

중경쇄 정량검사의 유효성 검토

Evaluation of the Effectiveness of the Heavy-Light Chain Quantitative Test

김진형^{1,2} · 최원정¹ · 이민¹ · 신해원¹ · 정준원³ · 김종원⁴

Jin-Hyeong Kim, M.P.H.^{1,2}, Won-Jung Choi, M.P.H.¹, Min Lee, M.P.H.¹, Hae-Won Shin, M.P.H.¹, June-Won Cheong, M.D.³, Jong-Won Kim, M.D.⁴

한국보건과학연구원 신의료기술평가사업본부¹, 연세대학교 대학원 보건학과², 연세대학교 의과대학 세브란스병원 혈액내과³, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과⁴

Department of New Health Technology Assessment Research¹, National Evidence-based, Healthcare Collaborating Agency, Seoul; Department Public Health², The Graduate School of Yonsei University, Seoul; Department of Internal Medicine³, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine and Genetics⁴, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: The heavy-light chain (HLC) quantitative test can identify and quantify the heavy and light chains of each immunoglobulin class. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of the HLC quantitative test.

Methods: To evaluate the effectiveness of the HLC quantitative test, a systemic review of the literature, using Ovid-MEDLINE, EMBASE, Cochrane library, and eight domestic databases including KoreaMed, was performed until October 10, 2013. We included five cohort studies and one diagnostic evaluation study in the final evaluation. Two reviewers independently assessed the quality of the included studies and extracted data from the studies. The quality of the studies was assessed according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) tool.

Results: A correlation between the HLC quantitative test and previous assays was evaluated in one study, which enrolled patients with increased monoclonal IgA. The correlation coefficient was reported as 0.94 in this study. The clinical significance of the quantitative HLC test to predict a prognosis was also reported in five cohort studies. The survival rate in patients with higher HLC ratio was significantly lower and the increased IgA κ/λ ratio or IgM κ/λ ratio was significantly correlated with higher survival rate in patients with monoclonal gammaglobulinemia.

Conclusions: The HLC quantitative test is an effective test that can quantitatively measure the identified immunoglobulin type and predict the prognosis of patients with monoclonal gammopathy.

Key Words: Heavy/light chain assay, Monoclonal gammopathy, Monoclonal immunoglobulin

서론

단세포군 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy)의 유무를 확인하기 위한 기존의 검사법은 단백전기영동검사(protein electrophoresis)이다. 단백전기영동검사는 단세포군 면역글로불린

에 대한 정성적 결과와 함께 검사를 통해 그려진 결과곡선을 이용하여 혈청단백 또는 24시간 소변 내 단백질 중 단세포군 면역글로불린(monoclonal immunoglobulin)이 차지하는 분율을 계산함으로써 정량적 결과를 일부 확인할 수 있다. 또한 면역전기영동검사(immunoelectrophoresis) 또는 면역고정전기영동검사(immunofixation electrophoresis)를 추가함으로써 단세포군 면역글로불린의 종류를 확인할 수 있다. 이들 검사들은 상호보완적이긴 하나, 혈청 검체를 이용한 전기영동검사의 정량 분석은 다소 제한적이다. 또한 소변 검체의 경우, 24시간 뇨를 채취해야 하는 불편함과 혈청보다 낮은 민감도, 그리고 신장기능에 따라 영향을 받는다는 점들이 지적되어 왔다. 최근 활발히 시행되는 유리경쇄정량검사(free light chain quantification)는 면역글로불린 생성 시에 발생하는 κ 또는 λ 유리경쇄를 자동화기기를 이용하여 정량적으로 측정하는 검사이다. 단백전기영동검사나 면역고정전기영동검사에서 단세포군 글로불린이 확인되지 않을 때, 두 유리경쇄 종류 중 한가지 유리경쇄만 비정상적으로 증가하여 유리경쇄비(free light chain ratio)가 비정

Corresponding author: Jong-Won Kim

Department of Laboratory Medicine & Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-2705, Fax: +82-2-3410-2719, E-mail: kimjw@skku.edu

Received: March 29, 2014

Revision received: January 9, 2015

Accepted: January 9, 2015

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2015, Laboratory Medicine Online

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

상임을 확인함으로써 단클론성을 추정할 수 있다[1, 2].

