

## 류마티스 관절염 진단에 있어서 항-Cyclic Citrullinated Peptide 항체와 류마티스인자의 진단적 가치 비교 평가

조선영<sup>1</sup> · 강소영<sup>1</sup> · 이희주<sup>2</sup> · 이우인<sup>1</sup>

경희대학교 의과대학 동서신의학병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 경희의료원 진단검사의학과<sup>2</sup>

### A Comparative Evaluation of the Diagnostic Value of Anti-cyclic Citrullinated Peptide and Rheumatoid Factor in Rheumatoid Arthritis

Sun Young Cho, M.D.<sup>1</sup>, So Young Kang, M.D.<sup>1</sup>, Hee Joo Lee, M.D.<sup>2</sup>, and Woo In Lee, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Laboratory Medicine, East-West Neo-Medical Center<sup>1</sup> and Kyung-Hee Medical Center<sup>2</sup>, School of Medicine,  
Kyung-Hee University, Seoul, Korea

**Background :** Despite its unsatisfactory specificity, rheumatoid factor (RF) is the only serologic marker included in the diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (ACR) for rheumatoid arthritis. Recently, the diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies has been emphasized in rheumatoid arthritis (RA) due to its high specificity. To evaluate the second generation of anti-CCP antibodies as a diagnostic marker, we evaluated anti-CCP test in 163 individuals.

**Methods :** The study population was divided into the following four groups: RA group (n=18), other disease group with arthritic symptoms (n=44), other disease group without arthritic symptoms (n=45), and healthy group (n=56). Anti-CCP was measured by an ELISA analyzer (Coda, Bio-Rad, USA) with Immunoscan RA (Euro-Diagnostica, Malmö, Sweden) and RF was measured by an automated chemistry analyzer (Toshiba, Japan) with RF-LATEX X1 (Denka Seiken, Japan).

**Results :** The sensitivity of anti-CCP and RF was 72.2% and 100%, respectively, and the respective figures for the specificity were 96.6% and 73%. On each ROC curve, the area under the curve was 0.867 for anti-CCP and 0.959 for RF. In other disease groups, most of the false positive cases of RF were found in the patients with hyperlipidemia or HBV carriage. However, anti-CCP was not detected in any of the patients with these two conditions. False positive rates of RF in the three control groups were 34.1% in other disease group with arthritic symptoms, 48.9% in the other disease group without arthritic symptoms, and 3.6% in healthy group. The respective figures for anti-CCP were 6.8%, 2.2%, and 1.8%.

**Conclusions :** The specificity of anti-CCP antibodies was higher than that of RF for discriminating RA from other diseases, especially in the patients with hyperlipidemia or HBV carriage. With its high specificity, anti-CCP antibodies can play an additive role in establishing the diagnosis of RA in patients with RF positivity. (*Korean J Lab Med 2008;28:39-45*)

**Key Words :** Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody, Rheumatoid factor, Rheumatoid arthritis

접 수 : 2007년 1월 15일      접수번호 : KJLM2010  
수정본접수 : 2007년 7월 24일  
게재승인일 : 2007년 11월 21일  
교신저자 : 강 소 영  
우 134-090 서울시 강동구 상일동 149  
경희대학교 의과대학 동서신의학병원 진단검사의학과  
전화 : 02-440-7191, Fax : 02-440-7195  
E-mail : 2youngs@paran.com

## 서 론

류마티스 관절염은 만성적인 관절의 염증을 특징으로 하는 전신성 자가면역질환이다. 류마티스 관절염의 병인은 아직 밝혀지지 않

있으며 유병률은 전체인구의 약 0.8% 정도이다(0.3-2.1%)[1]. 류마티스 관절염의 진단은 주로 임상증상에 의존하고 있으며 류마티스 유사인자(Rheumatoid factor, RF)만이 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)의 류마티스 관절염 진단기준에 포함된 유일한 혈청학적 표지자이다.

