

류마티스관절염 환자에서 항-mutated Citrullinated Vimentin (MCV) 항체, 항-cyclic Citrullinated Peptide (CCP) 항체, 류마티스인자들의 진단적 유용성 비교

중앙대학교 의과대학 내과학교실, 진단검사의학교실*

송정수 · 박금보래* · 박애자*

= Abstract =

Comparison of Anti-mutated Citrullinated Vimentin with Anti-cyclic Citrullinated Peptide and Rheumatoid Factors for the Diagnostic Value of Rheumatoid Arthritis

Jung Soo Song, M.D., Geum Bora Park, M.D.*, Ae Ja Park, M.D.*

Departments of Rheumatology, and Laboratory Medicine, Chung-Ang University
College of Medicine, Seoul, Korea*

Objective: Serologic support is important for the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) has relatively low sensitivity despite of high specificity for the diagnosis of RA. Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) is an indirect solid phase enzyme immunoassay for the quantitative measurement of IgG class autoantibodies against MCV, a novel serologic marker for an aid in the diagnosis of RA. We investigated a diagnostic value of anti-MCV in comparison with those of anti-CCP, and rheumatoid factors (IgM, IgG, and IgA RFs) in RA patients.

Methods: Cohorts of 48 patients with RA and 50 patients with osteoarthritis (OA) were enrolled. All patients underwent standard examinations, including anti-MCV, anti-CCP, IgM RF, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP). We measured IgG RF and IgA RF titers in 21 RA and 50 OA patients. The sensitivities and specificities of anti-MCV, anti-CCP, RFs were determined. Correlations with these markers, ESR and CRP were analyzed.

<접수일 : 2007년 8월 2일, 심사통과일 : 2007년 8월 8일 >

※통신저자 : 박 애 자

서울시 동작구 흑석동 224-1

중앙대학교병원 진단검사의학과

Tel : 02) 6299-2718, Fax : 02) 6263-6410, E-mail : ajcp@unitel.co.kr

이 논문은 2005년도 중앙대학교 학술연구비 지원에 의한 것임.

Results: The sensitivity of anti-MCV, anti-CCP, and IgM RF were 89.6%, 89.6%, and 77.1%, respectively. The specificities of them were 96.0%, 96.0%, and 88%, respectively. Combination of two tests such as anti-MCV or anti-CCP positivity increased the sensitivity up to 93.8%. None of these markers showed significant correlation with ESR and CRP. Anti-MCV correlated with anti-CCP ($r=0.596$, $p<0.01$) and IgM RF ($r=0.301$, $p=0.038$).

Conclusion: Anti-MCV and anti-CCP showed high sensitivity and specificity for the diagnosis of RA. Combination of these markers increased the sensitivity without significant decrease in the specificity, suggesting they may be promising serologic markers for RA.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Anti-MCV, Anti-CCP, Rheumatoid factors

서 론

류마티스관절염은 발병 후 2년 내에 환자의 약 70%에서 골미란이 발생하고, 일단 관절의 파괴가 진행하기 시작되면 병의 진행을 막기가 쉽지 않으므로 관절의 파괴가 시작되기 전에 조기 진단과 강력한 조기 치료가 필요하다. 또한 초기에 치료를 시작한 환자의 예후가 질병이 진행된 이후에 치료한 환자들에 비해 월등히 좋은 사실은 이미 잘 알려져 있다. 치료 시작이 1년만 늦어도 심각한 신체장애와 수명의 단축을 초래할 수 있다 (1). 따라서 최근의 진보된 치료 방침의 가장 중요한 변화는 조기 진단에 따른 조기 치료이다 (2).

