

# 자동화 검사법으로 측정된 혈청 히알루론산의 평가: 류마티스관절염 진단을 위한

## Evaluation of Automated Assays for Measuring Serum Hyaluronic Acid: For the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis

한미순 · 박용정 · 김현숙

Mi-Soon Han, M.D., Yongjung Park, M.D., Hyon-Suk Kim, M.D.

연세대학교 의과대학 세브란스병원 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Hyaluronic acid (HA) is present in the connective tissues wherein it functions as a lubricant. HA is known to be increased in both synovial fluid and serum when inflammation occurs in the joint. We measured serum HA concentrations by automated assays and determined its reference interval and its usefulness as a diagnostic marker in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Methods:** Serum specimens collected from 121 healthy individuals and 253 patients with various arthritis were used for measuring HA with two automated assays, namely, LPIAACE (Mitsubishi, Japan) and LT Auto Wako (Wako, Japan). The association between serum HA concentration and the diagnosis of RA was estimated by receiver operator characteristic (ROC) analysis and multivariate logistic regression.

**Results:** The 95th percentile upper reference limit of serum HA was 57.28 ng/mL (90% confidence interval [CI], 46.30-68.20 ng/mL) for LPIAACE and 72.64 ng/mL (90% CI, 57.30-85.70 ng/mL) for LT Auto Wako. Area under the ROC curve values of serum HA for discriminating the RA group from the non-RA group were 0.68 for LPIAACE and 0.70 for LT Auto Wako. The odds ratio for serum HA in predicting RA was 1.02 (95% CI, 1.02-1.04) for LPIAACE and 1.03 (95% CI, 1.02-1.05) for LT Auto Wako.

**Conclusions:** This study provides a reference interval for serum HA concentrations in Koreans. This result suggests that the serum HA concentrations could be helpful as a complementary marker for discriminating RA from other types of arthritis, as well as distinguishing patients with RA from healthy controls.

**Key Words:** Hyaluronic acid, Rheumatoid arthritis, Automated assay

## 서론

히알루론산(hyaluronic acid)은 고분자량( $10^4$ - $10^7$  Da)의 다당류로 glycosaminoglycan 중 간엽세포에서 만들어지는 결합조직의 대

**Corresponding author:** Hyon-Suk Kim

Department of Laboratory Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: +82-2-2228-2443, Fax: +82-2-364-1583, E-mail: kimhs54@yuhs.ac

Received: February 14, 2013

Revision received: June 4, 2013

Accepted: June 14, 2013

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2014, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

표적 성분으로 N-acetylglucosamine과 D-glucuronic acid의 이당류의 반복구조로 구성되어 있다. 인체 내 여러 조직의 세포의 기질에 분포하며 특히, 윤활막이나 윤활액 등의 결합조직에 고농도로 존재하면서 관절의 윤활 등 다양한 구조적 및 기능적 역할을 한다. 한편, 여러 질환에 의하여 관절에 염증이 발생하면 관절표면이나 윤활액에서 히알루론산 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다[1-6].

류마티스관절염은 혈청 히알루론산과의 관련성이 가장 잘 밝혀진 관절질환 중 하나이다. 대식세포와 림프구의 증식 및 지속적 혈관생성이 일어나는 염증성류마티스관절염 환자의 윤활막에서는 matrix metalloproteinase 생산이 증가하고 이로 인해 관절연골, 윤활액 및 연조직의 주요 구성 성분인 glycosaminoglycan이 파괴되어 류마티스관절염 환자의 윤활막에 유리형 히알루론산이 증가하게 된다[7, 8]. 여러 연구에서 류마티스관절염 환자의 혈청 히알루론산 농도가 건강인이나 골관절염을 가진 환자군에 비해 높음을

보고하였다[9, 10]. 또한, 혈청 히알루론산 농도가 류마티스관절염 환자의 조조강직이나 윤희막염 등 질병활성도나 관절 손상 정도와 상관관계가 있음도 보고된 바 있다[11-13].

최근 여러 간질환에서 간염유화의 혈청학적 지표로 히알루론산에 대한 관심이 커지면서 혈청 히알루론산 농도 측정의 임상적 필요성이 다시 부각되고 있으나[14-16], 현재까지 한국인에서의 혈청 히알루론산 농도의 참고구간과 류마티스관절염 환자의 진단을 위한 결정점(cut-off point)에 대한 연구는 드물며, 특히 히알루론산 자동화 측정을 위한 상업화된 시약들 간의 비교 연구 또한 시행되지 않았다.

