

류마티스 관절염의 임상 증상 및 진단

하 유 정 · 이 수 곤* | 연세의대 내과학교실, 류마티스내과

Clinical manifestations and diagnosis of rheumatoid arthritis

You Jung Ha, MD · Soo-Kon Lee, MD

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Soo-Kon Lee, E-mail: sookonlee@yuhs.ac

Received August 3, 2010 Accepted August 17, 2010

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory autoimmune disorder that mainly affects the diarthrodial joint. Morning stiffness and symmetric swelling of the wrists, PIPs and MCPs constitute the typical history for rheumatoid arthritis. Extra-articular manifestations in RA include constitutional symptoms, distinct organ manifestations and severe multiorgan disease. The presence of rheumatoid factor and the anti-cyclic citrullinated peptide antibody, which is more specific to RA, are helpful in RA diagnosis. Although conventional radiographs remain the initial imaging modality in patients with RA, other imaging modalities such as MRI or ultrasound have demonstrated increased sensitivity to detecting early erosive change. To the present day, there is no single test that confirms RA. Early diagnosis of RA is essential because there is substantial evidence that early therapeutic intervention with non-biologic/biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs leads to a better outcome. Although the 1987 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for RA have been used as the gold standard in clinical studies, these criteria are misleading early in the disease course. The ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) is scheduled to release the new classification criteria for RA soon. This review describes clinical manifestations of RA, diagnostic tools, as well as the classification criteria in the diagnosis of RA.

Keywords: Signs and symptoms; Diagnosis; Rheumatoid arthritis

서 론

류마티스 관절염은 관절 내 윤활막이 특별한 이유 없이 증식하여 뼈와 연골을 파괴시키는 만성 염증성 관절염이다. 류마티스 관절염은 여러 기관의 다양한 합병증을 동반할 수 있기 때문에 전신 류마티스 질환으로 분류된다

[1]. 전 인구의 0.8% 가량이 이 질환을 앓고 있으며 우리나라에서도 수십만 명의 환자가 있을 것으로 추정된다[2]. 현재까지 류마티스 관절염을 진단하는 특이적인 진단법은 없으며 환자의 임상 증상과 의사의 신체 진찰, 진단 검사실 소견, 영상 검사 소견 등을 종합하여 이루어진다. 류마티스 관절염을 치료받지 않으면 진단 후 2-3년 이내에 환자의

© Korean Medical Association

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.



20-30%에서 정상적인 직장 생활이 어려운 영구적인 장애가 발생할 수 있고, 류마티스 관절염으로 인한 합병증이 증상 발생 수 개월 이내에 시작될 수 있다. 최근 20여 년 동안 류마티스 관절염의 병인과 예후에 대한 이해와 새로운 생물학적 제제의 개발 등에 큰 발전이 이루어졌으며, 비생물학적/생물학적 항류마티스 약제(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)의 조기치료가 질병을 조기에 조절할 수 있게 하고 관절 손상을 늦춘다는 여러 연구 결과들이 발표됨에 따라 류마티스 관절염의 조기 진단과 적극적인 초기 치료가 강조되고 있다[3, 4]. 따라서 본 논문에서는 류마티스 관절염의 임상 증상을 살펴 보고 류마티스 관절염의 진단을 조기에 할 수 있는 최근 연구들에 대해 간략히 살펴보고자 한다.

임상 증상

류마티스 관절염은 일차적으로 관절을 침범하는 질환이지만, 몸의 다른 장기에도 문제를 야기할 수 있다. 따라서 류마티스 관절염의 임상 증상에 대해 전체적인 서론과 관절 증상과 관절외 증상으로 나누어 기술하고자 한다.

류마티스 관절염은 전형적으로 여러 관절에 통증, 붓셈, 종창 등의 증상이 수 주에 걸쳐 서서히 나타난다. 약 2/3의 환자에서는 피로감, 식욕 부진, 전신 쇠약감, 모호한 근골격계 증상이 선행하며 이어서 활막염이 발생한다. 이런 증상은 수 주에서 수 개월에 걸쳐 나타나며 이 단계에서는 진단이 어렵다. 류마티스 관절염은 특히 손허리손가락관절(metacarpophalangeal joint, MCP), 근위지절관절(proximal interphalangeal joint, PIP), 손목 관절, 발허리발가락관절(metatarsophalangeal joint, MTP) 등이 초기부터 잘 침범되며 병이 진행함에 따라 팔꿈치관절, 어깨관절, 발목 관절, 무릎관절 등도 침범된다. 조조강직(morning stiffness)은 아침에 자고 나서, 혹은 한 자세로 오래 있는 후 관절이 뻣뻣해 움직이기 힘들다가 운동을 계속하면 뻣뻣함이 호전되는 현상을 말하며 활동성 류마티스 관절염의 흔한 증상이다[5]. 조조강직은 류마티스 관절염뿐만 아니라 다른 염증성 관절염에서 모두 나타나는 증상이지만 한 시간 이상

지속되는 경우는 류마티스 관절염 이외에는 드물다.

