

류마치스성 관절염 환자의 활액과 혈청내의 Ferritin 농도에 대한 연구

충남대학교 의과대학 정형외과학교실

이광진 · 황득수 · 도상수

=Abstract=

Study of Ferritin Concentration in Synovial Fluid and Serum of Rheumatoid Arthritis

Kwang Jin Rhee, M.D., Deuk Soo Hwang, M.D. and Sang Soo Do, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Chungnam National University

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory systemic disease of young or middle aged adults, characterized by destructive and proliferative changes in synovial membrane, periarticular structure, skeletal muscle and perineural sheaths. Eventually, joints are destroyed, ankylosed and deformed.

Moderate anemia is occurred frequently in rheumatoid arthritis patients, and these patients show abnormalities of iron metabolism such as lower serum iron concentration and occurrence and distribution of iron in the synovial membrane. It has been suggested that the mechanism of iron deposits in rheumatoid arthritis is continuous oozing of blood from vascular granulation tissue into the synovial cavity and this lead the patient to anemia.

We collected samples from serum and knee joint fluid in 21 cases of rheumatoid arthritis for chemical estimation of the ferritin concentration by radioimmunoassay, and compared with that of osteoarthritis.

The following results were obtained :

1. The mean hemoglobin concentration(11.4gm%) in rheumatoid arthritis was lower than osteoarthritis(13.4gm%).
2. The mean serum ferritin concentration(118.4ng/ml) in rheumatoid arthritis was lower than osteoarthritis(135.6ng/ml), on the contrary in synovial fluid rheumatoid arthritis(279.8ng/ml) showed higher than osteoarthritis(190.4ng/ml).
3. The mean ratio of synovial fluid ferritin on serum ferritin was 2.36 in rheumatoid arthritis, in contrast with 1.4 in osteoarthritis. There was significant correlation between the ferritin concentration in synovial fluid and serum.
4. Serial check of ferritin concentration in synovial fluid during treatment would be thought meaningful criteria for determination of progress and effectiveness of treatment.

Key Words : Ferritin concentration, Synovial fluid and serum, Rheumatoid arthritis.

1. 서 론

류마치스성 관절염은 장년이나 중년기에 호발하는 만성 염증성 전신 질환으로 활액막, 관절외조직, 골근육과 신경의 섬유조직에 파괴 및 변식을 일으

키며, 마침내는 관절의 파괴와 강직 및 변형을 초래하는 병으로 알려져 있다^{2,3)}.

류마치스성 관절염 환자에서 상당한 빈혈이 존재하는데 그 원인으로는 철 대사의 장애⁵⁾로 혈청내 철 농도의 감소^{3,17)}와 활액막 내에 철이 존재하거나

비 균등한 분포¹⁰⁾ 등에 기인된다고 보고되고 있다.

저자는 류마치스성 관절염 환자에서 혈청내 ferritin치와 활액의 ferritin치를 비교 관찰하여 이의 상관관계 및 진단학적 가치가 있는지를 보기 위하여 본 정형외과 외래에 통원 치료중인 류마치스성 관절염 환자 21례와 대조군으로 골 관절염 환자 14례를 대상으로 혈청 및 슬관절 활액을 채취하여 방사선 면역 측정법에 의해 ferritin을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었기에, 이에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 연구 대상

1982년 10월부터 1983년 10월까지 만 1년 동안 충남대학교 부속병원 정형외과에서 진료중인 류마치스성 관절염 환자중 American Rheumatism Association의 류마치스성 관절염 진단기준에 입각하여 임상적으로 보아 Probable이상의 환자 21례와 대조군으로 X선상이나 임상 증세가 비슷한 골 관절염 환자 14례를 선택하였고, traumatic tapping이나 진단상 의문점이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

III. 연구 방법

혈청 및 슬관절 활액을 추출하여 GammaDab®의 Ferritin Radioimmunoassay Kit를 사용하여 ferritin치를 측정하였으며 각 환자군의 혈청 및 활액의 ferritin치와 혈색소 및 적혈구 침윤속도 등을 비교 검토하였다(Table 1, 2).

IV. 연구 성적

1. 연령 및 성별 분포

류마치스성 관절염 환자 총 21례중, 연령은 23세에서 71세까지로 평균 연령은 51.2세이었고 성별은 여자가 17례(80.9%), 남자가 4례(19.1%)로 여자가 대부분이었으며, 대조군으로 퇴행성 골 관절염 환자의 연령은 40세에서 68세까지로 평균 연령은 53세이었고 성별은 여자가 10례(71.4%), 남자가 4례(28.9%)이었다(Table 3).

