

บทที่ 2

บทบาทของ cytokine ที่เกี่ยวข้อง

Cytokine เป็น peptide หรือ glycoprotein mediator ที่หลั่งมาจากเซลล์ต่างๆ หลายชนิด และไปมีผลต่อเซลล์อื่น ในภาวะเกี่ยวกับการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกัน การอักเสบ และการซ่อมแซมหลังการอักเสบ ทำให้การทำงานของเซลล์เป็นไปตามปกติ และมีการ feedback กันเอง^(6,9) แต่ถ้า cytokine ที่สร้างขึ้นนี้มีปริมาณมากกว่าปกติ หรือถูกยับยั้งน้อยกว่าปกติก็จะเกิดผลเสียได้ เซลล์หลักที่สามารถสร้างและหลั่ง cytokine ได้ คือ monocyte, macrophage และ T-lymphocyte

Cytokine แบ่งเป็น 3 ชนิด^(6,9) ตามหน้าที่ ได้แก่:

1. Proinflammatory cytokine ได้แก่ cytokine ที่มีผลทำให้เกิดการอักเสบ และการทำลายเนื้อเยื่อ ตัวอย่าง คือ Interleukin-1 (IL-1), IL-6, Tumor necrotic factor- α (TNF- α)
2. Immunoregulatory cytokine หรือ antiinflammatory cytokine มีหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมสมดุลของระบบ immune และ ช่วยต้านฤทธิ์การเกิดการอักเสบจาก proinflammatory cytokine ตัวอย่างกลุ่มนี้คือ IL-2, IL-4, IL-10, Interferon- γ (IFN- γ)
3. Growth factor มีหน้าที่ควบคุมการเจริญ และพัฒนาของเซลล์ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเซลล์กลุ่มที่สร้างเม็ดเลือด และอาจมีหน้าที่เหมือนกลุ่มที่ 1 ด้วยก็ได้ ตัวอย่าง ได้แก่ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), Monocyte-colony stimulating factor (M-CSF), GM-CSF

จากการศึกษาในระยะหลังพบว่า cytokine 1 ชนิด อาจมีผลต่างกันต่อเซลล์เป้าหมาย หรือ เนื้อเยื่อต่างชนิดกัน cytokine อาจมีผลยับยั้ง หรือ กระตุ้นกันเอง และพบว่ามี natural inhibitor ซึ่งจะเลือกยับยั้งผลของ cytokine บางตัวได้ ดังนั้น ลักษณะทางคลินิกที่เกิดขึ้น จึงเป็นผลรวมของ ผลที่เกิดจาก cytokine และ inhibitor ต่างๆ ที่มีต่อเนื้อเยื่อนั้นๆ^(8,9,11)

ในโรคทางข้อและรูมาตัสซึม cytokine ได้มีบทบาทอย่างมากต่อพยาธิกำเนิดของโรคข้ออักเสบหลายชนิด และเป็นตัวแสดงถึง ความรุนแรงของการอักเสบของข้อ รวมถึงอาการแสดงทาง systemic ด้วย⁽²²⁾ โรคที่มีการศึกษามากที่สุด คือ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁽¹⁰⁻¹⁹⁾ ซึ่งพบว่ามีระดับ proinflammatory cytokine สูง ในน้ำไขข้อ เนื้อเยื่อ synovium และในเลือด ถ้าโรคกำเริบ โดยจะมีลักษณะของข้ออักเสบ และอาการอ่อนเพลีย มีไข้ต่ำๆ ซีด เมื่อโรคสงบระดับก็จะลดลง^(10,11,17,18,19) และยังพบว่าระดับ antiinflammatory cytokine ก็สูงขึ้นด้วยเมื่อโรคกำเริบ^(12,13,15,16) ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายเหตุผลได้ชัดเจน ส่วนข้ออักเสบจากสาเหตุอื่นมีการศึกษาน้อยมาก เมื่อเทียบกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เช่น โรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อ^(10,19,21) โรคข้ออักเสบจากผลึก⁽¹⁹⁾ แต่เมื่อดูจากพยาธิกำเนิด จะเห็นว่า ขบวนการเกิดการอักเสบของข้อในโรคกลุ่มนี้ แตกต่างจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ตรงที่มีสาเหตุชัดเจน และการอักเสบเป็นไปอย่างรวดเร็ว และรุนแรงกว่า ซึ่งน่าจะบ่งบอกได้ว่าระดับ proinflammatory

cytokine ในโรคกลุ่มนี้ ควรจะมีระดับสูงกว่าในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และ cytokine ที่มีผลยับยั้งการอักเสบ ก็ไม่ควรพบในโรคกลุ่มนี้

