

다발성 골수종과 동반된 alpha 중쇄 신유전분증 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실², 진단검사의학교실³

전윤희 · 배서은 · 류정화 · 류동열 · 성순희² · 홍기숙³ · 이순남

=Abstract=

A case of alpha heavy-chain renal amyloidosis associated with multiple myeloma

Yoon Hee Jun, M.D., Seo Eun Bae M.D., Jung-Hwa Ryu, M.D., Dong-Ryeol Ryu, M.D.,
Soon Hee Sung, M.D.², Ki Sook Hong, M.D.³ and Soon Nam Lee, M.D.

*Departments of Internal Medicine, Pathology² and Laboratory Medicine³,
College of Medicine, Ewha Womans University Seoul, Korea*

Amyloidosis is a disease characterized by the extracellular deposition of amyloid in various tissues and organs, especially the kidney and heart. In patients with multiple myeloma, many factors contribute to the development of renal impairment including hypercalcemia, recurrent infections and the infiltration of myeloma cells as well as glomerular deposits of amyloid. We treated a case of alpha heavy-chain renal amyloidosis in a 54 year-old woman. The patient was admitted with generalized edema for 10 days, and was known to have the nephrotic syndrome. Renal biopsy was undertaken and the diagnosis of renal amyloidosis was made. Although she did not have bony lesions, anemia and hypercalcemia, the results of the serum and urine protein electrophoresis showed an M-peak, and multiple myeloma was confirmed by a bone marrow biopsy. We report herein a very rare case of alpha heavy-chain amyloidosis associated with multiple myeloma and review the medical literature.(Korean J Med 73:S1003-S1007, 2007)

Key Words : Amyloidosis, Alpha heavy-chain, Multiple myeloma

서 론

유전분증은 불용성의 유전분 원섬유(amyloid fibril)가 다양한 기전에 의해 생성되어 세포외 조직 및 장기에 침착되고 다발성 장기 기능 장애가 초래되는 드문 질환이다. 유전분증은 원인 질환의 유무에 따라 일차성과 이차성으로, 그리고 가족력이 있는 경우는 가족성 유전분증으로 분류하며, 단백질 A와 단백질을 특성화하는 추가 물질로 구성되어 있는 유전분 단백질의 생화학적 특성에 따라 면역 글로불린의 경쇄(immunoglobulin light chain)가 포함된 AL형, 중쇄(heavy chain)가 포함된

AH형, 유전분 A 단백질(amyloid A protein)이 포함된 AA형, 그리고 transthyretin이 전구 물질인 경우 ATTR형 등으로 분류하기도 한다¹⁾. 이 중 AL형은 일차성이거나 다발성 골수종이나 Castleman씨 병과 연관될 수 있으며, AA형은 주로 결핵, 류마티스 질환, 기관지 확장증 등의 만성 감염이나 염증성 질환과 연관되어 이차성으로 발생한다. 유전분증은 신장, 심장, 신경, 피부와 설 등을 주로 침범하여 신증후군, 울혈성 심부전, 수근관 증후군, 말초성 신경병증, 또는 기립성 저혈압 등을 유발할 수 있다. 주요 사망원인은 심부전과 신부전이며, 보고자에 따라 차이는 있으나 생존율의 중앙값은 4.9개월에서 18.8개월

• Received : 2006. 8. 19

• Accepted : 2006. 10. 9

• Correspondence to : Dong-Ryeol Ryu, M.D., Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, 70 Jongro 6-ga, Jongro-gu, Seoul 110-126, Korea E-mail : drryu@ewha.ac.kr

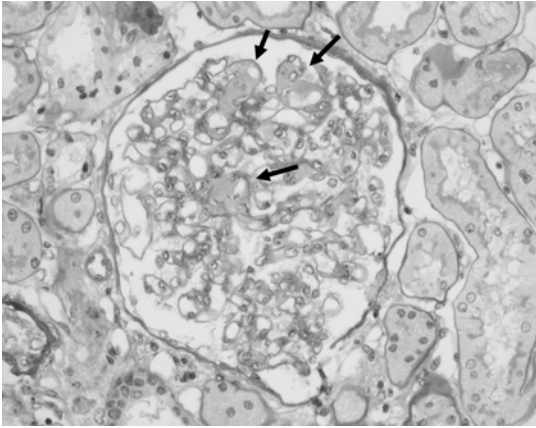


Figure 1. A glomerulus shows expansion of mesangial area due to accumulation of amorphous hyaline material (arrow), which is partly expanded to the capillary loops (PAS $\times 400$)

정도로 비교적 예후가 나쁜 질환이다²⁻⁵).

