟาโกไซท์ที่ติดสีม่วงแดงคล้ำ (dark reddish-purple) บางครั้งอาจพบก้อนสีม่วงแดงอยู่ล้อมรอบเซลล์นิวโทรฟิล หรืออยู่เป็นอิสระก็ได้ นอกจากนี้จะสามารถตรวจพบ LE cell ได้ในผู้ป่วยโรค SLE แล้ว ยังอาจพบในผู้ป่วยโรคอื่นได้ด้วย เช่น rheumatoid arthritis, scleroderma เป็นต้น

Rheumatoid arthritis เป็นโรคอโตอิมมูนที่เป็นได้กับหลายอวัยวะ โดยเริ่มต้นที่ข้อเล็กๆ ของมือและเท้า พยาธิสภาพอาจเป็นกับอวัยวะอื่นด้วยเช่นที่ปอด และหลอดเลือด เป็นต้น กลไกทางภูมิคุ้มกันที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพในโรคนี้คือ มี immune complex ซึ่งประกอบด้วย IgG และอโตแอนติบอดีต่อส่วน Fc ของ IgG ไปติดที่เนื้อเยื่อต่างๆ เช่น synovial membrane ผนังหลอดเลือด ก่อให้เกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ซึ่งมีผลดึงดูดให้ polymorphonuclear เดินทางมายังบริเวณนั้น ขบวนการดังกล่าวนี้จะก่อให้เกิดการอักเสบขึ้นกับเนื้อเยื่อที่มี immune complex ไปติดอยู่

อโตแอนติบอดีที่ประกอบเป็น immune complex ดังกล่าวแล้วนั้นตามปกติจะเป็นอิมมูโนโกลบูลินชนิด IgM หรือชนิด IgG อโตแอนติบอดีดังกล่าวมีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า rheumatoid

factor อย่างไรก็ตามพบว่าอโตแอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อส่วน Fc ของ IgG นั้นอาจเป็นอิมมูโนโกลบูลิน class อื่นๆ ได้ด้วย และ rheumatoid factor นี้อาจพบในผู้ป่วยโรคอื่นๆ ที่มีใช้ rheumatoid arthritis เช่นในโรค SLE โรคมะเร็งของกระเพาะอาหารและลำไส้ โรคติดเชื้อต่างๆ ฯลฯ

Goodpasture's syndrome เป็นโรคอโตอิมมูนที่เกิดขึ้นที่ไต และปอด เนื่องจากมีอโตแอนติบอดีต่อ basement membrane แอนติบอดีดังกล่าวจะทำปฏิกิริยากับ basement membrane ทั้งของ glomeruli ในไต และ alveoli ในปอด แอนติบอดีในโรคนี้นี้ตามปกติมักจะเป็น IgG แต่ก็อาจพบเป็น IgM และ IgA ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าการตรึงคอมพลีเมนต์เกิดขึ้นตรงบริเวณที่มีพยาธิสภาพด้วย

#### Organ-specific autoimmune disease

โรคอโตอิมมูนที่เป็นจำเพาะกับอวัยวะใดอวัยวะหนึ่งนั้นก็มีหลายโรคดังแสดงไว้ในตารางที่ กลไกทางภูมิคุ้มกันที่ก่อให้เกิดโรคโดยทั่วๆ ไปก็เนื่องมาจากมีอโตแอนติบอดีต่อแอนติเจนของอวัยวะนั้นๆ การทำปฏิกิริยาของแอนติบอดีกับแอนติเจนอาจก่อให้เกิดการทำลายเซลล์ที่มีแอนติเจนนั้นอยู่ หรืออาจมีผลในการรบกวนการทำงานที่ตามปกติของเซลล์หรืออวัยวะนั้นๆ นอกจากนี้ในระยะหลังยังได้มีรายงานเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับบทบาทของ cell-mediated immune response ในการก่อให้เกิดโรคอโตอิมมูนด้วย

Autoimmune hemolytic anemia เป็นโรคอโตอิมมูนที่เกิดมีการแตกสลายของเม็ดเลือดแดง เนื่องจากปฏิกิริยาของอโตแอนติบอดีร่วมกับคอมพลีเมนต์ แอนติบอดีอาจเป็น warm-reactive autoantibody หรือ เป็น cold-reactive autoantibody ตามปกติ warm-reactive autoantibody เป็น IgG และมีความจำเพาะต่อ antigenic determinant ในระบบหมู่เลือด Rh ส่วน cold-reactive autoantibody เป็น IgM และโดยทั่วๆ ไปจะมีความจำเพาะต่อ I antigen ในระบบหมู่เลือด Ii แต่ในบางกรณีก็อาจพบว่าแอนติบอดีนี้มีความจำเพาะต่อ I antigen ได้

กลไกทางภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดโรคนี้นี้ พบได้ในการทำให้เกิด lymphopenia, neutropenia และ thrombocytopenia แต่โรคเหล่านี้มักจะเกิดเป็น secondary manifestation ของ systemic autoimmune disease เช่น SLE

Type I diabetes mellitus คือโรคเบาหวานที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยยา ต้องให้ insulin เพื่อทดแทนฮอร์โมนที่ควรจะมีตามธรรมชาติ, มักจะเกิดในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย สาเหตุหนึ่งของการขาด insulin ในผู้ป่วยพวกนี้เนื่องมาจากการมีอโตแอนติบอดีต่อ islet cell ในตับอ่อน ซึ่งจะมีผลทำให้ islet cell สร้าง insulin ได้น้อยลง

