

TBS

eNewsletter book

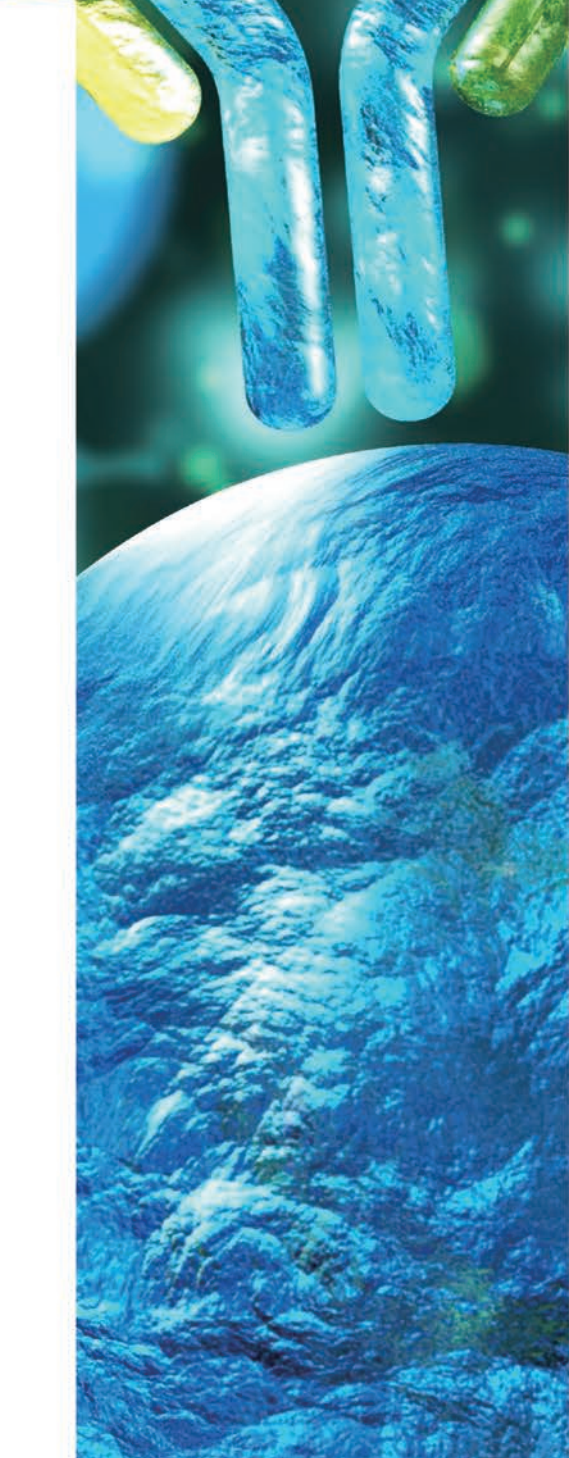


The Binding Site



BS

eNewsletter
2020



FREELITE

MONOCLONAL

MGRS



Freelite 검사가 밝혀가는 세계

MGRS 진단을 위한 단클론 면역글로불린 검출

안녕하십니까?

(주)다우바이오메디카 학술홍보팀입니다.

최근 국제 신장 및 단클론감마병증 연구회(International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group, IKMG)의 합의 보고서에서 Monoclonal gammopathy of renal significant (MGRS), 즉 단클론단백에 의한 신장질환을 동반한 MGUS 질환에 대한 진단을 위해 Freelite 유리경색정량검사를 사용하는 것이 'MGRS 진단 및 예후 예측, 치료반응 평가 등에 유용'하다고 발표하였습니다.

이에 이번 eNewsletter에서는 해당 발표 논문을 간단하게 설명드릴 예정입니다. 논문 및 제품 관련 문의는 아래 연락처로 주시면 빠르게 답변 드리겠습니다.



단클론감마병증을 동반한 신장질환의 평가

Nature Reviews Nephrology volume 15, pages 45–59 (2019)

<https://www.nature.com/articles/s41581-018-0077-4>

The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group

국제 신장 및 단클론감마병증 연구회 합의보고서

단클론감마병증을 동반한 신장질환의 최신 정의 (monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS)

1

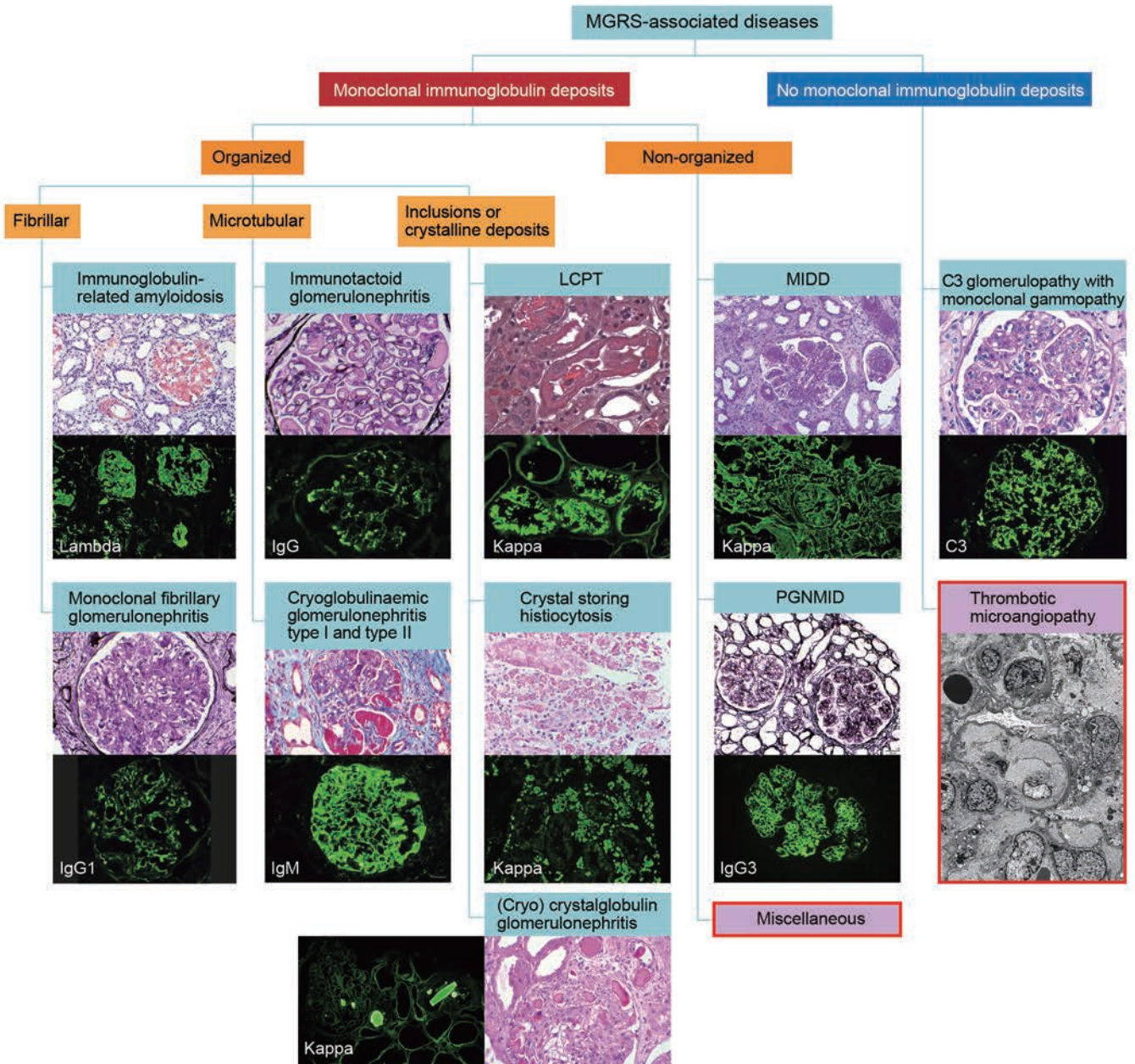
One or more kidney lesions that are related to the produced monoclonal immunoglobulin

2

The underlying B cell or plasma cell clone does not cause tumour complications or meet any current haematological criteria for specific therapy

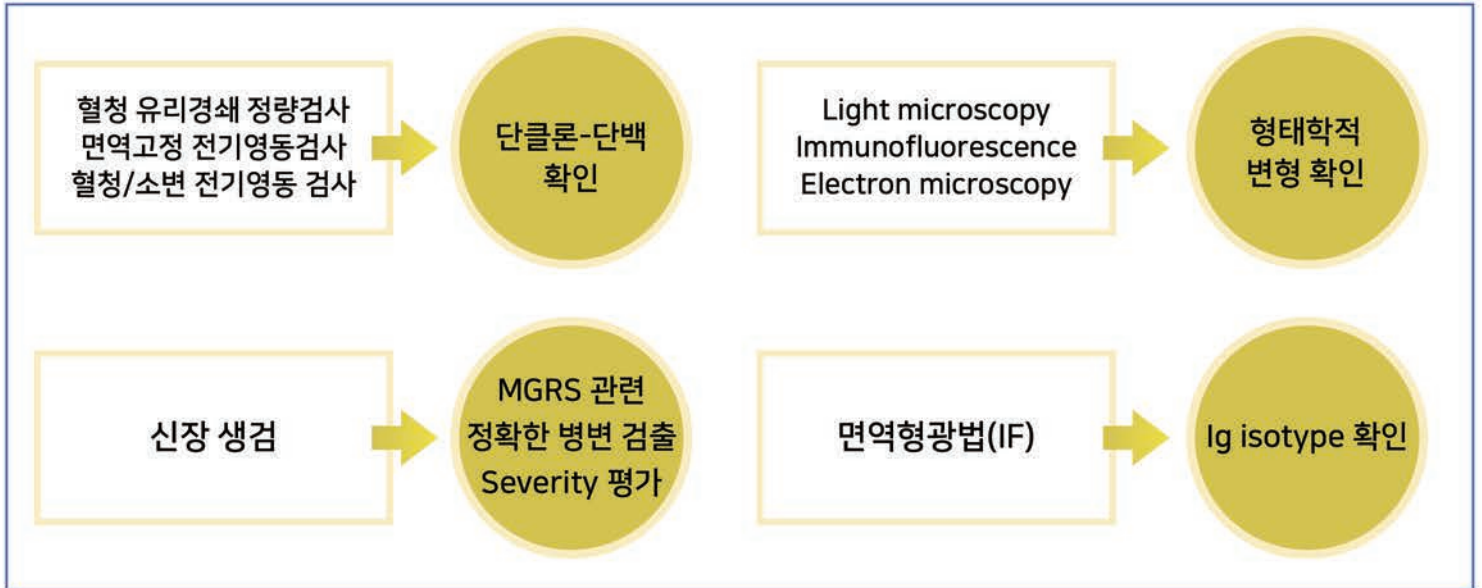
MGRS 관련 신장 병변의 분류

MGRS 관련 신장 병변은 처음에는 신장 생검 시료에서 단클론 면역글로불린의 침착 유무에 따라 분리됩니다. 단클론 면역글로불린 침착은 구조적 특징에 의해 조직적인 것과 비조직적인 것으로 분류됩니다. 조직적인 침착은 형태에 따라 원섬유, 미세관 및 결정질로 세분화 됩니다. 기타(miscellaneous) 범주는 단클론 면역글로불린 침착과 함께 나타나는 다클론 사구체 병증(glomerulopathy)을 나타냅니다. Thrombotic microangiopathy는 추가 증거가 필요한 MGRS 관련 병변으로서 잠정적 상태입니다. 이 병변은 면역글로불린 침착이 없습니다.



