



신경과 질환에서의 자가면역표적 검사의 임상적 유용성

The Clinical Utility of the Autoimmune Target Test for Neurologic Disease

김수현 · 전래희 · 김신규

Soo-Hyun Kim, M.D., La-He Jearn, M.D., Think-You Kim, M.D.

한양대학교병원 진단검사의학과

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University Medical Center, Seoul, Korea

Background: Many studies have reported the association between several anti-neuronal antibodies and neurologic diseases. However, there is no useful autoantibody screening test for neurologic diseases unlike the antinuclear antibody test for rheumatologic diseases. Hence, we investigated the clinical utility of the autoimmune target (AIT) test as screening test for autoantibodies in neurologic diseases.

Methods: We retrospectively analyzed the results of the AIT test for 375 serum samples of patients diagnosed with several neurologic diseases such as motor neuron disease (MND), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinson's disease (PD), encephalopathy (EC), polyneuropathy (PN), cerebral ischemic attack, encephalitis, myelitis, epilepsy, and stroke.

Results: The overall positive rate of the AIT test in aforementioned diseases was 77.9%. The positive rates for MND, ALS, PD, EC, PN, and the others were 81.3%, 83.9%, 84.8%, 59.3%, 73%, and 75%, respectively.

Conclusions: Our results indicate high positive rates in the AIT test. We believe that the AIT test has potential application for autoantibody screening in the neurologic diseases. We look forward to last as the study about relations between the results of the AIT test and the specific antibodies for neurologic diseases.

Key Words: Neurologic disease, Autoantibody, Autoimmune target test

서론

지난 수 십여년간 신경과적 영역에서는 신경과 질환과 여러 자가 항체 간의 연관성에 관한 연구들이 활발하게 진행되어왔다. 이에 따라 부종양증후군(paraneoplastic syndrome)과 연관있는 항-Hu, 항-Yo, 항-Ri, 그리고 뇌증(encephalopathy, EC), 뇌염(encephalitis)과 연관있는 항-N-methyl-Daspartate receptor, 항-voltage-gated potassium channel 등 다양한 항신경성 항체(anti-neuronal anti-

body)들이 알려졌다[1-3]. 이 외에도 중증근무력증(myasthenia gravis, MG) 환자의 80%에서 acetylcholine receptors (AChR)에 대한 항체가 관찰되며, 이로 인해 AChR의 활동성 감소, 후시냅스막의 파괴 등이 유발되어 신경신호 전달이 막히고 결과적으로 근무력이 나타나는 것으로 밝혀졌다[4]. 다발성 경화증(multiple sclerosis, MS)은 T 세포에 의해 미엘린 수초가 광범위하게 파괴되어 발생하며, 이러한 일련의 발병기전에서 다양한 자가항체들이 관련이 되어있다고 알려졌다[5]. Ganglioside는 신경세포의 원형질막에 존재하는 당단백으로, 자가항체들의 타겟이 되어 길랭-바레증후군(Guillain-Barre syndrome, GBS)을 비롯한 여러 신경병증을 유발한다[6, 7]. 뿐만 아니라, 신경세포 표면 단백을 표적으로 하는 자가항체들은 질환의 직접적인 병인으로 작용하는 것으로 알려져 있고, 이러한 자가항체를 목표로 면역치료를 시행하였을 경우, 그 효과 또한 인정받고 있으며, 치료 후엔 자가항체의 역가가 줄어드는 것으로 확인되었다[2]. 이러한 신경과 질환을 진단하고 치료 함에 있어서 자가항체의 존재가 큰 관심사가 되고 있는 실정이며, 이는 신경과 질환과 면역성 간의 상관관계를 잘 보여주는 것이라 할 수 있다.

