



정신과 영역에서 자가면역표적 검사의 유용성에 관한 예비조사

Preliminary Study on Clinical Utility of Autoimmune Target Test in Psychiatric Disorders

김기나 · 전래희 · 김신규

Ki-Na Kim, M.D., La-He Jearn, M.D., Think-You Kim, M.D.

한양대학교의료원 진단검사의학과

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

Background: Autoantibodies have been detected in patients with psychiatric disorders. However, there is no standard test for the detection of these autoantibodies. In this study, we analyzed autoimmune target (AIT) test results in patients with psychiatric disorders and investigated the clinical utility of the AIT test for psychiatric disorders.

Methods: We retrospectively analyzed data from patients diagnosed with psychiatric disorders between August 1995 and May 2015. Of these, 100 patients assessed using the AIT test were enrolled in this study. Data regarding positive rates, immunofluorescent patterns of AIT results, and the presence of autoimmune diseases in patients with psychiatric disorders were retrospectively collected and analyzed.

Results: The autoantibody-positive rate was high in patients with psychiatric disorders (70.0%, 70/100). The positive rates in patients with schizophrenia, depressive disorders, bipolar and related disorders, adjustment disorders, anxiety disorders, and others were 82.9%, 64.7%, 88.9%, 57.1%, 66.7%, and 53.8%, respectively. The most frequent pattern of immunofluorescence was a speckled pattern in 30 cases, followed by microtubule organizing center with microtubule (MTOC-MT) in 17 cases. Twenty-one patients were diagnosed with autoimmune diseases.

Conclusions: In this study, the incidence of autoantibodies was high in patients with psychiatric disorders not specific to schizophrenia. This suggests that the AIT test may therefore have the potential to be a screening test for psychiatric disorders. Further, additional AIT tests in patients with psychiatric disorders may help to clarify the relationships between psychiatric disorders and autoimmune disease.

Key Words: Psychiatric disorders, Autoantibody, Autoimmune target test

서론

자가면역질환에서 검출되는 자가항체는 최근 정신과 질환 영역에서 그 이전에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 정신과 질환과 자가면역질환과의 연관성은 지난 한 세기 동안 꾸준히 관찰되어 왔지만 초기에는 면역체계에 대한 지식이 부족하여 정신과 질환

환의 면역가설에 대한 관심이 적었다. 하지만, 최근 면역학적 검사 기술의 향상으로 인해 이 가설이 다시 주목을 받고 있고, 정신과 질환 환자의 뇌 신경세포나 내피세포를 표적으로 하는 자가항체의 존재는 이미 여러 연구를 통해 입증되었다[1, 2].

숙주의 면역체계가 여러 정신과 질환의 병적 과정(pathological processes)에 영향을 줄 수 있다는 가설[3]과 어린 시절의 정신적 스트레스가 숙주의 면역반응을 변화시켜 자가면역질환과 정신과 질환의 동반이환 확률이 증가한다는 가설[4, 5] 등, 여러 가지의 가설이 제시되고 있지만 아직까지는 정신과 질환과 자가면역질환 사이의 연관성에 대한 정확한 메커니즘은 밝혀지지 않았다.

인간의 후두암에서 유래된 HEP-2 세포를 사용한 항핵항체(anti-nuclear antibody, ANA) 검사가 자가항체 검출의 표준검사법으로 알려져 있지만 위양성과 위음성이 높다는 단점이 있다[6, 7]. 본 연구에서는 이러한 제한점을 해결하고 HEP-2 세포를 이용한 ANA 검사에서는 검출할 수 없는 다양한 자가항체를 검출하기 위해 IT-1 세포를 기질로 사용한 자가면역표적(autoimmune target, AIT)

Corresponding author: Think-You Kim

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University Medical Center,
222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea
Tel: +82-2-2290-8975, Fax: +82-2-2290-9193, E-mail: tykim@hanyang.ac.kr

Received: August 11, 2017

Revision received: September 13, 2017

Accepted: September 29, 2017

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

© 2018, 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.

검사[8]를 사용하였다.