MGRS 의심 환자의 평가

다양한 검사 방법



MGRS가 의심되는 환자의 신장 조직검사 평가 알고리즘 해석



Monoclonal immunoglobulin testing

혈청 유리경쇄정량검사(sFLC ratio)는 단클론 면역글로불린의 보다 정확한 정보를 제공합니다

...중략...

c. 혈청 유리경쇄 검사는 κ 와 λ 유리경쇄 농도를 측정하고, $\kappa:\lambda$ 비율을 측정합니다. 비정상적인 비율은 클론성을 나타내는데 비율이 높으면 κ 클론, 비율이 낮으면 λ 클론을 나타냅니다. 신장에서 유리경쇄 제거되기 때문에 신장질환이 있는 환자의 경우 유리경쇄 농도가 달라집니다. 정상인은 범위가 0.26-1.65 이고, 신장질환이 있는 환자는 0.34-3.10 입니다.

Clonal identification

MGRS의 진단은 혈액학적 상담을 받기 전에 확립되어야 합니다. 혈액학자 및/또는 종양 전문의와 혈액병리학자의 관심사는 MGRS 환자 관리의 핵심인 클론 식별입니다. 유일한 예외는 환자가 이미 MM, WM 또는 CLL로 진단되어 신장 생검의 필요성이 없는 경우입니다. 동일한 신장 질환이 다른 혈액학적 장애에서 발생할 수 있기 때문에 클론 식별이 필수적입니다.



[신장 병리전문의(renal pathologist) Dr. Guillermo Herrera 인터뷰]

신생검 판독 시

혈청 유리경쇄정량검사의 결과는 신손상 원인진단에 확신을 부여합니다

유리경쇄정량검사의 시행은 신생검의 필요성을 줄일 수 있습니다.



Guillermo Herrera, MD is Professor and Chairman in the Department of Pathology at Saint Louis University. His clinical specialties include effects of monoclonal light chains on the kidney and growth factors in the kidney and soft tissue tumors. His expertise includes pathogenesis of AL amyloidosis, glomerular injury in plasma cell dyscrasia and chronic renal transplant rejection.



● **혈청유리경쇄(sFLC) 검사에서 정상범위를 벗어나는 농도를 아는것이 신장질환의 진단에 어떻게 도움이 됩니까?**

신생검을 통해 단클론화 진행(monoclonal process)이 있는지 여부를 추측할 수 있는데 이때 혈청유리경쇄검사가 진단하는데 많은 도움을 줍니다. 나는 신장전문의들에게 정확한 신생검 진단을 위해서는 혈청유리경쇄검사 처방을 동시에 해 줄 것을 항상 제안하여 왔습니다. 예를 들어 light chain cast nephropathy의 진단은 까다롭고 staining 상에서도 단클론화를 확인하기가 쉽지 않습니다. 급성신손상 환자의 대부분은 다발골수종의 병력이 없는 경우가 많은데 이때 sFLC검사농도를 확인할 수 있다면 신생검 시 매우 유용한 정보가 될 수 있습니다.

● **신장질환에는 다양한 증상의 질환군이 있습니다. 예를 들면 renal failure, proteinuria/nephrotic syndrome등, 이러한 질환군 모두에서 혈청유리경쇄(sFLC)가 측정되어야 한다고 생각하십니까?**

그렇다고 생각합니다. 약 25년 전, 내가 다른 대학병원에 있을 때도 신질환이 있는 모든 환자는 단백전기영동검사나 Bence Jones protien검사를 위해 소변단백전기영동검사를 루틴으로 시행했었습니다. 최근에는 50세 이상의 원인불명 급성신손상 환자에게는 plasma cell disorder를 rule out시키기 위하여 혈청유리경쇄(sFLC)검사가 루틴으로 체크 되고 있습니다. 급성신손상 환자의 대부분에게서 myeloma related disease로 진단되는 것은 명백한 사실입니다.

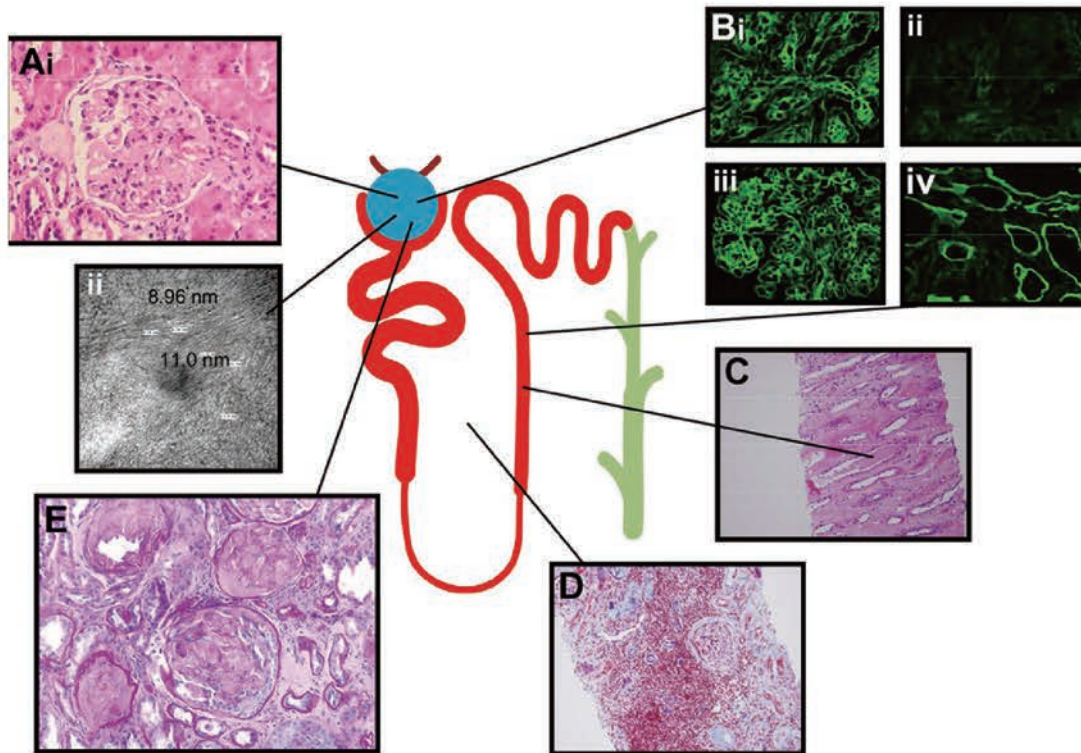
● **형질세포이상여부가 신손상의 가장 근본적인 요인 중 하나라면 MGUS의 환자를 추적관찰 할 때 생검으로 신손상을 조기에 발견할 수도 있습니까?**

나는 MGUS로 진단되어 예후를 추적관찰하고 있는 환자의 신장생검에 많은 경험이 있습니다. 혈청유리경쇄로 야기된 신질환을 조기에 확인하는 경우 신생검에서도 신손상을 확인할 수는 있습니다. 그러나 이런 환자들의 골수검사소견에서는 형질세포이상이나 골수종의 명확한 증거를 발견하지 못할 경우도 있습니다. 일단 신장 생검에서 병변이 관찰되면 그 환자는 더 이상 MGUS가 아닙니다. 당장 치료 받아야 할 질병군으로 분류되기 때문입니다. 따라서 신장생검은 추적관찰 대상인지 치료를 요하는 대상인지를 결정하는 아주 중요한 도구가 되고 있습니다.

● **신질환 환자 중 유리경쇄에 의한 신손상은 몇 퍼센트 정도라고 생각하십니까?**

나의 경험으로는 전체 신질환 환자 중 약 10%정도가 Immunoglobulin light chain mediated kidney damage라고 추측합니다. 여기에는 cast nephropathy, light chain deposition disease, AL amyloidosis와 acute tubular damage와 관련된 interstitial inflammation 등이 포함되어 있습니다. 현재는 sFLC검사를 plasma cell dyscrasia를 rule out하기 위하여 루틴으로 검사하기 때문에 전에 비하여 검출율이 높아졌을 것이라고 생각합니다.

