

중증근무력증에서 혈청 항아세틸콜린 수용체 항체, Interleukin-2 및 가용성 Interleukin-2 수용체 농도의 변동

계명대학교 의과대학 신경파학교실

임정근 · 박준형 · 유영수 · 이상도 · 박영춘

Serum Anti-Acetylcholine Receptor Antibody, Interleukin-2 and Soluble Interleukin-2 Receptor Levels in Myasthenia Gravis

Jeong-Geun Lim, M.D., Jun-Hyung Park, M.D., Young-Soo You, M.D.,
Sang-Do Yi, M.D., Young-Choon Park, M.D.

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine

—Abstract—

Objective/Background : Serum levels of anti-acetylcholine receptor antibody (AChR-Ab), interleukin-2 (IL-2) and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) may represent markers of disease severity in myasthenia gravis (MG). This study was performed to evaluate the correlations between disease severity and immunological parameters such as serum AChR-Ab, IL-2 and sIL-2R level and between each immunological parameters.

Methods : Serum levels of AChR-Ab, IL-2 and sIL-2R were measured in 30 MG patients and in 22 healthy controls.

Results : Serum levels of AChR-Ab and sIL-2R were higher in MG than in healthy controls ($p < 0.01$). The occurrence of IL-2 positive serum samples was 46.7% in MG but none in controls. There were no significant correlations between disease severity and immunological parameters and between each immunological parameters.

Conclusions : Serum IL-2 and sIL-2R levels may not represent markers of disease severity in MG. In order to further document the correlation between each parameters, follow-up of individual patients with serial serum samplings may be necessary.

* 본 연구는 1994년도 계명대학교 비사 연구기금으로 이루어졌다.

서 론

증증근무력증 (*myasthenia gravis*, 이하 MG라 약함)은 신경-근질합부의 아세틸콜린 수용체에 대한 항체 (anti-acetylcholine receptor antibody, 이하 AChR-Ab라 약함)에 의해 후접합막의 아세틸콜린 수용체 (*acetylcholine receptor*, 이하 AChR라 약함)에 기질적 및 기능적 장애가 유발되어 나타나는 질환이다 (Lisak과 Barchi, 1982; Lindstrom 등, 1988; Steiner와 Abramsky, 1989).

AChR는 T세포 의존성 항원이며 (Lennon 등, 1976) AChR-Ab 생산에는 B세포뿐만 아니라 T-helper 세포가 작용해야 한다 (Hohlfeld 등, 1986). AChR-Ab의 생산에 T세포가 관여한다는 것은 여러 연구결과들에 의해 뒷받침되고 있다 (De Baets 등, 1982; Levinson 등, 1985; Christadoss, 1986). Brocke 등 (1988)과 Harcourt 등 (1988)은 MG환자의 T세포가 인공적으로 활성화된 AChR 젠타이드의 epitope에 반응하여 유사분열을 일으키는 것을 관찰하였다. 또한 MG환자 말초혈액의 T세포 수를 측정하거나 T세포아형 분석을 시행한 보고들도 혼하다. Matsui 등 (1989)은 MG환자의 말초혈액에 CD4'CD8'T세포 수가 증가되어 있다고 하였고 Mokhtarian 등 (1990)은 T세포중 기억세포 또는 활성화된 T세포의 항원표식자인 CD29 양성 (CD29⁺)인 일파구가 MG환자의 말초혈액에서 증가되어 있다고 하였다. Schlesinger 등 (1992)은 MG환자에서 CD4'CD8'T세포와 CD29'CD4⁺ (helper-inducer) T세포가 증가되었다고 하였다.

활성화된 CD4'T세포는 interleukin-2 (이하 IL-2라 약함)를 분비하여 T세포의 증식을 촉진시키고 B세포의 성장 및 분화를 촉진하여 항체생성을 유도하며 NK 효과기세포 (effector cell)의 세포독작용을 유발한다 (Kroemer과 Wick, 1989). IL-2는 생리적인 면역상태에서는 autocrine 또는 paracrine 성장인자로 작용하므로 혈중에서 검출되지 않는다. 그러나 감염성 질환, 종양 및 면역질핍증 등에서 분비이상이 발견되며 (Kroemer과 Wick, 1989), 다른 신경경화증, 증증근무력증 및 Guillain-Barre증후군 등의 신경학적 질환에서도 혈중농도가 증가된다.

