

Original Article

아세틸콜린 수용체 항체(Acetylcholine receptor autoantibody) 검사의 의의

서울아산병원 핵의학과

유소연 · 임수연 · 백송란 · 서미혜 · 문형호 · 유선희

The Significance of Acetylcholine Receptor Autoantibody Test

Soh Yeon Yoo, Soo Yeon Lim, Song Ran Pack, Mi Hye Seo, Hyung Ho Moon and Sun Hee You

Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: Acetylcholine receptor antibodies cause acetylcholine receptor loss, which is responsible for failure of the neuromuscular junction in the acetylcholine receptor autoantibody. The disease characterized by muscle weakness and fatigue, myasthenia gravis(MG) occurs when the body inappropriately produces antibodies against acetylcholine receptors, and thus inhibits proper acetylcholine signal transmission. And this reason, the measurement of acetylcholine receptor antibodies can be of considerable value in disease diagnosis. **Methods:** From 2010. August to September, we tested orderd AchRAB 19 samples to get the results. 1. Pipette 5 μ l undiluted patient sera and kit control and add 125I AChR 50 μ l and incubate at R.T for 2 hours. 2. Pipette 50 μ l of anti-human IgG into each tube, and incubate at 2~8 $^{\circ}$ C for 2 hours. 3. Pipette 25 μ l precipitation enhancer into each tube and add 1mL washing solution into all tubes. 4. Centrifuge each tube for 20minutes at 2~8 $^{\circ}$ C at 1500g. 5. Aspirate or decant the supernatant. 6. Pipette 1 mL washing solution into all tubes and resuspend the pellet and repeat centrifugation. 7. Aspirate or decant the supernatant and count all tubes on a gamma counter. **Results:** Cut off value is 0.2 nmol/L and the results taken below 0.2 nmol/L are negative, the results above that identified as being positive values. We assayed the 19 patients samples and got 7 positive results. Of which, 6 patients were diagnosed as MG.(85.7%). **Conclusions:** Acetylcholine Receptor autoantibody test is intended for use by persons only for the quantitative determination of it in human serum. Even if measurement of the antibodies is not a routine test, it can be of considerable value in disease diagnosis. (Korean J Nucl Med Technol 2011;15(1):113-116)

Key Words : Acetylcholine Receptor autoantibody(AChRAB), Myasthenia gravis(MG).

서 론

아세틸콜린(acetylcholine)은 동물에서는 신경조직에 존재하고 식물에서는 맥각(麥角)등에 들어 있는 화학물질로 신경의 말단에서 분비되며, 신경의 자극을 근육에 전달하는 역할을 한다. 신경말단으로부터 분비되는 전달물질로는 운동신경과 부교감신경에서는 아세틸콜린이, 교감신경에서는 에피네프린(아드레날린)이 알려져 있다.¹⁻³⁾ 아세틸콜린이 분비되

면 혈압강하, 심장박동억제, 장관(腸管)수축, 골격근 수축 등의 생리작용을 나타낸다. 근육이 수축하려면 신경이 근육에 수축하라는 명령을 내리고 이에 따라 근육이 수축을 하게 되는데, 그 명령은 신경과 근육이 서로 만나는 부분(신경-근 접합부)에서 신경이 아세틸콜린을 분비하고 이 물질이 근육의 아세틸콜린 수용체에 접합하여 근육은 수축을 할 수 있게 된다.^{4,5)}

중증 근무력증(Myasthenia gravis)은 근육의 힘이 비정상적으로 약해지거나 피로해지는 병으로 안검하수, 복시, 근력약화 등을 나타내는 자가 면역성 질환이다. 발생빈도는 인구 100만명 당 50명 정도로 비교적 드문 병이며, 남자보다 여자에게서 조금 더 자주 발생하고 비전염성 질환이며 비유전적이다.^{6,7)} 이는 신경근육 이음부의 근육 측말단에 존재하는 아세틸콜린 수용체에 자가항체가 공격하여 신경말단에서 근육

• Received: . Accepted:
• Corresponding author: **Soh Yeon Yoo**
Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, 388-1
Poongnap Dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-4581, Fax: +82-2-3010-4588
E-mail: yoosyun@hanmail.net

Table 1. Result

	환자명	나이	성별	결과값	판정	진단명
1	이 **	33	F	<0.01	음성	
2	박**	38	F	<0.01	음성	
3	전**	49	F	13.4	양성	MG
4	김**	73	F	<0.01	음성	
5	박**	40	F	<0.01	음성	
6	최**	52	M	13.5	양성	MG
7	윤**	24	F	<0.01	음성	
8	박**	56	F	0.03	음성	
9	손**	60	M	<0.01	음성	
10	김**	56	F	<0.01	음성	
11	김**	58	F	<0.01	음성	
12	김**	30	F	2.3	양성	MG
13	박**	68	M	12.8	양성	MG
14	이**	38	M	<0.01	음성	
15	이**	75	F	<0.01	음성	
16	조**	81	F	7.5	양성	
17	서**	46	M	12.8	양성	MG
18	임**	16	M	<0.01	음성	
19	민**	55	M	4.7	양성	MG

