

## วัตถุประสงค์

- เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
- เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
- เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็นระหว่างสมาชิก

### คณะกรรมการ

พ.ญ. ไพจิตร อัครนบตี พ.ญ. ทศนีย์ กิตอำนวยพงษ์ พ.ญ. อัจฉรา กุลวิสุทธิ์  
น.พ. สูงชัย อังธารารักษ์ น.พ. พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน

### สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย  
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี  
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310  
โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525  
e-mail aluvs@diamond.mahidol.ac.th

พิมพ์ที่ บริษัท ซีดีพรีนท์ จำกัด  
15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240



## สารบัญ

บรรณาธิการแถลง	xv
Rheumatology Workshop for the Non-Rheumatologist ประจำปี 2551	xvi
โรคกล้ามเนื้ออักเสบที่สัมพันธ์กับ myositis specific autoantibodies	171
B Cell & B Cell Depleting Therapy in SLE	183
โรคข้อสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ “โรครูมาติกที่พบบ่อย : การดูแลรักษาและการส่งต่อผู้ป่วย	xvii
กำหนดการประชุมวิชาการประจำปี 2551	xviii
ข่าวจากสมาคมฯ	xix



## บรรณาธิการแถลง

วารสารโรคข้อฉบับนี้เป็นฉบับสุดท้ายสำหรับปี 2550 บทความในฉบับนี้ได้แก่ โรคกล้ามเนื้ออักเสบที่สัมพันธ์กับ myositis specific autoantibodies โดย น.พ. สมยศ ฟองศรีสิน และ B Cell & B Cell Depleting Therapy in SLE โดย น.พ. ธานี ตั้งอรุณสันติ สำหรับวารสารโรคข้อในปี 2551 ทางคณะบรรณาธิการจะพยายามจัดให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และจะเป็นประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจเป็นระยะๆ ต่อไป

สุดท้ายนี้ทางคณะบรรณาธิการวารสารโรคข้อขอกราบอาราธนาสิ่งศักดิ์สิทธิ์ในสากลโลกจงโปรดดลบันดาลให้ประชาชนชาวไทยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรงอยู่เย็นเป็นสุขตลอดไปด้วยเทอญ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครวนบดี

ขอเชิญสมาชิกและผู้สนใจเข้าร่วมประชุม  
Interhospital Rheumatology Conference  
ครั้งที่ 1/2551

- Case I**                   โรงพยาบาลรามธิบดี  
**Case II**                   โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า  
**Case III**                  โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

วันศุกร์ ที่ 21 มีนาคม 2551

เวลา 13.00-15.30 น.

ณ ห้องประชุม อาคารศูนย์การแพทย์สิริกิติ์ ชั้น 5 โรงพยาบาลรามธิบดี

Rheumatology Workshop for the Non-rheumatologists  
ประจำปี 2551

CME 6 Credits

**Postgraduate Teaching Course of  
Musculoskeletal Examination and  
Conventional Radiographic  
Interpretation**

โดยสมาคมรูมาติสซิมแห่งประเทศไทย  
วันอาทิตย์ ที่ 16 มีนาคม 2551  
ณ ห้องประชุม ชั้น 12 อาคารเฉลิมพระเกียรติ  
โรงพยาบาลราชวิถี

07.00 – 08.00 น.  
Breakfast Symposium



08.00 – 12.00 น.  
Case Demonstration โดยผู้ป่วยจริงและอาจารย์แพทย์

จุดประสงค์เพื่อ  
• แสดงการตรวจร่างกายที่ถูกต้องตามขั้นตอนภายในเวลาที่จำกัดแต่ได้  
ข้อมูลครบถ้วน

12.00- 13.00 น.  
Luncheon Symposium



13.00 – 15.00 น.  
Radiologic Reading โดย Rheumatologists

จุดประสงค์เพื่อ  
• แสดงลำดับการอ่านภาพรังสีข้อและกระดูกที่ถูกต้อง  
• แสดงภาพรังสีข้อและกระดูกของโรครูมาติกต่างๆที่สำคัญและพบได้  
บ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป  
• แสดง radiographic signs ต่างๆที่มีความสำคัญต่อการวินิจฉัยโรครูมาติก  
• แสดงวิธีการประมวลข้อมูลและการแปลผลการอ่านภาพรังสีเพื่อไปสู่การ  
วินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง

# โรคกล้ามเนื้ออักเสบที่สัมพันธ์กับ *Myositis specific autoantibodies*

สมยศ พงศ์ศรีสิน\*

โรคกล้ามเนื้ออักเสบในกลุ่ม idiopathic inflammatory myopathies มีลักษณะสำคัญคือมีกล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงแบบสมมาตร มีเอ็นซัยม์ที่รั่วจากเซลล์กล้ามเนื้อที่สูง ร่วมกับการตรวจไฟฟ้ากล้ามเนื้อเป็นแบบ myopathic changes และการตรวจดูพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อพบการอักเสบ การจัดแบ่งประเภทของโรคในกลุ่มนี้สามารถแบ่งได้ดังตารางที่ 1 โดยมีโรค polymyositis (PM) โรค dermatomyositis (DM) และโรค inclusion body myositis เป็นต้นแบบ<sup>1</sup>

ตารางที่ 1. Classification of inflammatory diseases of muscle<sup>1</sup>

---

## **Idiopathic inflammatory myopathies**

Polymyositis

Dermatomyositis

Juvenile (childhood) dermatomyositis

Myositis associated with collagen vascular disease

Myositis associated with malignancy

Inclusion body myositis

## **Other forms of inflammatory myopathy**

Localized or focal myositis

Giant cell myositis

Myositis associated with eosinophilia

Myositis ossificans

---

ได้มีการค้นพบกลุ่มของอโตแอนติบอดีที่เกี่ยวข้องกับโรคกล้ามเนื้ออักเสบที่เรียกว่า Myositis specific autoantibodies (MSAs) มากกว่า 15 ปี ทำให้ทราบว่า MSAs แต่ละชนิดจะเกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการทางคลินิกที่จำเพาะ ลักษณะอาการเริ่มแรก การตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน และการค้นพบอโตแอนติบอดีเหล่านี้ช่วยให้เข้าใจพยาธิกำเนิดของโรคกล้ามเนื้ออักเสบดีขึ้น<sup>2-4</sup>

---

\*พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
โรงพยาบาลรามารินทร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## ลักษณะทางคลินิกของ Idiopathic Inflammatory myopathies (IIMs)<sup>5,6</sup>

ผู้ป่วยส่วนมากจะเริ่มด้วยอาการกล้ามเนื้อต้นแขนและขาอ่อนแรงทั้ง 2 ข้างแบบค่อยเป็นค่อยไปโดยไม่ค่อยมีอาการปวดเป็นเวลานานพอควรประมาณ 3-6 เดือนก่อนมาพบแพทย์ อาการที่ผิวหนังเป็นลักษณะของโรค DM ที่ผู้ป่วยอาจมีอาการทางผิวหนังมาก่อน เกิดขึ้นพร้อมกันหรือเกิดตามหลังอาการทางกล้ามเนื้อก็ได้ ผู้ป่วยบางรายโดยเฉพาะในเด็กและคนหนุ่มสาวที่เป็น DM อาจจะมีอาการเจ็บปวล์ มีอาการปวดกล้ามเนื้อและกล้ามเนื้ออ่อนแรงในระยะเวลาเป็นสัปดาห์ ผู้ป่วยบางรายมีแค่อาการปวดกล้ามเนื้อต้นแขนต้นขาอย่างเดียว เมื่อโรค DM และ PM เกิดขึ้นคาบเกี่ยวกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นๆ ลักษณะอาการจะเป็นส่วนผสมของโรคทั้งสอง เช่นเมื่อเกิดร่วมกับโรคหนังแข็งก็จะมีอาการ Raynaud, puffy fingers, sclerodactyly เป็นต้น Inclusion body myositis (IBM) พบบ่อยในคนอายุมากกว่า 50 ปี และพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงในอัตราส่วน 2:1 อาการเริ่มต้นไม่ชัดเจนและกำเริบซ้ำๆ มักจะมีอาการนาน 5-6 ปีก่อนได้รับการวินิจฉัย อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้ออาจไม่สมมาตร เป็นได้ทั้งส่วนต้นและส่วนปลาย มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ส่วนลักษณะทางคลินิกของ MSA associated Syndrome จะกล่าวแยกออกไป

## เกณฑ์การวินิจฉัย

เกณฑ์การวินิจฉัยที่ใช้มาเกือบ 30 ปีคือเกณฑ์ของ Bohan และ Peter<sup>7,8</sup> (ตารางที่ 2) ปัจจุบันมีการเสนอให้นำผลการตรวจ Myositis specific autoantibodies และ MRI มาสนับสนุนเกณฑ์การวินิจฉัยของ Bohan and Peter<sup>9</sup> ดังตารางที่ 3

### ตารางที่ 2. Bohan and Peter criteria for diagnosis of polymyositis and dermatomyositis

---

#### Individual criteria

1. Symmetric proximal muscle weakness
2. Muscle biopsy evidence of myositis
3. Increase in serum skeletal muscle enzymes
4. Characteristic electromyographic pattern
5. Typical rash of dermatomyositis

#### Diagnostic criteria

##### Polymyositis :

Definite :	all of 1-4
Probable :	any 3 of 1-4
Possible :	any 2 of 1-4

##### Dermatomyositis :

Definite :	5 plus any 3 of 1-4
Probable :	5 plus any 2 of 1-4
Possible :	5 plus any 1 of 1-4

---

### ตารางที่ 3. Proposed revised criteria for the diagnosis of idiopathic inflammatory myositis

1. Symmetric proximal muscle weakness
2. Increase in the serum concentrations of enzymes including not only CK concentration, but also aldolase, AST, ALT and lactate dehydrogenase concentrations
3. Abnormal electromyogram with myopathic motor unit potentials, fibrillations, positive sharp waves and increased insertional irritability
4. Muscle biopsy features of inflammatory infiltration and either degeneration/regeneration or perifascicular atrophy
5. Any of one of the myositis-specific autoantibodies (an antisynthetase, anti-Mi-2, or anti-SRP)
6. Typical skin rash of DM that includes Gottron's sign, Gottron's papules, or heliotrope rash

#### Diagnoses

Possible IIM = any two criteria

Probable IIM = any three criteria

Definite IIM = any four criteria

Patients with IIM who satisfy criterion 6 may be subclassified as having DM. Those who satisfy the proposed criteria for inclusion body myositis may be subclassified as having inclusion body myositis.

Results of magnetic resonance imaging that are consistent with muscle inflammation may be substituted for either criterion 1 or criterion 2.

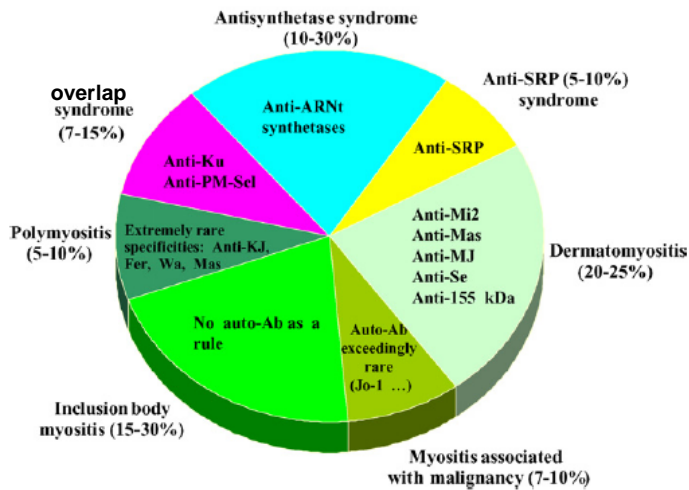
The application of these criteria assumes that known infectious, toxic, metabolic, dystrophic or endocrine myopathies have been excluded by appropriate evaluations.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CK, creatine kinase; DM, dermatomyositis; IIM, idiopathic inflammatory myopathy; PM, polymyositis

#### Myositis-specific (MSAs) and myositis-associated (MAAs) autoantibodies

MSAs เป็นอโต้แอนติบอดีต่อแอนติเจนในซัยโตพลาสซึม พบได้ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบ เป้าหมายของMSAsคือแอนติเจนที่อยู่ภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์โปรตีน โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระบวนการ translation ออโต้แอนติบอดีที่เกี่ยวข้องหรือคาบเกี่ยวกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นๆ ก็อาจพบได้ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบและจัดเป็น myositis-associated autoantibodies (MAAs) แม้ผู้ป่วยบางรายจะมีอโต้แอนติบอดีมากกว่าหนึ่งชนิดในซีรัมแต่ไม่ค่อยพบว่า มี MSAs 2-3 อย่างในผู้ป่วยคนเดียวกัน โอกาสพบแอนติบอดีเหล่านี้จะลดลงในผู้ป่วย IBM และ myositis ที่เชื่อมโยงกับโรคมะเร็ง แอนติเจนของ MSAs ส่วนมากจะอยู่ในซัยโตพลาสซึมเพราะฉะนั้นการตรวจ ANA เป็นลบไม่ได้แปลว่าจะไม่มี MSAs แผนภูมิที่ 1 แสดงให้เห็นการแบ่งโรคกล้ามเนื้ออักเสบ (IIMs) ตามลักษณะของอโต้แอนติบอดี<sup>10</sup>

แผนภูมิที่ 1. The main patterns of myositis defined based on autoantibody test results



\* Some patients with polymyositis or dermatomyositis have no detectable autoantibodies, even when sophisticated techniques are used.

\*\* Myositis-associated autoantibodies (anti-Ro 52 kDa, anti-La, anti-U1-RNP...) may be found in addition to one myositis-specific autoantibody.

ดังที่กล่าวแล้วว่าอโต้แอนติบอดีที่พบส่วนใหญ่มุ่งจัดการกับโปรตีนหรือ ribonucleoprotein complexes ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ protein synthesis, translocation, หรือ elongation ส่วนอโต้แอนติบอดีต่อ DNA-repair factors จะพบได้น้อยกว่า สามารถแบ่งกลุ่มอโต้แอนติบอดีนี้เป็น 2 กลุ่ม<sup>10</sup> คือ

**1. Myositis-specific autoantibodies (MSAs) :** ปัจจุบันมีการค้นพบอโต้แอนติบอดีเหล่านี้ประมาณ 12 ชนิด ส่วนใหญ่มีเป้าหมายอยู่ที่ cytoplasmic antigens. ได้แก่ Anti-Jo-1 (PL-1), Anti-PL-7, Anti-PL-12, Anti-EJ, Anti-JS, Anti-KS, Anti-OJ, Anti-SRP, Anti-Mi-2 เป็นต้น

**2. Myositis-associated antibodies (MAAs) :** MAAsส่วนใหญ่มุ่งเป้าไปที่แอนติเจนที่อยู่บน nucleoplasm หรือ nucleolus โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมี MSAs 1 ชนิด แต่บางรายอาจมี MAAs ร่วมด้วยหนึ่งหรือมากกว่า (เช่น anti-Ro 52 kDa และ anti-U1-RNP)

## ลักษณะของ Myositis-specific autoantibodies associated Syndrome

### 1. Antisynthetase syndrome

เป็นกลุ่มอาการที่พบได้บ่อยที่สุด แอนติบอดีมุ่งเป้าไปที่ aminoacyl-tRNA-synthetase ซึ่งเป็นกลุ่มเอ็นไซม์มากกว่า 20 ชนิดที่พบทั้งใน prokaryotes และ eukaryotes<sup>11,12</sup> เอ็นไซม์เหล่านี้อยู่ใน cytoplasm และเกี่ยวพันกับกระบวนการ peptide aminoacylation ใน cytoplasm ของเซลล์หลายชนิด ประมาณร้อยละ 60-80 ของผู้ป่วย antisynthetase syndrome มีแอนติบอดีต่อ histidyl-

tRNA-synthetase หรือ Jo-1 หรือ PL1 ชื่อ Jo-1 มีที่มาจากชื่อของผู้ป่วย PM ชายรายแรกที่พบว่า เป็นกลุ่มอาการนี้ แอนติบอดีที่เหลือร้อยละ 20-40 เป็นแอนติบอดีต่อ PL-7 (ร้อยละ 10-15); PL-12 (ร้อยละ 5-10); EJ, OJ, KS (ร้อยละ 5-15)

การพบ antisynthetase antibodies ช่วยตัดการวินิจฉัยโรค paraneoplastic syndrome ออกไปได้ และในผู้ป่วย myositis associated with connective tissue disease ตรวจพบ Antisynthetase antibodies ได้ร้อยละ 5 น่าสนใจว่าใน SLE หรือ RA สามารถพบ anti-tryptophanyl- and antiseryl-tRNA-synthetase antibodies ได้โดยที่ไม่มี muscle involvement ในทางตรงกันข้ามไม่เคยมีรายงานว่าพบ autoantibodies เหล่านี้ในผู้ป่วย genetically determined myopathies<sup>13</sup>

ในทางคลินิกผู้ป่วยมักจะมี interstitial lung disease (ILD) มีอาการไข้ ปวดข้อ ปวดกระดูกเรย์โนด์ และมีผิวหนังของบริเวณด้านข้างฝ่ามือและนิ้วที่หยาบหนาแตกที่เรียกว่า "mechanic's hand" ร่วมกับการอักเสบของกล้ามเนื้อ โดยพบมี ILD บ่อยที่สุดมากกว่าร้อยละ 70<sup>14</sup> พบอาการ severe constitution ได้บ่อยเช่น ไข้ (ร้อยละ 80) อ่อนเพลีย น้ำหนักลด ผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้ออักเสบที่เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยของ Bohan และ Peter แตกกล้ามเนื้ออักเสบอาจเกิดขึ้นภายหลัง และมักไม่ค่อยรุนแรงหรือไม่มีอาการโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี anti-PL12 หรือ anti-OJ แอนติบอดี ในการศึกษาระยะยาวของผู้ป่วย antisynthetase syndrome จำนวน 12 รายเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่า มี 2 รายที่ไม่มีกล้ามเนื้ออักเสบเลยจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทางไฟฟ้า และในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่มี ILD และ anti-PL12 แอนติบอดี พบว่ามีกล้ามเนื้ออักเสบเพียงร้อยละ 13 พบผลการศึกษาที่คล้ายกันในผู้ป่วยที่มี anti-Jo-1 แอนติบอดีในหนึ่งการศึกษา<sup>15</sup>

การพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับว่ามี ILD ร่วมด้วยหรือไม่ การพบ antisynthetase แอนติบอดีเพียงอย่างเดียวไม่ได้เพิ่มอัตราการเสียชีวิต จากการศึกษาของ Love และคณะ<sup>2</sup> ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มที่มี anti-Jo-1 มี ILD ร้อยละ 89 โดยกลุ่มที่ไม่มี anti-Jo-1 พบ ILD เพียงร้อยละ 9 ติดตามผู้ป่วยไป 7 ปีพบว่ากลุ่มที่มี ILD มีอัตราการตายร้อยละ 21 ระดับของ anti-Jo1 แอนติบอดีไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค แต่อาจเกี่ยวพันกับช่วงเวลาที่เป็นโรค โดยพบว่าเมื่อโรคสงบบางรายจะตรวจไม่พบ anti-Jo1 แอนติบอดี

## 2. Myositis with anti-SRP antibodies<sup>16-18</sup>

ผู้ป่วยที่มี anti-SRP (signal recognition particle) antibodies มักจะมีโรคหัวใจที่รุนแรง แอนติบอดีมุ่งเป้าไปที่ cytoplasmic ribonucleoprotein ซึ่งประกอบไปด้วย peptides 6 ตัวที่มีหน้าที่นำ polypeptide chains เข้าสู่ endoplasmic reticulum

Anti-SRPแอนติบอดี พบได้ไม่บ่อยเพียงร้อยละ 5 ของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบ (predominantly polymyositis.) ผู้ป่วยมักมีกล้ามเนื้อส่วนต้นอักเสบถึงขนาด rhabdomyolysis และไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids ลักษณะทางพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อมีความแตกต่างจาก polymyositis กลุ่มอื่นคือมี multiple foci of ischemiac แต่ไม่พบ inflammatory cells infiltrate อาจมี ILD ได้แต่จะไม่มีอาการแสดงทางข้อและผิวหนังซึ่งแตกต่างจาก Antisynthetase syndrome อาจเกิด myocarditis ที่เริ่มต้นอาการแสดงตามช่วงฤดูกาล ทำให้อัตราการตายใน 5 ปี



ในการศึกษายุคแรกสูงถึงร้อยละ 75 การศึกษาในภายหลังพบว่ากล้ามเนื้ออักเสบไม่ได้รุนแรงมาก ๆ อย่างที่เคยคิด โดยอัตราการตายใน 5 ปีเท่ากับร้อยละ 14 Anti-SRP แอนติบอดีที่มุ่งเป้าที่ 7 SL RNA เพียงอย่างเดียวอาจบ่งบอกว่าโรคมีความรุนแรงน้อยกว่าโดยเฉพาะในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น

### 3. Myositis with anti-Mi-2<sup>19,20</sup>

Anti-Mi-2 แอนติบอดีที่มุ่งเป้าไปที่ nuclear macromolecular complex ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับขบวนการ transcription, anti-Mi-2 แอนติบอดีพบได้ร้อยละ 5-15 ของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบ ประโยชน์หลักคือมีความจำเพาะมากกับโรค dermatomyositis ดังนั้นร้อยละ 97 ของคนที่มี anti-Mi-2 แอนติบอดีเป็นบวก จะป่วยเป็น childhood- หรือ adult-onset dermatomyositis อาจพบ Interstitial lung disease ได้โดยที่พยากรณ์โรคจะดีกว่า antisynthetase syndrome

### 4. Myositis with other autoantibodies to cytoplasmic antigens (KJ, Fer, and Wa) and to Mas<sup>21-23</sup>

Anti-KJ, Fer, และ Wa แอนติบอดีที่มุ่งเป้าไปที่ cytoplasmic antigens, KJ peptide เป็น translocation factor ขณะที่ Fer peptide (eEF1) เกี่ยวข้องกับ elongation แอนติบอดีเหล่านี้พบได้น้อยมากและตรวจได้เฉพาะห้องปฏิบัติการบางสถาบันเท่านั้น ลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์ยังไม่ชัดเจนแต่คล้ายกับ antisynthetase syndrome

### 5. Myositis associated with anti-PM-Scl antibodies (PM-1)<sup>24-26</sup>

Anti-PM-Scl แอนติบอดีที่มุ่งเป้าไปที่ nucleolar macromolecular complex ซึ่งประกอบด้วย peptides 11-16 ตัวที่มีขนาด 110–20 kDa ในจำนวนนี้มี 2 ตัวที่มีความสำคัญคือ 100 และ 75 kDa โดยเฉพาะ 100-kDa peptide ซึ่งเป็นเป้าหมายสำคัญของ Anti-PM-Scl แอนติบอดี บางส่วนของเอ็นไซม์ใน complex นี้มีความคล้ายคลึงกับ exoribonucleases เอ็นไซม์ของแบคทีเรีย พบ Anti-PM-Scl แอนติบอดีในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบได้ร้อยละ 5-25 โดยในกลุ่มผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบที่มี Anti-PM-Scl แอนติบอดีจำนวนร้อยละ 43-88 จะมีลักษณะทางคลินิกแบบคาบเกี่ยวระหว่าง Polymyositis หรือ dermatomyositis กับ scleroderma

### 6. Myositis associated with anti-Ku<sup>27-29</sup>

Ku แอนติเจนเป็น heterodimer ซึ่งประกอบด้วย 70-kDa และ 80-kDa peptide ที่จับกับ 350-kDa ADN-dependent protein kinase หน้าที่ของมันยังไม่ชัดเจนแต่เกี่ยวข้องกับ DNA-repair Anti-Ku แอนติบอดีพบได้ร้อยละ 3-19 ของผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบ โดยส่วนใหญ่เป็นแบบ Dermatomyositis/scleroderma overlap syndrome โดยเฉพาะในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น อย่างไรก็ตาม Antibodies Ku แอนติบอดีพบได้ในภาวะอื่น เช่นจากการศึกษาหนึ่งที่มีผู้ป่วยที่มี Antibodies Ku แอนติบอดี 14 ราย ห้ารายเป็น myositis/scleroderma overlap syndrome สองรายเป็น lupus/myositis overlap syndrome (โดยรวมหนึ่งรายที่มีลักษณะ scleroderma ร่วมด้วย) สองรายเป็น Sjögren syndrome เป็น scleroderma หนึ่งราย และ psoriatic arthritis หนึ่งราย และมีสามรายเป็น undifferentiated connective tissue disease. Anti-Ku แอนติบอดี ยังพบได้ในผู้ป่วย

pulmonary hypertension และ hyperthyroidism ยังไม่พบรายงานว่า anti-Ku แอนติบอดีมีความสัมพันธ์กับ paraneoplastic syndrome.

### **7. Myositis associated with anti-56 kDa**<sup>30,31</sup>

Anti-56 kDa แอนติบอดีมุ่งเป้าไปที่ nuclear ribonucleoprotein complex. พบได้ร้อยละ 60-86 ของผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบและพบได้ในทุกรูปแบบของกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบซึ่งรวมถึง paraneoplastic syndrome (with 75% of positive patients) แม้ว่า Anti-56 kDa แอนติบอดีจะไม่ค่อยจำเพาะมากกับโรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบและพบได้ในโรค connective tissue disease อื่นๆ จำเป็นต้องอาศัย Multicenter studies เพื่อประเมินประโยชน์ของการตรวจแอนติบอดีนี้โดยเฉพาะการบ่งชี้ถึง disease activity

### **8. Myositis associated with anti-U1-RNP**<sup>32,33</sup>

Sm-RNPs เป็น ribonucleoproteins ที่ประกอบด้วย 11 peptides โดยมีขนาด 11–70 kDa และ small RNAs (Sm-RNAs) 5 อันเรียกว่า U1, U2, U4, U5, และ U6 Anti-U1-RNP แอนติบอดีมุ่งเป้าไปที่ 70-kDa peptide ที่อยู่ใน complex. แม้ว่า anti-U1-RNP แอนติบอดีจะเป็น markers ของ Sharp's syndrome แต่ก็พบได้ใน connective tissue diseases อื่นๆ เช่น SLE, Sjögren's syndrome และ scleroderma Anti-U1-RNP อาจเป็น markers ของ myositis จากการศึกษาส่วนใหญ่พบแอนติบอดีตัวนี้ร้อยละ 5–60 ในผู้ป่วย connective tissue disease และ myositis Lundberg และคณะ ได้รายงานผู้ป่วย polymyositis ที่มี anti-U1-RNP แอนติบอดีและให้ชื่อว่า Sharp's syndrome เมื่อเร็วๆ นี้ Coppo และคณะได้บรรยายลักษณะผู้ป่วย 5 ราย (ส่วนใหญ่เป็นผู้หญิงเชื้อสายแอฟริกัน) ที่มีกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบ และมี anti-U1-RNP แอนติบอดี แต่ไม่เข้าเกณฑ์วินิจฉัยสำหรับ connective tissue diseases ผู้ป่วยมี interstitial lung disease, arthritis, และ neurological symptoms ร่วมด้วย มีรายงานบ้างสำหรับ Anti-U2, U4–U6, and U5-RNP แอนติบอดีในผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบแต่ส่วนใหญ่มักจะมี anti-U1-RNP แอนติบอดีร่วมด้วย

### **9. Anti-Ro and anti-La antibodies in patients with myositis**<sup>34-37</sup>

จากหลายการศึกษาพบ anti-Ro และ anti-La แอนติบอดีในผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบขึ้นอยู่กับการตรวจ โดยมีความชุกของ anti-Ro แอนติบอดีตั้งแต่ร้อยละ 4 ถึงร้อยละ 58 และความชุกของ anti-La แอนติบอดีตั้งแต่ร้อยละ 3 ถึงร้อยละ 6 anti-Ro แอนติบอดี และส่วนหนึ่งของ anti-La แอนติบอดีมักจะมีความสัมพันธ์กับ antisynthetase-like syndrome และพบน้อยมากที่จะมีความสัมพันธ์กับ anti-SRP positive myositis จากการศึกษาของ Brouwer และคณะพบผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบที่มี anti-Ro แอนติบอดีร่วมกับแอนติบอดีต่อ Mi-2, PM-Scl, หรือ Mas แต่จะพบความชุกน้อยกว่าร้อยละ 10 ในทางตรงข้ามกับผู้ป่วย SLE และ Sjögren syndrome anti-Ro แอนติบอดีที่พบในโรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบมักจะเป็นชนิด anti-52 kDa Ro แอนติบอดี ดังนั้นจากการศึกษาของ Brouwer และคณะพบ anti-Ro52 แอนติบอดี ร้อยละ 27 ในผู้ป่วย polymyositis และร้อยละ 24 ในผู้ป่วย dermatomyositis เทียบกับตรวจพบ anti-Ro60 แอนติบอดีเพียงร้อยละ 3 ถึงร้อยละ 4 และอีกการศึกษาหนึ่งในผู้ป่วย 108 รายที่เป็น polymyositis หรือ dermatomyositis

ซึ่งรวมถึงผู้ป่วย antisynthetase syndrome 79 รายและผู้ป่วย anti-SRP myositis 28 ราย ใน subgroup ที่เป็น antisynthetase syndrome ตรวจพบ anti-Ro 60 and anti-Ro 52 ได้ร้อยละ 1.4 และร้อยละ 31.4 ตามลำดับ และเช่นเดียวกันกับความชุกที่พบใน anti-SRP myositis พบได้ร้อยละ 10 และร้อยละ 13.8 ตามลำดับ ยังไม่ทราบสาเหตุชัดเจนที่พบความชุกที่สูงของ anti-Ro52 ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบ ยังไม่พบว่า Ro 52 kDa แอนติเจนซึ่งสร้างโดย TRIM 21 ยีนมีส่วนคล้ายคลึงกับออดีแอนติเจนที่อยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อเช่นที่พบใน tRNA-synthetases

#### 10. Rare autoantibodies specific of dermatomyositis

ออดีแอนติบอดีเหล่านี้ตรวจพบได้เฉพาะห้องปฏิบัติการพิเศษเท่านั้น และยังคงยืนยันผลการทดสอบให้ชัดเจนกว่านี้ เช่นเดียวกับการศึกษาบทบาทของออดีแอนติเจนที่สอดคล้องกันเช่น ออดีแอนติบอดีต่อ 140-kDa peptide ที่เรียกว่า MJ ซึ่งพบได้ร้อยละ 17.5 ของผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบ ซึ่งเกือบทั้งหมดมีลักษณะเหมือนโรค dermatomyositis และออดีแอนติบอดีต่อ 155-kDa peptide ที่บางครั้งพบใน dermatomyositis โดยเฉพาะ amyopathic forms ที่ทั่วไปจะพบ immunological markers ได้ยาก ในร้อยละ 30 ของกลุ่มผู้ป่วยที่มี anti-155-kDa แอนติบอดีจะมีออดีแอนติบอดีต่อ 95-kDa peptide ที่เรียกว่า Se

#### 11. Other rare myositis-specific autoantibodies<sup>38-40</sup>

แอนติบอดีส่วนใหญ่ที่มุ่งเป้าต่อ DNA-repair enzymes และ DNA dependent protein kinases จะตรวจพบได้ในผู้ป่วย polymyositis หรือ dermatomyositis. เช่นแอนติบอดีที่มุ่งเป้าต่อ DNA protein kinase catalytic subunit (DNA PKCS) และต่อ DNA mismatch repair enzymes (PMSs) เช่น PMS-1, PMS-2, และ MLH-1 แอนติบอดีเหล่านี้พบได้ร้อยละ 1-8 ของผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบและมีความจำเพาะมาก แต่สามารถตรวจได้เฉพาะห้องปฏิบัติการพิเศษ เช่น แอนติบอดีต่อ metalloprotease ADAM10 ซึ่งพบได้ในผู้ป่วย dermatomyositis ที่มี pulmonary fibrosis และแอนติบอดีต่อ 50-kDa peptide จาก rhabdomyosarcoma cell line (TE 671) ซึ่งพบได้ร้อยละ 30 ของผู้ป่วย polymyositis อย่างไรก็ตามประโยชน์ของการใช้แอนติบอดีเหล่านี้ยังไม่ชัดเจน

#### 12. Nonspecific autoantibodies reported in patients with myositis<sup>41-42</sup>

มีรายงานถึงแอนติบอดีอีกหลายตัว แต่ประโยชน์ในการนำมาใช้ยังไม่ชัดเจน เช่น anti-proteasome (20S  $\alpha$ C9 subunit) แอนติบอดีที่พบเกือบร้อยละ 50 ของผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบที่ร่วมกับ autoimmune diseases อื่นๆ แอนติบอดีต่อ endothelial cells พบได้ถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบ แต่ความจำเพาะต่ำเพราะพบได้ใน autoimmune diseases เกือบทุกโรค

ได้สรุปออดีแอนติบอดีที่สำคัญที่สัมพันธ์กับโรคกล้ามเนื้ออักเสบกับลักษณะเฉพาะทางคลินิกโดยแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ 2 กลุ่มตามแอนติเจนเป้าหมายที่ออดีแอนติบอดีไปจับ ตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4. Main autoantibodies associated with myositis

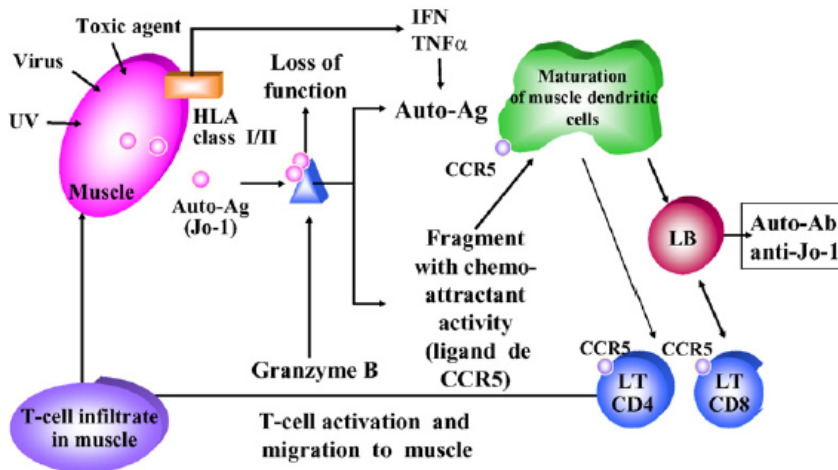
Autoantibody	Prevalence	Distinctive clinical features
1. To cytoplasmic antigens		
- Anti-tRNA-synthetases		
Anti-Jo-1 (PL-1)	20% of PM/DM	Antisynthetase syndrome
Anti-PL-7	<5% of PM/DM	- Polyarthritis, sometimes with deformities, Without destruction (50-60% of cases)
Anti-PL-12	<5% of PM/DM	
Anti-EJ	<1% of PM/DM	- Interstitial lung disease (50-90% of cases)
Anti-JS	<1% of PM/DM	- Raynaud's phenomenon (50-60% of cases)
Anti-KS	<1% of PM/DM	- Skin involvement with "mechanic's hands"
Anti-OJ	<1% of PM/DM	- Myositis, often mild
- Anti-KJ	<1% of PM/DM	The picture may resemble antisynthetase syndrome
- Anti-Fer	<1% of PM/DM	
- Anti-Wa	<1% of PM/DM	
- Anti-SRP	<5% of PM	Anti-SRP syndrome - Severe muscle involvement - Myocardial involvement - Resistance to glucocorticoids
- Anti-Mas	<1% of PM/DM	PM and DM Chronic autoimmune hepatitis and alcohol-related rhabdomyolysis
2. To nuclear antigens		
- Anti-Mi-2 (Mi2 $\alpha$ and $\beta$ )	10-15% of PM/ DM chiefly DM	DM (>90% of cases), sometimes with interstitial lung disease
- Anti-PM-Scl	5-10% of PM/DM	Scleroderma, myositis, and scleroderma/PM or DM overlap syndromes (Caucasian population)
- Anti-Ku	1-5% of PM/DM	Scleroderma/PM or DM overlap syndromes (Japanese population) Lupus, scleroderma, Sjögren's syndrome, mixed connective tissue disease, thyroiditis, pulmonary hypertension
- Anti-PMS (PMS1, PMS2, MLH1, DNA, PKCS...)	<5% of PM/DM	PM and DM
- Anti-56 kDa	85-90% of PM/DM	DM and PM with childhood and adult onset Other connective tissue diseases

