

관절염진단을 위한 면역학적 검사

김 신 규*

미생물학의 서자로 출발한 면역학은 최근 20여 년간 신지견을 따라잡기에 벅찰 정도로 눈부시게 발전하였고 그 수혜를 가장 많이 받은 곳이 류마티스학 분야이다. 새로운 면역학적 검사항목이 소개되고 있고, 기존의 검사 항목에 대한 재평가도 활발히 이루어지고 있다. 또한, 검사기법의 발전으로 종래의 검사 방법과 예민도, 특이도, 재현성 등 여러 가지 면에서 비교 검토가 되고 있다.

류마티스 질환은 세포의 구성성분에 대한 자가항체를 1개 이상 가지고 있는 것을 특징으로 하기 때문에 여러종류의 자가항체들이 류마티스 질환의 진단에 유용하다. 그러나, 이 자가 항체들의 역가가 질환의 활성도를 항상 제때에 정확히 반영하는 것은 아니므로 류마티스 질환의 활성도를 추정할 수 있는 검사 항목을 필요로 하게 된다. 그 밖에 류마티스 질환의 아형 분류 및 예후판정 등에 유용한 검사항목들의 도움을 받게 된다. 필자는 이들 세 그룹에 속하는 검사항목들 중 비교적 빈도가 높은 것들을 중심으로 간략하게 기술하고자 한다.

I. 류마티스 질환 관련 자가항체

1) 항핵항체 (ANA)

세포를 구성하는 핵물질은 물론 세포질 구성성분에 대한 자가항체들의 총칭으로서 류마티스 질환의 대표적인 선별검사 항목이다.

간접면역 형광법이 보편적으로 가장 많이 이용되는 검사법이며 이때 이용되는 기질의 선택이 중요하다. 초기에 이용되던 동물의 냉동조직 절편은 거의 사라지고 후두암에서 유래된 HEp-2 세포가 많이 사용되고 있으나 위양성 및 위음성의 문제점 때문에 필자의 병원에서는 1989년 필자가 확립한 대식세포주 IT-1 세포를 이용해 보다 더 정확하고 폭 넓은 진단에 기여하고 있다.

ANA 검사는 루프스, 쇼그렌증후군, 경피증, 피부근염, 혼재성교원병 등 류마티스 질환의 진단에 유용하게 이용된다. 형광현미경을 이용한 검사 결과 판독시 형광양상에 따라 해당 질환을 추정할 수 있고 다음 단계로 각 질환의 표지자 항체 검사 (항 ENA 검사)를 선택하게 된다.

2) 항DNA검사

루프스 환자의 진단, 치료 및 예후판정에 가장 중요한 검사항목 중 하나로 루프스의 진단 기준에 포함되어 있다. 항DNA검사 방법은 방사면역법 (Farr assay)과 Crithidia luciliae를 이용한 간접면역형광법(CLIF)으로 대별된다. 전자는

* 한양대 류마티스병원장

예민도가 높고 후자는 특이도가 높아 필자도 전자에서 후자로 전환하여 사용하고 있다.

3) 항ENA검사

항ENA검사 내에는 여러종류의 ANA가 포함되어 있고, 개개의 자가항체는 특정 류마티스 질환의 진단에 필수적인 표지자 항체가 된다.

항Sm항체는 루프스, 항RNP항체가 단독으로 높은 역가를 나타내면 혼재성교원병, 항Ro항체와 항La항체는 쇼그렌증후군, 항Scl-70항체는 전신성경피증, 항Jo-1항체는 다발성근염의 진단에 각각 유용한 자가항체들이다.

검사방법은 처음 이용된 이중면역확산법이 표준검사법이며 최근에 등장한 효소면역법등은 높은 예민도로 인한 진단의 혼돈 등 여러 가지 단점들이 더 부각되고 있다.

4) 류마티스인자 (RF)

면역글로불린 G의 Fc부위에 대한 자가항체로서 류마티스 관절염의 선별 검사로 가장 많이 이용된다. 그러나, RF는 류마티스 관절염 환자의 60~80%에서만 검출되며 루프스를 비롯한 다른 류마티스 질환들, 각종 감염증, 노령 에서도 검출되므로 류마티스 관절염의 다른 표지자 항체 검사와 같이 시행하여 진단에 도움을 받는 것이 바람직하다.

검사방법은 초기의 적혈구나 latex를 이용한 입자응집법에서 laser를 이용한 nephelometry 까지 발전하여 객관적인 정확한 양의 측정이 가능해 졌다.

5) 항호중구 세포질항체 (ANCA)

ANCA는 백혈구 중 주로 호중구 과립 내의 각종 효소를 비롯한 구성성분들을 표적항원으로하는 자가항체이다. 류마티스질환 중 류마티스관절염, 루프스, Felty 증후군, 약물유도성 루프스 등에서 관찰되며 혈관염 연관군과 비연관군으로 다시 분

류 할 수 있다.

검사방법은 에탄올 고정에 의한 간접면역형광법으로 형광양상에 따라 C형과 P형으로 분류하며 위양성 판독에 유의하여야 한다.

6) 항인지질항체 (APA)

여러종류의 음전하를 갖는 인지질들에 대한 자가항체의 총칭으로서 루프스의 진단기준에 포함되어 있다. 동맥과 정맥의 혈전증, 반복유산 및 혈소판 감소 등이 동반 될 때 APA 증후군으로 분류되기도 한다.