으로의 신경전달이 차단되어 발생하는 것으로 알려져 있다. 모든 근무력증 환자에서 이 자가항체가 존재하는 것은 아니고, 전신성 근무력증 환자의 80~90% 가량이 발견되며 안근육에 국한된 근무력증의 71%가 검출된다. 그러나 선천성 근무력증에서는 검출되지 않는다. 아세틸콜린수용체 항체 농도와 임상적 중증도와의 상관관계는 없는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 방사면역측정법(Radioimmunoassay)을 이용한 아세틸콜린 수용체 항체 검사법을 소개함으로써 중증 근 무력증의 진단에 유용한 검사 정보를 제공하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

본원에 내원한 환자들 중 2010년 8월부터 9월까지 총 19명의 아세틸콜린 수용체 항체 검사(Acetylcholine receptor antibody ; AChRab)가 의뢰된 검체를 대상으로 하였다. 측정키트는 R사의 키트로 면역침강법(immunoprecipitation)을 이용한 비경쟁반응법(non-competitive binding method)이다.

2. 실험 방법

- ① 환자검체 및 control 혈청 5 μ l와 125 I AChR 50 μ l를 첨가한 후 2시간동안 실온에 반응시킨다.

- ② anti-human IgG를 50 μ l씩 넣고 2~8 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 반응시킨다.
- ③ 25 μ l precipitation enhancer를 넣은 후 1mL wash solution을 첨가한다.
- ④ 2~8 $^{\circ}$ C에서 20분간 1500g로 원심분리한다.
- ⑤ 상층액을 aspiration 한 후 가리앉아 있는 침전물을 다시 부유시킨 후 1mL wash solution을 첨가한다.
- ⑥ 2~8 $^{\circ}$ C에서 20분간 1500g로 재 원심분리한다.
- ⑦ 상층액을 aspiration 한 후 gamma counter에서 1분씩 계측한다.

3. 결과 계산

계측값에서 결과를 산출하는 방법은 다음과 같다.

$$\frac{(\text{cpm test sample} - \text{cpm negative control}) \times A}{C \times K \times B \times 2.22}$$

(A: decay factor, B: 계측기효율, C: 검사에 사용된 혈청 volume, K: 125 I toxin specific activity(Ci/mmol))

*cut off 값은 0.2 nmol/L로 결과값 중 음성값(negative)은 0.2 nmol/L미만이며, 양성값(positive)은 0.2 nmol/L 이상으로 판정한다.

결 과

아세틸콜린 수용체 항체를 검사한 환자 19명중 양성은 7명(36.8%), 음성은 12명(63.2%)이었다. 양성 환자 7명 중 6명이 근무력증(MG)으로 진단되었다.

고 찰

아세틸콜린 수용체 항체검사는 후천적 중증근무력증 확진에 있어 가장 널리 쓰이는 면역학적 검사이며, 최근 그 임상적 의의가 조금씩 중요해짐에 따라 검사빈도가 늘고 있는 추세이다. 그러나 혈청 내에서 항체가 발견되지 않는 경우라도 근무력증의 진단을 배제할 수 없으며, 아세틸콜린 수용체 항체의 혈청치와 중증 근무력증의 심한 정도와는 일치하지 않는 것으로 알려져 있다. 그리하여 아세틸콜린 수용체 항체 이외에 다음과 같은 여러 가지 검사가 진단에 병행된다. 첫째로는 전기적 진단 검사로, 검사하고자 하는 신경에 초당 2~3회의 빈도로 전기자극을 가하면 활동전위가 근육에서 기록된다. 정상인에서는 이러한 빈도로 전기자극을 가하면 유발된 근 활동전위의 진폭은 변화가 없으나, 중증근무력증 환자의 경우는 유발된 활동전위의 진폭이 10~15%이상 빠르게 감소된다. 이 때 단일섬유 근전도 검사도 시행된다. 둘째, 항콜린에스테라제 검사가 있다. 아세틸콜린 에스테라제 효소를 억제하는 약제들은 아세틸콜린 수용체에 아세틸콜린을 반복적으로 반응시키기 때문에 무리한 근육의 근력을 호전시킨다. 약제를 주사하고 근력이 호전되면 양성반응이고, 검사는 2회에 나누어 실시한다. 그 외 텐실론검사(텐실론 주사제를 정맥 주입하여 20초 내에 증상이 호전되는가를 보는 검사)가 있으며, 다수의 환자에서 흉선종양이나 흉선비대증이 발견되므로 흉부 전산화 단층촬영(CT)를 시행한다. 중증 근무력증에서 동반되는 질환으로는 면역질환으로서 갑상선질환(3~9.5%), 전신성 홍반성 낭창, 류마티스성 관절염, 인슐린 의존성 당뇨병, 천식 등이 있다. 중증 근무력증의 예방법은 아직 알려지지 않았으며, 치료법으로는 약물치료가 가장 일반적이고 종류로는 아세틸콜린 분해억제약물, 부신피질 호르몬약물, 면역억제약물 등이 있다. 그 외에 증상 부위에 바로 하는 외과적 수술(흉선절제술)과 혈장분리 반출법(채혈한 혈액에서 혈장을 분리하고 세포성분은 구연산을 가한 식염수나 적당한 용액에 섞어 재주입하는 방법)이 있다.

