

신부전증을 동반한 경쇄질환 랍다형 1예

가톨릭 의과대학 임상병리과

조동회 · 김원일 · 심상인 · 김선무 · 이종무

서 론

19세기 중반에 MacIntre 와 Bence-Jones 에 의해서 독특한 특성을 가진 소변내단백이 기술된 이래 다발성 골수종에 대해서 많은 연구가 진행되어 왔으며 1960년대에 들어와서 혈청의 전기영동 및 면역전기영동, 면역효소염색법등의 발전으로 다발성 골수종에서 생성되는 면역글로부린의 형에 따라 분류되고 연구되어 왔다. 경쇄질환(light chain disease)는 그동안 매우 드문 다발성 골수종으로 알려져 왔는데 최근 강남성모병원에서 신부전으로 입원하여 신장생검으로 다발성 골수종이 신장으로 전이된 것으로 진단되어 골수천자, 전기영동, 면역전기영동 및 면역효소염색소견으로 확인하여 다발성 골수종으로 진단된 환자에서 랍다형의 경쇄질환 1예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 남자, 51세, 중국인

주 소 : 2주전부터 얼굴에 부종이 생김.

기왕력 : 약 6개월전부터 요통을 느낌.

가족력 : 특기할 만한 사항없음.

이학적 소견 : 입원당시 혈압은 정상범위였으며 얼굴과 다리에 부종이 관찰되고 운동과 감각은 정상이었다.

검사소견 : 입원당시 말초혈액검사는 Coulter Counter, model S 로 시행한바 혈색소 : 8.4 g/dl, 혈구치 : 25.0%, 적혈구수 : 280만/mm³, MCV : 90fl, MCH : 30 pg, MCHC : 33.6%로 normocytic normochromic

접 수 : 1983년 12월 17일

* 본 논문의 요지는 1983년 5월 28일(부산 극동호텔) 병리학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

* 이 논문은 가톨릭 중앙의료원 학술연구 조성비로 이루어졌음.

anemia 소견을 보였으며 총백혈구수는 7,400/mm³으로 호중구 : 56%, 임파구 : 36%, 간상핵호중구 : 2%, 단핵구 : 4%, 호산구 : 2%였다. 혈소판치는 114,000/mm³이었다.

소변검사상에서는 Ames 사 제품인 Multistix 를 사용하였는데 단백이 1+ 나왔다.

그외에는 특기할 만한 사항은 없었다.

일본 Shimadzu 사 CL-12 자동분석기로 시행한 임상 화학적 검사에서는 혈중노질소 : 107.4 mg/dl, 크레아티닌 : 20.6 mg/dl, 크레아티닌청소율 : 1.35 ml/min 로 신부전소견을 보였다.

신장생검소견(Fig. 1)은 신세뇨관내에 많은 hyaline cast 를 보였고 만성간질성염증과 수질내에 foreign body giant cell 이 나타나 myeloma nephropathy 소견을 시사해 주었다. 그래서 두개골 X선검사(Fig. 2)를 시행해 본 결과 여러개의 작고 둥그란 punched out defect 가 나타나서 더욱더 다발성 골수종을 의심하게 되었다.

입원 7일째 실시한 골수천자 및 골수생검(Fig. 3)에서 골수의 세포율은 거의 100%에 가까웠으며 이중 약 20%의 세포들이 형질세포로 구성되어 있었는데 이것의 약 반은 미성숙형질세포였다.

소변내 Bence-Jones 단백질검사는 초산을 첨가해서 가열응집반응검사로 3회 시행하였으나 음성이었다.

전기영동:cellulose acetate 를 이용한 혈청의 전기영동(Fig. 4)에서 총단백량은 7.1 g/dl 였고 알부민 49.5%, α_1 -글로부린 2.5%, α_2 -글로부린 8.5%, β -글로부린 12%, γ -글로부린 27.5%로 γ -글로부린이 약간 증가되어 있었다.

소변의 전기영동(Fig. 5)을 실시한 결과 γ -글로부린 영역에 이상단백이 나타났다.

