

管甚或可被完全阻塞。常併發腎小管之萎縮。以螢光抗體染色注檢查時可在許多被損害之血管壁上發現免疫球蛋白與補體之沈積；電子顯微鏡觀察腎小球時可發現微血管環內皮細胞之肥厚與增殖，mesangial細胞之增多，基底膜不規則地肥厚與外皮性突出物之融合。此類腎小

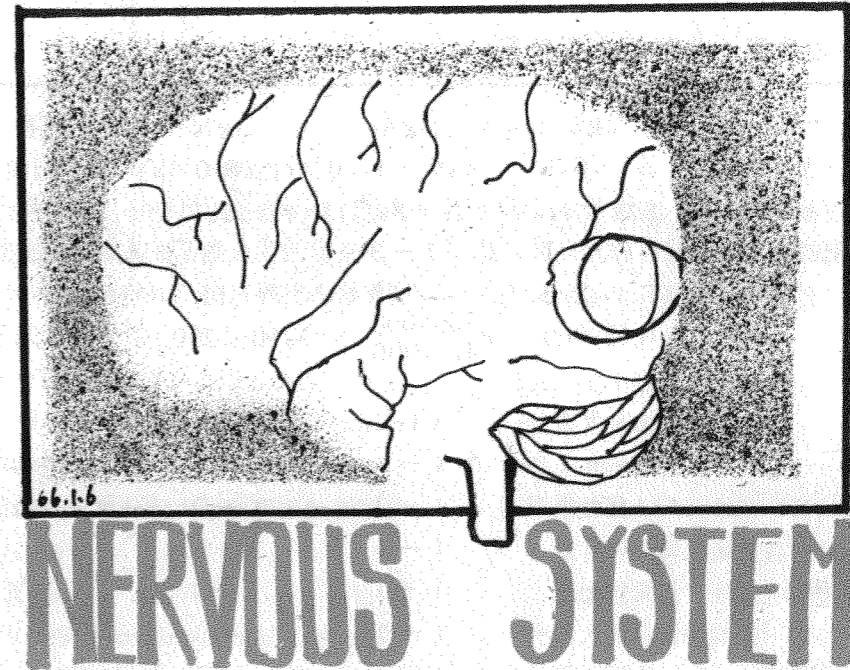
| 症                             | 候 | 出現頻數 | 百分比 |
|-------------------------------|---|------|-----|
| (1)全身衰弱，無以言狀之不舒服，倦睡，臉部無表情，抑鬱。 |   | 14*  | 67% |
| (2)體重增加每天超過1公斤                |   | 13   | 62% |
| (3)移植腎大小之增加                   |   | 12   | 57% |
| (4)移植腎區之壓痛                    |   | 12   | 57% |
| (5)高血壓                        |   | 9    | 43% |
| (6)腿水腫                        |   | 9    | 43% |
| (7)發熱                         |   | 8    | 38% |
| (8)白血球增多                      |   | 8    | 38% |
| (9)尿少(每小時少於30西西長達6小時之久)       |   | 7    | 33% |

