



認識自體免疫

王佳文

前言

認識自體免疫須先了解過敏反應，因為四型過敏反應(1968年 Robin Coombs及PHG Gell將過敏反應分成四大型)中除第一型的IgE-mediated速發型過敏外，自體免疫反應都散在其他三型中。例如抗體誘發型(antibody mediated cytolytic hypersensitivity)的第二型，其抗原在細胞表面，由IgM、IgG及Complement主導，細胞表面抗原與相對應抗體結合，激活補體導致細胞溶解或巨噬細胞(macrophage)及自然殺手(Natural Killer)細胞表面Fc受體與目標細胞上已和抗原結合的抗體Fc段(抗體分成抗原結合片段Fab與易結晶化片段Fc)結合加以毒殺。Goodpasture's syndrome、Grave's disease、Myasthenia gravis等為此型。又如免疫複合物誘發型(immune complex mediated hypersensitivity)的第三型，其特點主要是可溶性抗原與抗體(IgG、IgM)形成免疫複合物而在補體活化後可被吞噬細胞排除，若來不及清除或抗原大量持續存在，以致複合物不斷形成，一旦

血液中複合物的量超過清除複合物(單核吞噬細胞，RBC及補體)所能負荷的程度時，複合物便沉積在組織中，例如RA(rheumatoid arthritis)與SLE(systemic lupus erythematosus)。第四型過敏反應為遲發性過敏，細胞介入型(delayed-type hypersensitivity, cell mediated)，由Th(helper T)細胞、巨噬細胞或Tc(Cytotoxicity T cell)細胞主導，此種反應為細胞性免疫反應而非體液性免疫反應，表現為單核細胞浸潤和細胞變性壞死為特徵的局部發炎反應。該反應較遲緩，一般於再次接觸抗原後48至72小時發生，故稱遲發性過敏反應。例如有毒的常春藤(poison ivy)葉上含脂溶性物質，當其通過皮膚會被蘭氏細胞(Langerhans' cell)所攝取並呈現抗原給Th1細胞引起反應，此類疾病有接觸性皮炎、Crohn氏病、移植排斥等。

談到過敏反應與自體免疫，大家必須瞭解主要組織相容複合體(MHC, major histocompatibility complex)，因為抗原必須藉由抗原呈獻細胞(APC, antigen presenting cell)表面上的MHC把抗原呈獻給T細胞表面上的T細胞接受器(T cell receptor)才能激活T細胞使其增殖及發揮效應。MHC在人類則稱為人類白血球抗原(Human leukocyte

