



근육염의 진단을 위한 실험실 검사

충남대학교병원 류마티스내과

김진현

The Laboratory Test for the Diagnosis of Idiopathic Inflammatory Myopathies

Jinhyun Kim

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a heterogeneous group of autoimmune muscle diseases with systemic involvement. Patients with IIM present with varying degrees of muscle disease, cutaneous manifestations, and internal organ involvement. The diagnosis of IIM is frequently delayed because of non-specific symptoms including weakness, easy fatigability, or myalgia. Laboratory tests can give clues for the diagnosis of myositis and other muscle diseases. Creatine kinase can be the screening tool for muscle diseases. About 40-60% of IIM had positive antinuclear antibody (ANA). Thus, positive ANA results increase the possibility of IIM diagnosis. In addition, the identification of myositis-related autoantibodies can help the diagnosis and classification. Myositis-specific autoantibodies (MSA) are found exclusively in IIMs and facilitate the identification of subsets of patients with relatively homogeneous clinical features. Myositis-associated antibodies are frequently found in association with other MSA; however, they may also be detected in various connective diseases. (Korean J Med 2023;98:249-252)

Keywords: Myositis; Dermatomyositis; Polymyositis; Creatine kinase; Autoantibodies

서 론

특발성 염증성 근육병(이하 근육염; idiopathic inflammatory myopathies, IIM)은 대칭적인 근위약, 근육효소 수치의 상승, 조직에서 근육의 염증 소견, 피부발진과 내부 장기 침범 등을

특징으로 하는 질환이다[1]. 최근에는 다양한 임상 양상 및 조직학적 소견에 따라 IIM을 피부근염(dermatomyositis, DM), 다발근염(polymyositis, PM), 면역매개괴사성근육병(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM), 봉입체근염(inclusion-body myositis, IBM)의 네 가지 아형으로 구분하며, 환자들은

Received: 2023. 6. 17

Revised: 2023. 9. 16

Accepted: 2023. 9. 19

Correspondence to Jinhyun Kim, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea

Tel: +82-42-338-2150, Fax: +82-42-338-2451, E-mail: jkim@cnuh.co.kr

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

각 아형에 따라 다양한 정도의 근육 침범과 피부발진, 내부 장기의 침범을 보인다[2,3].

근육염은 드문 질환이고, 초기에는 피로감, 기운 없음, 근육통 등 비특이적인 증상을 호소하므로 쉽게 의심하기 어렵다. 만약 진단이 늦어져서 질환이 진행하면 치료가 어려워지므로, 초기에 근육염을 의심하고 진단하는 것은 매우 중요하다. 본 논문에서는 근육염과 관련하여 임상적으로 초기에 발병을 의심할 수 있는 단서를 제공하는 근육효소 및 항핵항체 검사에 대해서 알아보려고 한다. 그리고 최근에 근육염과 관련된 많은 자가항체가 근육염의 분류 및 진단에 이용되고 있는데 이에 대해서도 간략히 살펴보고자 한다[4-6].

본 론

근육효소 검사

근육이 손상되면 근육에 존재하는 효소들이 배출되어 혈청에서 그 농도가 상승하는데, 크레아틴키나아제(creatine kinase, CK), 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH), 알돌라아제(aldehyde dehydrogenase, ALDH), 아스파르트산염 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT) 등이 이에 속한다. 가장 보편적이고 유용한 효소는 CK로, CK는 대부분의 근육에서 다량 배출되므로 근육염을 비롯한 대부분의 근육 질환이 있는 환자에서 상승되어 있다. 그러나 근육염 환자라도 천천히 진행되는 근육염이나 피부 병변이 우세한 근육염의 경우는 상승되지 않는 경우도 있다. CK가 상승되어 있을 경우 원인을 추정하고 임상적인 결정을 내리는데 수치 및 시간에 따른 경과가 도움이 된다. 대부분 근육주사나 침술, 근육 외상 및 과도한 운동의 경우에는 일시적으로 올라갔다가 유발 요인이 사라지면 정상으로 복귀하며, 대개 참고치의 5배 이하로 상승한다. Statin, fibrate, isotretinoin, beta-blocker, angiotensin receptor blocker, hydroxychloroquine 등 약제를 복용하는 경우에도 CK가 상승할 수 있고 중단하면 대개 감소한다. CK가 참고치의 5배 이하로 상승된 경우 대개 임상적인 근육통이나 근위약이 없으면 수주 간격으로 추적 검사를 하며 경과를 관찰한다. CK 수치는 인종 및 성별에 영향을 받아 남성에서 높고, 근육량이 클수록 상승한다[7]. 대부분 근육근이영양증이나 횡문근용해증, 근육염에서 많이 상승되어 있고, 근육의 외상이나 근육주사, 침(acupuncture), 근전도 검사, 바이러스성 질환에 의한 근육염, 과도한 운동 및 경련 등의 경우에도 다소