가장 대표적인 자가면역질환인 전신성 류마티스 질환은 진단에 있어 특이적인 자가항체를 검출하기 이전에 선별검사인 항핵항체

Corresponding author: Think-You Kim

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University Medical Center,
222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea
Tel: +82-2-2290-8985, Fax: +82-2-2290-9193, E-mail: tykim@hanyang.ac.kr

Received: October 13, 2016

Revision received: October 19, 2016

Accepted: October 19, 2016

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2017, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

(anti-nuclear antibody, ANA) 검사를 시행하고 있으며, 그 유용성이 인정받고 있다[8]. 반면, 현재까지의 신경과 질환에 관한 연구들은 특이적인 자가항체에 대부분의 관심이 집중되어 있다. 선별적 검사를 이용한 신경과 질환들과 자가항체와의 연관성에 대한 연구는 기존에 보고된 것이 거의 없다. 이에 저자들은 자가항체 검출에 유용한 자가면역표적(autoimmune target, AIT) 검사의 신경과 질환에 대한 선별적 검사로서의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

대상 검체는 총 375명으로 한양대학교 의료원에서 AIT 검사를 시행한 환자 중, 운동뉴런질환 (motor neuron disease, MND), 루게릭병(amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 파킨슨병(Parkinson's disease, PD), 뇌증(encephalopathy, EC), 말초신경병증(polyneuropathy, PN), 뇌허혈발작(cerebral ischemic attack), 뇌염(encephalitis), 척수염(myelitis), 뇌전증(epilepsy), 뇌졸중(stroke)으로 진단받은 신경과 환자를 대상으로 하였으며, 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 이미 많은 연구들을 통해 면역성과의 밀접한 연관성을 가진 것으로 밝혀진 MG, MS, 그리고 GBS는 대상에서 제외하였다. 또한, 자가항체 검사 결과에 영향을 줄 수 있는 결합조직질환, 악성종양, 감염질환이 동반된 환자는 제외하였다.

각각의 질환군은 MND 91명, ALS 87명, PD 66명, EC 54명, 그리고 PN 37명이었다. 뇌허혈발작 13명, 뇌염 또는 척수염 11명, 뇌전증 12명, 그리고 뇌졸중 4명이었으며, 이 질환들은 모집단의 수가 너무 적어 기타 질환군으로 통합하였고, 총 40명이다.

2. 검사방법

자가항체 검출에는 간접면역형광법의 원리를 이용한 AIT 검사(IT-AIT kit, ImmunoThink, Seoul, Korea)를 이용하였다. 환자의 혈청을 phosphate buffered saline (PBS)을 이용해 1:20부터 1:2,560까지 단계별로 희석한 후 슬라이드 well에 각각 희석액을 분주하였다. 이 후 습윤상자에 넣어 암실에서 30분간 반응시키고, PBS가 담긴 소형진탕기에 넣고 5분간 세척하는 과정을 2회 반복하여 반응하지 않은 혈청 내 항체를 제거하였다. 세척 후에 흡수봉을 이용하여 슬라이드에 남아있는 PBS를 닦아내고 각 well에 FITC로 표지된 2차 항체용액을 첨가하였다. 그 다음 슬라이드를 다시 습윤상자에 넣어 암실에서 30분간 반응시켰다. 반응 종료 후 다시 PBS로 5분간 세척하는 과정을 2회 반복하고 흡수봉으로 남아있는 PBS를 닦아냈다. 마지막으로 각 well에 mounting 용액을 첨가하여 커버글래스로 덮고 형광현미경으로 판독하였다. 자가항체 검출 여부 및 형광 양상을 판독하였으며, 각각의 형광양상에 대한 항체

의 역가는 1:20부터 1:2,560까지 측정하였고, 1:20 이상일 경우 양성으로 판독하였다.

결 과

1. 자가항체 양성률

전체적으로는 총 375명 중 292명에서 양성으로 77.9%의 양성률을 나타냈다. 각 질환별로는 MND에서 81.3%, ALS에서 83.9%, PD에서 84.8%, EC에서 59.3%, PN에서 73%의 양성률을 보였다. 상기 질환 군으로 분류되지 않은 기타 질환군에서는 75%의 양성률을 보였다(Table 1).