\*觀察21次急性腎移植排斥之分析。

重要參考資料

- Medawar, P.B.: The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J. Anat.* 78:176, 1944.
- Medawar, P.B.: A second study of the behaviour and fate of skin homografts in rabbits. *J. Anat.* 79:157, 1945.
- Nossal, G. J. V et al: Antigens in immunity. XV. Ultrastructural features of antigen capture in primary and secondary lymphoid follicles. *J. Exp. Med.* 127:277, 1968
- Fishman, M. et al: Antibody formation initiated in vitro: Antibody synthesis in x-irradiated recipients of diffusion chambers containing nucleic acid derived from macrophages incubated with antigen. *J. Exp. Med.* 117:595, 1963.
- Foker, J. E.: Mechanisms of Leukocyte infiltration of auto-grfts. The separation and early appearance of two components. *Surg.* 66:42, 1969.
- Scothorne, R. J. et al: Cellular changes in lymph nodes and spleen following skin homografting in the rabbit. *J. Anat.* 89:283, 1955.
- Holm, G.: Cytotoxic potential of stimulated human lymphocytes. *J. Exp. Med.* 125:721, 1967.
- Henson, P.M.: the adherence of leukocytes and platelets induced by fixed IgG antibody at complement. *Immunology*, 16:107, 1969.
- Henson, P.M. et al: Immunological induction of increased vascular permeability. II Two mechanisms of histamine release from rabbit platelets involving complement. *J. Exp. Med.* 129:167, 1969.
- Ward, P.A. et al: Further studies on the chemotactic factor of complement and its formation in vivo. *Immunology* 11:141, 1966.
- Mckenzie, I.G.C. et al: Deposits of immunoglobulin and fibrin in human allografted kidneys. *Lancet* 2:1313, 1968.
- Ratnoff, O.D et al: Some relationships among hemostasis, fibrinolytic phenomena, immunity and the inflammatory response. *Adv. Immun.* 10:45, 1969.
- Horowitz, R. E. et al: Immunologic observations on homografts; The canine kidney. *Transplantation* 3:318, 1965.
- Lindquist, R.R. et al: Renal transplantation in the inbred rat. An immunohistochemical study of acute allograft rejection. *Amer. J. Path.* 52:531, 1968.
- Kissmeyer Nielsen, F et al: Hyperacute rejection of kidney homografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 2:662, 1966
- Williams, G.M. et al: "Hyperacute" renal homograft rejection in man. *New Eng J. Med.* 279:611, 1968.
- 李治學等:人體同種腎臟移植後急性排斥之臨床表徵——*中華民國外科醫學會雜誌* 8卷:10頁—19頁民64年。
- Williams, G.M. et al: Studies in hyperacute and chronic renal homograft rejection in man. *Surg.* 62:204, 1967.

球之變化是否為排斥之結果或病人原來之致腎小球腎炎因素所致則有甚多之辯論。臨床上可發現到腎功能之衰竭且此類變化為不可逆性，最後還是需要施行移植腎切除術以挽救病人之生病。



•陳善蓉•

1. 楔子

神經系統因為有 Blood Brain Barrier 與體內的循環系統並不直接交通，故它所表現的免疫與其他器官組織不太相同，且其免疫反應多半侵犯髓鞘 (myelin sheath)，產生脫髓鞘 (demyelination) 的現象，所導致的病變又依其區域不同而表現出複雜的臨床症狀。

2. 免疫：抗原與抗體

引起抗體 (Antibody Ab) 產生的抗原 (Antigen Ag)，依其所在部位不同，可分兩種。

2-1 Circulating Antigen 引起的免疫反應

Circulating Anti 引起的第一步免疫反應是被巨噬細胞 (macrophage) 所吞噬，然後便釋放出某些物質，促使某些特異性的淋巴球 (lymphocyte) 分裂，分化成較大的細胞而製造抗體。

這些淋巴球可分為二類，一類是 T lymphocyte (L Thymus dependent cell)，其細胞膜表面光滑與 Ag 結合後，便移行到淋巴結的外區，產生的 Ab 附着於 Ag-lymphocyte molecule 上，即所謂的 cell-mediated immunity 另一類是 B lymphocyte，哺乳類的 B cell 出自骨髓，細胞膜上有許多免疫球蛋白分子與 Ag 結合後，分化成 plasma cell，製造並分泌 Ab，稱為 humoral immunity，有些免疫需要兩者共同作用，故並不是不相關的兩個免疫系統。

2-2 Tissue Antigen 引起免疫反應

移植的組織若置於細胞不能通透的 chamber 內，使宿主的淋巴球不能直接接觸，則沒有免疫現象，表示這些 Ag 是固定於細胞上。所引起的免疫反應如下圖所示，Fig ①

