

류마토이드 인자 양성인 류마티양 관절염에서 혈청 C-반응성 단백의 의의*

계명대학교 의과대학 정형외과학교실

송 광 순 · 권 경 훈

서 론

류마티양 관절염은 만성 관절염중 퇴행성 관절염 다음으로 많은 빈도를 가지는 관절염이나 현재까지는 확실한 원인 및 치료 방법이 알려져 있지 않으며 또한 치료에 대한 효과 판정에 있어서도 환자의 임상 증

상의 호전도에 의존하는 주관적인 경우가 많다. 이러한 평가는 치료 방향의 지표를 설정하는데 객관성이 부족하고 표준화의 어려운 점이 많다.

관절막의 염증성 반응을 측정하는 검사로는 일반적으로 적혈구 침강속도(ESR)를 사용하고 있으며 그보다는 더 감수성이 있는 급성기 반응 단백증 하나인 C-반응성 단백(CRP)이 이용되고 있다^{1,2,3)}.

Table 1. American Rheumatism Association Criteria for the Diagnosis of R. A.

Eleven criteria available. For three different degrees of certainty of diagnosis, different numbers of criteria must be met.

Classic R. A.—7 criteria needed

Definite R. A.—5 criteria needed

Probable R. A.—3 criteria needed

To meet criteria 1 to 5, symptoms or signs must be present for at least 6 weeks.

Criteria

1. Morning stiffness
2. Pain on motion or tenderness in at least one joint
3. Swelling of one joint, representing soft tissue or fluid
4. Swelling of at least one other joint (soft tissue or fluid) with an interval free of symptoms no longer than 3 months
5. Symmetrical joint swelling (simultaneous involvement of the same joint, right and left)
6. Subcutaneous nodules over bony prominences, extensor surfaces or near joints
7. Typical roentgenographic changes which must include dimineralization in periarticular bone as an index of inflammation;
degenerative changes do not exclude diagnosis of R. A.
8. Positive test for rheumatoid factor in serum
9. Synovial fluid a poor mucin clot formation on adding synovial fluid to dilute acetic acid
10. Synovial histopathology consistent with R. A.
 - a. Marked villous hypertrophy
 - b. Proliferation of synovial cells
 - c. Lymphocyte/plasma cell infiltration in subsynovium
 - d. Fibrin deposition within or upon microvilli
11. Characteristic histopathology of rheumatoid nodules biopsied from any site

* 이 논문은 권경훈의 석사 학위 논문임.

이에 저자들은 류마토이드 인자 양성인 류마티양 관절염 환자에서 CRP를 측정하고, 이와 몇 가지 다른 임상상과 연관관계를 조사하여, 류마치양 관절염에서 CRP와 염증반응의 활동성과의 관계를 찾기위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1989년 5월부터 1990년 9월까지 계명대학교 의과대학 정형외과 외래로 내원한 환자중 미국 류마토이드 학회의 진단기준(Table 1) 혹은 New York 진단기준(Table 2)에 의거 류마티양 관절염으로 진단되고, 그중 류마토이드 인자(Rheumatoid factor)가 양성 반응을 보인 36례를 대상으로 하였다.

2. 방법

환자 내원시 문진 및 이학적 검사를 통하여 나이,

성별, 침범관절부위, 이환된 기간, 일상 생활에서의 기능의 정도(Functional grading)를 조사하고 혈액검사로는 CBC, ESR, CRP, Rheumatoid factor 검사를 기본적으로 시행하였다.

ESR은 Wintrobe법으로 측정하였으며 혈청 CRP는 항CRP 항체와 혈청중의 CRP가 반응하여 불용성 항원, 항체 복합체를 형성하고 이 복합체의 혼탁도를 분광 광도계로 측정하는 면역비탁법(Turbidimetric immune assay)으로 혈청농도를 얻었다.

각 관절의 암통, 종창 혹은 운동제한이 있을때 그 관절의 활동성이 있다고 보고 Lansbury 방법에 의한 관절 침습의 총점수(Lansbury Index)를 계산하여^{4,5)}, 이들의 상관관계와 또한 이환된 기간 및 Steinbrocker의 기능의 정도와도⁶⁾, 서로 비교하여 상호관계를 규명하였다(Table 3, 7).

