

NECA - 협력연구

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

2012. 7. 15

연구경과

연구시작일

2012년 5월 15일

연구종료일

2012년 7월 15일

I차 보고서 제출 및 연구수행검토위원회 검토일

2012년 6월 4일

국민건강보험공단에 보고서 송부일

2012년 6월 8일

보고서 최종 수정일

2012년 7월 15일

※ 한국보건 의료연구원 연구윤리심의위원회 심의 면제를 받은 연구사업입니다.

주의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

연구진

연구책임자

현민경

한국보건의료연구원, 보건서비스분석실 책임연구원

참여연구원

장은진

한국보건의료연구원, 보건서비스분석실 책임연구원

박주연

한국보건의료연구원, 보건서비스분석실 연구사

안지혜

한국보건의료연구원, 보건서비스분석실 연구사

목차

Executive Summary	i
요약문	vii
<hr/>	
1. 서론	1
1.1. 연구배경	2
1.2. 연구의 필요성	3
1.3. 연구 목적	3
<hr/>	
2. 선행연구 및 현황	4
2.1. 선행연구	5
2.2. 국내 류마티스 관절염 환자 현황	10
<hr/>	
3. 연구방법	13
3.1. 연구의 틀	14
3.2. 기존 체계적 문헌고찰 검토(overview of SR)	15
3.3. 한국인 대상 체계적 문헌고찰(Using SR)	19
<hr/>	
4. 연구결과	27
4.1 기존 체계적 문헌고찰 분석(overview of SR)	28
4.2 한국인 대상 체계적 문헌고찰(Using SR)	36
<hr/>	
5. 고찰	49
5.1. 연구결과 요약 및 고찰	50
5.1. 연구의 한계	52
<hr/>	
6. 결론 및 정책제언	53
<hr/>	
7. 참고문헌	55
<hr/>	
8. 부록	60
8.1. 문헌검색결과	61
8.2. 평가에 포함된 문헌	63
8.3. 배제 문헌 목록과 배제사유	65
8.4. Overview of SR 선정문헌별 요약정리	67
8.5. Overview of SR 선정문헌에서 포함하고 있는 연구 목록 정리	87

표 차례

표 2-1. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis	6
표 2-2. 국내 류마티스 관절염 환자의 일반특성별 유병률	11
표 3-1. AMSTAR 질 평가 도구	17
표 3-2. 선정된 연구에 대해 적용한 QUADAS II 항목들	22
표 3-3. 진단검사 결과와 질환의 이원분류표	24
표 3-4. 정확도 지표	24
표 4-1. 각 체계적 문헌고찰에 포함된 일차 연구 수	29
표 4-2. 선택된 체계적 문헌고찰에 대한 질평가 결과	31
표 4-3. 체계적 문헌고찰의 선정문헌 연구 특성	32
표 4-4. 선정문헌의 특성	38
표 4-5. 선정문헌 질평가 결과(QUADAS-II)	43
표 4-6. 메타분석 결과	46
표 8-1. Riedemann(2005)의 자료 추출 결과	67
표 8-2. Avouac(2006)의 자료 추출 결과	68
표 8-3. Nishimura(2007)의 자료 추출 결과	71
표 8-4. Lee(2008)의 자료 추출 결과	73
표 8-5. Whiting(2010)의 자료 추출 결과	75
표 8-6. Barral(2011)의 자료 추출 결과	79
표 8-7. Ga0(2011)의 자료 추출 결과	80
표 8-8. Scholes(2011)의 자료 추출 결과	83
표 8-9. Taylor(2011)의 자료 추출 결과	84

그림 차례

그림 2-1. 질환별 삶의 질 지수 비교 12

그림 3-1. 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가 (Using Existing Systematic Reviews) 흐름도 14

그림 4-1. 체계적 문헌고찰 분석 문헌 선정 흐름도 28

그림 4-2. 선택된 체계적 문헌고찰의 질 평가 항목별 분포 30

그림 4-3. 한국인 대상 체계적 문헌고찰 선정 흐름도 36

그림 4-4. QUADAS-II 영역별 분포 44

그림 4-5. 항 CCP 항체 검사의 민감도와 특이도 45

그림 4-6. 전체 대조군의 SROC 곡선과 통합 추정치 46

그림 4-7. 질환 대조군의 SROC 곡선과 통합 추정치 47

그림 4-8. HSROC 곡선 47

그림 4-9. 연구설계에 따른 SROC 곡선 48

그림 4-10. 항 CCP 항체 검사 Kit 종류에 따른 SROC 곡선 48

Executive Summary

1. Study objective

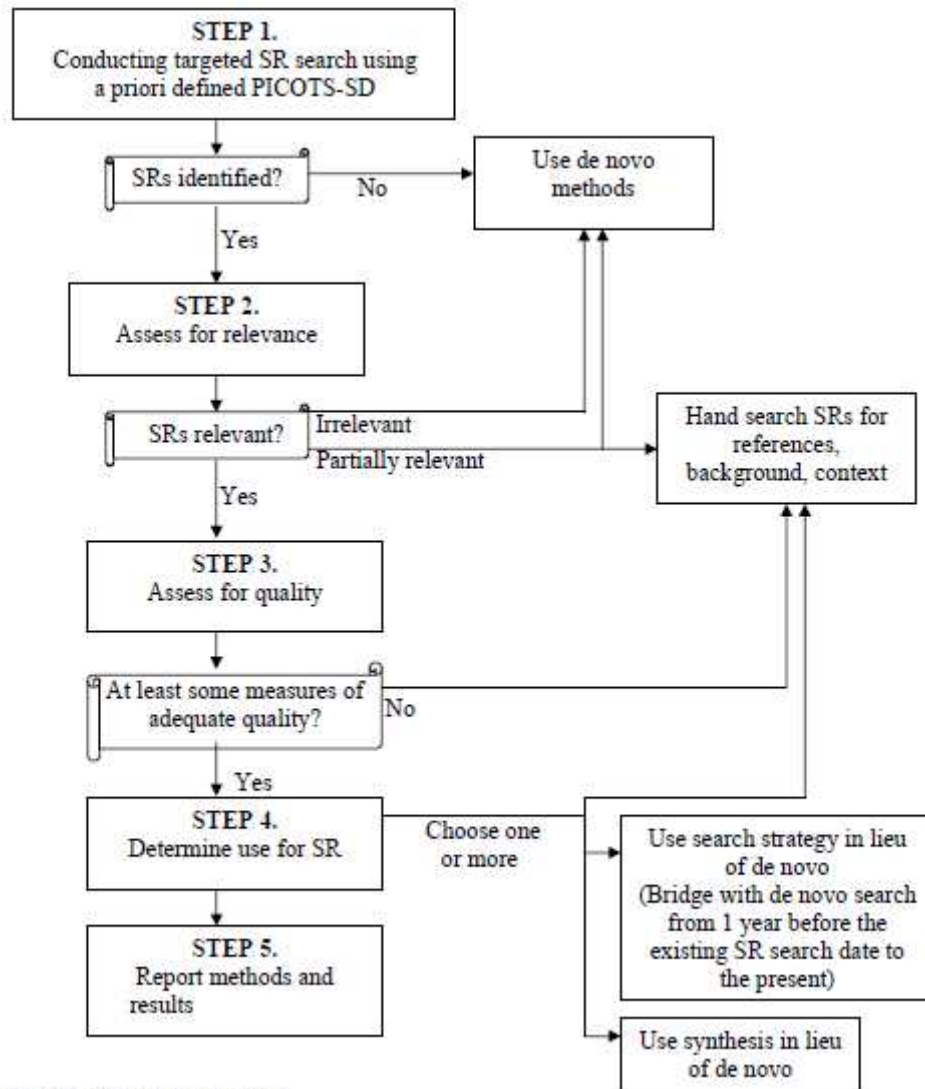
This study was aimed to promptly review the literature regarding clinical usefulness of anti-CCP antibody tests in patients with rheumatoid arthritis to provide the basis of decision makings in the relevant policies.

2. Methodology

In this study, data from the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV, 2007-2009) were analyzed to verify the prevalence of Korean patients with rheumatoid arthritis, and the previous basis was confirmed based on the review of overseas medical technology assessment reports and guidelines. Next, the existing systematic reviews were reviewed by using a frame suggested by the US AHRQ(Figure 1), additional basis was combined with the existing systematic reviews in Korean population, and eventually the latest basis was suggested.

Overview of systematic review analyses

Previously published systemic reviews were retrieved from Pubmed and Cochrane Library. After the procedures of inclusion/exclusion of studies, a total of 9 reviews were selected for which quality assessment was performed by using AMSTAR, a quality assessment tool preferred by the WHO, AHRQ, and COMPUS. Results of these systematic reviews were extracted and assorted by using the pre-defined standardized form.



Note: Adapted from Whitlock et al., 2008.

Figure 1. Systematic process for identifying, assessing, and using existing systematic reviews (AHRQ, 2009)

□ Systematic reviews in Korean population

To evaluate clinical effects regarding the diagnostic accuracy of anti-CCP antibody tests in Korean population, using existing systematic reviews were carried out by using the primary systematic review studies. In this study, the primary studies that have been published since 2006, one year before the search was initiated in the systematic review by Lee et al.(published in 2008), and that met the

inclusion/exclusion criteria of this study were retrieved from the MEDLINE, KoreaMed, and the Journal of the Korean Rheumatism Association. A total of 9 primary studies selected through the study inclusion/exclusion procedures were assessed for quality through QUADAS II, a quality assessment tool for diagnostic accuracy studies, results from each of the systematic reviews were extracted by using the pre-determined standardized form, and meta analysis was performed for diagnostic accuracy.

3. Study results

Status of patients with rheumatoid arthritis in Korea

To understand the status of patients with rheumatoid arthritis in Korea, data from the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV, 2007-2009) were analyzed. The results indicated that the prevalence of patients with rheumatoid arthritis in Korea was 2.2% based on lifetime prevalence (a proportion of patients who have had rheumatoid arthritis at any time to date) or 1.9% based on the physician's diagnosis (a proportion of patients who have been diagnosed with rheumatoid arthritis by a physician at any time in their life). In addition, mean quality of life (EQ-5D index) in patients with rheumatoid arthritis based on the physician's diagnosis was 0.803, lower than the mean quality of life index of 0.933 in general population, and also lower than that of patients with hypertension (0.865), diabetes mellitus (0.852), asthma (0.842), and angina pectoris(0.811).

HTA report and guidelines

A number of international clinical guidelines and international reports have been presented for diagnosis of rheumatoid arthritis. Although there may be some differences among countries and

institutions, these documents consistently support that it is necessary to perform anti-CCP antibody tests for diagnosis of rheumatoid arthritis.

Argentina's IECS (Augustovski F, 2007) notes that the anti-CCP antibody test can be used as a diagnostic criterion in people suspected to have rheumatoid arthritis although their rheumatoid factor is tested negative and that it is appropriate to use this test as a prognostic factor for the progress of rheumatoid arthritis. In France (HAS, 2007), anti-CCP antibody test is deemed appropriate for diagnosis and prognostic assessment of rheumatoid arthritis. It was suggested that the expenses of anti-CCP antibody tests should be reimbursed by the French NHI. In Brazil (da Mota, 2011), too, significance of the anti-CCP antibody test as a diagnostic marker was highly emphasized due to its high specificity as well as its sensitivity similar to that of rheumatoid factor. In addition, the AHRQ's CER report (Wong, 2012) mentioned that this test could possibly be used clinically to detect inflammatory arthritis in children complaining musculoskeletal pain or the presence of connective tissue diseases.

Although the recently announced 2010 ACR/EULAR classification criteria are yet to be verified, the most notable difference from the 1987 ACR classification criteria is addition of the anti-CCP antibody test to the classification criteria where it is noted that the anti-CCP antibody test will contribute to a higher diagnostic specificity in patients with early rheumatoid arthritis.

Overview of systematic review analyses

Results from the analysis of the existing 9 systematic reviews on anti-CCP antibody tests indicated that their search DB, duration of search, and study objectives varied and that there were also differences in terms of quality assessment for literature by AMSTAR. Nevertheless, there was no objection to the fact that sensitivity of

anti-CCP antibody is similar to or higher than that of the rheumatoid factor and anti-CCP antibody has a markedly high level of specificity in the diagnosis of rheumatoid arthritis. It was also confirmed that the second generation anti-CCP antibody has a higher sensitivity and specificity than the first generation. These reviews conclude that this test is relevant to early diagnosis of rheumatoid arthritis and can help predict the probability of further progress to rheumatoid arthritis.

Of particular note, the review by Whiting (2010) which received the highest scores in appropriateness and quality assessment combined 69 reports to compare rheumatoid factor and anti-CCP antibody. The results indicated that anti-CCP antibody had a 0.67 (95% confidence interval [CI] : 0.64-0.70) sensitivity and a 0.95 (95% CI : 0.94-0.96) specificity, with a positive likelihood ratio of 14.4 (95% CI : 11.6-18.0) and a negative likelihood ratio of 0.35 (95% CI : 0.32-0.38) which are also indicative of a high specificity. Fifteen cohort reports in patients with early rheumatoid arthritis were combined, from which the sensitivity and specificity of anti-CCP2 antibody were 0.57 (95% CI : 0.51-0.63) and 0.96 (95% CI : 0.93-0.97), respectively. The report by Nishimura (2007) that received the second best scores also showed similar results of anti-CCP2 antibody with a sensitivity of 0.67 (95% CI : 0.65-0.68), specificity of 0.95 (95% CI : 0.95-0.96), positive likelihood ratio of 12.46 (95% CI : 9.72-15.98), and negative likelihood ratio of 0.36 (95% CI : 0.31-0.42).

Systematic reviews in Korean population

Quality assessment was performed in the finally selected 9 primary studies on anti-CCP antibodies in Korean population, and the results indicated that bias risks in the patient selection area of QUADAS II were high or uncertain since the types of these studies were case control studies or cross-sectional studies. Except for this patient

selection part, the studies were evaluated to have high quality in most of the other points. That is, all of the finally selected 9 primary studies had low levels of overall biases and application concerns, making these studies applicable.

Results from the meta analysis of overall control groups indicated that the pooled sensitivity was 0.76 (95% CI : 0.73-0.79), pooled specificity was 0.96 (95% CI : 0.93-0.97), and positive (the probability where a person with a disease may show an abnormality relative to the probability where a person without a disease may show an abnormality) and negative (the probability where a person with a disease may not show any abnormality relative to the probability where a person without a disease may not show any abnormality) likelihood ratios calculated from the pooled sensitivity and specificity were 18.04 (95% CI : 11.80-27.57) and 0.25 (95% CI : 0.23-0.28), respectively. Results from the meta analysis of disease control groups indicated that the pooled sensitivity was 0.79 (95% CI : 0.73-0.83), pooled specificity was 0.92 (95% CI : 0.88-0.94), and positive and negative likelihood ratios calculated from the pooled sensitivity and specificity were 9.43 (95% CI : 7.00-12.71) and 0.23 (95% CI : 0.19-0.29), respectively.

4. Conclusions

Results from the systematic review of HTA report and guidelines, existing systematic reviews, and systematic reviews of reports in Korean population support the consistent conclusion that the anti-CCP antibody test is both necessary and useful in the diagnosis of rheumatoid arthritis, and suggest that this test is expected to contribute to early treatment of patients with this disease by enhancing specificity in the diagnosis of rheumatoid arthritis, especially when the disease is in its early stage.

요약문

1. 연구목적

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성에 대한 문헌 근거를 신속검토하여 관련 정책의 의사결정의 근거를 제공하고자 하였다.

2. 연구방법

본 연구에서는 국민건강영양조사 제4기 자료(2007-2009년)를 분석하여 국내 류마티스 관절염 환자 유병현황을 확인하고, 국외 의료기술평가보고서 및 가이드라인을 검토하여 선행 근거를 확인하였다. 그 다음으로, 미국 AHRQ에서 제안한 틀(그림 1)을 사용하여 기 발표된 체계적 문헌고찰을 검토하고, 한국인을 대상으로 한 문헌에 대한 기존의 체계적 문헌고찰에 추가적인 근거를 결합하여 최신의 근거를 제공하였다.

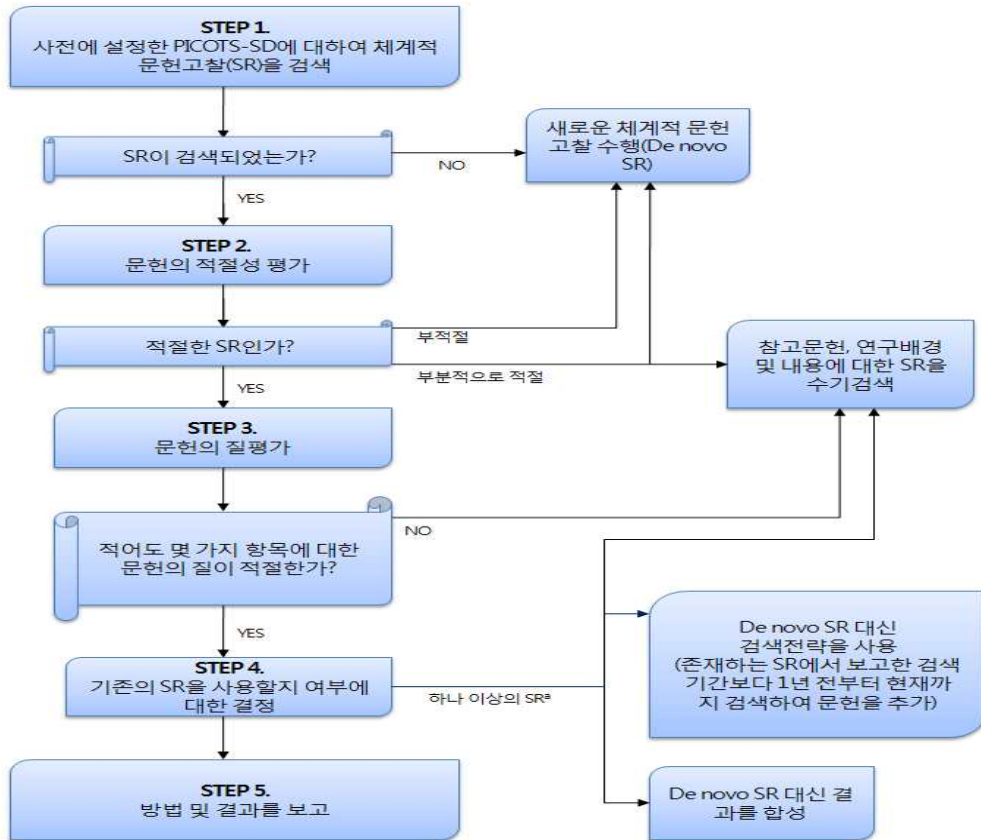


그림 1. 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가 (Using Existing Systematic Reviews) 흐름도. (AHRQ, 2009) Adapted from Whitlock 등, 2008.

□ 체계적 문헌고찰 분석(Overview of SR)

기 발표된 체계적 문헌고찰은 Pubmed와 The Cochrane Library에서 검색하였으며, 문헌 선택/배제 과정을 거쳐 선정된 총 9편의 체계적 문헌고찰에 대해 WHO나 AHRQ, COMPUS에서 선호하는 질 평가 도구인 AMSTAR로 문헌의 질평가를 수행하고 사전에 정의된 표준화된 양식을 이용하여 각 체계적 문헌고찰의 연구결과를 추출 및 정리하였다.

□ 한국인 대상 체계적 문헌고찰(Using SR)

한국인을 대상으로 한 항 CCP 항체 검사의 진단 정확도에 대한 임상적 효과 평가를 위해 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 체계적 문헌고찰(Using existing systematic review, using SR)을 수행하였다. 본 연구에서 2008년에 발표된 Lee 등의 체계적 문헌고찰연구에서 검색을 시행한 시점의 1년 전(2006년)부터 발표된 본 연구의 연구기준에 적합한 1차 연구를 MEDLINE, KoreaMed, 대한류마티스학회지에서 검색하였다. 문헌 선택/배제 과정을 거쳐 선정된 총 9편의 1차 연구에 대해 진단정확성 연구의 질평가 도구인 QUADAS II로 문헌의 질평가를 수행하였고, 사전에 정의된 표준화된 양식을 이용하여 각 체계적 문헌고찰의 연구결과를 추출하여 진단법 정확도에 대한 메타분석을 수행하였다.

3. 연구결과

□ 국내 류마티스 관절염 환자 현황

우리나라의 류마티스 관절염 환자 현황을 파악하기 위하여 국민건강영양조사 제4기(2007-2009년) 자료를 분석한 결과, 국내 류마티스 관절염 환자의 유병률은 평생 유병 기준(지금까지 류마티스 관절염을 앓은 적이 있는 분율) 2.2%, 의사진단기준(평생 동안 의사로부터 류마티스 관절염을 진단받은 적이 있는 분율) 1.9%로 나타났다. 또한, 의사진단 기준 류마티스 관절염 환자의 평균 삶의 질 지수(EQ-5D index)는 0.803이었다. 이는 우리나라 일반인의 평균 삶의 질 지수인 0.933보다 낮은 값이며, 다른 질환과 비교했을 때 고혈압(0.865), 당뇨병(0.852), 천식(0.842), 협심증(0.811) 보다 낮았다.

□ HTA 보고서 및 가이드라인

류마티스 관절염의 진단을 위해 많은 국제적 임상 가이드라인과 국제적 보고서가 제시되어 왔으며, 국가와 기관마다 약간의 차이는 있겠으나 류마티스 관절염의 진단에 있어서 항 CCP 항체 검사가 필요하다고 일관되게 밝히고 있다.

아르헨티나 IECS(Augustovski F, 2007)에 따르면 항 CCP 항체 검사는 류마티스 인자가 음성이지만 류마티스 관절염이 의심되는 사람에게 사용될 수 있는 진단기준이며, 류마티스 관절염 진단에 대한 예후인자로 사용 시에 적절하다고 평가하고 있다. 프랑스(HAS, 2007)에서도 항 CCP 항체 검사법은 류마티스 관절염의 진단과 예후평가에 적절하다고 하고 있으며, 프랑스 NHI에 항 CCP 항체 검사의 급여를 인정할 것을 제안했다. 브라질(da Mota, 2011)에서도 항 CCP 항체 검사가 류마티스 인자와 유사한 민감도와 높은 특이도로 인하여 그 진단적 마커로의 의미가 크다고 밝혔다. 또한, AHRQ의 CER 보고서(Wong, 2012)에서는 항 CCP 항체 검사가 진단되지 않은 근골격계 통증을 호소하는 어린이의 염증성 관절염이나 연결조직질환에의 유무에 대한 임상적 측정방법으로 쓰일 가능성이 있다고 말하고 있다.

또한 최근에 발표된 2010 ACR/EULAR 분류기준은 아직 타당도 검증이 되지 않았지만, 1987 ACR 분류기준과 비교할 때 가장 다른 점은 항 CCP 항체 검사를 분류기준에 추가하였다는 것이며, 초기 류마티스 관절염 환자의 진단의 특이도를 높이는데 항 CCP 항체 검사가 기여할 것이라고 언급하고 있다.

□ 체계적 문헌고찰 분석(Overview of SR)

기준에 발표된 항 CCP 항체 검사에 대한 9편의 체계적 문헌고찰을 분석한 결과, 검색한 DB나 검색기간, 연구 목적등의 차이가 있으며, AMSTAR에 의한 문헌의 질평가에 있어서도 그 차이가 있었다. 하지만, 류마티스 관절염의 진단에 있어서 항 CCP 항체 검사가 류마티스 인자와 유사하거나 혹은 더 높은 수준의 민감도를 보이고, 특이도가 월등히 높은 것에 대한 이견이 없었다. 또한 항 CCP 항체 검사의 경우 1세대 보다는 2세대에서 민감도와 특이도가 더 높은 것으로 확인 되었으며, 조기의 류마티스 관절염 진단에 유의미하며, 추후 류마티스 관절염으로의 발전할 가능성을 예측하는데 도움을 주는 인자임을 결론짓고 있다.

특히, 적절성 평가 및 질평가 결과 최고 점수를 받은 Whiting 등(2010)에서 69편 문헌을 결합하여 류마티스 인자와 항 CCP 항체 검사를 비교한 결과, 항 CCP 항체 검사의 민감도는 0.67(95% 신뢰구간 : 0.64-0.70), 특이도는 0.95(95% 신뢰구간 : 0.94-0.96), 양성 우도비는 14.4(95% 신뢰구간 : 11.6-18.0), 음성 우도비는 0.35(95% 신뢰구간 :

0.32-0.38)로 특이도가 높았으며, 조기 류마티스 관절염 환자에서 15편의 코호트 문헌을 결합한 결과 항 CCP 2세대 항체 검사의 민감도는 0.57(95% 신뢰구간 : 0.51-0.63), 특이도는 0.96(95% 신뢰구간 : 0.93-0.97)였다. 그 다음 좋은 점수를 받은 Nishimura(2007)에서 항 CCP 항체 검사의 민감도는 0.67(95% 신뢰구간 : 0.65-0.68), 특이도는 0.95(95% 신뢰구간 : 0.95-0.96), 양성 우도비는 12.46(95% 신뢰구간 : 9.72-15.98), 음성 우도비 0.36(95% 신뢰구간 : 0.31-0.42)로 유사하였다.

□ 한국인 대상 체계적 문헌고찰(Using SR)

최종 선정된 9편의 한국인 대상 항 CCP 항체 검사에 대한 1차 연구의 질평가 결과 연구유형이 환자대조군 연구 또는 단면연구였기 때문에 QUADAS II의 patient selection 영역에서는 비돌림 위험이 높거나 불확실한 것으로 평가되었으며, 이를 제외한 항목의 경우 대부분의 연구에서 질이 높은 것으로 평가되었다. 즉, 최종 선정된 9편의 문헌 모두 전체적인 편향성이나 적용의 우려에서 낮음(low)으로 평가되어 적용이 가능한 것으로 평가되었다.

전체대조군을 대상으로 한 메타분석 결과, 통합 민감도는 0.76(95% 신뢰구간 : 0.73-0.79), 통합 특이도는 0.96(95% 신뢰구간 : 0.93-0.97), 통합된 민감도와 특이도로 계산된 양성 우도비(질병을 가지지 않은 사람이 이상소견을 보일 확률에 비해 질병을 가진 사람이 이상소견을 보일 확률)는 18.04(95% 신뢰구간 : 11.80-27.57), 음성 우도비(질병을 가지지 않은 사람이 이상소견을 보이지 않을 확률에 비해 질병을 가진 사람이 이상소견을 보이지 않을 확률)는 0.25(95% 신뢰구간 : 0.23-0.28)로 나타났으며, 질환대조군을 대상으로 한 메타분석 결과, 통합 민감도는 0.79(95% 신뢰구간 : 0.73-0.83), 통합 특이도는 0.92(95% 신뢰구간 : 0.88-0.94), 통합된 민감도와 특이도로 계산된 양성 우도비는 9.43(95% 신뢰구간 : 7.00-12.71), 음성 우도비는 0.23(95% 신뢰구간 : 0.19-0.29)로 나타났다.

4. 결론

HTA 보고서 및 가이드라인, 기존에 발표된 체계적 문헌고찰, 한국인 대상 문헌을 대상으로 한 체계적 문헌고찰을 수행해 본 결과, 류마티스 관절염 진단에 있어 항 CCP 항체 검사가 필요하고 유용하다는 일관된 결론을 보이고 있으므로, 항 CCP 항체 검사는 류마티스 관절염 - 특히, 초기 류마티스 관절염의 진단의 특이도를 증가시켜서 환자들의 조기 치료에 기여할 것으로 사료된다.

1. 서론

1.1. 연구배경

국민건강보험공단으로부터 2013년 건강보험 보장성 확대계획 수립과 관련하여 합리적 근거 생산 및 이를 기반으로 한 급여확대 우선순위를 설계하고자 임상적 유용성 및 치료효과성 등 체계적 문헌고찰이 필요한 항목에 대해 평가를 의뢰받아, 류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis, 이하 RA) 환자에게 항 CCP 항체(anti-cyclic citrullinated protein antibodies, anti-CCP Ab) 검사의 임상적 유용성을 평가하게 되었다.

RA는 관절의 활막 염증을 특징으로 하는 대표적인 염증성 관절염이다. 질병이 진행하게 되면 활막 뿐 아니라 연골, 뼈의 손상으로 인해 관절 변형을 유발하여 이환된 환자의 심각한 신체적 장애를 초래하게 된다. 일단 관절의 변형이 진행되면 비가역적인 경우가 많고, 이로 인한 장애로 심각한 사회 경제적 손실을 초래한다. 최근 새로운 항류마티스 약물과 생물학적 제제가 도입되면서 이들 약제의 조기 투여가 이러한 변형을 예방하고, 조기에 질병을 조절할 수 있다는 많은 보고들이 있다.

RA의 진단은 임상 증상과 신체검진, 진단 검사 소견, 영상 검사 소견을 종합하여 이루어진다. 관절염을 호소하는 환자에서 RA를 분류하는데 있어 임상 소견들을 종합적으로 반영한 1987년 American college of Rheumatology classification criteria(이하 1987 ACR 분류기준)를 사용해왔고, 2010년에는 American college of rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis(이하 2010 ACR/EULAR 분류기준)가 새로이 발표되었고, 여기에는 항 CCP 항체 검사가 포함되어 있다.

항 CCP 항체 검사는 RA의 혈액학적 검사법 중 류마티스 인자 검사보다 특이도가 높아 현재 대부분의 병원에서 RA의 진단을 위해 시행하는 검사이며, 항 CCP 항체의 역가와 질병예후와 관련성이 높아 초기 치료 방향을 설정하는 데도 매우 중요하다(고혁재, 2009).

아르헨티나 IECS(Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria) 보고서(IECS, 2007)에서는 항 CCP 항체가 RA의 최적의 표지자이며, 민감도는 낮지만 류마티스 인자와 비교할 만한 수준이라고 설명하고 있다. 또한, 항 CCP 항체 검사는 RA의 진단 목적으로 사용될 수도 있지만, (류마티스 인자가 음성인) RA이 의심되는 사람 또는 RA 진행에 대한 예후인자로 사용하는 것이 더 적절하다고 언급하였다. 프랑스 HAS(Haute Autorité de Santé)는 NHI에 항 CCP 항체 검사의 급여를 제안하였다(HAS, 2007). Nishimura 등(2007)의 연구에서는 항 CCP 항체 검사가 류마티스

인자보다 RA 진단에 더 유용한 것으로 나타났다. 또한, Whiting 등(2010)은 항 CCP2 항체 검사가 류마티스 인자와 민감도는 비슷하나 특이도는 더 높았으며, RA의 초기증상을 보이는 환자의 검사에 항 CCP2 항체 검사를 포함시켜야 한다고 언급하였다. 이 영호 등(2008)에 의하면 한국인에서 항 CCP 항체 검사는 류마티스 인자와 비슷한 민감도를 보이나 특이도와 진단 정확성은 더 높았고, 두 가지 검사를 동시에 진행하는 경우 항 CCP 항체 검사나 류마티스 인자 단독 검사보다 진단정확성이 증가하는 것으로 나타났다.

1.2. 연구의 필요성

RA은 골파괴와 관절변형으로 인한 노동력상실을 가져오는 대표적인 관절질환으로 이로 인한 사회적 비용 및 의료비의 증가를 초래하고 있고, 초기에 강력한 치료를 시행해야만 골파괴와 관절변형을 막을 수 있으므로 조기 진단과 예후 예측이 매우 중요하다. 이와 관련하여 RA의 검사법 중 항 CCP 항체 검사의 유용성에 대한 기존의 체계적 문헌고찰 연구가 다수 존재하고 근거가 충분하므로, 이를 전체적으로 정리할 필요가 있다.

1.3. 연구 목적

RA 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성에 대한 문헌 근거를 신속검토하여 관련 정책의 의사결정의 근거를 제공하고자 한다.

- 첫째, 의료기술평가보고서 및 가이드라인을 검토하고,
- 둘째, 이차 자료원을 활용하여 국내 류마티스 관절염 환자 현황을 확인하고,
- 셋째, 기 발표된 체계적 문헌고찰을 검토하고,
- 넷째, 한국인을 대상으로 한 문헌에 대한 기존의 체계적 문헌고찰에 추가적인 근거를 결합하여 최신의 근거를 제공한다.

2. 선행연구 및 현황

2.1. 선행연구

2.1.1. 류마티스 관절염 역학

2.1.1.1. 류마티스 관절염 이란(Huizinga 등, 2010)

류마티스 관절염의 전형적인 증상은 손가락, 손목, 발목 등의 주로 작은 관절의 통증과 종창 및 조조 강직이다. 하지만 작은 관절 외에도 어깨 등 전신의 관절에 이환될 수 있으며, 만성적인 염증으로 인하여 관절 외에도 폐, 눈 등의 전신 증상을 야기하고, 쉽게 피로감을 호소하기도 한다(Scott 등, 2010). 류마티스 인자(rheumatoid factor, 이하 RF)나 항 CCP 항체와 같은 자가항체를 동반하는 전신적인 자가면역질환의 한 예로써, 체 내에서 염증반응이 진행되는 동안 단백질내의 arginine 잔기는 citrullination 과정을 통해 전환되고, 만약 그 모양이 유의적으로 바뀐다면 면역체계 내에서 항원으로 인식되어 자가면역질환을 일으키게 된다. 발병기전으로는 HLA-DRB1 등의 유전적인 요인뿐만 아니라 흡연과 같은 환경적인 요인 등이 복합적으로 관여한다. RA의 이환 기간이 장기화되면 염증에 의해 활성화된 골파괴가 진행하여 비가역적인 관절손상을 유발하고, 이는 이환된 환자들에게 극심한 통증뿐만 아니라 관절변형에 의한 장애를 초래할 수 있다(Turesson 등, 2006). RA에서 관절은 비가역적으로 손상되게 되며, 이로 인해 환자의 이동성이 현저히 떨어지고 극심한 고통에 시달리게 됨에 따라 조기 진단이 요구되는 질환의 하나이다.

2.1.1.2. 류마티스 관절염의 진단

류마티스 관절염의 진단은 아직까지 진단 특이적인 검사나 진단기준이 정해져 있지 않아 진단이 매우 어려운 질환 중의 하나이다. 조조 강직, 관절의 종창 등 염증성 관절염을 호소하는 환자에 대하여 임상 의사가 신체검진, 문진을 통해 진단하게 된다. 진단 시 임상 의사의 판단에 도움을 주는 유용한 검사로 RF 및 항 CCP 항체 검사가 있으며 현재 환자의 상태를 평가하기 위한 수단으로 ESR(적혈구 침강속도) CRP(보체 반응 단백질) - 염증 정도를 평가- 및 방사선 소견이 있다. 현재까지 류마티스의 진단기준은 없으며, 만성 (6주 이상) 염증성 관절염을 호소하는 환자에서 다른 관절염 혹은 류마티스 질환과 구분 짓기 위해 정의된 분류기준이 있다.

현재 대부분의 연구에서 주로 사용되는 표준 분류기준(current standard)은 1987 ACR 분류기준이다. 이 분류기준은 3차 병원으로 의뢰된 장기간 이환 되었던 환자 코호트 (증상지속기간 평균 7.7년)에서 개발되었다. 따라서 관절의 비가역적인 손상을 방지하기 위한 조기 류마티스 관절염 환자를 분류하는 데 있어 부족함이 있었다. 이에 2010년

ACR/EULAR 분류기준이 새로이 발표되었다. 2010 ACR/EULAR 분류기준에서 정의하는 RA를 진단하는 기준은 다음의 <표 2-1>과 같고, 이 때 점수가 6/10 이상인 경우 RA으로 본다. 김경희 등(2003)에 따르면 항 CCP 항체 검사는 RA을 진단하는데 있어 예민도 68%, 특이도 96%로 기존의 류마티스 인자보다 진단적 가치가 더 높았으며, RA의 조기 진단도구로써 그 의미가 있다(Niewold 등, 2007).

표 2-1. 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)*	
2) with the synovitis not better explained by another disease†	
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)‡	
A. Joint involvement§	
1 large joint¶	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints)#	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least 1 small joint)**	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)††	
Negative RF <i>and</i> negative ACPA	0
Low-positive RF <i>or</i> low-positive ACPA	2
High-positive RF <i>or</i> high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Normal CRP <i>and</i> normal ESR	0
Abnormal CRP <i>or</i> abnormal ESR	1
D. Duration of symptoms§§	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

(1) 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF) 검사

RA을 진단하는 마커로 면역글로블린인 IgG의 Fc부위에 대한 자가항체인 류마티스 인자(Rheumatoid factor, RF)를 사용하였으나, 이는 특이도가 떨어져 류마티스 관절염이 아니거나 혹은 다른 자가면역질환인 경우에도 검출되는 등의 단점이 있다고 알려져 있다(Pooja 등, 2004).

- Disease associations of rheumatoid factor (Wilson 등, 2006; Longmore 등, 2004)
- Rheumatoid arthritis 60-70%
 - Sjögrens syndrome ≤100 %
 - Felty's syndrome ≤100 %
 - Systemic sclerosis 30%
 - Infective endocarditis ≤ 50%
 - Systemic lupus erythematosus ≤ 40%
 - Infectious mononucleosis
 - Hepatitis
 - Juvenile rheumatoid arthritis
 - Tuberculosis
 - Dermatomyositis
 - Syphilis
 - HIV
 - Influenza
 - Malignancy
 - Sarcoidosis
 - Leukaemia
 - Healthy individuals 1-2% increasing to 20% over age of 65 years

(2) 항 CCP 항체(anti-cyclic citrullinated protein antibodies, anti-CCP Ab) 검사

류마티스 인자의 낮은 질환 특이성을 극복하기 위해 개발된 검사법으로는 항 perinuclear 인자(anti-perinuclear factor, APF)와 항 keratin 항체 (anti-keratin antibody, AKA)가 있다. 두 가지 방법 모두 간접 면역형광법 검사로 대중화하기에 기술적인 어려움이 있었다.

기존의 APF와 AKA검사에서 타겟 항원을 규명하고자 하는 연구가 지속되어 왔고 여러 연구에서 이 항체가 항 filaggrin 항체이며 특히 citrullinated epitope가 주요 항원임을 증명하였다(Detrick 등, 2007). 염증이 지속되는 상태에서 arginine 잔기가 peptidyl-arginine deiminase (PAD) 에 의해 citrulline 으로 변형이 되는데, 이로 인해 단백질의 삼차구조가 변화되어 항원으로 작용하여 면역반응을 야기할 수 있다. 이러한 변형된 단백질의 일부를 인지하는 것이 항 CCP 항체로 그 후 순수분리 혹은 재조합 filaggrin 단백을 이용한 항 citrullinated filaggrin 항체 ELISAs (enzyme-linked immunosorbent assays) 검사가 개발되면서 기술적인 대중화가 가능하게 되었다. 이 검사는 연구자 마다 민감도의 차이는 있지만 특이도 면에서 RF 보다 우수함을 확인할 수 있었다(Girbal-Neuhauser 등, 1999). 최근 단백질의 베타형 입체

구조가 선형 구조보다 항원-항체 반응에 유리하다는 이론에 착안하여 filaggrin 펩타이드 자체보다는 순환형 citrullinated filaggrin 펩타이드(CCP)를 이용한 ELISAs 검사가 개발되었는데 기존의 항 citrullinated filaggrin 항체 검사보다 예민도가 향상되어 그 가치를 인정받았다. 김경희 등(2006)에 따르면 항 CCP 항체 검사는 높은 진단특이도와 더불어 환자들의 기능적 상태와도 관련이 있으며, 조기 RA환자에서 관절 손상과도 관계가 있는 것으로 알려지고 있다(Forslind 등, 2004; Quinn 등, 2006). 검사방법은 대개 효소면역검사키트를 이용하며, 대략적인 방법은 혈청검체를 희석하여 citrullinated synthetic peptide 항원과 반응시킨 후 기질시약을 분주하여 반응시키고 반응정지액을 넣는 일련의 과정을 거쳐 ELISA를 통해 흡광도를 측정하여 정량분석한다.

