

## 유전분증의 임상적 특징

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환 연구소, 성균관대학교 의과대학 내과학교실\*

김형중 · 문성진 · 김현진\* · 최훈영 · 류동열 · 유태현  
김주성 · 박정탁 · 강신욱 · 최규현 · 이호영 · 한대석

### 〈요 약〉

**배 경 :** 유전분증은 불용성의 아밀로이드 섬유가 전신적으로 장기에 침착되어 다발성 장기의 기능장애를 초래하는 드문 질환이다. 국내에서는 유전분증에 대한 여러 증례 보고는 있으나, 종합적인 임상보고는 미비한 상태이다. 본 연구자들은 유전분증의 임상적 특징에 대해 알아보고자 하였다.

**방 법 :** 1986년 1월부터 2002년 12월까지 조직검사상 유전분증으로 진단받은 환자를 대상으로 하였으며, 원인질환, 임상증상 및 징후, 검사소견 및 예후에 대하여 후향적으로 조사하였다. 또한 대상 환자를 원인 질환 유무에 따라 일차성과 이차성 유전분증으로 나누어 임상적 특성을 비교하였다.

**결 과 :** 유전분증으로 진단 받은 환자는 총 33명이었고, 남녀비는 1.4 : 1, 진단 당시 평균 연령은  $58.4 \pm 13.2$ 세이었다. 총 33명의 환자 중 기저질환을 알 수 없는 경우가 21명 (67.7%)으로 가장 많았으며, 다발성 골수종 7명 (16.1%), 류마치스성 관절염 3명 (9.9%) 등이었다. 내원 당시 주요 증상은 부종이 11명 (33.3%), 소화기 증상 7명 (21.2%)이었고, 이학적 소견은 특이 소견 없었던 경우가 16명 (48.5%), 간비대 9명 (27.2%) 등이었다. 24시간 소변 검사에서 0.15 g/24hr 이상, 3.0 g/24hr 이하의 단백뇨를 보였던 환자는 검사를 시행한 31명의 환자 중 11명 (35.5%)이었고, 3.0 g/24hr 이상의 환자는 13명 (41.9%)이었다. 조직검사 부위는 신장이 11명 (33.3%), 심장과 직장이 4명 (12.1%), 심장이 3명 (9.1%) 순이었다. 이들 환자의 median survival은 8개월이었다. 일차성과 이차성 유전분증 사이에 증상, 이학적 소견, 임상병리 검사 결과, 생존율, 조직검사 부위에 따른 의미있는 차이는 없었다.

**결 론 :** 이상의 결과에서 유전분증은 초기 증상으로 부종이 가장 많이 관찰되나, 주 침범 장기에 따라 다양한 임상양상을 보이며, 50세 이상의 환자에서 유전분증이 의심되는 경우 조직검사를 통한 적극적인 진단이 환자의 치료 및 예후 예측에 도움이 될 것으로 생각된다.

### 서 론

유전분증은 불용성의 아밀로이드 섬유가 주로 전신적으로 장기 및 조직의 세포외에 침착되어 다발성 장기의 기능장애를 초래하는 드문 질환이다. 유전분증에

대한 분류는 다양하나 크게 다양한 장기와 조직에 침범되는 전신적 유전분증과 국소적으로 침착되는 국소적 유전분증으로 나누는 분류와 임상적으로 원인질환의 유무에 따라 원인질환이 없는 경우를 일차성이라고 하고 원인질환이 있는 경우를 이차성으로, 가족력이 있는 경우를 가족성 유전분증으로 구분한다. 또한 침착된 아밀로이드의 구성 단백질에 따라 AL, AA, AH, ATTR 등의 유전분증으로 분류한다<sup>1)</sup>. 흔한 유전분증의 형태는 plasma cell dyscrasia로 인해 monoclonal immunoglobulin light-chain protein (AL,

접수: 2004년 10월 28일, 승인: 2004년 11월 26일  
책임저자: 최규현 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: 02)361-5437, Fax: 02)393-6884  
E-mail: khchoi6@yumc.yonsei.ac.kr

primary)이 침착하는 것과 Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis와 같은 급성, 만성 염증 동안 생성된 acute-phase protein (AA, secondary)이 침착하는 것이 있다. 유전분종의 주요 침범 장기로는 신장, 심장, 간, 신경 등이며 아밀로이드의 침착 정도에 따라 다르나 예후가 나쁜 질환으로 알려져 있으며, 국내에서는 유전분종에 대한 여러 증례보고는 있어 왔으나, 종합적인 임상보고는 미비한 상태이다. 본 연구자들은 본원에서 유전분종으로 진단받은 환자를 대상으로 하여 유전분종의 임상적 특징에 대해 알아보려고 하였다.

