

Review



## 전신염증질환에서 시행되는 자가항체 검사의 이해

이수영<sup>1,2</sup>, 배길성<sup>1</sup>, 임정우<sup>1\*</sup>, 정대철<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, <sup>2</sup>가톨릭대학교 의과대학 백신바이오연구소

## Understanding Autoantibody Tests in Systemic Inflammatory Diseases

Soo-Young Lee<sup>1,2</sup>, Kil Seong Bae<sup>1</sup>, Jung Woo Rhim<sup>1\*</sup>, Dae Chul Jeong<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

<sup>2</sup>The Vaccine Bio Research Institute, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Received: Feb 7, 2024  
Revised: Feb 28, 2024  
Accepted: Mar 12, 2024

**\*Corresponding author**

Jung Woo Rhim  
Department of Pediatrics, Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 64 Daeheung-ro, Jung-gu, Daejeon, Korea  
Tel: +82-42-220-9103  
Fax: +82-42-221-2925  
E-mail: jwrhim@catholic.ac.kr

Copyright © 2024 Korean Society of Kawasaki Disease. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ORCID**

Soo-Young Lee  
<https://orcid.org/0000-0002-5354-3135>  
Kil Seong Bae  
<https://orcid.org/0000-0003-0226-3392>  
Jung Woo Rhim  
<https://orcid.org/0000-0002-0227-3809>  
Dae Chul Jeong  
<https://orcid.org/0000-0003-0934-817X>

**Conflict of Interest**

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

**Funding**

No funding source relevant to this article was reported.

### Abstract

Autoantibodies are diagnostically useful markers of systemic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), Sjögren's syndrome (SjS), systemic vasculitis, and antiphospholipid syndrome (APS). Regardless of the role of autoantibodies in the pathogenesis of Kawasaki disease (KD), autoantibody testing may be performed in some KD patients due to the atypical presentation of the disease. This review describes four types of autoantibodies that KD practitioners often encounter in their practice: antibodies for RA, anti-nuclear antibodies (ANA), anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), and anti-phospholipid antibodies (aPL). In patients with RA, rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody are tested. Due to differences in specificity, anti-CCP antibodies are preferred over RF in RA patients. ANA is the most frequently tested autoantibody in actual practice. If ANA is positive ( $\geq 1:160$ ), additional testing for ANA subtypes is performed based on ANA staining patterns (e.g., homogenous or speckled) and suspected autoimmune diseases (e.g., SLE, SSc, or SjS). ANA subtypes include anti-dsDNA, anti-Ro/La, anti-Sm/U1-RNP, anti-Scl-70/centromere, anti-histone, anti-ribosomal P, and anti-Jo-1 antibodies. ANCA testing is performed in patients with suspected small vessel vasculitis, such as granulomatosis with polyangiitis (GPA, formerly Wegener's granulomatosis). aPL is used to diagnose primary and secondary APS. In conclusion, various autoantibodies can be found in one disease, and one autoantibody can be found in many diseases. Some autoantibodies are also found in healthy children and adults. Clinicians, including KD practitioners, need knowledge and experience with autoantibody testing to appropriately interpret laboratory results.

**Keywords:** Autoantibody; Systemic Inflammatory Disease; Diagnosis; Anti-Nuclear Antibody

### 서론

자가항원(self-antigen)과 반응하는 림프구는 성숙과정에서 대부분 제거된다[1]. 하지만 자가

**Acknowledgements**

We would like to thank Professor Jong Gyun Ahn, Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, for his help in preparing Table 1.

**Authors' Contributions**

Conceptualization: Lee SY.  
Data curation: Bae KS, Rhim JW.  
Formal analysis: Lee SY.  
Methodology: Rhim JW, Jeong DC.  
Software: Rhim JW.  
Validation: Lee SY, Bae KS.  
Investigation: Jeong DC.  
Writing - original draft: Rhim JW.  
Writing - review & editing: Lee SY, Bae KS, Rhim JW, Jeong DC.

**Ethics Approval**

Not applicable.

면역질환(autoimmune inflammatory disease) 혹은 류마티스질환(rheumatic disease)을 포함한 전신염증질환(systemic inflammatory diseases)에서 조절기전의 실패로 인하여 자가항원과 반응하는 자가항체(autoantibody)가 생성될 수 있다[1,2]. 지금까지 다양한 자가면역질환에서 100가지 이상의 자가항체가 보고되었다[3]. 자가항체의 병리학적 중요성에 대해서는 아직 많은 연구가 필요하지만, 자가항체 검사는 이미 다양한 전신염증질환의 진단과 예후 평가에 보편적으로 적용되고 있다. 자가항체는 주로 혈청(serum)에서 검출하며, 뇌척수액(cerebrospinal fluid)과 같은 다른 체액(body fluid)도 검체로 이용한다[4].