본 연구에서는 한국 정상인의 혈청 히알루론산 농도의 참고구간을 설정하고 자동화 라텍스응집법을 사용한 혈청 히알루론산 농도 측정검사의 류마티스관절염 감별을 위한 진단적 유용성을 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 정밀도 평가

혈청 히알루론산 정량검사를 위한 LPIAACE 시약(Mitsubishi Chemical Medicine, Tokyo, Japan)과 LT Auto Wako 시약(Wako, Osaka, Japan)의 정밀도 평가를 위해 두 제조사에서 제공하는 각각 두 가지 농도의 정도관리 물질을 사용하여 하루에 오전 및 오후 2회씩 5일간 히알루론산 농도를 반복 측정하였다. 각각의 정도관리 물질을 사용한 정밀도 평가 결과는 검사 내, 검사 간, 검사일 간 및 총정밀도를 표준편차 및 변이계수로 산출하였다.

### 2. 대상

한 대학병원에서 2012년 7월과 12월 사이의 기간 동안 20대에서 60대까지 각 연령대별로 균일하게 구성된 건강검진 수검자 121명(남자 58명과 여자 63명)과 2012년 7월과 8월 사이에 anti-CCP 검사가 의뢰된 253명 환자의 혈청 잔여검체를 수집하여 히알루론산 농도를 측정하였다. 채취 후 즉시 검사실로 운반되지 않고 실온에 방치된 검체는 배제하였다.

### 3. 히알루론산 농도 측정

LPIAACE 시약을 이용한 히알루론산 농도 측정 시 6종류의 농도에 대한 calibrator를 사용하여 보정을 시행하였고(0, 49, 103, 201, 506 및 827 ng/mL), 두 농도의 정도관리 물질(저농도, 76±8 ng/mL; 고농도, 295±30 ng/mL)을 사용하여 정도관리를 시행하였다. 제조사에서 제공하는 결정점은 간염유화의 진단에 대해서는 50 ng/mL이며 간경변증과 류마티스관절염 진단을 목적으로 하는 경우는 130 ng/mL이다. LT Auto Wako 시약은 5가지 농도의

calibrator를 사용하였으며(50, 100, 200, 500 및 1,000 ng/mL), 두 농도의 정도관리 물질(저농도, 101±20 ng/mL; 고농도, 403±80 ng/mL)로 연구기간 동안 정도관리를 하였다. 제조사가 제공하는 결정점은 130 ng/mL로 간경변증의 감별진단 목적으로만 제공되어 있다. 수집된 혈청 검체는 분석 전까지 -70°C에 보관하였다. CA-400 (Furuno Electric Co., Nagasaki, Japan) 자동화 측정장비로 LPIAACE와 LT Auto Wako 시약을 이용하여 검체 내 히알루론산 농도를 각각 측정하였다. 두 시약의 측정범위는 각각 10-800 ng/mL 및 10-1,000 ng/mL이다.

### 4. 건강인과 대상군 별 혈청 히알루론산 농도

건강인을 대상으로 측정된 혈청 히알루론산 농도 분포에서 Tukey fence (제1사분위수 -1.5×interquartile range 미만 또는 제3사분위수 +1.5×interquartile range 초과 값을 제거)를 적용하여 이상치를 제거한 후, 비모수검정을 사용하여 성별과 연령별 유의한 차이가 있는지 평가하였다. 참고구간 설정은 bootstrap method의 비모수방법에 따라 95 백분위수를 구하고 이에 대한 bias corrected accelerated (BCa) 90% 신뢰구간을 산출하였다[17]. 측정된 혈청 히알루론산 농도는 대상군 별로 중앙값 및 1-3사분위수 구간을 산출하였다.

### 5. 통계분석

통계분석에는 Analyse-it Software version 2.30 (Analyse-it Software Ltd, Leeds, UK)과 SPSS Statistics Software for Windows Version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 대상군 간의 비교에는 Kruskal-Wallis 검정(연속형 변수)과 chi-square 검정(범주형 변수)을 사용하였다. 혈청 히알루론산 검사의 임상적 유용성 평가를 위해 수신기작동특성곡선(receiver operator characteristic [ROC] curve) 분석을 이용하여 민감도, 특이도 및 결정점을 얻었고, 다변량분석을 위하여 이분형 로지스틱 회귀분석을 사용하여 odds ratio (OR)를 구하였다. 또한 건강인과 환자군 모두를 대상으로 두 시약의 측정결과의 비교에는 Passing and Bablok 회귀분석을 사용하였다. 모든 검정에는 P 값이 0.05 미만인 경우를 의미있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 시약의 정밀도

