นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาแอนติเจนของระบบ Histocompatibility ในโรค Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

ปรียาจิต เจริญวงศ์*
วิศิษฐ์ สิตปรีชา** อุทิศ ดีสมโชค**
เผือดศรี วัฒนานุกูล** ประพันธ์ ภานุภาค**
ประสิทธิ์ ฟูตระกูล*** อรทัย กังวาลชิรธาดา*

Charoenwongse P, Sitprija V, Deesomchok U, Watananukul P, Panupak P, Futrakul P, Kangwalshiratada O. Histocompatibility antigens in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Chula Med J 1987 Aug; 31 (8) : 605-612

Sixty non-relating Thai patients (59 female, 1 male) with systemic lupus erythematosus (SLE), according to the 1982 American Rheumatism Association criteria for the diagnosis of SLE, were studied. Their age range was from 16 to 54 years (mean = 30 years). Nineteen patients were classified as non-renal lupus and forty-one had evidence of renal involvement. Thirty-one of these had severe renal involvement and the remaining ten patients had mild renal involvement. Control subjects were chosen from 118 Thai healthy persons living in Bangkok. HLA typing was performed by a standard microlymphocytotoxicity test. Using 91 typing sera with at least two sera per specificity, seventeen specificities of HLA-A and HLA-B antigen were detected. Compared with the control group, increased frequencies of undefined HLA-A antigen (80% vs 40.7%, P < .05) and HLA-B12 (40% vs 7.6%, P < .01) were found in mild renal group. But in non-renal lupus, increased frequency of HLA-A2 (78.9% vs 49.2%, P < .05) was found. However, when the ordinary P value were corrected for the number of antigens tested (n = 17), no significant differences were found in the frequencies of the HLA-A and HLA-B antigens observed in SLE patients and controls.

Reprint requests : Charoenwongse P, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.
Received for publication. December 1, 1986.

* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
*** ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Systemic lupus erythematosus เป็นโรค autoimmune ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเพศหญิง พยาธิสภาพจะเกิดขึ้นกับอวัยวะหลาย ๆ ระบบพร้อม ๆ กัน จึงยากแก่การดูแลรักษา และมักจะพบอัตราการตายค่อนข้างสูง จึงมีผู้ให้ความสนใจศึกษาโรคนี้กันอย่างกว้างขวาง

Block และคณะ[1,2] ได้ทำการศึกษาโรค SLE ในผู้ป่วยที่เป็นฝาแฝดและพบว่า ถ้าเป็นแฝดไข่ใบเดียวกันจะพบคู่แฝดป่วยเป็นโรคนี้ถึง 69% จากข้อมูลดังกล่าวจึงมีผู้สนใจมุ่งมาศึกษาระบบพันธุกรรม ที่คิดว่าน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับยีนที่ควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน คือ immune response genes หรือ Ir genes ผลการศึกษาพบว่ามีระบบพันธุกรรมระบบหนึ่งอยู่บนส่วนแขนสั้นของ chromosome คู่ที่ 6 ที่เรียกว่า Major Histocompatibility complex (MHC) หรือ Human leucocyte locus A (HLA) มีตำแหน่งอยู่ใกล้ชิดกับยีนที่ควบคุมโรคนี้ จึงเชื่อว่าระบบ MHC นี้น่าจะมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค SLE นับแต่ปี ค.ศ. 1971 เป็นต้นมา จึงมีการศึกษาระบบ HLA ในผู้ป่วย SLE กันอย่างมากมายซึ่งพอจะสรุปได้ดังนี้คือ

ปี ค.ศ. ที่รายงาน	คณะที่ทำการศึกษา	แอนติเจนของระบบ HLA ที่พบได้บ่อยในโรค SLE	ชนชาติของผู้ป่วย
1971	Grumet et al[3]	B8, Bw15	Caucasoid
1972	Bitter et al[4]	B7, Bw35	Black
1973	Stenszky et al[5]	B8, B40, A2, B5	Caucasoid
1974	Nies et al[6]	B5	Caucasoid, Mexican,Black
1976	Goldberg et al[7]	A1	Caucasoid, Mexican,Black
1977	Morris et al[8]	Aw19,B5,B8	Caucasoid
	Dostal et al[9]	B8	Caucasoid
1978	Rigby et al[10]	A1 + B8*	Caucasoid
		A2 + B7*	Caucasoid

