

# 신기능저하 환자에서 혈청 유리형경쇄 kappa/lambda 비의 증가

## Increment of Serum Free Light Chain Kappa/Lambda Ratio in Patients with Renal Dysfunction

정재원<sup>1</sup> · 정명아<sup>2</sup> · 김현주<sup>1</sup> · 김세환<sup>1</sup> · 오애진<sup>1</sup> · 이진경<sup>1</sup> · 홍영준<sup>1</sup> · 장윤희<sup>1</sup>

Jae Won Jung, M.D.<sup>1</sup>, Myeong A Cheong, M.D.<sup>2</sup>, Hyun Ju Kim, M.T.<sup>1</sup>, Sae Hwan Kim, M.T.<sup>1</sup>, Ae-chin Oh, M.D.<sup>1</sup>, Jin Kyung Lee, M.D.<sup>1</sup>, Young Jun Hong, M.D.<sup>1</sup>, Yoon Hwan Chang, M.D.<sup>1</sup>

한국원자력의학원 원자력병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 신장내과<sup>2</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Internal Medicine<sup>2</sup>, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

**Background:** Since free light chain (FLC) is metabolized in the kidney, serum FLC concentration and kappa/lambda ratio are increased in patients with decreased renal function, even in the absence of monoclonal protein. In this study, we measured serum FLC levels to investigate the change in kappa/lambda ratios in relation to the severity of renal dysfunction.

**Methods:** Serum FLC concentrations were measured in 92 archived serum samples from patients diagnosed with chronic kidney disease using the Freelite assay (The Binding Site Group Ltd., UK), and kappa/lambda ratios were calculated. Serum creatinine levels were assayed to calculate estimated glomerular filtration rate (eGFR), and patients were divided into subgroups according to Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines. We analyzed the difference in serum FLC levels and kappa/lambda ratios between subgroups.

**Results:** Serum FLC levels and kappa/lambda ratios increased depending on the severity of renal dysfunction. When patients were classified by setting cut-off value of eGFR as 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (group A: eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, group B: < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), the kappa/lambda ratio of group B was significantly higher than that of group A (group B: 1.60 ± 0.46 vs. group A: 1.35 ± 0.27, *P* = 0.018). Serum FLC kappa/lambda ratios were within the previously determined renal reference interval (0.37–3.1).

**Conclusions:** When interpreting results of serum FLC kappa/lambda ratio, renal function status should be considered in addition to hematological findings. If renal function deteriorates, a wider renal reference interval is preferred instead of the usual reference interval.

**Key Words:** Serum free light chain, Kappa/lambda ratio, Chronic kidney disease

## 서론

체액성 면역을 담당하는 항체, 즉 면역글로불린은 각각 2개의 중쇄(heavy chain)와 2개의 경쇄(light chain)로 이루어져 있다. 유

리형경쇄(free light chain, FLC)는 형질세포에서 면역글로불린이 생산되는 과정에서 중쇄와 결합하지 못한 경쇄로, 정상적으로 소량이 만들어지고 생성 후 수시간 내에 신장에서 제거되어 혈중에 축적되지 않는다[1, 2]. 그러나, 형질세포골수종(plasma cell myeloma)과 같은 단클론성 형질세포질환의 일부에서는 FLC의 생산이 매우 증가하게 되어 혈중 FLC 농도가 높아지게 되고, 원주신장병증(cast nephropathy)이 발생하여 신조직에 손상을 유발하게 된다[3, 4].

단세포군감마글로불린병증(monoclonal gammopathy)의 진단은 혈청 FLC 검사와 함께 단백전기영동검사(protein electrophoresis, PEP), 면역고정전기영동검사(immunofixation electrophoresis, IFE) 등 전통적 검사방법과 기타 검사소견 및 임상소견, 영상소견 등을 종합하여 이루어지게 되며, 단세포군감마글로불린병증의 선별검사로서 혈청 FLC 검사, 혈청 및 소변 PEP 및 IFE 검사를 모두 함께 시행할 때 진단민감도를 98.6%까지 상승시킬 수 있다[5]. 또

Corresponding author: Yoon Hwan Chang

<https://orcid.org/0000-0002-9010-5281>

Department of Laboratory Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 01812, Korea