시약 별 두 가지 농도 정도관리 물질의 검사 내, 검사 간, 검사일 간 및 총 정밀도는 Table 1에 요약하였다. LPIAACE 시약은 히알루론산 정도관리 물질의 평균농도가 64.65 및 277.61 ng/mL인 저농도와 고농도 물질에 대하여 각각 8.3% 및 3.8%의 총 변이계수를 보

였고, LT Auto Wako 시약은 평균농도 105.84 및 422.00 ng/mL인 정도관리 물질에 대하여 각각 5.0% 및 4.2%의 변이계수를 나타냈다(Table 1).

**2. 혈청 히알루론산 농도의 참고구간**

Tukey fence를 적용한 결과 121개의 결과 중 LPIAACE 시약의 경우 10예, LT Auto Wako 시약은 5예가 이상치로 판정되어 제거하였다. LPIAACE 시약의 경우 혈청 히알루론산 농도의 성별에 따른 유의한 차이는 없었고( $P=0.051$ ), 20대에 비하여 60대가 높은 농도를 보였다( $P=0.014$ ). 이에 비해, LT Auto Wako 시약의 경우 성별 및 연령에 따른 혈청 히알루론산 농도에 유의한 차이가 없었다( $P>0.05$ ).

전체 연령 대상군에 대한 혈청 히알루론산 농도의 참고구간 상한값을 건강한 대조군의 95 백분위수로 설정하는 경우, 성인의 참고구간은 LPIAACE 시약은 57.28 ng/mL (90% CI, 46.30-68.20), LT Auto Wako 시약은 72.64 ng/mL (90% CI, 57.30-85.70)였다. 추가분석으로 비모수다중비교(Tukey test using ranks) 결과를 참조하여 20-40대와 50-60대의 두 군으로 나누고 Harris-Boyd 모델을 적용한 결과, 두 시약 모두에서 성별에 따른 별도의 참고구간 분할은 추천되지 않았다. 연령별 참고구간의 경우 LPIAACE 시약을 사용한 검사 결과에 대해서는 분할이 필요하였고, LT Auto Wako 시약 결과의 경우 통계적 분석결과로는 분할이 필요하지 않았다.

두 시약에 대해 연령군을 동일하게 적용하여 95 백분위수로 참고구간 상한값을 설정한 결과에서, 참고구간 설정을 위한 대상군의 수가 상대적으로 적었으나 각 대상군의 참고구간은 LPIAACE 시

약으로 검사한 결과의 경우 50세 미만은 61.73 ng/mL (90% CI, 46.98-65.60), 50세 이상은 56.33 ng/mL (90% CI, 42.98-68.20)였고, LT Auto Wako 시약의 경우 50세 미만은 84.98 ng/mL (90% CI, 64.65-88.00), 50세 이상은 67.45 ng/mL (90% CI, 54.41-80.00)였다.

**3. 질환군 간 혈청 히알루론산 농도 비교**

관절염 증상으로 anti-CCP 검사가 의뢰된 253명 환자의 대상군 별 연령과 성별 구성 및 혈청 히알루론산 농도의 중앙값과 제1-3사분위수를 Table 2에 요약하였다. 두 시약 모두 혈청 히알루론산 농도의 중앙값이 소아류마티스관절염을 제외한 모든 대상질환군에서 건강한 대조군에 비해 높았다. 소아류마티스관절염군의 혈청 히알루론산 농도의 중앙값은 20세 이상의 성인을 대상으로 한 건강한 대조군의 값에 비해 의미 있게 낮아( $P=0.0003$  for LPIAACE), 향후 질환군 간의 모든 비교분석에서 제외하였다. LPIAACE 시약의 측정값은 건강한 대조군과 류마티스관절염군 간 및 류마티스관절염군과 기타 관절염군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였고, LT Auto Wako 시약의 경우는 건강한 대조군과 모든 질환군 간 및 류마티스관절염군과 기타 관절염군 간에 유의한 차이를 보였다. 하지만, 류마티스관절염군과 골관절염군 간에는 두 시약 모두에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.4791$  for LPIAACE;  $0.0561$  for LT Auto Wako) (Table 2, Fig. 1).