미국류마티스학회(ACR)에서 1987년도에 개정된 류마티스관절염의 진단 범주를 적용하면 6주 이상 지속되는 양측성, 다발성 관절염, 손의 관절염, 1시간 이상 지속되는 손의 아침강직 그리고 류마티스인자 양성, 류마티스결절의 존재, 그리고 손의 X선 검사에서 나타나는 골 미란 등 7가지 범주 중에 4가지 이상을 만족하여야 류마티스관절염으로 진단할 수 있다 (3). 여기에 포함되는 혈청학적 범주는 류마티스인자뿐이다. 그러나 류마티스인자 검사는 진단에 특이도(specificity)가 낮아 도움을 주기는커녕 진단을 모호하게 만드는 경우도 종종 있어 임상적으로 확진에 많은 한계를 보이고 있다. 류마티스인자 검사의 낮은 민감도(sensitivity)와 특이도를 극복하기 위해 최근에 좀 더 진보된 다양한 진단방법이 개발되었는데 그 중 가장 대표적인 것이 항CCP (anti-cyclic citrullinated peptide)항체이다 (4,5). 항CCP항체는 류마티스관절염의 진단에 류마티스인자에 비해 높은 특

이도를 보여 류마티스인자를 대체할 수 있는 혈청학적 지표로 인정받게 되었으나 민감도가 아직도 낮아서 더 민감도가 높은 혈청학적 지표를 찾게 되었다.

류마티스관절염 환자들의 윤활막에 존재하는 대식세포에서 분비되는 citrullinated vimentin은 인체의 면역계에서 비자아(non-self)로 인식되어 항원-항체반응을 유발한다고 알려져 있다. 이 항체를 효소면역측정법(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)으로 발견하는 방법인 항MCV (anti-mutated citrullinated vimentin)항체 검사가 최근에 개발되어 항CCP항체와 비교하여 그 임상적 가치에 대한 연구가 진행 중에 있다 (6-8).

이에 저자들은 최근 개발되어 사용 가능한 kit를 이용하여 류마티스관절염 환자들과 골관절염 환자들의 검체에서 항MCV항체, 항CCP항체, 류마티스인자(IgM, IgA, IgG)를 측정하고, 이들 환자에서 적혈구 침강속도와 C반응단백을 동시에 측정하여 각 지표들의 류마티스관절염의 진단에 대한 민감도와 특이도, 그리고 질병의 활성도와와의 상관관계 등을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2006년 5월부터 2006년 12월까지 본원 류마티스내과를 방문한 환자 가운데 1987년에 개정된 미국류마티스학회의 류마티스관절염 분류 범주 (9)에 포함되는 환자 48명과 대조군으로 류마티스관절염 환자군의 성비와 연령이 비슷한 골관절염 환자 50명을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

연구대상 환자들의 일반적 특성과 유병기간 등에 관한 정보는 의무기록을 검토하여 확인하였다. 혈액 검사를 하기 위해 방문한 날 채혈한 혈액을 이용하여 항MCV항체, 항CCP항체, IgM 류마티스인자뿐 아니라 질병의 활성도를 측정하기 위해 적혈구침강속도, C반응단백 등도 동시에 실시하였다. IgA 류마티스인자와 IgG 류마티스인자는 류마티스관절염 환자 48명 중 21명에서만 측정하였고 골관절염 환자에서는 50명 모두에서 측정하였다.

항MCV항체는 ELISA kit (ORGENTEC Diagnostica GmbH, Mainz, Germany)로 측정하였고 20 U/mL 이상을 양성으로 판정하였다. 항CCP항체는 제2세대 ELISA kit (Immunoscan RA CCP, EuroDiagnostica, Malmö, Sweden)를 사용하여 측정하였고 25 U/mL 이상을 양성으로 판정하였다. IgG 류마티스인자와 IgA 류마티스인자도 ELISA kit (ORGENTEC Diagnostica GmbH, Mainz, Germany)를 사용하여 측정하였고 각각 20 IU/mL 이상을 양성으로 판정하였다.