2. 혈청학적 검사

류마치스성 관절염 환자에서 혈색소의 평균 농도는 11.4gm%로 퇴행성 골 관절염 환자에서 13.4

Table 1. Characteristics of 21 patients with rheumatoid arthritis

Case No.	Age(yrs)	Sex	Hemoglobin (Gm%)	ESR (mm/hr)	Serum ferritin (ng/ml)	Synovial fluid ferritin (ng/ml)
1.	23	M	12.3	20	75	362
2.	65	F	11.3	31	500 ↑	500 ↑
3.	65	F	12.2	23	248	405
4.	71	F	—	—	58	300
5.	53	F	14.0	19	56	96
6.	53	M	10.4	38	500 ↑	500 ↑
7.	54	M	—	—	60	150
8.	45	F	14.1	30	33	36
9.	22	F	14.2	18	9.9	375
10.	51	F	12.7	20	35	138
11.	58	F	11.0	10	88	206
12.	54	F	13.1	19	300	500 ↑
13.	40	M	10.8	21	21	500 ↑
14.	50	F	10.0	13	78	200
15.	55	F	11.3	10	71	332
16.	58	F	10.5	20	36	398
17.	59	F	11.5	39	58	100
18.	46	F	13.8	17	70	100
19.	27	F	12.5	10	85	352
20.	57	F	—	—	60	110
21.	70	F	—	—	45	140

Table 2. Characteristics of 14 patients with osteoarthritis

Case No.	Age(yrs)	Sex	Hemoglobin (Gm %)	ESR (mm/hr)	Serum ferritin (ng/ml)	Serum fluid ferritin (ng/ml)
1.	64	F	11.6	30	192	330
2.	55	F	14	15	73	198
3.	51	F	—	—	250	270
4.	49	F	—	—	272	300
5.	53	F	14.1	33	39	79
6.	68	F	13.0	16	99	13
7.	65	F	13.4	16	158	56
8.	42	M	14.1	15	30	19
9.	56	F	12	12	29	75
10.	54	F	14.3	10	33	89
11.	53	M	—	—	315	150
12.	40	M	13.1	9	214	365
13.	50	M	13.9	17	107	221
14.	43	F	12	10	88	500 ↑

Table 3. Age and Sex distribution

Sex Age(yrs.)	male		female		total	
	RA	OA	RA	OA	RA	OA
21~30	1		2		3	
31~40	1	1	1		2	1
41~50		2	2	2	2	4
51~60	2	1	8	5	10	6
61~70			3	3	3	3
71~			1		1	
total	4	4	17	10	21	14

Table 4. Hematology

Hematology Disease	Mean Hb (gm %)	Mean ESR (mm/hr)
RA	11.4	20.9
OA	13.4	16.7

gm%에 비해서 낮은 것을 보여 주었다. 적혈구 침윤속도는 류마치스성 관절염 환자에서 20.9mm/hr, 퇴행성 골 관절염 환자에서 16.7mm/hr를 나타내었다(Table 4).

3. 혈청 Ferritin 농도

평균 혈청내 ferritin 농도는 류마치스성 관절염 환자에서 118.4(9.9~500 ↑)ng/ml로써 대조군의 135.6(29~315)ng/ml보다 낮은치를 보였으며, 대조군의 ferritin치가 다양한 분포를 보여준 반면에 류마치스성 관절염 환자에서 ferritin치는 주로 100 ng/ml 이하에 치중해 있는 것을 보여 주었다(Table

5), (Fig. 1).

4. 활액 ferritin 농도

활액 ferritin 농도는 류마치스성 관절염 환자에서 279.8ng/ml인데 비하여 퇴행성 골 관절염 환자에서는 190.4ng/ml로 현저히 증가됨을 나타내었다 (Table 5).

5. 혈청과 활액내 ferritin의 비교

혈청내 ferritin에 대한 활액내 Ferritin의 비는 류마치스성 관절염 환자에서 2.36인데 비하여 퇴행성 골 관절염 환자에서 혈청과 활액내 ferritin 농도는 유의있는 상관관계가 있는 것으로 보여준 반면 ($r=0.58$, $P<0.05$), 퇴행성 관절염 환자에서는 유의한 상관관계를 볼 수 없었다($r=0.42$, $P<0.4$) (Table 5), (Fig. 2).