성 적

1. 연령 및 성별

Table 2. New York Criteria for the Diagnosis of R.A.

R.A. is present if criteria 1 and 2 plus either 3 or 4 are met:

1. History of an episode of three painful limb joints. Each group of joints(e.g., proximal interphalangeal joint) is counted as one joint, scoring each side separately.
2. Swelling, limitation of motion, subluxation and/or ankylosis of three limb joints. Necessary inclusions: (1) at least one hand, wrists or foot; (2) symmetry of one joint pair. Exclusions: (1) distal interphalangeal joints; (2) fifth proximal interphalangeal joints; (3) first metatarsophalangeal joints; (4) hips
3. Radiographic changes(erosions)
4. Serum positive for rheumatoid factors

*R. A.: Rheumatoid Arthritis

Table 3. Lansbury Index(Multiple Lansbury Index to each Involved Joint and add them)

Upper extremity		Lower extremity	
Each terminal interphalangeal joint	1	Each terminal interphalangeal	0.5
Each proximal interphalangeal	2	First proximal interphalangeal	3
Each metacarpophalangeal	5	Remaining proximal interphalangeal	1
Each carpometacarpal	4	First metatarsophalangeal	8
Transverse intercarpal joint area	15	Remaining metatarsophalangeal	5
Wrist	15	Tarsometatarsal	25
Elbow	52	Transverse intertarsal joint area	12
Shoulder	45	Talonavicular-calcaneocuboid	21
Acromioclavicular	4	Talocalcaneal	18
Sternoclavicular	12	Ankle	35
Temporomandibular	4	Knee with patella	104
		Hip	82

Table 4. Data on the patients

CASE	Age	Sex	ESR	CRP	L. I.	Duration (Year)	Grading
1	62	F	41	3.0	35	1	II
2	51	M	61	1.8	139	3	II
3	26	F	58	9.5	216	0.5	II
4	53	M	1	0.8	104	4	II
5	49	F	56	0.4	42	0.9	III
6	30	F	16	1.6	104	3.5	II
7	48	F	50	5.3	243	3	III
8	38	F	30	2.7	268	3	IV
9	44	F	39	2.1	124	2	III
10	28	F	36	0.4	139	0.7	II
11	59	F	56	4.3	276	3	IV
12	47	M	44	6.0	318	0.5	III
13	66	F	51	6.8	362	10	IV
14	40	F	28	8.7	432	18	IV
15	40	F	27	2.3	344	1.3	I
16	37	M	3	0.0	142	3	II
17	53	F	54	10.2	266	2	III
18	40	F	50	1.4	211	5	I
19	53	F	46	7.6	267	5.5	III
20	13	M	16	1.1	50	3	III
21	36	F	54	0.2	10	1	II
22	50	M	20	0.0	303	2.5	II
23	32	F	45	1.1	308	0.4	II
24	43	F	13	0.0	70	0.1	III
25	48	M	64	9.5	462	0.5	IV
26	57	F	62	9.5	365	5	IV
27	37	F	64	4.8	402	5.6	II
28	53	F	40	3.8	208	8	IV
29	39	F	11	7.8	405	0.5	II
30	38	F	30	1.3	55	2	II
31	28	F	56	10.2	282	5	IV
32	52	F	59	6.4	542	32	IV
33	36	F	20	0.9	231	0.1	I
34	52	M	60	10.2	487	2.5	III
35	61	M	64	10.2	519	10	III
36	51	F	58	8.0	379	20	IV

*L. I.: Lansbury Index

총 36례의 연령 분포는 13세에서 66세 사이로 평균 44.2세이며 여자 77.8%, 남자 22.2%로 여자에서 3.3배 가량 많았고, 31세-50세 사이가 전체의 52.8%였다 (Table 5).

2. 병력기간 및 일상 생활에서의 기능의 정도

증상 초발부터 내원시까지 병력기간은 1개월에서 32년으로 평균 4.6년이고 5년이하가 전체의 77.8%였으며(Table 6), 일상생활에서 Grade III이상 기능의 장애가 있는 사람이 55.6%였다(Table 7).

3. ESR, CRP 및 Lansbury Index

Table 5.

연령	남자	여자	합계
11~20	1		1(2.8 %)
21~30		4	4(11.1 %)
31~40		10	11(30.6 %)
41~50	1	5	8(22.2 %)
51~60	3	6	9(25.0 %)
61이상		3	3(8.3 %)
		8(22.2 %)	28(77.8 %)

Table 6.