소아류마티스관절염군을 제외한 다른 전체 대상군과 류마티스관절염군 간의 감별진단을 위한 혈청 히알루론산 농도의 임상적 유용성을 수신기작동특성곡선 아래의 면적(area under the ROC curve [AUC])을 이용하여 분석한 결과, LT Auto Wako 시약은 AUC

**Table 1.** Precision performances of two assays in measuring serum hyaluronic acid

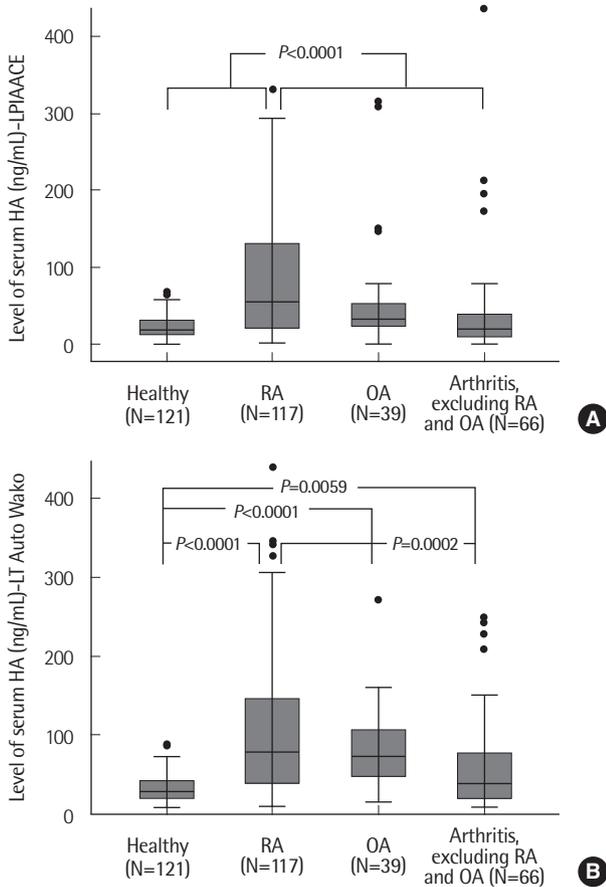
Assays	Materials	Mean level (ng/mL)	Standard deviation (% coefficient of variation)			
			Repeatability	Between-run	Between-day	Total
LPIAACE-HA	QC low	64.65	4.18 (6.5%)	0.00 (0.0%)	3.40 (5.3%)	5.39 (8.3%)
	QC high	277.61	5.86 (2.1%)	4.49 (1.6%)	7.64 (2.8%)	10.62 (3.8%)
LT Auto Wako	QC low	105.84	1.88 (1.8%)	3.91 (3.7%)	2.97 (2.8%)	5.26 (5.0%)
	QC high	422.00	4.54 (1.1%)	14.60 (3.5%)	9.32 (2.2%)	17.91 (4.2%)

Abbreviation: QC, quality control.

**Table 2.** Characteristics and serum hyaluronic acid concentrations of the healthy individuals and arthritis patients

Parameter	Groups					P value	
	Healthy (N=121)	RA (N=117)	JRA (N=31)	OA (N=39)	Arthritis excluding RA and OA (N=66)		
Age (yr)*	41.0 (34.0-52.0)	57.0 (51.5-66.0)	14.0 (12.0-17.0)	56.0 (53.0-62.0)	49.0 (34.8-57.0)	<0.0001	
Male, N (%)	58 (47.9)	20 (17.1)	17 (54.8)	5 (14.7)	24 (36.4)	<0.0001	
HA* (ng/mL)	by LPIAACE	18.60 (11.90-31.20)	55.20 (19.50-132.30)	8.40 (4.90-21.0)	32.00 (23.80-53.20)	19.20 (9.33-38.45)	<0.0001
	by LT Auto Wako	28.50 (19.20-42.10)	77.90 (37.90-147.75)	22.60 (14.80-59.10)	73.00 (45.00-109.30)	37.85 (19.53-77.95)	<0.0001

\*Data are shown as median (1st to 3rd quartiles). Sex and age between the study groups were evaluated by chi-square and Kruskal-Wallis tests, respectively. Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; JRA, juvenile rheumatoid arthritis; OA, osteoarthritis; HA, hyaluronic acid.