그러나 RF는 류마티스 관절염 환자의 20%에서 병의 진행 과정 내내 음성을 보여 민감도에 문제가 있으며, 교원성 질환과 같은 다른 류마티스성 질환이나 간염과 같은 만성 염증성 질환 및 고지혈증 환자, 결핵이나 말라리아 같은 감염성 질환, 심지어 건강한 노년층 10-20%에서도 양성을 보여 낮은 특이도 역시 단점으로 지적되고 있다[2]. 그러므로 RF는 ACR의 진단 기준 중 하나로서 류마티스 관절염의 선별 검사로 많이 이용되고 있음에도 불구하고 진단적 가치는 한계를 가진다. 더구나 류마티스 관절염 환자와 같은 만성 질환자에 있어서 삶의 질을 유지하기 위해 초기에 적극적인 치료로 관절의 변형이나 훼손을 막는 것이 중요하며, 이를 위해 질환에 특이적인 검사로 정확한 조기 진단이 이루어져야 하는데 RF의 진단적 성능은 이러한 기준에 미치지 못하는 실정이다.

류마티스 관절염에 특이적인 표지자로 anti-perinuclear factor (APF), anti-filaggrin antibody (AFA), anti-keratin antibody (AKA), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP) 등이 보고된 바 있다[3]. Citrulline은 peptidyl-arginine deiminase에 의해 arginine기가 전사 후 변형되어 형성되는 아미노산으로 류마티스 관절염에 특이적인 자가항체는 주로 citrullinated fillagrin에 반응하는 것으로 알려졌다[4]. Anti-CCP 검사는 human filaggrin에서 유래한 citrullinated peptide의 고리형 변이체를 항원으로 사용하여 citrullinated fillagrin에 대한 항체를 ELISA법으로 측정하는 검사로 기존 AFA보다 진단적 성능이 우수하여 진단 시약이 상용화되었으며 그 이용이 매우 증가되고 있다. Anti-CCP는 류마티스 관절염에 높은 특이도를 나타내는 것으로 알려져 있으나[2] 민감도는 41-68%로 보고되고 있어 기존의 RF 검사보다 민감도가 떨어지는 것으로 알려져 있다[2, 5]. 비교적 최근 개발된 제2세대 anti-CCP 검사는 항원구조를 실제적인 입체형태적 항원결정인자(conformational epitope)로 개선하여 그 민감도가 RF에 필적하는 수준으로 향상되었다고 한다[6].

저자들은 류마티스 관절염과 그와 유사한 증상을 보일 수 있는 자가면역 질환자, 근골격계 질환자 및 염증성 질환자, 일반 건강인을 포함하여 RF와 제2세대 anti-CCP 검사를 시행하고 이들 검사의 진단적 성능을 비교하여 류마티스 관절염에서의 두 혈청학적 표지자의 진단적 유용성을 평가해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2005년 6월부터 7월까지 경희의료원 류마티스 내과 외래환자와 RF가 의뢰된 임상各科의 입원환자, 그리고 건강검진센터 방문자를 대상으로 총 163개의 검체를 수집하고 병록 기록을 통하여 진단명, 관절계 증상 유무 및 검체 수집 시점의 질병활성도(방사선학적 소견, ESR, CRP 등)를 조사하였다. 병록 기록을 바탕으로 총 163명의 대상자는 진단명 및 증상에 따라 4개의 실험군으로 나뉘었다. ACR 진단기준에 의해 류마티스 관절염으로 진단 받은 18명은 RA 환자군으로 분류되었으며, RA 환자는 아니나 관절계 증상을 호소하는 질병 대조군(관절계 질병 대조군) 44명, 관절계 증상이 없는 질병 대조군(일반 질병 대조군) 45명 및 건강검진센터를 방문한 건강 대조군 56명으로 분류되었다. 이 중 관절계 질병 대조군 44명에는 강직성 척추염 7명, 골관절염 2명, 전신홍반 루푸스 1명, Undifferentiated arthritis 27명 등이 포함되었고, 일반 질병 대조군 45명에는 고지혈증 9명, 만성 B형 간염 9명, 원형탈모증 4명, 당뇨 4명 등이 포함되었다.