[면역글로불린 유래의 신장 질환에서 나타나는 증상들]



A: Amyloid

- (i) Amyloid (monoclonal Ig and serum proteins: pink)
- (ii) Amyloid fibrils (electron microscopy)

B: MIDD (monoclonal immunoglobulin deposition disease)

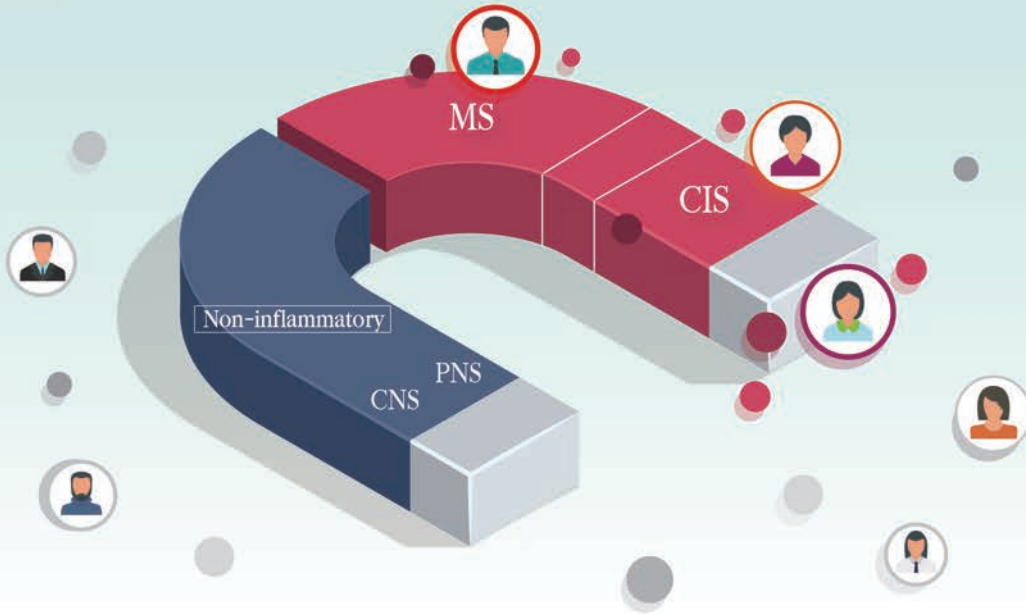
- (i) Monoclonal light chains kappa
- (ii) Monoclonal light chains kappa or without lambda
- (iii) and/or heavy chains (IgG)
- (iv) Tubular basement membrane

C: Cast nephropathy

D: Interstitial inflammation

E: Glomerular crescent

Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias : BLOOD, 2 SEPTEMBER 2010 VOLUME 116, NUMBER 9



OBS 진단법 대신 다발경화증 진단, 예측에 높은 유용성

Freelite-CSF 다발경화증 유리경쇄 정량검사

- CIS, MS 진단 / CIS 진행 예측 / CNS 와의 감별
- 진단에 높은 유용성 입증, 신의료기술 인증

안녕하십니까?

(주)다우바이오메디카 학술홍보팀에서 새로운 소식을 전달 드립니다.

CSF 검체를 사용하는 Freelite-CSF 다발경화증 유리경쇄 정량검사가 기존 OBS 검사 대비 높은 정확성과 유용성을 입증받아 신의료기술로 인증을 받았습니다.

Freelite-CSF 검사는 완전 자동화 된 검사 장비로 절대 정량을 측정해, 다발경화증과 임상단독증후군의 진단, 다발경화증 진행 예측, 다발경화증과 다른 신경질환의 감별진단에 임상적 유용성을 획득했습니다.

제품 관련 자료를 간략하게 정리하여 전달 드립니다. 추가 정보가 필요하신 경우 본 메일에 회신 부탁드립니다.

감사합니다.

(주)다우바이오메디카 학술홍보팀 드림

MS/CIS 진단

“ kFLC index 값과 MS/CIS 진단간 매우 높은 상관관계 ”

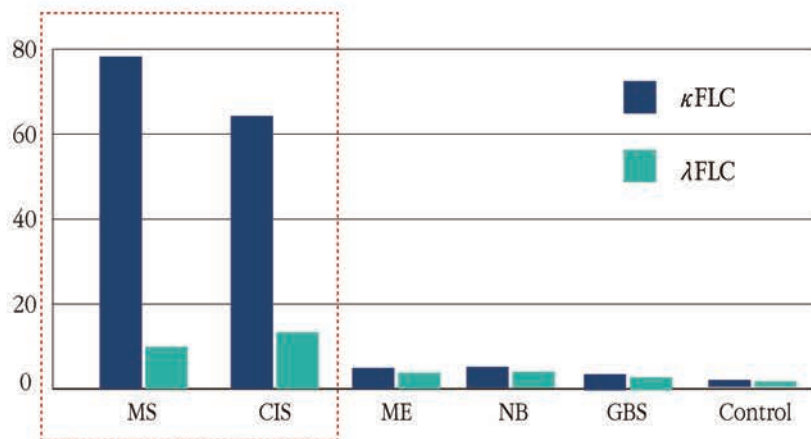
MS (n=41), CIS (n=29) 환자 70명과 다른 염증성신경질환(ME, NB, GBS; n=78)과 비염증성 신경질환(Control; n=45)을 대조군으로 ELISA기법을 이용한 유리경체 정량검사를 실시

▶ MS와 CIS 환자에서 다른 환자군에 비해 높은 kFLC index 증가를 나타냄

$$\kappa\text{FLC index} = \frac{(\text{CSF } \kappa\text{FLC}/\text{serum } \kappa\text{FLC})}{(\text{CSF albumin}/\text{serum albumin})}$$

* Cut-off value of kFLC index : 5.9

Median values of κ FLC index and λ FLC index in different patient groups

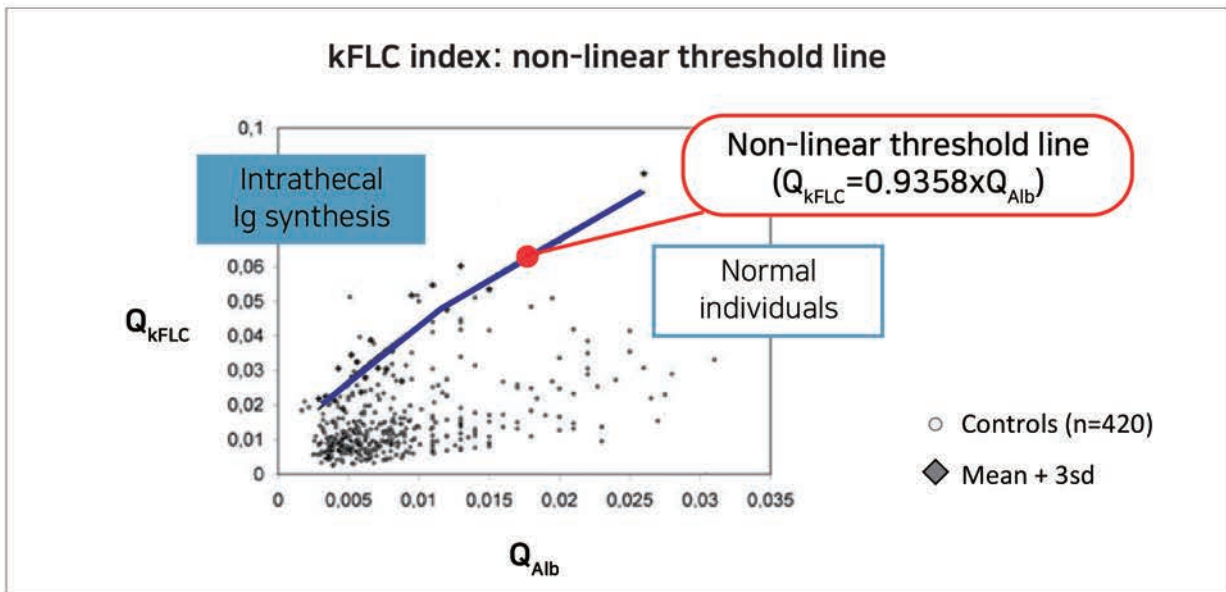


ME : meningitis/encephalitis
 NB : neuroborreliosis
 GBS : Guillain-Barre syndrome
 CON : control

Presslauer S et al. J Neurol 2008; 255:1508-14



OCB 에 비해 높은 민감도, 특이도



검사종류	정량분석	자동분석	민감도	특이도
Oligoclonal bands	불가능	불가능	91 - 94%	92%
IgG Index	가능	가능	75 - 85%	77%
κ FLC index (≥ 5.9)	가능	가능	96%	86%
κ FLC index ²⁾ (threshold line)	가능	가능	97%	98%

$$\kappa\text{FLC index} = \frac{(\text{CSF } \kappa\text{FLC}/\text{serum } \kappa\text{FLC})}{(\text{CSF albumin}/\text{serum albumin})}$$

* CSF : Cerebrospinal fluid
* κ FLC : Kappa Free Light Chain

Presslauer S et al. *J Neurol* 2008; 255:1508-14
Dobson J *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:909-14
Presslauer S et al. *PLoS ONE* 2014; 9:e89945

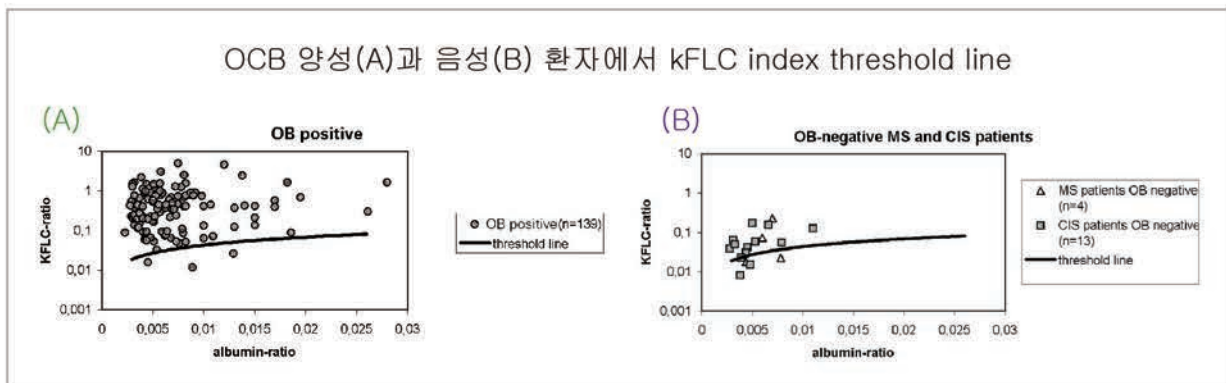


다발경화증, 임상단독증후군 진단에 높은 민감도

- (A) 139명의 OCB 양성 환자 중 98% (136/139)에서 증가된 kFLC index를 확인, 나머지 3명의 OCB 양성 환자는 MS 또는 CIS로 진단되지 않음
- (B) OCB 검사에서 음성을 보인 환자 17명(4 MS, 13 CIS) 중 76% (2 MS, 11 CIS)에서 높은 kFLC index 값을 나타냄