가와사키병(Kawasaki disease, KD)이 중간 크기의 동맥을 침범하는 전신 혈관염(systemic vasculitis)이라는 점에서, KD 환자에서 혈관염 연관 자가항체 연구가 수행되기도 하였다[5,6]. 하지만 대부분 연구에서 KD의 핵심 병리기전은 자가항체가 연관된 '자가면역(autoimmune)' 반응보다는 자가항체와 무관한 '자가염증(autoinflammation)' 반응으로 간주한다[7,8]. 진단 기준을 충족하는 전형적 KD 환자에서 자가항체 검사를 일상적으로 시행하지는 않는다. 하지만 상당 수의 KD 환자는 특징적 임상양상 없이, 심한 전신염증(systemic inflammation)이나 장기부전(organ dysfunction)을 주 증상으로 나타내어 자가항체 검사를 시행받기도 한다[9].

본 연구에서, 저자들은 임상에서 자주 사용되는 4가지 자가항체(류마티스관절염 항체, 항핵항체, 항중성구세포질항체, 항인지질항체; Table 1) 검사에 대한 기본적 개념, 적응증 및 결과의 해석에 대해 기술하였다.

**Table 1. Overview of autoantibodies discussed in this study**

Autoantibody and subtypes	Autoantigens	Related clinical phenotypes
RA antibodies	Rheumatoid factor (RF)	Fc portion of IgG
	Anti-CCP antibody	Citrullinated proteins
Antinuclear antibodies (ANA)	Anti-dsDNA antibody	ds-DNA
	Anti-Ro/SSA antibody	RNPs (52 kD, 60 kD)
	Anti-La/SSB antibody	RNPs (45 kD)
	Anti-Smith (Sm) antibody	Spliceosome
	Anti-U1-RNP antibody	Spliceosome
	Anti-Scl-70 antibody	Scl-70 (topoisomerase 1)
	Anti-centromere antibody	Centromere
	Anti-histone antibody	Histones
	Anti-ribosomal P antibody	Ribosomal P (60S ribosome)
Anti-Jo-1 antibodies	Histidyl-tRNA synthase	
Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)	PR3-ANCA (= c-ANCA)	Granule protein PR3
	MPO-ANCA (= p-ANCA)	Granule protein MPO
Anti-phospholipid antibodies (aPL)	Anti-CL antibodies	Cardiolipin (CL)
	Anti-β2GP1 antibodies	β2GP1

RA: Rheumatoid arthritis; Ig: immunoglobulin; JIA: juvenile idiopathic arthritis; SLE: systemic lupus erythematosus; SSc: systemic sclerosis; SjS: Sjögren's syndrome; IIM: idiopathic inflammatory myopathy; DM/PM: dermatomyositis/polymyositis; APS: antiphospholipid syndrome; dsDNA: double-stranded deoxyribonucleic acid; SSA: Sjögren's syndrome-related protein A; SSB: Sjögren's syndrome-related protein B; RNP(s): ribonucleoprotein(s); CHB: congenital heart block; MCTD: mixed connective tissue disease; SSc/PM: systemic sclerosis/polymyositis; CREST: calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly and telangiectasia; PR3: proteinase 3; MPO: myeloperoxidase; GPA: granulomatosis with polyangiitis; MPA: microscopic polyangiitis; EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; CL: cardiolipin; β2GP1: β2 glycoprotein 1.

## 본론

### 1. 류마티스관절염(rheumatoid arthritis) 항체

#### 1) 류마티스인자(rheumatoid factor, RF)

RF는 면역글로불린(immunoglobulin, Ig) G의 단편결정화(fragment crystallizable, Fc)에 대한 자가항체이다. RF는 다클론성 B세포가 활성화되거나 변형된 항원에 대한 면역반응으로 생성된다. IgG, IgA, IgM의 동형(isotype) RF가 존재하지만, 임상진료에서 측정하는 RF는 대부분 IgM에 대한 자가항체이다[10]. 관절염 증상을 보이는 환자에서 RF가 확인되면, 질병이 악화되어 최종적으로 류마티스관절염이 진단될 가능성이 높다[11,12]. 이와 유사하게 이미 류마티스관절염을 진단받은 환자에서 RF가 확인되거나 RF 농도가 높은 경우, 관절손상과 관절의 합병증의 빈도가 높고 그에 따라 예후도 좋지 않다[12].

