

## การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุ

อมรรัตน์ จำเนียรทรง\*, \*\*, ประเสริฐ สบายเชื้อ\*\*\*

### บทคัดย่อ

สำนักงานสถิติแห่งชาติได้มีการสำรวจและสรุปว่าขณะนี้ประเทศไทยได้ก้าวเข้าสู่การเป็นสังคมผู้สูงอายุแล้วตั้งแต่ปี พ.ศ. ๒๕๕๐ และคาดการณ์กันว่าในอีก ๓ - ๕ ปีข้างหน้า (ประมาณปี พ.ศ. ๒๕๖๒) ประเทศไทยจะเป็นสังคมผู้สูงอายุอย่างสมบูรณ์ ซึ่งเป็นสิ่งที่ส่งผลกระทบต่อการพัฒนาประเทศในอนาคต เนื่องจากผู้สูงอายุเป็นวัยที่มีความสามารถในการทำงานหารายได้ลดลงและยังเป็นวัยที่มีสุขภาพเสื่อมถอย เกิดโรคภัยต่างๆ มากมาย โดยเฉพาะโรคเรื้อรังที่ต้องใช้การรักษาพยาบาลต่อเนื่องทำให้รัฐบาลต้องจ่ายค่าสวัสดิการในการรักษาพยาบาลเป็นจำนวนมาก ปัจจัยหนึ่งส่งผลให้ผู้สูงอายุมีสุขภาพที่ไม่แข็งแรงนั้นเกิดจากการที่ระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งโดยส่วนใหญ่จะเป็นไปในทางที่ทำให้ประสิทธิภาพในการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันลดลง ส่งผลให้ผู้สูงอายุมักมีการติดเชื้อจุลชีพได้ง่าย การตอบสนองต่อวัคซีนต่างๆ ก็มีประสิทธิภาพลดลง รวมไปถึงการเกิดมะเร็งและภูมิคุ้มกันทำลายตัวเองเพิ่มขึ้น บทความนี้จึงได้รวบรวมการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุทั้งในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดและภูมิคุ้มกันที่มีการเปลี่ยนแปลงในภายหลัง รวมไปถึงวิธีการและกิจกรรมที่ช่วยส่งเสริมให้เซลล์ต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกันของผู้สูงอายุมีประสิทธิภาพดีขึ้น เพื่อที่ประเทศไทยจะได้มีความพร้อมในการเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุได้อย่างมีประสิทธิภาพในอนาคต

**คำสำคัญ:** เซลล์เม็ดเลือดขาว, การเสื่อมถอยของระบบภูมิคุ้มกัน, ผู้สูงอายุ

วันที่รับบทความ: ๑ กุมภาพันธ์ ๒๕๕๙

วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๒๕ กุมภาพันธ์ ๒๕๕๙

\* กลุ่มวิชาภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิกและเวชศาสตร์การบริการโลหิต คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

\*\* ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

\*\*\* สาขาปรสิตวิทยา สถานีวิจัยสัตว์ปศุสัตว์คลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

## บทนำ

ผู้สูงอายุ (Elderly) ตามนิยามขององค์การสหประชาชาติ หมายถึง ประชากรทั้งเพศชายและเพศหญิงที่มีอายุมากกว่า ๖๐ ปีขึ้นไป โดยองค์การสหประชาชาติได้มีการคาดการณ์ว่า ในช่วงปี ค.ศ. ๒๐๐๑ - ๒๑๐๐ จะเป็นศตวรรษแห่งผู้สูงอายุ<sup>๑</sup> สำหรับประเทศไทย จากข้อมูลของสำนักงานสถิติแห่งชาติที่มีการสำรวจครั้งล่าสุดในปี พ.ศ. ๒๕๕๗ พบว่าประเทศไทยได้ก้าวเข้าสู่การเป็นสังคมผู้สูงอายุแล้ว โดยมีผู้สูงอายุเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ ๑๔.๙ และคาดการณ์ว่าประเทศไทยจะเป็นสังคมผู้สูงอายุอย่างสมบูรณ์ในอีก ๓ - ๕ ปีข้างหน้า<sup>๒</sup> ซึ่งส่งผลกระทบต่อทั้งทางเศรษฐกิจและสังคมที่อาจส่งผลกระทบต่อพัฒนาประเทศไทย เนื่องจากผู้สูงอายุเป็นวัยที่ไม่สามารถที่จะใช้แรงงานในการทำงานได้ รายได้ลดลง การออมลดลง นอกจากนี้ผู้สูงอายุยังเป็นวัยที่มีการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายในหลายด้าน เช่น ระบบฮอร์โมน และระบบภูมิคุ้มกัน เป็นต้น ทำให้ร่างกายมีการเจ็บป่วยอยู่เสมอ รัฐบาลจึงต้องจ่ายสวัสดิการในการรักษาพยาบาลเป็นจำนวนมาก ดังนั้น การเข้าใจถึงการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายของผู้สูงอายุ เพื่อหาแนวทางในการป้องกันการเจ็บป่วยจึงอาจเป็นแนวทางในการช่วยส่งเสริมให้ประเทศก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ระบบภูมิคุ้มกันเป็นระบบที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในผู้สูงอายุทั้งในด้านภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immune system) และภูมิคุ้มกันที่มีการเปลี่ยนแปลงในภายหลัง (adaptive immune system) โดยส่วนใหญ่จะมีจะเป็นการเปลี่ยนแปลงในด้านที่ทำให้ประสิทธิภาพในการทำงาน เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเสื่อมถอยลง (immunosenescence) หรือระบบการควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันมี

การเปลี่ยนแปลงไป ทำให้ผู้สูงอายุมักติดเชื้อจุลชีพได้ง่าย รวมถึงการตอบสนองต่อวัคซีนต่างๆ ก็ลดลงอีกด้วย นอกจากนี้ผู้สูงอายุยังมักพบเป็นโรคเรื้อรังต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เช่น โรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง (autoimmune disease) โรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น<sup>๓</sup> บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันที่มีการเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุ ซึ่งอาจส่งผลต่อการเจ็บป่วย และเป็นแนวทางในการส่งเสริมสุขภาพในผู้สูงอายุต่อไป

## การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุ

### ๑. การเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดในผู้สูงอายุ

ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด หรือระบบภูมิคุ้มกันที่ไม่จำเพาะ (innate or non-specific immune system) เป็นระบบภูมิคุ้มกันด่านแรกที่สามารถทำหน้าที่ในการปกป้องร่างกายจากเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามา ซึ่งประกอบไปด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวบางชนิดหรือสารต่างๆ ที่ร่างกายผลิตออกมา เช่น granulocyte, monocyte, natural killer cell และ complement system เป็นต้น โดยการรับรู้ต่อสิ่งแปลกปลอมของระบบภูมิคุ้มกันชนิดนี้จะไปอย่างไม่จำเพาะต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามา แต่จะเป็นการรับรู้โมเลกุลบางอย่างที่แตกต่างไปจากโมเลกุลของมนุษย์ นอกจากนี้ยังเป็นระบบที่สามารถตอบสนองได้เร็วกว่าระบบภูมิคุ้มกันอีกประเภทในผู้สูงอายุ เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดมีการเปลี่ยนแปลง ดังนี้ (ตารางที่ ๑)

ตารางที่ ๑ เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีการเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุ

เซลล์	คุณสมบัติที่เปลี่ยนแปลง	เอกสารอ้างอิง
<b>ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด</b>		
Neutrophil	- ความสามารถในการจับกินสิ่งแปลกปลอม (phagocytosis) และการผลิตสารอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) เพื่อกำจัดทำลายสิ่งแปลกปลอมลดลง - ความสามารถในการไปบริเวณที่มีสิ่งแปลกปลอม (chemotaxis) ลดลง	๕, ๖
Macrophage	- การแสดงออกของ TLR และ MHC class II ลดลง	๗, ๑๐
Dendritic cell	- การแสดงออกของ CD80 และ CD86 ลดลง - ความสามารถในการนำเสนอสิ่งแปลกปลอมให้กับ T cell ลดลง - plasmacytoid DC สร้าง cytokine ชนิด type I interferon ลดลง	๑๑, ๑๒

## ตารางที่ ๑ เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีการเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุ (ต่อ)

เซลล์	คุณสมบัติที่เปลี่ยนแปลง	เอกสารอ้างอิง
NK cell	<ul style="list-style-type: none"> <li>- จำนวนของ CD56dim CD16<sup>+</sup> และ CD56<sup>-</sup> CD16<sup>+</sup> เพิ่มขึ้น</li> <li>- จำนวนของ CD56bright CD16<sup>+</sup> ลดลง</li> <li>- การสร้างและการแสดงออกของ IFN-<math>\gamma</math>, IFN-<math>\alpha</math>, HLA-DR ลดลง</li> <li>- การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ลดลง</li> <li>- การสร้างและการแสดงออกของ IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 และ TNF-<math>\alpha</math> เพิ่มขึ้น</li> <li>- การแสดงออกของ NCR ลดลง แต่การแสดงออกของ KIR เพิ่มขึ้น</li> </ul>	๑๗ - ๒๓
NKT cell	<ul style="list-style-type: none"> <li>- จำนวนใน lymphoid organ สูงขึ้น</li> <li>- จำนวนในกระแสเลือดลดลง</li> <li>- การสร้าง IFN-<math>\gamma</math> ลดลง</li> <li>- การสร้าง IL-4 และ IL-10 สูงขึ้น</li> </ul>	๒๖, ๒๗
<b>ระบบภูมิคุ้มกันที่มีการเปลี่ยนแปลงภายหลัง</b>		
T cell	<ul style="list-style-type: none"> <li>- สัดส่วนของ memory cell ต่อ naïve cell (CD45RO/CD45RA) เพิ่มขึ้น</li> <li>- จำนวนของ CD28null เพิ่มขึ้น</li> <li>- ความสามารถในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนลดลง เนื่องจากการสร้าง IL-2 receptor และ IL-2 ลดลง</li> </ul>	๒๓, ๒๘ - ๓๑, ๓๗ - ๓๘, ๔๐, ๔๑
T cell	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การเสียสมดุลระหว่าง Th1 และ Th2</li> <li>- Th17 มีจำนวนเพิ่มขึ้น</li> <li>- จำนวนของ regulatory T cell เพิ่มขึ้น</li> <li>- ประสิทธิภาพการทำงานของ Thymus ลดลง</li> </ul>	
B cell	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> ซึ่งเป็น B cell ที่ผลิตแอนติบอดีที่มีความสามารถในการจับและแปลกปลอมได้ดี มีจำนวนเพิ่มขึ้น</li> <li>- naïve B cell มีจำนวนลดลง</li> <li>- memory B cell เพิ่มขึ้น ทำให้ความหลากหลายของแอนติบอดีที่ใช้ในการทำลายสิ่งแปลกปลอมลดลง</li> <li>- มีการผลิตแอนติบอดีที่มีความจำเพาะกับเซลล์ตัวเองเพิ่มขึ้น</li> </ul>	๔๓, ๔๕, ๔๖ - ๔๘

**๑.๑ Neutrophil** นับเป็นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันตัวแรกๆ ที่จะถูกดึงดูดให้มายังบริเวณที่มีการติดเชื้อหรือมีสิ่งแปลกปลอม (chemotaxis) โดย neutrophil จะทำหน้าที่ในการจับกินสิ่งแปลกปลอม (phagocytosis) โดยอาศัย receptor ที่เรียกว่า cell-associated pattern recognition receptor เช่น Toll-like receptor (TLRs), nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor, retinoic acid inducible gene 1 protein (RIG)-like receptor, Scavenger receptor เป็นต้น receptor เหล่านี้จะสามารถรับรู้กับส่วนประกอบของเชื้อจุลชีพต่างๆ ได้ เช่น Lipopolysaccharides, flagellin, peptidoglycan, viral nucleic acid เป็นต้น เมื่อเกิดการจับแล้วสิ่งแปลกปลอม

จะถูกนำเข้าสู่เซลล์ โดยจะไปรวมกับ lysosome ที่อยู่ภายในเซลล์ เรียกว่า phagolysosome และภายใน phagolysosome นี้จะมีการสร้างสารอนุมูลอิสระ เช่น reactive oxygen species (ROS) และ nitric oxide เพื่อทำลายสิ่งแปลกปลอมต่อไป ในผู้สูงอายุพบว่าหน้าที่ของ neutrophil ทั้งในแง่ของ chemotaxis และ phagocytosis นั้นลดลง ส่งผลให้พบการติดเชื้อได้ง่ายในผู้สูงอายุ การทำหน้าที่ของ neutrophil ที่ลดลงนี้พบว่ามีความสัมพันธ์กับการแสดงออกที่ลดลงของ NOD-like receptor และ RIG-like receptor นอกจากนี้ยังพบว่าความสามารถในการสร้างสารอนุมูลอิสระภายใน phagolysosome ในผู้สูงอายุยังลดลงอีกด้วย<sup>๕, ๖</sup>

๑.๒ Monocyte หรือ macrophage เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการจับกินสิ่งแปลกปลอมเช่นเดียวกับ neutrophil และยังสามารถทำหน้าที่ในการนำเสนอ peptide antigen (antigen presenting cell) ให้กับ CD4<sup>+</sup> T cell การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า เซลล์ชนิดนี้ในผู้สูงอายุมีการแสดงออกของ TLR ลดลง โดยเฉพาะ TLR1 ทำให้การกระตุ้นการสร้าง cytokine ชนิด interleukin-6 (IL-6) และ tumor necrotic factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) ซึ่งเป็น cytokine ที่มีความสำคัญในการทำลายสิ่งแปลกปลอมลดลง<sup>๗</sup> แต่ในบางการศึกษากลับพบว่า IL-6 และ TNF- $\alpha$  สูงขึ้น<sup>๘</sup> อย่างไรก็ตามบางการศึกษาก็พบว่า TLR3 ในผู้สูงอายุที่มีการติดเชื้อ West Nile Virus มีการแสดงออกเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ที่มีอายุน้อย ซึ่งการแสดงออกของ TLR3 ที่สูงขึ้นนี้ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการสร้าง proinflammatory cytokine มากจนเกินไป ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้<sup>๙</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าความสามารถในการทำหน้าที่เป็น antigen presenting cell ในผู้สูงอายุก็ลดลงด้วย อันเนื่องมาจากมีการแสดงออกของ major histocompatibility complex II (MHC class II) ลดลง<sup>๑๐</sup>