약 10%의 환자에서는 급성으로 발병할 수 있으며 이 경우 발열, 림프절병증(lymphadenopathy), 비장 종대와 같은 증상이 동반되기도 한다. 또 약 1/3의 환자에서는 증상이 처음에 한 개 내지 소수의 관절에만 국한되어 나타나다가 추후에 다발성 관절 침범을 보이게 된다[6].

1. 관절증상

류마티스 관절염의 중요한 관절 소견은 손에서 잘 발견된다. 수부에서는 주로 MCP, PIP와 손목 관절에 침범하지만, 질병 후기에는 원위지절관절(distal interphalangeal joint, DIP)에도 침범될 수 있지만 드물다. 병이 진행하면 가장 흔한 변형으로 MCP에서의 척골편위(ulnar deviation)가 발생할 수 있다. 그 외에 PIP의 과신전과 이의 보상을 위한 DIP의 굽힘에 의한 백조목 변형(swan neck deformity) 및 PIP의 굴곡변형과 DIP의 신전에 의한 “buttoniere 변형”이 나타날 수 있다. 건초염 혹은 건막의 결절에 의한 방아쇠 손가락(trigger finger)이 유발될 수도 있고, 심한 경우에는 건 파열이 생기며 4번째, 5번째 수지의 신전부에 가장 호발한다. 손바닥의 건초염에 동반되는 손목굴 증후군(carpal tunnel syndrome)은 단수한 수지의 활막염과 감별을 요한다. 수지의 전반적인 통증에 동반되는 이상 감각, 밤에 악화하는 증상, 손목의 신전시에 통증이 더 심해지면 이를 의심하고 이 때 Tinel 징후나 Phalen 징후를 관찰할 수 있다. 이 질환은 보통 임상적으로 진단 가능하고 의심되면 신경 전도 검사를 시행해 볼 수 있다.

팔꿈치관절 활막염은 류마티스 관절염 환자에서 약 50%에서 관찰되며 10-20%의 환자에서는 주 문제가 되기도 한다. 환자 자신도 모르게 굴곡 구축(flexion contracture)이 올 수 있다. 약 반 수의 환자에서 관찰되는 상완외관절염(glenohumeral joint)은 초기에 외전의 장애가 관찰되며 근육 돌레띠(rotator cuff) 손상도 흔하게 발생하는데 특히 가시 위근(supraspinatus) 손상이 매우 흔하다. 그 이외에도 이두근(biceps) 및 견봉하 점액낭염(subacromial bursitis)도 때때로 관찰된다. 측두하악(temporomandibular) 관절은 약 반수에서 그 증상을 호소하며 윤상피열 연골(crycoary-



Table 1. Extra-articular features of rheumatoid arthritis (RA) and complication of RA

Extra-articular RA
<ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoid nodules • Raynaud's phenomenon • Secondary Sjogren's syndrome • Interstitial lung disease-pulmonary fibrosis • Pericarditis • Pleuritis • Felty's syndrome • Polyneuropathy, mononeuropathy, mononeuritis multiplex • Myopathy, polymyositis • Episcleritis, scleritis, kerato-conjunctivitis perforans • Glomerulonephritis • Systemic vasculitis • Severe cutaneous vasculitis • Benign cutaneous and nail-fold vasculitis • Lymphadenopathy • Weight loss, cachexia • Malaise, fatigue, fever • Amyloidosis
Complications of RA
<ul style="list-style-type: none"> • Atlanto-axial and subaxial subluxation, cervical myelopathy • Chronic leg ulcers • Normochromic normocytic anemia • Osteoporotic fracture • Carpal tunnel syndrome • Lymphedema, reflex sympathetic dystrophy • Hyperviscosity, cryoglobulins • Ischemic heart disease • Non-Hodgkin's leukemia • Infections: <ul style="list-style-type: none"> - septic arthritis, septicemia - upper and lower respiratory tract

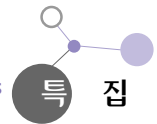
tenoid) 관절도 침범되어 때로는 쉼 목소리를 초래하기도 한다.