2.1.2. HTA 보고서

RA의 진단을 위해 많은 국제적 임상 가이드라인과 국제적 보고서가 제시되어 왔으며, 국가와 기관마다 약간의 차이는 있겠으나 RA의 진단에 있어서 항 CCP 항체 검사가 필요하다고 밝히고 있다.

Center for Reviews and Dissemination(이하, CRD)에서 제공하는 Health Technology Assessment(이하, HTA) 보고서에서는 다음의 보고서들을 확인할 수 있다. 아르헨티나 IECS(Augustovski F, 2007)에 따르면 항 CCP 항체 검사는 RA의 최선의 표지자이고 민감도는 낮지만, RF(IgM)와는 비교할만한 수준이라고 말하고 있다. 또한 항 CCP 항체 검사법은 RF가 음성이지만 RA가 의심되는 사람에게 사용될 수 있는 진단기준이라고 밝히고 있으며, RA 진행에 대한 예후인자로 사용 시에 적절하다고 평가하고 있다. 그리고 프랑스(HAS, 2007)에서는 항 CCP 항체 검사법은 RA의 진단과 예후 평가에 적절하다고 하고 있으며, 프랑스 NHI에 항 CCP 항체 검사의 급여를 인정할 것을 제안했다. 브라질(da Mota, 2011)에 따르면 RA를 진단하는 데 있어서 관절염의 감별 진단이 매우 중요하며, 기존의 RF는 진단검사로 매우 중요하나 그 민감도와 특이도로 인해 한계가 있는데 비하여 항 CCP 항체 검사의 경우, RF와 유사한 민감도와 높은 특이도로 인하여 그 진단적 마커로의 의미가 크다고 말하고 있다.

Agency for Healthcare Research and Quality(이하, AHRQ)에서 작성한 CER 보고서(Wong, 2012)에 따르면, 진단되지 않은 근골격계 통증을 호소하는 어린이의 진단을 위한 연구에서 아직 증거가 부족하거나 민감도와 특이도에 대한 입증되지 않았다는 한계가 있지만 항 CCP 항체 검사가 염증성 관절염이나 연결조직질환에의 유무에 대한 임상적 측정방법으로 쓰일 가능성이 있다고 말하고 있다.

2.1.3. 가이드라인

AHRQ에서 제공하는 가이드라인은 다음의 3가지가 있다. 스페인(GUIPCAR Group, 2007 revised)의 가이드라인에서는 관절의 비가역적 손상을 감소시키고 염증과정을 조절하기 위해서는 RA의 조기진단이 매우 중요하다고 할 수 있다고 하고 있으며, 조기에 진단하고자 할 때 항 CCP 항체 검사가 요구된다고 밝히고 있다. 영국(NICE, 2009 revised)의 가이드라인에서는 RF검사가 음성이지만 RA이 의심되는 환자나 combination therapy가 필요한지에 대한 의사결정이 필요한 환자의 경우 항 CCP 항체 검사를 진행해야 한다고 하고 있다. 스코틀랜드(SIGN, 2011 revised)의 가이드라인에서는 항 CCP 항체 검사가 RA와 같은 초기의 염증성 관절염이 의심되는 환자의 평가 방법임을 명시하였다.

1987 ACR 분류기준이 현재 연구에서 표준(current standard)으로 사용되는 분류기준이다. 이 분류기준은 원래, 1957년 RA의 진단에 중요하다고 판단되는 진단검사 및 신체검진 항목을 편집하기 위한 류마티스 전문가 그룹(rheumatologist expert committee)에 의해 개발되었다. 당시에는 RA 가능성이 있는 군(possible RA), RA 가능성이 높은 군(probable RA), RA가 확실한 군(definite RA) 및 전형적인 RA군(classic RA) 4가지로 분류하였다. 이후 1987 ACR 분류기준이 개정되어 definite RA를 분류할 수 있도록 단순화되었다.

1987 ACR 분류기준은 3차 병원에 전원된 장기간 RA에 이환되었던(long-standing RA) 환자 코호트(증상지속기간 평균 7.7년)에서 개발되었다. 타당도 검증 연구(Validation study)에서 민감도 77-95%, 특이도 85-98% 소견을 보였다. 이 분류기준이 개발된 기준 코호트의 특성 때문에 이 분류기준은 장기간 RA에 이환되었던(long-duration), 활성도가 높은 RA(active RA) 환자를 다른 관절 질환과 구분하는데 가장 적합하다.

1987 ACR 분류기준의 첫 5가지 항목은 환자에게 문진하거나, 신체검진이 필요한 것이다. 마지막 2가지만 검사실 혹은 방사선 소견을 요한다. 처음 4가지 항목은 RA 진단 전 증상이 적어도 6주가 지속되어야 한다. 1987 ACR 분류기준에는 류마티스 결절 및 방사선 소견 등 관절 손상이 진행된 후에 관찰될 수 있는 소견들이 포함되어 있다.

최근 여러 연구에 의해 관절의 비가역적인 손상을 방지하는데 조기 적극적인 항류마티스 약물치료가 중요하게 대두됨에 따라, 관절염증상을 호소하는 환자의 적극적인 초기 치료를 위해 2010 ACR/EULAR 분류기준이 새로이 발표되었다. 2010 ACR/EULAR 분류기준에서는 첫째, 미분화 유허막염(undifferentiated synovitis) 소견이 동반된 새로 증

상이 발생한 환자에서 만성(chronicity) 및 미란성 손상(erosive damage)의 고위험군을 확인(identify)하고, 둘째, 질환에 적합한 치료(disease modifying therapy)를 시작하기 위한 기본으로 사용하고, 셋째, 질병과정(disease course)의 후반부에 속해있는 환자를 배제하지 않는 것이 목적이었다.

2010 ACR/EULAR 분류기준에서는 새로 증상이 발생한 환자들을 분류하기 위한 것이나, 2010 ACR/EULAR 분류기준에 합당한 과거 병력이 있으면서 RA에 특징적인 미란성 질병(erosive disease) 소견을 보이거나, 혹은 질병이 비활동성 하더라도 후향적 의학적 문헌 검토에서 2010년 분류기준을 충족시킨다고 판단되는 장기간 이환되었던 환자도 RA으로 분류하도록 되어 있다.

2010 ACR/EULAR 분류기준은 증상 지속기간, 이환된 관절수, 이환된 관절의 종류, 염증 및 자가면역성에 대한 생물학적 표지자의 측면에서 이전 1987 ACR 분류기준과 유사한 면이 있다. 1987 ACR 분류기준과 가장 다른 점은 항 CCP 항체가 분류기준에 추가되었다는 것이며, 이는 RA - 특히, 초기 RA의 진단의 특이도를 증가시키는데 기여하였다. 이전 1987 ACR 분류기준에 포함되었던 대칭성 관절염, 조조강직 및 골 미란도 포함되지 않았다. 2010 ACR/EULAR 분류기준이 근골격계 증상을 호소하는 환자에서 만성, 미란성 질병으로 진행할 환자를 분류하는데 기여를 하고 있지만, 아직 2010 ACR/EULAR 분류기준은 임상연구 및 기초연구에서 기준으로 사용이 가능한지 타당도 검증이 진행중인 상황이다. 이런 타당도 검증에 대한 van der Helm-van Mil 등 (2012)의 문헌은 2010 ACR/EULAR이 1987 ACR에 비해 질환의 진행과정 상 더 조기에 RA로 분류하기 위해 만들어졌으며, 이에 대한 몇 가지 연구들을 검토하였을 때 그 목적이 달성되는 것을 확인할 수 있다고 말하고 있다. 또한 류마티스 관절염 진단에 있어서 2010 criteria를 만족하는 rheumatological setting 내부에서 조기 관절염 환자들은 더 높은 확률로 류마티스 관절염으로 발전할 수 있다고 하였다.

2.2. 국내 류마티스 관절염 환자 현황

우리나라의 류마티스 관절염 환자 현황을 파악하기 위하여 국민건강영양조사 제4기 (2007-2009년) 자료를 활용하여 분석을 진행하였다. 국민건강영양조사는 제4기부터 순환표본조사방식으로 연중 조사됨에 따라 통합가중치를 적용하여 3년의 통합된 자료를 바탕으로 분석하였다. 분석에 포함된 대상자는 18,406명(만 19세 이상)이었으며, 류마티스 관절염 유병률은 지금까지 류마티스 관절염을 앓은 적이 있는 분을(평생 유병 기준)과 평

생 동안 의사로부터 류마티스 관절염을 진단받은 적이 있는 분을(의사진단 기준)로 나누어 분석하였다.

국내 류마티스 관절염 환자의 유병률은 평생 유병기준 2.2%, 의사진단기준 1.9%로 나타났다. 일반특성별로는 여성이거나 연령이 높을수록 유병률이 증가하였으며, 읍면지역에 거주하거나 소득이 낮을수록 유병률이 높게 나타났다(표 2-2).

표 2-2. 국내 류마티스 관절염 환자의 일반특성별 유병률

구분 (N=18,406)		평생 유병 기준		의사진단 기준	
		N	% [†]	N	% [†]
전체		509	2.2%	425	1.9%
성별	남	101	1.2%	82	1.0%
	여	408	3.3%	343	2.7%
연령	19-29	13	0.6%	9	0.4%
	30-39	31	0.9%	26	0.7%
	40-49	51	1.4%	40	1.1%
	50-59	117	3.5%	94	2.9%
	60-69	149	4.8%	126	4.1%
	70+	148	6.1%	130	5.5%
거주 지역	동	307	1.9%	272	1.7%
	읍면	202	3.6%	153	2.6%
사분위 소득	하	199	4.5%	166	3.7%
	중하	120	2.0%	95	1.7%
	중상	91	1.8%	78	1.6%
	상	82	1.4%	70	1.2%
삶의 질	EQ5D index	mean 0.811	(sd 0.203)	mean 0.803	(sd 0.207)
	EQ5D VAS	mean 65.30	(sd 21.84)	mean 64.61	(sd 22.10)

† 가중치를 적용한 일반인구 추정치임

류마티스 관절염이 만성질환임을 감안하여 추가적으로 류마티스 관절염 환자의 삶의 질 (EQ-5D 도구¹⁾ 이용을 확인하였다. 분석 결과 의사진단 기준 류마티스 관절염 환자의 평균 삶의 질 지수(EQ-5D index)는 0.803이었으며, 이는 우리나라 일반인의 평균 삶

1) EQ-5D 도구는 EuroQoL 그룹에서 개발한 것으로 일반적인 건강상태를 측정하는 도구이다. 건강상태를 운동 능력, 자기관리, 일상활동, 통증/불편감, 불안/우울의 5가지 영역으로 구분하고 있으며 비교적 간단한 문항을 통해 일반인의 건강상태를 측정할 수 있다는 장점이 있다(이 때, EQ-5D index 산출식은 질병관리본부(남해성 등, 2007)의 질 가중치를 사용하였다).

의 질 지수인 0.933보다 낮은 값이다. 다른 질환과 비교했을 때 고혈압(0.865), 당뇨병(0.852), 천식(0.842), 협심증(0.811) 보다 낮고 녹내장(0.798), 신부전(0.785), 뇌졸중(0.672)보다 높은 수준이었다(그림 2-1).

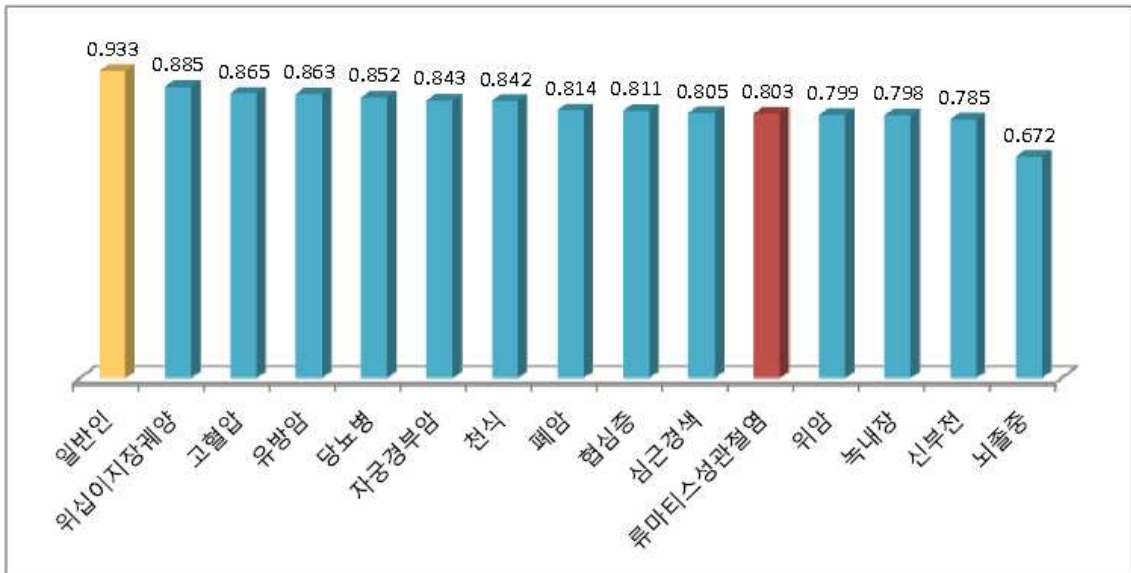


그림 2-1. 질환별 삶의 질 지수 비교

(비고 : 일반인 및 다른 질환은 국민건강영양조사 제4기 1차년도(2007) 자료임)

3. 연구방법

3.1. 연구의 틀

본 연구에서는 비교효과평가(Comparative Effectiveness Reviews, CER)를 수행할 때 기존 체계적 문헌고찰로 새로운(De Novo) 연구를 대신하는 방법에 대해 미국 AHRQ(White 등, 2009)에서 제안한 틀을 사용하여 기존 체계적 문헌고찰을 검토하였다(그림 3-1).

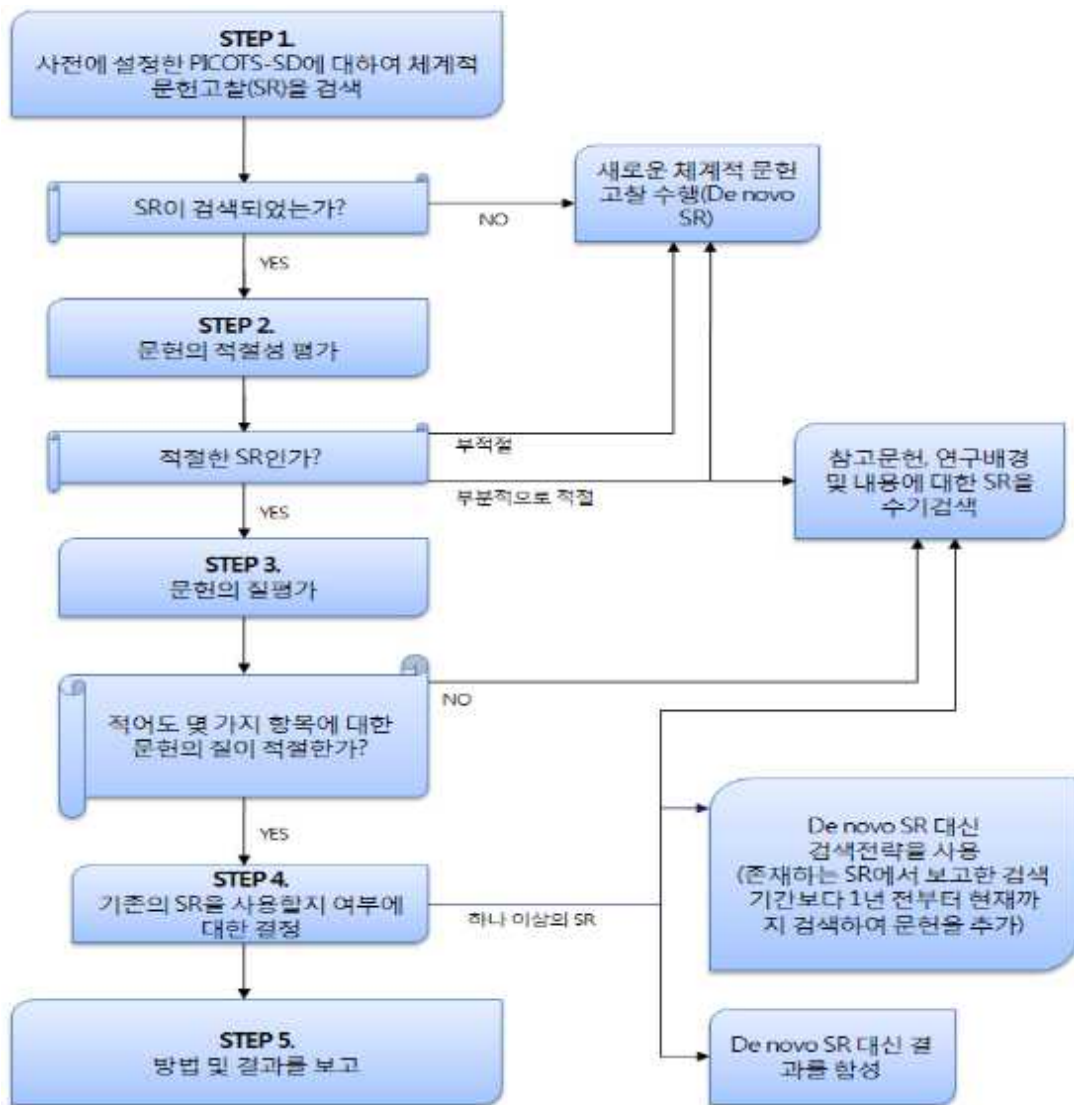


그림 3-1. 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가 (Using Existing Systematic Reviews) 흐름도(AHRQ, 2009) Adapted from Whitlock 등(2008).

3.2 기존 체계적 문헌고찰 검토(overview of SR)

3.2.1. 연구질문 선정

본 연구의 체계적 문헌고찰의 핵심질문은 “항 CCP 항체 검사가 류마티스 관절염 환자의 진단에 정확한 검사인가?”이다.

3.2.2. 체계적 문헌고찰 검색

3.2.2.1. 연구대상, 중재법, 비교 및 결과 (PICO)

전문가 자문을 통해서 연구질문을 PICOTS-SD 형식으로 정리하였다.

- 연구대상(patients) : 류마티스 관절염 환자
- 중재법(interventions) : 항 CCP 항체 검사
- 목표질환 (target conditions) : 류마티스 관절염
- 결과(outcomes) : 제한없음
- 연구설계(study design) : 제한없음
- 시점(Time) : 제한없음

3.2.2.2. 문헌검색 데이터베이스

해당 연구질문에 대해 먼저 다음의 문헌검색 데이터베이스를 대상으로 기존의 체계적 문헌고찰의 검색(검색일: 2012년 5월 21일)을 실시하였으며, 검색식은 부록 8.1.1에 제시하였다. 추가로 수기검색을 통하여 빠진 문헌이 있을 경우 추가하였다.

- Pubmed
- The Cochrane Library

3.2.3. 문헌선정

3.2.3.1. 문헌선정기준 및 방법

문헌의 검색은 민감도를 높이기 위해서 앞에서 제시한 목표질환를 이용하여 검색하였다. 문헌의 선정은 독립된 2인(MKH,JHA)이 진행하여 일치된 문헌을 선택하였으며 불일치시 합의를 통해 선택여부를 결정하였다. 문헌의 선택/배제 기준은 다음과 같다.

- 선택기준
 - ✓ 류마티스 관절염 환자
 - ✓ 항 CCP 항체 검사
 - ✓ 체계적 문헌고찰
 - ✓ 영어 혹은 한글로 된 문헌
- 배제기준
 - ✓ 체계적 문헌고찰이 아닌 경우 (임상진료지침 등)
 - ✓ 중재법이 맞지 않는 경우
 - ✓ 환자군이 적절하지 않은 경우
 - ✓ 원문이 영어, 한국어가 아닌 문헌

3.2.3.2. 문헌의 적절성 평가

문헌 검색결과 본 연구의 핵심질문에 적합한 체계적 문헌고찰에 대해 문헌의 적절성을 평가하였다. AHRQ의 보고서에서는 해당 연구주제를 해결할 정도의 최신 연구인지를 검토 하라고 하였으므로, 본 연구에서는 검색된 연구에 대해 적절한 답을 해줄 최신 연구인지를 임상전문가 자문을 통해 결정하였다.

3.2.4. 체계적 문헌고찰 질 평가

3.2.4.1. 문헌의 질평가 도구 선정

선정된 체계적 문헌고찰의 질평가는 Assessment of Multiple Systematic Reviews(이하 AMSTAR)로 진행하였다. AMSTAR는 WHO나 AHRQ, Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service(COMPUS)에서 선호하는 질 평가 도구로, 총 11개 질문으로 되어 있어서 예, 아니오, 대답할 수 없음, 적용할 수 없음(not applicable)로 대답을 하는 체크리스트 방식의 도구이며 타당도 검증이 된 도구이다(Shea 등, 2009; 김수영 등, 2011).

3.2.4.2. 문헌의 질평가 방법

문헌의 질평가는 독립된 2인(MKH,JHA,JYP,SHJ)이 평가하고 불일치에 대해서는 합의 를 통해 의견일치를 이루었다. 평가결과는 예(1), 아니오(2), 대답할 수 없음(3), 적용할 수 없음(4)으로 표시하였고, AMSTAR의 항목에서 '예'라고 대답한 경우에 1점을 그렇지 않은 경우에는 0점을 주어 11점 만점으로 하였고, '적용할 수 없음'에 해당하는 항

목이 있는 경우에는 이를 제외하고 만점으로 하였다. 이에, 각 연구가 만점이 달라질 수 있기 때문에 만점을 100점으로 하여 환산점수도 구하였다(장보형, 2012).

표 3-1. AMSTAR 질 평가 도구

항목	설명	평가 결과
1. '사전에' 체계적 문헌 고찰의 계획이 수립되었는가?	고찰 수행 전에 핵심질문과 포함기준이 확립되어야 한다. <i>비고</i> : 프로토콜 유무, IRB 승인이나 사전에 연구목표로 출판된 연구를 참조하여 "예"라고 체크한다.	예(1)/아니오(2)/대답할 수 없음(3)/적용할 수 없음(4)
2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	적어도 두 명의 연구자에 의해 독립적으로 문헌선택과 자료추출이 수행되어야 하고, 의견 불일치를 해소한 합의 과정이 제시되어야 한다. <i>비고</i> : 문헌선택과 자료추출과정 모두에서 두 사람이 각기 수행하여 합의를 하거나 혹은 한 사람이 다른 사람의 자료추출을 체크하였음이 확인되는 경우에 "예"라고 체크한다.	예(1)/아니오(2)/대답할 수 없음(3)/적용할 수 없음(4)
3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	적어도 두 개의 전자 자료원을 이용하여 검색되어야 한다. 검색연도와 데이터베이스(예: Central, EMBASE, MEDLINE), 주제어(MeSH 제시 가능)가 기술되어야 하고, 실행 가능한 검색전략이 제시되어야 한다. 최신지견, 종설, 교과서, 특성화된 연구 등록원(specialized register) 검토, 해당분야 전문가 자문, 참고문헌 검토 등을 통해 검색이 보완하여야 한다. <i>비고</i> : 적어도 하나의 전자 자료원과 하나의 보완 전략이 사용되었으면 "예"로 체크한다.	예(1)/아니오(2)/대답할 수 없음(3)/적용할 수 없음(4)
4. 포함기준에 출판상태(예:회색문헌)가 사용되어는가?	출판여부에 관계없이 문헌이 검색되었는지, 출판상태와 언어 등에 따라 문헌을 배제했는지 여부가 기술되어야 한다. <i>비고</i> : 언어에 대한 제한, 출판된 문헌에 대해서만 검색하였다는 말이 있으면 "예"로 체크한다.	예(1)/아니오(2)/대답할 수 없음(3)/적용할 수 없음(4)
5. 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되었는가?	포함 및 배제된 연구 목록이 제시되어야 한다. <i>비고</i> : 포함문헌 리스트만 있으면 "예"로 체크한다. 목록에 전자링크가 깨졌다면, "아니오"로 체크한다.	예(1)/아니오(2)/대답할 수 없음(3)/적용할 수 없음(4)
6. 포함된 연구의 특성이 제시되었는가?	개별연구의 연구대상, 중재, (중재)결과가 표 등의 형태로 제시되어야 한다. 분석된 연구의 특성(예: 연령, 인종, 성별, 사회경제적 상태, 질병상태, 이환기간, 중증도, 동반질환)이 제시되어야 한다. <i>비고</i> : 위에 제시된 특성들이 표 형태가 아니더라도 인정할 수 있다.	예(1)/아니오(2)/대답할 수 없음(3)/적용할 수 없음(4)
7. 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가?	사전에 계획된 평가 방법을 제시하여야 한다. 예를 들어 효과성 평가 연구에서는 무작위 위약대조 이중 눈가림 연구만을 포함시킬 수 있고 배정은폐를 포함기준으로 사용하기도 한다. 다른 연구 형태에는 특정 기준이 더 적합할 수 있다.	예(1)/아니오(2)/대답할 수 없음(3)/적용할 수 없음(4)

항목	설명	평가 결과
	<p>비고 : 예를 들어 Jadad scale, risk of bias, 민감도 분석 또는 질평가 항목 제시같은 질평가 점수 도구나 체크리스트를 이용한 각 문헌의 질평가 결과가 제시되어 있다 (어떤 문헌이 “낮음”, “높음”으로 평가되었다는 것을 명백하게 제시한다면 인정할 수 있다. 전체 연구들의 점수의 요약이나 범위를 제시했다면 인정할 수 없다.)</p>	
8. 포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가?	<p>방법론적 엄격성과 질평가 결과가 자료분석, 결론도출 시 고려되었다.</p> <p>비고 : “포함된 연구들의 질이 낮아 결과는 주의깊게 해석되어야 한다” 등의 언급이 있을 수 있다. 7번 항목에 “아니오”로 체크했다면 이 항목에서 “대답할 수 없음”으로 체크한다.</p>	예(1)/아니오(2)/대답할 수 없음(3)/적용할 수 없음(4)
9. 개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가?	<p>연구들의 동질성을 평가하여 결과의 결합 가능성이 검토되어야 한다(예: 동질성에 대한 카이 제곱 검정, I²). 이질성이 있다면 무작위 효과 모형(random effects model)을 사용하고 결과를 결합하는 것이 임상적으로 적절한 지 고려되어야 한다(예: 결합하는 것이 합리적인가)</p> <p>비고 : 예를 들어 중재간의 이질성/다양성으로 인해 통합하지 못했다고 설명하거나, 이질성에 대해 언급하거나 설명하였다면 “예”로 체크한다.</p> <p>예를들어, 메타분석이 가능하지 않거나 저자에 의해 시도되지 않은 경우에는 “적용할 수 없음”에 체크한다.</p>	예(1)/아니오(2)/대답할 수 없음(3)/적용할 수 없음(4)
10. 출판 비뚤림의 가능성을 평가하였는가?	<p>출판 비뚤림의 가능성을 그래프(예: funnel plot 등) 또는 통계적 검정 결과(예: Egger 회귀검정)로 평가하여야 한다.</p> <p>비고 : funnel plot이나 검사 결과값이 포함되지 않았다면, “아니오”에 체크한다. 포함된 연구가 10개 미만이라서 출판 비뚤림이 평가되지 못했다는 언급이 있다면 “예”로 평가한다. 9번 항목에 “적용할 수 없음”을 체크했다면 이 항목에서도 “적용할 수 없음”으로 체크한다.</p>	예(1)/아니오(2)/대답할 수 없음(3)/적용할 수 없음(4)
11. 이해상충이 기술되었는가?	<p>체계적 문헌고찰 및 포함된 연구들의 연구비 출처가 명확하게 제시되어야 한다.</p> <p>비고 : 체계적 문헌고찰의 연구비 출처나 지원에 대해 명시한 경우 “예”로 체크한다.</p>	예(1)/아니오(2)/대답할 수 없음(3)/적용할 수 없음(4)

출처: Shea BJ 등. J Clin Epi. 2009 Oct;62(10):1013-20.

3.2.5. 자료 추출

자료추출은 사전에 정의된 표준화된 형식을 이용하여 연구당 독립된 2인 (MKH,JHA,JYP,SHJ)이 추출하고 불일치에 대해서는 문헌선정과 동일한 방법으로 논의

를 통하여 의견일치를 이루었다. 추출한 항목은 다음과 같으며, 주요결과는 문헌에 기술된 모든 연구결과를 추출하는 것을 원칙으로 했다.

- 일반정보 : 제목, 출판년도, 저자, 출판언어
- 연구목적
- 검색DB(검색기간)
- 언어제한
- 선택기준
- 포함문헌수
- 주요결과
- 결론

3.3. 한국인 대상 체계적 문헌고찰(Using SR)

3.3.1. 추가 문헌 검색

한국인을 대상으로 한 항 CCP 항체 검사의 진단 정확도에 대한 임상적 효과 평가를 위해 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 체계적 문헌고찰(Using existing systematic review, using SR)을 수행하였다. 본 연구에서 이용한 기존의 체계적 문헌고찰은 Lee 등(2008)이며 기존의 체계적 문헌고찰에서 검색을 시행한 시점의 1년 전부터 발표된, 본 연구의 연구기준에 적합한 1차 연구의 검색을 진행하여 적절한 문헌을 검색하였다.

3.3.2. 연구기준

체계적 문헌고찰에 포함한 연구 기준은 다음과 같다.

- 연구유형(types of studies): 제한 없음
- 대상자(participants): 류마티스 관절염이 의심되는 한국인 환자
- 평가대상검사(index tests): 항 CCP 항체 검사
- 목표질환(target conditions): 류마티스 관절염
- 참고표준(reference standards): 1987년 American College of Rheumatology (ACR) criteria
- 결과(outcomes): 양성예측도(positive predictive value), 음성예측도(negative predictive value), 민감도(sensitivity), 특이도(specificity)

- 연구기간: 선택된 체계적 문헌고찰연구 검색시점의 1년 전(2006.1.1)부터 검색일(2012.05.24)까지 출판된 연구

3.3.3. 검색방법

문헌검색은 선택된 체계적 문헌고찰연구와 동일하게 다음의 세 가지 데이터베이스를 통해 진행하였으며, 최종 검색일은 2012년 5월 24일이었다. 검색시점은 선택된 체계적 문헌고찰연구에서 검색을 시행한 시점보다 1년 앞선 2006년 이후 출판된 문헌으로 제한하였다.

- MEDLINE
- KoreaMed
- 대한류마티스학회지(Journal of Rheumatic Diseases)

3.3.4. 검색어 및 검색전략

검색어 및 검색 전략은 내부 연구자의 논의를 통해 결정하였다. 민감도를 높이기 위해 류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis, RA)과 항 CCP 항체 검사(Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody, Anti-CCP Ab), 류마티스 인자(Rheumatoid factor, RF) 등을 적절히 조합하여 검색하였으며, 대상 환자군은 한국인으로 제한하였다. 자세한 검색전략은 부록으로 제시하였다(부록 8.1.2).

최종 문헌 선정 과정을 마친 후 선정 과정에서 각 핵심질문에 적합한 문헌이 누락되었을 경우를 대비하여 검색전략의 특이도를 높여서 한 번 더 문헌 검색을 진행하였다. 하지만 1차로 최종 선정된 문헌 외에 추가로 선정된 문헌은 없었다.

3.3.5. 문헌선정기준 및 선정방법

검색된 모든 문헌에 대해 사전에 정의된 선택/배제 기준에 따라 독립된 2인(JYP,EJJ,MKH,JHA)이 문헌을 선정하였으며 1차 선택/배제 과정에서는 제목과 초록을 확인하여 본 연구의 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌들은 배제하였다. 2차 선택/배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 본 연구의 연구주제와 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 논의하여 의견 일치를 이루었으며, 이후에도 일치를 못 이루는 경우 전체 연구진과의 논의를 통해 의견 일치를 이루었다.

- 선택기준
 - ✓ 류마티스 관절염 (의심)환자를 대상으로 진단검사를 시행한 연구
 - ✓ 항 CCP 항체 검사
 - ✓ 양성예측도(PPV), 음성예측도(NPV) 혹은 민감도(sensitivity), 특이도 (specificity)를 추출할 수 있거나 계산할 수 있는 연구
 - ✓ 영어 혹은 한글로 된 문헌

- 배제기준
 - ✓ 대상환자군이 아닌 경우
 - ✓ 중재법이 맞지 않는 경우
 - ✓ 비교군이 없거나 적절하지 않은 경우
 - ✓ 적절한 임상결과가 제시되어 있지 않은 경우
 - ✓ 기타(증례보고, 사설, 중복연구, 초록, 학회 발표 등)

3.3.6. 자료추출

자료추출의 경우 사전에 정의된 표준화된 형식을 이용하여 개별 연구당 독립된 2인 (JYP,MKH,JHA,SHJ)이 추출하고 불일치에 대해서는 문헌선정과 동일한 방법으로 의견 일치를 이루었다. 추출한 항목은 다음과 같다. 각 연구가 여러 시점의 효과값을 보고한 경우, 모든 시점에서 효과값을 추출하였다.

- 일반정보 : 저자, 출판연도
- 연구유형(study design)
- 참고표준(reference standard)
- interval between test and reference
- 대상자 수
- 평균연령(range)
- 여성비율(%)
- 환자군과 대조군의 특성: 초기환자 여부 등의 정보
- CCP generation
- 판정기준치(cutoff value)
- 임상결과(outcomes)

- ✓ 진양성(true positive), 위양성(false positive), 진음성(true negative), 위음성(false negative)
- ✓ 민감도(sensitivity), 특이도(specificity)

3.3.7. 문헌의 질평가

선정된 문헌의 질평가를 위해서는 진단정확성 연구의 질평가 도구인 QUADAS II(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)를 활용하였다(Whiting 등, 2011). 질평가 역시 한 연구당 독립된 2인(JYP,MKH,JHA,SHJ)이 평가하고 불일치가 있는 경우 전체 연구진과의 논의를 통해 의견 일치를 이루었다.

질 평가 도구인 QUADAS II는 크게 4가지 항목으로 각 연구의 영역별 비뚤림(bias)과 적용(applicability)에 대한 우려 등을 평가하게 되며, 평가항목은 다음과 같다(표 3-2). 각 도메인에 대해 비뚤림 위험도가 낮으면 'low', 높으면 'high', 불확실하면 'unclear'로 평가한다. 이를 바탕으로 평가한 문헌의 비뚤림 위험도의 결론은 도메인 평가한 내용 중 숫자가 많은 것으로 하였다. 예를 들어 A라는 문헌의 비뚤림 위험도를 QUADAS II의 4개 도메인에 대해 각각 평가한 결과 'low'가 3개, 'unclear'가 1개로 평가되었다면 이 문헌의 비뚤림 위험도는 'low'로 평가하였다.

단, 전체 연구진 논의 결과 index test 항목에서는 첫 번째 문항(reference standard의 결과와 무관하게 index test의 결과를 판단했는지 여부)이 특별히 중요하다고 판단하여 이 문항에 가중치를 두어 판단하였다. 또한 임계값(threshold)이 사전에 결정되었는지에 대해서는 제조사의 권고에 따라 정해진 값(cutoff value)을 사용했다는 언급이 있을 경우 'Yes', data를 토대로 ROC curve 등을 통해 계산된 값이면 'No', cutoff value에 대한 언급이 없으면 'unclear'로 평가하였다.

표 3-2. 선정된 연구에 대해 적용한 QUADAS II 항목들

Patient Selection				
Risk of Bias		Low	High	Unclear
	consecutive or random sample	Yes	No	Unclear
	avoiding case-control	Yes	No	Unclear
	avoiding inappropriate exclusions	Yes	No	Unclear
Applicability Concerns		Low	High	Unclear
Index test				
Risk of Bias		Low	High	Unclear
	reference standard ⇒ index test	Yes	No	Unclear
	pre-specified threshold	Yes	No	Unclear
Applicability Concerns		Low	High	Unclear

Reference standard				
Risk of Bias		Low	High	Unclear
	the most correct reference standard	Yes	No	Unclear
	index test \Rightarrow reference standard	Yes	No	Unclear
Applicability Concerns		Low	High	Unclear
Flow and timing				
Risk of Bias		Low	High	Unclear
	appropriate interval btw Index and Reference	Yes	No	Unclear
	all received reference standard	Yes	No	Unclear
	same reference standard	Yes	No	Unclear
	all included in the analysis	Yes	No	Unclear

항목		평가 결과			
RISK OF BIAS	PATIENT SELECTION	☺ Low Risk	☹ High Risk	⓪ Unclear Risk	⓪ Unclear Risk
	INDEX TEST	☺ Low Risk	☹ High Risk	⓪ Unclear Risk	⓪ Unclear Risk
	REFERENCE STANDARD	☺ Low Risk	☹ High Risk	⓪ Unclear Risk	⓪ Unclear Risk
	FLOW AND TIMING	☺ Low Risk	☹ High Risk	⓪ Unclear Risk	⓪ Unclear Risk
APPLICABILITY CONCERNS	PATIENT SELECTION	☺ Low Risk	☹ High Risk	⓪ Unclear Risk	⓪ Unclear Risk
	INDEX TEST	☺ Low Risk	☹ High Risk	⓪ Unclear Risk	⓪ Unclear Risk
	REFERENCE STANDARD	☺ Low Risk	☹ High Risk	⓪ Unclear Risk	⓪ Unclear Risk

3.3.8. 통계분석

3.3.8.1. 진단법의 정확도 분석

일반적으로 진단법의 검사결과는 <표 3-3>과 같이 진양성(true positive, TP), 위양성(false positive, FP), 진음성(true negative, TN), 위음성(false negative, FN)로 나타내며, 이를 바탕으로 진단법 정확도(accuracy) 평가를 위해 <표 3-4>에서 정의된 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 양성예측도(positive predictive value, PPV), 음성예측도(negative predictive value, NPV), 양성 우도비(likelihood ratio of positive predictive value, LR+), 음성 우도비(likelihood ratio of negative predictive value, LR-)를 평가지표로 고려한다. 질병의 유병률에 영향을 적게 받는 평가지표인 양성 우도비는 질병을 가지지 않은 사람이 이상소견을 보일 확률에 비해 질병을 가진 사람이 이상소견을 보일 확률로 높을수록 좋은 값이고, 음성 우도비는 질병을 가지지 않은 사람이 이상소견을 보이지 않을 확률에 비해 질병을 가진 사람이 이상소견을 보이지 않을 확률로 낮을수록 좋은 값으로 평가한다.

표 3-3. 진단검사 결과와 질환의 이원분류표

		질환(reference standard)		합계
		유(D+)	무(D-)	
진단검사결과	양성(T+)	TP	FP	TP+FP
	음성(T-)	FN	TN	FN+TN
합계		TP+FN	FP+TN	N

표 3-4. 정확도 지표

성과지표	산출식	정의
민감도	$TP/(TP+FN)$	질환이 있는 사람 중 검사결과가 양성인 사람의 비율
특이도	$TN/(FP+TN)$	질환이 없는 사람 중 검사결과가 음성인 사람의 비율
양성예측도	$TP/(TP+FP)$	검사 결과가 양성인 사람 중 실제 질환에 걸린 사람의 비율
음성예측도	$TN/(FN+TN)$	검사 결과가 음성인 사람 중 실제 질환에 걸리지 않은 사람의 비율
양성 우도비 (양성결과의 우도비)	$\text{민감도}/(1-\text{특이도})$	질환을 가지지 않은 사람이 이상소견을 보일 확률에 비해 질환을 가진 사람이 이상소견을 보일 확률
음성 우도비 (음성결과의 우도비)	$(1-\text{민감도})/\text{특이도}$	질환을 가지지 않은 사람이 이상소견을 보이지 않을 확률에 비해 질환을 가진 사람이 이상소견을 보이지 않을 확률

진단 오즈비(diagnostic odds ratio, DOR)는 진단법 정확도를 하나의 값으로 요약하는 지표로 질환이 있는 사람 중 결과가 양성인 사람에 비해 질환을 가지지 않은 사람 중 결과가 양성인 사람에 비해 몇 배 높은지를 나타내는 오즈비이다. 진단 오즈비는 오즈비로 표현되기 때문에 임상적인 해석이 직관적이지 않으므로 진단법 정확도에 대한 개별 연구에서는 거의 사용되지 않으나, 진단법 정확도 메타분석 방법에서는 중요하게 사용된다. 진단검사 결과의 양성, 음성을 정의하는 역치(threshold value)에 따라 민감도와 특이도는 서로 의존적으로 변하는데, 민감도가 증가하면 특이도가 감소하고 특이도가 증가하면 민감도가 감소한다. 따라서 ROC(receiver-operating characteristic) 곡선을 사용하여 역치의 변화에 따른 민감도와 특이도를 나타내며, 곡선하 면적(area under the curve, AUC)으로 정확도를 요약할 수 있으며 AUC가 1에 가까울수록 정확도가 높은 검사라고 할 수 있다.