บทบาทของ Myositis-specific autoantibodies ในด้านพยาธิกำเนิดของโรคกล้ามเนื้ออักเสบ<sup>43-44</sup>

จากตัวอย่างของ anti-Jo-1 antibodies การบาดเจ็บเริ่มต้นที่กล้ามเนื้อจากหลายๆ สาเหตุ เช่น การติดเชื้อไวรัส ยา สารพิษ รวมถึงแสง ultraviolet หรือ ischemia ชักนำไปเกิด over expression ของออดีแอนติเจนโดยเฉพาะส่วนใหญ่เด่นชัดใน regenerative myoblast ในกล้ามเนื้อ

ที่เกิดการอักเสบ ออโต้แอนติเจน เช่น Jo-1 อาจมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่ทำให้ง่ายต่อการแยกตัวออกโดย apoptosis โปรตีน เช่น granzyme B ผลของการเปลี่ยนแปลงออโต้แอนติเจนของกล้ามเนื้อ (เช่น tRNA-synthetases เช่น Jo-1) ส่งผลให้การทำหน้าที่ของเอ็นไซม์เปลี่ยนไป ชักนำให้เพิ่ม cell stress และส่งเสริมให้เกิด apoptosis การที่มี apoptosis มากขึ้น ทำให้ออโต้แอนติเจนของเซลล์กล้ามเนื้อแยกตัวออกมามากขึ้น ชิ้นส่วนของออโต้แอนติเจน (Jo-1 fragments) ส่งผล chemoattractant ที่ชักจูงเซลล์หลายชนิดให้เข้ามาที่บริเวณกล้ามเนื้อ เช่น CD4 T cells, cytotoxic CD8 T cells และ immature dendritic cells กลไกหนึ่งที่ชักนำ chemoattractant คือ Jo-1 fragments จับกับ CCR5 chemokine receptor บนผิวเซลล์ lymphocytes และ dendritic ชิ้นส่วนของออโต้แอนติเจนเหล่านี้ยังถูก antigen-presenting cells (dendritic cells) นำเสนอต่อ (และกระตุ้น) cytotoxic CD8 T cells และ B cells ที่จำเพาะ ส่งผลให้เกิดการสร้างออโต้แอนติบอดีต่อ tRNA-synthetases (แผนภูมิที่ 2)

แผนภูมิที่ 2. Role for autoantibodies in the pathogenesis of myositis



แอนติเจนของเซลล์กล้ามเนื้อพบได้ในเนื้อเยื่ออื่นๆ เช่น ปอด โดยเฉพาะ Jo-1 เร็วๆ นี้มีหลักฐานว่าออโต้แอนติเจน ADAM10 (metalloprotease) ที่พบในเซลล์ epithelium ของหลอดลมอาจถูกกระทบด้านภูมิคุ้มกันในโรคกล้ามเนื้ออักเสบ พบ Anti-ADAM10 แอนติบอดีในผู้ป่วย dermatomyositis ที่มี pulmonary fibrosis Anti-ADAM10 แอนติบอดีจะยับยั้งการทำหน้าที่ของเอ็นไซม์ ADAM10 ทำให้เกิด fibrosis ได้ง่ายขึ้น<sup>39</sup>

## สรุป

การค้นพบ myositis-specific autoantibodies มีประโยชน์ในหลายด้าน เช่น การแบ่งกลุ่มของโรคกล้ามเนื้ออักเสบใหม่ให้ดีขึ้น อาทิ antisynthetase syndrome ทำให้อาจมีการเพิ่มเติมหรือปรับปรุงเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออักเสบเดิม แต่สิ่งจำเป็นขั้นต้นคือ การมีวิธีการตรวจที่เป็นมาตรฐาน ซึ่งปัจจุบันยังมีเทคนิคการตรวจที่หลากหลาย นอกจากนี้ยังช่วยให้เข้าใจพยาธิกำเนิดของโรคกล้ามเนื้ออักเสบได้ลึกซึ้งมากขึ้น antisynthetase แอนติบอดีช่วยสร้างต้นแบบจำลองด้านอโตอิมมูนที่แสดงให้เห็นว่าเกิดการบาดเจ็บเริ่มต้นที่เซลล์กล้ามเนื้อได้อย่างไร สุดท้ายเพื่อพัฒนาการรักษาให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นไป

## เอกสารอ้างอิง

1. C, O. Idiopathic inflammatory myopathy. 1E ed. Diseases of skeletal muscles, ed. W. RL. 1999, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 45-86
2. Love LA, LR, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:360-74
3. Hausmanowa-Petrusewicz I, et al. Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 1997;40(7):1257-66
4. Hengstman BR, Egberts WT, Seelig HP, Jongen PJ, van and V. WJ. Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients. Myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol* 2002;249:69-75
5. Eymard B. [Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis, nosological aspects]. *Presse Med* 2003;32(35):1656-67
6. MC D. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991;325:1487-98
7. JB, B.A.P. Polymyositis and dermatomyositis I. *New England Journal of Medicine* 1975;292:344-7
8. JB, B.A.P. Polymyositis and dermatomyositis II. *New England Journal of Medicine* 1975;292:403-7
9. Targoff, IN, Miller FW, Medsger TA Jr, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:527-35
10. Sordet CJ, Goetz, J Sibilia. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine* 2006;73(6):646-54
11. Nishikai RM. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum* 1980;23:881-8
12. Mathews BR. Myositis auto-antibodies inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for auto-immunity. *Nature* 1983;83:304-17
13. Perurena TI, Bobele G. Lack of myositis-specific autoantibodies in Duchenne's muscular dystrophy. *Ann Neurol* 1993;34:308
14. Imbert-Masseau A, et al. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine*, 2003;70(3):161-8
15. Vazquez-Abad D RN. Sensitivity and specificity of anti-Jo-1 antibodies in autoimmune diseases with myositis. *Arthritis Rheum* 1996;39:292-6
16. Kao AH, et al. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):209-15
17. De Bleeker J VV, Van Den Bergh P. Necrotizing myopathy with microvascular deposition of the complement membrane attack complex. *Clin Neuropathol* 2004;23:76-9
18. Miller T A, IM, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:420-8
19. Roux SH, Meyer O. Significance of Mi-2 autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998;25:395-6
20. Mosca VJ, Van Venrooij WJ, Van Engelen BG. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann Rheum Dis* 2006;65:242-5
21. Sang Lee J, GPS, Park H, Seol W, Lee S, Kim S. Interaction network of human aminoacyl-tRNA synthetases and subunits of elongation factor 1 complex. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 158-64

22. Targoff AF, Berman L, O'Brien C, Reichlin M. Anti-KJ : a new antibody associated with the syndrome of polymyositis and interstitial lung disease. *J Clin Invest* 1989;84:162-72
23. Kajihara KM, Tokuda H, Yamane K, Kubo M, Hirakata M. Myositis and interstitial lung disease associated with autoantibody to a transfer RNA-related protein Wa. *J Rheumatol* 2000;27:2707-10
24. Marguerie BC, Copier J. The clinical significance and immunogenetic features of patients with autoantibodies to nuclear antigen Pm-Scl. *Medicine* 1992;71:327-36
25. Raijmakers RM, Wiemann C, Egberts WV, Seelig HP, van Venrooij WJ. PM-Scl-75 is the main autoantigen in patients with the polymyositis/scleroderma overlap syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:565-9
26. Vandergheynst F OA, Sordet C, Humbel RL, Goetz J, Roufousse F. Anti-PM/SCI antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:129-33
27. Franceschini CI, Generali D, Quinzanini M, Viardi L, Ghirardello A. Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: clinical and serological evaluation of 14 patients. *J Rheumatol* 2002;29:1393-7
28. Kamei YK, Yamashita Y, Nakanishi S, Watanabe H, Fujikawa R. Anti-Ku antibody-positive scleroderma-dermatomyositis overlap syndrome developing Graves' disease and immune thrombocytopenic purpura. *Intern Med* 2002;41:1199-203
29. Limbach GJ, Javier-Moder RM, Kuntz JL, Sibilia J. Signification and c.d.a. anti-Ku. Signification clinique des anticorps anti-Ku. *Rev Rhum* 2000;67(Suppl):238[Abst]
30. Arad-Dann ID, Ovadia E, Shoenfeld Y, Sperling J, Sperling R. Autoantibodies against a nuclear 56-kDa protein: a marker for inflammatory muscle disease. *J Autoimmun* 1989;2:877-86
31. Cambridge OE, Isenberg DA, Dubowitz V, Sperling J, Sperling R. Juvenile dermatomyositis: serial studies of circulating autoantibodies to a 56 kDa nuclear protein. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:452-7
32. Lundberg NI, Hedfors E. A clinical, serological, and histopathological study of myositis patients with and without anti-RNP antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:127-38
33. Coppo CJ, Bengoufa D, Oksenhendler E, Lacroix C, Lassoued K. Inflammatory myositis associated with anti-U1-small nuclear ribonucleoprotein antibodies: a subset of myositis associated with a favourable outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1040-6
34. Frank MV, Trieu E, Wu Y, Isenberg DA, Targoff IN. The association of anti-Ro52 autoantibodies with myositis and scleroderma autoantibodies. *J Autoimmun* 1999;12:137-42
35. Rutjes VEW, Jongen P, Van Den Hoogen F, Pruijn GJ, V.V. WJ. Anti-Ro52 antibodies frequently co-occur with anti-Jo-1 antibodies in sera from patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Immunol* 1997;109:32-40
36. Brouwer HG, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:116-23
37. Rhodes IG, Reinicke AT, Malcherek G, Towey M, Isenberg DA. The 52,000 MW Ro/SS-A autoantigen in Sjögren's syndrome/ systemic lupus erythematosus (Ro52) is an interferon-gamma inducible tripartite motif protein associated with membrane proximal structures. *Immunology* 2002;106:246-56
38. Casciola-Rosen PA, Plotz PH, Cox AE, Morris S, Wigley FM. The DNA mismatch repair enzyme PMS1 is a myositis-specific autoantigen. *Arthritis Rheum* 2001;44:389-96
39. Fujita TT, Dobashi N, Ohtsuki Y, Tokuda M, Takahara J. Detection of anti-ADAM 10 antibody in serum of a patient with pulmonary fibrosis associated with dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:770-2
40. Stuhlmüller JR, Hausdorf G, Barthel HR, Meurer M, Genth E. Novel autoantibodies against muscle-cell membrane proteins in patients with myositis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1860-8
41. Feist DT, Kuckelkorn U, Schmidtke G, Micheel B, Hiepe F. Proteasome alpha-type subunit C9 is a primary target of autoantibodies in sera of patients with myositis and systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1996;184:1313-8
42. D'Cruz KG, Khamashta MA, Direskeneli H, Targoff IN, Miller F. Antiendothelial antibodies in inflammatory myopathies distribution among clinical and serological groups and association with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2000;27:161-4
43. Casciola-Rosen NK, Plotz PH, Levine SM, Coarse A, Rosen A. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in myositis: a key component underlying the self-sustaining nature of systemic autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2004;50(Suppl):S439
44. Howard DH, Yang D, Raben N, Nagaraju K, Rosen A. Histidyl-tRNA synthetase and asparaginyl-tRNA synthetase, autoantigens in myositis, activate chemokine receptors on T lymphocytes and immature dendritic cells. *J Exp Med* 2002;196:781-91

## **B Cell & B Cell Depleting Therapy in SLE**

ธานี ตั้งอรุณสันติ\*

### **B cell in SLE**

SLE เป็นโรคทาง autoimmune disease ที่มีกลไกการเกิดโรคที่สลับซับซ้อน ส่วนหนึ่งคือการมีภาวะของ B lymphocyte hyperactivity ทำให้เกิดการสร้าง autoantibodies หลายชนิดนำไปสู่อาการแสดงทางคลินิกที่หลากหลายขึ้นอยู่กับอวัยวะที่เกี่ยวข้อง มีหลายข้อมูลจากการทดลองในสัตว์ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ B cells ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของ SLE กล่าวคือสัตว์ทดลองที่ไม่มี B cell จะไม่สามารถชักนำให้เกิดโรค SLE ได้<sup>1,2</sup>

Cappione และคณะ<sup>3</sup> แสดงให้เห็นว่า autoreactive B cells ปกติจะเกิดภาวะ central tolerance ก่อนที่จะพัฒนาเข้าสู่ Germinal center (GC) แต่ในผู้ป่วย SLE พบว่า B cells เหล่านี้สามารถพัฒนาเข้าไปสู่ขั้นตอนของ Germinal center ได้โดยไม่มี central tolerance เกิดเป็น post-GC IgG memory and plasma cells ที่ผิดปกติมี autoreactivity ต่อไป

Ju S. และคณะ<sup>4</sup> พบว่าผู้ป่วย SLE ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบจะมีการสร้าง mRNA ของ Cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้น B cell เพิ่มขึ้นหลายชนิด เช่น B-lymphocyte stimulator (BLys), Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI) รวมถึง BAFF-R นอกจากนี้การทดลองที่ดัดแปลงสัญญาณของ cells หรือ cytokines ที่ทำให้สูญเสียภาวะของ tolerance ของ B cells จะทำให้สัตว์ทดลองแสดงลักษณะทาง clinic แบบ SLE ได้<sup>5-13</sup> และการทดลองในตนเองก็พบว่ามี ความผิดปกติของ B cell tolerance ทำให้เกิดภาวะ autoreactive B cell<sup>14,15</sup>

### **บทบาทของ B cells ต่อการเกิดโรค SLE**

บทบาทของ B cell ต่อการเกิดโรค SLE สามารถแบ่งได้เป็น 2 ลักษณะ คือ

#### **1. Autoantibodies dependent role of B cells in SLE**

SLE เป็นโรคที่สามารถตรวจพบ autoantibodies ที่หลากหลายและสามารถตรวจพบในผู้ป่วยเป็นระยะเวลานาน โดยที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการ (asymptomatic period) ก่อนที่จะเข้าสู่ระยะที่แสดงอาการของโรค<sup>16</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบกลไกที่จะอธิบายว่าผู้ป่วยที่มีอาการเกิดขึ้นมีปัจจัยใดเป็น

---

\*พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามารบิตี มหาวิทยาลัยมหิดล



ตัวกระตุ้น สาเหตุหนึ่งอาจเป็นจากการที่เกิดการสร้าง autoantibodies ที่สามารถทำให้เกิดอาการแสดงโดยตรง เช่น anti-erythrocyte, antiplatelet antibodies ที่ทำให้เกิดภาวะ AIHA (autoimmune hemolytic anemia) และ ITP (Immune-mediated thrombocytopenia)ตามลำดับ<sup>17,19</sup> anti Ro ที่ผ่านเข้าไปทางรกสามารถก่อให้เกิดความผิดปกติในทารกได้ ความสัมพันธ์ระหว่างค่า titer ของ Anti DNA antibody กับความรุนแรงของโรค SLE, autoantibody ที่เกิดการจับกลุ่มกับ Antigen เป็น immune complexes ก็สามารถกระตุ้น immune system ได้โดยผ่านทาง Toll like receptor โดยเฉพาะ TLR-9 ที่อยู่บนผิวของ PBMC (Peripheral blood mononuclear cell) กระตุ้นให้มีการสร้าง interferon  $\alpha$  เพิ่มขึ้น<sup>20-22</sup> ซึ่งเมื่อปริมาณของ interferon  $\alpha$  มากเพียงพอ จะกระตุ้นให้เกิดโรคทาง autoimmune disease เช่น SLE ได้<sup>23-29</sup> จากการศึกษาของ Turasovs และคณะพบว่าผู้ป่วย SLE ที่เข้าสู่สภาวะ remission แล้ว ก็ยังมีการสร้าง poly clonal antibodies โดย mature naïve B cells มีปฏิกิริยาต่อทั้ง self antigen และ non-self antigen แต่ปริมาณ antibodies ที่สร้างน้อยกว่าในช่วงที่เป็น active disease บ่งชี้ว่ามีความผิดปกติของ B cell tolerance ในผู้ป่วยที่เป็น SLE ซึ่งนำไปสู่การสร้าง Autoantibodies ต่าง ๆ ตลอดเวลา<sup>30</sup> และจากการศึกษาของ Pers Jo<sup>31</sup> พบว่า B-cell activating factor (BAFF) ที่เป็น positive regulator ของ B-cell มีส่วนในการกระตุ้นให้ B cell สร้าง Autoantibodies โดยผู้ป่วยที่เป็น active SLE ที่มีระดับของ BAFF เพิ่มขึ้นใน plasma จะมี titer ของ anti-dsDNA ที่สูงขึ้นเช่นกัน แนนอนว่า B lymphocytes สร้าง antibodies เดิม จึงคิดว่าใน SLE B lymphocytes มีบทบาทเพียงการสร้าง autoantibodies โดยได้รับการสั่งต่อจาก T lymphocytes ซึ่งปัจจุบันความคิดนี้ได้ถูกคัดค้านจากหลาย ๆ การศึกษาที่กล่าวถึงบทบาทของ B cell ใน SLE ที่ไม่อาศัย autoantibodies