유리경쇄검사 시 사용되는 항경쇄 항체의 표적은 중쇄와 부착되는 방향의 경쇄 경계면에 위치하기 때문에 중쇄와 결합된 경쇄는 검출되지 않고 유리형의 경쇄만 검출할 수 있다[2, 3]. 따라서 경쇄만을 병적으로 생성하는 단세포군 감마글로불린병증에서 임상적 의의가 확인되고 있지만, 아직까지 중쇄와 경쇄가 결합된 형태의 면역글로불린이 단클론성으로 증가되는 단세포군 감마글로불린병증에서 치료반응 평가 시 기존의 혈중 또는 요중 M단백 측정을 대체하는 검사로 인정받고 있지는 않다[4].

이러한 제한점을 극복하기 위해 중쇄와 경쇄가 결합된 중경쇄 (heavy-light chain, HLC), 즉 Ig κ 와 Ig λ 의 비를 측정할 수 있는 중경쇄 정량검사가 개발되었다. 동 검사는 다발골수종 등 형질세포 질환 환자의 치료 후 치료반응 평가나 잔존 질환 확인을 위해 시행되는 이전의 면역전기영동검사나 면역고정전기영동검사보다 검체의 영향을 상대적으로 적게 받을 뿐만 아니라 재발이나 질병의 진행을 보다 일찍 발견할 수 있는 것으로 알려지고 있다[5].

중경쇄 정량검사에서 사용되는 IgG κ , IgG λ , IgA κ , IgA λ , IgM κ , 및 IgM λ 의 6가지 중경쇄 항체들은 IgG, IgA 및 IgM의 각 면역글로불린의 중쇄와 경쇄의 불변부위 중 접합부위에 존재하는 특이하고 입체적인 항원결정인자를 선택적으로 표적하도록 제작되었다. 각 중경쇄 항체는 서로 다른 각각의 면역글로불린 종류(class)의 중경쇄 유형을 개별적으로 확인할 수 있으며, 정량적인 측정이 가능하다. 같은 항원결정인자의 면역글로불린은 유리형경쇄의 κ/λ 비 (ratio)를 산출할 수 있다[5].

본 연구에서는 중경쇄 정량검사의 의료결과가 보고된 문헌들을 데이터베이스 검색을 통하여 선택한 후 중경쇄 정량검사의 임상적 유효성을 평가하였다.

Table 1. Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE search strategy

	No.	Search terms	Ovid-MEDLINE Searched no.	Ovid-EMBASE Searched no.
Patient	1	Monoclonal gammopathy.mp	3,633	4,602
	2	Monoclonal immunoglobulin*.mp	1,772	6,615
	3	Myeloma.mp	46,229	62,477
Patient total	4	OR/1-3	49,162	66,973
Index test	5	Heavy chain.mp AND quantification.mp	218	314
	6	Light chain.mp AND quantification.mp	143	247
	7	Hevylite.mp	3	41
	8	HLC.mp	357	491
Index test total	9	OR/5-8	689	1,000
Total	10	4 AND 9	54	138

연구 방법

중경쇄 정량검사의 유효성 검토를 위하여 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 문헌검색 전략은 단세포군 면역글로불린병증 소견이 있는 환자를 대상으로 중경쇄 정량검사를 시행한 후 기존 검사와의 상관성과 질환의 예후 예측을 주요 의료결과로 선정하였다. 국내 문헌은 KoreaMed를 포함한 8개 국내 데이터베이스에서 ‘heavy chain’, ‘light chain’, ‘monoclonal gammopathy’ 등의 관련 검색어를 이용하여 검색하였고, 국외문헌은 Ovid-MEDLINE과 Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library 등의 국외 데이터베이스에서 동일한 관련 검색어를 이용하여 검색하는 전략을 사용하였다. 검색은 2013년 10월 10일에 최종 완료하였다(Table 1).