王佳文內兒科診所院長

關鍵字：Autoimmunity, MHC, APC, Molecular mimicry, Anergy, Tregulatory cell



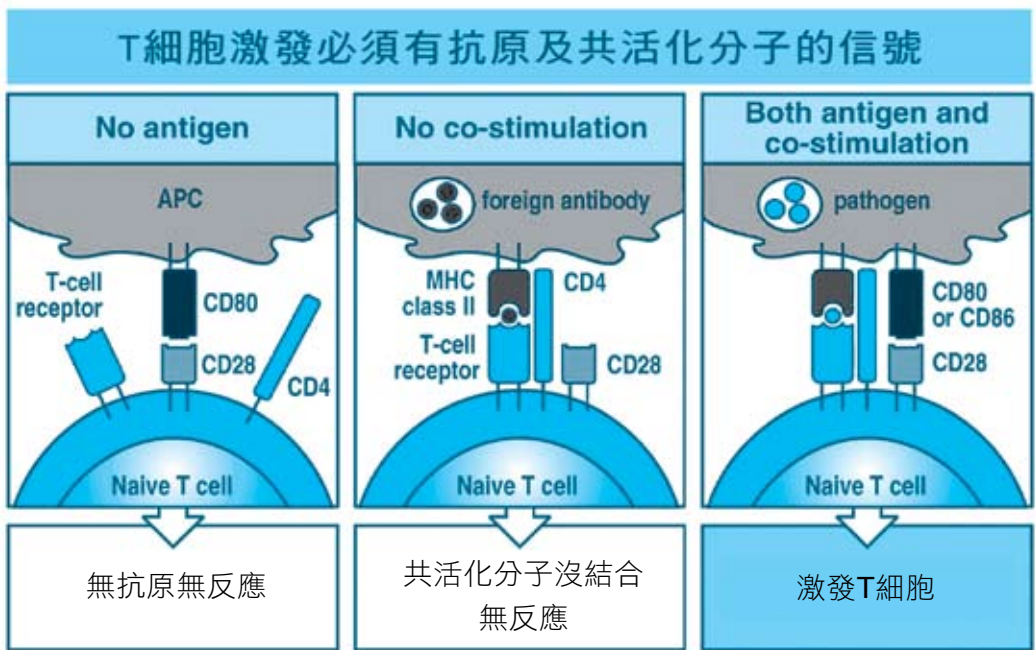
antigen, HLA), 可分兩類: MHC class I 含HLA-A, B, C三種, 存在所有有核細胞, 包含專職抗原呈獻細胞(professional APC), 其能將內原性抗原(如病毒抗原、腫瘤抗原)呈獻抗原給毒殺型T_c細胞。另一類MHC class II 含HLA-DP, DQ, DR, DM型等, 存在專職APC(professional APC, 含B細胞, 樹狀細胞及巨噬細胞), 後者把外原性蛋白質在胞內隔室分解成多肽抗原, 並藉MHC II呈獻給CD4⁺ 輔助型Th細胞。(見附圖)

生許多包括自體成分的專一性, 他必須能分辨自己(self)與非己(non-self)。“非己”主要指外來的抗原(病原體)和因突變及衰變而改變的自己成分。如果免疫系統無法分辨自己與非己, 將導致一系列疾病, 包括自體免疫疾病(此時免疫系統錯把自己當作非己而進行攻擊)和腫瘤(此時錯把非己當為自己而不予清除)。因為身體成分普遍參與免疫反應的過程, 所以自體免疫是一種正常的生理現象, 故自體免疫在正常情況下不應產生自體免疫疾病。免疫系統調節過程包括免疫球蛋白(Ig)、T細胞接受器(TCR)、主要組織相容性複合分子(MHC,HLA)和多樣性細胞因子。身體如

自體免疫

免疫系統具多樣性, 因為B及T細胞表現的專一性是隨機產生, 所以必會產

附圖



APC將處理過的外原性細菌等抗原藉自己的MHC class II呈獻給Th(CD4, copreceptor)並與其TCR結合傳遞第一信號, 接著APC上的CD80(B7.1)或CD86(B7.2)與Th上的CD28共活化分子(co-stimulator)結合傳達第二信號後, 才能分泌細胞激素激活Naive T cell。如果T細胞欠缺並活化分子刺激(信號二), 則會變成無反應(anergy)

資料來源: Immunobiology.6th ed. New York: Garland Science.2005;55.



何從自體免疫發展到自體免疫疾病，喪失自體耐受性(self-tolerance)及產生大量病理性的自體抗體(autoantibody)和自體反應性T細胞(autoresponsive T lymphocyte)成了重要課題。

首先談到免疫耐受性(immunological tolerance)，它係指對特定抗原無反應狀態，這種耐受性為再次接觸同一種抗原時，不發生反應，但對其他抗原仍保持正常作用，故具專一性。不過，最重要的還是自體耐受性(self-tolerance)，因為他可防止自體受到免疫性攻擊。由於免疫系統可產生許多具專一性抗原接受器的淋巴球，其中有些會產生自體反應，因此必須將這些帶有自體抗原接受器的細胞加以剔除。但在某些情況下，自體耐受性會遭到破壞，使免疫系統無法區分自己與非己的抗原，且針對自體抗原(autoantigen)產生自體抗體或自體反應性T細胞，導致自體免疫(autoimmunity)。當自體免疫反應過強或持續時間過長，以致破壞自體正常組織並引起相對應臨床症狀時，稱為自體免疫疾病(autoimmune disease)。自體免疫疾病除了系統性紅斑狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎(RA)和硬皮症(scleroderma)等外，尚有很多散在各器官內(如內分泌科的橋本氏甲狀腺炎及第I型糖尿病、皮膚科的乾癬、神經科的多發性硬化症和重症肌無力、消化科的慢性活動性肝炎和克隆病、呼吸科的結核病、眼科的葡萄膜炎、骨科的僵直性脊椎炎等)。