경추부위는 특별히 주의를 요하는 곳이다. 제일 호발하는 관절은 C1-C2 (atlanto-axial joint)로서 세 개의 활막 관절(two lateral facet joints 및 치아돌기(odontoid process)와 C1이 접하는 부위)에서의 염증이 일어나서 가로인대(transverse ligament)에 손상이 오면 고리중쇠관절아탈구(atlanto-axial subluxation)가 발생할 수 있다. C2의 치아돌기가 후방에 있는 척수를 압박하면 척수압박과 같은 심

각한 문제를 초래할 수 있다. 경추의 침범소견은 경추의 측면 X-선상에서 C1과 C2의 치아돌기가 골공시에 3 mm 이상 벌어지면 의심하게 되며 자기공명 영상으로 이를 정확하게 진단할 수 있다. 류마티스 관절염의 10-35% 가량에서 발견되는 이 현상에 의해 두통 및 경추부 통증을 많이 호소하지만 가장 심각한 것은 척수병증으로, 일단 척수병증이 발생하면 수술적 처치로 쉽게 호전되기 어려워 일단 증세가 없더라도 X-선 소견에 이 6-8 mm 이상 되면 조기에 수술하는 것이 바람직하다.

무릎관절도 류마티스 관절염 초기에는 잘 침범되지 않지만 전기간을 보면 약 80% 이상의 환자에서 침범된다. 관절의 종창이나 골 및 연골의 파괴에 의한 굽힘 장애도 흔히 보인다. 그 외에 인대가 느슨해져 관절변형이 오며 넙다리내 갈래근 위축(quadriceps atrophy)도 잘 관찰되며, 류마티스 관절염이 오래 된 경우 외반(valgus) 불안정, 굴곡구축 등이 생길 수 있다. 장딴지근-반막근(Gastrocnemius-semimembranous) 점액낭은 전방의 활액막들과 좁은 one-way valve로 교통되어 있어 활막의 비후가 일어나 이 좁은 통로가 막히면 점액낭에 삼출액이 차서 오금 부위의 Baker 주머니를 형성할 수 있다. 이 주머니가 하방으로 팽창하여 내려가거나 파열되면 거짓혈전정맥염(pseudothrombophlebitis) 증후군이 생기게 되며 특징적인 증세는 장딴지의 종창과 동통이다. 고관절의 증상은 약 20%에서 관찰되며, 초기에는 잘 나타나지 않고 주로 말기에 나타나는 것으로 생각되나 일단 발생하면 보행시 통증을 일으키고 관절 운동장애로 인한 심한 기능장애를 초래한다. 스테로이드치료와 관련되어 나타날 수 있는 고관절의 무혈성 골괴사, 고관절 주변 점액낭염 등과 구분해야 한다.

발목과 족부에서는 MTP가 가장 호발 부위이며 족부의 가장 흔한 기형을 초래하는 원인이 된다. MTP의 골미란으로 인해 'hammer' 혹은 'cock-up' 기형이 생기고 엄지발가락의 외반 등의 변형도 올 수 있다. 이 부위에서 발생하는 동통의 원인으로는 손목굴 증후군에서처럼 발목 관절의 활막염으로 인한 뒤정강신경(posterior tibial nerve)의 압박에 동반되어 나타나기도 하지만 족지의 기형 때문에 혹은 신발이 잘 맞지 않아 자극되는 동통도 있을 수 있다.



2. 관절의 증상

관절의 증상은 주로 류마티스 인자가 양성인 환자로서 장기간 심한 경과를 취하는 경우에 잘 관찰되며 약 75% 가량에서 한가지 혹은 그 이상의 관절의 합병증이 나타난다. 이것들은 흔히 발생하지만 모든 것이 전부 임상적인 중요성을 지니는 것은 아니다. 류마티스 관절염의 관절의 증상은 피로, 발열, 체중 감소 등의 비특이적인 전신증상(constitutional symptom)부터 특정 장기 침범, 심한 다발성 장기 침범까지 다양하게 나타날 수 있다. 이러한 관절의 증상들, 특히 혈관염과 폐 질환의 동반은 나쁜 예후와 연관될 수 있다. 미국에서 보고된 바에 따르면, 50년간 빈혈을 제외한 임상적으로 유의한 관절의 증상은 15-25% 정도에서 나타났다[7]. 실제 임상에서 이러한 관절의 증상이 질병 자체에 의해 직접적으로 야기되는 문제인지, 아니면 치료에 따르는 합병증으로 발생하는 지 감별하기 어려운 경우가 많다(예. Methotrexate 사용으로 인한 폐 섬유화, 스테로이드 사용으로 인한 골다공증). 각 장기별로 관찰되는 관절의 증상 또는 합병증을 요약하면 다음과 같다(Table 1)[8].