บทบาทของ cytokine ต่อพยาธิกำเนิดของข้ออักเสบ

โรคข้ออักเสบไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดก็ตาม จะมีลักษณะเฉพาะที่คล้ายคลึงกัน คือ มีการอักเสบ การทำลาย extracellular matrix กับเซลล์ parenchyma ร่วมกับการซ่อมแซมที่ได้เนื้อเยื่อที่ไม่สมบูรณ์ ทำงานไม่ได้เต็มที่ ซึ่ง cytokine มีบทบาทต่อการเกิดภาวะเหล่านี้ และในโรคข้ออักเสบบางโรค ภาวะเหล่านี้อาจดำเนินไปจนเกิดการอักเสบเรื้อรัง และมี การทำลายส่วนประกอบของข้อมากขึ้น เนื่องจากความผิดปกติของเซลล์ในการตอบสนองต่อ cytokine ⁽²²⁾

ในจำนวน proinflammatory cytokine ที่ทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อของข้อนี้ IL-1 และ TNF- α มีความสำคัญมากที่สุด โดยสามารถกระตุ้น expression ของ protease enzyme และยับยั้งการสร้าง extracellular matrix IL-1 ยังสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ chondrocyte ⁽²³⁾ และกระตุ้นให้ chondrocyte สร้าง nitric oxide ซึ่งมีผลยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ chondrocyte ต่อไปอีก กระตุ้นการสร้าง PG E2 ยับยั้งการสังเคราะห์ proteoglycan และกระตุ้นให้ chondrocyte เกิดภาวะ apoptosis ⁽²⁴⁾ IL-1 ยังกระตุ้นให้ chondrocyte สร้าง proinflammatory cytokine เพิ่มมากขึ้น อันได้แก่ chemotactic factor ของ monocyte, neutrophil และ lymphocyte ซึ่งจะทำให้มีการสะสม และกระตุ้นเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อและเยื่อ synovium อย่างต่อเนื่อง มีผลทำให้มีการสร้าง proinflammatory cytokine และ protease เพิ่มขึ้นอีก การทำลายข้อยิ่งมากขึ้น และการซ่อมแซมก็ไม่สามารถเกิดขึ้นได้อย่างสมบูรณ์ เป็นผลจาก proinflammatory cytokine เหล่านี้

proinflammatory cytokine ที่เกิดเฉพาะที่ อาจเข้าสู่กระแสเลือดได้ ทำให้เกิดอาการทาง systemic อันเป็นการตอบสนอง ต่อการอักเสบในร่างกาย ดังแสดงในตารางข้างล่างนี้

ตารางที่ 1 cytokine และอาการแสดงทาง systemic ของโรคข้ออักเสบ ⁽²²⁾	
ไข้	IL-1, TNF, IL-6
leukocytosis	CSF, IL-6
thrombocytosis	IL-6
anemia	IL-1, TNF
การสร้าง acute phase protein ที่ดับ	IL-6, IL-1, TNF, IFN- γ
การใช้พลังงานมากขึ้น	IL-1, TNF, IL-6
cachexia	IL-1, TNF, IL-6

ส่วนบทบาทของ antiinflammatory cytokine, growth factor และตัวยับยั้ง (inhibitor) ของ proinflammatory cytokine นั้น ไม่มีการกล่าวถึงอย่างละเอียดในโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย แต่มีการศึกษาอย่างมากในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งข้อมูลในโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย เป็นดังนี้

IL-4 สร้างจากเซลล์ T-helper type 2 มีหน้าที่กระตุ้นการเจริญและการแบ่งตัวของ T- และ B-lymphocyte ยับยั้งการหลั่ง cytokine จาก monocyte ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ synovocyte ที่ถูกกระตุ้นโดย growth factor ลดการทำลายกระดูกอ่อนซึ่งเป็นผลจาก proinflammatory cytokine^(8,12,22) มีการศึกษาที่แสดงว่า IL-4 สามารถลดการทำลายข้อที่อักเสบจากการทดลองฉีดผนังเซลล์ของ Streptococcus เข้าไปในข้อ⁽²²⁾