▶ Freelite-CSF 를 이용한 kFLC index 측정은

OCB 진단 민감도(88-94%)에 비해 높은 진단 민감도(97%)를 나타냄



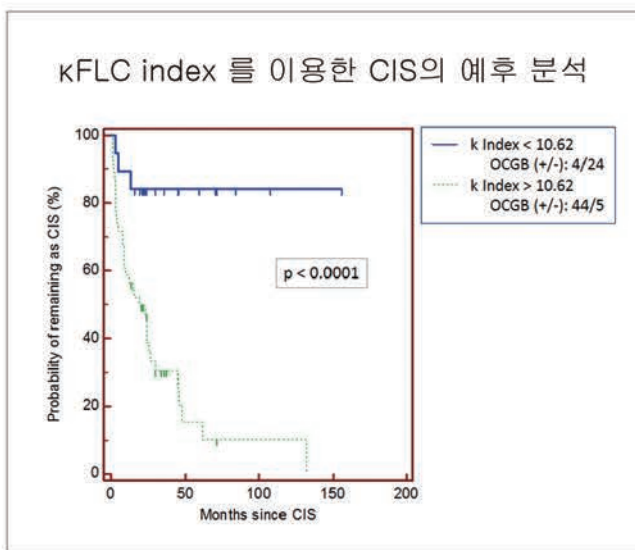
MS 진단 시 kFLC index와 OCB의 민감도 비교

Technique	Diagnostic sensitivity (%)	Diagnostic specificity (%)
OCB	88-94	92
κ FLC index Cut-off ≥ 5.9	96	86
κ FLC index Non-linear threshold	97	98

Presslauer S et al. *J Neurol* 2008; 255:1508-14
 Presslauer S et al. *PLoS ONE* 2014; 9:e89945

MS 진행 예측

“ CIS환자에서 MS 진행 예측 시 임상적으로 유용 ”

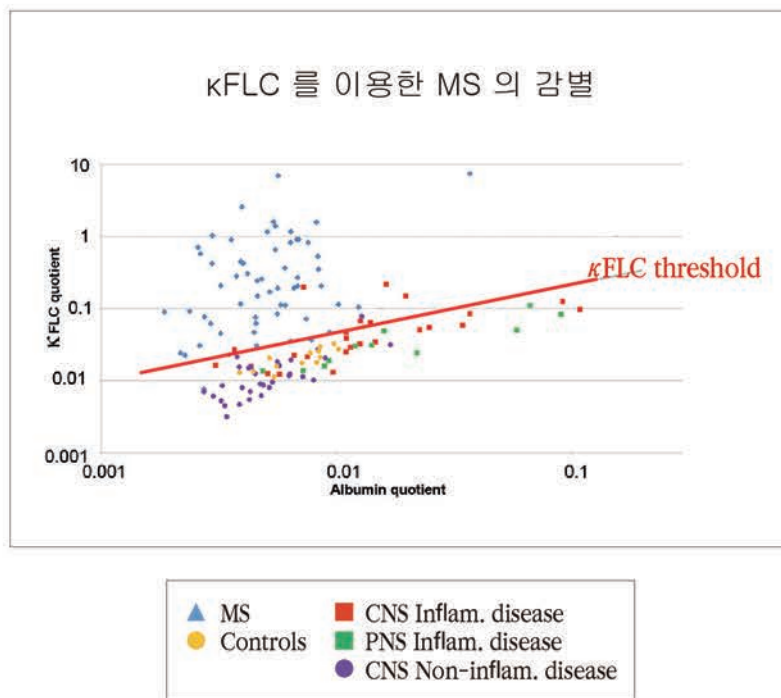


Mendez-Valladares P et al. *Mult. Scler. J.* 2015

- ▶ 77명의 CIS 환자 대상 예후 분석 시
 높은 kFLC index값(>10.62)을 보인 CIS환자
 MS 진행까지 걸린 시간이 짧고, 발병 위험률 7.34 배 높음
 (HR=7.34, 95% CI: 3.82-14.11, $p < 0.0001$)
- ▶ CIS에서 MS로의 질병 진행률 큰 차이를 보임
 높은 kFLC index값(>10.62)을 보인 CIS 환자 71.4%
 낮은 kFLC index값(<10.62)을 보인 CIS 환자 10.7%

MS 감별진단

“ MS 와 다른 신경계 질환 감별 시 임상적으로 유용 ”



▶ 다발경화증 환자의 κFLC 값은 다른 염증성 신경질환 (inflammatory neurological diseases) 및 비염증성 신경질환(non-inflammatory neurological diseases) 과 비교하여 κFLC 값 차이 유의미함

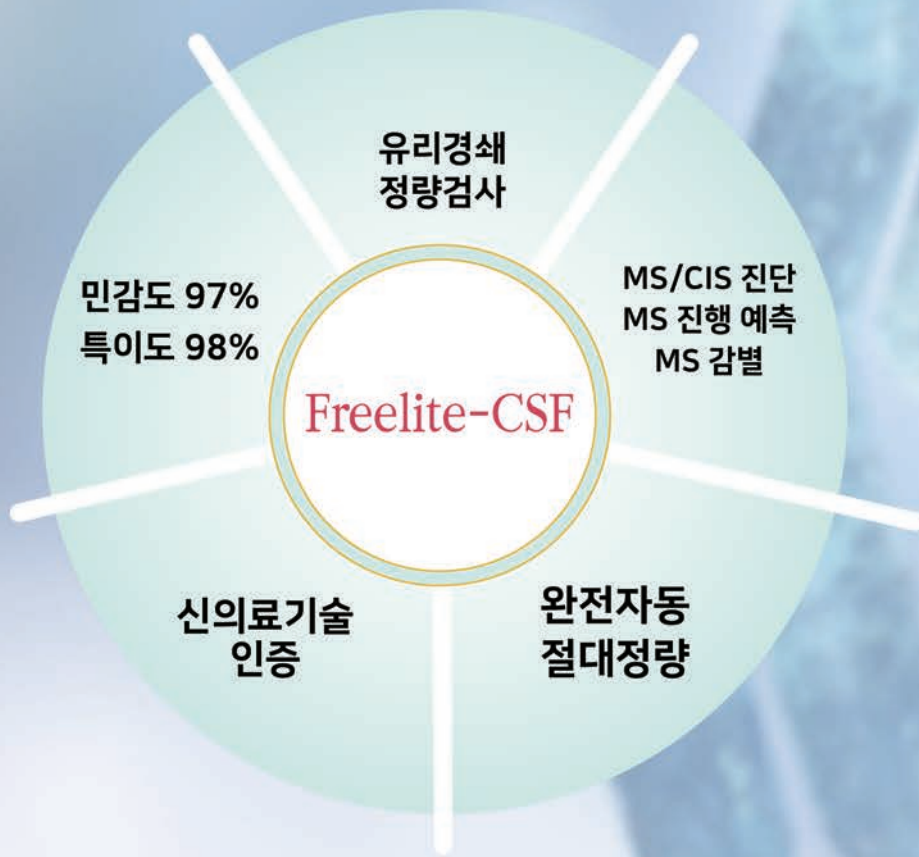
▶ κFLC index는 다발경화증 환자를 다른 신경계 질환 환자와 구분하기 위한 감별 마커로 사용될 수 있음을 입증

Presslauer S et al. *Mult. Scler. J.* 2016; 22:502-10

Brivio et al. *Hematology reports* 2015; 7:1142a

Cavaletti G et al. Poster at XLII congress of Italian society of Neurology, Genoa, 2015, Italy

Freelite-CSF 다발경화증 유리경쇄 정량검사



어둡고 혼돈스러운 시기를 지나
이제는 진단의 빛이 **밝게** 켜졌습니다



유리경쇄 정량검사 급여인정기준 신설

보건복지부 고시 2019-251호 / 2019. 12. 1 일부

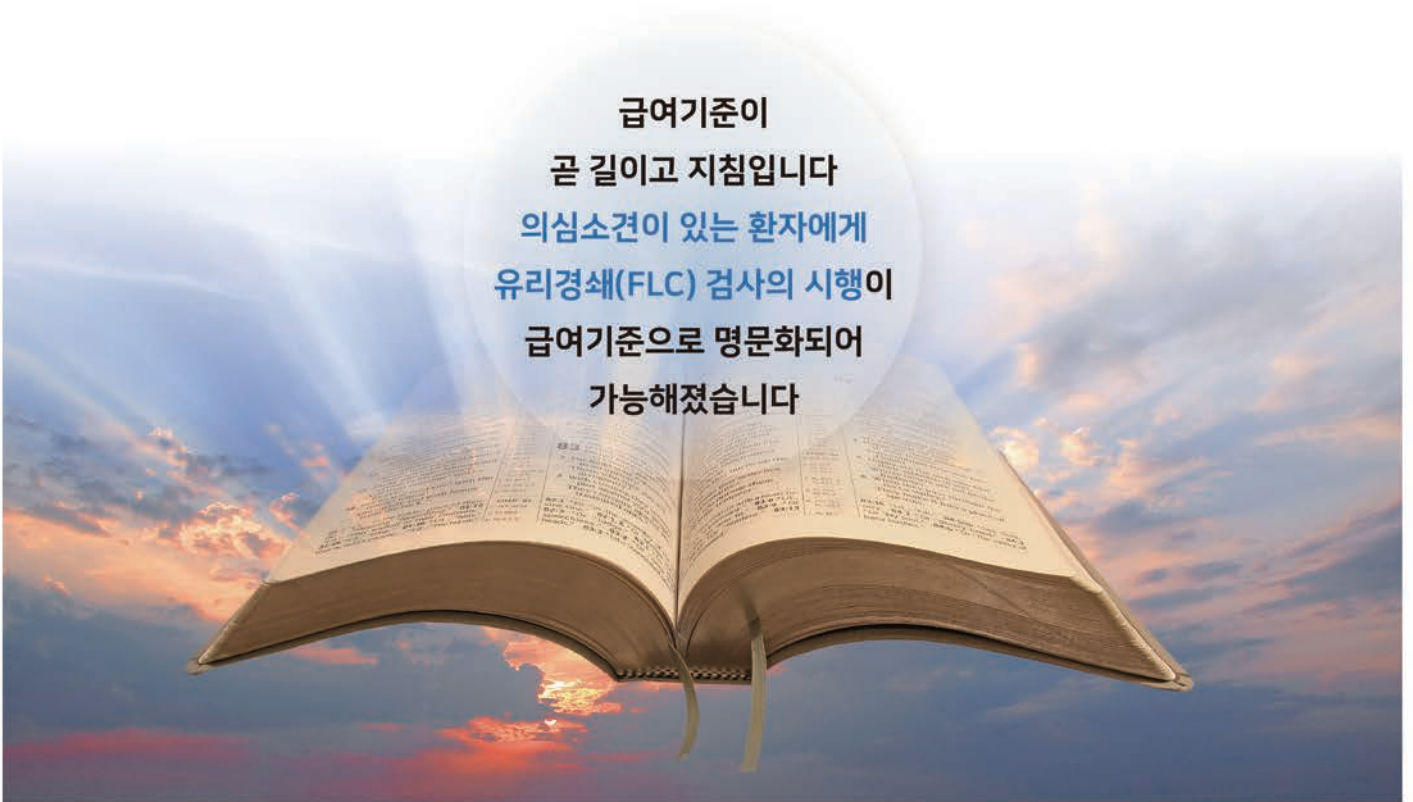
유리경쇄(FLC) 검사는 근래에 개발된 바이오마커로서
수많은 연구를 기반으로 진단지침을 바꾸어 왔으며 2004년 국내 도입되어
치료 모니터링 개선에 기여를 해 왔으나,
의심환자에서의 처방은 기준의 부재로 인한 삭감사례로 인해 시행이 제한되었습니다.

