

แอนติบอดีชนิด อิมมูโนโกลบูลินจี และ อิมมูโนโกลบูลินเอ  
ต่อเฮปสไตบาร์ไวรัสในผู้ป่วยมะเร็ง



เรืออากาศเอกหญิง สาวตรี เศรษฐนันท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เกษศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาจุลชีววิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2526

ISBN 974-562-482-9

007855

i 17912696

IMMUNOGLOBULIN G AND IMMUNOGLOBULIN A ANTIBODIES  
TO EPSTEIN-BARR VIRUS IN CANCER PATIENTS

Flt.Lt. Sawitree Sethanand

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of The Requirement  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Microbiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1983

ISBN 974-562-482-9

หัวข้อวิทยานิพนธ์

แอนติบอดีชนิด อิมมูโนโกลบูลินจี และ อิมมูโนโกลบูลินเอ  
ต่อ เอบสไตน์บาร์ไวรัสในผู้ป่วยมะเร็ง

โดย

เรืออากาศเอกหญิง สาวิตรี เศรษฐนันท์

ภาควิชา

จุลชีววิทยา

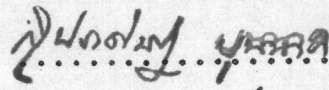
อาจารย์ที่ปรึกษา

ดร. เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

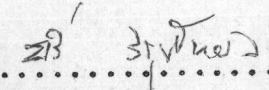
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สันติ ดุงสุวรรณ

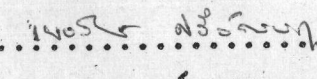


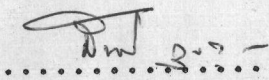
บัณฑิตวิทยาลัย จฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้  
เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทมหาบัณฑิต

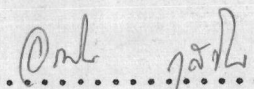
.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ ดร. สุประสิทธิ์ บุณนาค)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สารี วิรุฬผล)

.....กรรมการ  
(ดร. เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล)

.....กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สันติ ดุงสุวรรณ)

.....กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ อรพิน ฤทธิชัย)

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์ แอนติบอดีชนิด อิมมูโนโกลบูลินจี และ อิมมูโนโกลบูลินเอ  
 ชื่อ นิสิต ต่อ เอ็บสไตน์บาร์ไวรัสในผู้ป่วยมะเร็ง  
 อาจารย์ที่ปรึกษา เรืออากาศเอกหญิง สาวตรี เทรษฐนันท์  
 ภาควิชา คร. เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล  
 ปีการศึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สันติ ฤงสูรธรรม  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 2525



บทคัดย่อ

Epstein-Barr Virus (EBV) มีความสัมพันธ์กับโรค nasopharyngeal carcinoma (NPC) และ Burkitt's lymphoma (BL) โดยมีผู้ทำการศึกษาพบว่า ในซีรัมผู้ป่วย NPC จะพบแอนติบอดีชนิด Ig G และ Ig A ต่อ EBV associated antigens ในระดับสูง และไม่ค่อยพบในผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นๆและคนปกติ ในประเทศไทยอุบัติการณ์ของโรค NPC ค่อนข้างสูง จุดประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อดูว่าจะใช้ระดับแอนติบอดีชนิด Ig G และ Ig A ในซีรัมช่วยในการวินิจฉัยโรคและติดตามผลการรักษาโรค NPC ในคนไทยได้มากน้อยเพียงใด

ทำการศึกษาระดับแอนติบอดีชนิด Ig G และ Ig A ต่อ EBV associated antigens ในเซลล์ B<sub>95-8</sub> โดยใช้วิธี indirect immunofluorescence ในซีรัมผู้ป่วย NPC 40 ราย, ลิมโฟมา 30 ราย, มะเร็งบริเวณลำคอและไพบหนำ 50 ราย, มะเร็งปอด 40 ราย, มะเร็งตับ 40 ราย, มะเร็งบริเวณต่างๆของร่างกาย 50 ราย และคนปกติ 50 ราย พบว่าในซีรัมผู้ป่วยมะเร็งและคนปกติทุกรายมีแอนติบอดีชนิด Ig G ต่อ EBV associated antigens โดยพบในระดับต่างๆกัน แต่แอนติบอดีชนิด Ig A ต่อ EBV associated antigens พบเฉพาะในผู้ป่วย NPC ร้อยละ 82.5 และผู้ป่วยลิมโฟมาร้อยละ 36.6 และไม่สามารถตรวจพบในผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นๆ รวมทั้งคนปกติ ระดับแอนติบอดีชนิด Ig A ที่พบในผู้ป่วย NPC นั้น ยังแตกต่างกันเมื่อติดตามระยะของโรค โดยพบว่าในผู้ป่วย NPC ระยะที่ I และ II จะพบแอนติบอดีชนิด Ig A ในระดับต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย NPC ระยะที่ III และ IV ซึ่งจะพบแอนติบอดีชนิด Ig A ในระดับสูง และระดับแอนติบอดีชนิด Ig A และ Ig G ในผู้ป่วย NPC ชนิด