自體免疫疾病一般具有以下特點：

- 1.患者以女性多見，發病年齡各種疾病不相同，有遺傳傾向。
- 2.自體免疫反應的強度可左右症狀嚴重度。
- 3.有些自體免疫病有明顯誘因，而另一些則屬自發性(原因不明)。
- 4.患者血液內可測到高效價的自體抗體或對自體抗原致敏的淋巴細胞。
- 5.多數自體免疫病病情反覆發作，有的成為終身痼疾。
- 6.自體免疫疾病有重疊現象，即一個病人可同時有多種疾病或多種自體抗體。
- 7.組織發生損害部位常有淋巴細胞和漿細胞等的浸潤，常見嗜伊紅性球增多。

造成自體免疫性疾病的原因

(1)自體抗原的改變

多種因素可使自體的組織和細胞的分子結構發生改變，被自體免疫系統視為"非己"成分而發生免疫反應，導致自體免疫疾病。例如寒冷、高溫、輻射、化學藥物或生物因素(如細菌、病毒等)均可使自體抗原發生改變，暴露新的抗原決定基(epitope)，抗原被修飾或分解成為具有免疫抗原的片段。

(2)隔離抗原(sequestered antigen)的釋放

由於解剖位置特殊，體內有些地方因為有天然阻隔等因素，不具有抗原性，這些部位稱為免疫特權部位(immunologically privileged sites)。隔離抗原



通常不引發自體免疫反應，這類抗原分布在腦、眼睛、睪丸、子宮等器官。但在外傷、感染、燒傷等外界因素作用下，隔離抗原可釋放出來，進入血液和淋巴管，被免疫系統識別，發生免疫反應，導致自體免疫疾病。例如交感性眼炎（sympathetic ophthalmia）：當一眼遭受穿透性眼外傷後引起非化膿性葡萄膜炎。健康眼的葡萄膜也發生同樣性質的急性瀰漫性的炎症，受傷眼稱為刺激眼，未受傷眼稱為交感眼。

(3)交叉抗原（cross-reactive antibody）

外來抗原與自己組織細胞有共同的或相似的抗原決定基，原來對抗外來抗原的抗體也攻擊自己組織使免疫原的耐受性發生瓦解，引起自體免疫疾病，此稱為分子的相似性（molecular mimicry）。如A型溶血性鏈球菌的細胞壁的糖蛋白抗原與人心臟瓣膜以及腎小球基底膜有共同抗原，因此溶血性鏈球菌感染可引起風濕性心臟病和腎小球腎炎。

(4)淋巴細胞成熟過程中篩選錯誤

正負選擇錯誤，使應凋亡的淋巴球背離，引起自體免疫。

(5)調控細胞壓抑免疫失效

人類調控T細胞（T regulatory cell, Treg）的主要功能是抑制免疫反應，阻止過敏及發炎，以避免自體免疫疾病發生，此稱為dominant immune suppression。目前有數種不同的CD4調控T細胞已經被鑑定歸類出來，包括CD4⁺CD25⁺天然調控T細胞（natural T

reg）以及CD4⁺適應性調控T細胞（adaptive Treg）。兩種調控T細胞都會使用穿孔素（perforin）／顆粒溶解酶（granzyme）來促使自體免疫細胞死亡，包括CD4⁺、CD8⁺T細胞，CD14⁺單核球以及樹狀細胞（dendritic cell）。天然調控T細胞顯著地表現顆粒溶解酶A，而適應性調控T細胞則顯著地表現顆粒溶解酶B。CD4⁺CD25⁺ natural Treg：利用CTLA-4、GITR或FasL等細胞接觸的方式抑制樹狀細胞，阻止免疫細胞活化。也有人認為CD4⁺CD25⁺ Treg會分泌IL10及TGFβ阻止T細胞的增殖。CD4⁺ adaptive Treg：分成Th3以及Tr1兩種，可分泌IL-10或TGF-β等cytokine抑制樹狀細胞，阻止免疫反應。在Treg缺陷的老鼠可以看到自體免疫疾病（如：第一型糖尿病）、氣喘以及過敏反應。