이제 **급여기준이 명확**하게 규정된
적용범위도 확대됨으로써 많은 환자들에게 적용할 수 있게 되었습니다

유리경쇄검사(FLC)의 적응증

개념	과거	현재	변경사항
대상환자	형질세포질환	형질세포질환 악성림프종	
적응증	진단 환자 치료모니터링	진단 환자 치료모니터링 의심환자에서 진단(선별)	CRAB 증상 환자에 적용 신장내과 환자에게도 적용가능

**급여기준이
곧 길이고 지침입니다**
**의심소견이 있는 환자에게
유리경쇄(FLC) 검사의 시행이
급여기준으로 명문화되어
가능해졌습니다**



유리경쇄-람다/카파(FLC) 검사 급여인정기준

보건복지부 고시 제2019 - 251호 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」
일부개정안(2019.12.1.부 시행)

지난 20여년 동안 축적된 국내·외 임상사례와 진료지침의 근거를 토대로 급여인정기준이 명확하게 설정되었습니다

항목	누442 유리경쇄/중경쇄 [정밀면역검사]
제목	유리경쇄-람다/카파 검사의 급여기준
세부인정사항	<p>1. 누442 가 (1) 유리경쇄-람다/카파 검사는 아래 적응증이 의심되어 진단을 위해 시행하거나, 진단 이후 추적관찰 목적으로 시행 시 요양급여를 인정함</p> <p>-아 래 -</p> <p>가. 다발성 골수종, 아밀로이드증 등 형질세포질환 나. 악성림프종</p> <p>2. 상기 1.의 나.에 해당하는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용함</p> <p>3. 1.에도 불구하고 혈청과 소변 검체를 이용한 유리경쇄 람다/카파 검사는 중복하여 인정하지 아니함</p>



- 기존에는 진단된 환자의 추적관찰에 제한적으로 사용되었으나 이제는 의심되는 환자에게 진단을 위해 시행이 가능하도록 명문화된 근거 마련됨
- 악성림프종에 대한 (의심)적응증에도 처방이 가능함. 단, 선별급여 적용
- 혈청과 소변은 동시에 인정되지 않음

검사 대상 환자 (의심소견)

[다발골수종의 전형적인 증상]



C



고칼슘혈증
Calcium elevation

혈청 칼슘 > 0.25 mmol/L (>1mg/dL),
정상범위 초과 또는 혈청 칼슘 > 2.75 mmol/L (>11mg/dL)

R



신장기능장애
Renal dysfunction

크레아티닌 청소율 < 40mL (1분 당) 또는
혈청 크레아티닌 > 177 μ mol/L (>2mg/dL)

A



빈혈
Anemia

헤모글로빈 > 20g/L, 정상범위 미만 또는
헤모글로빈 < 100g/L

B



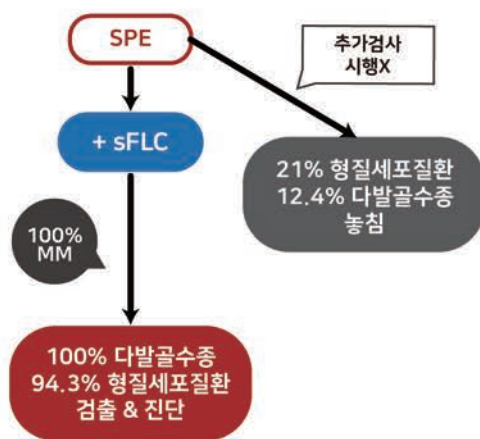
골질환
Bone disease

골방사선, CT, PET/CT 결과 하나 이상의 용골성 병변 존재
골수 내 클론성 형질세포가 10% 미만일 시, 고립성
형질세포종과의 구분을 위해 최소 하나 이상의 골병변 필요

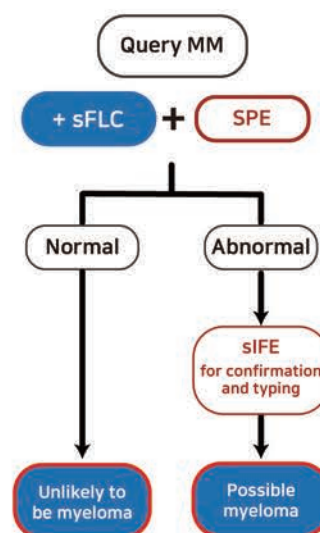
S Vincent Rajkumar et al., International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48

EP검사 음성을 보이는 5명 중 1명에서 FLC 검사에서 M단백이 검출됩니다

처방 알고리즘 I¹

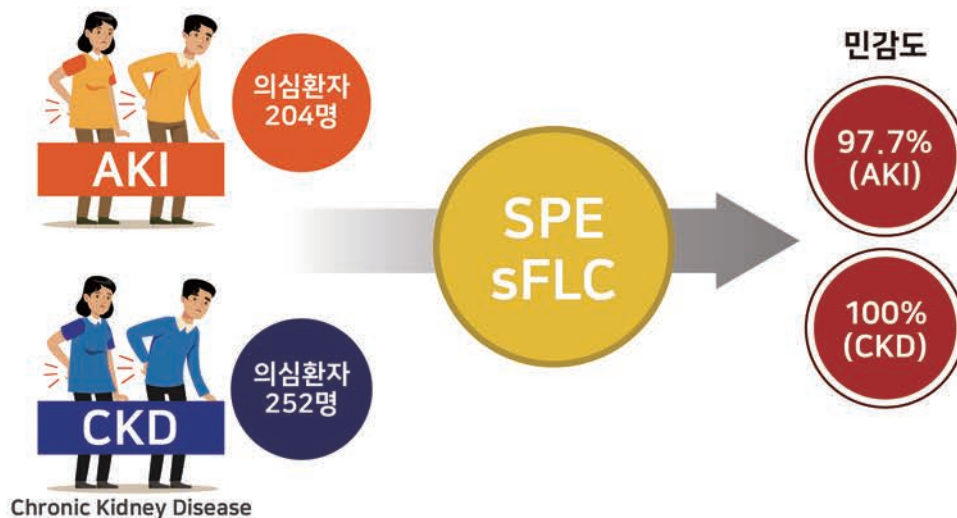


처방 알고리즘 II²



1. Katzmann et al., *Clin Chem* 2009;55:1517-22
2. Myeloma: Diagnosis and management. *NICE Guidelines* 2016
<https://www.nicc.org.uk/guidance/ng35>

선별검사에 FLC 검사를 추가하여 14 ~ 25%p 환자가 추가 진단이 가능해 집니다



JW Park et al., *Clinical Biochemistry* (2012)

Clinical case



“EP 검사 결과로만으로 다발골수종을 배제해서는 안 된다.”
NICE Guidelines 2016

Case #1 | PEP 음성이지만 유리경쇄검사(FLC) 양성을 보여 진단된 다발골수종 사례



67세 남성 환자
 - 의원에서 전원
 - Serum creatinine 608 mmol/L
 - 6주 간 식욕감퇴 및 구강 건조감

Examination

- eGFR 8mL/min (신부전)
- Serum albumin 정상
- Hemoglobin 감소(7.7 g/L, normocytic) (빈혈)
- 단백뇨/혈뇨 양성

➔

다발골수종 의심

Serum/Urine PEP 음성

Serum FLC 양성



신생검 결과:
 Nodular glomerulosclerosis with LCDD
골수검사:
 15% plasma cell infiltration

Clinical Case 1

Serum FLC 양성

κ: 1130mg/L
 λ: 66mg/L
 ratio: 17.1

➔ Serum PEP 정상이지만, FLC 정량검사를 통해 다발골수종 확진


Clinical Case 2

Serum FLC 양성

κ: 7840 mg/L
 λ: 4.4mg/L(low)
 ratio: 1782 (highly abnormal)

➔ Serum PEP, Urine PEP 정상이지만, FLC 정량검사를 통해 다발골수종 확진

Case #2 | PEP 음성이지만 유리경쇄검사(FLC) 양성을 보여 진단된 다발골수종 사례



63세 여성 환자
 - 오른쪽 어깨통증으로 입원
 - 혈청 칼슘 약간 증가 (2.69 mmol/L)

Examination

- 정형외과 수술(hemiarthroplasty)
- 수술 후 검사: 흉부 X-ray 정상,
- 혈청 칼슘 증가(3.41 mmol/L),
- Hypophosphataemic (0.55 mmol/L),
- Alkaline phosphatase 증가(234IU/L)
- 종양마커 검사 정상(CA-199, CA-125, CEA)


➔

다발골수종 의심

Osteoporotic bone with no discrete lytic lesion
 Total Ig: 저감마글로불린증
 (IgG 3.20g/L, IgA 0.15g/L, IgM 0.26g/L)

Serum/Urine PEP 음성

Serum FLC 양성



**κ Light Chain
 Multiple Myeloma 진단됨**

B Talbot et al., *BMJ Case Rep* 2014

Clinical Case 3 | MGRS/Myeloma 조기진단 (PEP 정상)

62세 여성환자 : MGUS 진단 → 2년 후 MGRS → 2년 후 Multiple Myeloma

	MGUS 진단 후 2년	MGUS 진단 후 4년
Follow-up	MGUS 진단 후 6개월마다 sFLC follow-up 이후 신장내과 진료 → AKI 진단	AKI/MGRS 진단 후 3개월마다 follow-up
FLC assay	AKI 진단 6개월 전 - FLC kappa 320.7 mg/L 로 상승 - FLC ratio 22.14로 상승	FLC kappa 586.47 mg/L 증가 FLC ratio 39.84 증가
Serum creatinine	1.14 → 1.43 mg/dL (with aggravation of proteinuria)	1.78 mg/dL 로 증가
M-protein level	AKI 진단 6개월 전 0.31 g/dL	0.30 → 0.27 g/dL 로 감소
Protein.Creatinine	1.22	1.66 증가
신생검 결과	Acute tubular damage	Bence-Jones crystalline nephropathy associated with plasma cell dyscrasia
진단	AKI, MGRS	IgG kappa Multiple Myeloma

Jin Hae Kim et al., *Case Rep Nephrol Dial* 2015;5:180-186



Multiple Myeloma

다발골수종 및 형질세포질환 선별검사 가이드라인 발표

안녕하십니까? (주)다우바이오메디카 학술홍보팀입니다.

