

## 한국인 조기 류마티스관절염 환자에서의 2010 ACR/EULAR 분류 기준의 유용성 및 한계

문수진<sup>1</sup> · 이창훈<sup>2</sup> · 김윤성<sup>3</sup> · 박윤정<sup>1</sup> · 강귀영<sup>4</sup> · 박승기<sup>1</sup> · 김해림<sup>5</sup> · 주지현<sup>1</sup>  
김현숙<sup>3</sup> · 서영일<sup>6</sup> · 최상태<sup>7</sup> · 최진정<sup>8</sup> · 김현아<sup>6</sup> · 김완욱<sup>1</sup> · 윤종현<sup>1</sup> · 홍연식<sup>1</sup>  
이명수<sup>2</sup> · 이상현<sup>5</sup> · 송정수<sup>7</sup> · 박 원<sup>9</sup> · 김호연<sup>1</sup> · 박성환<sup>1</sup>

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과<sup>1</sup>, 원광대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과<sup>2</sup>,  
조선대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과<sup>3</sup>, 충북대학교병원 내과학교실 류마티스내과<sup>4</sup>,  
건국대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과<sup>5</sup>, 한림대학교 성심병원 내과학교실 류마티스내과<sup>6</sup>,  
중앙대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과<sup>7</sup>, 차의과학대학교 강남차병원 내과학교실 류마티스내과<sup>8</sup>,  
인하대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과<sup>9</sup>

### Usefulness and Limitation of 2010 ACR/EULAR Classification Criteria in Korean Patients with Early RA

Su-Jin Moon<sup>1</sup>, Chang Hoon Lee<sup>2</sup>, Yun Sung Kim<sup>3</sup>, Yun-Jung Park<sup>1</sup>, Kwi Young Kang<sup>4</sup>, Seung-Ki Kwok<sup>1</sup>,  
Hae-Rim Kim<sup>5</sup>, Ji Hyeon Ju<sup>1</sup>, Hyun-Sook Kim<sup>3</sup>, Young Il Seo<sup>6</sup>, Sang Tae Choi<sup>7</sup>, Jin-Jung Choi<sup>8</sup>,  
Hyun Ah Kim<sup>6</sup>, Wan-Uk Kim<sup>1</sup>, Chong-Hyun Yoon<sup>1</sup>, Yeon-Sik Hong<sup>1</sup>, Myeung Su Lee<sup>2</sup>, Sang-Heon Lee<sup>5</sup>,  
Jung-Soo Song<sup>7</sup>, Won Park<sup>9</sup>, Ho-Youn Kim<sup>1</sup>, Sung-Hwan Park<sup>1</sup>

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, The Catholic University of  
Korea, Seoul<sup>1</sup>, Wonkwang University, Iksan<sup>2</sup>, The Chosun University College of Medicine, Gwangju<sup>3</sup>, Chungbuk  
National University Hospital, Cheongju<sup>4</sup>, Konkuk University School of Medicine, Seoul<sup>5</sup>, Hallym University  
Sacred Heart Hospital, Anyang<sup>6</sup>, Chung-Ang University School of Medicine, Seoul<sup>7</sup>, Kangnam CHA Hospital,  
CHA University, Seoul<sup>8</sup>, Inha University College of Medicine, Incheon<sup>9</sup>, Korea

**Objective.** The 2010 New American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) criteria for rheumatoid arthritis (RA) was raised to identify patients with early RA and replaced the 1987 ACR classification criteria. The aims of this study are to assess the availability of new classification criteria and to evaluate its potential limitation.

**Methods.** A total of 408 patients with newly diagnosed RA were included from 13 secondary or tertiary hospitals in South Korea. The symptom duration was less than 12 months before the diagnosis of RA. RA was defined as ei-

ther 1987 ACR classification criteria or new 2010 ACR/EULAR criteria. We compared the full details of both classification criteria.

**Results.** The mean symptom duration was 5.1 months. The majority (76.2%) of the patients were female. Two hundred and seventy three patients (66.9%) fulfilled both of the 2010 and 1987 classification criteria. Forty-seven (14.7%) of the 320 patients fulfilling the 1987 criteria did not fulfill the new classification criteria. On the other hand, eighty-eight (24.4%) of the 361 patients fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria did not fulfill the

<Received : February 7, 2012, Revised (1st : June 21, 2012, 2nd : October 3, 2012), Accepted : October 4, 2012>

Corresponding to : Sung-Hwan Park, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, The Catholic University of Korea, 222, Banpodae-ro, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea. E-mail : rapark@catholic.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**1987 ACR criteria.** Thirty-six (55.4%) of the 65 patient with seronegative RA failed to meet the 2010 classification criteria. In case of seropositive RA (n=343), 85 additional patients (24.8%) could be diagnosed as RA using new classification criteria.

