

쯔쯔가무시 환자의 단클론성 및 이클론성 감마글로불린병증 빈도 및 유형

조지현^{1,2} · 박도심^{1,2}

원광대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 의과학연구소²

Incidence and Type of Monoclonal or Biclonal Gammopathies in Scrub Typhus

Ji Hyun Cho, M.D.^{1,2} and Do Sim Park, M.D.^{1,2}

Department of Laboratory Medicine¹, Institute of Wonkwang Medical Science², School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Background : Korea is an endemic area of scrub typhus and it is a common seasonal febrile illness. Although, various humoral immune responses to scrub typhus have been documented, no association between gammopathy and scrub typhus has ever been reported. We analyzed the incidences and types of monoclonal and biclonal gammopathies in scrub typhus for better coping with those gammopathies in scrub typhus.

Methods : Anti-*Orientia tsutsugamushi* antibody-positive sera identified by indirect immunofluorescence assay were acquired from 40 patients with confirmed scrub typhus. Monoclonal and biclonal gammopathies were screened by protein electrophoresis and were confirmed using immunofixation electrophoresis (IFE). Laboratory findings on admission of the patients with monoclonal or biclonal gammopathy were investigated retrospectively to characterize the gammopathies.

Results : Monoclonal or biclonal gammopathies were detected in 30% (12/40) of patients with scrub typhus (IgG- λ , 40%; IgG- κ , 30%; IgM- κ , 10%; IgM- λ , 10%; IgA- κ , 5%; IgA- λ , 5%). Concentrations of clonal immunoglobulin were less than 3 g/dL in all gammopathies, and hypercalcemia was not detected in any of the patients.

Conclusions : Our results suggest possible association between gammopathies and scrub typhus. Further studies in larger series will be needed for exact incidence and clinical course of gammopathies in scrub typhus. (*Korean J Lab Med* 2009;29:116-21)

Key Words : Monoclonal Gammopathy, Biclonal Gammopathy, *Orientia tsutsugamushi*, Scrub typhus

서론

단클론성 감마글로불린병증은 B림파구 계통에서 분화된 악성

형질세포 증식 질환의 주요 표지자로 다발성 골수종에서 흔히 관찰되나, C형 간염이나 후천성 면역결핍증 등의 감염성 질환에서도 관찰된다[1-4]. 이클론성 감마글로불린병증은 두 개의 두드러진 단클론성 감마글로불린병증이 공존하는 상태로 단클론성 글로불린병증 보다 훨씬 낮은 빈도로 존재하며 C형 간염이나 세균성 감염 시 드물게 관찰된다[3, 4].

쯔쯔가무시병(scrub typhus)은 국내 농촌에서 발생하는 가을철 열성 질환의 흔한 원인 중 하나로 그람 음성 세균인 *Orientia tsutsugamushi* (*O. tsutsugamushi*)에 의해 감염된 증진드기 유충에 물렸을 때 감염된다. 이 질환은 발열과 발진, 가

Received : December 29, 2008 Manuscript No : KJLM2212
Revision received : February 19, 2009
Accepted : March 7, 2009
Corresponding author : Do Sim Park, M.D.
Department of Laboratory Medicine, Wonkwang Medical School, 344-2 Shinyong-dong, Iksan, Korea
Tel : +82-63-859-1863, Fax : +82-63-842-3786
E-mail : email@wku.ac.kr

*본 논문은 2007년도 원광대학교 교내연구비에 의해 지원되었음.

