

## 류마티스 혈액 검사의 해석

분당서울대학교병원 <sup>1</sup>내과학교실 종합내과, <sup>2</sup>입원전담진료센터

김 혜 원<sup>1,2</sup>

### Interpreting Rheumatologic Lab Tests

Hye Won Kim<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Hospital Medicine Center, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

#### 서 론

자가항체 검사를 비롯한 혈청 류마티스 혈액 검사는 채혈만으로 검사가 가능할 뿐 아니라 자가면역 질환의 1) 조기진단, 2) 질환의 예후 및 3) 치료 반응 평가에 이용할 수 있기 때문에, 류마티스 질환의 진료에서 중요한 비중을 차지한다[1]. 적절히 이용하면 빠른 진단과 올바른 치료에 도움을 많이 받을 수 있다. 주의할 점은, 특정한 질환에 관련된 어떤 검사에서 양성 소견이 나오면 그 질환이 있고, 음성 소견이 나오면 그 질환이 없다고 쉽게 생각해 버리지 않아야 한다는 것이다. 검사 결과는 그 검사의 민감도, 특이도뿐만 아니라, 질환의 유병률, 나이, 위험 인자들을 고려해서 해석해야 한다.

불명열, 관절통, 전신 피부 발진, 전신 통증시 결체조직 질환을 비롯한 류마티스 질환을 감별하고자 할 때 가장 중요한 것은 질병에 대한 포괄적 이해로부터 비롯된 문진과 섬세한 신체진찰이다. 류마티스 질환은 전신적이고 다양한 증상으로 발현하고, 개인별 차이가 큰 데다가, 질병을 진단할 때 질환 특이적인(pathognomic) 양상이 없어, 임상 양상과 검사 결과를 종합적으로 판단을 내리는 것이 올바르다. 본문에서 류

마티스 혈액 검사를 가장 잘 이용할 수 있도록 검사 적용과 해석에 대해 살펴보기로 한다.

#### 류마티스 혈액 검사의 효용성과 이용

많은 경우에 병력과 신체 검진을 토대로 하여, 감별 진단의 범위를 좁혀 필요한 검사를 선별하여 낼 수 있다. 또한 반대로 검사실 검사 결과를 병력과 신체 검진에 기반하여 해석함으로써, 검사 해석의 오류를 피할 수 있다. 예를 들어, 류마티스 질환은 나이에 따라 유병률이 다르므로 나이에 따라 고려하는 것이 옳다. 항핵항체(antinuclear antibody, ANA)가 양성인 24세 여자와 80세 여자에서는 주의해서 봐야 할 신체 소견과 추가 검사의 종류가 다르다. ANA가 양성인 젊은 여자에서는 루푸스 등의 자가면역 질환을 염두에 두고 입마름, 눈마름, 피부발진, 관절염 등이 있는지 유의해서 문진하고, 기본 혈액 검사상 백혈구감소증이 있는지 확인한다. anti-dsDNA 항체, anti-Ro/La 항체, anti-Sm 항체가 양성인지, C3, C4 등의 보체가 감소되어 있는지, 단순 요검사상 단백뇨가 나오는지 추가적으로 검사할 수 있겠다. 만약 반복적인 유산력이나 혈전의 과거력이 있다면 항인지질항체증후군이

Correspondence to Hye Won Kim, M.D.

Division of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea

Tel: +82-31-787-7638, Fax: +82-31-787-4077, E-mail: kimhwhw@gmail.com

Copyright © 2018 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.

동반되어 있지 않은지 lupus anticoagulant, anti-phospholipid 항체, anti-beta-2 glycoprotein 1 (GPI) 항체, anti-cardiolipin 항체 등도 확인한다. 반대로 80세 여자에서 ANA 양성은 큰 의미를 두기 전에 항체의 역가를 확인하고, 앞서 말한 신체 소견을 확인한다. 나이가 들수록 건강 상태와 무관하게 ANA 양성률이 높아지기 때문에 역가가 아주 높거나 관련된 신체 소견이 뒷받침되지 않는 한, 추가적인 검사를 낼 필요는 없다. 약물, 감염, 기타의 환경적 인자에 노출된 경우에도 자가면역 질환의 발병과 상관없이 ANA가 양성 반응을 보일 수 있기 때문이다[2].