๑.๓ Dendritic cell (DC) จัดเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่สำคัญในการนำเสนอแอนติเจนให้กับ T cell จึงถือเป็น antigen presenting cell ตัวหนึ่ง ซึ่งจะทำหน้าที่ในการนำเสนอ peptide antigen บนโมเลกุลของ MHC ที่อยู่บนผิวเซลล์ให้กับ naïve T cell เพื่อกระตุ้นให้ T cell มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลงตัวเองไปทำหน้าที่ได้ต่อไป นอกเหนือจาก peptide antigen บน MHC ที่เป็นตัวกระตุ้น T cell แล้ว ยังมีโมเลกุลที่สำคัญอีกตัว คือ CD80 และ CD86 (B7-1 และ B7-2) ที่ทำหน้าที่ในการจับกับ CD28 ซึ่งอยู่บน T cell โดยการจับกันระหว่าง CD80/86 กับ CD28 นั้นถือเป็น costimulatory signal ที่สำคัญมากสำหรับการกระตุ้น naïve T cell เซลล์ชนิดนี้สามารถแบ่งได้เป็น ๒ กลุ่ม คือ conventional DC (myeloid DC) ซึ่งเป็น DC ส่วนใหญ่ที่อยู่ในร่างกาย ทำหน้าที่ในการสร้าง cytokine เช่น TNF และ IL-6 รวมทั้งเป็น DC ที่กระตุ้นการทำงานของ T cell ในการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอม ส่วนอีกชนิด คือ plasmacytoid DC เป็น DC ที่มีรูปร่างคล้ายกับ plasma cell ทำหน้าที่ในการนำเสนอ peptide antigen ให้กับ T cell ในการตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสและยังเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการสร้าง cytokine ในกลุ่ม type I interferon ซึ่งมีความสำคัญในการกำจัดไวรัส<sup>๑๑</sup>

ในผู้สูงอายุพบว่าการแสดงออกของ CD80 และ CD86 ลดลง ซึ่งบ่งบอกว่าประสิทธิภาพในการกระตุ้นการทำงานของ naïve T cell ก็ลดลงด้วย นอกจากนี้ DC ที่พบใน

ผู้สูงอายุยังมีความสามารถในการที่จะนำเสนอ self antigen ได้ดีกว่าผู้ที่มีอายุน้อย จึงเป็นการไปกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองต่อตัวเองของ T cell ได้ง่ายขึ้นและอาจเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ทำให้พบโรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเองได้บ่อยในผู้สูงอายุ<sup>๑๒</sup> ในส่วนของ plasmacytoid DC นั้นพบว่า ในผู้สูงอายุมีการสร้าง type I interferon ลดลง จึงทำให้การกำจัดไวรัสมีประสิทธิภาพลดลงอีกด้วย<sup>๑๓</sup>

๑.๔ Natural killer cell (NK cell) เป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่เป็น intracellular pathogen และเซลล์มะเร็ง โดยการทำงานของ NK cell นั้นจะมีความคล้ายคลึงกับ CD8<sup>+</sup> T cell คือ หลังจากที่ถูกกระตุ้นจะสามารถสร้าง perforin และ granzyme เพื่อไปทำลายเซลล์ที่มีความผิดปกตินั้นได้โดยตรง ทำให้กระบวนการ apoptosis เกิดขึ้นภายในเซลล์นั้น อย่างไรก็ตาม NK cell ไม่จำเป็นต้องอาศัยการกระตุ้นผ่านทางโมเลกุลของ MHC แต่จะอาศัยการทำงานของสมดุระหว่าง ๒ สัญญาณ ได้แก่ ๑) activating signal ที่เกิดจาก activating receptor ของ NK cell เช่น natural cytotoxicity receptor (NCR) และ NKG2D receptor และ ๒) inhibitory signal ที่เกิดจาก inhibitory receptor เช่น killer immunoglobulin-like receptor (KIR) หากสัญญาณจากฝั่งไหนมีความแรงมากกว่าก็จะส่งผลให้ NK cell ทำหน้าที่ตามสัญญาณจากฝั่งนั้น นอกจากนี้ NK cell ยังเป็นเซลล์สำคัญในการสร้าง cytokine หลายชนิดที่มีความสำคัญในการกำจัดทำลายสิ่งแปลกปลอม<sup>๑๔</sup> โดย NK cell สามารถแบ่งได้เป็น ๓ กลุ่มตามระดับการแสดงออกของ CD56 และ CD16 ซึ่งเป็น surface marker ของ NK cell ได้แก่ CD56dim CD16<sup>+</sup>, CD56bright CD16<sup>+</sup> และ CD56<sup>-</sup> CD16<sup>+</sup><sup>๑๕</sup>

CD56dim CD16<sup>+</sup> เป็น NK cell ที่พบได้มากที่สุด ในร่างกาย โดยพบร้อยละ ๘๐ ของ NK cell ใน peripheral blood mononuclear cell ทำหน้าที่ในการเป็น cytotoxic cell ในขณะที่ CD56bright CD16<sup>+</sup> นั้นเป็น NK cell ที่พบได้ประมาณร้อยละ ๑๐ ของ NK cell ใน peripheral blood mononuclear cell แต่พบได้มากในเนื้อเยื่อของเซลล์ ทำหน้าที่ในการสร้าง cytokine มากกว่าการเป็น cytotoxic cell โดย cytokine ที่สำคัญที่สร้างจากเซลล์ในกลุ่มนี้ คือ interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$ , granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), และ RANTES<sup>๑๖</sup> ส่วน NK cell ในกลุ่ม CD56<sup>-</sup> CD16<sup>+</sup> นั้นพบได้น้อยมากในคนปกติ แต่จะพบได้สูงขึ้นในผู้ที่ติดเชื้อ HIV โดยหน้าที่ของเซลล์กลุ่มนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่าเป็น NK cell ที่มีการแสดงออกของ activating receptor น้อยกว่า inhibitory receptor จึงเป็น NK cell ที่มี

ประสิทธิภาพในการทำงานน้อยกว่า NK cell กลุ่มอื่น และมักพบในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสแบบเรื้อรัง<sup>๑๕, ๑๖</sup>

ในผู้สูงอายุพบว่าสัดส่วนของ NK cell ในแต่ละกลุ่มมีการเปลี่ยนแปลง กล่าวคือจำนวนของ NK cell ในกลุ่ม CD56dim CD16<sup>+</sup> และ CD56<sup>-</sup> CD16<sup>+</sup> เพิ่มขึ้น ในขณะที่ CD56btight CD16<sup>+</sup> ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีอายุน้อย<sup>๑๗, ๑๘</sup> อย่างไรก็ตามจำนวนของ CD56dim ที่เพิ่มขึ้นนั้นไม่ได้ส่งเสริมให้ cytotoxic activity ของ NK cell มีการเปลี่ยนแปลงไป<sup>๑๘, ๑๙</sup> นอกจากนี้การแสดงออกของ activating receptor เช่น NCR ลดลง แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ NKG2D receptor<sup>๑๘, ๒๐</sup> ในขณะที่ KIR ซึ่งเป็น inhibitory receptor กลับเพิ่มขึ้น จึงทำให้ NK cell ตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมได้น้อยกว่าในผู้ที่มีอายุน้อย<sup>๒๑</sup> อย่างไรก็ตามในบางการศึกษาพบว่า inhibitory receptor ในผู้สูงอายุนั้นไม่มีการเปลี่ยนแปลง<sup>๑๘, ๒๐</sup> NK cell ในผู้สูงอายุยังพบว่ามีการสร้าง IFN- $\gamma$  และ RANTES ลดลง<sup>๑๘, ๒๒</sup> ในขณะที่ IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 และ TNF- $\beta$  กลับมีการสร้างมากขึ้น<sup>๒๓</sup> ในส่วนของการตอบสนองของ NK cell ต่อ IL-2 พบว่าลดลงเนื่องจากมีการแสดงออกของ IL-2 receptor ลดลง ทำให้การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของ NK cell ลดลงเมื่อเทียบกับผู้ที่มีอายุน้อย<sup>๒๔</sup>