피, 전신 입파절 종대 등의 특징적 임상 증상을 보이며 질환의 증상 정도는 세균의 병독력(virulence) 뿐 아니라 감염된 숙주의 면역 반응 정도와도 관련 있다[5]. 찰갸가무시병에 의한 면역 반응은 T세포가 관여하는 세포 매개성 반응뿐 아니라 B세포가 관여하는 체액성 면역 반응도 포함한다. 체액성 면역 반응에 의해 생긴 항 *O. tsutsugamushi* 항체는 *O. tsutsugamushi*균의 세포질 내 진입을 억제하고, 세포 탐식이나 세포 매개성 면역 반응을 강화하여 숙주를 보호하는 역할을 한다[5]. 이외에 최근 연구는 이러한 체액성 면역 반응 중 숙주 조직과 유사한 *O. tsutsugamushi*균의 epitope에 의해 생성되는 비정상적인 자가 항체가 숙주 조직의 손상을 유발할 수도 있다고 보고한 바 있다[6]. 그러나, 이 질환의 면역 반응 과정 중에 생성되는 클론성 감마글로불린병증의 빈도나 특성에 대해서는 알려진 바가 없다. 본 연구에서는 찰갸가무시병 환자에서 단클론성 및 이클론성 감마글로불린병증 빈도와 이들 감마글로불린병증 환자의 임상적 소견 및 클론성 글로불린의 유형을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 1월에서 11월까지 본원에 내원하여 임상적으로 찰갸가무시 감염 증상과 함께 항 *O. tsutsugamushi* 항체 역가 검사와 중 초기 검사보다 4배 이상 증가를 보여 찰갸가무시병으로 진단 받은 환자 50명 중 연구내용에 동의한 40명에서 얻은 강양성 검체(항체 역가 1:1,000 초과)를 -70°C 에 보관 후 이들의 감마글로불린병증과 면역글로불린 농도를 분석하였고, 입원 시 임상 증상, 혈액소, 크레아티닌, 고칼슘혈증 및 경과 조사가 가능하였던 환자의 경과에 대해 후향적으로 조사하였다.

2. 방법

항 *O. tsutsugamushi* 항체 여부는 채혈 후 바로 검사하였고, 단백 전기영동 및 면역고정 전기영동 검사, 면역글로불린 검사는 -70°C 에 보관 후 해동하여 분석하였다. 동결과 해동이 전기영동 검사에 미치는 영향을 배제하고자 정상인(10명)과 다발성 골수종 및 의미불명의 단/이클론성 감마글로불린병증 환자(단클론성 감마글로불린병증-4명, 이클론성 감마글로불린병증-2명)에서 얻은 혈청 검체(총 16개)를 냉동 전에 검사하고, 23개월간 냉동 보관하여 해동하고 다시 냉동하고 재해동한 후 검사하였다. 2차례의 해동 과정을 거친 검체의 단백 전기 영동과 면역 전기

영동 양상이 모두 냉동 전 검체와 육안 판독상 차이가 없고, 자동화분석기에서 측정된 면역글로불린(IgG, IgA, IgM) 농도가 모두 냉동 전과 차이가 없음(20% 이내 범위)을 확인한 후, 찰갸가무시 환자의 단백 전기영동 및 면역고정 전기영동 검사, 면역글로불린 검사를 실시하였다. 모든 단백 전기영동 및 면역고정 전기영동 검사는 진단검사의학 전문의 2인의 판독이 일치하는 경우만 단클론성 및 이클론성 감마글로불린병증에 포함하였다.

1) 항 *O. tsutsugamushi* 항체 검사

항 *O. tsutsugamushi* 항체 검사는 간접 면역 형광법으로 다음과 같이 시행하였다. 인산 완충액으로 40배 희석한 환자 혈청 희석액 20 μL 를 *O. tsutsugamushi* 항원(Gilliam, Karp, Kato, Boryong 혼합 항원)이 고정된 슬라이드 위에 분주하여 35°C 에 30분간 반응시킨 후 인산 완충액으로 3회 세척하여 건조하였다. 형광이 접합된 항 human-IgG, IgA, IgM 혼합 항체 20 μL 를 슬라이드 위에 분주하여 35°C 에 30분간 반응시키고 인산 완충액으로 3회 세척하여 건조하였다. 이후 슬라이드를 mounting 하여 형광현미경으로 검경하고, 양성(참고치 <1:40)인 경우 희석하여 항체 역가를 구하였다.

2) 혈청 단백 전기영동 및 면역고정 전기영동

혈청 단백 전기영동 및 면역고정 전기영동검사는 Helena사의 TITAN GEL 혈청 단백 키트와 면역고정 키트(Helena Laboratories, Beaumont, TX, USA)를 이용하여 제조사의 사용 설명서에 따라 다음과 같이 분석하였다.