### 대상 및 방법

본 연구자들은 1986년 1월부터 2002년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 입원한 환자 중 조직검사를 시행하여 유전분종으로 진단받은 환자를 대상으로 하였으며, 대상 환자의 의무기록을 검토하여 원인질환, 임상증상 및 징후, 검사소견 및 예후에 대하여 후향적으로 조사하였다. 대상 환자는 원인질환의 유무에 따라 일차성 유전분종 군과 이차성 유전분종 군으로 나누어 각 군의 임상증상, 징후, 검사소견, 예후를 비교하였다. 모든 기술적 자료는 평균±표준편차 및 백분율로 나타내었으며, 전체적인 평균 생존율은 Kaplan-Meier method로 분석하였고, 일차성 유전분종과 이차성 유전분종의 비교를 위해  $\chi^2$ -test를 시행하였으며, 두 군 간의 생존율 비교를 위해 Log-rank test를 시행하였다. 모든 자료의 통계처리는 SPSS 11.0을 이용하여 수행하였으며, p값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특성

본 연구에 포함된 33명의 환자 중 남자는 19명 (57.6%), 여자는 14명 (42.4%)이었으며, 진단 당시 평균 연령은 54.8±13.2세이었다. 대상 환자 중 일차성 유전분종 환자는 21명이었으며, 이차성 유전분종 환자는 12명이었다. 환자들의 기저질환을 보면 원인을 모르는 경우가 21명 (67.7%), 다발성 골수종 7명 (16.1%), 류마치스성 관절염 3명 (9.9%), Castleman씨 병

1명 (3.2%), 강직성 경화증 1명 (3.2%)이었다 (Table 1).

### 2. 내원 당시 증상 및 이학적 소견

내원 당시 호소한 주요 증상은 부종이 11명 (33.3%)으로 가장 많았으며, 소화기 증상 7명 (21.2%), 운동시 호흡곤란 3명 (9.1%), 피로감 3명 (9.1%), 양하지 무력증 3명 (9.1%), 흉부 불쾌감 1명 (3.0%), 배뇨곤란 1명 (3.0%), 빈맥 1명 (3.0%), 경부 종괴 1명 (3.0%)이었다. 내원 당시 이학적 소견은 특이 소견이 없었던 경우가 16명 (48.5%)으로 가장 많았으며, 간비대 9명 (27.2%), 비장비대 1명 (3.0%), 간비장비대 2명 (6.1%), 저혈압 2명 (6.1%), 고혈압 2명 (6.1%), 간비장비대와 고혈압을 같이 가지고 있었던 경우가 1명 (3.0%)이었다. 일차성과 이차성 유전분종 사이에 의미있는 차이는 없었다 (Table 2).

### 3. 검사 소견

평균 혈청 알부민 수치는 2.9±0.9 g/dL이었고, 3.0 g/dL 이하이었던 환자는 21명 (63.3%)이었다. 평균 혈청 헤모글로빈 수치는 11.5±2.2 g/dL이었고, 11.0 g/dL 이하의 빈혈 소견을 보인 환자는 16명 (48.5%)이었으며, 10,000/mm<sup>3</sup> 이상의 leukocytosis 소견을 보인 환자는 7명 (21.2%)이었다. 평균 혈청 creatinine은 1.2±0.9 mg/dL이었으며, 1.4 mg/dL 이상의 환자는 7명 (21.2%)이었다. 24시간 소변 검사는 총 31명의 환자에서 측정되었는데 0.15 g/24hr 이상, 3.0 g/dL 이하의 단백뇨가 있었던 환자는 11명 (35.5%)이었고, 3.0 g/dL 이상의 환자는 13명 (41.9%)이었다. 그리고 0.03 g/24hr 이상, 2.0 이하의 알부민뇨가 있

**Table 1. Clinical Characteristics of the Patients with Amyloidosis (N=33)**

Age at diagnosis, mean±SD	54.8±13.2
M:F (%)	19 (57.6):14 (42.4)
Amyloidosis type (%)	
Primary amyloidosis	21 (67.7)
Secondary amyloidosis	12 (33.3)
Underlying diseases (%)	
Unknown	21 (67.7)
Multiple myeloma	7 (16.1)
Rheumatoid arthritis	3 (9.9)
Castleman's disease	1 (3.2)
Ankylosing spondylitis	1 (3.2)