관절통인 경우 염증성(inflammatory)인지 비염증성(non-inflammatory)인지 구별해야 한다. 중년의 여자에서 다발성 수부 관절의 통증과 부종이 조조 경직 등의 전신 염증 소견과 함께 나타났다면 류마티스관절염을 의심하여 rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) 항체, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) 및 수부 엑스레이를 측정해본다. 하지만, 고령의 여자가 무릎에 국한된 관절의 통증과 부종을 보이고 전신적인 염증 소견은 보이지 않는다면, 혈청 검사 없이도 무릎의 골관절염 가능성이 높다고 판단할 수 있다. 류마티스 질환을 의심할 때 확인해야 할 대표적 병력과 신체 소견은 다음과 같다

(Table 1) [3].

### 염증 표지자로서의 급성기 반응단백 검사의 이해

염증을 가장 잘 드러내는 표지자는 급성기 반응단백이다 (Table 2). 이들은, 염증 조직에서 생성된 사이토카인에 대한 반응으로 간에서 합성된 것으로, 염증으로 인한 조직 손상을 제한하는 역할을 하며, 염증을 나타내는 표지자의 역할을 한다. 보체(complement), ceruloplasmin, ferritin, haptoglobin, fibrinogen, alpha-1 antitrypsin, amyloid A 등이 여기에 포함된다. 반대로 albumin, transthyretin 등은 급성기 염증시 감소한다. 대표적인 급성기 반응 단백질인 CRP의 이름은 이 단백질이 pneumococcal C polysaccharide와 침전 반응을 일으키는 것에서 유래되었다. 염증이 시작되면 급속하게 올랐다가 급속하게 감소하므로 활성 염증에 대한 유용한 표지자이며, 질환이 소실되었을 때 반응도를 이상적으로 반영한다. 나이와 성별에 영향을 받지 않는다. 염증 시작 후 4-6시간 이후에 증가, 2-3일 뒤 최대치에 도달하며, 반감기는 18시간 가량이다. 정상인 경우 0.2 mg/dL 이하이고 1 mg/dL 이상이면 염증을 시사한다. 10 mg/dL 이상이면 세균 감염을 강력히 시사한다. 하지만 조직 손상, 경색, 종양 등의 비염증적 상황에서도 올라갈 수 있다. 당뇨, 흡연, 고혈압, 만성 피로 시에도 올라가는

**Table 1. Rheumatology review of systems [3]**

Patient history	Constitutional	Ears-nose-mouth-throat	Obstetric	Musculoskeletal	Skin	Hematologic/Lymphatic	Allergic/Immunologic
Age	Recent weight loss	Dry mouth	Number of pregnancies	Morning stiffness	Easy bruising	Swollen glands	Frequent sneezing
Sex	Fatigue	Dry eye	Number of miscarriages	Arthralgia	Rash	Tender glands	Increased susceptibility to infection
Family history	Weakness	Loss of hearing		Muscle weakness	Hives	Bleeding tendency	
Date of onset and type of onset (suddenly or slowly).	Fever	Difficulty swallowing		Muscle tenderness	Sun sensitive (sun allergy)	Anemia	
Subsequent course	Pain	Hoarseness/wheezing		Joint swelling	Tightness		
Previous management and response		Oronasal ulcer		Back pain	Hair loss		
				Chest pain	Nodules/bumps		
					Color changes of hands or feet in the cold		

**Table 2. Clinical comparison of ESR and CRP**

	ESR	CRP
Influence	Influenced by age, gender, pregnancy Influenced by anemia, plasma protein and medication ESR value should be corrected by the haemoglobin level	Less influenced by age and gender Not influenced by anemia, plasma protein and medication
Reference range	Reference range ;15-20 mm/hr (for men: age/2, for women: [age+10]/20)	Less than 0.2 mg/dL
Response	ESR rises and falls relatively slowly following the onset of an inflammatory stimulus	CRP increases and declines very quickly
Differential	Mono/polyclonal gammopathy, situations with high fibrinogen, high albumin and high globulin	Infections, tissue injury or infarction, malignancy Cardiovascular risks and atherosclerosis

ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

경우가 있다. 또 심근경색이나 동맥경화와 관련이 높다[4]. ESR은 적혈구침강속도로서, 혈청에서 측정되는 특정 단백질이 아니다. 혈청 단백질 수준에 대한 간접적 지표이며 fibrinogen의 수준과 가장 밀접한 상관관계가 있다. Fibrinogen, albumin, globulin과 같은 응집 효과가 큰 혈청내 단백질이 증가하게 되면 적혈구 침강이 빨라지는데, 이를 염증의 표지자로 이용하는 것이다. 다만 CRP에 비해 느린 속도로 증감하는 경향이 있어, CRP는 떨어졌는데 아직 ESR은 높은 수치를 보이는 불일치의 경우를 임상에서 종종 경험할 수 있다. 정상인 경우 15-20 mm/hr 정도이며, 환자의 나이 및 성별에 따라 달라 여자는 (나이+10)/2, 남자는 나이/2 정도를 정상 범위로 본다. 적혈구의 숫자에 영향을 받으므로 hemoglobin 수치에 보정해서 해석해야 한다. ESR은 임신, 외상, 스트레스에 의해 상승될 수 있다. CRP의 증가 없이 ESR만 상승하였다면 fibrinogen, albumin, globulin이 올라가 있을 만한 정황을 찾아 보아야 한다[5].

### 류마티스 질환에서 급성기 반응단백 검사의 해석

#### 류마티스관절염

관절통이 있는 환자에서 CRP가 높다면 류마티스관절염과 골관절염을 구분할 수 있다. 다만 CRP가 높은 염증성 골관절염도 때때로 나타날 수 있으니 주의한다. CRP는 류마티스관절염, 류마티스다발근통, 루푸스, 혈관염에서 염증의 정도를 민감하게 반영한다. CRP는 ESR에 비해 치료 반응과 방사선학적 소견의 악화와 비교적 잘 비례한다[6]. 따라서, 지속적으로 ESR, CRP가 상승해 있다면 항류마티스제의 변경을 고려해야 한다. 또, 초기 류마티스관절염 환자에서 초기 CRP가 높으면, 진행성, 골미란성 질환의 나쁜 경과를 보일

것이라고 예측할 수 있다. 하지만 CRP가 정상이라고 해서 질환이 악화되지 않는다는 것을 보장하지는 않는다. 류마티스관절염의 활성도와 치료 반응을 평가하기 위해, 관절부종과 동통, 환자, 의사의 질환 평가, CRP 또는 ESR을 포함한 점수 disease activity score (DAS)-28이 널리 이용되고 있다[7].

#### 척추관절염

강직척추염, 건선관절염에서는 증상 및 질환 활성도가 급성기 반응단백과 선형 관련성을 보이지는 않고 50-70%의 환자에서만 CRP가 올라가 있다. 즉, CRP가 척추의 염증을 모두 반영하지 않는다. 그러나 CRP 수치가 상승한 균일수룩 지속적 NSAIDs 복용을 통해 강직척추염의 골 신생 진행을 막을 수 있다는 보고가 있다. 척추 증상보다 말초관절염이나 포도막염 등의 척추외 증상이 있는 환자에서 일반적으로 CRP가 높게 나타난다[8]. 반면, 부착부염에서는 급성기 반응단백이 올라가 있지 않다. 강직성척추염의 질병 활성도인 Bath 강직척추염 질병 활동성 지수(bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI)는 ESR에 비해 CRP와 더 잘 비례한다. 하지만 BASDAI는 주관적인 척도가 많이 포함되므로 강직성척추염의 질환 활성도를 직접 반영하지 않는 한계점이 있어 국제척추관절염평가학회에서는 객관적인 결과인 CRP를 포함한 강직척추염 질병활성도 점수(ankylosing spondylitis disease activity score, ASDAS)를 보다 신뢰할 수 있는 지표로 선정했다[9].

#### 류마티스다발근통

류마티스다발근통은 특징적으로 ESR과 CRP가 높은 질환으로 이 경우 음성 예측도가 뛰어나서 ESR, CRP가 정상 범위보다 낮다면, 다른 질환을 고려해야 한다. ESR, CRP는

스테로이드 치료에 아주 잘 반응하여 떨어지므로, 치료 효과를 판정하는데 유용하다.