(1) 류마티스 결절: 류마티스 관절염 환자의 약 20-30%에서 발생한다. 관절주위 구조(periarthicular structure), 신전근 표면(extensor surface), 또는 기계적 압력을 받는 부위에서 흔히 발견되며, 팔꿈치점액낭(olecranon bursa), 근위부 척골(proximal ulna), 아킬레스건(Achilles tendon)이 호발 부위이다.

(2) 신경계: 앞에 기술한 경추 부위의 활액막염 병변에 의한 압박성 중추 신경이상 이외에는 중추신경계의 이상보다는 주로 말초 신경증이 나타나며 약 10%에서 관찰된다. 말초지각 신경증이 흔하며 때로 mononeuritis multiplex 같이 스테로이드 치료를 요하는 경우도 있다.

(3) 근골격계: 단순히 근육을 사용하지 않아 초래된 근위축이 주로 오지만, 염증성 근육염이나 약물 사용과 관련된 근육염이 드물게 발생할 수 있다. 장기적인 류마티스 관절염을 앓고 있는 환자에서는 전신적인 골다공증이 자주 심각한 병적 골절을 야기시킨다.

(4) 안질환: 가장 흔한 안질환은 Sjögren 증후군에 동반되는 건조각막결막염(keratoconjunctivitis sicca)이며 10%

정도에서 관찰된다. 상공막염, 공막염이 활동성 류마티스 관절염과 연관되어 나타날 수 있다.

(5) 혈액계통: 류마티스 관절염이 심할수록 혈액 합병증이 심하게 나타나는데, 빈혈은 만성 질환에 동반되는 형태이며 특히 빈혈의 정도와 질병의 활성도와 잘 연관되어 환자의 경과 관찰에 유용하게 사용될 수 있다. Felty 증후군은 triad로서 류마티스 관절염, 비장 종대 및 과립백혈구감소증을 특징으로 하며 전체 류마티스 관절염 환자의 1%에서만 관찰된다.

(6) 심혈관계: 심낭염이 5% 가량에서 관찰되지만 임상적으로 증세를 나타내지는 않는 것이 보통이며, 류마티스 결절이 판막 혹은 내막에 발생하기도 한다. 말초 혈관염의 가장 흔한 형태는 수지 말단 부위에 재발성으로 오는 괴사성 혈관염으로 소동맥에 발생하고, 때로는 결절성 다발동맥염의 형태를 취해 심한 경우에는 생명을 잃는 경우도 있다. 류마티스 관절염에 동반되는 혈관염의 특징은 비교적 신장과 중추 신경계 혈관을 적게 침범한다고 알려져 있다. 다른 관절의 합병증에서와 마찬가지로 혈관염 또한 류마티스 인자와 밀접한 연관이 있어 혈중 면역 복합체에 의한 질병 발생 기전이 의심되고 있다.

(7) 호흡기계: 류마티스 관절염에 특징적인 폐 소견으로 흉막삼출, 간질성 폐질환(interstitial lung disease) 및 폐실질 내의 결절이 있다. 흉막삼출에서의 늑막액은 림프구가 많고, 단백질의 농도가 높으며 포도당 농도가 낮은 삼출액(exudates)이 특징이다. 간질성 폐질환은 단순 x-선상에서는 1.6-5%로 비교적 낮은 빈도로 발견되나 고해상도 전산화 단층촬영(HRCT)에서는 30-40%에서 관찰된다. 다른 폐섬유화증과 비교하여 류마티스 관절염에 동반된 간질성 폐질환은 비교적 경한 경과를 보이며 더 나은 예후를 가진 것으로 알려져 있으나, 광범위하고 증세가 심할 때는 스테로이드 치료를 요하기도 한다[9]. 류마티스 관절염에 동반된 폐 결절은 때로 조직검사를 시행하여야만 그 정체를 알 수 있는 경우도 많은데 폐의 주변부에 다발성으로 발견되는 경우가 흔하다. 때로 공동을 형성하여 폐렴, 기관지 흉막 누공 혹은 기흉을 만들기도 한다. Caplan 증후군은 광산 먼지에 노출력이 있는 류마티스 관절염 환자에서 발견되는 다발



