

중증근무력증 환자의 말초 혈액내 T 림프구 분획의 변화

연세대학교 의과대학 신경과학교실*, 미생물학교실*

최철희*, 최인홍*, 김우경†, 선우일남*

Analysis of the T Lymphocyte Subsets in the Peripheral Blood of Patients with Myasthenia Gravis

Chul Hee Choi, M.D.^{*,†}, In Hong Choi, M.D.^{*}, Woo Kyung Kim, M.D.[†], Il Nam Sunwoo, M.D.[†]Department of Neurology[†], Department of Microbiology, Institute for Immunology and Immunological diseases^{*}, College of Medicine Yonsei University

It is known that the activated peripheral T lymphocytes are increased in patients with autoimmune disorders such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and autoimmune thyroiditis, but not in the patients with myasthenia gravis on previous studies. We investigated the subsets of T cells in peripheral blood of the patients with myasthenia gravis using flow cytometric analysis.

Forty-three patients of myasthenia gravis who were not on steroid or other immunosuppressants were chosen, and thirty-six age-matched healthy persons were evaluated as controls. The peripheral blood mononuclear cells from patients and controls were stained with FITC or PE-conjugated monoclonal antibodies to several surface molecules expressed on T cells within 6 hours after collection. The samples were analysed by flow cytometry within 24 hours.

In patients with myasthenia gravis, the expressions of DR and CD25 molecules on the T lymphocytes were increased significantly compared to those of the control group. The expression of CD25 was increased on CD4+ T cells, but not on CD8+ T cells. The expression of DR molecule was increased on CD8+ T cells, but not on CD4+ T cells. Therefore we suggest that the activated T cells are increased in myasthenia gravis and CD25 surface markers on CD4+ T cells may be a more sensitive indicator of immune status.

J of Kor Neurol Ass 1998;1:49 ~ 54

Key Words : Myasthenia gravis, T lymphocytes, DR molecule, Interleukin 2 receptor, Flow cytometry

서 론

중증근무력증은 횡근육근의 연결부(postsynaptic) 니코틴성 아세틸콜린 수용기(이하 AChR)에 대한 자가 항체에 의해 정상적인 신경근 전도가 차단되어 근육력이 발생하는 자가 면역 질환으로,^{1,2} 항원의 구조가 비교적 잘 밝혀져 있어서 자가 면역 질환의 유전 기전을 연구하는데 좋은 모델이 되고 있다.^{3,4,5,6,7,8,9} 중증근무력증의 주된 병리 기전은 면역글로불린이 작용하는 체액성 면역이지만,¹⁰ 대부분의 다른 자가 면역 질환과 같이 세포성 면역 특히 T 림프구가 자가 면역의 유발과 진행에 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다.¹¹ 따라서 자가 면역 질환에서 세포 면역의 활성을 정확히 평가하는 것은 병리 기전의 연구는 물론 임상적으로도 진단 및 치료 효과의 판정, 치료 결정에 있어서 매우 중요하다.

림프구 활성을 직접 측정하기 위해서는 림프구를 분리

배양하여 특이 항원이나 비특이적인 유사 분열 물질(mitogen)을 가하여 증식 반응을 측정하거나 세포 독성을 검사하는 방법들이 이용되어왔다. 그렇지만 실제 임상에서는 이러한 방법들을 적용하기 어렵기 때문에 혈중에서 AChR 자가 항체, 인터루킨 2(이하 IL-2), 수용성 IL-2 수용기, neopterin 등의 농도를 측정함으로써 중증근무력증 환자에서의 세포 면역 기능을 간접적으로 평가하려는 연구들이 진행되어 왔다.^{12,13} 그러나 AChR 자가 항체는 중증근무력증 환자의 약 80% 정도에서만 검출될뿐 아니라 항체 역가가 근무력증의 임상 중증도와 반드시 일치하지 않으며,^{14,15} 혈중 IL-2와 수용성 IL-2 수용기도 활성화된 T 림프구에 의해 생성되기는 하지만 이들의 혈중 농도 역시 세포 면역 활성의 민감한 지표가 되지 못하기 때문에 질병의 진단과 진행 정도를 평가하기 위한 척도로는 이용되기 어렵다.¹⁶