* Presumptive haplotype

เนื่องจากระบบ HLA เป็นระบบที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ อาทิเช่น แอนติเจนที่พบได้บ่อยในคนผิวขาว (Caucasoid) คือ HLA-Al และ B8 ส่วนแอนติเจนที่พบบ่อยในคนผิวเหลือง คือ HLA-All และ Bw 46 เป็นต้น ดังนั้นการศึกษาโรค SLE ในผู้ป่วยแต่ละเชื้อชาติ จึงได้ผลการตรวจพบแอนติเจนของระบบ HLA ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคแตกต่างกันออกไป รายงานที่ลงตีพิมพ์ในวารสารต่าง ๆ ส่วนเป็นข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในชนชาติที่มีระบบ HLA ที่แตกต่างไปจากคนไทยทั้งสิ้น โรคนี้เป็นโรคที่พบได้บ่อยในคนไทยแต่ยังไม่มีผู้ศึกษาในแง่นี้มาก่อน ตามสถิติของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีผู้ป่วยใหม่ที่มารับการรักษาโรคนี้ ปีละประมาณ 50 ราย งานวิจัยนี้จึงได้ทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์ดังนี้คือ

1. ศึกษาระบบ HLA ในผู้ป่วย SLE ชาวไทย เพื่อจะได้ทราบว่าแอนติเจนของระบบ HLA ตัวใดที่มีความสัมพันธ์กับโรค SLE ในคนไทย

2. เพื่อเปรียบเทียบผลที่ได้กับรายงานของประเทศต่าง ๆ ว่ามีความแตกต่างหรือคล้ายคลึงกันมากน้อยเพียงใด

วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาเป็นผู้ป่วยชาวไทยที่มารับการตรวจรักษาที่ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในระหว่างเดือนธันวาคม 2527 ถึงเดือนพฤษภาคม 2528 จำนวน 60 ราย เป็นเพศหญิง 59 ราย เพศชาย 1 ราย อายุระหว่าง 16-54 ปี อายุเฉลี่ย 30 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค ตามหลักเกณฑ์การพิจารณาของ American Rheumatism Association (ARA) ปี 1982 ผู้ป่วย SLE ทั้ง 60 รายนี้ สามารถแยกออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ไม่มีอาการทางไต 19 ราย และกลุ่มที่มีอาการทางไต 41 ราย (proteinuria มากกว่าวันละ 0.5 กรัม)* นอกจากนี้กลุ่มที่มีอาการทางไตยังจำแนกตามความรุนแรงของอาการออกได้เป็น 2 พวก คือ พวกที่มีอาการรุนแรง 31 ราย

* 1982 Revised criteria for classification of SLE

(proteinuria มากกว่าวันละ 3 กรัม) และพวกที่มีอาการไม่รุนแรง 10 ราย (proteinuria น้อยกว่าวันละ 3 กรัม) สำหรับกลุ่ม control หรือกลุ่มคนปกติที่นำมาศึกษาเปรียบเทียบประกอบด้วย แพทย์ พยาบาล และบุคลากรด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 118 ราย เป็นเพศชาย 42 ราย หญิง 76 ราย อายุระหว่าง 20-54 ปี อายุเฉลี่ย 28 ปี

เจาะเลือดผู้ป่วยและคนปกติรายละ 20 ซีซี. กำจัดเกร็ดเลือดออกทันทีด้วยการทำเป็น defibrinated blood แล้วนำมาแยกเอา peripheral blood lymphocytes โดยวิธี standard Ficoll-Hypaque gradient centrifugation ล้างเซลล์ลิมโฟซัยท์ที่แยกได้ในน้ำยา HBSS (Hank's Balanced Salt Solution) แล้ว resuspend ในน้ำยา Mc Coy's 5a (5% FBS) ปรับความเข้มข้นของ cell ให้ได้ 2.5×10^6 เซลล์/ซีซี พร้อมทั้งตรวจสอบ viability ของเซลล์ด้วย 0.4% trypan blue viability ของลิมโฟซัยท์ที่จะนำไปทำ HLA typing จะต้องไม่ต่ำกว่า 90% นำลิมโฟซัยท์ที่ได้มาตรวจหาแอนติเจน HLA-A และ HLA-B โดยวิธี Two-stage microlymphocytotoxicity test (NIH-technique) antisera ที่ใช้ในการทำ HLA typing มีจำนวนทั้งสิ้น 91 sera ส่วนใหญ่เป็น antisera ที่ได้จากสตรีไทยที่ตั้งครรภ์ สามารถตรวจหาแอนติเจนของระบบ HLA ได้ทั้งหมด 17 ชนิด คือ HLA-A 6 ชนิด และ HLA-B 11 ชนิด แอนติเจนแต่ละชนิดจะใช้ antisera ในการตรวจสอบไม่น้อยกว่า 2 sera