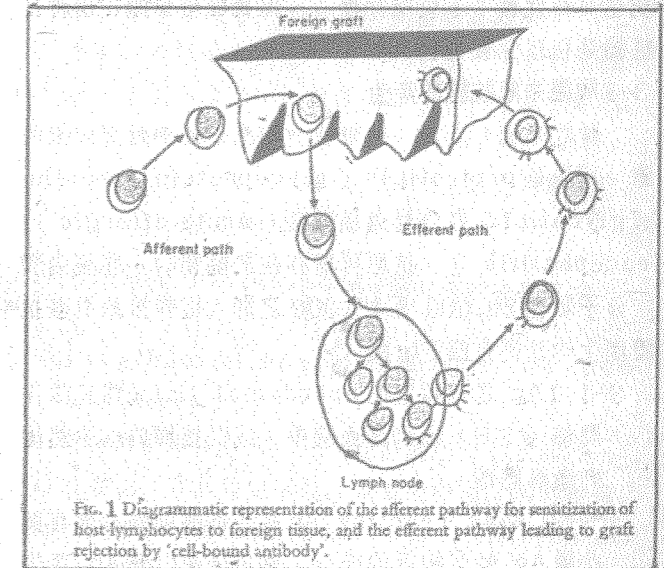


FIG. 1 Diagrammatic representation of the afferent pathway for sensitization of host lymphocytes to foreign tissue, and the efferent pathway leading to graft rejection by 'cell-bound antibody'.

抗體是一種免疫球蛋白，基本構造為兩條重鏈 (H chain)、兩條輕鏈 (L chain)，由雙硫鏈連接。免疫球蛋白可分為五種：IgG、IgA、IgM、IgD 與 IgE，它們的 L chain 都相同，H chain 則分別為  $\gamma$ 、 $\alpha$ 、 $\mu$ 、 $\delta$  與  $\epsilon$ 。其中 IgM 是由五個此種 unit 構成，故又稱為 macroglobulin。

3. 神經系統與免疫作用



表 1 人類免疫蛋白之物理、生物及生理特質

| 物理性質             | IgG                   | IgA                  | IgM                  | IgD        | IgE        |
|------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|------------|------------|
| 沉澱係數             | 6.8                   | 6.6-14.0             | 18.0                 | 7.0        | 7.9        |
| $\gamma_2$ 電析性質  | $\gamma_2 - \gamma_1$ | $\gamma_2 - \beta_2$ | $\gamma_1 - \beta_2$ | $\gamma_1$ | $\gamma_1$ |
| 每分子中四鏈單位數        | 1                     | 1-3                  | 5                    | 1          | 1          |
| 類百分比             | 2.3                   | 7.5                  | 7-11                 | 1          | 1          |
| 分子量              | 143,000               | 159,000              | 900,000              | 177,000    | 10.7       |
| 生物性質             |                       | 477,000              |                      |            | 188,000    |
| 凝集力              | (±)                   | (++)                 | (+++)                |            |            |
| 補體結合性質           | (+)                   | (-)                  | (+++)                | (-)        | (-)        |
| 休克性過敏            | (-)                   | (-)                  | (-)                  | (-)        | (+++)      |
| 沉澱潛力             | (+)                   | (-)                  | (-)                  | (-)        | (-)        |
| 引起天竺鼠過敏休克        | (+)                   | (-)                  | (-)                  | (-)        | (-)        |
| 經胎盤至胎兒           | (+)                   | (-)                  | (-)                  | (-)        | (-)        |
| 存在分泌物中生理特性       | (+)                   | (+++)                | (±)                  | (-)        | (+)        |
| 合成速度 mg/kg/serum | 26                    | 27                   | 5.7                  | 0.4        | 0.003      |
| 存在於外分泌中          | (+)                   | (+++)                | (±)                  | (-)        | (+)        |
| 經由胎盤進入胎兒         | (+)                   | (-)                  | (-)                  | (-)        | (-)        |

眼睛的角膜與前房因為沒有血管系統的直接連接，故移植時不引起免疫反應。有的人認為整個中樞神經系統也具有此種“不免疫特權”，但實驗結果顯示出神經組織是可以引發免疫反應的。

3-1 神經系統抗體的產生

神經系統 (NS) 抗原成分的真正化學性質尚未明瞭，可能是 proteolipid, glycoprotein, protein 或 glycolipid, 在急性過敏腦炎 (acute allergic encephalitis), 抗原可能存在於髓鞘的一些蛋白質，分子量在 20,000 至 40,000 之間。這些抗原引發抗體產生的途徑有四 Fig 2

