



항핵항체의 올바른 해석

계명대학교 의과대학 내과학교실

손창남 · 김상현

Interpretation of Anti-Nuclear Antibody Tests

Chang-Nam Son and Sang-Hyon Kim

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Anti-nuclear antibodies (ANAs) are autoantibodies against nuclear substances or other cellular components. ANA tests are used in the diagnostic process to screen patients with suspected rheumatic or autoimmune diseases. ANA-associated diseases are characterized by a high titer of antinuclear antibodies and include systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and mixed connective tissue diseases. ANA test results must be cautiously interpreted as they can be positive not only in infections and oncological diseases but also for the healthy general population. The ANA test mainly uses the indirect immunofluorescence test, and the results are expressed in terms of the final titer and pattern. The ANA test can increase diagnostic value when used in conjunction with the evaluation of disease-related clinical symptoms. (Korean J Med 2021;96:337-340)

Keywords: Anti-nuclear antibody; Rheumatic diseases; Biomarkers

서 론

항핵항체(anti-nuclear antibody)는 이름과 같이 디옥시리보 핵산(deoxyribonucleic acid, DNA), 소형핵리보단백질(small nuclear ribonucleoprotein)과 같은 핵을 구성하는 물질에 대한 자가항체 뿐 아니라, 넓은 의미로 방추사(mitotic spindle), 세포포기질(cytosol), 세포질 소기관(cytoplasmic organelle), 세포막(cell membrane) 등의 핵 이외의 다른 세포 구성 성분에 대한

자가항체를 모두 포함한다[1]. 항핵항체는 류마티스 질환이 의심되는 환자에서 진단에 중요한 역할을 한다[2]. 항핵항체 연관 질환은 고역가의 항핵항체를 특징으로 하며, 전신홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus), 전신경화증(systemic sclerosis), 혼합결합조직병(mixed connective tissue disease) 등이 있다[3]. 또한 자가면역 질환이 의심될 때 선별 검사로 항핵항체가 사용되고 있다.

항핵항체 검사가 지난 반세기 동안 류마티스 질환의 중요

Received: 2021. 6. 15

Accepted: 2021. 6. 23

Correspondence to Sang-Hyon Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 1095 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea
Tel: +82-53-258-7744, Fax: +82-53-258-4976, E-mail: mdkim9111@hanmail.net

Copyright © 2021 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.

한 바이오마커로 사용되었고 질환의 병인을 이해하는 데 많은 도움을 주었지만, 검사의 해석에 있어서 주의가 필요하다. 항핵항체는 감염, 종양 질환뿐 아니라 건강한 일반인에서도 양성으로 나올 수 있다[3]. 따라서 본고에서는 항핵항체의 검사 방법과 임상적 적용을 소개하고 검사의 올바른 해석에 대하여 기술하고자 한다.

본 론

항핵항체 검사기법

면역형광법(immunofluorescence)

지난 반세기 동안 간접면역형광법(indirect immunofluorescence)을 이용한 항핵항체 검사가 류마티스 질환의 선별 검사로 널리 사용되고 있다[1]. 간접면역형광법의 원리는 단순한데, 검사용 세포주가 포함된 슬라이드에 희석된 환자 혈청을 넣은 다음 결합하지 않은 항체를 씻어내고 형광물질이 붙은 항IgG항체를 붙여 현미경으로 형광의 존재 유무와 형태를 판독하는 것이다. 인간의 후두암에서 유래된 Hep-2 세포주가 가장 많이 사용되고 있는데, 이는 다양한 항원들을 가지고 있기 때문이다. 간혹 설치류의 간이나 신장 세포를 사용하는 검사실도 있는데, 다른 검사 방해요소를 제거하는 데 이점이 있는 반면에 Ro/SS-A와 같은 일부 항원에 대해 낮은 민감도를 보일 수 있는 단점이 있다.

간접면역형광법은 몇 가지 주의를 요하는 내용이 있다. 첫 번째는 사용되는 분석키트, 세포고정 상태, 항원의 세포농도, 항IgG시약의 품질 등에 영향을 받는다[3]. 두 번째는 혈청의 희석에 관한 문제로, 희석을 적게 할 경우 정상인에서도 항핵항체 양성의 결과가 나올 수 있고, 희석을 많이 할 경우 환자들에서 음성의 결과가 나올 수 있다. 세 번째는 눈으로 판독하기 때문에 판독자에 따라 결과가 달라질 수 있다. 네 번째는 특정 자가항원의 경우 Hep-2 세포주에서 낮게 발현될 수 있다. Ro60이 대표적으로 간접면역형광법에서는 음성이지만 효소결합면역흡착 검사에서는 양성으로 나타날 수 있다[4].

효소결합면역흡착 검사(enzyme-linked immunosorbent assay)

효소결합면역흡착 검사는 자가항체를 감지하는 데 매우 민감하고 빠른 검사법이다. 주로 항DNA항체, 항ENA항체

(항Ro항체, 항La항체, 항Sm항체, 항RNP항체) 검사에 사용한다[5]. 주로 타깃항원이 내재되어 있는 96웰플레이트의 홈에 혈청을 넣고 효소가 부착된 2차 항체를 추가한 뒤 마지막으로 기질을 추가하여 만들어진 착색물질의 양을 분광광도계(spectrophotometer)로 측정한다.