최근 **다발골수종 및 형질세포 질환의 조기 진단을 위한 선별검사 가이드라인**에서
다발골수종 의심증상이 있는 환자에서 진단, 배제를 위해 **SPE(혈청 단백전기영동검사)**와
sFLC(혈청 유리경쇄검사) 모두 확인을 권고하였습니다.

이에 대한내과학회지 해당 논문을 간단하게 설명드리고,
보험관련 자주 묻는 질문에 답변을 드리고자 합니다.
제품 관련 문의는 이 메일로 회신주시면 빠르게 답변 드리겠습니다.

감사합니다.

(주)다우바이오메디카 드림

Freelite® 기반

'국내 다발골수종연구회' 선별검사 가이드라인

“ 2021.10월

'대한내과학회지' 발간

: "Freelite® + SPE" 권고

다발골수종 및 관련 형질세포질환의 조기진단을 위한 선별검사 가이드라인

¹세브란스병원 혈액내과, ²서울대학교병원 혈액내과, ³서울성모병원 혈액내과, ⁴화순전남대학교병원 혈액내과, ⁵서울아산병원 혈액내과, ⁶삼성의료원 혈액내과
김진석¹ • 윤성수² • 민창기³ • 이재중⁴ • 윤덕현⁵ • 김기현⁶

Guideline on screening test panel for early diagnosis of Multiple

Myeloma and related plasma cell disorders

Jin Seok Kim¹, Sung-Soo Yoon², Chang-ki Min³, Je-Jung Lee⁴, Dok Hyun Yoon⁵,

10여 년 전에 혈청 유리경쇄를 정량적으로 측정하는 검사 (Freelite®)가 처음 개발되어 MM 및 MG 동반 질환의 진단, 예후, 치료에 대한 반응 모니터링, 잔존 질환 검증, 재발의 빠른 확인에서 sFLC의 임상적 유용성에 대한 많은 연구들이 발표되었다. 특히, MM 및 MG 동반 질환 의심 환자에서 시행하는 선별 검사로서의 진단 민감도 향상에 sFLC가 미치는 영향에 대한 많은 연구들이 수행되었다(Table 1).

Table 1. Published studies on the contribution of sFLC analysis to routine screening for monoclonal gammopathies

Study	Number of patients	Utilized screening tests	Country of study
Hill et al. [12] (2006)	925	SPE, sIFE, sFLC, UPE, uIFE	UK
Reid et al. [13] (2006)	971	SPE, sIFE, sFLC, UPE, uIFE	UK
Beetham et al. [14] (2007)	932	SPE, sIFE, sFLC, uIFE	UK
Piehler et al. [15] (2008)	1,057	SPE, sFLC, Igs	Norway
Vermeersch et al. [16] (2008)	333	CZE, sIFE, sFLC, uIFE	Belgium
Fulton and Fernando [17] (2009)	390	SPE, sIFE, sFLC, UPE, uIFE	Australia

다발골수종 환자 현황



다발골수종 의심증상이 있는 환자에서
진단, 배제를 위해 두 검사가 모두 확인되어야 한다

혈청 단백분획검사
(SPE)

&

혈청 유리경쇄검사
(sFLC)

[다발골수종 의심증상]



고칼슘혈증



신기능 이상



빈혈



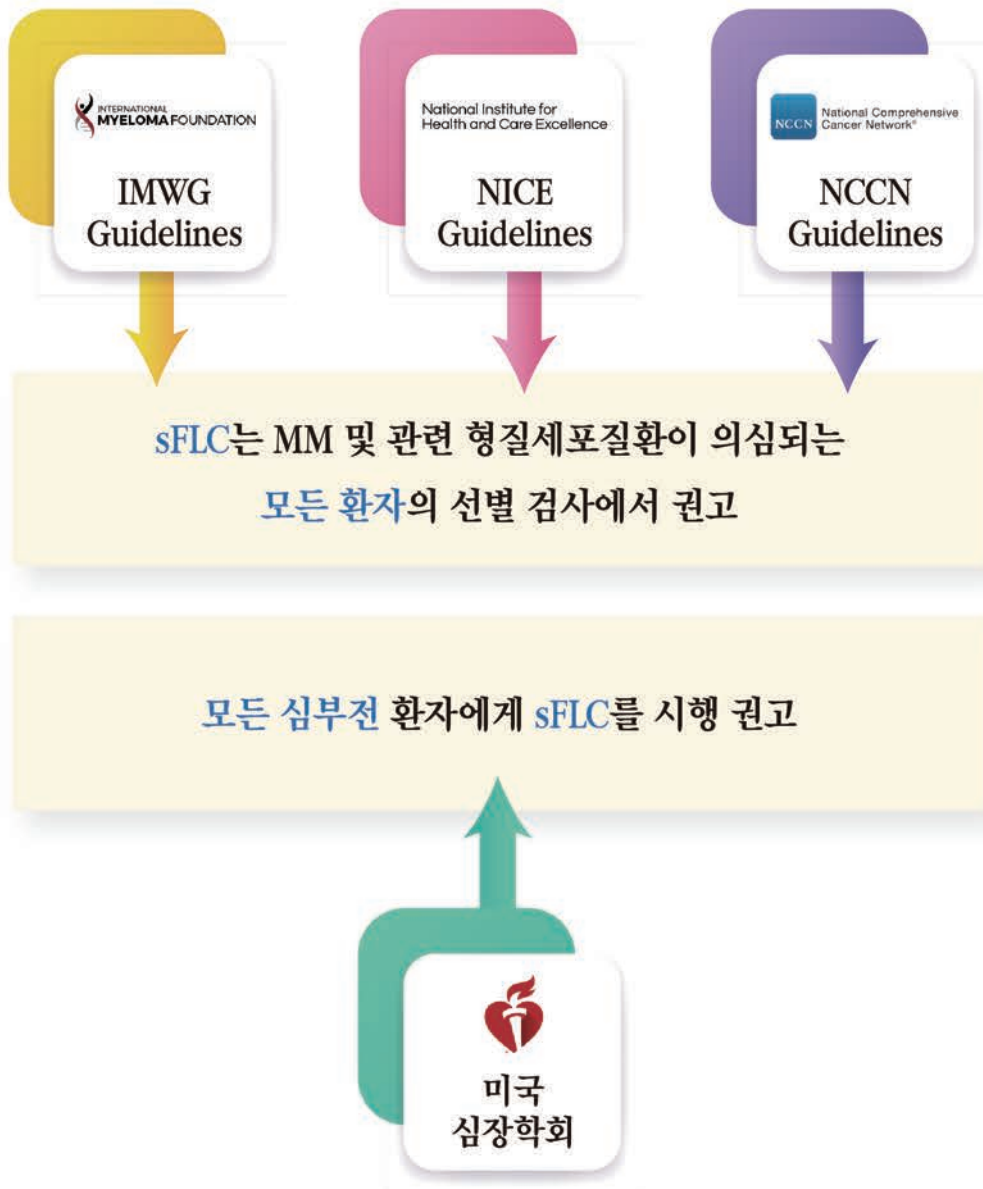
뼈통증, 잦은골절

<급여기준>

복지부고시 제2019-251호

1. 다발골수종, 아밀로이드증 등 형질세포질환, 악성림프종이 의심되어 진단을 위해 시행하는 경우
2. 진단 이후 추적관찰 목적으로 시행하는 경우

다양한 국제협회에서 권고하는 sFLC 혈청유리경쇄 검사



패널 검사는 조기진단 진단율을 높입니다



1) 뼈의 통증

- ▷ MM진단환자의 80%에서 X선 검사 이상 소견, 90%에서 골용해성병변 소견
- ▷ 침범 부위: 척추(65%), 늑골(45%), 두개골(40%), 어깨(40%), 골반(40%), 장골(30%)



2) 신장 기능 저하

- ▷ 신기능 저하(>CKD stage 3)환자에서 sFLC κ/λ 비의 조정된 정상참고범위(0.37-3.1) 적용
- ▷ 사구체 또는 세뇨관-간질의 손상



패널 처방

- 다발골수종 진단까지의 시간 단축(5개월 → 1.5개월)
- 다발골수종 진단율 증가(조기진단, Light Chain type)
- 조기진단으로 합병증 관련 비용 절약(총 의료비용 감소)
- 신장 기능 저하 환자에서 신장 기능 회복 및 생존율 향상



유리경쇄-람다/카파(FLC) 검사 급여인정기준

보건복지부 고시 제2019 - 251호 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」
일부개정안(2019.12.1.부 시행)

지난 20여년 동안 축적된 국내·외 임상사례와 진료지침의 근거를 토대로
급여인정기준이 명확하게 설정되었습니다

항목	누442 유리경쇄/중경쇄 [정밀면역검사]
제목	유리경쇄-람다/카파 검사의 급여기준
세부인정사항	<p>1. 누442 가 (1) 유리경쇄-람다/카파 검사는 아래 적응증이 의심되어 진단을 위해 시행하거나, 진단 이후 추적관찰 목적으로 시행 시 요양급여를 인정함</p> <p>-아 래 -</p> <p>가. 다발성 골수종, 아밀로이드증 등 형질세포질환 나. 악성림프종</p> <p>2. 상기 1.의 나.에 해당하는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용함</p> <p>3. 1.에도 불구하고 혈청과 소변 검체를 이용한 유리경쇄 람다/카파 검사는 중복하여 인정하지 아니함</p>
급여분류번호/수가코드	누442가(1) / D442101~4
코드명	유리경쇄/중경쇄 검사-[정밀면역검사](정량)-유리경쇄 Free Light Chain/Heavy-Light Chain Test-Free Light Chain
급여수가	약 26,000원(병원급 이상), 약 29,000원 (의원)



COMMENT

- 기존에는 진단된 환자의 추적관찰에 제한적으로 사용되었으나 이제는 의심되는 환자에게 진단을 위해 시행이 가능하도록 명문화된 근거 마련됨
- 악성림프종에 대한 (의심)적응증에도 처방이 가능함. 단, 선별급여 적용
- 혈청과 소변은 동시에 인정되지 않음

자주 묻는 질문 - 급여 편

Q EP와 동시 처방 시 보험 적용이 가능한가요?