**Table 2. Clinical Symptoms and Physical Examination of Patients with Amyloidosis at Admission**

	Primary (N=21)	Secondary (N=12)	Total (N=33)
Clinical symptoms (%)			
Edema	8 (38.1)	3 (25.0)	11 (33.3)
Gastrointestinal symptom	6 (28.6)	1 ( 8.3)	7 (21.2)
Dyspnea on exertion	3 (14.3)	—	3 ( 9.1)
Fatigue	—	3 (25.0)	3 ( 9.1)
Weakness on lower extremities	3 (14.3)	—	3 ( 9.1)
Chest discomfort	—	1 ( 8.3)	1 ( 3.0)
Dysuria	—	1 ( 8.3)	1 ( 3.0)
Palpitation	1 ( 4.8)	—	1 ( 3.0)
Neck mass	—	1 ( 8.3)	1 ( 3.0)
Physical findings (%)			
Hepatomegaly	7 (33.3)	2 (16.7)	9 (27.2)
Splenomegaly	1 ( 4.8)	—	1 ( 3.0)
Hepatosplenomegaly	1 ( 4.8)	1 ( 8.3)	2 ( 6.1)
Hypotension	2 ( 9.5)	—	2 ( 6.1)
Hypertension	—	2 (16.7)	2 ( 6.1)
Hepatosplenomegaly + Hypertension	1 ( 4.8)	—	1 ( 3.0)
No abnormal findings	9 (42.9)	7 (58.3)	16 (48.5)

었던 환자는 22명 중 9명 (40.9%)이었고 2.0 g/dL 이상의 알부민뇨는 22명 중 11명 (50.0%)이었다. ESR 증가의 소견을 보인 환자는 18명 중 13명 (72.2%)이었고, CRP가 증가된 환자는 20명 중 5명 (25.0%)이었다. 혈액요소질소 (blood urea nitrogen, BUN)는 평균  $19.1 \pm 13.4$  mg/dL이었으며, 25 mg/dL 이상의 소견을 보인 환자는 32명 중 6명 (18.8%)이었다. 혈중 총 콜레스테롤 수치는 평균  $221.1 \pm 129.6$  mg/dL이었으며 220 mg/dL 이상의 소견을 보인 환자는 32명 중 11명 (34.4%), 중성지방 수치는 평균  $178.1 \pm 120.5$  mg/dL이었으며 166 mg/dL 이상으로 증가된 환자는 32명 중 11명 (34.4%)이었다. 면역혈청학 검사는 총 21명의 환자에서 측정되었으며 700 mg/dL 이하로 IgG가 감소한 환자는 11명 (52.4%)이었고, 400 mg/dL 이상으로 IgA가 증가한 환자가 2명 (9.5%), IgM 40 mg/dL 이하는 5명 (23.8%), 230 mg/dL 이상은 3명 (14.3%)이었다. 혈청 보체 검사는 13명에서 측정되었고, C3가 90 mg/dL 이하의 결과를 보인 환자는 11명 (84.6%), C4가 40 mg/dL 이상은 4명 (30.8%)이었다. 일차성과 이차성 유전분증 사이에 의미있는 차이를 보인 검사 결과는 없었다 (Table 3).

#### 4. 유전분증을 진단받은 조직검사 부위

유전분증으로 진단받은 조직검사 부위는 신장이 11

명 (33.3%)으로 가장 많았으며, 심장과 직장 두 곳에서 조직검사를 받은 환자가 4명 (12.1%), 심장이 3명 (9.1%), 그리고 직장, 간, 위, 장판지 신경, 간과 직장, 위와 직장이 각각 2명 (6.1%)이었다. 그 외 폐, 경부 종괴, 장판지 신경과 간이 각각 1명 (3.3%)이었다. 일차성과 이차성 유전분증에 따른 조직검사 부위의 의미있는 차이는 없었다 (Table 4).

#### 5. 생존율

대상환자 33명중 추적가능한 환자는 18명이었다. 이중 6명은 외래 추적 관찰 중이었으며, 12명은 사망하였다. 사망원인은 심부전 5명, 패혈증성 쇼크 4명, 간부전 1명, 원인불명 1명, 간출혈 1명이었다 (Fig. 1). 이들의 생존율을 Kaplan-Meier method로 구하여 보면 median survival은 8개월이었다 (Fig. 2). 그리고 일차성 유전분증과 이차성 유전분증의 생존율 비교를 위해 Log-rank method를 시행하였는데 두 군간에 통계학적으로 의미있는 생존율 차이는 없었다.

#### 고 찰

아밀로이드라는 용어가 1854년 독일 의과학자 Rudolph Virchow에 의해 처음 소개된 이후<sup>2)</sup>, 아밀로이드에 대한 많은 연구가 있어 왔다. 현재 아밀로이드