Katzav 등[9]과 Li 등[10]에 의하면 선행된 자가면역질환이 혈액 뇌장벽(blood-brain barrier)을 손상시켜 정신질환들을 발생시킬 수 있다고 주장하였다. Kapadia 등[11]은 자가항체가 중추 신경계에 손상이나 활성화를 유도하여 정신병적 증상을 유발할 수 있다고 서술한 바 있다. 이를 통해, 자가면역질환을 가진 환자가 정신과 질환을 갖게 될 가능성이 있음을 시사하고, 적절한 선별검사를 통해 조기 진단과 치료의 필요성이 있다고 사료된다. 본 연구에서 저자들은 정신과 영역에서 뇌의 특이적 자가항체를 검출하기 이전에, 가장 광범위하고 많은 양상의 자가항체를 검출할 수 있는 AIT 검사의 선별적 검사로서의 임상적 의미를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

한양대학교 의료원에서 1995년 8월부터 2015년 5월까지 AIT 검사를 시행한 환자 중 정신과 질환을 진단받은 입원환자, 외래환자 총 100예를 대상으로 하여 후향적 연구를 진행하였다. 정신과 질환은 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V) 진단기준에 의거하여 조현병(schizophrenia), 우울장애(depressive disorders), 양극성 및 관련 장애(bipolar and related disorders), 적응장애(adjustment disorders), 불안장애(anxiety disorders), 알코올관련장애(alcohol-related disorders), 신체증상 및 관련 장애(somatic symptom and related disorders), 신경인지장애(neurocognitive disorder), 외상후 스트레스장애(posttraumatic stress disorder), 해리장애(dissociative disorders), 신경발달장애(neurodevelopmental disorders), 강박장애(obsessive-compulsive disorder), 조현병 스펙트럼 및 기타 정신병적 장애(unspecified schizophrenia spectrum and other psychotic disorder)로 분류하였다. 각 질환별로 조현병 35예(35%), 우울장애 17예(17%), 양극성 및 관련 장애 9예(9%), 적응장애 7예(7%), 불안장애 6예(6%), 알코올관련장애 6예(6%), 신체증상 및 관련 장애 6예(6%), 신경인지장애 4예(4%), 외상후 스트레스장애 3예(3%), 해리장애 3예(3%), 신경발달장애 2예(2%), 강박장애 1예(1%), 조현병 스펙트럼 및 기타 정신병적 장애 1예(1%)의 분포양상을 보였다. AIT 검사는 IT-AIT Kit (ImmunoThink, Seoul, Korea)를 이용하여 키트 내의 지침서대로 검사하였고, 판독은 형광현미경(Eclipse 80i, Nikon instruments Inc., Tokyo, Japan)으로 판독하였다.

결 과

1. 정신과 질환에서 AIT 검사를 통한 자가항체의 검출

AIT 검사를 시행한 총 100예 중 70예에서 자가항체가 검출되어 70.0%의 양성률을 보였다. 각 질환별 인구통계학적 특성과 자가항체 양성률은 Tables 1, 2에 제시하였다. 전체 형광 양상 중에서 가장 많은 비율을 차지하는 것은 speckled 양상으로 30예에서 보고되었으며 그 다음으로 빈번한 양상은 microtubule organizing center with microtubule (MTOC-MT) 양상으로 17예에서 보고되었다. 그 이외에도 intermediate filament 양상, diffuse granular 양상, ho-

Table 1. Demographic characteristics of patients with psychiatric disorders

	Age (Mean \pm SD)	Sex M/F (N)
Schizophrenia	41.3 \pm 12.0	10/25
Depressive disorders	46.6 \pm 14.0	2/15
BD	43.7 \pm 9.9	5/4
AD	43.9 \pm 26.0	2/5
Anxiety disorders	32.5 \pm 5.2	3/3
Alcohol-related disorders	42.0 \pm 10.2	3/3
Somatic symptom and related disorders	45.8 \pm 18.1	1/5
NCD	72.5 \pm 4.2	2/2
PTSD	48.3 \pm 12.3	0/3
DD	53.3 \pm 14.7	0/3
Neurodevelopmental disorders	13.5 \pm 2.5	2/0
OCD	11.0 \pm 0.0	1/0
Unspecified*	44.0 \pm 0.0	1/0
Total	43.4 \pm 16.0	32/68

*Unspecified schizophrenia spectrum and other psychotic disorder.

Abbreviations: BD, bipolar and related disorders; AD, adjustment disorders; NCD, neurocognitive disorder; PTSD, posttraumatic stress disorder; DD, dissociative disorders; OCD, obsessive-compulsive disorder; M, male; F, female.

