

류마티스 관절염환자의 진단에서 항Cyclic Citrullinated Peptide 항체와 IgM 류마티스 인자의 임상적 유용성

이화여자대학교 의과대학 목동병원 진단검사의학과, 내과학교실*

서소연 · 이지수* · 강은숙

= Abstract =

Clinical Significance of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies and IgM Rheumatoid Factor in Rheumatoid Arthritis Patients

Soyeon Seo · Jisoo Lee* · Eun-Suk Kang

Department of Laboratory Medicine, Internal Medicine,* College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : To evaluate the clinical significances of antibodies to cyclic citrullinated peptides (anti-CCP) and IgM Rheumatoid Factor(RF) in patients with established rheumatoid arthritis.

Methods : The subjects included 86 established RA patients according to the revised ACR criteria and 46 non-RA patients presenting joint manifestations and 61 healthy individuals as control. Anti-CCP and IgM RF were measured by ELISA and nephelometric method, respectively.

Results : The sensitivity and specificity of anti-CCP were 64% and 98% and of IgM RF were 69% and 76%, respectively. Eleven(41%) out of 27 sero-negative RA patients had elevated anti-CCP. Combination of anti-CCP with IgM RF increased diagnostic sensitivity and specificity of RA to 81% and 99%, respectively.

Conclusion : Simultaneous measurement of IgM RF and anti-CCP for the initial evaluation of arthritis would increase the diagnostic efficacy of RA.

KEY WORDS : Rheumatoid arthritis · Anti-CCP antibodies · IgM rheumatoid factor.

서 론

류마티스 관절염은 전세계적으로 약 1%의 유병률을 보이는 흔한 전신성 염증성 자가면역질환으로 관절을 주로 침범하나 피부, 눈, 혈관, 신장, 폐 및 심장 등과 같은 관절외 기관을 침범하기도 한다. 발병 및 진행의 기전은 완전히 밝혀져 있지 않으나 세포성 및 체액성 면역이 함께 관여하여 다양한 세포 및 조직구조물에 대한

자가면역반응을 유도하고 그로 인한 염증 세포의 침윤과 사이토카인 및 케모카인의 분비가 진행되며, 활막세포의 활성화 및 증식이 일어나면서 관절구조물들을 파괴하여 비가역적인 관절 손상을 초래하게 된다. 초기증상으로는 관절의 종창과 압통을 나타내며 차츰 관절 변형을 가져와 진단 후 약 10년이 경과하면 절반의 환자에서 기능적 장애를 가지는 것으로 보고되고 있다. 이러한 관절의 손상은 비교적 초기부터 시작되는 것으로 밝혀져 류마티스 관절염을 조기에 진단하여 적극적인 치료를 시도

하는 것은 매우 중요하다.

류마티스 관절염을 진단하고 질병의 진행을 예견하기 위한 표지자로는 IgM 및 IgG 류마티스 인자(Rheumatoid factor, RF)를 비롯하여 항perinuclear factor(A-PF), 항keratin(AKA), 항collagen, 항nuclear, 항Sa 및 항calpastatin 항체 등이 소개되었으나¹⁾ 류마티스 인자를 제외하고는 임상적으로 널리 이용되지 않고 있다. 항cyclic citrullinated peptide(항CCP) 항체는 1990년대 후반에 소개된 새로운 혈청학적 표지자로서 류마티스 관절염 환자의 혈청에서 증가되어 있으며 citrulline이 포함된 펩타이드에 특이적 반응성을 가짐이 보고되었다.

항CCP항체는 반정량 ELISA방법으로 결과가 신속히 얻어지고 초기 류마티스 관절염에 높은 특이도를 보인다. 항CCP항체의 민감도는 48~80%로 보고에 따라 다양하나 특이도는 대부분의 보고에서 90%를 넘으며²⁾³⁾, IgM RF의 결과와 조합하여 판독하였을 경우에는 양성 예측률 100%, 음성예측률 75.4%의 결과를 보여 조기 류마티스 관절염의 진단에 매우 효과적인 것으로 보고되고 있다⁴⁾.