## 2. Autoantibody independent role of B lymphocytes in SLE<sup>32</sup>

ข้อมูลจากสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า การชักนำให้เกิด B lymphocyte depletion นอกเหนือจากการลดการสร้าง autoantibodies แล้ว ยังยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ T lymphocyte ใน lymph nodes ด้วย และป้องกันการเกิด SLE ได้

นอกจากนี้ยังสามารถแสดงได้ว่า nephritis สามารถมี cellular infiltration ได้โดยไม่ต้องอาศัยการเหนี่ยวนำโดย autoantibodies (Autoantibody independent) จากการศึกษาที่มีการกล่าวก่อนหน้านี้นี้ว่า ระดับของ BAFF มีความสัมพันธ์กับระดับ titer ของ anti-dsDNA มีการศึกษาที่คัดค้านคำกล่าวนี้โดย Becker-Merok A<sup>33</sup> และคณะพบว่าระดับของ BAFF สัมพันธ์กับ SLEDAI แต่ไม่สัมพันธ์กับระดับของ Anti-dsDNA แสดงให้เห็นว่า B cell มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคโดยตรงซึ่งไม่จำเป็นต้องผ่านทาง Autoantibodies

## ความผิดปกติของ B lymphocytes Subset ใน peripheral blood ของผู้ป่วย SLE

สัดส่วนของ B lymphocytes ที่มีการเจริญในระยะต่าง ๆ ในกระแสเลือดของผู้ป่วย SLE มีความแตกต่างกันเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรปกติคือในผู้ป่วย SLE Naive B lymphocytes (CD19 + IgD + CD27-) ลดลงมากกว่า memory B cell ทำให้มีสัดส่วนของ memory B cells

(ID19 + IgD – CD 27+) เพิ่มขึ้น<sup>38,40</sup> นอกจากนี้มีสัดส่วนของ mature plasma cell (CD27++, CD38++, CD138) เพิ่มขึ้น ซึ่งในคนปกติ plasma cells นี้จะพบในสัดส่วนที่ต่ำมาก<sup>34,36,38,44</sup> ลักษณะของ mature plasma cells ในผู้ป่วย SLE ที่เพิ่มขึ้นนี้เองมีความสัมพันธ์กับ disease activity (SLEDAI)<sup>37</sup> รวมถึงสัดส่วนของ plasma cells ที่ผิดปกติอาจจะลดลงหลังรับการรักษา<sup>38</sup>

Lymphopenia โดยเฉพาะ B lymphocytes มีความสัมพันธ์กับระยะกำเริบของโรค SLE<sup>34-38</sup> จากการศึกษาของ Garcia-Valladares I<sup>39</sup> และคณะพบว่า T และ B lymphocytes ของผู้ป่วย SLE ที่มีภาวะ lymphopenia มีปริมาณของ CD55 และ CD59 ต่ำกว่า cell ของผู้ป่วย SLE ที่ไม่มีภาวะ lymphopenia ซึ่ง molecular marker ทั้งสองตัวนี้เป็นกลุ่มของ glycoposphatidylinositol-anchored protein ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้ง complement mediated cytolysis

นอกจากนี้กลไกการลดลงของ lymphocyte โดยเฉพาะ Naive B cells ใน peripheral blood อาจเกิดจาก IgG VH 4.34 antibodies ซึ่งมีคุณสมบัติ intrinsic autoreactive ต่อ B220-specific glycoform ของ CD45<sup>40</sup> ซึ่งพบบน naive B cell<sup>41</sup> นอกจากนี้ VH4.34 antibody ยังมีคุณสมบัติ autoreactive ต่อ NAL determinant ของ blood group I/i antigen ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายกับ CD45 บน naive B cell<sup>42</sup> มีการสันนิษฐานว่าการที่ VH 4.34 antibodies จับกับ glycoprotein ดังกล่าวแล้ว จะมีผลให้ antigen ชนิดอื่นเช่น dsDNA สามารถถูกจับได้โดย VH4.34 antibodies

VH4.34 B cells จะพบในส่วนของ normal pre-B cells, immature and mature naive B cells โดยมีสัดส่วนเพียงร้อยละ 5-10 ของ lymphocyte ทั้งหมด แต่ในร้อยละ 75 ของผู้ป่วย SLE พบการเพิ่มขึ้นของ VH 4.34 antibodies เป็นที่น่าสนใจว่า VH 4.34 antibodies ในผู้ป่วย SLE ก็มีความสัมพันธ์ทางตรงกับ disease activity อาจเทียบเท่าหรือมากกว่า anti ds-DNA<sup>43</sup>

VH4.34 B cells ในคนปกติจะไม่สามารถที่จะผ่านกระบวนการของ germinal center (GC) ดังนั้น post-GC memory และ Plasma cells ที่สร้าง antibodies ชนิดนี้ก็จะพบน้อยไปด้วย แต่เมื่อมาศึกษาในผู้ป่วย SLE พบว่า clone ของ B cells ที่สร้าง VH4.34 antibodies สามารถผ่านเข้าสู่ germinal center ได้ ทำให้มี B cells ที่ผิดปกตินี้มีปริมาณขึ้น จะเห็นได้ว่าความผิดปกติของ B cell tolerance ต่อ VH4.34 B cells นี้ อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มี autoreactive B cells มากขึ้นจนนำไปสู่การเกิด autoimmune diseases

## Plasma cell life span

Plasma cells สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด ชนิดแรกคือ long lived plasma cells ซึ่งถูกสร้างที่ germinal centers ของ secondary lymphoid tissue จึงสามารถอธิบายได้ว่า antibodies บางชนิด เช่น anti-tetanus toxoid IgG สามารถตรวจพบได้แม้ว่าจะมีการทำลาย memory B cells ไปแล้ว plasma cells อีกชนิดจะมีลักษณะเป็น short lived cells สร้างได้จากทั้ง secondary lymphoid tissues ในส่วนของ extrafollicles โดยอาศัย T cell independent response แต่ cells ชนิดนี้ก็สามารถเจริญได้จาก germinal centers โดยอาศัย T cell dependent response ด้วย

Short lived plasma cells อาจเรียกอีกชื่อว่า plasmablasts ซึ่งในผู้ป่วย SLE จะพบการเพิ่มจำนวนของ plasmablasts ใน secondary lymphoid tissue และเป็น cells ที่ทำหน้าที่สร้าง Anti-ds DNA IgG ส่วน long lived plasma จะเป็นกลุ่ม cells ที่สร้าง ANA, Anti Sm หรือ Anti cardiolipin antibodies

Plasmablasts จะเป็น cell ที่ตอบสนองโดย cytotoxic drugs มากดังจะเห็นได้จากการลดลงของปริมาณ Anti-dsDNA IgG หลังจากได้รับการรักษา แต่ Anti Sm ที่สร้างจาก long-lived plasma cells จะมีการเปลี่ยนแปลงไม่มากนัก

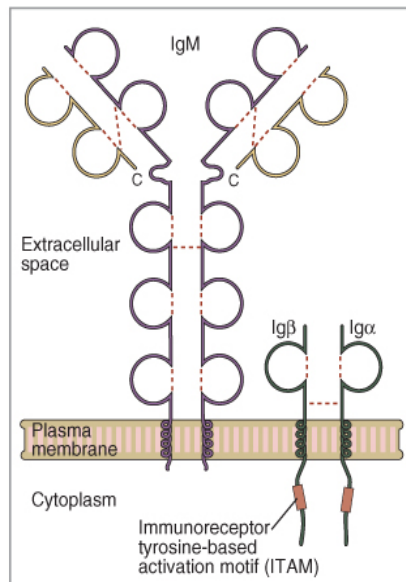
### B cell in SLE กับความผิดปกติของ telomerase activity และ telomerase length<sup>45-47</sup>

จากการศึกษาของ Kurosaka D และคณะ พบว่า B cells ของผู้ป่วย SLE ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบจะมี Telomerase activity สูงกว่าผู้ป่วย SLE ที่อยู่ในระยะโรคสงบและกลุ่มควบคุมและสัมพันธ์กับ SLEDAI รวมไปถึง anti-dsDNA ระดับ IgG และ C3 ซึ่งบ่งว่าผู้ป่วย SLE ในช่วงที่โรคกำเริบ B cell จะมีการแบ่งตัวมากขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่า Telomerase length ของ B cell ในผู้ป่วย SLE และกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกันทางสถิติ

### B cell in SLE กับความผิดปกติของ B cell receptor และ intracellular signaling

#### กลไกการทำงานของ B cell receptor

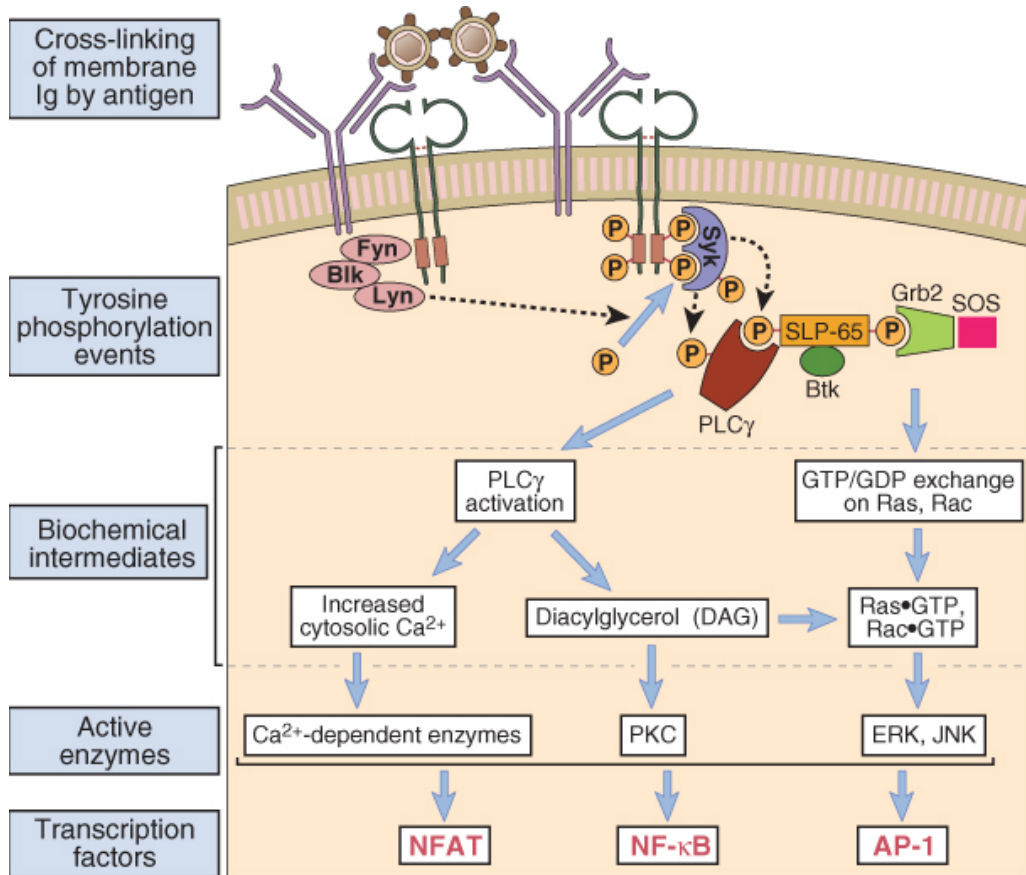
B Cell Receptor (BCR) ซึ่งพบบน B cells มีหน้าที่สำคัญในการจับกับ antigens และนำไปสู่ขั้นตอนของ intracellular signaling จนเกิดการเพิ่ม intracellular calcium และการทำงานของ B cell ต่อไป



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

รูปที่ 1. แสดง immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, or ITAMs ของ B cell receptor

B cell receptor ซึ่งพบบน B lymphocytes ทำหน้าที่สำคัญในการจับกับ antigens และกระตุ้นให้เกิด signal transduction ภายในเซลล์นำไปสู่การควบคุมการทำงานของ B cell<sup>a</sup> ลักษณะโครงสร้างและการทำงานของ B cell receptor จะเริ่มจากส่วนที่เป็น membrane IgM (and IgD) ที่อยู่บนผิวของ B cells แต่เนื่องจากโมเลกุลนี้มีส่วนของ cytoplasmic tails ที่สั้น จึงมีโมเลกุลอื่นมาประกอบในการช่วยส่งสัญญาณต่อ ภายในเซลล์ซึ่งก็คือ Ig $\alpha$  และ Ig $\beta$  ทั้งสองโมเลกุลจะมีส่วนของ tyrosine-rich motif (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, or ITAMs)



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

**รูปที่ 2.** แสดง signaling ของ B cell receptor

ในรายละเอียดของกระบวนการ proximal signaling ซึ่งเป็นกระบวนการหลังจากที่ antigen จับกับ BCR แล้ว BCR complex จะเคลื่อนที่ไปยังส่วนของ cholesterol และ glycosphingolipid enriched plasma membrane microdomains ซึ่งเรียกว่า lipid Rafts<sup>54-56</sup> และเกิด phosphorylation กับส่วนของ BCR-associated Ig $\alpha$  และ Ig $\beta$  molecules<sup>57</sup> ที่เรียกว่า

immunoreceptor tyrosine-based activation motifs (ITAMs) ของกลุ่มของ Src protein kinases ซึ่งได้แก่ Lyn, Fyn หรือ Blk นั้นเอง ซึ่งต่อมากกระตุ้นให้เกิด phosphorylation กับส่วน binding site ของ Syk ซึ่งเป็น cytosolic tyrosine kinase<sup>58,59</sup> และกระตุ้น downstream signal molecules ตัวถัดไปได้แก่ B cell linker protein (BLNK), Protein C, MAPK และ phospholipase C $\gamma$ 2 (PLC $\gamma$ )<sup>60,61</sup> ซึ่งจะนำไปสู่การเพิ่ม intracellular calcium และ B cell activity ต่อไป<sup>62</sup>

## ความผิดปกติของ BCR ในผู้ป่วย SLE

SLE<sup>48</sup> มีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันหลาย ๆ ส่วน ในปัจจุบันเชื่อว่า B lymphocyte มีส่วนสำคัญมากในการเกิด SLE นอกจากสร้าง autoantibodies แล้ว ยังมีภาวะของ B lymphocyte hyperactivity อื่น ๆ เช่น ความผิดปกติของกลไกการควบคุม B cell receptor (BCR) ซึ่งได้ถูกศึกษามากในระยะเวลาที่ผ่านมา ซึ่งความผิดปกติของ BCR ในผู้ป่วย SLE นี้จะไปสู่การลดลงของ BCR-mediated apoptosis และทำให้เกิดภาวะ B cell hyperactivity ปัจจุบันมีการศึกษาถึง BCR ซึ่งประกอบด้วยการทำงานของโมเลกุลต่าง ๆ ร่วมกัน ตั้งแต่เริ่มจับกับ antigens (ดังแสดงในรูปที่ 1) จนถึงกระบวนการของ intracellular signaling และการกระตุ้น DNA transcription ใน nucleus ในผู้ป่วย SLE จะมีความผิดปกติของการควบคุมการทำงานของ BCR เช่น signals ที่เป็น inhibitory effect เช่น Lyn, CD22, Fc $\gamma$  receptor type II หรือ CD72 ลดลง<sup>49-52</sup> ซึ่งทั้งหมดเหล่านี้เป็น negative regulators ของ B cell receptor (BCR) signaling พบว่าการขาด regulators เหล่านี้มีส่วนทำให้ B cell สร้าง Anti-ds DNA เพิ่มขึ้น ถ้ามีการเพิ่มขึ้นของ regulator ที่เป็น positive effect เช่น complement receptor 2 (CD21) ก็จะมีภาวะของ B cell hyperactivity และมีการสร้าง antinuclear antibody เพิ่มขึ้นเช่นกัน<sup>53</sup> และจากการศึกษาใน human lymphocytes ในผู้ป่วย SLE ก็พบว่ามี การลดลงของ negative regulators จริง

## ความผิดปกติของ signaling molecules ที่มีการศึกษาในผู้ป่วย SLE

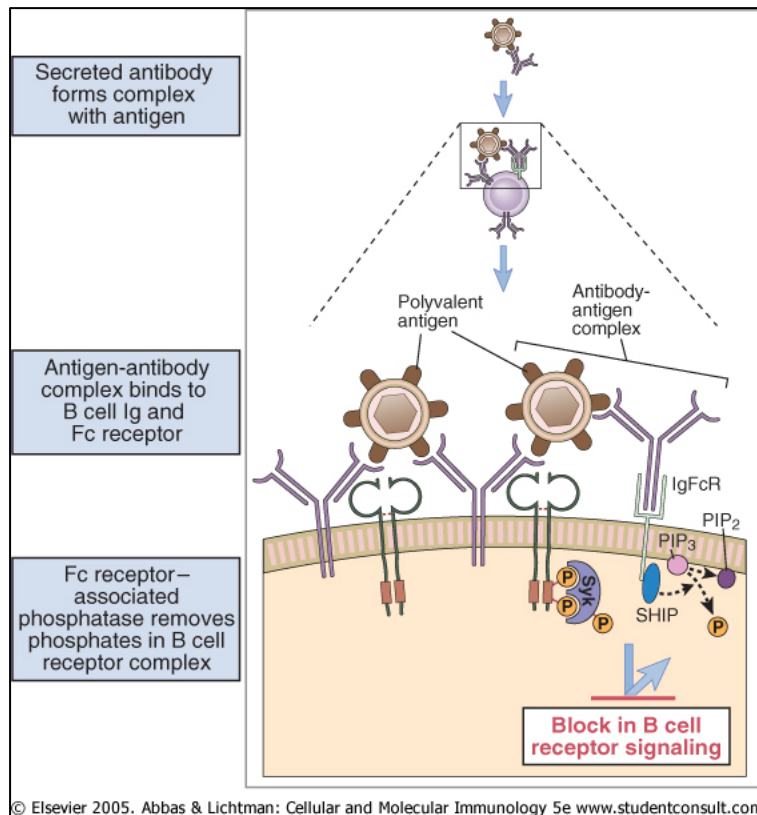
### 1. ความผิดปกติของ Lyn expression บน SLE B cells