결 론

검사를 시행한 19명의 환자 중 7명이 양성으로 보고되었으며(36.8%), 7명 중 6명이 근무력증(MG)으로 진단되었다. 희귀병을 진단하는 검사법이라 많이 보편화된 검사는 아니지만 중증 근무력증은 아세틸콜린 수용체에 대한 항체가 생겨서 기능장애를 초래하는 질병이기 때문에 이 항체의 측정은 그의 진단에 유용할 것으로 사료된다.

요 약

아세틸콜린 수용체는 아세틸콜린에 대한 신경근 접합부의 수용체로 중증 근무력증에서는 이 수용체에 대한 자가항체인 아세틸콜린 수용체 항체가 생산되어 수용체 단백질과의 사이에 항원항체 결합체를 형성하기 때문에 신경흥분의 전달장애를 가져오는 것으로 알려져 있어 아세틸콜린 수용체 항체의 측정은 중증 근무력증의 진단에 중요하다. 중증 근무력증(Myasthenia Gravis)은 근육의 힘이 비정상적으로 약해지거나 피로해지는 병으로 안검하수, 복시, 근력약화 등을 나타내는 자가 면역성 질환이다. 모든 근무력증 환자에서 이 자가항체가 존재하는 것은 아니고, 전신성 근무력증 환자의 80~90% 가량이 발견되며 안근육에 국한된 근무력증의 71%가 검출된다. 그러나 선천성 근무력증에서는 검출되지 않는다. 아세틸콜린수용체 항체 농도와 임상적 중증도와의 상관관계는 없는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 아세틸콜린 수용체 항체의 검사법을 소개함으로써 중증 근무력증의 진단에 유용한 정보를 제공하고자 하였다. 대상은 본원에 내원한 환자들 중 2010년 8월부터 9월까지 총 19명의 아세틸콜린 수용체 항체 검사가 의뢰된 검체를 대상으로 검사를 시행하였고, 측정키트는 R사의 키트로 면역침강법(immunoprecipitation)을 이용한 비경쟁반응법이다. cut off 값은 0.2 nmol/L로 결과값 중 음성값(negative)은 0.2 nmol/L미만이며, 양성값(positive)은 0.2 nmol/L 이상으로 판정한다. 검사를 시행한 19명의 환자 중 7명이 양성으로 보고되었으며(36.8%), 7명 중 6명이 근무력증(MG)으로 진단되었다. 중증 근무력증의 확진에는 이 검사법뿐만 아니라 다른 여러 가지 추가 검사들이 필요하다. 희귀병을 진단하는 검사법이라 많이 보편화된 검사는 아니지만 중증 근무력증은 아세틸콜린 수용체에 대한 항체가 생겨서 기능장애를 초래하는 질병이기 때문에 이 항체의 측정은 그의 진단에 유용할 것이라고 사료된다.

REFERENCES

1. 서일택. 임상 핵의학 검사기술학. 제 3판. 고려의학 2002;397-398.
2. Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heining K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A: Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 33: 1316-1321, 1983.
3. Feldmann M, Brennan FM, Maini R: Cytokines in autoimmune disorders. *Int Rev Immunol* 17:217-228, 1998.
4. Vincent A, Newsom-Davis J: Acetylcholine receptor antibody as a diagnosis test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:1246-1252, 1985.
5. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976;26:1054-1059.
6. Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet* 1986;i:116-119.
7. Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE, Pestronk A, Winkelstein JA, Fishbeck KH, Kao I: Myasthenia gravis: study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice *N Eng J Med* 296:125-131,1977.