

류마티스관절염의 새로운 분류기준

중앙대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

송 정 수

New Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis

Jung-Soo Song

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University School of Medicine, Seoul, Korea

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by joint swelling, joint tenderness, and the destruction of bone and joints. It also has multiple systemic manifestations, resulting in functional disability and premature mortality. Since the introduction of various disease-modifying anti-rheumatic drugs and new biological agents, early diagnosis and treatment of this disease has become the most important therapeutic strategy. However, the existing classification criteria for RA, the 1987 revised American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for RA, have limited diagnostic accuracy for early RA. Therefore, new classification criteria that include early RA are needed. Consequently, a joint working group of the ACR and European League Against Rheumatism (EULAR) was formed to develop a new approach to the classification for RA and developed the 2010 ACR/EULAR classification criteria. This review describes the content and clinical importance of these new classification criteria. (Korean J Med 2014;87:383-388)

Keywords: Rheumatoid arthritis; 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis; Early diagnosis

서 론

류마티스관절염은 아직 정확한 원인이 밝혀지지 않았으나 유전적 감수성과 환경적 요인이 복합적으로 상호작용하여 발생하며 여러 관절에 활막염을 일으키고 전신의 다양한 기관을 침범하는 질병으로, 관절조직이 파괴되어 심한 관절 장애를 일으키고 조기 사망에 이르게 하는 일으키는 만성 염증 질환이다[1-5]. 과거의 류마티스관절염 치료 목표는 증상을 개선시키는 점에 중점을 두고 있지만 이 질병의 병태

생리에 근거한 새로운 약제들이 개발되고 치료에 사용되면서 조기진단과 조기치료의 중요성이 강조되고 있다[6-8]. 또한 다양한 종류의 생물학적 제제가 치료에 성공적으로 사용되고 질병의 관해(remission)를 유도하는 것이 이 질병의 치료 목표가 되면서 조기진단의 중요성은 더욱 강조되었다. 그러나 유감스럽게도 류마티스관절염의 진단에서는 누구나 인정할 수 있는 생화학적 지표나 병리소견, 영상소견 등의 소위 금본위제(gold standard)가 없기 때문에 여러 지표의 조합을 사용한 분류 기준이라는 방법을 통하여 이

Correspondence to Jung-Soo Song, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University School of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea

Tel: +82-2-6299-1409, Fax: +82-2-825-7571, E-mail: drsong@cau.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

질병의 진단을 결정하곤 하였다. 2010년까지 전 세계에서 널리 사용되던 1987년에 개정된 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)의 류마티스관절염 분류 기준(1987 revised ACR classification criteria)은 류마티스관절염을 진단하는 데 많은 도움이 되었다. 이 분류 기준은 이미 질병이 많이 진행된 환자의 진단에는 유용하였지만 정작 환자의 장기적 예후에 중요한 조기 류마티스관절염의 진단에는 별 도움이 되지 못하는 단점이 있었다[9,10]. 1987년 ACR 분류 기준으로는 조기 류마티스관절염 진단이 어렵다는 배경과 이 질병에서 조기진단이 매우 중요하다는 점이 대두되면서 전 세계의 류마티스내과학 전문가들이 모여 수차례 논의를 한 끝에 2010년도에 미국류마티스학회와 유럽류마티스학회의 공동연구에 의해 새로운 분류 기준[11]이 23년만에 발표되었다. 여기에서는 새로운 분류 기준을 간략히 소개하고 이 분류 기준이 갖는 임상적 유용성에 대해 논의해 보겠다.

본 론

류마티스관절염의 분류 기준의 역사는 1958년도 American Rheumatism Association에서 발표한 분류 기준으로부터 시작된다[12]. 그러나 이 분류 기준은 진단의 특이도가 낮고

1958년도에 생각했던 류마티스관절염에 대한 병리적 그리고 임상적 이해가 현재와 달라 윤활막이나 류마티스 결절의 조직검사와 같은 분류 기준을 임상적인 실제상황에 적용하기 어려운 단점들이 있어 1987년도에 이들을 보완하여 다시 개정하여 분류 기준을 발표하였다.