면역전기영동 : 항혈청은 서독 Behringwerk 사 제품으로 가토 항혈청을 사용했으며 정상대조혈청과 환자의 혈청을 교대로 구멍에 넣고 시행하였다. IgG, IgA,

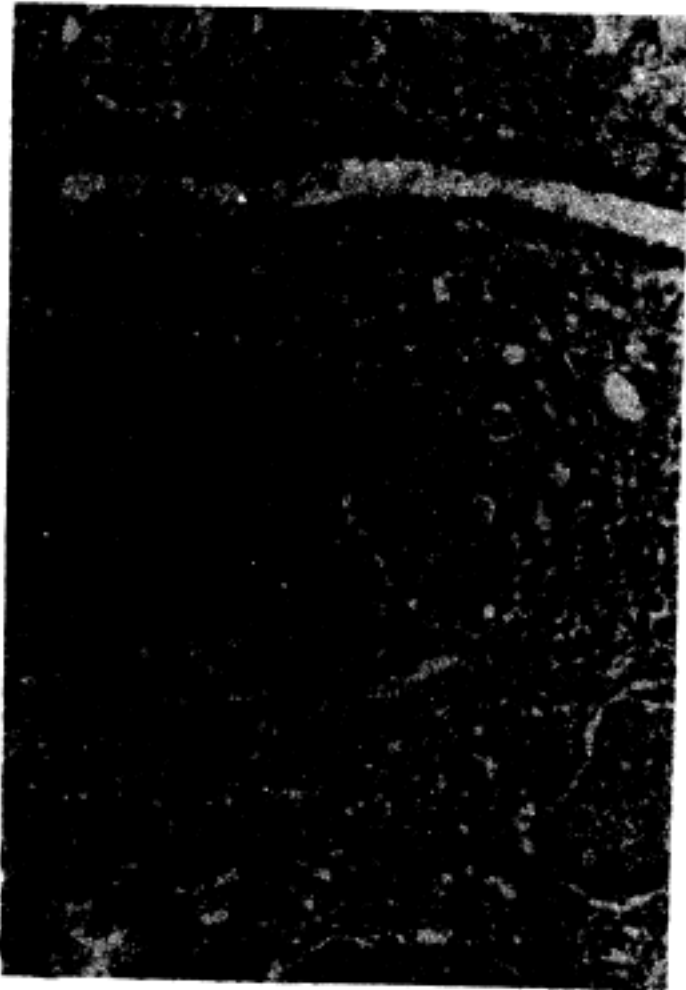


Fig. 1. Large proteinaceous tubular casts surrounded by multinucleated giant cells. (H & E stain, $\times 400$)

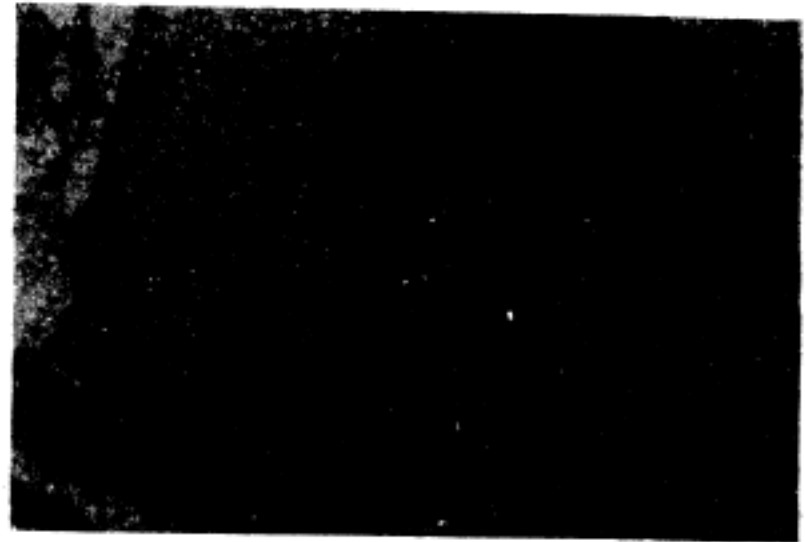


Fig. 3. Bone marrow section illustrating dense focal collection of myeloma cells that appears to be partially demarcated by bone trabeculum. (H & E stain, $\times 100$)