### 2. 방법

총 163명으로부터 채취한 혈청으로 RF, anti-CCP, 지질검사 및 B형 간염 표지자 검사를 시행하였다. RF는 혼탁면역측정법 시약인 RF-LATEX X1 (Denka Seiken, Tokyo, Japan)으로 Accute TBA-40FR (Toshiba, Otawara, Japan)을 이용하여 측정하였으며 경계치(cut-off)는 제조사에서 제시한 20 IU/mL을 따랐다. Anti-CCP는 ELISA를 이용한 제2세대 anti-CCP 검사인 Immunoscan RA (Euro-Diagnostica, Malmo, Sweden)로 효소면역 분석기기인 Coda (Bio-Rad, CA, USA)를 사용하여 측정하였다. 제조사에 의하면 제2세대 Immunoscan RA anti-CCP는 평균 검출 한계치 1.6 U/mL, 검사차레내 정밀도 및 검사차레 간 정밀도는 각각 평균 변이계수 7.9% (4.3-12.8%) 및 10.9% (6.0-17.7%)를 보이며, 1,600 U/mL의 측정가능 범위를 가지고 있다고 한다. Anti-CCP의 경계치는 ROC curve 분석으로 얻은 12.7 U/mL을 사용하였다. 지질검사(중성지방, 총콜레스테롤, 고밀도지단백질, 저밀도지단백질) 및 B형 간염 표지자 검사(HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc)는 Hitachi 7600 (Hitachi, Tokyo, Japan) 및 E170 (Hitachi, Nakai, Japan)으로 각각 시행하였다.

### 3. 통계

4개의 실험군을 대상으로 RF 및 anti-CCP 검사의 양성률 비교는 카이제곱검정을, 평균치 비교는 1요인분산분석 및 Tukey 다중 비교를 사용하였다. 또한 RA 환자군에서 질병활성도 지표와 RF 및 anti-CCP 결과 간 상관성 분석을 시행하였다. 통계처리는 SPSS version 12.0 (Chicago, USA) 프로그램을 사용하였고, ROC curve 분석은 MedCalc software version 8.2 (Mariakerke, Belgium)로 시행하였다.

## 결 과

### 1. 실험군별 기술통계

건강 대조군은 총 56명으로 남녀 비율은 1.55:1이었고 평균연령은 45.7세였다. 18명의 RA 환자군은 남녀 비율이 0.11:1이었고 평균연령은 58.4세였다. 환자 대조군은 총 89명으로 남녀 비율은 0.68:1이었고 평균연령은 48.0세였다.

### 2. 실험군별 RF 및 anti-CCP 검사 양성률 및 평균 비교

건강 대조군 56명 중 anti-CCP 검사 양성률은 1명(1.8%)이었고, RF 검사 양성률은 2명(3.6%)으로 나타났다. 관절계 질병 대조군 44명 중 anti-CCP 검사에서 3명(6.8%), RF는 15명(34.1%)에서 양성률을 보였다. 일반 질병 대조군 45명 중 anti-CCP 검사에서 1명(2.2%), RF는 22명(48.9%)에서 양성률을 보였다. RA 환자군 18명 중 anti-CCP 검사에서 13명(72.2%), RF 검사는 18명(100%)에서 양성률을 보였다(Table 1). Anti-CCP 및 RF 검사 모두 RA

환자군과 세 대조군과의 양성률을 비교에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $P < 0.001$ ). 그러나 일반 질병 대조군 중 고지혈증(9명)과 만성 B형 간염(9명) 환자에서 각각 100%와 88.8%의 RF 양성률을 보인 반면 anti-CCP의 경우 단 한 예의 양성도 보이지 않았다.

