



전신홍반루푸스의 새로운 분류 기준

경희대학교 의과대학 경희의료원 류마티스내과

이연아

New Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Yeon-Ah Lee

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Medical Center,
School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea*

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a prototypic autoimmune disease with highly variable clinical and immunological manifestations. Classification and diagnosis of SLE are complicated by the multi-organ nature of the disease and by our incomplete understanding of its pathophysiology. The 1997 update of the 1982 American College of Rheumatology (ACR) criteria for SLE has been widely used for classification of SLE. In order to improve clinical relevance and early diagnosis, the Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics (SLICC) group suggested the 2012 SLICC criteria. These sets of classification criteria have unweighted lists of various serological and clinical findings typical of SLE, can be fulfilled by reaching a sum score of points. The only exception is biopsy-proven lupus nephritis with autoantibodies in the 2012 SLICC criteria. In an attempt to overcome limitations of the previous sets of SLE classification criteria, the new 2019 SLE European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) classification criteria for SLE have been recently published. The 2019 EULAR/ACR criteria include positive ANA at least once as obligatory entry criterion; followed by additive hierarchically clustered and weighted criteria. The structure and weighting of criteria constitute a paradigm shift in the classification of SLE. In the validation cohort, the new criteria had a sensitivity of 96.1% and specificity of 93.4%. This review attempts to delineate the history, performance and limitations of the current sets of SLE criteria. (Korean J Med 2020;95:151-161)

Keywords: Classification; Criteria; Diagnosis; Lupus erythematosus, systemic

Received: 2020. 5. 29

Accepted: 2020. 5. 29

Correspondence to Yeon-Ah Lee, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Medical Center, School of Medicine, Kyung Hee University, 23 Kyungheedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea

Tel: +82-2-958-8200, Fax: +82-2-968-1848, E-mail: aprildaum@hanmail.net

Copyright © 2020 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.

서 론

전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)는 여러 기관을 침범하는 전신적 자가면역 질환으로 다양한 자가항체와 면역복합체 형성에 의해 조직 손상이 나타난다[1]. 하나의 장기 계통(organ system)을 침범하는 장기 특이 자가면역 질환과 달리 환자마다 각기 다양한 임상 증상으로 발병할 수 있으며, 질병 경과에 따라 나타나는 임상 증상과 소견도 매우 다양하다. 일반적으로 전신 증상, 피부점막 증상, 근골격계 증상이 흔하나, 신장과 같은 신체 주요 장기도 다양하게 침범할 수 있다. 동일한 장기 계통 내에서도 서로 다른 증상이 나타날 수 있으며, 이들 증상은 특정 자가항체와 관련되기도 한다. 환자의 혈청에서 발견되는 다양한 자가항체는 진단적 가치를 갖지만 항핵항체의 경우, 여러 자가면역 질환에서도 나타나 특이도가 떨어지며 질환 특이 항체로 알려진 항dsDNA항체, 항Sm항체 등은 일부 환자에서만 양성을 보여 민감도가 떨어지는 단점이 있다[2,3].

SLE 진단 기준으로 가장 널리 이용되어 온 것은 1982년 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)의 분류 기준[4]을 일부 개정된 1997년 ACR 분류 기준이다[5]. 이후 세계 루푸스 전문가 모임(Systemic Lupus International Collaborating Centers, SLICC)에서 이전의 분류 기준을 보완하여 2012년 SLICC 분류 기준을 발표하였으며[6], 최근 ACR과 유럽류마티스학회(European League Against Rheumatism, EULAR)에서는 근거에 기반하고 전문가 의견을 절충하여 항목에 따라 가중치를 부여한 새로운 2019년 EULAR/ACR 분류 기준을 발표하였다[7]. SLE 분류 기준들은 임상 연구 수행을 위해 고안되었지만, 진료 현장에서 SLE 환자를 감별 진단하는데 사용하고 있으며, 진단의 민감도와 특이도를 높이고 조기 진단을 향상시키기 위해 개정되어 왔다. 이들은 다양한 혈청학적 소견 및 전형적 증상의 목록으로 구성되어 있으며, 해당 항목들의 점수 총합이 정해진 점수를 넘으면 SLE로 분류한다. 유일한 예외는 조직학적으로 확진된 루푸스신염이 자가항체를 동반하고 있는 경우로 2012년 SLICC 분류 기준에서 제시하고 있다. 개정된 2019년 EULAR/ACR 분류 기준은 이전의 분류 기준과 달리 ANA를 진입 기준(entry criterion)으로 제정하였고 각 항목에 가중치를 부여하였으며, 분류 기준의 동일 영역 내 항목들 중 가장 높은 점수만을 합산하는 것이 특징이다[7]. 본고에서는 이전의 SLE 분류 기준들을 비교·분석하고 새로운 2019년 EULAR/ACR 분류 기준을 소개하고자 한다. 이와 함께

새로운 분류 기준을 둘러싼 논란과 유용성에 대해서도 살펴보고자 한다.