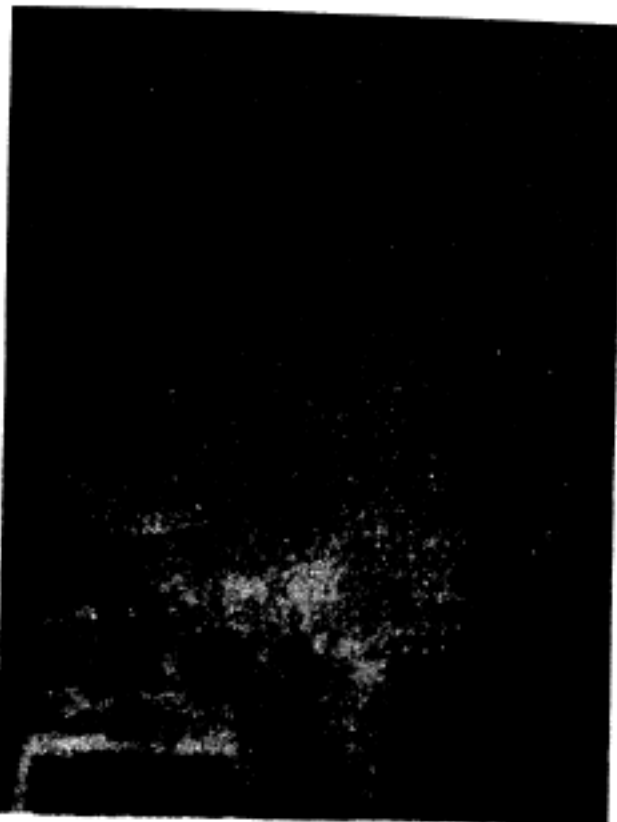


Fig. 2. Radiograph of the skull with sharply punched-out lesions.

IgM 및 kappa chain 은 정상보다 낮은치를 보였고 lamda chain 은 정상보다 증가되어 있었다(Fig. 6).

노면역전기영동(Fig. 7)에서는 lamda chain 만 침착

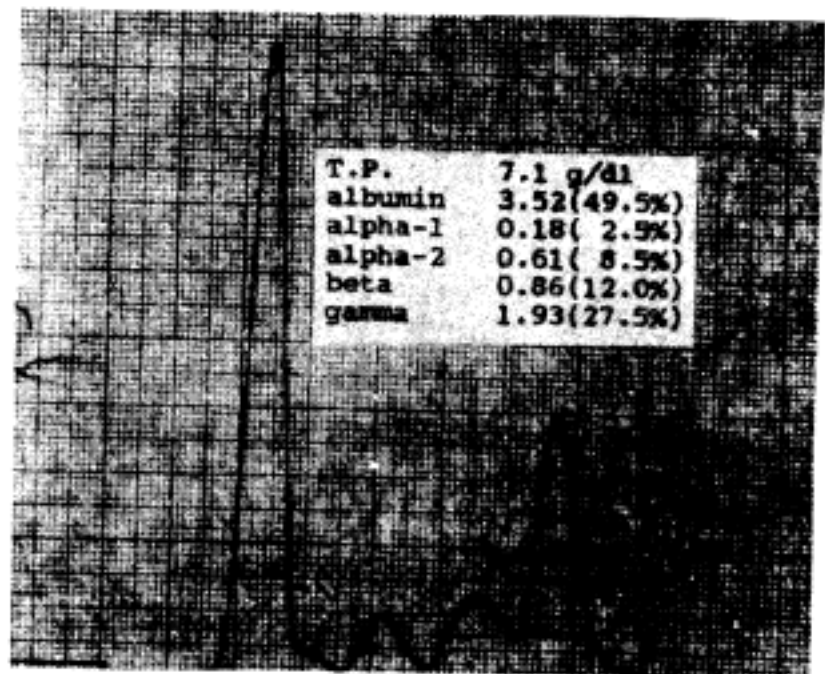


Fig. 4. Serum electrophoresis. A sharp spike on gamma region.