혈청 단백 전기영동 검사를 위해 환자 검체를 제조사에서 제공하는 barbital-sodium barbital 완충액(pH 8.4-8.8)으로 4배 희석한 후 3 μL 를 아가로스 겔에 점적하여 확산시키고, 120볼트로 15분간 barbital-sodium barbital 완충액에 전기영동 하였다. 영동이 완료된 후, 겔을 메탄올에 5분간 담갔다 건조하고, 제조사에서 제공하는 0.25% amido black으로 10분간 염색한 후 탈색 시약에 2회 세척하여 건조하고 관찰하였다. 단클론성 및 이클론성 감마글로불린병증이 관찰되거나 다클론성 감마글로불린병증이 관찰되는 경우 면역고정 전기영동 검사로 확인하였다.

면역고정 전기영동 검사를 위해 환자 검체를 0.85% 식염수로 10배 희석한 후 3 μL 를 아가로스 겔에 점적하여 확산시키고, 120볼트로 20분간 barbital-sodium barbital 완충액에 전기영동 하였다. 영동이 완료된 후, 겔을 습윤 압지 위에 두고 제조사에서 제공되는 점적 용기를 이용하여 2방울의 항 human-IgG, IgA, IgM의 중쇄 항체 및 항 human- κ , λ 경쇄 항체를 각각 점적하여 고루 도포하고 10분간 실온에서 반응시킨 후 겔을 0.85%

식염수로 5초간 세척하였다. 압지 사이에 겔을 넣어 압착기로 5분간 누른 후 꺼내 0.85% 식염수로 4분간 세척하였다. 겔을 다시 압지 사이에 넣어 압착기로 1분간 누른 후 꺼내 56°C에 건조하였다. 이후 제조사에서 제공하는 acid blue 시약으로 4분간 겔을 염색하고 탈색 시약에 2회 세척하여 건조하고 관찰하였다.

3) 혈색소, 혈청 크레아티닌, 총칼슘 및 면역글로불린 검사

혈색소는 입원 시 각 환자들에서 얻은 전혈로 Sysmex XE-2100 자동혈액분석기(TOA Medical Electronics Co., Kobe, Japan)를 이용하여 분석하였고, 크레아티닌, 총칼슘(입원 시 혈청) 및 면역글로불린(-70°C 보관 혈청)은 Hitachi 7600-110 자동화학분석기(Hitachi High-Technologies Co., Tokyo, Japan)에 Roche/Hitachi 시약(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)을 이용하여 분석하였다.

Table 1. Incidence of monoclonal/biclonal gammopathies in scrub typhus patients

	Total scrub typhus (N=40)	Scrub typhus with MG/BG (N=12)	Scrub typhus without MG/BG (N=28)
30≤Age<50	10	0	10
50≤Age<70	20	7	13
70≤Age<81	10	5	5
M/F	20/20	7/5	13/15
% of MG	10 (4/40)	33 (4/12)	0 (0/28)
% of BG	20 (8/40)	67 (8/12)	0 (0/28)

Abbreviations: MG, monoclonal gammopathy; BG, biclonal gammopathy; M, male; F, female.

Table 2. Clinical and laboratory findings of scrub typhus patients with monoclonal/biclonal gammopathies