본 론

1997년 개정된 ACR 분류 기준

1982년 ACR에서 발표한 SLE 분류 기준은 총 11개 기준으로 이루어져 있으며, 4개의 피부점막 관련 기준 및 심장 혹은 폐, 신장, 중추신경계, 관절 침범에 대한 4개 기준, 혈액 및 면역 검사 소견, ANA 양성을 포함하는 나머지 3개 기준으로 구성되어 있다[4]. 11개의 기준 중 4개 이상을 만족하는 경우 SLE로 분류하였는데, 이들이 모두 동시에 존재할 필요는 없으며, 과거에 존재했던 증상도 함께 고려해야 한다. 이 분류 기준은 10년 이상 표준으로 사용되었으나 이후 개발된 새로운 자가항체 검사법을 반영하여 1997년 개정되었다(Table 1). 1997년 개정된 ACR 분류 기준에서는 말초혈액 도말에서 관찰하던 LE 세포 검사가 삭제되고, 대신 항인지질항체 검사가 추가되었다. 항인지질항체 검사 방법으로서 항cardiolipin 항체, lupus anticoagulant 검사 양성이 추가되었으며, 이전의 매독반응 위양성은 항인지질항체 검사 방법 중 하나로 유지되었다[8]. 항인지질항체 검사의 추가는 SLE의 발병률과 유병률 변화에도 영향을 미쳤으며[9], 심혈관계 질환으로 인한 사망률이 증가하면서 항인지질항체를 갖는 SLE 환자의 항혈전 치료에도 관심을 갖게 되었다[10]. 1997년 ACR 분류 기준을 널리 사용하게 되면서 몇 가지 문제점들이 제기되었다. 총 11가지 기준 중 피부점막 관련 기준이 4개를 차지하여 피부 증상에 과다한 점수를 부여하는 점, 조직 검사를 통해 확인되었으나 3개 이하의 기준만을 만족하는 환자 혹은 질병 초기 환자를 진단하기 어려운 점, 신경정신학적 기준에 발작과 정신병 두 가지만이 포함된 점 그리고 질병활성도를 반영하는 보체 검사가 포함되지 않았다는 점 등이다[11]. 이를 보완하기 위해 2012년 SLICC에서 개정된 SLE 분류 기준을 발표하였다[6].

2012년 SLICC 분류 기준

2012 SLICC 분류 기준은 11개의 임상 기준과 6개의 면역 기준으로 구성되어 있으며, 각각 1개 이상의 임상과 면역 기준을 만족하고, 총 4개 이상의 기준을 충족할 때 SLE로 분류

한다. 이 외에 ANA 혹은 항dsDNA항체가 양성이면서 조직학적으로 루푸스신염이 확진된 경우에는 위의 4가지 기준을 충족시키지 못해도 SLE로 진단 가능하여 루푸스신염에 진단적인 가중치를 주었다(Table 2). SLE 증상을 더 잘 이해하게 되고, 다양한 면역학적 검사가 발전함에 따라 이를 분류 기준에 반영하게 되었다. 1997 ACR 분류 기준과 마찬가지로 4개의 피부 관련 기준을 가지고 있으나, 급성과 아급성 루푸스 피부병변을 하나의 기준으로 취급하였고, 반흔이 없는 탈

모를 별도의 항목으로 추가하였다. 백혈구 감소, 림프구 감소, 혈소판 감소를 하나의 혈액학적 기준으로 묶었던 1997 ACR 분류 기준과 달리 이들 항목을 분리하여 독립적 기준으로 취급하였으며, 신경정신학적 기준에서는 기존의 경련이나 정신병 외에 다발성 단신경염(mononeuritis multiplex), 척수염(myelitis), 말초 혹은 두개 신경병증(peripheral or cranial neuropathy) 항목을 추가하여 신경계 증상을 좀 더 다양하게 반영하고자 하였다[12]. 또한 면역 기준에서 각각의 자가항

Table 1. 1997 American College of Rheumatology revised classification criteria for systemic lupus erythematosus [5]

Criteria	Definition
Skin criteria	
1. Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring occurs in older lesions
3. Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
4. Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician
Systemic criteria	
5. Arthritis	Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
6. Serositis	a. Pleuritis-convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion or b. Pericarditis-documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	a. Persistent proteinuria>0.5 g/day>3+if quantitation is not performed or b. Cellular casts-may be red blood cell, hemoglobin, granular tubular, or mixed
8. Neurologic disorder	a. Seizures-in the absence of offending drugs or known metabolic derangements (e.g., uremia, acidosis, or electrolyte imbalance) or b. Psychosis-in the absence of offending drugs or known metabolic derangements (e.g., uremia, acidosis, or electrolyte imbalance)
Laboratory criteria	
9. Hematologic disorder	a. Hemolytic anemia with reticulocytosis, or b. Leukopenia-<4,000 mm ³ , or c. Lymphopenia-<1,500 mm ³ , or d. Thrombocytopenia-<100,000 mm ³ in the absence of offending drugs
10. Immunologic disorder	a. Anti-DNA-antibody to native DNA in abnormal titer, or b. Anti-Sm-presence of antibody to Sm nuclear antigen, or c. Positive finding of antiphospholipid antibodies based on 1) abnormal serum concentration of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, 2) positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or 3) false-positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 mo and confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11. ANA	Abnormal titer of ANA by immunofluorescence or equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with drug-induced lupus syndrome

The classification is based on 11 criteria. For the purpose of identifying patients in clinical studies, a person is defined as having SLE if any 4 or more of the 11 criteria are present, serially or simultaneously, during any interval of observation.

체를 개별 항목으로 분리하였고 항인지질항체 검사 방법으로 항beta2GPI 항체가 추가되었으며, 보체와 직접 콤스 검사를 포함하였다. SLICC 분류 기준의 진단 성능은 1997 ACR 기준에 비해 특이도는 낮지만(83% vs. 96%), 민감도가 더 높게 보고되었다(97% vs. 84%) [6].