poorly differentiated cell carcinoma และ undifferentiated cell carcinoma พบว่าสูงใกล้เคียงกัน และจากการติดตามผลการรักษาผู้ป่วย NPC ชนิด poorly differentiated cell carcinoma 3 ราย เป็นเวลา 1-2 ปี พบว่าระยะแรกผู้ป่วยตอบสนองการรักษาคือ อาการของโรคทุเลาลง ระดับแอนติบอดีชนิด Ig A ลดต่ำลง แต่มีผู้ป่วย 2 รายซึ่งต่อมาพบว่ามีระดับแอนติบอดีชนิด Ig A สูงขึ้น และผู้ป่วยก็มีอาการของโรคขึ้นมาอีก ส่วนระดับแอนติบอดีชนิด Ig G พบว่าไม่เปลี่ยนแปลง

จากการศึกษานี้ แสดงว่าน่าจะใช้การตรวจหาระดับแอนติบอดีชนิด Ig A ต่อ EBV associated antigens ในซีรัมผู้ป่วยเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค NPC และ ลิมโฟมาในคนไทย ทั้งยังอาจมีประโยชน์ในการใช้เป็น screening test ในคนที่ เป็น high-risk groups และนอกจากจะใช้ระดับแอนติบอดีชนิด Ig A ช่วยในการวินิจฉัยโรคแล้ว ยังใช้เป็นตัวบ่งชี้ในการติดตามผลการรักษาและพยากรณ์โรคได้ด้วย

Thesis Title        Immunoglobulin G and Immunoglobulin A Antibodies  
                          to Epstein-Barr Virus in Cancer Patients

By                     Flt.Lt. Sawitree Sethanand

Thesis Advisor     Petcharin Srivatanakul, Ph.D.  
                          Assistant Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.

Department         Microbiology

Academic Year     1982

ABSTRACT

Epstein-Barr Virus (EBV) is associated with nasopharyngeal carcinoma (NPC) and Burkitt's lymphoma. Many investigators reported that high titer of Ig G and Ig A antibodies to EBV-associated antigens (EBV Ags) can be detected in the sera of patients with NPC more than in patients with other cancers and normal controls. The incidence of NPC in Thailand is also high. The purpose of this study is to assess the significance of level of Ig G and Ig A antibodies to EBV Ags for the benefit of diagnosis, prognosis and monitoring treatment of NPC in Thai patients.

The sera of 40 patients with NPC, 30 patients with lymphoma, 50 patients with other head and neck cancer, 40 patients with lung cancer, 40 patients with liver cancer, 50 patients with other sites of cancer and 50 healthy subjects were tested for Ig G and Ig A antibodies to EBV Ags in B<sub>95-8</sub> cells by the indirect immunofluorescence technique. Sera of all groups tested had different level of Ig G antibodies to EBV Ags. For Ig A antibodies to EBV Ags, only 82.5% (33 out of 40 cases) of sera from patients with NPC and 36.6% (11 out of 30 cases) of sera from patients with lymphoma

1

were positive. In the early stages of NPC (stage I and II), Ig A antibodies to EBV could be detected in low titer and the high titer of Ig A antibodies to EBV Ags were often demonstrated in cases with late stage of NPC (stage III and IV). The level of both Ig G and Ig A antibodies to EBV Ags in NPC sera were not significantly different between poorly differentiated cell carcinoma and undifferentiated cell carcinoma. The level of Ig G and Ig A antibodies to EBV Ags in the sera from three cases of NPC with poorly differentiated cell carcinoma were studied at intervals, follow the treatment. The decrease in the level of Ig A antibodies titer to EBV Ags was demonstrated with correlation to the favorable clinical course. The increase in the antibody titer is also correlated with unfavorable clinical course. For Ig G antibodies to EBV Ags, the level has not changed after the treatment.

In conclusion, the result of this study was confirmed the idea that the EBV-specific serum Ig A antibodies will be a useful aid to the diagnosis of NPC and lymphoma in Thailand. It should be used as a screening test for the cancer in people of high risk group. The level of Ig A antibodies to EBV Ags seemed to be of value as a monitor of treatment, clinical course and prognosis.



### กิติกรรมประกาศ

ขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงในความกรุณาของ ดร. เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล หัวหน้างานชีววิทยา ฝ่ายวิจัย และคณาจารย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่ให้ความรู้ คำแนะนำ แก้ไขข้อบกพร่อง และช่วยเหลือดูแลงานวิจัยนี้ตลอดมาจนกระทั่งงานวิจัยนี้สำเร็จ