Tel: +82-2-970-2492, Fax: +82-2-973-7143, E-mail: cyhlabo@kiram.s.re.kr

Received: May 18, 2018

Revision received: September 7, 2018

Accepted: September 20, 2018

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

© 2019, 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/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

한, 경쇄침착질환(light chain deposition disease)에 대한 민감도는 혈청 및 FLC 소변 PEP 및 IFE 검사를 모두 시행할 때는 83.3%, 혈청 FLC 검사만 단독 시행할 때는 77.8%로, PEP 또는 IFE 검사 단독 시행(각각 55.6%) 시보다 민감도가 높다[5]. 현재 PEP 및 IFE와 함께 혈청 FLC 측정은 다발골수종 등의 형질세포질환의 진단과 추적검사에 필수적인 검사이며, International Myeloma Working Group (IMWG)에서 발표한 다발골수종 진단기준 및 치료반응기준에도 FLC 검사항목이 포함되어 있다[6, 7].

혈중 FLC는 신장에서 사구체 여과에 의해 걸러지며, 신세뇨관에서 재흡수 및 분해된다. 따라서, 사구체여과율이 감소되어 있는 만성신질환 환자에서는 단클론단백이 없는 상태에서도 제거율이 떨어져 다클론성(polyclonal) FLC의 혈중 농도가 상승하고 kappa/lambda 비도 증가하는 것으로 알려져 있다[8, 9].

FLC의 검사방법 중 가장 흔히 사용되는 방법은 면역비탁법 또는 면역혼탁법으로 측정하는 Freelite 검사(The Binding Site Group Ltd., Birmingham, UK)이다. 이 검사법에서 제조사가 제시하는 정상 신기능을 가진 대상군에 대한 혈중 FLC kappa/lambda 비의 참고범위는 0.26–1.65이며[10], 이 범위를 벗어나는 결과는 단세포군 감마글로불린병증을 의심하여야 한다. 그러나, 신기능이 저하된 환자에서는 신기능이 정상인 환자에 비해 혈중 FLC kappa/lambda 비가 증가되는 경향이 있어 단세포군감마글로불린병증과의 감별에 혼선을 줄 수 있기 때문에, 신기능저하군에 대한 참고범위를 따로 설정할 필요가 있음을 여러 논문에서 제기하였다[11–14]. 본 연구에서는 신기능저하 환자를 대상으로 혈중 kappa FLC 및 lambda FLC의 분포를 측정하고, 신기능 감소 정도에 따른 kappa/lambda 비의 연관성에 대해 분석하고자 하였다.

## 재료 및 방법

본 연구는 한국원자력의학원 기관윤리심의위원회(institutional review board)의 승인(K-1404-002-001)을 받은 후, 한국원자력의학원 국가방사선혈액자원은행에 보관된 만성신질환 환자 92명의 혈청 잔여검체를 대상으로 시행하였다. Roche cobas c501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) 장비를 이용하여 혈청 크레아티닌 정량검사(Jaffe법), kappa FLC 및 lambda FLC 정량검사(Freelite, The Binding Site Group Ltd.)를 시행하였다. 측정된 FLC 값을 이용하여 kappa/lambda 비(kappa FLC/lambda FLC)를 계산하였다. 단클론단백의 존재를 확인하기 위해 HYDRAGEL PROTEIN E (Sebia, Issy-Ies-Moulineaux, France)를 이용한 PEP 검사를 함께 시행하였고, 뚜렷한 피가 관찰된 경우 HYDRAGEL IF (Sebia)를 이용하여 IFE 검사를 추가로 실시하였다. 측정된 혈청 크레아티닌 결과치와 환자의 나이, 성별 및 인종 정보를 바탕으로 Chronic Kidney

Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 공식을 이용하여 eGFR을 계산하였고[15], 미국 National Kidney Foundation의 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 지침의 분류에 따라 대상 환자들의 eGFR을 기준으로 신기능 정도 감소군(G2, eGFR 60–89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 중등도 감소군(G3, eGFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 중증 감소군(G4, eGFR 15–29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 신부전군(G5, eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)으로 분류하였다[16]. 각 군에서의 kappa FLC, lambda FLC 및 kappa/lambda 비의 분포를 관찰하여 신기능 감소 정도에 따라 kappa/lambda 비의 차이가 있는지 알아보기 위해 SPSS 통계프로그램(version 23.0, SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하여 Kruskal-Wallis test 및 Mann-Whitney U test를 시행하였으며,  $P < 0.05$ 일 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다. 정규성 검정을 위해 Kolmogorov-Smirnov test를 시행하였다.