1997년 ACR 기준과 2012년 SLICC 기준의 제한점

1997년 ACR 분류 기준은 특이도는 높지만(96%) 민감도가 다소 떨어지며(83%), 11개 기준에 진단적인 가중치를 전혀 반영하지 않는 문제점이 있다. 예를 들면 조직학적으로 확인

Table 2. 2012 SLICC classification criteria for SLE [6]

Classify a patient having SLE if	
<ul style="list-style-type: none"> • The patient satisfies 4 of the criteria listed below including at least 1 clinical and 1 immunologic criteria: or • The patient has biopsy-proven nephritis compatible with SLE and with ANA or anti-dsDNA antibodies 	
Clinical criteria	
Acute cutaneous lupus	Including lupus malar rash (do not count if malar discoid); bullous lupus; toxic epidermal necrolysis variant of SLE; maculopapular lupus rash; photosensitive lupus rash in the absence of dermatomyositis; or subacute cutaneous lupus (nonindurated psoriaform and/or annular polycyclic lesions that resolve without scarring, although occasionally with postinflammatory depigmentation or telangiectasia)
Chronic cutaneous lupus	Including classical discoid rash; localized (above the neck); generalized (above and below the neck); hypertrophic (verrucous) lupus; lupus panniculitis (profundus); mucosal lupus; lupus erythematosus tumidus; chillblains lupus; discoid lupus/lichen planus overlap
Oral ulcers	Palate, buccal, tongue or nasal ulcers in the absence of other causes, such as vasculitis, Behçet's, infection (herpes), inflammatory bowel disease, reactive arthritis and acidic foods
Nonscarring alopecia	Diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs in the absence of other causes such as alopecia areata, drugs, iron deficiency and androgenic alopecia
Synoviti	Involving two or more joints, characterized by swelling, effusion or tenderness in two or more joints, and 30 minutes or more of morning stiffness
Serositis	Typical pleurisy for more than 1 day or pleural effusions or pleural rub; typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than 1 day or pericardial effusion or pericardial rub or pericarditis by ECG in the absence of other causes, such as infection, uremia and Dressler's pericarditis
Renal	Urine protein/creatinine (or 24-hour urine protein) representing 500 mg of protein/24 hour or red blood cell casts
Neurologic	Seizures; psychosis; mononeuritis multiplex in the absence of other known causes such as primary vasculitis; myelitis; peripheral or cranial neuropathy in the absence of other known causes such as primary vasculitis, infection and diabetes mellitus; acute confusional state in the absence of other causes, including toxic-metabolic, uremia, drugs
Hemolytic anemia	
Leukopenia	< 4,000/mm ³ at least once (in the absence of other known causes such as Felty's, drugs and portal hypertension); or Lymphopenia (< 1,000/mm ³ at least once) in the absence of other known causes such as corticosteroids, drugs and infection
Thrombocytopenia	
Immunologic criteria	
ANA	Above laboratory reference range
Anti-dsDNA	Above laboratory reference range, except ELISA: twice above laboratory reference range
Anti-Sm	
Antiphospholipid antibody	Any of the following lupus anticoagulant false-positive RPR medium or high titer anticardiolipin (IgA, IgG or IgM) or anti-β ₂ glycoprotein I (IgA, IgG or IgM)
Low complement	Low C3, low C4, low CH50
Direct Coombs test	In the absence of hemolytic anemia

SLICC, systemic lupus international collaborating clinic; SLE, systemic lupus erythematosus; ANA, antinuclear antibody; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; RPR, rapid plasma antigen.

된 루푸스신염이나 혈구감소증 등은 SLE에 좀 더 진단적인 의미를 가지는 소견으로 볼 수 있는데, 이에 대한 고려 없이 각 기준의 점수를 동일하게 산정하는 문제점이 있었다. 2012 SLICC 기준은 1997 ACR 기준에 비해 민감도를 크게 개선하

였지만(97%), 반대로 특이도가 낮아지는(84%) 한계를 보였다[6]. 이들을 증상 발현 5년 이내인 환자들에게 적용하였을 때 SLE 진단에 대한 민감도는 1997 ACR 기준은 76%, 2012 SLICC 기준은 89.3%로 두 분류 기준 모두 질병 초기 환자에