각 군에서의 anti-CCP의 평균값은 RA 환자군에서는  $72.9 \pm 0.3$  U/mL 인데 비하여 건강 대조군에서는  $10.9 \pm 0.0$  U/mL, 관절계 질병 대조군에서는  $35.7 \pm 0.2$  U/mL, 일반 질병 대조군에서는  $10.8 \pm 0.0$  U/mL로 RA 환자군은 나머지 세 개의 대조군들에 비하여 anti-CCP 평균값이 통계적으로 유의하게 높았다( $P < 0.001$ ). 각 군에서의 RF의 평균값은 RA 환자군에서는  $377.1 \pm 614.2$  U/mL 인데 비하여 건강 대조군에서는  $1.9 \pm 8.5$  U/mL,

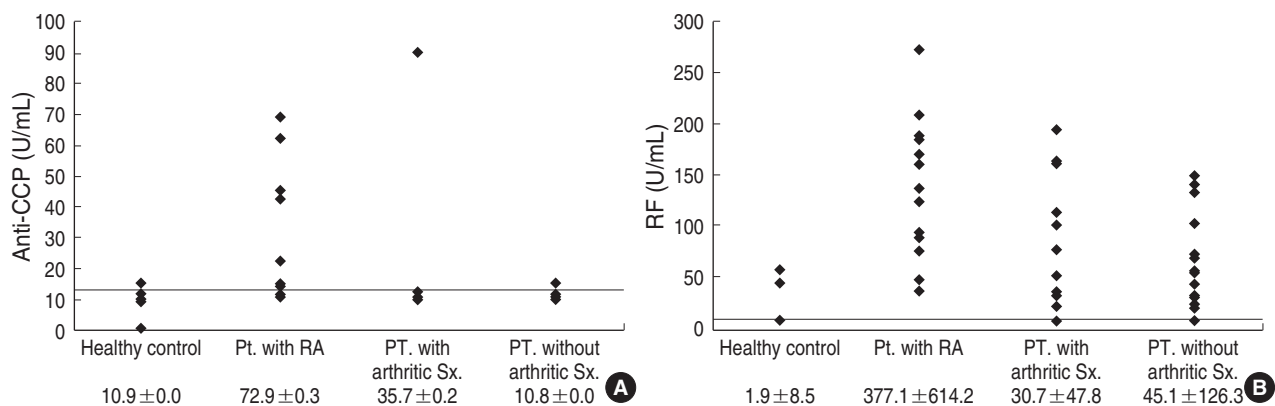
**Table 1.** The distribution of positivity of anti-CCP and RF in RA group and non-RA group

	RA group (n=18)	Non-RA group (n=145)			P* value
		Pt. without arthritic Sx (n=45)	Pt. with arthritic Sx (n=44)	Healthy control (n=56)	
RF (+)	18 (100%)	22 (48.9%)	15 (34.1%)	2 (3.6%)	<0.001
Anti-CCP (+)	13 (72.2%)	1 (2.2%)	3 (6.8%)	1 (1.8%)	<0.001
Anti-CCP (+)					
RF (+)	13	0	2	1	
RF (-)	0	1	1	0	
Anti-CCP (-)					
RF (+)	5	22	13	1	
RF (-)	0	22	28	54	

Cut-off values: RF, 20 IU/mL; anti-CCP, 12.7 U/mL.

\*Chi square test and fisher's exact test.

Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; Sx, symptom; CCP, cyclic citrullinated peptide; RF, rheumatoid factor.



**Fig. 1.** The levels of anti-CCP and RF in the serum of patients and healthy controls. (A) anti-CCP test, (B) RF test. Line: Cut-off values (RF, 20 IU/mL; anti-CCP, 12.7 U/mL).

