

ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivities)

เมื่อแอนติเจนหรือสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะพยายามกำจัดแอนติเจนนั้นให้หมดไป โดยขั้นแรกจะเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (non-specific immune response) ถ้าแอนติเจนถูกกำจัดให้หมดไปได้ในขั้นนี้ การตอบสนองดังกล่าวก็จะสิ้นสุดลง แต่ถ้ากำจัดไม่หมด แอนติเจนที่ยังคงอยู่จะกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันมีการตอบสนองแบบจำเพาะ (specific immune response) ในขั้นนี้ถ้าแอนติเจนถูกกำจัดได้หมด การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันก็จะสิ้นสุดลงเช่นกัน และจะทำให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันโรคหรือความต้านทานโรค (immunity) เกิดขึ้น ซึ่งโดยปกติแอนติเจนส่วนใหญ่ที่เข้าสู่ร่างกายจะถูกกำจัดให้หมดไปได้ในขั้นนี้ แต่ถ้าแอนติเจนต้นเหตุยังคงอยู่ ระบบภูมิคุ้มกันจะถูกกระตุ้นอยู่ตลอดเวลา การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันจะยังดำเนินอยู่เรื่อยๆ และจะก่อให้เกิดพยาธิสภาพแก่เนื้อเยื่อและอวัยวะทำให้การทำงานที่ของอวัยวะเสียไปเกิดเป็นผลเสียแก่ร่างกายได้ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดโทษต่อร่างกายเช่นนี้ เรียกว่า ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) หรือภาวะภูมิแพ้ (allergy) การจะเกิดภาวะภูมิไวเกินหรือไม่ขึ้น เชื่อว่าขึ้นอยู่กับธรรมชาติของแอนติเจน และความบกพร่องทางพันธุกรรมของระบบภูมิคุ้มกันของ host ในการ process แอนติเจน ภาวะนี้จะเกิดชั่วคราวหรือคงอยู่นานตลอดไปก็ได้ ขึ้นกับความสามารถในการกำจัดแอนติเจนของระบบภูมิคุ้มกันในบุคคลนั้น ถ้าแอนติเจนถูกกำจัดได้หมดเร็ว ก็จะเกิดพยาธิสภาพต่อเนื้อเยื่อน้อย ถ้าแอนติเจนถูกกำจัดได้หมดช้า การเกิดพยาธิสภาพต่อเนื้อเยื่อก็จะเพิ่มพูนมากขึ้นตามลำดับ

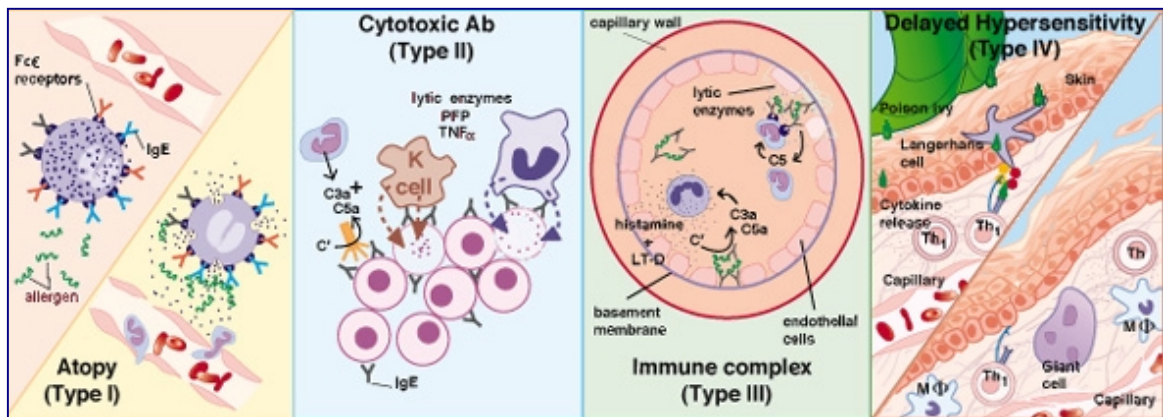
การจำแนกชนิดของภาวะภูมิไวเกิน

ภาวะภูมิไวเกินถูกจำแนกออกเป็น 2 ชนิด ตามระยะเวลาการเกิดปฏิกิริยาหลังได้รับแอนติเจน คือ

1. Immediate hypersensitivity หมายถึงภาวะภูมิไวเกินที่เกิดอาการของโรคภายหลังได้รับแอนติเจนเป็นเวลานานที่-ชั่วโมง และสามารถถ่ายทอดภาวะนี้จากคนป่วยไปสู่คนปกติได้โดยใช้เข็ม
2. Delayed hypersensitivity หมายถึงภาวะภูมิไวเกินที่เกิดอาการของโรคภายหลังได้รับแอนติเจนเป็นเวลา 24-72 ชั่วโมง และสามารถถ่ายทอดไปสู่คนปกติได้ด้วย ลิมโฟซัยท์

ปัจจุบันภาวะภูมิไวเกินจำแนกออกเป็น 4 Type โดยใช้หลักการแบ่งของ Cell และ Coombs (พ.ศ. 2506) ซึ่งแบ่งตามกลไกของการเกิดพยาธิสภาพแก่เนื้อเยื่อดังต่อไปนี้

1. Type I Anaphylactic hypersensitivity
2. Type II Cytolytic (cytotoxic) hypersensitivity
3. Type III Arthus type และ immune complexes hypersensitivity
4. Type IV Cell mediated (delayed) hypersensitivity



ภาพที่ 9.1 ลักษณะการเกิดภาวะภูมิไวเกินทั้ง 4 type

ภาวะภูมิไวเกินทั้ง 4 Type นี้ จะเกิดขึ้นหลังจากร่างกายได้รับแอนติเจนชนิดเดิมเป็นครั้งที่ 2 หรือครั้งต่อไป (challenging dose or booster dose) หรือเกิดขึ้นเมื่อระบบภูมิคุ้มกันถูกกระตุ้นซ้ำๆ อยู่ตลอดเวลาจากแอนติเจนชนิดเดิมที่ถูกกำจัดออกไปไม่หมด ถ้าเปรียบเทียบกับอาการแพ้ชนิดของภาวะภูมิไวเกินแบบเก่า อาจกล่าวได้ว่าภาวะภูมิไวเกิน Type I, II, III คือ immediate hypersensitivity และ Type IV คือ delayed hypersensitivity

Type I Anaphylactic hypersensitivity

ภาวะภูมิไวเกิน Type นี้มีอาการของโรคเกิดเร็วในเวลาเป็นนาที-ชั่วโมงภายหลังจากได้รับแอนติเจน

แอนติเจนที่เป็นสาเหตุ คือสารที่มีอยู่ทั่วไปในธรรมชาติ เช่น เกสรดอกไม้ ฝุ่นละออง ขนสัตว์ จุลชีพ ฯลฯ โปรตีนต่างๆ เช่น โปรตีนในเซรัมของสัตว์ สารพิษจากผึ้ง ตัวต่อและแตน สารเคมีบางชนิดที่เป็น hapten ซึ่งเมื่อรวมกับโปรตีนในร่างกายเกิดเป็นแอนติเจน เช่น ยาเพนนิซิลลิน ยาเตรปโตมัยซิน เป็นต้น

แอนติบอดีที่มีบทบาทสำคัญในภาวะภูมิไวเกิน Type นี้คือ IgE หรือ reagin หรือ homocytotropic antibody เหตุที่ IgE ของมนุษย์มีชื่อว่า homocytotropic antibody เนื่องจากมันมีคุณสมบัติชอบจับกับ mast cell หรือเบโซฟิลของมนุษย์ด้วยกัน (species เดียวกัน) และจะไม่จับกับ mast cell หรือเบโซฟิลของสัตว์ species อื่น IgE จะใช้ส่วน Fc จับกับที่ Fc receptor จำเพาะของมันซึ่งอยู่บนผิวของ mast cell หรือเบโซฟิลนั้น