류마티스관절염 진단에서 RF의 민감도는 69%, 특이도는 85%이다[10]. 특이도는 RF 농도에 비례하여 높아진다. 하지만, RF는 류마티스관절염 외에 다양한 의학적 상황에서 관찰되며 건강한 성인과 소아에서도 검출되기 때문에 RF 단독검사로 류마티스관절염을 진단할 수는 없다(Table 2).

#### 2) 항CCP항체(anti-cyclic citrullinated peptide [CCP] antibodies)

항CCP항체는 RF의 낮은 특이도를 보완하기 위해 개발되었다. 항CCP항체는 필라그린(filaggrin)이나 피브리노겐(fibrinogen)과 같이 citrulline(arginine의 탈아미노화 변형체)을 보유한 단백질과 반응하는 항체를 일컫는다[13]. 항CCP항체 검사는 진단적으로 우수(민감도 60%~80%, 특이도 95%)하여 RF 검사를 대체하는 추세이며, 류마티스관절염의 진단기준 항목

**Table 2.** Reported prevalence of RF in many conditions

Autoimmune rheumatic diseases	%
Rheumatoid arthritis (RA)	60–70
Early undifferentiated arthritis	45–55
Juvenile idiopathic arthritis (JIA)	2–12
SLE	14–30
Sjögren syndrome (SjS)	46–85
Systemic sclerosis (SSc)	20–30
IIM (e.g., DM/PM)	5–10
Granulomatosis with polyangiitis (GPA)	~50
Infectious diseases	%
Endocarditis	15–20
Hepatitis B/C	15–40
Leprosy	10–50
Tuberculosis	10–20
Epstein-Barr virus	~20
Healthy subjects	%
Adults	4–20
Children	3–8

RF: rheumatoid factor; SLE: systemic lupus erythematosus; IIM: idiopathic inflammatory myopathy; DM/PM: dermatomyositis/polymyositis.

으로 활용된다[12,14].

RF와 마찬가지로 관절염 증상을 보이는 환자에서 항CCP항체가 확인되었을 경우, 류마티스 관절염으로 진행될 가능성이 높고(70%~90%), 관절손상, 심혈관 합병증 및 사망률이 증가한다. 하지만 RF와 다르게, 항CCP항체 농도는 질병 활성도에 비례하지 않는다. 따라서, 이미 항CCP항체가 확인된 류마티스관절염 환자의 치료반응과 예후를 평가하기 위해 반복적으로 항CCP항체 검사를 시행하는 것은 불필요하다[15].

## 2. 항핵항체(anti-nuclear antibody, ANA)

### 1) 정의 및 적응증

항핵항체(ANA)에는 핵(nucleus), DNA 혹은 RNA 연관 단백질, 중심절(centromere), 핵막(membrane) 등, 세포핵을 구성하는 항원과 반응하는 자가항체뿐만 아니라 세포질에 존재하는 항원과 반응하는 자가항체가 포함된다[16]. ANA는 자가면역질환에서 가장 많이 시행되는 검사항목이다. ANA의 역사는 1948년 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE) 환자의 혈액 도말검사에서 관찰된 'lupus erythematosus(LE) 세포'로 시작된다[17]. LE 세포는 ANA와 보체로 둘러싸인(opsonized) 림프구의 세포핵을 포식하는 모습으로 보이는 것이다[18]. ANA 검사는 원인이 설명되지 않는, 발열 동반 관절염, 사구체신염, 다장기 침범 질병(multisystem disease), 혈구감소증, 신경계 이상, 다발장막염(polyserositis), 레이노현상(Raynaud's phenomenon) 등에서 시행한다[16-18]. 다른 자가항체와 마찬가지로, ANA는 다양한 임상적 상황에서 관찰되며 건강한 성인과 소아에서도 검출될 수 있다(Table 3).

### 2) 검사방법

간접면역형광법(indirect immunofluorescence, IIF)이 ANA 확인하는 표준검사법이다[19]. 여러 종류의 항원을 포함하는 후두암 세포주 유래의 사람 제2형 상피세포(human epithelial type 2 cells, Hep-2)를 이용한다. Hep-2 세포는 Ro항원이 적게 포함되었기 때문에, Ro항원 연관 SLE나 쇼그렌증후군 의심 환자에서는 ANA 음성이라도 항Ro항체 검사가 추가되어야 한다[20]. 연구자에 따라, Ro항원의 농도가 보강된 Hep-2000 세포주를 사용하기도 한다.