2. 자가항체의 역가

항체의 역가에 따른 분포 비율을 알아보았다. 전체 375명 중 83명(22.1%)가 음성이었고, 1:20의 역가를 보인 경우는 36명(9.6%)였다(Table 2). 이 외에 1:40은 75명(20%), 1:80은 105명(28%), 1:160은 44명(11.7%), 1:320은 18명(4.8%), 1:640은 6명(1.6%), 1:1,280은 4명(1.1%), 그리고 $\geq 1:2,560$ 은 4명(1.1%)를 차지했다. 질환별로는 MND에서 음성이 18.7%, 1:20이 9.9%, 1:40이 21.9%, 1:80이 31.9%, 1:160이 11%, 1:320이 3.3%, 1:640이 2.2%, 그리고 1:1,280이 1.1%를 차지했다. ALS에서는 음성이 16.1%, 1:20이 6.9%, 1:40이 28.7%, 1:80이 33.3%, 1:160이 12.6%, 1:320이 1.1%, 그리고 $\geq 1:2,560$ 이 1.1%를 차지했다. PD에서는 음성이 15.2%, 1:20이 4.5%, 1:40이 21.2%, 1:80이 28.8%, 1:160이 16.7%, 1:320이 6.1%, 1:640이 3%, 그리고 $\geq 1:2,560$ 이 4.5%를 차지했다. EC에서는 음성이 40.7%, 1:20이 11.1%, 1:40이 14.8%, 1:80이 18.5%, 1:160이 7.4%, 1:320이 1.9%, 1:640이 3.7%, 그리고 1:1,280이 1.9%를 차지했다. PN에서는 음성이 27%, 1:20이 16.2%, 1:40이 10.8%, 1:80이 24.3%, 1:160이 5.4%, 그리고 1:320이 16.2%를 차지했다. 기타 질환군에서는 음성이 25%, 1:20이 15%, 1:40이 10%, 1:80이 22.5%, 1:160이 15%, 1:320이 7.5%, 그리고 1:1,280이 5%를 차지했다.

Table 1. Positive rates of the AIT test for neurologic diseases

	Cases (N)	Positive (N)	Positive rate (%)
MND	91	74	81.3
ALS	87	73	83.9
PD	66	56	84.8
EC	54	32	59.3
PN	37	27	73
Others*	40	30	75
Total	375	292	77.9

*Others: cerebral ischemic attack, encephalitis, myelitis, epilepsy, and stroke.

Abbreviations: AIT, autoimmune target; MND, motor neuron disease; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; PD, Parkinson's disease; EC, encephalopathy; PN, polyneuropathy.

Table 2. Distribution of titers as seen in the AIT test for neurologic diseases

Titers	MND	ALS	PD	EC	PN	Others*	Total
Negative	17 (18.7%)	14 (16.1%)	10 (15.2%)	22 (40.7%)	10 (27%)	10 (25%)	83 (22.1%)
1:20	9 (9.9%)	6 (6.9%)	3 (4.5%)	6 (11.1%)	6 (16.2%)	6 (15%)	36 (9.6%)
1:40	20 (21.9%)	25 (28.7%)	14 (21.2%)	8 (14.8%)	4 (10.8%)	4 (10%)	75 (20%)
1:80	29 (31.9%)	29 (33.3%)	19 (28.8%)	10 (18.5%)	9 (24.3%)	9 (22.5%)	105 (28%)
1:160	10 (11%)	11 (12.6%)	11 (16.7%)	4 (7.4%)	2 (5.4%)	6 (15%)	44 (11.7%)
1:320	3 (3.3%)	1 (1.1%)	4 (6.1%)	1 (1.9%)	6 (16.2%)	3 (7.5%)	18 (4.8%)
1:640	2 (2.2%)	0	2 (3%)	2 (3.7%)	0	0	6 (1.6%)
1:1,280	1 (1.1%)	0	0	1 (1.9%)	0	2 (5%)	4 (1.1%)
≥ 1:2,560	0	1 (1.1%)	3 (4.5%)	0	0	0	4 (1.1%)
Total	91	87	66	54	37	40	375

*Others: cerebral ischemic attack, encephalitis, myelitis, epilepsy, and stroke.

Abbreviations: AIT, autoimmune target; MND, motor neuron disease; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; PD, Parkinson's disease; EC, encephalopathy; PN, polyneuropathy.