1987년에 개정되어 2010년 9월까지 전 세계에서 공통적으로 사용한 1987년 ACR 류마티스관절염의 분류 기준은 다음 일곱 가지 항목 중 네 가지 이상을 만족하면 류마티스관절염으로 진단하였다[10].

1. 1시간 이상 지속되는 손가락의 아침강직
 2. 3곳 이상의 관절염
 3. 손관절의 관절염
 4. 대칭성 관절염
 5. 류마티스 결절
 6. 혈청 류마티스인자 양성
 7. 손관절의 단순 X선 검사에서 골미란 또는 골감소증의 소견
- 이 중 1-4번 항목은 최소한 6주 이상 지속되어야 한다 (Table 1).

이 분류 기준은 다른 종류의 관절염을 감별하고 이미 많이 진행된 류마티스관절염을 진단하는 방법으로는 유용하지만, 조기 류마티스관절염을 분류하기가 힘들고 이미 단순 X

Table 1. 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 areas are right or 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 prominences, 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 change typical of rheumatoid arthritis on posteroanterior hand and wrist radiographs, which must include erosions or unequivocal bony decalcification localized in or most marked adjacent to the involved joints (osteoarthritis changes alone do not qualify)

For classification purposes, a patient 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. Patients with 2 clinical diagnoses are not excluded. Designation as classic, definite, or probable rheumatoid arthritis is not to be made.

선 검사에서 골미란을 포함한 골변화가 생긴 것이 분류 기준에 포함되어 조기진단에는 적합하지 않았다. 그리고 이 분류 기준이 제정되었을 당시 대상이었던 환자군의 평균 질병 이환기간은 7.7년으로, 이는 이미 상당히 진행된 환자들을 기준으로 분류 기준을 작성한 것이다. 또한 진단의 특이도가 높아 진단에 유용한 항citrullinated peptide항체(항CCP항체)가 개발되기 전에 개발된 분류 기준이라 항CCP항체 양성 여부가 분류 기준에 포함되지 않았고, 위양성의 빈도가 높아 진단의 특이도가 낮은 류마티스인자 양성만 분류 기준에 포함되어 있었다. 이 분류 기준에 따르면 한두 관절의 관절염이 생긴 경우 류마티스관절염의 진단 분류 기준에 맞지 않아 류마티스관절염으로 분류될 수 없었고, 따라서 특별한 치료 없이 질병이 진행될 때까지 관찰하는 부적절한 경우가 많았다.

우리나라 류마티스내과 전문의들의 대부분은 1987년도에 개정된 미국류마티스학회의 분류 기준이 조기 류마티스관절염의 진단에 도움이 되지 않는다는 사실은 이미 1990년대 말부터 알고 있었다. 또한 이 기준의 단점을 극복하기 위해 류마티스관절염의 진단에 특이도가 류마티스인자에 비해 뛰어난 항CCP항체의 임상 적용을 2000년도 초반부터 널리 실시하고 있었다.

류마티스관절염에서 류마티스인자뿐만 아니라 항CCP항체 검사의 유용성이 여러 논문을 통해 입증되었고 류마티스관절염의 관절파괴는 관절염 초기에 나타나 증상발생 2년 이내에 환자의 70%에서 관절손상이 나온다는 보고가 있고, 항TNF제제를 중심으로 한 항류마티스 약물들이 관절변형 예방에 효과를 보이고 초기에 치료할수록 증상이 빨리 호전될 뿐 아니라 관절의 파괴를 막을 수 있어 관절이 변형이 없는 건강한 삶에 초점이 맞춰지면서 변형이 생길 수 있는 환자를 초기에 감별해 낼 수 있는 분류 기준이 필요하게 되었다.

이에 ACR과 유럽류마티스학회(European League Against Rheumatism, EULAR)가 공동의 노력 끝에 2010년 새로 개정된 분류 기준이 나오게 되었다[11].

이 새로운 2010 ACR/EULAR 류마티스관절염 분류 기준에 따르면 침범된 작은 관절의 수(A), 혈청 류마티스인자와 항CCP항체 검사(B), 혈청 염증반응물질, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)와 C 단백질반응(C-reactive protein, CRP) (C), 증상의 발생 기간(D) 등을 기준으로 삼아 그

결과에 따라 총 10점 만점에 합이 6점 이상의 점수를 만족하면 류마티스관절염으로 진단하여 조기 진단이 가능하게 되었다. 구체적인 내용을 보면 다음과 같다.