ขอกราบขอบพระคุณ นายแพทย์ สมชาย สมบูรณ์เจริญ ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่กรุณาอนุญาตให้ดำเนินการวิจัยนี้ และขอกราบขอบพระคุณ นาวาอากาศเอก นายแพทย์ กอบเกียรติ หาญสมบูรณ์ และ แพทย์หญิง สุขจี อนนตพันธ์ กองพยาธิกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช พอ. ที่กรุณาให้ความรู้ คำแนะนำ ในด้าน anatomy และ histopathology ช่วยให้งานวิจัยนี้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สันติ ดุงสุวรรณ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งได้ให้คำแนะนำและติดต่อบริการงาน ตลอดจนการวิจัย และขอขอบคุณ คุณ คณีย์ ทิวาเวช และ คุณ เสาวคนธ์ ธนสมบัติ งานชีววิทยา ฝ่ายวิจัยและคณาจารย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ซึ่งให้ความช่วยเหลืออำนวยความสะดวกในการดำเนินงานวิจัยนี้



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ .....	ช
รายการตารางประกอบ .....	ณ
รายการรูปประกอบ .....	ญ
อธิบายคำย่อ .....	ฎ
บทที่	
1 บทนำ .....	1
2 ความรู้พื้นฐาน .....	3
3 วัสดุอุปกรณ์ และวิธีการ .....	21
4 ผลการทดลอง .....	24
5 วิจารณ์และสรุป .....	37
เอกสารอ้างอิง .....	41
ภาคผนวก .....	57
ประวัติ .....	58



## รายการตารางประกอบ

ตารางที่	หน้า
1 อับติการของมะเร็งนาโสภาพาริงส์ต่อประชากร 100000 คน เมื่อถูกตามเพศและอายุ .....	17
2 แสดงระดับแอนติบอดีชนิด Ig G ต่อ EBV associated antigens ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งและคนปกติ .....	30
3 แสดงระดับแอนติบอดีชนิด Ig A ต่อ EBV associated antigens ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งและคนปกติ .....	30
4 แสดงระดับแอนติบอดีชนิด Ig A ต่อ EBV associated antigens ในผู้ป่วย NPC ในระยะต่างๆของโรค .....	32
5 แสดงระดับแอนติบอดีชนิด Ig G ต่อ EBV associated antigens ในผู้ป่วย NPC ในระยะต่างๆของโรค .....	33
6 แสดงระดับแอนติบอดีชนิด Ig A ต่อ EBV associated antigens ในผู้ป่วย NPC ชนิดต่างๆ .....	34
7 แสดงระดับแอนติบอดีชนิด Ig G ต่อ EBV associated antigens ในผู้ป่วย NPC ชนิดต่างๆ .....	35

## รายการรูปประกอบ

รูปที่	หน้า
1 โครงสร้างของ EBV ใน cell cultured จาก BL .....	5
2 การ express ของ antigens ในเซลล์ ใน productive infection และ non productive infection แบบ <u>in vivo</u>	12
3 Nasopharynx มองจากด้านข้างเอียงไปทางด้านหลัง .....	14
4 ลักษณะทาง histology ของ undifferentiated carcinoma ของ nasopharynx .....	14
5 ลักษณะของ เซลล์ B <sub>95-8</sub> ที่เพาะเลี้ยงในขวดแก้ว .....	28
6 ลักษณะของ เซลล์ B <sub>95-8</sub> fluorescent positive cells ที่เห็นคิดสีบริเวณ cytoplasm .....	28
7 ลักษณะของ เซลล์ B <sub>95-8</sub> fluorescent positive cells ที่เห็นคิดสีทั้ง เซลล์ .....	29
8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของแอนติบอดีชนิด Ig G และแอนติบอดีชนิด Ig A ต่อ EBV associated antigens ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่างๆ	31
9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับแอนติบอดีชนิด Ig A ต่อ EBV associated antigens กับระยะของโรคในผู้ป่วย NPC .....	32
10 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับแอนติบอดีชนิด Ig G ต่อ EBV associated antigens กับระยะของโรคในผู้ป่วย NPC .....	33
11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับแอนติบอดีชนิด Ig A ต่อ EBV associated antigens กับชนิดของ NPC .....	34
12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับแอนติบอดีชนิด Ig G ต่อ EBV associated antigens กับชนิดของ NPC .....	35

รูปที่

หน้า

13 แสดงระดับแอนติบอดีชนิด Ig G (●) และ Ig A (▲) ต่อ  
EBV associated antigens ในผู้ป่วย NPC 3 รายก่อน  
และหลังการรักษา ..... 36

## อธิบายคำย่อ

ACIF	Anticomplement immunofluorescence
BL	Burkitt's lymphoma
BUDR	Bromodeoxyuridine
CF	Complement fixing antigen
DNA	Deoxyribonucleic acid
EA	Early antigen
EBNA	Epstein-Barr viral nuclear antigen
EBV	Epstein-Barr Virus
EMA	Early membrane antigen
g	gram
xG	relative centrifuge force-gravity
IF	Indirect immunofluorescence
IM	Infectious Mononucleosis
IUDR	Iododeoxyuridine
LMA	Late membrane antigen
LYDMA	Lymphocyte defined membrane antigen
MA	Membrane antigen
MDHV	Marek's Disease Herpes Virus
ml	milliliter
mm	millimicron
NPC	Nasopharyngeal carcinoma
U	unit
µg	microgram
VCA	Viral capsid antigen
°C	องศา เซลเซียส
ชม	ชั่วโมง