**Conclusion.** The new 2010 ACR/EULAR classification cri-

teria enable physicians to diagnose more patients with early RA via the help of serology. However, the sensitivity for the diagnosis of seronegative RA is projected to decrease.  
**Key Words.** Rheumatoid arthritis, Criterion, Diagnosis, Seronegative

## 서 론

류마티스관절염은 관절의 기능 및 구조의 파괴를 유도하는 만성 염증성 질환이다. 그러나, 최근 연구들을 통해 류마티스관절염을 조기에 치료하게 되면 병의 자연 경과에 영향을 미쳐 병의 진행을 늦출 수 있다는 사실이 밝혀졌다 (1). 뿐만 아니라, 류마티스관절염을 조기에 적극적으로 치료하는 경우가 병이 진행한 이후 치료하는 것에 비해 관해 획득률이 높고, 관절의 파괴나 기능 장애를 줄일 수 있다는 사실이 밝혀졌다 (2). 따라서, 구조적 파괴가 이루어지기 전인 조기에 류마티스관절염을 진단하는 것이 매우 중대한 문제가 되었다. 하지만, 조기 류마티스관절염 진단에 특이적인 임상 소견이나 검사법이 없기 때문에 때때로 진단이 늦어지는 경우가 있었다. 더구나 기존에 널리 이용되던 1987 American College of Rheumatology (ACR) 분류 기준은 조기에 류마티스관절염을 진단하는 데 있어 낮은 민감도를 보이는 한계가 있음이 여러 연구를 통해 밝혀졌다 (3,4). 이러한 이유로, 2010년도에 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) 류마티스관절염 분류 기준이 새로 개발되었고 (5), 이 새 분류 기준의 도입으로 인해 염증성 활막염을 보이는 관절염 환자에서 류마티스관절염을 조기에 진단할 수 있으리라 기대되고 있다.

2010 ACR/EULAR 류마티스관절염 분류 기준은 9개의 조기 관절염 코호트의 3,115명의 환자를 대상으로 한 연구를 통해 만들어졌다. 첫 방문 이후 12개월 이내에 메토트렉세이트 투여를 시작하게 되는 경우를 류마티스관절염이라 정의하고, 이 환자들을 류마티스관절염으로 진단하는 데 있어 임상 및 실험실적 변수들의 상대적인 중요도를 점수화시킨 것이 새로운 2010 ACR/EULAR 류마티스관절염 분류기준이다 (6). 이러한 과정을 통해 만들어졌으므로, 새 분류 기준은 활막염을 보이는 염증성 관절염 환자 중에서 류마티스관절염으로 진행할 가능성이 높은 환자군을 선별하고, 이들에게 메토트렉세이트와 같은 disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)의 조기 투여를 결정하는 것에 도움이 될 것이라 생각된다. 소수 그룹에서 기존의 1987 ACR 류마티스관절염 분류 기준과 2010 ACR/EULAR 분류 기준의 일치도 연구가 이루어진 하였지만 아직 두 기준의 타당성 및 한계에 대해선 충분한 검증이 이루어지지 않은 실정이다 (7,8). 또한 류마티스관절염은 나라와 민족에 따라 임상적 특성의 차이가 크기 때문에 국내 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 검증이 우선 이루어져야 한다.

이에 저자들은, 국내 9개 대학의 13개 2차 혹은 3차 병원에서 1년 미만의 관절통을 주소로 내원하여 새롭게 류마티스관절염으로 진단된 환자들을 대상으로 한 연구를 수행하였다. 1987 ACR 기준과 2010 ACR/EULAR 분류 기준을 각각 적용하여 새로운 류마티스관절염 분류 기준의 효용성 및 한계를 확인하는 데 목표를 두고 연구를 진행하였다.

## 대상 및 방법

### 연구대상 환자

2010년 1월부터 2011년 3월까지 9개 대학의 13개 산하 대학 병원에 12개월 미만의 관절통을 주소로 내원한 외래 환자 중, DMARDs 혹은 스테로이드에 노출된 적이 없는 환자들로 국한하였다. 이들 중 1987 ACR (4) 혹은 2010 ACR/EULAR (5) 분류기준에 의거하여 류마티스관절염으로 처음 진단된 환자 408명을 대상으로 연구를 수행하였다.

### 자료의 수집과 처리

대상 환자들에 대하여 성별, 진단 당시 나이, 증상의 기간을 조사하였다. 각각의 환자에서 1987 ACR 류마티스관절염 분류기준에 들어가는 7개 항목의 만족 유무와, 2010년 ACR/EULAR 새로운 분류 기준의 4가지 범주의 개별 점수를 조사하였다. 본 연구는 각각의 병원의 윤리심의위원회의 승인을 받았다.

### 통계분석

결과는 평균±표준편차로 표시하였고, 평균값의 비교는 independent t-test 혹은 analysis of variance (ANOVA)를 시행하였다. 교차분석은 카이제곱 검정(chi-square test)을 시행하였다. 통계 처리는 SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, p값 0.05 미만을 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 류마티스관절염 분류 기준의 일치도

총 분석 대상자인 408명의 환자 중, 1987 ACR 분류기준을 만족하는 환자는 320명이었고, 2010 ACR/EULAR 분류 기준을 만족하는 환자는 361명이었다. 이 중 각각 85.3%, 75.6%인 273명에서 1987 ACR, 2010 ACR/EULAR 분류 기준을 동시에 만족하였다(Table 1).

