Original Article

뇌척수액에서 항 Glutamic acid decarboxylase 항체검사의 참고치 설정

서울대학교병원 핵의학과
박민호 · 신선영 · 윤태석 · 신희정 · 노경운

Evaluation of reference value of anti-Glutamic acid decarboxylase antibody for cerebrospinal fluid

Min-Ho Park, Sun-Young Shin, Tae-Seok Youn, Hi-Jung Shin and Gyeong-Woon Noh
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Purpose Anti-Glutamic acid decarboxylase antibody test (GAD Ab) has been used as a predictor of type 1 diabetes. GAD Ab has also been shown to be highly potent in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with suspected diabetic peripheral neuropathy. Recently, it has been known that clinical significance of GAD Ab using CSF is useful for the neurological disorders. However, the reference value of anti-GAD Ab has been provided only for serum. In this experiment, we estimated the reference value of anti-GAD antibody for CSF in neurological patients.

Materials and Methods A total of 211 neurological patients were enrolled. Serum and CSF were analyzed by radioimmunoassay (RIA) using commercial RIA anti-GAD Ab kit (RSR, London, United Kingdom). Normal saline was used as the normal CSF control because CSF is most similar to 0.9% normal saline.

Results The mean value of normal CSF control was 1.97 U/mL, and two standard deviations (2SD) was 1.44 U/mL. Based on this data, the expected reference range of CSF could be estimated from 0.54 U/mL to 3.40 U/mL

Conclusion The reference range of normal CSF control using normal saline obtained with Hoffmann's method. However, there will be a need to validate the CSF reference values using human normal CSF.

Key Words Glutamic Acid Decarboxylase Antibody (GAD Ab), Cerebrospinal fluid (CSF), Radioimmunoassay (RIA)

서 론

혈청 내 항 GAD 항체 (anti-Glutamic acid decarboxylase antibody, anti-GAD Ab)는 제1형 당뇨병을 진단하는 예측인자로서 사용되고 있다. 제1형 당뇨병은 소아 및 청소년에게서 발생하며, 발병요인은 바이러스, 감염 등과 같은 환경인자로 인한 자가면역 이상으로 랑게르한스섬의 베타세포가 파괴되어 인슐린 분비가 급격하게 감소됨으로서 고혈당이 되는 질환이다. 대한소아과학회에 의한 통계자료에 따르면 제1형 당뇨병 환자의 수는 1995년부터 2014년까지 매년 5.6%씩 증가하고 있으며, 이에 따른 합병증을 동반한 환자의 수도 점차 증가하고 있는 추세이다. 제1형 당뇨병과 관련된 합병증은 간질과 당뇨병성 말초신경병증이 있다.[1] 특히, 항 GAD 항체가 GAD에 작용을 하게 되면 뇌에서 발견되는 억제성 신경전달 물질인 GABA (gamma amino butyric acid)의 형성을 차단하여 강직증후군 및 간질을 유발하게 된다.[1-1)]

항 GAD 항체는 제 1형 당뇨병 환자의 80%에서 발견되고, 강직증후군 환자의 뇌척수액에서 약 60% 정도 발견된다. 드물게는 혈청에서 높은 값이 보이면 강직증후군 및 간질을 진단하는데도 사용하기도 하지만 본원에서는 강직증후군 및 간질 환자를 진단하기 위한 검체로는 혈청보다 뇌척수액이 항

· Received: September 29, 2017 Accepted: October 20, 2017
· Corresponding Author: **Gyeong-Woon Noh**
· Address for correspondence : Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital 101 Daehang-ro, Jongno-gu, Seoul, 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-2507
E-mail: seaboy7700@naver.com

GAD 항체에 대한 임상적가치가 더 크다고 판단되기 때문에 2016년부터 강직증후군 및 간질 환자를 대상으로 뇌척수액의 항 GAD 항체검사가 이루어지고 있다. 그러나 본원에서 사용중인 항 GAD 항체 검사키트의 지침서에는 혈청에 대한 참고치만 기재되어 있어 본 연구를 통해 뇌척수액에 대한 항 GAD 항체검사의 참고치를 설정하고자 하였다.