A 2019년 급여 인정기준 발표 후 EP와 FLC를 동시에 검사하고 있는 대학병원들에서 삭감사례는 보여지지 않고 있습니다.

원인이 불명확한 빈혈, 만성신질환, 그 외 다발골수종 및 관련 형질세포질환 의심 환자 대상으로도 검사가 가능하다고 판단됩니다.

Q 혈액종양내과가 아닌 과에서 처방해도 되나요?

A 현재 보험 인정기준으로 다발골수종, 아미로이드증, 악성림프종이 진단되지 않은 상태에서도 검사할 수 있기 때문에 다른 과에서도 검사가 가능합니다.



급성신손상(AKI) 응급검사로서 유리경쇄정량검사 (Free light chain assay)

안녕하십니까? (주) 다우바이오메디카 학술홍보팀입니다.

Free light chain (Kappa, Lambda) 검사는 혈액종양내과 뿐만 아니라
신장내과에서도 검사가 이용되고 있습니다.

**급성신손상(AKI) 혹은 만성콩팥병(CKD)의 원인 질환이 다발골수종 혹은
MGUS인지를 확인할 수 있으며, 만성콩팥병 환자의 병세가 악화되어 말기신부전이나
사망으로 이행할지 그 위험도를 예측할 수 있습니다.**

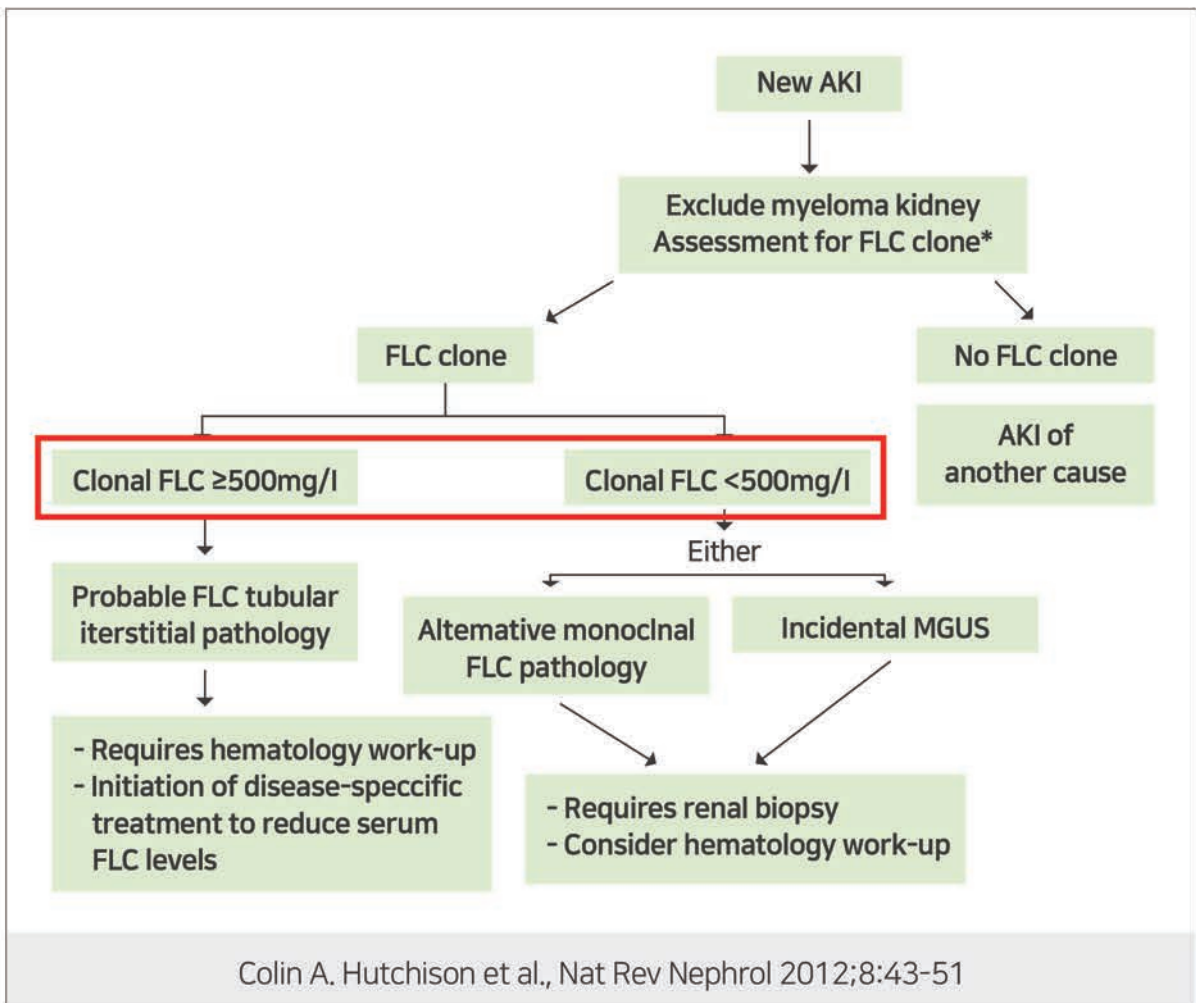
이번 뉴스레터는 급성신손상(AKI) 환자를 대상으로 다발골수종을
비롯한 형질세포에 의한 AKI인지를 배제/확인하는
“유리경쇄(free light chain- Kappa, Lambda)검사”에 대한 내용입니다.
검사에 관련된 문의는 이 메일로 회신 주시면 빠르게 답변 드리겠습니다.

감사합니다.
(주) 다우바이오메디카 드림

01

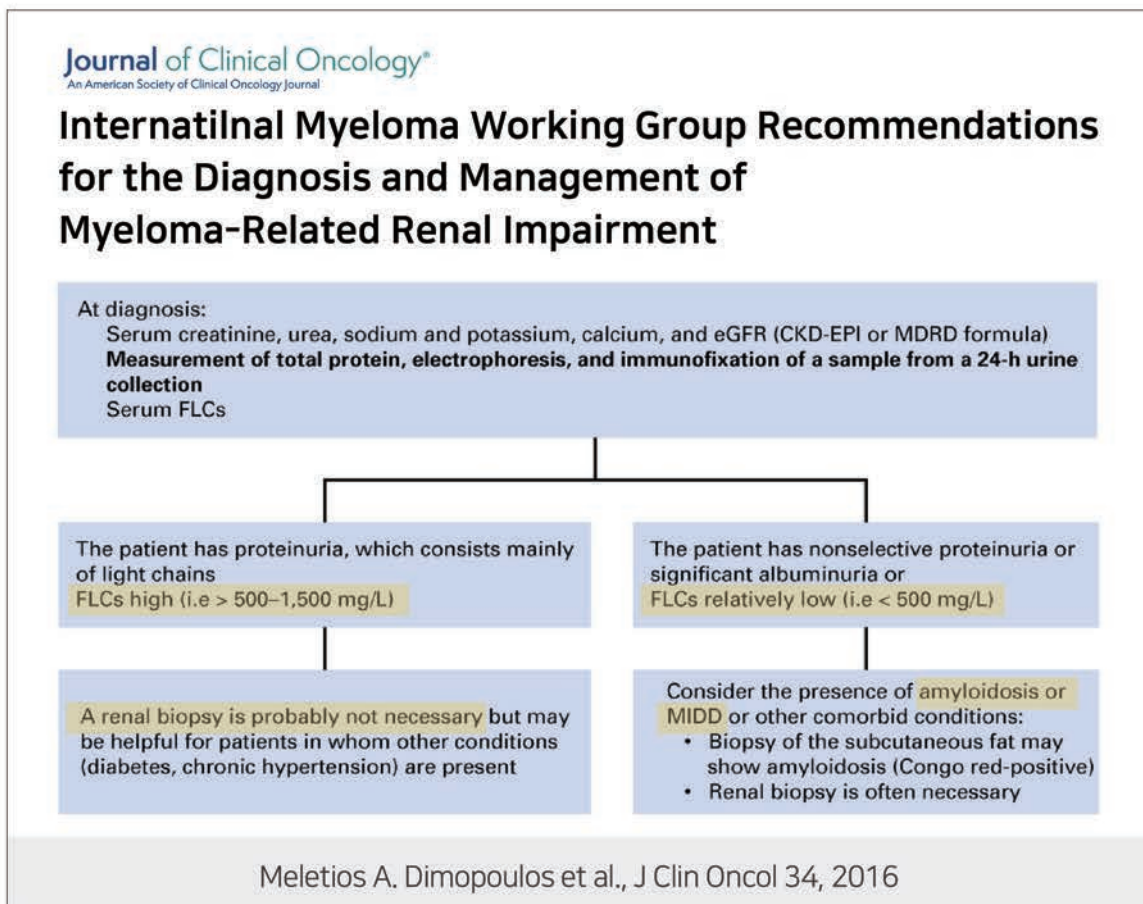
1차 검사로 권고되는 유리경쇄정량검사(FLC assay)

International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (IKMG ; 국제신장골수종연구모임)에서는 급성신손상 환자에서 유리경쇄검사로 신속하게 myeloma Kidney를 감별진단하도록 권고하고 있습니다.



*Intact immunoglobulin의 존재를 배제하기 위해 serum FLC는 serum EP검사와 함께 시행되어야 합니다.