วิเคราะห์แอนติเจนที่ตรวจพบในผู้ป่วยเปรียบเทียบกับในคนปกติ เพื่อพิจารณาว่าแอนติเจนของระบบ HLA ชนิดใดมีแนวโน้มที่จะมีความสัมพันธ์กับโรค SLE และทำการประเมินว่าความสัมพันธ์นั้นมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ โดยใช้ Modified chi-square test (Fisher's test) ร่วมกับ corrected P value ตามข้อเสนอแนะของ Svejgaard[11] เพื่อป้องกัน human error type I[3,12] ถ้าพบว่าแอนติเจนใดมีความสัมพันธ์กับโรค SLE ก็สามารถคำนวณหาอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคหรือ Relative Risk (RR) ได้จากสูตร

$$RR = \frac{\text{จำนวนของผู้ป่วยที่มีแอนติเจน} \times \text{จำนวนของคนปกติที่ไม่มีแอนติเจน}}{\text{จำนวนของผู้ป่วยที่ไม่มีแอนติเจน} \times \text{จำนวนของคนปกติที่มีแอนติเจน}}$$

ผลการวิจัย

เมื่อศึกษาแอนติเจนของระบบ HLA ในผู้ป่วย SLE ทั้ง 60 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มคนปกติพบว่ามีแอนติเจน 2 ชนิด ที่พบในผู้ป่วยน้อยกว่าคนปกติ คือ HLA-A9 พบในผู้ป่วย 21.7% คนปกติ 35.6% (RR =

Table 1 HLA phenotype frequencies in patients with SLE and controls.

HLA ANTIGENS	SLE PATIENTS n = 60	P.F (%)	CONTROLS n = 118	P.F (%)	X^2 (Yates')	P value	RR
A1	2	3.3	7	5.9	.1492		
A2	31	51.7	58	49.2	.0251		
A9	13	21.7	42	35.6	2.9902	n.s.	0.5005
A10	2	3.3	4	3.4	.1760		
A11	37	61.7	57	48.3	2.3385	n.s.	1.7216
*1	29	48.3	48	40.7	.6634		
*2	2	3.3	3	2.5	.0317		
B5	13	21.7	20	16.9	.3154		
B7	3	5.0	7	5.9	.0079		
B8	1	1.7	2	1.7	.3625		
B12	7	11.7	9	7.6	.3764		
B13	6	10.0	18	15.3	.5448		
B15	19	31.7	28	23.7	.9136		
B17	7	11.7	26	22.0	2.1859	n.s.	0.4673
Bw22	3	5.0	11	9.3	.5156		
B27	6	10.0	15	12.7	.0809		
B35	5	8.3	7	5.9	.0828		
B40	13	21.7	31	26.3	.2395		
Bw46	15	25.0	27	22.9	.0164		
*1	19	31.7	31	26.3	.3372		

*1 = only one antigen present
*2 = two undefined antigens
RR = Relative Risk

0.50) และ HLA-B17 พบในผู้ป่วย 11.7% คนปกติ 22% (RR = 0.47%) และมีแอนติเจน 1 ชนิดที่พบในผู้ป่วยได้บ่อยกว่าคนปกติ คือ HLA-All พบในผู้ป่วย 61.7% คนปกติ 48.3% (RR = 1.72) แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 1)

เมื่อแยกศึกษาผู้ป่วยตามกลุ่มอาการ พบว่าในผู้ป่วย SLE ที่ไม่มีอาการทางไตจำนวน 19 ราย ตรวจพบแอนติเจน HLA-A2 ถึง 78.9% ในขณะที่คนปกติพบเพียง 49.2% (X^2 = 4.7007, P < 0.05) และมีอัตราเสี่ยงของการเกิดโรค (RR) เท่ากับ 3.8793 แต่อย่างไรก็ตามเมื่อทดสอบทางสถิติด้วย corrected P value (Pc) แล้ว ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 2)

ในผู้ป่วย SLE กลุ่มที่มีอาการทางไตจำนวน 41 ราย ได้ผลการศึกษาคล้ายคลึงกับผลการศึกษาผู้ป่วย SLE

Table 2 HLA Phenotype frequencies in SLE patients with non-renal involvement and renal involvement.