대상 및 방법

2016년도 본원에 내원한 환자 중 혈청과 뇌척수액에 대한 항 GAD Ab 검사를 함께 의뢰받은 신경계질환 환자 211명을 대상으로 하여 두 검체군의 결과 값을 비교하였다. 그리고 본 실험에서 음성대조군으로 정상인의 뇌척수액(구성성분: 수분 99%, 혈장단백질의 약 0.3%, 미량의 당, 칼슘, 칼륨, NaCl)을 채취하기에는 어려움이 있어 이와 가장 유사한 생리식염수로 선정하였다. 실험방법은 정상인의 뇌척수액으로 간주한 생리식염수를 한 검사당 10개의 시료를 사용하여 총 7회의 RIA (radioimmunoassay)를 시행하였다. 결과분석은 각각의 시료를 검사한 결과값의 평균(Mean)과 표준편차(Standard deviation, SD)를 구하였고, 이 값을 기준으로 Hoffmann법을 이용하여 정상치 범위를 추정하였다.

결 과

본원에서 211명의 신경계질환 환자를 대상으로 혈청과 뇌척수액에 대한 항 GAD 항체검사 데이터를 분석해 본 결과 혈청은 1.0 U/mL 이상의 값을 가진 환자가 약 5%를 차지하였으나, 뇌척수액의 경우에는 1.0 U/mL 이상의 값을 가진 환자가 약 98% 이상을 차지하였다(Table 1).

Table 1. Anti-GAD antibody test results for serum and cerebrospinal fluid of 211 patients

	No. of case	
result value (U/mL)	Serum	CSF
0 ~ 0.5	181	2
0.5 ~ 1.0	20	1
1.0 ~ 2.0	6	77
2.0 ~ 3.0	2	75
>3.0	2	56
Total	211	211

정상인의 뇌척수액으로 간주한 생리식염수를 측정한 결과에서는 mean값이 1.97 U/mL이었고, 2SD값이 1.44 U/mL이었다. Hoffmann 법으로 mean값에 ±2SD (two standard deviations)를 적용하여 정상치 범위를 0.54 U/mL ~ 3.40 U/mL으로 추정 할 수 있었다(Table 2).

Table 2. Mean and SD values of saline used as negative control group

	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5	Test 6	Test 7
1	1.42	1.57	1.53	1.24	1.41	1.22	1.34
2	2.95	3.01	2.41	2.75	2.64	1.42	1.54
3	1.32	1.34	1.27	1.30	1.28	1.22	1.33
4	2.72	2.70	2.58	2.62	2.44	1.36	1.48
5	1.50	1.37	1.54	1.31	1.38	1.32	1.28
6	2.83	2.88	3.00	2.68	3.00	1.65	1.55
7	1.57	1.48	1.35	1.27	1.29	1.35	1.41
8	2.68	3.01	2.85	1.39	1.39	1.57	2.87
9	2.92	3.03	1.71	1.65	1.56	3.02	2.95
10	3.08	1.51	1.52	1.68	3.10	3.10	3.13
Mean value	2.30	2.19	1.98	1.79	1.95	1.72	1.89
SD value	0.74	0.78	0.66	0.64	0.75	0.72	0.76

고찰 및 결론

혈청으로 검사했을 경우 항 GAD 항체는 제1형 당뇨병을 진단하는데 예측인자로서 사용되고 있고, 뇌척수액으로 검사를 시행했을 경우에는 강직증후군 및 간질을 진단하는데 활용할 수 있다. 이러한 이유로 본원 신경과에서 뇌척수액으로 항 GAD 항체검사를 의뢰하는 건수가 증가하고 있는 추세다. 그러나 본원에서 사용하고 있는 항 GAD 항체 RIA 키트의 지침서에는 혈청에 대한 참고치만 기재되어 있어 뇌척수액에 대한 참고치 설정이 필요하다. 이에 본 연구를 통해 뇌척수액에 대한 항 GAD 항체검사의 참고치를 설정하고자 하였다.