이상의 검색전략을 통해 일차 검색된 총 192개의 문헌을 대상으로 문헌의 선택기준과 배제기준에 따라 평가에 적합한 문헌을 선택하였다. 문헌의 선택기준은 단세포군 면역글로불린병증 소견이 있는 환자를 대상으로 한 연구, 중경쇄 정량검사를 수행한 연구 및 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구였다. 문헌의 배제기준은 동물 실험 및 전임상시험 연구, 원저가 아닌 연구, 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구, 회색문헌 또는 중재보고를 한 문헌이었다. 문헌의 선택과 배제 기준에 따라 최종적으로 5편의 코호트 연구와 1편의 진단법 평가연구가 평가에 포함되었고 나머지 186개의 문헌이 제외되었다(Fig. 1).

선택된 문헌의 질 평가 도구로는 영국 Scottish Intercollegiate

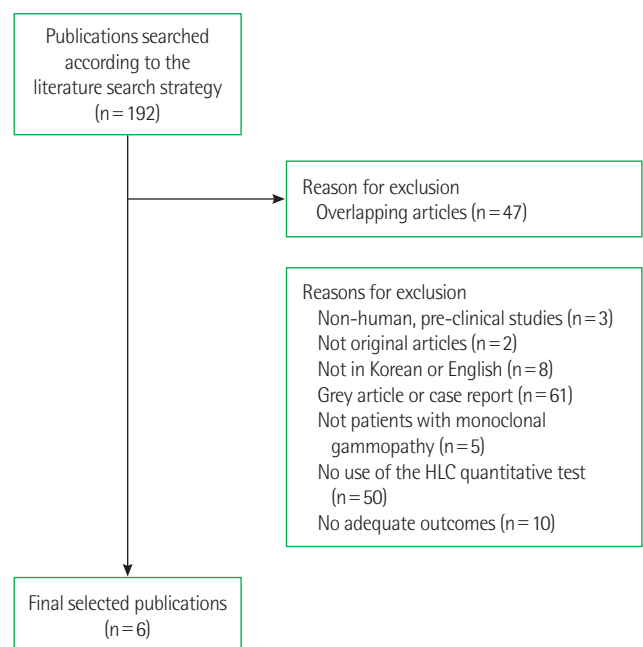


Fig. 1. Publications selected for the evaluation of the heavy-light chain quantitative test, according to the literature search strategy.

Guidelines Network (SIGN)의 ‘Methodology Checklist’ (2004년 3월)를 채택하였다[6]. SIGN의 질 평가 도구는 원래 체계적 문헌고찰, 무작위 임상시험, 코호트 연구, 환자-대조군 연구, 진단법 평가 및 경제성 평가연구로 구분되어 있으나, 의료기술평가에서는 대부분의 문헌들이 유사실험 연구 또는 준실험 연구(quasi-experimental studies)와 비교관찰 연구(observational study)이기 때문에 SIGN과 협의하에 일부 수정된 도구를 사용하였다. 문헌검색부터 선택 기준 적용 및 자료추출까지 각 단계는 2명의 평가자들이 각 과정을 독립적으로 수행하였으며, 이후 실무 회의를 통해 도출된 문제점들을 토의하고 재차 자료 추출 과정을 수행하였다. 선택된 문헌들의 연구 유형별 질 평가 결과 근거의 수준과 권고의 등급을 선정하였다(Tables 2, 3).

