

임상적 관해 상태에 있는 류마티스관절염 환자에서 높은 적혈구침강속도의 의의

지 종 대

고려대학교 의과대학 류마티스내과

Clinical Significance of High Erythrocyte Sedimentation Rates in Rheumatoid Arthritis Patients Fulfilled the Remission Criteria

Jong Dae Ji

Rheumatology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

최근 류마티스관절염 치료에서는 치료효과를 극대화하기 위하여 질병활성도를 정기적으로 평가하고 이에 따라 치료방법을 조절하는 목표치료(Treatment to target)가 권장되고 있다 (1). 류마티스관절염의 질병활성도를 평가함에 있어 Disease Activity Score (DAS), Simple Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI) 등의 다양한 방법이 사용되고 있는데 28개 관절 중 압통과 종창이 있는 관절의 수, 적혈구침강속도(ESR), 환자에 의한 질병 활성도 평가(patient's global assessment of disease activity or general health)가 포함된 DAS28이 임상에서는 많이 사용되고 있으며 DAS28 점수로 2.6 미만인 류마티스관절염의 관해 기준으로 제시되었다 (2). DAS28에 포함되어 있는 적혈구침강속도는 사용된 지 오래되었지만 저렴하고 간단하여 염증반응을 평가하는데 현재도 가장 많이 사용되는 검사이다 (3). 적혈구 응집은 적혈구 표면의 전하와 적혈구 주위의 마찰력에 영향을 받아 변하며 따라서 적혈구침강속도는 다양한 요인에 의해 증가하거나 감소한다. 실제로 정상 적혈구침강속도 값은 연령이 증가함에 따라 높아지고 같은 나이라도 남성에 비해 여성에서 더 높은 결과를 보인다. 나이에 따른 정상 적혈구침강속도의 최대값을 구

하는 공식이 제안되었는데 여성은 “(자신의 연령+10)/2”로 남성은 “자신의 연령/2”로 구할 수 있다 (4). 증가된 적혈구침강속도가 염증질환과 밀접한 연관이 있지만 연령이 증가함에 따라 증가하므로 고령의 환자에서는 적혈구침강속도가 50 mm/hr 이상일 때 의미가 있다고 보고되었다 (5). 고령이나 여성의 경우 외에도 빈혈, 큰적혈구증(macrocytosis), 섬유소원(fibrinogen)과 같은 고분자량 단백질의 증가, 낮은 적혈구용적률(hematocrit), 고콜레스테롤혈증, 신장 증후군, 임신 등이 적혈구침강속도를 증가시킨다 (6). 적혈구침강속도가 다양한 요인에 의해 영향을 받고 과거 수주간의 질병활성을 반영하는데 반하여 또 다른 염증 지표인 C-반응단백(C-reactive protein)의 경우 연령이나 성별, 임신 등에 영향을 받지 않고 (7) 자극에 반응하여 수시간 내에 증가하며 자극이 없어진 후 3~7일 내에 정상으로 돌아오므로 류마티스관절염의 질병 활성도 평가에서 적혈구침강속도(DAS28-ESR) 대신에 C-반응단백(DAS28-CRP)을 이용하는 것이 좋을 것으로 제시되었고 현재 일부에서는 사용되고 있다 (8). 그러나 류마티스관절염 환자에서 항류마티스약제(Disease modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs) 사용 후 질병활성도 변화를 평가한 연구에서는 C-반

<Received : March 12, 2014, Accepted : March 18, 2014>

Corresponding to : Jong Dae Ji, Rheumatology, College of Medicine, Korea University, 126-1, Anam-dong 5ga, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea. E-mail : jjdimesy@korea.ac.kr

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

Copyright © 2014 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.

응단백에 비해 적혈구침강속도가 활성화도 변화를 측정함에 있어 우월하다고 보고되었다 (9). DAS28-CRP와 DAS28-ESR의 값을 비교한 연구에서 DAS28-CRP 값이 DAS28-ESR의 값에 비해 현저히 낮음이 보고되었으며 DAS28-CRP와 DAS28-ESR의 값의 차이는 남자에 비해 여자에서 크고 연령이 증가할수록 커짐이 보고되었다 (10). 또한 이 연구에서는 DAS28-CRP와 DAS28-ESR의 값의 차이가 류마티스관절염의 유병기간에 의해서도 영향을 받아 유병기간이 길수록 그 차이가 커짐을 보였다. 따라서 DAS28-CRP는 DAS28-ESR과 비교하여 질병활성도를 과소평가하는 반면 질병활성도의 호전을 과대평가할 가능성이 있다 (10,11).