유전분증에서는 진단 당시에 약 50% 환자들에서 신장 침범으로 인한 증상이 동반되어 있는데⁶, 병적 불용해성 성질을 가진 유전분 원섬유 단백질이 주로 메산지움과 모세혈관 벽에 침착되어 단백뇨로 발현하는 경우가 전형적이며, 부종을 동반한 신증후군으로 나타나기도 한다^{7,8}. 본 증례는 신증후군으로 발현하여 신조직 검사 후 매우 드문 형태인 alpha 중쇄 유전분증으로 진단된 환자가 골병변, 고칼슘혈증, 그리고 빈혈 등의 전형적인 다발성 골수종의 증상 및 징후는 없었으나 혈청과 소변 단백 전기영동 검사에서 M-peak가 확인되고 골수조직 검사를 통해 다발성 골수종으로 진단되었기에 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 문○자

주 소 : 10일 간의 하지 부종 및 전신 쇠약감

현병력 및 과거력 : 54세 여자 환자가 10일 전부터 부종과 전신 쇠약감이 발생하여 내원하였다. 특이한 과거병력은 없었으며, 최근 6개월 동안 7 kg의 체중 증가와 간헐적인 호흡곤란 증상이 있었다. 주 1회 맥주 1~2잔 정도의 음주력은 있었으나 흡연하지 않았고, 간염이나 결핵 등의 과거력은 없었다.

가족력 : 아버지와 어머니 모두 당뇨의 병력이 있었다.

이학적 소견 : 신장 158 cm, 체중 61.4 kg이었으며,

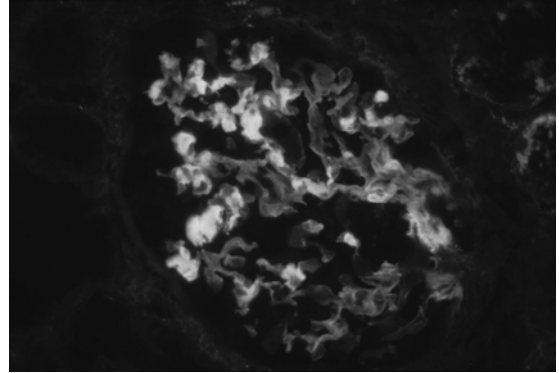


Figure 2. A glomerulus stained by immunofluorescence for IgA shows strongly positive reaction mainly at the mesangium and the pattern of IgA deposition is like a mashed lump ($\times 400$)

입원 당시 혈압 90/60 mmHg, 맥박 69회/분, 호흡수 20회/분, 그리고 체온 36°C이었다. 의식은 명료하였고, 흉부나 복부 진찰에서 특이소견은 없었으나, 양측 하지에 심한 오목부종(pitting edema)이 있었다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사에서 혈색소 12.3 g/dL, 적혈구용적 35.4%, 백혈구 5,500/mm³ (림프구 35.2%, 단핵구 2.8%, 중성구 61.0%, 호산구 0.7%, 호염구 0.3%), 혈소판 260,000/mm³이었고, 혈청 생화학 검사에서 BUN 38 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, 총 단백 4.7 g/dL, 알부민 1.6 g/dL, 총 콜레스테롤 305 mg/dL, 중성지방 142 mg/dL, 저밀도 콜레스테롤 223 mg/dL, 고밀도 콜레스테롤 46 mg/dL, 총 칼슘 7.7 mg/dL, 인 3.5 mg/dL, AST 15 IU/L, ALT 8 IU/L, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, alkaline phosphatase 118 U/L이었다. 혈청 전해질 검사에서 Na⁺ 142 mEq/L, K⁺ 4.1 mEq/L, Cl⁻ 103 mEq/L, tCO₂⁻ 32 mEq/L이었으며, prothrombin time 11.7초(INR 0.95), activated partial thromboplastin time은 38.8초(25-45)이었다. 소변 검사에서 비중 1.025, pH 6.0, 단백 4+, OB는 1+, RBC 1-4/HPF 소견을 보였으며, 24시간 소변 검사에서는 총 단백 5,779 mg/day, 크레아티닌 920 mg/day이었다. 혈중 글로불린 검사상 IgM은 88 mg/dL (35-220)이었으나, IgG 347 mg/dL (870-1,700)는 정상에 비하여 많이 감소되어 있었으며, IgA는 1,344 mg/dL (110-410)로 크게 증가된 소견을 보였다. β_2 microglobulin은 혈청에서는 0.1 mg/dL (0-0.14)이었고, 소변에서는 0.006 mg/dL로 측정되었다.