여러 종류의 ANA를 동시에 검사하는 것이 아니라 ANA 양성( $\geq 1:160$ ) 환자를 대상으로, IIF 패턴(Table 4)과 임상적으로 의심되는 질환(Table 5)을 고려하여 추가적으로 특이 자가항체(ANA subtypes) 검사를 시행해야 한다[16,21]. 예를 들어 자가면역질환 증상과 ANA 1:320이 확인된 환자가 균질한(homogenous) IIF 패턴을 보이는 경우, SLE와 약물유발(drug-induced) LE에 대한 자가항체(항dsDNA항체 및 항histone항체) 검사를 추가적으로 시행한다.

특이 자가항체는 효소결합면역흡착검사(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)나 고체상검사(solid phase assay, SPA)를 이용한다. 항Ro, 항La, 항Sm, 항U1-RNP, 항Scl-70, 항중심절 및 항Jo-1항체와 같이, 생리식염수에서 용해되어(soluble) 추출가능 핵항원(extractable nuclear antigens, ENA)과 반응하는 자가항체를 항ENA항체라고 한다[22], dsDNA, 데옥시리보핵단백질(deoxyribonucleoprotein, DNP) 및 histones은 생리식염수에 용해되지 않는(insoluble) 핵항원이다.

**Table 3.** Reported prevalence of ANA in many conditions

Autoimmune rheumatic diseases	%
SLE	97–100
Drug-induced LE	> 99
MCTD	> 99
Sjögren syndrome (SjS)	85
Systemic sclerosis (SSc)	81–97
IIM (e.g., DM/PM)	40–80
Juvenile idiopathic arthritis (JIA)	20–50
Rheumatoid arthritis (RA)	30–50
Autoimmune hepatitis	45–60
Autoimmune thyroiditis	30–50
Infectious/malignant diseases	%
Endocarditis	47
Epstein-Barr virus	44–66
Human immunodeficiency virus	21–23
Tuberculosis	24–33
Non-Hodgkin lymphoma	26
Ovarian cancer	40
Healthy subjects	%
≥ 1:40	20–30
≥ 1:80	10–15
≥ 1:160	~5

SLE: systemic lupus erythematosus; MCTD: mixed connective tissue disease; IIM: idiopathic inflammatory myopathy; DM/PM: dermatomyositis/polymyositis.

### 3) 특이 자가항체(ANA subtypes)

#### 가. 항dsDNA(double-stranded DNA)항체

SLE가 의심되는 환자에서 ANA 양성인 경우, 항dsDNA항체 검사를 추가적으로 시행한다. 항dsDNA항체는 SLE 환자의 2/3에서 나타나며, SLE에 대한 질병 특이도는 95%이다 [2,3]. 항체의 농도는 질병 활성도와 신장 합병증과 비례하므로, SLE 환자의 임상경과 관찰과 재발을 평가하기 위해 항dsDNA항체 검사를 추적(serial monitor)한다[23].

항dsDNA항체 검사에는 특이도가 높은 IIF(기질 *Crithidia luciliae*)나 민감도가 높은 ELISA가 이용된다. 항dsDNA항체 양성률은 성인 SLE보다 소아 SLE에서 높다고 알려져 있다[24].

#### 나. 항Ro/SSA항체와 항La/SSB항체

항Ro항체는 두 종류의 리보핵단백질(ribonucleoprotein, RNP), 즉 Ro52(52 kD)과 Ro60(60 kD)과 반응하는 자가항체이다. 항Ro항체는 쇼그렌증후군, SLE, 특발성 염증근병(idiopathic inflammatory myopathy, IIM) 및 류마티스관절염과 같은 다양한 자가면역 질환에서 관찰된다. Ro52에 대한 항Ro항체는 쇼그렌증후군 환자의 40%–60%에서 관찰된다. Ro60에 대한 항Ro항체는 SLE 환자의 30%에서 나타나며, 항체의 농도는 아급성 피부(subacute cutaneous) LE, Sicca증후군, 혈구감소증 및 신장염의 발생과 비례한다[16]. 또한, 항Ro항체는 태반을 통과하여 신생아에서 선천방실차단(congenital heart block)과 신생아루프스(neonatal lupus)를 유발시킬 수 있다[25]. 따라서, 방실차단을 보이는 영아의 산모는 자가

**Table 4.** Autoantigens and related clinical phenotypes according to IIF patterns

IIF patterns (Hep-2)	Autoantigens	Related clinical phenotypes
Nuclear		
Homogenous	Nucleosome (i.e., dsDNA, histones)	SLE, drug-induced LE
Speckled, fine	Ro/SSA, La/SSB, Scl-70 (topoisomerase 1)	SjS, SLE, SSc (diffuse), SSc/PM overlap
Speckled, coarse	Spliceosome (i.e., Sm, U1-RNP)	SLE, MCTD
Centromere	Centromere protein (CENP-A/B/C)	SSc (limited), primary biliary cirrhosis
Nucleolar	RNA polymerase, PM/Scl, U3-RNP (fibrillarin)	SSc (diffuse), SSc/PM overlap
Cytoplasmic	Ribosomal P, Jo-1, mitochondrial protein	SLE, IIM, interstitial lung disease