3.3.8.2. 진단법 정확도의 메타분석

진단법 정확도에 대한 메타분석은 일반 중재법의 메타분석과 달리 정확도를 나타내는 민감도와 특이도를 동시에 고려하여야 하므로, 개별 연구들에서 2×2 형태로 추출한 자료를

바탕으로 먼저 개별 연구들의 민감도와 특이도를 탐색적으로 분석하기 위하여 개별 연구들의 민감도, 특이도를 계산하고 forest plot을 작성하였다. 또한 이를 바탕으로 SROC(summary ROC) 곡선에 개별 연구들의 정확도를 표시하였는데, 이때 개별연구의 각 점(point)의 크기는 정도(precision)를 나타내며 가로 길이는 특이도의 정도, 세로 길이는 민감도의 정도를 나타낸다. 본 연구에서는 추정치의 표준오차의 역수를 정도를 나타내는 척도로 사용했으므로, 각 점의 가로, 세로 길이는 각 추정치의 표준오차의 역수라고 할 수 있다. Moses 등(1993)이 제안한 SROC 곡선은 진단 오즈비를 종속변수로, 전체 양성결과의 비율(연구별 역치의 차이를 반영하는 대리변수)을 독립변수로 하는 단순선형회귀모형에서 추정된 회귀계수를 이용하여 민감도의 기대값을 계산하는 방법으로, 가중치로 로그(진단오즈비)의 분산의 역수를 사용하였다. SROC 곡선은 민감도와 특이도의 통합 추정치는 제공하지 못한다는 제한점이 있지만, RevMan를 사용하여 비교적 쉽게 개별 연구들의 민감도와 특이도를 탐색적으로 분석할 수 있다.

진단법 메타분석에서 통합 추정치를 추정하고자 할 경우, 연구간 이질성을 반영하기 위해 랜덤효과모형을 사용하기를 권고하는데(Macaskill 등, 2010), 연구간 이질성 및 민감도와 특이도의 상관성까지 반영하기 위하여 Reitsma 등(2005)이 제안한 이변량 랜덤효과모형(bivariate random effect model)을 사용하여 통합 추정치를 추정하였다. 이변량 랜덤효과모형에서 추정한 logit(민감도), logit(특이도), logit(민감도)의 분산, logit(특이도)의 분산, logit(민감도)와 logit(특이도)의 공분산을 RevMan에 입력하여 통합 추정치를 SROC 곡선에 표시하였으며, logit(민감도)의 표준오차, logit(특이도)의 표준오차, 이들의 공분산의 표준오차를 추가적으로 RevMan에 입력하여 95% 신뢰영역(confidence region)과 95% 예측영역(prediction region)을 SROC 곡선에 나타내었다. 이때 통합 민감도와 통합 특이도는 평균 정확도를 나타내며, 예측영역은 모형이 맞을 경우 미래 연구에서의 민감도와 특이도가 위치할 영역으로 통계적 이질성을 반영한다. 양성결과의 우도비와 음성결과의 우도비는 통합 민감도와 통합 특이도를 사용하여 추정하였다.

진단법의 정확도는 역치에 영향을 받고, 통합 대상 연구들의 역치가 이질적인 경우, 역치의 변화에 따른 ROC 곡선을 통합하기 위하여 Rutter(1995, 2001)가 제안한 HSROC(hierarchical summary ROC) 곡선 모형을 사용할 수 있다. 따라서, 본 연구에서 통합대상 연구들의 역치는 사용한 항 CCP 항체 검사 Kit에 따라 다르므로, log(진단오즈비), 역치를 반영하는 대리값(proxy), SROC 곡선의 비대칭을 나타내는 shape 모수, log(진단오즈비)의 분산, 역치를 반영하는 대리값에 대한 분산을 추정 후, 이를 RevMan에 입력하여 통합된 HSROC 곡선을 추정하였다.

연구간 이질성을 검토하기 위하여, 연구설계와 항 CCP 항체 검사 Kit 종류에 따라

SROC plot을 따로 그려 시각적으로 검토하였으며, 통합대상 연구수가 10개 미만이므로, 추가적으로 연구설계와 항 CCP 항체 검사 Kit 종류에 따른 하위그룹(subgroup) 분석 또는 이를 공변량으로 보정한 모형에 대한 분석을 진행하지 않았다. 이변량 랜덤효과모형 및 HSROC 모형은 SAS 9.2의 Proc NLMIXED를 사용하여 분석하였으며, forest plot, SROC 곡선, HSROC 곡선은 RevMan 5.1을 사용하여 나타내었다.

4. 연구결과

4.1. 기존 체계적 문헌고찰 분석(overview of SR)

4.1.1. 문헌 검색 및 선정

PubMed, Cochrane library의 두 가지 DB를 활용하여 문헌을 검색한 결과, 총 2,277편(PubMed 1,544건, Cochrane library 733건)의 문헌이 검색되었다. 중복 제거 후 제목/초록 검토로 총 2,258편의 문헌을 배제하였다. 남은 19편의 문헌의 원문을 확보하여 2차로 검토한 결과 최종 8편의 문헌이 최종 선택되었으며, hand search를 통해 1편의 문헌을 더하여 총 10편의 체계적 문헌고찰 연구가 최종적으로 선정되었다. 문헌 선정 흐름도는 <그림 4-1>와 같으며, 배제된 11편의 문헌의 배제사유는 부록8.3.1에 기술하였다.

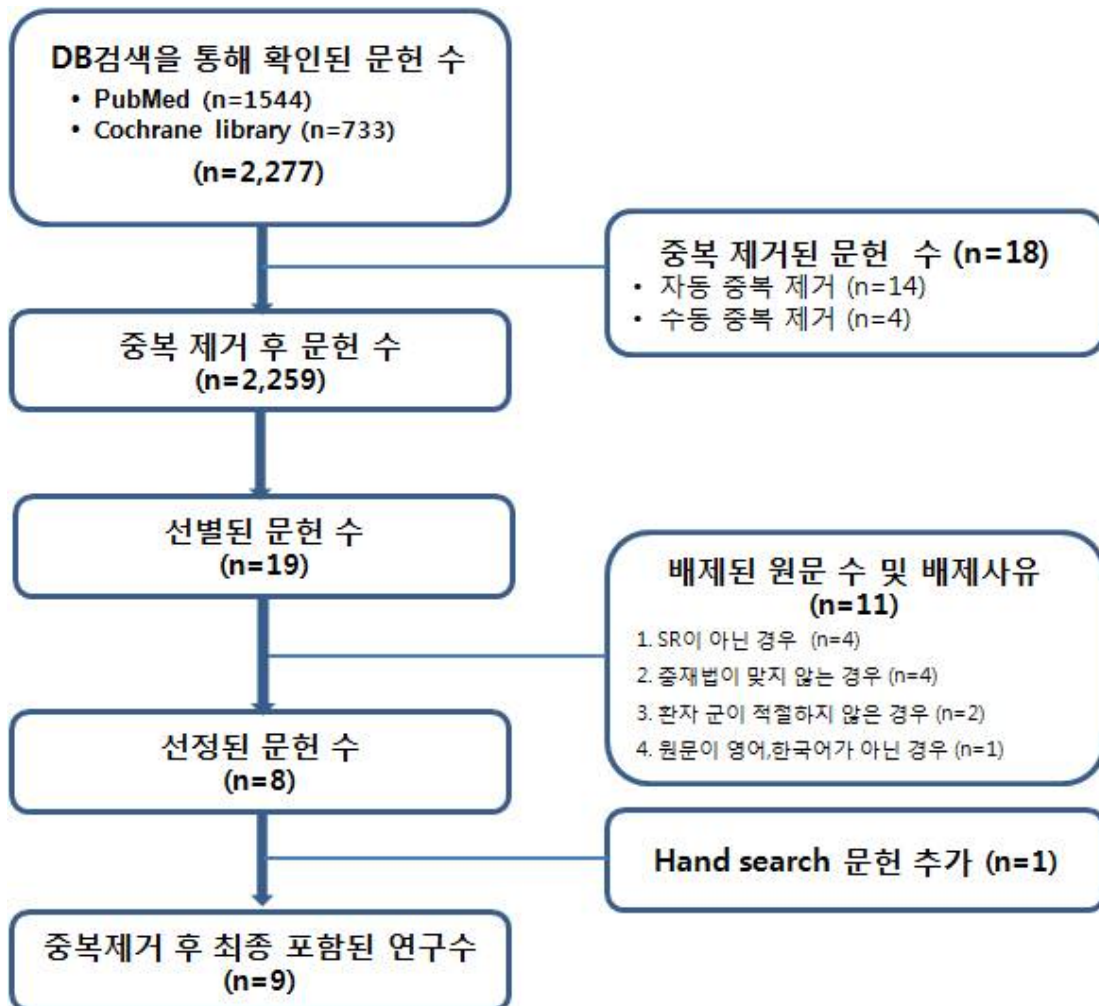


그림 4-1. 체계적 문헌고찰 분석 문헌 선정 흐름도

4.1.2. 체계적 문헌고찰에 포함된 일차 연구

최종 선정된 9편의 문헌에 포함된 일차 연구의 수는 <표 4-1>과 같다. 이들 연구들의 목록을 나열하고 포함된 문헌들 간의 일치도를 확인한 결과, 최근에 발간된 문헌일수록 포함하고 있는 일차연구의 수가 많았다. 다만 몇몇 문헌에서 특이한 사항들이 있었는데, Gao 등(2011)의 문헌의 경우 중국에서 수행된 연구로 중국 DB를 포함하여 검색하였기 때문에 다른 문헌들에 비해 중국문헌이 많이 포함되어 있었다. Taylor 등(2011)은 논문에서 최종선정된 문헌이 85건이라고 밝히고 있음에도 불구하고 해당문헌의 목록이 명확히 표기되지 않아 실제 매칭작업에 포함된 건수가 37건에 불과하였다. 본 자료를 활용하고자 할 때에는 이러한 한계점 등으로 인해 본 결과는 실제값과 다소 차이가 있을 수 있음을 유념해야 할 것이다. 각 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌 목록은 부록 8.5에 기술하였다.

표 4-1. 각 체계적 문헌고찰에 포함된 일차 연구 수

문헌	문헌별 최종 포함문헌 수(중복문헌 제외)
Riedemann (2005)	27
Avouac (2006)	65
Nishimura (2007)	60
Lee (2008)	7
Whiting (2010)	155
Barra (2011)	12
Gao (2011)	118
Schoels (2011)	65
Taylor (2011)	85(서지정보가 확보된 연구 : 37)
평균	66

4.1.3. 체계적 문헌고찰에 대한 질평가

선정된 9편의 체계적 문헌고찰의 문헌의 질을 AMSTAR로 평가 한 결과, 모든 문헌이 포괄적 문헌검색을 하였지만, 포함된 연구의 질을 평가하고 이를 결론 도출에 사용한 연구는 2편에 불과하였다(그림 4-2).

또한, 질평가 결과 환산점수는 33~100점의 분포를 보였고, 질평가 결과 만점인 문헌을 포함하여 3편이 70점 이상으로 높은 질의 문헌이었고, 50~70점 사이인 문헌이 4편, 50점 미만인 문헌이 3편 있었다(표 4-2). 이 중 임상전문가가 선정된 9편의 체계적 문헌고찰에 대한 적절성 평가 시 적절하다고 선정한 두 편 - Nishimura(2007)과 Whiting(2010) - 의 체계적 문헌고찰이 질평가에서도 80점 이상의 높은 점수를 받았다.

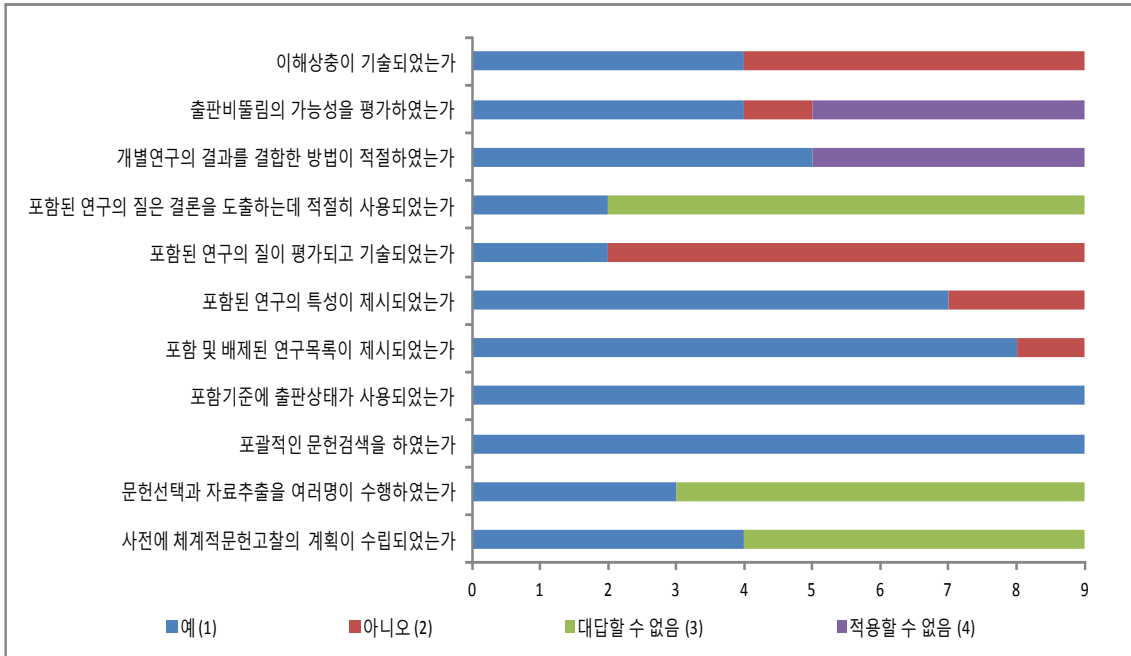


그림 4-2. 선택된 체계적 문헌고찰의 질 평가 항목별 분포

표 4-2. 선택된 체계적 문헌고찰에 대한 질평가 결과

문헌	사 전 에 체계적 문헌고찰의 계획이 수립되었는가	문헌선택 과 자료 추 출 을 여러명이 수행하였는가	포괄적인 문헌검색 을 하였는가	포함기준 에 출판 상 태 가 사용되었는가	포함 및 배 제 된 연구목록 이 제시 되었는가	포 함 된 연구 의 특 성 이 제시되었는가	포 함 된 연구 의 질이 평 가 되고 기술되었는가	포 함 된 연구 의 질은 결 론을 도 출하는데 적 절 히 사용되었는가	개 별 연구 의 결과 를 결함 방 법 이 적절 하였는가	출 판비 둘 리의 능 성 을 평 가 하였는가	이 해 상 총 이 기술 되었는가	평가	환산 점수
Riedemann(2005)	3	3	1	1	1	1	2	3	1	4	2	5/10	50
Avouac(2006)	1	3	1	1	1	1	2	3	4	4	2	5/9	56
Nishimura(2007)	1	1	1	1	1	1	2	3	1	1	1	9/11	82
Lee(2008)	3	3	1	1	1	1	2	3	1	2	2	5/11	45
Whiting(2010)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11/11	100
Barral(2011)	3	3	1	1	1	1	1	1	4	4	1	5/9	56
Gao(2011)	1	1	1	1	1	1	2	3	1	1	2	8/11	73
Schoels(2011)	3	3	1	1	1	2	2	3	4	4	2	3/9	33
Taylor(2011)	3	3	1	1	2	2	2	3	4	4	1	3/9	33

비고 : 예(1), 아니오(2), 대답할 수 없음(3), 적용할 수 없음(4)

4.1.4. 자료추출 결과

선정된 문헌은 총 9편이며 연구의 질, 포함된 문헌의 수, 주요 결과와 최종결론은 아래 <표 4-3>과 같다.

표 4-3. 체계적 문헌고찰의 선정문헌 연구 특성

ID	문헌수	분류	주요결과					결론	
			민감도	특이도	양성우도비	음성우도비	오즈비		
Riedemann (2005)	27	RA 진척도에 따른 분류 (13편)						항 CCP 항체 검사는 RF 보다 류마티스 관절염의 진단과 침식성 질환의 예측에 더 특이도가 높다.	
		early RA	14.4~84.3%	88.9~100%					
		established RA	64.4~96%						
		elderly onset RA	64.70%						
		제조사별 진단검사 (2편)							
		Euro-Diagnostica	85%	90.90%					
Axis-Shield	82%	90.90%							
Inova	85%	95.50%							
Avouac (2006)	68	anti-CCP 세대에 따른 분류						2세대 항 CCP 항체 검사의 민감도는 류마티스 인자(RF)와 비슷하며, 류마티스 관절염과 다른 류마티스 질환을 감별하는데 있어서의 특이도는 더 높다.	
		anti-CCP1	53%	96%					
		anti-CCP2	68%	95%					
		제조사별 진단검사 (4편)							
		Euro-Diagnostica	52.8~85%	85~100%					
		Axis-Shield	43~82%	85~100%					
		Inova	58.5~85%	85~100%					
		EUROIMMUN	81%	98%					
		RA 질병 이환기간에 따른 분류							
		CCP1_6개월이하	NR						
_12개월 이하	49±9%								
_24개월 이상	53±7%								
CCP2_6개월 이하	48±7%								

ID	문헌수	분류	주요결과					결론	
			민감도	특이도	양성우도비	음성우도비	오즈비		
		_12개월 이하	51±9%						
		_24개월 이상	71±15%						
Nishimura (2007)	86	anti-CCP (37편)	67% (65-68%)	95% (95-96%)	12.46(9.72-15.98)	0.36 (0.31-0.42)	16.1-38.99	항 CCP 항체 검사는 RF 보다 류마티스 관절염의 진단과 침식성 질환의 예측에 더 특이도가 높다.	
		anti-CCP1 (5편)	NR	NR	13.03(5.74-29.04)	0.53 (0.46-0.61)	NR		
		anti-CCP2 (29편)	NR	NR	12.77(9.62-16.94)	0.32 (0.27-0.38)	NR		
		RF (50편)	69% (68-70%)	85% (84-86%)	4.86(3.95-5.97)	0.38 (0.33-0.44)	1.2-8.7		
Lee (2008)	7	RA 와 질환대조군 비교							항 CCP 항체와 류마티스인자를 같이 검사하는 경우 항 CCP 항체나 류마티스인자보다 진단정확성이 증가하여 한국인 류마티스 관절염 진단에 유용할 것으로 보인다.
		anti-CCP (7편)	0.767	0.951	14.84	0.244	59.235		
		RF (7편)	0.782	0.805	3.687	0.298	12.915		
		anti-CCPorRF(3편)	0.852	0.745	3.374	0.197	17.565		
		anti-CCP&RF(3편)	0.794	0.965	22.23	0.212	158.46		
		RA 와 건강대조군 비교							
anti-CCP (4편)	0.755	0.988	52.791	0.252	217.14				
RF (3편)	0.757	0.847	4.715	0.321	15.714				
Whiting (2010)	151	RA 진척도에 따른 분류							anti-CCP2는 류마티스 관절염 초기증상을 가진 환자의 검사에 포함시켜야한다.
		early RA_							
		cohort (19편)	54%	95%	11.7	0.48			
		cross-sectional							
		and case-control	66%	94%	10.4	0.36			
		(24편)							
		established RA_							
cohort (11편)	66%	98%	32.3	0.35					
cross-sectional									
and case-control	69%	95%	14.8	0.33					
(99편)									
미분화관절염(UA) 구분여부에 따른 분류									
UA excluded(138편)	67%	96%	15	0.35					
UA classed as RA	63%	96%	14.2	0.38					

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

ID	문헌수	분류	주요결과					결론
			민감도	특이도	양성우도비	음성우도비	오즈비	
		(138편) UA classed as non-RA (143편)	67%	95%	13.7	0.35		
		연구 디자인에 따른 분류						
		cohort (27편)	60%	96%	15.9	0.42		
		cross-sectional(14편)	69%	95%	12.8	0.32		
		case-control (97편)	68%	95%	14.3	0.33		
		RF, anti-CCP에 따른 분류						
		RF (69편)	70%	79%	3.3	0.39		
		anti-CCP (69편)	67%	95%	14.4	0.35		
		조기 RA(cohort, CCP2연구)에서의 분류						
		anti-CCP2 (3편)	53%	98%	22	0.48		
		RF+oranti-CCP2+(3편)	67%	91%	7.1	0.36		
		RF+&anti-CCP2+(3편)	44%	98%	27.1	0.57		
Barra (2011)	12	이질성이 심하여 결과를 합할 수 없었음						추적관찰 시 RF 및 항 CCP 항체 검사를 반복하는 것을 권고하기에 근거가 불충분하다.
Gao (2011)	115	Euroimmun (91편) Non-Euroimmun(27편)	65~67% 63~66%	100% 96~97%				중국인의 류마티스 관절염 진단에 있어 항 CCP 항체 검사는 높은 특이도와 중등도의 민감도를 보여 혈청학적 표지자로서 유의미하다.
Schoels (2011)	65	RF Anti-CCP			1.1-13.5 1.2-20.5	0.3-0.8 0.4-0.9		항 CCP 항체 검사와 RF만 만장일치로 진단가치가 있었다.
Taylor (2011)	85	RF (8편) anti-CCP (8편) anti-CCP2 (8편)	60-62% 53-58% 62%	79-87% 95-96% 95%				항 CCP 항체는 초기 류마티스 관절염의 중요한 바이오마커이며, 새로운 세대의 항 CCP 항체 검사의 특이도가 더 높으며, RF 검사와 결합했을 때 민감도가 더 높아진다.

* NR(Not Reported) : 언급없음

선정된 9편의 체계적 문헌고찰은 검색 데이터베이스나 검색기간, 연구 목적 등의 차이가 있으며, AMSTAR에 의한 문헌의 질평가에 있어서도 그 차이가 있었다. 그러나 상기 9편의 체계적 문헌고찰은 류마티스 관절염의 진단에 있어서 항 CCP 항체가 류마티스인자와 유사하거나 혹은 더 높은 수준의 민감도를 보이고, 특이도가 월등히 높은 것에 대한 이견이 없었다. 또한 항 CCP 항체의 경우 1세대 보다는 2세대에서 민감도와 특이도가 더 높은 것으로 확인 되었으며, 조기의 류마티스 관절염 진단에 유의미하며, 추후의 류마티스 관절염으로의 발전할 가능성을 예측하는데 도움을 주는 인자라고 결론짓고 있다.

특히, 적절성 평가 및 질평가 결과 최고 점수를 받은 Whiting 등(2010)에서 69편 문헌을 결합하여 류마티스인자와 항 CCP 항체 검사를 비교한 결과, 항 CCP 항체 검사의 민감도는 0.67(95% 신뢰구간 : 0.64-0.70), 특이도는 0.95(95% 신뢰구간 : 0.94-0.96), 양성 우도비는 14.4(95% 신뢰구간 : 11.6-18.0), 음성 우도비는 0.35(95% 신뢰구간 : 0.32-0.38)이고, 류마티스인자의 민감도는 0.70(95% 신뢰구간 : 0.66-0.73), 특이도는 0.79(95% 신뢰구간 : 0.74-0.83), 양성 우도비는 3.3(95% 신뢰구간 : 2.7-3.9), 음성 우도비는 0.39(95% 신뢰구간 : 0.35-0.42)로 항 CCP 항체 검사의 특이도가 높았고, 조기 류마티스 관절염 환자에서 15편의 코호트 문헌을 결합한 결과 항 CCP2 항체의 민감도는 0.57(95% 신뢰구간 : 0.51-0.63), 특이도는 0.96(95% 신뢰구간 : 0.93-0.97)였다. 다음 좋은 점수를 받은 Nishimura 등(2007)에서 항 CCP 항체의 민감도는 0.67(95% 신뢰구간 : 0.65-0.68), 특이도는 0.95(95% 신뢰구간 : 0.95-0.96), 양성 우도비는 12.46 (95% 신뢰구간 : 9.72-15.98), 음성 우도비 0.36 (95% 신뢰구간 : 0.31-0.42)로 유사하였다.

4.2. 한국인 대상 체계적 문헌고찰(Using SR)

4.2.1. 문헌검색 및 선정과정

MEDLINE, KoreaMed, 대한류마티스학회지의 세 가지 DB를 활용하여 문헌을 검색한 결과, 총 1,644건(MEDLINE 32건, KoreaMed 1,373건, 대한류마티스학회지 239건)의 문헌이 검색되었다. 각 DB별로 선택배제과정을 진행하였으며, 단순중복 및 출판연도 제한으로 1,123개의 문헌이 배제되었다. 이후 1차적으로 제목 및 초록으로 512개 문헌을 배제하였으며, 2차적으로 원문 검토를 통해 3개 문헌을 배제하였다. 결과적으로 6개의 문헌이 최종 선택되었으며, 선택된 체계적 문헌고찰연구에서 포함했던 7편의 문헌을 더하여 중복 제거 후 총 9건의 연구가 최종적으로 양적 합성에 포함되었다. 문헌선정 흐름도는 <그림 4-3>와 같다.

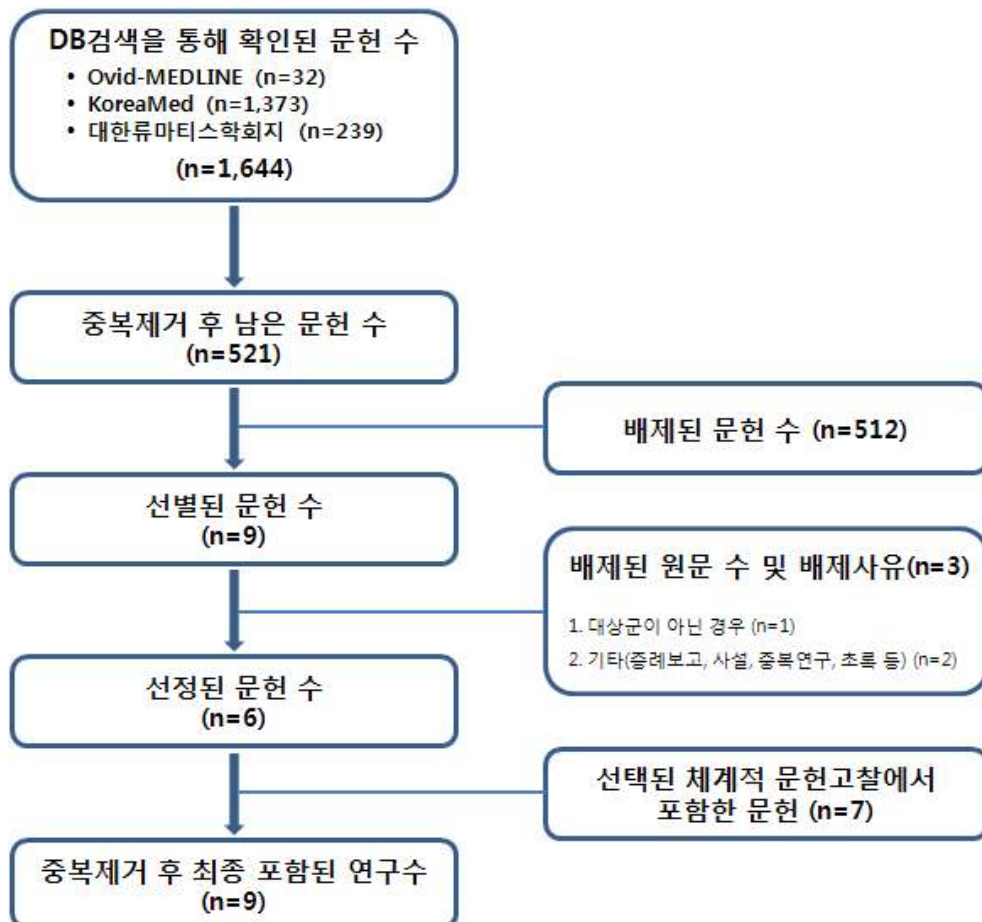


그림 4-3. 한국인 대상 체계적 문헌고찰 문헌 선정 흐름도

4.2.2. 선정된 문헌의 특성

최종 선정된 9건의 문헌들은 연구유형, 참가자의 특성 및 검사법 등에 따라 분류하였으며, 결과는 크게 양성예측도, 음성예측도, 민감도, 특이도로 구분하였다.

연구유형별로는 환자대조군 연구가 6편, 단면연구가 3편이었으며 참고표준은 모두 1987년 ACR criteria를 따르고 있었다. 검사 후 진단받기까지의 기간을 언급한 문헌은 한편도 없었고, 대조군은 크게 전체, 질환대조군, 건강대조군으로 구분되었다. 평균연령은 50세 이상이었으며, 대부분의 연구에서 여성의 비중이 더 높았다. 항 CCP 항체는 모두 2세대에 해당하였으나 판정기준치는 3.8 U/mL ~ 25 U/mL까지 다양하게 나타났다.

결과값을 기준으로 민감도는 67.5% ~ 89.6% 수준이었으며, 특이도는 80.8% ~ 100%까지 다양하게 나타났다. 선정문헌별 연구특성은 <표 4-4>과 같다.

또한, 문헌의 전문을 보고 선택 및 배제를 결정한 2차 전문 리뷰의 배제 기준은 대상군이 아닌 경우, 증례보고, 사설, 중복출판, 학회 초록, 국문 또는 영문 문헌이 아님 등이 포함되었다. 배제된 3건의 문헌에 대한 배제사유는 부록 8.3.2에 기술하였다.

표 4-4. 선정문헌의 특성

	Study design	Reference Standard	Interval between Test and Reference	Numbers		Mean age, yrs±SD (range)		Female (%)		Characteristics		CCP generation	CCP 종류	Cutoff value	Outcomes					
				RA	Control	RA	Control	RA	Control	RA	Control				T _p	F _p	F _N	T _N	Sensitivity	Specificity
강희정 등, 2003	환자대조군 연구	ACR criteria (1987)	NA	134	전체(86)	NA	NA	NA	NA	ACR (1987)에 부합하는 환자군	-	2세대	QUANTA Lite CCP ELISA Kit(INOVA Diagnostics, Inc. San Diego, CA)	20 U/mL	102	32	76.1%	5	81	94.2%
					질환 대조군 (내원시 관절 증상을 호소하였지만 RA외의 질환으로 진단된 예(감염증, 골관절염, 통풍 기타))						4							49	92.5%	
					건강 대조군 (건강 검진자 중 자각 증상이 없고 이상이 없는군, 가른 이상은 없으나 RF만 양성인 군)						1							32		
김경희 등, 2005	환자대조군 연구	ACR criteria (1987)	NA	110	전체(76)	50.0 (17-78)	-	81.8%	67.1%	-	-	2세대	DIASTA T anti CCP kit(MBL co. Nagoya, Jap-an)	4.4 U/mL	88	22	80.0%	4	72	94.7%
					다른 자가 면역 질환자 (30)		45.3 (17-77)		76.7%									4	26	86.7%
					건강 대조군 (46)		41.6 (24-76)		60.9%									0	46	100.0%

	Study design	Reference Standard	Interval between Test and Reference	Numbers		Mean age, yrs±SD (range)		Female (%)		Characteristics		CCP generation	CCP 종류	Cutoff value	Outcomes					
				RA	Control	RA	Control	RA	Control	RA	Control				T _p	F _p	F _N	T _N	Sensitivity	Specificity
김혜란 등, 2005	환자대조군 연구	ACR criteria (1987)	NA	49	전체 (155) 질환 대조군 (104) 정상 대조군 (51)	49.5±13.4 (25-75)	NA	81.6%	NA	ACR(1988)에 따라 RA로 진단받고, 치료중 이던 환자	- 질환 대조군 (골관절염, 전신성 류마티스 질환, 기타 전신성 류마티스 질환 이외의 환자) 정상 대조군 (건강검진자 중 검사에서 이상 소견이 발견되지 않았던 군)	2세대	DIASTA T anti CCP kit(MBL co. Nagoya, Japan)	4.1 U/mL	40	7	9	148	81.6%	95.5%
최석우 등, 2005	환자대조군 연구	ACR criteria (1987)	NA	324	전체 (537) 다른 자가 면역 질환자 (251) 건강 대조군 (286)	51 (22-83)	- 53.4 (4-90) 50.4 (16-72)	84.9%	67.8% 83.7% 53.8%	-	-	2세대	DIASTA T anti CCP kit(MBL co. Nagoya, Japan)	3.8 U/mL	236	23 20 3	88	514 231 283	72.8%	95.7% 92.0% 99.0%
김경희 등, 2006	단면연구	ACR criteria (1987)	NA	114	202	51.1 (23-80)	NA	83.3%	NA	NA	질환 대조군	2세대	Euro-Diagnostica MALMo, Sweden	NA	77	8	37	194	67.5%	96.0%

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

	Study design	Reference Standard	Interval between Test and Reference	Numbers		Mean age, yrs±SD (range)		Female (%)		Characteristics		CCP generation	CCP 종류	Cutoff value	Outcomes						
				RA	Control	RA	Control	RA	Control	RA	Control				RA	Control	T _p	F _p	F _N	T _N	Sensitivity
박성훈 등, 2007	환자대조군 연구	ACR criteria (1987)	NA	전체(262)	122	-	44.6±12.70	80.9%	73.8%	전체 환자군	결체 조직 질환으로 진단된 자	2세대	DIASTAT(Axis-Shield Diagnostics, United Kingdom)	5 U/mL 이상	222	11	40	111	84.7%	90.2%	
				발병 24개월 이내 초기 환자군 (136)		48.80±13.41		76.5%		발병 24개월 이내 초기 환자군					17		87.5%				
				그 이상 환자군(126)		51.73±11.85		85.7%		그 이상 환자군					23		81.7%				
송정수 등, 2007	환자대조군 연구	ACR criteria (1987)	NA	48	50	52.2±13.4	51.0±11.1	89.6%	86.0%	reference standard에 포함되는 환자	골관절염 환자	2세대	Immunoscan RA CCP (EuroDiagnostica, Malmö, Sweden)	25 U/mL 이상	43	2	5	48	89.6%	96.0%	
김경은 등, 2008	단면연구	ACR criteria (1987)	NA	52	전체 (120) 질환대조군(73) 건강대조군(47)	50.2±12.5	45.6	82.7%	59.2%	RA 치료중 환자	항-CCP 검사의 위환자	2세대	AxSYM 기기(AxSYM System, Abbott Laboratories, IL, USA)	5 U/mL	43	14	9	106	88.3%		
							45.7±14.5		71.2%		질환대조군					14		59	82.7%	80.8%	
							45.5±9.8		40.4%		검진센터					0		47	100.0%		
				52	전체 (120) 질환대조군(73) 건강대조군(47)	50.2±12.5	45.6	82.7%	59.2%	RA 치료중 환자	항-CCP 검사의 위환자	2세대	DIASTAT (Axis-Shield Diagnostics, United Kingdom)	5 U/mL	44	14	8	106	46	84.6%	88.3%
							45.7±14.5		71.2%		질환대조군							13		60	82.2%
							45.5±9.8		40.4%		검진센터							1		46	97.9%
조선영 등, 2008	단면연구	ACR criteria (1987)	NA	18	전체 (145) 관절계 질환대조군	58.4	-	-	reference standard에 따라	-	2세대	Immunoscan RA CCP(Euro-Diagn	12.7 U/mL	13	5	5	140	72.2%	96.6%		
							48.0								남:여= 0.11:1		남:여= 0.68:1		3	41	93.2%

	Study design	Reference Standard	Interval between Test and Reference	Numbers		Mean age, yrs±SD (range)		Female (%)		Characteristics		CCP generation	CCP 종류	Cutoff value	Outcomes						
				RA	Control	RA	Control	RA	Control	RA	Control				T _p	F _p	F _N	T _N	Sensitivity	Specificity	
					(44)					류마티스관절염으로 진단받은 환자	관절계 증상을 호소하는 관절계 질환 대조군		ostica, Malmö, Sweden)								
					일반 질환 대조군 (45)						관절계 증상이 없는 일반 질환 대조군					1		44			97.8%
					건강 대조군 (56)		45.7		남:여=1.55:1		건강검진센터 방문한 건강한 대조군					1		55			98.2%

NA : Not Available

4.2.3. 선정된 연구의 질평가

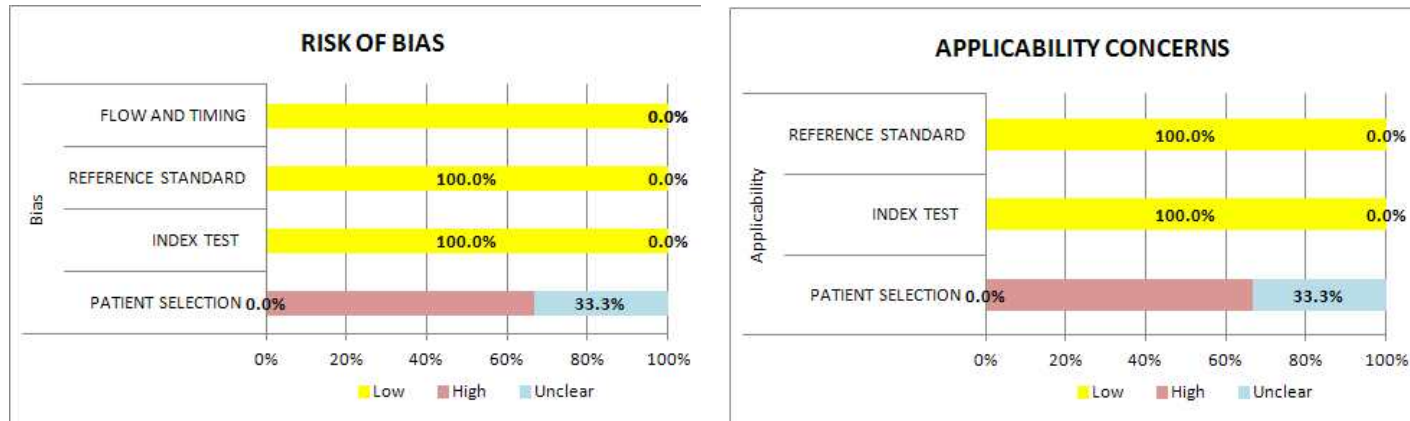
최종 선정된 연구는 진단정확성 연구의 질평가 도구인 QUADAS II를 활용하여 문헌의 질을 평가하였다. 각 영역에 대하여 비돌림 위험도가 낮으면 'low', 높으면 'high', 불확실하면 'unclear'로 평가하였으며, 이를 바탕으로 평가한 문헌의 비돌림 위험도의 결론은 도메인 평가한 내용 중 숫자가 많은 것으로 하였다.

포함된 문헌의 연구유형이 환자대조군 연구 또는 단면연구였기 때문에 patient selection 영역에서는 비돌림 위험이 높거나 불확실한 것으로 평가되었으며(환자대조군 연구: 높음, 단면연구: 불확실), 이를 제외한 항목의 경우 대부분의 연구에서 질이 높은 것으로 평가되었다. 최종 선정된 9편의 문헌 모두 전체적인 편향성이나 적용의 우려에서 낮음(low)으로 평가되어 적용이 가능한 것으로 평가되었으며, 문헌별 질평가 결과 및 영역별 분포는 다음과 같다(표 4-5, 그림 4-4).