되어 비정상단백이 lamda chain(Bence-Jones protein)으로 이루어져 있다는 것을 알 수 있었다.

면역글로부린 정량검사 : 서독 Behringwerk 사 제품으로 방사면역확산방법을 이용한 면역글로부린 정량검사에서 IgG: 650 mg/dl, IgA: 120 mg/dl, IgM: 64 mg/dl, IgD: 0 mg/dl이며 IgE 는 550 IU 미만으로 대부분의 면역글로부린이 정상보다 감소되어 있었다.

면역효소염색 : 골수생검조직으로 파라핀절편을 만들어 간접면역효소염색을 시행하였다. Lamda chain 에 시 양성을 보이는 세포가 수나 염색도에서 다른 면역글로부린이나 kappa chain 보다 월등히 우세했다(Fig. 8).

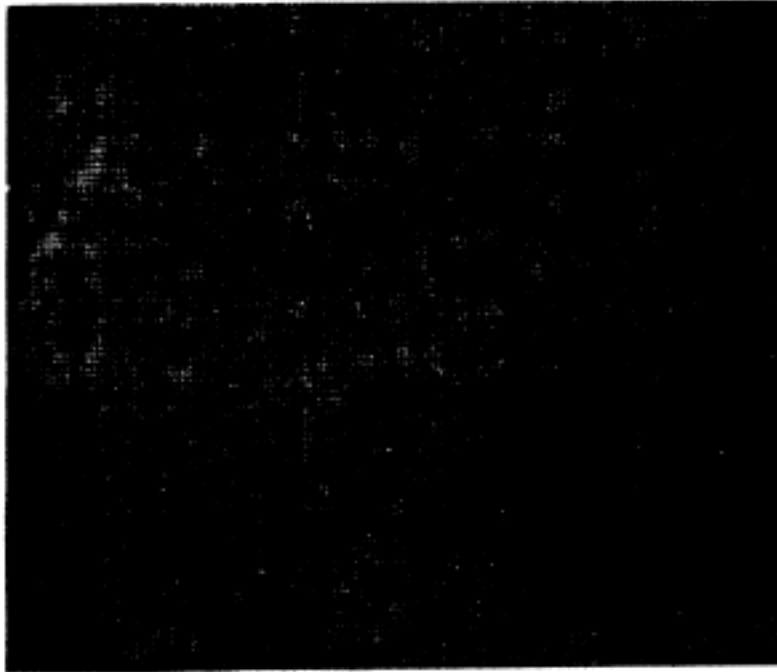


Fig. 5. Urine electrophoresis. An abnormal peak on the same gamma region of the serum.