### 환자들의 사회인구학적 및 임상적 특성

전체 408명 환자 중 여성 환자가 311명으로 남 : 여 비율이 1 : 3.2였고, 진단 당시 평균 연령은  $51.2 \pm 13.0$ 세였다. 류마티스관절염 진단 시점에, 증상 기간은  $5.1 \pm 4.7$ 개월이었다. 이들 특성은 세 군에서 차이가 없었다(Table 1). 2010 ACR/EULAR 분류 기준을 만족하는 361명의 환자 중 90% 이상이 류마티스 인자나 anti-citrullinated protein antibody (ACPA) 양성인 혈청 양성 류마티스관절염 환자였다. 이에 반해, 1987 ACR 분류 기준만을 만족하는 환자 47명 중, 11명 (23.4%) 만이 혈청 양성 환자였고 이 비율은 다른 두 그룹에 비해 의미 있게 낮은 수치였다( $p < 0.001$ ) (Table 1).

### 2010 ACR/EULAR 분류 기준의 적용

1987 ACR 분류 기준과 2010 ACR/EULAR 분류 기준의 만족 여부에 따라 나뉘어진 3군에서 2010 ACR/EULAR 분류 기준의 항목별 양성율 및 점수를 비교하였다(Table 2). 관절 침범 범위에 따른 점수는 두 분류 기준을 모두 만족하는 그룹에서 의미 있게 높았고, 류마티스 인자와 ACPA 양성 정도에 따른 점수는 1987 ACR 분류 기준만을 만족하는 그

룹에서 의미 있게 낮았다. 이 그룹에 속한 47명의 환자 중 76.6%에 해당하는 36명의 환자는 혈청 음성 류마티스관절염 환자였다. 2010 ACR/EULAR 분류 기준에 의해 류마티스관절염으로 진단된 환자는 약 80% 에서 정상 상한치의 3배 이상의 류마티스 인자 혹은 ACPA 수치를 보였다. 진단 당시, 적혈구 침강 속도 혹은 C-반응 단백이 높은 경우 역시 1987 ACR 분류 기준만을 만족하는 군에선 48.9%로 관찰되어 2010 ACR/EULAR 분류 기준을 만족하는 다른 361명의 환자에 비해 (76.5%) 낮게 관찰되었다( $p < 0.001$ ). 2010년도 ACR/EULAR 분류 기준에 의해 류마티스관절염으로 진단된 환자 중 12.5%인 45명의 환자는 증상 기간이 6주 미만이었다.

### 1987 ACR 분류 기준의 적용

1987년도 ACR 분류 기준에 포함된 7개의 항목의 각각의 양성율을 3군에서 비교하였다(Table 3, Figure 1). 2010 ACR/EULAR 분류 기준만을 만족하는 환자 중( $n=88$ ) 1시간 이상의 조조 강직을 보인 환자는 25명(28.4%)으로 다른 두 군에 비해 낮은 양성율을 보였다. 이 외에도 3 관절 이

**Table 1.** Demographic and clinical features in Korean patients with newly diagnosed RA

	Both ACR 1987 and 2010 ACR/EULAR criteria (n=273)	1987 ACR only (n=47)	2010 ACR/EULAR only (n=88)	p-value	Subjects total (n=408)
Female, n (%)	211/273 (77.3)	36/47 (76.6)	64/88 (72.7)	0.681	311/408 (76.2)
Age at diagnosis (years)	$52.0 \pm 13.0$	$49.7 \pm 12.8$	$49.6 \pm 12.9$	0.566	$51.21 \pm 13.0$
Symptom duration (months)	$5.1 \pm 4.8$	$4.1 \pm 3.5$	$5.5 \pm 4.9$	0.760	$5.1 \pm 4.7$
Seropositive RA, n (%) (either RF or ACPA)	247 (90.5)	11 (23.4)	85 (96.6)	<0.001	343 (84.1)

ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism, RF: rheumatoid factor, ACPA: anti-citrullinated peptide antibody