류마티스 인자는 진단 시에 약 70~80% 가량의 류마티스 관절염 환자에서만 증가되어 있으며 류마티스 관절염 이외 다수의 결체조직질환자, 감염질환자 및 고령의 정상인에서도 증가될 수 있어서 감별을 요한다.

이에 본 저자는 류마티스 관절염으로 추적관찰중인 환자에서 진단당시 IgM RF 및 추적관찰 중 혈청 항CCP 항체와 IgM RF를 측정하여 적혈구 침강계수(ESR) 및 C-반응단백(CRP)과 같은 기존의 질병 활성도 표지자들과 비교하였고, 각 표지자 검사를 단독 혹은 조합으로 시행한 경우 류마티스 관절염 진단을 위한 예민도와 특

이도를 조사하여 류마티스 관절염의 진단에 있어 유용성을 평가하였으며 임상적 이용을 위한 효과적인 검사의 활용을 제시하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2000년 1월부터 2004년 6월 사이 이화여자대학교 의과대학 부속 목동병원 내과에서 미국 류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)기준에 따라 진단한 류마티스 관절염 환자 86명을 대상으로 하였다⁵⁾. 환자들은 남자 12명, 여자 74명이었고, 연령의 중앙값은 55세(28~79세)였다. 환자들은 비스테로이드제항염제(NSAID), 항류마티스제(DMARD), 저농도 스테로이드의 병합치료를 받고 있었다.

정상 대조군은 전체 61명으로 남자 13명, 여자 48명이었고 연령은 20~61세(중앙값 47세)였으며 종합검진 소견상 정상이고 관절통과 같은 신체적 증상을 호소하지 않는 사람들 이었다. 비류마티스 관절염 질환군(non-RA)은 특정한 분류에 속하지 않는 관절통, 골관절염, 척추관절염, 전신성홍반성낭창, 피부근염 그리고 polymyalgia rheumatica로 진단받은 46명의 환자를 포함하였다(Table 1). 류마티스 관절염을 포함한 모든 환자들은 내원 당시 IgM RF 검사를 시행하였으며 추적관찰 중 2004년 5월부터 8월 사이에 혈청검체를 수집하여 영하 70도에 냉동 보관 하였다가 각 검사에 사용하였다.

2. 연구방법

항CCP항체(anti-CCP)는 DiastatTM anti-CCP ELISA kit(Axis-Shield, Scotland, UK)를 이용하여 제조

Table 1. Demographics of rheumatoid arthritis, non-RA, and normal control groups

Groups of studies	No.	% of Women	Age (yr)	Duration of diseases (median) (yr)
Rheumatoid arthritis	86	87	28-79	5.6
Non-RA, total	46	78	22-79	
Arthralgia, not otherwise categorized	17	76	22-78	4.2
Osteoarthritis	16	88	50-79	5.3
Spondyloarthropathy	6	67	38-72	1.2
SLE	3	100	27-56	2.7
Dermatomyositis	3	67	22-56	5.3
Polymyalgia rheumatica	1	0	68	1.0
Normal control	61	79	20-61	

RA : Rheumatoid arthritis, SLE : Systemic lupus erythematosus

사의 지시에 따라 측정하였다. 혈청으로 검사한 반응액은 1시간 이내에 ELISA 판독기(Behring ELISA Processor II)로 550nm에서 흡광도를 측정하였으며 표준액의 흡광도를 측정한 결과로 표준곡선을 그리고 시험자 well의 흡광도를 농도로 환산하여 항CCP항체 값을 표시하였다. 농도 ≤ 5 unit/mL를 항CCP항체 음성으로 판독하였다. N latex RF시약(Dade Behring, Newark, DE, USA)으로 Behring BN II nephelometer(Behringwerke, AG, Germany)를 이용하여 IgM RF를 측정하였다. IgA RF(BL diagnostika, Mainz, Germany)는 ELISA 방법으로 제조사의 지시대로 측정하였다. CRP는 Behring BN II nephelometer로 측정하였고 ESR은 TEST-1 자동화기기(SIRE Analytical Systems, Udine, Italy)에서 측정하였다.