**Table 3. Laboratory Test Results**

Laboratory findings	mean $\pm$ SD	No. of patient (%)		
		Primary	Secondary	Total
		N=21	N=12	N=33
Serum albumin <3.0 g/dL	2.9 $\pm$ 0.9	13 (61.9)	8 (66.7)	21 (63.6)
Hematuria 3-20/HPF		3 (14.3)	5 (41.7)	8 (24.2)
many/HPF		1 ( 4.8)	0	1 ( 3.0)
Hemoglobin <11.0 g/dL	11.5 $\pm$ 2.2	6 (28.6)	10 (83.3)	16 (48.5)
White blood cell >10 $\times$ 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	8.4 $\pm$ 4.3	2 ( 9.5)	5 (41.7)	7 (21.2)
Serum creatinine >1.4 mg/dL	1.2 $\pm$ 0.9	5 (23.8)	2 (16.7)	7 (21.2)
		N=19	N=12	N=31
Proteinuria				
>0.15 g/24hr, <3.0 g/24hr		9 (47.4)	2 (16.7)	11 (35.5)
>3.0 g/24hr		6 (31.6)	7 (58.3)	13 (41.9)
		N=15	N=7	N=22
Albuminuria				
>0.03 g/24hr, <2.0 g/24hr		7 (46.7)	2 (28.6)	9 (40.9)
>2.0 g/24hr		6 (40.0)	5 (71.4)	11 (50.0)
		N=12	N=6	N=18
Elevated ESR, M >20, F >30 mm/hr		8 (66.7)	4 (66.7)	13 (72.2)
		N=11	N=9	N=20
C-reactive protein >0.8 mg/dL		2 (18.2)	3 (33.3)	5 (25.0)
		N=21	N=12	N=32
Cholesterol >220 mg/dL	221.1 $\pm$ 129.6	7 (33.3)	4 (33.3)	11 (34.4)
Triglyceride >166 mg/dL	178.1 $\pm$ 120.5	8 (38.1)	3 (25.0)	11 (34.4)
BUN >25 mg/dL	19.1 $\pm$ 13.4	3 (14.3)	3 (25.0)	6 (18.8)
		N=11	N=10	N=21
IgG <700 mg/dL (700-1,600)*		7 (63.6)	4 (40.0)	11 (52.4)
IgA >400 mg/dL (70-400)*		1 ( 9.1)	1 (10.0)	2 ( 9.5)
IgM >230 mg/dL (40-230)*		1 ( 9.1)	2 (20.0)	3 (14.3)
		N=8	N=5	N=13
C3 <90 mg/dL (90-180)*		7 (87.5)	4 (80.0)	11 (84.6)
C4 >40 mg/dL (10-40)*		2 (25.0)	2 (20.0)	4 (30.8)

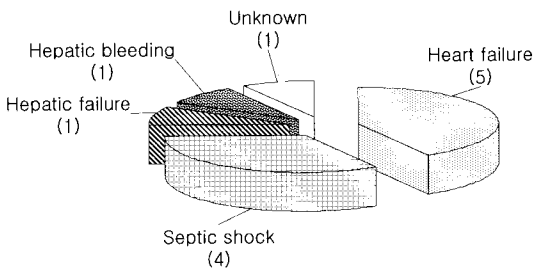
Abbreviations : ESR, erythrocyte sedimentation rate; BUN, blood urea nitrogen  
\*laboratory reference range

가 침착되어 생기는 유전분종에 대한 여러 분류가 있으나, 최근 생화학과 분자생물학의 발달로 유전분종을 구성하고 있는 주요 섬유 단백질에 따라 분류하고 있다. 아밀로이드 단백질은 단백질 A와 단백질을 특성화하는 추가 물질로 구성되어 있다. 그 종류로는 이전

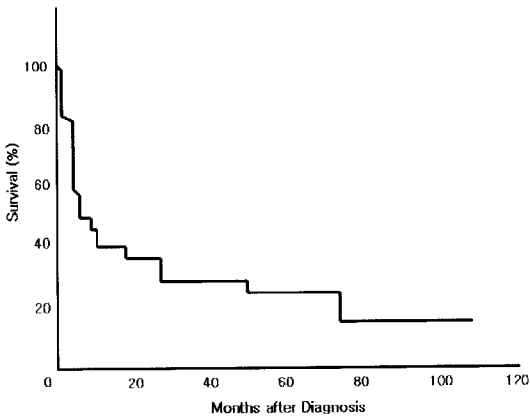
에 일차성으로 알려진 AL와 AH, 이차성으로 알려진 AA, 가족성으로 알려진 ATTR 등으로 다양하게 분류되어진다<sup>1)</sup>. 본 연구에서는 과거 유전분종 진단 시, 아밀로이드의 구성 단백질을 알아보기 위해 면역형광법<sup>3)</sup> 등의 검사를 하지 않았기 때문에 아밀로이드 단

**Table 4. Biopsy Sites for Diagnosis of Amyloidosis**

Biopsy site	Primary (%)	Secondary (%)	Total (%)
Kidney	6 ( 28.6)	5 ( 41.7)	11 ( 33.3)
Rectum	2 ( 9.5)	0	2 ( 6.1)
Heart	2 ( 9.5)	1 ( 8.3)	3 ( 9.1)
Liver	1 ( 4.8)	1 ( 8.3)	2 ( 6.1)
Stomach	2 ( 9.5)	0	2 ( 6.1)
Lung	0	1 ( 8.3)	1 ( 3.3)
Sural nerve	2 ( 9.5)	0	2 ( 6.1)
Neck mass	0	1 ( 8.3)	1 ( 3.3)
Liver+Rectum	2 ( 9.5)	0	2 ( 6.1)
Heart+Rectum	3 ( 14.3)	1 ( 8.3)	4 ( 12.1)
Stomach+Rectum	1 ( 4.8)	1 ( 8.3)	2 ( 6.1)
Sural nerve+Liver	0	1 ( 8.3)	1 ( 3.3)
Total	21 (100.0)	12 (100.0)	33 (100.0)