**Table 2.** Performance of 2010 ACR/EULAR RA classification criteria for patients with newly diagnosed RA

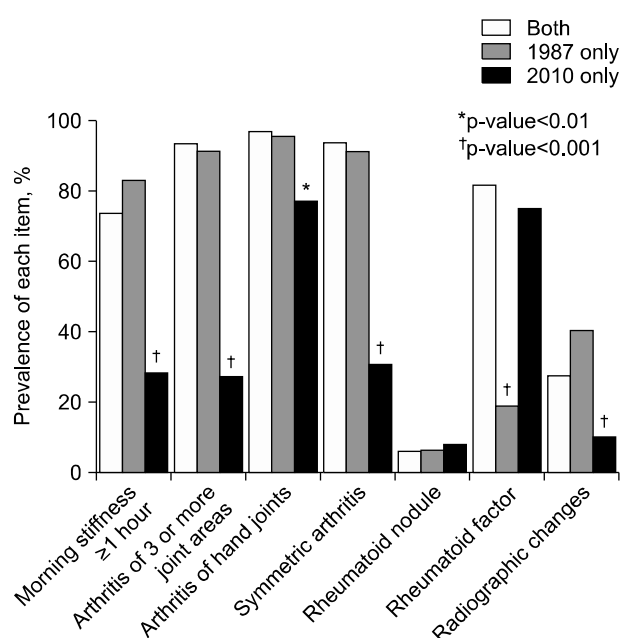
	2010 (+), 1987 (+) n=273	2010 (-), 1987 (+) n=47	2010 (+), 1987 (-) n=88	p-value	Total n=408
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)
Joint involvement, points, mean $\pm$ SD	$3.2 \pm 1.2^*$	$2.3 \pm 0.7$	$2.1 \pm 0.7$	<0.001	$2.86 \pm 1.19$
0	0 (0)	1 (2.1)	0 (0)		1 (0.2)
1	9 (3.3)	4 (8.5)	11 (12.5)		24 (5.9)
2	79 (28.9)	20 (42.6)	64 (72.7)		163 (39.9)
3	109 (39.9)	22 (46.8)	10 (11.4)		141 (34.6)
5	76 (27.8)	0 (0)	3 (3.4)		79 (19.4)
RF or ACPA, points, mean $\pm$ SD	$2.6 \pm 0.9$	$0.53 \pm 1.0^*$	$2.8 \pm 0.6$	<0.001	$2.39 \pm 1.09$
0	26 (9.5)	36 (76.6)	3 (3.4)		65 (15.9)
2	31 (11.4)	8 (17.0)	13 (14.8)		52 (12.7)
3	216 (79.1)	3 (6.4)	72 (81.8)		291 (71.3)
Elevated acute phase reactant	211 (77.3)	23 (48.9)*	65 (73.9)	<0.001	299 (73.3)
Sx duration <6 weeks	31 (11.4)	-	14 (15.9)		52 (12.7)

RA: rheumatoid arthritis, RF: rheumatoid factor, ACPA: anti-citrullinated protein antibody. Data are mean $\pm$ SD or number (%). \* $p < 0.05$  among three groups (ANOVA analysis)

**Table 3.** Prevalence of each items of 1987 ACR classification criteria of our study and other previous reports depending on the satisfaction of the 1987 ACR or 2010 ACR/EULAR criteria, or both criteria

	Our study, Patients fulfilling			Varache et al. (13) (N=100)	Fautrel et al. (7), Patients fulfilling		
	Both criteria (N=273)	Only 1987 criteria (N=47)	Only 2010 criteria (N=88)		Both criteria (N=526)	Only 1987 criteria (N=53)	Only 2010 criteria (N=115)
Morning stiffness	201 (73.6)	39 (83)	25 (28.4)	68	497 (94.5)	53 (100)	74 (64.4)
Hand joint involvement	265 (97.1)	45 (95.7)	68 (77.3)	82	NA	NA	NA
Symmetry	256 (93.8)	43 (91.5)	27 (30.7)	77	486 (92.4)	52 (98.1)	42 (36.5)
Involved joint $\geq 3$	255 (93.4)	43 (91.5)	24 (27.3)	78	503 (95.6)	51 (96.2)	52 (45.2)
RF positivity	223 (81.7)	9 (19.1)	66 (75)	57	309 (58.7)	3 (5.7)	58 (50.4)
Rheumatoid nodule	17 (6.2)	3 (6.4)	7 (8)	3	NA	NA	NA
Radiologic involvement	75 (27.5)	19 (40.4)	9 (10.2)	11	NA	NA	NA

Data are represented as number (%). ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism, NA: not assessed, RF: rheumatoid factor. \* $p < 0.05$  among three groups (ANOVA analysis)

**Figure 1.** Prevalence of each items of 1987 ACR classification criteria for RA according to the three groups.

상의 염증, 수부 관절염, 대칭성, 방사선학적 변화가 각각 27.3%, 77.3%, 30.7%, 10.2%로 관찰되었다. 이는 다른 두 그룹에 비해 통계학적으로 의미 있게 낮은 수치였다. 그리고, 2010 ACR/EULAR 분류 기준은 만족하지 않으나, 1987 ACR 분류 기준만을 만족하는 47명의 환자 중 류마티스 인자 양성인 자는 9명(19.1%)으로 관찰되었다. 우리 연구 결과는 Fautrel 등에 의해 수행된 연구 결과와도 비슷하였다 (7) (Table 3).