결 과

중경쇄 정량검사의 유효성은 기존 검사와의 상관성, 단세포군

Table 2. Levels of evidence

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g., case report, case series
4	Expert opinion

Table 4. Literature selected for the evaluation of the heavy-light chain quantitative test

Research type	Author (Publication yr)	Subjects	Index test	Comparator	Level of evidence
Diagnostic evaluation study	Wolff (2013)	68 patients with monoclonal IgA	Heavy-light chain quantitative test (IgAk·λ)	SPE, IFE, FLC ratio	2+
Cohort study	Bradwell (2013)	339 patients with multiple myeloma	Heavy-light chain quantitative test (IgGκ·λ, IgAk·λ)	-	2+
Cohort study	Ludwig (2013)	156 patients with multiple myeloma	Heavy-light chain quantitative test (IgGκ·λ, IgAk·λ)	-	2+
Cohort study	Katzmann (2013)	999 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance	Heavy-light chain quantitative test (IgGκ·λ, IgAk·λ, IgMκ·λ)	-	2+
Cohort study	Koulieris (2012)	103 patients with multiple myeloma	Heavy-light chain quantitative test (IgGκ·λ, IgAk·λ)	-	2+
Cohort study	Tovar (2012)	37 patients with multiple myeloma who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation	Heavy-light chain quantitative test (IgGκ·λ, IgAk·λ, IgMκ·λ)	-	2+

Abbreviations: SPE, serum protein electrophoresis; IFE, immunofixation electrophoresis; FLC, free light chain.

감마글로불린병증 소견이 있는 환자의 예후를 예측하는 검사로서 검사 결과에 따른 생존율에 대한 평가로 분석하였다. 문헌의 선택과 배제 기준에 따라 코호트 연구 5편, 진단법 평가 연구 1편이 선택되었다(Table 4).

기존 검사와의 상관성에 대한 연구로 Wolff 등[7]의 연구에서 단클론성 IgA가 증가한 68명을 대상으로 중경쇄 정량검사를 시행하여 산출한 IgAx 및 IgAλ와 기존 검사법들(단백전기영동검사, 면역고정전기영동검사, 유리경쇄정량검사)을 통하여 산출한 총 IgA (g/L)의 비교분석에서 상관계수 0.94의 상관관계를 보였다(Table 4).

단세포군 감마글로불린병증 소견이 있는 환자의 예후를 예측하는 검사로서 검사결과에 따른 생존율은 총 5편의 연구들에서 보고되었다. 중경쇄 정량검사 결과 측정된 중경쇄비(heavy-light chain ratio, HLCR)에 따른 무진행 생존율, 전체 생존율 및 Cox 비례위험 회귀분석의 다변량 분석을 통해 전체 생존 예후에 미치는 예후인자로서 중경쇄 정량검사에 대한 유효성이 보고되었다. Bradwell 등[8]의 연구에서는 다발골수종 환자 339명을 대상으로, 면역전기영동검사, 유리형경쇄검사를 시행하여 면역글로불린 이상의 유형을 확인하였고, 중경쇄 정량검사를 시행하여 HLCR을 측정한 뒤 이에 따른 무진행 생존율을 보고하였다. 이 연구에서

Table 3. Grades of recommendations

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ directly applicable to the target population or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, demonstrating an overall consistency in the results
B	A body of evidence, including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating an overall consistency in the results or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence, including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating an overall consistency in the results or extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4 or extrapolated evidence from studies rated as 2+