Table 2. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis

Criterion	Definition
1. Morning stiffness	Morning stiffness in and around the joints, lasting at least 1 hour before maximal improvement
2. Arthritis of 3 or more joint areas	At least 3 joint areas simultaneously have had soft tissue swelling or fluid (not bony overgrowth alone) observed by a physician. The 14 possible area are right of left PIP, MCP, wrist, elbow, knee, ankle, and MTP joints
3. Arthritis of hand joints	At least 1 area swollen (as defined above) in a wrist, MCP, or PIP joint
4. Symmetric arthritis	Simultaneous involvement of the same joint areas (as defined in 2) on both sides of the body (bilateral involvement of PIPs, MCPs, or MTPs is acceptable without absolute symmetry)
5. Rheumatoid nodules	Subcutaneous nodules, over bony prominence, or extensor surfaces, or in juxtaarticular regions, observed by a physician
6. Serum rheumatoid factor	Demonstration of abnormal amounts of serum rheumatoid factor by any method for which the result has been positive in <5% of normal control subjects
7. Radiographic changes	Radiographic changes typical of rheumatoid arthritis on posteroanterior hand and wrist radiographs, which must include erosions or unequivocal decalcification localized in or most marked adjacent to the involved joints (osteoarthritis changes alone do not qualify)

For classification purposes, a patients shall be said to have rheumatoid arthritis if he/she has satisfied at least 4 of these 7 criteria. Criteria 1 through 4 must have been present for at least 6 weeks. PIP, proximal interphalangeal joint; MCP, metacarpophalangeal joint; MTP, metatarsophalangeal joint

성 폐결절 질환을 말한다.

(8) 신장계: 약물에 동반된 예를 제외하면 아밀로이드증(amyloidosis)이 나타날 수 있는데 특별히 심하고 장기적으로 이환된 경우에 국한해서 아주 드물게 관찰된다.

진 단

류마티스 관절염을 진단할 수 있는 특징적인 임상 증상이나 한 가지 검사 소견이 있지는 않으며 임상 증상과 신체 진찰, 진단 검사 소견, 영상 검사 소견을 종합하여 이루어진다. 현재 임상에서 류마티스 관절염 진단에 사용하고 있는 임상기준은 1987년에 개정된 미국류마티스학회의 진단기준으로 Table 2에 기술하였다[10]. 이 기준은 특히 임상연구시에 류마티스 환자 분류에 유용하나, 실제 임상에서 모

든 환자에 적용할 수는 없다. 이 진단 기준으로 류마티스 관절염이 아닌 다른 류마티스 질환 환자와 비교하여 류마티스 관절염을 진단하는 민감도는 81%, 특이도는 57%로 조사되었다[3].

1. 신체 진찰 소견

류마티스 관절염의 중요한 진찰 소견은 침범된 관절의 통증과 종창이다. 의사는 신체 진찰을 통해 관절통과 관절염을 구분하여야 하며 골의 증식이 아닌 관절 연부 조직의 종창과 압통을 신체 진찰을 통해 확인하여야 한다. 따라서 의사의 술기나 경험, 특성 등이 진단의 정확도에 영향을 준다. 류마티스 관절염의 특징적인 소견은 대칭성 다발성 말초관절염으로, 관절염은 수부의 MCP, PIP에 먼저 침범하는 것이 특징적인 소견이나 전신홍반루푸스, 전신 경화증, 건선성 관절염, 류마티스 열 등 다른 류마티스 질환에서 도 비슷한 침범을 보일 수 있어 감별을

요한다. 미국 류마티스 학회 분류 기준에 기술된 바로 3군 데 관절 이상의 관절염, 수부의 관절염, 대칭성 관절염이 진단에 중요한 진찰 소견이다. 일부 환자들은 건관절과 무릎관절 같은 큰 단일관절을 침범하기도 한다. 이런 경우에는 조기에 진단이 어려울 수 있으며 관절액 검사, 검사실 소견, 영상 소견들을 종합할 필요가 있으며 추후 소관절 침범이 발생하는 지 경과를 관찰할 필요가 있다. 피하 결절은 특이도가 99% 정도로 매우 높지만 민감도는 2% 정도로 낮으며 특히 초기 류마티스 관절염에서 나타나는 경우는 매우 드물다[3].

이러한 신체 진찰 소견은 류마티스 관절염 진단에 상당히 중요한 부분이나, 검사자에 따라서 진찰 결과가 다를 수 있고 관절의 부종이나 염증 정도를 확인하는 데에 초음파 같은 영상검사보다 덜 민감하여 제한점이 있을 수 있다[11].



2. 검사실 소견

현재까지 류마티스 관절염 진단에 특이적인 검사실 소견은 없다. 하지만 많은 류마티스 관절염 환자에서 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF), 항-cyclic citrullinated peptide (CCP) 항체 등이 진단적인 유용성이 있으며, 급성 반응 물질의 상승 등이 관찰되어 진단에 도움을 준다. 하지만 ESR, CRP 같은 급성 반응 물질은 비특이적으로 다른 염증성 질환에서도 상승할 수 있어 진단적인 유용성보다는 질병의 활성도를 모니터링하는 데 도움을 준다[12].