6. 혈청 혈색소와 Ferritin과의 관계

Table 5. Ferritin in RA and OA

Ferritin Disease	Mean serum ferritin conc. (ng/ml)	Mean synovial fluid ferritin conc. (ng/ml)	Synovial fluid ferritin/serum ferritin	r	p
RA	118.4(9.9—500 ↑)	279.8(36—500 ↑)	2.36	2.36	0.05
OA	135.6(29—315)	190.4(13—500 ↑)	14.1	14.1	0.4

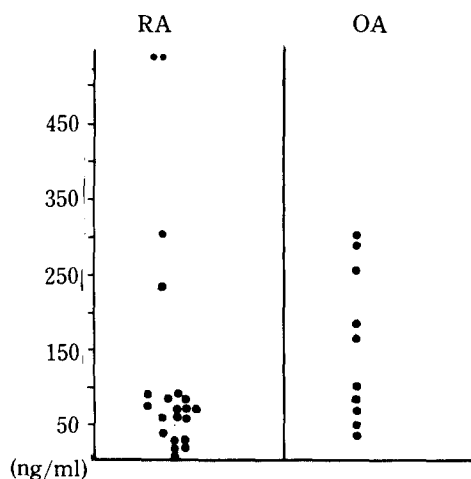


Fig. 1. Serum ferritin concentration.

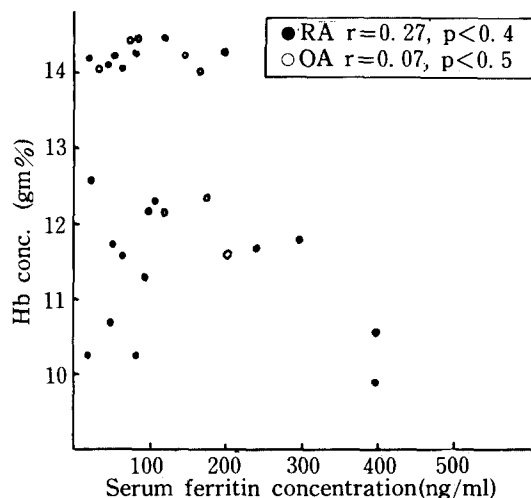


Fig. 3. Relationship between serum ferritin concentration and Hb. level.

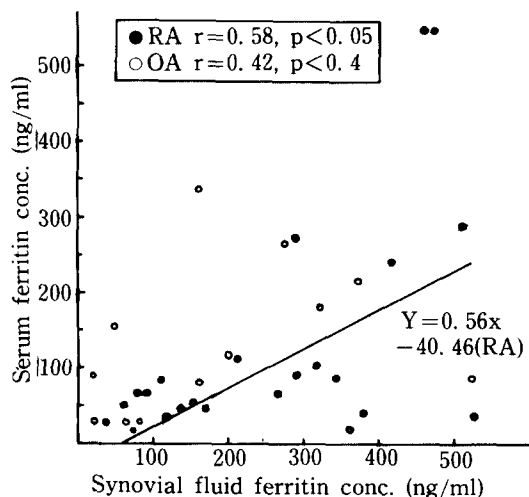


Fig. 2. Relationship between serum and synovial fluid ferritin concentration in RA & OA.

류마치스성 관절염과 대조군 모두 혈청 혈색소와 ferritin 사이에 유의한 상관관계를 볼 수 없었다 (RA: $r=0.27$, $p<0.4$, OA: $r=0.07$, $p<0.5$), (Fig. 3).

7. 혈청과 활액 ferritin과 혈청내 적혈구 침윤 속도와 의 관계

적혈구 침윤속도와 혈청과 활액내 ferritin 사이에

유의한 상관관계를 볼 수 없었다(RA: serum ferritin과 ESR→ $r=0.09$, $p<0.5$, OA: serum ferritin과 ESR→ $r=0.42$, $p<0.2$, RA: synovial fluid ferritin과 ESR→ $r=0.01$, $p<0.5$, OA: synovial fluid ferritin과 ESR→ $r=0.13$, $p<0.5$), (Fig. 4).