## 결 과

대상 환자군의 특성을 Table 1에 제시하였고, KDIGO 지침에 따라 환자군을 4개 군으로 분류하였을 때 각 군의 혈중 FLC 및 kappa/lambda 비의 분포는 Table 2와 같다. 총 92명의 대상자 중 남성은

**Table 1.** Demographic and laboratory characteristics of study population of patients with renal dysfunction (N=92)

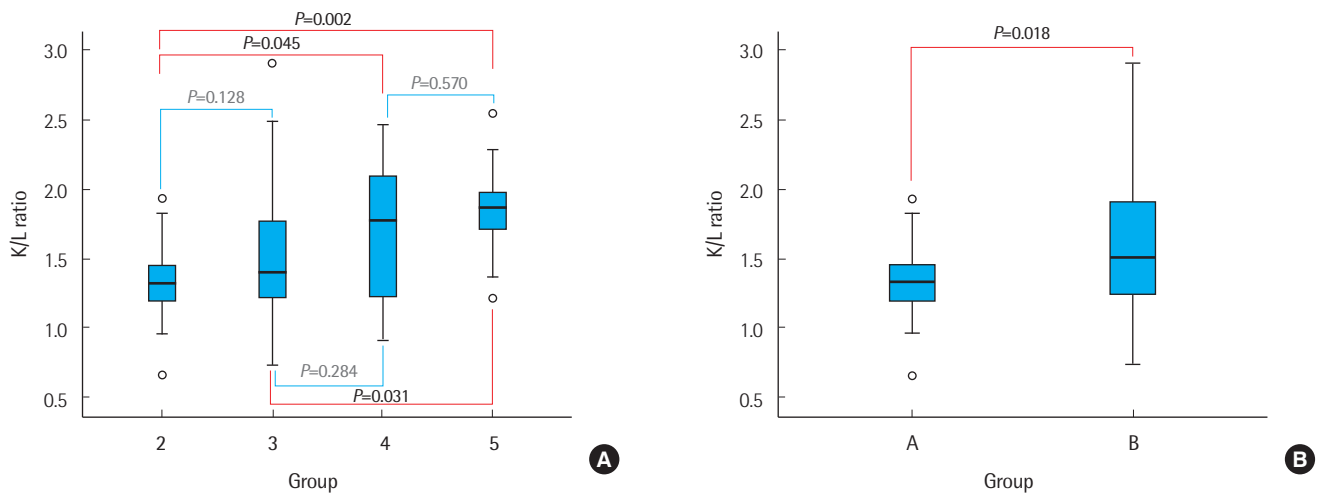
Characteristics	Number
Age (yr)	
Median	66
Range	34–86
Sex	
Male	52 (56.5%)
Female	40 (43.5%)
Kappa FLC (mg/L)	
< 3.3	0 (0%)
3.3–19.4	5 (5.4%)
> 19.4	87 (94.6%)
Lambda FLC (mg/L)	
< 5.7	0 (0%)
5.7–26.3	35 (38.0%)
> 26.3	57 (62.0%)
Kappa/lambda ratio	
< 0.26	0 (0%)
0.26–1.65	60 (65.2%)
> 1.65	32 (34.8%)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	
60–89	25 (27.2%)
30–59	44 (47.8%)
15–29	14 (15.2%)
< 15	9 (9.8%)

Abbreviation: FLC, free light chain.