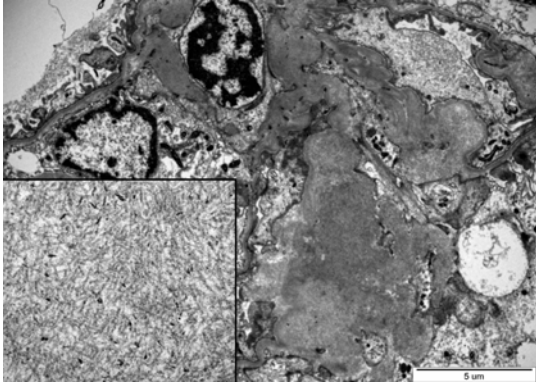


Figure 3. The ultrastructure of the glomerulus shows expansion of the mesangium due to randomly arranged nonbranching fibrils, morphologically consistent with amyloidosis (Uranium acetate & lead citrate $\times 8,000$, inlet $\times 40,000$).

혈청 및 소변 단백질 전기영동 검사 및 면역 전기영동 검사 : 혈청 및 소변 단백질 전기영동검사 모두에서 M-peak가 관찰되었고, 혈청 및 소변 면역 전기영동 검사에서 M band는 모두 IgA kappa형으로 확인되었다.

복부 및 심장 초음파 소견 : 복부 초음파 검사에서는 초기 지방간 소견과 더불어 0.5 mm 이하의 작은 낭종이 우측 신장에서 관찰되었으며, 전반적으로 양측 신장은 초기 신실질 질환 소견을 보이고 있었다. 심초음파 검사에서는 좌심실 이완기말 내경 38 mm, 좌심실 수축기말 내경 22 mm로 좌심실의 크기가 작고 1단계의 이완기능 비정상 소견이 관찰되었으나, 좌심실 구혈율은 66%로 정상이었다.

신조직 검사 소견 : 신조직 검사상 사구체는 모두 20개였으며 대다수의 사구체에는 메산지움 부위에 메산지움 세포의 증식 없이 무정형의 유리질(hyaline amorphous) 물질의 축적에 의한 기질의 증가가 관찰되었다(그림 1). Masson's trichrome 염색에서 메산지움에 축적된 물질은 하늘색의 흡사당 같은 모양이었으며, Congo-red 염색 후에 편광현미경으로 관찰하였을 때 붉은색과 연두색이 혼재된 소위 apple-green색을 띄었다. 면역형광염색에서 메산지움 부위에 IgA가 특징적으로 뭉개진 덩어리 모양으로 강양성 소견을 보였고(그림 2), C3에 대해 약양성이었으나, 그 외 IgG, IgM, C4, C1q는 음성이었다. 파라핀 조직을 이용한 면역조직화학적 검사에서 kappa 및 lambda에 대해서 음성이었다. 전자현미경 검사에서 주로 메산지움 부위에 평균 10 nm 두께의 분

지하지 않는 섬유세사가 무작위로 혼재하여 분포하며 일부 모세혈관 고리와 간질에서도 관찰되어(그림 3) 유전분증에 합당하였다. 그러나 IgA가 면역형광염색에서 메산지움에 침착된 것에 비해 면역복합물로 간주되는 전자고밀도침착은 관찰되지 않았다.

골수조직 검사 소견 : 말초혈액 도말 검사에서는 적혈구의 Rouleaux formation 소견을 보였고, 골수조직 검사에서는 미성숙 형질세포의 비율이 17.8%로 증가된 소견(plasmacytosis)이 관찰되었으며, 그 외 IgA kappa 단일클론성 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy)과 함께 혈청 IgG가 감소되어 있어 다발성 골수종으로 확진되었다.

진단 후 경과 : 환자는 면역혈청 검사와 신조직 및 골수조직 검사를 통하여 다발성 골수종과 동반된 alpha 중쇄 유전분증으로 진단되었으며, adriamycin, vincristine, 그리고 prednisolone으로 항암치료한 후 혈중 IgA는 310 mg/dL로 감소하였으나, 24시간 소변 검사에서는 총 단백질 4,993 mg/day, 알부민 2,321 mg/day로 신증후군 지속되어 보존적 치료를 시행하며 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