Table 2. The laboratory and radiologic characteristics of RA group patients

N. patient	Sex	Radiologic finding	RF* (IU/mL)	Anti-CCP* (U/mL)	CRP* (mg/dL)	ESR* (mm/hr)
1	F	Soft tissue swelling	2,640	417.6	0.8	37
2	F	Bony erosion	162	240.7	7.2	36
3	F	Bony erosion	77	173.1	1.1	49
4	F	Joint effusion	836	126.7	11.4	64
5	F	Degeneration	39	69.3	2.6	69
6	F	Soft tissue swelling	126	62.4	7.1	23
7	F	Joint effusion	94	45.3	1.0	33
8	F	Bony erosion	594	42.4	18.8	56
9	F	Bony erosion	124	22.3	7.6	60
10	F	Soft tissue swelling	273	15.7	0.6	28
11	F	Bony erosion	209	14.8	1.0	25
12	F	Joint effusion	140	13.5	1.7	13
13	F	-	89	13.0	2.6	83
14	F	Bony erosion	184	11.7	9.7	73
15	F	Degeneration	188	11.6	1.1	44
16	F	Bony erosion	170	11.2	8.1	72
17	M	Bony erosion	794	10.5	0.3	18
18	M	Degeneration	48	10.4	2.7	29

\*Cut-off values: RF, 20 IU/mL; Anti-CCP, 12.7 U/mL; CRP, 0.5 mg/dL; ESR, male 9 mm/hr; female, 20 mm/hr.

Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; F, female; M, male; -, no radiologic evaluation; RF, rheumatoid factor; CCP, cyclic citrullinated peptide.

관절계 질병 대조군에서는  $30.7 \pm 47.8$  U/mL, 일반 질병 대조군에서는  $45.1 \pm 126.3$  U/mL로 RA 환자군은 나머지 세 개의 대조군들에 비하여 RF 평균값이 통계적으로 유의하게 높았다( $P < 0.001$ ) (Fig. 1).

### 3. 두 검사의 민감도와 특이도

총 실험 대상자 163명 중 RA군 18명을 제외한 나머지 세 군의 환자 145명에서 RF가 위양성을 보인 경우는 39명으로 전신성 경화증, 전신홍반루프스 등의 자가면역질환, 결핵성 관절염, 통풍, 말라리아, 만성 B형 간염, 고지혈증 등이 이에 포함되었다. 특히 만성 염증성 바이러스 질환인 만성 B형 간염 9명 중 8명에서, 고지혈증 환자 9명 모두에서 RF 양성을 보여 이 두 질환에서 특히 높은 위양성률을 나타냈다. 그러나 anti-CCP 검사의 경우 145명 중 위양성을 보인 경우는 5명(spondylosis 1명, 견갑유착 관절낭염 1명, 골관절증 1명, 전신성 경화증 1명, 건강대조군 1명)에 불과하였고, 만성 B형 간염 및 고지혈증에서는 단 한 건도 위양성을 보이지 않았다.

Anti-CCP 검사의 민감도 및 특이도는 receiver operator characteristics (ROC) 곡선을 이용하여 가장 적절한 분별 한계치를 구하여 평가하였는데 그 값은 12.7 U/mL이었고 이때 민감도는

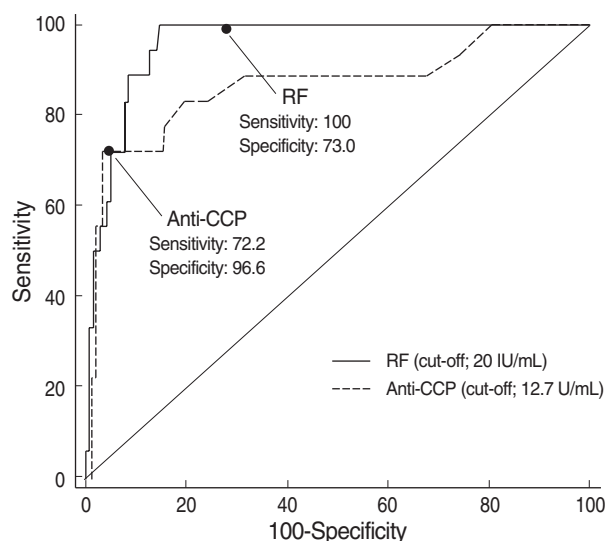


Fig. 2. The receiver operator characteristics (ROC) curve of anti-CCP and RF.

Areas under curves of RF and Anti-CCP were not significantly different ( $P=0.134$ ).