Grave's disease เป็นโรคที่มีอาการของภาวะ hyperthyroidism คือมีการทำงานของต่อมไทรอยด์มากกว่าปกติ ร่วมกับการมี infiltrative ophthalmopathy (มีลักษณะตาโปน) และ infiltrative dermopathy หรือ localized pretibial myxoedema (หน้าแข้งมีลักษณะบวมแบบกดไม่บวม)

การมีภาวะ hyperthyroidism เกิดขึ้นเนื่องจากมีอโตแอนติบอดีต่อที่รับสำหรับ thyroid stimulating hormone (TSH receptor) แอนติบอดีนี้จะกระตุ้นที่รับดังกล่าวและมีผลทำให้เกิดการสร้าง thyroid hormone จำนวนมากขึ้นได้

Myasthenia gravis เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ neuromuscular transmission ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรง, มักจะสังเกตเห็นได้ก่อนที่ extraocular muscle ซึ่งทำให้มีลักษณะหนังตาตก การอ่อนแรงของ pharyngeal muscle และ facial muscle มีผลทำให้กลืน เคี้ยวและพูดลำบาก ความผิดปกติของ neuromuscular transmission ดังกล่าวเชื่อว่าเกิดจากการมีอโตแอนติบอดีต่อ acetylcholine receptor ทำให้เกิดมี endocytosis ของ receptor เข้าสู่ภายในเซลล์มากขึ้น และยังทำให้มีการทำลาย receptor เหล่านี้ด้วย

Autoimmune thyroiditis หรือ Hashimoto's thyroiditis เป็นโรคอโตอิมมูนของต่อมธัยรอยด์ ในผู้ป่วยโรคนี้พบมีอโตแอนติบอดีต่อแอนติเจนของต่อมธัยรอยด์หลายชนิดเช่น microsomal antigen, thyroxine, triiodothyronine ฯลฯ แอนติบอดีเหล่านี้อาจมีบทบาทในการทำให้เกิดโรคขึ้นในต่อมธัยรอยด์ด้วยกลไกของ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) และนอกจากนี้ผลของการทดลองยังทำให้เกิดแนวคิดว่า T lymphocyte โมโนซัยท์ และมาโครฟาจ อาจมีบทบาทในการทำให้เกิดโรคขึ้นในต่อมธัยรอยด์ด้วย

ตารางที่ 10-1 จุลชีพส่วนประกอบหรือผลผลิตของจุลชีพที่มีสมบัติเป็น polyclonal B cell activator

Lipopolysaccharide (LPS)
PPD
Staphylococcus aureus protein A
Nocardia water-soluble mitogen
Lipid A-associated protein
Mycoplasma
Some viruses and viral components (EBV, gp 70, measles)
Parasites (Trypanosoma burcei, Trypanosoma cruzi, Plasmodium malariae)

ตารางที่ 10-2 โรคอโตอิมมูน

โรค	อโตแอนติบอดี
Organ-specific diseases	
Myasthenia gravis	แอนติบอดีจำเพาะต่อ acetylcholin receptor
Grave's disease	Thyroid-stimulating immunoglobulin (TSIX หรือ Anti-TSH receptor autoantibody)
Hashimoto's thyroiditis	แอนติบอดีจำเพาะต่อ thyroglobulin และ microsomal antigens
Juvenile insulin-dependent diabetes	แอนติบอดีต่อ islet cell และ insulin
Insulin-resistant diabetes	Anti-insulin receptor

Pernicious anemia	แอนติบอดีจำเพาะต่อ gastric parietal cells และต่อ Vitamin B-binding site ของ intrinsic factor
Addison's disease	แอนติบอดีจำเพาะต่อ adrenal cells
Idiopathic hypoparathyroidism	แอนติบอดีจำเพาะต่อ antigens ของ parathyroid cells
Spontaneous infertility	แอนติบอดีจำเพาะต่อ sperm
Premature ovarian failure	แอนติบอดีต่อ interstitial cells และ corpus luteum cells
Pemphigus	แอนติบอดีต่อ intercellular substance ของผิวหนังและเยื่อ
Bullous pemphigoid	แอนติบอดีต่อ basement membrane zone ของผิวหนังและเยื่อ
Primary biliary cirrhosis	แอนติบอดีต่อ mitochondrial antigens
Autoimmune haemolytic anaemia	Anti-red blood cell antibodies
Idiopathic thrombocytopenic purpura	Antiplatelet antibodies
Idiopathic neutropenia	Antiplatelet antibodies
Vitiligo	Anti-melanocyte antibodies
Chronic active hepatitis	Antinuclear antibodies, Anti-hepatocyte antibodies
Non-organ-specific diseases (Systemic diseases)	
Goodpasture's syndrome	Ant-basement membrane antibodies
Rheumatoid arthritis and Sjogren's Syndrome	Anti-globulin antibodies
Systemic lupus erythematosus	Antinuclear antibodies Anti-ds DNA and anti-ss DNA Anti-m antibodies Anti-ribonucleoprotein antibodies Antilymphocyte antibodies Anti-red blood cell antibodies Antiplatelet antibodies Anti-neuronal cell antibodies Anti-globulin antibodies