	HLA Antigen	SLE patients No.	SLE patients P.F (%)	controls (n = 118) No.	controls (n = 118) P.F (%)	X^2 (Yates')	P	Pc	RR
Non-renal involvement (n = 19)	A2	15	78.9	58	49.2	4.7007	< 0.05	n.s.	3.8793
Renal involvement (n = 41)	A9	9	22.0	42	35.6	2.0107	n.s.		0.5089
	A11	26	63.4	57	48.3	2.2114	n.s.		1.8550
	B17	3	7.3	26	22.0	3.4875	n.s.		0.2794

ทั้ง 60 ราย โดยไม่แยกกลุ่มอาการ คือ พบ HLA-All ในผู้ป่วยได้บ่อยกว่าในคนปกติและพบ HLA-A9 และ HLA-B17 น้อยกว่าในคนปกติ โดยเฉพาะ HLA-B17 พบเพียง 7.3% ซึ่งน้อยกว่าในคนปกติถึง 3 เท่า แต่ความแตกต่างนี้ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 2)

เมื่อแยกศึกษาเฉพาะผู้ป่วย SLE กลุ่มที่มีอาการทางไตอย่างรุนแรง จำนวน 31 คน พบว่าไม่มีความแตกต่างจากการศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางไตทั้งหมด 41 ราย หรือผู้ป่วยทั้ง 60 รายโดยไม่แยกกลุ่มอาการ แต่การศึกษาผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการทางไตชนิดไม่รุนแรง จำนวน 10 ราย ปรากฏว่าพบแอนติเจน 2 ชนิด ได้บ่อยกว่าในคนปกติคือ HLA-A "blank" (undefined antigen) พบในผู้ป่วย 80% ส่วนในคนปกติพบ 40.7% (X^2 = 4.3045, p < 0.05) อัตราเสี่ยงของการเกิดโรค (RR) เท่ากับ 5.8333

Table 3 HLA Phenotype frequencies in SLE patienis with severe renal involvement and mild renal involvement.

	HLA Antigen	SLE patients No.	SLE patients P.F (%)	controls (n = 118) No.	controls (n = 118) P.F (%)	X^2 (Yates')	P	Pc	RR
severe renal involvement (n = 31)	A9	6	19.4	42	35.6	2.2675	n.s.		0.4343
	A11	21	67.7	57	48.3	2.9798	n.s.		2.2474
	B17	3	9.7	26	22.0	1.6680	n.s.		0.3791
mild renal involvement (n = 10)	A"blank"	8	80.0	48	40.7	4.3045	< 0.05	n.s.	5.8333
	B12	4	40.0	9	7.6	7.3374	< 0.01	n.s.	8.0741

และ HLA-B12 พบในผู้ป่วย 40% แต่ในคนปกติพบเพียง 7.6% ซึ่งสูงกว่าคนปกติถึง 5 เท่า (X^2 = 7.3374, p< 0.01) อัตราเสี่ยงเท่ากับ 8.0771 อย่างไรก็ตามเมื่อคำนวณทางสถิติด้วยการ corrected P value (Pc) แล้ว พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 3)

วิจารณ์ผล

ผลการศึกษาแอนติเจนของระบบ HLA ในผู้ป่วย SLE ชาวไทยทั้ง 60 รายโดยไม่แยกกลุ่มอาการปรากฏว่าไม่มีแอนติเจนใดที่พบบ่อยกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับรายงานของ Hansen[13]

และ Kissmeyer Neilsen[14] ซึ่งได้ศึกษาในคนผิวขาว (Caucasian) และ Matsumoto[15] ซึ่งศึกษาในคนญี่ปุ่น

ผลการศึกษาผู้ป่วย SLE ชาวไทย กลุ่มที่ไม่มีอาการทางไต 19 ราย พบแอนติเจน HLA-A2 ได้บ่อยกว่าปกติ ($p < 0.05$) ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยผิวขาวตามรายงานของ Rigby[10] พบ HLA-Al และ B8 ได้บ่อยกว่าปกติในผู้ป่วย SLE ชาวออสเตรเลีย ($p < 0.01$) และ Scherak[16] ได้รายงานว่า พบ HLA-B8 ได้ค่อนข้างบ่อยในผู้ป่วยแถบสแกนดิเนเวีย