효소결합면역흡착 검사법은 합리적인 비용과 대량 검사에 용이한 이점이 있다. 그러나 간접면역형광법과 비교할 때 항원의 종류와 정보가 제한적이다. 간접면역형광법이 특정 항원에 대해 정확한 정보를 제공하는 것은 아니지만 형광양상을 통해 연관된 자가항체와 질환을 유추할 수 있기 때문이다.

면역형광법의 판독

역가(titer)

환자 혈청을 40배 희석하여 자가항체가 확인되거나 80배 희석 시에 음성인 경우를 1:40의 역가라 하고 이는 양성의 최소 수치로 보통 받아들여진다. 그러나 2019년에 미국과 유럽 류마티스학회가 공동으로 제안한 전신홍반루푸스의 분류 기준에서 1:80 이상의 역가를 최소 기준으로 정하고 있다[6]. 드물지만 일부의 전신홍반루푸스 환자에서 항핵항체 음성을 가지는 경우가 있는데, 이것은 다른 자가항체 없이 Ro항체 또는 항ssDNA항체만을 가지고 있거나 Hep-2 세포주가 아닌 다른 조직들을 사용하는 경우에 발생할 수 있다[7]. 따라서 항핵항체의 역가가 주는 임상적 의미는 크지 않을 수 있다. 이러한 내용이 최근에 진료 현장에 반영이 되어 항핵항체 양성이라도 쇼그렌증후군이 의심되는 경우 항Ro항체, 항La항체, 염증근염이 의심되는 경우 항Jo-1항체 검사를 보험 급여로 시행할 수 있게 되었다.

형광양상(pattern)

항핵항체의 형광양상은 흔히 homogeneous, speckled, rim/peripheral 등이 있고, 표적항원의 세포내 위치를 반영하는 cytoplasmic, centromere, nucleolar 등으로도 표현한다[8]. 2015년에 항핵항체의 형광양상에 대한 국제적 합의가 있었고 웹사이트(<https://www.anapatterns.org/>)에서 확인할 수 있다. 총 29개의 형광양상으로 분류하였고(15 nucleolar, 9 cytoplasmic, 5 mitotic), 10개의 필요한 수준(competent level)과 나머지 전문가 수준(expert level report)으로 나누었다. 각각의 형광양상은 특정한 자가항체들과 연관이 있고, 따라서 특정 질환들과 연관이 있을 수 있다. 그러나 이러한 연관성은 절대적인 것이 아니므로

단지 참고만해야 한다.

간접면역형광법의 결과는 최종 역가와 형광양상으로 나타낸다. 일부 환자에서 복수의 자가항체가 존재하는 경우 한 가지 이상의 형광양상과 그에 따른 역가가 나타날 수 있다. 예를 들면 1:160 speckled와 1:320 homogeneous가 같이 존재하는 것이다.

항핵항체 검사의 적용

항핵항체 양성이 진단에 반드시 필요한 질환은 약제유발 루푸스, 혼합결핵조직 질환, 자가면역간염 등이다[3]. 이러한 질환은 100%의 항핵항체 양성을 보인다. 항핵항체 검사가 진단에 도움이 되는 질환은 전신홍반루푸스, 전신경화증, 쇼그렌증후군, 염증근염 등이다. 항핵항체는 소아류마티스관절염, 항인지질항체증후군, 레이노증후군 등의 예후와 연관을 가진다. 그러나 항핵항체는 류마티스관절염, 섬유근통, 갑상선 질환, 감염, 종양 등에서 일부 양성이나 나올 수 있다. 또한 정상인의 20-30%에서도 1:40 이상의 역가를 가지고, 1:160 이상의 역가는 5%, 1:320 이상의 고역가를 가지는 경우도 3% 정도이다[3].

항핵항체가 류마티스 질환의 진단에 유용하지만 항핵항체에 결합한 특정 항원을 알아내는 것이 더 중요한데, 이러한 특정 자가항체는 류마티스 질환과 강한 연관성을 가지기 때문이다(Table 1). 항DNA항체, 항Sm항체와 전신홍반루푸스, 항국소이성화효소(topoisomerase)-I항체와 광범위 전신경

화증, 항동원항체(anti-centromere antibody)와 제한형 전신경화증, 항Jo-1항체와 염증근염은 서로 각각의 질환과 특이 자가항체의 조합이다[3,6,9-11]. 항Ro항체, 항La항체는 쇼그렌증후군과 밀접한 연관을 가지고 있지만, 전신홍반루푸스와 류마티스관절염에서도 흔히 나타날 수 있다[12]. 항RNP항체는 전신홍반루푸스에서 항Sm항체과 같이 잘 나타나지만 혼합결핵조직병에 강한 연관이 있기 때문에 전신홍반루푸스 분류 기준에 사용되지 않는다[13]. 혼합결핵조직병은 레이노현상, 손가락부종, 근염, 활막염 등 여러 류마티스 질환에서 보이는 증상들이 나타나고 항RNP항체가 진단에 중요한 류마티스 질환의 하나이다[14].