고 하였다 (Hartung 등, 1991). IL-2는 표적세포 표면에 발현된 interleukin-2 수용체 (이하 IL-2R로 약함)에 결합하여 기능을 나타낸다. IL-2R는 55KD의 폴리펩타이드 (p55)와 70-75KD의 폴리펩타이드 (p70 또는 p75)로 구성되어 있으며 이를 두 종류의 수용체가 동시에 작용할 때 IL-2에 강한 친화성을 나타낸다고 한다 (Abbas 등, 1991). IL-2가 T세포의 IL-2R에 결합하여 T세포가 증식되면 P55의 일부인 45KD의 폴리펩타이드가 혈중으로 유리되고, 면역학적 검정방법으로 용이하게 측정될 수 있으므로 혈중 가용성 IL-2R (soluble IL-2R, 이하 sIL-2R로 약함)의 농도는 T세포 활성화의 지표로써 이용되고 있다 (Bansil 등, 1991; Sharief 등, 1993).

이 연구는 MG환자의 혈청에서 AChR-Ab, IL-2 및 sIL-2R의 농도를 측정하여 MG의 임상적 경증도에 따른 이를 면역학적 지표들의 변동 및 지표들 간의 상관관계를 관찰하기 위해 시행되었다.

재료 및 방법

흉선절제술을 받지 않았고 겸체 채취시기를 기준으로 그 이전 6개월 동안 면역억제제를 투여받지 않은 MG환자 30례 (남자 7례, 여자 23례)를 대상으로 하였다. 이들의 연령은 평균 40 ± 15.7 세 (8 - 69세)였고 이환기간은 평균 2.6 ± 3.8 년 (1개월-16년)이었다. 대조군은 건강인 22례 (남자 14례, 여자 8례)로 하였으며 이들의 평균연령은 34.3세 (25-68세)였다. MG의 진단은 임상증상, tensilon검사, 반복신경자극검사 및 항콜린에스테레이스 투여효과 등으로 하였고 질병의 경증도는 Osserman 분류법 (Perlo 등, 1966)에 따라 grade I은 증상이 앙구에 한정된 경우, grade IIa는 경한 전신적 증상을 나타내며 연수증상이 없고 약물에 반응이 좋은 경우, grade IIb는 중등도의 전신적 증상을 나타내며 연수증상이 있고 약물에 반응이 불량한 경우, grade III는 증상이 급속히 악화되어 호흡부전이 있고 약물에 대한 반응이 매우 불량한 경우 및 grade IV는 grade III와 증상은 같으나 grade I에서 grade II까지 진행되는데 걸린 기간이 2년 이상인 경우 등으로 분류하였다. 질병의 경증도별 분포는 grade I 7례, grade IIa 11례, grade IIb 10례 그리고 grade III 2례였다.

대상환자 30례와 대조군 22례로부터 말초 정액혈 6ml씩을 채취하여 혈청을 분리하였고 분리된 혈청을 분석전까지 -70°C 에 냉동보관하였다. AChR-Ab는 Amersham사의 AChR-Ab 방사면역측정 kit를 사용하여 조용원등(1992)의 방법으로 측정되었다.

IL-2농도는 IL-2에 대한 두가지 항체를 이용하는 효소면역법(NEN, Boston, MA, USA)으로 측정되었다. 우선 IL-2에 대한 단일클론항체가 피복된 polystyrene microtiter plate에 시료와 표준용액(recombinant human IL-2, 0~100 U/ml)을 가하여 4에서 12시간 동안 반응시킨 후 wells를 세척하였다. 이어서 biotinylated rabbit 항 IL-2항체를 첨가하여 37°C 에서 2시간 반응시켜 세척한 후, streptavidin horseradish peroxidase와 결합된 goat anti-rabbit 항체를 넣고 37°C 에서 2시간 반응시킨 후 wells을 세척하고, 과산화수소와 o-phenylenediamine이 함유된 기질용액을 가하여 실온에서 30분간 반응시킨 후 4N 황산을 가하여 발색반응을 중지시키고, Titertek ELISA 판독기로 490nm(reference at 620nm)에서 30분 이내에 각 wells의 흡광도를 측정하였다. 표준곡선은 recombinant human IL-2를 사용하였으며 단위는 international unit(U)/ml로 나타내었다.