Table 2. Positive rates of the AIT test in patients with psychiatric disorders

	Cases (N)	Positive (N)	Positive rate (%)
Schizophrenia	35	29	82.9
Depressive disorders	17	11	64.7
BD	9	8	88.9
AD	7	4	57.1
Anxiety disorders	6	4	66.7
Alcohol-related disorders	6	3	50.0
Somatic symptom and related disorders	6	2	33.3
NCD	4	2	50.0
PTSD	3	2	66.7
DD	3	3	100.0
Neurodevelopmental disorders	2	2	100.0
OCD	1	0	0.0
Unspecified*	1	0	0.0
Total	100	70	70

*Unspecified schizophrenia spectrum and other psychotic disorder.

Abbreviations: AIT test, autoimmune target test; BD, bipolar and related disorders; AD, adjustment disorders; NCD, neurocognitive disorder; PTSD, posttraumatic stress disorder; DD, dissociative disorders; OCD, obsessive-compulsive disorder.

homogeneous 양상 등 다양한 양상이 발견되었다. 형광양상이 단독으로 발현된 수는 50예, 두 가지가 혼합되어 발현된 수는 19예, 세 가지가 혼합되어 발현된 수는 1예이었다(Tables 3, 4).

2. 정신과 질환별 자가항체 양성률

정신과 질환별 자가항체 양성은 조현병 환자 35예 중 29예(82.9%), 우울장애 환자 17예 중 11예(64.7%), 양극성 및 관련 장애 환자 9예 중 8예(88.9%), 적응장애 환자 7예 중 4예(57.1%), 불안장애 환자 6예 중 4예(66.7%), 알코올관련장애 환자 6예 중 3예(50.0%), 신체증상 및 관련 장애 환자 6예 중 2예(33.3%), 신경인지장애 환자 4예 중 2예(50.0%), 외상후 스트레스장애 환자 3예 중 2예(66.7%), 해리장애 환자 3예 중 3예(100.0%), 신경발달장애 환자 2예 중 2예(100.0%) 이었고, 강박장애 환자 1예와 조현병 스펙트럼 및 기타 정신병적 장애 1예에서는 자가항체가 검출되지 않았다(Table 2). 정신과 질환

Table 3. Numbers of patterns in patients with psychiatric disorders

	1 pattern N (%)	2 patterns N (%)	3 patterns N (%)
Schizophrenia	23 (79.3)	6 (20.7)	0
Depressive disorders	6 (54.5)	5 (45.5)	0
BD	5 (62.5)	2 (25.0)	1 (12.5)
AD	2 (50.0)	2 (50.0)	0
Anxiety disorders	3 (75.0)	1 (25.0)	0
Alcohol-related disorders	2 (66.7)	1 (33.3)	0
Somatic symptom and related disorders	1 (50.0)	1 (50.0)	0
NCD	2 (100.0)	0	0
PTSD	2 (100.0)	0	0
DD	3 (100.0)	0	0
Neurodevelopmental disorders	1 (50.0)	1 (50.0)	0
OCD	0	0	0
Unspecified*	0	0	0
Total (%)	50 (71.4)	19 (27.2)	1 (1.4)

*Unspecified schizophrenia spectrum and other psychotic disorder.

Abbreviations: BD, bipolar and related disorders; AD, adjustment disorders; NCD, neurocognitive disorder; PTSD, posttraumatic stress disorder; DD, dissociative disorders; OCD, obsessive-compulsive disorder.

환자에서 자가면역질환을 진단받은 환자는 조현병 환자 35예 중 7예, 우울장애 환자 17예 중 6예, 양극성 및 관련 장애 환자 9예 중 2예, 불안장애 환자 6예 중 3예, 알코올관련장애 환자 6예 중 1예, 신체증상 및 관련 장애 환자 6예 중 1예, 해리장애 환자 3예 중 1예이었다(Table 5).