V. 총괄 및 고찰

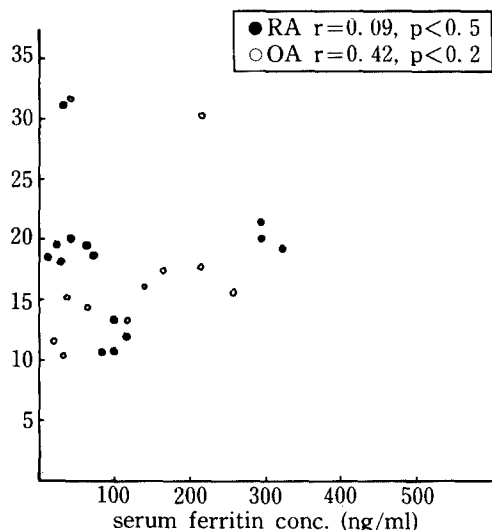
류마치스성 관절염은 일반적으로 40세 이전에 서서히 발생하며 여자에 주로 호발하는 병²²⁾으로 빈혈도 여자에 많이 생기는 경향이 있으며 더욱이 젊은 여자에서는 그들의 철 저장 능력의 한계 때문에 빈혈이 더 잘 생긴다고 하였다²³⁾.

ferritin은 단일 종류의 단백질이 아니고 여러 개의 isoform으로 이루어져 있으며 isoform의 구성은 조직에 따라 다르다⁴⁾.

체내에 주입된 철은 apoferritin의 합성을 자극하여^{6,8)} 이는 transferritin에 운반되어 iron micelle 즉 ferric oxide phosphate crystal 핵 형성에 Fe^{+++} 형태로 참여하게 되고¹⁰⁾ 이 핵에 24개의 apoferritin의 소단위 물질이 결합하여 구형 단백질모양의 ferritin을 형성하는데 ferritin에 함유된 철은 체내 전철량의 15~20%를 차지한다²⁾.

정상 혈청 ferritin치는 Boere⁴⁾ 등은 30~300ng/

1. Serum ferritin concentration & ESR



2. Synovial fluid ferritin conc. & ESR

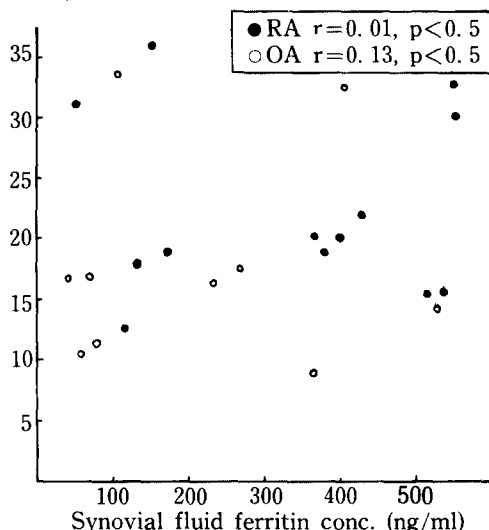


Fig. 4. Relationship between serum and synovial fluid ferritin concentration with ESR.

ml, Jacobs⁹⁾는 12~250ng/ml이고 New England area에서 GammaDab® Ferritin RIA Kit를 사용하여 정상인에서 평균 범위는 나이가 45세 이하에서 남자가 36~255ng/ml, 여자가 10~64ng/ml이고, 45세 이상에서는 남자가 42~262ng/ml이고, 여자가 24~155ng/ml라고 하였다.

저자의 연구에서는 류마치스성 관절염 환자에서 혈청 ferritin이 118.4ng/ml(9.9~500↑)으로 대조군(퇴행성 골 관절염)의 135.6ng/ml에 비해 낮은치를 보여 주었다. 류마치스성 관절염 환자에서 빈혈이 동반되는 기전에 대해서는 여러 가지 연구가 발표되었다. 초기에 적혈구 기능의 저하가 주요 원인으로 알려져 있었으며^{7,12,17,20)}, 최근 연구에는 Freireich 등⁵⁾과 Winstein²³⁾은 철 대사의 장애는 망상 내피세포로부터 철의 이동의 실패로 나타나며 이에 의해 빈혈이 동반된다고 하였다. 본 연구에서는 혈색소가 11.4gm%로 퇴행성 골 관절염 환자의 13.4gm%에 비해 낮은치를 보여 주었다.

Brendstrup¹⁾와 Baymond 등¹⁸⁾은 류마치스성 관절염 환자에서 혈청내 철이 항상 낮다고 하였으며, 철이 정상 속도로 망상 내피세포로부터 혈청내 이동의 실패는 hypo-ferremia를 초래하며, 적혈구 형성에 필요한 철의 양의 감소를 나타내는데, 이러한 철 대사의 장애가 빈혈을 초래하게 되며 Freireich 등⁵⁾은 혈청내 ferritin과 빈혈의 정도 사이에 상당한 상관관계가 있다고 하였으며 Nilson¹⁷⁾, Cartwright와 Wintrobe³⁾도 마찬가지로 의견을 발표하였다. 본 연구에서도 혈청 ferritin과 혈색소치 모두 감소하였으나, 통계적으로 이 사이에 유의한 상관

관계를 찾을 수는 없었다($r=0.27$, $p<0.4$).