혈청 sIL-2R농도의 측정은 두가지의 noncompeting 단일클론항체를 이용하는 sandwich 효소면역법(T cell Diagnostics, Cambridge, MA, USA)으로 시행하였다. 우선 anti-Tac 단일클론항체를 polystyrene microtiter plate에 가하여 12시간 이상 피복하였고, 시료와 표준용액을 가하여 37°C 에서 2시간 동안 배양한 후 wells를 세척하였다. 이어서 horseradish peroxidase와 결합된 지시항체를 넣고 37°C 에서 2시간 동안 배양 후 wells를 세척하고, o-phenylene diamine이 함유된 기질용액을 가하여 실온에서 30분간 반응시킨 후 1N 황산을 가하여 발색반응을 중지시킨 다음 Titertek ELISA 판독기를 사용하여 490nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준곡선은 phytohemagglutinin(PHA)으로 자극한 입파구의 상층액(1000 U/ml)을 사용하여 작성하였으며 단위는 U/ml로 나타내었다. 이때 1000units는 PHA로 자극한 밀초혈액 단핵세포의 배양 상층액 1 ml에 함유된 가능성 IL-

2R의 농도를 나타낸다. 성적의 유의성검정을 위해 두 군간의 평균치 비교는 Student's t-test로, 비도의 비교는 χ^2 -test로 그리고 변수간의 상관관계는 선형회귀분석법으로 각각 분석하였다.

결과

MG환자군의 혈청 AChR-Ab, IL-2 및 sIL-2-R의 농도는 각각 평균 $6.0 \pm 4.56\text{nM}$, $5.3 \pm 18.76\text{U/ml}$ 및 $846.2 \pm 627.7\text{U/ml}$ 로 대조군의 $0.05 \pm 0.06\text{nM}$, 0U/ml 및 $367.0 \pm 106.49\text{U/ml}$ 보다 높았다($p < 0.01$). 대조군의 혈청에서는 IL-2가 검출되지 않았고 MG환자군에서 IL-2가 검출된 비율은 46.7% (30례중 14례)였다(Table) (Fig. 1, 2).

MG환자의 혈청 AChR-Ab 농도는 질병의 정도가 심할수록 높아지는 경향이 있었다(ANOVA, $F=2.78$, $df=2$, $p=0.06$). 그러나 혈청 IL-2 및 sIL-2R의 농도는 MG의 경증도와 상관성이 없었다. 중증근무력증 환자에서 혈청 AChR-Ab, IL-2 및 sIL-2R의 농도는 서로 상관성이 없었다.

고찰

저자의 연구에서 혈청 AChR-Ab농도와 MG의 임상적 경증도와의 상관관계가 뚜렷하지 않았다. 이러한 결과는 조용원등(1992) 및 Vincent와 Newsom-Davis(1980)의 결과와 일치하나 Appel 등(1975)과 Lindstrom등(1976)의 결과와는 일치하지 않는다. 이처럼 혈청 AChR-Ab 농도와 MG의 임상적 경증도와의 상관관계는 저자에 따라 서로 상이하게 보고되고 있는데, Ragheb과 Lisak(1994)은 상관관계가 없는 이유에 대해서 다음과 같은 가설을 제시하고 있다. 즉 신경근 전달의 안정성에 면역학적 요소외에 다른 요인도 판여할 가능성이 있으며, 검사실에서 측정되는 혈청 AChR-Ab의 농도가 신경근 접합부의 항체농도를 반영하지 못할 수도 있고, 항체의 항원에 대한 반응성, 즉 보체를 결합시키는 능력의 차이가 있을 수 있으며, 또한 AChR-Ab가 다른항체이며 이질성이므로 혈청 AChR-Ab농도가 MG의 임상적 경증도와 일치하지 않을 수 있다. 한편 MG환자에서 순차적으로 혈청 AChR-Ab의 농도를 측정했을 때 임상적 증상이 증

Table. Serum AChR-Ab, IL-2 and sIL-2R Levels in 30 Myasthenia Gravis (MG) Patients and Controls