ดังกล่าวตอนต้นว่า การควบคุม BCR อันจะนำไปสู่ B cell activation นั้นจะมีทั้งโมเลกุลที่เป็นตัวกระตุ้นและตัวยับยั้งเพื่อสร้างสมดุลของ B cell activation Lyn ซึ่งเป็นสมาชิกของ Src kinase มีหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ BCR activation อย่างไรก็ตาม cells เองก็มีกลไกจะควบคุมการทำงานของ Lyn โดย Lyn จะถูกยับยั้งเมื่อมีการ phosphorylation ของ COOH group ที่ตำแหน่ง Y-507<sup>63</sup> และกลไกอีกด้านหนึ่งก็จะมี CD45 ซึ่งเป็น tyrosine phosphatase ทำให้เกิด dephosphorylation ของ Lyn ที่ตำแหน่งเดียวกัน ซึ่งขณะเดียวกันก็จะมี การเปลี่ยนแปลงของโมเลกุลของ Lyn ทำให้เกิด autophosphorylation ที่ตำแหน่ง Y-396<sup>64,65</sup> อย่างไรก็ตามพบว่า CD45 มี dual effect คือมีฤทธิ์ทั้งกระตุ้นและยับยั้ง Lyn โดยสามารถ dephosphorylation ได้ทั้งตำแหน่ง Y-507 และ Y-396 ซึ่งถือเป็น fine adjustment ของ B cell-signaling<sup>66,67</sup> จากการศึกษาใน B cell ของผู้ป่วย SLE เทียบกับกลุ่ม controls พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ CD45 นำไปสู่การลดลงของ

Lyn expression ซึ่งจะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ B cell hyperactivity ต่อไป [68]จากการศึกษาของ Fabian Flores-borga และคณะ[69]พบว่าในผู้ป่วย SLE มีการเปลี่ยนแปลงของ CD45 ที่ Lipid-Raft และยังพบว่า B cells ของผู้ป่วย SLE มี phosphorylation ที่ตำแหน่ง Y507 และ Y-396 มากกว่ากลุ่ม controls

จากการศึกษา B cells ในผู้ป่วย SLE พบว่าส่วนมากมีการลดลงของ Lyn expression โดยมีการลดลงของ Lyn mRNA ในผู้ป่วย SLE ถึง 2.5 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม Control และพบว่ามี ความเกี่ยวข้องกับอาการแสดงทางระบบไตและระบบประสาท รวมถึงสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ anti-ds DNA จึงกล่าวได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของ Lyn expression ของ SLE B cells จนนำไปสู่ภาวะ B cell hyperactivity และการเกิดโรคในที่สุด

## 2. ความผิดปกติของ Fc $\gamma$ RIIB ในผู้ป่วย SLE



รูปที่ 3. แสดงการทำงานของ Fc  $\gamma$ RII receptor

การศึกษาในปัจจุบันยังพบความผิดปกติของ Fc $\gamma$ RIIB ซึ่งเป็น inhibitory regulator อีกอย่างของ B cell ในผู้ป่วย SLE ด้วย<sup>70</sup> ซึ่งในภาวะปกติ Fc $\gamma$ RIIB นี้จะอยู่ใกล้กับ BCR และเป็นตัว inhibitor ต่อ BCR activation โดยกลไกคือ เริ่มจากปฏิกิริยาจาก Fc $\gamma$ RIIB จะไปกระตุ้น SH2-

containing inositol S-phosphatase (SHIP) ซึ่งจะไปทำให้เกิดปฏิกิริยา hydrolysis ต่อ 5' phosphate ของสาร PI (3,4,5) P3 (PIP3)<sup>71-73</sup> ดังรูปที่ 3 ซึ่ง PIP3 เป็นสารตัวหนึ่งที่ทำเป็นสำหรับ BCR signaling FcγRIIB จึงยับยั้งการทำงานของ BCR signaling โดยทำให้ PIP3 ลดลง ซึ่งกลไกเหล่านี้นำไปสู่การลดลงของ intracellular calcium mobilization และยับยั้ง B cell activity ในที่สุด

การทดลองในหนูที่ขาด FcγRIIB จะนำไปสู่การสร้าง spontaneous autoantibodies และ glomerulonephritis ดังนั้นความผิดปกติของ FcγRIIB น่าจะมีส่วนในการสูญเสียภาวะ tolerance และทำให้เกิดโรค autoimmune diseases<sup>74,75</sup>

มีการค้นพบที่น่าสนใจว่าการเกิด Ile232 Thr ที่เป็น polymorphism หนึ่งของ FcγRIIB มีความสัมพันธ์กับการเกิด SLE ในคนเอเชียทั้งจีน ญี่ปุ่น และไทย polymorphism นี้ทำให้ FcγRIIB ไม่สามารถคงตัวอยู่ที่ Lipid Raft ซึ่งเป็นบริเวณของ cell membrane ที่เกิด BCR complex ทำให้ไม่สามารถยับยั้ง BCR signaling ได้<sup>76,77</sup> นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของ intracellular calcium และ B cell hyperactivity ในที่สุด จากการศึกษาของ Mackay M และคณะ พบว่ามีการลดลงของ FcγRIIB บน memory B cells โดยเฉพาะในผู้ป่วย SLE ที่มีเชื้อชาติ African –American<sup>78</sup>

### 3. ความผิดปกติของ signal expression อื่น บน SLE B cells

ความผิดปกติของ inhibitory signaling จนนำไปสู่ภาวะ B cell hyperactivity ที่จะกล่าวถึงต่อไปคือ

CD72 ซึ่งพบมากใน B cells และมีบทบาทต่อ T cell-B cell interaction จากการศึกษาของ Kaneko U และคณะ แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วย SLE จะมี mutation ของ CD72 mRNA ทำให้มีการลดลงของ CD72 บน B cells เมื่อเทียบกับของกลุ่ม controls อันนำไปสู่ B cell hyperactivity และการเพิ่ม survival ของ B cells ที่ผิดปกติ รวมไปถึงการเพิ่มขึ้นของกระบวนการ class switching ในการสร้าง Immunoglobulin ของ B cells และมีอาการแสดงของโรคที่รุนแรงมากขึ้น<sup>79,80</sup>

CD22 ซึ่งเป็น inhibitory regulator ของ ต่อ B cell receptor เช่นกัน พบว่าในผู้ป่วย SLE ที่ได้รับการรักษาและอาการดีขึ้นจะมีสัดส่วนของ CD22 ต่อ CD19 B cells มากขึ้น<sup>81</sup>

## ตารางที่ 1. แสดงผลของการเปลี่ยนแปลงของยีนต่อ B cell signaling

Genetic events causing autoimmunity	
BCR signaling	
CD19	Overexpression
CD22	Knock out
Lyn	Knock out
Tyrosin phosphatase SHP-1	Knock out
Survival factors	
BAFF	Overexpression
Apoptosis	
Fas	Knock out
Bcl-2	Overexpression

ดังนั้นที่กล่าวมาข้างต้น จากการศึกษา B cell ใน SLE พบว่ามีหลายข้อมูลแสดงให้เห็นถึงความผิดปกติของ B cell signaling จริง จนนำไปสู่ภาวะของ B cell hyperactivity และมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค

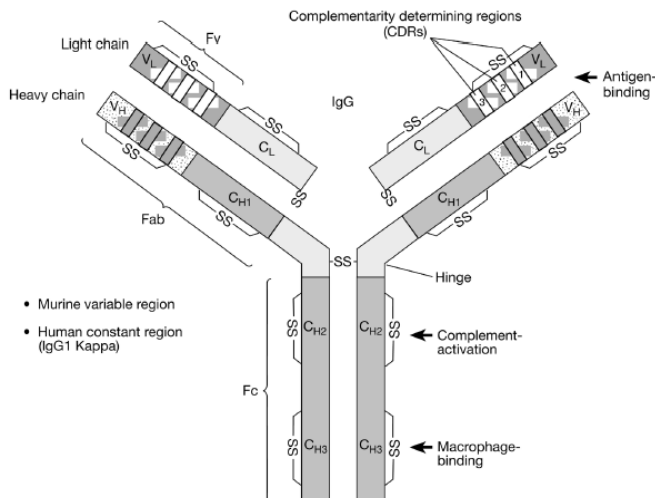
### B cell depleting Therapy in SLE

จากที่กล่าวมาข้างต้นกล่าวได้ว่า B lymphocytes เป็น cell ที่สำคัญในการเกิดโรค SLE นอกเหนือจากการสร้าง autoantibodies ปัจจุบันมีการพัฒนาการรักษาที่มีความจำเพาะเจาะจงกับ B lymphocytes ซึ่งเชื่อว่าจะทำให้ผู้ป่วย SLE เข้าสู่ภาวะที่โรคสงบได้มากขึ้น

#### Rituximab<sup>82,83</sup> (CD20 monoclonal antibody)

Rituximab เป็น Chimeric mouse/human monoclonal IgG antibody ซึ่งในปัจจุบันได้รับการยอมรับในการรักษา lymphoma ขณะเดียวกันได้มีรายงานการใช้ Rituximab ออกมาเป็นระยะในการรักษาโรค Autoimmune diseases โดยเฉพาะ SLE ซึ่ง Rituximab จะไปจับกับ CD20 ซึ่งเป็น 35 Kd non-glycosylated tetraspannin cell membrane-embedded phosphoprotein ซึ่ง CD20 นี้เป็นโมเลกุลที่พบเฉพาะใน B -lineage ตั้งแต่ระยะ pre-B cells, immature B cells, mature naive B cells, pre-germinal center mature B cells, GC mature B cells จนถึง memory (GC) B cells แต่ไม่พบใน plasma cells กลไกของ Rituximab ในการทำลาย B cells ยังไม่ถูกค้นพบแน่นอนแต่จากการศึกษา in vitro พบว่าการทำลาย B cells เกิดจาก 3 กลไกหลักคือ

1. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)
2. Complement-dependent cytotoxicity และ
3. เกิด intracellular signaling ทำให้เกิด B cell apoptosis



1. The chimeric human/mouse monoclonal antibody rituximab.

#### รูปที่ 4. ภาพแสดงโมเลกุลของ Rituximab



แต่จากข้อมูลล่าสุดในมนุษย์พบว่ามีการทำลาย B cells ผ่านทาง ADCC และ apoptosis โดยเกิดการ engagement ของ FcγRIIIa (CD16) บน macrophages และ natural killer cells เกิดการทำลาย B cell มีรายงานว่า gene polymorphisms ของ FcγRIIIa มีผลกับความสามารถในการทำลาย B cell ของ Rituximab หลังจาก B cells ถูกทำลายซึ่งมีทั้ง B cells ที่ปกติและผิดปกติ ก็จะมีการ repopulation ของ B cells โดย B cell population ใหม่จะกลับมาสู่ภาวะ homeostasis เหมือนปกติ นำไปสู่ภาวะสงบของโรค SLE ยิ่งไปกว่านั้นเนื่องจากการที่ B cells ยังสามารถทำหน้าที่เป็น antigen presenting cells ได้ นั้น พบว่าหลังจากที่มี B cell repopulation ก็จะมีผลต่อ T cell activation โดยการกระตุ้นผ่าน CD 40 ligand CD40, CD80/CD28 เช่นกัน<sup>84</sup> นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วย SLE ที่ได้รับการรักษาด้วย Rituximab มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของ regulatory T cells (Treg) หรือ suppressor T cell ซึ่งเป็น T cell ที่ทำหน้าที่ควบคุมความสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เพื่อไม่ให้ระบบภูมิคุ้มกันทำงานมากเกินไป จึงเป็น cell ที่ให้ผลในการควบคุมอาการของโรค SLE โดยพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ mRNA ของ FOXP3 ซึ่งเป็น marker molecule ของ Treg<sup>85</sup> และการเพิ่มขึ้นนี้คงอยู่ตลอดระยะสงบของโรค ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า Rituximab สามารถมีผลทั้งด้านของ cellular และ humoral immune system

ในผู้ป่วย SLE การเพิ่มขึ้นของ regulatory T cell อาจอธิบาย[85]ได้จาก

1. พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับ TGF-β ซึ่งจะไปมีผลต่อการกระตุ้น regulatory T cells ต่อไป<sup>86,87</sup>

2. มีการศึกษาจาก Vigna – Perez และคณะ พบว่า หลังจากที่มีการให้ Rituximab จะมีการลดลงของ activated T cell และ Regulatory T cells แต่ regulatory T cells มีโอกาสที่จะเพิ่มจำนวนกลับมาเป็นปกติได้มากกว่า เพราะว่า Regulatory T cells สามารถรับสัญญาณจาก MHC class II โมเลกุลที่ถูกกระตุ้นจาก repopulated B cell ได้ดีกว่า<sup>88,89</sup>

3. จากการลดการทำลาย Regulatory T cells ซึ่งต้องอาศัย Fas/Fas Ligand pathway ซึ่งอาจเกิดจากการลดลงของ autoantigen presentation หรือมีการลดลงของ cytotoxic T cells<sup>90</sup>

#### การบริหารยา Rituximab

ขนาดของยาที่อ้างอิงจากการรักษา non-Hodgkin's lymphoma คือ 375 mg/m<sup>2</sup> ทางหลอดเลือดดำ ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์<sup>91</sup> อย่างไรก็ตามพบว่าการบริหารยาด้วยขนาด 500 mg 2 ครั้งห่างกัน 2 สัปดาห์ สามารถใช้ได้ผลในโรคทาง autoimmune diseases หลายโรค รวมทั้ง SLE<sup>92</sup> การให้ทั้งสองแบบสามารถมี peak level ของระดับยาในเลือดได้เท่า ๆ กันคือ 400-500 µg/ml ค่า half-life ของยานี้ประมาณ 20 วัน หลังจาก full dose และสามารถคงตัวอยู่ที่ 1-10 µg/ml อีกประมาณ 6 เดือน หลังจากเริ่มการรักษาด้วย Rituximab ในระยะต่อไปอาจพิจารณาให้เป็นแบบ fixed interval (ทุก 6 เดือน) หรือพิจารณาให้ยาโดยปรับตามระดับของ pathogenic antibodies อย่างไรก็ตามยังไม่มีคำแนะนำที่แน่นอน

นอกจากนี้ยังมีการค้นพบปฏิกิริยาของผู้ป่วยต่อยา Rituximab กล่าวคือ มีการตรวจพบ Human-Anti-Chimeric Antibody หรือ HACA หลังจากได้รับยาระยะหนึ่งซึ่งภาวะนี้พบได้น้อยในผู้ป่วย lymphoma<sup>93</sup> แต่พบได้พอสมควรในผู้ป่วยโรค autoimmune อย่างไรก็ตามการที่จะบอกว่า

ผู้ป่วยรายใดจะมี HACA เกิดขึ้นนั้นยังไม่มีการวิจัยที่แน่นอน ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับขนาดของยาที่ให้ โดยพบว่าขนาดยาที่สูงจะทำให้เกิด HACA น้อยกว่า ซึ่งอาจอธิบายจากการให้ขนาดสูงสามารถกด immune system ที่จะสร้าง antibody ต่อ chimeric Ab ได้มากกว่า<sup>94</sup> หรือมีการให้ concomittant immunosuppressants ก็อาจทำให้มีการสร้าง HACA น้อยกว่า อย่างไรก็ตามผลของการตรวจพบ HACA กับ adverse effects จาก Rituximab หรือประสิทธิภาพในการรักษาโดยเฉพาะการให้ repeated dose นั้นไม่สามารถระบุได้แน่ชัด

มีการเปลี่ยนแปลงในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายหลังจากที่ได้รับ Rituximab คือหลังจากที่ได้รับ Rituximab เข้าทางหลอดเลือดดำมีการลดลงอย่างมากของ B cells ใน peripheral blood โดย B lymphocytes อาจเหลือเพียง 5 cells/ $\mu\text{L}^3$  ภายใน 1 สัปดาห์ และมักจะเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป ประมาณ 6 เดือน ซึ่งอาจเป็นผลจากการลดลงของ Rituximab ในเลือด นอกจากนี้มีการศึกษาถึงจำนวนของ B lymphocytes ใน solid organs ของลิง พบว่ามีการลดลงอย่างมากรวมถึง B lymphocyte ในม้ามของผู้ป่วยที่เป็น ITP หลังจากได้รับ Rituximab แล้วมีการตัดม้าม<sup>95</sup> หรือการลดลงของ lymphocyte ในกระแสเลือดของผู้ป่วย Rheumatoid arthritis หลังจากที่ได้รับ Rituximab<sup>96</sup> การศึกษาภาวะการตอบสนองของร่างกายต่อ neoantigens หลังจากที่ได้รับ Rituximab พบว่ามีการตอบสนองต่อ vaccine ทั้ง Tetanus toxoid และ pneumococcal vaccine ในการสร้าง antibodies ลดลง<sup>97</sup> มีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ immunoglobulin ที่ถือว่าเป็น B cell products พบว่าลดลงปานกลาง<sup>98</sup> แต่ IgM มีระดับลดลงมากที่สุดซึ่งอาจเป็นเพราะว่า plasma cells เป็นตัวสำคัญสุดทำในการสร้าง immunoglobulin ไม่ถูกทำลายจาก Rituximab อันเนื่องมาจากการที่ไม่มี CD20 บน Plasma cells อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนระหว่างระดับของ immunoglobulins กับ disease activity หลังจากที่ได้รับ Rituximab<sup>99</sup> รวมทั้งระดับที่ลดลงของ B cells เองก็ยังไม่เป็นที่สรุปแน่ชัด

