

## 단백전기영동법과 비탁법 간 혈청 IgG 값의 현저한 차이를 보인 다발골수종 1예

신정원 · 박노진 · 최태윤

순천향대학교병원 진단검사의학과

### A Case of Multiple Myeloma Showing Marked Differences in Serum IgG Levels between Protein Electrophoresis and Turbidity

Jeong Won Shin, M.D., Rojin Park, M.D., and Tae Youn Choi, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

We report a case of multiple myeloma showing marked differences in serum Immunoglobulin G (IgG) levels between serum protein electrophoresis and turbidity. A 47-yr old man was admitted to our hospital due to severe back pain and diagnosed as having IgG-kappa type multiple myeloma. Serum protein level was 14.4 g/dL at the time of diagnosis. Serum IgG level was 8.5 g/dL by serum protein electrophoresis, but 11.6 g/dL by turbidity. The patient's clinical conditions had improved after receiving VAD (vincristine, adriamycin, dexamethasone) and VTD (vincristine, thalidomide, dexamethasone) chemotherapy and there were no differences in IgG levels between electrophoresis and turbidity when serum IgG levels were less than 3.0 g/dL. According to this, we considered that both protein electrophoresis and turbidity should be needed to quantify serum immunoglobulins for diagnosis and follow-up of the patients with monoclonal gammopathy. (*Korean J Lab Med* 2008;28:282-5)

**Key Words :** Serum Protein Electrophoresis, Turbidity, Immunoglobulin G

## 서 론

다발골수종 환자의 병기 및 예후 판정을 위해 1970년대 중반부터 널리 이용되어 온 Durie-Salmon Staging System은 혈액색소와 칼슘 수치, M 단백질량, 용균성골병변 등을 기준으로 병기를 판정한다. 이 시스템은 많은 다발골수종 환자의 예후 판정에 효율적으로 적용되어 왔으나 병기 판정 기준이 다소 복잡하고 용균성골병변 판정이 주관적일 수 있다는 문제점이 있다. 최

근 들어 이와 같은 단점을 보완한 새로운 system이 제시되었는데, 그 중 혈청  $\beta 2$ -microglobulin과 알부민 값을 기준으로 병기 및 예후를 판정하는 Southwest Oncology group (SWOG) staging system과 International Staging System (ISS)이 가장 신뢰할만한 것으로 받아들여지고 있다[1-3]. 그러나 진료의 입장에서 다발골수종 환자의 초기 진단시 단백질전기영동소견을 중요시하게 되고 직접 측정법으로 글로불린 값을 정량하기 전까지는 단백질전기영동상의 M 단백질 값을 주로 참조하게 되며, 검사실 전문의와는 달리 간접측정법인 단백질전기영동과 직접측정법인 비탁법 간 M 단백질 농도에 차이가 있을 수 있다는 사실을 이해하지 못하는 경우도 있기 때문에 단백질전기영동 판독보고서 작성 시 이에 대한 정보를 충분히 줄 필요가 있다. 저자들은 다발골수종 환자에서 IgG형 M 단백질 값이 혈청단백전기영동검사와 비탁법 간에 현저한 차이를 보인 예를 경험하였기에

접 수 : 2008년 1월 17일      접수번호 : KJLM2109  
수정본접수 : 2008년 5월 15일  
게재승인일 : 2008년 7월 4일  
교신저자 : 신정원  
우 140-743 서울시 용산구 대사관길 22  
순천향대학교병원 진단검사의학과  
전화 : 02-709-9423, Fax : 02-790-5820  
E-mail : jwshin@hosp.sch.ac.kr

이를 보고하는 바이다.

## 증 례

**주소 및 현병력** : 환자는 47세 남자로 6개월 전부터 지속된 허리 통증을 주소로 집 근처 병원에 내원하여 시행한 검사상 혈청 총단백 13.3 g/dL, 알부민 글로불린비 0.4로 나타나 다발골수종 의심하에 본원으로 전원되었다.