RF는 IgG Fc 부분에 대한 자가 항체로서, 류마티스 관절염의 진단과 예후 예측에 도움을 준다. RF는 류마티스 관절염 환자의 70-80%에서 양성으로 나온다. 1987년 미국 류마티스 학회의 분류기준 항목 중 한 가지이나 정상인이나 다른 질환에서도 양성으로 나올 수 있어 해석에 주의를 요한다. RF는 정상인의 5%에서 양성으로 나올 수 있으며, 고령에서 양성율이 증가하며, 다른 결체 조직 질환(Sjögren 증후군의 70%, 전신홍반루푸스 환자의 20-30%)에서도 흔히 양성으로 나온다. 또한 만성 간질환, 유육종증 외에 B형/C형 간염, 결핵, 루벨라 등 감염성 질환에서도 양성으로 나타날 수 있다. RF의 검사 방법은 latex fixation 검사를 시행하여 역가가 1:80 이상이면 양성으로 판정하며, nephelometry 검사상 20 IU/mL 이상이면 양성으로 판정한다. IgA, IgG RF도 있지만 주로 IgM class의 RF를 검출하며 IgM RF가 가장 진단적 가치가 높다. RF 양성에서 고농도일수록 정확한 진단과 아울러 불량한 예후를 암시한다. 류마티스 관절염이 임상적으로 발생하기 이전에 RF 양성이 선행하는 경우도 보고되었다[3, 13]

Citrullinated peptide에 대한 항체인 항 anticitrullinated peptide/protein antibodies (ACPA)는 류마티스 관절염의 진단에 중요한 검사가 되었다. 이전에는 변형된 citrulline 단백 항체를 검사하는 anti-perinuclear factor (APF), anti-keratin antibody (AKA) 검사 등이 시행되었지만 표준화가 되지 않고 면역 형광법 검사를 시행하는 불편함으로 많이 사용되지 않았다. RF와 마찬가지로 류마티스 관절염 발병 이전에 ACPA가 양성으로 나타날 수 있음이 알려져 있다. 류마티스 관절염을 진단하는 데 있어 ACPA의

민감도는 50-75% 정도로 다양하나, 특이도는 90% 이상으로 높은 것으로 알려져 있다. 최근 cyclic citrullinated peptides (CCP)에 대한 항체를 검사하는 ELISA 법이 개발되면서 임상에서 많이 사용되고 있다. 항-CCP 항체는 비교적 특이적이거나 활동성 결핵, 다른 결체조직 질환에서도 양성으로 나타날 수 있으나 C형 간염에서는 양성으로 나오는 일은 드물다. 항-CCP 항체 양성 환자에서 진행성 관절 손상의 위험성이 높으며, RF 보다 골미란을 더욱 효과적으로 예측할 수 있다. RF 음성인 환자에서 항-CCP 항체가 양성으로 보일 수 있기 때문에 어떤 한 가지 검사를 단독으로 시행하는 것보다는 IgM RF, 항-CCP 항체를 같이 시행하는 것이 류마티스 관절염의 조기진단, 감별진단, 예후 결정에 도움을 준다[14, 15].

3. 영상 소견

현재까지는 단순 X-선 촬영이 관절의 손상을 진단하고 경과 관찰을 하는 주요 방법이었다. 1987 미국 류마티스 학회 분류기준 중 하나로 X-선상 골미란과 탈칼슘화 소견이 포함되어 있다[10]. 류마티스 관절염의 특이한 X-선 소견으로는 연골의 소실, 낭포(cyst) 형성, 골미란 소견이 있다. 골미란은 연골과 활막이 만나는 관절의 주변 부위(juxtaarticular)에서 시작하며 이러한 파괴적 병변을 나타내는 판누스(pannus)의 영향으로 낭포가 동반될 수 있다. 이를 확인하기 위해 손목을 포함하는 수부 X선의 PA view가 도움이 되며 발의 X-ray를 포함하는 것이 골미란 발견의 민감도를 높일 수 있다. 질병 초기에는 연부조직의 종창 외에는 특이 사항이 없을 수 있으며, 골미란의 발생은 류마티스 관절염 진단에 있어 특이도는 96% 정도로 높으나 민감도는 20% 미만으로 낮다. 실제 류마티스 관절염 발생 처음 1년간의 골미란 관찰 빈도는 25%밖에 되지 않아 류마티스 관절염의 초기 변화(활막염, 인대 및 건초염, 골 변화 등)를 발견하는데 X-선 촬영은 민감하지 못한 방법이다[16, 17].