IgE มีอายุครึ่งเวลา (half life) ในกระแสเลือดเพียง 1-5 วัน (เฉลี่ย 2.3 วัน) แต่เมื่ออยู่ในเนื้อเยื่อหรือผิวหนังจะมีอายุยืนกว่า คือ 8-14 วัน เพียงร้อยละ 1 ของ IgE ทั้งหมดในร่างกายเท่านั้นที่จับอยู่บน mast cell หรือเบโซฟิลในคนปกติจะมี IgE ประมาณ 5,300-27,000 โมเลกุล บน mast cell 1 เซลล์ แต่ในคนที่เป็โรครภูมิไวเกิน Type นี้จะมีอยู่ถึง 15,000-41,000 โมเลกุล ต่อ mast cell 1 เซลล์

IgE-plasma cell พบมากในต่อมทอนซิล (tonsil) ต่อมอะดีนอยด์ (adenoid) เยื่อบุทางเดินหายใจ ทางเดินอาหาร และช่องท้อง แต่พบน้อยในม้ามและต่อมน้ำเหลืองต่างๆ ไป จะเห็นว่าการกระจายของ IgE-plasma cell นี้คล้ายคลึงกับการกระจายของ IgA-plasma cell มาก

นอกจาก IgE แล้ว พบว่า IgG4 ของมนุษย์มีคุณสมบัติในการจับกับ mast cell และเบโซฟิลได้ด้วย และถูกเรียกว่าเป็น homocytotropic antibody เช่นเดียวกับ IgE ผลของปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและ IgG4 ที่จับอยู่บน mast cell และเบโซฟิลจะทำให้เกิดการหลั่งสาร mediators หรือ vasoactive amines ออกจากแกรนูลของเซลล์ แต่ปริมาณที่หลั่งจะน้อยกว่าที่เกิดจาก IgE และการจับของ IgG4 บน mast cell นั้นอยู่ได้นาน 6-12 ชั่วโมง แต่ IgE สามารถจับอยู่ได้นานหลายสัปดาห์ ภาวะภูมิไวเกินที่เกิดจาก IgG4 พบน้อยมากเมื่อเทียบกับ IgE

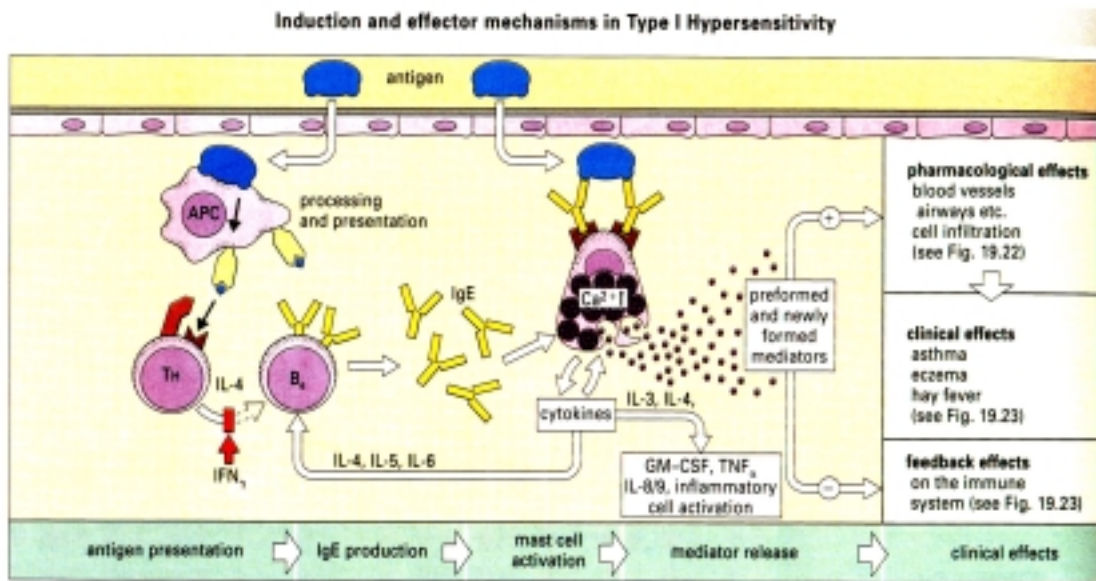
กลไกการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

เกิดขึ้นเมื่อแอนติเจนเข้าสู่ร่างกายครั้งแรกอาจโดยทางเดินหายใจ ทางเดินอาหาร เยื่อบุดวงตา หรือโดยการฉีด แอนติเจนจะกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง IgE ส่วน Fc ของ IgE จะไปจับแน่นอยู่กับ Fc receptor บน mast cell หรือเบโซฟิล เมื่อร่างกายได้รับแอนติเจนชนิดเดิมซ้ำอีก แอนติเจนจะจับกับ IgE ที่จำเพาะต่อมันซึ่งอยู่บน mast cell หรือเบโซฟิล เป็นผลทำให้เกิด degranulation ของ mast cell มีการหลั่งสารที่เรียกว่า mediators หรือ vasoactive amines ออกมาจากแกรนูล สารดังกล่าว ได้แก่ histamine, serotonin, eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis (ECF-A), high molecular weight neutrophil chemotactic factors (HMW-NCF), platelet activating factors (PAF), slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) หรือ leukotrienes, prostaglandins และ thromboxanes, ฤทธิ์ส่วนใหญ่ของสารเหล่านี้ทำให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ทำให้เกิดการหดเกร็งของหลอดลม (bronchospasm) ท้องเสีย (diarrhea) และอาเจียน (vomiting), มีการขยายหลอดเลือด capillary และมี permeability ของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการบวม (edema) เนื่องจากสารน้ำภายในหลอดเลือดออกไปอยู่ในเนื้อเยื่อ และเซลล์เม็ดเลือดขาวจากภายในหลอดเลือดก็จะออกไปสู่เนื้อเยื่อ ก่อให้เกิดการอักเสบในบริเวณนั้นด้วย

โรคที่เกิดจากภาวะภูมิไวเกิน Type นี้อาจจำแนกได้ 2 ประเภทตามอาการที่เกิดขึ้น คือ

1. Systemic anaphylactic hypersensitivity อาการเกิดกับอวัยวะหลายระบบพร้อมๆ กัน อาการของโรคเกิดอย่างเฉียบพลันและรุนแรงมากถ้าได้รับแอนติเจนโดยการฉีด ถ้ารักษาไม่ทันอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ อาการประกอบด้วย มีผื่นคันที่ผิวหนัง อาเจียน ท้องเดิน ความดันเลือดต่ำ หายใจลำบาก เข้าสู่ภาวะช็อคและเสียชีวิต ตัวอย่างได้แก่การแพ้ยาเพนนิซิลลิน การแพ้ antiserum ที่เตรียมจากสัตว์เพื่อแก้พิษงู บาดทะยัก โรคคอตีบ โรคพิษสุนัขบ้า เป็นต้น

2. Localized anaphylactic hypersensitivity เกิดอาการกับอวัยวะบางระบบเท่านั้น เช่น ผื่นคัน ทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ ได้แก่ ลมพิษ (urticaria) แพ้อาหาร (food allergy) โรคไข้ละอองฟาง (hay fever) โรคหอบหืด (asthma) โรคแพ้อากาศ (allergic rhinitis) โรคตาอักเสบจากการแพ้ (allergic conjunctivitis) เป็นต้น