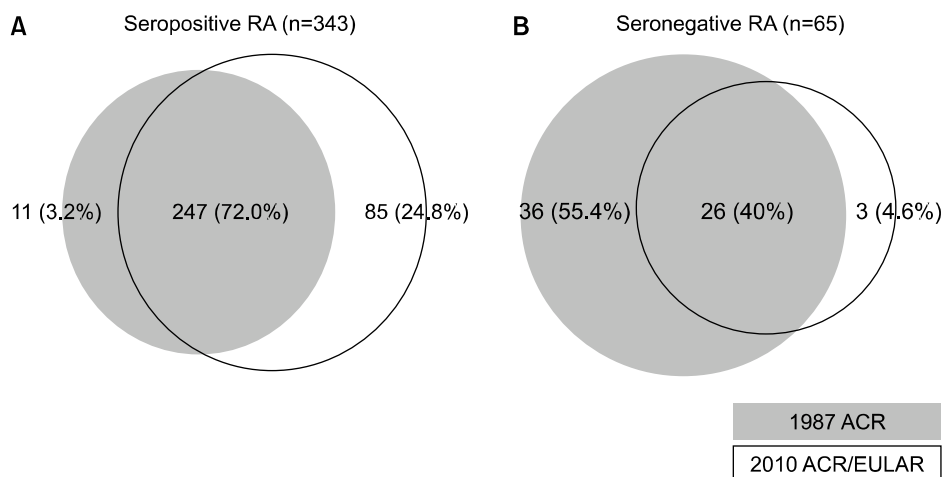
**2010 ACR/EULAR 류마티스관절염 분류 기준의 유용성 및 한계**  
408명의 새로 진단된 류마티스관절염 환자 중 류마티스 인자나 ACPA가 양성인 혈청 양성 류마티스관절염 환자는

343명이었고, 나머지 65명은 혈청 음성 류마티스관절염 환자였다. 혈청 양성 여부에 따라 1987 ACR 분류 기준과 2010 ACR/EULAR 기준을 각각 적용하였다(Figure 2).

혈청 양성 류마티스관절염 환자는 새로운 2010 ACR/EULAR 분류 기준 도입에 의해 85명(24.8%)의 환자가 추가로 류마티스관절염 진단을 받게 되고, 11명(3.2%)이 제외되는 결과를 보였다(Figure 2A). 그에 반해, 혈청 음성 류마티스관절염의 경우는 2010 ACR/EULAR 분류 기준만을 적용한다면 55.4%에 해당하는 36명의 환자가 류마티스관절염 진단에서 제외되는 결과를 보였고, 새로운 분류 기준에 의해서 단 3명의 환자만이 추가로 류마티스관절염 진단을 받게 되었다(Figure 2B). 이들 36명의 혈청 음성 류마티스관절염 환자들을 2010 ACR/EULAR 분류 항목별로 분석해 보면 관절 침범 점수 1점이 1명(2.8%), 2점이 14명(38.9%), 3점이 21명(58.3%), 5점이 0명이었다. 새로운 분류 기준의 도입에 의해 추가로 류마티스관절염 진단이 가능해진 3명의 환자는 모두 관절 침범 점수가 5점으로 관찰되었다. 65명의 혈청 음성 류마티스관절염 환자에서 1987 ACR 분류 기준을 3군별로 적용하였다(Table 4). 2010 ACR/EULAR 분류 기준에 의해 새롭게 류마티스관절염으로 추가 진단된 3명의 환자는 다른 두 군에 비해 조조 강직과 관절염의 대칭성 항목이 모두 통계적으로 낮았다( $p < 0.05$ ).

## 고 찰

1958년도에 American Rheumatism Association (ARA)에서 발표된 류마티스관절염 분류 기준이 처음 발표되었고, 이후 개정된 분류 기준이 ACR에 의해 1987년도에 발표되었다. 이후 이 분류 기준은 대부분의 인종과 지역에서 널리 사용되어 왔다. 1987 ACR 류마티스관절염 분류 기준 제정 시 대상이었던 환자군의 평균 질병 이환 기간은 7.7년으로, 이는 당시 대상 환자들이 조기 류마티스관절염보다는 병이 상당히 진행된 저명한 류마티스관절염 환자들로 이



**Figure 2.** Application of 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria according to the seropositivity of patients. (A) seropositive RA, (B) seronegative RA.

**Table 4.** Prevalence of each items of 1987 ACR classification criteria for seronegative RA patients

	1987 (+), 2010 (-) n=36	1987 (+), 2010 (+) n=26	1987 (-), 2010 (+) n=3	p-value
Morning stiffness $\geq 1$ hour	32 (88.9)	24 (92.3)	0 (0)*	<0.001
Arthritis of 3 or more joint areas	34 (94.4)	26 (100)	3 (100)	0.436
Arthritis of hand joints	35 (97.2)	26 (100)	3 (100)	0.664
Symmetric arthritis	34 (94.4)	26 (100)	2 (66.7)*	0.031
Rheumatoid nodule	1 (2.8)	1 (3.8)	0 (0)	0.924
Rheumatoid factor	—	—	—	—
Radiographic changes	17 (47.2)	6 (23.1)	0 (0)	0.062

Data are represented as number (%). ACR: American College of Rheumatology, RA: rheumatoid arthritis, \* $p < 0.05$  among three groups (ANOVA analysis)