72.2%, 특이도는 96.6%였다. RF검사는 검사실의 경제치(20 IU/mL)를 적용하였으며 이때의 민감도는 100%, 특이도는 73%였다. ROC 곡선을 통한 진단 정확도 평가에서는 anti-CCP의 경우 곡선하 면적이 0.867 (95% 신뢰구간 0.806-0.915)이었고, RF는 0.959 (95% 신뢰구간 0.916-0.984)였으며 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

### 4. 류마티스 관절염 질병 활성도와 RF 및 anti-CCP의 상관관계

RA 환자군 18명에 있어서 질병활성도를 반영하는 방사선 소견과 DAS28 (disease activity score) 평가항목인 ESR과 CRP를 조사한 결과는 Table 2와 같다. 상관분석 결과 ESR은 RF ( $r = -0.11$ ,  $P = 0.67$ )나 anti-CCP ( $r = -0.07$ ,  $P = 0.20$ )와 상관관계를 보이지 않았으며, CRP도 RF ( $r = -0.06$ ,  $P = 0.82$ )나 anti-CCP ( $r = -0.05$ ,  $P = 0.82$ )와 상관성이 없는 것으로 나타났다.

## 고 찰

류마티스 관절염은 윤활막의 만성적인 염증으로 인한 연골의 손상과 골미란으로 관절의 변형을 초래하여 결국 삶의 질을 크게 저하시킬 수 있는 잠재력을 가진 질환이다. 그러므로 영구적 관절 손상이 오기 전에 빠르고 정확한 진단을 통해 조기치료의 기회를 높이는 것이 관절의 파괴를 줄여 예후를 좋게 하며 삶의 질을 유



지하고 초기의 적극적 치료를 통한 치료비용 절감 효과를 가져오는 등의 중요한 의의를 가진다[1, 7]. 임상 증상에만 의존하는 류마티스 관절염의 진단은 이미 관절의 파괴가 상당히 진행된 후 내려지게 되는 것이 보통이라는 한계를 가지며 민감도와 특이도가 높은 혈청학적 표지자는 이 질병의 진단에 큰 도움을 줄 수 있다.

류마티스 관절염의 대표적인 혈청학적 표지자인 RF는 IgG의 Fc portion에 대한 자가항체로 류마티스 관절염의 국제적 진단기준인 ACR 진단기준에 포함되어, 낮은 특이도를 가짐에도 불구하고 류마티스 관절염의 진단에 가장 보편적으로 사용되어 왔다[8]. 류마티스 관절염에서 발견되는 다른 자가항체로는 AKA, APA, RA33 등이 있는데 이들은 검사법이 복잡하고 검사실간의 표준화가 어려워 특정 검사실에 한정되어 사용되고 있고[3], ELISA 법을 이용하는 상용화된 anti-CCP 검사가 현재 여러 검사실에서 류마티스 관절염 진단을 위해 쓰이고 있다.

최 등은 류마티스 관절염 환자 324명과 537명의 대조군을 대상으로 MBL사의 DIASTAT anti-CCP를 사용하여 민감도 72.8%, 특이도 92.0%의 성적을 보고하였고[9], QUANTA Lite™ CCP ELISA 키트를 이용한 강 등은 민감도를 76.1%, 특이도를 94.2%로 보고하였다[10]. 본 연구에서 사용된 제품과 같은 Euro-Diagnostica사의 제2세대 Immunoscan RA anti-CCP를 사용한 김은 114명의 류마티스 관절염 환자와 202명의 대조군에서 민감도 68.4%, 특이도 96%[11]로 민감도 72.2%, 특이도 96.6%를 보인 본 연구와 비슷한 결과를 보고한 바 있다.