IL-10 สร้างจาก monocyte, Th2 cell และ B-lymphocyte มีผลยับยั้งการทำงานของ monocyte และ T-cell สามารถตรวจพบได้ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม^(15,22) IL-10 ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ยับยั้งการสร้าง TNF- α , IL-1 รวมถึง IL-2 และ IFN- γ ได้ แต่ไม่มีผลต่อ IL-6 กับ IL-8^(12,15,22)

Transforming growth factor- β (TGF- β) มีหน้าที่ควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ควบคุมการสร้างเม็ดเลือดชนิดต่างๆ รวมทั้ง lymphocyte ด้วย ควบคุมการ differentiation ของเซลล์ effector ที่เจริญเต็มที่ และยังมีผลกระตุ้นการอักเสบ โดยเป็น monocyte chemotactic factor TGF- β สามารถยับยั้งการสร้าง collagenase และ stromelysin ซึ่งถูกกระตุ้นจาก IL-1 และยัง downregulate IL-1 receptor บน chondrocyte อีกด้วย^(8,22) TGF- β พบในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบหลายชนิด แต่ไม่พบในโรคข้อเสื่อม โดย TGF- β มีผลในการกระตุ้นการแบ่งตัวของ synovial fibroblast การเกิด osteophyte และการสร้าง proteoglycan และ matrix ของกระดูกอ่อน อันเป็นผลจากการซ่อมแซมหลังการอักเสบของข้อ⁽²²⁾

ตัวยับยั้ง IL-1 อาจเป็น IL-1 receptor antagonist หรือ monoclonal Ab ต่อ IL-1 ก็ได้ สามารถยับยั้งการอักเสบของข้อที่เกิดจากการฉีด IL-1 เข้าไปในข้อ แต่ไม่มีผลต่อการอักเสบของข้อที่เกิดจาก antigen⁽²²⁾

Ab ต่อ TNF หรือ TNF receptor ช่วยลดการอักเสบของข้อที่เกิดจากการฉีด collagen เข้าในข้อได้ ส่วนในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีหลักฐานที่แสดงว่า การฉีด moAb ต่อ TNF- α ช่วยลดอาการกำเริบของข้ออักเสบได้⁽²²⁾

การศึกษาผลลดการอักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ของ Anti IL-6 moAb โดยการฉีดเข้าหลอดเลือด ช่วยให้อาการทางคลินิกดีขึ้นชั่วคราวเท่านั้น⁽²²⁾

กลไกของการเกิดข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียและผลของ proinflammatory cytokine ต่อข้อที่อักเสบ

กลไกการเกิดข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย เกิดจาก เมื่อเชื้อถูกเม็ดเลือดขาวเก็บกินแล้วจะถูกย่อยได้ส่วนประกอบของเชื้อ ซึ่งเป็น peptide ต่อมาจะถูก antigen presenting cell เสนอให้ T-lymphocyte รับรู้ผ่านทาง major histocompatible complex (MHC) class II ทำให้ T- lymphocyte ถูกกระตุ้นให้สร้าง IFN- γ และ cytokine อื่นๆ ไปมีผลต่อ macrophage, monocyte, endothelial cell, B-lymphocyte และ activated T-lymphocyte เอง ให้สร้าง proinflammatory cytokine อันได้แก่ IL-1, TNF- α และ IL -6^(4,5)

ผลของ IL-1 ต่อ ข้อที่อักเสบ^(8,9,11,22) คือ :

- เป็น neutrophil, lymphocyte และ monocyte chemotactic factors และยังกระตุ้นให้ monocyte กับ neutrophil ทำงานมากขึ้น ร่วมกับ หลัง cytokine เพิ่มขึ้นอีก
- ทำให้เม็ดเลือดขาว มี adherence กับ endothelial cell

- กระตุ้น fibroblast proliferation และกระตุ้นการสร้าง metalloproteinase กับ collagen type II,III จาก fibroblast
- กระตุ้น fibroblast, chondrocyte ให้สร้าง Prostaglandin E2 (PG E2), cyclooxygenase II (COX II), collagenase, metalloproteinase
- ยับยั้งการสร้าง collagen, proteoglycan และ metalloproteinase inhibitor และยับยั้งการแบ่งตัวของ chondrocyte
- กระตุ้นการทำงานของ T- และ B- lymphocyte
- กระตุ้นการทำงานของ osteoclast ร่วมกับผลจาก IL-6, TNF, M-CSF