병력기간	증례수
1년미만	12(33.3 %)
1년이상 5년미만	16(44.5 %)
5년이상 10년미만	5(13.9 %)
10년이상	3(8.3 %)
	36(100 %)

Table 7. Functional capacity in Rheumatoid Arthritis

Grade	Definition	증례수	평균 CRP
I	Capable of all activities	3(8.3 %)	1.53
II	Moderate restriction	13(36.1 %)	2.29
III	Marked restriction	10(27.8 %)	5.31
IV	Bed and/or chair	10(27.8 %)	6.99
		36	

Table 8.

Correlations	ESR	CRP	L. I.	Duration	Grading
ESR	1.000				
CRP	0.558**	1.000			
L. I.	0.405*	0.717**	1.000		
Duration	0.234	0.338	0.526**	1.000	
Grading	0.403*	0.572**	0.391*	0.501**	1.000

No. of cases: 36

1-tailed signif.: *-0.1, **-0.01

E. S. R은 1mm/hr에서 64mm/hr까지 평균 41.2 ± 18.9 mm/hr이며, C. R. P는 O에서 10.2mg/dl까지 평균 4.4 ± 3.7 mg/dl로 중정도의 증가를 나타냈으며⁷⁾, Lansbury index는 10에서 542까지 평균 253.1 ± 147.4 였다.

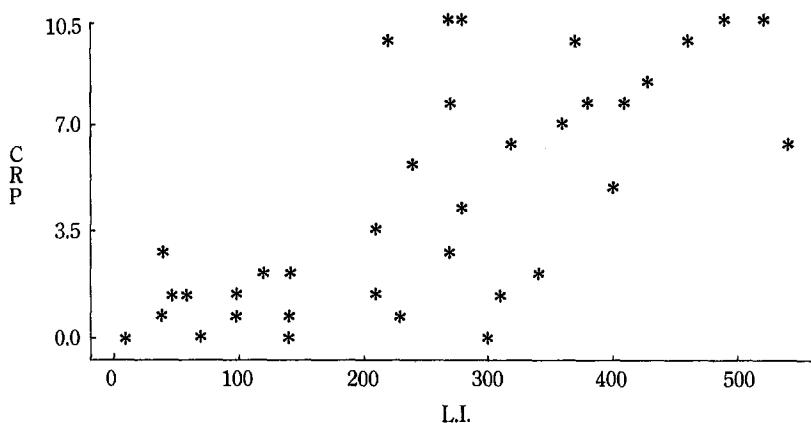
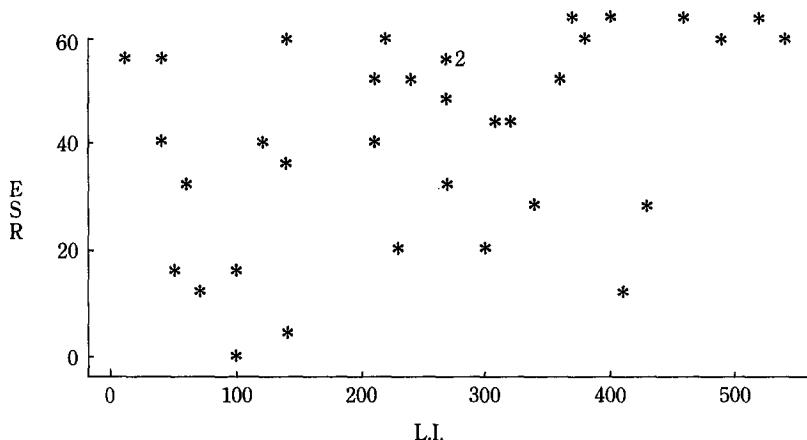
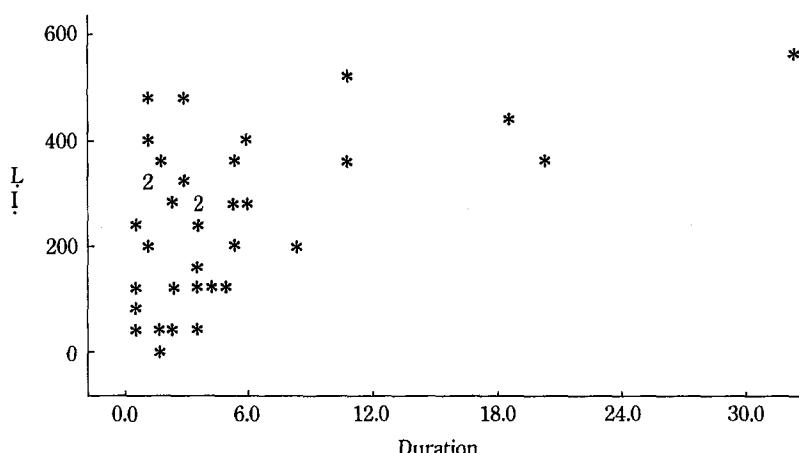
4. ESR, CRP, Lansbury index, Duration 및 Grading의 상관관계