상승된다. 반면 근육의 심한 소모(wasting), 스테로이드의 사용, 음주, 갑상선기능항진증 등이 있으면 근육이 손상되어도 CK가 많이 상승되지 않는 경우도 있다. CK가 상승되어 있을 때 근육 질환 이외의 중요한 감별 진단으로 신경 질환, 갑상선 기능저하증이나 부갑상선기능저하증 등도 고려해야 한다. 일반적으로 CK의 isoenzymes을 측정하는 것은 도움이 되지 않는다. CK-MM은 근육에서 주로 유래하므로 근육 질환에서 상승하지만 CK-MB 또한 근육에 존재하므로 근육 질환에서도 상승되어 있다. 그러므로 근육 질환 환자에서 CK-MB가 상승된 것은 반드시 심장 질환을 의미하지는 않는다[8].

다른 근육효소들인 알돌라아제, AST, ALT, LDH 등도 근육 질환에서는 대부분의 경우 상승되어 있으나 다른 장기의 이상에서도 상승하므로 근육 질환을 진단하고 추적하는 데 CK에 비해 유용하지는 않다. 그러나 이러한 효소들은 건강 검진이나 외래 진료할 때 자주 측정을 하게 된다. 따라서 만약 약에 이러한 효소들이 상승되어 있으면 상승한 원인 중에 근육 이상의 가능성을 고려하여 근육통, 근육의 위약이나 압통 등 임상 양상의 존재 유무와 CK 수치를 확인하는 것이 좋다.

항핵항체 검사

항핵항체(antinuclear antibody, ANA)는 근육염 환자의 40-60%에서 양성으로 세포의 핵 내 구성 성분에 대해 반응하는 항체이다. ANA는 많은 자가면역 질환에서 양성이므로 근육염을 진단하는 데 특이적이지 않다. 그러나 근육 질환이 의심되는 상황에서는 ANA가 양성일 경우 근육염의 가능성이 높아진다. 또한 각각의 근육염 항체마다 특정한 ANA의 양상과 관련되어 있으므로, 근육염이 의심되는 경우 환자의 ANA의 역가와 양상을 검사하는 것은 큰 도움이 된다. 자가항체의 표적 항원에 따라 Ku, Mi2, transcriptional intermediary factor 1- γ (TIF1 γ), small ubiquitin-like modifier activating enzyme (SAE), nuclear matrix protein 2 (NXP2)는 speckled/fine speckled 양상을 보이며, PM-Scl은 nucleolar, NXP2은 speckled/multiple nuclear dots 양상, signal recognition particle (SRP) 및 aminoacyl-tRNA synthetase (ARS)는 cytoplasmic 양상, melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5)는 negative 또는 faint cytoplasmic 양상을 보이는 것으로 알려져 있다. 따라서 CK가 상승되거나 근육염의 다른 임상 양상인 간질 폐 질환, 피부발진 등이 있는 환자에서 ANA가 cytoplasmic 양상 또는 speckled 양상을 보이는 경우 근육염의 가능성이 높다.

특히 다른 전신 자가면역 질환에서 cytoplasmic 양상은 드물다[4].

근육염 자가항체 검사

전통적으로 근육염에서 나타나는 항체는 근육염 특이 자가항체(myositis-specific autoantibody, MSA) 및 근육염 연관 자가항체(myositis-associated autoantibody, MAA)의 두 종류로 나뉜다. MSA는 근육염에서 특이적으로 나타나며, MAA는 근육염 이외에 전신경화증(systemic sclerosis), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus) 등 다른 전신 자가면역 질환에서도 나타난다.