นอกเหนือจาก CD56 แล้ว CD57 ยังเป็นโมเลกุลอีกตัวหนึ่งที่แสดงออกบนผิวของ NK cell โดยเฉพาะในกลุ่มของ CD56dim โดยพบว่าเป็นตัวบ่งชี้ที่มีความเกี่ยวข้องกับอาการที่ NK cell ตัวนั้นจะไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย cytokine แต่จะมีความสามารถในการเป็น cytotoxic cell นอกจากนี้การแสดงออก CD57 ยังมีความสัมพันธ์กับการอักเสบแบบเรื้อรังอีกด้วย สำหรับผู้สูงอายุพบว่า CD57<sup>+</sup> NK cell มีปริมาณเพิ่มขึ้น<sup>๒๕</sup>

**๑.๕ Natural killer T cell (NKT cell)** เป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการกำจัดทำลายแบคทีเรียและไวรัส โดยการสร้าง cytokine ออกมาหลายชนิด เช่น IFN- $\gamma$ , IL-4 และ IL-10 เซลล์ชนิดนี้จะมีการแสดงออกของ CD56 เหมือน NK cell และการแสดงออก T cell receptor (TCR) เหมือน T cell แต่ความหลากหลาย (diversity) จะน้อยกว่า โดยส่วนของ variable region ของ TCR บน NKT cell มีเพียง V $\alpha$ 24-J $\alpha$ 18 และ V $\beta$ 11<sup>๔</sup> สำหรับผู้สูงอายุพบว่าจำนวนของ NKT cell ใน lymphoid organ มีมากขึ้น แต่จำนวนของ NKT cell ในกระแสเลือดลดลง และพบว่าการสร้าง IFN- $\gamma$  มีปริมาณลดลง แต่การสร้าง IL-4 และ IL-10 กลับมีปริมาณสูงขึ้น<sup>๒๖, ๒๗</sup>

## ๒. การเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันที่มีการเปลี่ยนแปลงภายหลังในผู้สูงอายุ

ระบบภูมิคุ้มกันที่มีการเปลี่ยนแปลงในภายหลังหรือระบบภูมิคุ้มกันที่จำเพาะ (adaptive or specific immune system) เป็นระบบภูมิคุ้มกันที่ประกอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาว ๒ ชนิด ได้แก่ T lymphocyte และ B lymphocyte เซลล์ทั้งสองชนิดนี้จะสามารถรับรู้ต่อสิ่งแปลกปลอมโดยอาศัย receptor ที่มีความจำเพาะต่อสิ่งแปลกปลอมชนิดนั้นๆ ทำให้ประสิทธิภาพในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมนั้นดีกว่าระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด นอกจากนี้ระบบภูมิคุ้มกันชนิดนี้ยังสามารถที่จะพัฒนาตัวเองจนกลายเป็น memory cell ที่ทำให้การตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมชนิดเดิมได้รวดเร็วขึ้น การเปลี่ยนแปลงของเซลล์เหล่านี้ในผู้สูงอายุก็เช่นเดียวกับระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด ที่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งด้านปริมาณและการทำงาน ดังนี้ (ตารางที่ ๑)

**๒.๑ T cell** เป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน โดยสามารถแบ่งเซลล์ชนิดนี้ออกเป็น ๒ กลุ่มคือ CD4<sup>+</sup> T cell หรือ helper T cell (Th) และ CD8<sup>+</sup> T cell หรือ cytotoxic T cell การกระตุ้น naïve T cell จำเป็นต้องอาศัยสัญญาณที่สำคัญ ๒ สัญญาณ ได้แก่ สัญญาณที่หนึ่ง (activating signal) เป็นสัญญาณที่เกิดจากการจับกันระหว่าง T cell receptor กับ peptide antigen บนโมเลกุลของ MHC ที่อยู่บนผิวของเซลล์เป้าหมาย หรือ antigen presenting cell และสัญญาณที่สอง (costimulatory signal) เป็นสัญญาณที่เกิดจากการจับกันของ CD28 บนผิวของ T cell และ CD80/86 บนผิวของเซลล์เป้าหมายหรือ antigen presenting cell หากขาดสัญญาณที่สองไปจะทำให้การกระตุ้น naïve T cell ไม่สำเร็จและยังทำให้ naïve T cell ตัวนั้นไม่สามารถตอบสนองได้อีก (anergy) เมื่อได้รับสัญญาณทั้งสองครบจะมีการทำงานของโมเลกุลต่างๆ ภายใน T cell เพื่อให้เกิดการกระตุ้นไปสู่นิวเคลียสให้ T cell แบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลงตัวเองเพื่อไปทำหน้าที่ต่างๆ ต่อไป<sup>๔</sup> ในผู้สูงอายุพบว่าโมเลกุลต่างๆ ที่คอยรับส่งสัญญาณการกระตุ้นมีระดับที่ลดลง เช่น protein kinase C, ZAP70 และ ras-mitogen activated protein kinase (MAPK)<sup>๒๘</sup> และพบว่าการแสดงออกของ CD28 บนผิวของ T cell ก็มีระดับที่ลดลง ซึ่งสามารถพบได้ทั้ง CD4<sup>+</sup> และ CD8<sup>+</sup> T cell<sup>๒๘</sup> โดยเฉพาะใน CD4<sup>+</sup> T cell นั้น มีรายงานการศึกษาพบว่าจำนวนของ CD4<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T cell เพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุ<sup>๒๐, ๓๐</sup> โดยกลไกที่ทำให้ CD28 ไม่มีการแสดงออกในผู้สูงอายุนั้น



ยังไม่แน่ชัด อย่างไรก็ตามเมื่อไม่มีการแสดงออกของ CD28 ทำให้เซลล์ชนิดนี้มีการแสดงออกของ receptor ชนิดอื่นขึ้นมาแทน ส่วนใหญ่เป็น receptor ที่เหมือนกับ receptor ที่อยู่บนผิวของ NK cell เช่น NKG2D<sup>๒๖</sup> นอกจากนี้หน้าที่ของเซลล์ชนิดนี้ยังเปลี่ยนแปลงไปจาก CD4<sup>+</sup> T cell ปรกติ โดยสามารถทำหน้าที่เป็น cytotoxic cell และสร้าง cytokine ชนิด IFN- $\gamma$  ได้อีกด้วย<sup>๒๗</sup> นอกจากนี้จะพบเซลล์ชนิดนี้ได้มากในผู้สูงอายุแล้วยังพบได้มากในผู้ที่เป็โรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง เช่น multiple sclerosis<sup>๒๘</sup> และ rheumatoid arthritis<sup>๒๙</sup> ดังนั้น จึงอาจกล่าวได้ว่า autoimmune disease มีความสัมพันธ์กับกระบวนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่เกิดขึ้นในผู้สูงอายุ

CD4<sup>+</sup> T cell เป็นเซลล์ที่สามารถแบ่งได้เป็น ๔ กลุ่มคือ Th1, Th2, Th17 และ regulatory T cell (Treg) จากการศึกษาพบว่าในผู้สูงอายุจะมีการสูญเสียสมดุลระหว่าง Th1 และ Th2 โดยพบว่า cytokine ชนิด IL-4 และ IL-10 ซึ่งเป็น cytokine จาก Th2 ในระดับที่สูงขึ้น ในขณะที่ cytokine จาก Th1 เช่น IFN- $\gamma$  จะมีระดับที่ต่ำลง การสูญเสียสมดุลของ Th1/Th2 นี้ จะส่งผลให้การกำจัดทำลายเชื้อจุลชีพและการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันมีประสิทธิภาพลดลง<sup>๓๐</sup> สำหรับ Th17 เป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการสร้าง IL-17 ซึ่งเป็น cytokine ที่มีบทบาทสำคัญมากในกระบวนการอักเสบ<sup>๓๑</sup> จากการศึกษาในหนูโมดัลพบว่า Th17 ถูกพบในหนูที่มีอายุมากกว่าหนูที่มีอายุน้อย<sup>๓๒, ๓๓</sup> นี่จึงอาจเป็นอีกกลไกหนึ่งที่ทำให้พบผู้สูงอายุเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบเรื้อรังบางชนิด เช่น โรคหัวใจหรือโรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง

Regulatory T cell (Treg) เป็นเซลล์ที่มีการแสดงออกของ surface marker คือ CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สำคัญในการควบคุมการทำงานของ T cell อื่นๆ เมื่อ Treg ถูกกระตุ้นจะมีการสร้าง transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) และ IL-10 เพื่อไปลดการทำงานของ T cell ตัวอื่นๆ<sup>๓๔</sup> การศึกษาเกี่ยวกับเซลล์ชนิดนี้ในผู้สูงอายุทั้งในหนูและในมนุษย์พบว่า เซลล์ชนิดนี้มีจำนวนและการทำงานเพิ่มมากขึ้น จึงทำให้เป็นการไปกดการตอบสนองของ T cell อื่น เป็นเหตุให้ผู้สูงอายุมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันลดลงจนอาจติดเชื้อได้ง่าย และมีอัตราการเกิดมะเร็งได้สูงกว่าผู้ที่มีอายุน้อย<sup>๓๕-๓๘</sup>

นอกจากนั้นยังพบว่า naïve T cell (CD45RA<sup>+</sup>) ในผู้สูงอายุมีปริมาณลดลง ส่งผลให้การตอบสนองต่อเชื้อจุลชีพชนิดใหม่ๆ มีประสิทธิภาพน้อยกว่าในผู้ที่มีอายุน้อย กลไกหลักของการที่ naïve T cell มีปริมาณน้อยในผู้สูงอายุ คือ การที่ Thymus มีการเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งเกิดจากการที่

ฮอร์โมนในร่างกายมีการเปลี่ยนแปลง ทำให้ความสามารถของ Thymus ในการที่จะอนุบาล T cell ให้มีประสิทธิภาพในการทำงานสูญเสียไป<sup>๓๙, ๔๐</sup> อีกปัจจัยหนึ่งเกิดจากการที่ไขกระดูกทำหน้าที่ในการผลิตเซลล์เม็ดเลือดต่างๆ ได้ลดลง ดังนั้น การผลิต T cell ตัวใหม่ๆ จึงมีปริมาณจำกัด<sup>๔๑</sup>

**๒.๒ B cell** เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สำคัญในการผลิตแอนติบอดีซึ่งเป็นสารที่สามารถจับกับเชื้อจุลชีพหรือสิ่งแปลกปลอมได้โดยตรง การจับของแอนติบอดีกับจุลชีพนี้จะทำให้เกิดการกำจัดทำลายจุลชีพได้จากหลายกลไก เช่น เกิด neutralization ของเชื้อจุลชีพ เกิดกระบวนการการจับกินของ macrophage ผ่านทาง Fc receptor (opsonization) เป็นต้น โดยความสามารถในการที่จะกระตุ้นให้เกิดกลไกต่างๆ เหล่านี้ได้ขึ้นขึ้นอยู่กับความแรง (affinity) ในการจับเชื้อจุลชีพของแอนติบอดี<sup>๔๒</sup> ในผู้สูงอายุพบว่าปริมาณของแอนติบอดีนั้นไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่ความแรงในการจับของแอนติบอดีลดลง<sup>๔๓</sup> ซึ่งความแรงในการจับเชื้อจุลชีพของแอนติบอดีนั้นมีความเกี่ยวข้องกับหลายกลไก เช่น somatic hypermutation และ isotype switching โดยพบว่าในผู้สูงอายุทั้งสองกลไกนี้มีประสิทธิภาพลดลง<sup>๔๔</sup> บางการศึกษาในหนูโมดัลยังพบว่า ยีนหลายตัวที่มีความเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงเพื่อให้ B cell ทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ (differentiation and maturation) นั้นมีการเปลี่ยนแปลงไปในหนูที่มีอายุมาก ทำให้กระบวนการในการคัดเลือก B cell ที่มีประสิทธิภาพในการทำงานและไม่ทำลายเซลล์ของตัวเอง (negative selection) เปลี่ยนแปลงไป จึงส่งผลให้พบ B cell ที่มีความจำเพาะกับเซลล์ของตัวเองเพิ่มมากขึ้นและเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง<sup>๔๕</sup>

นอกจากนี้การศึกษาในหนูโมดัลยังพบว่า precursor cell ในไขกระดูกที่จะสามารถเปลี่ยนแปลงตัวเองไปเป็น B cell นั้นมีปริมาณลดลง ทำให้พบ naïve B cell ได้ในปริมาณที่น้อย<sup>๔๖</sup> สิ่งนี้ย่อมส่งผลให้การผลิตแอนติบอดีต่อจุลชีพชนิดใหม่ๆ ในผู้สูงอายุมีข้อจำกัดและทำให้ผู้สูงอายุมีความไวต่อการติดเชื้อมากกว่าคนอายุน้อย รวมไปถึงการตอบสนองต่อวัคซีนก็จะมีประสิทธิภาพลดลงอีกด้วย อีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผู้สูงอายุไวต่อการติดเชื้อและการตอบสนองต่อวัคซีนไม่มีประสิทธิภาพนั้นเกิดจาก memory B cell ในผู้สูงอายุมักมีอายุที่ยืนยาวจากการที่สูญเสียกระบวนการเกิด apoptosis ทำให้เกิดการสะสมของ memory cell จนไปลดทอนการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของ B cell ที่จำเพาะกับเชื้อจุลชีพชนิดใหม่ๆ<sup>๔๗, ๔๘</sup>

## กระบวนการในการช่วยให้ระบบภูมิคุ้มกัน มีประสิทธิภาพดีขึ้นในผู้สูงอายุ

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าระบบภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุนั้นมีประสิทธิภาพลดลงหรือมีการเปลี่ยนแปลงไป ทำให้ผู้สูงอายุมีความไวต่อการติดเชื้อจุลชีพ การเกิดมะเร็ง การเกิดโรคมะเร็งภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง รวมไปถึงประสิทธิภาพ

ต่อการตอบสนองต่อวัคซีนลดลง ดังนั้น กระบวนการหรือกิจกรรมที่ช่วยให้ระบบภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุมีประสิทธิภาพดีขึ้นจึงเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นในการที่จะให้ผู้สูงอายุได้ปฏิบัติเพื่อเป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีให้กับผู้สูงอายุต่อไป กระบวนการหรือกิจกรรมดังกล่าวที่มีการศึกษาไว้มีดังนี้

ตารางที่ ๒ ผลของการออกกำลังกายต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุ

ประเภทของการออกกำลังกาย	ผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน (เทียบกับกลุ่มควบคุม)	เอกสารอ้างอิง
- เดิน นาน ๓๐ - ๕๐ นาทีต่อครั้ง ๕ ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา ๑๒ สัปดาห์	- ไม่พบการเปลี่ยนแปลงใน NK cell cytotoxicity, NK cell count, T cell proliferation, CD4 <sup>+</sup> และ CD8 <sup>+</sup> T cell count	๕๙
- aerobic exercise นาน ๑๐ - ๕๐ นาที ต่อครั้ง ๓ ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา ๖ เดือน	- T cell proliferation, NK cell cytotoxicity สูงขึ้น - Neutrophil, CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> T cell และ monocyte count ไม่เปลี่ยนแปลง - Memory CD4 <sup>+</sup> T cell ลดลง	๖๐
- aerobic exercise นาน ๑๕ - ๓๕ นาที ต่อครั้ง ๓ ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา ๑๕ สัปดาห์	- T cell proliferation, NK cell cytotoxicity สูงขึ้น - ROS production ไม่เปลี่ยนแปลง - การสร้าง cytokine บางชนิดจาก T cell ไม่เปลี่ยนแปลง เช่น IL-6, IL-4, IL-10 เป็นต้น - NK cell, CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> T cell และ monocyte count ไม่เปลี่ยนแปลง - การแสดงออกของ CD28 และ CD25 ไม่เปลี่ยนแปลง	๖๑
- aerobic exercise นาน ๒๕ - ๓๐ นาที ต่อครั้ง ๓ ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลา ๑๐ เดือน	- มีการเพิ่มขึ้นของระดับแอนติบอดี (titer) ต่อ influenza A vaccine	๖๒
- aerobic exercise นาน ๑๕ - ๔๕ นาที ต่อครั้ง ๒ ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา ๑๒ เดือน	- ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในด้านของ T, B, NK cell count, NK cell cytotoxicity และ T cell proliferation	๖๓
- Resistance exercise ๒ ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา ๑๒ สัปดาห์	- จำนวน CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> T cell เพิ่มขึ้น - จำนวน monocyte (CD14 <sup>+</sup> /CD80 <sup>+</sup> ) เพิ่มขึ้น แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงใน CD14 <sup>+</sup> /TLR4 <sup>+</sup>	๖๔