검사방법은 효소면역법이 가장 많이 이용되며 오래 전부터 이용되어온 매독반응검사 위양성 및 루프스항응고 검사도 다른 형태의 검사법으로 인정받고 있다.

7) 항핵주변인자 (APF)

류마티스관절염의 진단에 이용되어온 류마티스인자 검사의 한계성 때문에 등장한 새로운 표지자 항체 중 현재 가장 인정 받고 있는 것이 항핵주변인자이다.

핵주변인자는 정상인의 구강내 점막세포의 핵주변부에 위치하는 다수의 균질한 원형입자로서 최근 항원의 정체가 filaggrin인 것으로 밝혀졌다.

검출방법은 간접면역형광법이며 세포공여자의 선발과 기질의 제작에 어려움이 있으나 최근 필자가 표준화하여 보급하고 있다.

II. 류마티스 질환 활성도 추정 검사

1) 적혈구 침강 속도 (ESR)

고전적인 검사항목인 ESR 검사는 활동성 류마티스관절염에서 증가하며 골관절염과의 감별진단에도 이용될 수 있다. 주기적인 검사를 통해 류마티스관절염의 활성도를 추정할 수 있어 미국 류마티스학회에서 정한 예비적 관해기준에 포함된 유일한 검사항목이다. 여자는 30mm/hr 이하 남자는

20mm/hr 이하를 예비적 관해 기준으로 한다.

검사방법은 Westergren 법을 기준으로 하며 최근에는 조작이 간편한 자동화 설비들이 소개되고 있다.

2) C 반응 단백 (CRP)

CRP는 급성기 반응물 중 가장 대표적인 단백질로 인터루킨 1과 6의 작용에 의해 간에서 형성되며 호중구에서 유래된 단백분해효소에 의해 면역조절 기능을 갖는 펩타이드로 분해된다. 류마티스관절염에서 CRP는 질환의 활성도와 좋은 연관관계를 이루며 대개 30mg/l 이상의 수치를 보인다. 반면에 루프스에서는 세균감염이 없는 한 별로 증가하지 않으므로 감별진단에 이용될 수 있다.

검사방법은 입자응집법에서 정량이 용이한 nephelometry 나 turbidometry로 이행되고 있다.

그 밖에 여러종류의 급성기 반응물, 가용성 인터루킨수용체 및 부착분자, 혈중면역복합체 등 다수의 검사가 소개되었으나 정규 검사 종목의 위치를 차지한 것은 거의 없다.

Ⅲ. 그 밖에 류마티스질환 진단에 도움이 되는 검사

1) HLA 검사

장기이식 때 주로 이용되는 조직적합항원과 여러 자가면역질환들 간에 연관이 있음이 알려져 왔다. 이 중 대표적인 류마티스질환과 HLA는 강직성척추염과 HLA-B27, 베체트병과 HLA-B51, 류마티스관절염과 HLA-DR1,4 등이다.

검사 방법은 미세세포독성 검사법이 주로 이용되고 최근에는 DNA 검사법도 이용되고 있다.

2) 한냉글로블린

혈청을 37℃ 이하로 냉각시켰을 때 백색이나 젤 형태로 침전되고, 37℃로 가온했을때 다시 용해되는 단백질을 의미한다. 한냉글로블린혈증 환

자에서는 혈관성자반증, 레이노현상, 관절통, 피부괴사 등이 나타날 수 있다. 연관된 질환으로는 루프스, 류마티스관절염, 쇼그렌증후군 및 각종 혈관염 등이다.

검사시 유의사항은 혈액 채취용 튜브와 주사기를 37℃에 미리 보온 시킨 것을 사용해야 하고 혈청 분리도 37℃에서 해야한다.

3) 혈청 보체 농도

루프스에서는 대량의 면역복합체가 형성되고 이것이 보체를 활성화시켜서 C3와 C4의 농도가 감소하게 된다. 그밖에 혈관염이 동반된 류마티스관절염, 본태성한냉글로블린혈증, 전신성혈관염 등에서도 같은 현상이 나타나게 된다

측정방법은 RID, nephelometry, 효소면역법 등이다.

4) 관절액 검사

주사기로 관절액을 뽑는 순간부터 관절액의 색깔, 탁도 등을 유심히 관찰하여야 하며 아울러 점도, 백혈구수 등을 조사하는 것이 기본이다. 그 밖의 특수검사 항목은 다음과 같다.

(1) 뮤신 응고 검사

관절액에 산을 가하여 뮤신 응고 형성의 모양과 탁도를 검사하는 것으로 류마티스관절염 등에 적용된다.

(2) 결정체 검사

편광현미경을 이용해 여러 종류의 결정체를 찾아낸다. 대표적인 것이 통풍에서의 요산 결정체이다.

(3) RA 세포 검사

류마티스관절염과 같은 염증성 관절액속에 면역복합체를 함유한 특징적인 백혈구를 관찰한다.

(4) 류마티스인자 검사

혈청 류마티스 인자가 음성인 경우 시행해 볼 수 있는 검사이며 경우에 따라서는 관절액의 전처치가 필요하다.