3-1-1 Ag 透過腦室的 ependymal lining 釋於腦脊液 CSF。而到達血液中，或直接釋於血中然後刺激淋巴球。

3-1-2 Cross reacting Ag 某些細胞或病毒含有與此種 Ag 性質相近的成分，感染後便引發 Ab 產生

3-1-3 Somatic mutation, 淋巴球變種而產生可與 NS Ag 作用的 Ab。

3-1-4 某些情況下，淋巴球可直接觸到神經組織而刺激。

3-2 NS Ab 的作用

3-2-1 組織培養中，這些 Ab 在有補體 (complement) 時可直接引起細胞的破壞作用，導致脫髓鞘，以及膠質細胞 (glial cell) 的破壞。有些 mu-

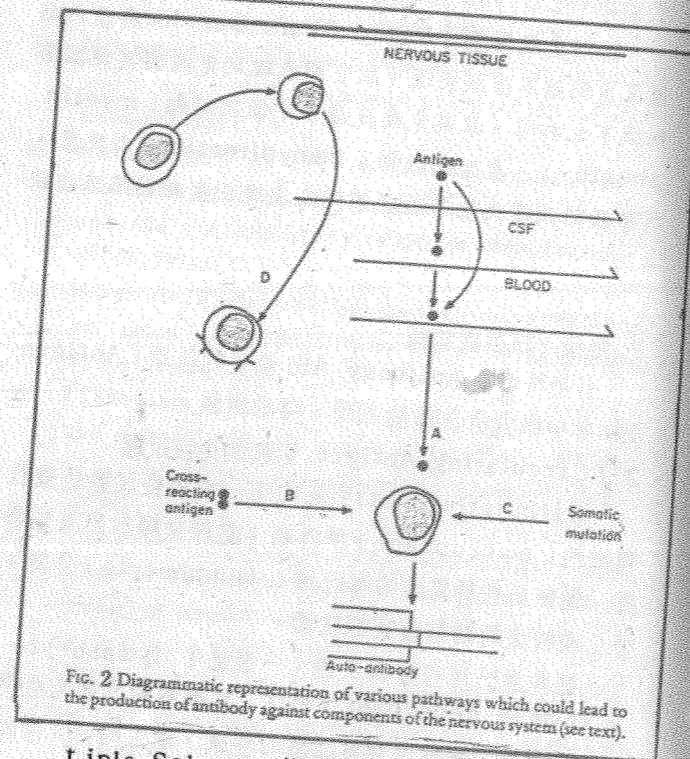


Fig. 2 Diagrammatic representation of various pathways which could lead to the production of antibody against components of the nervous system (see text).

multiple Sclerosis 的病人血清中會發現這種 Ab。外在 Experimentally induced allergic encephalitis 時也有這種 Ab 產生。

3-2-2 活體中這些 Ab 必須通過 Blood Brain Barrier 才能引起像上述組織培養中相同的破壞，事實上 IgG 與 IgA 在 CSF 中的濃度，只有血清中的 0.5%，而 IgM 用免疫化學方法測不出任何存在

，但這些 Ab 若能破壞血管內膜則也能在 CNS 引起血因性壞死，如缺氧、流血等。

3-2-3 Experimental allergic encephalitis 的實驗證明 cell-bound Ab 可經由這些 cell 浸潤於 CNS 而直接破壞腦組織，而不是血因性壞死。

3-2-4 Nerve growth factor: 交感神經的發育與維持需要這種特殊的蛋白質，若以這個 fact 的抗體血清注射到剛出生的動物上，則會引起廣泛的交感神經核破壞，稱為免疫性交感神經切除術 Immunosympathectomy。

上述四種作用到底是那一種引起人類神經系統病變，現在尚無法定論。

3-3 CNS 內產生的 Ab

Neurosyphilis, TB meningitis, sclerosis 等疾病中，CSF 的  $\gamma$ -globulin 增加比例大於血清，Neurosyphilis 與 benign lymphocytic meningitis 時，IgM 甚至可在 CSF 中被發現這些球蛋白在電泳上表現與血清球蛋白不同的型態與採動性，表示病理情況下 CNS 自身可產生 Ab。下一個實驗可證明：當 CSF 中的球蛋白增加時，靜脈注射 I131 labelled - IgG, CSF 中的球蛋白仍不具放射性，表示這些球蛋白並不是由血清中透過 BBB 而來。