표 4-5. 선정문헌 질평가 결과(QUADAS-II)

저자, 연도	연구 유형	Risk of bias															Applicability Concerns			최종
		Patient selection (문항별 가중치 동일)				Index test (첫번째 문항 가중치 2배)			Reference standard (문항별 가중치 동일)			Flow and timing (문항별 가중치 동일)					Patient selection	Index test	Reference standard	
		consecutive or random sample	avoiding case-control	avoiding inappropriate exclusions	Risk of bias	reference standard ⇒ index test	pre-specified threshold	Risk of bias	the most correct reference standard	index test ⇒ reference standard	Risk of bias	appropriate interval btw Index and Reference	all received reference standard	same reference standard	all included in the analysis	Risk of bias				
강희정 등, 2003	환자대조군 연구	No	No	unclear	High	Yes	No	Low	Yes	Yes	Low	Unclear	Yes	Yes	Yes	Low	high	Low	Low	Low
김경희 등, 2005	환자대조군 연구	No	No	unclear	high	Yes	No	Low	Yes	Yes	Low	unclear	Yes	Yes	Yes	Low	high	Low	Low	Low
김혜란 등, 2005	환자대조군 연구	No	No	unclear	High	Yes	No	Low	Yes	Yes	Low	Unclear	Yes	Yes	Yes	Low	high	Low	Low	Low
최석우 등, 2005	환자대조군 연구	No	No	unclear	high	Yes	No	Low	Yes	Yes	Low	unclear	Yes	Yes	Yes	Low	high	Low	Low	Low
김경희 등, 2006	단면연구	No	Yes	Unclear	unclear	Yes	Unclear	Low	Yes	Yes	Low	Unclear	Yes	Yes	Yes	Low	unclear	Low	Low	Low
박성훈 등, 2007	환자대조군 연구	No	No	unclear	high	Yes	Yes	Low	Yes	Yes	Low	unclear	Yes	Yes	Yes	Low	high	Low	Low	Low
송정수 등, 2007	환자대조군 연구	No	No	unclear	high	Yes	Yes	Low	Yes	Yes	Low	unclear	Yes	Yes	Yes	Low	high	Low	Low	Low
김경은 등, 2008	단면연구	No	Yes	Unclear	unclear	Yes	Yes	Low	Yes	Yes	Low	Unclear	Yes	Yes	Yes	Low	unclear	Low	Low	Low
조선영 등, 2008	단면연구	No	Yes	unclear	unclear	Yes	No	Low	Yes	Yes	Low	unclear	Yes	Yes	Yes	Low	unclear	Low	Low	Low

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가



항목	평가 결과						
	RISK OF BIAS				APPLICABILITY CONCERNS		
	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD
강희정 등, 2003	☹	☺	☺	☺	☹	☺	☺
김경희 등, 2005	☹	☺	☺	☺	☹	☺	☺
김혜란 등, 2005	☹	☺	☺	☺	☹	☺	☺
최석우 등, 2005	☹	☺	☺	☺	☹	☺	☺
김경희 등, 2006	?	☺	☺	☺	?	☺	☺
박성훈 등, 2007	☹	☺	☺	☺	☹	☺	☺
송정수 등, 2007	☹	☺	☺	☺	☹	☺	☺
김경은 등, 2008	?	☺	☺	☺	?	☺	☺
조선영 등, 2008	?	☺	☺	☺	?	☺	☺

그림 4-4. QUADAS-II 영역별 분포

4.2.4. 메타분석

최종 선정된 문헌 9개에서 대조군이 질환대조군인지 건강대조군인지와 무관하게 전체를 대상으로 메타분석(이하 전체대조군 메타분석)을 실시하였으며, 이중 질환대조군을 사용한 값을 제시한 문헌 8개를 대상으로 추가적인 메타분석(이하 질환대조군 메타분석)을 실시하였다.

개별 연구들의 민감도와 특이도의 추정치 및 95% 신뢰구간과 forest plot을 살펴보면, 전체대조군의 경우 민감도는 0.68에서 0.90으로 분포되어 있으며, 특이도는 0.88에서 0.97로 민감도에 비해서 범위가 좁게 나타났다. 질환대조군의 경우 민감도는 0.68에서 0.90으로 나타났고, 특이도는 0.87에서 0.96으로 나타났다.

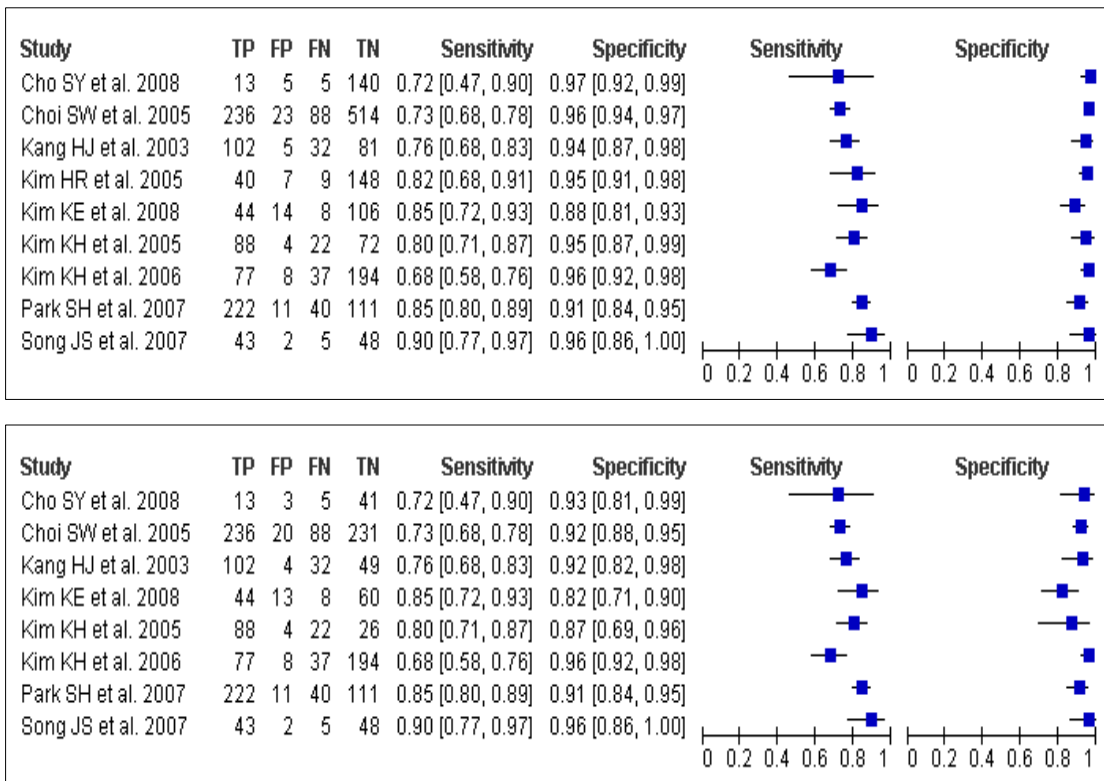


그림 4-5. 항 CCP 항체 검사의 민감도와 특이도(상: 전체대조군, 하: 질환대조군)

이변량 랜덤효과모형을 이용하여 계산한 통합 추정치는 다음 표와 같다. 전체대조군을 대상으로 한 메타분석 결과, 통합 민감도는 0.76(95% 신뢰구간 : 0.73-0.79), 통합 특이도는 0.96(95% 신뢰구간 : 0.93-0.97), 통합된 민감도와 특이도로 계산된 LR+는 18.04(95% 신뢰구간 : 11.80-27.57), LR-는 0.25(95% 신뢰구간 :

0.23-0.28)로 나타났으며, 질환대조군을 대상으로 한 메타분석 결과, 통합 민감도는 0.79(95% 신뢰구간 : 0.73-0.83), 통합 특이도는 0.92(95% 신뢰구간 : 0.88-0.94), 통합된 민감도와 특이도로 계산된 LR+는 9.43(95% 신뢰구간 : 7.00-12.71), LR-는 0.23(95% 신뢰구간 : 0.19-0.29)로 나타났다.

표 4-6. 메타분석 결과

	연구수	민감도	특이도	LR+	LR-
전체대조군	9	0.76 (0.73, 0.79)	0.96 (0.93, 0.97)	18.04 (11.80, 27.57)	0.25 (0.23, 0.28)
질환대조군	8	0.79 (0.73, 0.83)	0.92 (0.88, 0.94)	9.43 (7.00, 12.71)	0.23 (0.19, 0.29)

() : 95% 신뢰구간

다음 그림은 전체대조군과 질환대조군의 SROC 곡선과 이변량 랜덤효과모형에서 추정된 통합 추정치, 95% 신뢰영역(짧은 점선), 95% 예측영역(긴 점선)을 나타낸다.

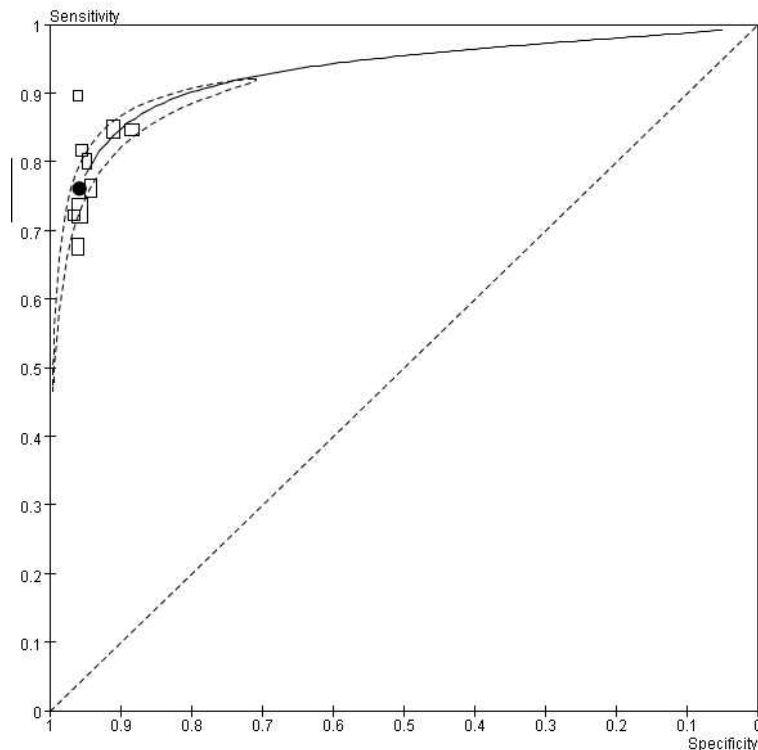


그림 4-6. 전체 대조군의 SROC 곡선과 통합 추정치

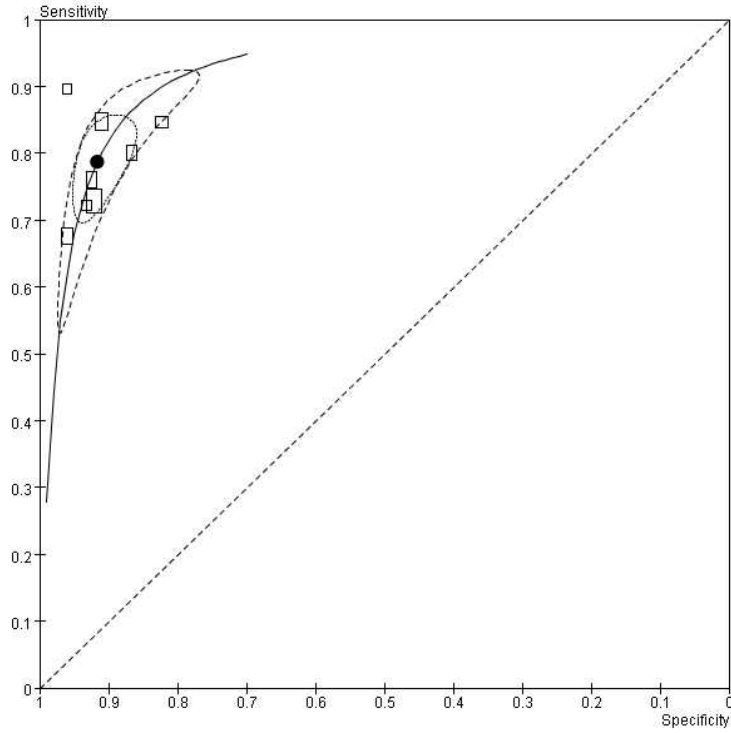


그림 4-7. 질환 대조군의 SROC 곡선과 통합 추정치

통합 대상 연구들의 역치를 살펴보면, 항 CCP 항체 검사 Kit의 종류에 따라 역치가 차이가 있다. 따라서 역치의 변화에 따른 정확도의 변화를 나타내는 통합된 HSROC 곡선을 추정한 결과는 다음과 같다.

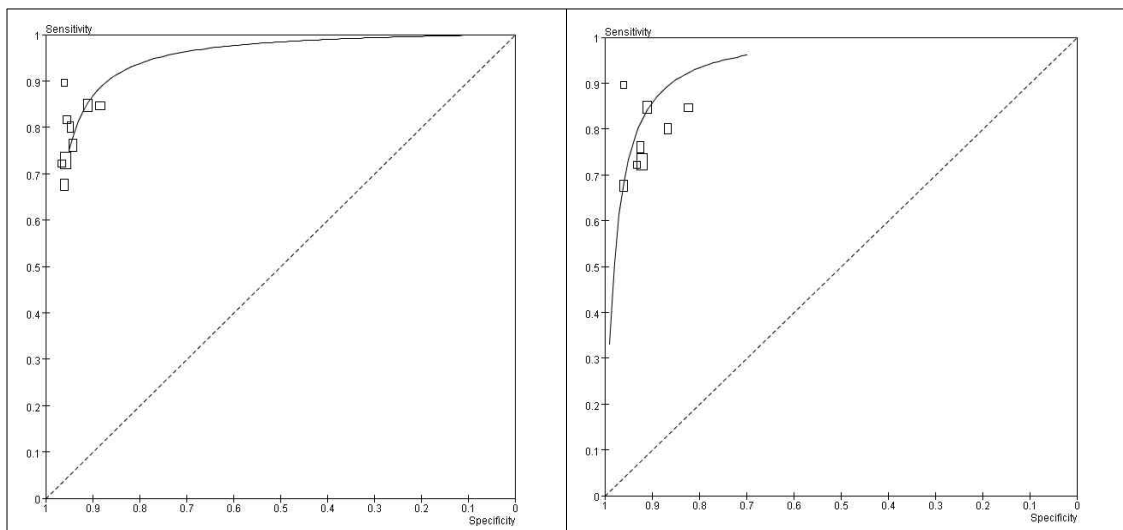


그림 4-8. HSROC 곡선 (좌: 전체대조군, 우: 질환대조군)

연구간 이질성 검토를 위하여 연구설계와 항 CCP 항체 검사 Kit 종류에 따른 SROC 곡선은 다음과 같으며, 연구설계가 환자대조군 연구인 경우 단면연구보다 민감도와 특이도가 다소 높으나 크게 차이는 없는 것으로 나타났다. 질환대조군의 경우 항 CCP 항체 검사 Kit 종류에 따라서도 정확도가 다소 차이가 있으나, 검사 Kit별 대상 연구수가 적으므로 추가적으로 하위그룹 분석이나 공변량 보정 등은 고려하지 않았다.

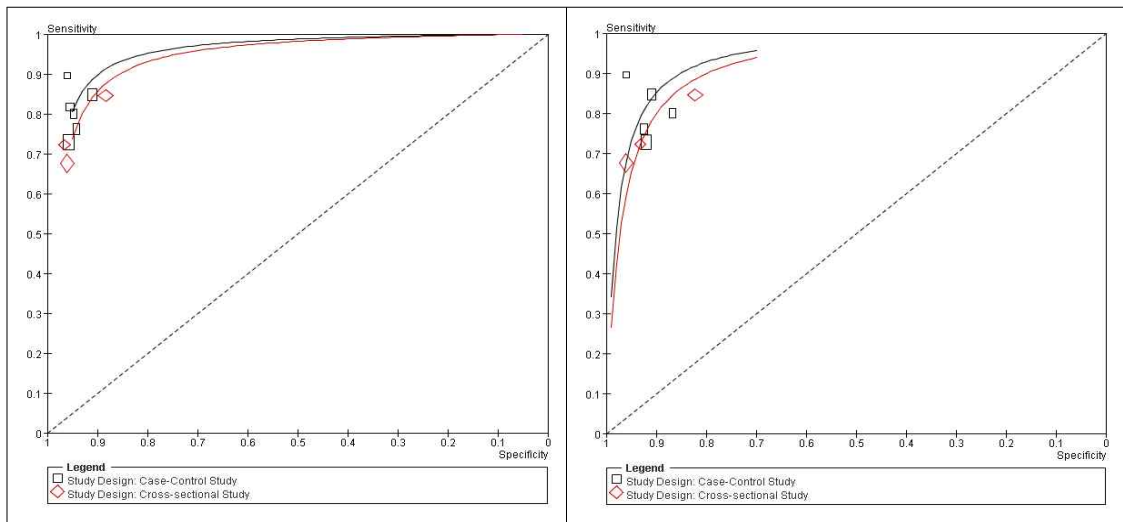


그림 4-9. 연구설계에 따른 SROC 곡선 (좌: 전체대조군, 우: 질환대조군)

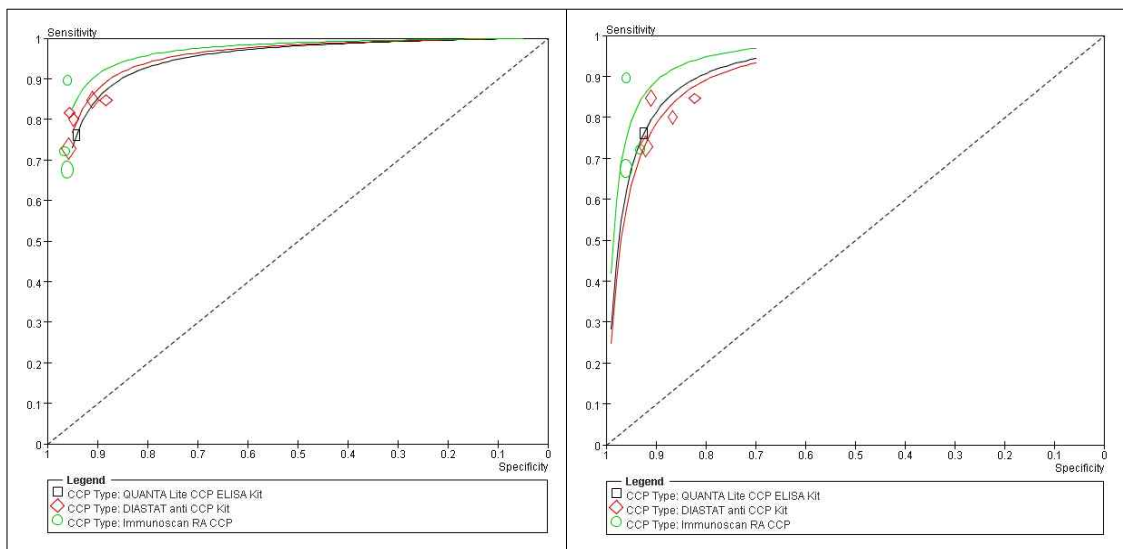


그림 4-10. 항 CCP 항체 검사 Kit 종류에 따른 SROC 곡선 (좌: 전체대조군, 우: 질환대조군)

5. 고찰

5.1. 연구결과 요약 및 고찰

5.1.1. 국내 류마티스 관절염 환자 현황

우리나라의 류마티스 관절염 환자 현황을 파악하기 위하여 국민건강영양조사 제4기 (2007-2009년) 자료를 분석한 결과, 국내 류마티스 관절염 환자의 유병률은 평생 유병 기준(지금까지 류마티스 관절염을 앓은 적이 있는 분율) 2.2%, 의사진단기준(평생 동안 의사로부터 류마티스 관절염을 진단받은 적이 있는 분율) 1.9%로 나타났다. 또한, 의사 진단 기준 류마티스 관절염 환자의 평균 삶의 질 지수(EQ-5D index)는 0.803이었다. 이는 우리나라 일반인의 평균 삶의 질 지수인 0.933보다 낮은 값이며, 다른 질환과 비교했을 때 고혈압(0.865), 당뇨병(0.852), 천식(0.842), 협심증(0.811) 보다 낮았다.

5.1.2. HTA 보고서 및 가이드라인

RA의 진단을 위해 많은 국제적 임상 가이드라인과 보고서가 제시되어 왔으며, 국가와 기관마다 약간의 차이는 있겠으나 RA의 진단에 있어서 항 CCP 항체 검사가 필요하다고 일관되게 밝히고 있다.

아르헨티나 IECS(Augustovski F, 2007) 항 CCP 항체 검사는 RF가 음성이지만 RA가 의심되는 사람에게 사용될 수 있는 진단기준이며, RA 진행에 대한 예후인자로 사용하기에 적절하다고 평가하고 있다. 프랑스(HAS, 2007)에서도 항 CCP 항체 검사법은 RA의 진단과 예후평가에 적절하다고 하고 있으며, 프랑스 NHI에 항 CCP 항체 검사의 급여를 인정할 것을 제안했다. 브라질(da Mota, 2011)에서도 항 CCP 항체 검사가 RF와 유사한 민감도와 높은 특이도로 인하여 그 진단적 마커로의 의미가 크다고 밝혔다. 또한, AHRQ의 CER 보고서(Wong, 2012)에서는 항 CCP 항체 검사가 진단되지 않은 근골격계 통증을 호소하는 어린이의 염증성 관절염이나 연결조직질환에의 유무에 대한 임상적 측정방법으로 쓰일 가능성이 있다고 말하고 있다.

또한, 최근에 발표된 2010 ACR/EULAR 분류기준은 아직 타당도가 검증되지는 않았지만 항 CCP 항체 검사가 분류기준에 추가되었다는 것이 1987 ACR 분류기준과 가장 다른 점이며, 초기 류마티스 관절염 환자의 진단 특이도를 높이는데 항 CCP 항체 검사가 기여할 것이라고 언급하고 있다.

5.1.3. 체계적 문헌고찰 분석

기존에 발표된 항 CCP 항체 검사에 대한 9편의 체계적 문헌고찰을 분석한 결과, 검색

한 DB나 검색기간, 연구 목적 등의 차이가 있으며, AMSTAR에 의한 문헌의 질평가에 있어서도 그 차이가 있었다. 하지만, 류마티스 관절염의 진단에 있어서 항 CCP 항체 검사가 RF와 유사하거나 혹은 더 높은 수준의 민감도를 보이고, 특이도가 월등히 높은 것에 대한 이견이 없었다. 또한 항 CCP 항체 검사의 경우 1세대보다는 2세대에서 민감도와 특이도가 더 높은 것으로 확인되었으며, 조기의 류마티스 관절염 진단에 유의미하며, 추후 류마티스 관절염으로의 발전 가능성을 예측하는데 도움을 주는 인자라고 결론짓고 있다.

특히, 적절성 평가 및 질평가 결과 최고 점수를 받은 Whiting 등(2010)에서 69편 문헌을 결합하여 RF와 항 CCP 항체 검사를 비교한 결과, 항 CCP 항체 검사의 민감도는 0.67(95% 신뢰구간 : 0.64-0.70), 특이도는 0.95(95% 신뢰구간 : 0.94-0.96), 양성 우도비는 14.4(95% 신뢰구간 : 11.6-18.0), 음성 우도비는 0.35(95% 신뢰구간 : 0.32-0.38)이고, RF의 민감도는 0.70(95% 신뢰구간 : 0.66-0.73), 특이도는 0.79(95% 신뢰구간 : 0.74-0.83), 양성 우도비는 3.3(95% 신뢰구간 : 2.7-3.9), 음성 우도비는 0.39(95% 신뢰구간 : 0.35-0.42)로 항 CCP 항체 검사의 특이도가 높았고, 조기 RA환자에서 15편의 코호트 문헌을 결합한 결과 항 CCP2 항체 검사의 민감도는 0.57(95% 신뢰구간 : 0.51-0.63), 특이도는 0.96(95% 신뢰구간 : 0.93-0.97)였다. 그 다음 좋은 점수를 받은 Nishimura 등 (2007)에서 항 CCP 항체 검사의 민감도는 0.67(95% 신뢰구간 : 0.65-0.68), 특이도는 0.95(95% 신뢰구간 : 0.95-0.96), 양성 우도비는 12.46(95% 신뢰구간 : 9.72-15.98), 음성 우도비 0.36(95% 신뢰구간 : 0.31-0.42)로 유사하였다.

5.1.4. 한국인 대상 체계적 문헌고찰

최종 선정된 9편의 한국인 대상 항 CCP 항체 검사에 대한 1차 연구들의 질평가 결과, 연구유형이 환자대조군 연구 또는 단면연구였기 때문에 QUADAS II의 patient selection 영역에서는 비돌림 위험이 높거나 불확실한 것으로 평가되었으며, 이를 제외한 항목의 경우 대부분의 연구에서 질이 높은 것으로 평가되었다. 최종 선정된 9편의 문헌 모두 전체적인 편향성이나 적용의 우려가 낮음(low)으로 평가되어 적용이 가능한 것으로 평가되었다.

전체대조군을 대상으로 한 메타분석 결과, 통합 민감도는 0.76(95% 신뢰구간 : 0.73-0.79), 통합 특이도는 0.96(95% 신뢰구간 : 0.93-0.97), 통합된 민감도와 특이도로 계산된 양성 우도비(질병을 가지지 않은 사람이 이상소견을 보일 확률에 비해 질병을 가진 사람이 이상소견을 보일 확률)는 18.04(95% 신뢰구간 : 11.80-27.57),

음성 우도비(질병을 가지지 않은 사람이 이상소견을 보이지 않을 확률에 비해 질병을 가진 사람이 이상소견을 보이지 않을 확률)는 0.25(95% 신뢰구간 : 0.23-0.28)로 나타났으며, 질환대조군을 대상으로 한 메타분석 결과, 통합 민감도는 0.79(95% 신뢰구간 : 0.73-0.83), 통합 특이도는 0.92(95% 신뢰구간 : 0.88-0.94), 통합된 민감도와 특이도로 계산된 양성 우도비는 9.43(95% 신뢰구간 : 7.00-12.71), 음성 우도비는 0.23(95% 신뢰구간 : 0.19-0.29)로 나타났다.

이는 본 연구에서 활용한 기존 체계적 문헌고찰인 Lee 등(2008)에서 류마티스 관절염과 질환대조군을 비교한 결과, 민감도는 0.77(95% 신뢰구간 : 0.74-0.79), 특이도는 0.95(95% 신뢰구간 : 0.94-0.96), 양성우도비는 14.837(95% 신뢰구간 : 11.567-19.031), 음성우도비는 0.24(95% 신뢰구간 : 0.20-0.29)로 차이를 보였다.

5.2. 연구의 한계

본 연구 보고서는 시의적절한 정책적 근거 제공의 목적으로 2개월의 짧은 기간에 수행된 신속검토 결과로 다음과 같은 한계가 있다.

첫째, 체계적 문헌고찰 문헌의 검색범위를 주요 검색 데이터베이스로 한정하였다.

둘째, 항 CCP 항체 검사의 이용실태를 파악하여 근거 현황자료로 제시하였다면 연구의 의의를 좀 더 부각시킬 수 있었겠지만, 항 CCP 항체 검사는 현재 비급여 항목으로 이용 실태 파악을 위해서는 의료기관 조사 또는 전문가 설문조사가 필요한데 연구기간의 한계로 이를 반영하기는 어려웠다.

6. 결론 및 정책제언

국내 류마티스 관절염 환자의 유병률은 평생 유병기준 2.2%, 의사진단기준 1.9%로 나타났으며, EQ-5D index로 살펴본 의사진단 기준 류마티스 관절염 환자의 평균 삶의 질 지수는 0.803으로, 우리나라 일반인의 평균 삶의 질 지수인 0.933보다 낮았다. 즉, 류마티스 관절염 환자의 조기 치료를 위한 진단이 중요하다고 볼 수 있다.

지금까지 류마티스 관절염의 진단을 위해 많은 국제적 임상 가이드라인과 보고서에서 류마티스 관절염의 진단에 있어서 항 CCP 항체 검사가 필요하다고 밝히고 있다. 또한, 최근에 발표된 2010 ACR/EULAR 분류기준에 항 CCP 항체 검사가 추가되었고, 초기 류마티스 관절염 환자의 진단 특이도를 높이는데 항 CCP 항체 검사가 기여할 것이라고 언급하고 있다.

본 연구에서 기존에 발표된 항 CCP 항체 검사에 대한 9편의 체계적 문헌고찰을 분석한 결과, 류마티스 관절염의 진단에 있어서 항 CCP 항체 검사가 RF와 유사하거나 혹은 더 높은 수준의 민감도를 보이고, 특이도가 월등히 높은 것에 대한 이견이 없었다. 또한 항 CCP 항체 검사의 경우 1세대보다는 2세대에서 민감도와 특이도가 더 높은 것으로 확인되었으며, 조기의 류마티스 관절염 진단에 유의미하며, 추후 류마티스 관절염으로의 발전 가능성을 예측하는데 도움을 주는 인자라고 결론짓고 있다.

또한, 한국인을 대상으로 한 항 CCP 항체 검사의 진단 정확도에 대한 임상적 효과 평가를 위한 체계적 문헌고찰에서 전체대조군을 대상으로 한 메타분석 결과, 통합 민감도는 0.76(95% 신뢰구간 : 0.73-0.79), 통합 특이도는 0.96(95% 신뢰구간 : 0.93-0.97), 양성 우도비는 18.04(95% 신뢰구간 : 11.80-27.57), 음성 우도비는 0.25(95% 신뢰구간 : 0.23-0.28)로 나타났으며, 질환대조군을 대상으로 한 메타분석 결과, 통합 민감도는 0.79(95% 신뢰구간 : 0.73-0.83), 통합 특이도는 0.92(95% 신뢰구간 : 0.88-0.94), 양성 우도비는 9.43(95% 신뢰구간 : 7.00-12.71), 음성 우도비는 0.23(95% 신뢰구간 : 0.19-0.29)로 나타났다.

이와 같이, HTA 보고서 및 가이드라인, 기존에 발표된 체계적 문헌고찰 및 한국인을 대상으로 한 연구의 체계적 문헌고찰에서 류마티스 관절염 진단에 있어 항 CCP 항체 검사가 필요하며 유용하다는 일관된 결론을 보이고 있으므로, 항 CCP 항체 검사는 류마티스 관절염 - 특히, 초기 류마티스 관절염 진단의 특이도를 증가시켜서 환자들의 조기 치료에 기여할 것으로 사료된다.

7. 참고문헌

- 건강보험 보장성 우선순위 설정을 위한 평가 항목 의료 공문. 급여보장부-428, 2012.04.30 시행.
- 고혁재, 김호연. 류마티스 관절염의 최신지견. J Korean Med Assoc 2009; 52(7): 657-664.
- 김경희, 이성원, 정원태. Association of Anti-cyclic Citrullinated Peptide (CCP) Antibodies and Functional Status in Rheumatoid Arthritis. 대한류마티스학회지2006; 13: 46-51.
- 김경희, Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody 검사의 임상적 유용성, 대한 진단검사의학회지 2003, 23(6):405-10.
- 김수영 등. NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼. 한국보건의료연구원 2011.
- 이영호, 우진현, 최성재, 지종대, 송관규. 한국인 류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체와 류마티스 인자의 진단정확성에 대한 메타분석연구. 대한류마티스학회지 2008;15(1):27-38.
- 장보형. 보완대체의학분야에서 뇌졸중 치료의 체계적 문헌고찰 분석. 경희대학교 대학원 박사학위논문. 2012.
- An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. ARTHRITIS & RHEUMATISM. 2010;62(9): 2569 - 2581.
- Augustovski F, Pichon Riviere A, Alcaez A, Bardach A, Colantonio L, Ferrante D, Garcia Marti S, Glujovsky D, Lopez A, Regueiro A. Role of anti cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy(IECS). Informe de Respuesta Rapida No.1032007.
- Detrick, Barbara, Manual of molecular and clinical laboratory immunology. Washington D.C.2007.: ASM Press. pp.1037.
- Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). Ann Rheum Dis. 2004;63:1090-5.

- Girbal-Neuhauser E, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol* 1999;162:585-94.
- GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. 301 p.
- Haute Autorite de Sante/French National Authority for Health, Diagnostic and prognostic value of the detection of antibodies against keratin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis. Paris: Haute Autorite de sante (HAS). 2007.
- Huizinga TW, Pincus T. In the clinic. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2010 Jul 6;153(1):ITC1-1-ITC1-15; quiz ITC1-16.
- da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, de Freitas MV, da Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgi RD, Lima RA, Pinheiro Gda R; Brazilian Society of Rheumatology. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011 May-Jun;51(3):199-219.
- Longmore, M., Wilkinson, I.B. and Rajagopalan, S.R. (2004): Oxford Handbook of Clinical Medicine, 6th ed, OUP.
- Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration, 2010. Available from: <http://srdta.cochrane.org/>.
- Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993; 12: 1293-1316.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis in adults.

- London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);; 2009 Feb. 35 p. (NICE clinical guideline;; no. 79)
- Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA, Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. QJM. 2007 Apr;100(4):193-201.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiha M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. Ann Intern Med 2007;146(11):797-808.
- Pooja K, Shankar S, Lalit D, Anti CCP antibodies in rheumatoid arthritis. J Indian Rheumatol Assoc 2004;12:143-6.
- Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. Rheumatology (Oxford) 2006;45:478-80.
- Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. J Clin Epidemiol 2005;58:982-990.
- Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta .analysis of diagnostic test accuracy evaluations. Stat Med 2001; 20:2865-2884.
- Rutter CM, Gatsonis CA. Regression methods for meta .analysis of diagnostic test data. Acad Radiol 1995; 2 Suppl1:S48-56.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. 2000; 44 p. (SIGN publication; no. 48)
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010 Sep 25;376(9746):1094-108.
- Shea B, Hamel C, Wells G, Bouter L, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess

- the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*.2009;62(10):1013-20.
- Turesson C, Matteson EL. Genetics of rheumatoid arthritis. *Mayo Clin. Proc.* 2006;81(1):94 - 101.
- van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. The 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: do they affect the classification or diagnosis of rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2012-201426.
- White CM, Ip S, McPheeters M, et al. Using existing systematic reviews to replace de novo processes in conducting Comparative Effectiveness Reviews. In: Agency for Healthcare Research and Quality. *Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews* [posted September 2009]. Rockville, MD. Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/healthInfo.cfm?infotype=rr&ProcessID=60>.
- Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, Beynon R, Ben-Shlomo Y, Axford J, Dieppe P. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010;152(7):456-64; W155-66.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):529-36.
- Wilson D; Rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis. *Can Fam Physician.* 2006 Feb;52:180-1.
- Wong KO, Bond K, Homik J, Ellsworth JE, Karkhaneh M, Ha C, Dryden DM. Antinuclear Antibody, Rheumatoid Factor, and Cyclic-Citrullinated Peptide Tests for Evaluating Musculoskeletal Complaints in Children. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Mar. Report No.: 12-EHC015-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.

8. 부록

8.1. 문헌검색결과

8.1.1. Overview of SR 검색전략

Pubmed (최종검색: 2012.5.21)

#	Searches	Results
1	"arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms]	92725
2	Rheumatoid* Arthrit*	102377
3	(#1) OR #2	111741
4	systematic[sb]	177118
5	(#3) AND #4	1544

The Cochrane Library (최종검색: 2012.5.21)

#	Searches	Results
1	MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees	3862
2	(Rheumatoid Arthrit*)	5895
3	(#1 OR #2)	6017
4	Cochrane Reviews [443] Other Reviews [290]	733

8.1.2. Using SR 검색전략

Ovid-MEDLINE (초기검색: 2012.5.23 / 최종검색: 2012.5.24)

(Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present)

#	Searches	Results
1	exp Arthritis, Rheumatoid/	93,400
2	rheumatoid arthritis.tw.	70,313
3	or/1-2	110,257
4	anti-cyclic citrullinated peptide antibod*.tw.	324
5	anti-cyclic citrullinated peptide*.tw.	645
6	anti-CCP antibod*.tw.	421
7	anti-CCP*.tw.	785
8	rheumatoid factor*.tw.	8,607
9	or/4-8	9,031
10	3 and 9	5,537
11	(korea* or korean).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]	31,263
12	10 and 11	32
13	limit 12 to yr="2006 -Current"	22

KoreaMed (초기검색: 2012.5.20 / 최종검색: 2012.5.24)

#	검색어	검색식	검색결과
1	"rheumatoid arthritis"	"rheumatoid arthritis" [ALL]	962
2	anti-cyclic citrullinated peptide*	"anti-cyclic" [ALL] citrullinated [ALL] peptide* [ALL]	18
3	anti cyclic citrullinated peptide*	anti [ALL] cyclic [ALL] citrullinated [ALL] peptide* [ALL]	19
4	anti-CCP*	"anti-CCP*" [ALL]	18
5	anti CCP*	anti [ALL] CCP* [ALL]	21
6	"rheumatoid factor*"	"rheumatoid factor*" [ALL]	170
7	"rheumatoid arthritis" AND anti-cyclic citrullinated peptide*	"rheumatoid arthritis" [ALL] AND "anti-cyclic" [ALL] citrullinated [ALL] peptide* [ALL]	18
8	"rheumatoid arthritis" AND anti cyclic citrullinated peptide*"	"rheumatoid arthritis" [ALL] AND anti [ALL] cyclic [ALL] citrullinated [ALL] peptide* [ALL]	19
9	"rheumatoid arthritis" AND anti-CCP*	"rheumatoid arthritis" [ALL] AND "anti-CCP*" [ALL]	18
10	"rheumatoid arthritis" AND anti CCP*	"rheumatoid arthritis" [ALL] AND anti [ALL] CCP* [ALL]	19
11	"rheumatoid arthritis" AND "rheumatoid factor*"	"rheumatoid arthritis" [ALL] "rheumatoid factor*" [ALL]	91
전 체			1,354
단순중복 제거 후			626
출판년도 2006년 이후로 제한 후			379

대한류마티스학회지: 2006년 to present (초기검색: 2012.5.20 / 최종검색: 2012.5.24)

#	검색어 (논문제목 또는 초록)	검색결과
1	류마티스관절염 OR 류마티스 관절염	87
2	항 CCP 항체 OR 항-CCP항체	2
3	류마티스인자 OR 류마티스 인자	4
4	rheumatoid arthritis	111
5	anti-cyclic citrullinated peptide OR anti cyclic citrullinated peptide	4
6	anti-CCP OR anti CCP	3
7	rheumatoid factor	12
8	rheumatoid arthritis AND anti-cyclic citrullinated peptide	4
9	rheumatoid arthritis AND anti cyclic citrullinated peptide	0
10	rheumatoid arthritis AND anti-CCP	3
11	rheumatoid arthritis AND anti CCP	0
12	rheumatoid arthritis AND rheumatoid factor	9
전 체		239
단순중복 제거 후		120

8.2. 평가에 포함된 문헌

8.2.1. Overview of SR

번호	선정된 문헌
1	Riedemann JP, Muñoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis—a systematic review. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S69-76.
2	Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2006 Jul;65(7):845-51. Epub 2006 Apr 10.
3	Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. <i>Ann Intern Med</i> . 2007 Jun 5;146(11):797-808.
4	이영호, 우진현, 최성재, 지종대, 송관규. 한국인 류마티스관절염 환자에서 항 CCP 항체와 류마티스인자의 진단정확성에 대한 메타분석연구. <i>대한류마티스학회지</i> 2008;15(1):27-38.
5	Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, Beynon R, Ben-Shlomo Y, Axford J, Dieppe P. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. <i>Ann Intern Med</i> . 2010 Apr 6;152(7):456-64; W155-66.
6	Barra L, Pope J, Bessette L, Haraoui B, Bykerk V. Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: a systematic literature review. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2011 Feb;50(2):311-6. Epub 2010 Jul 9.
7	Gao F, Ren L, Zhang CQ, Mu FY, You YQ, Liu YH. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for rheumatoid arthritis in a Chinese population: a meta-analysis. <i>Rheumatol Int</i> . 2011 Sep 30.
8	Schoels M, Bombardier C, Aletaha D. Diagnostic and prognostic value of antibodies and soluble biomarkers in undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. <i>J Rheumatol Suppl</i> . 2011 Mar;87:20-5.
9	Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creedon J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated Peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. <i>Autoimmune Dis</i> . 2011;2011:815038. Epub 2011 Sep 11.