ผลการศึกษาผู้ป่วย SLE ชาวไทยกลุ่มที่มีอาการทางไตอย่างรุนแรง 31 ราย ปรากฏว่า ไม่มีแอนติเจนใดของระบบ HLA ที่พบบ่อยกว่าปกติ ส่วนการศึกษาในชนชาติอื่น ๆ ให้ผลการศึกษาแตกต่างกันออกไปตามเชื้อชาติ ดังนี้คือ ในกลุ่มคนผิวขาวตามรายงานของ Bell และคณะ[17] พบแอนติเจน HLA-A25 บ่อยกว่าปกติในผู้ป่วยชาวแคนาดา (แถบ Southwestern Ontario) Stefanova และคณะ[18] พบ HLA-Bw51 และ HLA-A 24 ได้ค่อนข้างบ่อยในผู้ป่วยชาวเชคโกสโลวาเกีย Goldberg[7] พบ HLA-Al และ B8 มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยชาวอเมริกัน ($P < 0.001$) Rigby[10] รายงานว่าพบแอนติเจน 2 ชนิดนี้เช่นกันในผู้ป่วย SLE ชาวออสเตรเลีย การศึกษาในกลุ่มคนผิวดำ Bitter[4] รายงานว่าพบ HLA-B7 และ Bw35 ได้บ่อยกว่าปกติ ส่วนการศึกษาในกลุ่มคนผิวเหลือง Chan[19] รายงานว่าพบ HLA-B17 ได้บ่อยกว่าปกติ ($P < 0.01$) ในผู้ป่วยชาวจีน-สิงคโปร์

ผลการศึกษาผู้ป่วย SLE ชาวไทยกลุ่มที่มีอาการทางไตไม่รุนแรง ปรากฏว่าตรวจพบแอนติเจน A "blank" (Undefined antigen of locus A) สูงกว่าในคนปกติ 2 เท่า ($P < 0.05$, RR = 5.8333) และพบ HLA-B12 สูงกว่าคนปกติถึง 5 เท่า ($P < 0.01$, RR = 8.0741) ตามรายงานการประชุม Asian and Oceania Histocompatibility Workshop and Conference ครั้งที่ 1 ในปี 1979 รายงานว่าแอนติเจน HLA-Aw 33 ในคนไทยมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับ HLA-B12 โดยมี linkage disequilibrium เท่ากับ 0.0349[20] จึงน่าจะเป็นไปได้ว่า phenotype A "blank" ที่พบในผู้ป่วย SLE ชาวไทยก็คือ Aw 33 นั่นเอง ซึ่ง typing tray ชุดที่ใช้ในงานวิจัยนี้ไม่มี antiserum ชนิดนี้จึงไม่สามารถตรวจแอนติเจนดังกล่าวได้ ส่วนการศึกษาในชนชาติอื่น ๆ ก็มีรายงานของ Rigby[10] ซึ่งพบแอนติเจน HLA-A2 และ B7 ได้บ่อยในผู้ป่วยชาวออสเตรเลีย ($P < 0.001$) และ Chan[19] ได้รายงานว่าพบ HLA-B13 ได้บ่อย ในกลุ่มผู้ป่วยชาวจีนสิงคโปร์ ($Pc < 0.002$, RR = 3.7)

สาเหตุสำคัญที่ทำให้ผลการศึกษาแอนติเจนของระบบ HLA ในผู้ป่วย SLE ชนชาติต่าง ๆ มีความแตกต่างกัน พอสรุปได้ 4 ประการคือ

1. ความแตกต่างทางเชื้อชาติ ระบบ HLA เป็นระบบที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เป็นลักษณะจำเพาะของแต่ละเชื้อชาติ จึงทำให้การกระจายตัวของแอนติเจนในโลคัสต่าง ๆ แตกต่างกันออกไปในแต่ละชนชาติ เช่น แอนติเจนที่พบบ่อยในคนไทย คือ HLA-All, A9 และ HLA B15, B40 และ Bw 46 ส่วนแอนติเจนบางชนิดเช่น HLA-A3 และ B8 ซึ่งแทบไม่พบเลยในคนไทยกลับพบได้บ่อยในชนผิวขาว