**과거병력 및 검사소견** : 환자의 과거력과 가족력에는 특이사항이 없었으며, 내원하기 3-4주 전부터 5 kg 정도의 체중감소가 있었다고 하였다. 이학적 검사에서 특이사항 없었다. 입원 당시 시행한 일반혈액검사에서 혈색소 9.8 g/dL, 백혈구 5,600/ $\mu$ L, 혈소판 288,000/ $\mu$ L이었고, 적혈구분포폭 15.6% (참고치: 11.5-14.5), 적혈구침강계수 118 mm/hr (참고치 0-20)로 증가되었다. 화학검사에서는 총단백이 14.0 g/dL로 증가되었고, 알부민 2.8 g/dL; AST, 31 U/L; ALT 21 U/L, BUN, 20 mg/dL; creatinine, 1.1 mg/dL이었으며, LDH 560 U/L (참고치: 100-450), 요산 9.4 mg/dL (참고치: 3.0-8.3),  $\beta$ 2-microglobulin 7,354 ng/mL (참고치: 1,000-2,400)로 증가되었다. 요화학검

사상 비중 1.012이었고, 당 및 단백은 음성이었다. 말초혈액도 말검사에서 정도의 적혈구염주가 관찰되었고, 골수흡인검사에서 형질세포가 전체 유핵세포의 90% 이상을 차지하여 형질세포골수종으로 진단되었다. 방사선검사에서 골 파괴 병변 등의 특이사항은 관찰되지 않았다. REP system (Helena laboratories, Beaumont, TX, USA)으로 시행한 혈청 및 요단백 전기영동에서 감마분획에 M 단백질이 관찰되었고, 이는 전체 총단백량 14.0 g/dL 중 60.7%인 8.5 g/dL로 계산되었다(Fig. 1). 한편, 이아트로에이스(イアトロエース IgG III, 三菱化学 이아트론, ヤトロソ, Japan) 시약을 이용하여 Hitachi 7600-110 (Hitachi High Technologies Co., Tokyo, Japan) 장비에서 비탁법으로 측정된 IgG 정량값은 11.6 g/dL로 나타나 전기영동상에서 계산된 수치와는 현저한 차이를 보였다. 혈청 및 요단백 면역전기영동에서는 IgG, kappa형의 단클론단백병증이 관찰되었다.

**치료 및 경과** : 환자는 내원 5일째부터 VAD (vincristine, adriamycin, dexamethasone) 화학요법 시행받고 증세 호전되어 퇴원하였으며, 이 후 추가로 VAD와 VTD (vincristine, thalidomide, dexamethasone) 화학요법을 시행받았다. 화학요법 시행 중 경과 관찰을 위해 시행한 화학검사에서 내원 25일