근육염에서 자가항체의 가장 정확한 검사 방법은 면역침강법(immunoprecipitation)이다. 면역침강법은 HeLa 세포에 방사성 동위원소로 표지한 후 환자의 혈청에 존재하는 항체를 추출하여 반응을 시키고, 이미 알려진 항체를 양성 대조군으로 하여 비교하는 기법이다. 그러나 면역침강법은 시간과 노력이 많이 들며, 양성 대조군이 필요하고, 방사선 동위원소 사용이 번거로워서 많이 사용되지 않는다. 또한 실험실에서 측정하거나 외국에 의주로 검사가 가능하지만 시간이 많이 걸리고 비용이 비싸다. 따라서 효소결합 면역흡착 검사(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 방법으로 각각의 항체를 측정하는 방법이 상용화되어 있으며, 가장 많이 사용되는 anti-Jo-1 검사는 현재 대부분의 검사실에서 측정이 가능하다. 그러나 여러 가지 항체를 모두 검사하려면 비용이 많이 들기 때문에, 몇몇 항체에 대해서만 ELISA가 개발되어 있다. 최근에는 면역블롯(immunoblot)을 이용하여 여러 가지 항원이 부착된 시험지에 환자의 혈청을 반응시켜서 항체의 존재를 확인하는 방법이 개발되었는데, 이 방법은 한꺼번에 여러 가지 항체를 측정할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 이 검사법은 위양성 및 위음성의 해석에 대한 문제가 있어서 몇몇 기관의 실험실에서만 시행된다. 최근에는 입자에 여러 가지 항원을 부착시키고 환자의 항체를 반응시켜서 발색 변화로 항체의 존재 유무를 검출하는 방법도 개발되었다. 앞서 언급한 모든 항체 검사 방법들은 근육염의 발생률이 낮아서 경제적인 면에서 널리 이용되기 어려운 점이 있으나 근육염의 분류 및 예후에 중요한 역할을 하는 것이 점차 밝혀지고 있어서 앞으로 검사가 더욱 확대될 것으로 생각된다[4].

MSA는 근육염에서 특이적으로 발견되는 항체로 환자를 진단하고 분류하는 데 유용하다. 한국에서 발견되는 근육염

자가항체 관련해서 Chung 등[9]의 면역블롯을 이용한 검사에서는 67명의 환자 중에서 근육염 특이항체는 21명의 환자에서 anti-ARS (31.3%), 14명의 환자에서 anti-SRP (20.9%), 14명의 환자에서 anti-MDA5 (20.9%), 8명의 환자에서 anti-Mi2 (11.9%), 9명의 환자에서 anti-TIF1 γ (13.3%), 2명의 환자에서 anti-SAE (3.0%)가 양성이고, MAA는 32명에서 anti-Ro52 (47.8%), 2명에서 anti-Ku (3.0%)가 동반되었다.

MSA에서 대표적인 것으로 항ARS항체가 있다. 항ARS항체는 tRNA에 아미노산을 결합시키는 ARS에 대한 항체로 현재까지 histidyl (Jo-1), threonyl (PL-7), alanyl (PL-12), glycyl (EJ), isoleucyl (OJ), asparaginy (KS), phenylalanyl (Zo), tyrosyl (YRS/HA) tRNA synthetases 등 최소한 8개 이상의 항원이 발견되었다. 그중 anti-Jo-1는 근육염 환자의 15-25%에서 발견되는 항체로 앞서 언급한 바와 같이 검사가 가능하다[4,5]. 이 항체들은 항합성효소증후군(antisyntetase syndrome)과 연관되어 있는데, 이는 근육염, 간질 폐 질환, 관절염, 레이노증후군, 발열, 기계공 손 등의 임상 양상을 특징으로 하며 각각의 항체에 따라 동반되는 임상 양상에 다소 차이가 있다.

DM에서는 주로 anti-Mi2, anti-SAE, anti-MDA5, anti-TIF1 γ , anti-NXP2항체가 주로 나타난다. 특히 anti-MDA5항체는 임상적으로 근육을 침범이 뚜렷하지 않은 임상적 무근육병성 피부근염(clinically amyopathic dermatomyositis) 및 급속 진행성 간질 폐 질환(rapidly progressive interstitial lung disease)과 관련되어 환자들의 사망률이 매우 높다. Anti-TIF1는 악성종양과 관련된 DM에서 잘 나타나므로 이 항체가 양성일 경우 악성종양에 대한 검사를 철저히 해야 한다. Anti-TIF1 γ/α 항체가 양성인 환자에서 악성종양이 동반되는 경우는 42-100%인 것으로 알려져 있다[6].