이 분류 기준이 필요한 대상 환자(어떤 사람을 검사해야 하는가?)

- 1) 적어도 하나의 관절에서 분명한 활막염*의 증상을 갖는 환자
 - 2) 다른 질환에 의해 잘 설명되지 않는 활막염†
- 분류기준 범주 A-D에서 10점 만점 중 합이 6점 이상이면 확실한 류마티스관절염으로 분류한다‡.

A. 관절 침범§

큰 관절 1개¶	0점
큰 관절 2-10개	1점
작은 관절 1-3개#	2점
작은 관절 4-10개	3점
작은 관절 1개 이상 포함 10개 이상**	5점

B. 혈청 검사††

류마티스인자와 항CCP항체 모두 음성	0점
낮은 역가의 류마티스인자 또는 항CCP항체 양성	2점
높은 역가의 류마티스인자 또는 항CCP항체 양성	3점

C. 혈청 염증반응물질(ESR 또는 CRP)‡‡

혈청 염증반응물질 음성	0점
혈청 염증반응물질 양성	1점

D. 증상의 발생 기간§§

6주 이내	0점
6주 이상	1점

*이 분류 기준의 목적은 새로 증상이 발생한 환자를 분류하는 것이다. 추가로 류마티스관절염에 전형적인 미란성 질환을 가지면서 2010년 분류 기준에 합당한 병력을 가지는 환자는 류마티스관절염 환자로 분류해야 한다. 이환기간이 오래된 환자는 이전 자료에 근거하여 2010년 분류 기준을 만족시키는 경우 류마티스관절염 환자로 분류해야 한다.

†증상에 따라 다양한 감별진단이 있을 수 있으나, 전신홍반루푸스나 건선관절염, 통풍 등이 포함될 수 있고, 관련된 감별진단을 생각하기 어려울 경우에는 류마티스내과 전문의에게 의뢰해야 한다.

‡6점 미만의 환자를 류마티스관절염으로 분류하지는 않으나.