림프구는 그 기능과 활성 정도에 따라 서로 다른 특이한 표면 항원을 발현하기 때문에 항체-항원 반응을 이용하여 특이한 표면 항원을 표현하는 림프구만을 분리하거나 그

* 표신지자 : 최 철 희

연세대학교 의과대학 신경과학교실

분획을 정량할 수 있다. 즉 CD4 분자는 helper T 림프구에, CD8 분자는 suppressor 및 cytotoxic T 림프구에서 표현되기 때문에 이들이 대한 항체를 이용하여 helper T 림프구와 cytotoxic T 림프구의 분획을 구할 수 있다. 또한 CD25 분자는 IL-2 수용기의 알파 아단위(subunit)로서 DR 분자와 같이 활성화된 림프구에서만 발현되는 것으로 알려져 있어,¹¹⁾ 이들이 대한 단클론성 항체를 이용하면 활성화된 림프구의 분획을 정확하게 정량할 수 있다. 따라서 이 항체에 서로 다른 형광 물질을 부착한 다음 이중 면역 형광 염색을 하면 다양한 림프구 분획에 대한 정보들을 얻을 수 있다.

본 연구에서는 면역 기능에 변화를 줄 수 있다고 생각되는 면역 억제 치료를 시행하지 않은 중증근무력증 환자의 말초 혈액 림프구에 대해 CD3, CD4, CD8, DR, CD25에 대한 단클론 항체를 이용하여 면역 형광 염색을 실시한 다음 flow cytometry로 CD4⁺ T 림프구와 CD8⁺ T 림프구의 비 및 CD4⁺ T 림프구와 CD8⁺ T 림프구에서 CD25 및 DR이 표현된 활성화된 세포 분획의 비율 관찰하여 세포성 면역을 조절하는 T 림프구의 기능적 분획 및 활성도를 정량적으로 측정하였다.

방법 및 대상

1. 연구대상

중증근무력증으로 진단된 환자중 부신피질호르몬이나 다른 면역 억제 치료를 시행하지 않은 43 명의 환자를 대상으로 하였는데, 이들의 평균 연령은 34.7±10.8세였으며, 성별은 남자 15명, 여자 28명이었다. 대조군은 평균 연령 30.2±8.3세의 남자 18명, 여자 18명이었다.

중증근무력증의 진단은 특징적인 임상 양상, 반복 신경 자극 검사, neostigmine 검사 및 항AChR 항체 검사에 의존하였다.

2. 연구방법

환자군 및 대조군의 정맥혈을 채취하여 EDTA로 항응고 처리한 후 면역 형광 염색을 시행하기 전까지 상온 상태에서 보관하였다. 정맥혈의 채취는 오전 10 시에서 오후 2시 사이에 실시하였으며, 채취된 검체는 6시간 이내에 면역 형광 염색을 실시하였다.

면역 형광 염색은 CD3, CD4, CD8, CD25, DR 분자에 대한 단클론성 항체(Becton Dickinson, San Jose, CA)를 사용하였다. CD4⁺ T 림프구와 CD8⁺ T 림프구의 비율 알기위해 CD4 분자에 대한 단클론성 항체는 FITC (fluorescein isothiocyanate)가 부착된 것을 이용하였으며, CD8 분자에 대한 항체는 PE(phycoerythrin)가 부착된 것을 이용하였다. 전체 T 림프구, CD4⁺ T 림프구, CD8⁺ T 림프구를 선별적으로 염색하기 위하여 PE가 부착된 CD3, CD4, CD8에 대한 단클론성 항체를 사용하였으며, 활성화된 림프구의 분획을 염색하기 위해서 CD25, DR 분자에 대한 단클론성 항체는 FITC가 부착된 것을 이용하였다.