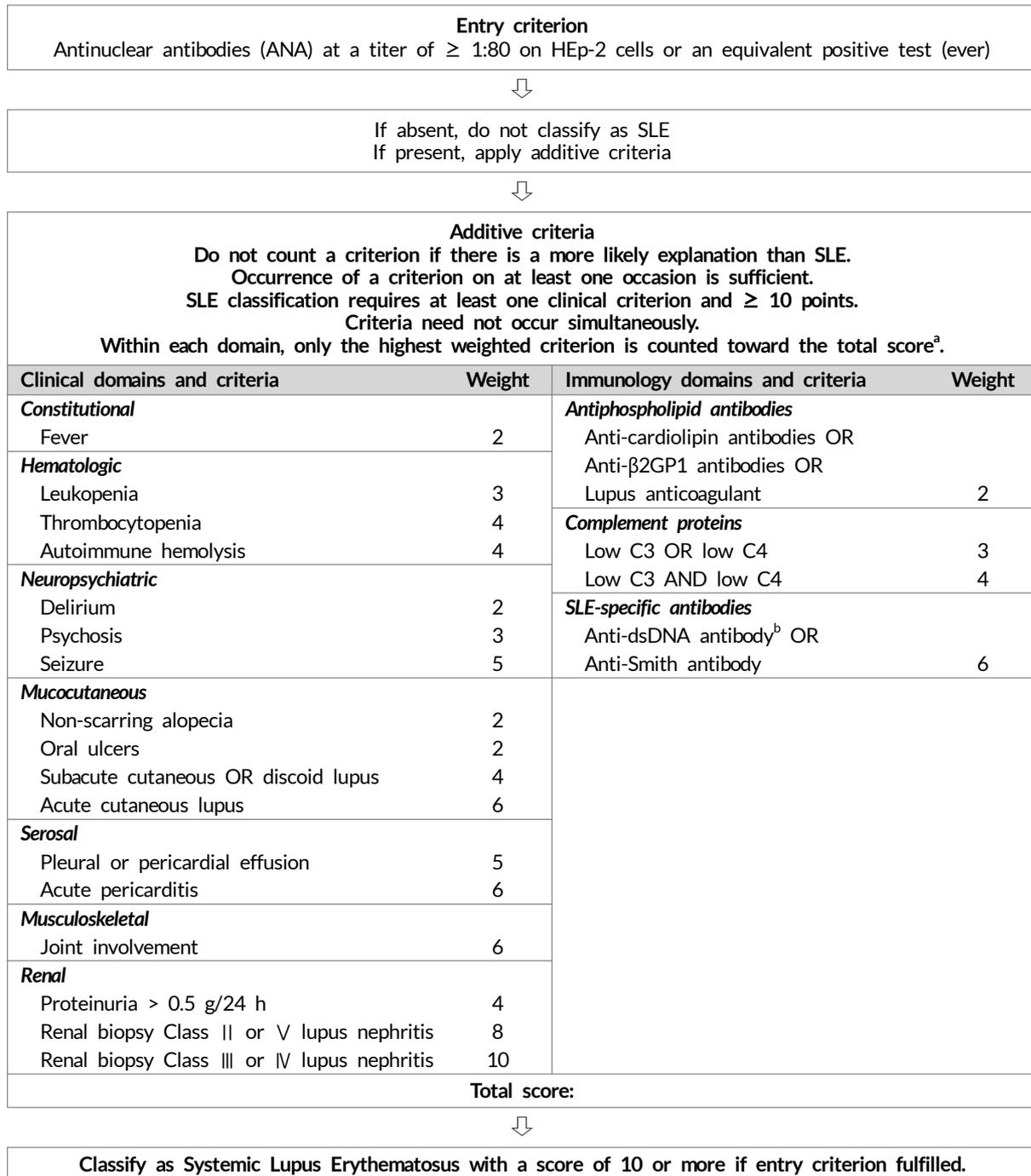


Figure 1. Classification criteria for systemic lupus erythematosus [7]. SLE, systemic lupus erythematosus. ^aAdditional criteria items within the same domain will not be counted. ^bIn an assay with at least 90% specificity against relevant disease controls.

Table 3. Definitions of 2019 EULAR/ACR SLE classification criteria [7]

Criteria	Definition
ANA	ANA at a titre of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test at least once. Testing by immunofluorescence on HEp-2 cells or a solid phase ANA screening immunoassay with at least equivalent performance is highly recommended
Fever	Temperature $> 38.3^{\circ}\text{C}$
Leucopenia	White blood cell count $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$
Thrombocytopenia	Platelet count $< 100 \times 10^9/\text{L}$
Autoimmune haemolysis	Evidence of haemolysis, such as reticulocytosis, low haptoglobin, elevated indirect bilirubin, elevated LDH AND positive Coomb's (direct antiglobulin) test.
Delirium	Characterised by 1) change in consciousness or level of arousal with reduced ability to focus, 2) symptom development over hours to < 2 days, 3) symptom fluctuation throughout the day, 4) either (4a) acute/subacute change in cognition (e.g., memory deficit or disorientation), or (4b) change in behaviour, mood, or affect (e.g., restlessness, reversal of sleep/wake cycle)
Psychosis	Characterised by 1) delusions and/or hallucinations without insight and 2) absence of delirium
Seizure	Primary generalised seizure or partial/focal seizure
Non-scarring alopecia	Non-scarring alopecia observed by a clinician ^a
Oral ulcers	Oral ulcers observed by a clinician ^a
Subacute cutaneous or discoid lupus	Subacute cutaneous lupus erythematosus observed by a clinician ^a : Annular or papulosquamous (psoriasiform) cutaneous eruption, usually photodistributed Discoid lupus erythematosus observed by a clinician ^a : Erythematous-violaceous cutaneous lesions with secondary changes of atrophic scarring, dyspigmentation, often follicular hyperkeratosis/haematological (scalp), leading to scarring alopecia on the scalp If skin biopsy is performed, typical changes must be present. Subacute cutaneous lupus: interface vacuolar dermatitis consisting of a perivascular lymphohistiocytic infiltrate, often with dermal mucin noted. Discoid lupus: interface vacuolar dermatitis consisting of a perivascular and/or periappendageal lymphohistiocytic infiltrate. In the scalp, follicular keratin plugs may be seen. In longstanding lesions, mucin deposition and basement membrane thickening may be noted
Pleural or pericardial effusion	Imaging evidence (such as ultrasound, X-ray, CT scan, MRI) of pleural or pericardial effusion, or both
Acute pericarditis	≥ 2 of 1) pericardial chest pain (typically sharp, worse with inspiration, improved by leaning forward), 2) pericardial rub, 3) EKG with new widespread ST-elevation or PR depression, 4) new or worsened pericardial effusion on imaging (such as ultrasound, X-ray, CT scan, MRI)
Joint involvement	EITHER 1) synovitis involving two or more joints characterised by swelling or effusion OR 2) tenderness in two or more joints and at least 30 min of morning stiffness
Proteinuria > 0.5 g/24 hours	Proteinuria > 0.5 g/24 hours by 24 hours urine or equivalent spot urine protein-to-creatinine ratio
Class II or V lupus nephritis on renal biopsy according to ISN/RPS 2003 classification	Class II: mesangial proliferative lupus nephritis: purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposit. A few isolated subepithelial or subendothelial deposits may be visible by immune-fluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy Class V: membranous lupus nephritis: global or segmental subepithelial immune deposits or their morphological sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations

Table 3. Continued

Criteria	Definition
Class III or IV lupus nephritis on renal biopsy according to International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003	Class III: focal lupus nephritis: active or inactive focal, segmental or global endocapillary or extracapillary glomerulonephritis involving < 50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations Class IV: diffuse lupus nephritis: active or inactive diffuse, segmental or global endocapillary or extracapillary glomerulonephritis involving ≥ 50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation
Positive antiphospholipid antibodies	Anticardiolipin antibodies (IgA, IgG, or IgM) at medium or high titre (> 40 A phospholipids (APL), GPL or MPL units, or > the 99th percentile) or positive anti-β2GPI antibodies (IgA, IgG, or IgM) or positive lupus anticoagulant
Low C3 OR low C4	C3 OR C4 below the lower limit of normal
Low C3 AND low C4	Both C3 AND C4 below their lower limits of normal
Anti-dsDNA antibodies OR anti- Smith (Sm) antibodies.	Anti-dsDNA antibodies in an immunoassay with demonstrated ≥ 90% specificity for SLE against relevant disease controls OR anti-Sm antibodies

ISN/RPS, International Society of Nephrology/Renal Pathology Society; ANA, antinuclear antibodies; LDH, lactate dehydrogenase; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imag; EKG, electrocardiogram; dsDNA, double-stranded DNA; SLE, systemic lupus erythematosus.

^aThis may include physical examination or review of a photograph.

대한 진단이 제한적이라고 할 수 있다[13]. 또한 이 분류 기준들은 각 항목들이 서로 독립적이라는 가정을 바탕으로 하고 있는데, 별개로 취급하고 있는 항목들이 실제로는 동일한 현상과 연관되어 나타나는 것이라면 각 항목에 과도한 점수를 부여하는 결과를 초래할 가능성이 있다. 여러 전문가들은 광과민성과 루푸스홍반처럼 일부 증상들은 같은 현상의 결과로 동반되는 것이라고 지적해왔다[14,15]. Touma 등[16]은 SLE 분류 기준의 항목 간에 실제로 군집(cluster) 현상이 있는지 알아보기 위해 국제 조기 루푸스 코호트에서 이러한 후보 기준들의 연관성을 조사하였고, Euro-Lupus 코호트 데이터를 검증 코호트로 적용하여 평가하였다. 그 결과 발진, 광과민성, 탈모, 구강궤양과 동반되며, 혈청학적 소견 중 anti-Sm은 anti-dsDNA와, anti-RNP와 anti-Ro는 anti-La와 동반하여 나타나고, 항인지질항체들도 이러한 군집이 있음을 알 수 있었다[16]. 따라서 피부점막 기준과 혈액학적 기준, 특장자가항체군에서는 지나친 점수 부여를 피하기 위해 같은 영역 내의 항목들 중 가장 높은 점수만을 합산하는 것이 합리적이라고 결론지었으며, 이는 2019 EULAR/ACR 분류 기준에서 점수 부과 방식의 근거가 되었다.

2019 EULAR/ACR 분류 기준

기존의 SLE 분류 기준들은 초기보다는 유병 기간이 긴 환자들에 더 적합하다는 점에서 발병 초기 환자도 진단할 수 있는 새로운 분류 기준의 필요성이 제기되었다. 또한 발전된 연구 결과 및 전문가 의견 등을 반영하기 위해 미국과 유럽류마티스학회 공동으로 대규모의 국제 다학제 위원회를 구성하였으며, 여러 합의 단계를 거쳐 새로운 분류 기준을 도출하였다[7]. 2019 EULAR/ACR 분류 기준은 다음의 두 가지 기본 개념에서 출발하였다. 첫째, ANA를 분류 기준의 하나로 유지하기보다는 진입 기준(entry criterion)으로 채택하는 것이 더 나은 진단 성능을 보인다. 이는 간접면역형광법(indirect immunofluorescence assay, IFA)에서 1:80 이상의 ANA 양성을 진입 기준으로 하면 진단에 매우 높은 민감도를 보인다는 연구 결과를 근거로 한다[17]. 따라서 새로운 분류 기준에서는 ANA가 한번이라도 양성이어야 분류 기준의 다음 단계로 진행할 수 있다(Fig. 1, Table 3). 둘째, 이전에 독립적으로 유지되어 온 각 기준의 진단적 가치는 동일하지 않다. 예를 들어 구강궤양을 루푸스신염과 동등하게 생각할 수 없다는 것이다. 새로운 분류

기준은 항목에 따라 2-10점의 가중치를 부여하며, 7개의 임상 기준(전신 증상, 혈액학적 질환, 신경정신 질환, 피부점막 질환, 장막염, 근골격계 질환, 신장 질환)과 3개의 면역 기준(항인지질항체, 보체, 루푸스 특이항체)으로 구성되어 있다. 동일 영역 내 항목들 중 가장 높은 점수만을 합산하여 환자 점수의 총합이 10점 이상일 때 SLE로 분류한다 (Fig. 1). 새로운 EULAR/ACR 분류 기준을 검증 코호트에 적용하였을 때 민감도는 96%, 특이도는 93%를 보였으며, 1997 ACR 분류 기준은 각각 83%, 93%, 2012 SLICC 분류 기준은 각각 97%, 84%인 것과 비교하면 과거 기준들에 비해 진단 능력이 더 우수한 것으로 보인다(Table 4).