จะเห็นว่าผลของ IL-1 ต่อ synovial fibroblast และ chondrocyte มีทั้ง agonist และ antagonist เกิดขึ้นพร้อมๆกัน IL-1 ทำให้มีการทำลายเนื้อเยื่อรวมทั้งกระดูกอ่อน และกระตุ้นการซ่อมแซม โดยมี fibrosis ทำให้ ข้อที่อักเสบเกิดมีแผลเป็น และอาจมีผลเกิดการเสื่อมของข้อได้ในภายหลัง

TNF- α ถูกสร้างจาก monocyte, macrophage เป็นหลัก และมักถูกสร้าง กับหลั่งออกมาพร้อมกับ IL-1 แต่จะถูกควบคุมโดยคนละกลไกอย่างเป็นอิสระต่อกัน และจับกับ receptor คนละตัว อย่างไรก็ตาม ผลของ IL-1 และ TNF- α จะคล้ายคลึงกัน ผลของ TNF- α ต่อข้อที่อักเสบ^(8,9,11,22) คือ

- กระตุ้น การทำงานของ macrophage และ neutrophil
- กระตุ้นการแบ่งตัวของ T- และ B- lymphocyte
- กระตุ้นการสร้าง proinflammatory cytokine จากเซลล์ชนิดต่างๆ
- กระตุ้นการหลั่ง nitric oxide
- กระตุ้น การเพิ่มจำนวนของ synovial fibroblast และการสร้าง PG E2 กับ collagenase จาก fibroblast และ chondrocyte
- กระตุ้น resorption ของกระดูก และ กระดูกอ่อน

แม้ผลของ TNF- α ต่อข้อจะรุนแรงน้อยกว่า IL-1 แต่ TNF- α ก็ช่วยเพิ่ม ฤทธิ์การทำลายเนื้อเยื่อที่เกิดจาก IL-1 ทั้ง IL-1 และ TNF- α ทำหน้าที่เป็น autocrine ต่อ macrophage เพื่อกระตุ้นการสร้างตัวเอง^(8,9,11)

IL-6 เป็น cytokine ที่สร้างจาก monocyte, T-lymphocyte, fibroblast ถูกกระตุ้นให้สร้างโดย IL-1, TNF- α หน้าที่ก็คล้ายคลึงกัน แม้ว่า IL-6 ไม่สามารถกระตุ้นการสร้าง PG E2 และ collagenase จาก chondrocyte, synovial fibroblast ได้ แต่ IL-6 ทำให้การสร้าง tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) เพิ่มขึ้น⁽²²⁾ และ IL-6 ยังอาจยับยั้งการกระตุ้นการสร้าง PG E2 โดย IL-1 ด้วย IL-6 ทำให้มี differentiation ของ monocyte และ osteoclast ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิด osteoporosis ได้ ผลทาง systemic พบว่า IL-6 เป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญให้ตับสร้าง acute phase protein และให้ B- lymphocyte สร้าง immunoglobulin ในน้ำไขข้อจากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ จะมีระดับ IL-6 สูงกว่า IL-1, TNF- α ^(8,9,11)

IFN- γ อาจมีผลต่อข้อโดยกระตุ้น macrophage, fibroblast ในเนื้อเยื่อ synovium และ lymphocyte ทำให้การอักเสบมากขึ้น^(8,9,11)

GM- CSF ถูกสร้างจาก macrophage, fibroblast, endothelial cell, activated lymphocyte โดยการ กระตุ้นจาก IL-1, TNF- α , IL-6 ตัว GM-CSF เองก็กระตุ้นการสร้าง IL-1 และการทำงานของ neutrophil และ monocyte^(8,9)

มีการศึกษาเปรียบเทียบระดับ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ กับโรคข้ออื่นๆ ได้แก่ โรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อ และ โรคข้อเสื่อม⁽¹⁰⁾ พบว่า ระดับ IL-1, IL-6, TNF- α , GM-CSF สูงมากในโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อ ซึ่งสัมพันธ์กับ จำนวนเม็ดเลือดขาว และระดับ lysosomal enzyme ในน้ำไขข้อ ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่กำเริบ มีระดับ cytokine และ enzyme สูงกว่าโรคที่สงบ ส่วนในโรคข้อ-เสื่อม ระดับ cytokine และ enzyme ต่ำมาก แสดงว่า ความรุนแรงของการอักเสบของข้อ มีความสัมพันธ์กับ จำนวนเม็ดเลือดขาว และระดับ cytokine กับ enzyme แต่การศึกษานี้เป็นแบบ cross-sectional ไม่ได้ติดตามต่อไปว่า ระดับ cytokine หรือ enzyme ลดลงหรือไม่ อย่างไร เมื่อได้รับการรักษาแล้ว