상기의 여러 조합의 항체가 들어 있는 각 시퀀셜에 항응고 처리된 혈액 100μl를 넣어 잘 섞은 후 암실에서 20 분간 반응시킨 다음 2ml의 lysing solution(Becton Dickinson, San Jose, CA)을 첨가하고 다시 15 분간 암실에서 반응시켰다. 이 검체를 400g에서 15 분간 원심 분리하여 상층액은 버리고 침강된 세포를 1% fetal calf serum이 포함된 phosphate buffered saline 20ml 세척한 후 다시 400g에서 10 분간 원심분리하여 세포를 침강시켜 0.5% paraformaldehyde 용액으로 고정하였다. 이렇게 고정된 검체는 24시간내 FACStar I(Becton Dickinson, San Jose, CA)를 이용하여 분석하였다. 림프구간 선별적으로 분석하기 위해 PCLYSIS 프로그램(Becton Dickinson, San Jose, CA)을 이용하여 forward scatter와 side scatter parameter에 따라 gating한 후 분석하였다.

통계적인 분석은 비모수 통계인 Mann-Whitney 방법을 이용하였다.

결 과

단일 면역 형광 염색 결과 중증근무력증 환자군에서의 T 림프구의 수(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 림프구)는 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없었다(Table 1). 대조군의 연령 및 성별은 림프구 분획에 영향을 미치지 않았으며, 환자군에서 혈중 AChR 자가 항체 역가와 이환 기간 역시 림프구 분획비와 통계적으로 유의한 관계가 없었다.

Table 1. Flow cytometric analysis in non-immunosuppressed MG patients compared with healthy controls

Surface molecules	Group	Number	Mean±S.D.
CD3	MG	41	60.5±9.9
	Control	35	61.7±9.4
CD4	MG	43	34.3±6.0
	Control	35	35.9±8.1
CD8	MG	43	27.1±6.0
	Control	35	28.3±5.6

*P=0.001

이중 면역 형광 염색상 DR 분자의 발현은 CD8⁺ T 림프구에서 유의하게 증가되어 있었으나 CD4⁺ T 림프구에서는 증가되지 않았다. 이에 비하여 IL-2 수용기인 CD25 분자는 CD4⁺ T 림프구에서 유의하게 증가되어 있었고, CD8⁺ T 림프구에서는 발현이 증가되지 않았다(Table 2).

용선제거술을 실시한 환자와 실시하지 않은 환자간에는 CD4⁺ T 림프구와 CD8⁺ T 림프구의 비, CD4⁺ T 림프구와 CD8⁺ T 림프구에서의 DR분자와 CD25분자의 발현 정도에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3).

Table 2. Double fluorescence flow cytometric analysis in non-immunosuppressive MG patients compared with controls

Surface molecules	Group	Number	Mean±S.D.
DR ⁺ CD4 ⁺	MG	23	2.2±1.2
	Control	19	1.8±0.7
DR ⁺ CD8 ⁺ *	MG	23	3.1±1.8
	Control	19	2.3±1.5
CD25 ⁺ CD4 ⁺ **	MG	34	1.8±0.8
	Control	25	1.3±0.6
CD25 ⁺ CD8 ⁺	MG	23	0.1±0.1
	Control	12	0.2±0.4

*P = 0.027

**P = 0.014

이들 결과를 종합하여 각 분획의 비율 보면 CD4⁺ T 림프구와 CD8⁺ T 림프구의 비는 대조군이나 중증근무력증 환자군에서 차이를 보이지 않았지만, 환자군에서 CD8⁺ T 림프구에서는 DR 분자의 표현이 증가하였고, CD25 분자는 CD4⁺ T 림프구에서 유의하게 증가되었다 (Table 4).

고 찰

B 림프구가 자가 항체를 생성하기 위해서는 반드시 자가 반응성 T 림프구 특히 helper T(이하 Th) 림프구의 도움이 필요한데, 정상적으로 자가 반응성 Th 림프구들은 발성 과정에서 활성화에서 제거되거나¹⁸ 혹은 말초 혈액내에 존재하더라도 여러 기전에 의해 자가 항원에 대해 무반응(anergy)을 보인다. 중증근무력증과 같은 자가면역 질환에서는 어떠한 원인에 의해서든지 자가 반응성 Th 림프구가 활성화에서 제거되지 않거나 말초에서의 비활성화가 효과적으로 이루어지지 않는 것이 가장 핵심적인 병인으로 생각되고 있다.¹⁹