8.2.2. Using SR

번호	선정된 문헌
1	Kang HJ, Seo YI, Lee YK, Cho HC. Diagnostic usefulness of the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for rheumatoid arthritis. J Korea Rheumatism Ass. 2003;10(2):117-25.
2	Kim KH, Kwon JA, Kim YK. Diagnostic performance of the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. J Lab Med Qual Assur. 2005;27:195-202.
3	Kim HR, Shin JW, Lee JN. Evaluation of the usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies measured by an automated enzyme immunoassay. J Lab Med Qual Assur. 2005;27:183-8.
4	Choi SW, Lim MK, Shin DH, Park JJ, Shim SC. Diagnostic performances of anti-cyclic citrullinated peptides antibody and antifulaggrin antibody in Korean patients with rheumatoid arthritis. J Korean Med Sci. 2005;20(3):473-8.
5	Kim, KH, Lee SW, Chung WT. Association of Anti-cyclic Citrullinated Peptide (CCP) Antibodies and Functional Status in Rheumatoid Arthritis. J Korean Rheum Assoc. 2006; 13(1): 46-51.
6	Park SH, Kim JY, Kim SK, CHoe JY, Kim SK, Shin IH. Diagnostic Significance of Anti-CCP Antibody in Korean Early Rheumatoid Arthritis. J Korean Rheum Assoc. 2007;14(3): 227-234.
7	Song JS, Park GB, Park AJ. Comparison of Anti-mutated Citrullinated Vimentin with Anti-cyclic Citrullinated Peptide and Rheumatoid Factors for the Diagnostic Value of Rheumatoid Arthritis. J Korean Rheum Assoc. 2007;14(3): 235-241.
8	Kim KE, Kim KH, Woo KS, Han JY, Kim JM, Lee SW, Chung WT. Diagnostic utility of AxSYM anti-cyclic Citrullinated peptide antibody assay. Korean J Lab Med. 2008;28(6):457-64.
9	Cho SY, Kang SY, Lee HJ, Lee WI. A comparative evaluation of the diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. Korean J Lab Med. 2008;28(1):39-45.

8.3. 배제 문헌 목록과 배제사유

8.3.1. Overview of SR

아래의 배제 사유 중에서 가장먼저 해당되는 주된 배제사유만을 기술 하였다.

- ① 체계적 문헌고찰이 아닌 경우
- ② 중재법이 맞지 않는 경우
- ③ 환자군이 적절하지 않은 경우
- ④ 원문이 영어, 한국어가 아닌 경우

번호	배제된 문헌	배제사유
1	da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, de Freitas MV, da Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgi RD, Lima RA, Pinheiro Gda R; Brazilian Society of Rheumatology. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2011 May-Jun;51(3):199-219.	①
2	Farragher TM, Lunt M, Plant D, Bunn DK, Barton A, Symmons DP. Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 May;62(5):664-75.	①
3	Luban S, Li ZG. Citrullinated peptide and its relevance to rheumatoid arthritis: an update. Int J Rheum Dis. 2010 Oct;13(4):284-7. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01553.x.	①
4	van der Woude D, Lie BA, Lundström E, Balsa A, Feitsma AL, Houwing-Duistermaat JJ, Verduijn W, Nordang GB, Alfredsson L, Klareskog L, Pascual-Salcedo D, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Nevot MA, Valero F, Roep BO, Huizinga TW, Kvien TK, Martın J, Padyukov L, de Vries RR, Toes RE. Protection against anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301: a meta-analysis of HLA-DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations. Arthritis Rheum. 2010 May;62(5):1236-45.	①
5	Banal F, Dougados M, Combescurie 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 Jul;68(7):1184-91. Epub 2008 Aug 26.	②
6	Lahiri M, Morgan C, Symmons DP, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? Rheumatology (Oxford). 2012 Mar;51(3):499-512. Epub 2011 Nov 24.	②
7	Thevissen K, Vercoutere W, Bombardier C, Landewé RB. Diagnostic and prognostic value of synovial biopsy in adult undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. J Rheumatol Suppl. 2011 Mar;87:45-7.	②

번호	배제된 문헌	배제사유
8	Lima I, Santiago M. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in infectious diseases-a systematic review. Clin Rheumatol. 2010 Dec;29(12):1345-51. Epub 2010 Aug 5.	③
9	Wong KO, Bond K, Homik J, Ellsworth JE, Karkhaneh M, Ha C, Dryden DM. Antinuclear Antibody, Rheumatoid Factor, and Cyclic-Citrullinated Peptide Tests for Evaluating Musculoskeletal Complaints in Children. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Mar. Report No.: 12-EHC015-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.	③
10	Luime JJ, Colin EM, Hazes JM, Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. Ann Rheum Dis. 2010 Feb;69(2):337-44. Epub 2009 Mar 15.	③
11	Huang QS, Wan LG, Luo ZQ, Le AP, Wang WQ. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2006 Aug 22;86(31):2182-7.	④

8.3.2. Using SR

배제된 3건의 문헌에 대해 아래의 사유중 주된 배제사유를 중심으로 기술하였다.

- ① 대상군이 아닌 경우
- ② 기타(증례보고, 사설, 중복연구, 학회 초록 등)

번호	배제된 문헌	배제사유
1	Kim JY, Park SH, Kim SK, Kim SG, Shin IH, Choe JY. Anti-CCP antibodies predict progression of palindromic rheumatism to rheumatoid arthritis. Korean J Med. 2009;76(2): 193-198.	①
2	Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Diagnostic Accuracies of Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis. J Korean Rheum Assoc. 2008;15(1): 27-38.	② (reference study)
3	Rho YH, Song GG. The clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. Korean J Med. 2006;71(6): 593-599.	②

8.4. Overview of SR 선정문헌별 요약정리

표 8-1. Riedemann(2005) 의 자료 추출 결과

제목	The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis - A systematic review
출판 년도	2005
저자	J.P. Riedemann, S. Muñoz, and A. Kavanaugh
출판 언어	영어
연구 목적	류마티스 관절염 환자에서 anti-CCP 2세대의 진단 및 예방의 가치 평가
검색 DB	Medline, Embase (2002.01~2005.06)
언어 제한	영어와 스페인어
선택 기준	CCP 또는 CCP2 또는 anti-citrullinated filagrin antibodies 또는 anti-cyclic citrullinated peptide antibodies 또는 autoantibodies to cyclic citrullinated peptide에 관련된 영어와 스페인어로 출판된 문헌
포함 문헌수	27편
주요 결과	<p><u>검색 결과</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * 38 → 27개 문헌 선택 (anti-CCP 2세대로 명시 및 확인 받은 것) * Diagnostic performance (13), Prevalence and use in other rheumatic diseases (7), Use as predictor of future development of RA (3), Association with x-ray damage (4), Association with changes due to treatment (3), Association with RA clinical manifestations (2) * Europe (19), USA(4), Latin America (2), Japan (1), Korea (1) <p><u>Anti-CCP 2세대 진단검사의 임상적 사용</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * ACR 1987 criteria(reference standard) * patients - early RA(0.4년), established RA(5-14.6년), elderly-onset RA 등 <ul style="list-style-type: none"> - 여성비율 55~84.9%, 연령 45.9~64세 * cut-off value 3.8~50 IU <p><u>Sensitivity 와 specificity (13 studies)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * 각 연구간의 이질성으로 인해 통합추정치를 구할 수 없음 * sensitivity : 64.4%~96% (established RA)/ 14.4~83.5% (early RA)/ 64.7% (elderly onset RA) * specificity : 88.9~100% (대조군이 매우 다양함) <p><u>기타 류마티스 질환에서의 anti-CCP2의 사용 prevalence (7 studies)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * patients with PsA : 15.7%, 7.8% * patients with Sjögren's syndrome : 7.5%, 1.2% * patients with juvenile idiopathic arthritis : 2~90% * patients with juvenile arthritis : 5.65% <p><u>제조사별 진단검사의 비교 결과 (2 studies)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Euro-Diagnostica, Axis-Shield, Inova Diagnostics에서 sensitivity (85/82/85%), specificity (90.9/90.9/95.5)으로 유사함 <p><u>추후 류마티스 관절염으로의 발전에 대한 예측인자로서의 anti-CCP2 (3 studies)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Ratapaa-Dahlqvist 등 : 33.7% (sensitivity), 98.2% (specificity) * van Gaalen 등 : 최근의 관절염증상을 보인 936명을 감별진단했을 때 346명 undifferentiated arthritis, 318/346 를 3년간 follow-up 했을 때 40%가 RA로 확진, anti-CCP2 양성이었던 69명중 64명이 RA로 확진 <p><u>anti-CCP2 과 radiographic damage의 상관관계</u></p>

제목	The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis - A systematic review
	<p>* De Ricke 등 : CCP2+ 117 vs CCP2- 63 (p=0.001)</p> <p>* Forslin 등 : baseline; CCP2+ Larsen score 5 vs CCP2- Larsen score 2 (p=0.008) end ; CCP2+ Larsen score 15 vs CCP2- Larsen score 5 (p=0.0005)</p> <p>* Nielsen 등 : 2년간의 follow-up 연구에서 로지스틱 회귀분석하였을 때, anti-CCP2 양성은 x-ray progression의 가장 좋은 예측인자이며 이 때 OR 14.8 (7.2-30.2)</p> <p>* van Gaalen 등 : 관절손상비율 CCP2+ 7.3±4.6 vs CCP2- 1.6±3.1 (p=0.003)</p>
결론	Anti-CCP는 RF 보다 류마티스 관절염의 진단과 침식성 질환의 예측에 더 특이도가 높다.

표 8-2. Avouac(2006) 의 자료 추출 결과

제목	Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review
출판 년도	2006
저자	J Avouac, L Gossec, M Dougados
출판 언어	영어
연구 목적	건강인, 조기 미분화관절염 환자에서 류마티스 관절염의 진단표지자 및 발생 예후인자로서의 1,2세대 anti-cyclic citrullinated protein(CCP)항체 평가
검색 DB	MEDLINE, Embase (1999~2006.02)
언어 제한	영어, 프랑스어 또는 스페인어
선택 기준	<ul style="list-style-type: none"> - CCP or anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid arthritis and diagnosis 단어의 조합이 포함 - 상기 언어로 기술되어 있지 않거나, 연소성관절염(juvenile arthritis)과 관련되어 있거나, 민감도 또는 특이도를 조합하거나 제한하는 것이 불가능하거나, anti-CCP 항체에 관련되지 않은 논문을 제외함
포함 문헌수	68편
주요 결과	<p><u>개요</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * 107→68편 문헌 * 항체 세대별 문헌구분 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1세대 anti-CCP 항체 : 16편 (23%) ▪ 2세대 anti-CCP 항체: 50편 (74%) ▪ 세대 불명확 anti-CCP 항체: 3편 (3%) * anti-CCP 항체 kit 종류에 따른 문헌구분: <ul style="list-style-type: none"> Euro-Diagnostica, The Netherlands (33편), Axis-Shield, UK (16편), Inova Diagnostics, USA (8편), Euroimmun, Germany (4편). * Cutoff value(cutoff point) <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti-CCP1: 21.4 IU ~1000 IU ▪ anti-CCP2: 3.8 IU ~ 50 IU <p>anti-CCP의 진단에서의 가치</p> <p>a) anti -CCP가 류마티스 관절염 진단에 유용한지여부 본 연구 : 총 58</p>

제목	Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review
주요 결과	<ul style="list-style-type: none"> ▪ anti CCP1 : 13 (22.4%) ▪ anti CCP2: 42 (72.4%) ▪ both CCP1 and CCP2: 1 (1.7%) ▪ not specified 2 (3.4%) <p>b) study population</p> <p>- 질환군:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1987 ACR RA classification criteria를 만족하는 환자 수: 8206명 ▪ 환자들 평균연령 55.5 (44-66) ▪ 여성비율 55-95% ▪ 평균 질환 이환기간 4년 (3개월-15년) <p>- 대조군:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 질환대조군: 총 6495명 (대상질환: 전신성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, C 형간염, 베게너 육아종증, 강직성 척추염, 건선 관절염, 류마티스성 다발성 근육통, 재발류머티즘) ▪ 건강인대조군 : 총 1885명 <p>c) 질환대조군 즉, 류마티스 관절염 외에 다른 류마티스질환에서 anti CCP의 prevalence</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전신성 홍반성 낭창 <ul style="list-style-type: none"> anti CCP 1: 환자수 89 양성환자수 2 (2%) anti CCP 2: 환자수 567 양성환자수 49 (9%) ▪ 쇼그렌 증후군 <ul style="list-style-type: none"> anti CCP 1: 환자수 39 양성환자수 1 (3%) anti CCP 2: 환자수 521 양성환자수 27 (5%) ▪ C 형간염 <ul style="list-style-type: none"> anti CCP 1: 환자수 16 양성환자수 1 (6%) anti CCP 2: 환자수 219 양성환자수 3(1%) ▪ 베게너 육아종증 <ul style="list-style-type: none"> anti CCP 1: 환자수 0 양성환자수 0 anti CCP 2: 환자수 67 양성환자수 1(1%) ▪ 강직성 척추염 <ul style="list-style-type: none"> anti CCP 1: 환자수 147 양성환자수 2(1%) anti CCP 2: 환자수 181 양성환자수 5(3%) ▪ 건선 관절염 <ul style="list-style-type: none"> anti CCP 1: 환자수 48 양성환자수 1(2%) anti CCP 2: 환자수 424 양성환자수 36(8%) ▪ 류마티스성 다발성 근육통 <ul style="list-style-type: none"> anti CCP 1: 환자수 0 양성환자수 0 anti CCP 2: 환자수 49 양성환자수 0 ▪ 재발류머티즘 <ul style="list-style-type: none"> anti CCP 1: 환자수 0 양성환자수 0 anti CCP 2: 환자수 63 양성환자수 28(44%)

제목	Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review
주요 결과	<p>d) 민감도 및 특이도 결정</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 류마티스 환자군 <ul style="list-style-type: none"> - 항체 세대 종류에 따른 민감도 및 특이도 <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti CCP1: 총 2234 환자수 민감도 53 (10%)(median 54%, range 41-68%) 특이도 96 (3%)(median 97%, range 90-99%) ▪ anti CCP 2: 총 6125 환자수 민감도 68 (15%)(median 68.5%, range 39-94%) 특이도 95 (5%)(median 97%, range 81-100%) - 질병 이환기간에 따른 민감도 <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti CCP1: <12개월 49(9%)(median 47%, range 41-66%) >24개월 53 (7%)(median 55%, range 44-60%). ▪ anti CCP2: <6개월 48(7%)(median 48%, range 39%-58%) <12개월 51(9%)(median 54%, range 41-54%), >24개월 71(15)% (median 77%, range 44-97%). 2. 건강대조군 <ul style="list-style-type: none"> - 총 1885명 <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti CCP1: 5/324 (prevalence 1.5%) ▪ anti CCP2: 6/1564 (prevalence 0.4%) 3. 질환대조군 ⇒ prevalence 만 기술함. <p>e) 제조사별 진단 kit 에 따른 검사 결과 비교(anti CCP2)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dubucquoi (2004) : RA 환자/대조군 명수 46/22 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Euro Diagnostica (ED): 민감도 85 특이도 91 ▪ Axis Shield (AS): 민감도 82 특이도 91 ▪ Inova Diagnostics (INOVA): 민감도 85 특이도 95.5 2. Garcia-Berrocal (2005) : RA 환자/대조군 명수 87/46 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Euro Diagnostica (ED): 민감도 74 특이도 85 ▪ Axis Shield (AS): 민감도 43 특이도 85 ▪ Inova Diagnostics (INOVA): 민감도 77 특이도 85 3. Fernandez-Suarez (2005) : RA 환자/대조군 명수 53/75 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Euro Diagnostica (ED): 민감도 52.8 특이도 100 ▪ Axis Shield (AS): 민감도 52.8 특이도 100 ▪ Inova Diagnostics (INOVA): 민감도 58.5 특이도 100 4. Greiner (2005) : RA 환자/대조군 명수 87/246 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Euro Diagnostica (ED): 민감도 81 특이도 98 ▪ Inova Diagnostics (INOVA): 민감도 80 특이도 97 ▪ EUROIMMUN): 민감도 81 특이도 98 <p>anti-CCP의 예후인자로서의 가치</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 조기 미분화 관절염 (Early undifferentiated arthritis) <ul style="list-style-type: none"> - 평균 baseline 증상지속기간이 < 9.5 개월 이었던 연구 : 11개

제목	Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 총 2877명 환자 평균 follow up 기간 17(8)months(median 12; range 12-36) - 조기 관절염환자 중 baseline으로 시행한 anti CCP 검사 양성인 환자 <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti CCP1:23 (6)% (median 22%, range 16-32%) ▪ anti CCP2:23 (5)% (median 21.5%, range 16-33%) - follow up 종료시점에서 류마티스 관절염을 진단받은 환자: 1476 명 (51%) 류마티스 관절염진단받은 환자 중 진단시 anti CCP 검사 양성이었던 환자 <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti CCP1: 46 (6)% (median 44.5%, range 41-55%) ▪ anti CCP2: 51 (8)% (median 53%, range 39-62%) - 미분화 관절염환자에서 류마티스 관절염이 발병할 OR <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti CCP1: 20 (95% CI 14-31) ▪ anti CCP2: 25 (95% confidence interval (CI) 18-35) <p>b) Blood donor cohort</p> <ul style="list-style-type: none"> - 총 3개의 연구에서 류마티스 관절염 발생 전에 혈액을 공여하였음. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rantapaa-Dahlqvist 등 :28 (8-95) ▪ Nielen 등 OR 64.5 (8.5-489) (5년 이내) ▪ Berglin (2004) 15.9 (2년 이내) <p>(이 연구는 anti-CCP2 검사가 anti-CCP1검사보다 높은 민감도를 가지고(68% v 53%), 비슷한 수준의 특이도(95% v 96%)를 가진다는 것을 강조하고 있다. 반면에, anti-CCP 항체 두 세대의 특이도는 동등하였으며 그 범위는 91-100%로 나타났다. 조기 미분화관절염을 동반한 류마티스 관절염 환자의 감별과 관련한 anti-CCP2 항체의 오즈비는 25(95% CI 18-35), anti-CCP1 항체의 오즈비는 20(95% CI 14 -31)이었다.)</p>
결론	anti-CCP 검사는 류마티스 관절염 진단에 보조적인 혈액검사이며, 2세대 anti-CCP 검사의 민감도는 류마티스 인자(RF)와 비슷하며, 류마티스 관절염과 다른 류마티스 질환을 감별하는데 있어서의 특이도는 더 높다. 건강인구 및 조기, 미분화 관절염에서 anti-CCP의 존재는 향후 류마티스 관절염으로 발전할 가능성을 시사한다.

표 8-3. Nishimura (2007) 의 자료 추출 결과

제목	Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis
출판 연도	2017
저자	Kunihiro Nishimura, Daisuke Sugiyama, Yoshinori Kogata, Goh Tsuji, Takashi Nakazawa, Seiji Kawano, Katsuyasu Saigo, Akio Morinobu, Masahiro Koshiba, Karen M. Kuntz, Isao Kamae, and Shunichi Kumagai,
출판 언어	영어
연구 목적	anti-CCP 항체가 류마티스 관절염 환자를 더 정확히 정할 수 있는지와 RF에 비해 더 좋은 예측인자인지 확인
검색 DB	Medline (1988~2006.09)
언어 제한	제한 없음
선택 기준	anti-CCP 항체와 RF를 류마티스 관절염의 의심환자의 진단에 사용한 연구, 1987년이

<p>제목</p>	<p>Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis</p>
	<p>후에 출판된 문헌, 참여인원이 적어도 10명이상인 문헌, 민감도와 특이도를 구할 수 있는 충분한 데이터를 제공하는 문헌, 1년 이하의 증상을 호소하는 환자를 대상으로 하거나 조기 류마티스 관절염으로 정의된 환자를 대상으로 한 문헌</p>
<p>포함 문헌수</p>	<p>86편</p>
<p>주요 결과</p>	<p><u>검색 결과</u> * 302 → 86 개 문헌 선택 * 37문헌 (14949명) : anti-CCP의 진단정확도 * 50문헌 (15286명) : RF 의 진단 정확도</p> <p><u>연구 특성</u> * 연구당 참여자 404명, 나이 57세, 여성비율 59% : anti-CCP Ab (중양값) * 연구당 참여자 226명, 나이 53세, 여성비율 68% : RF (중양값) * control group (anti-CCP관련 연구수/ RF 관련 연구수) undifferentiated arthritis (5/5) other rheumatic disease (13/16) healthy person (1/2) hepatitis C carrier (1/1) mix of healthy persons and patients (17/22)</p> <p><u>연구의 질</u> * 1/86만 100% 만족, 22/86이 70%이상 만족, * 54/86이 50%이상만족, 9/86이 50%미만 만족 * κ (kappa)값 0.92</p> <p><u>anti-CCP Ab, IgM RF, IgA RF, IgG RF의 진단정확도</u> * anti-CCP summary 양성우도비 12.46 (9.72-15.98) summary 음성우도비 0.36 (0.31-0.42) pooled 민감도 67% (65-68%) pooled 특이도 95% (95-96%) * IgM RF summary 양성우도비 4.86 (3.95-5.97) summary 음성우도비 0.38 (0.33-0.44) pooled 민감도 69% (68-70%) pooled 특이도 85% (84-86%) * anti-CCP Ab와 RF를 직접 비교한 문헌에서는 양성우도비 12.32(anti-CCP), 3.86(IgM RF) 음성우도비 0.40(anti-CCP),0.41(IgM RF) IgA RF, IgG RF는 IgM RF와 유사함 cutoff values나 measurement method에 따라 유의적으로 다르지 않음</p>

제목	Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis
	<p><u>Anti-CCP1, Anti-CCP2, Anti-CCP와 IgM RF의 진단정확도</u></p> <p>* CCP2 관련 29문헌 (11821명), CCP1 관련 5문헌(2098명)</p> <p>* CCP2</p> <p>양성우도비 12.77 (9.62-16.94)</p> <p>음성우도비 0.32 (0.27-0.38)</p> <p>* CCP1</p> <p>양성우도비 13.03 (5.74-29.04)</p> <p>음성우도비 0.53 (0.46-0.61)</p> <p>* anti-CCP와 RF 모두 양성인 경우</p> <p>양성우도비 15.72 (8.30-29.75)</p> <p>음성우도비 0.46 (0.35-0.61)</p> <p>* anti-CCP와 RF 중 한가지만 양성인 경우</p> <p>양성우도비 4.32 (2.71-6.90)</p> <p>음성우도비 0.32(0.25-0.42)</p> <p><u>Anti-CCP와 IgM RF의 예측인자</u></p> <p>* 류마티스 관절염과 anti-CCP의 관계에 관한 5개의 연구에서, OR 16.1-38.99 (anti-CCP양성) OR 1.2-8.7 (RF 양성)</p> <p>* radiographic progression과 마커의 양성에 관한 15개의 연구에서, 6개의 연구는 anti-CCP의 양성과 관련이 있음을, 6개의 연구는 anti-CCP가 radiographic progression의 risk factor로 통계적 유의성이 있음을, 3개의 연구는 IgM RF 보다 anti-CCP 양성에서 radiographic progression 의 risk가 더 높음을 말하고 있음</p>
결론	Anti-CCP는 RF 보다 류마티스 관절염의 진단과 침식성 질환의 예측에 더 특이도가 높다.

표 8-4. Lee(2008) 의 자료 추출 결과

제목	Diagnostic Accuracies of Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis
출판 연도	2008
저자	Young Ho Lee, M.D., Jin Hyun Woo, M.D., Seong Jae Choi, M.D., Jong Dae Ji, M.D., Gwan Gyu Song, M.D.
출판 언어	영어
연구 목적	한국인 류마티스 관절염 환자에서 항 CCP항체와 류마티스인자의 진단정확성 비교
검색 DB	Medline, Koreamed, 대한류마티스학회지
언어 제한	없음
선택 기준	환자-대조군 연구가 아니거나, 대조군의 값이 없는 문헌은 제외함
포함 문헌수	7편

<p>제목</p>	<p>Diagnostic Accuracies of Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis</p>																																																																											
<p>주요 결과</p>	<p>검색 결과</p> <ul style="list-style-type: none"> * 19 → 7편 선택 * 포함된 총환자수 1041명, 대조군수 970명 * 여성분율 : 80.9~89.6% 평균나이 : 50.0~52.2세 * 대조군의 특성 : 류마티스 관절염외 류마티스 질환 (2) <ul style="list-style-type: none"> 퇴행성 관절염 (1) 건강대조군과 다른 질환 (4) <p>메타분석 결과</p> <ul style="list-style-type: none"> * 류마티스 관절염과 질환대조군의 비교 결과 <p>(A)</p> <table border="1" data-bbox="443 891 1318 1182"> <thead> <tr> <th>Antibody</th> <th>Comparison</th> <th>Study No.</th> <th>Sensitivity*</th> <th>Specificity*</th> <th>PLR</th> <th>NLR</th> <th>DOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anti-CCP</td> <td>RA vs NRA</td> <td>7</td> <td>0.767 (0.740~0.792)</td> <td>0.951 (0.938~0.963)</td> <td>14.837 (11.567~19.031)</td> <td>0.244 (0.202~0.294)</td> <td>59.235 (43.806~80.097)</td> </tr> <tr> <td>RF</td> <td>RA vs NRA</td> <td>7</td> <td>0.782 (0.756~0.807)</td> <td>0.805 (0.781~0.826)</td> <td>3.687 (3.027~4.492)</td> <td>0.298 (0.218~0.406)</td> <td>12.915 (8.427~19.771)</td> </tr> <tr> <td>Anti-CCP or RF</td> <td>RA vs NRA</td> <td>3</td> <td>0.852 (0.818~0.882)</td> <td>0.745 (0.703~0.784)</td> <td>3.374 (2.868~3.970)</td> <td>0.197 (0.158~0.245)</td> <td>17.565 (12.462~24.758)</td> </tr> <tr> <td>Anti-CCP and RF</td> <td>RA vs NRA</td> <td>3</td> <td>0.794 (0.752~0.832)</td> <td>0.965 (0.944~0.980)</td> <td>22.230 (13.727~36.001)</td> <td>0.212 (0.056~0.810)</td> <td>158.46 (52.804~475.54)</td> </tr> </tbody> </table> <p>RA: rheumatoid arthritis, NRA: non-RA rheumatic diseases, HC: healthy control, PLR: positive likelihood ratio, NLR: negative likelihood ratio, DOR: diagnostic OR *: 1 means 100% in sensitivity and specificity</p> <p>(B)</p> <table border="1" data-bbox="443 1361 1318 1523"> <thead> <tr> <th>Antibody</th> <th>Comparison</th> <th>Study No.</th> <th>AUC</th> <th>SE (AUC)</th> <th>Q*</th> <th>SE (Q*)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anti-CCP</td> <td>RA vs NRA</td> <td>7</td> <td>0.9453</td> <td>0.0204</td> <td>0.8842</td> <td>0.0266</td> </tr> <tr> <td>RF</td> <td>RA vs NRA</td> <td>7</td> <td>0.8583</td> <td>0.0179</td> <td>0.7891</td> <td>0.0172</td> </tr> <tr> <td>Anti-CCP or RF</td> <td>RA vs NRA</td> <td>3</td> <td>0.8593</td> <td>0.0799</td> <td>0.7901</td> <td>0.0770</td> </tr> <tr> <td>Anti-CCP and RF</td> <td>RA vs NRA</td> <td>3</td> <td>0.9864</td> <td>0.0102</td> <td>0.9501</td> <td>0.0102</td> </tr> </tbody> </table> <p>NRA: non-RA rheumatic diseases, AUC: area under the curve, SE: standard error</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="443 1563 874 1921"> <p>A</p> </div> <div data-bbox="906 1563 1337 1921"> <p>B</p> </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> * 류마티스 관절염과 건강대조군의 비교 결과 	Antibody	Comparison	Study No.	Sensitivity*	Specificity*	PLR	NLR	DOR	Anti-CCP	RA vs NRA	7	0.767 (0.740~0.792)	0.951 (0.938~0.963)	14.837 (11.567~19.031)	0.244 (0.202~0.294)	59.235 (43.806~80.097)	RF	RA vs NRA	7	0.782 (0.756~0.807)	0.805 (0.781~0.826)	3.687 (3.027~4.492)	0.298 (0.218~0.406)	12.915 (8.427~19.771)	Anti-CCP or RF	RA vs NRA	3	0.852 (0.818~0.882)	0.745 (0.703~0.784)	3.374 (2.868~3.970)	0.197 (0.158~0.245)	17.565 (12.462~24.758)	Anti-CCP and RF	RA vs NRA	3	0.794 (0.752~0.832)	0.965 (0.944~0.980)	22.230 (13.727~36.001)	0.212 (0.056~0.810)	158.46 (52.804~475.54)	Antibody	Comparison	Study No.	AUC	SE (AUC)	Q*	SE (Q*)	Anti-CCP	RA vs NRA	7	0.9453	0.0204	0.8842	0.0266	RF	RA vs NRA	7	0.8583	0.0179	0.7891	0.0172	Anti-CCP or RF	RA vs NRA	3	0.8593	0.0799	0.7901	0.0770	Anti-CCP and RF	RA vs NRA	3	0.9864	0.0102	0.9501	0.0102
Antibody	Comparison	Study No.	Sensitivity*	Specificity*	PLR	NLR	DOR																																																																					
Anti-CCP	RA vs NRA	7	0.767 (0.740~0.792)	0.951 (0.938~0.963)	14.837 (11.567~19.031)	0.244 (0.202~0.294)	59.235 (43.806~80.097)																																																																					
RF	RA vs NRA	7	0.782 (0.756~0.807)	0.805 (0.781~0.826)	3.687 (3.027~4.492)	0.298 (0.218~0.406)	12.915 (8.427~19.771)																																																																					
Anti-CCP or RF	RA vs NRA	3	0.852 (0.818~0.882)	0.745 (0.703~0.784)	3.374 (2.868~3.970)	0.197 (0.158~0.245)	17.565 (12.462~24.758)																																																																					
Anti-CCP and RF	RA vs NRA	3	0.794 (0.752~0.832)	0.965 (0.944~0.980)	22.230 (13.727~36.001)	0.212 (0.056~0.810)	158.46 (52.804~475.54)																																																																					
Antibody	Comparison	Study No.	AUC	SE (AUC)	Q*	SE (Q*)																																																																						
Anti-CCP	RA vs NRA	7	0.9453	0.0204	0.8842	0.0266																																																																						
RF	RA vs NRA	7	0.8583	0.0179	0.7891	0.0172																																																																						
Anti-CCP or RF	RA vs NRA	3	0.8593	0.0799	0.7901	0.0770																																																																						
Anti-CCP and RF	RA vs NRA	3	0.9864	0.0102	0.9501	0.0102																																																																						

<p>제목</p>	<p>Diagnostic Accuracies of Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis</p>																																													
	<p>(A)</p> <table border="1" data-bbox="448 465 1321 689"> <thead> <tr> <th>Antibody</th> <th>Comparison</th> <th>Study No.</th> <th>Sensitivity*</th> <th>Specificity*</th> <th>PLR</th> <th>NLR</th> <th>DO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anti-CCP</td> <td>RA vs NRA</td> <td>4</td> <td>0.755 (0.719~0.789)</td> <td>0.988 (0.972~0.996)</td> <td>52.791 (23.009~121.12)</td> <td>0.252 (0.218~0.290)</td> <td>217.14 (91.287~516.49)</td> </tr> <tr> <td>RF</td> <td>RA vs NRA</td> <td>3</td> <td>0.757 (0.720~0.792)</td> <td>0.847 (0.805~0.882)</td> <td>4.715 (1.737~12.802)</td> <td>0.321 (0.201~0.514)</td> <td>15.714 (3.596~68.666)</td> </tr> </tbody> </table> <p>RA: rheumatoid arthritis, NRA: non-RA rheumatic diseases, HC: healthy control, PLR: positive likelihood ratio, NLR: negative likelihood ratio, DOR: diagnostic OR *: 1 means 100% in sensitivity and specificity</p> <p>(B)</p> <table border="1" data-bbox="448 898 1321 1025"> <thead> <tr> <th>Antibody</th> <th>Comparison</th> <th>Study No.</th> <th>AUC</th> <th>SE (AUC)</th> <th>Q*</th> <th>SE (Q*)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anti-CCP</td> <td>RA vs HC</td> <td>4</td> <td>0.9382</td> <td>0.1089</td> <td>0.8752</td> <td>0.1365</td> </tr> <tr> <td>RF</td> <td>RA vs HC</td> <td>3</td> <td>0.8042</td> <td>0.0868</td> <td>0.7396</td> <td>0.0763</td> </tr> </tbody> </table> <p>HC: healthy control, AUC: area under the curve, SE: standard error</p> <div data-bbox="448 1070 1321 1377"> </div>	Antibody	Comparison	Study No.	Sensitivity*	Specificity*	PLR	NLR	DO	Anti-CCP	RA vs NRA	4	0.755 (0.719~0.789)	0.988 (0.972~0.996)	52.791 (23.009~121.12)	0.252 (0.218~0.290)	217.14 (91.287~516.49)	RF	RA vs NRA	3	0.757 (0.720~0.792)	0.847 (0.805~0.882)	4.715 (1.737~12.802)	0.321 (0.201~0.514)	15.714 (3.596~68.666)	Antibody	Comparison	Study No.	AUC	SE (AUC)	Q*	SE (Q*)	Anti-CCP	RA vs HC	4	0.9382	0.1089	0.8752	0.1365	RF	RA vs HC	3	0.8042	0.0868	0.7396	0.0763
Antibody	Comparison	Study No.	Sensitivity*	Specificity*	PLR	NLR	DO																																							
Anti-CCP	RA vs NRA	4	0.755 (0.719~0.789)	0.988 (0.972~0.996)	52.791 (23.009~121.12)	0.252 (0.218~0.290)	217.14 (91.287~516.49)																																							
RF	RA vs NRA	3	0.757 (0.720~0.792)	0.847 (0.805~0.882)	4.715 (1.737~12.802)	0.321 (0.201~0.514)	15.714 (3.596~68.666)																																							
Antibody	Comparison	Study No.	AUC	SE (AUC)	Q*	SE (Q*)																																								
Anti-CCP	RA vs HC	4	0.9382	0.1089	0.8752	0.1365																																								
RF	RA vs HC	3	0.8042	0.0868	0.7396	0.0763																																								
<p>결론</p>	<p>한국인에서 항 CCP 항체는 류마티스인자와 비교하여 비슷한 민감도를 보이거나 특이도와 진단 정확성은 더 높았고, 항 CCP 항체와 류마티스인자를 같이 검사하는 경우 항 CCP항체나 류마티스인자보다 진단정확성이 증가하여 한국인 류마티스 관절염 진단에 유용할 것으로 보임</p>																																													

표 8-5. Whiting(2010) 의 자료 추출 결과

<p>제목</p>	<p>Systematic Review: Accuracy of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies for Diagnosing Rheumatoid Arthritis</p>
<p>출판 년도</p>	<p>2010</p>
<p>저자</p>	<p>Penny F. Whiting, Nynke Smidt, Jonathan A.C. Sterne, Roger Harbord, Anya Burton, Margaret Burke, Rebecca Beynon, Yoav Ben-Shlomo, John Axford, and Paul Dieppe</p>
<p>출판 언어</p>	<p>영어</p>
<p>연구 목적</p>	<p>류마티스 초기진단에서 ACPA와 RF의 정확도 비교</p>

제목	Systematic Review: Accuracy of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies for Diagnosing Rheumatoid Arthritis																																																		
검색 DB	Medline, Embase, science Citation index, BIOSIS, ISI web of science (~2009.09)																																																		
언어 제한	없음																																																		
선택 기준	<p>ACPA의 모든 종류에 대한 진단 코호트, 단면연구, 환자-대조군연구, 코호트내 환자-대조군연구를 포함하며, 평가대상(index) 검사가 ACPA여야하고 1987년 ACR criteria가 참고표준(reference) 검사여야하며. 목표질환(target condition)이 류마티스 관절염이어야 함.</p> <p>환자는 류마티스 관절염 의심 또는 확진 (조기,만성,또는 혼합) 환자이며, 환자-대조군 연구에서 대조군은 건강 및 다른 질병인임. 검사결과 2 by 2 table를 채울 수 있는 충분한 자료가 있고, ACPA 유무에 따라 검사결과 비교가 가능한 무작위대조임상연구를 포함하였으나, 해당하는 연구는 없었음</p>																																																		
포함 문헌수	151편 (코호트 연구 27, 단면연구 15, 환자대조군연구 104, 코호트내 환자-대조군연구 5)																																																		
주요 결과	<p>검색 결과</p> <ul style="list-style-type: none"> * 2276 → 151편 선택 * 여성분율 : 33~96% * 평균나이 : 40~63세(코호트와 단면연구), 27~71세(환자대조군연구) * 연구방법에 따른 분류 <ul style="list-style-type: none"> - 27문헌 : 코호트 연구 - 15문헌 : 단면연구 - 104문헌 : 환자대조군 연구 - 5문헌 : 네스티드 환자 대조군 연구 * 질환군설정에 따른 분류 <ul style="list-style-type: none"> - 19문헌 : 조기 류마티스 관절염환자(질병기간<2년) * 환자-대조군 연구의 대조군 종류 <ul style="list-style-type: none"> - 82문헌 : 다른 류마티스 환자가 대조군 - 15문헌 : 감염 질환 - 22문헌 : 다른 질환 - 7문헌 : 다양한 대조군 혼합 - 61문헌 : 건강 대조군 * 여성분율 : 33~96% * 평균나이 : 40~63세(코호트와 단면연구), 27~71세(환자대조군연구) * Anti-CCP 종류에 따른 포함된 연구 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>항체</th> <th>제조사</th> <th>코호트연구</th> <th>단면연구</th> <th>환자-대조군연구</th> <th>코호트내 환자-대조군연구</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AFA</td> <td>NA</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>17</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>AKA</td> <td>NA</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>13</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>APF</td> <td>NA</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CCP1</td> <td>Euro-Diagnostica</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CCP2</td> <td>Euro-Diagnostica</td> <td>7</td> <td>9</td> <td>23</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Axis-Shield</td> <td>10</td> <td>45</td> <td>30</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>					항체	제조사	코호트연구	단면연구	환자-대조군연구	코호트내 환자-대조군연구	AFA	NA	2	0	17	0	AKA	NA	3	1	13	0	APF	NA	3	0	3	0	CCP1	Euro-Diagnostica	1	0	5	0	Other	1	0	1	1	CCP2	Euro-Diagnostica	7	9	23	5	Axis-Shield	10	45	30	2
항체	제조사	코호트연구	단면연구	환자-대조군연구	코호트내 환자-대조군연구																																														
AFA	NA	2	0	17	0																																														
AKA	NA	3	1	13	0																																														
APF	NA	3	0	3	0																																														
CCP1	Euro-Diagnostica	1	0	5	0																																														
	Other	1	0	1	1																																														
CCP2	Euro-Diagnostica	7	9	23	5																																														
	Axis-Shield	10	45	30	2																																														

제목	Systematic Review: Accuracy of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies for Diagnosing Rheumatoid Arthritis				
	Inova Diagnostica	5	5	21	0
	Phadia/Pharmacia	3	6	5	0
	Euroimmun	4	5	14	0
	Other	3	0	2	0
CCP3	Inova Diagnostics	3	6	16	0
Other anti-CCP sequence	Other	0	1	4	0
Unspecified anti-CCP	NA	0	1	3	0
Other ACPA	NA	6	4	16	1
MCV	Orgentec	1	1	8	0
	In-house	0	0	1	0

질평가 (QUADAS) 결과

* 24(16%)문헌이 조기 또는 류마티스 의심환자(증상기간 2년 이내)로 적절한 환자 범위에 속했음

Domain	Yes (%)	Unclear (%)	No (%)
Withdrawals	24	72	4
Uninterpretable results	20	78	2
Clinical data	2	96	2
Review bias	18	82	0
Test bias	10	90	0
Incorporation	98	2	0
Differential verification	98	2	0
Partial verification	98	2	0
Spectrum	18	82	0