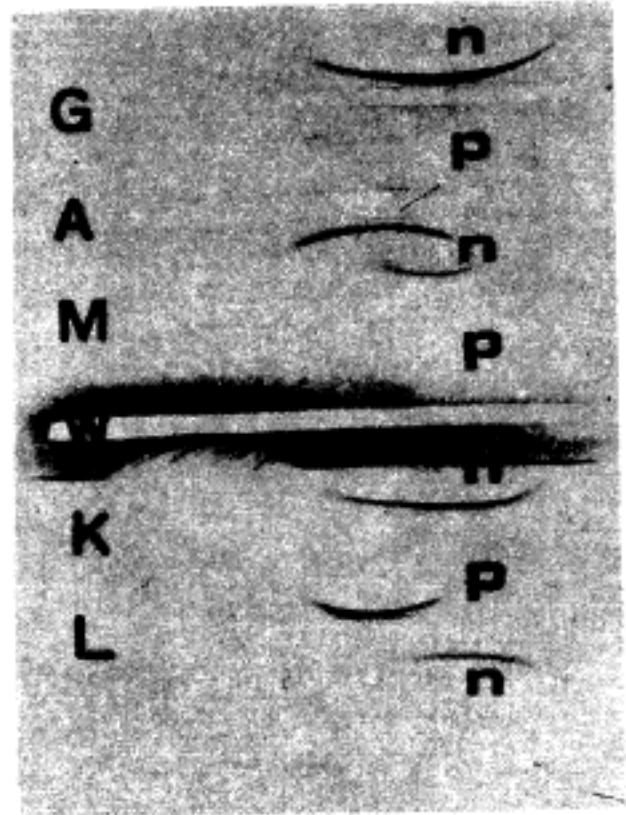


Fig. 7. Urine immunoelectrophoresis. Patient's urine showing lambda chain.

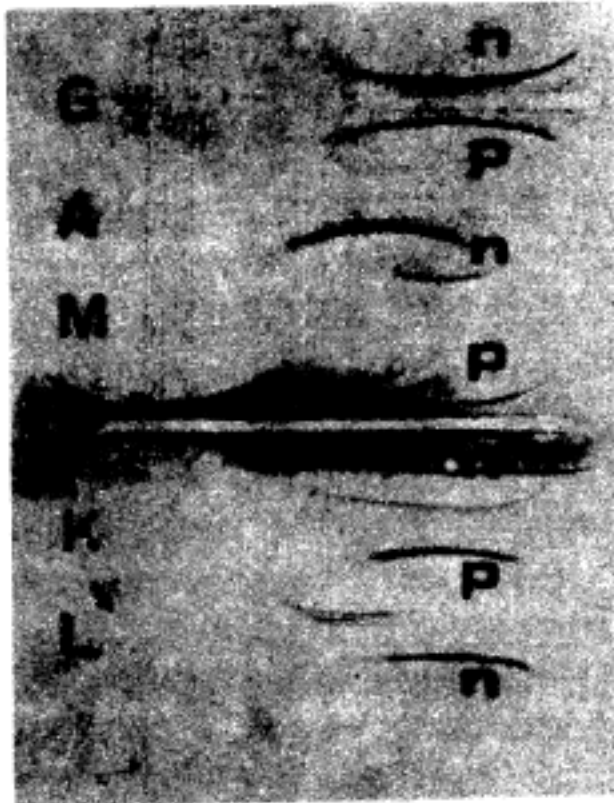


Fig. 6. Serum immunoelectrophoresis. Patient's serum showing decreased IgG, IgA, IgM and kappa chain and increased amount of lambda chain.



Fig. 8. Immunoperoxidase staining of patient's bone marrow tissue section by anti-lambda chain. The plasma cells in the patient's bone marrow contains increased amount of lambda chain. (x1,000)

고 찰

경쇄질환(light chain disease)는 다발성 골수종의 약 11%^{1,2)}(10~20%)³⁾ 정도되는 것으로 보고되고 있으며 과거에는 진단이 어려웠으나 근래에는 전기영동과 면역전기영동등의 발달로 비교적 쉽게 되었다. 우리나라에서는 1979년 연세의대에서 카파형의 경쇄질환 1예⁴⁾, 1983년 가톨릭의대에서 람다형의 경쇄질환 1예⁵⁾

가 각각 보고되었다.

대부분의 다발성 골수종에서는 전기영동상 고감마글로부린혈증과 함께 뾰족한 M성분(M-component)를 보이는데^{6,7)} Ralgh 등의 보고⁸⁾에 의하면 총 110명의 다발성 골수종환자중 21%에서 정상 혹은 저감마글로부린혈증을 나타냈고 저감마글로부린혈증을 나타낸 환자중 살아있는 10명중에서 9명은 한가지형의 경쇄가 혈청내 다량 존재하는 것을 관찰하였다. 또한 M성분을 가진 54명에서는 6명만이 높은치의 경쇄를 혈청내에 갖고 있었다고 한다.