혈청 CRP와 Lansbury index 사이에는 $r=0.72$ 로 가장 높은 상관관계를 보이며(Fig 1), ESR과 Lansbury Index(Fig 2), Duration과 Lansbury Index(Fig 3), CRP와 ESR(Fig 4), CRP와 Grading(Fig 5) 사이에는 비교적 높은 상관관계를 보이며 ESR, CRP와 Duration(Fig 6, 7)과는 특이한 상관관계를 보이지 않았다.

고 칠

류마티양 관절염은 현재까지 확실한 원인이 알려져 있지 않은 면역학적 질환중의 하나로써, 정형 외과적으로 활액막의 만성적 비대 및 염증반응을 일으켜 관절연골 및 주위조직을 파괴하여 초기에는 관절의 부종 및 통증을 초래하나 후기에는 관절의 강직 및 변형을 일으키는 질환 있다⁸⁾.

발생빈도는 여성의 약 3%, 남성의 약 1%정도로 여성에 호발하며, 30-50세 사이에 가장 흔히 볼 수 있으며^{9,10)}, 저자들의 성적에서도 여성이 3.3배 정도 많이 발생하였고 전례의 63.9%가 20-50세의 청장년기에 발생하여 이는 타 보고들과 큰 차이를 보이지 않았다^{11,12)}.

Fig 1. Correlation between CRP and L.I.($r=0.72$)Fig 2. Correlation between ESR and L.I.($r=0.41$)Fig 3. Correlation between L.I. and Duration.($r=0.53$)

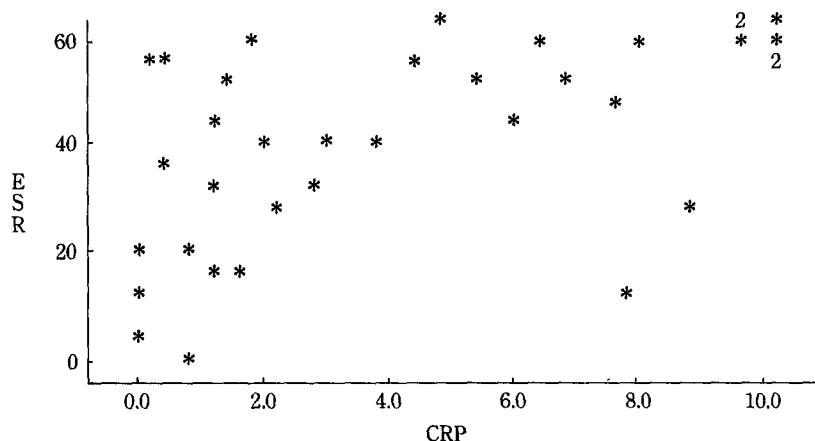


Fig 4. Correlation between ESR and CRP.($r=0.56$)