3. 정신과 질환에서 AIT 검사의 형광양상

조현병 환자에서는 speckled 양상, MTOC-MT 양상, diffuse granular 양상, homogeneous 양상이 각각 12예, 5예, 4예, 4예 보고되었고, 우울장애 환자에서는 speckled 양상, diffuse granular 양상, MTOC-MT 양상이 각각 4예, 4예, 3예에서 보고되었다. 양극성 및 관련 장애 환자에서는 speckled 양상, MTOC-MT 양상, intermediate filament 양상이 각각 4예, 3예, 2예 보고되었고, 적응장애 환자에서는 speckled 양상, MTOC-MT 양상, intermediate filament 양상이 각각 2예, 1예, 1예에서 보고되었다. 불안장애 환자에서는

Table 4. Distribution of immunofluorescent patterns of AIT test in patients with psychiatric disorders

AIT pattern	Cases (N)	AIT pattern	Cases (N)
MTOC-MT	9	SP	19
MTOC-MT+SP	4	IF	7
MTOC-MT+IF	1	C	2
MTOC-MT+C	2	H	3
MTOC-MT+IF+SP	1	DG	5
IF+DG	2	SP+IF	3
SP+H	2	CCG	1
GiM+MSA	1	DSP	1
C+No	1	GiM	2
SP+DSP	1	Centriole	1
DG+CCG	1	H+C	1

Abbreviations: AIT test, autoimmune target test; MTOC-MT, microtubule organizing center with microtubule; SP, speckled; IF, intermediate filament; C, cytoplasmic; H, homogeneous; DG, diffuse granular; CCG, cytoplasmic coarse granular; MSA, mitotic spindle apparatus; DSP, discrete speckled; No, nucleolar; GiM, granules in macrophage.

Table 5. Number of patients with autoimmune diseases as well as psychiatric disorders

	SLE	RA	AS	SS	MS	AT	Total
Schizophrenia	4	2	1				7
Depressive disorders	5			1			6
BD	1					1	2
Anxiety disorders			1		2		3
Alcohol-related disorders			1				1
Somatic symptom and related disorders				1			1
DD		1					1
Total	10	3	3	2	2	1	21

Abbreviations: BD, bipolar and related disorder; DD, dissociative disorders; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis; AS, ankylosing spondylitis; SS, sjögren's syndrome; MS, multiple sclerosis; AT, autoimmune thyroiditis.

speckled 양성, MTOC-MT 양성, intermediate filament 양성이 각각 3예, 1예, 1예 보고되었고, 알코올관련장애 환자에서는 speckled 양성, MTOC-MT 양성, intermediate filament 양성이 각각 2예, 1예, 1예에서 보고되었다. 신체증상 및 관련 장애 환자에서는 speckled와 discrete speckled 혼합양성이 1예, cytoplasmic 양성이 1예 보고되었고, 신경인지장애 환자에서는 speckled 양성이 1예, cytoplasmic 양성이 1예에서 보고되었다. 외상후 스트레스장애 환자에서는 intermediate filament 양성이 1예, cytoplasmic coarse granular 양성이 1예 보고되었고, 해리장애 환자에서는 MTOC-MT 양성이 2예, speckled 양성이 1예에서 보고되었다. 신경발달장애 환자에서는 intermediate filament 양성이 1예, MTOC-MT와 cytoplasmic 혼합 양성이 1예 보고되었다.

고 찰

본 연구에서는 정신과 질환 환자에서 높은 비율(70.0%)로 자가항체가 검출되었고, 그 중 speckled 양성과 MTOC-MT 양성이 가장 흔한 pattern이었다. AIT 검사에서 건강한 헌혈인을 대상으로 하였을 때 양성률은 8.5%이었지만[8], 건강한 집단을 대상으로 한 ANA 검사의 양성률은 20~30%로 높은 수치를 보인다[7, 12-14]. 정신과 질환 환자에서의 자가항체 양성률 또한 두 검사에서 뚜렷한 차이를 보였다. Laske 등[15]의 연구에 따르면, ANA 검사 결과가 단극성 주요우울장애(unipolar major depression) 환자 25명 중 2명(8%)의 환자에서 양성, 조현병 환자 34명 중 2명(5.9%) 환자에서 양성 결과를 보였다. 백인의 조현병 환자를 대상으로 한 Chengappa 등[16]의 연구에서는 26명 중 3명(11.5%)에서 ANA 양성을 나타냈다. Hinze-Selch 등[17]의 연구에서는 clozapine으로 치료받은 조현병 환자(clozapine-treated schizophrenic patients) 17명 중 ANA 검사에서 양성을 보인 자는 단 한 명도 없었다. 자가항체 검출을 위해 기존에 사용되어 온 ANA 검사에서는 정신과 질환 환자에서 20% 이하의 낮은 양성률[15-18]을 보인 반면, AIT 검사에서는 기존에 사용되고 있던 ANA 검사를 비롯한 다른 자가항체 검사보다 정신과 질환 환자의 자가항체 양성률이 월등히 높았으며, 자가항체 패턴도 좀 더 특이적인 결과였다.