혈액내 ferritin이 류마치스성 관절염에서 증가하는 원인으로 Muirden과 other^{14,15)}는 류마치스성 관절염에서 계속적으로 소량의 출혈이 관절내로 일어나기 때문이라고 하였고, 활액세포내의 철의 존재는 해로운 효과를 나타내어 이에 의해 lysosomal enzyme의 분비를 야기시켜서 그 결과 관절내 조직의 손상을 준다고 하였다.

그러나 Roy와 Ghadially²⁰⁾는 철의 saccharated oxide를 주사후 혈색소치가 증가하고, 혈침속도의 감소로 질병의 호전 등이 나타나는 것을 보고하고, 활액막의 철의 침착은 혈장으로부터 유래되며 유해한 것이라기보다는 호전되는 기전이라고 보았다. 그러므로 류마치스성 관절염 환자에서 치료중 관절 활액의 ferritin 농도를 연속적으로 검사 비교하면 치료의 타당성 및 예후 판정에 지표로 사용할 수 있다.

본 연구에서 류마치스성 관절염 환자에서 활액내 ferritin이 279.8ng/ml로 대조군의 190.4ng/ml보다 상당히 증가된 것을 보여 주었으며 이는 류마치스성 관절염 환자에서 혈청 ferritin의 감소와 비교 생각하여 볼 때 활액내 ferritin의 증가는 유해한 결과라고 생각된다. 혈청내 적혈구 침윤 속도의 증가는 염증과 조직 파괴가 있음을 나타내는 것으로 적혈구 침윤 속도의 증가 정도가 조직 파괴의 정도를 나타내며, 병의 진행이 적혈구 침윤 속도의 증가와 감소에 의해 반영될 수 있다. 류마치스성 관절염 환자에서 적혈구 침윤 속도의 증가는 병의 활동성과 관계되나, Mowat와 Hothersall¹³⁾은 류마치스성 관절염 환자의 활액막 조직내의 철 농도와 적혈구 침

운 속도 혹은 병의 활동성과는 상관관계가 없다고 보고하였다. 본 연구에서는 적혈구 침윤 속도와 혈청 및 활액 내 ferritin과의 상관관계를 비교하였는데 유의한 상관관계는 발견할 수 없었다.

관절의 활액과 혈청내의 ferritin의 상호 관계를 보면, Senator와 Muirden²¹⁾은 혈액내 ferritin과 혈청 ferritin의 비가 2.09로써 상당한 상관관계가 있다는 것을 보여 주었으나 혈청 및 활액 ferritin과 활액내 조직의 ferritin 사이에는 유의한 상관관계를 발견할 수 없다고 하였다. 본 연구에서는 혈청과 활액내 ferritin이 서로 유의한 상관관계가 있는 것을 알 수 있었다($r=0.58$, $p<0.05$).

VI. 결 론

1982년 10월부터 1983년 10월까지 본 충남대학병원 정형외과에 진료 받은 류마치스성 관절염 환자와 퇴행성 골 관절염 환자에서 방사면역 측정법에 의해 혈청 및 활액내 ferritin을 측정하여 혈액학적 검사치와 비교 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 류마치스성 관절염 환자에서 혈색소의 평균 농도는 11.4gm%로 퇴행성 골 관절염 환자의 13.4gm%에 비해 낮은치를 보여주었다.

2. 혈청 ferritin의 농도는 류마치스성 관절염 환자에서 118.4ng/ml(평균)로 퇴행성 골 관절염 환자의 135.6ng/ml(평균)에 비해 낮은치를 보여 주었고, 반대로 활액 ferritin의 농도는 류마치스성 관절염 환자에서 279.8ng/ml로 퇴행성 골 관절염 환자에서 190.4ng/ml에 비해 높은 치를 보여 주었다.

3. 혈청에 대한 활액의 ferritin의 비는 류마치스성 관절염 환자에서 2.36인데 비하여, 퇴행성 관절염 환자에서는 1.4로 나타났으며, 류마치스성 관절염 환자에서 활액과 혈청내 ferritin 농도는 유의한 상관 관계가 있는 것을 보여 주었다.