메타분석 결과

* 추정된 민감도는 12%~93%, 특이도는 63%~100%로 상당한 이질성이 있었음

<전체 연구의 HSROC curve>

<조기 류마티스 관절염에서 CCP2코호트 연구의 HSROC curve>

제목	Systematic Review: Accuracy of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies for Diagnosing Rheumatoid Arthritis					
	* pooled 민감도 : 환자대조군연구(68%), 단면연구(69%)에서 코호트연구(60%)보다 높았음					
	Grouping	Studies, n	Sensitivity (95% CI), %	Specificity (95% CI), %	Positive Likelihood Ratio (95% CI)	Negative Likelihood Ratio (95% CI)
	All data					
	UA excluded	138	67 (64-69)	96 (95-96)	15.0 (12.7-17.7)	0.35 (0.32-0.38)
	UA classed as RA	138	63 (60-67)	96 (95-96)	14.2 (12.0-16.2)	0.38 (0.35-0.42)
	UA classed as non-RA	143	67 (64-70)	95 (94-96)	13.7 (11.7-16.0)	0.35 (0.32-0.37)
	Effect of study design					
	Cohort	27	60 (54-64)	96 (94-98)	15.9 (9.7-26.3)	0.42 (0.37-0.48)
	Cross-sectional	14	69 (62-76)	95 (90-97)	12.8 (6.6-24.6)	0.32 (0.25-0.41)
	Case-control	97	68 (65-71)	95 (94-96)	14.3 (12.0-17.0)	0.33 (0.30-0.36)
	Effect of RA duration					
	Early RA					
	Cohort	19	54 (48-60)	95 (93-97)	11.7 (7.1-19.1)	0.48 (0.42-0.55)
	Cross-sectional and case-control	24	66 (59-72)	94 (92-95)	10.4 (7.8-14.0)	0.36 (0.30-0.44)
	Established RA					
	Cohort	11	66 (58-73)	98 (95-99)	32.3 (13.4-77.8)	0.35 (0.28-0.44)
	Cross-sectional and case-control	99	69 (66-72)	95 (94-96)	14.8 (12.3-17.8)	0.33 (0.30-0.36)
	Effect of anti-CCP type					
	Early RA					
	Cohort					
	AFA	2	41 (30-53)	87 (45-98)	3.1 (0.5-19.2)	0.68 (0.49-0.95)
	AKA	3	27 (22-34)	94 (5-100)	4.9 (0.02-1292)	0.77 (0.55-1.08)
	APF	2	32 (12-62)	97 (93-98)	9.4 (3.0-30.2)	0.71 (0.47-1.05)
	Other ACPA	1	59	98	30.9	0.42
	Anti-CCP1	2	42 (36-48)	95 (57-100)	7.7 (0.7-89.0)	0.62 (0.52-0.73)
	Anti-CCP2	15	57 (51-63)	96 (93-97)	12.7 (7.8-20.9)	0.45 (0.39-0.52)
	Anti-CCP3*	2	56 and 48	85 and 95	3.7 and 9.6	0.52 and 0.55
	Cross-sectional and case-control					
	AFA	2	53 (27-77)	95 (92-97)	11.5 (5.6-23.7)	0.50 (0.28-0.87)
	AKA	5	39 (28-52)	92 (84-96)	4.7 (2.4-8.9)	0.66 (0.55-0.80)
	APF	1	52	100	NA	0.48
	Other ACPA	3	64 (51-76)	71 (17-97)	2.3 (0.37-13.8)	0.50 (0.22-1.11)
	Anti-CCP1	2	55 (35-74)	98 (95-99)	23.9 (10.0-57.3)	0.46 (0.29-0.73)
	Anti-CCP2	18	70 (63-76)	94 (92-95)	11.4 (8.8-14.8)	0.32 (0.26-0.39)
	Anti-CCP3	3	73 (63-82)	87 (81-91)	5.5 (3.8-8.0)	0.31 (0.21-0.44)
	MCV	3	73 (66-79)	84 (72-91)	4.5 (2.5-7.9)	0.32 (0.25-0.42)
	Established RA					
	Cohort					
	APF	1	67	91	7.7	0.37
	Other ACPA	4	70 (60-79)	100 (93-100)	213.7 (9.3-4904)	0.30 (0.21-0.42)
	Anti-CCP2	7	77 (74-79)	96 (94-98)	20.6 (13.0-32.5)	0.24 (0.22-0.27)
	Anti-CCP3	1	81	91	8.67	0.21
	Cross-sectional and case-control					
	AFA	7	69 (62-74)	95 (93-97)	14.4 (9.1-22.9)	0.33 (0.27-0.40)
	AKA	11	65 (63-67)	97 (94-98)	21.5 (11.3-40.8)	0.36 (0.33-0.38)
	APF	2	68 (62-73)	97 (90-99)	20.7 (6.4-66.9)	0.33 (0.27-0.40)
	Other ACPA	10	74 (70-78)	96 (92-98)	17.3 (8.9-33.7)	0.27 (0.23-0.32)
	Unspecified CCP	4	77 (71-83)	97 (94-99)	30.9 (13.0-73.4)	0.23 (0.18-0.30)
	Anti-CCP1	4	69 (65-73)	98 (97-99)	31.7 (21.6-46.5)	0.32 (0.28-0.36)
	Anti-CCP2	78	78 (76-80)	95 (93-96)	14.7 (12.0-18.0)	0.23 (0.21-0.25)
	Anti-CCP3	11	79 (76-81)	94 (90-96)	12.2 (7.5-19.9)	0.23 (0.19-0.26)
	MCV	8	78 (73-82)	86 (82-89)	5.4 (4.2-7.0)	0.26 (0.21-0.31)
	Comparison of RF and anti-CCP					
	All studies					
	IgM RF	69	70 (66-73)	79 (74-83)	3.3 (2.7-3.9)	0.39 (0.35-0.42)
	Anti-CCP studies that assessed RF	69	67 (64-70)	95 (94-96)	14.4 (11.6-18.0)	0.35 (0.32-0.38)
	Early RA: cohort and anti-CCP2 studies					
	IgM RF	8	56 (50-62)	86 (78-92)	4.0 (2.5-6.5)	0.51 (0.45-0.59)
	Anti-CCP2 studies that assessed RF	8	58 (64-62)	96 (93-97)	13.5 (8.1-22.5)	0.44 (0.40-0.48)
	Combination of RF and anti-CCP					
	All studies					
	Anti-CCP alone	26	68 (62-73)	95 (92-97)	13.2 (8.5-20.6)	0.34 (0.29-0.40)
	RF- or anti-CCP-positive	26	80 (76-84)	80 (73-86)	4.0 (3.0-5.4)	0.25 (0.21-0.30)
	RF- and anti-CCP-positive	26	55 (49-60)	98 (96-99)	24.6 (14.6-41.4)	0.46 (0.41-0.52)
	Early RA: cohort and CCP2 studies					
	Anti-CCP2 alone	3	53 (46-60)	98 (95-99)	22.0 (9.9-49.1)	0.48 (0.41-0.56)
	RF- or anti-CCP2-positive	3	67 (50-81)	91 (77-97)	7.1 (2.6-19.3)	0.36 (0.22-0.60)
	RF- and anti-CCP2-positive	3	44 (36-51)	98 (96-99)	27.1 (10.1-72.7)	0.57 (0.50-0.65)
	ACPA = anti-citrullinated peptide antibodies; AFA = antiflaggrin antibodies; AKA = antikeratin antibodies; APF = antiperinuclear factor; CCP = cyclic citrullinated peptide; CCP1 = first-generation anti-CCP test; CCP2 = second-generation anti-CCP test; CCP3 = third-generation anti-CCP test; MCV = mutated citrullinated vimentin; NA = not available; RA = rheumatoid arthritis; RF = rheumatoid factor; UA = undifferentiated arthritis.					
	* Summary estimates not reported because of numerical problems in estimation (sensitivity of results to number of quadrature points).					
결론	anti-CCP2는 류마티스 관절염 초기증상을 가진 환자의 검사에 포함시켜야한다.					

표 8-6. Barra(2011) 의 자료 추출 결과

제목	Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: a systematic literature review
출판 년도	2011
저자	Lillian Barra, Janet Pope, Louis Bessette, Boulos Haraoui, Vivian Bykerk
출판 언어	영어
연구 목적	조기 염증성 관절염 환자에서 1-5년간 추적관찰후 류마티스 인자(RF) 및 anti-CCP항체의 혈청변화 비율(negative-positive) 결정
검색 DB	PubMed(1950-2009.07), Embase(1980~2009.07), Cochrane Library(~2009.07) ACR(2005-2008) 및 EULAR(2004~2009) 학술대회에 발표된 초록
언어 제한	영어
선택 기준	- 나이: >15세 - 조기 염증성 관절염(early inflammatory arthritis: 이후 EIA로 지칭) - 적어도 한 개 이상의 swollen joint + 증상발생 <2 년 (여기에는 미분류 염증성 다관절염, 초기류마티스 관절염 포함)
포함 문헌수	68편
주요 결과	<p>검색결과</p> <ul style="list-style-type: none"> * 원자: 412 → 8개 * ACR 및 EULAR 초록: 27 → 4개 <p>⇒ 총 12편의 문헌을 분석함.</p> <p>연구 특성</p> <ul style="list-style-type: none"> * serologic test 정보여부에 따른 분류 <ul style="list-style-type: none"> ▪ RF관한 정보 :10편 ▪ anti CCP 관한 정보: 5편 * 대상 환자군 특성에 따른 분류 <ul style="list-style-type: none"> ▪ UIPA :2편 ▪ mixed population: 6편 ▪ ERA: 4편 * baseline 환자 특성: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 평균연령 41-59세 ▪ 여성비율 51-75% ▪ 질환 이환 기간 2-12개월 * UIPA환자 대상 연구: 추적관찰 시점에서 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 류마티스 관절염을 진단받은 환자: 7-19% ▪ UIPA 로 남아 있던 환자:27-29% * baseline proportion에 대한 언급이 있는 mixed population 연구 3개 <ul style="list-style-type: none"> ▪ baseline: UIPA : 29-49 % → 추적관찰 과정에서 30-50%가 RA로 진단됨. RA (ACR criteria): 46-56% ▪ follow-up: UIPA :15-32% RA : 61-78%

<p>제목</p>	<p>Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: a systematic literature review</p>
<p>주요 결과</p>	<p><u>연구의 방법론적 질 평가</u> * Newcastle Ottawa Scale(NOS) 코호트 연구를 사용하여 평가함. ▪ 결과: 총점 3-7 ▪ 좋음 (총점 8-9): 없음. ▪ 중등도: 나머지 연구들 (5개) : 평균점수 6 ▪ 나쁨(총점 3 또는 4): UIPA 환자군 대상으로 한 2개의 연구를 포함한 3 건 ▪ 평가불가: 4건 (초록)</p> <p><u>류마티스 인자(RF)와 anti-CCP의 양성율</u> * 이질성이 심하여 결과를 합할 수 없었음. * Baseline 양성율 ▪ RF: 7.7-73% ▪ Anti-CCP: 3.8-41% : UIPA 연구 및 질환이환기간이 짧은 연구에서 혈청양성환자의 수가 적었음. * Follow-up 결과 a. RF 양성율 : 추적관찰기간이 짧은 연구에서 양성율이 낮았음. (6개월 이내: 7.7%, 9개월 이내: 29%) b. anti-CCP 양성율: 1. 1년 추적관찰 연구에서 : baseline anti-CCP 양성율 0-5% 1년 추적관찰시점 anti-CCP 양성율 1.9-5% 2. 3편의 연구에서 시간에 따른 anti-CCP 양성율을 보고함: 9개월 0%, 30개월 3%, 32개월 8%</p> <p>* 혈청변화 정도 ▪ 6~9개월 : 없음 ▪ 12개월 : 1.3% ▪ 30개월 : 8.9% 또는 5.3%(Canadian Rheumatology Association) ▪ 5년 : 6.8%</p>
<p>결론</p>	<p>조기 염증성 관절염(EIA)에서 류마티스 인자(RF) 및 anti-CCP의 혈청변화 비율은 각각 1.9-5.0%, 1.3-8.9%이며, 이들 환자군에서 5년 추적관찰시 류마티스 인자(RF) 및 anti-CCP의 양성율은 매우 미미한 변화를 보인다. 따라서 추적관찰 시 류마티스 인자(RF) 및 anti-CCP 검사를 반복하는 것을 권고하기에 근거가 불충분하다.</p>

표 8-7. Gao(2011) 의 자료 추출 결과

<p>제목</p>	<p>Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for rheumatoid arthritis in a Chinese population: a meta-analysis</p>
<p>출판년도</p>	<p>2011</p>
<p>저자</p>	<p>Gao F, Ren L, Zhang CQ, Mu FY, You YQ, Liu YH</p>

제목	Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for rheumatoid arthritis in a Chinese population: a meta-analysis
출판 언어	영어
연구 목적	메타분석을 통하여 중국인의 류마티스 관절염 진단을 위한 anti-CCP항체 검사의 정확도를 측정함
검색 DB	MEDLINE, CNKI (2000.01 ~ 2010.06)
언어 제한	영어, 중국어
선택 기준	<ul style="list-style-type: none"> - 중국인에서 류마티스 관절염 진단을 위한 anti-CCP검사의 가치를 평가한 연구 - 최소 10명의 RA환자와 10명의 대조군을 포함(소규모 연구의 경우 선택 비뮐림의 발생가능성이 크기 때문)하고, 민감도와 특이도 계산이 가능하도록 충분한 자료를 제공한 경우 - 류마티스 관절염의 참조표준으로 1987년도 ACR 기준 사용
포함 문헌수	118편 (메타분석에 포함된 문헌수: 118편으로 동일함)
주요 결과	<p>연구 특성</p> <ul style="list-style-type: none"> * 영어: 4편, 중국어: 114편 * Euroimmun 검사: 91(77.1%) vs. non-Euroimmun 검사: 27(22.9%) * RA 환자수: 평균 80명, RA 환자 평균나이: 45세, 여성 평균비율: 74% * 대조군: 건강대조군 5명, 질병대조군 및 건강대조군(혼합) 88명, 질병대조군 25명 <p>연구의 질</p> <ul style="list-style-type: none"> * 모든 항목을 만족한 연구는 없었으며, 문헌별 평균점수는 12점 * QUADAS 도구의 14개 표준항목 중 13개를 만족한 연구는 26편, 12개를 만족한 연구는 64편, 11개를 만족한 연구는 25편, 10개를 만족한 연구는 3편 * 질평가 점수의 신뢰도: j 계수 0.91 <p>전체적인 진단 정확도</p> <ul style="list-style-type: none"> * 요약된 모든 측정값은 이질성이 상당히 커 이들을 제조사를 기준으로 세부그룹으로 나누어(Euroimmun 검사 vs. non-Euroimmun 검사) 하위그룹분석을 시행하였으며, 메타분석 또한 각각의 그룹으로 분리하여 진행함 <p>Euroimmun 검사의 진단 정확도 (91편)</p> <ul style="list-style-type: none"> * 대부분의 연구는 거의 완벽한 특이도를 보인 반면, 민감도는 중등도(range 0.65-0.67) 수준이었음 * SROC curve에서 민감도와 특이도 사이의 trade-off는 명확한 유형을 보이지 않았음(특이도는 매우 높은 반면 민감도는 가변적이었기 때문) * 메타분석 결과 118편의 모든 연구를 포함한 메타분석에서의 측정값과 거의 유사한 이질성을 보였음 <p>non-Euroimmun 검사의 진단 정확도 (27편)</p> <ul style="list-style-type: none"> * 특이도(range 0.96-0.97)와 비교하여 민감도(range 0.63-0.66)는 낮게 나타남 * 모든 측정값들을 요약했을 때 심한 이질성을 보였으며, SROC curve에서 민감도와
주요 결과	<ul style="list-style-type: none"> * 모든 측정값들을 요약했을 때 심한 이질성을 보였으며, SROC curve에서 민감도와

제목	Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for rheumatoid arthritis in a Chinese population: a meta-analysis		
	특이도 사이의 trade-off 또한 불균형적이고 명확하지 않았음		
	Test property	Summary measure of test accuracy (95% CI) ^a	Test for heterogeneity P value ^b
	All studies (n = 118)		
	Sensitivity	0.65 (0.65, 0.66)	0.000
	Specificity	0.95 (0.95, 0.96)	0.000
	Positive likelihood ratio (LR+)	15.84 (13.54, 18.54)	0.000
	Negative likelihood ratio (LR-)	0.33 (0.31, 0.35)	0.000
	Diagnostic odds ratio (DOR)	51.60 (43.64, 61.01)	0.000
	Euroimmun tests (n = 91)		
	Sensitivity	0.65 (0.65, 0.67)	0.000
	Specificity	0.95 (0.95, 0.95)	0.000
	Positive likelihood ratio (LR+)	15.37 (12.72, 18.56)	0.000
	Negative likelihood ratio (LR-)	0.32 (0.30, 0.35)	0.000
	Diagnostic odds ratio (DOR)	51.92 (42.45, 63.49)	0.000
	Non-Euroimmun tests (n = 27)		
	Sensitivity	0.65 (0.63, 0.66)	0.000
	Specificity	0.96 (0.96, 0.97)	0.000
	Positive likelihood ratio (LR+)	16.73 (14.34, 19.52)	0.000
	Negative likelihood ratio (LR-)	0.36 (0.32, 0.41)	0.000
	Diagnostic odds ratio (DOR)	50.28 (39.26, 64.41)	0.000
	이질성 조사		
	* Euroimmun 검사에 대한 문헌이 non-Euroimmun 검사에 대한 문헌보다 많았기 때문에, 이질성에 영향을 주는 요인을 파악하기 위하여 하위그룹분석을 시행하였음		
	* 표본수(n ≥ 50 vs. n < 50) 기준: 표본수가 많은 군이 작은 군에 비해 DOR 추정치가 1.3배 크게 나타남		
	* 대조군 유형에 따라 구분(건강대조군 vs. 질병대조군 vs. 질병대조군 및 건강대조군 (혼합)): 질병대조군 및 건강대조군이 혼합된 경우 DOR 추정치가 건강대조군의 1.2배, 질병대조군의 1.6배로 나타남		
	출판 비뚤림		
	* Egger's test: Euroimmun 검사는 통계적으로 유의미한 차이를 보였으나(P < 0.05), non-Euroimmun 검사에서는 유의하지 않았음(P = 0.832)		
	* funnel plots: Euroimmun 검사의 경우 약간의 비대칭을 보여 출판 비뚤림이 잠재되어 있는 것으로 나타났으나, non-Euroimmun 검사의 경우 중대한 비대칭을 보이지는 않았음		
결론	중국인의 류마티스 관절염 진단에 있어 anti-CCP 검사는 높은 특이도(95%)와 중등도의 민감도(65%)를 보여 혈청학적 표지자로서 유의미하였음		

표 8-8. Scholes(2011) 의 자료 추출 결과

제목	Diagnostic and prognostic value of antibodies and soluble biomarkers in undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: A systematic review
출판 년도	2011
저자	Monika Schoels, Claire Bombardier, and Daniel Aletaha
출판 언어	영어
연구 목적	미분화말초염증성관절염(Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis, UPIA) 의 진단과 예후판단을 위한 자기항체와 바이오마커에 대한 근거 확인
검색 DB	Medline, Embase, Cochrane, Conference abstract (the European League Against Rheumatism, the American College of Theumatology) (2007-2009.01)
언어 제한	영어
선택 기준	Human, full text, english, UPIA, arthritis, AB/BM, diagnosis study, adult
포함 문헌수	65편 (12편은 초록)
주요 결과	<p><u>Rheumatoid factor (RF)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * RF 검사는 ACR criteria에 포함되며, RA진단의 추천 가이드라인이다. * 양성우도비 (1.1-13.5) / 음성우도비 (0.3-0.8) * cut-off value 20-50 U/mL * 침식성질환으로의 발전에 대한 유의적 예측인자이다. * radiographic outcome과의 관련성도 확인되고 있다. <p><u>Anti-citrullinated protein antibodies (anti-CCP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * anti-CCP는 건강한 사람이 후에 RA 발생하는 것과 관련이 있다. * EULAR에서 조기의 관절염의 관리에 있어서 anti-CCP 검사를 추천한다. * UPIA에서도 anti-CCP의 양성도는 높은 진단적 가치를 갖는다. * anti-CCP 양성은 다음의 것을 보여줄 수 있다. ; 구조적 손상에 대한 예측인자, 영구적 활막염, 집중치료에 대한 필요성, 질환관련 기능에 대한 감소, 조산 * 양성우도비 (1.2-20.5) / 음성우도비 (0.4-0.9) * Antibody of citrullinated human fibrinogen (ACF)의 sensitivity는 anti-CCP와 유사, RF보다는 큼 (sensitivity 55.8%, specificity 92.6%) * Antinuclear antibodies - radiographic outcome, persistence, remission 과는 관계없다. <p><u>Soluble biomarkers of bone and cartilage</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * MMP(Matrix metalloproteinases)-2 와 MMP-9의 경우, 침식성 질환과의 관련이 있으나 MMP-1, MMP-3 또는 tissue inhibitor of metalloproteinase(TIMP)는 관절 침식의 예측인자로 사용되기에 제한적이다. * Cartilage oligometric matrix protein (COMP)은 진단적 가치가 없다. 그러나 Type I and II collagen cleavage 와 collagen synthesis 마커는 radioigraphic damage에 대한 예측인자이다.
결론	anti-CCP와 RF만 만장일치로 진단가치가 있었다.

제목	A Systematic Review of Serum Biomarkers Anti-Cyclic Citrullinated Peptide and Rheumatoid Factor as Tests for Rheumatoid Arthritis
	<p>* RA로의 발전에 대한 risk 측정 combination of anti-CCP+ serum and a classII MHC allele with SE, OR 66.8 anti-CCP+ serum only, OR 25.1</p> <p><u>RA 진단 도구로서의 anti-CCP</u></p> <p>* 37개 연구 (cohort study design(18), case-control studies(19)) * anti-CCP2 양성 RA의 관계, pooled OR 16.8 (meta-analysis of 18개 연구) * 2007 the European League Against Rheumatism (EULAR), 2008 RA treatment guideline published by the American College of Rheumatology (ACR), 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria에서 anti-CCP 검사를 추천하고 있음</p> <p><u>RA 감별진단 도구로서의 anti-CCP</u></p> <p>* 14개 연구 (cohort study design(2), case-control studies(13)) * RA의 분류에서 anti-CCP Ab test는 중요한 기준임 * RA의 감별진단에서 anti-CCP Ab test결과는 임상적으로 중요함</p> <p><u>RA 예방 도구로서의 anti-CCP</u></p> <p>* 7개 연구 (prospective cohort design(7)) * anti-CCP 와 HLA-DRB1 alleles, SE, RF 같은 바이오마커를 결합했을 때, 예측력이 더 높아짐</p> <p><u>Rheumatoid Factor</u></p> <p>* RF는 established RA환자의 60-90%에서 양성이나, 조기의 RA환자에서는 50% 미만임 * RF는 European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)에서 특이도의 한계로 인해, erosive disease의 예측 인자로 정의되고 있으나 RA의 진단마커로는 추천되지 않음</p> <p><u>RA 치료모니터링을 위한 anti-CCP와 RF</u></p> <p>* anti-CCP 검사는 RA치료에 대한 모니터링에 대한 이익을 줌 * 몇몇 연구들은 RF와 anti-CCP레벨에 따른 치료효과가 유의적으로 차이를 보임</p> <p><u>Anti-CCP 와 RF 검사 능력</u></p> <p>* 8개 연구 (cohort study design(4), case-control studies(4)) * RF의 민감도 62%, 특이도 87% / 민감도 60%, 특이도 79% anti-CCP의 민감도 53-58%, 특이도 95-96% anti-CCP2의 민감도 62%, 특이도 95% * 특이도를 95%가 되도록 cut-off value를 설정한 경우, RA환자의 77%가 anti-CCP 양성으로, 62%가 RF양성으로 확인됨</p>

제목	A Systematic Review of Serum Biomarkers Anti-Cyclic Citrullinated Peptide and Rheumatoid Factor as Tests for Rheumatoid Arthritis																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Subjects</th> <th>Serum Tests</th> <th>Results</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alessandri et al., 2004 [124]</td> <td>Prospective cohort study of 43 patients with RA not responding to DMARDs treated with infliximab in combination with methotrexate</td> <td>Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies and RF at baseline and after 24 weeks</td> <td>(i) Serum titres of anti-CCP and RF decreased significantly after 24 weeks of treatment (anti-CCP -14%; RF -20%) (ii) Significant decreases in serum anti-CCP antibodies and RF observed only in patients with clinical improvement</td> </tr> <tr> <td>Atzeni et al., 2006 [128]</td> <td>57 patients with RA not responsive to methotrexate treated with adalimumab as part of the ReAct open-label phase IIIb study</td> <td>Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies and RF at baseline and after 24 and 48 weeks of followup</td> <td>(i) Treatment resulted in significant decreases in anti-CCP serum levels at 24 weeks (-14%) and 48 weeks (-33%) (ii) Treatment resulted in significant decreases in RF serum levels at 24 weeks (-33%) and 48 weeks (-42%) (iii) The decrease in anti-CCP and RF antibody titers correlated with the clinical response to the therapy</td> </tr> <tr> <td>Bobbio-Pallavicini et al., 2004 [131]</td> <td>Prospective study of 30 consecutive patients with RA; patients were followed during 78 weeks of infliximab and methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis</td> <td>Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies and RF at baseline and after 30, 54 and 78 weeks</td> <td>(i) % patients positive for RF, Anti-CCP approximately same at baseline and 78 weeks (ii) Median RF titre underwent progressive reduction from 128 IU/mL to 53 IU/mL (iii) Anti-CCP antibody titre significantly decreased at 30 weeks but returned to baseline</td> </tr> <tr> <td>Caramaschi et al., 2005 [133]</td> <td>Prospective cohort study of 27 patients with refractory RA treated with infliximab and methotrexate</td> <td>Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies, RF and CRP at baseline and after 22 weeks</td> <td>(i) Serum levels of anti-CCP antibodies did not change from baseline with infliximab treatment (ii) IgM RF and CRP levels decreased significantly with infliximab treatment</td> </tr> <tr> <td>Chen et al., 2006 [130]</td> <td>90 patients with RA who failed treatment with DMARDs; randomized clinical protocol in which all 90 patients continued DMARD treatment and 52 patients were assigned for additional treatment with etanercept</td> <td>Serum samples collected and tested for anti-CCP and RF at baseline and one month intervals for three months during the treatment course</td> <td>(i) Serum anti-CCP levels decreased 31.3% in patients positive for anti-CCP at baseline treated with etanercept (ii) Serum RF levels decreased 36% in patients positive for RF at baseline treated with etanercept (iii) Decreases in serum anti-CCP and RF levels were progressive throughout the three-month treatment course (iv) Changes in anti-CCP levels was positively correlated with changes in various clinical measures of RA</td> </tr> <tr> <td>De Rycke et al., 2005 [132]</td> <td>Prospective cohort study of 62 patients with refractory RA treated with infliximab combined with methotrexate</td> <td>Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies, IgM RF, CRP and ESR at baseline and after 30 weeks</td> <td>(i) RF titres significantly reduced at baseline and week 30 during infliximab treatment (ii) Anti-CCP antibodies unchanged by infliximab treatment (iii) IgM RF titres correlated inversely with changes in CRP and ESR; Anti-CCP antibodies did not correlate inversely with these biomarkers</td> </tr> <tr> <td>Mikuls et al., 2004 [126]</td> <td>Retrospective study of serum samples from 66 RA patients who completed double-blind, randomized clinical protocols (1) methotrexate, hydroxychloroquine, and sulfasalazine, (2) minocycline versus placebo, and (3) minocycline versus hydroxychloroquine</td> <td>Serum samples collected at baseline and at a followup averaging 13.7 months ± 8.6 months; Samples were stored at -80° and later and tested for anti-CCP antibodies and RF</td> <td>(i) 52% of patients positive for anti-CCP antibodies at baseline had >25% reduction in anti-CCP antibody levels during treatment course (ii) 55% of patients positive for RF at baseline had >25% reduction in RF levels during treatment course (iii) Significant reductions in anti-CCP levels was only seen in patients with disease duration <12 months (iv) No association was seen between reductions in anti-CCP levels and treatment response (v) Significant reductions in RF levels were determined by treatment response</td> </tr> </tbody> </table>	Study	Subjects	Serum Tests	Results	Alessandri et al., 2004 [124]	Prospective cohort study of 43 patients with RA not responding to DMARDs treated with infliximab in combination with methotrexate	Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies and RF at baseline and after 24 weeks	(i) Serum titres of anti-CCP and RF decreased significantly after 24 weeks of treatment (anti-CCP -14%; RF -20%) (ii) Significant decreases in serum anti-CCP antibodies and RF observed only in patients with clinical improvement	Atzeni et al., 2006 [128]	57 patients with RA not responsive to methotrexate treated with adalimumab as part of the ReAct open-label phase IIIb study	Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies and RF at baseline and after 24 and 48 weeks of followup	(i) Treatment resulted in significant decreases in anti-CCP serum levels at 24 weeks (-14%) and 48 weeks (-33%) (ii) Treatment resulted in significant decreases in RF serum levels at 24 weeks (-33%) and 48 weeks (-42%) (iii) The decrease in anti-CCP and RF antibody titers correlated with the clinical response to the therapy	Bobbio-Pallavicini et al., 2004 [131]	Prospective study of 30 consecutive patients with RA; patients were followed during 78 weeks of infliximab and methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis	Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies and RF at baseline and after 30, 54 and 78 weeks	(i) % patients positive for RF, Anti-CCP approximately same at baseline and 78 weeks (ii) Median RF titre underwent progressive reduction from 128 IU/mL to 53 IU/mL (iii) Anti-CCP antibody titre significantly decreased at 30 weeks but returned to baseline	Caramaschi et al., 2005 [133]	Prospective cohort study of 27 patients with refractory RA treated with infliximab and methotrexate	Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies, RF and CRP at baseline and after 22 weeks	(i) Serum levels of anti-CCP antibodies did not change from baseline with infliximab treatment (ii) IgM RF and CRP levels decreased significantly with infliximab treatment	Chen et al., 2006 [130]	90 patients with RA who failed treatment with DMARDs; randomized clinical protocol in which all 90 patients continued DMARD treatment and 52 patients were assigned for additional treatment with etanercept	Serum samples collected and tested for anti-CCP and RF at baseline and one month intervals for three months during the treatment course	(i) Serum anti-CCP levels decreased 31.3% in patients positive for anti-CCP at baseline treated with etanercept (ii) Serum RF levels decreased 36% in patients positive for RF at baseline treated with etanercept (iii) Decreases in serum anti-CCP and RF levels were progressive throughout the three-month treatment course (iv) Changes in anti-CCP levels was positively correlated with changes in various clinical measures of RA	De Rycke et al., 2005 [132]	Prospective cohort study of 62 patients with refractory RA treated with infliximab combined with methotrexate	Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies, IgM RF, CRP and ESR at baseline and after 30 weeks	(i) RF titres significantly reduced at baseline and week 30 during infliximab treatment (ii) Anti-CCP antibodies unchanged by infliximab treatment (iii) IgM RF titres correlated inversely with changes in CRP and ESR; Anti-CCP antibodies did not correlate inversely with these biomarkers	Mikuls et al., 2004 [126]	Retrospective study of serum samples from 66 RA patients who completed double-blind, randomized clinical protocols (1) methotrexate, hydroxychloroquine, and sulfasalazine, (2) minocycline versus placebo, and (3) minocycline versus hydroxychloroquine	Serum samples collected at baseline and at a followup averaging 13.7 months ± 8.6 months; Samples were stored at -80° and later and tested for anti-CCP antibodies and RF	(i) 52% of patients positive for anti-CCP antibodies at baseline had >25% reduction in anti-CCP antibody levels during treatment course (ii) 55% of patients positive for RF at baseline had >25% reduction in RF levels during treatment course (iii) Significant reductions in anti-CCP levels was only seen in patients with disease duration <12 months (iv) No association was seen between reductions in anti-CCP levels and treatment response (v) Significant reductions in RF levels were determined by treatment response			
Study	Subjects	Serum Tests	Results																																	
Alessandri et al., 2004 [124]	Prospective cohort study of 43 patients with RA not responding to DMARDs treated with infliximab in combination with methotrexate	Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies and RF at baseline and after 24 weeks	(i) Serum titres of anti-CCP and RF decreased significantly after 24 weeks of treatment (anti-CCP -14%; RF -20%) (ii) Significant decreases in serum anti-CCP antibodies and RF observed only in patients with clinical improvement																																	
Atzeni et al., 2006 [128]	57 patients with RA not responsive to methotrexate treated with adalimumab as part of the ReAct open-label phase IIIb study	Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies and RF at baseline and after 24 and 48 weeks of followup	(i) Treatment resulted in significant decreases in anti-CCP serum levels at 24 weeks (-14%) and 48 weeks (-33%) (ii) Treatment resulted in significant decreases in RF serum levels at 24 weeks (-33%) and 48 weeks (-42%) (iii) The decrease in anti-CCP and RF antibody titers correlated with the clinical response to the therapy																																	
Bobbio-Pallavicini et al., 2004 [131]	Prospective study of 30 consecutive patients with RA; patients were followed during 78 weeks of infliximab and methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis	Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies and RF at baseline and after 30, 54 and 78 weeks	(i) % patients positive for RF, Anti-CCP approximately same at baseline and 78 weeks (ii) Median RF titre underwent progressive reduction from 128 IU/mL to 53 IU/mL (iii) Anti-CCP antibody titre significantly decreased at 30 weeks but returned to baseline																																	
Caramaschi et al., 2005 [133]	Prospective cohort study of 27 patients with refractory RA treated with infliximab and methotrexate	Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies, RF and CRP at baseline and after 22 weeks	(i) Serum levels of anti-CCP antibodies did not change from baseline with infliximab treatment (ii) IgM RF and CRP levels decreased significantly with infliximab treatment																																	
Chen et al., 2006 [130]	90 patients with RA who failed treatment with DMARDs; randomized clinical protocol in which all 90 patients continued DMARD treatment and 52 patients were assigned for additional treatment with etanercept	Serum samples collected and tested for anti-CCP and RF at baseline and one month intervals for three months during the treatment course	(i) Serum anti-CCP levels decreased 31.3% in patients positive for anti-CCP at baseline treated with etanercept (ii) Serum RF levels decreased 36% in patients positive for RF at baseline treated with etanercept (iii) Decreases in serum anti-CCP and RF levels were progressive throughout the three-month treatment course (iv) Changes in anti-CCP levels was positively correlated with changes in various clinical measures of RA																																	
De Rycke et al., 2005 [132]	Prospective cohort study of 62 patients with refractory RA treated with infliximab combined with methotrexate	Serum samples collected and tested for anti-CCP antibodies, IgM RF, CRP and ESR at baseline and after 30 weeks	(i) RF titres significantly reduced at baseline and week 30 during infliximab treatment (ii) Anti-CCP antibodies unchanged by infliximab treatment (iii) IgM RF titres correlated inversely with changes in CRP and ESR; Anti-CCP antibodies did not correlate inversely with these biomarkers																																	
Mikuls et al., 2004 [126]	Retrospective study of serum samples from 66 RA patients who completed double-blind, randomized clinical protocols (1) methotrexate, hydroxychloroquine, and sulfasalazine, (2) minocycline versus placebo, and (3) minocycline versus hydroxychloroquine	Serum samples collected at baseline and at a followup averaging 13.7 months ± 8.6 months; Samples were stored at -80° and later and tested for anti-CCP antibodies and RF	(i) 52% of patients positive for anti-CCP antibodies at baseline had >25% reduction in anti-CCP antibody levels during treatment course (ii) 55% of patients positive for RF at baseline had >25% reduction in RF levels during treatment course (iii) Significant reductions in anti-CCP levels was only seen in patients with disease duration <12 months (iv) No association was seen between reductions in anti-CCP levels and treatment response (v) Significant reductions in RF levels were determined by treatment response																																	
결론	<p>추후 RA로의 발전에 대한 예측 알고리즘</p> <p>* anti-CCP 또는 다른 anticitrullinated protein antibodies와 RF 그리고 sE-selectin과 같은 마커를 결합했을 때, 진단 및 예측 잠재력을 볼 수 있음.</p> <p>anti-CCP는 초기 류마티스 관절염의 중요한 바이오마커이며, 새로운 세대의 anti-CCP의 특이도가 더 높으며, RF검사와 결합했을 때 민감도가 더 높아진다.</p>																																			

8.5. Overview of SR 선정문헌에서 포함하고 있는 연구 목록 정리

Gao 등(2011)의 문헌의 경우 중국에서 수행된 연구로 중국DB를 포함하여 검색하였기 때문에 다른 문헌들에 비해 중국문헌이 많이 포함되어 있었다. Taylor 등(2011)는 논문에서 최종선정된 문헌이 85건이라고 밝히고 있음에도 불구하고 해당문헌의 서지정보가 명확히 표기되지 않아 37건의 목록만 확보하였다.

