

중증 근무력증 환자에서의 아세틸콜린 수용체 항체 정도와 자가면역 갑상선 질환의 빈도

마산 파티마병원 내과, 계명대학교 의과대학 내과학교실*, 신경과학교실**

조성래 · 박찬규 · 남성진 · 김추성 · 한승엽* · 이인규* · 임정근** · 이상도** · 박영춘**

Prevalence of Autoimmune Thyroid Disease and Correlation Between Thyroid Autoantibody and Acetylcholine Receptor Antibody in Myasthenia Gravis Patients

Sung Rae Cho, M.D., Chan Gyu Park, M.D., Sung Jin Nam, M.D., Choo Sung Kim, MD.,
Seung Yup Han, M.D.*, In Kyu Lee, M.D.*, Jeong Geun Lim, M.D.**,
Sang Do Lee, M.D.** and Young Chun Park, M.D.**

Department of Internal Medicine, Fatima General Hospital, Masan, Korea

Department of Internal medicine, Department of Neurology**,*

Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

ABSTRACT

Background: There were several reports that thyroid autoimmune disease commonly found in myasthenia gravis patients. We performed this study to determine the prevalence of thyroid autoimmune disease as well as analyze correlation between acetylcholine receptor antibody and various thyroid autoantibodies among the myasthenia gravis patients in Korea.

Method: The patient group, 48 patients, diagnosed as myasthenia gravis from January 1985 to December 1995 at the department of Neurology, Internal medicine at Dongsan Medical Center was compared to the control group, 40 patients, with no age and sex difference from the patient group. The samples were collected from both group for the measure of the values of acetylcholine receptor antibody, thyroid autoantibody and thyroid hormones.

Result:

1) The values of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis group and control group were $5.78 \pm 0.7 \text{ nM}$ and $0.05 \pm 0.06 \text{ nM}$ respectively. Of 48 patients with myasthenia gravis, 38 patients have been measured acetylcholine receptor antibody value $> 0.5 \text{ nM}$. Their mean average value was $7.24 \pm 0.66 \text{ nM}$.

2) The severe myasthenia gravis group with value of acetylcholine receptor antibody $> 0.5 \text{ nM}$ and severe myasthenia gravis group with value of acetylcholine receptor antibody $< 0.5 \text{ nM}$ showed

thyroglobulin antibody value of $159.6 \pm 79.91 \text{ IU/mL}$ versus $56.86 \pm 32.99 \text{ IU/mL}$. also thyroid microsomal antibody value showed $159.0 \pm 79.9 \text{ IU/mL}$ and $23.633 \pm 0.19 \text{ IU/mL}$ respectively.

3) Of 48 myasthenia gravis patients, 12 patients(24%) had high value of antithyroglobulin antibody or anti-microsomal antibody and 5 patients(10%) had both antibodies at the same times. In contrast, only 3 patients(8%) were observed with high value of either one of antibodies. Patient with both antibodies was not observed in normal control group.

Conclusion: According to the datas we have obtained, appearance of the thyroid autoantibody is significantly greater in severe myasthenia gravis group than normal control group. Therefore it is suggested that the prevalence of thyroid autoimmune disease is higher in severe myasthenia gravis group than mild myasthenia gravis group or normal control group. (J Korean Soc Endocrinol 12:550-556, 1997)

Key Words: Myasthenia gravis, Thyroid autoimmune disease

서 론

자가면역 질환은 자가항원과 자가항체 사이의 반응에 의해 여러 가지 임상증상이 출현하는 질환으로 알려져 있다[1]. 신경근 접합부의 니코틴성 수용체(acetylcholine receptor: ACh-R)에 대한 자가항체에 의해 후 접합막의 아세틸콜린 수용체의 기질적 및 기능적인 장애에 의해 유발되는 것으로 알려진[2] 중증 근무력증 환자에서 갑상선의 자가면역 질환이 자주 동반한다고 보고되고[3] 있으나, 국내에서는 이에 대한 연구가 매우 드문 실정이라서 중증 근무력증의 진단을 받은 환자를 대상으로 갑상선 자가면역 질환의 유병률을 알아보고 중증 근무력증의 진단과 임상 경과 추적 및 예후 추정의 지표로 이용되는 아세틸콜린 수용체에 대한 항체와 여러 가지 갑상선 자가항체의 연관성을 알아보기 위해 이 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

이 연구는 1985년 1월부터 1995년 12월까지 계명대학교 동산의료원 내과, 신경과에서 중증 근무력증으로 진단 받은 48명의 환자들과 성별과 연령이 차이가 없는 정상 대조군 40명에서 아세틸콜린 수용체에 대한 항체와 갑상선 자가항체 및 갑상선 호르몬 수치를 측정

하였다. 중증 근무력증의 진단은 병력 및 신경 증상, 약물 검사와 근전도 소견 등으로 하였고, 면역억제제를 사용하였거나 혈장교환술을 받은 직후의 환자는 대상에서 제외하였다.