말초에서 자가 반응성 Th 림프구의 활성이 억제되는 데는 항원 제공 세포(antigen presenting cell)에서 분비되는 여러 사이토카인이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 면역 세포가 활성화되기 위한 특이 항원의 제공은 항원 제공 세포에 표현되는 MHC 분자에 의해 제한되는 데, CD4⁺ T 림프구는 MHC class II 분자에 의해 제공되는 항원을, CD8⁺ T 림프구는 MHC class I 분자와 결합된 항원만을 인식한다. 그러나 면역 세포가 활성화되기 위해서는 MHC 분자를 통한 항원 인식 과정에서 항원 제공 세포에서 동반되어 제공하는 흥분성(costimulatory) 자극이 있어야 하며, 만일 동반 활성 자극이 없는 상태에서 특이 항원과 반응하면 면역 세포는 오히려 비활성화된다 고 한다.^{20,21}

본 실험의 결과 CD4⁺ T 세포와 CD8⁺ T 세포의 비가 정상군과 환자군간에 유의한 차이가 없었던 것은 이전의 보고들과 일치하는 것이다. 그러나 CD25와 HLA-DR 분자의 발현 즉 활성화된 림프구의 분획이 정상군에 비해 중

Table 3. Ratio of T lymphocyte subsets in non-thymectomized MG patients(N) compared with thymectomized patients(T)

Surface molecules	Group	Number	Ratio (Mean±S.D.)
CD4/CD8	T	9	1.3±0.3
	N	34	1.4±0.5
CD3 ⁺ DR ⁺ /CD3 ⁺ **	T	9	9.9±4.5
	N	32	8.8±3.6
CD4 ⁺ DR ⁺ /CD4 ⁺	T	7	8.4±6.4
	N	16	5.9±2.7
CD8 ⁺ DR ⁺ /CD8 ⁺ ***	T	7	13.7±8.2
	N	16	10.7±6.4
CD4 ⁺ CD25 ⁺ /CD4 ⁺ ***	T	8	5.2±2.7
	N	26	4.8±2.1
CD8 ⁺ CD25 ⁺ /CD8 ⁺	T	7	0.5±0.5
	N	16	0.4±0.4

Table 4. Ratio of T lymphocyte subsets in non-immunosuppressed MG patients compared with controls

Surface molecules	Group	Number	Ratio (Mean±S.D.)
CD4/CD8	MG	43	1.3±0.5
	Control	35	1.4±0.6
CD3 ⁺ DR ⁺ /CD3 ⁺ **	MG	41	9.0±3.8
	Control	35	6.1±2.8
CD4 ⁺ DR ⁺ /CD4 ⁺	MG	23	6.6±4.2
	Control	19	4.8±1.7
CD8 ⁺ DR ⁺ /CD8 ⁺ ***	MG	23	11.6±7.0
	Control	19	7.6±4.1
CD4 ⁺ CD25 ⁺ /CD4 ⁺ ***	MG	34	4.9±2.2
	Control	25	3.6±1.9
CD8 ⁺ CD25 ⁺ /CD8 ⁺	MG	23	0.4±0.4
	Control	12	0.6±1.3

* P = 0.0003

** P = 0.017

*** P = 0.0307

중증근무력증에서 의미있게 증가되어 있다는 것은 기존의 다른 연구들과 차이가 있다.²² 중증근무력증 환자에서 CD25 분자가 주로 Th 세포에서 의미있게 증가한 것은 면역 억제 치료를 시행하지 않은 중증근무력증 환자에서 Th 세포의 활성도가 증가되어 있다는 사실을 나타낸다. 또한 DR 분자는 Th 세포군에서 보다는 CD8⁺ T 세포에서 그 발현이 증가되어 있는 양상을 볼 수 있었는데, 중증근무력증에서 세포독성 T 세포의 기능을 아직 잘 모르기 때문에 그 의미를 평가하기는 어렵지만 일단 Th 세포의 활성을 대변하는 뜻하는 것으로 생각된다.