IIF: indirect immunofluorescence; dsDNA: double-stranded deoxy nucleic acid; SSA: Sjögren's syndrome-related protein A; SSB: Sjögren's syndrome-related protein B; RNP(s): ribonucleoprotein(s); CENP: centromere protein; RNA: ribonucleic acid; SLE: systemic lupus erythematosus; SSc: systemic sclerosis; SjS: Sjögren's syndrome; SSc/PM: systemic sclerosis/polymyositis; MCTD: mixed connective tissue disease; IIM: idiopathic inflammatory myopathy.

**Table 5.** Autoimmune inflammatory rheumatic diseases and their ANA subtypes

Disease	ANA subtypes	Prevalence (%)	Clinical significance
SLE	Anti-dsDNA antibody	50–75	Disease activity, frequent in pediatric SLE
	Anti-Ro/SSA antibody	25–30	Neonatal lupus, SCLE
	Anti-La/SSB antibody	10–30	Neonatal lupus
	Anti-Smith (Sm) antibody	15–30	Highly specific
	Anti-U1-RNP antibody	30–40	Raynaud's phenomenon
	Anti-histone antibody	50–70	Drug-induced LE
	Anti-ribosomal P antibody	10–20	Neuropsychiatric SLE
Systemic sclerosis (SSc)	Anti-Scl-70 antibody	20–60	Diffuse SSc, interstitial lung disease
	Anti-centromere antibody	30–35	Limited SSc
	Anti-RNA Pol III antibody	4–25	Diffuse SSc, renal crisis
Sjögren syndrome (SjS)	Anti-Ro/SSA antibody	40–70	SCLE, interstitial lung disease (52 kD)
	Anti-La/SSB antibody	30–60	
Rheumatoid arthritis (RA)	Anti-histone antibody	5–10	
	Anti-Ro/SSA antibody	3–10	Secondary Sjögren syndrome
MCTD	Anti-U1-RNP antibody	100	Essential criterion for diagnosis
IIM (e.g., DM/PM)	Anti-Jo-1 antibody	20–30	Diagnostic score, interstitial lung disease

SLE: systemic lupus erythematosus; SCLE: subacute cutaneous lupus erythematosus; MCTD: mixed connective tissue disease; IIM: idiopathic inflammatory myopathy; DM/PM: dermatomyositis/polymyositis; dsDNA: double-stranded deoxy nucleic acid; SSA: Sjögren's syndrome-related protein A; SSB: Sjögren's syndrome-related protein B; RNP(s): ribonucleoprotein(s); RNA Pol: ribonucleic acid polymerase.

면역질환 병력이 없더라도 항Ro항체 검사가 필요하다.

항La항체는 RNA 중합효소의 일부인 45 kD 단백질에 대한 항체로, 대부분 항Ro항체와 함께 검출된다. 항La항체는 쇼그렌증후군 환자의 50%, SLE 환자의 15%–20%에서 관찰되며, 신생아 루프스와 연관된다[17].

다. 항Sm(Smith)항체와 항U1-RNP항체

항Sm항체와 항U1-RNP항체는 메신저 RNA 관련 효소(spliceosome)에 대한 자가항체로, 두 항체가 함께 검출되는 경우가 흔하다. 항Sm항체는 SLE 진단에 대한 민감도는 낮지만 (15%–30%), 높은 특이도(99%)를 보여 SLE 진단기준 항목으로 활용된다[4]. 항U1-RNP항체는 SLE 외에 다른 자가면역질환 환자에서도 관찰되며, 특히 혼합결합조직병(mixed connective tissue disease, MCTD) 환자에서 100% 관찰된다[26].

라. 항Scl-70(topoisomerase 1)항체와 항중심절(centromere)항체

피부경피증(scleroderma)이라고 알려진 전신경화증(systemic sclerosis, SSs)과 연관된 자가항체이다. 항Scl-70항체는 70 kD의 topoisomerase 1에 대한 항체로, 미만(diffuse) SSs 환자의 2/3에서 관찰된다[20,21]. 항Scl-70항체를 지닌 SSs 환자는 간질성폐질환의 발생률이 높다. 항중심절항체는 이전에 CREST(calcosinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly 및 telangiectasia) 증후군이라 불렀던 제한(limited) SSs 환자에서 나타난다[20].