No of Cases	AChR-Ab (Mean±SD) (nM)	IL-2 (Mean±SD) (U/ml)	sIL2-R (Mean±SD) (U/ml)	
Controls	22	0.05±0.06	0	367.0±106.49
MG	30	6.0±4.56 *	5.3±18.76 *	846.2±627.73 *
Grade I	7	3.5±3.82 *	3.0±3.94 *	893.0±370.10 *
Grade Ia	11	4.9±4.65 *	0.2±0.37 *	590.7±241.41
Grade Ib	10	8.0±4.10 *	13.6±31.72 *	1096.4±975.76 *
Grade II	2	10.8±0.07 *	0.75±1.06 *	836.2±306.60 *

* P<0.01 difference between each group of MG and controls

한 시기에 AChR-Ab의 농도가 증가되고 증상이 호전되면 농도가 감소한다는 보고들이 있으므로 (Bessinger 등, Oosterhuis 등, 1983) 혈청 AChR-Ab의 농도는 MG의 임상적 경증도를 반영하는 것으로 생각된다. 저자의 연구에서도 임상적 증상이 심한 환자군에서 혈청 AChR-Ab의 농도가 높아지는 경향을 보였다.

AChR-Ab는 면역반응에 의한 조직손상을 매개하는 효과기본자 (effector molecule) 이므로 MG는 B 세포에 의해 매개되는 자가면역질환의 전형으로 여겨져 왔다 (Ragheb과 Lisak, 1994). 그러나 여러 연구결과들에 의해 T세포로 매개되는 면역반응도

MG의 발생 및 경과에 관여하는 것으로 알려지고 있다. 실험실에서 AChR-Ab의 생성은 T세포 의존성을 나타내며 (Shinomiya와 Yata, 1981; Limburg 등, 1985), MG환자의 말초혈액에서 분리배양된 단핵세포를 T세포 의존성 B세포 마이토젠인 pokeweed 바이오젠으로 자극했을 때 IgG 및 AChR-Ab의 생산이 증가된다 (Harfast 등, 1981;

Lisak 등, 1983)는 보고들은 MG와 T세포의 연관성을 시사한다. 그리고 실험에 의해 B세포의 AChR-Ab 생산을 촉진하는 T세포의 아형은 IL-2를 분비하는 CD4+세포임이 밝혀졌다 (Zhang 등, 1987; Fujii와 Lindstrom, 1988). Hartung 등 (1991)은 처음으로 전단된 전신성 MG환자 20례에서 혈청 IL-2의 평균농도가 대조군보다 유의하게 높다고 하였다. 저자의 연구에서 대조군에서는 혈청 IL-2가 측정되지 않으나 MG환자중 혈청 IL-2가 측정되는 경우가 30례 중 14례 (46.7%) 이므로 이러한 결과는 MG의 병태생리에 IL-2가 판여함을 뒷받침

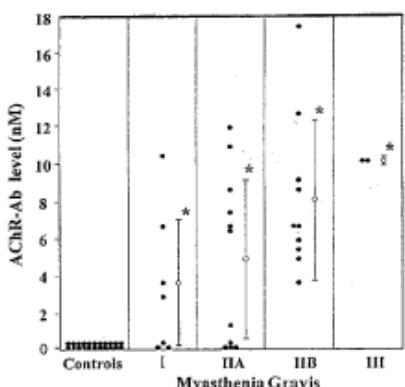


Fig. 1. Serum AChR-Ab level in MG according to disease severity and controls.

*: p<0.01, compared with control.

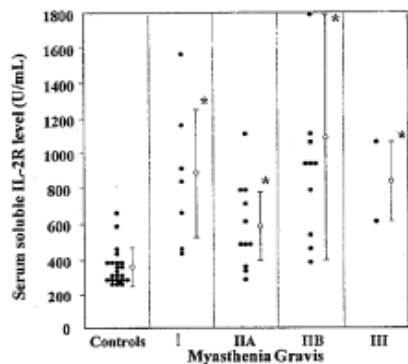


Fig. 2. Serum soluble IL-2R level in MG according to disease severity and controls.

*: p<0.01, compared with control.