아세틸콜린 수용체에 대한 항체의 측정은, 대상자의 상완부 정맥에서 채혈한 혈액 10cc를 원심분리하여 얻은 혈청을 -70°C 에 냉동 보관하였다가, 검사 당일 상온에서 녹여 Amersham사의 아세틸콜린 수용체 항체 방사면역측정 Kit를 사용하여 Micromedic system automatic gamma counter로 역가를 측정하였다.

측정방법을 간단히 기술하면 2개의 3.5mL plastic tube에 환자의 혈청 5 μL 을 넣고, ^{125}I -alpha-bungarotoxin이 부착된 아세틸콜린 수용체 50 μL 을 넣은 후 vortex mixer로 혼합하였다. 상온에서 2시간 방치한 다음 antihuman immunoglobulin G 50 μL 을 넣고 4°C 에서 배양한 후, 세척액 1mL을 넣고 20분간 1,500xg로 원심 분리하여 상층액을 조심스럽게 흡인하여 분리하고 같은 방식으로 세척한 후 감마카운터로 측정하였다.

갑상선 호르몬 및 자가면역 항체 측정은 대상자 모두에서 시행하였으며, 시판되고 있는 방사면역 측정 Kit를 사용하여 혈청 총T3, Free T4(Quanticoat TM, Kaltestad Diagnostics Inc., Chaska, USA), 항갑상선 글로부린(thyroglobulin) 항체(TGAb IRMA, BIOCODE s.a., BELGIUM.), 항미소체(microsomal) 항체(TMAb IRMA, BIOCODE s.a., BELGIUM), 갑상선 자극 호

르몬 수용체(TSH receptor) 항체(TRAAb, RSR LIMITED, United Kingdom.)를 측정하였다.

모든 자료는 평균±표준오차로 표시하였고 유의성 검정은 paired 및 nonpaired t-test 법으로 시행하였으며 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 중증 근무력증 환자군의 아세틸콜린 수용체 항체치는 $5.78 \pm 0.7 \text{ nM}$ 이었으며, 정상 대조군에서는 모두 0.5 nM 이하로써 평균치는 $0.05 \pm 0.06 \text{ nM}$ 였다. 이들 중증 근무력증 환자 48명중 아세틸콜린 수용체 항체치가 0.5 nM 이상으로 측정된 환자가 38명이었으며, 이들의 평균치는 $7.24 \pm 0.66 \text{ nM}$ 이었다. 그러나 10명에서는 아세틸콜린 수용체 항체치가 0.5 nM 이하로 측정되었고 이들의 평균 항체치는 $0.11 \pm 0.14 \text{ nM}$ 이었다(Table 1, 2).

2. 측정된 항갑상선 항체 중 항갑상선글로부린 항체치는 아세틸콜린 수용체 항체치가 5 nM 이상인 중증 근

무력증 환자군에서는 $159.6 \pm 79.9 \text{ IU/mL}$ 이고, 아세틸콜린 수용체 항체치가 5 nM 이하인 근무력증 환자군에서는 $56.86 \pm 32.99 \text{ IU/mL}$ 로 유의한 차이를 보였고, 항미소체 항체치도 아세틸콜린 수용체 항체치가 5 nM 이상인 중증 근무력증 환자군에서는 $159.0 \pm 79.9 \text{ IU/mL}$ 인데 반해, 아세틸콜린 수용체 항체치가 5 nM 이하인 근무력증 환자군에서는 $23.63 \pm 0.19 \text{ IU/mL}$ 으로 양군에서 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$). 그리고 혈청 T3치는 양군에서 $119.2 \pm 4.76 \text{ nmol/L}$, $146.61 \pm 14.6 \text{ nmol/L}$, TSH-R-Ab치는 $0.57 \pm 0.62\%$, $0.55 \pm 1.58\%$, free T4치는 $1.58 \pm 0.05 \text{ nmol/L}$, $1.46 \pm 0.05 \text{ nmol/L}$ 로 차이는 있지만 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

3. 중증 근무력증 환자중 항갑상선 글로부린 항체 혹은 항미소체 항체치가 높게 측정된 경우는 48명중 12명으로 24%였으며 이중 항갑상선 글로부린 항체와 항미소체 항체치를 동시에 가지는 경우도 5명으로 약 10%정도였다. 그러나 정상 대조군에서는 두 항체중 한 개라도 높게 측정된 경우는 40명중 3명으로 8%였고, 두 항체 모두가 높게 측정된 경우는 없었다(Fig. 1, 2).