RF는 다클론성 B 림프구가 활성화되는 다양한 만성 염증성 질환과 바이러스성 질환에서 생성될 수 있고[8], 혼탁측정법에서는 지단백에 의한 간섭현상으로 위양성을 나타낼 수 있다[12]. 본 연구에서는 본 검사들이 선별검사로 사용되었을 때를 가정하여 관절증의 증상을 보일 수 있는 다양한 질환군의 환자를 포함하였으며 특히 RA가 아닌 관절계 환자와 만성 질환자를 나누어 분석하였다. 우려하던 바와 같이 RF의 경우 9명의 만성 B형 간염 환자와 9명의 고지혈증 환자에서 각각 88.8%와 100%의 양성률을 보여 정확한 진단에 도달하기까지 매우 미흡한 반면 anti-CCP는 이들 질환에서 단 한 명도 양성으로 나오지 않는 높은 특이도를 보여주었다. 관절계 질환 대조군에서 anti-CCP는 3명이 양성으로 나왔는데 건관유착관절염 1명, 척추증 1명, 골관절증으로 내원한 환자 1명으로 추후 RA로 진단될 가능성이 있다고 생각되며 일반 질병 대조군과 건강 대조군에서도 양성인 각 1명씩 있었으나 고역가를 나타내지는 않았다. 이러한 결과로 볼 때 RF가 가진 단점인 교원성 질환과 같은 다른 류마티스성 질환이나 간염과 같은 만성 염증성 질환, 또 결핵이나 말라리아 같은 감염성 질환에서 나타나는 높은 위양성률을 anti-CCP 검사의 병용으로 충분히 보완할

수 있다고 생각된다.

Vallbracht 등에 의하면 류마티스 관절염 환자 중에서 anti-CCP 양성률은 낮은 질병 활성도를 갖는 군(58.5%)보다 높은 질병 활성도를 갖는 군(81.4%)에서 통계적으로 유의하게 높다고 보고하였다. 또한 관절 손상 정도에 따라 3등급으로 나누어 anti-CCP 양성률을 비교하였을 때 anti-CCP 양성률은 관절 손상이 적은 군보다 심한 관절 손상을 갖는 군에서 통계적으로 유의하게 높다고 보고하였고[13, 14], Nielen 등은 초기 미분화 관절염에서 anti-CCP가 양성으로 나올 경우 류마티스 관절염으로의 진행을 증상이 나타나기 전에 예측할 수 있다고도 보고하였다[15-18]. 그러나 본 연구에서는 비록 RA 환자군의 수가 18명으로 적다는 문제는 있으나 anti-CCP 및 RF와 류마티스 관절염의 질병활성도 인자로 알려진 CRP 및 ESR간의 상관성을 살펴본 결과 anti-CCP와 RF 둘 다 상관성을 보이지 않았다.

본 연구는 단면조사연구로 환자군이나 대조군에 대한 추적조사가 이루어지지 않았고, 류마티스 관절염 환자수도 18명으로 그 수가 적고 seronegative RA가 한 예도 포함되어 있지 않아 RA 환자군을 잘 대표한다고 보기 어려워 본 연구에서의 민감도 차이나 상관분석 결과가 통계적으로 가치 있는 결과라고 할 수는 없겠지만, 과거 연구 결과를 참조하여 판단하여 볼 때 민감도 면에서 RF가 anti-CCP보다 우수하거나 비슷한 감도를 가진다고 할 수 있으며 두 검사 공히 추적용 검사보다는 진단용 검사로 효용성이 있는 것으로 생각된다. 따라서 향후 anti-CCP 결과와 질병활성도 등의 임상 증상과의 상관성에 대한 연구뿐만 아니라 anti-CCP의 류마티스 관절염에 대한 초기 예측능력 및 예후와의 관련성 등을 연구한다면 흥미로운 것이다.

결론적으로 anti-CCP 검사는 RF검사에 비해 류마티스 관절염에 매우 특이적인 검사법으로 RF 검사의 낮은 특이도를 보완하는 유용한 혈청학적 검사이다. 비교적 높은 민감도를 가진 RF 검사와 더불어 anti-CCP 검사를 병용한다면 초기에 류마티스 관절염을 정확히 진단하는데 도움이 될 것으로 여겨진다.