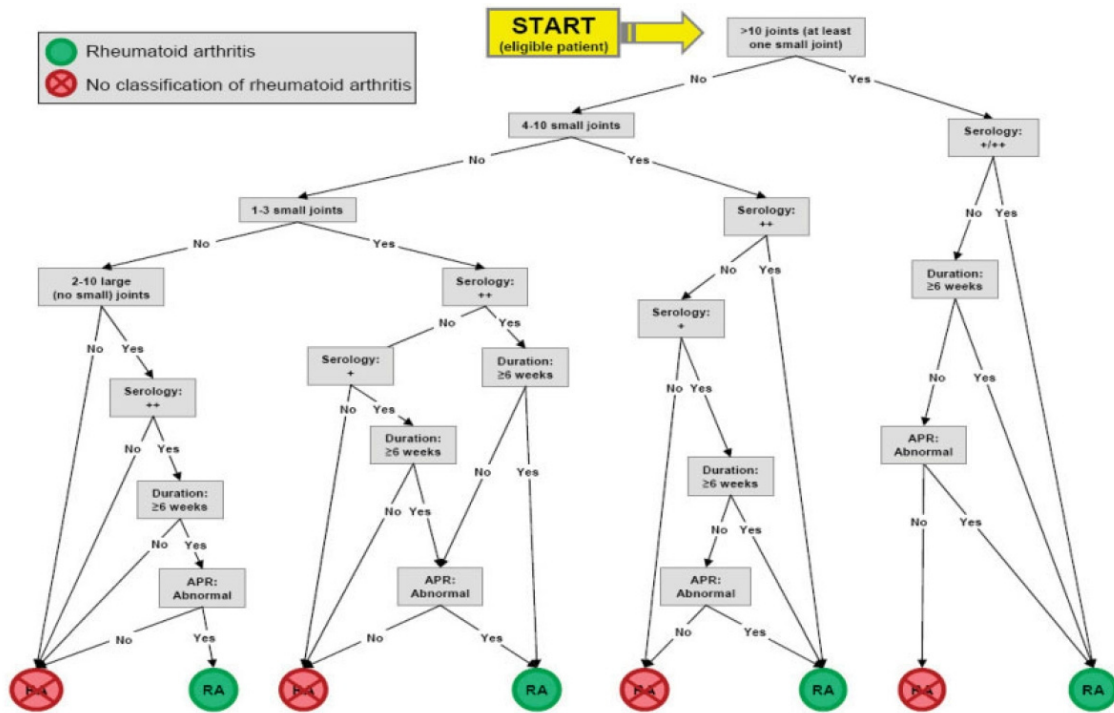


Figure 1. Tree algorithm for classifying definite rheumatoid arthritis (RA) (green circles) or excluding its presence (red circles) among those eligible for assessment using the new criteria. APR, acute-phase response. Serology: + = low-positive for rheumatoid factor (RF) or anti-citrullinated protein antibody (ACPA); ++ = high-positive for RF or ACPA; and +/+ = serology either + or ++.

환자의 상태는 재평가해야 하며 시간이 경과하면서 분류 기준을 만족시킬 수 있다.

§관절의 침범은 부종이 있거나 통증이 있는 관절을 말한다. 원위지절관절과 첫 번째 수근중수골관절, 첫 번째 중족지절관절은 평가에서 제외한다. 관절의 분류는 위치와 포함된 관절 수에 따라 달라지며, 관절 침범의 형태는 가장 상위 분류로 결정한다.

¶큰 관절은 어깨, 팔꿈치, 엉덩이, 무릎, 발목을 말한다.

#작은 관절은 중수지절관절, 근위지절관절, 두 번째부터 다섯 번째 수근중수골관절, 근위지절관절, 두 번째에서 다섯 번째 중족지절관절, 엄지지절관절, 손목을 말한다.

**이 부문에서는 침범된 관절 중 최소 하나 이상이 작은 관절이어야 한다. 다른 관절은 큰 관절과 작은 관절의 다양한 조합이 포함될 수 있으며 특별히 언급되지 않은 다른 관절도 포함된다(악관절, 견봉쇄골관절, 흉쇄관절 등).

††음성은 검사 수치가 정상 상한치 이하일 경우를 말한다. 약양성은 정상 상한치보다는 높으나, 정상 상한치의 3배 이

하인 경우이고, 강양성은 정상 상한치의 3배 이상인 경우이다. 류마티스인자가 양성 혹은 음성으로만 나올 경우 양성 결과를 약양성으로 간주한다. ACPA = anti-citrullinated protein antibody.

‡‡정상과 비정상은 각 기관의 실험실 검사값으로 결정한다. CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate.

§§증상의 지속기간은 환자의 자가 보고를 바탕으로 하며, 치료 상태와는 관련이 없다(Table 2).

한편 이 새로운 분류 기준을 발표한 논문[11]에서는 친절하게도 나무 알고리즘(tree algorithm)을 제공하여 증상과 검사 결과, 유병기간에 따른 진단의 진행과정을 안내하여 주었다(Fig. 1). 이 알고리즘은 환자가 하나 이상의 작은 관절이 아픈 증상으로부터 시작하여 혈청학적 검사 결과와 유병기간에 따라 흐름도를 따라가면서 조기 류마티스관절염을 진단하는 데 도움을 준다.

류마티스 질환에 대한 국내의 기초 및 임상연구 수준은

Table 2. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who	
1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling) ^a	
2) with the synovitis not better explained by another disease ^b	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A-D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA) ^c	
A. Joint involvement ^d	
1 large joint ^e	0
2-10 large joints	1
1-3 small joints (with or without involvement of large joints) ^f	2
4-10 small joints (with or without involvement or large joints)	3
> 10 joints (at least 1 small joint) ^g	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification) ^h	
Negative RF and negative ACPA	0
Low-positive RF or low-positive ACPA	2
High-positive RF or high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification) ⁱ	
Normal CRP and normal ESR	0
Abnormal CRP or abnormal ESR	1
D. Duration of symptoms ^j	
< 6 wk	0
≥ 6 wk	1

^aThe criteria are aimed at classification of newly presenting patients. In addition, patients with erosive disease typical of rheumatoid arthritis (RA) with a history compatible with prior fulfillment of the 2010 criteria should be classified as having RA. Patients with long-standing disease, including those whose disease is inactive (with or without treatment) who, based on retrospectively available data, have previously fulfilled the 2010 criteria should be classified as having RA.

