pISSN 2093-3312 eISSN 2765-2246
Korean Journal of Neuromuscular Disorders Vol. 14 No. 1, June 2022
https://doi.org/10.46518/kjnmd.2022.14.1.1

Review

신경근육질환에서의 자가항체검사법

연세대학교 의과대학 신경과학교실

김승우, 신하영

Autoantibody Testing in Neuromuscular Disorders

Seung Woo Kim, MD, Ha Young Shin, MD, PhD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

KEYWORDS
Antibodies,
Autoantibodies,
Autoimmune diseases of the nervous system

Autoantibodies are present in many autoimmune disorders, including diseases impacting the peripheral nerve, neuromuscular junction, and muscle. Some of these autoantibodies play a vital role in pathogenesis, whereas others are unlikely to be directly pathogenic, but may be useful biomarkers. The identification of autoantibodies is valuable in diagnosis, as well as in establishing a treatment plan in antibody-mediated neuromuscular disorders. This review briefly summarizes antibody, autoantibody, and methods of autoantibody testing for clinicians who treat patients with neuromuscular disorders.

서 론

말초신경과 신경근육접합부 그리고 근육에는 매우 다양한 병리기전들로 인하여 질병이 발생할 수 있다. 그중 자가항체와 연관된 신경근육질환들이 있으며, 이들 질환들에는 보통 효과적인 치료법들이 있어, 신경근육질환을 다루는 의사들은 신경근육질환 환자들의 진단과정에 자가항체를 찾으려는 검사를 자주 시행한다. 본고를 통하여 신경근육질환 환자를 진료하는 의사들에게 자가항체와 자가항체검사에 대하여 이해하는 데 도움이 되는 기본적인 내용을 살펴보고자 한다. 자가면역과 자가항체 형성에 관련되어 좀 더 깊이 알아보기를 원할 경우 이 주제를 체계적으로 잘 정리한 문헌들을 추천한다.[1,2]

본 론

1. 항체(antibody)

항체는 특정 물질, 보통은 미생물들과 같이 주변 환경에서 우리 몸으로 들어온 외부물질들에 특이적으로 결합하는 당단백질(glycoprotein)로 면역에서 매우 중요한 역할을 지니고 있다.[3] 항체가 결합하는 물질을 항원(antigen)이라 부른다. 사람의 항체는 다섯 가지 종류(class)가 있고 총 9가지의 아이소타입(isotype)이 있다. 이들은 각각 다른 특성을 보이지만 기본적으로 네 개의 사슬 구조를 공유한다(Fig. 1).[4] 항체의 기본 구조는 두 개의 중사슬(heavy chain)과 두 개의 경사슬(light chain)로 구성되어 있다. 그리고 항체에 파파인(papain) 효소를 처리하면 항체가 크게 두 종류의 조각(fragment)으로 잘리는데 항원과 결합하는 조각을 antigen binding fragment (F_{ab}), 결정(crystal)을 이루는 조각을 crys-

Received: June 20, 2022 / Accepted: June 20, 2022

Address for correspondence: Ha Young Shin, MD, PhD
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-1600, Fax: +82-2-393-0705, E-mail: hayshin@yuhs.ac

tallizable fragment (F_c)로 부른다. 각각의 중사슬과 경사슬의 N-말단 부위는 변이부위(variable region)로 항원과 상호작용을 하는 부분이다. 각 사슬의 그 이외의 부분은 불변부위(constant region)으로 불린다. 중사슬 불변부위의 종류에 따라 항체의 종류를 구분한다. 항체 생성 B세포가 분화하면서 중사슬 불변부위의 유전자 재조합이 일어나고 그 결과에 따라 immunoglobulin M (IgM), IgD, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgE 중 한 종류의 항체가 생성된다.[5] IgM은 오합체(pentamer) 혹은 육합체(hexamer)를 이루고 대부분의 미생물에 나타나는 반복적인 모티프(motif)를 지닌 항원에 잘 붙는 특성을 지니며 보체를 활성화시킬 수 있다. IgM은 그 크기 때문에 대부분 혈관 내에 존재한다. 이에 반하여 IgG는 혈청에 존재하는 주된 항체로 전체 항체 양의 70-75%를 차지하며, IgM과는 달리 복합체를 형성하지 않고 크기가 크지 않아 혈관 밖으로 빠져나가 조직에 분포할 수 있다. 사람에서 IgG1과 IgG3는 바이러스(virus)에 대하여 효과적이며, IgG2는 피막(encapsulated) 세균에, 그리고 IgG4는 세포 밖 큰 기생충에 대하여 효과적이다. IgG1과 IgG3는 보체를 잘 활성화시키지만 IgG4는 보체를 활성화시키지 못한다. 이러한 항체의 종류에 따른 기능은 중사슬의 불변부위에 따라 결정된다. 항체의 F_c가 여러 세포들의 표면에 발현된 F_c수용체 (F_c receptor, F_cR)나 보체계의 단백질들과 결합하여 특정 반응들이 일어나게 된다.[6]