마. 그 밖의 ANA

항histone항체는 히스톤(histones)과 그 복합체에 대한 자가항체로 SLE와 약물유발 LE에서 관찰되고, 항리보솜(ribosomal) P항체는 60S 리보솜의 구성성분에 대한 자가항체로 SLE 환자의 신경정신(neuropsychiatric) 증상과 연관된다[2,3]. 항Jo-1항체는 히스티딜(histidyl) tRNA 합성효소에 대한 자가항체로 피부근염(dermatomyositis), 다발성근염(polymyositis) 등의 특발성 염증근병과 간질성폐질환과 연관되며, 그 농도는 질병 활성도와 비례한다[26]. 상술한 검사 외에도, 환자의 임상양상에 따라 적절한 '특이 자가항체(ANA subtypes)' 검사를 선택하여 시행할 수 있다.

### 3. 항중성구세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)

#### 1) 정의 및 적응증

ANCA는 중성구 세포질 과립의 단백질 항원에 대한 자가항체이다. 다양한 항원이 존재하지만, 임상에서는 단백질분해효소 3(proteinase 3, PR3; cytoplasmic-ANCA, c-ANCA)와 골수세포형 과산화효소(myeloperoxidase, MPO; perinuclear-ANCA, p-ANCA) 항원에 대한 항체검사를 시행한다[14]. ANCA는 육아종증 다발혈관염(granulomatosis with polyangiitis, GPA; 과거 Wegener 육아종증), 현미경 다발혈관염(microscopic polyangiitis, MPA), 호산구 육아종증 다발혈관염(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA; 과거 Churg-Strauss 증후군)의 진단에 활용된다[27]. ANCA 선별검사가 필요한 경우는 폐-신장 증후군(pulmonary renal syndrome), 급속진행사구체신염(rapidly progressive glomerulonephritis), 성문하 협착(subglottic stenosis), 폐 출혈, 안와후 덩이(retroorbital mass), 원인미상의 만성부비동염, 전신증상 동반 피부혈관염(cutaneous vasculitis), 다발성 단일신경염(mononeuritis multiplex), 말초성 신경병증(peripheral neuropathy) 등이다 [27,28].

ANCA 검사는 IIF와 ELISA를 이용하며, 최근에는 고감도(highly sensitive; hs-) ELISA가 선호된다. 적절한 치료 3-4개월 후 항체 농도가 감소하므로, SLE에서 항dsDNA항체 검사와 같이 혈관염의 활성도 평가를 위해 ANCA 검사를 추적한다[4]. ANCA 농도가 지속적으로 높을 때는 혈관염의 재발 가능성을 고려해야 한다.

#### 2) PR3-ANCA (= c-ANCA) 및 MPO-ANCA (= p-ANCA)

PR3는 작은 중성구 세린 단백질 분해효소(small neutrophil serine protease)로, 세포질 내의 일차 과립, 분비 소낭, 특수 과립에 존재하다가 세포가 활성화되거나 세포사멸(apoptosis)될 때 세포 표면에 노출된다. PR3에 대한 자가항체 PR3-ANCA는 IIF에서 대부

분 세포질(cytoplasmic) 패턴으로 보인다. MPO는 포유류 헴 과산화효소(mammalian heme peroxidase)로, 안정시에는 과립에 존재하지만, 사이토카인에 자극되어 탈과립화되어 세포 밖으로 방출되거나 주위에 존재하는 중성구 표면에 부착된다. MPO에 대한 자가항체 MPO-ANCA는 IIF에서 대부분 핵주변(perinuclear) 패턴으로 관찰된다.

ANCA-연관 혈관염(ANCA-associated vasculitis, AAV) 진단에서 ANCA 검사의 민감도는 50%~90%로 차이를 보인다. PR3-ANCA(c-ANCA)는 GPA에서 65%~75%, MPA 20%~30%, EGPA 0%~5% 양성이며, MPO-ANCA(p-ANCA)는 GPA에서 20%~30%, MPA 55%~65%, EGPA 30%~40% 양성이다[2,3]. ANCA 농도는 혈관염의 임상경과가 심하거나 장기부전이 동반되었을 때 높아진다고 알려져 있다. 다른 자가항체 검사와 마찬가지로, ANCA 검사도 혈관염 외에 감염, 약물 등의 다른 원인에 의해 양성반응이 나타날 수 있다. 또한 혈관염의 최종 진단에는 조직검사가 필요하며 ANCA 음성 혈관염(ANCA-negative vasculitis; GPA의 5%, MPA 5%~10%, EGPA 55%~65%)이 존재한다는 것도 염두에 두어야 한다[4].