3. 통계

통계분석은 윈도우용 SAS (release 8.02, SAS Inc, Cary, NC, USA)를 이용하여 시행하였다. 연속변수는 평균±표준편차(또는 범위), 범주형변수는 빈도와 백분율로 요약하였다. 각 군간의 임상적 특성 및 검사 수치는 Student t test 또는 chi-squared test로 차이의 유의성을 검정하였다. 항MCV항체, 항CCP항체, 류마티스인자들, 적혈구 침강속도, C반응단백 사이의 상관관계는 피어슨 상관계수를 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

류마티스관절염 환자 48명 중 남자는 5명, 여자는 43명이었다. 나이는 평균 52.2 ± 13.4 세였고 유병기간은 평균 64.7 ± 51.6 개월이었다. 적혈구 침강속도는 평균 시간당 23.9 ± 27.4 mm, C반응단백은 평균 7.2 ± 11.0 mg/dL이었다.

대조군으로 사용된 골관절염 환자 50명 중 남자는

Table 1. General characteristics of the cohorts

	RA	OA
Patients number	48	50
Age (years)	52.2 ± 13.4	51.0 ± 11.1
Sex (male : female)	5 : 43	7 : 43
Disease duration (months)	64.7 ± 51.6	NA
ESR (mm/hour)	23.9 ± 27.4	14.9 ± 12.3
CRP (mg/dL)	7.2 ± 11.0	3.0 ± 7.1

RA: rheumatoid arthritis, OA: osteoarthritis, NA: not available, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein

7명, 여자는 43명이었다. 나이는 평균 51.0 ± 11.1 세였다. 적혈구 침강속도는 평균 시간당 14.9 ± 12.3 mm, C반응단백은 평균 3.0 ± 7.1 mg/dL이었다(표 1).

2. 항MCV항체의 양성율

류마티스관절염 환자 48명 중에서 항MCV항체가 양성인 환자는 모두 43명으로 양성율은 89.6%이고 역가는 평균 338.5 ± 412.1 U/mL였다. 음성인 환자는 5명이며 역가는 평균 10.8 ± 2.6 U/mL이었다. 대조군으로 사용된 골관절염 환자 50명 중에서 항MCV항체가 양성인 환자는 모두 2명으로 양성율은 4%이고 역가는 평균 26.0 ± 5.2 U/mL였다(표 2).

3. 항CCP항체의 양성율

류마티스관절염 환자 48명 중에서 항CCP항체가 양성인 환자는 모두 43명으로 양성율은 89.6%이고 역가는 평균 659.3 ± 695.8 IU/mL였다. 음성인 환자는 5명이며 역가는 평균 4.9 ± 7.6 이었다. 대조군으로 사용된 골관절염 환자 50명 중에서 항CCP항체가 양성인 환자는 모두 2명으로 양성율은 4%이고 역가는 평균 103.1 ± 95.6 IU/mL였다(표 2).

류마티스관절염 환자 중에 항MCV항체와 항CCP항체가 모두 음성인 환자는 3명이고 항CCP항체는 양성이고 항MCV만 음성인 환자와 항MCV항체는 양성이고 항CCP항체만 음성인 환자가 각각 2명씩이었다.

4. 류마티스인자들의 양성율

대상 류마티스관절염 환자 48명 중에서 IgM 류마

Table 2. Clinical sensitivity and specificity of anti-MCV and anti-CCP

Cohort		Anti-MCV positive	Anti-MCV negative	
RA (n=48)	Anti-CCP positive	41	2	43 (89.6%)
	Anti-CCP negative	2	3	5 (10.4%)
		43 (89.6%)	5 (10.4%)	48 (100%)
OA (n=50)	Anti-MCV positive	1	1	2 (4%)
	Anti-MCV negative	1	47	48 (96%)
		2 (4%)	48 (96%)	50 (100%)

Anti-MCV: anti-mutated citrullinated vimentin, Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide, RA: rheumatoid arthritis, OA: osteoarthritis