4. 류마치스성 관절염 환자에서 치료중 관절 활액의 ferritin 농도를 연속적으로 검사 비교하여 치료의 타당성 및 예후판정에 지표로 사용하는데 이용될 수도 있다.

REFERENCES

- 1) Brendstrup, p. : *Serum copper, serum iron and total iron-binding capacity of serum in patients with chronic rheumatoid arthritis*. Acta med. scand., 146:348, 1953.
- 2) Brown, E. B. : *Hypochromic anemia in textbook of medicine*, 15th ed. Saunder Co. phil., p. 310, 1979.
- 3) Cartwright, G. E., and Wintrobe, M. M. : *The anemia of infection*. XVII. A review in *Advances in Internal Medicine*. W. Dock & I. Snapper, Ed., Chicago, Year Book Publishers, Vol. 5, p. 165, 1952.
- 4) Euydehhoult, F. M. J., Bores, W. : *An enzyme-linked immunassay for ferritin in human serum and rat plasma and the influence of the iron in serum ferritin*. Clinical Chimica., 88:37, 1978.
- 5) Freireich, E. J., Ross, J. F., Bayles, T. B., Emerson, C. P. and Finch, S. C. : *Radioactive iron metabolism and erythrocyte survival studies of the mechanism of the anemia associated with rheumatoid arthritis*. J. Clin. Invest., 36:1043, 1957.
- 6) Harison, P. M., Hoare, R. J. and Hoy, J. G. : *Ferritin and hemosiderin structure and function, Iron in biochemistry and medicine*. London academic press p. 73, 1974.
- 7) Hemmeler, G. : *L-Anemic Infecieuse*, Basel, Schwabe and Co., p. 180, 1946.
- 8) Huberaman, A. and Barahona, E. : *Primary structure of rat liver apoferritin*. The amino end. Biochemica et Biophysica Acta, 533:51, 1978.
- 9) Jacobs, A. and Worwood, M. : *Ferritin in serum*. Clinical and biochemical implication. N. Eng. J. Med., 292:951, 1975.
- 10) Jones, T., Spencer, R. and Walsh, C. : *Mechanism and Kinetics of iron release from ferritin by dihydroflavins*. Amer. chem., 17:4011, 1978.
- 11) Kelley, W. N., Harris, E. D., Ruddy, S., Sledge, C. B. : *Textbook of Rheumatology*, W. B. Saunders Co. Phil. London. Toronto, p. 671-672, 1981.
- 12) Leitner, S. J. : *Hematology in the Light of Stereal Puncture*. New York, Grune & Srtatton, p. 251, 1949.
- 13) Mowat, A. G. and Hothersall, T. E. : *Nature of Anemia in rheumatoid arthritis*. VIII. Iron content of synovial tissue in patient with rheumatoid arthritis and in normal individuals. Ann. Rheum. dis., 27:345, 1968.
- 14) Muirden, K. D. : *Ferritin in synovial cells in*

- patients with rheumatoid arthritis. *Ibid.*, 25: 387, 1966.
- 15) Muirden, K.D. and Clarris, B. : Ferritin formation by synovial cells exposed to hemoglobin *in vitro*. *Ibid.*, 26:251, 1967.
 - 16) Muirden, K.D. and Senator, G.B. : Iron in the synovial membrane in rheumatoid arthritis and other joint diseases. *Ibid.*, 27:38, 1968.
 - 17) Nilsson, G. : Anemia problems in rheumatoid arthritis. *Acta med. Scand., Supp.*, 210:130, 1948.
 - 18) Ravmond, F. D., Bowie, M. A. and Dugan, A. : Iron metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthr and Rheum.*, 8:223, 1965.
 - 19) Roy, s. and Ghadially, F.N. : Pathology of experimental hemarthrosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 26:402, 1966.
 - 20) Saifi, M.F. and Vaughan, J.M. : Anemia associated with infection. *J. Path. & Bact.*, 56: 189, 1944.
 - 21) Senator, G.B., Muirden, K.D. and Balazs, N. : Concentration of iron in synovial membrane, synovial fluid and serum in rheumatoid arthritis and other joint diseases. *Ann. Rheum.*, 16:298, 1973.
 - 22) Turek, S.L. : Orthopedic principle and application. 3rd ed. J. B. Lippincott Co. Phil. Toronto., p. 349, 1967.
 - 23) Weinstein, I.M. : A correlative study of the erythrokinetics and disturbances in iron metabolism associated with the anemia of rheumatoid arthritis. *Blood*, 14:950, 1959.