HLCR이 중간농도치(median concentration)보다 낮은 환자군이 중간농도치보다 높은 환자군에 비해 통계학적으로 유의하게 높은 무진행 생존율을 보였으며(Hazard ratio 1.5, $P=0.022$), HLCR이 0.01-200인 환자군이 <0.01 또는 >200 인 환자군보다 무진행 생존율이 통계학적으로 유의하게 높다고 보고하였다(Hazard ratio 1.9, $P=0.00002$). IgG 이상이 있는 환자를 대상으로 한 연구에서는 HLCR에 따른 무진행 생존율을 보았을 때, HLCR이 매우 높거나 낮은 비정상 범위에 있는 환자들에서 통계학적으로 낮은 무진행 생존율을 보고하였다($P<0.0001$). Ludwig 등[9]의 연구에서는 치료 경험이 없는 다발골수종 및 the international myeloma working group criteria에 의해 형질세포질환으로 정의된 질환들을 가진 환자 156명을 대상으로 면역고정전기영동검사를 시행하여 단세포군 면역글로불린 이상의 유형을 확인한 후, 중경쇄 정량검사를 하여 HLCR에 따른 생존율을 보고하였다. 이 연구에서 HLCR이 상대적으로 더 비정상인 경우가 덜 비정상인 경우에 비해 생존율이 낮은 것으로 보고되었다(Hazard ratio 2.07, 95% CI 1.15-3.75, $P=0.016$). Katzmann 등[10]의 연구에서는 의미불명 단세포군 감마글로불린 병증 환자 999명을 대상으로 중경쇄 정량검사를 시행하여 Cox 비례위험 회귀분석의 다변량분석을 시행한 결과, HLCR은 전체 생존 예후에 통계학적으로 유의한 영향을 미치는 것으로 보고되었다(Hazard ratio 1.8, 95% CI 1.1-3.0, $P=0.018$). Koulieris 등[11]의 연구에서는 103명의 다발골수종 환자들을 대상으로 면역고정전기영동검사를 시행하여 면역글로불린 이상의 유형을 확인하였다. 모든 환자들은 중경쇄 정량검사를 하였으며, HLCR은 관련중경쇄/비관련중경쇄(involved HLC/uninvolved HLC)의 식으로 계산되었다. HLCR에 따른 전체 생존율을 분석한 결과, HLCR이 낮은 경우에는 전체 생존율은 높았고, HLCR이 높은 경우에는 전체 생존율은 낮았으며 이 차이는 통계적으로 유의하였다($P=0.022$). Tovar 등[12]의 연구에서는 조혈모세포이식술 후 다발골수종이 잔존하는 37명을 대상으로 중경쇄 정량검사를 하여 비관련중경쇄인 IgA κ / λ 비의 증가($P=0.006$)와 IgM κ / λ 비 증가($P=0.01$)가 각각 무진행 생존율 증가와 유의한 관련성을 보고하였다. 전체 생존율 역시 통계적 차이는 없었으나 IgA κ / λ 비, IgM κ / λ 비 증가에 따라 증가하였다(Table 4).

고 찰

형질세포질환은 형질세포의 단클론 증식에 의하여 동일한 종류의 면역글로불린이 과다분비되는 질환으로 다발골수종, 발렌스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia), 만성 림프구백혈병, 림프종 또는 양성 단세포군 감마글로불린병증 등이 대표적인 질환이다. 단세포군 감마글로불린병증이 의심되는 환자

에서 단세포군 감마글로불린병증의 존재가 검사를 통해 확인된 후 주기적인 해당 면역글로불린에 대한 검사는 질환의 진행을 추적하고 치료효과를 판정 또는 양성질환에서 악성질환으로 진행하는지를 판단하는 데 도움이 된다[13]. 특히, 현재 사용하는 다발골수종의 진단기준에서도 단세포군 감마글로불린병증 확인은 필수적이며 치료평가에서 유리경쇄 κ/λ 비의 측정이 포함되어 있다[14]. 중경쇄 정량검사는 단세포군 감마글로불린병증 소견이 있는 환자를 대상으로 면역글로불린의 유형 및 각각의 정량적 측정을 동시에 할 수 있어, 면역글로불린 유형에 따른 κ/λ 비를 확인할 수 있는 검사이다.