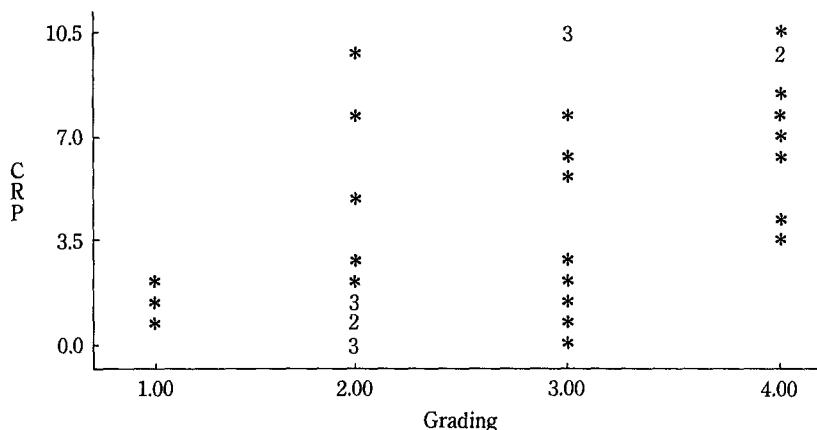


Fig 5. Correlation between CRP and Grading.($r=0.57$)

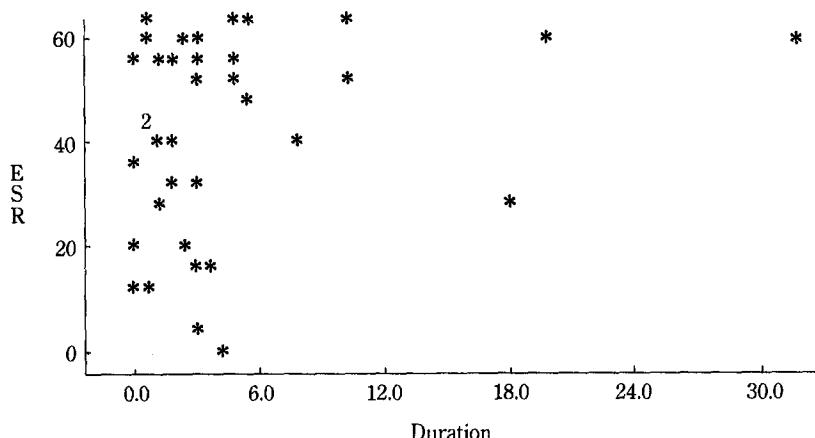


Fig 6. Correlation between ESR and Duration.($r=0.23$)

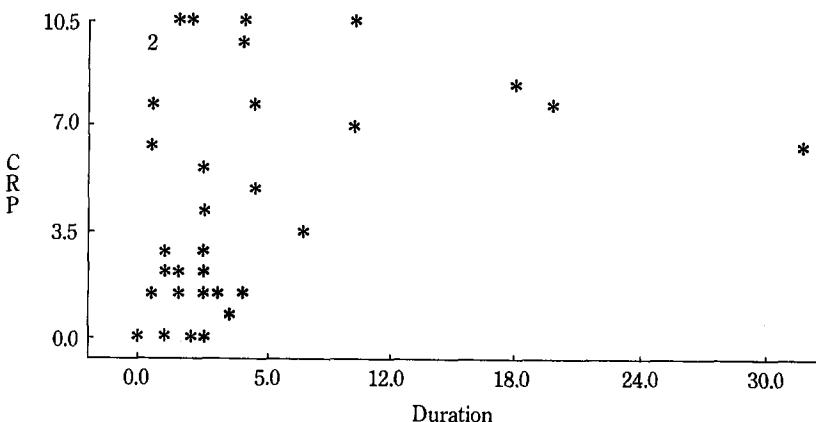


Fig 7. Correlation between CRP and Duration.(r=0.34)

병력기간은 1개월에서 32년까지 많은 차이가 있었으며 평균 4.6년으로 이는 Hendersen 등의 7.5년, Yates 등의 7년보다는 다소 짧은 기간을 나타냈다^{13,14)}.

류마티양 관절염의 활동성 판정은 염증반응의 발현에 의존하며 이를 판단하기 위해서는 발열, 피로 개시 시간, 아침에 나타는 관절 강직, 통통, ESR, CRP, 이학적 소견 및 X-선 소견에 의한 관절침습의 정도 등의 소견에 기초하게 되는데^{4,15,16)}, 이들 모두 류마티양 관절염에 특이성이 있는 것은 아니며 이중 주관적인 증상은 개인차가 많은 환자의 진술에 의지 하므로 표준화가 어렵다.