3. 통계학적 방법

류마티스 관절염 환자 및 비류마티스 관절염군에서의 무기록 조사를 통해 성별, 연령, 검사소견 및 유병기간을 조사하였다. 통계 처리는 SPSS version 11.0(SPSS, Chicago, USA) 프로그램을 사용하였다. 항CCP항체 양성인 군과 음성인 군 간의 변수 비교는 Student t-test를 이용하였고 $P < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 항CCP항체 결과의 분포와 양성여부에 따른 류마티스 관절염 환자군의 특성

류마티스 관절염 환자 86명 중에서 항CCP항체 양성인 군은 55명(64%)이었다. 이중 항CCP항체와 IgM RF가 모두 양성인 군은 44명(51%)이었고, 항CCP항

체만 양성이고 IgM RF는 음성(혈청음성 류마티스 관절염)인 경우는 11명(13%)에서 관찰되었는데 이는 27명의 혈청음성 류마티스 관절염 환자 중 41%에 해당하였다. 항CCP항체 음성인 군은 31명으로 이중 IgM RF가 양성인 군이 15명이었다. 46명의 비류마티스 관절염 질환군(Non-RA)군에서 항CCP항체는 2명(4%)에서만 양성으로 관찰되었으며 이 중 한명은 IgM RF도 양성이었다. 반면 IgM RF는 항CCP항체가 음성인 44명 중 12명(26%)에서 양성으로 관찰되었다. 정상대조군에서 항CCP가 양성을 보인 예는 관찰되지 않았으나 IgM RF는 19명(31%)에서 양성으로 관찰되었다(Table 2, Fig. 1). RA환자군 77명만을 대상으로 하여 시행한 IgA RF

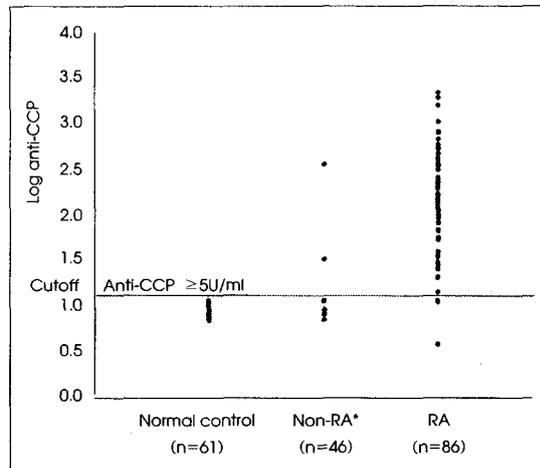


Fig. 1. Distribution of titers of anti-CCP antibodies in normal control, non-rheumatoid arthritis (non-RA) and rheumatoid arthritis (RA) groups. *Non-RA group including arthralgia, not otherwise categorized (n=17), osteoarthritis (n=16), spondyloarthropathy (n=6), dermatomyositis (n=3), systemic lupus erythematosus (n=3) and polymyalgia rheumatica (n=1).

Table 2. Results of anti-CCP antibodies in relation to the presence or the absence of IgM RF in rheumatoid arthritis, non-RA and control groups

	RA (n=86)		Non-RA (n=46)		Control (n=61)	
	n	%	n	%	n	%
Anti-CCP (+)						
IgM RF (+)	44	51	1	2	0	0
IgM RF (-)	11	13	1	2	0	0
Anti-CCP (-)						
IgM RF (+)	15	17	12	26	19	31
IgM RF (-)	16	19	32	70	42	69

Anti-CCP : anti-cyclic citrullinated peptide, RF : Rheumatoid factor, RA : Rheumatoid arthritis

Table 3. Distributions of other inflammatory parameters in rheumatoid arthritis patients with and without elevated anti-CCP antibodies

Variables	Anti-CCP*		P value [†]
	Positive (n=55)	Negative (n=31)	
Female (No.)	47	27	
Age (yr.)	56 ± 24	53 ± 26	NS
ESR (mm/hr)	48 ± 66	30 ± 54	0.009
CRP (mg/dL)	4.0 ± 16.6	1.6 ± 4.0	NS
IgM RF (IU/mL)	342 ± 926	95 ± 276	0.001
IgA RF (IU/mL)	67 ± 250	14 ± 42	0.009

* : Cutoff of positive anti-CCP >5 U/mL, all values are mean ± 2 SD.