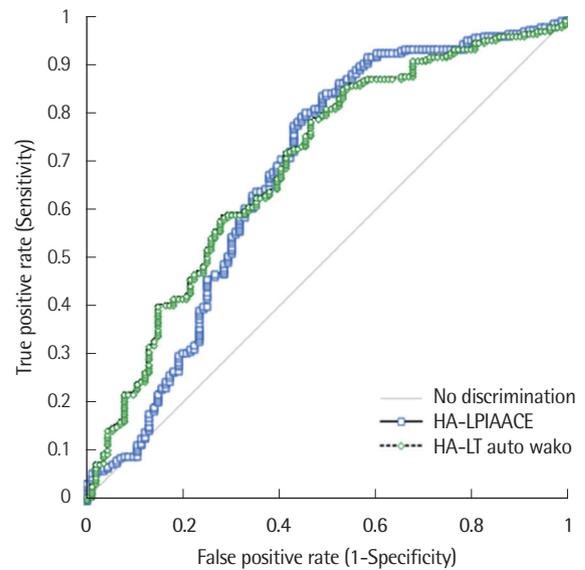


**Fig. 1.** Levels of serum HA among patients with RA, OA, arthritis excluding RA and OA, and healthy subjects. (A) LPIAACE; (B) LT Auto Wako. The upper and lower ends of boxes and box inner lines correspond to the 3rd and 1st quartiles and median values, respectively. Error bars denote minimum and maximum values, and circles indicate outlier values. Abbreviations: HA, hyaluronic acids; RA, rheumatoid arthritis; OA, osteoarthritis.

가 0.70 (95% CI, 0.64-0.76), LPIAACE 시약은 0.68 (95% CI, 0.62-0.75)이었고, 두 시약의 AUC 간에 유의한 차이가 없었다( $P=0.3139$ ; Fig. 2).

연령, 성별 및 각 시약별 히알루론산 농도를 독립변수로 하여 건강인 대조군(N=121)과 류마티스관절염군(N=117)을 구별하기 위한 각 독립변수의 효과를 다변량 분석한 결과, LPIAACE 시약으로 측정된 혈청 히알루론산 농도의 OR은 1.02, LT Auto Wako 시약으로 측정된 히알루론산 농도의 OR은 1.03이었다(Table 3).

대조군과 모든 질환군을 합한 전체 대상군에 대한 두 시약 간 혈청 히알루론산 농도의 Pearson 상관계수( $r$ )는 0.914 ( $P<0.0001$ )로 높은 상관관계를 보였고, Passing and Bablok 회귀분석 결과 회귀식은 다음과 같았다(LT Auto Wako HA 농도=1.19×LPIAACE HA 농도+7.21, N=364).



**Fig. 2.** ROC curves for serum concentration of HA in discriminating RA from unspecified arthritis. The AUCs are 0.68 (95% CI, 0.62-0.75;  $P<0.0001$ ) and 0.70 (95% CI, 0.64-0.76;  $P<0.0001$ ) for LPIAACE and LT Auto Wako, respectively.

**Table 3.** Results of multivariate analysis for discriminating rheumatoid arthritis patients (N=117) from healthy subjects (N=121)

Assay	Factors	Odds ratio	95% CI	P value
LPIAACE-HA	Female	5.43	2.50-11.80	<0.0001
	Age (yr)	1.06	1.03-1.10	<0.0001
	HA (ng/mL)	1.02	1.01-1.04	0.0003
LT Auto Wako	Female	5.79	2.56-13.14	<0.0001
	Age (yr)	1.06	1.02-1.09	0.0008
	HA (ng/mL)	1.03	1.02-1.05	<0.0001

Abbreviations: CI, confidence interval; HA, hyaluronic acid.

## 고찰

근골격계질환은 전 세계적으로 흔하며 그 중 가장 유병률이 높은 질환은 관절염으로, 이로 인한 질병 부담이 선진국 뿐만 아니라 개발도상국에서도 높은 수준으로 개인과 사회에 중요한 영향을 미친다[18]. 2005년 조사에 따르면 우리나라 19세 이상 인구 중 남녀 전체의 관절염의 유병률은 천 명당 146.4명으로 남자는 천 명당 81.3명, 여자는 천 명당 210.5명이었다. 그 중 골관절염의 유병률이 가장 높았고, 류마티스관절염은 추간판탈출증, 골다공증 다음으로 높았다[19]. 또한, 2007년에서 2009년에 수행된 연구에서는 한국에서 매년 새롭게 진단받는 류마티스관절염의 유병률이 1.45%이고, 여성(2.27%)이 남성(0.62%)에 비해 3.7배 이상 높게 나타났고 주로 30-50대의 여성에서 호발하였다[20]. 더욱이, 질병의 이환에 따른 경제적인 부담 뿐 아니라 한국인을 대상으로 한 연구에서 류마티스관절염은 일상생활의 수행능력 장애 및 우울감 등 환자의 건

관관련 삶의 질에 지대한 영향을 끼친다고 보고된 바 있다[21].