새로운 분류 기준에서 ANA 검사의 위상

2019 ACR/EULAR 분류 기준에서는 ANA 중요성을 재정립 하였다[7]. ANA 양성은 평가의 첫 단계로서 반드시 한 번이라도 1:80 이상의 역가를 보여야 한다. ANA 측정은 HEp2세포를 이용한 간접면역형광법(HEp2-IFA)이 오랜 기간 표준 검사법으로 널리 사용되어 왔다. 그러나 모든 검사실에서 이 검사가 가능하지는 않기 때문에 이와 유사한 성능을 보이는 고체상 (solid phase) 검사법으로서 효소결합면역흡착법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 형광효소면역측정법(fluoroenzyme immunoassays, FEIA), 화학발광면역분석법(chemiluminescence assays, CLIA) 등을 이용한 ANA 검출도 이루어지고 있다[18]. ANA를 진입 기준으로 사용한다는 것은 지속적으로 ANA 음성인 환자는 새 분류 기준에서는 SLE로 진단할 수 없다는 것을 의미한다. 그러나 ANA 음성인 SLE 환자군이 일부 존재하는 것은 사실이며, 이들을 위한 대체 기준에 대한 추가적 연구가 필요하다. 또한, ANA 음성 소견이 이미 SLE를 조직학

적으로 진단받았거나 강력히 의심되는 환자에게 필요한 치료 제공을 지연시키는 근거가 되어서는 안 된다. 다만 분류 기준은 효율적인 임상 연구와 임상시험을 목적으로 만들어졌다는 취지에 비추어볼 때 ANA 음성인 환자는 임상시험에서 제외해도 무방하다는 것이 저자들의 생각이다[7].

임상 및 면역 기준의 변화

조기 루푸스 코호트에서 다른 자가면역 질환에 비해 발열이 초기 증상으로 자주 나타났기 때문에 임상 기준에 발열을 포함하여 조기 진단에 도움을 주고자 하였다. 또한 각 기준들을 동일 영역별로 구조화하였으며, 진단적 가치에 따라 가중치를 부여하였다. 급성 심막염을 흉막 혹은 심막삼출과 구분하였고 2012 SLICC 기준의 신경정신 질환 기준에 포함되었던 다발성 단신경염, 척수염, 말초 혹은 두개 신경병증 항목은 다시 제외되었다. 신장 질환에서도 루푸스신염의 조직학적 분류에 따라 가중치를 다르게 부여하였는데, International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 분류 3형 혹은 4형이 2형 혹은 5형보다 높은 점수를 받는다. 검사도 C3와 C4 모두 감소한 경우가 하나만 감소한 경우보다 높은 점수를 받도록 하였다. 각 항목은 SLE 외에 이를 설명할 수 있는 원인이 존재하지 않을 때만 점수를 부여해야 하며, 동일 영역 내에서 가장 높은 점수를 합산한다.

ANA를 진입 기준(entry criteria)으로 사용하는 것에 대한 논란들

ANA를 진입 기준으로 두는 것은 다음 세 가지 가정이 만족되어야 한다. 첫째, SLE에서 ANA 양성은 예외 없이 필수적이며, ANA 음성 루푸스는 매우 드물다[19]. 둘째, SLE에서

Table 4. Operating characteristics of the new classification criteria compared with the ACR 1997 and SLICC 2012 classification criteria in the derivation and the validation cohorts. Adapted and modified from reference [7].

	ACR 1997 Criteria	SLICC 2012 Criteria	EULAR/ACR 2019 Criteria
Derivation			
Sensitivity	85	97	98
Specificity	95	90	96
Validation			
Sensitivity	83	97	96.1
Specificity	93	84	93.4

Values are presented as %.

ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

ANA 양성은 시간이 경과해도 지속된다. 그러므로 질병 경과 중 어느 시점에 검사하더라도 ANA 양성을 분류 기준의 출발점으로 사용할 수 있다. 셋째, ANA를 검출하는 표준 검사는 HEp2-IFA 혹은 고체상(solid phase) 검사법이다. SLE에서 ANA 양성율은 95-99%로 알려져 있으며, 100%로 보고한 경우는 소수에 불과하다[19,20]. 단면적 연구들에서는 더 낮게 보고되는 경우도 빈번하며, SLE에서 ANA의 실제 양성율은 알려져 있지 않다. 그 이유는 대상 환자, 유병 기간, 이전의 치료, 사용된 ANA 검사법들이 모두 동일하지 않기 때문이다. 항 IL-6를 이용한 2상 임상 연구에서는 등록된 SLE 환자의 선별 검사 결과 23.8%가 ANA 음성으로 나타났으며, 벨리무맵 2상 임상 연구도 ANA 음성율을 30%까지 높게 보고한 바 있다[21]. SLE 환자는 어느 시기에 ANA를 검사해도 100% 양성이라는 견해는 상당 부분 가정에 의존하고 있는 것이다. 이에 ANA 양성을 필수 진입조건으로 채택한 것에 대해 논란이 되고 있다. 이미 진단이 확정된 SLE 환자에서 ANA 음성이 자주 나타나는 이유는 다음의 두 가지 이유가 가능하다. 하나는 시간 경과에 따라 혹은 치료에 따라 혈청학적 소견이 달라질 수 있다는 것이고, 다른 하나는 현재 사용하고 있는 검사 방법의 성능과 관련된 기술적인 문제이다[22]. 2019 EULAR/ACR 분류 기준에서 ANA 양성이 필수 기준으로 등장함에 따라 더 나은 ANA 검사법에 대한 관심이 증가하고 있다. ANA 양성율은 사용한 검사법과 검사 키트에 따라 달라질 수 있다. 한 연구[22]에서 신장 침범이 없고 유병 기간이 다양한 103명의 SLE 환자 혈청을 세 가지 다른 HEp2-IFA kit로 검사하였을 때 ANA 음성율은 4.9-22.3%로 다양하게 나타났다. ELISA 검사법의 음성율은 13.6%였으며, 다중분석법(multiplex)의 음성율도 13.6%였다. 따라서 어떠한 검사도 100%의 양성율에 도달하지 못하였으며, 이들 검사법을 조합하여 사용하였을 때 양성율이 100%에 근접하게 되었다. HEp2-IFA 역가가 1:80일 때 SLE 확진에 대한 우도비(likelihood ratio)는 1.1이며, 역가를 1:160, 1:320, 1:640으로 증가시키면 우도비는 각각 4.1배, 7.0배, 14.7배로 증가하였다[23]. 최근의 메타 분석 연구에서는 HEp2-IFA와 고체상 분석법(solid phase assay)인 FEIA 검사를 병행하였을 때 단독 검사보다 진단 정확도를 높일 수 있다는 사실을 보고하였다[24]. 다양한 ANA 검사법의 양성율이 일정하지 않다는 점과 루푸스 환자의 실제 ANA 양성율을 정확히 모른다는 점은 새로운 분류 기준의 논란이 되고 있다. 앞으로 이 문제점을 해결하기 위한 연구가 더 많이 시행되어야 하나 현재로서

는 IFA와 고체상 분석법을 병용하는 것이 최선의 방법일 것이다.

2019 EULAR/ACR 기준의 적용

2019 EULAR/ACR 기준이 발표된 이후 이를 실제 진료 중인 혹은 과거의 환자들에게 적용하여 그 유용성을 알아보고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다. Sacre 등[25]은 심막삼출로 입원했던 129명의 환자를 대상으로 이 기준을 적용하였을 때 17명이 SLE로 진단되었으며, 민감도는 100%였으나 특이도는 84%로 다소 낮았다고 보고하였다. 이에 Aringer 등[26]은 Sacre 연구의 민감도가 낮은 것은 분류 기준을 부적절하게 적용하였기 때문이라는 반론을 제기한 바 있다. 즉, 해당 증상이나 소견을 설명할 수 있는 원인이 SLE일 때만 점수를 산정해야 하는데 그렇지 않았다는 것이다. Adamichou 등[27]이 1997 ACR, 2012 SLICC, 2019 EULAR/ACR 기준을 조기 루푸스 코호트에 적용하였을 때 민감도는 각각 82.7%, 91.3%, 88.6%로 나타나 2012 SLICC와 2019 EULAR/ACR 기준이 조기 진단에는 좀 더 적합한 것으로 보였다. 세 가지 기준 모두를 만족하는 환자는 76.7%에 불과하였으며, 각 기준마다 25.6-30%의 환자를 진단하지 못하는 것으로 나타났다. 주목할 점은 진단되지 못한 환자의 상당수는 중등도 이상의 증상이나 장기 손상을 가지고 있었다는 점이다. 따라서 SLE 진단율을 극대화하기 위해서는 세 가지 기준 모두를 상호보완적으로 사용해야 한다고 제안하였다. 이외 임상적 유사성을 공유하는 쇼그렌 증후군과 SLE, 두 질환이 함께 나타나는 중복 증후군을 감별하는 데에도 새로운 분류 기준이 유용하였다는 보고가 있었다[28]. 최근 100명의 SLE 환자를 대상으로 시행한 일본의 한 후향적 연구에서는 2019 EULAR/ACR 기준의 민감도는 92%로 1997 ACR 기준(97%)이나 2012 SLICC 기준(99%)에 비해 다소 낮게 나타났다[29]. 또한 SLE로 진단되지 못한 환자의 대부분은 ANA 역가가 1:80 이하였던 환자들로 이들의 진단을 놓치지 않기 위해서는 진입 기준의 보완이 필요해 보인다.

결 론

SLE의 발병 양상은 환자마다 큰 차이를 보일 뿐만 아니라 다른 전신적 자가면역 질환과 중복되는 소견들로 인해 진단에 어려움이 많다. SLE 분류 기준은 임상 증상 및 징후, 검사실 소견을 종합하여 구성되어 있으며, 진단의 민감도와 특이