† : Student t-test (Significance : P<0.005)

anti-CCP : anti-cyclic citrullinated peptide, RF : Rheumatoid factor, NS : not significant

Table 4. Sensitivities and specificities of elevated anti-CCP antibodies and IgM RF for the diagnosis of rheumatoid arthritis

Serologic markers*	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Anti-CCP(+)	64	98
IgM RF(+)	69	76
Anti-CCP(+) or IgM RF(+)	81	75
Anti-CCP(+) and IgM RF(+)	51	99

*Cut off : Anti-CCP(+) >5U/mL, IgM RF(+) ≥ 15U/mL
Anti-CCP : anti-cyclic citrullinated peptide, RF : Rheumatoid factor, NT : not tested

검사에서는 47명(61%)이 양성결과를 보였다. 류마티스 환자군 83명을 항CCP항체 양성군 48명과 음성군 35명으로 나누어 비교하였을 때 ESR, IgM RF 그리고 IgA RF의 평균치가 양성군에서 유의하게 높았으며(P<0.05), 그 외 성비, 연령 그리고 CRP의 평균치는 두 그룹 간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

2. 항CCP항체, IgM 류마티스 인자의 진단적 유용성

항CCP항체의 민감도와 특이도는 64%와 98%였으며 IgM RF의 경우에는 69%와 76%였다. 류마티스 관절염의 진단적 민감도는 IgM RF 또는 항CCP항체 양성을 적용한 경우 81%로 가장 높았고, 특이도는 항CCP항체 양성인 동시에 IgM RF 양성인 경우로 99%에 달하였다(Table 4).

고 안

항CCP항체는 citrullinated filaggrin²⁾에 대한 항체로 citrullinated filaggrin이란 사람 또는 동물의 표피세포 세포질에 존재하는 단백질인 filaggrin내의 arginine이

peptidyl arginine deiminase에 의해 변형되어 citrulline으로 치환된 형태이다. Citrullination이 되면 단백질 내에서 하나의 양전하가 소실되어 주위 단백질과의 교류에 변화가 오고, 이러한 변화는 자기 및 비자기의 인식체계에 혼란을 초래하여 자가면역성이 유발된다는 보고가 있다⁶⁾. 특히 염증이 있는 관절 조직에서 섬유소(fibrin)의 α와 β사슬이 주요 citrullination된 단백질로 밝혀져서, 류마티스 관절염의 병인에 기여할 가능성이 제시되고 있으며⁶⁾, 류마티스 관절염이 전신성 질환임에도 불구하고 관절의 염증으로 주로 발현되는 이유를 설명해준다. 항CCP항체가 류마티스 관절염의 병인에 기여하는 또 다른 근거로 항CCP항체가 류마티스 관절염이 발병되기 수 년 전 부터 이미 혈청에서 증가되어 있다는 것이다⁴⁾. Mikuls 등⁷⁾이 항CCP항체가 류마티스 관절염 진단 후 6개월간 추적관찰 했을 때 25%이상 감소한 경우에는 1년 이내의 짧은 유행기간을 가지는 경우가 더 빈번함을 보고하여, 항CCP항체의 존재가 질병의 진행 혹은 지속과 연관이 있음을 시사한다.