## 요 약

**배경 :** 최근에는 류마티스 관절염(RA)의 진단에 있어서 anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) 항체가 가진 높은 특이도로 인해 그 진단적 가치가 강조되고 있다. 본 연구는 제2세대 anti-CCP 항체의 진단적 가치를 평가하기 위해 163명에서 RF와 anti-CCP 검사 및 고지혈증 검사와 B형 간염 검사를 실시하였다.

**대상 :** 56명의 건강대조군과 18명의 RA환자군, 44명의 관절계 질환 대조군과 45명의 일반 질환 대조군의 4그룹을 대상으로

하였다. RF는 RF-LATEX X1 (Denka Seiken, Japan)으로 Accute TBA-40FR (Toshiba, Japan)을 이용하여 측정하였다. Anti-CCP는 Immunoscan RA (Euro-Diagnostica, Sweden)로 Coda (Bio Rad, USA)를 사용하여 흡광도를 구하였다.

**결과 :** Anti-CCP와 RF의 민감도는 각각 72.2%와 100%였다. Anti-CCP와 RF의 특이도는 각각 96.6%와 73%였다. ROC curve에서 곡선하 면적은 anti-CCP의 경우 0.867이며 RF의 경우 0.959였다. 3개의 대조군에서 나타난 RF의 위양성률은 관절계 질병대조군에서 34.1%, 일반 질병대조군에서 48.9%, 건강대조군에서 3.6%였다. Anti-CCP의 위양성률은 위의 대조군에서 각각 6.8%, 2.2%, 1.8%였다.

**결론 :** RA를 다른 질환, 특히 고지혈증과 만성 B형 간염 보균자등과 감별하는데 있어서 anti-CCP는 RF보다 높은 특이도를 나타내었다. 그러나 민감도에 있어서는 RF가 더 좋은 결과를 나타내었으므로 RF는 RA를 선별하는데 anti-CCP보다 더 적합하다고 보인다. 또한 anti-CCP의 높은 특이도는 RF가 양성으로 나온 환자들 중에서 RA를 진단하는데 부가적 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Kasper DL, Fauci AS, et al. eds. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2004:1968-76.
2. Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G, Iannuccelli C, Carlucci F, Riccieri V, et al. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R137-41.
3. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000;2:236-43.
4. Choi SW, Lim MK, Shin DH, Lim CH, Shim SC. Diagnostic performance of the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis. *Korean J Lab Med* 2003;23:132-8. (최석우, 임미경, 신동혁, 임춘화, 심승철. 류마티스 관절염 환자에서 anti-cyclic citrullinated peptide antibodies 검사의 진단적 유용성. 대한진단검사의학회지 2003; 23:132-8.)
5. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.
6. Vallbracht I and Helmke K. Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4:389-94.
7. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
8. Rose NR, Hamilton RG, et al. eds. Manual of clinical laboratory immunology. 6th ed. Washington: ASM press, 2002:659-64.
9. Choi SW, Lim MK, Shin DH, Park JJ, Shim SC. Diagnostic performances of anti-cyclic citrullinated peptides antibody and antifilagrin antibody in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2005;20:473-8.
10. Kang HJ, Seo YI, Lee YK, Cho HC. Diagnostic usefulness of the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2003;10:117-25. (강희정, 서영일, 이영경, 조현찬. 류마티스 관절염에서 항 cyclic citrullinated peptide 항체의 진단적 유용성. 대한류마티스학회지 2003;10:117-25.)
11. Kim KH. Diagnostic role of the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis. *Korean J Lab Med* 2003;23:405-10. (김경희. Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody 검사의 진단적 유용성. 대한진단검사의학회지 2003;23:405-10.)
12. Kaplan LA, Pesce A, et al. eds. Clinical chemistry : theory, analysis, correlation. 3rd ed. St.Louis: Mosby, 1996:427-8.
13. Lee DM and Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003;62:870-4.
14. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Forger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1079-84.
15. Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, van de Stadt RJ, Aarden L, et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1199-204.
16. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65:845-51.
17. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage.

Ann Rheum Dis 2003;62:120-6.

18. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrul-

linated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:1831-5.