또한 ANA 검사로는 MTOC-MT 양성을 검출할 수 없다는 점이 또 다른 한계점이다. 정신과 질환 환자에서 MTOC-MT 양성이 두 번째로 빈번하게 검출되는 점으로 미루어 보아 기존의 ANA 검사로는 많은 수의 정신과 질환 환자에서 자가항체 검출을 놓칠 수 있다는 점을 시사한다. 이 외에도, ANA 검사에서는 AIT 검사에서 관찰되는 다양한 양상의 자가항체들을 검출할 수 없고 제한된 종류의 양성만 관찰되어 앞으로의 정신과 질환과 자가면역질환의 연관성을 연구하는 데 제한적이라 할 수 있다.

정신 의학 분야에서의 면역학적인 연구는 대부분 조현병에 초점이 맞추어져 있다. 본 연구에서는 조현병뿐만 아닌 우울장애, 양극성 및 관련 장애, 적응장애, 불안장애, 알코올관련장애, 신체증상 및 관련 장애, 신경인지장애, 외상후 스트레스장애, 해리장애, 신경발달장애, 강박장애 등 다양한 정신질환을 포함하였다는 데 의미가 있다. 본 연구에서, 일반적으로 자가면역과 연관성이 높다고 알려진 조현병보다 양극성 및 관련 장애 환자에서 자가항체 양성률이 더 높았다는 점은 주목할 만한 결과이다. 이것은 자가항체가 조현병과 같은 특정한 정신과 질환에 특이하지 않다는 점을 시사한다. 이러한 결과는 양극성 및 관련 장애 환자의 수가 상대적으로 적어서 조심스럽게 해석되어야 하지만 더 많은 수를 대상으로 한 연구에서 확인된다면 그 기전에 대한 좀 더 많은 정보가 제공될 수 있을 것으로 생각된다.

정신과 질환 환자 100예 중 자가면역질환을 가진 자는 21예이었다. 조현병 환자에서는 35예 중 8예, 우울장애 환자에서는 17예 중 6예에서 자가면역질환을 진단받은 병력이 있었다. 정신과 질환과 자가면역질환이 발현하는 데 있어 서로 영향을 주는지, 정신과 질환이 자가면역질환의 선행 또는 후행요인인지, 우연히 두 가지 질환을 동시에 가진 환자들이 본 연구에 포함되었는지는 본 연구에서 밝히지 못했다. 두 가지 질환의 정확한 상관관계는 앞으로 더 연구해야 할 과제이다.

저자들은 AIT 검사의 신경과 질환에 대한 선별적 검사로서의 유용성에 대한 연구를 진행한 바 있다[19]. 신경과 질환을 지니고 있는 환자들에서는 AIT 검사결과가 77.9%의 높은 양성률을 보였다. 본 연구에서도 정신과 질환과 자가항체는 밀접한 연관성을 보였다.

본 연구는 약 20여 년이란 긴 기간 동안 후향적인 조사를 하였음에도 불구하고 정신과 질환 환자에서 AIT 검사를 시행한 경우는 불과 100예에 지나지 않았다. 자가면역질환을 가진 21명의 환자를 제외하면, 정신과 환자에서 AIT 검사를 시행한 이유는 대체로 중추신경계루푸스(CNS lupus)를 감별하기 위해서거나 신체증상 및 관련 장애 환자가 다발성 관절의 통증을 호소하였기 때문이었다. 앞서 언급하였듯이 본 연구에서의 결과는 정신과 환자에서 자가항체 양성률이 얼마나 높은지를 보여준다. 따라서, AIT 검사가 정신과 영역에서 선별적 검사로서 임상적 유용성이 있다고 생각된다. 앞으로 정신과 질환 환자에서 더 많은 AIT 검사가 이루어진다면 더 많은 표본 수의 연구를 통해 자가면역질환과 정신과 질환 사이의 기전을 밝히는 데에 도움을 줄 수 있을 것이다. 더 나아가 이 두 영역의 질환이 별개의 질환이 아닌 같은 선상에서 선행, 후행하여 발현하는 질환이라는 가설의 가능성을 열어두고 연구를 진행한다면 정신과 질환 환자의 조기 진단과 치료를 하는 데 있어 AIT 검사가 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

배경: 많은 연구들을 통해 정신과 질환을 가진 환자에서 여러 자가항체들의 존재가 밝혀졌다. 그러나, 정신과 환자에서 자가항체를 검출하는 표준 검사는 없다. 본 연구에서는 정신과 질환을 가진 환자에서 시행된 자가면역표적(AIT) 검사 결과를 분석하고 정신과 영역에서의 AIT 검사의 임상적 유용성을 조사하였다.