본 연구에서 항CCP항체는 단 두 명의 비류마티스 관절염 질환군(non-RA)군에서 양성을 보여 12명의 환자에서 비특이적 양성결과를 보인 IgM 류마티스 인자에 비해 높은 특이도를 보였으며, 또한 IgM RF에 음성인 27명의 류마티스 관절염환자중 11명(41%)에서 양성을 보여 IgM RF의 낮은 특이도를 보정하고 혈청음성 류마티스 관절염의 진단에 부가적인 유용성이 있음을 제시하였다. 본 연구에서는 항CCP항체 양성만을 진단 기준으로 하였을 때 민감도와 특이도는 각각 64%와 98%로 강 등⁸⁾과 최 등⁹⁾이 한국인 류마티스 관절염 환자를 대상으로 조사한 민감도와 특이도인 각 76%와

94% 그리고 73%와 92%와 비교하였을 때 민감도는 낮았으나 특이도는 더 우수하였으며 IgM RF의 민감도와 특이도는 69%와 76%로 강 등⁸⁾이 보고한 67%와 74%와 유사하였다.

혈청음성 류마티스 관절염에서 항CCP항체가 부가적 가치를 가짐을 Bizzaro 등¹⁰⁾도 보고한 바 있는데, 본 연구에서 항CCP항체에 양성을 보였던 두 명의 non-RA 환자중 한 환자는 79세 여환으로 항CCP항체 353 U/mL, IgM RF 503 IU/mL였고 양무릅에 골관절염을 앓고 있었는데, 혈청학적 검사결과로 보아 류마티스 관절염에 대한 재평가를 할 필요가 있을 것으로 생각된다. 다른 환자는 53세 여자환자로 항CCP항체 32 U/mL로 증가되어 있었으나 IgM RF는 10.8 IU/mL로 음성이었고 어깨, 무릎 등 여러 관절에 관절염이 있었으나 현재는 류마티스 관절염의 기준에는 부합하지 않았다.

결론적으로 본 연구에서 항CCP항체의 민감도는 IgM RF보다 다소 낮았으나 특이도는 매우 우수하면서 상당수의 혈청음성 류마티스 관절염환자에서 양성을 보여 진단 시 항CCP항체와 IgM RF를 병합하여 사용할 경우 류마티스 관절염의 진단 및 유사증상의 질환을 조기에 감별하고 진단하는데 매우 유용할 것으로 생각되었다.

요 약

목 적 :

본 연구에서는 류마티스 관절염 환자에 있어서 항 cyclic citrullinated peptide 자가항체(항CCP항체)와 IgM 류마티스 인자의 임상적 유용성을 평가해 보고자 하였다.

방 법 :

류마티스 관절염 환자 86명, 대조군으로 건강한 사람 61명과 관절통이 있는 비류마티스성 관절염환자 46명을 대상으로 하였다. 항CCP항체는 ELISA법으로, IgM RF는 비탁법으로 측정하였다.

결 과 :

류마티스 관절염 진단을 위한 항CCP항체의 민감도와 특이도는 각각 64%와 98%였고 IgM RF의 경우는 각각 69%와 76%였다. IgM RF음성인 혈청음성 류마티스 관절염 환자 27명 중 11명(41%)에서 항CCP항체만이 양성으로 관찰되었다. 항CCP항체와 IgM RF를 동시에 검사할 경우에는 민감도와 특이도가 각각 81%와 99%

로 증가되었다.

결 론 :

관절염이 의심되는 환자에서 초기에 IgM RF와 항 CCP항체를 동시에 측정하는 것이 류마티스 관절염 진단의 효율을 높이는데 매우 유용할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 류마티스 관절염 · 항CCP항체 · IgM 류마티스 인자.

References

- 1) Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard JF, Gayet A. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 ; 42 : 939-946
- 2) Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998 1 ; 101:273-281
- 3) Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43:155-163
- 4) Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis : a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50:380-386
- 5) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31:315-324
- 6) van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Citrullination : A small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000 ; 2:249-251
- 7) Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50:3776-3782

- 8) 강희정 · 서영일 · 이영경 · 조현찬. 류마티스 관절염에서 항 *cyclic citrullinated peptide* 항체의 진단적 유용성. 대한류마티스학회지 2003 ; 10:117-125
- 9) 최석우 · 임미경 · 신동혁 · 임춘화 · 심승철. 류마티스 관절염 환자에서 *anti-cyclic citrullinated peptide antibodies* 검사의 진단적 유용성. 대한진단검사의학회지 2003 ; 23:132-138
- 10) Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. Clin Chem 2001 ; 47 : 1089-1093