4. 神經系統與過敏反應

4-1 過敏性的機轉

有些 Ag-Ab 的結合會促使 histamine 類物質的釋放，引起過敏。histamine 可帶 hydrated Na<sup>+</sup> 與 K<sup>+</sup> 進入細胞，使細胞腫大甚至破裂。組織胺作用於血管支系時，引起內膜細胞的分離，而增加管壁通透性，使蛋白質與白血球穿到組織中。

其他組織胺類物質例如 Kallikrein 可以抑制 Dopamine, norepinephrine 和 serotonin 的合成，在腦部影響側下視丘及腹內側下視丘，引起行為上的改變。

4-2 營養與過敏的關係

Urbach 報告，過敏病人中有人的消化酶不够，使得消化不完全的食物，蛋白質進入小腸，但這與過敏的關係仍不很清楚。

根據 Philpott 報告，vitamin B complex 與 vitamin C 以及礦物質跟中樞神經系統的過敏有關。Vit A 與 D 則與呼吸系統和皮膚過敏有關。

Kin and Lee 發現天竺鼠過敏時，注射 Vit B complex 可減少過敏性體克 (anaphylactic shock,

Yoshikawa 發現每天注射少量的 Vit C (2.5 mg) 會增加過敏性，中等量 (15 mg) 則無作用，大量 (100 mg) 注射，反而有刺激過敏作用；礦物質與過敏的關係頗為複雜，有人報告過敏病人的血清鈣較正常人低，也有人報告缺乏電解質的飲食會使皮膚對過敏的易感性增加；Tuff 報告過敏病人的 PH 略傾向性，而酸性 PH 有助於症狀改善。

4-3 過敏的中樞神經系統症狀

(一) 頭痛 headache

(二) 痙 convulsive disorder

(三) 行為改變 behavior disturbance, 包括、肌肉痛、倦怠、精神運動反應減慢、思考緩慢、心智遲鈍、記憶力衰退、混亂、健忘、抑鬱、急躁、失眠以及視力與言語的障礙。

4-4 診斷及治療

食物與化學物是引起神經系統過敏反應的最重要因素。最佳的診斷方法是“elimination diet”把所有可能的 allergen 都去除，再一項一項加入 diet 中，發生過敏時便可知 allergen 的種類。此外也有人作 Provocative skin test

治療方面最有效的當然是去除食物與環境中的 allergen, 另外有人用 Vitamins 和礦物質治療。

有時一種特殊食物會引起一些症狀，停止食用時這些症狀並不馬上消除，大量食用時反而減輕這些症狀，稱為 masking stage 偽裝期。此種 masked allergy 會引起成癮 addiction, 不食用時反而嚴重的斷戒症狀 withdrawal symptoms.

5. 與自體免疫 autoimmunity 有關的神經系統疾病

5-1 Experimental allergic neuritis and encephalomyelitis

將神經組織作為 Ag 打入動物體內可引發神經系的過敏性發炎，依其發生部位在周邊或中樞之不同各有 Experimental allergic neuritis 與 encephalomyelitis 之稱，但病理變化皆相似，組織球 histiocyte, 淋巴球, 嗜紅性白血球 Eosinophilo, 以及漿球 Plasmacell 在血管周圍的浸潤 (perivascular infiltration) 同時有脫髓鞘而無軸突 axon 的破壞。

此種神經炎由 passive induction 產生，把發病的兔子身上淋巴結的細胞 Transfer 到另一個體上即可發生相似 allergic myelitis 或 neuritis。

5-2 Postinfections Polyneuritis (Landry-Guillain-Barre Syndrome)



常發生於上呼吸道感染、感冒、扁桃腺炎、麻疹等  
尤其是病毒感染之後大約九天，病理變化與 Experimental allergic neuritis相似，nerve root有脫髓鞘及炎症反應，2wk CSF 中的蛋白質增加，白血球可能正常或略增加，以淋巴球為主。病人症狀包括對稱性軟弱麻痺 flaccid paralysis，sensory symptoms 比 motor symptom 微，大部分病人發病後六個月可完全恢復，除非發生了呼吸肌的麻痺。