다발골수종으로 대표되는 단세포군 감마글로불린병증 환자로 새롭게 진단된 환자에서 중경쇄 정량검사로 확인한 HLCR은 이미 알려진 예후인자들인 $\beta 2$ -microglobulin, albumin, 세포유전학적 이상(cytogenetic abnormalities)이 포함된 다중 분석(multivariate analysis)에서도 예후를 예측하는 데 가장 의미있는 지표로 보고되는 등[7] 그 임상적 유효성이 주장되고 있다. 또한, 중경쇄 정량검사로 면역글로불린의 중쇄에 대한 정량적 측정이 가능하여, 다발골수종 환자나 다른 부단백질혈증 질환을 가진 환자에서 치료에 대한 환자 반응을 확인하거나, 재발을 초기에 발견 또는 최소잔존 질환을 인지하는 데 도움을 주었다[9]. 이와 같이, HLCR은 임상에서 단세포군 감마글로불린병증 소견이 있는 환자를 평가하는 지표로서 의미가 있었다[10].

단클론성 IgA가 증가한 환자를 대상으로 중경쇄 정량검사와 기존 검사들(단백전기영동검사, 면역고정전기영동검사, 유리경쇄정량검사)과의 상관성을 분석한 한 연구에서 상관계수 0.94의 의미 있는 연관성을 보고하고 있어[7] 임상적으로 수용 가능한 수준이다. 또한 여러 검사법을 시행한 후 결과들을 종합하여 간접적으로 확인하거나 정확한 평가가 어려웠던, 기존 검사법으로는 확인할 수 없는 단세포군 면역글로불린의 유형을 분석함과 동시에 중경쇄의 농도까지 정량적으로 확인할 수 있어 진단 시에 임상적 유용성이 있었다.

예후 예측 측면에서 HLCR에 따른 생존율 차이를 분석했던 5편[8-12]의 문헌에서 중경쇄 정량검사 결과 HLCR이 높을수록 생존율이 통계학적으로 낮았으며, IgA κ/λ 비, IgM κ/λ 비 증가는 무진행 생존율 증가와 통계적으로 유의한 연관성을 보고하여 중경쇄 정량 검사가 예후를 예측하는 데 임상적으로 의미 있음을 확인할 수 있었다.

이상과 같이 문헌적 근거를 토대로 중경쇄 정량검사는 단세포군 감마글로불린병증 소견이 있는 환자에서 중경쇄의 농도를 정량적으로 확인할 수 있으며, 단세포군 면역글로불린의 유형을 분석하고, 질환의 예후 예측에 의미있는 검사로서 안전성 및 유효성이 있는 검사라고 평가하였다(Table 3, 권고등급 C).

본 연구의 제한점은 연구들 간의 이질성 검증 없이 중경쇄 정량 검사를 평가하였다는 점이다. 따라서, 결과에 영향을 줄 수 있는 연구대상자 등이 보정되지 않았고, 평가에 선택된 문헌에서 자료 추출 시 검사 결과의 95% 참고구간(reference interval)은 문헌별로 차이가 있었다. 그러나, 본 연구는 참고치를 구하는 것이 목적이 아니며, 개별 연구에서 정한 참고치에 따른 이상 결과치에 따라 임상적 유효성을 평가하는 것이 목표이므로 본 연구의 유효성에 영향을 미치는 것은 아니었다. 따라서 중경쇄 정량검사를 실제 임상에 적용할 시에는 각 검사실마다 참고치를 수립하여 검사를 시행하여야 할 것으로 보인다.

평가에 선택된 문헌들은 선택과 배제 기준에 따라 선별되었다. 배제된 문헌에는 중경쇄 정량검사가 기존 임상에서 사용되는 검사와 비교 시 민감도가 낮은 것으로 보고한 문헌도 있었다[15]. 그러나 선택과 배제 사유에 적합한 문헌에 근거하여, 중경쇄 정량검사는 기존 임상에서 사용되는 검사와 비교 시 중경쇄의 농도를 정량적으로 확인할 수 있으며, 면역글로불린의 유형 분석과 단세포군 감마글로불린병증 소견이 있는 환자의 예후를 예측하는 데 있어 유효성의 근거가 있는 검사로 평가한다.

요 약

배경: 중경쇄 정량검사는 단세포군 면역글로불린의 중쇄 및 경쇄의 유형을 개별적으로 확인하고, 정량적으로 중경쇄의 농도를 측정하는 검사이다. 본 연구에서는 중경쇄 정량검사의 임상적 유효성을 평가하였다.