ดังนั้นอย่างที่ได้อธิบายไว้ว่าการตอบสนองของโรคหลังจากการให้ Rituximab อาจไม่ได้เป็นส่วนหลักจากการที่ B cell ที่ลดลงและทำให้สร้าง immunoglobulin น้อยลงเพียงอย่างเดียว แต่อาจเป็นผลเนื่องมาจาก B cell ทำหน้าที่เป็น antigen presenting cells ด้วยจึงทำให้ immune system ส่วนอื่นมีผลกระทบด้วยเช่น T cells หรือ Dendritic cells โดยพบว่าการลดลงของ activated T cell<sup>100</sup> รวมไปถึงการเพิ่มของ regulatory T cells ดังได้อธิบายข้างต้น

#### **Adverse effect ของ Rituximab**

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของ Rituximab ที่คล้ายกับการฉีด Biologic agents ทั่ว ๆ ไปทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ หนาวสั่น ไข้ ความดันโลหิตต่ำ อ่อนเพลีย ซึ่งเกิดจากการหลั่ง cytokines เช่น IL-6 และ TNF- $\alpha$  อาการดังกล่าวส่วนมากไม่รุนแรงมักเกิดเฉพาะการให้ยาครั้งแรกและอาการจะดีขึ้นถ้าลดความเร็วของการให้ยา<sup>101</sup> ผลข้างเคียงที่รุนแรงมีรายงานบ้างคือ ภาวะ hypoxia และ cardiovascular collapse, tumor lysis syndrome และ mucocutaneous reaction ซึ่งรายงานจำกัดอยู่ในผู้ป่วย lymphoma<sup>102</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) ในผู้ป่วย lymphoma<sup>103</sup> หลังจากทำการรักษาด้วย stem cell

transplantation ร่วมกับการให้ Rituximab และในขณะนี้ก็มีรายงานจาก FDA สหรัฐอเมริกาว่ามีผู้ป่วย SLE ที่เกิด PML หลังจากที่ได้ Rituximab เช่นกัน

นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด serum sickness syndrome ในผู้ป่วย connective tissue diseases ซึ่งอาจอธิบายได้จาก HACA โดยภาวะนี้จะลดลงถ้ามีการให้ concomittant immunosuppressants

มีรายงานการเกิด isolated interstitial pneumonitis, interstitial pneumonitis with cardiomyopathy and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia ในผู้ป่วย lymphoma ที่ได้ rituximab ร่วมกับ fludarabine<sup>104</sup>

Infection แม้ว่า Rituximab ทำให้เกิด prolonged lymphopenia แต่ไม่มีผลต่อ plasma cells ทำให้ระดับของ immunoglobulin ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติทำให้ไม่มีการเพิ่มขึ้นของความถี่และความรุนแรงของการติดเชื้อเมื่อเทียบกับการรักษาปกติแต่เนื่องจากการให้ vaccine หลังจากที่ได้รับ Rituximab อาจจะได้ผลไม่ดีจึงแนะนำให้ใช้ vaccine ก่อนที่จะให้ Rituximab เช่น pneumococcal vaccine มีการพบ reactivation ของ hepatitis B virus ในผู้ป่วย lymphoma หลังจากได้ Rituximab และ chemotherapy<sup>105-107</sup> ดังนั้นในผู้ป่วย SLE เองที่จะได้รับ Rituximab แพทย์ก็ควรตระหนักและตรวจหา HBsAg อย่างไรก็ตามมีการรายงานว่า การให้ Lamivudine สามารถป้องกันการกำเริบของ hepatitis B virus (HBV reactivation)<sup>108</sup> ได้ ส่วนทางด้านข้อมูลของ HCV infection ในผู้ป่วย SLE ไม่ชัดเจนถึงผลเสียของ infection ที่จะตามมาและในปัจจุบันก็มี case report เกี่ยวกับการใช้ Rituximab ในผู้ป่วย HCV-associated cryoglobulinemia<sup>109</sup> ดังนั้นจึงต้องมีการติดตามต่อไปเกี่ยวกับ HIV infection มีรายงานการให้ Rituximab ในผู้ป่วย HIV ที่เกิด lymphoma โดยไม่มีการเพิ่มขึ้นของ virus หรือทำให้โรคแย่ลง<sup>110</sup>

### การใช้ Rituximab ในผู้ป่วย SLE

มีรายงานการใช้ Rituximab กับโรคทาง autoimmune มากขึ้นโดยเฉพาะ Rheumatoid arthritis, SLE, Polymyositis/Dermatomyositis และ ANCA-associated vasculitis โดยส่วนมากจะเป็น case report หรือ case series เช่น SLE ที่มี refractory AIHA, SLE ที่มี lupus pneumonitis, SLE ที่มี ITP หรือแม้แต่อากาทาง neurological system เช่น transverse myelitis severe lupus nephritis, life-threatening hypercoagulable state ที่สัมพันธ์กับ lupus anticoagulant ตามตารางที่ 2 โดย case เหล่านี้มักจะผ่านการรักษาด้วย standard treatment มาแล้วทั้งสิ้น

นอกจากนี้มีการศึกษาของ Isenbergh และคณะ<sup>111</sup> ซึ่งติดตามการใช้ Rituximab 30 ราย พบว่า 12 รายสามารถเข้าสู่ภาวะโรคสงบโดยการให้ Rituximab เพียงตัวเดียว โดยระยะเวลาการติดตามอาการ 11 ปี และในกลุ่มที่มีอาการกำเริบภายหลัง การให้ Rituximab ก็สามารถทำให้โรคเข้าสู่ภาวะโรคสงบได้อีก

ตารางที่ 2. Summary of published English-language articles of rituximab therapy in SLE (ดัดแปลงจาก Thatayatikom, A. and A.J. White, Rituximab: a promising therapy in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev, 2006;5(1):18-24

**Summary of published English-language articles of rituximab therapy in SLE**

Authors (country)	Rituximab dose	Specific symptoms or diseases or Organ involvement	Therapies other Than rituximab*	Previous treatment*	Improved cases/total Cases(ages-years) <sup>b</sup>	Duration of Follow-up (months)	Adverse events*
Perrotta (Italy)	375 mg/m <sup>2</sup> weekly	Hemolytic anemia	IVIg every 3 months	MP, CSA	1/1 (18)	7	NR
Leandro (UK)	500 mg weekly 2 doses	Nephritis (Class IV), joints, rash, R alopecia, serositis, oral ulcers, sclera, cytopaenia, CNS, sicca, fever, fatigue	Pred, 2 doses of CYC (750 mg)	AZA, CYC, CSA, SS, MMF, HCQ, Pred	5/6 (17-40)	6 (extended to 18)	Respiratory tract infection, herpes zoster, folliculitis, candidiasis, tinea pedis, gastroenteritis
Saito (Japan)	375 mg/m <sup>2</sup> weekly, 2 doses	Nephritis (Class V), CNS, serositis, fever	BMTS	MP, BMTS, CYC	1/1(35)	7	Herpes zoster
Weide (Germany)	375 mg/m <sup>2</sup> weekly, 4 doses then every 3 months	CNS, joints, pancytopenia, myalgia, antiphospholipid syndrome	MP, Pred	Pred, CYC, MMF, CSA, AZA, MTX, HCQ, deltaparin	2/2 (39 and 44)	7 and 29	NR
Tokunaga (Papan)	375 mg/m <sup>2</sup> weekly, 2 doses	CNS, sensory disorder, oral ulcers, myalgia, rash, fever, fatigue photosensitivity	Pred, MP, BMTS	Pred, MP, BMTS, CYC	5/5 (20-55)	3-19	Herpes zoster
Sifkaakis (Greece)	375 mg/m <sup>2</sup> weekly, 4 doses	Nephritis (Class III,IV)	Pred	CS, CYC, MMF	3 (PR=1/4 (13-16)	6-24	Herpes zoster, transfusion reaction, pancreatitis

a Pred = prednisone; MP = methylprednisolone; BMTS = betamethasone; IVIGs = intravenous immunoglobulin; CYC = cyclophosphamide; MMF = mycophenolate mofetil; AZA = azathioprine; CSA = cyclosporine A; MTX = methotrexate; HCQ = hydroxychloroquine.

b SLAM = SLE activity measure; SLEDAI = SLE disease activity index; ECLAM = European collaborative lupus activity measure. SLICC DI = systemic lupus international collaborative clinics damage index; VAS = visual analogue scale.

c CR = complete remission; PR = partial remission

d ND = no detail

e NR = not reported; TIA = transient ischemic attack

## Epratuzumab

ในปัจจุบันเริ่มมี clinical trial กับยาอีกตัวหนึ่งซึ่งมีจุดประสงค์เป็น B cell depletion therapy เช่นกัน ได้แก่การใช้ Epratuzumab ซึ่งเป็น humanized anti-CD22 antibody CD22 เป็น 135 kDa glycoprotein เป็น B-lymphocyte restricted member of the immunoglobulin superfamily และเป็น member of sialoadhesin family of adhesion molecules ซึ่งจะมีส่วนใน B cell activation และ interaction กับ T cells<sup>112-114</sup> CD22 จะมี 7 extracellular domains และเมื่อทำปฏิกิริยากับ natural ligand แล้ว จะเข้าไปภายใน cell อย่างรวดเร็วและนำไปสู่ potent costimulatory signal ภายใน primary B cells ส่วน inhibitory portion ของ CD22 molecule นี้จะอยู่ที่ intracellular cytoplasmic tail ซึ่งเป็น inhibitory domain ประกอบด้วย 3 domains ซึ่ง inhibitory domain นี้จะถูกกระตุ้นจาก Lyn ซึ่งเป็น non-receptor kinase ซึ่งมีส่วนที่ติดกับ B cell antigen receptor mechanism ดังได้กล่าวก่อนหน้านี้แล้ว

CD22 จะเริ่มปรากฏใน B cell lineage ตั้งแต่ pro and pre B cells จนถึงก่อนที่ B cells จะกลายเป็น plasma cells การทดลองในหนูที่ทำให้เป็น CD22-deficiency พบว่ามีการลดลงของ mature B cells ใน Bone marrow และมี shorter life span Epratuzumab มีรายงานการใช้กับผู้ป่วย non Hodgkin lymphoma มาแล้วมากกว่า 400 ราย พบ toxicity ซึ่งมักจะเป็น transient infusion related ไม่พบ serious side effect การศึกษาล่าสุดโดย Thomas Dörner และคณะ<sup>115</sup> ทำการศึกษาการใช้ Epratuzumab ในผู้ป่วย SLE การศึกษาเป็นแบบ open-label, single-center study ในผู้ป่วย SLE 14 คนที่มีความรุนแรงแบบ moderate degrees (BILAG  $\geq 2$ ) โดยไม่มี concomitant immunosuppressants หรือ steroid พบว่าร้อยละ 93 ของผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอย่างน้อย 1 BILAG B or C level B cell มีจำนวนลดลงประมาณร้อยละ 35 ที่ 18 สัปดาห์และความรุนแรงของโรคคงที่ระดับต่ำ ๆ จนถึง 6 เดือน อย่างไรก็ตามคงต้องรอการศึกษาแบบ multicenter controlled trial ต่อไป

## Blys (B lymphocyte stimulator)

Blys (B lymphocyte stimulator) or BAFF (B cell activating factor) เป็น cytokine อยู่ในกลุ่ม TNF superfamily cytokine กลุ่มนี้มีความสำคัญต่อ B cell proliferation และ B cell survival รวมถึง receptor ซึ่งมี 3 ชนิดได้แก่ B-cell-maturation antigen (BCMA) B cell activating factor-R (BAFF-R) และ Transmembrane activation and calcium modulating cyclophilin ligand interactor (TACI) มีการค้นพบว่า Blys นี้จะมีมากขึ้นใน serum ของผู้ป่วย SLE

ปัจจุบันได้มีการพัฒนายาเพื่อมายับยั้งโมเลกุลเหล่านี้ นำไปสู่การลดการทำงานของ B cell และชักนำให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบในที่สุด เท่าที่มีในขณะนี้ ได้แก่ Belimumab ซึ่งเป็น fully human monoclonal antibody ต่อ Blys และ Atacicept ซึ่งเป็นโมเลกุล TACI receptor ร่วมกับ IgG ทำหน้าที่ยับยั้งการกระตุ้น B cell โดยสามารถจับได้ทั้ง Blys และ APRIL

ได้มีการศึกษาการใช้ Belimumab ในผู้ป่วย SLE ที่อยู่ในช่วงกำเริบ 449 คน พบว่าโดยรวมไม่มีความแตกต่างจากยาหลอก แต่เมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลบวกของ ANA หรือ anti-ds DNA Ab พบว่ามี disease activity ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน Atacicept ก็มีการศึกษาเบื้องต้นในผู้ป่วย SLE แล้วเช่นกันพบว่าสามารถลด disease activity ได้ อย่างไรก็ตามก็ยังคงต้องมีการศึกษาในประชากรที่มากกว่านี้ต่อไป

### **Anti IL-6 receptor Ab (Tocilizumab)**

IL-6 เป็นไซโตไคน์ที่สำคัญตัวหนึ่งในการกระตุ้น B cell differentiation, survival และ maturation ของ plasma cells ทำให้เกิด B cell hyperactivity และการสร้าง immunoglobulins ที่มากขึ้น พบว่าการให้ Anti IL-6 Receptor (R) antibody สามารถลดปริมาณของ anti-DS DNA ได้ในสัตว์ทดลองได้มีการนำ Anti IL-6 R Ab มาใช้แล้วในชื่อ Tocilizumab ในผู้ป่วย RA พบว่าได้ผลดี

ดังนั้นจึงมีความน่าจะเป็นที่จะนำ anti IL-6 receptor Ab มาใช้ในผู้ป่วย SLE แต่คงต้องรอการศึกษาต่อไป

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่า ความผิดปกติของ B lymphocytes เป็นส่วนที่มีบทบาทอย่างมากในการเกิดโรค SLE นอกจากสร้าง auto antibodies โดยพบว่าตัว B cells เองมีความผิดปกติในด้านของ tolerance และ signal molecules ต่าง ๆ ซึ่งนำไปสู่ภาวะ B cell hyperactivity ทำให้มีการสร้าง autoantibodies, cytokines ต่าง ๆ มากขึ้นและก่อให้เกิดพยาธิสภาพในผู้ป่วย SLE

การรักษาที่เน้นถึง B cell targeted therapy พบว่าสามารถชักนำโรคให้เข้าสู่ภาวะ remission ได้มาก เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐาน อย่างไรก็ตามก็ยังคงต้องรอการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีขนาดใหญ่และเชื้อชาติที่หลากหลายกว่านี้ รวมทั้งผลข้างเคียงสำคัญที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งน่าจะมีข้อมูลออกมาในอนาคตอันใกล้

### **เอกสารอ้างอิง**

1. Chan OT, MJ Shlomchik. A new role for B cells in systemic autoimmunity: B cells promote spontaneous T cell activation in MRL-lpr/lpr mice. *J Immunol* 1998;160(1):51-9
2. Chan OT, MP Madaio, MJ Shlomchik. B cells are required for lupus nephritis in the polygenic, Fas-intact MRL model of systemic autoimmunity. *J Immunol* 1999;163(7):3592-6
3. Cappione A, 3rd, et al. Germinal center exclusion of autoreactive B cells is defective in human systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2005;115(11):3205-16
4. Ju S, et al. Correlation of the expression levels of BLYS and its receptors mRNA in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem* 2006;39(12):1131-7
5. Blasioli J, CC Goodnow. Lyn/CD22/SHP-1 and their importance in autoimmunity. *Curr Dir Autoimmun* 2002;5:151-60
6. Cornall RJ, et al. Polygenic autoimmune traits: Lyn, CD22, and SHP-1 are limiting elements of a biochemical pathway regulating BCR signaling and selection. *Immunity* 1998;8(4):497-508
7. Gross JA, et al. TACI-Ig neutralizes molecules critical for B cell development and autoimmune disease. impaired B cell maturation in mice lacking BLYS. *Immunity* 2001;15(2):289-302
8. Gross JA, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature* 2000;404(6781):995-9

9. Khare SD, et al. Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(7):3370-5
10. Mackay F, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med* 1999;190(11):1697-710
11. Nishimura H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999;11(2):141-51
12. Sato S, et al. CD19 regulates B lymphocyte signaling thresholds critical for the development of B-1 lineage cells and autoimmunity. *J Immunol* 1996;157(10):4371-8
13. Zhang J, et al. Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001;166(1):6-10
14. Jacobi AM, B Diamond. Balancing diversity and tolerance: lessons from patients with systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 2005;202(3):341-4
15. Yurasov S, et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 2005;201(5):703-11
16. Arbuckle MR, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(16):1526-33
17. Buyon JP, RM Clancy. Neonatal lupus: review of proposed pathogenesis and clinical data from the US-based Research Registry for Neonatal Lupus. *Autoimmunity* 2003;36(1):41-50
18. Reichlin M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J Reprod Med* 1998;43(4):355-60
19. Tseng CE, JP Buyon. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(1):31-54
20. Baechler EC, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(5):2610-5
21. Bennett L, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003;197(6):711-23
22. Rozzo SJ, et al. Evidence for an interferon-inducible gene, *Ifi202*, in the susceptibility to systemic lupus. *Immunity* 2001;15(3):435-43
23. Farkas L, et al. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- $\alpha/\beta$ -producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am J Pathol* 2001;159(1):237-43
24. Fukuyama S, et al. Systemic lupus erythematosus after alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):310-2
25. Gill MA, et al. Blood dendritic cells and DC-poinetins in systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 2002;63(12):1172-80
26. Hardin JA. Directing autoimmunity to nucleoprotein particles: the impact of dendritic cells and interferon alpha in lupus. *J Exp Med* 2003;197(6):681-5
27. Leadbetter EA, et al. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature* 2002;416(6881):603-7
28. Ronnblom L, GV Alm. The natural interferon-alpha producing cells in systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 2002;63(12):1181-93
29. Tothova E, et al. Immune-mediated complications during interferon alpha therapy in chronic myelogenous leukemia. *Neoplasma* 2002;49(2):91-4
30. Yurasov S, et al. Persistent expression of autoantibodies in SLE patients in remission. *J Exp Med* 2006;203(10):2255-61
31. Pers JO, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:34-9
32. Chan OT, et al. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med* 1999;189(10):1639-48
33. Becker-Merok A, C Nikolaisen, HC Nossent. B-lymphocyte activating factor in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in relation to autoantibody levels, disease measures and time. *Lupus* 2006;15(9):570-6
34. Arce E, et al. Increased frequency of pre-germinal center B cells and plasma cell precursors in the blood of children with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001;167(4):2361-9
35. Grammer AC, PE Lipsky. CD154-CD40 interactions mediate differentiation to plasma cells in healthy individuals and persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1417-29
36. Harada Y, et al. Identification of early plasma cells in peripheral blood and their clinical significance. *Br J Haematol* 1996;92(1):184-91
37. Jacobi AM, et al. Correlation between circulating CD27high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48(5):1332-42