Table 3. Distribution of immunofluorescence patterns as seen in the AIT test for neurologic diseases

Patterns	MND	ALS	PD	EC	PN	Others*	Total
Speckled	23	21	19	12	6	8	89
MTOC-MT	9	13	4	7	6	4	43
IF	6	16	6	6	4	2	40
Cytoplasmic	2	1	1	0	1	2	7
Speckled + MTOC-MT	11	4	6	1	3	8	33
Speckled + IF	8	7	9	2	1	1	28
Speckled + Others [†]	3	3	5	0	1	3	15
MTOC-MT + Others [†]	2	1	2	0	1	0	6
IF + Others [†]	1	2	0	1	2	0	6
Others [†]	9	5	4	3	2	2	25

*others: cerebral ischemic attack, encephalitis, myelitis, epilepsy, and stroke; [†] others: diffuse granular, homogeneous, nucleolar with fine speckled, discrete granular, discrete speckled, nuclear dots, Golgi, GiM, centriole, cytoplasmic discrete granular, mitochondria, nucleolar with fine speckled + cytoplasmic, discrete granular + cytoplasmic.

Abbreviations: AIT, autoimmune target; MND, motor neuron disease; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; PD, Parkinson's disease; EC, encephalopathy; PN, polyneuropathy; MTOC-MT, microtubule organizing center-microtubule; IF, intermediate filament.

3. 형광 양상의 종류

가장 빈번히 관찰되는 speckled 양상, microtubule organizing center-microtubule (MTOC-MT) 양상, intermediate filament (IF) 양상, cytoplasmic 양상의 4가지 양상이 단독으로 검출되는 경우와 두 가지 이상의 양상이 동반된 경우, 그리고 이 외에 기타 양상이 검출되는 경우로 분류하였다(Table 3). 전체 환자에서 speckled 양상이 89예, MTOC-MT 양상이 43예, IF 양상이 40예, cytoplasmic 양상이 7예, speckled 양상과 MTOC-MT 양상이 동반된 경우가 33예, speckled 양상과 IF 양상이 동반된 경우가 28예, speckled 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 15예, MTOC-MT 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 6예, IF 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 6예, 그리고 기타 양상이 25예였다. 질환별로는 MND에서 speckled 양상이 23예, MTOC-MT 양상이 9예, IF 양상이 6예, cytoplasmic 양상이 2예, speckled 양상과 MTOC-MT 양상이 동반된 경우가 11예, speckled 양상과 IF 양상이 동반된 경우가 8예, speckled 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 3예, MTOC-MT 양상과 기타

양상이 동반된 경우가 2예, IF 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 1예, 그리고 기타 양상이 9예였다. ALS에서는 speckled 양상이 21예, MTOC-MT 양상이 13예, IF 양상이 16예, cytoplasmic 양상이 1예, speckled 양상과 MTOC-MT 양상이 동반된 경우가 4예, speckled 양상과 IF 양상이 동반된 경우가 7예, speckled 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 3예, MTOC-MT 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 1예, IF 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 2예, 그리고 기타 양상이 5예였다. PD에서는 speckled 양상이 19예, MTOC-MT 양상이 4예, IF 양상이 6예, cytoplasmic 양상이 1예, speckled 양상과 MTOC-MT 양상이 동반된 경우가 6예, speckled 양상과 IF 양상이 동반된 경우가 9예, speckled 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 5예, MTOC-MT 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 2예, 그리고 기타 양상이 4예였다. EC에서는 speckled 양상이 12예, MTOC-MT 양상이 7예, IF 양상이 6예, speckled 양상과 MTOC-MT 양상이 동반된 경우가 1예, speckled 양상과 IF 양상이 동반된 경우가 2예, IF 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 1예, 그리고 기타 양상이

3예였다. PN에서는 speckled 양상이 6예, MTOC-MT 양상이 6예, IF 양상이 4예, cytoplasmic 양상이 1예, speckled 양상과 MTOC-MT 양상이 동반된 경우가 3예, speckled 양상과 IF 양상이 동반된 경우가 1예, speckled 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 1예, MTOC-MT 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 1예, IF 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 2예, 그리고 기타 양상이 2예였다. 기타 질환군에서는 speckled 양상이 8예, MTOC-MT 양상이 4예, IF 양상이 2예, cytoplasmic 양상이 2예, speckled 양상과 MTOC-MT 양상이 동반된 경우가 8예, speckled 양상과 IF 양상이 동반된 경우가 1예, speckled 양상과 기타 양상이 동반된 경우가 3예, 그리고 기타 양상이 2예였다.