도를 높이고, 조기 진단을 향상시키기 위해 발전되어 왔다. 지금까지 1997년 개정된 ACR 기준과 2012년 SLICC 기준을 임상 연구 및 진료 현장에서 널리 사용해 왔으나 이전 분류 기준들의 문제점을 보강하고 축적된 연구 결과와 전문가 의견을 반영하여 2019년 미국과 유럽류마티스학회 공동으로 새로운 분류 기준을 발표하였다. 2019년 EULAR/ACR 분류 기준은 ANA를 진입 기준으로 사용하고, 각 항목에 가중치를 부여하며, 계층 구조적으로 영역을 나누었다는 특징이 있다. 새로운 분류 기준은 이전 기준에 비해 민감도와 특이도 모두 우수한 진단 성능을 나타낸다. 또한 임상 기준에 발열을 포함하여 초기 환자의 진단에 도움을 주고자 하였으며, 신장 조직 검사 소견을 분리하여 각 소견마다 진단에 미치는 영향이 다를 수 있음을 반영하고자 하였다. 그러나 유병 기간이나 검사 시점에 따라 엄연히 ANA 음성인 SLE 환자들이 존재하며 정확한 ANA 양성율을 모른다는 점이 논란이 되고 있고, 가중치 부여 체계를 도입하여 실제 진료 현장에서 쉽게 적용하기 어렵다는 문제점이 있다. 여러 인종 및 지역에서 역학조사와 임상 연구를 통해 분류 기준의 유용성 및 타당성에 대한 검증이 지속되어야 할 것으로 보인다.

중심 단어: 분류; 기준; 진단; 전신홍반루푸스

REFERENCES

1. Hay EM. Systemic lupus erythematosus. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9:437-470.
2. Olsen NJ, Karp DR. Autoantibodies and SLE: the threshold for disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:181-186.
3. Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies--quintessential biomarkers of SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:102-110.
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
6. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-2686.
7. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European league against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1151-1159.
8. Piette JC, Wechsler B, Francis C, Godeau P. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflections about the relevance of ARA criteria. *J Rheumatol* 1992;19:1835-1837.
9. Li S, Gong T, Peng Y, Nieman KM, Gilbertson DT. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus and associated outcomes in the 2009-2016 US medicare population. *Lupus* 2020;29:15-26.
10. Eilertsen GØ, Becker-Merok A, Nossent JC. The influence of the 1997 updated classification criteria for systemic lupus erythematosus: epidemiology, disease presentation, and patient management. *J Rheumatol* 2009;36:552-559.
11. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun* 2014;48:10-13.
12. Liang MH, Corzillius M, Bae SC, Lew RA, Fortin PR, Gordon C, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
13. Inês L, Silva C, Galindo M, López-Longo FJ, Terroso G, Romão VC, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: systemic lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1180-1185.
14. Albrecht J, Berlin JA, Braverman IM, Callen JP, Connolly MK, Costner MI, et al. Dermatology position paper on the revision of the 1982 ACR criteria for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:839-849.
15. Johnson SR, Khanna D, Daikh D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Gladman DD, et al. Use of consensus methodology to determine candidate items for systemic lupus erythematosus classification criteria. *J Rheumatol* 2019;46:721-726.
16. Touma Z, Cervera R, Brinks R, Lorenzoni V, Tani C, Hoyer BF, et al. Associations among classification criteria items within systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019 Sep 27 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24078>.
17. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J, et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:428-438.
18. Claessens J, Belmondo T, De Langhe E, Westhovens R, Poesen K, Hùe S, et al. Solid phase assays versus automated

- indirect immunofluorescence for detection of antinuclear antibodies. *Autoimmun Rev* 2018;17:533-540.
19. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, et al. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus in an international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:893-902.
 20. Sjöwall C, Sturm M, Dahle C, Bengtsson AA, Jönsen A, Sturfelt G, et al. Abnormal antinuclear antibody titers are less common than generally assumed in established cases of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:1994-2000.
 21. Pisetsky DS, Rovin BH, Lipsky PE. New perspectives in rheumatology: biomarkers as entry criteria for clinical trials of new therapies for systemic lupus erythematosus: the example of antinuclear antibodies and anti-DNA. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:487-493.
 22. Pisetsky DS, Spencer DM, Lipsky PE, Rovin BH. Assay variation in the detection of antinuclear antibodies in the sera of patients with established SLE. *Ann Rheum Dis* 2018;77:911-913.
 23. Bizzaro N, Brusca I, Previtali G, Alessio MG, Daves M, Platzgummer S, et al. The association of solid-phase assays to immunofluorescence increases the diagnostic accuracy for ANA screening in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2018;17:541-547.
 24. Orme ME, Andalucia C, Sjölander S, Bossuyt X. A comparison of a fluorescence enzyme immunoassay versus indirect immunofluorescence for initial screening of connective tissue diseases: systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:521-534.
 25. Sacre K, Delaval L, Dossier A, Alexandra JF, Berleur M, Chauveheid MP, et al. New 2019 SLE EULAR/ACR classification criteria are valid for identifying patients with SLE among patients admitted for pericardial effusion. *Ann Rheum Dis* 2019 Dec 6 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216712>.
 26. Aringer M, Costenbader K, Dörner T, Johnson SR. Response to: 'new 2019 SLE EULAR/ACR classification criteria are valid for identifying patients with SLE among patients admitted for pericardial effusion' by Sacre et al. *Ann Rheum Dis* 2019 Dec 20 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216803>.
 27. Adamichou C, Nikolopoulos D, Genitsaridi I, Bortoluzzi A, Fanouriakis A, Papastefanakis E, et al. In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. *Ann Rheum Dis* 2020;79:232-241.
 28. Assan F, Seror R, Mariette X, Nocturne G. New 2019 SLE EULAR/ACR classification criteria are valuable for distinguishing patients with SLE from patients with pSS. *Ann Rheum Dis* 2019 Sep 9 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216222>.
 29. Suda M, Kishimoto M, Ohde S, Okada M. Validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria of systemic lupus erythematosus in 100 Japanese patients: a real-world setting analysis. *Clin Rheumatol* 2020;39:1823-1827.