MG/BG	No. of case	Age (yr)	Sex	Eschar site	Clinical presentations	Initial Hb/Cr/total calcium (g/dL)/(mg/dL)/(mg/dL)	Type of monoclonal component	Immunoglobulin (mg/dL)	Titer of anti- <i>O. tsutsugamushi</i> antibody
MG	1	56	M	Leg	Fe, R, My, H, D, Ence	WNL/2.2/WNL	IgG-κ	IgG (WNL)	1:1,280
	2	78	M	Chest	Fe, R, My, C, pneumonia	WNL/WNL/WNL	IgG-λ	IgG (1950)	1:1,280
	3	67	M	Shoulder	Fe, R, My, LAP	10.5/WNL/WNL	IgG-λ	IgG (WNL)	1:5,120
	4	67	F	Leg	Fe, R, My, C	WNL/WNL/7.2	IgG-λ	IgG (WNL)	1:2,560
BG	5	55	M	Abdomen	Fe, R, My, H, D, Ence	WNL/WNL/WNL	IgG-κ, IgG-λ	IgG (WNL)	1:10,240
	6	58	M	Flank	Fe, R, My, arrhythmia	WNL/WNL/WNL	IgG-κ, IgG-λ	IgG (1904)	1:2,560
	7	70	F	Leg	Fe, R, My, H, D, Ence	WNL/WNL/7.6	IgG-κ, IgG-λ	IgG (1981)	1:2,560
	8	80	F	Chest	Fe, R, My, effusion, LAP	WNL/1.9/WNL	IgG-κ, IgG-λ	IgG (1836)	1:5,120
	9	78	M	Back	Fe, R, V, UGI bleeding	6.3/WNL/WNL	IgG-κ, IgM-λ	IgG (1690), IgM (577)	1:1,280
	10	60	F	Arm	Fe, My, H, general edema	WNL/WNL/WNL	IgG-λ, IgM-κ	IgG (WNL), IgM (320)	1:2,560
	11	65	F	Back	Fe, R, My, pneumonia	WNL/WNL/WNL	IgA-κ, IgA-λ	IgA (1894)	1:5,120
	12	71	M	Arm	Fe, R, My, pneumonia	WNL/WNL/WNL	IgM-κ, IgM-λ	IgM (631)	1:5,120

Abbreviations: Hb, hemoglobin; Cr, creatinine; Fe, fever; R, rash; My, myalgia; H, headache; D, drowsiness; Ence, encephalopathy; LAP, lymphadenopathy; C, cough; effusion, pleural effusion; V, vomiting; UGI, upper gastrointestinal; WNL, within normal limit; See Table 1.

4) 통계

단/이클론성 감마글로불린병증이 있는 군과 없는 군의 평균 입원 기간의 차이는 Mann-Whitney U test를 사용하여 분석하였고, $P<0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 찌프가무시 환자의 단/이클론성 감마글로불린병증 빈도 및 유형

찌프가무시 환자의 단클론성과 이클론성을 합한 감마글로불린병증의 빈도는 30% (12/40)였고, 이클론성 감마글로불린병증 (8/40, 20%)은 단클론성 감마글로불린병증 (4/40, 10%)에 비해 높은 빈도를 보였다(Table 1).

찌프가무시 환자의 단/이클론성 감마글로불린 성분 유형을 분석한 결과, IgG-λ 형이 가장 높은 빈도 (8/20, 40%)를 보였고, 다음으로 IgG-κ (6/20, 30%), IgM-κ (2/20, 10%), IgM-λ (2/20, 10%), IgA-κ (1/20, 5%), IgA-λ (1/20, 5%) 순으로 관찰되었다(Table 2).

2. 단/이클론성 감마글로불린병증을 보인 찌프가무시 환자의 임상 및 검사소견

단클론성 또는 이클론성 감마글로불린병증을 보인 경우는 연령이 모두 55세 이상이었으며 1년 전 B형 간염으로 진단받은 환

자(Case 9)을 제외하고, 이들 환자들은 모두 찰진가무시병 발병 이전 1년 동안 발열이나 감기 증상 등의 잦은 감염을 의심할 만한 특정 병력이 없었다. B형 간염이었던 환자 1명을 제외하고, 11명은 B형(항원) 및 C형 간염, 인간면역부전 바이러스 감염(항체) 및 혈액 배양 검사에 모두 음성이었다. 단클론성이나 이클론성 감마글로불린병증 환자는 입원 시 12명 모두 발열 증세를 보였고, 이외에 가피와 발진 근육통을 포함하여 찰진가무시 환자에서 보이는 다양한 병증을 보였다. 12명 중 2명(Case 3, 9)에서 빈혈이 관찰되었고, 10 g/dL 미만의 빈혈은 위장관 출혈이 있었던 1명(Case 9)에서 관찰되었다. 크레아티닌 증가는 2명(Case 1, 8)에서 관찰되었으나 고갈습혈증은 관찰되지 않았고, 저칼슘혈증이 2명(Case 4, 7)에서 관찰되었다(Table 2).