항핵항체의 올바른 해석

항핵항체의 해석에서 고려해야 할 중요한 몇 가지 사실이 있다. 첫 번째는 항핵항체 양성률이 일반인에서 비교적 높다는 것이고, 두 번째는 류마티스 질환은 유병률이 높지 않다는 것이다. 마지막으로 항핵항체 양성을 가진 경우의 대부분은 류마티스 질환으로 진행하지 않는다. 따라서 항핵항체를 류마티스 질환의 선별 검사로 사용하는 것은 주의가 필요하다. 검사의 위양성률이 높을 경우 필요 이상의 과도한 검사, 비용, 환자의 걱정을 야기할 수 있다. 만약 항핵항체 양성 결과를 가지고 전신홍반루푸스로 진단하는 경우 환자는 계속 불안감을 가지거나 불필요한 치료를 받아야 할 수 있다. 한 번 의사가 잘못 진단하게 될 경우 환자가 이것이 잘못되었는

Table 1. Summary of anti-nuclear antibody use in the diagnosis of rheumatic diseases

Clinical symptoms	Anti-nuclear antibodies	Rheumatic diseases
Skin ± joint involvement	Anti-dsDNA	Systemic lupus erythematosus
	Anti-U1 snRNP	
	Anti-Sm	
	Anti-Ro/SS-A	
Drug exposure	Anti-histones	Drug-induced lupus
Raynaud's phenomenon	Anti-Scl-70	Systemic sclerosis
Sclerodactyly	Anti-RNA polymerase	
Myositis	Anti-centromere	
Telangiectasias	Anti-U1 snRNP	Mixed connective tissue disease
Esophageal dysfunction	Anti-tRNA synthetase	Polymyositis/dermatomyositis
Lung disease	(Anti-Jo-1, etc.)	
Sicca symptoms	Anti-Ro/SS-A	Sjögren's syndrome
	Anti-La/SS-B	

anti-tRNA, anti-amino acyl transfer RNA; dsDNA, double-stranded DNA; snRNP, small nuclear ribonucleoprotein.

지 확인하기는 쉽지 않다.

이와는 반대로 임상에서 항핵항체를 잘 사용하면 류마티스 질환의 조기 발견을 위한 선별 검사로 유용할 수 있다. 예를 들어 전신홍반루푸스로 진단되기 수년 전부터 항핵항체가 양성인 경우가 있다. 이러한 진단 전 상태를 무증상 자가항체군이라고 한다. 이러한 시기에는 면역계의 이상이 자가항체를 만들어 검사에서 자가항체가 발견되지만 아직 임상적으로 질환의 증상이 나타나지는 않는다.

결 론

임상의사가 환자에게 항핵항체 검사의 결과를 설명하는 것은 쉬운 일이 아니다. 항핵항체 검사는 류마티스 질환 및 자가면역 질환에 있어 진단에 매우 중요한 검사이지만 정상인 특히 여성에서 양성률이 높다. 아직 왜 이러한 결과를 보이는 지에 대해 근거는 미미하다. 특이항원과 특정 질환과의 연관성이 잘 알려져 있어 진단에 큰 도움을 주고 있으나, 항핵항체는 질병활성도, 치료 효과를 나타내는 바이오마커로는 부족한 부분이 있다. 따라서 질환과 관련된 임상 증상과 동반하여 사용할 때 진단적 가치를 높일 수 있다[15].

항핵항체 검사는 앞으로 류마티스자가면역 질환에서 더 많이 사용될 것이다. 검사 방법의 발달로 진료에 유용한 자가항체를 더 발굴하고 적용할 수 있기를 기대한다. 또한 환자마다 각각의 임상 증상과 검사 결과를 반영하는 질환의 병리기전과 관련한 자가항체 검사로 개인맞춤치료(personalized medicine)에 진전을 가져올 수 있다.

중심 단어: 항핵항체; 류마티스 질환; 바이오마커

REFERENCES

1. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73:17-23.
2. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing - misunderstood or misbegotten?. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:495-502.
3. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:71-81.
4. Hoffman IE, Peene I, Veys EM, De Keyser F. Detection of specific antinuclear reactivities in patients with negative anti-nuclear antibody immunofluorescence screening tests. *Clin Chem* 2002;48:2171-2176.
5. Tan EM, Smolen JS, McDougal JS, et al. A critical evaluation of enzyme immunoassays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. I. Precision, sensitivity, and specificity. *Arthritis Rheum* 1999;42:455-464.
6. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1151-1159.
7. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med* 2013;126:342-348.
8. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63:91-200.
9. Hoffman IE, Peene I, Meheus L, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1155-1158.
10. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1420-1422.
11. Gunawardena H. The clinical features of myositis-associated autoantibodies: a review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52:45-57.
12. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev* 2009;8:632-637.
13. Ching KH, Burbelo PD, Tipton C, et al. Two major autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2012;7:e32001.
14. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:95-111.
15. Fritzler MJ. Choosing wisely: review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. *Autoimmun Rev* 2016;15:272-280.