루어져 있음을 의미한다. 또한, 대조군은 건강 대조군이 아닌, 퇴행성 관절염, 전신홍반루푸스, 전선 관절염 등 류마티스관절염이 아닌 다른 류마티스 질환을 가진 환자들로 구성되었다 (4). 때문에, 1987 ACR 류마티스관절염 분류 기준은 진단 기준이 될 수 없고, 특히 초기 류마티스관절염을 진단하는 데 있어선 태생적인 한계를 갖고 있다. 초기 류마티스관절염 환자를 대상으로 수행한 몇몇 연구들에 의하면, 1987 ACR 분류 기준은 류마티스관절염을 진단하는 데 민감도가 50% 내외로 상당히 낮다 (9). 특히 류마티스 결절과 방사선학적 변화의 진단 민감도는 초기 분류 기준 제정 당시의 그것에 비해 떨어진다는 보고들이 있다 (10). ACPA는 류마티스관절염의 임상적인 발병 이전부터 발견된다. 이를 이용하여 초기 류마티스관절염 진단의 민감도를 높이기 위해, 1987 ACR 분류 기준에 ACPA를 추가한 분류 기준을 적용하려는 시도도 있었다 (9,11). 결국, 초기 진단과 치료의 중요성과 1987 ACR 분류 기준의 초기 류마티스관절염 진단에의 낮은 민감도를 바탕으로 하여, 2010년도에 ACR/EULAR 류마티스관절염 분류 기준이 제정되었다.

새로운 류마티스관절염 분류 기준이 나온 이후, 이 기준의 류마티스관절염 진단에의 유용성에 대한 연구가 많이

이루어지고 있다 (7,8,12,13). 이 연구들의 대상은 주로 염증성 관절염 환자들로 구성된 코호트였고 2010 ACR/EULAR 분류 기준의 류마티스관절염 진단 민감도, 특이도, 정확도는 환자의 임상 양상에 근거하여 전문가가 내린 진단을 바탕으로 하여 이뤄졌다. 즉 DMARDs 투여 여부나 환자의 증상이 다른 질환으로 설명할 수 없는 등의 상황에 근거한 전문의의 의견이 분류 기준의 정확도를 결정하게 된 것이다. 하지만, 개별 환자에 대한 진단은 전문가마다 다를 수 있다는 한계가 있으므로 본 연구진은 이 점을 인식하고, 새롭게 발표된 2010 ACR/EULAR 류마티스관절염 분류 기준을 기존의 1987 ACR 분류 기준과 비교하고 새로운 진단 기준의 문제점을 파악하는 데 1차적인 목표를 가지고 연구를 시작하였다.

우리 연구 결과에서 새로운 분류 기준 적용만을 따르면 류마티스관절염에서 배제될 수 있는 36명의 혈청음성 류마티스관절염 환자에 대해, 실제 이 환자들이 류마티스관절염이 아닐 수 있다는 의문이 제기될 수 있다. 하지만 Table 4에서 보이는 결과가 이 환자들에서도 47%라는 높은 빈도로 방사선학적 변화가 관찰되었다. 이 환자들의 임상양상을 보면 조조 강직 89%, 3관절 이상의 관절염 94.4%, 수부 관절의 침범 97.2%, 대칭성 관절염 94.4%로

대칭성, 다발성 말초 관절염의 특징을 대부분 갖고 있었다. 바꿔 말하면, 류마티스관절염의 특징적인 임상 양상을 지니고 있음에도 류마티스 인자와 ACPA가 모두 음성으로 나오는 경우는 새로운 분류 기준의 도입에 의해 오히려 진단이 늦춰지거나 임상가로 하여금 적극적인 치료 시작을 고민하게 할 가능성이 있다고 예측할 수 있다. 물론 혈청 음성 류마티스관절염 환자에 대한 이러한 우려는, 일정한 시간이 지난 뒤 환자들의 임상 경과를 확인하여야 더 명확해 질 것이라고 생각한다.

우리 연구와 비슷한 목적을 가지고 다른 인종에서 시행한 연구들이 발표되었고 그 중 2개의 연구 결과를 Table 3에 기술하였다 (7,13). 1987 ACR 분류 기준의 모든 항목에 대한 양성율을 알 수는 없지만 Table 3에서 보이는 바와 같이 우리 결과와 비슷한 결과를 보인다. 이 연구들에서도 1987 ACR 분류 기준만을 만족하는 환자들은 1시간 이상 지속되는 조조강직, 관절염의 대칭성, 3관절 이상 침범과 같은 류마티스관절염의 특징적인 증상들은 90% 이상의 환자에서 보이나 류마티스 인자 양성율이 5.7%에 불과하였다. Fautrel 등에 의한 연구에서 1987 ACR 분류 기준만을 만족하는 환자들에서 ACPA 양성율이 다른 군에서 52.1%, 33.9%를 보인 바와 달리 3.8%로 낮음을 확인하였다 (7). 이는 1987 ACR 진단 기준을 만족하나 2010 ACR/EULAR 분류 기준을 만족하지 못하는 환자들을 주로 혈청 음성 류마티스관절염 환자임을 시사하는 것이고 이는 우리 연구 결과와도 일치한다. 최근 발표된 국내 다른 기관 연구 역시 우리 연구와 비슷한 결과를 보였다 (9). 유럽인을 대상으로 수행한 이 연구들과 마찬가지로, 한국인을 대상으로 한 연구들에서도 동일한 결과를 보였으므로, 혈청음성 류마티스관절염의 진단에 있어 새로운 ACR/EULAR 분류 기준의 문제는 인종과 상관없는 문제라고 예상할 수 있다.