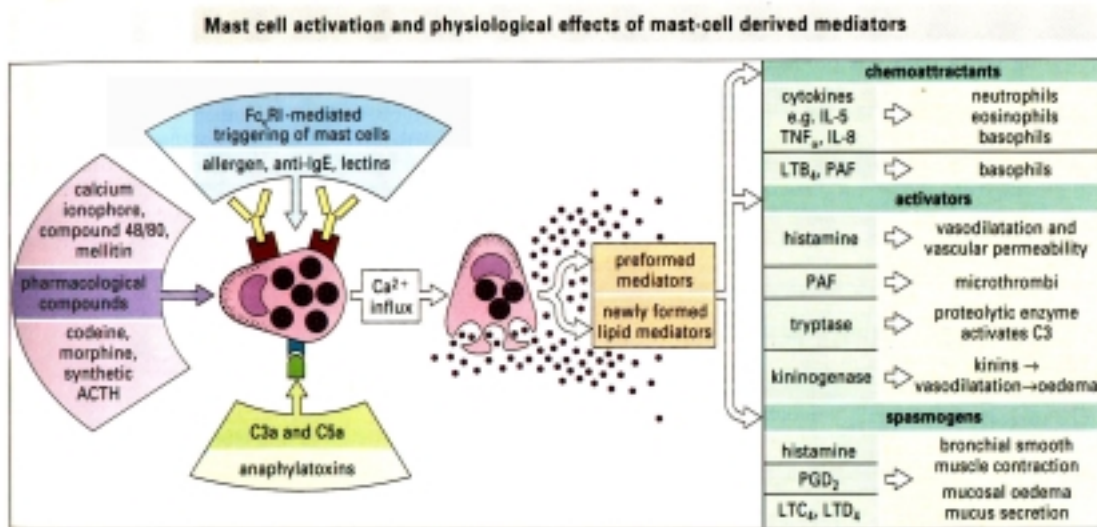
ภาพที่ 9-2 ภาวะภูมิไวเกินแบบ Type I หรือ Anaphylactic hypersensitivity

สำหรับ atopic person นั้นใช้เรียกคนที่มีภาวะภูมิไวเกิน Type I ต่อแอนติเจนที่มีอยู่ทั่วไปตามธรรมชาติซึ่งคนปกติไม่มีอาการแพ้ ได้แก่ ขนสัตว์ ฝุ่นละออง ตัวไรในฝุ่น เกสรดอกไม้ กล้วยาอาหาร ฯลฯ คนเหล่านี้มักมีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้มีการไว (susceptible) ต่อการแพ้

ภาวะภูมิไวเกินชนิดนี้สามารถถ่ายทอดให้แก่คนปกติได้โดยเซรุ่ม เมื่อฉีดเซรุ่มของคนที่มีภาวะภูมิไวเกินเข้าผิวหนังของคนปกติและอีก 1-2 วันต่อมาฉีดแอนติเจนที่เป็นสาเหตุการแพ้ของเจ้าของเซรุ่มเข้าที่ผิวหนังตรงตำแหน่งเดียวกันจะมีรอยบวม (wheal) และรอยแดง (flare) เกิดขึ้นภายในไม่กี่นาที ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้เรียกว่า Prausnitz-Kustner (PK) reaction

ถ้าใช้หลักการเดียวกันนี้ในสัตว์ทดลองเรียกว่าวิธี passive cutaneous anaphylaxis (PCA) โดยฉีดเซรุ่มจากสัตว์ที่มีภาวะภูมิไวเกินเข้าสู่ผิวหนังของสัตว์ปกติ หลังจากนั้น 1-3 วันฉีดแอนติเจนที่เป็นสาเหตุร่วมกับสี Evans blue เข้าทางกระแสเลือด แอนติเจนจะไปทำปฏิกิริยากับ IgE ซึ่งเกาะอยู่กับ mast cell ที่ผิวหนัง ทำให้ mast cell หลั่งสารออกจากแกรนูล มีผลทำให้เส้นเลือดขนาดเล็กบริเวณนั้นมีการขยายตัวและมีการรั่วของโปรตีนในเซรุ่มออกนอกเส้นเลือดภายในเวลาไม่กี่นาที สี Evans blue ซึ่งจับกับ albumin จะรั่วออกมาออกเส้นเลือดด้วยเห็นเป็นจุดสีน้ำเงินบนผิวหนัง

ที่กล่าวมาแล้วทั้งหมด เป็นการกระตุ้น mast cell หรือเบโซฟิลให้หลั่ง mediators หรือ vasoactive amines ออกมาจากเซลล์โดยใช้ homocytotropic antibody, อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยอื่น ๆ อีกที่ทำให้ mast cell หรือเบโซฟิล สามารถหลั่ง mediators ออกมาได้ ซึ่งได้แก่ สาร anaphylatoxins จากคอมพลีเมนต์ basic protein ของนิวโตรฟิล สารพิษ (venom) จากผึ้ง ต่อ แตน เอนไซม์บางอย่างเช่น chymotrypsin สารเคมีบางชนิด แอนติบอดีชนิด anti-IgE แอนติบอดีต่อ mast cell ร่วมกับคอมพลีเมนต์ เป็นต้น นอกจากนี้ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน Type II และ III ยังสามารถชักนำให้เกิด systemic anaphylactic hypersensitivity ได้ด้วย



ภาพที่ 9.3 Mast cell แสดงสิ่งกระตุ้นที่สามารถทำให้ mast cell หลั่งสาร vasoactive amines

ชนิดของ Mediators หรือ Vasoactive amines

1. Histamine เป็น vasoactive amines ที่สำคัญที่สุดมีน้ำหนักโมเลกุล 11 ดัลตัน พบในแกรนูลของ mast cell เบโซฟิล เกล็ดเลือดและอาจจะอยู่ในเซลล์เนื้อเยื่ออื่นๆ ด้วย สารนี้เกิดจาก decarboxylation ของ L-histidine ซึ่งอยู่ภายในแกรนูล ผลของ histamine ในคนทำให้เกิดอาการแดงบวมเนื่องจากฤทธิ์ที่ทำให้ permeability ของเส้นเลือดเพิ่มขึ้น มีการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ และมีการเพิ่มการหลั่งน้ำเมือก (mucus) ผลของ histamine จะคงอยู่ได้ไม่นานเนื่องจาก amine จะถูกทำลายในพลาสมาและเนื้อเยื่อได้อย่างรวดเร็วด้วยเอนไซม์ histaminase ในมนุษย์ histamine มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดอาการโรคไข้ละอองฟาง (hay fever) ลมพิษ (urticaria) angioedema และการหดตัวของหลอดลม (bronchospasm) ใน anaphylaxis ชนิดเฉียบพลัน

ที่รับ (receptor) ของ histamine บนเซลล์เนื้อเยื่อของร่างกายมี 2 แบบ คือ H1 receptor และ H2 receptor H1 receptor พบอยู่บนเซลล์กล้ามเนื้อเรียบทั่วไป H2 receptor พบอยู่ในเยื่อเมือก (mucosa) ของกระเพาะอาหาร ปฏิกริยาของ histamine กับที่รับชนิด H1 ทำให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบโดยเฉพะของ bronchiole เพิ่ม permeability ของหลอดเลือด และเพิ่มการหลั่งน้ำเมือกจาก globlet cell ปฏิกริยาของ histamine กับที่รับชนิด H2 ทำให้เพิ่มการหลั่งน้ำย่อยของกระเพาะอาหาร และลดการหลั่งของสาร mediators จากแกรนูลของ mast cell และเบโซฟิล ปฏิกริยานี้ถูกยับยั้งได้โดยยากลุ่ม burimamide และ matiamide นอกจากนี้ histamine ยังมีฤทธิ์ดึงดูดอีโอสิโนฟิลให้เข้ามาในบริเวณที่มีปฏิกริยาและยับยั้งไม่ให้เคลื่อนที่ไปที่อื่นด้วย

histamine ออกฤทธิ์สูงสุดใน 1-2 นาที และอยู่ยาวนาน 10 นาที ถูกทำให้หมดฤทธิ์ได้โดยยา 2 กลุ่มดังกล่าวแล้ว และ histaminase ซึ่งหลั่งโดยอีโอสิโนฟิล ในสภาวะปกติ histamine ช่วยในการหลั่งน้ำย่อยของกระเพาะอาหาร ช่วยในการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อในทารก และช่วยการสร้าง granulation tissue

2. Serotonin (5 hydroxy tryptamine) เกิดจาก decarboxylation ของ L-tryptophan ถูกทำลายได้โดย lysergic acid และมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 176 ดัลตัน, พบในแกรนูลของ mast cell ของหนู rat หนู mouse และในเกล็ดเลือดของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม รวมทั้งมนุษย์ นอกจากนี้ยังพบในสมองและเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้ มีฤทธิ์ทำให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ เพิ่ม permeability ของหลอดเลือดและมีการขยายตัวของ capillary สารนี้มีความสำคัญน้อยในการทำให้เกิด anaphylaxis ในมนุษย์

3. Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis (ECF-A) เป็น vasoactive amines ที่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 500 ดัลตัน พบใน mast cell และเบโซฟิลมีฤทธิ์ดึงดูดอีโอสิโนฟิลให้เคลื่อนที่เข้ามาในบริเวณที่มีปฏิกิริยา จึงพบอีโอสิโนฟิลมากในปฏิกิริยาภูมิแพ้ หน้าที่ที่แท้จริงของอีโอสิโนฟิลยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เข้าใจว่ามันช่วยควบคุมปฏิกิริยาภูมิแพ้ โดยหลั่งเอนไซม์ arylsulfatase เพื่อลบล้างฤทธิ์ของ SRS-A และหลั่งเอนไซม์ histaminase เพื่อลบล้างฤทธิ์ของ histamine

4. High molecular weight-neutrophil chemotactic factors (HMW-NCF) มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 750,000 ดัลตัน มีฤทธิ์ดึงดูดนิวโตรฟิล แต่ไม่ดึงดูดอีโอสิโนฟิลหรือ mononuclear cells

5. Kinin เป็น basic peptide ที่พบในพลาสมาและเนื้อเยื่อเกิดจากฤทธิ์ของ kininogenase (kallikrine) เปลี่ยน kininogen (เป็น α -globulin พบในพลาสมา) ให้เป็น kinin สารนี้ประกอบด้วย bradykinin ซึ่งอยู่ในพลาสมาและ lysylbradykinin ในเนื้อเยื่อมีฤทธิ์ทำให้มีการเพิ่ม permeability ของหลอดเลือด ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและมดลูกหดตัว และทำให้แรงดันเลือดลดต่ำถึงแม้จะมีรายงานว่าพบระดับของ kinin ในเลือดเพิ่มสูงระหว่างมี anaphylaxis ในสัตว์บาง species แต่ก็ยังไม่มีความชัดเจนว่า kinin มีบทบาทสำคัญในภาวะภูมิไวเกิน สาร kinin ถูกทำลายได้อย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ kininase ในพลาสมา

จากการศึกษาพบว่า bradykinin เกิดขึ้นได้จากเอนไซม์ arginine esterase ซึ่งหลังจากแกรนูลของเบโซฟิลด้วย เอนไซม์นี้มีคุณสมบัติเหมือน Kallikrein ในการเปลี่ยน kininogen เป็น kinin

6. Platelet activating factors (PAF) เป็นสารไขมัน มีน้ำหนักโมเลกุล 523 และ 551 ดัลตัน สารนี้บางครั้งถูกเรียกว่า acetyl glycerol ether phosphorylcholine (AGEPC) หรือ PAF-acether อาจหลั่งจากเบโซฟิลและ alveolar macrophage ของมนุษย์โดยไม่มีปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและ IgE ก็ได้ มีผู้เชื่อว่าโรคหืด (asthma) ชนิด intrinsic อาจเกิดจากการหลั่งของสารนี้ออกจาก alveolar macrophage ทำให้มีการหดตัวของหลอดเลือดอย่างรุนแรง, ในการฉีดสารนี้ให้แก่ลิงบาบูนพบว่าภายใน 5 วินาทีจะมีการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดและมีการหลั่ง platelet factor 4 (PL4) และ thromboxane B2 (TXB2) ออกจากเกล็ดเลือดทำให้ความดันเลือดในปอดเพิ่มสูงอย่างมากร่วมกับการลดต่ำของความดันเลือดทั่วร่างกายเหมือนกับการเกิด anaphylactic shock ในมนุษย์

AGEPC มีฤทธิ์แรงกว่า histamine 100-1,000 เท่า ในการทำให้เกิดรอยบวม (wheal) และรอยแดง (flare) ในผิวหนังมนุษย์

7. Slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) เป็นกลุ่มของ lipoxygenase metabolites ของ arachidonic acid ที่เรียกว่า leukotrienes (LT) 3 ชนิดคือ LTC₄ LTD₄ และ LTE₄ มีฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัวอย่างช้าๆ และนาน ไม่ถูกทำลายด้วยเอนไซม์ย่อยโปรตีนและยา antihistamine leukotrienes แรงกว่า histamine 100-1,000 เท่า ในแง่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมหดตัวและยังมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัวอย่างแรงอีกด้วย ความสำคัญในมนุษย์ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดลมเป็นเวลานานและไม่ตอบสนองต่อยา antihistamine จากการศึกษในห้องทดลองไม่นานมานี้พบว่าสารนี้อาจถูกหลั่งจากนิวโตรฟิลด้วย

8. Prostaglandins (PG) และ thromboxanes (TX) เกิดจากการเมตาบอลิซึมของ Arachidonic acid ผ่านทาง cyclooxygenase pathway หน้าที่ของ prostaglandin มีมากมาย มีความแตกต่างกันในแต่ละชนิดคือ PGE₁ และ PGE₂ ทำให้มีการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบของ bronchiole และทำให้เส้นเลือดขยายตัวและเพิ่ม permeability PG₂ α ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด PGI₂ ทำให้มีการสลายตัวของกลุ่มเกล็ดเลือด ส่วน thromboxanes ทั้ง TXA₂ และ TXB₂ จะทำให้เกล็ดเลือดจับกลุ่มจึงมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการแข็งตัวของเลือดและ homeostasis

การสร้างสารทั้ง 2 ชนิดนี้ ถูกยับยั้งได้ด้วยยา aspirin และ indomethacin จึงทำให้ยาดังกล่าวเป็นยาต้านการอักเสบ (anti-inflammatory drug) ที่สำคัญ

การรักษาภาวะภูมิไวเกิน Type I ด้วยวิธี immunotherapy

การรักษาโรคที่เกิดจาก Anaphylactic hypersensitivity ด้วยวิธีทางวิทยาภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) นั้น แต่เดิมเรียกว่า hyposensitization ซึ่งมีหลักการคือ ให้แอนติเจนที่เป็นสาเหตุของการแพ้แก่ผู้ป่วยครั้งละน้อยๆ และบ่อยๆ (1-2 ครั้ง/สัปดาห์) และค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้นเรื่อยๆ ในขนาดที่ผู้ป่วยทนได้และไม่ทำให้เกิดอาการ ฉีดซ้ำในขนาดนี้ต่อไปทุก 2-6 สัปดาห์ จนไม่มีอาการเมื่อได้รับ allergen นานอย่างน้อย 2 ปี จึงเลิกฉีด แต่บางคนอาจฉีดไปเรื่อยๆ ก็ได้ เชื่อว่าวิธีการแบบนี้จะกระตุ้น helper T cell ทำให้ระบบ

ภูมิคุ้มกันสร้างแอนติบอดีชนิด IgG ซึ่งจะแย่งจับกับแอนติเจนที่เข้าร่างกายก่อนที่แอนติเจนนั้นจะจับกับ IgE ที่อยู่บนผิวของ mast cell IgG ที่เกิดขึ้นนี้จึงมีชื่อเรียกว่า blocking antibody ซึ่งในตอนต้นของการรักษา IgE ในกระแสเลือดจะมีระดับสูงและค่อยๆ ลดลงในขณะเดียวกับที่ระดับ blocking antibody จะค่อยๆ สูงขึ้น การตรวจพบนี้มีความสัมพันธ์กับอาการของโรคที่ค่อยๆ ดีขึ้น

การรักษาด้วยวิธีนี้ช่วงสั้นๆ (short-term sensitizing, STS) อาจเกิด IgG₄ ขึ้นได้ แต่ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่า IgG₄ ที่เกิดขึ้นนี้จะทำให้เกิดอาการของโรคภูมิแพ้