관절 침습의 정도는 단순히 관절의 수보다는 관절의 크기를 결정하여야 되는데 이에 Lansbury 등은 연골로 덮여있는 골단부의 넓이를 관절크기의 지표로 생각하여, 알루미늄 박을 연골 표면에 발라 주형을 만들고 주형의 무게를 채어서 이를 표면적으로 환산하였다⁵⁾. 이러한 방법은 수많은 관절을 매번 검사하여 시간적 손실뿐만 아니라 개인적인 오차가 심하여 관절염의 활동성과 높은 상관관계가 있는 객관적 검사가 있다면 이를 대신하는데 도움이 될 것이다.

ESR은 방법의 간편성 때문에 널리 사용되고 있으며¹⁷⁾, ESR의 증가는 혈청 섬유소원이나 다른 혈청 단백의 증가에 기인한다. 이는 혈청 단백의 측정에 있어서 간접적인 방법이며 다른 혈청 단백들이 포함되어 있고, 여러 요소-연령, 성별, 실온, 빙혈정도, 채혈과 측정때까지의 시간-등에 의해 영향을 받으며 비특이적 방법이다³⁾.

CRP는 칼슘이온 존재하에 폐염구균의 균체 C-polysaccharide와 반응하여 침강하는 성질을 가진데서

그 명칭이 유래하며¹⁸⁾, 다섯 개의 동일한 Subunit가 비공유 결합하여 환상의 형태를 가지는 집합체로 구성되어 있으며^{19,20)}, 그 기능은 염증부위에서 괴사 세포막의 인지질 성분과 반응하여 식세포들을 이동시키며 보체계를 활성화시켜 결국은 식작용 및 손상받은 조직을 제거하는데 있다^{21,22,23)}. 이는 CRP가 염증반응과 host defence mechanism에 중요한 역할을 하고 있는 것을 알 수 있다.

CRP는 정상인에게도 소량 존재하며²⁴⁾, 조직 손상을 받으면 몇시간 내에 급격히 상승하고²⁵⁾, 폐결핵 류마티양 관절염 혹은 악성 질환 등과 같이 만성 염증 반응이 있는 경우에는 지속적으로 높아있는 경향이 있다.

급성염증시 ESR의 증가가 수일 내지 수주 걸리는데 비하여 CRP는 불과 몇시간 내에 변화하여 일 반적으로는 2-3일에 최고치에 이른다.

저자들의 성적에서도 CRP는 Lansbury index와 높은 상관관계를 보여주고 있으며 또한 Functional grading과도 비교적 높은 상관관계를 나타내어 Grade가 높으면 CRP농도가 증가하는 경향을 볼 수 있었다. 이는 CRP가 질환의 활동성을 표현하는 객관적인 지표가 될 수 있음을 시사하였다.

류마티양 관절염에서는 대부분 증상의 호전과 악화를 반복하면서 점차 많은 관절을 침범하게 되므로²⁶⁾, 이환 기간과 Lansbury index와도 높은 상관관계를 보여주고 있다.

관절의 침습도를 나타낸 Lansbury index와 가장 밀접한 관계가 있으며 여러 인자에 의해 별 영향을 받지 아니하는 CRP를 연속적으로 측정한다면 류마티양 관절염의 활동성 및 치료의 효과를 판단할 수

있을 것이며 또한 CRP와 Lansbury Index와도 상관 관계를 이루는 ESR을 동시에 측정한다면 더욱 많은 도움을 줄 것이라 생각된다.

요 약

36명의 류마토이드 인자 양성인 류마티양 관절염 환자에서 ESR, CRP, Lansbury index 등을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 성별분포는 약 3.3:1로써 여자에게서 호발했으며 31세-50세 사이가 52.8%였다.
2. 병력기간은 1개월에서 32년까지 평균 4.6년이고 grade III 이상의 기능의 장애가 있는 사람이 전체의 과반수 정도 차지했다.
3. 혈청 CRP, ESR은 Lansbury index와 높은 상관관계를 보였으며 혈청 CRP가 더욱 밀접한 관계를 보였다.
4. 혈청 CRP는 ESR 및 Grading과도 높은 상관관계를 보였다.