Table 3. Characteristics of serologic markers for the diagnosis of rheumatoid arthritis

Serologic marker	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Anti-MCV	89.6	96.0
Anti-CCP	89.6	96.0
Anti-MCV or anti-CCP	93.8	94.0
Anti-MCV and anti-CCP	85.4	98.0
IgM RF	77.1	88.0
IgG RF	43.0	98.0
IgA RF	29.0	100

Anti-MCV: anti-mutated citrullinated vimentin, Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide, RF: rheumatoid factor

티스인자가 양성인 환자는 모두 37명으로 양성율은 77.1%이고 역가는 평균 223.5 ± 471.2 IU/mL였다. IgM 류마티스인자가 음성인 환자는 11명이었다. 대조군으로 사용된 골관절염 환자 50명 중에서 IgM 류마티스인자가 양성인 환자는 모두 6명으로 양성율은 12%이고 역가는 평균 41.2 ± 28.1 IU/mL였다(표 3). IgG 류마티스인자와 IgA 류마티스인자는 류마티스관절염 환자 중 21명에서 측정하였는데 IgG 류마티스인자가 양성인 환자는 9명으로 양성율은 43%이며 역가는 평균 83.3 ± 118.2 IU/mL이었다. IgA 류마티스인자가 양성인 환자는 6명으로 양성율은 29%이며 역가는 평균 120.4 ± 88.7 IU/mL이었다. 대조군으로 사용된 골관절염 환자 50명 중에서 IgG 류마티스인자가 양성인 환자가 1명이었고 IgA 류마티스인자가 양성인 환자는 없었다.

이상의 결과들을 종합하여 류마티스관절염의 진단을 위한 각 검사들의 민감도와 특이도를 보면 항

MCV항체는 89.6%와 96%, 항CCP항체도 89.6%와 96%, IgM 류마티스인자는 77.1%와 88%, IgG 류마티스인자는 43%와 98%, IgA 류마티스인자는 29%와 100%로 나타났다. 항MCV항체 또는 항CCP항체 양성으로 민감도를 측정하면 93.8%로 증가하고 특이도는 94%를 유지하였다. 또한 항MCV항체와 항CCP항체가 모두 양성으로 민감도를 측정하면 85.4%로 낮아지지만 특이도는 98%로 증가하였다(표 3).

5. 류마티스관절염 환자군에서의 항MCV항체, 항CCP항체, 류마티스인자들의 역가와 임상 지표와의 상관관계

항MCV항체의 역가와 적혈구 침강속도와 C반응단백과의 상관관계를 분석한 결과 두 변수 간에는 유의한 상관관계를 볼 수 없었다(항MCV항체/적혈구 침강속도: $r=0.135$, $p=0.359$, 항MCV항체/C반응단백: $r=-0.033$, $p=0.824$). 항CCP항체의 역가도 적혈구 침강속도와 C반응단백과의 상관관계를 분석한 결과 두 변수 간에도 유의한 상관관계를 볼 수 없었다(항CCP항체/적혈구 침강속도: $r=0.085$, $p=0.567$, 항CCP항체/C반응단백: $r=0.060$, $p=0.683$).

그러나 항MCV항체의 역가와 항CCP항체의 역가, IgM 류마티스인자의 역가 사이에는 유의한 상관관계를 보였다(항MCV항체/항CCP항체: $r=0.596$, $p<0.01$, 항MCV항체/IgM 류마티스인자의 역가: $r=0.301$, $p=0.038$). 항CCP항체의 역가와 IgM 류마티스인자의 역가 사이에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(항CCP항체/IgM 류마티스인자의 역가: $r=0.122$, $p=0.416$) (표 4).