IMNM은 근육 위약 및 CK가 많이 상승되어 있으나 조직에서는 근육에 염증세포의 침윤은 별로 없는 것이 특징인 새롭게 분류된 아형으로 이전에 PM으로 진단되었던 환자의 상당수가 해당될 것으로 생각된다. 관련된 자가항체로는 anti-SRP와 anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase (HMGCR)가 있다. HMGCR은 콜레스테롤의 합성에 필수적인 효소로, anti-HMGCR 양성인 IMNM의 발병은 스타틴 복용과 관련이 있다. 그러나 이 항체가 양성인 근육염 환자에서 40-60%만 스타틴 복용력이 있고, 스타틴을 사용하지 않아도 발생할 수 있다.

IBM은 다른 근육염과는 달리 천천히 진행하며 원위부를 침범하고 면역억제제에 잘 반응하지 않는다. 주로 근육조직 검사로 진단이 되나 약 60%의 환자에서 anti-cytosolic 5' nu-

cleotidase 1A (cN1A)항체가 검출되어 진단에 도움이 된다[6].

MAA는 종종 다른 MSA와 같이 나타나며 다른 다양한 전신 자가면역 질환에서도 나타난다. Anti-PM-Scl는 다발근염-전신경화증중복증후군과 관련되어 있으며, 스테로이드에 반응이 좋아서 만성적인 양성의 경과를 밟는다. Anti-U1-RNP는 전신홍반루푸스나 혼합결체조직 질환 등에서 주로 나타나는데, 동반된 근육염은 치료에 대한 반응이 좋다. Anti-Ro52는 전신홍반루푸스 및 쇼그렌증후군, 원발성담즙경화증과 관련되어 있다. Ro항원은 Ro60과 Ro52 두 가지로 나뉘는데, 특히 anti-Ro52가 근육염에서 잘 나타나며, 심한 간질 폐 질환 등과 관련되어 있다. Anti-Ku antibodies는 다발근염-전신경화증중복증후군이나 전신홍반루푸스 등과 관련되어 있다[6].

결 론

IIM은 다양한 자가면역 기전의 근육 질환을 모아 놓은 질환군으로 생각되며 환자들은 다양한 정도의 근육 침범, 피부 병변 및 내부 장기 침범의 증상을 보이게 된다. 임상에서는 특히 근육효소 검사인 CK는 쉽게 검사가 가능하며, 운동, 외상, 약물, 내분비 질환 등의 다른 원인이 배제되고도 지속적으로 상승된 경우나 근육통이나 근위약 등을 동반한 환자에서는 근육 질환의 가능성을 염두에 두는 것이 좋다. 또한 근육 질환이 의심되는 경우 ANA를 측정하면 근육염의 진단과 아형 등을 추정하는 데 도움이 될 수 있다. 최근 근육염과 관련된 자가항체들이 보고되고 있는데 MSA는 근육염에서 특이적으로 나타나고, 임상 양상과 관련이 깊으며, MAA는 근육염에서 근육염 특이항체와 동반되거나 다양한 전신 자가면역 질환에서 나타날 수 있다. 이 항체들은 근육염 환자를 진단하고 아형을 분류하여 치료 계획을 세우는 데 도움이 된다.

중심 단어: 근육염; 피부근염; 다발근염; 크레아틴키나아제; 자가항체

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was

reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Jinhyun Kim designed, wrote and reviewed the manuscript.

ACKNOWLEDGEMENT

None.

REFERENCES

1. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015;372:1734-1747.
2. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:269-278.
3. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:2271-2282.
4. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EK. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52:1-19.
5. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:290-302.
6. Yoo IS, Kim J. The role of autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheum Dis* 2019;26:165-178.
7. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve Clin J Med* 2016;83:37-42.
8. Venance SL. Approach to the patient with HyperCKemia. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22:1803-1814.
9. Chung SW, Yoo IS, Kim J, et al. Comparison of the 2017 EULAR/ACR criteria with clinicoserologic criteria for the classification of idiopathic inflammatory myopathies in Korean patients. *Yonsei Med J* 2021;62:424-430.