#### 4. 항인지질항체(anti-phospholipid antibodies, aPL)

##### 1) 정의 및 적응증

aPL은 세포막에 존재하는 cardiolipin(CL),  $\beta$ 2 glycoprotein 1( $\beta$ 2GP1), 프로트롬빈 등과 같은 인지질에 대한 자가항체이다. aPL은 건강한 성인의 5% 그리고 SLE 환자의 30%에서 관찰된다. aPL 검사를 통해 일차성 항인지질항체증후군(anti-phospholipid syndrome, APS) 그리고 SLE와 같이 다른 염증질환에 동반된 이차성 APS을 진단한다[29]. 따라서, aPL 검사는 반복적 유산이나 원인미상의 정맥 및 동맥 혈전을 나타낸 경우 그리고 SLE 환자에서 시행해야 한다. 감염, 악성종양, 약물 등의 다른 원인에서도 aPL이 관찰 가능하므로, 12주 간격을 두고 2회 이상 항체가 확인된 경우를 최종적으로 aPL 양성으로 판정한다[30].

##### 2) aPL 검사항목

여러 종류의 인지질 및 그 복합체가 존재하지만, 임상에서 시행하는 세 가지 aPL 검사는 루프스항응고인자(lupus anticoagulant, LA), 항CL항체 및 항 $\beta$ 2GP1항체이다. LA는 SLE 환자에서 관찰된 응고검사의 이상 현상에서 붙여진 이름으로, activated partial thromboplastin time(APTT)와 dilute Russell viper venom time(DRVVT)과 같은 기능적 검사를 통해  $\beta$ 2GP1 혹은 프로트롬빈에 대한 항체를 확인하는 것이다[2,3]. 항CL항체와 항 $\beta$ 2GP1항체는 주로 ELISA를 이용하여 확인하는데, 실제로 세 가지 aPL 검사는 동일한 항체의 다른 특성을 평가하는 검사일 수도 있다[4]. aPL 결과는 표준화되지 않아 백분위수(percentile)로 보고된다. 예를 들어, 항CL항체와 항 $\beta$ 2GP1항체에 대한 농도가 각각 40 units 이상인 경우를 양성으로 간주한다[29,30].

#### 5. KD에서 자가항체 검사

KD 환자에서 자가항체의 의미에 관한 연구들이 수행되었다. ANCA는 KD 환자의 약 1/3 (14/39명)에서 확인되었고[31], 절반 이상(168/284명)의 KD 환자에서 항CL항체의 존재가 보고되기도 하였다[7]. Ueno et al.[32] 연구에서, 자가항체는 심한 형태의 KD, 특히 혈구감소증이 동반된 KD에서 필수적 역할을 한다고 제안되었다. 하지만 많은 전문가들은 KD 병인에서 자가항체를 포함한 적응면역(adaptive immunity)보다는, 염증면역복합체(inflammasome)를



포함한 선천면역(innate immunity)이 중요할 것으로 간주한다[7,8]. KD와 자가항체의 연관성에 관한 후속 연구가 필요하다고 생각된다.

실제 임상진료에서 KD와 다른 전신염증질환이 혼돈될 수 있다. 피부발진, 결막염 혹은 점막 피부 병변(mucocutaneous lesions)과 같은 KD-유사 증상(KD-like features)이 자가면역질환 환자의 유일한 증상일 수 있으며, KD 환자의 유일한 증상이 발열과 관절염일 수 있기 때문이다[9,33]. 자가항체 검사의 이해는 이러한 상황에서 KD와 다른 전신염증질환을 구분하는데 도움될 것이다.

## 결론

자가항체 검사는 자가면역질환을 포함한 전신염증질환의 진단과 임상경과 관찰에 유용한 검사이다. 하지만 건강한 소아와 성인에서 자가항체들이 검출될 수 있고 자가항체 검사의 민감도와 특이도가 제한되므로, 자가항체의 유무에 따라 특정 질환을 진단하거나 완전히 배제할 수 없다. 즉, 자가항체 검사결과는 환자의 병력, 진찰소견 및 다른 검사결과와 함께 포괄적으로 이해해야 한다. KD 병인에서 자가항체의 역할은 불확실하지만, 'KD-유사 증상(KD-like features)'을 나타내는 자가면역질환과 KD를 구분하기 위하여 자가항체 검사에 대한 이해가 필요하다.