고 찰

신경과 질환을 지니고 있는 환자들을 대상으로 AIT 검사 결과를 후향적으로 검토한 결과, 전체적으로 77.9%의 높은 양성률을 보였다. 이는 건강헌혈인을 대상으로 한 AIT 검사의 양성률이 8.5%인 것[9]과는 매우 대조적이다. 평균 나이가 54.9세로 고령인 점을 고려하더라도, 연령 50대의 정상인에서 ANA 검사의 양성률이 17.4% [10]인 것과 비교해보았을 때 매우 높은 양성률임을 알 수 있다. 특히 PD에서 84.8%로 가장 높은 양성률을 보였으며, ALS와 MND에서도 각각 83.9%, 81.3%로 매우 높은 양성률을 보였다. 가장 높은 양성률을 보인 PD는 대상의 평균나이가 67.4세로 질환의 특성상 고령의 환자가 많았고, 나이가 들에 따라 자가항체 양성률이 증가하는 것이 높은 양성률의 원인이 될 수도 있다. 하지만, 최근 연구에 따르면 인간의 흑질(substantia nigra)과 청반 뉴런(locus coeruleus neuron)들도 제1종 주조직적합성복합체(major histocompatibility complex class I, MHC-I)를 발현하며, MHC-I에서 유래하는 항원은 세포독성 T 세포의 존재 하에 도파민 뉴런을 파괴하여 PD를 초래할 수 있다는 사실이 밝혀졌다[11]. 한편, MND와 ALS는 현재까지도 뚜렷한 병인을 규명하기 위해 다양한 연구들이 진행되고 있으며, 이로 인해 면역성과의 연관성도 어느 정도 밝혀졌다[12]. 특히, ALS는 항-myelin 항체, 항-voltage-dependent calcium channels 항체, 항-Fas 항체 등등 여러 종류의 관련 자가항체들이 병인으로서 역할을 하는 것으로 밝혀졌다[13]. 이처럼 PD와 MND, 그리고 ALS의 병인에 있어서 면역성과의 연관성이 서서히 연구되고 있으며, 본 연구에서 얻어진 높은 자가항체 양성률은 이를 뒷받침할 수 있는 근거가 될 수 있을 것으로 생각된다.

전신성 류마티스 질환은 관절을 포함한 신체 전반에 자가면역 이상 반응을 초래하는 만성질환으로, 류마티스 관절염은 약 40%의 환자에서 피부, 눈, 심장, 폐, 신장, 소화기뿐만 아니라 신경계에까지 증상이 나타나기도 하며[14], 루푸스 또한 심장, 폐, 피부, 관

절, 골수, 신장뿐 아니라, 중추신경계에도 부정적인 영향을 미치는 경우도 있다[15]. 이렇듯 전신성 류마티스 질환은 자가면역 반응이 신체 어디에서도 발생할 수 있으며, 전형적인 증상이 선행되지 않고 다른 장기에 우선적으로 침범하였을 경우 그 진단이 늦어질 수 있다. 예를 들어, 대표적인 전신성 류마티스 질환인 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)는 신경정신적 루푸스(neuropsychiatric lupus)로 먼저 발현될 수 있으며, 일부에서는 SLE로 진단받기 전에 발작증상이 선행하는 것으로 보고되었다[16]. 이러한 경우 질환의 증상과 경과가 비정형적이며, 특이적인 혈청학적 검사의 부재로 인해 그 진단이 매우 어렵다[17]. 본 연구에서 보인 높은 양성률의 원인이 비정형 전신성 류마티스 질환의 신경학적 발현일 가능성 또한 염두에 두어야 할 것으로 보이며, 향후 흥미로운 연구주제가 될 수 있을 것이다.