이상의 성적으로 혈청 CRP는 류마티양 관절염에서 기능의 장애가 많을수록 높게 나타났으며, ESR과 동시에 연속적으로 측정함으로써 일상생활의 기능의 정도와 류마티양 관절염의 활동성을 비교 판단하여 환자의 관리 및 치료에 많은 도움을 주리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Amos RA, Constable TJ, Crockson RA, et al: Rheumatoid Arthritis: Relation of C-reactive protein and ESR to radiographic changes. *Br Med J* 1977; 1: 195-197.
2. Mallya RK, de Beer FC, Hamilton ED, et al: Correlation of clinical parameter of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of CRP and ESR. *J Rheumatol* 1982; 9: 224-228.
3. McConkey B, Crockson RA, Crockson AP: The assessment of rheumatoid arthritis: a study based on measurement of the serum acute phase reactants. *Q J Med* 1972; 162: 115-125.
4. Lansbury J: Quantitation of the Activity of Rheumatoid Arthritis. *Am J Med Sci* 1956; 231: 616-621.
5. Lansbury J: Quantitation of the manifestation of rheumatoid arthritis: 4 area of joint surface as an index to total joint inflammation and deformity. *Am J Med Sci* 1956; 232: 150-155.
6. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-662.
7. Morley JJ, Kushner I: Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 406-417.
8. 박병문: 류마티스성 관절염. *중앙의학* 1975; 29: 95-96.
9. 성병년, 이동화: 류마티스성 관절염의 임상 및 병리조직학적 연구. *대한 정형외과학회지* 1977; 12: 351-359.
10. O'sullivan JB, Cathcart ES: The prevalence of RA: Follow up evaluation of the effect of criteria on rates in Sudbury Massachusetts. *Ann Intern Med* 1972; 76: 573-577.
11. 강세윤, 한문석: 류마티스성 관절염 193례에 대한 임상적 고찰. *대한 정형외과학회지* 1967; 2: 47-54.
12. Shands: *Hand Book of Orthopaedics*, ed 10.
13. Henderson DRF, Jayson MIV, Tribe CR: Lack of correlation of synovial histology with joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 7-11.
14. Yates DB, Scott JT: Rheumatoid synovitis and joint disease. Relationship between arthroscopic and histologic changes. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 1-6.
15. Huskisson ES: Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2: 1127-1131.
16. Rhind VM, Bird HA: A comparison of clinical assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 135-137.
17. Lascari AD: The erythrocyte sedimentation rate. *Pediatr Clin North Am* 1972; 19: 1113-1121.
18. McCarty M: Historical perspective on C-reactive protein. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 1-9.
19. Liu T-Y, Robey FA, Wang CM: Structural studies on C-reactive protein. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 151-161.
20. Osmand AP, Friedenson B, Gewurz H, et al: Characterization of C-reactive protein and complement subcomponent Clt as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 739-743.
21. Amos RA, Crockson RA, Crockson AP: Rheumatoid Arthritis: C-reactive protein and ESR during initial treatment. *Br Med J* 1978; 1(612Y): 1396.
22. Kaplan MH, Volanakis JE: Interaction of C-reactive protein complexes with complement system.

- J Immunol* 1974; 112: 2135-2140.
23. Volanakis JE: Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 235-250.
24. Claus DR, Osmand AP, Gewurz H: Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal sera. *J Lab Clin Med* 1976; 87: 120-128.
25. Claus DR, Siegel J, Petras K, et al: Interaction of CRP with the first component of human complement. *J Immunol* 1977; 119: 187-192.
26. Short CL: Rheumatoid arthritis: Types of course and prognosis. *Med Clin North Am* 1968; 52: 549-557.

=Abstract=

A Study on Serum C-reactive Protein in Rheumatoid Arthritis with a Positive Rheumatoid Factor

Song Kwang Soon, MD; Kwon Kyung Hoon, MD

*Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine
Keimyung University, Daegu, Korea*

For the assessment of clinical activity and the effect of treatment of rheumatoid arthritis, we measured the C-reactive protein(CRP) and the erythrocyte sedimentation rate(ESR) in 36 patients who had a positive rheumatoid factor and studied the correlation of these with the total count of joint involvement calculated by the Lansbury method(Lansbury Index), symptom duration and functional grading.

CRP is related to the Lansbury index and functional grading. ESR is also related to the Lansbury index although less than the CRP. CRP can be a good index of clinical activity and the functional disability of rheumatoid arthritis.

Through simultaneous and serial measurements of the CRP and ESR, we are better able to predict and evaluate the course of the disease and the effect of treatment.

Key Words: CRP, Lansbury Index, Rheumatoid Arthritis