๑. การออกกำลังกาย นับเป็นกิจกรรมที่มีการศึกษากันอย่างแพร่หลายถึงผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุ ดังสรุปไว้ในตารางที่ ๒ การออกกำลังกายมีหลายรูปแบบทั้งที่เป็นแบบใช้ออกซิเจน คือ ร่างกายสร้างพลังงานโดยนำออกซิเจนที่หายใจไปสันดาปขณะออกกำลังกาย (aerobic exercise) และแบบที่ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic exercise) ในผู้สูงอายุนั้นการศึกษาล้วนส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาการออกกำลังกายแบบใช้ออกซิเจน เช่น การเดินเร็ว การวิ่ง การปั่นจักรยาน และการเต้นแอโรบิค เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการออกกำลังกายอีกแบบที่นำมาศึกษาในผู้สูงอายุ คือ resistance exercise ซึ่งเป็นออกกำลังกายโดยการใส่แรงต้านเข้าไปเพื่อให้กล้ามเนื้อต้องออกแรงเพื่อเอาชนะแรงต้านนั้น เช่น การยกน้ำหนัก จากการศึกษาที่ผ่านมามีพบว่าการออกกำลังกายในระยะเวลาที่แตกต่างกัน ความสม่ำเสมอในการออกกำลังกาย และความต่อเนื่องในการออกกำลังกาย ส่งผลต่อเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน จากตารางที่ ๒ จะพบว่าการออกกำลังกายเป็นเวลานานในแต่ละครั้งและติดต่อกันเป็นเวลานานจะทำให้เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น ดังนั้นการส่งเสริมให้ผู้สูงอายุมีการออกกำลังกายที่สม่ำเสมอและเหมาะสมกับวัยจึงเป็นสิ่งที่มีความจำเป็น

๒. วิตามิน C และ D วิตามินนับเป็นสารอาหารที่มีความจำเป็นอย่างยิ่งในการรักษาสมดุลภายในร่างกายโดยเฉพาะในระบบภูมิคุ้มกัน การศึกษาที่ผ่านมามีพบว่า วิตามิน D สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการทำงานของ antigen presenting cell จึงทำให้การกระตุ้นการทำงานของ T cell มีประสิทธิภาพดีขึ้นในผู้สูงอายุ<sup>๕๕</sup> และยังมีพบว่าผู้สูงอายุที่มีการขาดวิตามิน D มีความสัมพันธ์กับเกิดการอักเสบเรื้อรังอีกด้วย<sup>๕๖</sup> สำหรับวิตามิน C นั้นมีการศึกษาพบว่าการกินวิตามิน C มากกว่าขนาดที่ควรได้รับในแต่ละวัน (๗๕ - ๙๐ มิลลิกรัมต่อวัน) ประมาณ ๕ - ๒๐ เท่า จะช่วยลดการทำลาย DNA ใน lymphocyte<sup>๕๗</sup> ลดระดับของ cholesterol<sup>๕๘</sup> ลดการทำลายเซลล์ผนังหลอดเลือด<sup>๕๙</sup> และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน<sup>๕๔</sup> แต่การศึกษาในผู้สูงอายุยังไม่ชัดเจนมีรายงานในปี ค.ศ. ๒๐๑๕ ที่ศึกษาในหนูโมดูลที่มีอายุมากพบว่า หนูที่ได้รับวิตามิน C จะมีน้ำหนักของ thymus และจำนวนของ lymphocyte, granulocyte และ monocyte มากกว่าหนูกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามิน C และยังรวมไปถึงมีจำนวนของ naïve T cell สูงกว่าอีกด้วย<sup>๕๔</sup> ดังนั้น การได้รับวิตามินเสริมในผู้สูงอายุจึงอาจเป็นอีกหนึ่งแนวทางในการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาถึงปริมาณและระยะเวลาที่ผู้สูงอายุควรได้รับต่อไป เพราะวิตามินทั้ง

สองชนิดหากได้รับในปริมาณมากเกินไปอาจเกิดการสะสมจนเป็นอันตรายต่อร่างกายได้

๓. การจำกัดพลังงานจากอาหารที่ได้รับในแต่ละวัน แม้ว่าการรับประทานอาหารจะเป็นสิ่งจำเป็นต่อการดำรงชีพ แต่การได้รับอาหารที่มากเกินไปโดยเฉพาะในผู้สูงอายุจะทำให้ร่างกายเผาผลาญอาหารที่ได้ไม่หมด เกิดการสะสมจนเป็นผลเสียได้ จากการศึกษาในลิงที่ผ่านมามีพบว่าการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารจะทำให้ลดการหายไปของ naïve T cell ในลิงที่มีอายุมาก<sup>๕๖</sup> และการศึกษาในหนูโมดูลพบว่า การจำกัดพลังงานช่วยลดความเสี่ยงของ thymus รวมไปถึงสามารถลดการสร้าง pro inflammatory cytokine ได้อีกด้วย<sup>๕๗</sup> นอกจากนี้การจำกัดพลังงานยังสามารถช่วยกระตุ้นให้มีการสร้างสารต้านอนุมูลอิสระมากขึ้น จึงทำให้ช่วยลดการทำลายเซลล์ในร่างกาย<sup>๕๘</sup> อย่างไรก็ตามระดับของการจำกัดพลังงานและระยะเวลาในการจำกัดพลังงานในผู้สูงอายุนั้นเป็นสิ่งที่ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

## บทสรุปและมุมมองในอนาคต

การที่ประเทศไทยกำลังจะเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุแบบสมบูรณ์ในอีก ๓ - ๕ ปีข้างหน้า นั้นนับเป็นสิ่งที่สังคมไทยควรมีการเตรียมการตั้งรับและป้องกัน ในด้านสุขภาพของผู้สูงอายุนั้น เป็นสิ่งที่รัฐบาลต้องมีการจ่ายสวัสดิการในการรักษาพยาบาลผู้สูงอายุเป็นจำนวนเงินที่มหาศาล ระบบภูมิคุ้มกันเป็นระบบที่สำคัญในการกำจัดทำลายสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกาย หากระบบนี้มีความผิดปกติหรือมีประสิทธิภาพลดลงย่อมส่งผลให้ร่างกายเจ็บป่วยจากการติดเชื้อได้ง่าย มีการพัฒนาไปเป็นมะเร็ง หรือมีโอกาสในการเป็นโรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเองได้ จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมามีพบว่าผู้สูงอายุมักมีการเสื่อมถอย หรือมีการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน ดังนั้น ควรมีการศึกษาถึงกิจกรรมที่ช่วยส่งเสริมประสิทธิภาพของระบบภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุ เช่น การออกกำลังกาย การรับประทานอาหารเสริมจำพวกวิตามินหรือการจำกัดพลังงานที่ได้รับในแต่ละวัน ที่ถึงแม้จะมีการศึกษาออกมาเป็นจำนวนมาก แต่ระดับความเข้มข้นในการทำกิจกรรมเหล่านั้น ปริมาณที่ควรได้รับ และระยะเวลาในการปฏิบัติก็ยังเป็นสิ่งที่ควรมีการศึกษาต่อไปในผู้สูงอายุ นอกเหนือจากกิจกรรมที่กล่าวมาแล้วข้างต้น อาจมีการศึกษาถึงกิจกรรมใหม่ที่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน เช่น การฝังเข็มและการนวด เป็นต้น ว่าสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุได้หรือไม่ เพื่อให้ได้วิธีการที่เหมาะสมต่อไป และประเทศไทยจะได้มีความพร้อมในการเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุในอนาคต



## เอกสารอ้างอิง

๑. Department of economic and social affairs, Population division. World population ageing: 1950-2050. United Nations New York, 2002.
๒. สำนักสถิติสังคม. รายงานการสำรวจประชากรสูงอายุในประเทศไทย พ.ศ. ๒๕๕๗. สำนักงานสถิติแห่งชาติ กระทรวงเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร; ๒๕๕๗.
๓. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 2007;211:144-56.
๔. Abul K, Andrew A, Lichtman H, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, United States of America: Elsevier Saunders; 2012.
๕. Butcher SK, Chahal H, Nayak L, Sinclair A, Henriquez NV, Sapey E, et al. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. *J Leukoc Biol* 2001;70:881-6.
๖. Simell B, Vuorela A, Ekstrom N, Palmu A, Reunanen A, Meri S, et al. Aging reduces the functionality of anti-pneumococcal antibodies and the killing of *Streptococcus pneumoniae* by neutrophil phagocytosis. *Vaccine* 2011;29:1929-34.
๗. van Duin D, Mohanty S, Thomas V, Ginter S, Montgomery RR, Fikrig E, et al. Age-associated defect in human TLR-1/2 function. *J Immunol* 2007;178:970-5.
๘. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, Biasini C, Zanni F, Zanlari L, et al. The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol* 2008;43:61-5.
๙. Kong KF, Delroux K, Wang X, Qian F, Arjona A, Malawista SE, et al. Dysregulation of TLR3 impairs the innate immune response to West Nile virus in the elderly. *J Virol* 2008;82:7613-23.
๑๐. Villanueva JL, Solana R, Alonso MC, Pena J. Changes in the expression of HLA-class II antigens on peripheral blood monocytes from aged humans. *Dis Markers* 1990;8:85-91.
๑๑. Agrawal A, Tay J, Ton S, Agrawal S, Gupta S. Increased reactivity of dendritic cells from aged subjects to self-antigen, the human DNA. *J Immunol* 2009;182:1138-45.
๑๒. Sridharan A, Esposito M, Kaushal K, Tay J, Osann K, Agrawal S, et al. Age-associated impaired plasmacytoid dendritic cell functions lead to decreased CD4 and CD8 T cell immunity. *Age (Dordr)* 2011;33:363-76.
๑๓. Wendt K, Wilk E, Buyny S, Buer J, Schmidt RE, Jacobs R. Gene and protein characteristics reflect functional diversity of CD56dim and CD56bright NK cells. *J Leukoc Biol* 2006;80:1529-41.
๑๔. De Maria A, Moretta L. Revisited function of human NK cell subsets. *Cell cycle* 2011;10:1178-9.
๑๕. Gonzalez VD, Falconer K, Bjorkstrom NK, Blom KG, Weiland O, Ljunggren HG, et al. Expansion of functionally skewed CD56-negative NK cells in chronic hepatitis C virus infection: correlation with outcome of pegylated IFN-alpha and ribavirin treatment. *J Immunol* 2009;183:6612-8.
๑๖. Bjorkstrom NK, Ljunggren HG, Sandberg JK. CD56 negative NK cells: origin, function, and role in chronic viral disease. *Trends Immunol* 2010;31:401-6.
๑๗. Chidrawar SM, Khan N, Chan YL, Nayak L, Moss PA. Ageing is associated with a decline in peripheral blood CD56bright NK cells. *Immunity & ageing* 2006;3:10.
๑๘. Le Garff-Tavernier M, Beziat V, Decocq J, Siguret V, Gandjbakhch F, Pautas E, et al. Human NK cells display major phenotypic and functional changes over the life span. *Aging cell* 2010;9:527-35.
๑๙. Mariani E, Sgobbi S, Meneghetti A, Tadolini M, Tarozzi A, Sinoppi M, et al. Perforins in human cytolytic cells: the effect of age. *Mech Ageing Dev* 1996;92:195-209.
๒๐. Almeida-Oliveira A, Smith-Carvalho M, Porto LC, Cardoso-Oliveira J, Ribeiro Ados S, Falcao RR, et al. Age-related changes in natural killer cell receptors from childhood through old age. *Hum Immunol* 2011;72:319-29.
๒๑. Lutz CT, Moore MB, Bradley S, Shelton BJ, Lutgendorf SK. Reciprocal age related change in natural killer cell receptors for MHC class I. *Mech Ageing Dev* 2005;126:722-31.

๒๒. Mariani E, Pulsatelli L, Neri S, Dolzani P, Meneghetti A, Silvestri T, et al. RANTES and MIP-1alpha production by T lymphocytes, monocytes and NK cells from nonagenarian subjects. *Exp Gerontol* 2002;37:219-26.
๒๓. Rink L, Cakman I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1998;102:199-209.
๒๔. Borrego F, Alonso MC, Galiani MD, Carracedo J, Ramirez R, Ostos B, et al. NK phenotypic markers and IL2 response in NK cells from elderly people. *Exp Gerontol* 1999;34:253-65.
๒๕. Tarazona R, DelaRosa O, Alonso C, Ostos B, Espejo J, Pena J, et al. Increased expression of NK cell markers on T lymphocytes in aging and chronic activation of the immune system reflects the accumulation of effector/senescent T cells. *Mech Ageing Dev* 2000;121:77-88.
๒๖. Dubey DP, Husain Z, Levitan E, Zurakowski D, Mirza N, Younes S, et al. The MHC influences NK and NKT cell functions associated with immune abnormalities and lifespan. *Mech Ageing Dev* 2000;113:117-34.
๒๗. Peralbo E, Alonso C, Solana R. Invariant NKT and NKT-like lymphocytes: two different T cell subsets that are differentially affected by ageing. *Exp Gerontol* 2007;42:703-8.
๒๘. Larbi A, Fulop T, Pawelec G. Immune receptor signaling, aging and autoimmunity. *Adv Exp Med Biol* 2008;640:312-24.
๒๙. Vallejo AN. CD28 extinction in human T cells: altered functions and the program of T-cell senescence. *Immunol Rev* 2005;205:158-69.
๓๐. Czesnikiewicz-Guzik M, Lee WW, Cui D, Hiruma Y, Lamar DL, Yang ZZ, et al. T cell subset-specific susceptibility to aging. *Clin Immunol* 2008;127:107-18.
๓๑. Cao JN, Gollapudi S, Sharman EH, Jia Z, Gupta S. Age-related alterations of gene expression patterns in human CD8<sup>+</sup> T cells. *Aging cell* 2010;9:19-31.
๓๒. Fasth AE, Bjorkstrom NK, Anthoni M, Malmberg KJ, Malmstrom V. Activating NK-cell receptors co-stimulate CD4(+)/CD28(-) T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 2010;40:378-87.
๓๓. Thewissen M, Somers V, Hellings N, Fraussen J, Damoiseaux J, Stinissen P. CD4+CD28null T cells in autoimmune disease: pathogenic features and decreased susceptibility to immunoregulation. *J Immunol* 2007;179:6514-23.
๓๔. Namekawa T, Snyder MR, Yen JH, Goehring BE, Leibson PJ, Weyand CM, et al. Killer cell activating receptors function as costimulatory molecules on CD4+CD28null T cells clonally expanded in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2000;165:1138-45.
๓๕. Lim MA, Lee J, Park JS, Jhun JY, Moon YM, Cho ML, et al. Increased Th17 differentiation in aged mice is significantly associated with high IL-1beta level and low IL-2 expression. *Exp Gerontol* 2014;49:55-62.
๓๖. Huang MC, Liao JJ, Bonasera S, Longo DL, Goetzl EJ. Nuclear factor-kappaB-dependent reversal of aging-induced alterations in T cell cytokines. *FASEB J* 2008;22:2142-50.
๓๗. Garg SK, Delaney C, Toubai T, Ghosh A, Reddy P, Banerjee R, et al. Aging is associated with increased regulatory T-cell function. *Aging cell* 2014;13:441-8.
๓๘. Lages CS, Suffia I, Velilla PA, Huang B, Warshaw G, Hildeman DA, et al. Functional regulatory T cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation. *J Immunol* 2008;181:1835-48.
๓๙. Gregg R, Smith CM, Clark FJ, Dunnion D, Khan N, Chakraverty R, et al. The number of human peripheral blood CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> regulatory T cells increases with age. *Clin Exp Immunol* 2005;140:540-6.
๔๐. Lynch HE, Goldberg GL, Chidgey A, Van den Brink MR, Boyd R, Sempowski GD. Thymic involution and immune reconstitution. *Trends Immunol* 2009;30:366-73.
๔๑. Aspinnall R, Pitts D, Lapenna A, Mitchell W. Immunity in the elderly: the role of the thymus. *J Comp Pathol* 2010;142 Suppl 1:S111-5.
๔๒. Pang WW, Price EA, Sahoo D, Beerman I, Maloney WJ, Rossi DJ, et al. Human bone marrow hematopoietic stem cells are increased in frequency and myeloid-biased with age. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108:20012-7.