**Fig. 1.** The cause of death of patients with amyloidosis (N=18).



**Fig. 2.** Survival of patients with amyloidosis.

백질의 구성 성분에 따른 분류는 시행하지 못하였다. 본 연구에서는 유전분증을 임상적 원인의 유무에 따라 일차성과 이차성 유전분증 분류하였으며, 세브란스 병원에 내원하여 조직 검사를 시행 받은 환자를 대상

으로 하였고 때문에 우리나라의 유전분증 환자를 대표하지는 못한다. 또한 구성 단백질에 따른 분류를 하려면 이들 환자들로부터 얻은 조직으로 아밀로이드 단백질의 구성 성분에 대한 분석이 필요하다.

유전분증을 임상적으로 유추하여 AL과 AA 유전분증으로 분류하게 되면 원인을 모르는 경우, 다발성 골수종, Castleman씨 병 환자들은 AL 유전분증에 속한다고 할 수 있다. 그리고 류마치스성 관절염, 간직성 척추염 환자들은 AA 유전분증에 속한다고 할 수 있다. 본 연구에서 AL과 AA의 비는 7.3:1로 AL 유전분증이 많았다. 미국 환자를 대상으로 한 Mayo clinic 보고<sup>4,5)</sup>에서도 AL 유전분증이 많았으나, 유럽에서의 보고들<sup>5,6)</sup>에서는 4:6으로 AA 유전분증이 많아 본 연구에서와는 차이를 보였다. 국내에서는 허 등<sup>7)</sup>이 신유전분증에 대한 논문에서 비록 임상적 분류를 통해 유추하였으나 AL과 AA 유전분증의 비율 16:1로 보고하여 국내에서 AL 유전분증이 더 많음을 보고하였다.

Kyle 등<sup>8)</sup>은 일차성 유전분증의 유행률을 대략 8명/백만명/년으로 진단 당시 평균 나이는 73.5세로 보고하였다. 본 연구에서는 진단 당시의 환자들의 연령은 평균 54.8세이었으며, 일차성 유전분증은 56.1세, 이차성 유전분증은 52.5세 이었다. 연령 분포는 19세에서 75세로 50세 이상이 75.8%를 차지하였으며 외국의 보고와 비슷한 결과를 보였다.

대상 환자의 임상 증상은 부종이 가장 많았으며, 소화기 증상, 피로감, 운동시 호흡곤란, 양측하지 무력

증 등을 호소하였는데 외국의 문헌의 보고<sup>1,9)</sup>와 비슷하였으며, 다만 거혈증, 안와자색반 (periorbital purpura)의 증상은 없었다. 국내에서는 허 등<sup>7)</sup>이 신유전분증의 임상적 특징에 대해 보고하였는데 주요 임상증상은 본 연구에서와 차이가 없었다. 본 연구에서 혈액 검사와 소변 검사 중 유전증과 관련된 특이 소견을 보인 검사는 없었다. 다만 24시간 소변검사에서 150 mg 이상의 비정상적인 단백뇨를 보인 경우가 검사를 시행한 31명의 환자 중 24명 (77.4%)이었으며, 신증후군 범위의 단백뇨를 보인 경우가 13명 (41.9%)으로 대다수에서 비정상적인 단백뇨의 소견을 보였다. 이것은 아마도 유전분증 환자의 1/3 내지 1/2에서 증상을 유발할 정도의 신장 침범을 한다는 Gertz 등<sup>10)</sup>의 보고와 유사한 소견을 보였다. 그리고 내원 당시 크레아티닌의 증가는 일차성에서 23.8%, 이차성에서 16.8%이었는데 Merlini 등<sup>1)</sup>은 일차성 유전분증에서 19%로 보고하였으며 외국과 비슷한 결과를 보인 것으로 생각된다.