### 루푸스

ESR는 아주 높아도 CRP는 높지 않은 경우가 흔하다. 루푸스는 type 1 interferon의 증가가 특징적인 질환으로 type 1 interferon은 간에서 interleukin-6를 감소시켜 CRP가 합성되는 것을 억제하기 때문이다[10]. 따라서 ESR의 증가는 질환 활성도의 표지자가 되지만 CRP가 높을 때는 루푸스의 질환의 일환으로 활막염, 심낭염 또는 흉막염이 동반되어 있는지 또는 루푸스 이외에 감염이 동반되어 있는지 생각해야 한다. 루푸스는 질병 자체로 심혈관계 위험도가 높다고 알려져 있으며 CRP는 루푸스의 심혈관계 질환의 위험도와 관련이 깊다[11].

루푸스에서 질환의 활성도를 반영하는 급성기 반응단백 중 하나는 보체다. 보체란 항체를 도와 항원을 제거하는 혈청 단백질인데, 활성도가 높은 루푸스의 경우 보체가 많이 소진되어버려, 역설적으로 낮은 보체 수치를 보이게 된다. 따라서, 대표적 보체 검사인 C3, C4, CH50를 측정하여 질환의 활성도를 평가, 치료에 대한 반응을 모니터링하는 데 쓰인다. 보체 수치가 정상인보다 선천적 또는 후천적으로 낮은 경우 루푸스 신염이 발생할 가능성이 높다[12].

### 류마티스 질환 검사에 자가항체의 이용

자가항체의 존재는 자가면역성의 시작을 시사하며 자가면역 질환 발생으로 이어질 수 있는 상태임을 나타낸다. 자가항체 자체가 자가면역 질환을 유발하는 인자인지 부수적 현상인지에 대한 논란은 있다.

가장 대표적인 자가항체는 RF이다. RF는 immunoglobulin G의 Fc portion에 대한 자가항체이다. 70% 이상의 류마티스관절염 환자가 RF 양성이나 RF 양성이라고 해서 진단에 충분한 조건은 아니다. 건강인의 15%에서도 저역가로 양성 반응을 보이고 양성률은 노화에 따라 증가한다. 류마티스관절염 이외에도 쇼그렌증후군, 루푸스, 폐섬유화 등에서도 양성 반응을 보일 수 있다. 나머지 30%의 RF 음성인 사람에서 류마티스관절염이 진단되기도 하며 조기 류마티스관절염일수록 RF 음성일 가능성도 있다. 역가가 높으면 진단적 가치가 높으며, 관절의 합병증의 빈도가 높다. 하지만 치료의 반응과 질환의 모니터링에 쓸 수는 없다[13].

Anti-citrullinated peptide antibody (ACPA)는 시트룰린 단백

에 대한 자가항체이다. 시트룰린화(citrullination)는 아르기닌 잔기가 peptidylarginine deiminase 효소에 의해서 탈아민화되는 반응을 뜻한다. 모양과 성상이 변한 원래 단백질이 시트룰린화 이후에 항원으로 인식되면서 자가항체가 만들어지게 되는 것이다. Anti-CCP 항체 검사는 ACPA를 보다 잘 검출할 수 있게 만들어진 검사법 중 하나로 2세대 Anti-CCP 항체의 경우 특이도가 99%, 민감도가 80%에 달하여 특이도가 낮은 RF에 비해 류마티스관절염의 조기 진단에 유용하다. Anti-CCP 항체는 질환이 발생하고 임상 증상이 발생하기 수년 전부터 나타난다. Anti-CCP 항체가 양성이면 방사선학적 골미란을 포함한 질병의 진행이 빠르다. 흡연은 Anti-CCP 항체의 발생 위험을 높이는 강력한 환경 인자로 알려져 있다. 한번 양성이면 다시 측정할 필요가 없는데, 항체의 역가가 질환의 활성도를 반영하지 않기 때문이다[14].