그리고 중증 근무력증 환자군에서 Free T4치가 2.0 nmol/L 이상으로 기능항진 상태를 보인 경우는 5명으로 약 10%정도였다. 그러나 혈청 T3치나 갑상선 자극 호르몬 수용체 항체가 높게 나타나는 빈도는 두 군간의 차이가 없었다.

고 찰

중증 근무력증은 자가면역 기전에 의하여 발병할 것이라고 1960년 Simpson[4]과 Nastuk[5]이 처음 주장한 이래로 여러 학자들에 의해 그 병인을 규명하기 위해 면역학적 측면에서 많이 연구되어 왔으며, 이런 근무력증 환자는 혈청내에 N-아세틸콜린 수용체 단백질과 여러 가지 다른 자가항원에 대한 순환 자가항체를 가지며 하나 이상의 장기에서 자가면역 증상을 나타내어[6,7] 자가면역 갑상선염, 전신성 홍반성 낭창, 류마치스 관절염 등의 빈도가 일반인에 비해 현저히 높아[8], 이른바 자가면역 중첩 증후군(autoimmune overlap syndrome)으로 알려져 있다[9,10].

1976년 Linderstrom 등[11]은 혈청으로부터 아세틸

Table 1. Autoimmune Antibodies and Thyroid Hormones Level Between Myasthenia Gravis Group and Control Group

	Myasthenia gravis(n=48)	Controls (n=40)	P value
Tg-Ab(mL)	138.60 ± 64.00	31.15 ± 4.82	<0.05
TM-Ab(IU/mL)	131.38 ± 63.93	24.43 ± 1.41	<0.05
TSH-R-Ab(%)	0.57 ± 0.58	0.53 ± 0.41	>0.05
T3(nmol/L)	124.83 ± 4.99	107.46 ± 4.10	<0.05
Free T4(nmol/L)	1.55 ± 0.04	1.53 ± 0.04	>0.05
AChR-Ab(nM)	5.78 ± 0.7	0.05 ± 0.06	<0.05

Table 2. Thyroid Function and Autoantibody Titers, AChR-antibody in Myasthenia Gravis Patients

	AChR-Ab>0.6 (n=38)	AChR-Ab<0.6 (n=10)	P value
AChR-Ab(nM)	7.24 ± 0.66	0.11 ± 0.04	<0.05
Tg-Ab(IU/mL)	159.60 ± 79.9	56.86 ± 32.99	<0.05
TM-Ab(IU/mL)	159.0 ± 79.9	23.63 ± 0.19	<0.05
TSH-R-Ab(%)	0.57 ± 0.62	0.55 ± 1.58	>0.05
T3(nmol/L)	119.2 ± 4.76	146.61 ± 14.60	>0.05
Free T4(nmol/L)	1.58 ± 0.05	1.46 ± 0.05	>0.05

Fig. 1. Percent of thyroglobulin antibody in myasthenia gravis patients and normal control group.

Fig. 2. Percent of positivity of thyroglobulin antibody & microsomal antibody in high AChR-Ab myasthenia gravis.

콜린 수용체에 대한 항체를 처음으로 측정하게 되었고, 이후 여러 가지 연구에 의해 중증 근무력증은 신경 근 접합부의 니코틴성 수용체에 대한 자가항체에 의해 후 접합막의 기질적 및 기능적 장애에 의해 유발되는 것으로 인정되었다. 이후 혈청 아세틸콜린 수용체에 대한 항체의 측정은 중증 근무력증의 진단 및 임상 경과와의 상관성 및 예후 추정등에 사용되고 있다[12~15].