주요 관절염질환인 류마티스관절염에 대한 새로운 생화학지표에 관한 연구가 활발히 이루어져 왔으며, 혈청 히알루론산에 대한 연구도 꾸준히 진행되고 있다[22-24]. 히알루론산 농도의 측정엔 Laurent 등에 의해 소개된 방사선면역측정법 이외에도 면역효소측정법, 특히 sandwich binding protein assay 법이 개발되어 있다[25-27]. 국내에서는 최근 간섭유화의 표지자로서 혈청 히알루론산 농도의 의의를 평가하는 여러 연구들에서 enzyme-linked binding protein assay 법이 주로 사용되고 있다[28, 29].

본 연구의 자동화된 라텍스응집법을 사용하여 혈청 히알루론산 농도를 측정한 결과에서 두 시약의 정밀도는 평가대상 물질의 평균농도가 달라 직접적인 비교가 어려우나 LT Auto Wako 시약의 경우 LPIAACE-HA 시약에 비해 검사 간을 제외한 검사 내, 검사일 간 및 총정밀도의 변이계수가 작았고, 두 시약 모두 저농도물질에 비해 고농도물질의 변이계수가 작은 값을 보였다. 단, 5일간 각 물질 별로 총 20회만을 측정하였으므로 다양한 검사실 환경변화가 반영되지 않았을 수 있으므로, 두 시약의 정밀도가 실제보다 작게 측정되었을 것으로 생각된다.

두 시약의 혈청 히알루론산 농도는 상관분석에서 높은 상관성을 보였으나 LPIAACE보다 LT Auto Wako 시약을 사용하여 측정한 결과가 전반적으로 높았으며, 농도가 높을수록 LT Auto Wako 시약의 측정값이 상대적으로 더 높게 측정되었다. 두 시약을 이용한 건강한 대조군의 LPIAACE 시약의 혈청 히알루론산 농도분석에서 일부 연령대에 따라 유의한 차이를 보였다. 다른 문헌에서도 혈청 히알루론산 농도의 성별에 따른 의미 있는 차이는 없었으나 연령이 50세 이상인 경우 혈청농도가 상대적으로 높다는 보고도 있다[30].

따라서, 본 연구에서도 50세를 전후로 서로 다른 참고구간을 제시하였다. 소아류마티스관절염을 제외하고 살펴보면, 두 시약의 결과가 동일하게 건강한 대조군에 비해 관절염질환군에서 혈청 히알루론산 농도의 중앙값이 높았고, 류마티스관절염, 골관절염, 기타 관절염 순으로 히알루론산 농도 중앙값이 높았다. 몇몇 문헌에서도 골관절염에 비해 류마티스관절염에서 히알루론산 농도가 높다고 본 연구와 유사한 결과를 보고한 바 있다[27, 31]. 두 시약 모두에서 혈청 히알루론산 농도가 류마티스관절염과 대조군 간의 감별진단에 있어 통계적으로 의미있는 AUC를 보였으나, 일반적으로 류마티스관절염의 진단을 위하여 사용되고 있는 anti-CCP 검사에 비하여 진단능력이 우수하지는 않아 혈청 히알루론산검사를 류마티스관절염의 진단을 위한 단일 표지자로 사용하기에는 충분하지 않을 것으로 사료된다. 다변량분석 결과에서는 여성과 고령에서 두 시약으로 측정한 혈청 히알루론산 농도가 높은 경우 모두가 OR의 크기에 관계없이 류마티스관절염과 독립적으로 연관되어 있었다.

본 연구는 일정기간 동안의 대상군을 분석한 단면연구이므로

관절염의 발생과 히알루론산 농도 증가 간의 인과관계를 증명할 수 없었다. 또한 관절염의 발생기전과 연관된 것으로 추정되는 저분자량 히알루론산 농도 및 히알루로나아제의 활성도를 평가하지 않았고 혈청 히알루론산의 농도측정치에 영향을 미칠 수 있는 검체 내 빌리루빈, 지질, 헤모글로빈, 류마티스인자에 의한 측정 간섭 효과를 평가하지 못하였다. 따라서, 관절염 발생 예측을 위한 혈청 히알루론산 측정의 임상적 유용성 평가와 질병의 발병기전을 밝히기 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 혈청 히알루론산 농도 측정에 사용한 두 시약은 우수한 정밀도와 측정치 간 높은 상관관계를 보였으므로, 임상검사실 사용에 모두 적합한 것으로 판단된다. 본 연구에서는 혈청 히알루론산 농도가 류마티스관절염의 감별진단을 위한 진단 표지자로서 우수한 진단성능을 보이지는 않았으나, 건강한 대조군이나 골관절염을 제외한 기타 관절염군과 비교해보면 류마티스관절염 환자에서 혈청 히알루론산 농도가 의미있게 높았다. 따라서, 혈청 히알루론산 검사는 류마티스관절염의 진단을 위한 여러 생화학지표 중 하나로 보완적으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