### 항핵항체

세포 핵내의 DNA, RNA, histone, centromere, nucleolus, nucleoprotein, 세포질 내의 소기관에 대한 항체를 아울러 항핵항체라고 한다. 항핵항체가 양성일 때 우리는 류마티스 질환의 가능성을 떠올리게 된다. 하지만 건강인에서도 ANA 양성인 경우가 종종 있으므로 근골격계 증상을 호소하는 모든 환자에서 ANA 검사를 시행해서는 안 된다. 류마티스 질환이 의심되는 경우에만 검사를 해서 불필요한 검사와 환자의 걱정을 덜고, 검사를 통한 양질의 정보를 얻어야 한다. ANA 검사 결과를 양성으로 해석할 기준은 검사실에 따라 다를 수 있으며, 보통 역가 1:40-1:80을 정상 범위로 본다. ANA는 루푸스에 대한 민감도가 93%, 전신경화증에 대한 민감도는 85%이다. 반면 각 질환에 대한 특이도는 57%, 54% 밖에 되지 않는다. 루푸스나 전신경화증의 유병률이 낮다는 것을 고려하면 ANA의 음성예측도가 높고, 양성예측도는 낮다. 따라서 ANA가 음성이면 루푸스를 거의 배제할 수 있지만 양성으로 나왔다고 하더라도 질환을 확진할 수 없다. ANA의 질환에 따른 민감도는 혼합결합 조직병 > 약물유발성 루푸스 > 전신경화증(레이노증후군) > 염증성근질환 > 쇼그렌증후군 순으로, 민감도가 높을수록 ANA가 음성이 나왔을 때 질환을 배제하는데 도움을 준다. 역가가 높다고 해서 질환 자체의 활성도와 중증도가 비례하는 것은 아니므로 질병의 경과 관찰을 위해서 반복측정을 할 필요는 없다[15].

효소면역측정법으로 특이 항체를 검사하지 않더라도 항

**Table 3. Common immunofluorescence antinuclear antibodies patterns associated with specific diseases**

ANA pattern	Antigen	Associated diseases
Homogenous	dsDNA	SLE
	Histone	Drug-induced SLE
Speckled	Ro/La	Sjögren's syndrome
	Sm	SLE
	RNP	MCTD
	Scl-70	Systemic sclerosis
Peripheral	Ro, Sm	Sjögren's syndrome
	RNP	MCTD
Centromere	Centromere	Systemic sclerosis
Nucleolar	Scl-70	Systemic sclerosis
	RNA polymerase I	Inflammatory myopathy

ANA, antinuclear antibody; ds DNA, double-stranded DNA; SLE, systemic lupus erythematosus; RNP, ribonucleoprotein; MCTD, mixed connective tissue disease.

핵항체의 면역형광염색의 패턴에 따라 특정 질병을 예측할 수 있다. 염색된 핵부위에 어떤 항원이 위치해 있는지를 유추해보면 되는데, 염색 패턴은 주로 nuclear (homogenous, speckled, peripheral), centromere, nucleolar으로 보고되며 각각의 임상적 의미가 다를 수 있다(Table 3). 염색 패턴과 관련 질환이 반드시 일치하는 것은 아니므로 임상 양상을 고려해서 추가적인 자가항체 검사를 고려해야 한다.

### 자가항체 검사의 의미

**Anti-dsDNA 항체:** 특이도가 높아 루푸스의 진단에 도움을 주며, 역가를 추적하여 질환의 활성도와 치료 반응을 모니터링할 수 있다.

**Anti-histone 항체:** 약물유발성 루푸스의 95%, 루푸스의 50-70%에서 나타난다.

**Anti-Sm 항체:** 루푸스의 진단에 도움을 주며 루푸스에서 만 나타나는 특이도가 높은 검사이다.

**Anti-RNP 항체:** 루푸스 환자의 30-60%에서 보일 수 있으나 특이도가 높은 검사는 아니다. 역가가 높은 경우 혼합 결합 조직병과 관련이 아주 깊다.

**Anti Ro/SSA, anti La/SSB 항체:** 루푸스와 쇼그렌증후군에서 종종 관찰된다. 드물게 ANA 음성인 루푸스 환자의 진단에 도움을 줄 수 있다.

**Anti-centromere 항체:** 제한성 전신경화증에서 anti-centromere 항체의 특이도는 높다. 레이노증후군으로 내원한 환자에서 이 항체가 양성이라면 음성인 결과에 비해 전신경화증일 확률이 3.5배이다.

**Anti-Scl-70 항체:** 전신경화증 환자의 20-40%에서 발견된

다. 폐섬유화, 넓은 범위의 피부 소견, 신장 침범과 관계가 깊다. 레이노증후군으로 내원한 환자에서 본 항체가 양성이면, 전신경화증이 진단될 확률이 높다.