중증 근무력증 환자에서 혈청 아세틸콜린 수용체 항체 역가와 임상 양상과의 관계에 대해서는 학자에 따라 서로 다르게 보고되고 있지만, 1976년 Linderstrom 등 [11]은 임상 양상과 아세틸콜린 수용체 항체 역가와 확실한 상관 관계가 없다고 보고하였으며, 이듬해에는

홍선종군에서 아세틸콜린 수용체 항체 역가가 높으며, 안형보다는 전신형에서 더욱 높아 임상 양상과의 상관성을 시사하였다[16]. 이후 Vincent와 Newsom-Davis 등[17]이 임상 양상이 심할 수록 아세틸콜린 수용체 항체 역가가 높으므로, 중증 근무력증에서 혈청 아세틸콜린 수용체 항체 역가와 임상 양상과는 서로 상관 관계가 있다고 하였고, 국내에서도 조 등[18]이 중증 근무력증에서 임상 양상이 심할 수록 아세틸콜린 수용체 항체 역가는 유의하게 높다고 하였다.

근무력증과 갑상선 기능 장애의 연관성은 특히 갑상선 질환이 일반인에 비해 근무력증 환자에서 흔히 나타난다고 알려져 있다[8]. 지금까지 알려진 보고로는,

Monden 등[19]이 1986년에 277명의 근무력증 환자중 18명에서 갑상선염을 보고하여 6.5%의 유병률을 보고하였고, Goulon 등[20]은 심한 근무력증 환자 125명중 4명(3.2%), Sahay 등[21]은 260명중 8명(3.1%)에서 갑상선염을 보고하였다. 그리고 Becker 등[22]은 근무력증 환자에서 부검을 실시하여 갑상선염의 조직 소견을 보이는 경우가 18%에 달하는 것으로 보고하였다. 이후 Thorlacius 등[8]은 1989년에 48명의 근무력증 환자중 5명에서 자가면역 갑상선염을 동반한다고 하여 근무력증 환자의 갑상선염 유병률은 약 10.4%로 보고하였다. 본 연구자들의 보고에서도 자가면역 갑상선 항체중 항갑상선 글로불린 항체나 항미소체 항체가 높게 측정된 경우는 48명중 12명으로 약 24%로 나타났으나, 두 가지 항체를 모두 가지는 경우는 5명으로 나타나 약 10% 정도를 차지하였다. 이것은 일반인에서의 갑상선염 유병률인 2%에 비하면[23] 약 5배나 많은 유병률을 가지는 것으로 앞서 보고와 일치하는 소견이라고 생각된다.

그의 그레이브스병과의 연관성에 대한 서구에서의 보고로는, Ossermann과 Silver[24]가 그레이브스병 환자에서의 근무력증 환자의 유병률을 0.35%로 보고하였고 Simpson 등[25]은 0.2%로 보고하였다. 우리나라와 같은 동양권에 속하는 일본의 보고에서는, 1987년 Ohno 등[26]이 약 0.14%의 빈도로 그레이브스병 환자에서 근무력증이 생긴다고 하여, 일반인에 비해 그레이브스병 환자에서 근무력증의 빈도가 높다는 사실을 보고하여[27] 근무력증과 자가면역 갑상선 질환의 상관성을 뒷받침하고 있다. 그러나 이러한 근무력증에서의 갑상선염과 갑상선 기능 이상에 대한 연관성에 대한 연구가 있어왔지만 병리 기전에 대한 확실한 언급이 없는 상태이다.

근무력증의 경과에 따른 자가면역 갑상선 기능항진증의 연관성에 대해서 MacLean과 Wilson 등[28]이 1954년에 근무력증의 증상이 심해지면 갑상선 기능은 항상 호전된다는 이른바 'see-saw phenomenon'을 이야기하였으나, 1991년 Yasuo 등[29]은 근무력증의 증상이 악화될 때 혈청내 항미소체 항체와 갑상선 수용체 항체의 역가는 증가된다고 하였다.

그러나 중증 근무력증의 임상 양상과 연관성이 있다고 알려진 혈청 아세틸콜린 수용체 항체 역가의 정도

와, 갑상선 질환의 유병률에 대한 연구는 아직 보고가 없다. 저자들의 연구에서는 이들 항체 사이의 상관성은 통계학적으로 유의하지는 않았으나, 항갑상선 자가항체중 항갑상선 글로불린 항체와 항미소체 항체 역가가 높게 나타난 환자 5명 모두가 혈청 아세틸콜린 수용체 항체 역가치가 정상이상으로 높게 측정된 중증 근무력증 환자군에 속하였다. 이에 비하여 아세틸콜린 수용체 항체 역가치가 낮게 나타난 근무력증 환자군에서는 항갑상선 자가항체치가 높게 나타난 환자는 없었다. 이러한 결과는 안형 근무력증 보다는 전신형 근무력증에서 혈청 아세틸콜린 수용체 항체 역가가 높게 나타나고, 갑상선염의 빈도도 전신형 근무력증에서 더 빈발한다는 Yasuo[29], Garlepp 등[30]의 결과와 일치한다고 할 수 있다.