하는 소견이다. 그러나 혈청 IL-2 농도와 MG의 임상적 경증도 사이에 서로 상관성이 없는 이유는 IL-2가 autocrine 또는 paracrine cytokine이므로 혈청 IL-2 농도가 T세포로부터 분비된 IL-2의 양을 정확하게 반영하지 못할 가능성이 있으며 IL-2의에도 다른 종류의 cytokine이 MG의 병태생리에 관여하기 때문에 생각된다. Fujii와 Lindstrom 등(1988)은 IL-2 분비능력이 없는 백서 T세포가 B세포의 AChR-Ab 생산을 촉진시킬 수 있다는 연구결과로써 IL-2 외에 다른 cytokine도 MG의 병태생리에 관여할 것이라고 주장하였다.

자가면역반응의 활성화로 T세포가 활성화되고 증식되는 과정에서 T세포 표면에 IL-2R가 발현되며 그 일부인 45KD의 폴리펩타이드가 혈중으로 유리되어 혈청으로부터 측정될 수 있다. 홍반성 낭창(Huang 등, 1988; Manoussakis 등, 1989), 다발성경화증(Greenberg 등, 1988; Adachi 등, 1990) 및 류마チ스성관절염(Symons 등, 1988; Manousakis 등, 1989) 등에서 혈청 sIL-2R의 농도가 높게 측정되며 질병의 임상적 경증도와 상관성이 있고(Huang 등; Symon 등, 1988; Manoussakis 등, 1989) 임상적 호전과 병행하여 sIL-2R의 농도가 감소한다고 하였다(Symons 등, 1988; Manoussakis 등, 1989). Cohen-Kaminsky 등(1992)은 흥선절 제술을 시행하지 않은 MG환자에서 혈청 sIL-2R 농도가 정상대조군보다 유의하게 높으며, 임상적으로 증상이 심한 MG군에서 sIL-2R의 농도가 더 높았다고 하였다. 또한 여섯명의 환자에서 순차적으로 혈청 sIL-2R 농도를 측정하여 임상적 경증도와 비교하였을 때 서로 상관관계가 있으므로 MG에서 혈청 sIL-2R의 농도는 자가면역반응의 활성도를 반영한다고 하였다. 저자의 연구에서 혈청 sIL-2R의 농도는 MG군에서 정상대조군보다 높았으나 MG의 임상적 경증도에 따른 차이는 관찰되지 않았다.

중증근무력증에서 IL-2와 sIL-2R는 주로 T세포에서 분비되거나 유리되는 물질로서 세포성 면역반응의 활성화 산물로 알려져 있고 AChR-Ab는 MG에서 효과기 분자로 작용하므로 이들은 MG의 병인에 서로 연관성을 가지고 관여할 것이다. 따라서 서로 상관관계가 있을 것으로 추정되지만 저자의 연구에서는 상관관계가 없었다. 이처럼 상관성이 없는 이유는 앞서 언급하였듯이 측정된 혈청 AChR-Ab

가 MG의 임상적 경증도를 정확히 반영하지 못하며 혈청 IL-2는 T세포로부터 분비된 IL-2의 일부만을 반영할 가능성이 있고 sIL-2R 역시 T세포 표면에 발현된 IL-2R의 일부일 뿐이며 B세포(De Baets 등, 1982; Symons 등, 1988)와 단핵구(Nelson 등, 1986; Symons 등, 1988; Manoussakis 등, 1989)도 IL-2R를 발현하기 때문일 것으로 추정된다. 그러나 개개의 환자에서 임상적 변화에 따라 순차적으로 측정하였을 때 혈청 AChR-Ab(Besinger 등; Oosterhuis 등, 1983) 및 sIL-2R의 농도와 임상증상간에 서로 상관관계가 있으므로(Cohen-Kaminsky 등, 1992) IL-2 뿐만 아니라 AChR-Ab 및 sIL-2R의 혈청농도도 MG에서 체액성 및 세포성 면역반응의 활성화 정도를 반영하며 질병경과의 판정에도 유용할 것으로 생각된다. 한편 이를 지표들 간의 상관성을 각 환자에서 순차적으로 각각의 지표들을 서로 같은 시기에 측정하여 비교하면 좀 더 분명해질 것이다.