Shustik 등³⁾도 97명의 경쇄질환환자를 조사한 결과 전기영동상 카파형에서는 21%에서 γ 나 β 부위에 spike를 보이고 79%가 저감마글로부린혈증이나 정상형을 나타냈으며 람다형에서는 51%에서 spike를 보이고 49%에서 정상 혹은 저감마글로부린혈증이 나타남을 관찰했다. 또한 총단백량은 95%에서 정상이거나 낮았고 오직 5%만이 정상보다 높은치를 나타냈다. 그리고 IgG, A, M의 농도도 대부분에서 정상보다 낮았다. 본환자의 경우도 γ 부위에 약간의 spike를 보이고 총단백량은 정상이면서 IgG, A, M의 농도는 감소되어 있었다.

Bence-Jones protein은 소변내에서 전체 다발성 골수종환자의 60%정도에서 발견되나 검사방법에 따라 차이가 많고 열침전법을 사용한 경우 전환자의 45%에서 검출된다고 한다⁸⁾. 본예에서도 열침전법으로 3회 시행하였으나 음성이었다.

골수검사에서는 Ralph 등¹⁾의 보고에 의하면 전기영동상 M 성분을 갖는 사람에서는 성숙된 형질세포가 많고 정상 혹은 저감마글로부린혈증을 갖는 환자들에서는 미성숙형질세포가 전자에 비해서 많았다고 한다. 본예에서도 형질세포의 약 반이 미성숙형질세포들로 이루어져 있었다.

면역효소염색은 파라핀절편을 이용하여 과산화효소항과산화효소(PAP)염색을 하였는데 Geraldine 등⁹⁾의 보고에 의하면 이방법으로 다발성 골수종의 세포에서 분비하는 면역글로부린형을 염색강도로 알 수 있다고 했다.

다발성 골수종에서 신장침범은 60~80%에서 보이고 흔히 신부전을 초래하며 사인이 될 수도 있다. 신부전의 주원인은 Bence-Jones protein이 renal tubule에 침착되어 cast를 형성해서 tubule을 막기 때문인 것으로 알려져 있다¹⁰⁾.

조직학적으로는 cast 주위의 tubular epithelium이 편평해지고 여러개가 모여 multinucleated syncytial giant cell을 형성하는 것이 특징이다^{11,12)}. 본예에서도 tubule내에 많은 hyaline cast를 보였고 chronic interstitial inflammation과 foreign body giant cell 소견이 나타났다.

임상증세로는 다른 다발성 골수종과 비슷하게 과칼슘혈증, 장기비대증, 임파선종, 빈혈등이 관찰된다^{13, 14, 15)}.

경쇄질환에서 카파형과 람다형의 비율은 1:1정도로 보고되고 있으며 남녀비도 1:1정도이고³⁾ 발생년령은 IgG, IgA myeloma에서는 60세전에 발견되는 것이

1/3~1/4인데 비해¹⁶⁾ 경쇄질환에서는 47%가 60세전에 발견된다.

Plasma cell leukemia로 이행되는 빈도는 Pruzanski 등¹⁷⁾의 보고에 의하면 경쇄질환에서 다른 다발성 골수종보다 빈번한 것으로 되어 있다.

예후는 다른 다발성 골수종보다 경쇄질환에서 더 나쁜것으로 되어 있으며 그중에서도 람다형이 더 불량하여 평균생존율이 진단후 10개월정도인 것으로 보고되고 있다³⁾. 보고자에 따라서는 카파형이나 람다형의 평균생존율이 비슷하다고도 했다^{18,19)}.

결 론

신장생검에서 다발성 골수종이 의심된 환자에서 두 개골 X-ray, 골수천자, 혈청과 뇨의 전기영동 및 면역전기영동과 면역글로부린 정량, 면역효소염색을 시행한 결과 그 다발성 골수종이 람다형의 경쇄질환으로 진단되었다.