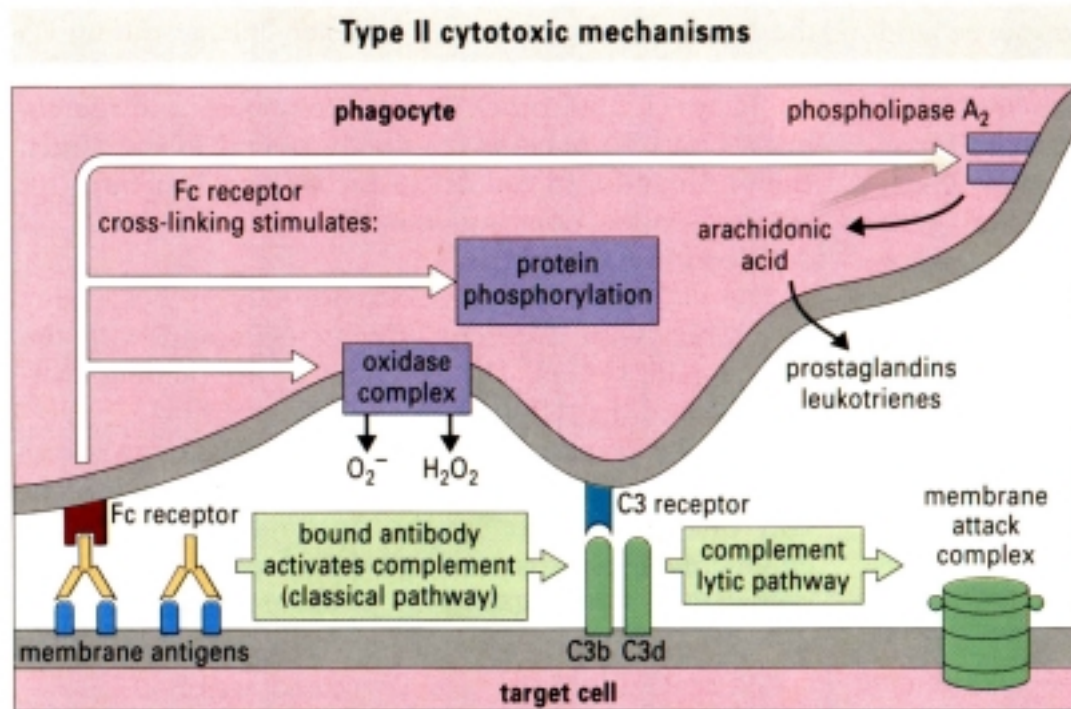
นอกจากนี้ยังพบว่า ในหนู mouse ถ้าฉีด allergen ที่ถูกทำให้ผิดธรรมชาติ (denature) จะกระตุ้น IgE suppressor T cell ทำให้ลดการผลิต IgE จึงทำให้อาการของโรคทุเลาลง ในมนุษย์เชื่อว่าการเตรียม allergen ที่ใช้ฉีดให้แก่ผู้ป่วยด้วยการใช้ glutaraldehyde หรือ etherglycerinated saline extract จะทำให้เกิดการ denature ของ allergen ได้เช่นเดียวกัน

Type II–Cytolytic (cytotoxic) hypersensitivity

แอนติเจน เป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ของร่างกาย

แอนติบอดีเป็นชนิด IgG หรือ IgM ก็ได้

กลไกการเกิดภาวะภูมิไวเกิน IgG หรือ IgM ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนของผนังเซลล์ของร่างกายเข้าไปจับกับแอนติเจนจำเพาะต่อมัน และส่วนใหญ่จะมีคอมพลีเมนต์เข้ามาพร้อมด้วย ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ของร่างกาย กลไกในการทำลายเซลล์เป้าหมายนี้ เกิดได้ 4 วิธีคือ



ภาพที่ 9-4 ภาวะภูมิไวเกิน Type II หรือ Cytotoxic hypersensitivity

ก. แอนติบอดีทำปฏิกิริยากับแอนติเจนบนผิวเซลล์แล้วกระตุ้นคอมพลีเมนต์จนถึง C9 ทำให้เกิดการแตกสลาย (lysis) ของเซลล์

ข. Immune complex ระหว่างแอนติเจนบนเซลล์และแอนติบอดี กระตุ้นคอมพลีเมนต์ถึง C3 ทำให้เกิด C3b ซึ่งทำให้เซลล์พวกฟาโกไซต์ที่มี receptor สำหรับ C3b มากินเซลล์ได้ง่ายขึ้น

ค. แอนติบอดีที่จำเพาะชนิด IgG ทำปฏิกิริยากับแอนติเจนบนผนังเซลล์เป้าหมาย ทำให้เซลล์ถูกกินโดยฟาโกไซต์ที่มี Fc receptor ของ IgG อยู่บนผิว

ง. เซลล์เป้าหมายที่มีแอนติบอดีชนิด IgG จับอยู่ ถูกทำลายโดย K cell ซึ่งมีที่รับสำหรับ IgG การทำลายเซลล์เป้าหมายโดยวิธีนี้ เรียกว่า antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)

นอกจากเซลล์ของร่างกายจะถูกทำลายด้วยกลไกทั้ง 4 แบบที่ได้กล่าวมาแล้ว, เนื้อเยื่อข้างเคียงบริเวณนั้นก็จะถูกทำลายด้วย โดยฟาโกไซต์ที่ถูกเรียกด้วย complement chemotactic factor ให้มาชุมนุมและช่วยกำจัดแอนติเจนอยู่บริเวณนั้นจะหลั่ง lysosomal enzymes ออกมาในขณะที่กำลังมี

phagocytosis ก่อให้เกิดการอักเสบและการพบพว่องของการทำงานของอวัยวะ นอกจากนี้ผลของการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ทำให้เกิด anaphylatoxin ทำให้ผู้ป่วยเกิด anaphylaxis ได้

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน Type II สามารถกระตุ้นเซลล์ของร่างกายให้ทำหน้าที่ได้มากขึ้น ตัวอย่างเช่น LATS (Long acting thyroid stimulator) ซึ่งตรวจพบในเลือดของผู้ป่วยที่เป็น Grave's disease เป็นแอนติบอดีชนิด IgG สามารถทำปฏิกิริยากับ receptor บนเซลล์ของต่อมธัยรอยด์ในตำแหน่งที่ใกล้เคียงกับ receptor ของฮอร์โมน thyrotrophin (TSH) (อาจเป็น receptor เดียวกัน) และจะกระตุ้นเอนไซม์ adenyl cyclase ทำให้มีการสร้าง cyclic 3' 5' AMP ขึ้น ซึ่งเป็นสารสำคัญที่กระตุ้นให้มีการหลั่งฮอร์โมน thyroxin จากต่อมธัยรอยด์มากขึ้น

ตัวอย่างโรค

1. Hemolytic transfusion reaction การแตกสลายของเม็ดเลือดแดงในร่างกายของผู้รับเลือดเนื่องจากการให้เลือดผิดหมู่ เช่น ผู้ให้มีหมู่เลือด A ผู้รับมีหมู่เลือด B เซลล์ A ของผู้ให้จะทำปฏิกิริยากับ anti-A ในผู้รับและมีคอมพลีเมนต์เข้ามาช่วยด้วย ทำให้เกิดการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงที่ให้เข้าไป

2. Hemolytic disease of newborn (erythroblastosis fetalis) เป็นโรคในทารก ที่เกิดจากความไม่เข้ากัน (incompatibility) ระหว่างเลือดของมารดาและทารกในครรภ์ อาจมีสาเหตุมาจากระบบหมู่เลือด ABO หรือ Rh

3. Drug induced hemolytic anemia ยาบางชนิดทำให้เม็ดเลือดแดงแตกสลายด้วยกลไกต่างๆ กัน ในทำนองเดียวกันก็อาจเกิดกับเม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดได้

4. Good pasture's syndrome เป็นโรคที่มีการทำลายของ basement membrane ของ glomeruli ของไต และ alveoli ของปอด เนื่องจากมีแอนติบอดีที่สามารถทำปฏิกิริยาได้กับ basement membrane ของ glomeruli และ alveoli พบมีแอนติบอดีซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิด IgG และคอมพลีเมนต์จับอยู่ที่ basement membrane ในลักษณะเป็นเส้นเรียบ (smooth linear pattern)