최근에 관절의 손상을 늦출 수 있는 여러 약제들이 개발됨에 따라 고식적인 방법으로는 확인할 수 없었던 초기 류마티스 관절염의 활막염을 확인하고자 하는 여러 노력들이 있었다. 자기공명영상(magnetic resonance imaging,

**Table 3.** Differential diagnosis of rheumatoid arthritis

Category	Common Examples
Other connective tissue syndrome	Systemic lupus erythematosus, Systemic vasculitides, Scleroderma
Systemic diseases	Sarcoidosis, Still's disease, Infective endocarditis, Rheumatic fever
Spondyloarthropathies	Psoriatic arthritis, Reactive arthritis
Infectious arthritis	Viral arthritides (esp. Parvo virus), Bacterial arthritis, Gonococcal arthritis
Crystal-induced arthritis	Polyarticular gout
Endocrinopathies	Thyroid disorders
Soft-tissue syndromes and degenerative disorders	Fibromyalgia, Polyarticular osteoarthritis
Deposition disorders	Hemochromatosis
Malignancy (paraneoplastic syndromes)	Lung cancer, Multiple myeloma

Table 4. The updated ACR/EULAR 2010 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis

Patients who
 1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)
 2) with the synovitis not better explained by another disease

Joint involvement	Score
• 1 medium-large joint	0
• 2-10 medium-large joints	1
• 1-3 small joints	2
• 4-10 small joints	3
• More than 10 small joints	5
Serology	
• RF (-) and anti-CCP (-)	0
• RF (+) or anti-CCP (+)	2
• High RF (+) or anti-CCP (+)	3
Duration of symptoms	
• < 6 weeks	0
• ≥ 6 weeks	1
Acute phase reactants	
• CRP and ESR within normal	0
• elevated CRP or ESR	1

Definite RA: sum of score ≥ 6

ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; CCP, cyclic citrullinated peptide; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein

MRI), 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)과

근골격계초음파가 이러한 환자에 있어서 좋은 도구가 될 수 있다. MRI는 골미란을 진단하는 데 있어 X-선보다 민감하여 질병 초기에 더 많은 골미란을 발견할 수 있으며, 골수 부종(MRI T1 영상에서 신호 강도가 낮으나 gadolinium 조영제 주입시 조영 증강되는 소견) 소견은 추후 골미란의 발생을 예측할 수 있는 것으로 보고되었다. 또한 MRI로 활막 조직 비후를 확인하고 정량화할 수 있으며, 활막 증식이 골미란의 발생과 연관이 있음이 보고되었다. CT는 골미란을 조기 진단하는데 도움이 된다. 근골격계 초음파

검사는 임상에서 쉽고 빠르게 진단할 수 있는 영상 검사법으로 MRI와 마찬가지로 관절의 염증 정도와 관절 손상을 진단하는 데 도움을 준다. 이러한 검사 모두 질병을 조기 진단하고 질병 활성도를 평가하는 데 도움을 주나 아직 명확한 기준이나 가이드라인은 없는 상태로 현재 많은 연구가 이루어지고 있다[18, 19].

4. 감별진단

적당한 진단 기준에 맞는 증상 및 검사 소견을 환자가 가지고 있다 하더라도 반드시 몇 가지 질환에 대한 감별진단이 필요하다(Table 3)[20]. 이 분야가 관절염을 다루는 임상 의 경험과 기술을 가장 필요로 하는 부분으로 생각된다. 초기의 류마티스 관절염은 전신홍반루푸스와 구별하기 힘든 경우가 빈번하다. 항핵항체(antinuclear antibody, ANA) 검사가 감별에 도움이 되나 류마티스 관절염에서도 15-25%의 경우에 양성으로 관찰될 수 있기 때문에 다른 임상 증상과 골미란 여부, 자가항체 검사를 종합하는 것이 감별에 도움이 된다[21]. 그 외에 혼합성 결체조직 질환, 만성화된 통풍, 골관절염, 혈성음성 척추관절염도 감별하기 어려운 질환 중의 하나이다. 이의 구별을 위해 자세한 병력의 청취와 진찰이 중요하며 감별질환들을 숙지하여 필요시 이러한 질환들을 배제하기 위한 검사를 시행해 볼 필요가 있다.