38. Odendahl M, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2000;165(10):5970-9
39. Garcia-Valladares I, et al. Diminished expression of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients with lymphopenia. *Lupus* 2006; 15(9):600-5
40. Cappione AJ, et al. Lupus IgG VH4.34 antibodies bind to a 220-kDa glycoform of CD45/B220 on the surface of human B lymphocytes. *J Immunol* 2004;172(7):4298-307
41. Bleesing JJ, TA Fleisher. Human B cells express a CD45 isoform that is similar to murine B220 and is downregulated with acquisition of the memory B-cell marker CD27. *Cytometry B Clin Cytom* 2003; 51(1):1-8
42. Thompson KM, et al. Human monoclonal antibodies against blood group antigens preferentially express a VH4-21 variable region gene-associated epitope. *Scand J Immunol* 1991;34(4):509-18
43. van Vollenhoven RF, et al. VH4-34 encoded antibodies in systemic lupus erythematosus: a specific diagnostic marker that correlates with clinical disease characteristics. *J Rheumatol* 1999;26(8):1727-33
44. Pugh-Bernard AE, et al. Regulation of inherently autoreactive VH4-34 B cells in the maintenance of human B cell tolerance. *J Clin Invest* 2001;108(7):1061-70
45. Klapper W, et al. Telomerase activity in B and T lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1681-3
46. Kurosaka D. [Abnormalities in lymphocyte telomerase activity and telomere length in systemic lupus erythematosus]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2007;30(1):29-36
47. Kurosaka D, et al. Abnormal telomerase activity and telomere length in T and B cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33(6):1102-7
48. Hardin JA. The lupus autoantigens and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986;29(4):457-60
49. O'Keefe TL, et al. Deficiency in CD22, a B cell-specific inhibitory receptor, is sufficient to predispose to development of high affinity autoantibodies. *J Exp Med* 1999;189(8):1307-13
50. Pan C, N Baumgarth, JR Parnes. CD72-deficient mice reveal nonredundant roles of CD72 in B cell development and activation. *Immunity* 1999;11(4):495-506
51. Pritchard NR, et al. Autoimmune-prone mice share a promoter haplotype associated with reduced expression and function of the Fc receptor FcγRII. *Curr Biol* 2000;10(4):227-30
52. Yu CC, et al. Lupus-like kidney disease in mice deficient in the Src family tyrosine kinases Lyn and Fyn. *Curr Biol* 2001;11(1):34-8
53. Cherukuri A, et al. The CD19/CD21 complex functions to prolong B cell antigen receptor signaling from lipid rafts. *Immunity* 2001;14(2):169-79
54. Cheng PC, et al. A role for lipid rafts in B cell antigen receptor signaling and antigen targeting. *J Exp Med* 1999;190(11):1549-60
55. Simons K, E Ikonen. Functional rafts in cell membranes. *Nature* 1997;387(6633):569-72
56. Simons K, D Toomre. Lipid rafts and signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000;1(1):31-9
57. Kurosaki T. Genetic analysis of B cell antigen receptor signaling. *Annu Rev Immunol* 1999;17:555-92
58. Kurosaki T, et al. Role of the Syk autophosphorylation site and SH2 domains in B cell antigen receptor signaling. *J Exp Med* 1995;182(6):1815-23
59. Rowley RB, et al. Syk protein-tyrosine kinase is regulated by tyrosine-phosphorylated Ig alpha/Ig beta immunoreceptor tyrosine activation motif binding and autophosphorylation. *J Biol Chem* 1995; 270(19):11590-4
60. Fu C, et al. BLNK: a central linker protein in B cell activation. *Immunity* 1998;9(1):93-103
61. Goitsuka R, et al. BASH, a novel signaling molecule preferentially expressed in B cells of the bursa of Fabricius. *J Immunol* 1998;161(11):5804-8
62. Berridge MJ. Cell signalling. A tale of two messengers. *Nature* 1993;365(6445):388-9
63. Kawabuchi M, et al. Transmembrane phosphoprotein Cbp regulates the activities of Src-family tyrosine kinases. *Nature* 2000;404(6781):999-1003
64. Hermiston ML, Z Xu, A Weiss. CD45: a critical regulator of signaling thresholds in immune cells. *Annu Rev Immunol* 2003;21:107-37
65. Justement LB, et al. Regulation of B cell antigen receptor signal transduction and phosphorylation by CD45. *Science* 1991;252(5014):1839-42
66. Katagiri T, et al. CD45 negatively regulates lyn activity by dephosphorylating both positive and negative regulatory tyrosine residues in immature B cells. *J Immunol* 1999;163(3):1321-6



67. Thomas ML, EJ Brown. Positive and negative regulation of Src-family membrane kinases by CD45. *Immunol Today* 1999;20(9):406-11
68. Flores-Borja F, et al. Altered lipid raft-associated proximal signaling and translocation of CD45 tyrosine phosphatase in B lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):291-302
69. Flores-Borja F, et al. Decreased Lyn expression and translocation to lipid raft signaling domains in B lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):3955-65
70. Su K, et al. Expression profile of FcγRIIb on leukocytes and its dysregulation in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2007;178(5):3272-80
71. Fong DC, et al. Mutational analysis reveals multiple distinct sites within Fc γ receptor IIB that function in inhibitory signaling. *J Immunol* 2000;165(8):4453-62
72. Hippen KL, et al. Fc γRIIb1 inhibition of BCR-mediated phosphoinositide hydrolysis and Ca<sup>2+</sup> mobilization is integrated by CD19 dephosphorylation. *Immunity* 1997;7(1):49-58
73. Scharenberg AM, et al. Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PtdIns-3,4,5-P<sub>3</sub>)/Tec kinase-dependent calcium signaling pathway: a target for SHIP-mediated inhibitory signals. *Embo J* 1998;17(7):1961-72
74. Pierce SK. Lipid rafts and B-cell activation. *Nat Rev Immunol* 2002;2(2):96-105
75. Rodgers W, JK Rose. Exclusion of CD45 inhibits activity of p56lck associated with glycolipid-enriched membrane domains. *J Cell Biol* 1996;135(6 Pt 1):1515-23
76. Kono H, et al. FcγRIIb Ile232Thr transmembrane polymorphism associated with human systemic lupus erythematosus decreases affinity to lipid rafts and attenuates inhibitory effects on B cell receptor signaling. *Hum Mol Genet* 2005;14(19):2881-92
77. Tsuchiya N, Z Honda, K Tokunaga. Role of B cell inhibitory receptor polymorphisms in systemic lupus erythematosus: a negative times a negative makes a positive. *J Hum Genet* 2006;51(9):741-50
78. Mackay M, et al. Selective dysregulation of the FcγRIIb receptor on memory B cells in SLE. *J Exp Med* 2006;203(9):2157-64
79. Kaneko U, et al. Increased mutations of CD72 transcript in B-lymphocytes from adolescent patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(8):565-71
80. Nakano S, et al. Down-regulation of CD72 and increased surface IgG on B cells in patients with lupus nephritis. *Autoimmunity* 2007;40(1):9-15
81. Suzuki J, et al. CD19/22 balance relates to improvement of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2006;16(4):235-8
82. Eisenberg R, RJ Looney. The therapeutic potential of anti-CD20 "what do B-cells do?" *Clin Immunol* 2005;117(3):207-13
83. Thatayatikom A, AJ White. Rituximab: a promising therapy in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006;5(1):18-24
84. Valentine MA, et al. Phosphorylation of the CD20 phosphoprotein in resting B lymphocytes. Regulation by protein kinase C. *J Biol Chem* 1989;264(19):11282-7
85. Sfrikakis PP, et al. Increased expression of the FoxP3 functional marker of regulatory T cells following B cell depletion with rituximab in patients with lupus nephritis. *Clin Immunol* 2007;123(1):66-73
86. Wahl SM, W Chen. Transforming growth factor-beta-induced regulatory T cells referee inflammatory and autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther* 2005;7(2):62-8
87. Zheng SG, et al. CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> regulatory T cells generated ex vivo with IL-2 and TGF-beta suppress a stimulatory graft-versus-host disease with a lupus-like syndrome. *J Immunol* 2004;172(3):1531-9
88. Gavin MA, et al. Homeostasis and anergy of CD4<sup>(+)</sup>CD25<sup>(+)</sup> suppressor T cells in vivo. *Nat Immunol* 2002;3(1):33-41
89. Hsieh CS, et al. Recognition of the peripheral self by naturally arising CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cell receptors. *Immunity* 2004;21(2):267-77
90. Miyara M, et al. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2005;175(12):8392-400
91. McLaughlin P, FB Hagemeister, AJ Grillo-Lopez. Rituximab in indolent lymphoma: the single-agent pivotal trial. *Semin Oncol* 1999;26(5 Suppl 14):79-87
92. Edwards JC, MJ Leandro, G Cambridge. B lymphocyte depletion in rheumatoid arthritis: targeting of CD20. *Curr Dir Autoimmun* 2005;8:175-92
93. Maeda T, et al. Successful treatment with a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) for a patient with relapsed mantle cell lymphoma who developed a human anti-chimeric antibody. *Int J Hematol* 2001;74(1):70-5

94. Looney RJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2580-9
95. Kneitz C, M Wilhelm, HP Tony. Effective B cell depletion with rituximab in the treatment of autoimmune diseases. *Immunobiology* 2002;206(5):519-27
96. Douglas VK, et al. Lymphoid aggregates in bone marrow mimic residual lymphoma after rituximab therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999;112(6):844-53
97. Gonzalez-Stawinski GV, et al. Hapten-induced primary and memory humoral responses are inhibited by the infusion of anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, Rituximab). *Clin Immunol* 2001;98(2):175-9
98. Cambridge G, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2146-54
99. Treon SP, et al. CD20-directed serotherapy in patients with multiple myeloma: biologic considerations and therapeutic applications. *J Immunother* 2002;25(1):72-81
100. Takemura S, et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001;167(8):4710-8
101. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev* 1999;18(4):465-71
102. D'Arcy CA, M Mannik. Serum sickness secondary to treatment with the murine-human chimeric antibody IDEC-C2B8 (rituximab). *Arthritis Rheum* 2001;44(7):1717-8
103. Freim Wahl SG, MR Folvik, SH Torp. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a lymphoma patient with complete remission after treatment with cytostatics and rituximab: case report and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2007;26(2):68-73
104. Byrd JC, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003;101(1):6-14
105. Ng HJ, LC Lim. Fulminant hepatitis B virus reactivation with concomitant listeriosis after fludarabine and rituximab therapy: case report. *Ann Hematol* 2001;80(9):549-52
106. Quartier P, et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet* 2001;358(9292):1511-3
107. Westhoff TH, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003;102(5):1930
108. Hamaki T, et al. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am J Hematol* 2001;68(4):292-4
109. Quartuccio L, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(7):842-6
110. Klepfish A, et al. Successful treatment of aggressive HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy, biotherapy with rituximab and HAART: presentation of a therapeutic option. *Leuk Lymphoma* 2003;44(2):349-51
111. Ng KP, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: Long term follow up and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2007
112. Nath D, et al. The amino-terminal immunoglobulin-like domain of sialoadhesin contains the sialic acid binding site. Comparison with CD22. *J Biol Chem* 1995;270(44):26184-91
113. Peaker CJ, MS Neuberger. Association of CD22 with the B cell antigen receptor. *Eur J Immunol* 1993;23(6):1358-63
114. Tedder TF, et al. CD22, a B lymphocyte-specific adhesion molecule that regulates antigen receptor signaling. *Annu Rev Immunol* 1997;15:481-504
115. Dorner T, et al. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):R74



**สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย**  
**โรคข้อสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ (Rheumatology for Para-medical Personals)**  
**"โรครูมาติกที่พบบ่อย : การดูแลรักษาและการส่งต่อผู้ป่วย"**  
วันที่ 13-14 มีนาคม 2551  
ณ ห้องประชุม อาคารเฉลิมพระเกียรติ ชั้น 11 โรงพยาบาลราชวิถี

**ใบลงทะเบียน**

ชื่อ-นามสกุล .....  
สังกัด .....  
สถานที่ติดต่อ .....  
โทรศัพท์ ..... โทรสาร ..... e-mail .....

หมายเลข .....  
วันที่รับ .....  
(สำหรับเจ้าหน้าที่)

ค่าลงทะเบียน (รวมเอกสาร อาหารกลางวัน และอาหารว่าง)

ก่อน 15 กุมภาพันธ์ 2551    หลัง 15 กุมภาพันธ์ 2551    จำนวน (คน)

บุคลากรทางการแพทย์                                      1,500 บาท                                      1,800 บาท                                      .....

พยาบาล     เภสัชกร     นักกายภาพบำบัด     อื่นๆ ..... (โปรดระบุ)

**ที่พัก (รวมอาหารเช้า)                                      โปรัดมัดจำกัดห้องพัก 1 คืน ต่อ 1 ห้อง**

โรงแรมแกรนด์ ทาวเวอร์ อินน์

- ห้องเดี่ยว                                      1,200 บาท                                      จำนวน ..... ห้อง                                      เข้า ..... มี.ค. 51                                      ออก ..... มี.ค. 51
- ห้องคู่    1,400 บาท                                      จำนวน ..... ห้อง                                      เข้า ..... มี.ค. 51                                      ออก ..... มี.ค. 51

โรงแรมสยามซิตี้

- ห้องเดี่ยว                                      2,600 บาท                                      จำนวน ..... ห้อง                                      เข้า ..... มี.ค. 51                                      ออก ..... มี.ค. 51
- ห้องคู่    2,800 บาท                                      จำนวน ..... ห้อง                                      เข้า ..... มี.ค. 51                                      ออก ..... มี.ค. 51

กรุณาส่งใบลงทะเบียนพร้อมค่าลงทะเบียนและค้ำมัดจำห้องพักมายัง  
สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย  
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย  
ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310  
โทรศัพท์ 02-716-6524    โทรสาร 02-716-6525  
e-mail aluvs@diamond.mahidol.ac.th

ชำระเป็น     เงินสด     ธนาคานัติ     เช็ค  
ค่าลงทะเบียน ..... บาท  
ค้ำมัดจำห้องพัก ..... บาท  
รวมเป็นเงิน ..... บาท

**ธนาณัติสั่งจ่ายในนาม สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย    ปณ. เพชรบุรีตัดใหม่ 10311**  
**เช็คสั่งจ่ายในนาม    สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย**  
(หากเป็นเช็คต่างจังหวัดกรุณาเพิ่มค่าธรรมเนียมฉบับละ 10 บาท)

CNE 9.5 Credits



สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

Rheumatology for Para-medical Personals

โรครูมาติกที่พบบ่อย : การดูแลรักษาและการส่งต่อผู้ป่วย

(Common Rheumatic Diseases : How to Approach and When to Refer)

วันที่ 13-14 มีนาคม 2551

ณ ห้องประชุม ชั้น 11 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี

13 มีนาคม 2551	
08.15-08.30 น.	ลงทะเบียนและพิธีเปิด
08.30-09.15 น.	การตรวจวินิจฉัย การดูแล และการส่งต่อผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดข้อ และข้ออักเสบ (Approach and Management of the Patients with Arthralgia and Arthritis) นายแพทย์สูงชัย อังธราวัักษ์
09.15-10.00 น.	โรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อ (Septic Arthritis) นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน
10.00-10.15 น.	อาหารว่าง
10.15-11.00 น.	โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis) แพทย์หญิงบุญจรัส ศิริไพฑูรย์
11.00-11.45 น.	โรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบ (Spondyloarthropathy) แพทย์หญิงไพจิตร อัครนบดี
11.45-13.00 น.	อาหารกลางวัน
13.00-13.45 น.	โรคหนังแข็ง (Scleroderma) นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
13.45-14.30 น.	โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์
14.30-14.45 น.	อาหารว่าง
14.45-15.30 น.	โรคเก๊าท์ (Gout) แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒน์กุล
14 มีนาคม 2551	
08.30-09.15 น.	การตรวจวินิจฉัย การดูแล และการส่งต่อผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดหลัง (Approach and Management of Patients with Back Pain) นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
09.15-10.00 น.	เนื้อเยื่ออ่อนอักเสบ (Soft Tissue Rheumatism) แพทย์หญิงชิงชิง พุเจริญ
10.00-10.15 น.	อาหารว่าง
10.15-11.00 น.	โรคภูบัส (Systemic Lupus Erythematosus) แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาญพงษ์
11.00-11.45 น.	โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis) นายแพทย์กิตติ โดเต็มโชคชัยการ
11.45-13.00 น.	อาหารกลางวัน
13.00-13.45 น.	กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ (Inflammatory Myopathies) แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย
13.45-14.30 น.	โปรแกรมการดูแลผู้ป่วยโรคข้อ (Self Management Patient Education Program) คุณวราพร สุจิตาวุธ* คุณอมรรัตน์ มีลาภโชติพงศ์* คุณพัชรินทร์ ชิวสานัน*
14.30-14.45 น.	อาหารว่าง