2. คุณสมบัติของ Cross-Reactive Group (CREG) แอนติเจนส่วนใหญ่ของระบบ HLA มีคุณสมบัติพิเศษคือสามารถทำปฏิกิริยาข้ามกลุ่มระหว่างแอนติเจนในโลคัสเดียวกันได้ เนื่องจากมีโครงสร้างทางเคมีบางส่วนคล้ายคลึงกันมาก จึงจัดแอนติเจนเหล่านี้เข้าเป็นกลุ่มเรียกว่า "Cross-Reactive Group" ตัวอย่างเช่น กลุ่ม B5-CREG จะประกอบด้วยแอนติเจน HLA-B5, B15, B18 และ B35 เป็นต้น

ดังนั้นจากรายงานผลการศึกษาผู้ป่วย SLE ของ Nies[6] ที่พบ HLA-B5 Bitter[4] พบ HLA-B 35 และ Grumet[3] พบ HLA-B15 จึงอาจกล่าวได้ว่าไม่มีความแตกต่างกันในการศึกษาเนื่องจากเป็นแอนติเจนที่อยู่ในกลุ่มเดียวกัน

3. การคำนวณทางสถิติ เนื่องจากแอนติเจนของโลคัส A และ B มีมากกว่า 60 ชนิด การตรวจหาแอนติเจนในแต่ละโคคัสจะทำได้มากน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับว่าผู้วิจัยสามารถหา typing sera ได้มากน้อยเท่าไร ด้วยเหตุนี้จำนวนแอนติเจนในการศึกษาของผู้วิจัยแต่ละท่านจึงแตกต่างกันออกไป ทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการทดสอบและเปรียบเทียบผลของแต่ละกลุ่ม ดังนั้น Svejgaard และคณะ[11] จึงได้เสนอให้ใช้ Pc (corrected P value) แทนค่า P ในการตัดสินว่าการทดสอบสมมติฐานนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ แต่ปรากฏว่าผู้วิจัยบางกลุ่มมิได้ใช้ค่า Pc นอกจากนี้ความคลาดเคลื่อนในการทดสอบทางสถิติยังอาจเกิดจากการใช้จำนวนผู้ป่วยหรือกลุ่ม control ที่น้อยเกินไป ซึ่งสาเหตุเหล่านี้ทำให้การศึกษาระบบ HLA ของผู้วิจัยแต่ละท่านให้ผลแตกต่างกัน แม้ว่าจะได้ทำการวิจัยใน

กลุ่มผู้ป่วยโรคเดียวกันและเชื้อชาติเดียวกันก็ตาม

4. การวินิจฉัยและการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย ผู้วิจัยมักประสบปัญหาสำคัญ 2 ประการคือ ความยากลำบากในการวินิจฉัยผู้ป่วย เนื่องจากโรค SLE เป็นโรคที่มีพยาธิสภาพได้หลายรูปแบบ ผู้ป่วยมักมีอาการผิดปกติเกิดขึ้นกับอวัยวะหลาย ๆ ระบบพร้อม ๆ กัน กลุ่มอาการต่าง ๆ เหล่านี้สามารถพบได้ในโรคอื่น ๆ เช่น drug induced lupus erythematosus หรือ pseudo lupus erythematosus เป็นต้น จึงเป็นการยากที่จะแยกกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ออกจากกันได้อย่างชัดเจน ประการที่สอง คือความสับสนในการจัดแบ่งผู้ป่วย SLE ออกเป็นกลุ่มย่อย เนื่องจากไม่มี specific criteria สำหรับการคัดเลือกและจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วย ดังนั้นผู้วิจัยแต่ละท่านจึงจัดแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มย่อยโดยอาศัยแนวความคิดของตนเป็นหลัก จากสาเหตุทั้ง 2 ประการนี้จึงทำให้ผลการศึกษาของผู้วิจัยแต่ละท่านแตกต่างกัน แม้ว่าจะทำการศึกษาผู้ป่วยโรค SLE ในชนชาติเดียวกันก็ตาม

ปัจจุบันแนวโน้มของการศึกษาหาความสัมพันธ์ของแอนติเจนของระบบ Major Histocompatibility Complex (MHC) ในคนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคต่าง ๆ จะทำการศึกษาแอนติเจนของระบบ MHC Class I (HLA-A,B,C) ร่วมกับแอนติเจนใน Class II (HLA-DR) และ Class III (complement component C2, C4, Bf) ทั้งนี้เพราะโลคัส HLA Class II นี้ตรงกับ I region ของหนู (mouse) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมระบบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และก็เชื่อกันว่าตำแหน่งของ Ir gene ในคนอยู่ใกล้กับโลคัสนี้มากกว่าโลคัสอื่น ๆ