๔๓. Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, Duggan O, Vaughan R, Kondeatis E, et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging cell* 2009;8:18-25.
๔๔. Rogerson BJ, Harris DP, Swain SL, Burgess DO. Germinal center B cells in Peyer's patches of aged mice exhibit a normal activation phenotype and highly mutated IgM genes. *Mech Ageing Dev* 2003;124:155-65.
๔๕. Frasca D, Landin AM, Lechner SC, Ryan JG, Schwartz R, Riley RL, et al. Aging down-regulates the transcription factor E2A, activation-induced cytidine deaminase, and Ig class switch in human B cells. *J Immunol* 2008;180:5283-90.
๔๖. Stephan RP, Sanders VM, Witte PL. Stage-specific alterations in murine B lymphopoiesis with age. *Int Immunol* 1996;8:509-18.
๔๗. Huppert FA, Solomou W, O'Connor S, Morgan K, Sussams P, Brayne C. Aging and lymphocyte subpopulations: whole-blood analysis of immune markers in a large population sample of healthy elderly individuals. *Exp Gerontol* 1998;33:593-600.
๔๘. Kline GH, Hayden TA, Klinman NR. B cell maintenance in aged mice reflects both increased B cell longevity and decreased B cell generation. *J Immunol* 1999;162:3342-9.
๔๙. Hewison M. Vitamin D and innate immunity. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9:485-90.
๕๐. Hunt KJ, Walsh BM, Voegeli D, Roberts HC. Inflammation in aging part 2: implications for the health of older people and recommendations for nursing practice. *Biol Res Nurs* 2010;11:253-60.
๕๑. Panayiotidis M, Collins AR. Ex vivo assessment of lymphocyte antioxidant status using the comet assay. *Free Radic Res* 1997;27:533-7.
๕๒. Shidfar F, Keshavarz A, Jallali M, Miri R, Eshraghian M. Comparison of the effects of simultaneous administration of vitamin C and omega-3 fatty acids on lipoproteins, apo A-I, apo B, and malondialdehyde in hyperlipidemic patients. *Int J Vitam Nutr Res* 2003;73:163-70.
๕๓. Morel O, Jesel L, Hugel B, Douchet MP, Zupan M, Chauvin M, et al. Protective effects of vitamin C on endothelium damage and platelet activation during myocardial infarction in patients with sustained generation of circulating microparticles. *J Thromb Haemost* 2003;1:171-7.
๕๔. Sorice A, Guerriero E, Capone F, Colonna G, Castello G, Costantini S. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini Rev Med Chem* 2014;14:444-52.
๕๕. Uchio R, Hirose Y, Murosaki S, Yamamoto Y, Ishigami A. High dietary intake of vitamin C suppresses age-related thymic atrophy and contributes to the maintenance of immune cells in vitamin C-deficient senescence marker protein-30 knockout mice. *Br J Nutr* 2015;113:603-9.
๕๖. Messaoudi I, Warner J, Fischer M, Park B, Hill B, Mattison J, et al. Delay of T cell senescence by caloric restriction in aged long-lived nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006;103:19448-53.
๕๗. Yang H, Youm YH, Dixit VD. Inhibition of thymic adipogenesis by caloric restriction is coupled with reduction in age-related thymic involution. *J Immunol* 2009;183:3040-52.
๕๘. Chung HY, Kim HJ, Kim KW, Choi JS, Yu BP. Molecular inflammation hypothesis of aging based on the anti-aging mechanism of calorie restriction. *Microsc Res Tech* 2002;59:264-72.
๕๙. Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, Warren BJ, Dotson RC, Butterworth DE, et al. Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:823-31.
๖๐. Woods JA, Ceddia MA, Wolters BW, Evans JK, Lu Q, McAuley E. Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1999;109:1-19.
๖๑. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J Appl Physiol* 2005;98:1534-40.

๖๒. Kohut ML, Arntson BA, Lee W, Rozeboom K, Yoon KJ, Cunnick JE, et al. Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults. *Vaccine* 2004;22:2298-306.
๖๓. Campbell PT, Wener MH, Sorensen B, Wood B, Chen-Levy Z, Potter JD, et al. Effect of exercise on in vitro immune function: A 12-month randomized, controlled trial among postmenopausal women. *J Appl Physiol* 2008;104:1648-55.
๖๔. Shimizu K, Suzuki N, Imai T, Aizawa KA, Nanba H, Hanaoka Y, et al. Monocyte and T-CELL responses to exercise training in elderly subjects. *J Strength Cond Res* 2011;25:2565-72.

### Abstract

#### The alteration of immune cells in elderly

Amonrat Jumnainsong\*,\*\*, Prasert Saichua\*\*\*

\* Division of clinical immunology and blood transfusion medicine, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

\*\* The Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

\*\*\* Preclinical Science Department (Parasitology), Faculty of Medicine, Thammasat University

The information from National Statistic Office showed that Thailand has been in aging society since 2007 and will be completely aged society within 3-5 years (around A.D. 2019). The main characteristic of elderly is senescence including healthy. This leads to a lot of money that has to pay for medical care in elderly. One of the reasons for unhealthy in elderly is the immunosenescence. There were many publications showed that the immune system in elderly has been changed leading to susceptible infection, unresponse to vaccine, and prone to cancer and autoimmune disease. This report demonstrated the alteration of immune cells in elderly and the activities or strategies which can improve the immune function in elderly. This may decrease the problems of healthy in elderly and be useful for completely aged society of our country in the future.

**Key words:** White blood cell, Immunosenescence, Elderly