본 증례는 신조직 검사 후 면역형광 염색에서 IgA(alpha 중쇄)에 대해 강양성 소견을 보였으나, 면역조직 화학 염색에서 kappa 및 lambda에 대해 음성의 소견을 보여 alpha 중쇄 유전분증으로 진단되었다. 면역 글로불린 중쇄에서 기인한 유전분 단백질에 의해 유발되는 중쇄 유전분증은 gamma 중쇄 유전분증이 3에 보고된 바 있으며⁹⁻¹¹, 첫 번째 증례 보고는 65세 여자가 황달, 복통, 점진적인 체중 감소로 내원하여 간 및 신부전으로 곧 사망한 후 부검을 통해 진단되었고⁹, 두 번째 증례는 신증후군과 신부전으로 내원한 59세 남자의 신조직 검사에서 진단된 후 항암치료와 투석을 시행하였으나 42개월 후 사망하였으며¹⁰, 세 번째 증례는 안구에 국한되어 발생한 유전분증에서 진단된 경우였다¹¹. 이들은 모두 다발성 골수종의 진단 기준에는 부합하지 않았으며, Nasr 등¹²에 의해 최초로 보고된 alpha 중쇄 유전분증 증례는 64세 여자가 발열 및 사지 통증, 단백뇨로 내원하여 신조직검사 후 진단되어 melphalan과 prednisone으로 치료하였으나 간 및 신부전으로 사망하였고, 부검 소견에서 다발성 골수종이 진단되었다. 이처럼 AH 유전분증은 매우 드물기 때문에 다발성 골수종과 동반되어 일반적

으로 발생하는 AL 유전분증과 구별되는 임상적 특성을 정의하기는 어려울 것으로 생각된다. 또한, AH 유전분증의 병태생리에 대해서도 아직 정확하게 밝혀져 있지 않으나, AL 유전분증과 마찬가지로 다발성 골수종과 같은 혈질세포 질환(plasma cell dyscrasias)과 병인론적 연관성을 가질 가능성이 제시되고 있다¹²⁾.

다발성 골수종은 AL형 유전분증의 원인 중에서 가장 잘 알려진 질환으로, 신부전은 다발성 골수종 진단 당시 약 50% 정도의 환자들에서 동반되고 그 중 약 9% 정도는 투석이 필요하게 되는데, 신장 병변은 경쇄의 생화학적 특성에 따라 조직학적, 임상적으로 서로 다른 양상을 보이는 골수종 원주신병증, 유전분증 또는 경쇄침착질환으로 분류할 수 있다¹³⁾. Kyle 등^{2,3)}은 다발성 골수종을 면역 전기영동 결과에 따라 분류해 본 결과, IgG형 59%, IgA형 23%, 경쇄형 17%, IgD형 1% 정도이며, 경쇄형 다발성 골수종에서 kappa형과 lambda형의 비는 3 : 2로서 kappa형이 많은 것으로 보고하였다. 그러나 lambda형 다발성 골수종에서 신장 침범이 더 많이 발생하며, 이로 인해 평균 생존율은 kappa형의 경우 30개월, lambda형의 경우는 10개월 정도로 lambda형의 예후가 더 나쁜 것으로 알려져 있다¹⁴⁾.

유전분증은 병적 불용해성 성질을 가진 유전분 원섬유 단백질이 신장, 심장을 포함한 여러 장기에 침착하는데, 유전분증은 침범한 장기를 조직 검사하여 광학 현미경 상에서는 호산성 염색을 보이고, Congo-red 염색 후 편광현미경에서 특징적인 초록색의 이중 굴절상이 보이는 것으로 확진한다. 진단 당시 많은 환자들에서 단백뇨와 고질소혈증 등의 신장 침범으로 인한 증상 및 징후가 나타나는데, 이들 중 약 3분의 1 이상이 말기 신부전으로 진행되어 투석요법이 필요한 상태가 된다¹⁵⁾. 유전분증 치료의 목표는 유전분 침착 억제와 흡수 촉진이지만 아직까지 획기적인 치료 효과가 입증된 것이 없다. 따라서 예후는 불량한 편으로, 원발성 유전분증의 경우는 5년 생존율이 20% 이하이며, 속발성 유전분증의 경우는 평균 4년 생존율 57.8%로 보고된 바 있다¹⁶⁾.

조직학적으로 유전분증이 진단되면 이에 따르는 아형을 구분하여야 하는데, AL형의 경우 면역 글로불린의 경쇄로 구성되어 있기 때문에 혈장이나 소변의 단백 전기영동검사를 시행하여 단일클론 면역글로불린의 유무를 판단하고 비특이적 조건을 보일 경우 골수 검사를 시행하며, 골수 검사에서 이상을 발견할 수 없을 때는 다