**Table 2.** Distribution of serum FLC and kappa/lambda ratio in patients with renal dysfunction

Groups	Kappa FLC (mg/L)	Lambda FLC (mg/L)	Kappa/lambda ratio
Total (N=92)	42.2 (15.9–277.0)*	30.8 (12.8–202.0)*	1.41 (0.66–2.90)*
G2 (mild kidney dysfunction) (N=25)	24.0 (15.9–108.0)*	18.0 (12.8–164.0)*	1.32 (0.66–1.93)*
G3 (moderate kidney dysfunction) (N=44)	42.4 (22.3–94.2)*	30.2 (14.1–73.3)*	1.40 (0.73–2.90)*
G4 (severe kidney dysfunction) (N=14)	84.7 (36.5–165.9)*	51.3 (30.9–77.0)*	1.77 (0.91–2.46)*
G5 (kidney failure) (N=9)	119.7 (63.3–277.0)*	58.5 (39.9–202.0)*	1.86 (1.21–2.55)*
Reference interval (Katzmann et al. [10])	3.3–19.4 <sup>†</sup>	5.7–26.3 <sup>†</sup>	0.59 (0.26–1.65)*
Renal reference interval (Hutchison et al. [9])	43.8 (3.0–251.0)*	38.0 (1.0–251.0)*	1.1 (0.37–3.1)*

\*Data are medians (min-max); <sup>†</sup>Data are central 95% intervals.  
Abbreviation: FLC, free light chain.



**Fig. 1.** Comparison of kappa/lambda ratio among patient groups according to severity of renal dysfunction. (A) Comparison between 4 groups divided by KDIGO guideline (group 2, mildly decreased; group 3, moderately decreased; group 4, severely decreased; group 5, kidney failure). (B) Comparison between two groups, group A (eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) vs. group B (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). KDIGO represents Kidney Disease Improving Global Outcomes.

52명, 여성은 40명이었으며 전체 평균 연령은  $63.2 \pm 10.7$ 세(중앙값 66세, 범위 34–86세)였다(Table 1). eGFR에 따라 분류 시 신기능 정도 감소군(G2) 25명, 중등도 감소군(G3) 44명, 중증 감소군(G4) 14명, 신부전군(G5) 9명이었다. 혈중 kappa FLC 중앙값은 42.2 mg/L (참고범위: 3.3–19.4 mg/L), lambda FLC 중앙값은 30.8 mg/L (참고범위 5.7–26.3 mg/L), kappa/lambda 비의 중앙값은 1.41 (참고범위 0.26–1.65)이었다(Table 2). Katzmann 등[10]이 제시한 FLC 정상 참고범위를 기준으로 하였을 때, kappa FLC가 증가된 환자는 전체의 94.6% (87/92)였고, Lambda FLC가 증가된 환자는 전체의 62.0% (57/92), kappa/lambda 비가 증가된 환자는 전체의 34.8% (32/92)이었다(Table 1).

Kolmogorov-Smirnov test를 시행하여 혈중 FLC 및 kappa/lambda 비의 정규성에 대해 검정한 결과 모두 비정규분포를 이루고 있었다 ( $P < 0.001$ ). 신기능에 따른 4개 군 분류에서 그룹 간 차이를 Kruskal-Wallis test로 분석하였을 때 각 군의 혈중 kappa FLC, lambda

FLC 및 kappa/lambda 비 값은 신부전군, 중증 감소군, 중등도 감소군, 경도 감소군 순으로 높았으며, 일부 그룹 간(신부전군과 중등도 감소군 간, 중증 감소군과 경도 감소군 간, 그리고 신부전군과 경도 감소군 간)에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(각각  $P = 0.031, 0.045, 0.002$ ) (Fig. 1A). eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>를 기준으로(그룹 A: eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 그룹 B: < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 재분류하여 Mann-Whitney *U* test를 통해 분석하였을 때, kappa/lambda 비는 그룹 B가 그룹 A에 비해 높았으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다(그룹 B:  $1.60 \pm 0.46$  vs 그룹 A:  $1.35 \pm 0.27$ ,  $P = 0.018$ ) (Fig. 1B).