## 요 약

**배경:** 히알루론산은 결합조직에 존재하면서 윤활제 기능을 하며, 관절에 염증이 발생하면 윤활액과 혈청 모두에서 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 자동화 분석법으로 혈청 히알루론산 농도를 측정하고 이의 참고구간 설정 및 류마티스관절염의 진단을 위한 표지자로서의 유용성을 평가하였다.

**방법:** 건강한 121명과 환자 253명의 혈청 검체에서 LPIAACE 시약 (Mitsubishi, Japan)과 LT Auto Wako (Wako, Japan) 시약을 사용한 두 종류의 자동화 정량검사를 이용하여 히알루론산 농도를 측정하였다. 혈청 히알루론산 농도와 류마티스관절염의 진단 간의 관련성을 ROC 곡선과 다변량로지스틱회귀분석을 사용하여 평가하였다.

**결과:** 혈청 히알루론산 농도의 95 백분위수 상위 참고구간은 LPIAACE 시약에서는 57.28 ng/mL (90% CI, 46.30-68.20), LT Auto Wako 시약은 72.64 ng/mL (90% CI, 57.30-85.70)였다. 류마티스관절염군과 기타 전체 대상군을 감별하기 위한 혈청 히알루론산의 AUC는 LPIAACE 시약의 경우 0.68, LT Auto Wako 시약의 경우 0.70이었다. 류마티스관절염을 예측하는 데 있어 혈청 히알루론산 농도의 OR은 LPIAACE 시약의 경우 1.02 (95% CI, 1.02-1.04), LT Auto Wako 시약은 1.03 (95% CI, 1.02-1.05)이었다.