### 5-3 Collagen disease 的神經組織反應

此種反應的機轉有二：第一是由於腦中的小動脈發生了像 polyarthritis nodosa 的變化，尤其易發生於血管分叉處。血管的 media 有 edema，還有多核性球及嗜紅性球的 perivascular infiltration，然後管壁發生類纖維變性或壞死，形成組織缺氧或動脈硬化，症狀是非對稱性神經炎又叫 Mononeuritis multiplex，第二個機轉並不很清楚，所形成的變化是整體性的脫髓鞘。

### 5-4 Myasthenia Gravis 重症肌無力

Simpson 把此症歸於自體免疫疫病，主張此症的產生是由於自體抗體 block 了肌肉上的 acetylcholine receptor，也有人測出此症在惡化時期血清中的補體非常低，可能是因 Ag-Ab reaction 同時用掉了許多補體。另外有人測出了能與肌纖維反應的 Ab，此種 Ab 與 Thymus 也有反應但對淋巴結無作用，有人給此症病人作血液透稀，症狀可改善 1-2 星期，此症與胸腺關係密切，併有胸腺瘤的此症患者症狀更嚴重，血清中抗肌纖維 Ab 也較多。

### 5-5 Acute disseminated encephalomyelitis

包括 postinfections 與 postvaccinal encephalomyelitis，主要侵犯腦及脊髓的白質，脫髓鞘的部位在中等大小的靜脈旁，並有 lymphocyte histiocyte 及 plasma cell 的浸潤。

#### (一) Postinfections encephalomyelitis

1. Measles 麻疹，發病率 1/800-1/1000。致死率 10-20%，而 50% 會有後遺症。

2. Small pox 天花發病率約 2.5/10000。

3. Chicken pox 水痘與 Rubella 風疹發病率較少。

症狀：出現紅疹後約 2-4 天開始有抽搐與昏迷 CSF 中蛋白質與 lymphocyte 均增高。

#### (二) Postvaccinal Encephalomyelitis

也可能是因接種液中含有的腦組織而引發過敏。

1. Rabies 狂犬病接種 1/1000-1/4000。

2. Small pox 天花接種

3. tetanus 破傷風接種

症狀：頭痛、嗜眠、發燒、嘔吐、腦膜刺激症狀，flaccid paralysis 以及眼部症狀。

### 5-6 Acute necrotizing Hemorrhagic Encephalomyelitis

病理與 disseminating encephalomyelitis 同，但是有廣泛的組織壞死易引起 diffuse 的硬化。

臨床症狀進行非常急促，常在 48 小時內導致死亡，CSF 中以多核性白血球為主。

### 5-7 Multiple sclerosis

這是慢性神經系病中最常見的疾病之一，緯度愈高的地區愈多但日本例外，過程時好時壞，但可拖上 20-30 年。女人多病理解剖時可看到許多泛散性的 pinkgray lesion (有髓鞘的突軸看起來是白色的) 大部份在白質，也有灰質方面的 lesion，但不侵犯神經細胞本體。最好發的部位在脊髓，視神經與視交叉。顯微鏡下的發現與疾病進行的程度有關，早期的變化包括脫髓鞘，neuroglial reaction，單核球的 perivascular infiltration。其次是小膠質細胞吞噬球的浸潤，晚期則為一些糾纏而厚的纖維膠質組織，很少的吞噬球浸潤，突軸也大半被破壞。