\* พยาบาลวิชาชีพ

# CME 10 Credits



สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย  
กำหนดการประชุมวิชาการประจำปี 2551

“Future Directions in the Treatment of Systemic Rheumatic Diseases”

วันที่ 14-15 มีนาคม 2551

ณ ห้องประชุม ชั้น 11 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี

14 มีนาคม 2551

08.00-08.45 น.	ลงทะเบียน	
08.45-09.00 น.	พิธีเปิด โดย นายกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย	
09.00-10.00 น.	Highlights from International Rheumatology Meetings in 2007 <ul style="list-style-type: none"> <li>• SLE 2007 (Sainghai, China) นายแพทย์พุทธรัตน์ ลีเฉลิมวงศ์</li> <li>• EULAR 2007 (Barcelona, Spain) แพทย์หญิงบุญจรัส ศิริไพฑูรย์</li> <li>• ACR 2007 (Boston, USA) แพทย์หญิงนันทนา กสิदानนท์</li> </ul>	
10.00-10.45 น.	การนำเสนอผลงานทางวิชาการ	
10.45-11.00 น.	อาหารว่าง	
11.00-12.00 น.	ชมการจัดแสดงนิทรรศการ และ การประชุมใหญ่สามัญประจำปี 2551	สมาชิกสมาคมรูมาติสซั่มฯ
12.00-13.00 น.	Luncheon Symposium	
13.00-13.45 น.	Newer non-TNF Targeting Therapy in Rheumatoid Arthritis	แพทย์หญิงสุมาภา ชัยอำนาจ
13.45-14.30 น.	Future Direction in Treatment of Connective Tissue Disease – Associated Interstitial Lung Diseases	แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี
14.30-14.45 น.	อาหารว่าง	
14.45-15.30 น.	Genetic in SLE (From Scientific Research to Clinical Application)	แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒน์กุล
15 มีนาคม 2551		
08.00-09.15 น.	Breakfast Symposium : Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis : Pathogenesis and Management Approach แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร นายแพทย์วรัญญู เตชะโรจน์	
09.15-10.00 น.	SLE Novel Therapies	แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
10.00-10.15 น.	อาหารว่าง	
10.15-11.00 น.	ANCA-Associated Vasculitis : Induction Therapy	แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร
11.00-11.45 น.	Rheumatologic Eye Diseases: Diagnosis, Management and Referral	แพทย์หญิงเกศรา พัฒนพิฑูรย์
12.00-13.00 น.	Luncheon Symposium	
13.00-13.45 น.	Adipokines and Autoimmune Diseases	แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์
13.45-14.30 น.	Alternative Medicine	แพทย์หญิงอรรชนี มหรรฆานุเคราะห์
14.30-14.45 น.	อาหารว่าง	
14.45-15.30 น.	Screening, Prevention and Management of Infections in Patients Receiving Biologic Therapies	แพทย์หญิงปารวี สุวรรณาลัย



สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย  
การประชุมวิชาการประจำปี 2551  
"Future Directions in the Treatment of Systemic Rheumatic Diseases"  
วันที่ 14-15 มีนาคม 2551  
ณ ห้องประชุม ชั้น 11 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี

<b>ใบลงทะเบียน</b>		หมายเลข .....	
ชื่อ-นามสกุล .....		วันที่รับ .....	
สังกัด .....		(สำหรับเจ้าหน้าที่)	
สถานที่ติดต่อ .....			
โทรศัพท์ .....	โทรสาร .....	e-mail .....	
ค่าลงทะเบียน (รวมเอกสาร อาหารกลางวัน และอาหารว่าง)			
	ก่อน 15 กุมภาพันธ์ 2551	หลัง 15 กุมภาพันธ์ 2551	จำนวน (คน)
ไม่ใช้สมาชิก	1,500 บาท	2,000 บาท	.....
สมาชิกสมาคมฯ	1,200 บาท	1,800 บาท	.....
แพทย์ประจำบ้าน	1,000 บาท	1,500 บาท	.....
ที่พัก (รวมอาหารเช้า)	โปรดมัดจำค่าห้องพัก 1 คืน ต่อ 1 ห้อง		
โรงแรมแกรนด์ ทาวเวอร์ อินน์			
<input type="radio"/> ห้องเดี่ยว	1,200 บาท	จำนวน ..... ห้อง	เข้า ..... มี.ค. 51 ออก ..... มี.ค. 51
<input type="radio"/> ห้องคู่	1,400 บาท	จำนวน ..... ห้อง	เข้า ..... มี.ค. 51 ออก ..... มี.ค. 51
โรงแรมสยามซิตี้			
<input type="radio"/> ห้องเดี่ยว	2,600 บาท	จำนวน ..... ห้อง	เข้า ..... มี.ค. 51 ออก ..... มี.ค. 51
<input type="radio"/> ห้องคู่	2,800 บาท	จำนวน ..... ห้อง	เข้า ..... มี.ค. 51 ออก ..... มี.ค. 51
กรุณาส่งใบลงทะเบียนพร้อมค่าลงทะเบียนและคำมัดจำห้องพักมายัง สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310 โทรศัพท์ 0-2716-6524 โทรสาร 0-2716-6525 e-mail aluvs@diamond.mahidol.ac.th	ชำระเป็น <input type="radio"/> เงินสด <input type="radio"/> อนุณัติ <input type="radio"/> เช็ค ค่าลงทะเบียน ..... บาท คำมัดจำห้องพัก ..... บาท รวมเป็นเงิน ..... บาท		
อนุณัติสั่งจ่ายในนาม สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ปณ. เพชรบุรีตัดใหม่ 10311 เช็คสั่งจ่ายในนาม สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย (หากเป็นเช็คต่างจังหวัดกรุณาเพิ่มค่าธรรมเนียมฉบับละ 10 บาท)			



สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย  
Rheumatology Workshop ประจำปี 2551  
วันที่ 16 มีนาคม 2551  
ณ ห้องประชุม ชั้น 12 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี

<b>ใบลงทะเบียน</b>		หมายเลข .....
		วันที่รับ .....
		(สำหรับเจ้าหน้าที่)
ชื่อ-นามสกุล .....	สังกัด .....	หมายเลขใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม .....
สถานที่ติดต่อ .....	โทรศัพท์ .....	โทรสาร .....
e-mail .....		
<b>ค่าลงทะเบียน (รวมเอกสาร อาหารกลางวัน และอาหารว่าง)</b>		
	ก่อน 15 กุมภาพันธ์ 2551	หลัง 15 กุมภาพันธ์ 2551
		จำนวน (คน)
แพทย์ พยาบาล บุคลากรทางการแพทย์	1,500 บาท	1,800 บาท
แพทย์ประจำบ้าน	1,200 บาท	1,800 บาท
<b>รับจำนวนจำกัด</b>		
<b>ที่พัก (รวมอาหารเช้า)</b>		<b>โปรดมัดจำค่าห้องพัก 1 คืน ต่อ 1 ห้อง</b>
โรงแรมแกรนด์ ทาวเวอร์ อินน์		
<input type="radio"/> ห้องเดี่ยว	1,200 บาท	จำนวน ..... ห้อง
<input type="radio"/> ห้องคู่	1,400 บาท	จำนวน ..... ห้อง
โรงแรมสยามซิตี้		
<input type="radio"/> ห้องเดี่ยว	2,600 บาท	จำนวน ..... ห้อง
<input type="radio"/> ห้องคู่	2,800 บาท	จำนวน ..... ห้อง
กรุณาส่งใบลงทะเบียนพร้อมค่าลงทะเบียนและค่ามัดจำห้องพักมายัง	ชำระเป็น <input type="checkbox"/> เงินสด <input type="checkbox"/> ธนาณัติ <input type="checkbox"/> เช็ค	
สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย	ค่าลงทะเบียน .....	
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย	ค่ามัดจำห้องพัก .....	
ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310	รวมเป็นเงิน .....	
โทรศัพท์ 0-2716-6524 โทรสาร 0-2716-6525 e-mail aluvs@diamond.mahidol.ac.th		
ธนาณัติสั่งจ่ายในนาม <b>สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย</b> ปณ. เพชรบุรีตัดใหม่ 10311		
เช็คสั่งจ่ายในนาม <b>สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย</b>		
(หากเป็นเช็คต่างจังหวัดกรุณาเพิ่มค่าธรรมเนียมฉบับละ 10 บาท)		



# ข่าวจากสมาคมฯ

สวัสดิ์ชาวรูมาติสซั่มและผู้สนใจทุกท่าน

ช่วงนี้อากาศเริ่มเย็นลง ลมหนาวพัดผ่านมาแล้ว หวังว่าคงจะได้ลดความร้อนแรง ทางด้านการเมืองลงบ้าง \*\*\* หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ได้ดำเนินการเปิดเป็นสถาบันฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขา อายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม ซึ่งจะเปิดฝึกอบรมได้ในปี 2551 นี้ ในปีการศึกษา 2551 จะมี สถาบันที่เปิดฝึกอบรมและมีโควตา ดังนี้ จุฬาลงกรณ์ (1) ศิริราช (2) รามาธิบดี (2) พระมงกุฎเกล้า (2) เชียงใหม่ (1) ราชวิถี (1) ขอนแก่น (2) วชิรพยาบาล (1) และสงขลา (1) จึงขอเชิญชวนท่านที่ สนใจจะเข้ารับการอบรม โปรดติดต่อไปยังสถาบันต่าง ๆ ด้วย และดำเนินการสมัครที่แพทยสภา รอบแรกคาดว่าในเดือนพฤศจิกายน 2550 ส่วนรอบสองคาดว่าในเดือนกุมภาพันธ์ 2551 โดยสมาคม ฯ มีนโยบายสนับสนุนการฝึกอบรมฯ จึงมีทุนสำหรับผู้ที่จะสมัครเข้ารับการอบรมที่ไม่มีต้นสังกัด ตั้งแต่ปีการศึกษา 2551 โดยผู้ขอทุนจะต้องได้รับหนังสืออนุมัติหรืออนุมัติบัตร สาขาอายุรศาสตร์ หรือ หากเป็นแพทย์ประจำบ้านปีที่ 3 จะต้องหนังสือรับรองจากสถาบัน หากท่านใดสนใจ กรุณาขอ รายละเอียดได้ที่สำนักงานสมาคมฯ \*\*\* Interhospital Rheumatology Conference ครั้งที่ 1/2551 กำหนดจัดในวันที่ 21 มีนาคม 2551 ที่ห้องประชุม อาคารศูนย์การแพทย์ศิริกิติ์ ชั้น 5 โรงพยาบาลรามาธิบดี มี case ที่น่าสนใจจากรามาธิบดี พระมงกุฎเกล้า และเชียงใหม่ ขอเชิญเข้าร่วมประชุมโดยพร้อมเพรียงกัน \*\*\* Interhospital Rheumatology Conference ที่ผ่านมา ในวันที่ 21 กันยายน 2550 ที่ห้องประชุมมรุสุวรรณ อาคารเฉลิมพระเกียรติ ชั้น 5 โรงพยาบาล พระมงกุฎเกล้า และในวันที่ 21 ธันวาคม 2550 ที่ห้องประชุมวิกิจ วิจารณ์วัตต์ ตึกอักษฎางค์ ชั้น 3-4 โรงพยาบาลศิริราช สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ต้องขอบพระคุณ อ. เล็ก ปรีวิสุทธิ อ. สุรศักดิ์ นิลกานู วงศ์ อ. ไพจิตร อัครนบตี อ. อัจฉรา กุลวิสุทธิ อ. เอมวดี อารมย์ดี อ. พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน อ. สุมาภา ชัยอำนาจ เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง บริษัท ซาโนไฟ-อเวนต์ิส (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท เอ็ม เอส ดี (ประเทศไทย) จำกัด ที่สนับสนุนการจัดงานเป็นอย่างดี \*\*\* การอบรมวิชาการ ระยะสั้น Rheumatology for the Non-Rheumatologist ครั้งที่ 7 ในวันที่ 21-23 พฤศจิกายน 2550 ที่ห้องประชุม ชั้น 6 อาคารเพชรรัตน์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ได้ สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี มีแพทย์สนใจเข้ารับการอบรมอย่างคับคั่ง ต้องขอขอบคุณ อ. สมชาย เอื้อรัตน์ วงศ์ นายกสมาคมฯ ของเราที่เป็นหัวเรี่ยวหัวแรงในการจัดงาน อ. พรชัย เตชานุกงษ์ อ. สิริพร



มานวรงค์ชัย อ. ไพจิตร อัครชนนดี อุปนายกวิชาการ และคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ที่สนับสนุนการจัดงานเป็นอย่างดี รวมทั้งวิทยากรที่สละเวลาร่วมบรรยาย บริษัทเวชภัณฑ์ที่ร่วมสนับสนุนการจัดงาน และเจ้าหน้าที่จากวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลทุกท่านที่ช่วยเหลืออย่างยินดีและเต็มใจ \*\*\* สมาคมฯ กำหนดจัดการสัมมนาข้อสอบเพื่อพัฒนาข้อสอบแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ในวันที่ 15-16 กุมภาพันธ์ 2551 ที่โรงแรมรอยัล ริเวอร์ กรุงเทพฯ โดยขอความร่วมมือไปยังอาจารย์ให้ช่วยกันออกข้อสอบเพื่อให้ specification ในคลังข้อสอบที่กำหนดไว้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น และมีอาจารย์เข้าร่วมสัมมนาเกือบ 30 ท่าน โดยได้จัดการบรรยายพิเศษเรื่อง “High cost drug และการลงทะเบียนผู้ป่วย และ DRG” โดยได้รับความกรุณาจาก อ.พ.ญ. วันดี โภคะกุล และ อ.น.พ. ชัยโรจน์ ซึ่งสนธิพร ที่ได้กรุณาสละเวลามาให้ความรู้แก่ผู้เข้าร่วมสัมมนา ทั้งนี้ต้องขอขอบคุณ อ. สุชีลา จันทรวินิตยานุชิต ที่ช่วยดำเนินการให้การบรรยายสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี \*\*\* การประชุม 13<sup>th</sup> APLAR Congress of Rheumatology ระหว่างวันที่ 23-27 กันยายน 2551 ณ Pacifico Yokohama ประเทศญี่ปุ่น กำหนดรับ abstract ภายในวันที่ 31 พฤษภาคม 2551 จึงขอเชิญชวนให้ทุกท่านร่วมส่งผลงานวิจัยเข้านำเสนอในการประชุมนี้ด้วย โดยท่านสามารถดูรายละเอียดได้ที่ <http://www.aplar2008.com> โดยสมาคมฯ มีงบประมาณสนับสนุนสมาชิกที่มีผลงานไปเสนอที่ไม่มีงบประมาณจากแหล่งอื่น และเฟลโลว์ที่มีผลงานไปเสนอที่ไม่มีงบประมาณจากแหล่งอื่น โดยขอทราบรายละเอียดได้ที่สำนักงานสมาคมฯ \*\*\* พบกันใหม่ฉบับหน้า

นางลูปัส

**13<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific League of  
Associations for Rheumatology**

**September 23-27, 2008**

**Pacifico Yokohama, Japan**

**APLAR2008 Secretariat**

c/o Japan Convention Services, Inc.

Kasumigaseki Daido Seimei Bldg. 18F

1-4-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan

TEL: +81-3-3508-1214

FAX: +81-3-3508-1302

E-mail: [aplar2008@convention.jp](mailto:aplar2008@convention.jp)

<http://www.aplar2008.com>

**คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรู่มาติสซึ่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2549-2551**

นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	นายกรับเลือก
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธธีรต์ ลิวเฉลิมวงศ์	เหรียญก
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	เลขานุการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงมนาริป ไอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศรภพ สุวรรณโรจน์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง

**ที่ปรึกษา**

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข  
 ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดิสมโชค  
 รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ์  
 นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์  
 นายแพทย์อุดม วิศิษฎสุนทร  
 พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรพิชิตา ชัยอำนาย  
 รองศาสตราจารย์นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราศวิน  
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์  
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ  
 ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต  
 ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

**คณะอนุกรรมการสาขาโรคข้อและรูมาติสซึ่ม**

**ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย**

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาริป ไอศิริ	อนุกรรมการ
นายแพทย์ศรภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจรรย์ ศิริไพฑูริย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ
นายแพทย์อุทิศ ดิสมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงพรพิชิตา ชัยอำนาย	ที่ปรึกษา
นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราศวิน	ที่ปรึกษา
นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา

**คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ**

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี  
 นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู  
 แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร  
 นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ  
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์  
 แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์  
 แพทย์หญิงมนาริป ไอศิริ  
 นายแพทย์ศรภพ สุวรรณโรจน์  
 นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์  
 นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน  
 แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี  
 แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล  
 แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์  
 นายแพทย์พรชัย เดชานวงษ์  
 แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ  
 แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย  
 แพทย์หญิงบุญจรรย์ ศิริไพฑูริย์  
 นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน  
**คณะอนุกรรมการคลังข้อสอบ**  
 นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู  
 นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์  
 แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี  
 แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร  
 นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ  
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์  
 แพทย์หญิงมนาริป ไอศิริ  
 แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล  
 แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี  
 แพทย์หญิงบุญจรรย์ ศิริไพฑูริย์  
 นายแพทย์พรทวี เลิศศรีสถิต