대부분의 진신성 유전분증에서 초기에는 피하지방 조직에 아밀로이드가 침착하며 특히 소동맥 또는 중간크기의 혈관에 침착하거나 소화기 장관에 침착한다고 한다. 이러한 이유로 유전분증의 진단하기 위해 직장, 입술침샘 조직검사 그리고 복부피하조직의 세침검사를 시행되는데 이들 방법이 선호되는 이유는 Congo red 염색과 편광 현미경 검사를 같이 시행하게 되면 진단의 민감도와 특이도가 높을 뿐 아니라 검사도 쉽고 조직 검사의 합병증이 적기 때문이다.<sup>11-14)</sup> 또한 최근 혈청 Amyloid P component scintigraphy로 유전분증을 조기에 진단할 수 있고 유전분증의 치료 효과를 판단할 수 있다고 하며 현재 소수의 외국 센터에서 사용하고 있다고 한다<sup>15)</sup>. 본 연구에서는 신장 조직 검사가 가장 많았으며, 심장 조직 검사만 시행한 경우가 3명, 심장과 직장 두 군데에서 조직 검사를 시행한 경우가 4명이었으며 직장에서만 조직 검사를 한 경우는 2명, 복부피하조직과 입술침샘에서 조직 검사를 한 경우는 없었다. 유전분증을 진단하기 위해 두 군데 이상에서 조직 검사를 시행한 경우가 대상 환자 33명 중에 9명이었는데 이러한 결과로 보아 내원 당시 침범한 장기에 대한 조직 검사가 일차적으로 이루어졌을 것으로 생각되며 유전분증 의심 하에 시행한 조직 검사는 거의 없었을 것으로 생각된다. 또한 침범장기의 조직 검사 후에 유전분증이 의심되어 주로 직

장에서 조직 검사가 한 번 더 시행되어진 것으로 생각된다.

유전분증의 예후는 나쁜 것으로 알려져 있으며, Kyle 등<sup>16)</sup>은 일차성 유전분증 환자 30명을 대상으로 하여 생존율을 보고하였는데 10년 생존율은 5% 이하이었으며, Gertz 등<sup>9)</sup>은 Mayo Clinic에서 유전분증의 중간 생존율이 거의 2년에 가깝다고 하였으나 진단 30일 내의 환자만을 고려하였을 때는 대략 13개월로 보고하였다. 국내에서는 허 등<sup>7)</sup>이 신유전분증 환자를 대상으로 하였을 때 14개월로 보고하였다. 본 연구에서는 중간 생존율이 8개월로 외국 문헌과 비교하였을 때 생존율이 낮은 결과를 보였으며 이것은 추적 관찰된 환자의 수가 적었으며 외국에 비해 적극적인 치료가 부족하였기 때문으로 생각된다. 유전분증의 가장 흔한 사망원인은 심부전과 같은 심장과 관련된 질환으로 심실세동 또는 심장무수축이 발생하였을 경우 갑작스럽게 사망하게 된다. Gertz 등<sup>17)</sup>은 유전분증의 예후는 심장침범의 정도와 관련이 있으며, 유전분증이 있는 환자는 심초음파를 시행하여야 한다고 주장하였으며 Kyle 등<sup>18)</sup>은 증상을 동반한 심부전은 예후에 관계된 가장 나쁜 위험 인자라고 주장하였다. 또한 Goeminne 등<sup>19)</sup>은 심장을 침범한 8명의 유전분증 환자에 대한 연구에서 심부전에 대한 적절한 치료에도 불구하고 예후가 나쁜 이유는 진단 당시에 이미 심부전이 상당히 진행된 상태이었기 때문이라고 주장하였다. 본 연구에서도 사망이 확인된 12명의 환자에서 심부전이 5명으로 가장 많은 사망 원인을 차지하였으며, 패혈증이 두 번째 원인이었다.

현재 유전분증에 대한 적절한 치료는 없는 상태이며, 치료 목적은 보존적인 수단으로 plasma cell dyscrasia 억제와 침범된 기관의 기능을 가능한 유지시키는 것이다. AL 유전분증을 치료하기 위해 다발성 골수종에 효과적인 화학요법이 과거에 시도되었는데 1997년 Kyle 등<sup>20)</sup>과 1999년 Gertz 등<sup>21)</sup>이 melphalan + prednisone (MP) 치료에 대해 보고하였으며 중간 생존율을 18-29개월까지 향상되었다고 보고하였다. 또한 Palladini 등<sup>22)</sup>은 고용량의 dexamethasone을 투여하여 AL 유전분증 환자의 35%에서 생존율을 향상시켰다고 보고하였다. 최근 일차성 유전분증의 치료로 SCT (Autologous blood stem cell transplantation)가 대두되고 있는데 Comenzo RL 등<sup>23)</sup>은 기관 침범이 제한되어 있고 심장 침범이 심하지 않은 선택

된 환자에서 SCT의 치료가 도움이 될 것이라고 주장하였다. AA 유전분증 치료는 류마치스 질환이 있는 환자에서 DMARDs (disease-modifying antirheumatic drug)를 사용할 수 있으며, 새로운 치료제로 TNF-alpha 억제제를 사용해 볼 수 있다는 보고가 있다<sup>24)</sup>.