항 GAD 항체검사에 대한 혈청의 결과 값이 1.0 U/mL이상일 경우 임상적 의의가 있다고 알려져 있다. 혈청의 참고치를 뇌척수액에 동일하게 적용하게 되면 뇌척수액으로 검사 받은 환자의 98% 이상이 강직증후군 및 간질에 대해 양성판정을 받게 된다(Table 1). 또한 혈청과 뇌척수액의 결과값은 각 임상적 가치가 다르기 때문에 검체에 대한 결과값은 비교 대상이 될 수 없다. 따라서 혈청의 참고치를 뇌척수액과 병용해서 사용하는 것은 부적절하다고 판단하였다.

본 실험을 통해 음성대조군으로 정상인의 뇌척수액과 조성이 유사한 생리식염수을 사용하여 정상치 범위를 추정한

결과 0.54 U/mL ~ 3.40 U/mL으로 설정하였다. 뇌척수액의 참고치를 0.54 U/mL ~ 3.40 U/mL로 추정하였지만 본원에서는 결과 값이 100 U/mL이상인 환자를 강직증후군 및 간질로 진단 하고 있다. 이처럼 임상진단에 있어 병원마다 적용하는 Cut-off의 차이가 있을 수 있을 뿐 아니라 검사결과는 검사실에 따라 온도, 습도, 우연오차, 계통오차 등 다양한 요인들에 영향을 받기 때문에 항 GAD Ab 검사를 위해 뇌척수액에 대한 참고치를 설정하고자 한다면 각 병원에서 자체적으로 설정하는 것을 권고한다.

요 약

본 연구를 통해 항 GAD 항체검사에서 뇌척수액에 대한 정상치 범위를 추정하였다.

본원에서 211명을 대상으로 혈청과 뇌척수액에 대한 항 GAD 항체검사를 함께 의뢰받은 환자 데이터를 분석해 본 결과 혈청은 1.0 U/mL 이상의 값을 가진 환자가 약 5%를 차지하였고. 뇌척수액의 경우에는 1.0 U/mL이상의 값을 가진 환자는 약 98% 이상을 차지하였다. 혈청의 참고치 (1.0 U/mL 이상 양성)를 뇌척수액에 적용했을 경우에는 대부분의 환자들이 강직증후군 및 간질을 진단 받게 된다. 이에 혈청과 뇌척수액의 참고치를 병용해서 사용하는 것은 부적합하다고 판단하였고 뇌척수액에 대한 참고치를 본원에서 자체적으로 설정하고자 하였다. 실험 대상으로는 정상인의 뇌척수액을 채취하는 데는 어려움이 있어 이와 가장 유사한 생리식염수를 음성대조군으로 선정하였다. 총 70개의 생리식염수를 검사한 결과 Mean값이 1.97 U/mL, SD 값이 0.72 U/mL 가 나왔다. 이 값들에 Hoffmann법으로 Mean값에서 ±2SD를 정상범위로 하여 0.54 U/mL ~ 3.40 U/mL 로 Expected reference range를 설정할 수 있었다. 본 실험에서 아쉬운 점은 참고치 설정에 있어 정상인의 뇌척수액으로 검사가 이루어지지 못한 부분이다. 앞으로 정상인의 뇌척수액으로 참고치 설정을 할 수 있다면 보다 더 정확하게 임상적으로 적용할 수 있을 것이라 생각 된다.

References

1. Hassaan Tohid, MBBS, Anti-glutamic acid decarboxylase antibody positive neurological syndromes, ***Neurosciences,*** 2016 Jul; Vol.21(3): 215-222