CD25 분자는 사이토카인 수용기의 일종으로 림프구 활성도를 반영한다.²³ 사이토카인은 대부분 활성화된 면역 세포에서 분비되어 매우 낮은 농도에서 다양한 작용을 나타내는데, 이중 IL-2는 주로 2형 Th 림프구에서 분비되

이 다른 세포는 물론 IL-2를 분비한 Th 림프구 자신도 활성화시키는 paracrine 및 autocrine 기능이 있다. IL-2에 대한 수용기는 흥분성 자극이 없는 기저 상태의 세포 표면에는 β 아단위만으로 구성된 저친화성 수용기를 형성하지만 일단 자극을 받아 활성화되면 α 아단위 (CD25)가 발현되어 α , β , γ 아단위로 구성되는 고친화성 수용기를 형성한다. 이 고친화성 수용기가 IL-2와 결합하면 β , γ 아단위의 세포질내 도메인(domain)에서 증식성 신호 전달(signal transduction)을 하게 된다.^{17,23} CD25 분자는 활성화된 림프구의 중요한 표식 항원으로 반감기가 2시간에서 3시간 정도이고, 24 IL-2 수용기 α 아단위의 m-RNA는 항원 자극을 받은 후 8시간이내에 나타나기 시작하여 24시간이내에 최고치를 이루다 점차 감소하는 것으로 알려져 있기 때문에 이들 수용기가 세포 표면에서 지속적으로 표현되기 위해서는 유전자 계속적으로 발현되어야 한다. 따라서 중증근무력증 환자의 말초 혈액에서 CD25 양성 T 림프구의 분획이 증가한 것은 일부 T 림프구 분획이 지속적으로 활성화된다는 것을 의미한다. 이에 반해 MHC class II 분자의 일종인 DR 분자는 반감기가 길어서 주로 장기간에 걸친 면역 활성도를 반영한다고 할 수 있다.

활성화된 T 림프구 분획의 증가는 자가 면역 반응을 조절하는 중추 기전이 T 림프구라는 것을 나타내는 것으로 흥분성 낭창, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 자가면역성 갑상선염과 같은 질환에서 보고되었다.²⁴ 중증근무력증에서는 CD4⁺ T 세포²⁷ 혹은 CD8⁺ T 세포가 증가한다는 주장도 일부 있지만²⁸ 대부분의 연구에서는 말초 T 림프구의 수²⁹ 및 CD4⁺ T 세포와 CD8⁺ T 세포 비에 있어서 환자군과 대조군에 차이를 발견할 수 없다고 보고하였다.³⁰ 또한 HLA-DR⁺ T 림프구는 중증근무력증 환자의 흉선에서는 증가하지만 말초 혈액에서는 증가하지 않는다고 하며,³¹ CD25⁺ T 림프구도 말초 혈액과 흉선에서 모두 정상군에 비해 차이가 없다고 하였다.³² 중증근무력증의 말초 혈액에서 얻은 림프구가 외부에서 가해진 IL-2에 대하여 증가된 반응을 보인다는 주장도 있지만,³³ 정상군과 별다른 차이를 보이지 않는다는 보고도 있다.³⁴ Crosti 등³⁵은 그들의 연구 결과와 함께 이상의 연구들을 종합하여 중증근무력증 환자의 말초 혈액에서 활성화된 림프구의 분획이 증가되어 있지 않으며, 부신피질호르몬의 치료에 의해 활성화된 림프구가 감소한다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 이전 연구들과는 달리 중증근무력증 환자의 말초 혈액내에 활성화된 림프구가 증가되어 있음을 증명하였는데 이렇게 차이를 보이는 이유는 환자군의 선택과 연구 방법의 차이가 기인할 것으로 추측된다. 면역 혈장 염색 방법에 있어 본 연구에서는 전혈(whole blood) 상태로 혈액을 얻은 후 6시간 이내에 검사하였으며 염색후 24시간이내에 분석하였는데, Crosti 등³⁵은 전혈에서 단핵구 세포만을 분리한 다음 -70°C에서 장기간 보관한 후 다시 녹여 염색을 실시하는 과정에서 일부 특정

군의 림프구가 소실되거나 세포 표면 항원이 변성되었을 가능성이 생각할 수 있다.