Browning 등<sup>25)</sup>은 75명의 AA 유전분증 환자의 원인으로 류마치스 질환이 74%로 가장 많으며 감염성 질환 (17%), 악성 종양 (4%) 등을 보고하였으며, Gertz 등<sup>26)</sup>은 64명의 AA 유전분증으로 진단 받은 환자의 원인으로 류마치스 질환이 42명, 감염성 질환이 11명, 염증장병 (inflammatory bowel disease) 6명 등으로 역시 류마치스 질환이 가장 많은 것으로 보고하였으며 가장 흔한 임상증상은 단백뇨 또는 신부전 등의 신장 관련 증상이 가장 많은 것으로 보고하였다. Tuglular 등<sup>27)</sup>은 터키에서 287명의 이차성 유전분증으로 진단받은 환자를 대상으로 원인과 임상적 특징을 후향적으로 분석하였는데 가장 많은 원인은 FMF (familial mediterranean fever) (64%)이었고, 그 외 결핵 (10%), 기관지확장증과 만성폐쇄성폐질환 (6%), 류마치스성 관절염 (4%) 등으로 이전 보고와는 차이를 보였다. 또한 가장 흔한 임상증상으로 단백뇨를 동반한 부종 (88%) 이었고, 간비대 (17%), 비장비대 (11%) 등의 소견도 보였다고 보고하였다. 본 연구에서는 이차성 유전분증으로 분류된 환자 중에서 AA 유전분증으로 생각되는 이차성 유전분증의 원인질환으로 류마치스 관절염 3명, 강직성 척추염 1명의 소견을 보였다. 임상 증상으로는 부종 (25%)과 피로감 (25%)이 가장 흔히 호소된 증상이었으며, 0.15 mg/24hr 이상의 비정상적인 단백뇨는 75%에서 보였다. AA 유전분증의 원인에서 Browning 등과 Gertz 등의 보고와 유사하였으며, Tuglular와 다른 결과를 보였는데 이것은 지역적, 문화적 차이에 기인한 것으로 생각된다.

본 연구에서는 유전분증을 일차성과 이차성 두 군으로 분류하여 임상적 특징을 비교하여 보았는데 두 군 간에 의미있는 차이는 없었다. 이러한 결과는 일차성 유전분증은 AL 형태에 해당하며, 이차성 유전분증으로 분류한 다발성 골수종에 의해 유발된 유전분증도 AL 형태에 해당하기 때문으로 생각되며, 또한 단백질 구성 성분에 따른 분류를 하게 되면 AA 형태가 너무 적었기 때문으로 보인다. 향후 유전분증에 대한

연구는 단백질 구성 성분에 따른 분류로 비교 분석이 필요할 것으로 생각된다.

유전분증은 드물고 예후가 나쁜 질환으로 복부괴화 조직 생검 등의 진단 기술의 발달로 진단하기 어려운 질환은 아니라고 생각된다. 그러나 각 주요 침범 장기에 따라 다양한 임상양상을 보이기 때문에 유전분증을 의심하기 어려워 진단이 늦어지고 또한 특별한 치료가 없다고 생각하여 적극적인 치료를 하지 않아 환자의 예후가 더욱 나쁜 것으로 생각된다. 그러므로 50세 이상의 환자에서 단백뇨 및 부종을 주증으로 내원한 경우에는 유전분증을 의심해 보는 것이 필요할 것으로 생각되며 조직 검사 및 면역형광 검사 등을 시행하여 아밀로이드 섬유 단백질 구성에 따른 분류를 시행하여 적극적인 약물치료를 하는 것이 유전분증의 예후를 향상시키는데 도움이 될 것으로 생각된다.

= Abstract =

### Clinical Characteristics of Amyloidosis

Hyung Jong Kim, M.D., Sung Jin Moon, M.D.  
Hyun Jin Kim, M.D.\*, Hoon Young Choi, M.D.  
Dong-Ryeol Ryu, M.D., Tae Hyun Yoo, M.D.  
Joo Sung Kim, M.D., Jung Tak Park, M.D.  
Shin-Wook Kang, M.D., Kyu Hun Choi, M.D.  
Ho Yung Lee, M.D. and Dae Suk Han, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University, Institute of Kidney Disease, Department of Medicine\*, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** Amyloidosis is a rare disease that amyloid fibril deposit in multiple organic tissue and decrease organic functions. Many case reports for amyloidosis were published but it is rare to domestic generalized report for amyloidosis. The purpose of this study is to evaluate the clinical manifestation and prognostic factors of amyloidosis.

**Methods :** From January, 1986 to December, 2002, Total 33 patients that diagnosed of amyloidosis, pathologically were included. The patients were divided to two groups in primary amyloidosis and secondary amyloidosis according to causative diseases.