른 아형을 고려하여야 한다¹⁷⁾. Kyle 등¹⁸⁾은 474명의 AL 유전분증 환자를 분석한 후, 평균 연령 64세, 남자 69% 이었으며, 신장 침범이 진단 당시 50%에서 동반되어 있었고, 이들 중 84명(18%)에서 추가 검사 후 다발성 골수종이 진단되었다는 연구 결과를 발표하였다. 일반적인 다발성 골수종에서 kappa와 lambda의 비는 3 : 2이지만, AL형 유전분증이 동반된 경우에는 kappa와 lambda의 비가 1 : 3으로서 lambda가 더 흔하고, 신증후군으로 발현되는 경우 kappa와 lambda의 비가 1 : 4.7로서 lambda의 비가 더욱 크며¹⁷⁾, 국내 유전분증 환자를 대상으로 한 연구에서는 신증후군의 경우 kappa와 lambda의 비가 1 : 9 정도로 보고된 바 있다⁴⁾.

본 증례에서 유전분증을 유발한 단백질 IgA 중쇄 전체였는지, 아니면 IgA 중쇄의 일부분이었는지에 대해서는 조사하지 못 하였다. 그러나 본 증례는 전형적인 신증후군의 임상양상을 보여 시행한 신조직 검사에서 유전분증으로 진단된 환자가 IgA kappa형 다발성 골수종으로 확진되었으나, 신유전분증은 alpha 중쇄에 기인한 AH형으로 진단받은 보기 드문 예일 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 신증후군의 임상양상으로 발현하여 신조직 검사에서 alpha 중쇄 유전분증을 진단받은 동시에 골수 조직 검사상 IgA kappa형 다발성 골수종이 동반된 것으로 확인된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 유전분증, alpha 중쇄, 다발성 골수종

REFERENCES

- 1) Merlini G, Westermark P. *The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. J Internal Med* 255:159-178, 2004
- 2) Kyle RA, Greipp PR. *Amyloidosis (AL): clinical and laboratory features in 229 cases. Mayo Clin Proc* 58:665-683, 1983
- 3) Kyle RA, Bayrd ED. *'Primary' systemic amyloidosis and myeloma: discussion of relationship and review of 81 cases. Arch Intern Med* 107:344-353, 1961
- 4) 허우성, 오국환, 김연수, 윤형진, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상. 신유전분증의 임상적 특징. *대한신장학회지* 13:569-575, 1994
- 5) 김형중, 문성진, 김현진, 최훈영, 류동열, 유태현, 김주

- 성, 박정탁, 강신욱, 최규현, 이호영, 한대석. 유전분증의 임상적 특징. *대한신장학회지* 24:230-238, 2005
- 6) Kyle RA, Bayrd ED. *Amyloidosis: review of 236 cases. Medicine* 54:271-299, 1975
 - 7) Hall CL, Peat DS. *Light chain deposit disease: a frequent cause of diagnostic difficulty. Nephrol Dial Transplant* 16:1939-1941, 2001
 - 8) Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc* 78:21-33, 2003
 - 9) Eulitz M, Weiss DT, Solomon A. *Immunoglobulin heavy-chain-associated amyloidosis. Proc Natl Acad Sci U S A* 87:6542-6546, 1990
 - 10) Solomon A, Weiss DT, Murphy C. *Primary amyloidosis associated with a novel heavy-chain fragment (AH amyloidosis). Am J Hematol* 45:171-176, 1994
 - 11) Tan SY, Murdoch IE, Sullivan TJ, Wright JE, Truong O, Hsuan JJ, Hawkins PN, Pepys MB. *Primary localized orbital amyloidosis composed of the immunoglobulin gamma heavy chain CH3 domain. Clin Sci* 87:487-491, 1994
 - 12) Nasr SH, Lobritto SJ, Lauring BP, Arend LJ, D'Agati VD, Markowitz GS. *A rare complication of monoclonal gammopathy. Am J Kidney Dis* 40:867-871, 2002
 - 13) Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. *Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Eur J Haematol* 65:175-181, 2000
 - 14) Ronco PM, Alyanakian MA, Mougenot B, Aucouturier P. *Light chain deposition disease: a model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. J Am Soc Nephrol* 12:1558-1565, 2001
 - 15) Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. *Amyloidosis. Hematol Oncol Clin North Am* 13:1211-1233, ix, 1999
 - 16) Takahashi A, Matsumoto J, Nishimura S, Tanida N, Imura S, Isobe T, Shimoyama T. *Improvement of endoscopic and histologic findings of AA-type gastrointestinal amyloidosis by treatment with dimethyl sulfoxide and prednisolone. Gastroenterol Jpn* 20:143-147, 1985
 - 17) Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. *The systemic amyloidoses. N Engl J Med* 337:898-909, 1997
 - 18) Kyle RA, Gertz MA. *Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol* 32:45-59, 1995