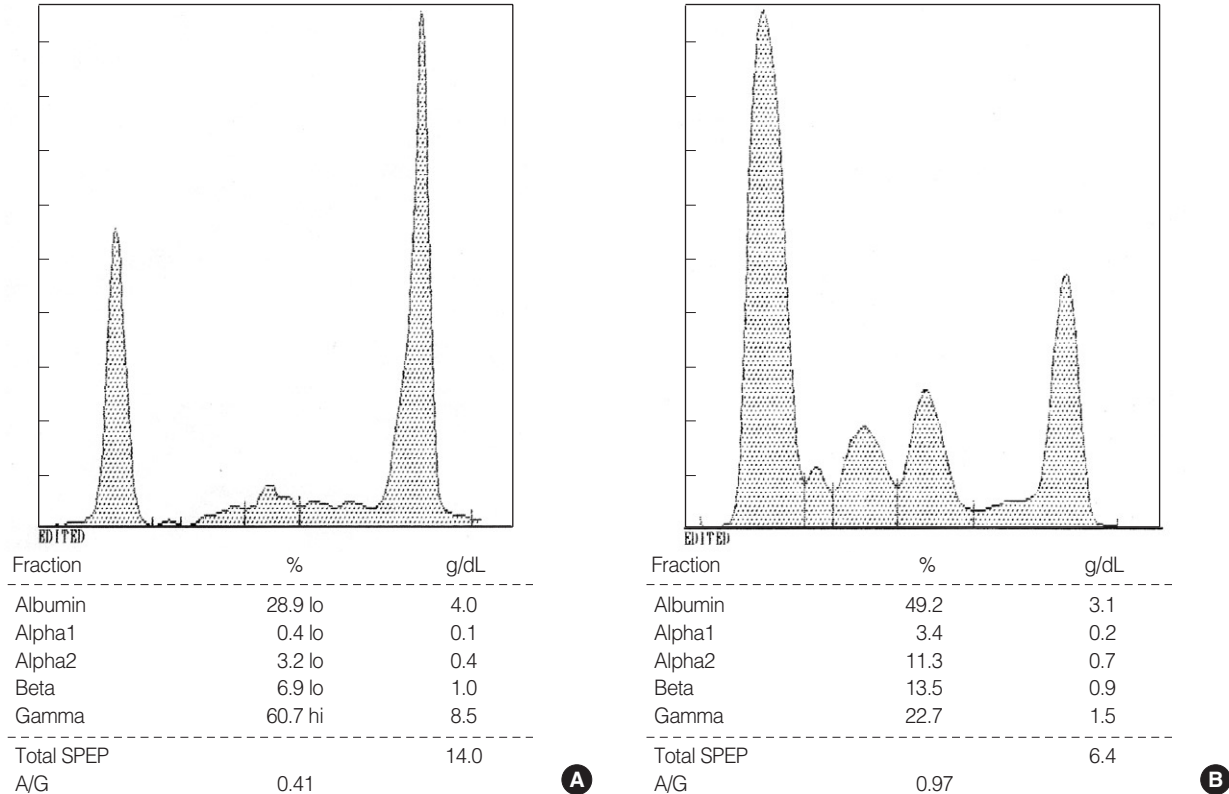


Fig. 1. Results of serum protein electrophoresis at the time of diagnosis (A) and on Day 48 (B). Serum levels of total protein and gamma-globulin were decreased after VAD and VTD treatment.

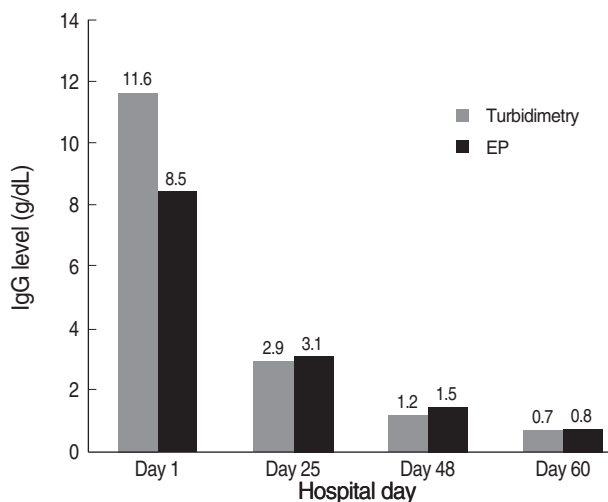


Fig. 2. Comparison of IgG levels between turbidimetry (Iatron, Tokyo, Japan) by Hitachi 7600-110 autoanalyzer and electrophoresis (EP) according to time elapse. The discrepancy of IgG levels between two assays was remarkable on Day 1, but there were almost no differences on Day 25, 48 and 60. Total protein was 14.0 g/dL on Day 1 and decreased to 8.4, 6.4 and 6.0 g/dL on Day 25, 48 and 60, respectively.