**결론:** 본 연구에서는 한국인의 혈청 히알루론산 농도의 성인 참고구간을 제시하였다. 혈청 히알루론산은 류마티스관절염과 건강한 및 기타 관절염의 감별을 위한 보완적인 표지자로서 도움이 될 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Pitsillides AA, Worrall JG, Wilkinson LS, Bayliss MT, Edwards JC. Hyaluronan concentration in non-inflamed and rheumatoid synovium. *Br J Rheumatol* 1994;33:5-10.
2. Nakayama Y, Shirai Y, Yoshihara K, Uesaka S. Evaluation of glycosaminoglycans levels in normal joint fluid of the knee. *J Nippon Med Sch* 2000;67:92-5.
3. Paimela L, Heiskanen A, Kurki P, Helve T, Leirisalo-Repo M. Serum hyaluronate level as a predictor of radiologic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:815-21.
4. Sharif M, George E, Shepstone L, Knudson W, Thonar EJ, Cushnaghan J, et al. Serum hyaluronic acid level as a predictor of disease progression in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995;38:760-7.
5. Laurent TC, Fraser JRE, Laurent UBG, Engström-Laurent A. Hyaluronan in inflammatory joint disease. *Acta Orthop Scand Suppl* 1995;266:116-20.
6. Fex E, Eberhardt K, Saxne T. Tissue-derived macromolecules and markers of inflammation in serum in early rheumatoid arthritis: relationship to development of joint destruction in hands and feet. *Br J Rheumatol* 1997;36:1161-5.
7. Jain A, Nanchahal J, Troeberg L, Green P, Brennan F. Production of cytokines, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 by tenosynovium demonstrates its potential for tendon destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1754-60.
8. Wang JY and Roehrl MH. Glycosaminoglycans are a potential cause of rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:14362-7.
9. Poole AR, Witter J, Roberts N, Piccolo F, Brandt R, Paquin J, et al. Inflammation and cartilage metabolism in rheumatoid arthritis. Studies of the blood markers hyaluronic acid, orosomucoid, and keratan sulfate. *Arthritis Rheum* 1990;33:790-9.
10. Goldberg RL, Huff JP, Lenz ME, Glickman P, Katz R, Thonar EJ. Elevated plasma levels of hyaluronate in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:799-807.
11. Paimela L, Heiskanen A, Kurki P, Helve T, Leirisalo-Repo M. Serum hyaluronate level as a predictor of radiologic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:815-21.
12. Engström-Laurent A and Hällgren R. Circulating hyaluronate in rheumatoid arthritis: relationship to inflammatory activity and the effect of corticosteroid therapy. *Ann Rheum Dis* 1985;44:83-8.
13. Emlen W, Niebur J, Flanders G, Rutledge J. Measurement of serum hyalurononic acid in patients with rheumatoid arthritis: correlation with disease activity. *J Rheumatol* 1996;23:974-8.
14. Kim MY, Baik SK, Jang YO, Suk KT, Kim JW, Kim HS, et al. Serum hyalurononic acid level: correlation with quantitative measurement of hepatic fibrosis in a cirrhotic rat model. *Korean J hepatol* 2008;14:159-67.
15. Sadik NA, Ahmed A, Ahmed S. The significance of serum levels of adiponectin, leptin, and hyaluronic acid in hepatocellular carcinoma of cirrhotic and noncirrhotic patients. *Hum Exp Toxicol* 2012;31:311-21.
16. Cho HJ, Kim SS, Ahn SJ, Bae CB, Kim HG, Kim YJ, et al. Serum markers for predicting significant necroinflammatory activity in patients with chronic hepatitis B. *Clin Biochem* 2012;45:1564-7.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-Third edition C28-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2008.
18. Brooks PM. The burden of musculoskeletal disease-a global perspective. *Clin Rheumatol* 2006;25:778-81.
19. Hur NW, Choi CB, Uhm WS, Bae SC. The prevalence and trend of arthritis in Korea: results from Korea National health and nutrition examination surveys. *J Korean Rheum Assoc* 2008;15:11-26.
20. Kwon JM, Rhee J, Ku H, Lee EK. Socioeconomic and employment status of patients with rheumatoid arthritis in Korea. *Epidemiol Health* 2012;34:e2012003.
21. Uhm DC, Nam ES, Lee HY, Lee EB, Yoon YI, Chai GJ. Health-related quality of life in Korean patients with rheumatoid arthritis: association with pain, disease activity, disability in activities of daily living and depression. *J Korean Acad Nurs* 2012;42:434-42.
22. Sasaki Y, Uzuki M, Nohmi K, Kitagawa H, Kamataki A, Komagamine M, et al. Quantitative measurement of serum hyaluronic acid molecular weight in rheumatoid arthritis patients and the role of hyaluronidase. *Int J Rheum Dis* 2011;14:313-9.
23. Qvist P, Bay-Jensen AC, Christiansen C, Sondergaard BC, Karsdal MA. Molecular serum and urine marker repertoire supporting clinical research on joint diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:859-72.
24. Choi JM and Kim TY. A Preliminary study for applying antiperinuclear antibody test to 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis. *Lab Med Online* 2013;3:29-33.
25. Laurent UB and Tengblad A. Determination of hyaluronate in biological samples by a specific radioassay technique. *Anal Biochem* 1980;109:386-94.
26. Delpech B, Bertrand P, Maingonnat C. Immunoenzymoassay of the hyaluronic acid-hyaluronectin interaction: application to the detection

- of hyaluronic acid in serum of normal subjects and cancer patients. *Anal Biochem* 1985;149:555-65.
27. Chichibu K, Matsuura T, Shichijo S, Yokoyama MM. Assay of serum hyaluronic acid in clinical application. *Clin Chim Acta* 1989;181:317-23.
28. Park JH, Park CK, Kim ES, Park SY, Jo CM, Tak WY, et al. The diagnostic value of serum hyaluronic acid, 7S domain of type IV collagen and AST/ALT ratio as markers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and cirrhosis patients. *Taehan Kan Hakhoe chi* 2003;9:79-88.
29. Kim SM, Sohn JH, Kim TY, Roh YW, Eun CS, Jeon YC, et al. Comparison of various noninvasive serum markers of liver fibrosis in chronic viral liver disease. *Korean J Hepatol* 2009;15:454-63.
30. Engström-Laurent A, Laurent UBG, Lilja K, Laurent TC. Concentration of sodium hyaluronate in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:497-504.
31. Goldberg RL, Huff JP, Lenz ME, Glickman P, Katz R, Thonar EUJ. Elevated plasma levels of hyaluronate in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:799-807.