물론, Table 3에서 보이는 바와 같이 우리 연구 결과와 마찬가지로 다른 연구들 역시 2010 ACR/EULAR 분류 기준을 도입하게 되면 1987 ACR 분류 기준을 적용할 때에 비해 더 많은 환자가 류마티스관절염으로 진단됨을 보였다. 이는 조기 류마티스관절염 진단에 있어 새로운 2010 ACR/EULAR 분류 기준이 분명 유리한 면이 있음을 의미한다.

2010 ACR/EULAR 류마티스관절염 분류기준은 ACPA라는 류마티스관절염 특이 자가 항체의 임상 적용으로 인해 류마티스관절염으로 진행할 환자의 조기 발견 및 DMARDs의 조기 적용을 가능케 한다는 임상적 이점이 기대된다. 하지만, Table 3에서 보이는 바와 같이 2010년도 분류 기준만을 만족하는 환자군은, 다른 두 군에 비해 관절염의 대칭성, 조조강직, 그리고 다발성 관절염을 보이는 비율이 현저하게 낮음을 확인할 수 있다. 따라서, 2010 ACR/EULAR 류마티스관절염 분류 기준만을 만족하는 이 환자군이 장기 임상 관찰에서도 지속적으로 DMARDs를 유지하게 되는 류마티스관절염 환자로 남을지에 대해선 확인이 필요하리라 생각된다. 실제로 Cader 등에 의해 행

해진 발생 3개월 미만의 조기 염증성 관절염 환자를 대상으로 한 코호트 결과에 따르면 처음에 2010 ACR/EULAR 분류 기준만을 만족하였던 46명의 환자중 약 1/3인 14명의 환자는 추적 관찰 기간인 18개월 이내에 류마티스관절염이 아닌 다른 염증성 관절염으로 분류되었다 (14). 그에 반해 1987 분류 기준만을 만족하였던 6명의 환자는 18개월 이후에도 1987 분류 기준을 만족하거나 2010 분류 기준과 1987 분류기준을 동시에 만족하였다. 처음부터 두 분류 기준을 모두 만족했던 환자들은 18개월이 흐른 뒤에도 두 분류 기준을 모두 만족하였다.

1987 ACR 분류 기준에 의해 류마티스관절염이 진단되면 조조 강직, 손가락 관절 침범, 대칭성, 3관절 이상의 침범이 모두 6주 이상 지속되어야 한다. 따라서 6주 미만의 염증성 관절염을 주소로 내원한 환자를 대상으로는 기존의 분류 기준을 그대로 적용하였을 때, ACPA가 양성이라 하더라도 류마티스관절염으로 진단하기 어려운 점이 있다. 하지만 ACPA 혹은 류마티스 인자에 대한 점수화를 전체 10점 중 3점을 배정한 새로운 분류 기준만을 적용한다면 Cader에 의한 연구 결과와 같이 많은 환자를 류마티스관절염으로 과잉 진단할 가능성이 있다. 실제로 van der Linden 등에 의해 시행된 연구에 의하면 2010 ACR/EULAR 분류 기준은 1987 ACR 분류 기준에 비해 민감도는 47.1%에서 73.5%로 상승된 반면 진단 특이도는 92.9%에서 71.4%로 감소하였다 (15). 때문에 2010 ACR/EULAR 분류 기준을 모든 관절통 환자에 적용하게 되면 비특이적 관절염 환자를 류마티스관절염으로 오진하게 될 가능성이 높다. 특히 이런 오류는 활성 관절수가 적은 비특이적 관절염 환자에서 류마티스 인자가 높게 나오고 동시에 약간의 적혈구 침강 속도의 상승을 보이는 환자에서 발생할 가능성이 높다 (16). 이 때문에 새로운 분류 기준의 낮은 특이도를 개선하기 위한 노력이 필요하다는 주장이 나오고 있고 우리 연구 역시 이를 뒷받침하는 결과들을 보였다.

2010 ACR/EULAR 류마티스관절염 분류 기준 제정시 대상이 되었던 환자군은 류마티스관절염의 전형적인 골미란 소견이 없는 자들로 국한되어 있다. 이는, 우리 연구 결과에서 보여주었던 새로운 분류 기준에 의해 류마티스관절염 진단에서 배제된 혈청 음성 류마티스관절염 환자중 47%에서 관절 주위 골밀도 감소 혹은 골미란을 보이는지를 일부 설명해 줄 수 있다. 류마티스관절염 증상이 명확해지고 병의 활성도가 높아지기 전에 류마티스 인자나 ACPA가 이미 혈청에서 나오는 현상 때문에 혈청 양성 류마티스관절염의 조기 진단이 가능해지는 길을 열었지만, 2010 ACR/EULAR 분류 기준이 나오게 된 연구 과정을 이해한다면 혈청음성 류마티스관절염 환자는 오히려 새로운 분류 기준에 의해 누락될 수 있다는 점을 인지해야 할 것이다. 왜냐하면, 류마티스관절염에 특이적인 전형적 골미란을 단순 X-선을 통해 병의 초기에 발견할 확률은 적기 때문이다 (2,11,16). 하지만 질병 활성도가 높은 경우에는

관절 초음파나 자기 공명 영상 등을 통해 골미란이나 활막염을 발견할 가능성이 높다 (17,18). 따라서, 혈청 양성 류마티스관절염 환자와 마찬가지로, 혈청 음성 류마티스관절염의 조기 진단 및 치료를 위해선 보완적인 분류 기준의 도입이 필요할 것으로 생각하며 그러한 면에서 특수 영상 검사의 도입이 도움이 될 수 있으리라 생각한다.