REFERENCES

- 1) Ralph C Jr, Brunning RD, Wollheim FA: *Light chain disease; An abortive variant disease; An abortive variant of multiple myeloma. Ann Int Med* 65:471, 1966
- 2) Pruzanski W, Ogryzlo MA: *Abnormal proteinuria in malignant disease. Adv Clin Chem* 13: 335, 1970
- 3) Shustik C, Bergsagel DE, Pruzanski W: *Kappa and lamda light chain disease; survival rates and clinical manifestations. Blood* 48:41, 1976
- 4) 이종순, 이귀녕, 송경순, 이삼열: *Light chain disease, kappa type 1예. 대한병리학회지* 13: 233, 1979
- 5) 한경자, 김원일, 김선무, 이종무: *람다형의 경쇄질환 1예보고. 대한병리학회지* 17:156, 1983
- 6) Heremans JF, Laurell AHF, Martensson L, Heremans M, Laurell CB, Sjoquist J, Waldenström J: *Studies on "abnormal serum globulins (M-components) in myeloma, macroglobulinemia and related disease." Acta Med Scan* 17:1, 1961
- 7) Laurell CB: *Mobilities of M-components in st-*

- arch gel electrophoresis. Acta Med Scan 17:17, 1961*
- 8) Carston CP, Ackerman LV, Maltby JD: *Plasma cell myeloma. A clinical, pathologic and roentgenologic review of 90 cases. Am J Clin Pathol 25:849, 1955*
 - 9) Geraldine, SP, Said JW: *Specific identification of intracellular immunoglobulin in paraffin sections of multiple myeloma and macroglobulinemia using an immunoperoxidase technique. Am J Path 87:47, 1977*
 - 10) Smithline N, Kissane JR, Cohen JJ: *Light-chain nephropathy; renal tubular dysfunction associated with light-chain proteinuria. N Engl J Med 294:71, 1976*
 - 11) Spargo BH, Seymour AE, Ordonez NG: *Renal biopsy pathology with diagnostic and therapeutic implications. New York, John Wiley & Sons Inc., 1980, p372*
 - 12) Robbins SL, Cotran RS: *Pathologic basis of disease. 2nd edition, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1979, p793*
 - 13) Jancelewicz A, Takatsuki K, Sugai S, Pruzanski W: *IgD multiple myeloma; Review of 133 cases including nine personal observations. Arch Inter Med 135:86, 1975*
 - 14) Witts LJ, Blackburn EK, Collender ST: *Report on the first myelomatosis trial. Br J Haematol 24:123, 1973*
 - 15) Durie BGM, Salmon SE: *A clinical staging system for multiple myeloma; Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. Cancer 36:842, 1975*
 - 16) Hobbs Jr., Cortett AA: *Younger age of presentation and extraosseous tumor in IgD myelomatosis. Br Med J 1:412, 1969*
 - 17) Pruzanski W, Platts ME, Ogryzlo MA: *Leukemic form of immunocytic dyscrasia (plasma cell leukemia); A study of ten cases and review of the literature. Am J Med 47:60, 1969*
 - 18) Alexanian R, Bonnet J, Gehan E, Haut A, Hewlett J, Lane M, Monto R, Wilson H: *Combination chemotherapy for multiple myeloma. Cancer 30:382, 1972*
 - 19) Bergasagel DE, Migliore PJ, Griffith KM: *Myeloma proteins and the clinical response to melphalan therapy. Science 148:376, 1966*

—Abstract—

Light Chain Disease, Lamda Type, with Acute Renal Failure

Dong Hee Cho, M.D., Won Il Kim, Ph.D.
Sang In Shim, M.D., Sun Moo Kim, M.D.
and Chong Moo Lee, M.D.

Department of Clinical Pathology, Catholic Medical College, Seoul, Korea

Light chain disease is a rare type of multiple myeloma. Its clinical manifestation and bone

marrow features are similar to those of other myelomas, but its prognosis is poorer than others.

Recently the authors have experienced a case of light chain disease in the patient with acute renal failure.

The renal biopsy revealed the features characteristics of myeloma nephropathy and the case was diagnosed on the basis of the electrophoresis, immunoelectrophoresis of the serum and urine, and bone marrow with immunoperoxidase staining.

This is a report of the case with clinical history and laboratory studies.

And a brief review of the literature is added.