기존에 발표된 신경과 질환에서 ANA 검사의 유용성에 관한 연구에서는 환자들 지니고 있는 질환명이 명확히 제시되어 있지 않았다[18]. 이 연구에서는 ‘결합조직질환이 의심되는 신경과 환자’로 소개하는 327명을 대상으로 ANA 검사를 실행하였고, 30명의 양성 환자 중 20명이 결합조직질환으로 밝혀졌다고 제시하였다. 그리고, ‘무작위 신경과 환자’로 소개하는 327명을 대상으로도 ANA 검사를 시행하였으며, 18명의 양성 환자 중 5명이 결합조직질환으로 밝혀졌다고 제시하였다. 이처럼, 이 연구에서는 신경과 환자들에서 결합조직질환을 감별해내는 것에 초점이 맞춰져 있으며, 신경과 질환과 자가항체 간의 연관관계에 대해서는 고려하지 않았다. 뿐만 아니라, 본 연구와 다르게 연구대상을 선정함에 있어서 결합조직질환을 배제하지 않았기 때문에 양성률에 영향을 미칠 수 있었음에도 불구하고, 654명 중 48명에서 양성을 보여 7.3%의 매우 낮은 양성률을 보였다. 본 연구와 양성률에서 큰 차이를 보이는 것은 검사의 숙련도 등의 원인도 있겠지만, 검사법의 차이가 가장 큰 것으로 사료된다. ANA 검사는 인간의 악성 후두암세포에서 유래된 Hep-2 세포를 기질로 사용한다. 그러나 Hep-2 세포는 많은 제한점을 가지고 있어 일부에서는 임상적 유용성이 낮다는 단점이 있다[19]. 본 연구에서 이용한 AIT 검사는 Kim에 의해 1989년 확립된 IT-1 세포주를 적용시킨 검사이다. IT-1 세포는 면역체계의 핵심적인 역할을 하는 인간의 대식세포에서 유래된 것으로 Hep-2 세포의 문제들을 개선시켰을 뿐만 아니라, 기존 기질에서 검출할 수 없는 자가항체들도 검출이 가능하여 보다 정확하고 폭넓은 검사로 여겨지고 있다[9]. 이처럼, ANA 검사에 비해 더욱 민감한 것으로 알려진 AIT 검사를 이용하였고, 대상을 선정함에 있어서 양성률에 영향을 줄 수 있는 질환들을 배제했다는 점은 본 연구의 장점이라고 할 수 있겠다.

ANA 검사는 전신성 류마티스 질환에서의 민감도가 매우 높아 선별검사로 활용되고 있고, 그 결과가 양성인 경우에 특이적인 자

가항체에 관한 검사를 시행하게 된다[8]. 그러나, 신경과 질환에서의 ANA 검사는 양성률이 너무 낮아[18] 선별검사로서의 역할을 만족시키지 못하였다. 이에 저자들은 자가항체 검출에 더욱 유용한 AIT 검사의 신경과 질환에 대한 선별적 검사로서의 유용성을 알아보고자 하였고, 매우 높은 양성률을 띠고 있음을 알 수 있었다. 향후 연구가 지속되어, AIT 검사에서 관찰되는 자가항체들과 신경과 질환에 특이적인 항체들 사이의 연관관계가 밝혀진다면, 선별검사로서의 AIT 검사는 유용할 것으로 생각된다. 이는 질환의 진단을 내림에 있어서 선별검사를 통해 자가항체의 관련 여부를 판단하고 불필요한 검사를 줄이는 등의 비용측면적인 장점을 가질 수 있을 것이다.

결론적으로, 신경과 질환에서 AIT 검사를 통해 77.9%의 높은 자가항체 양성률을 보였으며, 특히 PD에서 84.8%, ALS에서 83.9%, MND에서 81.3%로 매우 높은 양성률을 보였고, 이는 건강인의 양성률인 8.5%보다 훨씬 높은 수치이다. 신경과 질환에서도 AIT 검사는 자가항체에 대한 선별적 검사로서의 의미를 가질 수 있을 것으로 생각되며, 향후 본 연구의 결과로 얻어진 양성률과 자가항체의 역가, 그리고 양상 등의 정보를 바탕으로 AIT 검사와 신경과 질환에 특이적인 항체들과의 연관관계에 대해 활발한 연구가 진행되길 기대한다.