Table 4. Correlations between anti-MCV, anti-CCP, RFs, ESR, and CRP

Variables	Pearson correlation coefficient (r)	p-value
Anti-MCV/Anti-CCP	0.596	<0.001*
Anti-MCV/IgM RF	0.301	0.038*
Anti-CCP/IgM RF	0.122	0.416
Anti-MCV/ESR	0.135	0.359
Anti-MCV/CRP	-0.224	0.824
Anti-CCP/ESR	0.085	0.567
Anti-CCP/CRP	0.060	0.683

*statistically significant, Anti-MCV: anti-mutated citrullinated vimentin, Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide, RF: rheumatoid factor, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein

고 찰

류마티스관절염의 혈청학적 진단을 위해 류마티스 인자를 비롯하여 항핵주위인자 (9), 항케라틴항체 (10), 항RA33 (11,12), 항Sa항체 (13) 등 많은 검사들이 과거에서부터 개발되어 왔다. 그러나 이들 검사는 민감도 또는 특이도가 떨어지고 검사과정의 복잡함 등 여러 단점이 있어 임상에서 널리 사용되지 않고 있다.

항CCP항체는 류마티스관절염의 조기 진단과 질병의 활성도 및 예후를 측정하기 위해 개발된 혈청학적 검사 방법으로 류마티스관절염의 진단적 특이도가 류마티스인자나 이전의 다른 혈청학적 검사에 비해 현저히 높아 많은 도움을 주고 있으며 임상적 활용의 유용성에 대하여서는 이미 많은 연구가 진행되었다. 항CCP항체는 시트룰린을 함유하는 단백질인 류마티스관절염의 주 반응항원기와 반응하는 특이항체로 처음에는 선형 구조의 항원기로 개발되었으나 나중에 순환형(cyclic) 구조의 시트룰린 항원기(cyclic citrullinated peptide, CCP)가 류마티스관절염 환자의 혈청에 더 민감하게 반응하는 것을 발견하여 현재까지 상용화되어 사용하고 있다 (4,5). 항CCP항체는 류마티스관절염의 진단에 53~76% 정도의 민감도와 96%에 이르는 높은 특이도를 보이고 있다 (4,5,14,15). 2000년도에 처음 개발된 1세대 항CCP항체의 진단에 대한 민감도는 53%, 특이도는 96%였으나 2002년도

부터 개발된 2세대 항CCP항체의 민감도는 68%, 특이도는 95%로 특이도는 비슷하지만 민감도가 점차 우수하게 진화하고 있다 (16). 그럼에도 불구하고 항CCP항체의 민감도가 여전히 낮다는 단점이 있어 이를 개선할만한 다른 혈청학적 지표를 찾는 시도가 계속되고 있다.

Vimentin은 중간엽세포(mesenchymal cell)들, 섬유모세포, 연골세포, 뼈세포, 내피세포, 백혈구 등의 세포골격을 이루고 있는 단백질로서 단백질과 활성화된 대식세포에 높은 농도로 존재하고 있으며 류마티스관절염 환자의 류마티스 윤활막세포에도 많이 관찰된다 (17-19). 이 vimentin이 활성산소와 질소에 노출되면 citrullination이 일어나고 대식세포에 의해 세포자멸사(apoptosis)되는 과정에서 그 물질의 제거가 불충분하게 되고 이에 대한 자가항체가 발생하여 면역반응이 일어나게 된다 (20). 과거에 류마티스관절염 환자의 혈청에서 면역블로팅 방법으로 항Sa항체를 검출하였는데 이 항체의 실제적인 항원이 citrullinated vimentin이라는 보고가 나왔다 (21). 항MCV항체 ELISA kit는 mutated citrullinated vimentin에 대한 IgG class의 자가항체를 정량적으로 검출하도록 개발된 검사법으로 민감도가 낮은 항CCP항체 검사의 단점을 극복할 수 있다는 희망으로 해외에서 많은 임상 연구가 이루어지고 있다 (6-8). 그러나 항MCV항체가 항CCP 항체에 비해 민감도와 특이도가 높다는 연구들 (6,8)이 있고, 그렇지 않다는 연구도 있어 아직 항MCV항체의 임상적 유용성에 대한 확정된 평가를 할 수는 없다 (7). 가장 최근에 나온 연구에서는 6가지의 항CCP항체 검사와 한 가지의 항MCV항체 검사의 결과를 분석한 결과 민감도는 69.6~77.5%, 특이도는 87.8~96.4% 정도로 서로 비슷한 결과를 보였다고 하였는데 (22) 이는 본 연구의 결과와도 유사하다.