**Results :** Thirty three patients were diagnosed to amyloidosis (men 19 patients, women 14 patients) with mean age  $54.8 \pm 13.2$  years. Of the 33 patients, 21 patients had primary amyloidosis and 12 patients had secondary amyloidosis. The causes of amy-

loidosis were unknown 21 patients (67.7%), multiple myeloma 7 patients (16.1%), rheumatoid arthritis 3 patients (9.9%), Castleman's disease 1 patient (3.2%), ankylosing spondylitis 1 patient (3.2%). Edema (33.3%) and gastrointestinal symptoms (21.2%) are most common initial symptom. There are hepatomegaly (27.2%), hepatosplenomegaly (6.1%), splenomegaly (3.0%), hypotension (6.1%), hypertension (6.1%) and no abnormal finding (48.5%) on initial physical examination. Diagnostic biopsy sites were various according to amyloid deposit sites and biopsy performed at kidney (33.3%), heart+rectum (12.1%), heart (9.1%), liver (6.1%), rectum (6.1%), stomach (6.1%).

**Conclusion :** Edema is most common initial symptom of amyloidosis but various clinical symptoms are showed according to amyloid deposit site. Biopsy should be performed at suspicious amyloidosis patients of more than 50 years and early diagnosis and proper management of amyloidosis may be helpful to treatment and prognosis of amyloidosis patients. (*Korean J Nephrol* 2005;24(2):230-238)

**Key Words :** Amyloidosis, Etiology, Clinical manifestation

## 참 고 문 헌

- 1) Merlini G, Westernmark P: The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med* 255:159-178, 2004
- 2) Sipe SD, Cohen AS: Review: History of the Amyloid Fibril. *J Struc Bio* 130:88-98, 2000
- 3) Looi LM: An investigation of the protein components of amyloid using immunoperoxidase and permanganate methods on tissue section. *Pathology* 18:137-140, 1986
- 4) Kyle RA, Bayrd ED: 'Primary' systemic amyloidosis and myeloma. *Arch Intern Med* 107:344-353, 1961
- 5) Kyle RA, Bayrd ED: Amyloidosis: Review of 236 cases. *Medicine* 54:271-299, 1975
- 6) Browning MJ, Banks RA, Tribe CR, Hollingworth P, Kingsword C, Mackenzie JC, Bacon PA: Ten years's experience of an amyloid clinic - a clinicopathological survey. *Q J Med* 215: 213-227, 1985
- 7) 허우성, 오국환, 김연수, 윤형진, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상: 신유전분종의 임상적 특징. *대한신장학회지* 13:569-575, 1994
- 8) Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallen WM, Kurland LT: Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 79:1817-1822, 1992
- 9) Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A: Amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 13:1211-1233, 1999
- 10) Gertz MA, Kyle RA: Prognostic value of urinary protein in primary amyloidosis (AL). *Am J Clin Pathol* 94:313-317, 1990
- 11) Gafni J, Sohar E: Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis. *Am J Med Sci* 240:332-336, 1960
- 12) Westermark P, Stenkvist B: A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 132:522-523, 1973
- 13) Hachulla E, Janin A, Flipo RM, Saile R, Facon T, Bateaille D, Vanhille P, Hatron PY, Devulder B, Duquesnoy B: Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis. A prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients. *Arthritis Rheum* 36:691-697, 1993
- 14) Hachulla E, Grateau G: Diagnostic tools for amyloidosis. *Joint Bone Spine* 69:538-545, 2002
- 15) Hawkins PN: Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11:649-655, 2002
- 16) Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM: Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood* 93:1062-1066, 1999
- 17) Gertz MA, Kyle RA: Amyloidosis: Prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 24:124-138, 1994
- 18) Kyle RA, Greipp RR, O'Fallon WM: Primary systemic amyloidosis: Multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood* 68:220-224, 1986
- 19) Goeminne A, Missault L, Bauwens F, De Pauw M, De Sutter J: Clinical experience with cardiac amyloidosis. *Acta Cardiol* 58:143-147, 2003
- 20) Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM: A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone and melphalan, prednisone and colchicine. *N Engl J Med* 336:1202-1207, 1997
- 21) Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA: Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and



- prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* **17**:262-267, 1999
- 22) Palladini G, Anesi E, Perfetti V, Obici L, Invernizzi R, Balduini C, Ascari E, Merlini G: A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol* **113**:1044-1046, 2001
- 23) Comenzo RL, Gertz MA: Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* **99**:4276-4282, 2002
- 24) Rysava R, Merta M, Spicka I, Tesar V: Current therapeutic possibilities in primary and secondary amyloidosis and our experience with 31 patients. *Nephrol Dial Transplant* **18** Suppl 5:v38-40, 2003
- 25) Browning MJ, Banks RA, Tribe CR, Hollingworth P, Kingswood C, Mackenzie JC, Bacon PA: Ten years' experience of an amyloid clinic - a clinicopathological survey. *Q J Med* **54**:213-227, 1985
- 26) Gertz MA, Kyle RA: Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* (Baltimore) **70**:246-256, 1991
- 27) Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakioglu S, Ataman R, Akolat T, Ok E, Sen S, Dusunsel R, Evrenkaya R, Akoglu E: A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* **17**:2003-2005, 2002