단클론성 및 이클론성 감마글로불린병증에서 보인 해당 클론성 면역글로불린의 농도를 검사한 결과 67% (8/12)에서 해당 면역글로불린 중 하나 또는 둘 모두의 증가가 관찰되었으나, 각 클론성 면역글로불린의 농도는 모두 3 g/dL 미만이었다(Table 2).

12명의 환자 중 3명(Case 1, 2, 6)은 입원 1일째 항 *O. tsutsugamushi* 항체 검사상 음성이었으나 입원 후 7일-2주에 Table 2와 같이 항체 역가가 증가하였고, 나머지 9명도 입원 1일째 1:1,000 미만의 역가로 양성 반응을 보였으나 입원 후 5일-2주에 Table 2와 같이 항체 역가가 증가하였다.

12명 환자들 모두 항생제(doxycycline) 치료 후 임상 증세가 현저히 호전되어 퇴원하였고, 이들의 평균 입원 기간(평균 일수 \pm 표준 편차, 7.7 ± 3.7 일)은 단클론성 및 이클론성 감마글로불린병증을 보이지 않은 환자들의 평균 입원 기간(8.0 ± 3.6 일)과 차이가 없었다($P=0.78$). 12명 환자들은 모두 입원 기간 중 골수 검사를 받은 병력이 없었다.

이클론성 감마글로불린병증을 보인 환자 중 1명(Case 10)은 입원 기간 중 λ 경쇄요증(7.50 mg/L, 참고치 $0.24-6.66$ mg/L)이 있었으나 두개부 X-ray 검사상 골의 용해성 병변이나 특이 소견이 없었고, 퇴원 10주 후에 면역고정 전기영동 검사 결과 이클론성 감마글로불린이 소실되고, 경쇄요증 및 면역글로불린 농도도 정상화 되었음을 확인하였다.

고 찰

국내에서의 이클론성 감마글로불린병증과 종양이나 면역 질환에 관한 보고는 있으나 감염과 관련된 보고는 찾아 보기 어려우며, *O. tsutsugamushi* 감염에 의한 단클론성이나 이클론성 감마글로불린병증의 빈도나 유형에 대해서는 아직 국내외적으로 밝혀진 바가 없다[7-9].

본 연구에서 찰진가무시 환자의 단클론성과 이클론성을 포함한 감마글로불린병증 빈도(30%)는 국내에서 내원 환자를 대상으로 조사한 단클론성 감마글로불린병증의 빈도($0.1-0.4\%$)보다 높았다[10]. 또한 국외에서 일반인을 대상으로 조사한 단클론성 감마글로불린병증 빈도($3.6-8.6\%$)나 내원 환자를 대상으로 단/이/삼클론성 감마글로불린병증을 조사한 빈도(10%)보다도 높은 결과를 보였으며, 특히 단클론성 감마글로불린병증(10%) 보다 이클론성 감마글로불린병증(20%)의 빈도가 높았다[11, 12]. 이들 감마글로불린병증의 유형은 중쇄의 경우 IgG, IgA, IgM형을 모두 포함하였으며, IgG 유형이 가장 많았고, 경쇄의 경우 κ 와 λ 를 모두 포함하였고 λ 가 약간 높은 빈도로 존재하였다. 일반적으로 이클론성 감마글로불린병증의 빈도는 전체 단클론성 감마글로불린병증의 2.5-8.0%로 훨씬 낮은 빈도로 존재하는 것으로 보고되고 있다[11]. 반면 본 연구에서 찰진가무시 환자를 대상으로 조사한 이클론성 감마글로불린병증의 빈도는 단클론성 감마글로불린병증만 가진 환자들 보다 훨씬 높은 빈도를 보였다. 이러한 사실들로 찰진가무시 감염은 이들 감마글로불린병증과 연관이 있으며, 특히 이클론성 감마글로불린병증과 연관이 있을 것으로 추정되었다.