방법: 1995년 8월부터 2015년 5월까지 정신과 질환으로 진단된 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이 중 AIT 검사를 시행한 100명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 정신과 질환을 가진 환자에서 AIT 검사 결과 양성률, 면역 형광 양상 및 자가면역 질환의 유무 자료를 후향적으로 수집하고 분석하였다.

결과: 정신과 질환이 있는 환자에서 자가항체 양성률은 70.0%로 높았다. 조현병, 우울장애, 양극성 및 관련 장애, 적응장애, 불안장애 및 기타 질환 환자에서 양성률은 각각 82.9%, 64.7%, 88.9%, 57.1%, 66.7% 및 53.8%이었다. 가장 흔한 면역 형광 양상은 speckled 양상과 MTOC-MT (microtubule organizing center with microtubule) 양상으로 각각 30예, 17예에서 검출되었다. 정신과 질환 환자에서 자가면역질환을 진단받은 병력이 있는 자는 21명이었다.

결론: 정신과 질환 환자에서 높은 비율로 자가항체가 검출되었다. AIT 검사는 정신과 영역에서 선별적 검사로서 임상적 유용성이 있다고 생각된다. 향후 정신과 질환 환자에서 더 많은 AIT 검사가 이루어지고 연구가 진행된다면 정신과 질환과 자가면역질환 사이의 연관성에 대한 정확한 기전을 밝히는 데 도움을 줄 수 있을 것이다.

REFERENCES

- Kayser MS and Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res* 2016;176:36-40.
- Mantere O, Saarela M, Kiesseppa T, Raji T, Mantyla T, Lindgren M, et al. Anti-neuronal anti-bodies in patients with early psychosis. *Schizophr Res* 2017;192:404-7.
- Andersson NW, Gustafsson LN, Okkels N, Taha F, Cole SW, Munk-Jorgensen P, et al. Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study. *Psychol Med* 2015;45:3559-69.
- Carlsson E, Frostell A, Ludvigsson J, Faresjo M. Psychological stress in children may alter the immune response. *J Immunol* 2014;192:2071-81.
- Dube SR, Fairweather D, Pearson WS, Felitti VJ, Anda RF, Croft JB. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med* 2009;71:243-50.
- 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.
- Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing - misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:495-502.
- 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.
- Katzav A, Solodov I, Brodsky O, Chapman J, Pick CG, Blank M, et al. Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheum* 2007;56:938-48.
- Li Q, Lu Q, Lu H, Tian S, Lu Q. Systemic autoimmunity in TAM triple knockout mice causes inflammatory brain damage and cell death. *PLoS One* 2013;8:e64812.
- Kapadia M and Sakic B. Autoimmune and inflammatory mechanisms of CNS damage. *Prog Neurobiol* 2011;95:301-33.
- Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63:191-200.
- 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.
- Wananukul S, Voramethkul W, Kaewopas Y, Hanvivatvong O. Prevalence of positive antinuclear antibodies in healthy children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2005;23:153-7.
- Laske C, Zank M, Klein R, Stransky E, Batra A, Buchkremer G, et al. Autoantibody reactivity in serum of patients with major depression, schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Res* 2008;158:83-6.
- Chengappa KN, Ganguli R, Yang ZW, Shurin G, Brar JS, Rabin BS. Impaired mitogen (PHA) responsiveness and increased autoantibodies in Caucasian schizophrenic patients with the HLA B8/DR3 phenotype. *Biol Psychiatry* 1995;37:546-9.
- Hinze-Selch D, Becker EW, Stein GM, Berg PA, Mullington J, Holsboer F, et al. Effects of clozapine on in vitro immune parameters: a longitudinal study in clozapine-treated schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1998;19:114-22.
- Spivak B, Radwan M, Bartur P, Mester R, Weizman A. Antinuclear autoantibodies in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:266-9.
- Kim SH, Jearn LH, Kim TY. The clinical utility of the autoimmune target test for neurologic disease. *Lab Med Online* 2017;7:141-6.