결 론

MG환자(30례)에서 혈청 AChR-Ab, IL-2 및 sIL-2R의 농도를 측정하여 진강대조군(22례)과 비교하였으며, MG환자의 임상적 경증도와 이를 지표들과의 상관관계 및 지표들 사이의 상관관계를 알아보았다. 혈청 AChR-Ab 및 sIL-2R의 농도는 MG환자군에서 대조군보다 높았으며 ($p < 0.01$), MG환자군에서 혈청 IL-2가 검출된 비도는 46.7% (30례 중 14례)였고 대조군에서는 혈청 IL-2가 검출되지 않았다. MG환자군에서 혈청 AChR-Ab 농도는 질병의 정도가 심할수록 높아지는 경향이었으나 (ANOVA, $F=2.78$, $df=2$, $P=0.06$), 혈청 IL-2 및 sIL-2R의 농도는 MG의 경증도와 상관성이 없었다. 혈청 AChR-Ab, IL-2 및 sIL-2R의 농도는 서로 상관성이 없었다.

이상의 결과는 MG의 병인에 체액성 및 세포성 면역반응이 관여한다는 것을 시사한다. MG에서 임상적 경증도, AChR-Ab, IL-2 및 sIL-2R 사이의 상관성은 동일한 환자에서 임상적 변화에 따라 순차적으로 이를 지표들을 측정하여 비교해보면 더 정확하게 파악될 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 조용원, 임정근, 박영준 등(1992) : 중증근무력증에서 혈청 anti-acetylcholine receptor antibody의 가와 임상양상과의 관계. 대한신경과학회지 10:436-442.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS(1991) : *Cellular and molecular immunology*. W.B Saunders Co. Philadelphia pp226-243.
- Adachi K, Kumamoto T, Araki S(1990) : Elevated soluble interleukin-2 receptor levels in patients with active multiple sclerosis. *Ann Neurol* 28: 687-691.
- Appel SH, Almon RR, Levy N(1975) : Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 293:760-761.
- Bansil S, Mithen FA, Cook SD, et al(1991) : Clinical correlation with serum-soluble interleukin-2 receptor levels in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 27: S21-24.
- Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, et al(1983) : Myasthenia gravis: long term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 33:1316-1321.
- Brocke S, Brautbar C, Abramsky O, et al(1988) : In vitro proliferative responses and antibody titers specific to human acetylcholine receptor synthetic peptides in patients with myasthenia gravis and relation to HLA class II genes. *J Clin Invest* 82:1894-1900.
- Christadoss P, Lindstrom JM, Talal N, et al(1986) : Immune response gene control of lymphocyte proliferation induced by acetylcholine receptor: specific helper factor derived from lymphocytes of myasthenic mice. *J Immunol* 137:1845-1849.
- Cohen-Kaminsky S, Jacques Y, Aime C, et al(1992) : Follow-up of soluble interleukin-2 receptor levels after thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 62:190-198.
- De Baets M, Einarson B, Lindstrom J, et al(1982) : Lymphocyte activation in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Immunol* 128:2228-2235.
- Fujii Y, Lindstrom J(1988) : Regulation of antibody production by helper T-cell clones in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Immunol* 141:3361-3369.
- Greenberg SF, Marcon L, Hurwitz BJ, et al(1988) : Elevated levels of soluble interleukin-2 receptors in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 319: 1019-1020.
- Harcourt GC, Sommer N, Rothbard J, et al(1988) : A juxta-membrane epitope on the human acetylcholine receptor recognized by T cells in myasthenia gravis. *J Clin Invest* 82:1295-1300.
- Harfast B, Huddlestone JR, Braheny S, et al(1981) : Myasthenia gravis: in vitro immunoglobulin production with pokeweed mitogen challenge and B and T-lymphocyte competence. *Clin Immunol Immunopathol* 20:336-345.
- Hartung HP, Reiners K, Schmidt B, et al(1991) : Serum interleukin-2 concentrations in Guillain-Barre syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison with other neurological diseases of presumed immunopathogenesis. *Ann Neurol* 30:48-53.
- Hohlfeld R, Kalies I, Kohleisen B, et al(1986) : Myasthenia gravis: stimulation of antireceptor autoantibodies by autoreactive T cell lines. *Neurology* 36:618.
- Huang Y, Perrin LH, Miescher PA, et al(1988) : Correlation of T and B cell activities in vitro and serum IL-2 levels in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 141:2612-2618.
- Kroemer G, Wick G(1989) : The role of interleukin 2 in autoimmunity. *Immunology*