5. 새로운 진단기준의 대두

현재까지 임상에서 1987년 미국 류마티스 학회 분류기준이 사용되고 있으나 최근 시행된 메타 분석에서 이 진단기준은 확실한 관절염(established arthritis)에서보다 조기 관절염에서는 특이도가 낮아서 조기 진단에 어려움이 있음을 보여 주었다[22]. 이에 조기에 류마티스 관절염을 진단하고 기존 진단기준의 한계를 인식하여 류마티스 관절염의 진단 기준을 개정하려는 노력들이 있어 왔으며 2010년 9월에 미국류마티스학회와 유럽류마티스학회에서 개정된 진단기준이 발표되었다(Table 4). 새로운 진단 기준에는 항-CCP 항체, ESR, CRP가 포함되었고 증상 이환 기간, 침범 관절의 개수가 적더라도 조기에 류마티스 관절염을 진단하고자 하는 노력들이 포함되어 있다. 진단 기준은 4개의 영역(domain)으로 구성되어 있고 표에 기술한 대로 각 영역을 점수화하여 총합이 6점 이상이면 명확한(definite) 류마티스 관절염으로 진단할 수 있다.

결론

요약하면 아직까지 류마티스 관절염을 확실하게 진단할 수 있는 임상적, 혈청학적, 방사선학적 검사는 없다. 류마티스 관절염의 임상 양상을 숙지하고 자세한 병력 청취와 신체 진찰, 검사 소견, 방사선학 소견 등을 종합하여 진단할 수 있다. 대칭성 염증성 다발성 관절염이 말초 관절을 침범하고 조조 강직과 같은 염증 반응을 시사하는 소견이 6주 이상 지속되는 경우 진단에 도움이 된다. 혈액 검사상 류마티스인자, 항-CCP 항체, 급성 반응 물질의 상승, 방사선 검사상 관절 주변 부위 골다공증 변화, 골미란 등의 특징적 소견이 도움이 되며 자기공명영상이나 근골격계초음파가 도움이 될 수 있다. 최근 류마티스 관절염을 조기에 진단하기 위한 여러 시도들이 활발히 이루어지고 있으며 곧 진단기준의 개정을 앞두고 있다.

핵심용어: 징후 및 증상; 진단; 류마티스 관절염

Acknowledgements

This study was supported by a grant of the Korea Healthcare technology R&D Project, Ministry for Health and Welfare, Republic of Korea (A084794).

REFERENCES

- Lipsky PE. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York (USA): Mc Graw Hill; c2008. Chapter 314, Rheumatoid arthritis; p. 2083-2092.
- Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol* 2006; 33: 1069-1074.
- Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 55-72.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-975.
- Lineker S, Badley E, Charles C, Hart L, Streiner D. Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1052-1057.
- Lee SK. Causes and symptoms of rheumatoid arthritis. *J Korean Med Assoc* 1992; 35: 1213-1222.
- Tureson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 722-727.
- Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 907-927.
- Jeong SH. Interstitial Lung Diseases in Collagen Vascular Diseases. *J Korean Med Assoc* 2009; 52: 30-40.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
- Sokka T, Pincus T. Joint counts to assess rheumatoid arthritis for clinical research and usual clinical care: advantages and limitations. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35: 713-722.



12. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 91-104.
13. Park SH. New diagnostic method of rheumatoid arthritis. *Korean J Med* 2009; 76: 7-11.
14. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 155-163.
15. Tedesco A, D'Agostino D, Soriente I, Amato P, Piccoli R, Sabatini P. A new strategy for the early diagnosis of rheumatoid arthritis: a combined approach. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 233-237.
16. Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, Alapetite S, Jousse S, Chales G, Thorel JB, Hoang S, Nouy-Trolle I, Martin A, Chiochia G, Youinou P, Le Goff P. Ability of foot radiographs to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 66-70.
17. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Jousse S, Samjee I, Josseume T, Colin D, Chalés G, Thorel JB, Hoang S, Martin A, Youinou P, Le Goff P, Saraux A. Performance of hand radiographs in predicting the diagnosis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1511-1515.
18. Boutry N, Morel M, Flipo RM, Demondion X, Cotten A. Early rheumatoid arthritis: a review of MRI and sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 1502-1509.
19. Ostergaard M, Pedersen SJ, Dohn UM. Imaging in rheumatoid arthritis-status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 1019-1044.
20. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med* 2007; 120: 936-939.
21. Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 379-387.
22. Banal F, Dougados M, Combescure 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: 1184-1191.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 류마티스 관절염의 임상 증상과 진단방법을 광범위한 문헌 고찰을 통하여 정리한 논문이며, 치료하지 않을 경우 심각한 장애를 초래할 수 있는 질환의 임상 증상과 진단에 대하여 정리하였다. 류마티스 관절염의 진단과 치료가 의과학의 발달에 힘입어 최근 10여년간 비약적으로 발전하였는데 이와 관련하여 조기 진단의 중요성을 강조하는 최근의 진단 기준 변화의 필요성에 대한 배경이 잘 언급되었다.

[정리: 편집위원회]