다발성 골수종 환자들을 포함한 악성 형질세포 질환 환자들은 면역력 저하로 잦은 감염 병력을 갖는 것으로 알려져 있으며, B형 및 C형 간염 바이러스, 인간면역부전 바이러스 등의 감염 질환은 단클론성 감마글로불린병증과 연관이 있다[1-4, 11-13]. 이들 질환들은 임파구 증식성 종양과도 밀접한 연관이 있고, 이들 감염증과 연관된 단클론성 감마글로불린병증을 갖는 환자의 상당 수는 수개월에서 수년이 경과된 후에도 단클론성 감마글로불린병증이 지속되었으며 일부는 다발성 골수종을 포함한 악성 B세포 증식질환으로 진행한 것으로 보고된 바 있다[1, 12-17]. 한편 *O. tsutsugamushi*가 속한 *Alphaproteobacteria*강에 포함되는 *Bartonella* 및 *Rickettsia* 균들에 의한 감염과 연관된 단클론성 감마글로불린병증 증례들은 대부분 수개월 내에 소실되는 일시적인 단클론성 감마글로불린병증을 보여 주었다[2, 4, 18].

본 연구는 감마글로불린병증에 대한 분석이 환자가 퇴원 후에 진행되어 골수 검사를 실시하지 못했다. 또한 한 예를 제외하고 두개부 X-ray 검사나 요의 경쇄 검사를 실시하지 못했다. 그러므로 이들 단클론성 및 이클론성 감마글로불린병증들이 악성 형질세포 질환에 의한 것인지 의미불명의 단클론성 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)이나 의미불명의 이클론성 감마글로불린병증(biclonal gammopathy of undetermined significance, BGUS)인지 또는 일시적인 경과를 갖는지, 형질세포 질환으로 진행하

는지에 대해 정확히 알 수 없었으며, 특히 55세 이상에서 주로 발생되어 기존의 다발성 골수종 환자들에서 면역 억제에 의해 찌르가무시병이나 타 감염 질환이 2차적으로 동반되었을 가능성도 완전히 배제할 수는 없었다. 그러나 빈혈과 위장관 출혈이 동반된 1명의 B형 간염 환자를 제외한 나머지 환자들은 모두 찌르가무시병 발병 이전에 앓은 감염을 의심할 만한 병력이 없었고, 단클론성 감마글로불린병증과 관련된 바이러스 검사들에서 음성을 보였으며 혈액 배양도 음성 소견이었고, 찌르가무시 질환 특성상 와병 중인 환자보다는 들에서 일을 하거나 산행을 하다 발병되는 주요 경로를 고려할 때 다발성 골수종 환자에서 면역억제에 의해 찌르가무시 감염이 이차적으로 발생되거나 다른 감염에 의해 이들 감마글로불린병증이 생겼을 가능성은 높지 않은 것으로 보였다.

이외에 단클론성 및 이클론성 감마글로불린병증 환자들 중 10 g/dL 미만의 빈혈은 1명을 제외하고 관찰되지 않았으며, 빈혈을 보인 경우도 형질세포 질환과 관련되기 보다는 위장관 출혈이 원인으로 보였고, 2명에서 보인 신기능 이상도 항생제와 수액 치료만으로도 퇴원 시 호전되었으며, 12명 모두 고칼슘혈증이 없었다. 또한 12명 모두 면역글로불린 농도가 3 g/dL 미만으로 MGUS의 진단 기준 중 하나에 해당되었고, 퇴원 10주 후 검사한 1명의 환자에서 혈중 이클론성 감마글로불린병증이 소실되고 면역글로불린 증가와 경색요증도 정상화되었다. 그러므로 최소한 이 환자의 경우는 악성 형질세포 질환에 의한 감마글로불린병증 보다는 찌르가무시 감염과 관련이 있는 일시적인 BGUS로 판단되었으며, 다른 환자들의 경우도 MGUS나 BGUS의 가능성이 좀 더 높을 것으로 보였다[19].