또한 본 연구에는 이전 연구들과는 달리 부신피질호르몬이나 다른 면역억제제를 부여하지 않았던 환자만을 선택한 점에서도 차이가 있다. 그러나 본 연구와는 별도로 부신의 절제호르몬 치료를 받고 있는 8명의 환자에서 면역 혈장 염색을 실시한 결과 CD25 분자의 발현이 정상군에 비해 증가되어 있었던 점, 이는 Crosti 등의 연구 결과와는 상반되는 소견으로 부신피질호르몬의 면역 억제 단계가 말초 림프구에서 IL-2 수용기의 발현이 아니라 림프구에서 IL-2가 생성되는 단계라는 연구와 부합하였다.³⁶

본 연구에서는 대부분의 자가 면역 질환에서와 같이 중증근무력증에서도 세포 면역의 활성이 증가되어 있음을 확인하였는데, 이것이 AChR에 대한 자가 반응성 림프구의 활성이 증가한 것을 반영하는 지를 알 수 없지만 자가 면역 발생의 중요한 병인이 될 수 있으리라 생각된다. 그러나 이번 연구에서는 횡단면적인 대조군-환자군 비교 연구를 실시한 것이 때문에 증상의 중증도와 세포 면역 활성 정도와의 관계를 보기에는 한계가 있었으며, 향후 지속적으로 환자들을 추적 관찰함으로써 증상의 진행 정도와 치료 방법에 따른 면역 활성을 계속 연구할 필요가 있을 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서는 면역 억제 치료를 시행하지 않은 중증근무력증 환자 43명에서 이중 혈장 면역 염색을 한 다음 flow cytometry를 이용하여 말초 혈액에서 림프구의 분획을 분석함으로써 세포 면역 활성도를 측정하였다.

면역 억제 치료를 받지 않은 중증근무력증 환자의 말초 혈액에서는 활성화된 T 림프구가 정상군에 비해 증가되어 있었다. CD25 분자는 CD4⁺ T 림프구에서, MHC Class I 분자인 DR 분자는 CD8⁺ T 림프구에서 발현이 증가되었다.

따라서 중증근무력증에서는 다른 자가 면역 질환에서와 마찬가지로 세포 면역 기전이 병인에 관여하리라 생각된다.

REFERENCES

- Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973;180:871-872.
- Fambrough DM, Drachman DB, Satymurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: Decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973;182:293-295.
- Whiting PJ, Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. Fractionation of alpha-bungarotoxin binding site antibodies and their relationship to IgG subclass. *J Neuroimmunol* 1983;5(1):1-9.
- Newsom-Davis J, Harcourt B, Sommer N, et al. T-cell reactivity in myasthenia gravis. *J autoimmunity* 1989;2:

- 101-108S.
5. Beeson D, Jeremiah S, West LF. Assignment of the human nicotinic acetylcholine receptor genes: the alpha and delta subunit genes to chromosome 2 and the beta subunit gene to chromosome 17. *Ann Hum Gen* 1990; 54(Pt 3):199-208.
 6. Protti MP, Manfredi AA, Struab C. Immunodominant regions for T helper-cell sensitization on the human nicotinic receptor alpha subunit in myasthenia gravis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:7792-7796.
 7. Hawke S, Willcox N, Harcourt G. Stimulation of human T cells by sparse antigens captured on immunomagnetic particles. *J Immunol Meth* 1992;155:41-48.
 8. Manfredi AA, Protti MP, Bellone M. Molecular anatomy of an autoantigen: T and B epitopes on the nicotinic acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *J Lab Clin Med* 1992;120:13-21.
 9. Vincent A, Willcox N. Characterization of specific T cells in myasthenia gravis. *Immunol Today* 1994;15:41-42.
 10. Almon RR, Andrew CG, Appel SH. Serum globulin in myasthenia gravis: Inhibition of alpha-bungarotoxin binding to acetylcholine receptors. *Science* 1974;186:55-57.
 11. Lennon VA, Lindström JM, Seybold ME. Experimental autoimmune myasthenia gravis: cellular and humoral immune responses. *Ann New York Acad Sci* 1976;274: 283-299.
 12. Cohen-Kaminsky S, Jacques Y, Aime C, et al. Follow-up of soluble interleukin-2 receptor levels after thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62(2):190-8.
 13. 임정근, 박준형, 유영수, 이상도, 박영순. 중증근무력증에서 혈청 아세틸콜린 수용체 항체, Interleukin-2 및 가용성 Interleukin-2 수용체 농도의 변동. *대한신경과학회지* 1996 ;14:773-780.
 14. Drachman DB. Acetylcholine receptors and myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;162(1):26-30.
 15. Toyka KV, Lowenadler B, Heining K, et al. Passively transferred myasthenia gravis: protection of mouse endplates by Fab fragments from human myasthenic IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:836-842.
 16. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. I. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. *Clin Exp Immunol* 1982;49:257-265.
 17. Leonard WJ, Kronke M, Peffer NJ, Depper JM, Greene WC. Interleukin 2 receptor gene expression in normal human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82(18):6281-6285.
 18. Page DM, Kane LP, Onami TM, Hedrick SM. Cellular and biochemical requirements for thymocyte negative selection. *Seminars in Immunology* 1996;8(2):69-82.
 19. Sakaguchi S, Toda M, Asano M, et al. T cell-mediated maintenance of natural self-tolerance: its breakdown as a possible cause of various autoimmune diseases. *J Autoimmunity* 1996;9(2):211-20.
 20. Kruisbeek AM, Ansen D. Mechanisms underlying T-cell tolerance. *Curr Op Immunol* 1996;8(2):233-44.
 21. Ward SG. CD28: a signalling perspective. *Biochemical J* 1996;318(Pt 2):361-77.
 22. Crosi F, Armanini M, Confalonieri P. Changes in peripheral blood lymphocyte subset frequencies in myasthenia gravis patients are related to immunosuppression. *J Neurol* 1994;241(4):218-221.
 23. Taniguchi T. Structure and function of IL-2 and IL-2 receptors. *Behring Inst Mitt* 1992;91: 87-95.
 24. Sugamura K, Asao H, Kondo M, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. *Ann Rev Immunol* 1996;14:179-205.
 25. Sayar D, Ketzinel M, Gerez L, Silberberg C, Reshef A, Kaempfer R. Expression of the human IL-2 receptor on lymphocytes involves rapid turnover of its p55 alpha-subunit(Tac). *J Immunol* 1990;145(9):2946-2949.
 26. Kronke M, Leonard J, Depper M, Greene W. Structure and function of the human interleukin 2 receptor gene. *Behring Inst Mitt* 1987;81:60-72.
 27. Emery P, Gentry KC, Mackay IR. Deficiency of the suppressor inducer subset of T lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1987;30:849-856.
 28. Shimizu H, Ichikawa Y, Yoshida M, et al. Lymphocyte subsets of the peripheral blood in myasthenia gravis determined by two-color flow cytometry. *Autoimmunity* 1990;6(3):173-82.
 29. Miller AE, Hudson J, Tindall RSA. Immune regulation in myasthenia gravis: evidence for an increased suppressor-T-cell population. *Ann Neurol* 1982;12:341-347.
 30. Lisak RP, Zweiman B, Phillips SM. Thymic and peripheral T- and B-cell levels in myasthenia gravis. *Neurology* 1978;28(12):1298-301.
 31. Fujii N, Itoyama Y, Tabira T, Kuroiwa Y. Subsets of lymphocytic cells in blood and thymus in myasthenia gravis. Monoclonal antibody analysis. *J Neuroimmunol* 1983;4(3) :151-9.
 32. Fujii N, Itoyama Y, Goto I. Increase in differentiated type of T lineage cells in the myasthenic thymus: two-color fluorocytometric analysis. *Ann Neurol* 1990;27(6):642-646.
 33. Cohen-Kaminsky S, Lévassseur P, Binet JP, Berrih-Aknin S. Evidence of enhanced recombinant interleukin-2 sensitivity in thymic lymphocytes from patients with myasthenia gravis: possible role in autoimmune pathogenesis. *J Neuroimmunol* 1989;24(1-2):75-85.
 34. Ragheb S, Ferrio MF, Lisak RP. Response of peripheral blood mononuclear cells from myasthenia gravis patients to exogenous interleukin-2. *Ann New York Acad Sci* 1993;681:323-4.

34. Boumpas DT, Anastassiou ED, Older SA, et al. Dexamethasone inhibits human interleukin 2 but not interleukin 2 receptor gene expression in vitro at the level of nuclear transcription. *J Clin Invest* 1991;87(5):1739-1747.
-