**항인지질항체 검사:** 대표적인 항인지질항체로 lupus anti-coagulant, anti-phospholipid 항체, anti-beta2 GPI 항체, anti-cardiolipin 항체가 있다. 반복적인 유산, 동맥 또는 정맥내의 혈전증 등의 임상적 특징과 항인지질항체 검사가 양성이면 항인지질항체증후군으로 진단할 수 있다.

**항호중구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA):** ANCA는 육아종 다발혈관염, 호산구성 육아종 다발혈관염, 미세다발 혈관염 등 ANCA 양성이 특징인 ANCA 연관 혈관염을 진단하고 결절다발 동맥염을 배제하는데 중요(P-ANCA)하다. 면역형광 검사로 관찰하였을 때 cytoplasmic-ANCA, perinuclear-ANCA (P-ANCA)로 보고되며, 각 ANCA가 반응하는 대표적인 항원은 myeloperoxidase (MPO), proteinase-3 (PR3)이다. 육아종 다발혈관염 환자의 70%에서 ANCA가 양성이며 대부분 PR3-ANCA이다. 반면 MPO-ANCA는 70%의 미세다발 혈관염, 50%의 호산구성 육아종 다발혈관염에서 양성을 보인다. 하지만 ANCA가 음성인 경우에도 이러한 질환을 배제할 수는 없다. PR3-ANCA 양성은 잦은 재발 위험, 육아종성 염증과 관련이 있음이 알려져 있다. 반면 MPO-ANCA 양성은 괴사성 사구체신염과 관계 깊다[16].

### 결 론

불명열, 관절통, 전신 피부 발진, 전신 통증 등으로 내원한 환자에서 결체조직 질환을 비롯한 류마티스 질환을 감별하

고자 할 때 급성기 반응단백과 자가항체를 포함한 류마티스 혈액 검사는 류마티스 질환의 진단과 예후에 대한 중요한 정보를 준다. 본 종설에서는 류마티스 혈액 검사의 적용과 해석에 대해 살펴보았다. 임상자들은 임상적인 특징을 먼저 살피고 난 뒤, 검사 결과를 선별하여 적용하고, 결과를 해석하는 등 류마티스 혈액 검사를 보조적인 진단 및 예후 판단 도구로 사용할 수 있어야 한다.

**중심 단어:** 자가항체; 류마티스 질환; 검사

## RERERENCES

1. Birtane M, Yavuz S, Taştekin N. Laboratory evaluation in rheumatic diseases. *World J Methodol* 2017;7:1-8.
2. Nilsson BO, Skogh T, Ernerudh J, et al. Antinuclear antibodies in the oldest-old women and men. *J Autoimmun* 2006;27:281-288.
3. American college of rheumatology. Patient history form [Internet]. Atlanta (USA): American college of rheumatology, c2018 [cited 2018 Apr 3]. Available from: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/New%20Patient%20History%20Form.pdf>.
4. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor : more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
5. Bochen K, Krasowska A, Milaniuk S, Kulczynska M, Prystupa A, Dzida G. Erythrocyte sedimentation rate-an old marker with new applications. *J Pre-Clin Clin Res* 2011; 5:50-55.
6. Emery P, Gabay C, Kraan M, Gomez-Reino J. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:793-806.
7. Van der Heijde D, van 't Hof MA, van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-920.
8. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007;74:249-253.
9. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1811-1818.
10. Go DJ, Lee EY, Lee EB, Song YW, Konig MF, Park JK. Elevated erythrocyte sedimentation rate is predictive of interstitial lung disease and mortality in dermatomyositis: a Korean retrospective cohort study. *J Korean Med Sci* 2016;31:389-396.
11. Mok C, Birmingham DJ, Ho LY, Hebert LA, Rovin BH. High sensitivity C-reactive protein, disease activity and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:441-447.
12. Walport MJ. Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research* 2002;4 Suppl 3:S279-S293.
13. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:55-72.
14. López-Longo FJ, Sánchez-Ramón S, Carreño L. The value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: do they imply new risk factors? *Drug News Perspect* 2009;22:543-548.
15. Satoh M, Vázquez-Del Mercado M, Chan EK. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2009;19:219-228.
16. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:683-692.