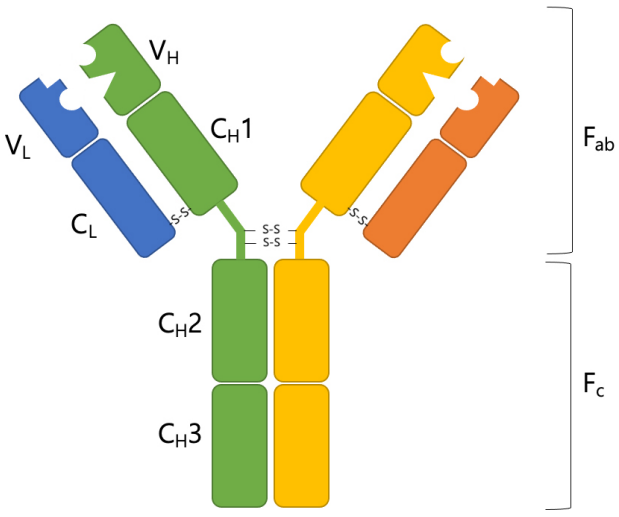

Figure 1. The structure of the antibody. F_{ab}, antigen binding fragment; F_c, crystallizable fragment; V_H, variable region of heavy chain; V_L, variable region of light chain; C_H, constant region of heavy chain; C_L, constant region of light chain.

2. 자가항체(autoantibody)

항체는 매우 다양한 항원들에 결합할 수 있다. 이러한 다양성은 면역의 핵심 특징 중 하나이다. 항체-관련 유전자들의 재조합과 체세포초돌연변이(somatic hypermutation)와 같은 기전을 통하여 다양한 물질들에 대응하는 항체가 형성된다.[1] 이러한 다양한 항체들은 매우 광범위한 외부 항원들로부터 우리 몸을 보호하는 역할을 한다. 하지만 바로 그 다양성은 필연적으로 우리 몸을 구성하는 물질에 대한 항체가 형성될 위험성도 함께 불러온다. 우리 몸 밖에서 들어온 항원이 아닌 우리 몸에 정상적으로 존재하는 항원에 반응을 하는 항체를 자가항체(autoantibody)라 부른다. 항체는 B세포들이 분화 성숙되면서 생성된다. 우리 몸에는 B세포의 분화 성숙 과정 중 특정 단계에 소위 검문소(checkpoint)가 있어 자가반응(autoreactive) B세포들이 사멸되거나 B세포수용체를 바꾸어 자가반응 특성을 없애거나 혹은 무반응(anergy) 상태를 유지하는 등의 기전으로 자가면역반응을 최소화한다.[7-10] 이러한 면역용인(immune tolerance) 기전이 잘 작동하지 않거나 B세포들이 면역용인기전을 회피하면 자가항체가 만들어질 수 있다.[1]