이상의 결과를 종합하여 보면 중증 근무력증에서는 갑상선 자가항체의 출현율이 일반인에 비하여 높으며, 임상경과가 심한 근무력증 환자에서는 자가면역 갑상선 질환의 빈도가 더욱 더 높을 것으로 추정된다. 그러나 대상환자의 수가 적고 환자들의 갑상선 자가항체만을 측정하였기 때문에 갑상선 조직 검사와 갑상선 질환의 발병 시기와 양상 등을 고려한 보다 전향적인 많은 환자를 대상으로 하는 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 중증 근무력증 환자에서 갑상선의 자가면역 질환이 자주 동반한다고 보고되고 있어 이들 환자들에서 갑상선 자가면역 질환의 유병률을 알아보고, 아세틸콜린 수용체에 대한 항체와 여러 가지 갑상선 자가항체의 상관성을 알아 보고자 하였다

방법: 1985년 1월부터 1995년 12월까지 계명대학교 동산의료원 내과, 신경과에서 중증 근무력증으로 진단 받은 48명의 환자들과, 성별과 연령 차이가 없는 정상 대조군 40명에서 아세틸콜린 수용체에 대한 항체와 갑상선 자가항체 및 갑상선 호르몬 수치를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과:

1. 중증 근무력증 환자군의 아세틸콜린 수용체 항체

치는 $5.78 \pm 0.7 \text{ nM}$ 이었으며, 정상 대조군에서는 모두 0.5 nM 이하로써 평균치는 $0.05 \pm 0.06 \text{ nM}$ 였다. 이들 중증 근무력증 환자 48명중 아세틸콜린 수용체 항체치가 0.5 nM 이상으로 측정된 환자가 38명이었으며, 이들의 평균치는 $7.24 \pm 0.66 \text{ nM}$ 이었다.

2. 측정된 항갑상선 항체중 항갑상선 글로불린 항체치는 아세틸콜린 수용체 항체치가 5 nM 이상인 중증 근무력증 환자군에서는 $159.6 \pm 79.9 \text{ IU/mL}$ 이고, 아세틸콜린 수용체 항체치가 5 nM 이하인 근무력증 환자군에서는 $56.86 \pm 32.99 \text{ IU/mL}$ 로 유의한 차이를 보였고, 항미소체 항체치도 아세틸콜린 수용체 항체치가 5 nM 이상인 중증 근무력증 환자군에서는 $159.0 \pm 79.9 \text{ IU/mL}$ 인데 반해 아세틸콜린 수용체 항체치가 5 nM 이하인 근무력증 환자군에서는 $23.633 \pm 0.19 \text{ IU/mL}$ 으로 양군에서 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$).

3. 중증 근무력증 환자중 항갑상선 글로불린 항체 혹은 항미소체 항체치가 높게 측정된 경우는 48명중 12명으로 24%였으며, 이중 항갑상선 글로불린 항체와 항미소체 항체치 모두가 정상치 이상으로 측정된 경우는 5명으로 약 10%정도였다. 그러나 정상 대조군에서는 두 항체중 한 개라도 높게 측정된 경우는 40명중 3명으로 8%였으나 두 항체 모두 높게 측정된 경우는 없었다.

결론: 이상의 결과를 종합하여 보면 중증 근무력증에서는 갑상선 자가항체의 출현율이 일반인에 비하여 높으며 임상 경과가 심하고 아세틸콜린 수용체 항체치가 높은 중증 근무력증 환자에서는 자가면역 갑상선 질환의 빈도가 더욱 더 높을 것으로 추정된다.