본 연구에서는 류마티스관절염 환자 48명 중 43명에서 항MCV항체와 항CCP항체가 양성으로 나타나 류마티스관절염의 진단에 대한 민감도가 모두 89.6%로 류마티스인자들에 비해 현저히 우수하였고 특이도도 모두 96%로 우수한 성적을 보였다. 류마티스관절염 환자 중 항MCV항체나 항CCP항체가 음성인 환자는 모두 5명이었는데 두 지표 모두 음성인 환자는 3명이었고 항MCV항체 또는 항CCP항체만 음성

이었던 환자가 각각 2명이었던 점으로 볼 때 항 MCV항체는 항CCP항체와 같은 항체라고 볼 수는 없었다.

본 연구에서의 항MCV항체와 항CCP항체의 민감도가 다른 연구에 비해 높은 이유로는 조기 류마티스관절염 환자가 아닌 유병기간이 오래된 이미 진단된 류마티스관절염 환자를 대상으로 검사하였고 다른 연구보다 비교적 소수의 모집단을 대상으로 하였기 때문으로 추측된다.

IgM 류마티스인자와 항CCP항체를 함께 측정하면 류마티스관절염의 진단에서 민감도를 증가시킬 것이라는 보고가 있지만 (14) 본 연구에서는 항MCV항체와 항CCP항체를 함께 측정하면 특이도가 현저히 감소되지 않으면서 민감도를 93.8%까지 증가시킬 수 있는 것으로 확인되어 IgM 류마티스인자와 항CCP항체를 함께 측정하는 것보다 항MCV항체와 항CCP항체를 함께 측정하는 것이 더 좋을 것으로 생각된다.

관절통을 유발하는 다른 여러 질환에서도 항CCP항체는 거의 검출되지 않는다. 따라서 류마티스관절염의 진단에 류마티스인자보다는 항CCP항체를 선별 검사로 사용할 수 있다는 주장도 있다. 그러나 최근의 연구에서는 건선관절염 환자의 8~12.5%에서, 전신홍반루푸스 환자의 약 9%에서, 쇼그렌증후군 환자의 약 5%에서, 재발성 류마티즘 환자의 약 44%에서 항CCP항체가 양성으로 나왔다는 보고가 있어 이들 질환의 감별에 주의를 기울여야한다 (23,24). 본 연구에서는 항MCV항체와 항CCP항체의 대조군으로 골관절염 환자만을 대상으로 측정하였기 때문에 다른 질환에서 이들 항체가 나타나는지에 대해서는 알 수 없었다.

IgM 류마티스인자는 질병의 활성도를 반영하지 않지만 항MCV항체는 질병활성지수와 유의한 상관관계를 보여 질병의 활성도와 예후를 반영한다는 보고가 있다 (7). 그러나 본 연구의 결과에서 볼 때 항 MCV항체 뿐 아니라 항CCP항체도 질병의 활성도를 반영하는 적혈구 침강속도와 C반응단백과의 유의한 상관관계를 보이지 않으므로 이 지표들이 질병의 활성도를 반영하는 것으로 보이지는 않는다.

이번 연구는 국내에서 처음으로 류마티스관절염 환자와 골관절염 환자들에게 항MCV항체를 측정하

여 항CCP항체와 류마티스인자들과 비교 평가하였다. 그 결과들을 볼 때 항MCV항체도 항CCP항체와 마찬가지로 류마티스관절염 환자에서 높은 민감도와 특이도를 보여 기존의 류마티스인자 검사의 제한점을 극복할 수 있는 새로운 희망적인 혈청학적 진단 기법으로 판단된다.