국내 전역은 *O. tsutsugamushi* 감염의 전 세계적 주요 호발 지역이므로, 향후 적절한 임상적 대처를 위해 찌르가무시 감염 환자에서 발생하는 단클론성 또는 이클론성 감마글로불린병증에 관련하여 더 많은 환자군을 대상으로 정확한 빈도 조사가 필요할 것이다. 또한 단클론성 또는 이클론성 감마글로불린병증을 보이는 모든 찌르가무시 환자에 대해 침습적인 골수 검사를 수행하여야 하는지, 이들의 경과를 지속적으로 추적하여 혈청 유리형 경색 정량 검사를 추가하거나 면역고정 전기영동 검사 등을 시행할 경우 어느 정도의 기간을 경과 관찰 기간으로 정하여야 하는지에 대해 지속적인 연구가 필요할 것으로 보인다[20].

본 연구는 조사 대상군 수가 적고, 단클론성 또는 이클론성 감마글로불린병증을 가진 찌르가무시 환자들의 악성 형질세포 질환 동반에 대한 평가를 정확히 하지 못한 제한점이 있다. 그러나 찌르가무시 환자에서 일반인들에 비해 높은 단클론성과 이클론성 감마글로불린병증을 발견하였고, 단클론성에 비해 상대적으

로 높은 이클론성 감마글로불린병증의 빈도를 발견하였으며, 이클론성 감마글로불린병증을 가진 1명의 환자에서 감염의 호전과 함께 이클론성 감마글로불린병증이 정상화되는 것을 발견하였다. 이러한 결과들은 찌르가무시 감염과 이들 감마글로불린병증, 특히 이클론성 감마글로불린병증과 관련 가능성을 제시한다. 이후 더 많은 찌르가무시 환자에서 감마글로불린병증에 대한 정확한 빈도 평가 필요할 것이며 이들 감마글로불린병증의 임상적 경과나 의미에 대해 추가의 연구가 필요할 것으로 보인다.

요 약

배경 : 우리나라는 찌르가무시병의 호발 지역이고, 이 질환은 국내에 흔한 계절성 열성 질환이다. 찌르가무시병에 의한 다양한 체액성 면역 반응들이 연구된 바 있으나, 이 질환과 감마글로불린병증의 연관성에 대해서는 보고된 바가 없다. 본 연구에서는 찌르가무시병증에서 관찰되는 단클론성 및 이클론성 감마글로불린병증에 대해 보다 적절히 대처하고자 찌르가무시 환자에서 이들 감마글로불린병증의 빈도와 유형을 조사하였다.

방법 : 찌르가무시병으로 확진된 40명의 환자로부터 간접 면역형광법상 항 *Orientia tsutsugamushi* 항체 양성인 혈청을 얻어 단백 전기영동 검사로 단클론성 및 이클론성 감마글로불린병증을 선별하였고, 이후 면역고정 전기영동 검사로 확인하였다. 이들에서 관찰된 감마글로불린병증의 특성을 규명하기 위한 입원시 검사소견은 후향적으로 조사하였다.

결과 : 단클론성 또는 이클론성 감마글로불린병증은 찌르가무시 환자의 30% (12/40)에서 관찰되었다(IgG-λ, 40%; IgG-κ, 30%; IgM-κ, 10%; IgM-λ, 10%; IgA-κ, 5%; IgA-λ, 5%). 감마글로불린병증 환자들에서 클론성 면역글로불린은 모두 3 g/dL 미만이었고, 고칼슘혈증은 관찰되지 않았다.

결론 : 이러한 결과들은 찌르가무시병과 이들 감마글로불린병증과의 관련 가능성을 제시한다. 이후 더 많은 찌르가무시 환자를 대상으로 이들 감마글로불린병증에 대한 정확한 빈도 평가 필요할 것이며, 이들의 임상적 경과에 대해서도 연구가 필요할 것으로 보인다.