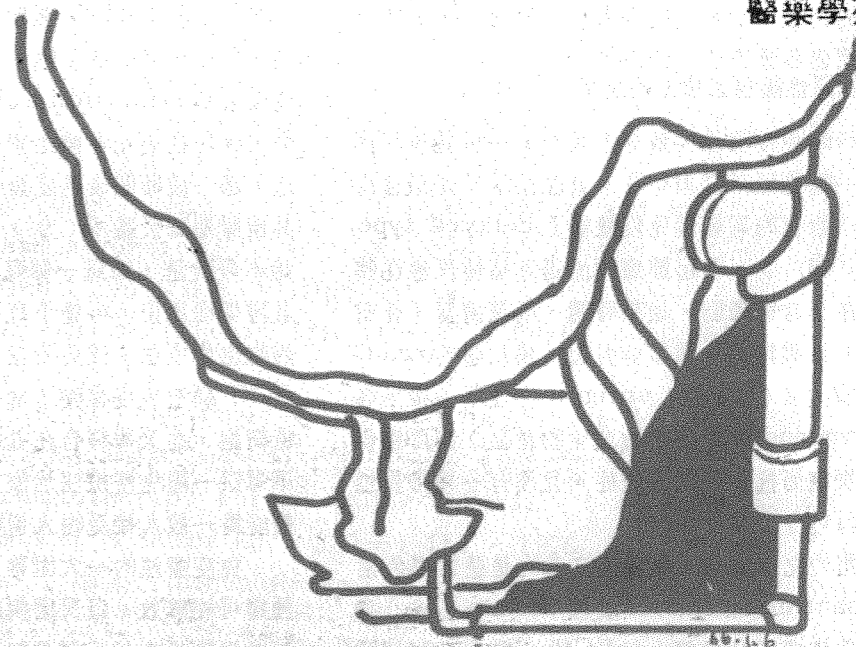
有些情況可促進此症進行，例如感染、受傷、懷孕及情緒問題，臨床症狀隨所侵犯的區部不同而變化很大。

最典型的症狀包括：眼部症狀，吶吃、震顫、運動不協調，posterior column 的感覺失常，下身癱瘓，失禁，及情緒改變，CSF 中蛋白質不增加，但其中一球蛋白比例有些改變，至於治療和其他自體免疫疾病一樣用 ACTH 或 steroid

### 參考書目

1. Biochemical aspects of Neurological disorder.
2. Allergy of nervous system Hall.
3. Harrisons Principle of Internal Medicine.
4. Medical Neurology: Gil Roy and Meyer.
5. Year book of Neurology and Neurosurgery 1973.
6. Introduction to Hematology: Rapaport.

本篇承台大醫院施茂雄講師提供資料，謹此致謝！



## 免疫學的臨床應用

陳光治

時下又盛行免疫治療法了，筆者把順天綜合醫院過去及現在會作的幾種免疫學的應用介紹於次。不過一種新方法的使用，其價值常須由時間來判斷，尤其臨床觀察方面，對象是人類，對照組極不易掌握，如果發表得太早，一般人不容易接受。驚世駭俗之餘，且有以人類為實驗對象的嫌疑，如果某方法確實有效而不施行，人道上亦說不過去，但若付與施行，對照組 (Control group) 卻又常常不易獲得有力論據。論者謂動物實驗可補此一缺點，但有人認為動物是動物，人類是人類，此中實亦有部份道理。

### 一、免疫學在支氣管及乾草熱的應用

過敏性疾病的預防是避免接觸過敏原 (allergen)，但這事說得輕鬆，實際上做起來卻不容易。早在 1911 年，Noon (1) 即以 grass pollen 之“去過敏” (Desensitization or Hyposensitization) 用於氣喘及草熱的治療，其效果如何一直眾說紛紜，莫衷一是。其中較好的，屬英國的 Frankland or Augustin (1954) (2)，認為 80% 有效而 placebo 祇 40% 有效，後來 Lowell or Franklin (1963, 1965) (3) 及 Aas (1971) (4) 用 house dust extr-

acts 作長期治療，亦認為本法有效。

使用“去過敏”方法後會發生什麼效果？首先 IgE 先升後降，而且是明顯的降，而普通 IgE 之季節性變化也不會發生，其次是“blocking antibodies”之產生，阻斷白血球內組織胺 (histamine) 的釋放減少很多。

至於治療的劑量及時間，以前認為以病人可以忍受的最大劑量效果最好，最近認為短時間內的全部總量也很重要。Norman (5) 在 1971 年用 ragweed pollen “去過敏”觀察 IgE 之降低，他認為量用得越多，效果越好，加強劑量 (booster doses) 亦甚佳，後來他甚至認為 alum precipitated extracts 更好，因此可以打針數少而一次用較大的量。

局部去過敏的結果如何？Mc Allen (1961) (6) 用 House dust, grass pollen 及其它 aerosols 作 inhalation therapy, 成效更好，此外，亦有用 nasal instillation 的。

值得注意的是病人的免疫地位 (immunological status) 可能極不一致，而過敏原 (allergen) 又有很多種，所以某種方法到底有效與否，還有待時間來批判