자가항체는 항원의 위치에 따라 세포바깥(extracelluar) 항원에 대한 자가항체와 세포내(intracellular) 항원에 대한 자가항체로 구분할 수 있다.[11] 세포바깥 항원으로는 수용체(receptor), 통로(channel), 세포부착분자(cell adhesion molecule) 등 세포막단백(membrane protein)의 세포바깥영역(extracellular domain) 혹은 세포에서 생성되어 세포바깥으로 분비되는 단백(secretory protein) 등이 있다. 이들 세포바깥 항원에 대한 자가항체는 항원과 결합하여 해당 단백의 기능을 방해하거나 해당 단백을 세포내로 내재화(internalization)하여 세포막에서 그 단백의 양을 감소시키거나 보체 활성화를 통하여 세포막을 손상시키는 등의 기전으로 질병을 일으킬 수 있다. 자가항체의 아이소타입이 IgG4인 경우는 보체를 활성화시키지 못하여 일반적으로 중요한 단백의 기능을 방해하는 기전으로 질병을 일으키는 것으로 알려져 있다.[12] 신경근육질환과 연관된 대표적인 세포바깥항원에 대한 자가항체로는 중증근무력증과 연관된 항-아세틸콜린수용체(acetylcholine receptor) 항체와 항-MuSK 항체, 램버트이튼근무력증후군과 연관된 항-P/Q형전압의존성칼슘통로(P/Q type voltage-gated calcium channel) 항체, 길랭-바레증후군(Gullian-Barre syndrome)과 피셔증후군(Fisher syndrome)과 연관된 항-강글리오사이드(ganglioside) 항체들, 말초신경의 탈수초질환과 연관된 neurofascin-155 등 랑비에르결절(node of Ranvier)에 위치한 단백들에 대한 항체 등이 있

다.[13-16] 이 자가항체들 중 항-MuSK와 항-neurofascin-155 자가항체들은 주된 항체 아이소타입이 IgG4이며, 이 항체와 연관된 질환의 경우 혈장교환술이나 리툭시맙 등 B세포를 고갈시키는 치료에 효과가 좋은 것으로 알려져 있다.[12]

세포바깥항원에 대한 자가항체에 비하여 세포내항원에 대한 자가항체가 질병을 유발하는지는 잘 알려져 있지 않다.[11] 이들 항체는 세포내항원에 대한 T세포-매개 면역반응이 있음을 반영하는 것으로 여겨지지만, 자가항체가 세포내 항원에 접근하여 결합하기가 어렵기 때문에 직접적으로 질병을 유발하지는 못하는 것으로 받아들여지고 있다.[17] 하지만, 항원-항체 복합체 형성, 염증연쇄반응의 활성, 대식세포(macrophage)의 항원제시(antigen presentation) 증가 등의 기전으로 간접적으로 발병에 기여할 가능성은 있다.[18] 신경근육질환과 연관된 대표적인 세포내항원에 대한 자가항체로는 염증근육병(inflammatory myopathy)과 연관된 항-Jo-1 항체, 항-SRP 항체, 항-HMGCR 항체 등과 신생물딸림항체(paraneoplastic antibody) 등이 있다.[16,19]

모든 자가항체가 질병을 일으키는 것은 아니며, 일부 자가항체는 우리 몸을 보호하는 기능이 있는 것으로도 보인다.[20] 우리 몸에는 항원의 자극을 받은 경험이 없이 자연적으로 생겨난 항체, 즉 자연항체(natural antibody)도 생성된다. 자연항체는 거의 대부분 IgM으로 존재하며 특정 자연항체는 염증과 자가면역질환의 발생을 억제하는 것으로 알려져 있다. IgM이 생성되지 않는 동물모델에서 자가면역감수성이 증가하고 세포핵내 항원에 대한 IgG 자가항체가 형성되고 루프스(lupus)의 임상 특징이 나타난다. 전신홍반루프스(systemic lupus erythematosus) 환자 코호트 연구에서 건강대조군에 비하여 환자군에서 선택적으로 IgM이 결핍되어 있었고 IgM 농도와 질병의 유병기간 사이에 연관성이 있었다.[21,22] 다발경화증의 동물모델에서 자연항체인 SCH94.03가 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)에 붙고 칼슘신호전달(calcium signaling)을 유도하며 수초재생(remyelination)을 촉진하는 현상이 관찰되었다.[23,24]

3. 자가항체검사법

진단검사실에서 몇 가지 주요한 항체를 찾는 검사법들이 이용된다. 면역조직화학 혹은 면역형광법은 얇게 자른 실험쥐의 조직에 혈청 등의 검체를 뿌리고 일정 시간 놓아두어 검체 안의 자가항체가 조직에 존재하는 항원에 결합하도록 유도한 이후 효소나 형광이 붙어있는 이차항체를 이용하여 조직에 결합된 환자의 자가항체를 찾는 검사법이다. 실험쥐의 뇌가 많이 이용되며 해마, 소뇌, 뇌간, 기저핵과 대뇌피질의 특정 위치나 세포에 붙는 항체를 찾고 말초신경에서는 랑비에결절에 결합하는 항체를 찾는 데 이용할 수 있다.[25,26] 이 검사법으로 특정 구조에 결합하는 자가항체의 존재를 증명할 수 있지만 항원이 어떤 물질인지는 규명할 수 없다.[27] 항원을 규명하기 위하여 이차적인 항원-특이 분석법이 필요하다. 그리고 이 검사는 숙련된 검사자에 의하여 시행되고 해석되어야 하여 일부 검사실이나 연구실에서만 수행되고 있다. 신생물딸림항체를 찾는 데 이 검사법이 이용된다.