อีกการศึกษาหนึ่ง พบว่า ระดับ IL-6 ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบชนิดต่างๆ มีความสัมพันธ์กับ จำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อ และตรวจพบ IL-6 ระดับต่ำมากในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม⁽¹⁹⁾

ส่วนการศึกษาในเด็ก⁽²¹⁾ เปรียบเทียบระดับ TNF- α กับ IL-1 β ในน้ำไขข้อผู้ป่วยข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย กับ ข้ออักเสบจากสาเหตุอื่น ก็เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional เช่นเดียวกัน สามารถใช้วินิจฉัยแยกโรคได้ และมีความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อ กับ ระดับ TNF- α และ IL-1 β แต่ไม่มีการเปรียบเทียบเชื้อแต่ละชนิด โดยที่การตอบสนองต่อการรักษาจะแตกต่างกันในแต่ละเชื้อ ใน host แต่ละคน ซึ่ง cytokine มีบทบาทสำคัญต่อลักษณะทางคลินิกของการอักเสบของข้อ

จะเห็นว่า proinflammatory cytokine หลัก ที่ทำให้เกิดการอักเสบ และการทำลายข้อ ได้แก่ IL-1, IL-6 และ TNF- α ไม่ว่าจะ เป็นข้ออักเสบจากการอักเสบจากการติดเชื้อหรือสาเหตุอื่น การอักเสบของข้อจากการติดเชื้อ ที่มีอาการรุนแรง ควร มีระดับ cytokine เหล่านี้สูงในน้ำไขข้อ เมื่อให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะและ การระบายน้ำที่เหมาะสม การอักเสบจะลดลง จำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อก็ลดลง ซึ่งเป็นผลจาก proinflammatory cytokine ที่ลดลงด้วย แต่ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยข้อยังมีการอักเสบมาก ปริมาณเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อไม่ลดลงถึงร้อยละ 50 ภายใน 1 สัปดาห์ จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดระบายน้ำไขข้อที่อักเสบ อาจได้รับการตัดสินใจที่ช้าเกินไป เกิดการทำลายข้อไปมากแล้ว การตรวจพบระดับ proinflammatory cytokine ที่สูงตลอด แสดงว่า โรคข้ออักเสบไม่ตอบสนองต่อการรักษา สามารถนำมาใช้ประกอบการตัดสินใจให้ผ่าตัดเร็วขึ้น เพื่อให้ข้อที่อักเสบคงสภาพและทำหน้าที่ได้ใกล้เคียงปกติมากที่สุด

ตารางที่ 2 รายละเอียดของ Proinflammatory cytokines.

Cytokine	ตัวอักษรย่อ	เซลล์ที่สร้าง	หน้าที่	รายการอ้างอิง
Interleukin-1 β	IL-1 β	Monocyte, macrophage, neutrophil, glial cell, endothelial cell, smooth muscle cell, fibroblast, keratinocyte, T-lymphocyte, B-lymphocyte, NK cell	Synergizes with other cytokines to promote B- and T-lymphocyte proliferation; increases IL-2 receptor expression; activates NK cell; induces cytokine gene expression; activates endothelial cell; induces cyclooxygenase and lipoxigenase gene expression; induces acute phase response; acts as an endogenous pyrogen; multiple effects on central nervous and endocrine systems	8,9
Interleukin-6	IL-6	T-lymphocyte, monocyte, macrophage, fibroblast, endothelial cell, mast cell, hepatocyte, neuronal cell, astrocyte	Induces entry of primitive hematopoietic progenitor cells into cell cycle; stimulates maturation of megakaryocytes and production of platelets; promote growth and differentiation of T- and B-lymphocytes; stimulates production of acute-phase proteins by hepatocytes; acts as an endogenous pyrogen	8,9
Tumor necrotic factor- α	TNF- α	Macrophage, monocyte, keratinocyte, T-lymphocyte, B-lymphocyte, NK cell, neutrophil, astrocyte, endothelial cell	Wide variety of effects on diverse cell types due to modulation of gene expression for growth factors, cytokines, transcription factors, cell surface receptors and acute-phase proteins; important role in host defense against infection and tumor growth; key role in lymph node development; endogenous pyrogen; stimulate catabolism	8,9