## References

1. von Mühlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24:323-58.
2. Akikusa J, Choo S. Laboratory investigations. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Funhllbrigge RC, editors. *Textbook of pediatric rheumatology.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2021. p. 127-42.
3. Kim JJ. Autoantibody. In: Korean College of Rheumatology. *Textbook of rheumatology.* 3rd ed. Seoul: Koonja Publishing Co., 2022. p. 112-23.
4. Aggarwal A. Role of autoantibody testing. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:907-20.
5. Savage CO, Tizard J, Jayne D, Lockwood CM, Dillon MJ. Antineutrophil cytoplasm antibodies in Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 1989;64:360-3.
6. Soppi E, Salo E, Pelkonen P. Antibodies against neutrophil cytoplasmic components in Kawasaki disease. *APMIS.* 1992;100:269-72.
7. Xu YM, Chu YQ, Wang H. Correlation analysis of anti-cardiolipin antibody/d dimer/C-reactive protein and coronary artery lesions/multiple-organ damage in children with Kawasaki disease. *Front Pediatr.* 2021;9:704929.
8. Jeong DC. Kawasaki disease and innate immunity. *Kawasaki Dis.* 2023;1:e3.
9. Han SB, Lee SY. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and incomplete Kawasaki disease may belong to a single clinical syndrome within a spectrum of severity. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 122:3.
10. Miller A, Mahtani KR, Waterfield MA, Timms A, Misbah SA, Luqmani RA. Is rheumatoid factor useful in primary care? A retrospective cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1089-93.

11. Consolaro A, Varnier GC, Martini A, Ravelli A. Advances in biomarkers for paediatric rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:265-75.
12. Kang EH, Ha YJ, Lee YJ. Autoantibody biomarkers in rheumatic diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1382.
13. van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:391-8.
14. Stinton LM, Fritzler MJ. A clinical approach to autoantibody testing in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmun Rev*. 2007;7:77-84.
15. Ahn JG. Role of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheum Dis*. 2020;27:233-40.
16. Ling M, Murali M. Antinuclear antibody tests. *Clin Lab Med*. 2019;39:513-24.
17. Bossuyt X, De Langhe E, Borghi MO, Meroni PL. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:715-26.
18. Hargraves MM. Discovery of the LE cell and its morphology. *Mayo Clin Proc*. 1969;44:579-99.
19. Holborow EJ, Weir DM, Johnson GD. A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei. *Br Med J*. 1957;2:732-4.
20. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med*. 2013;126:342-8.
21. Damoiseaux J, Agmon-Levin N, Van Blerk M, Chopyak V, Eriksson C, Heijnen I, et al. From ANA-screening to antigen-specificity: an EASI-survey on the daily practice in European countries. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:539-46.
22. Almeida González D, Cabrera de León A, Rodríguez Pérez Mdel C, Brito Díaz B, González Hernández A, García García D, et al. Efficiency of different strategies to detect autoantibodies to extractable nuclear antigens. *J Immunol Methods*. 2010;360:89-95.
23. Pan N, Amigues I, Lyman S, Duculan R, Aziz F, Crow MK, et al. A surge in anti-dsDNA titer predicts a severe lupus flare within six months. *Lupus*. 2014;23:293-8.
24. Webb R, Kelly JA, Somers EC, Hughes T, Kaufman KM, Sanchez E, et al. Early disease onset is predicted by a higher genetic risk for lupus and is associated with a more severe phenotype in lupus patients. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:151-6.
25. Yu JY, Kim TH, Kim YJ, Kang HM, Yoo IH, Rhum JW, et al. Macrophage activation syndrome in neonatal lupus presenting with fever and rash. *J Rheum Dis*. 2024;31:49-53.
26. Rhim JW. Juvenile dermatomyositis. *J Rheum Dis*. 2022;29:14-21.
27. Sinico RA, Radice A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing: detection methods and clinical application. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:S112-7.
28. Holle JU, Herrmann k, Gross WL, Csernok E: comparative analysis of different commercial ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:S66-9.
29. Willis R, Lakos G, Harris EN. Standardization of antiphospholipid antibody testing - historical perspectives and ongoing initiatives. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:172-7.
30. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid syndrome classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75:1687-

1702.

31. Kobayashi S, Fujimoto S, Takahashi K, Suzuki K. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, large vessel vasculitis and Kawasaki disease in Japan. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33:442-55.
32. Ueno K, Nomura Y, Masamoto I, Masuda K, Morita Y, Eguchi T, et al. Potential role of autoantibody in severe neutropenia of a patient with Kawasaki syndrome. *Scand J Immunol.* 2012;75:120-6.
33. Lee J, Kim BJ, Cho KS, Rhim JW, Lee SY, Jeong DC. Similarities and differences between multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and Kawasaki disease shock syndrome. *Children (Basel).* 2023;10:1527.