방법: 중경쇄 정량검사의 유효성은 체계적 문헌고찰방법을 이용하였으며, 국내문헌은 KoreaMed를 포함한 8개 데이터베이스와 국외 문헌은 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochran Library에서 2013년 10월 10일 최종 검색을 완료하였다. 코호트 연구 5편, 진단법 평가연구 1편의 연구를 최종 평가에 포함하였으며 문헌의 질 평가는 The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 도구를 이용하였고, 자료추출에서 각 단계는 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였다.

결과: 기존 검사들과의 상관성은 단클론 IgA가 증가한 환자를 대상으로 한 1편의 문헌에서 중경쇄 정량검사는 비교대상인 기존 검사들과 상관계수 0.94의 유의한 상관관계를 보였고, 예후 예측에서의 유효성은 HLCR에 따른 생존율을 분석한 5편의 문헌에서 중경쇄 정량검사 결과 HLCR이 높을수록 생존율이 유의하게 낮았고, IgAx/λ 비, IgMx/λ 비 증가는 무진행 생존율 증가와 통계적으로 유의한 연관성이 보고되었다.

결론: 중경쇄 정량검사는 단세포군 감마글로불린병증 소견이 있는 환자에서 중경쇄의 농도를 정량적으로 확인할 수 있으며, 유형

분석, 예후 예측하는 데 있어 유효성의 근거가 있는 검사로 평가되었다.

감사의 글

본 논문은 2013년 보건복지부 연구기금에서 연구비를 지원받았음 (HTA 2014-11).

REFERENCES

1. Hwang Y, Chung WS, Hong KS. Evaluation of the screening tests for the diagnosis of plasma cell neoplasm. *Lab Med Online* 2012;2:80-6.
2. 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.
3. 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.
4. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
5. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ, Wallis GL, Drayson MT, Carr-Smith HD, et al. Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. *Clin Chem* 2009;55:1646-55.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50annexc.pdf> (Updated on March 2004).
7. Wolff F, Debaugnies F, Rozen L, Willems D, Brohet F, Brauner J, et al. Assessment of the diagnostic performances of IgA heavy and light chain pairs in patients with IgA monoclonal gammopathy. *Clin Biochem* 2013;46:79-84.
8. Bradwell A, Harding S, Fourrier N, Mathiot C, Attal M, Moreau P, et al. Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig'x/Ig'λ ratios in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2013;27:202-7.
9. Ludwig H, Milosavljevic D, Zojer N, Faint JM, Bradwell A, Hübl W, et al. Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2013;27:213-9.
10. Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Melton IJ 3rd, et al. Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of

- MGUS. *Leukemia* 2013;27:208-12.
11. Koulrieris E, Panayiotidis P, Harding SJ, Kafasi N, Maltezas D, Bartzis V, et al. Ratio of involved/uninvolved immunoglobulin quantification by Hevylite™ assay: clinical and prognostic impact in multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol* 2012;1:9.
 12. Tovar N, Fernández de Larrea C, Elena M, Cibeira MT, Aróstegui JI, Rosiñol L, et al. Prognostic impact of serum immunoglobulin heavy/light chain ratio in patients with multiple myeloma in complete remission after autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1076-9.
 13. McPherson RA and Massey HD. Laboratory evaluation of immunoglobulin function and humoral immunity. In: McPherson RA and Pin-cus MR, eds. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 21th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007:835-48.
 14. Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2013. [http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_updated_29_aug_RG_jzw_\(3\).pdf](http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_updated_29_aug_RG_jzw_(3).pdf) (Updated on 2010).
 15. Kraj M, Kruk B, Szczepiński A, Warzocha K. Comparison of immunoglobulin free light chain (FLC), heavy chain/light chain (HLC) assays and immunofixation (IFE) in assessment of remission in multiple myeloma. *Acta Haematol Pol* 2012;43:122-31.