^bDifferential diagnoses vary among patients with different presentations, but may include conditions such as systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, and gout. If it is unclear about the relevant differential diagnoses to consider, an expert rheumatologist should be consulted.

^cAlthough patients with a score of $< 6/10$ are not classifiable as having RA, their status can be reassessed and the criteria might be fulfilled cumulatively over time.

^dJoint involvement refers to any swollen or tender joint on examination, which may be confirmed by imaging evidence of synovitis. Distal interphalangeal joints, first carpometacarpal joints, and first metatarsophalangeal joints are excluded from assessment. Categories of joint distribution are classified according to the location and number of involved joints, with placement into the highest category possible based on the pattern of joint involvement.

^e“Large joints” refers to shoulders, elbows, hips, knees, and ankles.

^f“Small joints” refers to the metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints, second through fifth metatarsophalangeal joints, thumb interphalangeal joints, and wrists.

^gIn this category, at least 1 of the involved joints must be a small joint; the other joints can include any combination of large and additional small joints, as well as other joints not specifically listed elsewhere (e.g., temporomandibular, acromioclavicular, sternoclavicular, etc.).

^hNegative refers to IU values that are less than or equal to upper limit of normal (ULN) for the laboratory and assay; low-positive refers to IU values that are higher than the ULN but ≤ 3 times the ULN for the laboratory and assay; high-positive refers to IU values that are > 3 times the ULN for the laboratory and assay. Where rheumatoid factor (RF) information is only available as positive or negative, a positive result should be scored as low-positive for RF. ACPA, anti-citrullinated protein antibody.

ⁱNormal/abnormal is determined by local laboratory standards. CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

^jDuration of symptoms refers to patient self-report of the duration of signs or symptoms of synovitis (e.g., pain, swelling, tenderness) of joints that are clinically involved at the time of assessment, regardless of treatment status.

이미 세계적 수준으로 그 위상이 향상되었기 때문에 우리나라에서 류마티스관절염의 진단 기술은 그 세계적 추세와 거의 일치하고 있다. 우리나라에서도 2012년에 이 새로운 분류 기준이 한국인을 대상으로 조기 류마티스관절염의 진단에 유용한지에 대해 연구를 하였다[13]. 그 결과 새로운 2010 ACR/EULAR 분류 기준은 1987년 ACR 분류 기준에 비해 조기 류마티스관절염을 진단하는 데 더 효과적이었다. 그러나 혈청 음성 류마티스관절염 환자에게는 오히려 진단의 민감도가 떨어지는 단점이 발견되었다. 이런 경향은 우리나라의 결과뿐 아니라 다른 인종에 대한 연구에서도 발견되어 향후 이에 대한 보완이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

2010년에 새로이 개정된 ACR/EULAR 류마티스관절염 분류 기준은 1987년 개정된 ACR 류마티스관절염 분류 기준에 비해 침범된 관절 수의 계산, 항CCP항체의 도입과 그 역가의 반영, 혈청 검사에서 염증반응물질 양성 등을 분류 기준의 범주에 포함시키면서 조기 류마티스관절염의 진단에 많은 도움을 줄 수 있다.

중심 단어: 류마티스관절염; 2010년 미국류마티스학회/유럽류마티스학회 류마티스관절염 분류 기준; 조기진단

REFERENCES

1. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108-1111.
2. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:706-714.
3. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-872.
4. Isomäki H. Long-term outcome of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1992;95:3-8.
5. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996;44:13-22.
6. Egsmose C, Lund B, Borg G, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995;22:2208-2213.
7. Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:699-707.
8. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-451.
9. 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.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-2581.
12. Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, Jacox R, Jessar RA. 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1958;9:175-176.
13. Moon SJ, Lee CH, Kim YS, et al. Usefulness and limitation of 2010 ACR/EULAR classification criteria in Korean patients with early RA. *J Rheum Dis* 2012;19:326-333.