ในปี 1978 Rheinertsen และคณะ[21] ได้ตั้งข้อสังเกตว่า Ir gene เป็นตัวการของโรคในกลุ่ม Autoimmune และพบว่ามักมี linkage disequilibrium กับแอนติเจน HLA-DR2 และ DR3 มากกว่าแอนติเจนตัวอื่น ๆ ในปี 1979 กลุ่มนักวิทยาศาสตร์ชาวอเมริกัน[22,23,24] ได้รายงานว่าพบ HLA-DR2 และ DR3 สูงเช่นกันในผู้ป่วย SLE ในแถบอเมริกาเหนือ จากอุบัติการที่พบว่าผู้ป่วย SLE ส่วนใหญ่จะมี C2 deficiency ร่วมด้วยเสมอ จึงทำให้มีนักวิจัยบางกลุ่มหันมาศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง HLA Class ที่ 3 และโรค SLE ในปี 1983 Fielder และคณะ[25] ได้รายงานว่าพบ null alleles ที่ตำแหน่งของโลคัส C4A, C4B และ C2 สูงถึง 83% ในผู้ป่วย SLE ในสหราชอาณาจักร (control = 43%) นอกจากนี้ยังพบว่ามี strong linkage disequilibrium ระหว่าง HLA-DR3 และ null alleles ของ C4A และ C4B

ดังนั้นจึงเป็นเรื่องน่าสนใจที่จะศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมต่อไปเกี่ยวกับแอนติเจนของระบบ HLA Class II และ III ว่าจะมีความสัมพันธ์กับผู้ป่วย SLE ชาวไทยเหมือนเช่นที่มีรายงานในต่างประเทศหรือไม่ เชื่อว่าในอนาคตระบบ HLA อาจมีบทบาทร่วมในการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคตลอดจนช่วยเป็นแนวทางในการคัดเลือกวิธีการรักษาได้ถูกต้องเหมาะสมยิ่งขึ้น

สรุป

ผลการตรวจแอนติเจนของระบบ HLA เฉพาะ HLA-A และ HLA-B รวมทั้งสิ้น 17 ชนิด ด้วยวิธี microlymphocytotoxicity (NIH) ในผู้ป่วยโรค systemic lupus erythematosus ของภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 60 ราย เปรียบเทียบกับคนไทยปกติ 118 ราย ไม่ปรากฏว่ามีแอนติเจนของระบบ HLA ชนิดใดที่มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยโรค SLE ชาวไทย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ Professor Kissmeyer Nielsen ผู้อำนวยการศูนย์ Scandiatransplant มหาวิทยาลัย *Arhus* ประเทศเดนมาร์ค ที่ได้กรุณาบริจาค typing antisera สำหรับตรวจหาแอนติเจนของระบบ HLA คุณวนิดา นพพรพันธุ์ นักวิทยาศาสตร์ประจำห้องปฏิบัติ Tissue typing ที่ได้กรุณาช่วยงานวิจัยนี้มาโดยตลอด นิสิตปริญญาโทสหสาขาวิชาจุลชีววิทยาทางการแพทย์ นิสิตแพทย์ เทคนิคการแพทย์ ตลอดจนเจ้าหน้าที่หน่วยงานต่าง ๆ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้กรุณาสละเลือดเพื่อเป็น normal control

สุดท้ายขอขอบคุณคณะกรรมการบริหารงานวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ได้สนับสนุนให้ทุนรัชดาภิเษกสมโภชในการทำงานวิจัยครั้งนี้

อ้างอิง

1. Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, D'Angelo WA, Christian CL. Studies of twins with systemic lupus erythematosus : a review of the the literature and presentation of