참 고 문 헌

- Herbert WJ, Wilkinson PC, Stott DI: *Dictionary of immunology*. p24, Oxford: Blackwell, 1985
- Engel AG, Tsujihata M, Linderstrom JM, Lennon VA: *the motor end-plate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis: A quantitative ultrastructural study*. Ann NY Acad Sci 274:60-79, 1976
- Simpson JF: *Myasthenia gravis and myasthenic syndromes*. In: Walton JN, ed. p336-368, Disorders of voluntary muscle. Boston. Little, Brown, 1964
- Simpson JA: *Myasthenia gravis, a new hypothesis*. Scott Med J 5:419-436, 1960
- Nastuk WL, Plescia OJ, Osserman KE: *Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis*. Proc Soc Exp Biol Med 105:177, 1960
- Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD: *Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis*. Neurology 26:1054-1059, 1976
- Patrick J, Lindstrom J: *Autoimmune response to acetylcholine receptor*. Science 180:871-872, 1973
- Tholacius S, Aarli JA, Riise T, Matre R, Johnsen H: *Associated disorders in myasthenia gravis: Autoimmune disease and their relation to thymectomy*. Acta Neurol. Scand 80:290-295, 1989
- Roitt IM: *Prevailing theories in autoimmune disorders*. In: Schindler R, ed. Cyclosporin in autoimmune disease. Berlin, Springer-Verlag, 5-15, 1985
- Scherbaum WA, Schumm F, Maisch B: *Myasthenia gravis: overlap with "polyendocrine" autoimmunity*. Klin Wochenschr, 61:509-515, 1983
- Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Daune DD: *Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis*. Neurology 26:1054-1059, 1976
- Oda K, Goto I, Kuroiwa Y, Onoue K, Ito Y: *Myasthenia gravis: Antibodies to acetylcholine receptor with human and rat antigens*. Neurology 30:543-546, 1980
- Konishi J, Nishitani H, Matsubara F, Ohta M: *Myasthenia gravis: Relation between jitter in single-fiber EMG and antibody to acetylcholine receptor*. Neurology 31:389-392, 1981

14. Vincent A, Newsom-Davis N: *Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: Results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. J neurol Neurosurg Psychiatry* 48:1246-1252, 1985
15. Newsom-Davis J: *Disease of the nervous system: Clinical neurobiology. ed 2. p 97-211, Philadelphia, W B saunders company, 1992*
16. Lindstrom J: *An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. Clin Immunol Immunopathol* 7:36-43, 1977
17. Vincent A, Newsom-Davis N: *Anti-acetylcholine receptor antibodies. J neurol Neurosurg Psychiatry* 43:590-600, 1980
18. 조용원, 임정근, 박영춘, 이인규: 중증 근무력증 환자에서 혈청 Anti-acetylcholine receptor antibody 역가와 임상양상과의 관계. *대한신경과학회지* 10: 436-442, 1992
19. Monden Y, Uyama T, Nakahara K: *Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis with other autoimmune diseases. Ann Thorac Surg* 41: 189-192, 1986
20. Goulon M, Estournet B, Tulliez M: *Myasthenia gravis and associated diseases. Int J Neurol* 14: 61-72, 1980
21. Sahay BM, Blendis LM, Green R: *Relation between myasthenia gravis and thyroid disease. Br Med J* 1:762-765, 1965
22. Becker KL, Titus JL, Conahey WM, woolner LB: *Morphologic evidence of thyroiditis in myasthenia gravis. JAMA* 187:994-996, 1964
23. Woolf PD: *Thyroiditis. Med Clin North Am* 69: 1035-1048, 1985
24. Ossermann KE, Silver S: *The differential diagnosis of myopathy as seen in hyperthyroidism and myasthenia gravis. Advances in Thyroid Research (Pitt Rivers R, ed). p 100, Pergamon Press, Oxford, 1961*
25. Simpson JA: *The correlations between myasthenia gravis and disorders of the thyroid gland. Research in Muscular Dystrophy. Proceedings, IVth symposium(members of the Research Committee of the Muscular Dystrophy Group, eds). p 31, Pitman medical, London, 1968*
26. Mariko O, Noboru H, Junichi Y: *Myasthenia gravis associated with graves' disease in Japan. Jpn J Med* 26:2-6, 1987
27. Kuroiwa Y: *Epidemiological aspects of myasthenia gravis in Japan. Myasthenia gravis(Japan Medical Research Foundation, eds). p9, University of Tokyo Press, Tokyo, 1981*
28. Manlean B, Wilson JAC: *See-saw relationship between hyperthyroidism and myasthenia gravis. Lancet* 1:950, 1954
29. Yasuo K, Chiyoko E, Ryuji N, Ryusuke K: *Exacerbation of myasthenia gravis shortly after administration of Methimazole for hyperthyroidism: Jpn J Med* 30:578-581, 1991
30. Garlepp MJ, Dawkins RL, Christiansen FT: *Autoimmunity in ocular and generalized myasthenia gravis. J Neuroimmunol* 1:325-332, 1981