## 고 찰

신기능이 정상인 경우 혈청 FLC는 신장에서의 제거 기전을 통해 빠르게 제거된다. 혈청 FLC의 생산량은 kappa FLC가 lambda

FLC보다 약 2배가량 많지만, 신장에서의 제거율은 단량체(monomer) 형태의 분자 크기가 작은 kappa FLC가 이합체(dimer) 형태의 lambda FLC보다 3배 정도 빠르기 때문에, 혈청에서 측정되는 kappa/lambda 비도 중앙값 0.58 (참고범위 0.26-1.65)로 낮은 값을 보인다 [1, 2]. 하지만 신장 기능이 떨어져 사구체여과율이 감소할 경우 혈청 FLC의 제거 기전은 신장에서의 제거보다는 망상내피계에서의 세포흡수작용(pinocytosis)에 의한 제거가 큰 비중을 차지하게 되며, 망상내피계의 제거기전은 분자의 크기와 관계없이 FLC를 제거한다. 따라서 사구체여과율의 감소가 심할수록 점차적으로 혈중 FLC의 생산량에 영향을 받게 되어 kappa FLC의 혈중농도가 상대적으로 상승하여 kappa/lambda 비율이 증가하게 되며 [9, 17]. 신기능이 저하된 환자에 대한 혈중 FLC의 kappa/lambda 비 참고범위도 정상 인구집단을 대상으로 하는 참고범위보다 높게 산정해야 한다고 보고되어 있다 [3, 9, 11-14].

Hutchison 등의 만성신질환 환자 대상 연구에서는 신기능저하 환자군에 대한 혈청 FLC kappa/lambda 비의 참고범위(renal reference interval)를 0.37-3.1로 제시하였다 [9]. 본 연구에서는 신기능저하 환자 92명을 대상으로 Freelite 검사(The Binding Site Group Ltd.)를 이용하여 혈청 FLC와 kappa/lambda 비를 측정하였는데, 환자 수가 120명이 되지 않아 신기능저하 환자에서의 참고범위를 자체적으로 설정하지는 않았으며, 기존에 발표된 참고범위의 검증과정으로서 측정된 kappa/lambda 비를 제시된 renal reference interval에 적용하였을 때 모두 범위 내의 결과를 보였다. 신기능을 반영하는 eGFR의 감소 정도에 따라 그룹을 나누어 그룹 간 kappa/lambda 비를 분석하였을 때, 신기능감소가 심할수록 kappa/lambda 비는 증가하였으며 유의한 차이를 보였다.

임상에서 혈청 FLC kappa/lambda 비가 일반적인 참고범위(0.26-1.65)에서는 벗어났지만 renal reference interval (0.37-3.1) 안에 들어있는 결과를 보일 경우, 즉 kappa/lambda 비가 1.65-3.1 정도의 값을 보일 경우에는 해석에 주의를 요하게 된다. 한 연구에 따르면, 만약 신기능이 정상이라면 이 범위(1.65-3.1)의 kappa/lambda 비 결과는 다클론성 질환과 연관이 있음을 시사하며 추가적인 검사 시행 및 임상소견 검토가 필요하고, 신기능이 비정상이라면 대체로 신기능저하로 인한 결과일 가능성이 높지만, 일부 환자에서는 아밀로이드경색아밀로이드증(Amyloid light-chain amyloidosis) 등의 특정 질환이 동반되었는지에 대한 추가적인 검사가 필요하다는 주장이 제기되었다 [11]. 또한, 만성 염증이나 감염, 자가면역질환 등의 질환이 동반되었을 때에도 혈중 FLC가 다클론성 증가를 보일 수 있으며 [8, 18], 환자의 혈중에 단클론단백이 존재함에도 불구하고 polyclonal background에 가려져서 kappa/lambda 비 값이 참고범위 내에 있을 수 있기 때문에, 혈중 FLC 및 kappa/lambda 비 결과는 다른 검사소견 및 임상소견을 종합하여 해석하여야 할 필

요가 있다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 단일기관 92명의 신기능저하 환자 검체만을 대상으로 하였으며, 신기능저하 환자군 전체를 대표하지 못할 수 있다는 점이다. 둘째, 신기능저하만을 변수로 하여 산출된 결과로 감염, 염증 등 기타 만성질환의 동반 여부는 반영되지 않았다는 점이다.

결론적으로, Freelite 검사를 이용하여 신기능저하군을 대상으로 분석한 혈중 FLC 및 kappa/lambda 비의 분포는 기존 연구결과와 유사한 결과를 보였다. 신기능저하 정도에 따라 5개의 그룹으로 나누어 그룹 간 kappa/lambda 비를 비교한 결과 신기능저하가 심한 그룹일 수록 kappa/lambda 비의 값이 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 혈중 FLC kappa/lambda 비의 값이 1.65-3.1의 값을 보이는 경우에는 환자의 신기능을 확인하여 결과의 해석을 다클론성 이상에 의한 것인지, 또는 신기능저하로 인한 다클론성 이상인지 주의하여 해석하여야 한다.