웨스턴블롯(western blot)은 종종 세포질 혹은 핵내 항원에 대한 자가항체를 측정할 때 이용된다.[27] 이들 항원에 대한 항체는 선형의 변성된 항원결정인자(linear denatured epitopes)에도 반응을 하기 때문이다. 하지만 세포막 단백 등 세포바깥항원에 대한 자가항체들은 항원의 3차원 형태가 결합에 중요한 요인이기 때문에 자가항체검사법으로 웨스턴블롯은 적절하지 않다.

면역블롯(immunoblot)은 종이와 같은 막(membrane)에 특

A

Prevalence of disease: 10%

	Test positive	Test negative	
Diseased	9,500	500	10,000
Non-diseased	4,500	85,500	90,000
	14,000	86,000	

$$\text{Positive Predictive Value} = \frac{\text{True positive}}{\text{Total positive on test}} \times 100 = \frac{9,500}{14,000} \times 100 \cong 68\%$$

B

Prevalence of disease: 1%

	Test positive	Test negative	
Diseased	950	50	1,000
Non-diseased	4,950	94,050	99,000
	5,900	94,100	

$$\text{Positive Predictive Value} = \frac{\text{True positive}}{\text{Total positive on test}} \times 100 = \frac{950}{5,900} \times 100 \cong 16\%$$

C

Prevalence of disease: 0.1%

	Test positive	Test negative	
Diseased	95	5	100
Non-diseased	4,995	94,905	99,900
	5,090	94,910	

$$\text{Positive Predictive Value} = \frac{\text{True positive}}{\text{Total positive on test}} \times 100 = \frac{95}{5,090} \times 100 \cong 1.9\%$$

Figure 2. The effect of prevalence on the positive predictive value. A test having 95% sensitivity and 95% specificity shows positive predictive value of (A) 68% in a population with a prevalence of 10%, (B) 16% in a population with a prevalence of 1%, and (C) 1.9% in a population with a prevalence of 0.1%.

정 항원들을 코팅(coating)하고 환자의 검체와 이차항체를 순차적으로 반응시켜 자가항체를 찾는 검사법이다.[27] 검사법이 비교적 간단하고 여러 항원에 대한 자가항체를 한 번에 검사할 수 있는 장점이 있다. 하지만 항체의 정량화가 어려운 단점이 있다. 신생물딸림항체 검사법과 길랭-바레증후군, 피셔증후군, 다초점운동신경병증 등과 연관된 항-강글리오사이드 항체 검사법으로 이용되고 있다. 웨스턴블롯도 크게는 면역블롯의 한 종류로 구분할 수도 있으며, 단백질 항원을 막에 고정하는 방법이 전기영동이라는 점이 앞의 면역블롯과는 다른 점이다.

방사선면역침전분석법(radioimmunoprecipitation assay)은 방사성동위원소로 표지된 특정 항원에 환자의 검체를 넣어 항원-항체 반응을 유도하고 항원-항체 복합체의 방사선양을 측정하여 자가항체를 찾는 검사이다.[27] 이 분석법에서 항원-항체 반응은 액체 속에서 일어난다. 일반적으로 민감도, 특이도, 재현성이 높고 자가항체의 정량화가 가능한 장점이 있으며 항-아세틸콜린수용체 항체와 항-MuSK 항체 검사법으로 이용된다.