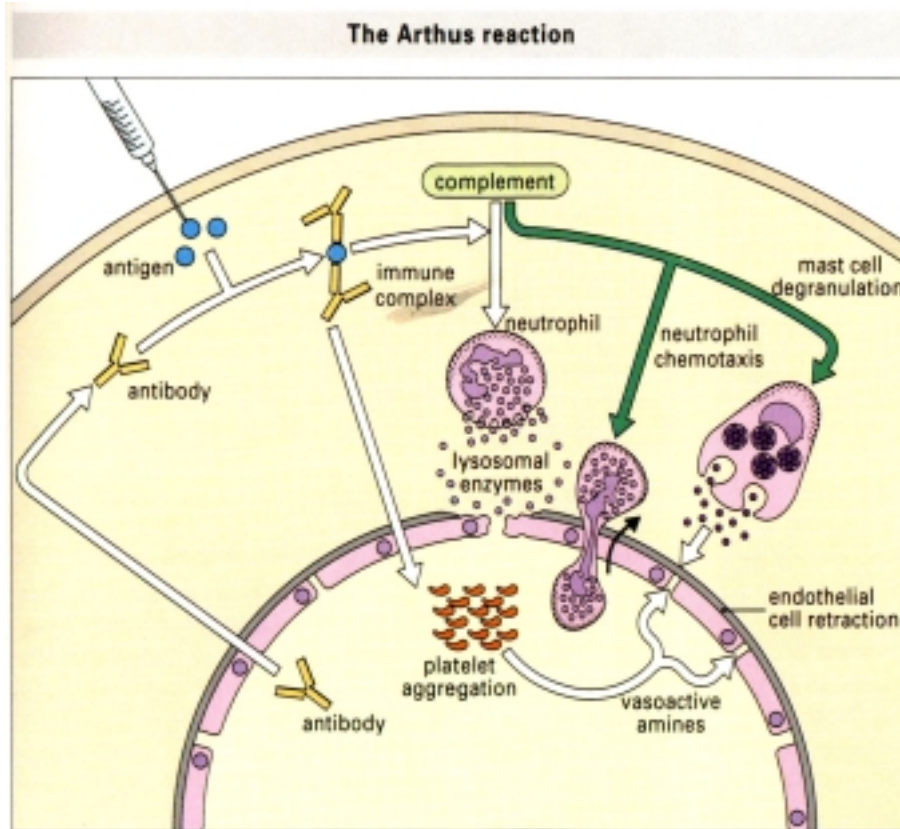
Type III-Arthus type และ immune complexes hypersensitivity

แอนติเจน เป็นสารที่อยู่ในกระแสเลือดหรือส่วนน้ำของร่างกาย (body fluid)

แอนติบอดี เป็นชนิด IgG หรือ IgM ก็ได้ (ส่วนใหญ่เป็น IgG)

กลไกการเกิดภาวะภูมิไวเกิน IgG หรือ IgM ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนที่อยู่ในกระแสเลือดจะทำปฏิกิริยากับแอนติเจนของมันเกิดเป็น immune complex ชนิด antigen excess ซึ่งตกตะกอนอยู่เฉพาะที่ หรือละลายอยู่ในกระแสเลือด (soluble immune complex) และไปติดอยู่ตามอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย เช่น ผนังเส้นเลือด glomerular basement membrane ของไต ข้อต่อ ปอด ผิวหนัง ฯลฯ ปฏิกิริยานี้มีการกระตุ้นคอมพลีเมนต์และมีการทำลายเนื้อเยื่อข้างเคียงโดย lysosomal enzymes จากฟาโกไซต์เหมือน Type II และ anaphylatoxin ที่เกิดจากการกระตุ้นคอมพลีเมนต์อาจทำให้ผู้ป่วยเกิด anaphylaxis ได้เช่นกัน

ถ้า immune complex ที่เกิดขึ้นในร่างกายนั้น มีอัตราส่วนของแอนติเจนและแอนติบอดีพอเหมาะ จะเกิดเป็นสารประกอบที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ซึ่งจะถูกจับกินโดยฟาโกไซต์ที่ได้ง่าย, และถ้าอยู่ในอัตราส่วนที่เป็น antibody excess immune complex ที่เกิดขึ้นจะมี Fc ของ IgG อยู่บนโมเลกุลมากทำให้โมเลกุลของมันถูกจับกินโดยฟาโกไซต์ที่ได้ง่ายเช่นกัน ในทั้งสองกรณีนี้ immune complex ที่เกิดขึ้นจะหมดไปจากร่างกายได้รวดเร็วและไม่ก่อให้เกิดภาวะภูมิไวเกิน



ภาพที่ 9-5 ภาวะภูมิไวเกิน Type III หรือ Arthus type และ immune complexes hypersensitivity

กลไกในการทำลายเซลล์ของร่างกาย เกิดขึ้นได้ดังต่อไปนี้

1. ส่วน Fc ของ IgG ซึ่งอยู่ที่ immune complex จับกับ receptor ซึ่งอยู่บนผิวของเกล็ดเลือดของมนุษย์ ยังผลให้เกล็ดเลือดปล่อยสาร vasoactive amines (เช่น serotonin histamine ฯลฯ) ออกมาทำให้หลอดเลือดขยายตัว immune complex ที่มีขนาดเล็ก ซึ่งอยู่ในกระแสเลือด จึงแทรกตัวออกไปทางช่องว่างระหว่าง endothelium ไปอยู่ในผนังของหลอดเลือด

2. immune complex ที่อยู่ในผนังหลอดเลือดกระตุ้นคอมพลีเมนต์ ทำให้เกิด chemotactic factor ซึ่งดึงดูด polymorphonuclear leucocyte โดยเฉพาะนิวโตรฟิล นิวโตรฟิลที่ถูกดึงดูดเข้ามาทำการจับกิน immune complex นั้น ในขณะเดียวกันก็ปล่อยเอนไซม์ภายในแกรนูล ออกมาเซลล์และเนื้อเยื่ออื่นๆ ในบริเวณนั้นจะถูกทำลายโดยเอนไซม์ดังกล่าว

3. ถ้า immune complex เกิดขึ้นเพียงครั้งเดียว (เช่นในแบบ Arthus และแบบ serum sickness) ปฏิกริยาการทำลายเนื้อเยื่อจะสิ้นสุดลงอย่างรวดเร็ว เมื่อ immune complex ถูกกำจัดหมด แต่ถ้า immune complex เกิดขึ้นอยู่เรื่อยๆ (เช่น ในการติดเชื้อจุลชีพบางอย่าง) ปฏิกริยาจะเกิดขึ้นติดต่อกันอยู่เป็นเวลานาน การอักเสบของเนื้อเยื่อบริเวณนั้นจะเป็นแบบเรื้อรัง

ตำแหน่งที่ immune complex ชอบไปอยู่ ได้แก่

ก. บริเวณที่มีกระแสเลือดไหลมากและเร็ว ได้แก่บริเวณลิ้นหัวใจ และเส้นเลือดแดงใหญ่ที่แตกแขนงจาก aorta

ข. Glomeruli ของไต เชื่อว่ามีที่รับสำหรับ C3b อยู่บนเซลล์ของ glomeruli immune complex ในกระแสเลือด ถ้ามีความเข้มข้นสูงมักจะไปอยู่ตามเส้นเลือดมากกว่าที่ไต

ค. ในเส้นเลือด ขนาดของสารประกอบเชิงซ้อนที่ใหญ่กว่า 19S ไม่สามารถผ่าน basement membrane ของผนังเส้นเลือดได้ และจะอยู่บริเวณ endothelium ส่วนสารประกอบเชิงซ้อนที่เล็กกว่าจะผ่าน basement membrane ได้ ในทำนองเดียวกันที่ glomeruli ของไตสารประกอบเชิงซ้อนที่ใหญ่กว่า 19S จะอยู่บริเวณ endothelium หรือ mesangium (subendothelium) ส่วน immune complex ขนาดเล็กจะผ่าน glomerular basement membrane มาอยู่ที่ subepithelium

ตัวอย่างโรค

ปฏิกริยาภูมิไวเกิน Type III มี 2 แบบคือ

1. แบบที่เกิดเฉพาะที่ตรงผิวหนังเรียกว่า Arthus reaction

2. แบบที่มี immune complex เกิดขึ้นในกระแสเลือดแล้วไปอยู่ตามอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย เรียกว่า serum sickness และโรคที่เกิดขึ้นจากการมี immune complex ไปอยู่ตามอวัยวะต่างๆ เรียกว่า immune complex disease