최근 구 등 (12)은 류마티스관절염의 관해에도 불구하고 높은 적혈구침강속도를 보이는 환자들의 임상적 특징을 조사하여 대한류마티스학회지에 보고하였다. 이 연구에서 저자들은 DAS28-CRP 값이 2.6 이하일 때 관해로 정의하였으며 적혈구침강속도 40 mm/hr을 기준으로 high ESR군과 low ESR군으로 나누어 비교하였다. High ESR군의 경우 low ESR군에 비해 유병기간이 현저히 길었고 erosion scores와 total modified Sharp scores가 유의하게 높았으며 유병기간을 보정한 경우에도 erosion scores는 유의한 차이를 보여 증상이 없더라도 high ESR군에서는 질환이 진행되고 있으며 따라서 적절한 치료를 통하여 증가된 적혈구침강속도를 교정하고 방사선소견상의 진행을 막는 것이 필요하다고 주장하였다. 류마티스질환 환자에서 적혈구침강속도의 의의를 연구한 Wolfe와 Michaud (13)의 연구에서도 질병의 활성이 없거나 경미한 류마티스관절염 환자 중 일부에서 적혈구침강속도 증가가 관찰되었다. 구 등은 연구 결과에서 DAS28-CRP이 질병의 관해를 정확하게 판단하는데 적합하지 않을 가능성이 있으며 기존의 연구 결과들과 유사하게 DAS28-ESR과 비교하여 DAS28-CRP의 사용이 질병활성도를 과소평가하고 질병활성에 있어 경미하거나 관해 상태에 있는 환자의 비율을 부정절하게 증가시킬 가능성이 있음을 제시하였다. DAS28, SDAI, CDAI 및 modified ACR remission criteria (mACR) 등의 다양한 평가 방법을 이용한 류마티스관절염 관해 평가 연구에서는 DAS28을 이용하였을 때 mACR, SDAI, CDAI에 비해 관해 상태로 평가되는 환자의 비율이 유의하게 높음이 보고되어 다른 평가기준과 비교할 때 DAS28 기준에 의하여 관해 상태로 평가된 환자 중 일부는 실제로 관해 상태가 아닐 가능성을 시사하였다. 실제로 이 연구에서는 DAS28 관해 상태인 환자의 상당 수가 관절의 종창을 가지고 있었으며 DAS28 관해 상태 환자가 다른 기준에 의해 정의된 관해 상태 환자에 비해 높은 질병활성도를 보여 DAS28에 의해 판단된 관해 중 상당수가 실제로는 관해 상태가 아닐 가능성을 뒷받침 하였다 (14). DAS28을 관해 기준으로 사용하는 것에 대한 또 다른 연구에서도 DAS28 관해 상태 환자 중 19% 환자에서 관절 압통을 호소하고 11% 환자에서 관절 종창을 가지고 있어 DAS28을 관해 기준으로 사용하는

것은 적합하지 않음을 시사하였다 (15). 또한 이 연구에서는 정상 적혈구침강속도를 보이는 환자의 16%만이 ACR 관해 기준을 충족시켜 저자들은 적혈구침강속도가 정상이라도 관해 상태가 아닐 가능성을 시사하였다. 이는 Balsa 등 (16)의 연구에서도 확인되었는데 ACR 관해 기준 항목 중 적혈구침강속도가 정상인 환자의 6.5%에서만 ACR 관해 기준에 합당함을 보였다. 또한 이 등 (17)은 대한류마티스학회지에 보고한 “한국인에서 류마티스관절염의 치료적 관해” 연구에서 비관해 상태인 환자의 79.1%에서 적혈구침강속도가 정상 수치를 보여 관해의 여부를 판정하는 항목으로 적혈구침강속도는 변별력이 떨어짐을 제시하였다. 이 연구에서 관해군의 경우 평균 질병 유병기간이 비관해군보다 짧은 양상을 나타내었고 2년 이내의 관절염 유병 기간을 가진 경우가 관해군에서 더 많았다. 이는 구 등의 연구에서 high ESR군에서 관절염 유병 기간이 긴 것과 상응하는 소견으로 질병 유병기간이 길수록 관해되기 어려울 가능성을 시사한다. 실제로 Sokka 등 (18)의 연구에서도 남성, 고학력, 동반질환이 적은 경우, 규칙적인 운동에 더하여 짧은 유병기간이 관절염의 관해와 밀접한 연관이 있음을 보고하였다.

구 등은 DAS28-CRP 기준으로 관해 상태에 있는 류마티스관절염 환자들에서 높은 적혈구침강속도를 보이는 경우 erosion scores가 높음을 관찰하였고 따라서 high ESR군에서 질환이 진행되고 있으므로 적절한 치료를 통하여 방사선소견상의 진행을 막는 것이 필요함을 제시하였다. 그러나 구 등의 연구는 임상 경과 중 한 시점에서 관해를 본 것으로 지속적인 관해 상태의 유지여부에 따라 방사선학적 소견 및 기능적 상태가 차이가 있을 수 있고 따라서 관해 상태에서 높은 적혈구침강속도의 임상적 의의를 확인하기 위해서는 전향적인 연구가 필요하며 또한 DAS28보다 실제 관해 상태를 엄격하게 판단할 수 있는 다른 기준을 적용하여 high ESR의 임상적 의의를 살펴보아야 할 것으로 생각된다.

References

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
2. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1252-5.
3. Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *South Med J* 1998;91:220-5.
4. Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986; 104:515-23.
5. Smith EM, Samadian S. Use of the erythrocyte sedimen-

- tation rate in the elderly. *Br J Hosp Med* 1994;51:394-7.
6. Talstad I, Scheie P, Dalen H, Röli J. Influence of plasma proteins on erythrocyte morphology and sedimentation. *Scand J Haematol* 1983;31:478-84.
 7. Kushner I. C-reactive protein in rheumatology. *Arthritis Rheum* 1991;34:1065-8.
 8. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68:954-60.
 9. Ward MM. Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:884-95.
 10. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1221-6.
 11. Tamhane A, Redden DT, McGwin G Jr, Brown EE, Westfall AO, Reynolds RJ IV, et al. Comparison of the disease activity score using erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in African Americans with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013;40:1812-22.
 12. Koo BS, Hong S, Kim YJ, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis who have sustained high erythrocyte sedimentation rates after clinical remission. *J Rheum Dis* 2014;21:20-4.
 13. Wolfe F, Michaud K. The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 1994;21:1227-37.
 14. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:975-9.
 15. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1410-3.
 16. Balsa A, Carmona L, González-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R; EMECAR Study Group. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:40-6.
 17. Lee YH, Lee JS, Kang ES. Defining remission of Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum Dis* 2008;15:204-11.
 18. Sokka T, Hetland ML, Mäkinen H, Kautiainen H, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al; Questionnaires in Standard Monitoring of Patients With Rheumatoid Arthritis Group. Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum* 2008;58:2642-51.