## 요 약

**배경:** 혈청 유리형경색체(free light chain, FLC)는 신장에서 대사되므로, 신기능이 저하된 환자에서는 단클론단백이 존재하지 않는 상태에서도 혈청 FLC 농도가 상승하고 kappa/lambda 비도 증가하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 신기능저하 환자에 대해 혈중 FLC 및 kappa/lambda 비를 측정하고, 신기능저하의 정도에 따른 kappa/lambda 비의 연관성에 대해 분석하고자 하였다.

**방법:** 한국인 만성신질환 환자 92명의 보관된 혈청 검체를 대상으로 Freelite 검사(The Binding Site Group Ltd., UK)를 사용하여 kappa FLC, lambda FLC를 정량하였고, kappa/lambda 비를 구하였다. 혈청 크레아티닌 측정값을 이용하여 사구체여과율 추정값(estimated glomerular filtration rate, eGFR)을 계산하였고, 미국 National Kidney Foundation의 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 지침의 분류에 따라 신기능 정도 감소군, 중등도 감소군, 중증 감소군, 신부전군으로 분류하였고, 그룹 간 kappa FLC, lambda FLC 및 kappa/lambda 비의 차이가 있는지 분석하였다.

**결과:** 신기능감소의 정도가 심할수록 혈중 FLC 및 kappa/lambda 비가 높았으며, eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>를 기준으로 환자를 분류하였을 때(그룹 A: eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 그룹 B: < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 그룹 B의 kappa/lambda 비가 그룹 A에 비해 유의하게 높았다(그룹 B: 1.60 ± 0.46 vs 그룹 A: 1.35 ± 0.27, P=0.018). 신기능저하 환자에서의 혈청 FLC kappa/lambda 비 참고범위 검증 결과 모든 환자에서 기존 참고범위(0.37-3.1) 내의 값을 보였다.

**결론:** 혈청 FLC kappa/lambda 비 결과를 해석할 때에는 혈액학적 소견 외에도 환자의 신기능을 반드시 참조하여야 하며, 신기능이



저하되어 있는 경우에는 기존의 참고범위에 비해 넓게 설정된 kappa/lambda 비 참고범위를 적용하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

## 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

## 감사의 글

검체를 제공해주신 한국원자력의학원 국가방사선혈액자원은 행에 감사의 뜻을 표합니다.

## REFERENCES

1. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003;361:489-91.
2. Bradwell AR. Serum free light chain measurements move to center stage. *Clin Chem* 2005;51:805-7.
3. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2007-17.
4. Finkel KW, Cohen EP, Shirali A, Abudayyeh A; American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-related kidney disease: evaluation and treatment of myeloma cast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2273-9.
5. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009;55:1517-22.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48.
7. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328-46.
8. Nowrousian MR, Brandhorst D, Sammet C, Kellert M, Daniels R, Schuett P, et al. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2005;11:8706-14.
9. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, Townsend J, Bradwell AR, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1684-90.
10. Katzmann 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.
11. Hutchison CA, Plant T, Drayson M, Cockwell P, Kountouri M, Basnayake K, et al. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol* 2008;9:11.
12. Abadie JM, van Hoeven KH, Wells JM. Are renal reference intervals required when screening for plasma cell disorders with serum free light chains and serum protein electrophoresis? *Am J Clin Pathol* 2009;131:166-71.
13. Diamantidis MD, Ioannidou-Papagiannaki E, Ntaios G. Novel extended reference range for serum kappa/lambda free light chain ratio in diagnosing monoclonal gammopathies in renal insufficient patients. *Clin Biochem* 2009;42:1202-3.
14. Park JW, Kim YK, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Combined analysis using extended renal reference range of serum free light chain ratio and serum protein electrophoresis improves the diagnostic accuracy of multiple myeloma in renal insufficiency. *Clin Biochem* 2012;45:740-4.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
17. Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med* 2016;54:929-37.
18. Hutchison CA and Landgren O. Polyclonal immunoglobulin free light chains as a potential biomarker of immune stimulation and inflammation. *Clin Chem* 2011;57:1387-9.