Arthus reaction เกิดเนื่องจากมีปฏิกริยาระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดีในกระแสเลือด แต่ไปเกิดเฉพาะที่ ทำให้มีการอักเสบและการทำลายของเส้นเลือดเล็กๆ บริเวณนั้น

ปฏิกริยานี้ได้ชื่อตาม Maurice Arthus ในปี พ.ศ. 2446 เขาทดลองฉีดเซรุ่มม้าเข้าไปในชั้นใต้ผิวหนังของกระต่ายทุกสัปดาห์ ใน 2-3 ครั้ง แรกไม่เกิดปฏิกริยา ในครั้งต่อไปๆ ปรากฏว่าผิวหนังของกระต่ายตรงบริเวณที่ฉีดมีอาการบวมแดง อาการนี้เกิดภายในเวลา 1-2 ชั่วโมงหลังฉีดครั้งหลัง ต่อมาจะมีเลือดออกและมีการตายเน่าของเนื้อเยื่อ ปฏิกริยาเกิดสูงสุดใน 5-7 ชั่วโมง ความรุนแรงมากน้อยขึ้นอยู่กับจำนวนแอนติเจนและแอนติบอดี 24-36 ชั่วโมงต่อมาปฏิกริยาจะน้อยลงและหายไป ถ้าดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ตรงบริเวณที่เกิดปฏิกริยา จะพบว่าเริ่มแรกมีการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด และเม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะอย่างยิ่งจะพบนิวโทรฟิลมากมายในผนังของ capillary และ venule 8 ชั่วโมงต่อมาจะพบมีการเพิ่มของ mononuclear cell เช่น มาโครฟาจ ตลอดจน endothelial cell และ fibroblast หลังฉีด 24 ชั่วโมง จะพบ mononuclear cell เด่นชัดขึ้น ผลที่ได้นี้เกิดจากปฏิกริยาของสารประกอบเชิงซ้อนของแอนติเจนและแอนติบอดี ที่เส้นเลือดของผิวหนัง กล่าวคือหลังจากฉีดแอนติเจนในสภาพสารละลายเข้าทางผิวหนังของคนหรือสัตว์ที่เคยได้รับแอนติเจนนั้นมาแล้ว immune complex

จะเกิดขึ้นในบริเวณที่ฉีดนั้นและจะกระตุ้นคอมพลีเมนต์ผลิตผลจากการกระตุ้นนี้ชักนำให้มีการชุมนุมกันของนิวโทรฟิลตรงบริเวณที่มี immune complex นั้นอยู่ นิวโทรฟิลจะมากิน immune complex นั้น แต่ขณะเดียวกันก็จะหลั่ง lysosomal enzymes ออกมาทำลายผนังหลอดเลือด นำไปสู่การเกิด thrombus ในเส้นเลือดขนาดเล็กและ capillary เป็นผลทำให้เกิดการตายเน่าในบริเวณนั้น การที่มี mononuclear cell มาชุมนุมตรงบริเวณที่เกิดปฏิกิริยานี้เชื่อว่าเป็นผลของ chemotactic factor ที่ถูกหลั่งออกจากนิวโทรฟิล mononuclear cell จะมาช่วยนิวโทรฟิลกำจัด immune complex

ตัวอย่างโรคที่เกิดจาก Arthus reaction ได้แก่ hypersensitivity pneumonitis หรือ extrinsic allergic alveolitis ซึ่งเป็นโรคปอดอักเสบหลังการสูดดมผงฝุ่นอินทรีย์ (organic dust) เช่น เชื้อรา ซากแมลง เป็นต้น

Serum sickness ในปฏิกิริยานี้การรวมตัวของแอนติเจนและแอนติบอดีเกิดขึ้นในกระแสเลือด และ immune complex ที่มีขนาดเล็กจะกระจายไปอยู่ตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย ผู้ป่วยจะมีอาการไข้ ต่อมน้ำเหลืองและม้ามโต มีผื่นแดงที่ผิวหนัง (erythematous rash) ปวดข้อและเส้นเลือดอักเสบ ปฏิกิริยาเกิดภายหลังที่ผู้ป่วยได้รับการฉีด antiserum จากสัตว์ เพื่อใช้ในการรักษาหรือป้องกันโรคบาดทะยัก คอตีบ ูพิษกัด โดยที่เซรุ่มนี้มักเตรียมจากม้า โปรตีนของม้าจะกระตุ้นร่างกายให้สร้างแอนติบอดีขึ้น แอนติบอดีทำปฏิกิริยากับแอนติเจน เป็นสารประกอบเชิงซ้อนไปอยู่ตามอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย อาการเกิดประมาณ 3 วัน -3 สัปดาห์หลังฉีด โดยมีอาการปวดบวมแดงในตำแหน่งที่ฉีดก่อน ต่อมาอีก 2-3 วันจึงมีกลุ่มอาการดังกล่าว และตรวจพบไข่ขาว (albumin) ในปัสสาวะด้วย อาการจะหายไปเองใน 1-2 สัปดาห์ พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นพบว่าการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ 2 อย่างคือการอักเสบของเส้นเลือด (vasculitis) และการอักเสบของ glomeruli (glomerulonephritis)

ตัวอย่างโรคกลุ่ม serum sickness ได้แก่ การแพ้ antiserum จากสัตว์เพื่อป้องกันและรักษาโรคคอตีบ โรคบาดทะยัก โรคพิษสุนัขบ้า พิษงู, การแพ้ antilymphocyte serum จากสัตว์เพื่อป้องกันการสลัดกราฟท์ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่าย allograft และการแพ้ยา ที่พบบ่อยคือยาเพนนิซิลิน

Immune complex diseases ตัวอย่างของโรคที่ตรวจพบ immune complex ในพลาสมา และเนื้อเยื่อมีดังต่อไปนี้

1. โรคติดเชื้อจุลชีพ

1.1 บัคทีเรียและสไปโรชีต ได้แก่

Actut poststreptococcal glomerulonephritis

Syphilis

Mycoplasma pneumonia

Subacute bacterial endocarditis

Shunt nephritis (*Staphylococcus albus*)

Lepromatous leprosy

1.2 ไวรัส ได้แก่

- Acute viral hepatitis
- Chronic HBsAg infections
- HBsAg polyarteritis nodosa
- Guillain-Barre syndrome
- Infectious mononucleosis glomerulonephritis
- Dengue hemorrhagic fever
- 2. โรคติดเชื้อปรสิต ได้แก่
 - Malarial nephrotic syndrome
 - Tropical splenomegaly syndrome
 - Leishmaniasis
 - Trypanosomiasis
 - Schistosomiasis
 - Onchocerciasis
- 3. โรคมะเร็งชนิดแพร่กระจาย
 - 1.1 ชนิดเป็นก้อนเนื้องอก ได้แก่
 - Carcinoma of lung
 - Carcinoma of breast
 - Carcinoma of colon
 - Malignant melanoma
 - 1.2 มะเร็งเม็ดเลือดขาว ได้แก่
 - Acute lymphoblastic leukemia
 - Chronic lymphocytic leukemia
 - 1.3 Lymphoma ได้แก่
 - Hodgkin's disease
- 4 โรคอโตอิมมูน ได้แก่
 - Systemic lupus erythematosus
 - Hashimoto's thyroiditis
 - Rheumatoid arthritis
- 5. โรคเบ็ดเตล็ด ได้แก่
 - Essential mixed cryoglobulinemia
 - Celiac disease
 - Dermatitis herpetiformis
 - Crohn's disease
 - Ulcerative colitis