- Today 10:246-251.
- Lennon VA, Lindstrom JM, Seybold ME(1976) : Experimental autoimmune myasthenia gravis: cellular and humoral immune responses. *Ann NY Acad Sci* 274:283.
- Levinson AI, Lisak RP, Zweiman B, et al(1985) : Phenotypic and functional analysis of lymphocytes in myasthenia gravis. *Springer Semin Immunopathol*. 8:209-234.
- Limburg PC, Hummel-Tappel E, Oosterhuis HJ, et al(1985) : In vitro T-cell dependent B-cell activity in myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 61:31-38.
- Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA(1976) : Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology* 26:1054-1059.
- Lindstrom J, Shelton D, Fujii Y(1988) : Myasthenia gravis. *Adv Immunol* 42:233-284.
- Lisak RP, Barchi RL(1982) : Immunology. In: Lisak RP, Barchi RL, eds. *Myasthenia gravis*. Philadelphia: Saunders. pp110-156.
- Lisak RP, Laramore C, Zweiman B, Moskovitz A(1983) : In vitro synthesis of antibodies to acetylcholine receptor by peripheral blood mononuclear cells of patients with myasthenia gravis. *Neurology* 33:604-608.
- Manoussakis MN, Papadopoulos GK, Drosos AA, et al (1989) : Soluble interleukin-2 receptor molecules in the serum of patients with autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 50: 321-332.
- Matsui M, Fukuyama H, Akiguchi I, et al(1989) : Circulating CD4+ CD8+ cells in myasthenia gravis: supplementary immunological parameter for long-term prognosis. *J Neurol* 236:329-335.
- Mokhtarian F, Pino M, Ofosu-Appiah W, et al(1990) : Phenotypic and functional characterization of T cells from patients with myasthenia gravis. *J Clin Invest* 86:2099-2108.
- Nelson DL, Rubin LA, Kurman CC, et al(1986) : An analysis of the cellular requirements for the production of soluble interleukin-2 receptors in vitro. *J Clin Immunol* 6: 114-120.
- Oosterhuis H, Limburg P, Hummel-Tappel E, et al(1983) : Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. II Clinical and serological follow-up of individual patients. *J Neurol Sci* 58:371-385.
- Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, et al(1966) : Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1355 patients. *Neurology* 16:431-439.
- Ragheb B, Lisak RP(1994) : The immunopathogenesis of acquired(autoimmune) myasthenia gravis. In: Lisak RP eds. *Handbook of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes*. New York, Marcel Dekker Inc, pp 239-276.
- Schlesinger I, Rabinowitz R, Brenner T, et al(1992) : Changes in lymphocyte subsets in myasthenia gravis: Correlation with level of antibodies to acetylcholine receptor and age of patient. *Neurology* 42:2153-2157.
- Sharief MK, Hentges R, Ciardi M, et al(1993) : In vivo relationship of inter-leukin-2 and soluble IL-2 receptor to blood-brain barrier impairment in patients with active multiple sclerosis. *J Neurology* 240: 46-50.
- Shinomiya N, Yata J(1981) : B and T-cell involvement in anti-acetylcholine receptor antibody formation in myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 46:277-285.
- Steiner I, Abramsky O(1989) : Autoimmune diseases of the neuroimmune system and mental disease. In: Reif AE, Schlesinger M, eds. *Cell surface antigen Thy-1*. New York: Marcel Dekker. pp492-494.
- Symons JA, Wood NC, Di Giovine FS, et al(1988) : Soluble IL-2 receptor in rheumatoid arthritis: correlation with disease activity, IL-1 and IL-2 inhibition. *J Immunol*

141:2612-2618.

Vincent A, Newsom-Davis N(1980) : Anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43: 590-600.

Zhang Y, Tzartos S, Schalke BCG, et al(1987)

: Interaction between AChR-specific T- and B-line lymphocytes: antigen presentation by B hybridoma cells and the enhancing effect of monoclonal antibodies on T-cell activation. *Ann NY Acad Sci* 505:71-81.