12 additional sets. Am J Med 1975 Oct; 59 (4) : 533-552

2. Block SR, Lockshin MD, Winfield JB, Weksler ME, Imamura M, Winchester RJ, Mellors RC, Christian CL. Immunologic observations on 9 sets of twins either concordant or discordant for SLE. Arthritis Rheum 1976 May-Jun; 19 (3) : 545-554
3. Grumet FC, Coukell A, Bodmer JG, Bodmer WF, McDevitt HO. Histocompatibility antigens associated with SLE. N Engl J Med 1971 Jul 22; 285 (4) : 193-196
4. Bitter T, Mottironi WD, Terasaki PI. HLA antigens associated with lupus erythematosus. N Engl J Med 1972 Feb 24; 286 (8) : 435
5. Stenszky V, Szegedi G, Aszodi L, Petranyi G. HLA and systemic lupus erythematosus. Haematologia 1973 ; 7 : 211-217
6. Nies KM, Brown JC, Dubois EL, Quismorio FP, Friou GJ, Terasaki PI. Histocompatibility antigens and lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1974 May-Jun; 17 (3) : 397-402
7. Goldberg MA, Arnett FC, Bias WB, Shulman LE. Histocompatibility antigens in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1976 Mar-Apr; 19 (2) : 129-132
8. Morris PJ, Vaughan H, Tait BD, Mackay JR. Histocompatibility antigens (HLA) : associations with immunopathic disease with responses to microbial antigens. Aust N Z J Med 1977 Dec; 7 (6) : 616-624
9. Dostal C, Ivanyi D, Macurova H, Hana I, Strejcek J. HLA antigens in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1977 Feb; 36 (1) : 83-85
10. Rigby RJ, Dawkins RL, Wetherall JD, Hawkins BR. HLA in systemic lupus erythematosus: influence on severity. Tissue Antigens 1978 Jul ; 12 (1) : 25-31
11. Svejgaard A, Jersild C, Staub-Nielsen L, Bodmer H. HLA antigens and diseases : statistical and genetical considerations. Tissue Antigens 1974 Jul; 4 (1) : 95-105
12. McDevitt HO, Bodmer WF. Histocompatibilities antigens : immune responsiveness and susceptibilites to disease. Am J Med 1952 Jul; 52 (1) : 1-8
13. Hansen JA, Rothfield NF, Boborne M, Jersild C, Wernet P, Dupont B. MLC determinants (HLA-D) in patients with systemic lupus erythematosus. First International Symposium on HLA and diseases. Paris, 1976. 201
14. Kissmeyer-Nielsen F, Kjerbye KE, Andersen E, Halberg P. HLA antigens in systemic lupus erythematosus. Transplant Rev 1975; 22: 164-167
15. Matsumoto T, Tsuda H, Hasu H, Terasaki Y. HLA antigens associated with systemic lupus erythematosus. A Japanese Experience. The Fifth SEAPAL Congress of Rheumatology. Bangkok, 1984.
16. Scherak O, Smolen JS, Mayr RW. HLA-DRw3 and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1980 Aug; 23 (8) : 954-956
17. Bell DA, Rigby R, Stiller CR, Clark WF, Harth M, Ebers G. HLA antigens in systemic lupus erythematosus : relationship to disease severity, age at onset and sex. J Rheumatol 1984 Aug; 11 (4) : 475-479
18. Stefanova G. Relationship between HLA and other immunological tests in nephropathy due to SLE, First International Symposium on HLA and disease. Paris, 1976. 211
19. Chan SH. HLA and skin disease. Ann Acad Med Singapore 1983 Jan; 12(1) : 3-5
20. Yasuda N, Komori K, Tsuji K. Workshop report in genetics. Proceeding of the first Asian and Oceania. Histocompatibility workshop and Conference. Japan, 1979. 124
21. Reinertsen JL, Klippel JH, Johnson AH, Steinberg AD, Decker JL, Mann DL. B-lymphocyte alloantigens associated with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1978 Sep 7; 299(10) : 515-518
22. Gladman DD, Terasaki PI, Park MS, Iwaki Y, Louie S, Quismorio FP. Increased frequency of HLA-DRw2 in SLE. Lancet 1979 Oct 27; 2(8148) : 902
23. Winchester RJ, Kunkel HG. The human Ia system. Adv Immunol 1979; 28:221-292
24. Gibofsky A, Winchester RJ, Patarroya M, DuPont B, Paget S, Lahita R. Contrasting patterns of newer histocompatibility determinants in patients with rheumatoid arthritis and SLE. Arthritis Rheum 1978 Jun; (suppl) 21 : S134-S138
25. Fielder AHL, Walport MJ, Batchelor JR, Rirynes, Black CM, Dodi IA, Hughes GRV. Family study of the major histocompatibility complex in patients with systemic

lupus erythematosus : importance of null alleles of C4A and C4B in determining disease susceptibility. Br Med J 1983 Feb; 286 (6363) : 425-428