요약하면 ACPA의 발견과 이의 임상적 유용성을 바탕으로 하여 제정된 2010 ACR/EULAR 류마티스관절염 분류 기준은, 1987 ACR 분류 기준에 비해 더 많은 조기 류마티스관절염 환자를 진단하는 데 도움이 될 것이다. 하지만 혈청에서 류마티스 인자나 ACPA가 발견되지 않는 혈청 음성 류마티스관절염 환자에서는, 1987 ACR 기준에 비해 2010 ACR/ EULAR 분류 기준의 도입에 의해 오히려 진단 민감도가 떨어질 수 있는 증거가 발견되었다. 그리고 진단 특이도 면에서는 오히려 1987 ACR 분류 기준에 비해 떨어지는 결과를 다른 연구를 통해 확인할 수 있었다. 따라서, 혈청 음성 류마티스관절염 환자에서의 적용시 한계와 낮은 진단 특이도라는 문제점들을 해결하기 위해선, 관절 초음파나 자기 공명 영상과 같은 특수 방사선학적 검사를 새로운 분류 기준에 보완하여 진단에 적용하는 것이 도움이 될 수 있다고 생각한다.

본 논문의 제한점은 단면 연구이기 때문에 이 환자들의 임상 경과를 보지 못했다는 점이다. 따라서 향후 이 환자들을 대상으로 하는 전향적인 관찰 연구를 통해 이 환자들 중 류마티스관절염이 아닌 다른 임상 경과를 밟게 되는 환자들은 어떤 특징을 갖고 있는지 확인하는 과정이 필요하겠다.

## 결 론

본 연구를 통하여 새로운 2010 ACR/EULAR 분류 기준이 조기 류마티스관절염의 진단에 있어 1987 ACR 분류 기준에 비해 유리함을 알 수 있었다. 하지만 혈청 음성 류마티스관절염 환자에선 오히려 진단의 민감도를 낮출 수 있는 가능성이 있음을 확인하였다. 이러한 경향은 우리나라 연구 결과뿐만 아니라 다른 인종에서도 동일한 결과를 보여 혈청 음성 류마티스관절염의 조기 진단과 치료를 위해선 영상학적 검사와 같은 다른 검사법의 도입을 통한 분류 기준의 보완이 필요할 것으로 생각된다.

## 감사의 글

본 연구는 일부 보건 복지부 보건 의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것(A084794)입니다.

## 참고문헌

1. Raza K. The Michael Mason prize: early rheumatoid arthritis--the window narrows. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:406-10.
2. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:906-14.
3. Banal F, Dougados M, Combesse C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1184-91.
4. 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.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
6. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1589-95.
7. Fautrel B, Combe B, Rincheval N, Dougados M; ESPOIR Scientific Committee. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data. *Ann Rheum Dis* 2012;71:386-9.
8. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl LH, van Schaardenburg D. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1468-70.
9. Jung SJ, Lee SW, Ha YJ, Lee KH, Kang Y, Park MC, et al. Patients with early arthritis who fulfil the 1987 ACR classification criteria for rheumatoid arthritis but not the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1097-8.
10. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001;44:2485-91.
11. Liao KP, Batra KL, Chibnik L, Schur PH, Costenbader KH. Anti-cyclic citrullinated peptide revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1557-61.
12. Kaarela K, Kauppi JE, Kauppi MJ. The 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in the Heinola inception cohort--diagnoses confirmed by long-term follow-up. *Clin Rheumatol* 2012;31:547-51.
13. Varache S, Cornec D, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, et al. Diagnostic accuracy of ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis in a 2-year cohort. *J Rheumatol* 2011;38:1250-7.
14. Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Raza K. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR

- criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis* 2011;70:949-55.
15. van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63:37-42.
  16. Zeidler H. How can misclassification be prevented when using the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism rheumatoid arthritis classification criteria? Comment on the article by van der Linden et al. *Arthritis Rheum* 2011;63:2544-6.
  17. Rahmani M, Chegini H, Najafizadeh SR, Azimi M, Habibollahi P, Shakiba M. Detection of bone erosion in early rheumatoid arthritis: ultrasonography and conventional radiography versus non-contrast magnetic resonance imaging. *Clin Rheumatol* 2010;29:883-91.
  18. Bøyesen P, Haavardsholm EA, van der Heijde D, Østergaard M, Hammer HB, Sesseng S, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:176-9.