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
1	Abdel Baky MS, Abdel-Mohsen D, Mansour H, Abdel-Hafeez M, Abdel-Ghany G. Use of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies to distinguish between rheumatoid arthritis and hepatitis c virus infection associated polyarthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006;54:S631.					1					1
2	Abdel-Nasser AM, Mahmoud MH, El Mansoury TM, Osman AM. Anti-CCP2 is an adjunct to, not a surrogate for, rheumatoid factor in the diagnosis of rheumatoid arthritis: diagnostic utility of anti-CCP2 antibodies in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. <i>Scand J Rheumatol.</i> 2008;37:329-36. [PMID: 18666028]					1				1	2
3	Aho K, Palosuo T, Lukka M, Kurki P, Isomäki H, Kautiainen H, et al. Antifilaggrin antibodies in recent-onset arthritis. <i>Scand J Rheumatol.</i> 1999;28: 113-6. [PMID: 10229141]			1		1			1		3
4	Aigner E, Schmid I, Osterreicher CH, Zwerina J, Schett G, Strasser M, et al. Contribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to the diagnosis of arthropathy in haemochromatosis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007;66:1249-51. [PMID: 17456529]					1					1
5	Aleksandrova EN, Chemeris NA, Karateev DE, Novikov AA, Brodetskaia KA, Nasonov EL. [Antibodies to cyclic citrullinized peptide in rheumatoid arthritis]. <i>Ter Arkh.</i> 2004;76:64-8. [PMID: 15724930]					1					1
6	Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, Cinquini M, Magrini L, Tincani A, et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNFalpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. <i>Ann Rheum Dis</i> 2004;63:1218-21.	1	1								2

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
7	Alexiou I, Germenis A, Ziogas A, Theodoridou K, Sakkas LI. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Greek patients with rheumatoid arthritis. BMC Musculoskelet Disord. 2007;8:37. [PMID: 17448247]					1				1	2
8	Amezcu-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, Go'mez-García L, Vargas A, Bojalil R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhus': a cross-sectional study. Arthritis Res Ther. 2006;8:R144. [PMID: 16934155]					1					1
9	Anuradha V, Chopra A. In the era of nephelometry, latex agglutination is still good enough to detect rheumatoid factor. J Rheumatol. 2005;32:2343-4. [PMID: 16331760]			1							1
10	Anzilotti C, Merlini G, Pratesi F, Tommasi C, Chimenti D, Migliorini P. Antibodies to viral citrullinated peptide in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2006;33:647-51. [PMID: 16511941]					1					1
11	Anzilotti C, Riente L, Pratesi F, Chimenti D, Delle Sedie A, Bombardieri S, et al. IgG, IgA, IgM antibodies to a viral citrullinated peptide in patients affected by rheumatoid arthritis, chronic arthritides and connective tissue disorders. Rheumatology (Oxford). 2007;46:1579-82. [PMID: 17717033]					1					1
12	Aotsuka S, Okawa-Takatsuji M, Nagatani K, Nagashio C, Kano T, Nakajima K, et al. A retrospective study of the fluctuation in serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2005;23:475-81. [PMID: 16095115]		1	1		1				1	4
13	Aridog'an BC, Kaya S, Savas, S, Cetin ES, Akkus, S, Demirci M. [The role of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in serologic diagnosis and evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis]. Mikrobiyol Bul. 2008;42:669-74. [PMID: 19149089]					1					1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인								Total	
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011		Taylor _2011
14	Ates, A, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. Clin Rheumatol. 2007;26: 499-504. [PMID: 16670828]					1	1				2
15	Atta AM, Carvalho EM, Jeroˆnimo SM, Sousa Atta ML. Serum markers of rheumatoid arthritis in visceral leishmaniasis: rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. J Autoimmun. 2007;28:55-8. [PMID: 17257811]					1					1
16	Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, Wyns B, Boullart L, et al. Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients. Arthritis Rheum. 2004;50:2931-41. [PMID: 15457462]					1					1
17	Banchuin N, Janyapoon K, Sarntivijai S, Parivisutt L. Re-evaluation of ELISA and latex agglutination test for rheumatoid factor detection in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Asian Pac J Allergy Immunol. 1992;10:47-54. [PMID: 1418183]			1							1
18	Bang H, Egerer K, Gauliard A, Luˆthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2007;56:2503-11. [PMID: 17665451]					1					1
19	Bao QC (2008) Diagnostic value of level of anti-cyclic peptide citrullinated antibody, anti-keratin antibody, and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. Inner Mongolia Med J 40(3):323–325.							1			1
20	Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2003;42:677-80. [PMID: 12709545]		1	1		1					3

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
21	Bas S, Perneger TV, Mikhnevitch E, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, et al. Association of rheumatoid factors and anti-filaggrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2000;39: 1082-8. [PMID: 11035127]					1					1
22	Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2002;41:809-14. [PMID: 12096232]		1			1					2
23	Bassyouni IH, Ezzat Y, Hamdy S, Talaat RM. Clinical significance of anticyclic citrullinated peptide antibodies in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus genotype IV infection. <i>Clin Chem Lab Med</i> . 2009;47:842-7. [PMID: 19575546]					1					1
24	BERGLIN E, PADYUKOV L, SUNDIN U et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Res</i> 2004; 6: R303-08.	1									1
25	Berthelot JM, Maugars Y, Audrain M, Youinou P, Prost A. Specificity of antiperinuclear factor for rheumatoid arthritis in rheumatoid factor-positive sera. <i>Br J Rheumatol</i> . 1995;34:716-20. [PMID: 7551653]			1							1
26	Berthelot JM, Maugars Y, Castagné A, Audrain M, Prost A. Antiperinuclear factors are present in polyarthritis before ACR criteria for rheumatoid arthritis are fulfilled. <i>Ann Rheum Dis</i> 1997;56:123-5.								1		1
27	Berthelot JM, Saraux A, Audrain M, Goff P, Hamidou M, Mulley JY, et al. Poor predictive value of antinucleosome and antineutrophil cytoplasmic antibodies in a 270 inception cohort of patients with								1		1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
	early naked arthritis of less than one year's duration. Ann Rheum Dis 2002;61:760-1.										
28	Bi XF, Zhu JH, Wang CH (2009) Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptides in diagnosing rheumatoid Arthritis. J Diseasea Monit Control 3(4):207-208							1			1
29	Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. Clin Chem. 2001;47:1089-93. [PMID: 11375296]		1	1		1					3
30	Bizzaro N, Tonutti E, Tozzoli R, Villalta D. Analytical and diagnostic characteristics of 11 2nd- and 3rd-generation immunoenzymatic methods for the detection of antibodies to citrullinated proteins. Clin Chem. 2007;53:1527-33. [PMID: 17586589]					1					1
31	Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avalle S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. Arthritis Res Ther 2004;6:R264-72.	1	1								2
32	Boer AK, Weekamp HH, van der Lugt CP, van de Laar MA, van der Sluijs Veer G. [The diagnostic accuracy of anti-citrullin antibody assessment in the diagnosis of patients suspected of rheumatoid arthritis by a general practitioner]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:91-5. [PMID: 18265799]					1					1
33	Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scire CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2005;32:511-15.	1	1								2
34	Boire G, Abrahamowicz M, King LE, Chu C, Poole AR. Association between serum biomarkers of cartilage turnover and radiographic and symptomatic progression in an early polyarticular inflammatory								1		1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
	arthritis cohort [abstract]. Ann Rheum Dis 2007;66 Suppl 11:322.										
35	Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Niyonsenga T, Zhou ZJ, et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. Arthritis Res Ther 2005;7:R592-603.		1						1		2
36	Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G, Iannuccelli C, Carlucci F, Riccieri V, et al. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. Arthritis Res Ther. 2004;6:R137-41. [PMID: 15059277]	1	1	1							3
37	Bongi SM, Manetti R, Melchiorre D, Turchini S, Boccaccini P, Vanni L, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are highly associated with severe bone lesions in rheumatoid arthritis anti-CCP and bone damage in RA. Autoimmunity. 2004;37:495-501. [PMID: 15621577]		1				1			1	3
38	Bukhari M, Thomson W, Naseem H, Bunn D, Silman A, Symmons D, et al. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting the severity of radiologic damage in inflammatory oilyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. Arthritis Rheum 2007;56:2929-35.								1		1
39	B. Cai, L.Wang, J. Liu, andW. Feng, "Performance evaluation of Elecsys analysis system for anti-cyclic citrullinated peptide detection in comparison with commercially available ELISA assays in rheumatoid arthritis diagnosis," Clinical Biochemistry, vol. 44, pp. 989-993, 2011.									1	1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
40	Cai F, Li L, Tang YP (2009) Clinical application of domestic anti-CCP antibody kit. J Radioimmunol 22(4):422-423							1			1
41	Cai WH, Sun BD, Hong XP, Liu DZ, Tan YH, Xiao XL (2006) Evaluation of rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibody and anti-keratin antibody in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Exp Med 5(6):671-673							1			1
42	Candia L, Marquez J, Gonzalez C, Santos AM, Londono J, Valle R, et al. Low frequency of anticyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis but not in cutaneous psoriasis. J Clin Rheumatol. 2006;12:226-9. [PMID: 17023808]					1					1
43	Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E, Pieropan S, Martinelli N, Carletto A, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. Rheumatol Int 2005;26:58-62.		1								1
44	Carpenter AB, Bartkowiak CD. Rheumatoid factors determined by fluorescence immunoassay: comparison with qualitative and quantitative methods. Clin Chem. 1989;35:464-6. [PMID: 2646034]			1							1
45	Carrier N, Fernandes AJ, Liang P et al. Fluctuations of rheumatoid factor, anti-CCP and anti-Sa over a period of 30 months in patients with polyarthritis of recent onset: association with severe outcomes. Arthritis Rheum 2006; 54:S818.							1			1
46	Ceccato F, Roverano S, Barrionuevo A, Rillo O, Paira S. The role of anticyclic citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of elderlyonset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. Clin Rheumatol. 2006; 25:854-7. [PMID: 16514472]					1					1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
47	Chen BY, Deng HL, Yang WP (2008) Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Lab Med Clin (18):1091-1093							1			1
48	Chen HA, Lin KC, Chen CH, Liao HT, Wang HP, Chang HN, et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:35-9.		1								1
49	Chen HL, Yong WD, Han JY (2007) Combination detection of serum anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatid factor: its diagnostic value of rheumatoid arthritis. Med J Qilu 22(6):508-511							1			1
50	Chen HM, Sun MZ, Gu J (2007) Application of combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and the rheumatoid factors in diagnosis of rheumatoid arthritis. J Mod Lab Med 22(4):79-80							1			1
51	Chen JW, Li XF, Ru JL, Hu XF (2007) Significance of anticitrullinated peptide antibodies in patients with rheumatic diseases. Med Forums Basic 11(8):688-689							1			1
52	Chen PF, Liu YR, Chen C, Chen Q, Ye QY (2005) Clinical evaluation of early marker in diagnosing rheumatoid arthritis. Med J Wuhan Univ 26(4):529-532							1			1
53	Chen XL, Pan SL, Gao ZF (2006) Application of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and the rheumatoid factors in diagnosis of rheumatoid arthritis. Sichuan Med J 27(7):690-691							1			1
54	Chen YH, Li SZ (2008) The diagnostic value of combined detection of anti-CCP antibody and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. Lab Med Clin 5(18):1093-1094							1			1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
55	Chen YJ, Wang X, Fan CL, Cao HJ, Chen J, Liu CL (2005) Application of measurements of serum anti-CCP and anti-RA33 in rheumatoid arthritis. J Postgrad Med 28(3):22-24							1			1
56	Chibnik LB, Mandl LA, Costenbader KH, Schur PH, Karlson EW. Comparison of threshold cutpoints and continuous measures of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting future rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2009;36:706-11. [PMID: 19228654]					1					1
57	Cho SY, Kang SY, Lee HJ, Lee WI. [A comparative evaluation of the diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis]. Korean J Lab Med. 2008;28:39-45. [PMID: 18309254]					1					1
58	Choi KH, Lee EB, Yoo CD, Baek HJ, Kang SW, Shin KC, et al. Clinical significance of anti-filaggrin antibody recognizing uncitrullinated filaggrin in rheumatoid arthritis. Exp Mol Med. 2005;37:546-52. [PMID: 16391515]					1					1
59	Choi SW, Lim MK, Shin DH, Park JJ, Shim SC. Diagnostic performances of anti-cyclic citrullinated peptides antibody and antifilaggrin antibody in Korean patients with rheumatoid arthritis. J Korean Med Sci. 2005;20:473-8. [PMID: 15953872]	1	1	1	1	1				1	6
60	Coenen D, Verschueren P, Westhovens R, Bossuyt X. Technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of citrullinated protein/peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Clin Chem. 2007;53:498-504. [PMID: 17259232]					1				1	2
61	Cordonnier C, Meyer O, Palazzo E, de Bandt M, Elias A, Nicaise P, et al. Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with			1				1		1	3

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
	rheumatoid factor. Br J Rheumatol. 1996;35:620-4. [PMID: 8670593]										
62	Correa PA, Tobo'n GJ, Citera G, Cadena J, Schneeberger E, Camargo JF, et al. [Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: relation with clinical features, cytokines and HLA-DRB1]. Biomedica. 2004;24:140-52. [PMID: 15495594]	1	1	1							3
63	Correia ML, Carvalho S, Fortuna J, Pereira MH. Comparison of three anti-CCP antibody tests and rheumatoid factor in RA and control patients. Clin Rev Allergy Immunol. 2008;34:21-5. [PMID: 18270853]					1					1
64	Cui HD, Zhang N, Fu HX, Liu XK, Yang LL, Xue HX et al (2006) The detection value of anti- cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Chin J Pract Intern Med 26(24):1977-1978							1			1
65	Cui TP, Xie JL, Yu LK, Hu LH, Shen JL, Wu JM (2003) Diagnostic value of four autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis. Shanghai J Med Lab Sci 18(4):221-222							1			1
66	Cunnane G, FitzGerald O, Beeton C, Cawston TE, Bresnihan B. Early joint ercsions and serum levels of matrix metalloproteinase 1, matrix metalloproteinase 3, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001;44:2263-74.								1		1
67	da Silva AF, Matos AN, Lima AM, Lima EF, Gaspar AP, Braga JA, et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2006;46:174-80.					1					1
68	Dai CC, Dai L, Zheng DH (2005) Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Guangdong Med J 26(6):796-797.							1			1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
69	Damjanovska L, Atanasovska V, Gruev T. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) in patients with rheumatoid arthritis. J Med Biochem. 2007;26:285-288.					1					1
70	Das H, Atsumi T, Fukushima Y, Shibuya H, Ito K, Yamada Y, et al. Diagnostic value of antiagalactosyl IgG antibodies in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2004;23:218-22. [PMID: 15168148]			1							1
71	Davis P, Stein M. Evaluation of criteria for the classification of SLE in Zimbabwean patients [Letter]. Br J Rheumatol. 1989;28:546-7. [PMID: 2686803]			1							1
72	de Bois MH, Arndt JW, Speyer I, Pauwels EK, Breedveld FC. Technetium-99m labelled human immunoglobulin scintigraphy predicts rheumatoid arthritis in patients with arthralgia. Scand J Rheumatol. 1996;25:155-8. [PMID: 8668958]			1							1
73	De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruihof E, Union A, Meheus L, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extraarticular manifestations. Ann Rheum Dis. 2004;63:1587-93. [PMID: 15547083]	1	1	1		1				1	5
74	de Seny D, Fillet M, Meuwis MA, Geurts P, Lutteri L, Ribbens C, et al. Discovery of new rheumatoid arthritis biomarkers using the surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry ProteinChip approach. Arthritis Rheum. 2005;52:3801-12. [PMID: 16320331]					1					1
75	Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duftner C, Schirmer M, Herold M. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2006;8:R119. [PMID: 16859519]					1				1	2

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
76	Despre's N, Boire G, Lopez-Longo FJ, Me'nard HA. The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1994;21: 1027-33. [PMID: 7932409]			1							1
77	Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Youinou P, Le Goff P. Antiperinuclear factor and antikeratin/antifilaggrin antibodies for differentiating early rheumatoid arthritis from polymyalgia rheumatica. Joint Bone Spine. 2001;68:306-310.					1			1		2
78	Ding ZM (2008) Examine the diagnostic significance by the detection anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor. Med Lab Sci Clin 19(1):38-39							1			1
79	Dong W, Zhang JB, Hu X, Jun F, Zhou B (2005) Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for the diagnosis of rheumatoid arthritis. Pract J Clin Med 2(1):84-86							1			1
80	dos Anjos LM, Pereira IA, d 'Orsi E, Seaman AP, Burlingame RW, Morato EF. A comparative study of IgG second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) ELISAs and their combination with IgA third generation CCP ELISA for the diagnosis of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2009;28:153-8. [PMID: 18795390]					1					1
81	Dos Santos WS, Da Silva NP, Atra E, Andrade LE. Diagnostic value of antiperinuclear factor and anti-stratum corneum antibody in rheumatoid arthritis. Part 1. Rev Bras Reumatol. 1997;37:251-9.					1					1
82	Dubrous P, Gardet V, Hugard L. Value of anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in comparison with rheumatoid factor for rheumatoid arthritis diagnosis. Pathol Biol (Paris) 2005;53:63-7.		1								1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
83	Dubucquoi S, Solau-Gervais E, Lefranc D, Marguerie L, Sibilia J, Goetz J, et al. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2004;63:415-9. [PMID: 15020336]	1	1	1		1					4
84	El Micdany Y, Youssef S, Mehanna AN, El Gaafary M. Development of a scoring system for assessment of outcome of early undifferentiated inflammatory synovitis. <i>Joint Bone Spine</i> 2008;75:155-62.								1		1
85	L. M. Enriconi dos Anjos, I. A. Pereira, E. d 'Orsi, A. P. Seaman, R.W. Burlingame, and E. F.Morato, "A comparative study of IgG second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) ELISAs and their combination with IgA third-generation CCP ELISA for the diagnosis of rheumatoid arthritis," <i>Clinical Rheumatology</i> , vol. 28, no. 2, pp. 153-158, 2009.									1	1
86	Erre GL, Tocco A, Longu MG, Fenu P, Sanna M, Faedda R, et al. Diagnostic value of antifilaggrin antibodies (antibodies to cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies) for rheumatoid arthritis. <i>Trends Med.</i> 2006;6:105-110.					1					1
87	Fan YY, Yu J (2009) Diagnostic significance of combined detection of serum anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. <i>Lab Med Clin</i> 6(18):1528-1529							1			1
88	Fan ZQ, Shi LH, Li YS (2007) Diagnostic value of anti-CCP in rheumatoid arthritis. <i>Jilin Med J</i> 28(17):1906-1907							1			1
89	Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, Silman AJ, Thomson W, Symmons D, et al. Association of the HLA-DR B1 gene with premature death, particularly								1		1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
	from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2008;58:359-69.										
90	Fernańdez-Suańrez A, Reneses S, Wichmann I, Criado R, Nuńez A. Efficacy of three ELISA measurements of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. <i>Clin Chem Lab Med.</i> 2005;43:1234-9. [PMID: 16232091]		1	1		1				1	4
91	Ferraro-Peyret C, Tebib J, Desbos A, Bihannic R, Genestier C, Letroublon MC, et al. Improvement in diagnosis of rheumatoid arthritis using dual indirect immunofluorescence and immunoblotting assays for antifilaggrin autoantibodies: a retrospective 3 year study. <i>J Rheumatol.</i> 2002;29:276-81. [PMID: 11838844]					1					1
92	FERUCCI ED, MAJKA DS, PARRISH L et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2005;52: 239-46.	1									1
93	Fèvre C, Brdzier M, Dumgńn A, Daveau R, Mejjad O, Boumier P, et al. Can we predict structural damage progression at 2 years in very early arthritis? Value of bone and cartilage markers in the conservatively treated community-based inception VERA cohort[abstract]. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007;66 Suppl 11:324.								1		1
94	Flendrie M, Welsing PMJ, Van der Bif S, De Jong BAW, Van Venrooij WJ, Van Riel PLC. Longitudinal analysis of the relationship between anti-CCP antibodies and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. <i>EULAR</i> 2004, http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu =							1			1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인								Total	
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011		Taylor _2011
	EULAR04L1_2004THU0272 (31 July 2009, date last accessed).										
95	Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B, BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). <i>Ann Rheum Dis</i> 2004;63:1090-5.	1	1							1	3
96	Fu KY, Chen R, Zhan F, Zhong L (2007) Value of detection of anti-CCP and rheumatoid factors AKA in diagnosis of rheumatoid arthritis. <i>China Trop Med</i> 7(11):2029-2030							1			1
97	Fusconi M, Vannini A, Dall'Aglio AC, Pappas G, Cassani F, Ballardini G, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2005;22:951-5. [PMID: 16268969]					1					1
98	Galati S, Beauvillain C, Renier G, Jeannin P, Masson C, Chevailler A. [Comparison and relevance of rheumatoid factors, antikeratin antibodies and anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in rheumatoid arthritis]. <i>Ann Biol Clin (Paris)</i> . 2008;66:157-64. [PMID: 18390426]					1					1
99	Gao IK, Haas-Wo`hrle A, Mueller KG, Lorenz HM, Fiehn C. Determination of anti-CCP antibodies in patients with suspected rheumatoid arthritis: does it help to predict the diagnosis before referral to a rheumatologist? [Letter]. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005;64:1516-7. [PMID: 16162906]		1			1			1		3
100	Gao LX, Liu FZ, Liu XL (2004) The clinical significance of anti-cyclic citrullinated polypeptide antibody and the analysis of interference factors. <i>Chin J Diffic Compl Cas</i> 3(4):209-211							1			1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
101	García-Berrocal B, González C, Pérez M, Navajo JA, Moreta I, Da'vila C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in IgM rheumatoid factorpositive patients. Clin Chim Acta. 2005;354:123-30. [PMID: 15748608]		1	1		1					3
102	Ge WL (2010) Clinical value of combined detection of serum anti-citrullinated peptide antibody (anti-CCP Ab) and rheumatoid factor (RF) in diagnosis of rheumatoid arthritis. J Radioimmumol 23(2):131-133							1			1
103	Girelli F, Foschi FG, Bedeschi E, Calderoni V, Stefanini GF, Martinelli MG. Is anti cyclic citrullinated peptide a useful laboratory test for the diagnosis of rheumatoid arthritis? Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2004;36:127-30. [PMID: 15180353]		1	1		1					3
104	Goldbach-Mansky R, Lee J, Hoxworth JM. Active synovial matrix metalloproteinase-2 is associated with radiographic erosions in patients with early synovitis. Arthritis Care Res 2000;2:145-53.								1		1
105	Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, et al. Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. Arthritis Res. 2000;2:236-43. [PMID: 11056669]		1	1		1			1		4
106	Goldbach-Mansky R, Suson S, Wesley R, Hack CE, EI Gabalawy HS, Tak PP. Raised granzyme B levels are associated with erosions in patients with early rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:715-21.								1		1
107	Gome's-Daudrix V, Sebbag M, Girbal E, Vincent C, Simon M, Rakotoarivony J, et al. Immunoblotting detection of so-called 'antikeratin antibodies': a new assay for the diagnosis of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1994;53: 735-42. [PMID: 7529986]			1							1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
108	Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goetz J, et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. <i>Ann Rheum Dis</i> 2005;64:114-17.	1	1								2
109	Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. <i>Arthritis Rheum</i> 1999;42:2184-8.							1		1	2
110	Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. <i>Ann N Y Acad Sci</i> . 2005;1050:295-303. [PMID: 16014545]		1	1							2
111	Grillo ICC, Zimmerman B, Kadmon D. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in patients older than 50 years with rheumatoid arthritis versus other rheumatic diseases. <i>Arthritis Rheum</i> . 2003;48:3633.						1				1
112	Grootenboer-Mignot S, Nicaise-Roland P, Delaunay C, Meyer O, Chollet-Martin S, Labarre C. Second generation anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP2) antibodies can replace other anti-filaggrin antibodies and improve rheumatoid arthritis diagnosis. <i>Scand J Rheumatol</i> . 2004;33:218-20. [PMID: 15370715]	1	1	1							3
113	Gu FR, Zhang YD, Shi JJ (2007) Diagnosis value of anti-CCP antibody, anti-RA33 antibody, anti-Sa antibody, and RF in rheumatoid arthritis. <i>Jiangxi J Med Lab Sci</i> 25(1):24-34								1		1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
114	Gu YL, Chen YM, Lv L, Xu ML (2004) Study on the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and the rheumatoid factors in the diagnosis of rheumatoid arthritis. J Diagn Concepts Pract 3(4):254-256							1			1
115	Guo DM, Zhang HW, Chen GQ (2009) The clinical value of anti- anti-citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor combined detection in rheumatoid arthritis. PJCCPVD 17(12):1048-1049							1			1
116	Guo PE, Qin Q, Wu SM, Shen Q (2003) Clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Jiangxi Med Lab Sci 21(5):331-332							1			1
117	Guo Y, Chen Z, Gu M. Diagnostic value of citrullinated protein antibody and anti-RA~3~3 antibody in patients with rheumatoid arthritis. Jiangsu Medical Journal. 2006;32:112-13.					1					1
118	Gupta R, Thabah MM, Aneja R, Kumar A, Varghese T, Chandrasenan PJ. Usefulness of anti -CCP antibodies in rheumatic diseases in Indian patients. Indian J Med Sci. 2009;63:92-100. [PMID: 19359776]					1					1
119	Han YX, Shao FL, Liu FZ, Jin HT, Liu XL (2005) Diagnostic value of anti- cyclic citrullinated peptide antibody assay for rheumatoid arthritis. Clin Focus 20(22):1276-1278							1			1
120	Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, Skjødt H, Danneskiold-Samsøe B, Loch H, et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. J Periodontol. 2006;77:280-8. [PMID: 16460255]					1					1
121	Hayashi N, Kumagai S. [New diagnostic tests for rheumatoid arthritis]. Rinsho Byori. 2003;51:1030-5. [PMID: 14653204]					1					1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
122	He HJ, Qiu GB (2008) Clinical application of anti-CCP antibody in diagnosis of rheumatoid arthritis. Chins Med Herald 5(5):76							1			1
123	Heidari B, Firouzjahi AR, Lotfi Z. Prevalence and discriminating ability of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in recognizing rheumatoid arthritis from non-rheumatoid arthritis musculoskeletal diseases. Rheumatology. 2007;46:1142-1143.					1					1
124	B. Heidari, A. Firouzjahi, P. Heidari, and K. Hajian, "The prevalence and diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: the predictive and discriminative ability of serum antibody level in recognizing rheumatoid arthritis," Annals of Saudi Medicine, vol. 29, no. 6, pp. 467-470, 2009.									1	1
125	Heidari B, Heidari P. Prevalence and predicted value of anti-cyclic citrullinated peptide in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2006;45:1103.					1					1
126	Herold M, Boeser V, Russe E, Klotz W. Anti-CCP: history and its usefulness. Clin Dev Immunol. 2005;12:131-5. [PMID: 16050144]		1			1					2
127	Hill JA, Al-Bishri J, Gladman DD, Cairns E, Bell DA. Serum autoantibodies that bind citrullinated fibrinogen are frequently found in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2006;33:2115-9. [PMID: 16924693]					1				1	2
128	Hitchon CA, Alex P, Erdile LB, Frank MB, Dozmorov I, Tang Y, et al. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. J Rheumatol. 2004;31:2336-46. [PMID: 15570632]			1		1					2

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
129	Hitchon CA, Wong K, El-Gabalawy HS. Measurement of baseline serum matrix metalloproteinase levels adds minimal prognostic value over routine clinical parameters in the prediction of radiographic erosions in early inflammatory arthritis [abstract]. <i>Arthritis Rheum</i> 2008;58 Suppl:S754.								1		1
130	Hoffman IE, Peene I, Pottel H, Union A, Hulstaert F, Meheus L, et al. Diagnostic performance and predictive value of rheumatoid factor, anticitrullinated peptide antibodies, and the HLA shared epitope for diagnosis of rheumatoid arthritis. <i>Clin Chem</i> . 2005;51:261-3. [PMID: 15388633]					1					1
131	Hu XT, Xia XJ, Wei H, Jin W (2007) Diagnostic value of combined detection of anti-CCP antibody and rheumatoid factor in RA. <i>Acta Acad Weifang</i> 29(1):57-58							1			1
132	Hu Y, Wang J, Wang QX (2008) The diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for the rheumatoid arthritis. <i>Central China Med J</i> 32(1):31-32							1			1
133	Hu ZD, Lv JQ, Yan BY, Xing N, Fu L, Wei G et al (2007) The value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and vascular endothelial growth factor in the diagnosis of rheumatoid arthritis. <i>Lab Med</i> 22(1):41-43							1			1
134	Huang Y, Wu YA, Ma XN, Wang SW (2004) Application and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. <i>J Fujian Med Univ</i> 38(3):337-338							1			1
135	Hulsemann JL, Zeidler H. Undifferentiated arthritis in an early synovitis out-patient clinic. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 1995;13:37-43.						1				1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
136	Inanc N, Dalkilic E, Kamali S, Kasapoglu-Gu"nal E, Elbir Y, Direskeneli H, et al. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Clin Rheumatol. 2007;26:17-23. [PMID: 16538391]					1					1
137	Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, Jidell E, Berglin E, Dahlqvst SR. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. J Rheumatol. 2008;35:1002-8. [PMID: 18398946]					1					1
138	Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB, Peschken CA, Markland J, van der Woude D, et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. Arthritis Rheum. 2008;58:3000-8. [PMID: 18821680]					1					1
139	Jansen AL, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. J Rheumatol 2002;29:2074-6.		1						1		2
140	Jansen LM, van Schaardenburg D, Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BAC. One year outcome of undifferentiated polyarthritis. Ann Rheum Dis 2002;61:700-3.								1		1
141	Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. J Rheumatol. 2003;30:1691-5. [PMID: 12913923]		1	1					1		3
142	Ji CM (2008) Use of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis. Med Lab Sci Clin 19(3):84-85							1			1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
143	Jiang Z, Liu H, Liu Z. Diagnostic significance of combining detecting three antibodies including citrullinated protein antibodies for rheumatoid arthritis. Zhongguo Wuzhen Xue Zazhi. 2009;1:6-8.]					1					1
144	Jo'nsson T, Steinsson K, Jo'nsson H, Geirsson AJ, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 1998;18:119-22. [PMID: 9833253]			1							1
145	Jonen F, Vittecoq O, Leguillou F, Tabti-Titon I, Menard JF, Mejjad O, et al. Diagnostic and prognostic values of anti glucose-6-phosphate isomerase antibodies in community-recruited patients with very early arthritis. Clin Exp Immunol 2004;137:606-11.								1		1
146	Jørgensen KT, Wiik A, Pedersen M, Hedegaard CJ, Vestergaard BF, Gislefoss RE, et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. Ann Rheum Dis. 2008;67:860-6. [PMID: 17644543]					1					1
147	Kamali S, Polat NG, Kasapoglu E, Gul A, Ocal L, Aral O, et al. Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis [Letter]. Clin Rheumatol. 2005;24:673-6. [PMID: 15926038]		1	1		1				1	4
148	Kang HJ, Seo YI, Lee YK, Cho HC. Diagnostic usefulness of the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for rheumatoid arthritis. J Korea Rheumatism Ass 2003;10;117-25.				1						1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
149	Karayev D, Morris RI, Metzger AL. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (Anti-CCP) are highly specific for rheumatoid arthritis particularly in combination with IgM rheumatoid factor positivity. <i>Arthritis Rheum.</i> 2003;48: 3654-3655.					1					1
150	KASAPCOPUR O, ALTUN S, ASLAN A et al.: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2004; 63: 1687-9.	1									1
151	Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2004;63:1085-9. [PMID: 15308517]		1			1					2
152	Kelly P, Creagmile S, Brown N, Grant L, Taylor V, Torgersen A, et al. Performance of the AxSYM (R) anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) assay as a diagnostic test for rheumatoid arthritis (RA) [Abstract]. <i>Clin Chem.</i> 2007;53:A148.					1					1
153	Kim HR, Shin JW, Lee JN. Evaluation of the usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies measured by an automated enzyme immunoassay. <i>J Lab Med Qual Assur</i> 2005;27:183-8.				1						1
154	Kim KE, Kim KH, Woo KS, Han JY, Kim JM, Lee SW, et al. [Diagnostic utility of AxSYM anti-cyclic Citrullinated peptide antibody assay]. <i>Korean J Lab Med.</i> 2008;28:457-64. [PMID: 19127111]					1					1
155	Kim KH, Kwon JA, Kim YK. Diagnostic performance of the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. <i>J Lab Med Qual Assur</i> 2005;27:195-202.				1						1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
156	Kim KH, Lee SW, Chung WT. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and functional status in rheumatoid arthritis. J Korea Rheumatism Ass 2006;13:46-51.				1						1
157	S. Kim, J. Kim, J. Lee, and H. Kim, "Evaluation of three automated enzyme immunoassays for detection of anticyclic citrullinated peptide antibodies in qualitative and quantitative aspects," Rheumatology, vol. 49, no. 3, pp. 450-457, 2010.									1	1
158	Kitahara K, Takagi K, Kusunoki Y, Nishio S, Nozaki T, Inomata H, et al. Clinical value of second- and third-generation assays of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis [Letter]. Ann Rheum Dis. 2008;67:1059-60. [PMID: 18556455]					1					1
159	Koivula MK, Heliovaara M, Ramberg J, Knekt P, Rissanen H, Palosuo T, et al. Autoantibodies binding to citrullinated telopeptide of type II collagen and to cyclic citrullinated peptides predict synergistically the development of seropositive rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007;66:1450-5. [PMID:17472989]					1					1
160	Koivula MK, Savolainen E, Kaipainen-Seppänen O, Kautiainen H, Luosujärvi R, Hakala M, et al. Sensitivity and specificity of autoantibodies binding to citrullinated carboxyterminal telopeptides of types I and II collagens in an early arthritis series. Rheumatology (Oxford). 2008;47:656-9. [PMID: 18356174]					1					1
161	Korkmaz C, Us T, Kaşifoğlu T, Akgün Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. Clin Biochem. 2006;39:961-5. PMID: 16979149]					1					1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
162	Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2000;43:1831-5.		1								1
163	Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Ishii M, Mima T, Matsushita M, Azuma N, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting development of rheumatoid arthritis(RA) in early undifferentiated arthritis [abstract]. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007;66 Suppl 11:592.								1		1
164	Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Ishii M, Mima T, Matsushita M, Azuma N, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. <i>Clin Rheumatol.</i> 2007;26:1627-33. [PMID:17286215]					1				1	2
165	Kumagai S, Nishimura K, Hayashi N. [Topics on immunological tests for rheumatoid arthritis]. <i>Rinsho Byori.</i> 2004;52:836-43. [PMID: 15624500]			1							1
166	Kurki P, von Essen R, Kaarela K, Isomaki H, Palosuo T, Aho K. Antibody to stratum corneum (antikeratin antibody) and antiperinuclear factor: markers for progressive rheumatoid arthritis. <i>Scand J Rheumatol</i> 1997;26:346-9.								1		1
167	Kwok JS, Hui KH, Lee TL, Wong W, Lau YL, Wong RW, et al. Anticyclic citrullinated peptide: diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population. <i>Scand J Rheumatol.</i> 2005;34:359-66. [PMID: 16234183]		1	1		1		1			4

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
168	Kyriazis NC, Papalopoulou M, Balla M. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in the diagnosis of early versus established rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2005;64:172.					1					1
169	Lai ZF, Wu XN, Jiang JQ (2006) Diagnostic value of quantitative detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. <i>J Guangxi Med Univ</i> 23(6):985-986							1			1
170	Lanfant K, Michot C, Davean R, Milliez PY, Auquit-Auckbur I, Fardellone P. et al. An algorithm including the intrasynovial expression of CD20 and serum biomarkers (rheumatoid factorsk anti-CCP2 and rank-ligand) able to predict the progression of bone crosions in very early arthritis [abstract]. <i>Arthritis Rheum</i> 2008;58 Suppl:S759.								1		1
171	Lanfant-Weybel K, Michot C. Daveau R, Auquit-Auckbur I, Milliez P, Fardellone P, et al. An algorithm including the intrasynovial expression of CD20 and serum biomakers (rheumatoid factors, anti-CCP2 and rank-ligand) able to predict at an individual level the progression of bone erosions in 21 patients with very early arthritis [abstract]. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67 Suppl 11:601.								1		1
172	Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2003;62:870-4. [PMID: 12922961]	1	1	1		1				1	5
173	Lei XM, Li SX (2005) Diagnosis value of anti-CCP, anti-RA33 and RF in rheumatoid arthritis. <i>J Clin Intern Med</i> 22(10):667-668							1			1
174	Lemos A, Ramos MP, Furtado MJ, Carvalho C, Santos MJ, Silva JC, et al. [Diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated antibodies and IgM rheumatoid factor in					1					1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
	rheumatoid arthritis]. Acta Reumatol Port. 2007;32:345-9. [PMID: 18159201]										
175	Li FJ, Guo XJ, Zhao Y, Zhang J, Ding MR, Li QR (2005) Application of joint detection of four antibodies in diagnosis of early rheumatoid arthritis. Clin Focus 20(14):821-822							1			1
176	Li GF, Gao F, Wang L (2005) The diagnostic value anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. J Mod Lab Med 20(3):7-10							1			1
177	Li H, Song WQ, Li Y, Liu YH, Bai J, Li X et al (2010) Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in Northern Chinese Han patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. Clin Rheumatol 29(4):413-417							1			1
178	Li SS, Bao HY (2007) Clinical diagnosis value of citrullinated protein antibodies for rheumatoid arthritis. J Med Forum 28(2):42-43							1			1
179	Li X (2009) Diagnostic value of combined detection of anticyclic citrullinated peptide antibody and the rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis. Guangxi Med J 31(4):515-516							1			1
180	Li XH, Zhang CJ (2009) Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-keratin antibody and rheumatoid factor in diagnosis of early rheumatoid arthritis. China Med Herald 6(19):32-34							1			1
181	Li XL, Tao HQ, Zhang WH, Zheng YB (2006) The clinical application of Mark2 anti-cyclic citrullinated peptide determination in rheumatoid arthritis. Lab Med 21(6):599-601							1			1
182	Liang JQ, Luo YF (2006) Evaluation of indicators of early rheumatoid arthritis. J Pract Med 22(15):1820-1821							1			1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
183	Liang RC, Li YJ (2003) The detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and the early diagnosis of rheumatoid arthritis. <i>China J Mod Med</i> 13(13):85-86							1			1
184	Lim MK, Sheen DH, Lee YJ, Mun YR, Park M, Shim SC. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies distinguish hepatitis B virus (HBV)-associated arthropathy from concomitant rheumatoid arthritis in patients with chronic HBV infection. <i>J Rheumatol.</i> 2009;36:712-6. [PMID: 19286846]					1					1
185	Limaye S, Carr V, Kirkpatrick P, Williams A, Adelstein S. Antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with chronic arthritis attending an arthritis monitoring clinic. <i>J Clin Rheumatol.</i> 2005;11:150-2. [PMID: 16357734]		1			1					2
186	Lin L, Xiao ZY, Chen SB, Huang SB, Xie SH (2006) Diagnostic significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and its predictive value for radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. <i>Chin J Health Lab Technol</i> 16(5):516-519							1			1
187	Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2005;64:196-201.		1								1
188	Liu FC, Chao YC, Hou TY, Chen HC, Shyu RY, Hsieh TY, et al. Usefulness of anti-CCP antibodies in patients with hepatitis C virus infection with or without arthritis, rheumatoid factor, or cryoglobulinemia. <i>Clin Rheumatol.</i> 2008;27:463-7. [PMID: 17876647]					1					1
189	Liu X, Jia R, Zhao J, Li Z. The role of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2009;36:1136-42. [PMID: 19447936]					1				1	2