째 총단백이 8.4 g/dL로 진단 당시보다 감소되었고 혈청 전기영동에서는 여전히 M 단백질이 관찰되었으나 감마분획은 총단백의 36.7%인 3.1 g/dL로 계산되었으며, 비탁법에 의한 IgG 값은 2.9 g/dL이었다. 내원 48일째에는 총단백 6.4 g/dL (전기영동상 감마분획 22.7%=1.5 g/dL), IgG 값은 1.2 g/dL이었고, 내원 60일째에는 총단백 6.0 g/dL (감마분획 13.1%=0.7 g/dL), IgG 0.7 g/dL로 나타나 총단백 및 감마분획의 양이 감소할수록 전기영동상의 계산값과 비탁법 간의 차이가 없어지는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 1, 2).

## 고 찰

단클론감마병증(monoclonal gammopathy)은 단일 클론의 형질세포 증식으로 인하여 생성되는 단클론성면역글로불린(M 단백질)을 특징으로 하며, 이러한 M 단백질의 양은 다발성골수종 등 단클론감마병증 관련 질환의 진단 및 치료 경과 판정에 매우 중요한 기준으로 이용된다[4, 5]. 그러나 M 단백질 측정 시 흔히 이용되는 혈청이나 소변 단백질전기영동검사(protein electrophoresis, PEP)는 전체 총단백량에 대한 PEP상의 M 단백질 비율을 계산하는 간접 측정법이기 때문에 비탁법 등을 이용하는 직접 측정법에 비해 정확한 정량값을 얻기는 힘들다[5-7].

Chang 등[8]은 M 단백질의 양이 많아질수록 단백질전기영동에서 계산되는 양은 실제보다 낮게 측정되며, 이를 해결하기 위해

서는 총단백이 9.1-11.4 g/dL인 경우 10배, 11.5-15.2 g/dL인 경우에는 20배로 혈청을 희석한 후 전기영동을 시행해야 한다고 하였다. Katzmann 등[9]의 연구에서도 M 단백질의 양이 3 g/dL 이상인 경우 아가로스겔 전기영동에서 계산된 값이 비탁법으로 측정한 값보다 낮게 나타났는데, 이는 고농도의 M 단백질이 전기영동겔을 포화시킴에 따라 나타나는 현상으로, IgA나 IgM 보다는 특히 IgG형 M 단백질에서 두드러지게 나타났다고 하였다. 본 증례는 IgG, kappa형의 단클론단백병증을 동반한 다발골수종 환자였으며, 진단 당시 혈청 IgG 값이 단백질전기영동에서 8.5 g/dL, 비탁법에서는 11.6 g/dL로 현저한 차이를 보였으나, 화학요법을 시행받고 IgG 값이 3.0 g/dL 이하로 내려간 이후에는 전기영동과 비탁법 간의 정량값에 거의 차이가 없었다. 저자들은 Chang 등[8]의 연구에서와 같이 진단 당시 혈청 검체를 각각 10배와 20배로 희석하여 전기영동을 실시하여 보았는데, 10배 희석시 감마분획은 총단백의 65%인 9.1 g/dL로 희석 전의 8.5 g/dL에 비하여 다소 증가하였으나 20배 희석 시에는 7.3 g/dL로 나타나 희석배수에 따른 직선성은 관찰할 수 없었다. 이는 Snozek 등[10]의 연구와 같은 결과로, 이들 역시 IgG M 단백질이 3 g/dL 이상인 검체를 희석하여 전기영동을 시행하였으나, 희석배수에 따른 직선성은 관찰하지 못했다고 하였다. 따라서 고농도의 M 단백을 동반한 환자에서 검체를 희석하여 전기영동을 실시하는 것을 일반적으로 제시하기는 어려울 것으로 생각되었다.