결 론

항MCV항체와 항CCP항체는 이전에 나온 혈청학적 지표에 비해 류마티스관절염 환자의 진단에 높은 민감도와 특이도를 보인다. 특히 이 두 가지 지표를 조합으로 사용한다면 특이도가 현저히 저하되지 않으면서 진단의 민감도를 훨씬 더 상승시킬 수 있다. 따라서 이들 지표는 류마티스관절염의 진단에 새로운 희망적인 혈청학적 검사가 되리라 생각된다. 그러나 류마티스관절염의 활성도를 반영하는 적혈구 침강속도와 C반응단백과는 유의한 상관관계를 보이지 않아 이들 지표가 질병의 활성도를 반영하지 못하는 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:699-707.
- 2) O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002;46:283-5.
- 3) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
- 4) Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen F, van de Putte L, van Venrooij W. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-81.
- 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. *Arth-*

- ritis Rheum 2000;43:155-63.
- 6) Egerer K, Bang H, Lüthke K, Gauliard A, Fiest E, Rudolph EP, et al. A new powerful marker for the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis-Anti-CMV (Anti-Citrullinated Vimentin Mutated) antibodies. *Arthritis Rheum* 2005;52:S118[abstract].
- 7) Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duftner C, Schirmer M, Herold M. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R119.
- 8) Soós L, Szekanecz Z, Szabó Z, Fekete A, Zeher M, Horváth IF, et al. Clinical Evaluation of Anti-Mutated Citrullinated Vimentin by ELISA in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1658-63.
- 9) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- 10) Young BJJ, Mallya RK, Leslie RDG, Clark CJM, Hamblin TJ. Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1979;2:97-9.
- 11) Hassfeld W, Steiner G, Hartmunth K, et al. Demonstration of a new antinuclear antibody (anti- RA33) that is highly specific for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1515-20.
- 12) Hassfeld W, Steiner G, Graninger W, Witzmann G, Schweitzer H, Smolen JS. Autoantibody to the nuclear antigen RA33: a marker for early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:199-203.
- 13) Després N, Boire G, Lopez-Longo FJ, Ménard HA. The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21:1027-33.
- 14) 강희정, 서영일, 이경영, 조현찬. 류마티스관절염에서 항cyclic citrullinated peptide 항체의 진단적 유용성. *대한류마티스학회지* 2003; 10: 117-25.
- 15) Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004;63: 1085-9.
- 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) Ota F, Maeshima A, Yamashita S, Ikeuchi H, Kaneko Y, Kuroiwa T, et al. Activin A induces cell proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2442-9.
18. Marinova-Mutafchieva L, Taylor P, Funa K, Maini RN, Zvaifler NJ. Mesenchymal cells expressing bone morphogenetic protein receptors are present in the rheumatoid arthritis joint. *Arthritis Rheum* 2000;43: 2046-55.
- 19) Xue C, Takahashi M, Hasunuma T, Aono H, Aono H, Yamamoto K, et al. Characterisation of fibroblast-like cells in pannus lesions of patients with rheumatoid arthritis sharing properties of fibroblasts and chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 1997;56:262-7.
- 20) Vossenaar ER, Radstake TR, van der Heijden A, van Mansum MA, Dieteren C, de Rooij DJ, et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis* 2004;63:373-81.
- 21) Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R142-50.
- 22) Coenen D, Verschueren P, Westhovens R, Bossuyt X. Technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of citrullinated protein/peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2007;53:498-504.
- 23) 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.
- 24) Inanc N, Dalkilic E, Kamali S, Kasapoglu-Günel E, Elbir Y, Direskeneli H, Inanc M. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:17-23.