참고문헌

- Amara S, Dezube BJ, Cooley TP, Pantanowitz L, Aboulafia DM. HIV-associated monoclonal gammopathy: a retrospective analysis of 25 patients. Clin Infect Dis 2006;43:1198-205.
- Sève P, Turner R, Stankovic K, Perard L, Broussolle C. Transient

- monoclonal gammopathy in a patient with *Bartonella quintana* endocarditis. *Am J Hematol* 2006;81:115-7.
3. Guastafierro S, Sessa F, Tirelli A. Biclinal gammopathy and platelet antibodies in a patient with chronic hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Ann Hematol* 2000;79:463-4.
 4. Krause R, Auner HW, Daxböck F, Mulabecirovic A, Krejs GJ, Wenisch C, et al. Monoclonal and biclinal gammopathy in two patients infected with *Bartonella henselae*. *Ann Hematol* 2003;82:455-7.
 5. Seong SY, Choi MS, Kim IS. *Orientia tsutsugamushi* infection: overview and immune responses. *Microbes Infect* 2001;3:11-21.
 6. Kim MJ, Kim MK, Kang JS. An epitope shared by cellular cytokerin and *Orientia tsutsugamushi*. *Microb Pathog* 2006;41:125-32.
 7. Choi BM, Kim DS, Lee HS, Choi SI. A case of multiple myeloma with biclinal (IgG- κ and IgA- κ) M-proteins. *Korean J Clin Pathol* 1998;18:310-4. (최병문, 김달식, 이혜수, 최삼임. IgG-kappa 및 IgA-kappa형의 2클론성 M-단백을 동반한 다발성 골수종 1예. 대한임상병리학회지 1998;18:310-4.)
 8. Choi JH, Oh HA, Lee G, Lee SY, Kim BD, Ryu HM, et al. A case of multiple myeloma with biclinal gammopathy. *Korean J Hematol* 2000;35:307-10. (최재혁, 오현아, 이구, 이상엽, 김병덕, 류현모 등. 양클론성 감마글로불린 장애(Biclinal Gammopathy)를 보이는 다발성 골수종 1예. 대한혈액학회지 2000;35:307-10.)
 9. Ahn JY, Kim YS, Kim HJ, Song DH, Baek SH. A case of biclinal gammopathy in psoriatic patient with methotrexate treated megakaryoblastic anemia. *Korean J Hematol* 1992;27:111-6. (안지영, 김연선, 김휘준, 송동화, 백승호. Methotrexate 치료로 인하여 거대적아구성 빈혈을 보인 건선 환자에서 biclinal gammopathy 1예. 대한혈액학회지 1992;27:111-6.)
 10. Cha YJ, Paik NH, Park AJ. Incidence of M-components in 9813 sera. *Korean J Clin Pathol* 1987;7:191-6. (차영주, 백남희, 박애자. Monoclonal gammopathy의 발생빈도에 관한 연구. 대한임상병리학회지 1987;7:191-6.)
 11. Kyle RA and Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005;6:102-14.
 12. Lolin YI, Chow J, Wickham NW. Monoclonal gammopathy of unknown significance and malignant paraproteinemia in Hong Kong. *Am J Clin Pathol* 1996;106:449-56.
 13. Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, Faux JA, Holt JM, Reid C, et al. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol* 1995;48:260-6.
 14. Fiorino AS and Atac B. Paraproteinemia, plasmacytoma, myeloma and HIV infection. *Leukemia* 1997;11:2150-6.
 15. Musto P. Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: more than a simple association. *Clin Lymphoma* 2002;3:150-60.
 16. Landau DA, Saadoun D, Calabrese LH, Cacoub P. The pathophysiology of HCV induced B-cell clonal disorders. *Autoimmun Rev* 2007;6:581-7.
 17. Grogg KL, Miller RF, Dogan A. HIV infection and lymphoma. *J Clin Pathol* 2007;60:1365-72.
 18. Vaiopoulos G, Sideris P, Anargyrou K, Melas P, Plessas N, Konstantopoulos K. Transient monoclonal hypergammaglobulinemia during the course of a rickettsia infection. *Infection* 2002;30:249-50.
 19. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
 20. Jung S, Kim M, Lim J, Kim Y, Han K, Min CK, et al. Serum free light chains for diagnosis and follow-up of multiple myeloma. *Korean J Lab Med* 2008;28:169-73. (정선경, 김명신, 임지향, 김용구, 한경자, 민창기 등. 다발성골수종 환자의 진단 및 치료효과 추적을 위한 혈청 유리형 경쇄 정량검사의 의의. 대한진단검사의학회지 2008;28:169-73.)