한편, 비탁법을 이용한 정량법의 경우 사용하는 시약이 주로 정상 면역글로불린과 반응하도록 고안되어 있기 때문에, 환자의 M 단백질의 항원결정기 발현이 완전치 않거나 정상 면역글로불린과 많이 다른 경우 그 측정값이 실제보다 낮아지거나 간혹 높아질 가능성이 있다는 보고[11]도 있어 비탁법에 의한 정량값 역시 그 해석에 주의를 기울여야 하지만, 본 증례에서는 환자의 IgG 값이 치료가 진행됨에 따라 단계적으로 감소되다가 일정 수치 이하로는 전기영동 값과 거의 일치하는 결과를 보였으므로 비탁법의 측정값이 실제와 다르게 측정되었을 가능성은 낮을 것으로 생각된다.

따라서 단클론단백병증이 동반된 환자에서 단백질전기영동을 시행한 경우에는 진단과 추적 관찰에 보다 도움을 주기 위해 임상 진료의에게 직접법에 의한 비탁법을 함께 의뢰하도록 하는 것이 반드시 필요할 것으로 생각된다.

이와 더불어, 본 연구에서는 진단 당시 환자 혈액의 점도를 측정하지 못했으나, IgG형 다발골수종 환자에서도 혈청 IgG 값이 4 g/dL 이상인 경우에는 드물게 출혈이나 신경계 및 심혈관계 증상을 동반하는 과다점성증후군이 나타날 수 있기 때문에,

이에 대한 주의가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

저자들은 다발골수종 환자에서 IgG형 M 단백 값이 혈청단백 전기영동검사와 비탁법 간에 현저한 차이를 보인 예를 경험하여 이를 보고하는 바이다. 환자는 47세 남자로 6개월 전부터 지속된 허리 통증을 주소로 내원하여 IgG, kappa형의 단클론단백병증을 동반한 다발골수종으로 진단되었다. 진단 당시 혈청 총단백은 14.0 g/dL이었고, 혈청 IgG 값은 단백전기영동에서 8.5 g/dL, 비탁법으로는 11.6 g/dL로 현저한 차이를 보였다. 환자는 VAD 및 VTD 화학요법 시행 후 증세 호전되었으며, IgG 값이 3.0 g/dL 이하로 감소된 이후에는 전기영동과 비탁법 간 정량값에 거의 차이를 보이지 않았다. 따라서 단클론단백병증이 동반된 환자의 진단과 추적 관찰을 위해서는 전기영동법에 의한 간접 측정법만이 아닌 비탁법 등에 의한 M 단백질 정량이 반드시 필요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Durie BG and 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* 1975;36:842-54.
2. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
3. Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple myeloma: charging toward a bright future. *CA Cancer J Clin* 2007;57:301-18.
4. McClatchey KD, ed. *Clinical Laboratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2002:1448.
5. Kang SY, Suh JT, Lee HJ, Yoon HJ, Lee WI. Establishment of serum reference range for free light chains and its clinical usefulness in multiple myeloma. *Korean J Lab Med* 2004;24:273-8. (강소영, 서진태, 이희주, 윤휘중, 이우인. 혈청유리형경쇄 참고치 설정과 다발성골수종 환자들에서의 임상적 의의. *대한진단검사의학회지* 2004;24:273-8.)
6. Katzmman JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002;48:1437-44.
7. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47:673-80.
8. Chang CY, Fritsche HA, Glassman AB, McClure KC, Liu FJ. Underestimation of monoclonal proteins by agarose serum protein electrophoresis. *Ann Clin Lab Sci* 1997;27:123-9.
9. Katzmman JA, Massey MA, Greipp PR, Clark RJ, Thompson CK, Lust JA, et al. Artificially low IgG monoclonal protein (M-spike) quantitation on agarose gel electrophoresis: comparison of agarose gel electrophoresis, capillary zone electrophoresis and nephelometry [Abstract 655]. AACC 52nd Annual Meeting. *Clin Chem* 2000;46:169.
10. Snozek CL, Saenger AK, Greipp PR, Bryant SC, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Comparison of bromocresol green and agarose protein electrophoresis for quantitation of serum albumin in multiple myeloma. *Clin Chem* 2007;53:1099-103.
11. Attalmanan M and Levinson SS. Understanding and identifying monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2000;46:1230-8.