요 약

배경: 많은 연구를 통해 신경과 질환과 관련된 항신경성 항체들이 밝혀졌다. 그러나, 신경과 질환에서는 류마티스 질환에서 쓰이는 항핵항체 검사와 같은 유용한 자가항체 선별검사가 존재하지 않는다. 이에 저자들은 신경과 영역에서 자가면역표적(autoimmune target, AIT) 검사의 선별적 검사로서의 유용성에 관한 연구를 시행하였다.

방법: 운동뉴런질환(motor neuron disease, MND), 루게릭병(amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 파킨슨병(Parkinson's disease, PD), 뇌증(encephalopathy, EC), 말초신경병증(polyneuropathy, PN), 뇌허혈발작(cerebral ischemic attack), 뇌염(encephalitis), 척수염(myelitis), 뇌전증(epilepsy), 그리고 뇌졸중으로 진단받은 총 375명의 혈청을 대상으로 시행한 AIT 검사 결과를 후향적으로 분석하였다.

결과: 전체 대상에 대한 AIT 검사의 양성률은 77.9%였다. MND, ALS, PD, EC, PN, 그리고 그 외 질환의 양성률은 각각 81.3%, 83.9%, 84.8%, 59.3%, 73%, 그리고 75%였다.

결론: 대상이 된 신경과 질환들은 AIT 검사에 높은 양성률을 보였다. 신경과 영역에서 AIT 검사는 자가항체 선별검사의 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다. 향후 AIT 검사와 특이적 항체들과의 연관관계에 대해 활발한 연구가 진행되길 기대한다.

REFERENCES

- Willison HJ, Gilhus NE, Graus F, Jacobs BC, Liblau R, Vedeler C, et al. European handbook of neurological management. 2nd ed. Chichester: BLACKWELL, 2010:75-80.
- Lee R, Buckley C, Irani SR, Vincent A. Autoantibody testing in encephalopathies. *Pract Neurol* 2012;12:4-13.
- Dahm L, Ott C, Steiner J, Stepniak B, Teegen B, Saschenbrecker S, et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol* 2014;76:82-94.
- Lang B & Vincent A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol* 2006;9:336-40.
- Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med* 1999;5:170-5.
- Willison HJ, O'Hanlon G, Paterson G, O'Leary CP, Veitch J, Wilson G, et al. Mechanisms of action of anti-GM1 and anti-GQ1b ganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997;176(S2):S144-9.
- Lin MS, Chen LY, Wang SS, Chang Y, Chen WY. Examining the levels of ganglioside and cholesterol in cell membrane on attenuation the cytotoxicity of beta-amyloid peptide. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2008; 65:172-7.
- Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002;47:434-44.
- Jearn LH, Kim DA, Kim TY. Limitations of antinuclear antibody tests (HEp-2) are overcome with the Autoimmune Target test (IT-1) in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:1833-4.
- Satoh M, Chan EK, Ho LA, Rose KM, Parks CG, Cohn RD, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum* 2012;64:2319-27.
- Cebrián C, Zucca FA, Mauri P, Steinbeck JA, Studer L, Scherzer CR, et al. MHC-I expression renders catecholaminergic neurons susceptible to T-cell-mediated degeneration. *Nat Commun* 2014;5:3633.
- Aspin J, Harrison R, Jehanli A, Lunt GG. Autoimmune involvement in motor neurone disease. *Adv Exp Med Biol* 1987;209:71-3.
- Pagani MR, Gonzalez LE, Uchitel OD. Autoimmunity in amyotrophic lateral sclerosis: past and present. *Neurol Res Int* 2011;2011:497080.
- Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Buchar)* 2010; 5:286-91.
- McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive

- dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005;64:297-303.
16. Huang X, Magder LS, Petri M. Predictors of incident seizure in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2016;43:565-75.
17. Joseph V, Anil R, Aristy S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a diagnostic conundrum. *J Clin Med Res* 2016;8:757-9.
18. Michielsens B, Walravens M, Vermeylen J, Carton H. Diagnostic significance of antinuclear antibodies in neurologic patients. *Acta Neurol Scand* 1991;84:102-6.
19. Mahler M, Ngo JT, Schulte-Pelkum J, Luettich T, Fritzler MJ. Limited reliability of the indirect immunofluorescence technique for the detection of anti-Rib-P antibodies. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R131.