효소결합면역흡착측정법(enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA)은 보통 바닥이 투명한 마이크로플레이트(96 or 384 well microplate) 바닥에 특정 항원을 흡착시켜 놓은 상태에서 환자의 검체를 넣어 항원-항체 결합을 유도한 이후 효소가 결합된 이차항체를 이용하여 자가항체를 측정한다. ELISA는 검사 시행 방법이 비교적 간단하고 빠르게 결과를 얻을 수 있어 널리 사용되지만 위양성(false-positive) 결과를 주의할 필요가 있다.[27]

세포기반분석법(cell-based assay)은 살아있는 세포에 특정 항원에 대한 유전자를 형질주입(transfection)하여 항원을 발현시키고 그 항원에 대한 자가항체를 환자의 검체에서 찾는 검사법이다.[27] 세포로는 주로 HEK293 세포가 그리고 항원은 주로 세포막에 발현되는 단백 항원을 이용한다. 살아있는 세포막에 관심 항원이 생리적인 형태대로 발현되어 질병-특이 자가항체를 찾는 데 유용하게 이용된다. 이 검사 시행에는 세포배양, 세포형질변환, 면역형광염색 등의 복잡한 과정이 필요하여 소수의 실험실에서 검사가 수행되고 있다.[28] 일부 자가항체(예, 항-아쿠아포린4 항체)에 대해서는 항원이 발현된 세포를 고정(fixation)하여 제작된 검사키트를 구할 수 있어 진료에 이용되고 있다.

4. 질병의 유병률과 검사의 양성예측치(positive predictive value)와의 관계

진료 현장에서 자가항체검사를 처방하면서 진료의사들은 "검사 결과가 양성이라면 자가면역 신경근육질환일 가능성은 얼마나 될까?"라는 질문을 할 것이다. 검사 결과가 양성일 때 검사를 받은 사람이 실제로 해당 질환을 지니고 있을 확률이 양성예측치이다. 그런데 양성예측치는 검사의 민감도와 특이도뿐만 아니라 해당 질병의 유병률에도 영향을 받는다. 유병률이 양성예측치에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 민감도와 특이도 모두 95%인 검사법 A가 있다고 가정하겠다. 이때 10만 명의 인구 집단에서 유병률이 10%인 질환에 검사법 A를 적용한다고 하면 양성예측치는 약 68%이다(Fig. 2A). 그런데 유병률이 1%라고 하면 양성예측치는 약 16%이고(Fig. 2B) 유병률이 0.1%인 경우에는 양성예측치가 약 1.9%이다(Fig. 2C). 이렇듯 유병률이 낮을 수록 검사가 양성이어도 검사를 받은 사람이 실제로 질환을 가지고 있을 확률은 낮아지게 된다. 자가항체와 연관된 신경근육질환들은 거의 대부분 유병률이 매우 낮다. 중증근무력증의 유병률은 인구 100만 명당 15-179명이며, 만성염증탈수초신경병증의 유병률은 인구 100만 명당 6.7-77명으로 유병률이 0.1%보다 훨씬 낮다.[29-31] 따라서 이들 질환에서 자가항체검사들의 양성예측치는 매우 낮은 수준일 것이다. 이는 임상 양상을 고려하지 않고 검사 결과만으로 진단을 내리는 상황이 바람직하지 않다는 것을 보여준다. 신경근육질환에서 자가항체검사를 처방하고 검사 결과를 해석할 때는 항상 환자의 임상 양상을 고려하여 자가항체 연관 질환의 가능성이 높을 때 자가항체검사를 처방하여야 하며, 검사 결과가 양성일 경우 위양성에 대한 가능성을 검토하여야 한다.

결 론

항체는 매우 다양한 물질에 결합하며 면역에서 매우 중요한 역할을 지니고 있다. 그런데 항체의 핵심 특성인 다양성으로 인하여 우리 몸을 구성하는 정상적인 물질에 대한 항체가 만들어지며 이를 자가항체라 부른다. 자가항체에 의하여 말초신경, 신경근육접합부 그리고 근육의 손상이나 기능저하가 유발될 수 있다. 이러한 자가항체와 연관된 신경근육질환들에서 자가항체의 확인은 진단과 치료에 큰 도움이 된다. 신경근육질환 환자를 진료하는 의사들이 환자의 임상 양상을 확인한 이후 자가항체 연관 질환이 의심될 경우 적절한 검사법을 선택하고 결과를 해석하는 능력에 자가항체에 대한 이해가 반드시 필요하다.

Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIT) (No. NRF-2020R1C1C1010130).