(6)遺傳因素

遺傳因素在自體免疫疾病的發病機制相當重要。其中，MHC受到特別關注，例如帶B27基因的人，容易罹患僵直性脊椎炎；帶DR3基因的人，容易罹患SLE, Graves'病及重症肌無力；帶DR4基因的人，容易罹患類風濕性關節炎。

自身免疫疾病的分類

自體免疫疾病的臨床表現複雜多樣，依病理的免疫機轉可分為抗體誘發型、免疫複合物誘發型及細胞介入型；按病程可分為急性和慢性，前者如自發性血小板缺乏性紫斑病，後者如重



症肌無力。比較重要也是常用的分類方法是按自體抗原分布的範圍將自體免疫疾病分為器官特異性和非器官特異性兩類。前者指自體抗原為某一器官的特有成分，病變侷限於該器官，如橋本氏甲狀腺炎，自體抗體針對的是甲狀腺的某些成分(如甲狀腺球蛋白)，病變所產生的病灶侷限於甲狀腺內；後者是指自體抗原為細胞核成分或粒線體等，因此病變可遍及多個系統和器官，如SLE。事實上，SLE病人具ANA, Anti-ds DNA, Anti-sm等多種抗體，而疾病活動度需作多種檢驗才能較正確追蹤及預期病人的活動度。常做的檢查包括：Anti-ds DNA, C3, C4, 血液學檢查, CBC及尿液檢查。當疾病活動度增高時，早做治療可避免器官受到損傷或衰竭。

自體免疫疾病的治療

專一性的自體免疫疾病可用代謝控制(metabolic control)或替代療法(replacement therapy)加以改善。例如cholinesterase抑制劑可控制重症肌無力，insulin可改善第一型糖尿病，甲狀腺素可控制橋本氏甲狀腺炎，注射B₁₂可改善惡性貧血症。傳統免疫抑制療法雖然可抑制免疫反應，如cyclophosphamide, 6-MP, methotrexate, prednisolone等，但長期使用副作用大。最近生物製劑發展出來的一種標靶治療，則可以透過精確的治療標的，減少一般藥物的副作用，例如「恩博」(Enbrel,成分為etanercept)、Humira(adalimumab)及Remicade(infliximab)，是與腫瘤壞死因

子結合，而瑞體夫(Raptiva, efalizumab)則與T細胞上LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1)的次單位CD11a(LFA-1含CD11a及CD18兩種次單位)結合以降低免疫反應。其中Etanercept為一個雙聚合物蛋白質，由二分子的人類p75腫瘤壞死因子接受體(TNFR, tumor necrosis factor receptor)與人類免疫球蛋白(IgG1, Fc portion)結合而成，可有效的與腫瘤壞死因子結合，造成腫瘤壞死因子無法表現其生物活性，而達到治療效果。

參考資料

1. Grossman WJ, Verbsky JW, Barchet W, Colonna M, Atkinson JP, Ley TJ. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity* 2004; 24:589-601.
2. Janeway CA, Travers JP, Walport M, Shlomchik MJ: *Immunobiology* 6th ed. New York : Garland Science. 2005; 517-608.
3. Roitt I, Brostoff J, Male D: *IMMUNOLOGY* 6th ed. 2006; 324-415.
4. Roitt I, Brostoff J, David Male. 原著，王聖予，陳建和編譯：免疫學(IMMUNOLOGY 5th ed). 2006; 301-79.
5. Taylor PC, Williams RO, Feldmann M: Tumor necrosis factor alpha as a therapeutic target for immune-mediated inflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2004; 15: 557-63.
6. Woolacott NF, Khadiesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP: Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systemic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24:587-93.
7. Joshi A, Bauer Ret al: An overview of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Efalizumab: A Monoclonal Antibody Approved for Use in Psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:10-20.