Henoch–Schonlein nephritis

Hepatic cirrhosis

Sickle cell anemia

6. โรคที่เกิดจากยา ได้แก่

Penicillamine nephropathy

Type IV–Cell–mediated (delayed) hypersensitivity

การที่เรียกว่า delayed type hypersensitivity เพราะเกิดปฏิกิริยาเกิดช้ากว่าภูมิไวเกินชนิดอื่น ๆ ในการทดสอบทางผิวหนังพบว่าปฏิกิริยาค่อย ๆ เกิดขึ้นช้า ๆ และสูงสุดประมาณ 24–72 ชั่วโมง หลังได้รับแอนติเจน T lymphocyte มีบทบาทสำคัญในปฏิกิริยานี้ สามารถถ่ายทอดภาวะภูมิไวเกินชนิดนี้จากบุคคลหนึ่งไปยังอีกบุคคลหนึ่งได้โดยใช้ลิ้มโฟซัยท์หรือ transfer factor

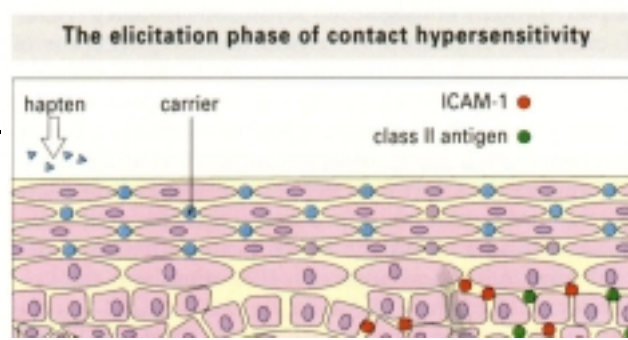
แอนติเจน ได้แก่สารหรือสิ่งแปลกปลอมทั่ว ๆ ไป

แอนติบอดี ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในปฏิกิริยา

T lymphocyte มีบทบาทสำคัญที่สุดในปฏิกิริยานี้

กลไกการเกิดภาวะภูมิไวเกิน กลไกของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น หลังจากแอนติเจนที่ host เคยได้รับเข้าไปในผิวหนัง (intradermal route) จะเห็น mononuclear cell (มาโครฟาจ และลิ้มโฟซัยท์) แทรกซึมอยู่ทั่วไปในชั้น dermis โดยเฉพาะรอบ ๆ เส้นเลือดและเส้นประสาท อาจเห็นนิวโตรฟิลบ้างเล็กน้อยในระยะแรก (ใน 6 ชั่วโมงแรกหลังจากได้รับแอนติเจน) ตรงกลางจะมีลักษณะนูนแข็งและแดง (induration และ erythema) ปฏิกิริยาที่ผิวหนังปรากฏให้เห็นอย่างรวดเร็วที่สุดประมาณ 10 ชั่วโมง หลังฉีดแอนติเจนและปฏิกิริยาจะรุนแรงที่สุด 24–72 ชั่วโมง ต่อจากนั้นจะค่อย ๆ จางหายไป

พยาธิกำเนิดของการทำลายเนื้อเยื่อในภาวะภูมิไวเกินชนิดนี้ นักวิทยาภูมิคุ้มกันหลายท่านเชื่อว่า เมื่อแอนติเจนเข้าร่างกายทางผิวหนังครั้งที่ 2 อาจสัมผัสกับ T lymphocyte ชนิดจำเพาะได้ 2 ทางคือ เล็ดลอดเข้าทางกระแสเลือดหรือกับ T lymphocyte ที่อยู่ในกระแสเลือดหรือกับ T lymphocyte ที่เดินทางออกมาในเนื้อเยื่อบริเวณนั้น T lymphocyte ที่พบกับแอนติเจนดังกล่าวจะเปลี่ยนแปลงเป็น blast cell มีการแบ่งตัว และปล่อยสารลิ้มโฟโคไนด์ออกมา โดยเฉพาะ chemotactic factor และ MIF สำหรับมาโครฟาจ chemotactic factor และ mitogenic factor สำหรับลิ้มโฟซัยท์ทั่วไปที่ไม่จำเพาะกับแอนติเจน (non-sensitized lymphocyte) ทำให้มีการชุมนุมของมาโครฟาจและลิ้มโฟซัยท์ในบริเวณที่มีแอนติเจนสะสมอยู่นั้น ในจำนวนเซลล์ทั้งหมดจะพบลิ้มโฟซัยท์ที่ไม่จำเพาะมากที่สุด เนื้อเยื่อในบริเวณดังกล่าวจะถูกทำลาย โดย lysosomal enzymes ของมาโครฟาจ และ lymphotoxin จากลิ้มโฟซัยท์



ภาพที่ 9-6 ภาวะภูมิไวเกิน Type IV หรือ Delayed hypersensitivity หรือ Cell-mediated hypersensitivity

ตัวอย่าง

1. Positive tuberculin skin test ในคนที่เคยได้รับเชื้อวัณโรคมาก่อน ถ้าได้รับการฉีด tuberculin หรือ purified protein dervative (PPD) ของเชื้อนี้เข้าในผิวหนัง T lymphocyte ชนิดจำเพาะจะเข้ามาทำปฏิกิริยากับแอนติเจนในผิวหนัง และเกิด delayed type hypersensitivity ผิวหนังตรงที่ฉีดจะแดง และมีรอยนูนแข็งขอบเขตชัดเจนเกิดภายใน 24-72 ชั่วโมง และอาจมีจุดเลือดออกตรงกลางได้ แต่พบน้อย พยาธิสภาพพบว่าการแทรกซึมของ mononuclear cell มากมาย ร้อยละ 80-90 เป็นลิมโฟไซต์ ร้อยละ 10-20 เป็น activated macrophage

2. Microbial allergy จุลชีพต่างๆ ทั้งแบคทีเรีย เชื้อรา โปรโตซัวและไวรัส สามารถทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกินแบบนี้ได้ ตัวอย่างจุลชีพเหล่านี้คือ

แบคทีเรีย ได้แก่ Mycobacteria, Brucella, Salmonella และ Lymphogranuloma venereum

เชื้อรา ได้แก่ Histoplasma, Candida, Trichophyton, Coccidioides

โปรโตซัว ได้แก่ Leishmania, Pneumocystis carinii

ไวรัส ได้แก่ Vaccinia, Mumps, Measles

โรคติดเชื้อเหล่านี้ สามารถทำการทดสอบที่ผิวหนัง เพื่อดูว่ามีภาวะภูมิไวเกินหรือไม่ โดยใช้สารสกัดจากตัวเชื้อต่างๆ ดังกล่าวมาทำการทดสอบเช่น lepromin ใช้สำหรับเชื้อ Brucella Histoplasmin สำหรับเชื้อ Histoplasma candidin สำหรับเชื้อ Candida และ Frei test สำหรับเชื้อ Lymphogranuloma venereum เป็นต้น

3. Contact dermatitis สารเคมีบางอย่างเช่น ปรอท นิคเกิ้ล โครเมียม p-phenylenediamine phenylhydrazine และยาทาบางชนิดจะรวมกับโปรตีนที่ผิวหนังกลายเป็นแอนติเจนที่ดีและกระตุ้น T lymphocyte ให้กลายเป็น T lymphocyte ชนิดจำเพาะ และทำปฏิกิริยากับแอนติเจนที่ได้รับอีก เกิด delayed type skin reaction เหมือนที่พบใน tuberculin reaction, ในรายที่รุนแรงอาจพบตุ่มพองใส และมีการทำลายของผิวหนังชั้น epidermis ได้

4. Insect bite เช่น ยุงและหมัดกัด จะเกิดรอยนูนแดงบนผิวหนังหลังถูกกัดประมาณ 24 ชั่วโมง ในครั้งแรกๆ จะเป็นปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิด delayed เพื่อตอบสนองต่อแอนติเจนในน้ำลายของแมลงนั้น แต่ครั้งต่อมาอาจกลายเป็นปฏิกิริยาชนิด anaphylactic hypersensitivity ได้ (สำหรับผึ้งตัวต่อและแตนนั้นทำให้เกิดแบบ anaphylaxis เท่านั้น)

5. Allograft rejection การสลายกราฟท์ที่เกิดจากแอนติเจนของกราฟท์กระตุ้น T lymphocyte ชนิดจำเพาะให้หลั่งลิมโฟไคน์ และ T lymphocyte ส่วนหนึ่งจะกลายเป็น killer cell ทั้งหมดนี้มีบทบาทในปฏิกิริยาการสลายกราฟท์