REFERENCES

1. Sun B, Ramberger M, O'Connor KC, Bashford-Rogers RJM, Irani SR. The B cell immunobiology that underlies CNS autoantibody-mediated diseases. *Nat Rev Neurol* 2020;16:481-492.
2. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol* 2017;18:716-724.
3. Casadevall A, Pirofski LA. A new synthesis for antibody-mediated immunity. *Nat Immunol* 2011;13:21-28.
4. Woof JM, Burton DR. Human antibody-Fc receptor interactions illuminated by crystal structures. *Nat Rev Immunol* 2004;4:89-99.
5. Xu Z, Zan H, Pone EJ, Mai T, Casali P. Immunoglobulin class-switch DNA recombination: induction, targeting and beyond. *Nat Rev Immunol* 2012;12:517-531.
6. Bruhns P. Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models. *Blood* 2012;119:5640-5649.
7. Meffre E. The establishment of early B cell tolerance in humans: lessons from primary immunodeficiency diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1246:1-10.
8. Tiller T, Tsuiji M, Yurasov S, Velinzon K, Nussenzweig MC, Wardemann H. Autoreactivity in human IgG+ memory B cells. *Immunity* 2007;26:205-213.
9. Tsuiji M, Yurasov S, Velinzon K, Thomas S, Nussenzweig MC, Wardemann H. A checkpoint for autoreactivity in human IgM+ memory B cell development. *J Exp Med* 2006;203:393-400.
10. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, Young JW, Meffre E, Nussenzweig MC. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science* 2003;301:1374-1377.
11. Burbelo PD, Iadarola MJ, Keller JM, Warner BM. Autoantibodies targeting intracellular and extracellular proteins in autoimmunity. *Front Immunol* 2021;12:548469.
12. Dalakas MC. IgG4-mediated neurologic autoimmunities: understanding the pathogenicity of IgG4, ineffectiveness of IVIg, and long-lasting benefits of anti-B cell therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;9:e1116.
13. Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, Hartung HP. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:31.
14. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1186-1195.
15. Vincent A. Autoantibodies in neuromuscular transmission disorders. *Ann Indian Acad Neurol* 2008;11:140-145.
16. Williams JP, Carlson NG, Greenlee JE. Antibodies in autoimmune human neurological disease: pathogenesis and immunopathology. *Semin Neurol* 2018;38:267-277.
17. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380-390.
18. Neufing PJ, Clancy RM, Jackson MW, Tran HB, Buyon JP, Gordon TP. Exposure and binding of selected immunodominant La/SSB epitopes on human apoptotic cells. *Arthritis Rheum* 2005;52:3934-3942.
19. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:86.
20. Silverman GJ, Vas J, Grönwall C. Protective autoantibodies in the rheumatic diseases: lessons for therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:291-300.
21. Saiki O, Saeki Y, Tanaka T, Doi S, Hara H, Negoro S, et al. Development of selective IgM deficiency in systemic lupus erythematosus patients with disease of long duration. *Arthritis Rheum* 1987;30:1289-1292.
22. Sivri A, Hasçelik Z. IgM deficiency in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1713.
23. Asakura K, Pogulis RJ, Pease LR, Rodriguez M. A monoclonal autoantibody which promotes central nervous system remyelination is highly polyreactive to multiple known and novel antigens. *J Neuroimmunol* 1996;65:11-19.
24. Paz Soldán MM, Warrington AE, Bieber AJ, Ciric B, Van Keulen V, Pease LR, et al. Remyelination-promoting antibodies activate distinct Ca2+ influx pathways in astrocytes and oligodendrocytes: relationship to the mechanism of myelin repair. *Mol Cell Neurosci* 2003;22:14-24.
25. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014;82:879-886.
26. Wilkinson PC, Zeromski J. Immunofluorescent detection of antibodies against neurones in sensory carcinomatous neuropathy. *Brain* 1965;88:529-583.
27. Waters P, Pettingill P, Lang B. Detection methods for neural autoantibodies. *Handb Clin Neurol* 2016;133:147-163.
28. Kim MJ, Kim SW, Kim M, Choi YC, Kim SM, Shin HY. Evaluating an in-house cell-based assay for detecting antibodies against muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis. *J Clin Neurol* 2021;17:400-408.
29. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2019;52:161-172.
30. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010;10:46.
31. Lee HS, Lee HS, Shin HY, Choi YC, Kim SM. The epidemiology of myasthenia gravis in Korea. *Yonsei Med J* 2016;57:419-425.