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
190	Liu XD, Fu HX, Cui HD, Pan LL (2009) Detection value of anticyclic citrullinated peptide antibody in early diagnosis in patients with rheumatoid arthritis. Pract Pharm Clin Rem 12(1):18-20							1			1
191	Liu XY, Xie MY, Huang J, Wang H (2010) Diagnostic value of combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and the rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis. J Hubei Univ Chin Med 12(1):47-48							1			1
192	Liu Y, Yong J (2005) Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in diagnosing rheumatoid arthritis. J North Sichuan Med College 20(3):327-329							1			1
193	Liu ZH, Ge XJ, Zhu HL (2009) Diagnosis values of combined determination of serum rheumatoid factor, C reaction protein and anti-CCP antibody in patients with rheumatoid arthritis. Mod J Integrat Trad Chin West Med 18(27):3272-3283							1			1
194	Lo'pez-Longo FJ, Rodr'iguez-Mahou M, Sa'nchez-Ramo'n S, Estecha A, Balsera M, Plaza R, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide versus anti-Sa antibodies in diagnosis of rheumatoid arthritis in an outpatient clinic for connective tissue disease and spondyloarthritis. J Rheumatol. 2006;33:1476-81. [PMID: 16881106]					1				1	2
195	Lopez-Hoyos M, Ruiz de Alegria C, Blanco R, Crespo J, Pen'a M, Rodriguez-Valverde V, et al. Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. Rheumatology (Oxford). 2004;43:655-7. [PMID: 14970400]	1	1	1		1					4
196	LOW JM, CHAUHAN AK, KIETZ DA, DAUD U, PEPMUELLER PH, MOORE T L: Determination of	1									1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
	anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2004; 31: 1829-33.										
197	Lu H, Xia Y, Zhou W, Chen YE (2009) Application of joint detection of four serum indicators in diagnosis of rheumatoid arthritis. China Trop Med 9(1):72-73							1			1
198	Lu SJ, Shao J, Jiang QX (2005) Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Shanxi Med J 34(7):585-586							1			1
199	Luis Caro-Oleas J, Fernández-Suares A, Reneses Cesteros S, Porrino C, Nuñez-Roldán A, Wichmann Schlipf I. Diagnostic usefulness of a thirdgeneration anti-cyclic citrulline antibody test in patients with recent-onset polyarthritis. Clin Chem Lab Med. 2007;45:1396-401. [PMID: 17924851]					1					1
200	LundbergK, KinlochA, FisherBA, WegnerN, WaitR, CharlesP, et al. Antibodies to citrullinated -enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. Arthritis Rheum. 2008;58:3009-19. [PMID: 18821669]					1					1
201	Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second- and thirdgeneration anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis. Clin Chim Acta. 2007;386:76-81. [PMID: 17826752]					1				1	2
202	Machold KP, Stamm TA, Eberl GJM et al. Very recent onset arthritis—clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. J Rheumatol 2002; 29:2278-87.							1			1
203	Marrone M, Chiala` A, Tampoia M, Iannone F, Raho L, Covelli M, et al. [Prevalence of anti-CCP antibodies in systemic sclerosis]. Reumatismo. 2007;59:20-4. [PMID: 17435838]					1					1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
204	Matsumoto I, Lee DM, Goldbach-Mansky R, Sumida T, Hitchon CA, Schur PH, et al. Low prevalence of antibodies to glucose-6-phosphate isomerase in patients with rheumatoid arthritis and a spectrum of other chronic autoimmune disorders. <i>Arthritis Rheum</i> 2003;48:944-54.								1		1
205	T. Matsui, K. Shimada, N. Ozawa et al., "Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis," <i>Journal of Rheumatology</i> , vol. 33, no. 12, pp. 2390-2397, 2006.									1	1
206	Mediwake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ. Use of anticitrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2001;60:67-8.		1								1
207	Meng QS, Liu XX, Ye Y, Lin MQ (2006) Clinical value of APF, AKA, RF and anti-CCP antibody in diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. <i>Med Lab Sci Clin</i> 17(6):35-37							1			1
208	Merlini G, Anzilotti C, Chimenti D, Tommasi C, Bombardieri S, Migliorini P. A deiminated viral peptide to detect antibodies in rheumatoid arthritis. <i>Ann N Y Acad Sci</i> . 2005;1050:243-9. [PMID: 16014539]					1					1
209	Mettler S, Roch A, Langer H. Antibodies against cyclic citruillinated peptide (GGP; Filaggrin) in daily rheumatology practice: highly specific in diagnosis of rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2003; 62(Suppl 1):385-386.					1					1
210	Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for		1								1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
	predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis 2003;62:120-6.										
211	Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. Arthritis Rheum 2004;50:3776-82.	1	1								2
212	Miyamura T, Watanabe H, Takahama S, Sonomoto K, Nakamura M, Ando H, et al. [Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in early rheumatoid arthritis]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2009;32:102-9. [PMID: 19404008]					1					1
213	Mjaavatten MD, Haugen AJ, Helgetveit K, Sidenvall G, Nygaard H, Kvien TK. High anti-cyclic ctrullinated peptide level is a stronger predictor than low level for persistent joint swelling in patients presenting with arthritis of <= 16 weeks duration [abstract]. Arthritis Rheum 2008;58 Suppl:S770.								1		1
214	Mjaavatten MD, van der Heijde D, Uhlig T et al. Should ACPA status be reassessed in patients with early arthritis: results from follow-up examinations in patients with arthritis of less than 16 weeks duration. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl. 3):374.							1			1
215	Mori S, Naito H, Ohtani S, Yamanaka T, Sugimoto M. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for rheumatoid arthritis in patients with active lung tuberculosis. Clin Rheumatol. 2009;28:277-83. [PMID: 19002544]					1					1
216	Mu CX (2007) The clinic value of combined test of RF, AKA, and anti-CCP antibody in diagnosing rheumatoid arthritis. J Med Theor Pract 20(5):517-518							1			1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인								Total	
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011		Taylor _2011
217	Mutlu N, Bicakcigil M, Tasan DA, Kaya A, Yavuz S, Ozden AI. Comparative performance analysis of 4 different anti-citrullinated protein assays in the diagnosis of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2009;36:491-500. [PMID: 19228660]					1				1	2
218	Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Origuchi T, Matsuoka N, Tsuboi M, et al. Clinical significance of anti-citrullinated peptide antibody in Japanese patients with established rheumatoid arthritis [Letter]. Scand J Rheumatol. 2005; 34:489-90. [PMID: 16393775]					1					1
219	Narvaéz J, Sirvent E, Narvaéz JA, Bas J, Gómez-Vaquero C, Reina D, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of the hand versus anticyclic citrullinated peptide antibody testing to confirm the diagnosis of clinically suspected early rheumatoid arthritis in the absence of rheumatoid factor and radiographic erosions. Semin Arthritis Rheum. 2008;38:101-9. [PMID: 18221987]					1	1		1		3
220	Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64:1731-6. [PMID: 15878904]		1	1		1			1		4
221	Nell VPK, Machold K, Hoeffler E, Steiner G, Smolen J. Development of autoantibodies in patients with very early arthritis—a follow up study. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl. II):81.							1			1
222	Nicaise RP, Grootenboer MS, Bruns A, Hurtado M, Palazzo E, Hayem G, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. Arthritis Res Ther. 2008;10:R142.					1					1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
223	Nicoloudi A, Renaudineau Y, Devauchelle V, Saraux A, Youinou P. Contribution of the new laboratory tests to the diagnosis of the rheumatoid arthritis. <i>Immuno-Analyse et Biologie Specialisee</i> . 2007;22:167-172.					1					1
224	Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, van de Stadt RJ, Aarden L, et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2005;64:1199-204. [PMID: 15640269]	1	1	1					1		4
225	Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma I, et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen predict radiographic progression in early arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2004; 50:S162.					1					1
226	Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. <i>Arthritis Rheum</i> . 2004;50:380-6. [PMID: 14872479]					1					1
227	Nikolaisen C, Rekvig OP, Nossent HC. Diagnostic impact of contemporary biomarker assays for rheumatoid arthritis. <i>Scand J Rheumatol</i> . 2007;36:97-100. [PMID: 17476614]					1					1
228	Novikov AA, Aleksandrova EN, Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Cherkasova MV, et al. [Diagnostic value of antibodies to modified citrullinized vimentin in early rheumatoid arthritis]. <i>Klin Lab Diagn</i> . 2008;27-9. [PMID: 18807510]					1					1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
229	Ortiz AM, Gonzalez-Alvaro I, Garcia-Vicuna R, Carvajal I, Castaneda S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and high IL-15 serum levels predict better than rheumatoid factor the requirement of intensive treatment in early arthritis patients [abstract]. Ann Rheum Dis 2007;66 Suppl 11:593.								1		1
230	Pan XP, Xie W, Wu M, Zhang H (2006) Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with early rheumatoid arthritis. Jinagsu Med J 32(1):68-69							1			1
231	Panchagnula R, Rajiv SR, Prakash J, Chandrashekara S, Suresh KP. Role of anticyclic citrullinated peptide in the diagnosis of early rheumatoid factor-negative suspected rheumatoid arthritis: is it worthwhile to order the test? J Clin Rheumatol. 2006;12:172-5. [PMID: 16891919]					1			1	1	3
232	Park SH, Kim JY, Kim SK, Choe JY, Kim SK, Shin IH. Diagnostic significance of anti-CCP antibody in Korean early rheumatoid arthritis. J Korea Rheumatism Ass 2007;14:227-34.				1						1
233	Parodi A, Drosera M, Seriola B, Barbieri L, Reboria A. Anti-citrulline antibodies in psoriatic patients with and without arthritis [Letter]. Acta Derm Venereol. 2005;85:253-4. [PMID: 16040413]					1					1
234	Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. Arthritis Rheum 2007;56:2143-9.								1		1
235	Pe'rez T, Go'mez A, Sanmarti R, Vinas O, Ercilla G, Haro I. Use of [Cit312,314] filaggrin (306-324) analogue for the diagnosis of rheumatoid arthritis. Conformational study by circular dichroism and fourier transformed infrared spectroscopy. Lett Pept Sci. 2002;9:291-300.					1					1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
236	Peng XD, Li LX, Bai YJ, Zhang RW, Liu GJ (2006) Diagnostic value of anti-CCP, anti-AKA, and RF in rheumatoid arthritis. J Sichuan Univ (Med Sci Ed) 37(2):317-318							1			1
237	Pengfei C, Yuanrui L, Shu C. Clinical evaluation of early marker in diagnosing rheumatoid arthritis. Wuhan Daxue Xuebao (Yixue Ban). 2005;26:529-532.					1					1
238	Pikner R, Suchy D, Zitkova J, Brabcova H, Beranova M, Kormunda S. Automated determination of citrullinated cyclic peptide antibodies on AxSYM analyser. Chemicke Listy. 2008;102:997-1002.					1					1
239	Pinheiro GC, Scheinberg MA, Aparecida da Silva M, Maciel S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2003;139:234-5.	1	1								2
240	Qian L, Li XP, Li XM, Wang GS, Tao JH, Zhang H et al (2004) The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Anhui Med J 25(3):171-173							1			1
241	Qin BR, Wang YQ (2007) Diagnostic value of serum anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Mod Prev Med 34(2):346-348							1			1
242	Qing YF, Zhang QB, Zhou JG, Yuan GH, Wei J, Xing Y, et al. The detecting and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2009;18:713-7. [PMID: 19502267]					1					1
243	Quinn MA, Green MJ, Marzo-Ortega H, Prodman S, Karim Z, Waketicld RJ, et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. Arthritis Rheum 2003;48:3039-45.								1		1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
244	Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. <i>Reumatology</i> (Oxford). 2006;45:478-80. [PMID: 16287917]			1		1					2
245	Rantapa"aa"-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2003;48:2741-9. [PMID: 14558078]	1		1		1					3
246	Raza K, Breese M, Nightingale P, Kumar K, Potter T, Carruthers DM, et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2005;32:231-8. [PMID: 15693082]		1	1		1			1		4
247	Reneses S, Pestana L, Femandez-Suarez A, Criado R, Wichmann I, Garcia A, et al. A recent onset inflammatory polyarthritis register in Spain: factors that predict remission. <i>Scand J Rheumatol</i> 2007;36:378-85.								1		1
248	Ribeiro SL, Pereira HL, Silva NP, Neves RM, Sato EI. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in leprosy patients with articular involvement. <i>Braz J Med Biol Res.</i> 2008;41:1005-10. [PMID: 19099154]					1					1
249	Rodr"iguez-Mahou M, Lo"pez-Longo FJ, Sa"nchez-Ram"on S, Estecha A, Garc"ia-Segovia A, Rodr"iguez-Molina JJ, et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-Sa/citrullinated vimentin autoantibodies in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006;55:657-61. [PMID: 16874789]					1					1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
250	J. Rojas-Serrano, R. Burgos-Vargas, L. Lino Pérez, C. García García, F. Moctezuma, and J. Vázquez-Mellado, "Very recent onset arthritis: the value of initial rheumatologist evaluation and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis," <i>Clinical Rheumatology</i> , vol. 28, no. 10, pp. 1135–1139, 2009.									1	1
251	Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. <i>Ann Rheum Dis</i> 2005;64:1744–9.		1								1
252	Salvador G, Gomez A, Vinas O, Ercilla G, Canete JD, Munoz-Gomez J, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2003;42:972-5. [PMID: 12730510]		1			1					2
253	Samanci N, Ozdem S, Akbas H, Mutlu D, Gultekin M, Arman M, et al. Diagnostic value and clinical significance of anti-CCP in patients with advanced rheumatoid arthritis. <i>J Natl Med Assoc</i> . 2005;97:1120-6. [PMID: 16173327]		1			1				1	3
254	Santiago M, Baron M, Miyachi K, Fritzler MJ, Abu-Hakima M, Leclercq S, et al. A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. <i>Clin Rheumatol</i> . 2008;27:77-83. [PMID: 17570008]					1				1	2
255	Saroux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, et al. Value of laboratory tests in early								1		1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인								Total	
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011		Taylor _2011
	prediction of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2002;47:155-65.										
256	Saroux A, Berthelot JM, Devauchelle V, Bendaoud B, Chale's G, Le Henaff C, et al. Value of antibodies to citrulline-containing peptides for diagnosing early rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2003;30:2535-9. [PMID: 14719190]		1	1					1	1	4
257	Saroux A, Valls I, Voisin V, Koreichi A, Baron D, Youinou P, et al. How useful are tests for rheumatoid factors, antiperinuclear factors, antikeratin antibody, and the HLA DR4 antigen for the diagnosis of rheumatoid arthritis? <i>Rev Rhum Engl Ed.</i> 1995;62:16-20. [PMID: 7540486]			1							1
258	Sauerland U, Becker H, Seidel M, Schotte H, Willeke P, Schorat A, et al. Clinical utility of the anti-CCP assay: experiences with 700 patients. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 2005;1050:314-8. [PMID: 16014547]		1	1		1					3
259	Savolainen E, Kantiainen H, Koivula MK, Luosujarvi R, Risteli J, Kaipiainen-Seppanen O. Change of diagnoses and outcome of patients with early inflammatory joint diseases during a mean 13-month follow-up. <i>Scand J Rheumatol</i> 2007;36:194-7.								1		1
260	Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. <i>J Clin Invest.</i> 1998;101:273-81. [PMID: 9421490]			1							1
261	Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. <i>Arthritis Rheum.</i> 2000;43:155-63. [PMID: 10643712]		1	1					1		3

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
262	Schumacher HR, Habre W, Meador R, Hsia EC. Predictive factors in early arthritis: long-term follow-up. Sernin Arthritis Rheum 2004;33:264-72.								1		1
263	Se`ne D, Ghillani-Dalbin P, Limal N, Thibault V, van Boekel T, Piette JC, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2006; 65:394-7. [PMID: 16474032]					1					1
264	Sedova L, Senolt L, Parkmanova P, Olejarova M, Vencovsky J. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) in serum and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Ceska Revmatologie. 2005; 13:79-83.					1					1
265	Sghiri R, Bouagina E, ZaglaSghiri R, Bouagina E, Zaglaoui H, Mestiri H, Harzallah L, Harrabi I, et al. Diagnostic performances of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2007;27:1125-30. [PMID: 17447069]					1				1	2
266	Sghiri R, Bouajina E, Bargaoui D, Harzallah L, Fredj HB, Sammoud S, et al. Value of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2008;29:59-62. [PMID: 18496693]					1					1
267	Sharif SK, Eghbal S, Gharibdoost F, Kbarian MA, Shahram F, Nadji A, et al. Comparative study of anti-CCP and RF for the diagnosis of rheumatoid arthritis. APLAR J Rheumatol. 2007;10:121-124.					1					1
268	Shi HY (2007) Clinical value of combined detection of anticyclic citrullinated peptide antibody and the rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis. China Pract Med 2(2):116-117							1			1
269	Shibata S, Tada Y, Komine M, Hattori N, Osame S, Kanda N, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide					1					1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인								Total	
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011		Taylor _2011
	antibodies and IL-23p19 in psoriatic arthritis. J Dermatol Sci. 2009;53:34-9. [PMID: 18752933]										
270	Shovman O, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Sherer Y, Orbach H, Gerli R, et al. The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis. Clin Dev Immunol 2005;12:197-202.		1							1	2
271	Silveira IG, Burlingame RW, von Mühlhagen CA, Bender AL, Staub HL. Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF. Clin Rheumatol. 2007;26:1883-9. [PMID: 17410320]					1				1	2
272	Snijders GF, Broeder AA, Bevers K, Jeurissen ME, van Eerd JE, van den Hoogen FH. Measurement characteristics of a new rapid anti-CCP2 test compared to the anti-CCP2 ELISA. Scand J Rheumatol. 2008;37:151-4. [PMID:18415774]					1					1
273	Söderlin MK, Kastbom A, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Strandberg G, Skogh T. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) and levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in very early arthritis: relation to diagnosis and disease activity. Scand J Rheumatol. 2004;33:185-8. [PMID:15228190]		1	1					1		3
274	Solanki K, Spellerberg M, Chapman P, Moller P, O'Donnell J. Anti-cyclic citrullinated antibodies: complementary to IgM rheumatoid factor in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. N Z Med J 2004;117:U1097.		1								1
275	Song JJ, Pan XJ, Yue XH (2007) Clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in the							1			1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
	diagnosis of rheumatoid arthritis. Occup Health 23(22):2020-2021										
276	Song JS, Park GB, Park AJ. Comparison of anti-mutated citrullinated vimentin with anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factors for the diagnostic value of rheumatoid arthritis. Assessment. J Korea Rheumatism Ass 2007;14:235-41.				1						1
277	Soo's L, Szekanecz Z, Szabo' Z, Fekete A, Zehner M, Horva'th IF, et al. Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2007;34:1658-63. [PMID: 17611988]					1					1
278	Soriano ER, Ceballos MF, Bustos D, Rosa J, Velozo E, Catoggio LJ. Sensitivity and specificity of anti-citrulline 3 antibodies in the diagnosis of seronegative rheumatoid arthritis (RA). Rheumatology. 2008;47:II107-II108.					1					1
279	Spadaro A, Riccieri V, Alessandri C, Scivo R, Valesini G. [Usefulness of anti-cyclic citrullinate peptide antibody determination in synovial fluid analysis of patients with rheumatoid arthritis]. Reumatismo. 2006;58:116-20. [PMID: 16829989]					1					1
280	Spiritus T, Verschuere P, Westhovens R, Bossuyt X. Diagnostic characteristics of a gelatin based Waaler-Rose assay (Serodia-RA) for the detection of rheumatoid factor. Ann Rheum Dis. 2004;63:1169-71. [PMID: 15308531]			1							1
281	Stockman A, Tait BD, Wolfe R et al. Clinical, laboratory and genetic markers associated with erosions and remission in patients with early inflammatory arthritis: a prospective cohort study. Rheumatol Int 2006;26:500-9.						1		1		2
282	Sui XF, Chi WQ, Yao YH, Zhang CM, Jiang YH (2010) The significance of detecting anti-cyclic citrullinated							1			1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total	
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011		
	peptide and rheumatoid factor in the earlier diagnosis of rheumatoid arthritis. Heilongjiang Med J 34(4):268-269											
283	Sun HY, Wang CY, Liu W, Wu B, Chen LY, Chen MQ (2008) Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. J Fujian Med Univ 42(3):284-285								1			1
284	Sun SJ (2004) Diagnostic value of detecting anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae 26(19):1786-1787								1			1
285	Sun T, Zhu J, Ning F, Liu QJ (2008) Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. J Anhui Health Voc Tech College 7(5):34-37								1			1
286	Suzuki K, Sawada T, Murakami A, Matsui T, Tohma S, Nakazono K, et al. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2003;32:197-204. [PMID:14626625]	1	1	1		1						4
287	Swedler W, Wallman J, Froelich CJ, Teodorescu M. Routine measurement of IgM, IgG, and IgA rheumatoid factors: high sensitivity, specificity, and predictive value for rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1997;24:1037-44. [PMID:9195506]			1								1
288	Takasaki Y, Yamanaka K, Takasaki C, Matsushita M, Yamada H, Nawata M, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with mixed connective tissue disease. Mod Rheumatol. 2004;14:367-75. [PMID: 17143695]					1						1
289	Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Fujikawa K, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide									1		1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인								Total	
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011		Taylor _2011
	antibody and magnetic resonance imaging-detection of bone marrow oedema are most important predictors in classification as well as prognostic evaluation of undifferentiated arthritis [abstract]. Ann Rheum Dis 2007;66 Suppl 11:338.										
290	Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. Arthritis Rheum. 2009;61:772-8. [PMID: 19479686]					1					1
291	Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Rashid H, Tanaka F, et al. Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination [Letter]. Ann Rheum Dis. 2006;65:134-5. [PMID: 16344501]					1			1		2
292	Tampoia M, Brescia V, Fontana A, Maggiolini P, Lapadula G, Pansini N. Anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies measured by an automated enzyme immunoassay: analytical performance and clinical correlations. Clin Chim Acta. 2005;355:137-44. [PMID: 15820488]					1					1
293	M. Tampoia, V. Brescia, A. Fontana, P.Maggiolini, A. Zucano, and N. Pansini, "Proteomic: new advances in the diagnosis of rheumatoid arthritis," Clinica Chimica Acta, vol. 357, no. 2, pp. 219-225, 2005.									1	1
294	Tan LM, Peng WH, Cao LP, Li H, Cai LL, Wang YY et al (2006) A study on anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Jiangxi J Med Lab Sci 24(4):312-314							1			1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
295	Tao CH, Cai L, Ai Y, Cheng M (2009) Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. J Youjiang Med Univ Nat 2:201-202							1			1
296	Teitsson I, Withrington RH, Scifert MH, Valdimarsson H. Prospective study of early rheumatoid arthritis. I. Prognostic value of IgA rheumatoid factor. Ann Rheum Dis 1984;43:673-8.								1		1
297	Thammanichanond D, Kunakorn M, Kitiwanwanich S, Attamasirikul K, Nantiruj K. Raising rheumatoid factor cutoff helps distinguish rheumatoid arthritis. Asian Pac J Allergy Immunol. 2005;23:165-8. [PMID: 16252848]			1							1
298	Tobo'n GJ, Correa PA, Anaya JM. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome [Letter]. Ann Rheum Dis. 2005;64:791-2. [PMID: 15834066]		1			1					2
299	Tuchocka-Piotrowska A, Puszczewicz M, Zimmermann-Gorska I, Piotrowski A. The usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody testing for differentiation between osteoarthritis or polymyalgia rheumatica and early rheumatoid arthritis in elderly. Ann Rheum Dis. 2005;64:554.					1					1
300	Tunn E, Bacon PA. Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. Br J Rheumatol 1993;32:97-103.								1		1
301	Union A, Meheus L, Humbel RL, Conrad K, Steiner G, Moereels H, et al. Identification of citrullinated rheumatoid arthritis-specific epitopes in natural filaggrin relevant for antifilaggrin autoantibody detection by line immunoassay. Arthritis Rheum. 2002;46:1185-95. [PMID: 12115222]					1					1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
302	Ursum J, Niclen MM, van Schaardenburg D, van der Horst AR, van der Stadt, Dijkmans BA, et al. The value of antibodies to mutated citrullinated vimentin in early arthritis [abstract]. <i>Arthritis Rheum</i> 2007;56 Suppl:S714.								1		1
303	Ursum J, Nielen MM, van Schaardenburg D, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. <i>Arthritis Res Ther</i> 2008;10:R12.								1		1
304	Valladares GC, Rus MA, Sanchez-Molina Acosta MI, Muruzabal Sitges MV, Ibanez AE, Borque DL. Measurement of anti-CCP antibodies for the diagnosis of rheumatoid arthritis. <i>Quimica Clinica</i> . 2003;22:397-402.					1					1
305	Vallbracht I, Oppermann M, Helmke K. Additional diagnostic and clinical value of anti-citrullinated peptide antibodies in early rheumatoid arthritis compared to rheumatoid factor-isotypes. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2003;62:159.					1					1
306	Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förrger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2004;63:1079-84. [PMID: 15308516]	1	1	1						1	4
307	van der Cruyssen B, Nogueira L, Van Praet J, Deforce D, Elewaut D, Serre G, et al. Do all anti-citrullinated protein/peptide antibody tests measure the same? Evaluation of discrepancy between anti-citrullinated protein/peptide antibody tests in patients with and without rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2008;67:542-6. [PMID: 17644546]					1					1
308	Vander Cruyssen B, Hoffman IE, Zmierczak H, Van den Berghe M, Kruihof E, De Rycke L. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2005;64:1145-9.	1	1								2

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
309	van der Helm-van Mil A, Detert J, le Cessie S, Filer A, Bastian H, Burmester GR, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. Arthritis Rheum 2008;58:2241-7.								1		1
310	Van der Helm-van Mil A, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Thes REM, Huizinga TWJ. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. Arthritis Rheum 2007;56:433-40.								1		1
311	Van der Helm-van Mil A, Verpoorn KN, Breedveld FC, Huizinga TWJ, Tocs REM, de Vries RRP. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:1117-21.								1		1
312	van der Helm-van Mil AH, Detert J, Le Cessie S, Filer A, Bastian H, Burmester G, et al. Towards personalized medicine in rheumatology - a prediction rule for the development of rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis [abstract]. Arthritis Rheum 2008;58 Suppl:S917.								1		1
313	van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, Levarht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TW, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis					1					1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
	and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009;60:2232-41. [PMID: 19644872]										
314	van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. Arthritis Rheum 2004;50:709-15.	1	1						1		3
315	van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64:1510-2. [PMID: 15800005]	1	1	1		1			1	1	6
316	van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FH, van Booma-Frankfort, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1999;17:689-97.		1								1
317	van Leeuwen MA, Westra J, Limburg PC, de Jong HJ, Marrink J, van Rijswijk MH. Quantitation of IgM, IgA and IgG rheumatoid factors by ELISA in rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. Scand J Rheumatol Suppl. 1988;75:25-31. [PMID: 3070726]			1							1
318	VANNOORDC, HOOIJKAASH, VAN DEN GORBERGH BCM et al.: Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies to detect rheumatoid arthritis in patients with Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2005; 64: 160-2.	1									1
319	van Venrooij WJ, Vossenaar ER, Zendman AJ. Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2004;3 Suppl 1:S17-9. [PMID: 15309772]			1							1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
320	Vasiliauskiene L, Wiik A, Høier-Madsen M. Prevalence and clinical significance of antikeratin antibodies and other serological markers in Lithuanian patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2001;60:459-66. [PMID: 11302867]			1		1					2
321	Vasishtha A. Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis: the role of anti-CCP antibodies. <i>Am Clin Lab</i> 2002;21:34-6.		1								1
322	Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2003;62:427-30.		1								1
323	Verpoort KN, Jol-van der Zijde CM, Papendrecht-van der Voort EAM, Ioan-Facsinay A, Drijfhout JW, van Tol MJD, et al. Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis reflects an ongoing immune response. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54:3799-808.								1		1
324	Verstappen SMM, MrCoy MJ, Roberts C, Dale NE, Hassel AB, Symmons DPM. Predictors of poor prognosis in very early inflammatory arthritis [abstract]. <i>Arthritis Rheum</i> 2008;58 Suppl:S769.								1		1
325	Villaverde García V, Balsa A, Carmona L, Sanmarti R, Maese J, Pascual D, et al. What are patients with early rheumatoid arthritis like in Spain? Description of the PROAR cohort. <i>Reumatologia Clin.</i> 2009;5:115-120.					1					1
326	Vincent C, Nogueira L, Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Arnaud M, Letourneur O, et al. Detection of antibodies to deimmunized recombinant rat filaggrin by enzyme-linked immunosorbent assay: a highly effective test for the diagnosis of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2002;46:2051-8. [PMID: 12209508]			1		1					2

Ref no.	서지정보	포함여부 확인								Total	
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011		Taylor _2011
327	Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1996;55:157-61. [PMID: 8712877]			1							1
328	Visser H, Ic Ccssic S, Vos K, Breedveld FC, Hazcs JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum 2002;46:357-65.								1		1
329	Visser K, Verpoort KN, van Dongen H, van dere Kooij SM, Allaart CF, Toes REM, et al. Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67:1194-5.								1		1
330	Vittecoq O, Incaugarat B, Jouen-Beades F, Legoedec J, Letourneur O, Rolland D, et al. Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol. 2004;135:173-80. [PMID: 14678280]		1	1					1	1	4
331	Vittecoq O, Jouen-Beades F, Krzanowska K, Bichon-Tauvel I, Me'nard JF, Daragon A, et al. Rheumatoid factors, anti-filaggrin antibodies and low in vitro interleukin-2 and interferon-gamma production are useful immunological markers for early diagnosis of community cases of rheumatoid arthritis. A preliminary study. Joint Bone Spine. 2001;68:144-53. [PMID: 11324930]					1	1		1		3
332	Vittecoq O, Salle V, Jouen-Beades F, Krzanowska K, Me'nard JF, Gayet A, et al. Autoantibodies to the 27 C-terminal amino acids of calpastatin are detected in a restricted set of connective tissue diseases and may be			1					1		2

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
	useful for diagnosis of rheumatoid arthritis in community cases of very early arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2001;40:1126-34. [PMID: 11600742]										
333	von Essen R, Kurki P, Lsomaki H, Okubo S, Kautiainen H, Aho K. Prospect for an additional laboratory criterion for rheumatoid arthritis. <i>Scand J Rheumatol</i> 1993;22:267-72.								1		1
334	Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, Raats JM, van Venrooij WJ, Tak PP. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. <i>Arthritis Rheum</i> . 2004;50:3485-94. [PMID: 15529392]					1					1
335	Wagner E, Skoumal M, Bayer PM, Klaushofer K. Antibody against mutated citrullinated vimentin: a new sensitive marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis. <i>Rheumatol Int</i> . 2009;29:1315-21. [PMID: 19184032]					1				1	2
336	Wang CY, Hu XZ, Zhang HX (2008) Diagnosis value of anti-CCP and anti-RA33 in rheumatoid arthritis. <i>Shangdong Med J</i> 48(20):84-85							1			1
337	Wang DT, Chen L, Wang YR (2007) The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and anti-keratin antibody in patients with rheumatoid arthritis. <i>Inner Mongolia Med J</i> 39(7):797-798							1			1
338	Wang H, Wu XH, Zhang ZY (2009) Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. <i>Chin J Trauma Disabil Med</i> 17(5):15-16							1			1
339	Wang J, Li XM, Zhao HY (2009) Diagnostic value of combined detection of glucose phosphate isomerase, anti-cyclic citrullinated peptide antibody, and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. <i>Proc Clin Med J</i> 18(8):581-583							1			1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
340	Wang J, Wang Y, Guo XX (2010) Diagnostic value of anticyclic citrullinated Peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. China Foreign Med Treat 8:31							1			1
341	Wang J, Wen AQ, Yang YS, Zhuang SB (2007) Clinical evaluation of anti-cyclic citrullinated peptides in diagnosing rheumatoid arthritis. Chongqing Med 36(15):1513-1515							1			1
342	Wang JY, Li P, Wang WG (2006) Specific antibodies of the early diagnosis of rheumatoid arthritis. Chin J Diagn 10(12):1446-1448							1			1
343	Wang Y, Fang YF, Zhong B. Significance of anti-cyclic citrullinase peptide antibody and rheumatoid factor in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Zhongguo Linchuang Kangfu. 2004;8:1616-7.					1		1			2
344	Wang Y, Jian S (2008) Comparative analysis of three autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis. China Pract Med 3(15):130							1			1
345	Wang Y, Shi J, Cheng W (2003) The diagnostic significance of anti-RA33 and anti-CCP in rheumatoid arthritis. Chongqing Med 32(8):1033-1034							1			1
346	Wang YL, Hu JF, Liu YM, Nie L (2006) Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Pract Clin Med 7(6):36-39							1			1
347	Wang YQ, Sun JH, Zhang T, Wang FD, Xu PR, Zhao YT (2005) Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody detected by ELISA in patients with rheumatoid arthritis. Acta Univ Med Nanjing (Nat Sci) 25(3):215-216							1			1
348	Wei GL, Ding Y, Han YX. Preparation of ELISA kit for quantitative determination of antibody against cyclic					1					1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
	citrulline peptide and its significance in diagnosis of rheumatoid arthritis. Chinese Journal of Biologicals. 2008;21:421-4.										
349	Wei H, Li XF, Hu XF, Xu K, Yang XY (2003) Diagnostic value of combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and anti-Sa antibody in patients with rheumatoid arthritis. Chin J Rheumatol 7(10):635-637							1			1
350	Wei W, Qian YQ, Hou YQ (2007) The clinical value of combined detection antibodies in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. Guizhou Med J 31(5):401-403							1			1
351	Wen AQ, Wang J, Yang YS, Chen W, Zhang ZC, Liu CY (2008) Application of anti-citrullinated peptides and related auto-antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis. Chongqing Med 37(3):262-265							1			1
352	Wener MH, Hutchinson K, Morishima C, Gretch DR. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. Arthritis Rheum 2004;50:2305-8.		1								1
353	Wild N, Karl J, Grunert VP, Schmitt RI, Garczarek U, Krause F, et al. Diagnosis of rheumatoid arthritis: multivariate analysis of biomarkers. Biomarkers. 2008;13:88-105. [PMID: 18188726]					1					1
354	Wiles N, Dunn G, Barrett E, Silman A, Symmons D. Associations between demographic and disease-related variables and disability over the first five years of inflammatory polyarthritis: a longitudinal analysis using generalized estimating equations. J Clin Epidemiol 2000;53:988-96.								1		1
355	Winkles JW, Lunec J, Gray L. Automated enhanced latex agglutination assay for rheumatoid factors in serum. Clin Chem. 1989;35:303-7. [PMID: 2914380]			1							1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
356	Wu CY, Huang LY, Li YM, Lin J, Li YY, Pan ZX (2009) Application of anti-cyclic citrullinated peptide in diagnosis of rheumatoid arthritis. <i>China Trop Med</i> 9(9):1907-1908							1			1
357	Wu R, Shovman O, Zhang Y, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Increased prevalence of anti-third generation cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis and CREST syndrome. <i>Clin Rev Allergy Immunol.</i> 2007;32:47-56. [PMID: 17426360]					1					1
358	Wu SH, Chen G, Jin Q, Zhang WY (2005) Diagnostic value of combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and the rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis. <i>Zhejiang Pract Med</i> 10(6):381-405							1			1
359	Xia QF, Qin X, Qian SJ, Wu XP (2003) The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for the patients with rheumatoid arthritis. <i>J Hainan Med College</i> 9(6):331-333							1			1
360	Xiao CH, Wu QF, Zhang LH, Yang SF, Li KQ (2006) Detection and significance of synovial fluid anti-CCP antibody in rheumatoid arthritis. <i>Chin J Rheumatol</i> 10(3):184-186							1			1
361	Xiao Z, Bai LJ, Qin YQ (2005) The meaning of diagnosis and condition valuation of AFA, anti-CCP antibody and RF to rheumatoid arthritis. <i>Acta Academiae Medicinae Mongolia</i> 27(4):265-270							1			1
362	Xie QB, Yin G (2009) Predictive values of anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-keratin antibody and rheumatoid factor in diagnosing articular erosions in patients with rheumatoid arthritis. <i>J Sichuan Univ (Med Sci Ed)</i> 40(3):508-512							1			1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
363	Xie W, Pan JP (2005) The clinical significance of anti-CCP antibody, AKA, RF in rheumatoid arthritis. Clin Focus 20(5):287-289							1			1
364	Xu ZY, Dai Y, Zhang DY, Zhang J (2005) Diagnostic value of combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and the rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis. Acta Academiae Medicinae Wannan 24(3):218-219							1			1
365	Xu ZY, Zhao SP, Wu MH, Lin LR, Yu XR (2005) Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Chin J Rheumatol 9(11):700-701							1			1
366	Yamane T, Hashiramoto A, Tanaka Y, Tsumiyama K, Miura Y, Shiozawa K, et al. Easy and accurate diagnosis of rheumatoid arthritis using anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody, swollen joint count, and C-reactive protein/ rheumatoid factor. J Rheumatol. 2008;35:414-20. [PMID: 18203327]					1				1	2
367	Yan LW, Li J, Wu L, Zhang ML (2007) Diagnostic significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. J Jiangsu Univ (Med Ed) 17(2):165-166							1			1
368	Yang CM, Wang HM, Cong H, Cao LH (2005) Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody quantitative analysis in patients with rheumatoid arthritis. Jiangxi J Med Lab Sci 23(1):7-8							1			1
369	Yang JJ, Gong Y, Zu H (2009) The clinical value of the combination of anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-keratin and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. J Ningxia Med Univ 31(1):43-46							1			1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인								Total	
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011		Taylor _2011
370	Yang YQ, Zhang YM, Tang ZG (2008) Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Lab Med Clin 5(6):343-344							1			1
371	Yazdani-Biuki BJ, Brickmann K, Brezinschek RI, Muller T, Graninger W, Brezinschek H. The positive predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for rheumatoid arthritis compared with psoriatic arthritis and chronic lymphocytic B-cell leukemia. Ann Rheum Dis. 2006;65:159.					1					1
372	Yi MZ, Zhang J, Yu H (2009) Diagnostic value of anti-cyclic peptide citrullinated antibody, anti-Sa antibody, and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. Pract Prev Med 16(4):1212-1214							1			1
373	Young A, Sumar N, Bodman K, Goyal S, Sinclair H, Roitt I, et al. Agalactosyl IgG: an aid to differential diagnosis in early synovitis. Arthritis Rheum. 1991;34:1425-9. [PMID: 1953820]			1							1
374	Yu F, Fei Y, Shi P (2005) An evaluation of the diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis disease. Guizhou Med J 29(5):409-411							1			1
375	Yu W, Zhu MY, Shen HY, Zhang W (2006) Comparison of the value of anti-cyclic citrullinated peptides, rheumatoid factor, and anti-keratin antibody in the diagnosis for rheumatoid arthritis. Lab Med 21(2):103-105							1			1
376	Yuan Y, Qing YF, Qi J, Jiang H, Wang XR (2008) The clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Sichuan J Anat 16(4):5-7							1			1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
377	Zeng HQ, Zhang DX, Yu HG, Dong HJ, Zhang XS (2008) Clinical value of combined tests of three antibodies assays in the diagnosis of early stage for rheumatoid arthritis. Chin Gen Pract 11(4B):650-651							1			1
378	Zeng X, Ai M, Tian X, Gan X, Shi Y, Song Q, et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated Peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2003;30:1451-5. [PMID: 12858440]		1	1		1		1			4
379	Zeng Y, Chen M, Cai MZ, Liu Q, Gu YL, Wang KZ (2006) The diagnostic value of combine determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for the rheumatoid arthritis. Clin Med J China 13(6):1022-1023							1			1
380	Zeng ZH, Zhong LY, Li RY, Ding CP (2006) The diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody performed concomitantly with RF in patients with rheumatoid arthritis. Guangzhou Med J 36(2):64-66							1			1
381	Zhang GQ, Chang LM, Fang XL (2010) Diagnostic value of the combined detection of anti-CCP antibody, anti-RA33 antibody and RF in rheumatoid arthritis. Chin J Clin Lab Sci 28(3):196-197							1			1
382	Zhang H, Ye ZX, Liu GX XUZH, Liu Q (2004) Diagnostic value of combined detection of rheumatoid factors, anti-RA33, and anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Guizhou Med J 28(1):44-45							1			1
383	Zhang JM, Mu Y, Jin M, Jin Y, Lv TH (2005) Detection and significance of the anti-CCP antibody, anti-RA54, anti-Sa antibody and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. J Pract Diagn Therapy 19(2):81-83							1			1

Ref no.	서지정보	포함여부 확인									Total
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011	Taylor _2011	
384	Zhang JM, Zhuo SX, Lin YP, Li Y (2009) Diagnostic value of combined detection of rheumatoid factors, anti-AKA, and anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. J Guangdong Med College 27(2):151-153							1			1
385	Zhang LF, Yan YG, Huang QC, Zhong Q (2004) Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated Peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Immunol J 20(1):52-57							1			1
386	Zhang RF, Jiang M (2009) Clinical application of anti-CCP antibody and AFA detection in diagnosis of rheumatoid arthritis. Qinghai Med J 39(4):1-3							1			1
387	Zhao HC, Xiang GJ (2005) Clinical diagnostic value of combined determination of serum RF, AKA, and anti-CCP antibody levels in patients with rheumatoid arthritis. J Radioimmunol 18(6):501-503							1			1
388	Zhao L, Ren SH, Hou AP (2009) Study on the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and the rheumatoid factors in the diagnosis of rheumatoid arthritis. China Pract Med 4(36):67-68							1			1
389	Zhao LW, Wu J, Zhang BX (2007) To exam the anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-keratin antibody and antiperinuclear factor and to evaluate the diagnosis method of the early patients with rheumatoid arthritis. Med Lab Sci Clin 18(4):24-26							1			1
390	Zhao X, Jiang H, Liu DJ (2006) Clinical diagnostic value of anti-CCP antibody levels in patients with rheumatoid arthritis. Heilongjiang Med J 30(8):637-638							1			1
391	Zhao YX, Zhang TH, Zhang JJ (2006) Clinical significance of RF, AKA, and anti-CCP antibody levels in patients with rheumatoid arthritis. Shaanxi Med J 35(3):335-336							1			1

류마티스 관절염 환자에서 항 CCP 항체 검사의 임상적 유용성 평가

Ref no.	서지정보	포함여부 확인								Total	
		Riedemann _2005	Avouac _2006	Nishimura _2007	Lee _2008	Whiting _2010	Barra _2011	Gao _2011	Schoels _2011		Taylor _2011
392	Zhong LY, Li RY, Zeng ZH (2004) The diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody and anti-RA33 antibody performed concomitantly with RF in patients with rheumatoid arthritis. Proc Clin Med 13(8):568-570							1			1
393	Zhou B, Zhu J, Liu J, Long WB, Wu D, Chen J et al (2004) The diagnostic and prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. Chin J Rheumatol 8(6):360-362							1			1
394	Zhou HQ, Xu XD, Zhang H, Dong M (2009) The comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis diagnosis. Shenzhen J Integrat Chin West 19(4):224-226							1			1
395	Zhu HL (2006) Clinical value of the combined detection of anti-CCP antibody and RF in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Mod Med Health 22(11):1593-1594							1			1
396	Zhu XH, Peng JH (2009) Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. Clin J Med Off 37(6):1041-1042							1			1
문헌별 최종 포함문헌 수(중복문헌 제외)		27	65	60	7	155	12	118	65	37	-

발행일 2012. 7. 15
발행인 이선희
발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