2016년, 국제골수종학회(IMWG; International Myeloma Working Group) 신장 가이드라인에서도 역시, 급성신손상 환자에서 유리 경쇄의 농도를 기준으로 (500mg/L)하여 Cast nephropathy, AL amyloidosis, MIDD(Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease) 등을 감별진단하도록 권고했습니다.



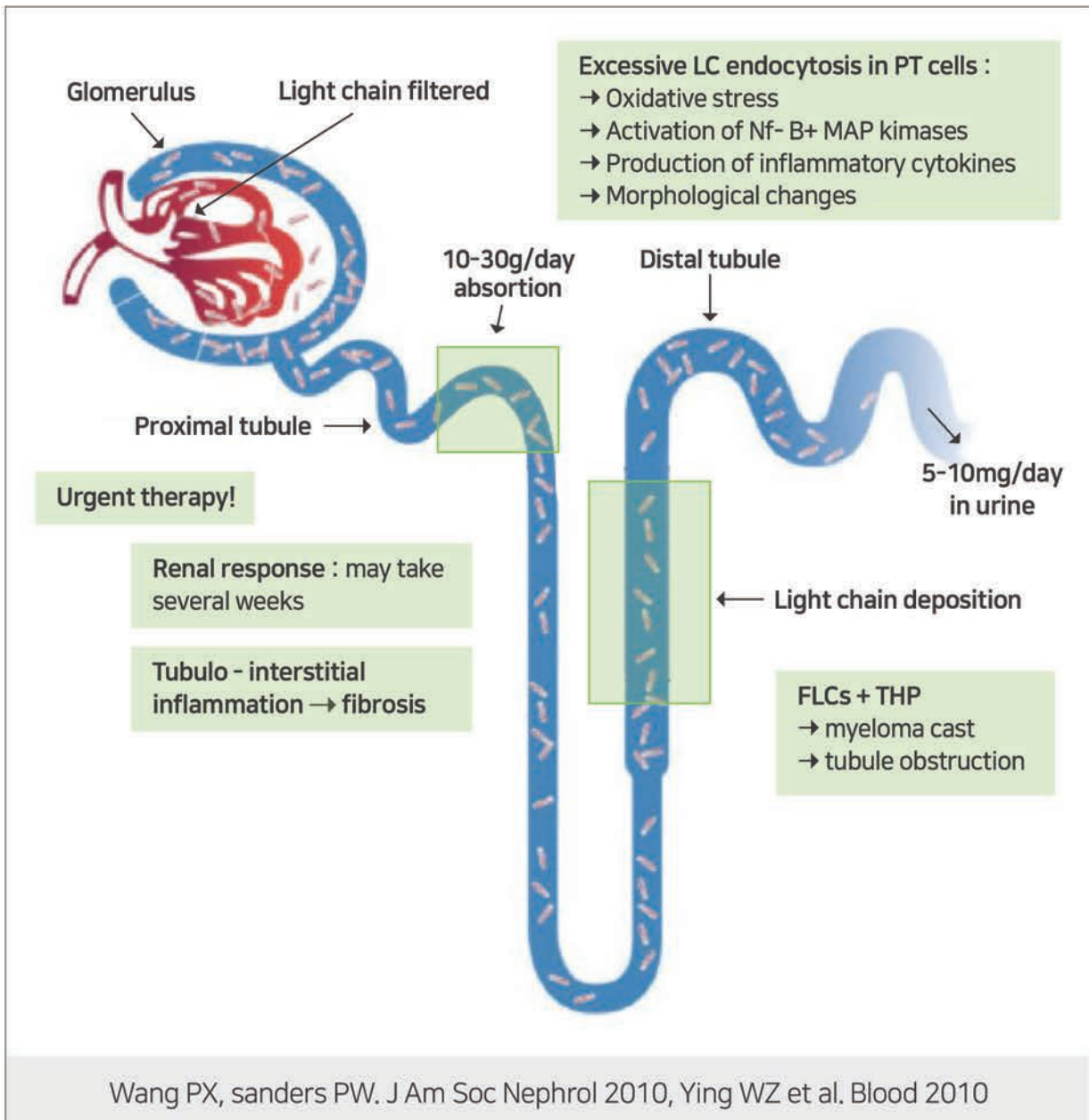
02

유리경쇄는 급성신손상의 직접적이고 치명적 원인

유리경쇄는 신손상을 일으키는 요독 단백질로 사구체의 다양한 부위에서 신손상을 가져옵니다. 대표적으로 AL amyloidosis, Light chain deposition disease, Fanconi's syndrome, Excessive endocytosis, Cast nephropathy가 있습니다.

	AL Amyloidosis	<i>(Leung et al, 2012)</i> MGRS Monoclonal Gammopathy of Renal Significance : 다발골수종 진단기준에는 못 미치지만 신손상이 있는 단클론질환으로서 기존의 MGUS 중 신장질환이 발생한 환자군을 말합니다. MGRS 환자는 MM으로의 이행 가능성 높고 예후가 나쁩니다.
	Light Chain Deposition Disease	
	Proximal Tubular Injury	
	Cast Nephropathy	related to MM Multiple Myeloma

특히, 급성신손상의 원인으로 Cast nephropathy는 주로 다발골수종으로부터 비롯된 급성신손상으로 유리경쇄가 TH protein과 결합하여 cast를 형성하여 사구체를 침착시켜 손상을 가져옵니다.



03

생존율, 신기능 회복가능성 증가를 위해 유리경쇄정량검사를 시행해야

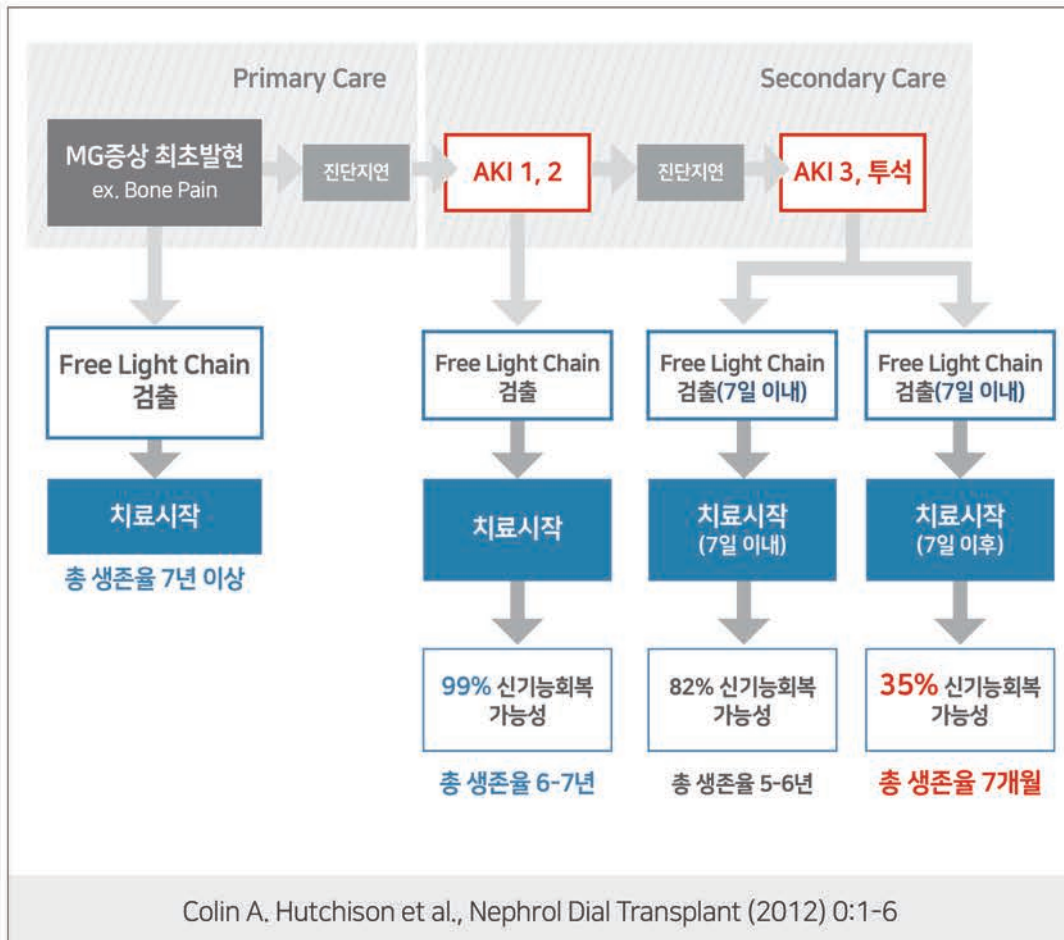
급성신손상 환자에서 유리경쇄정량검사 시행은 **7개월** **증가** **7년** 환자의 생존율

다발골수종의 조기 진단은

유리경쇄정량검사의
시행으로 가능

다발골수종에 의한 급성신손상

의학적
응급사태로 여김



04

유리경쇄(FLC)의 제거는 치료 효과를 극대화

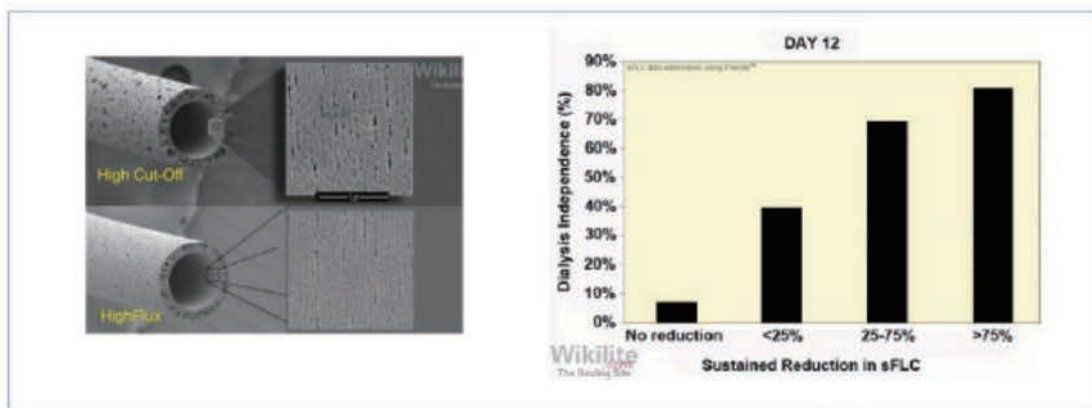
Myeloma Kidney(Cast nephropathy) 환자에서 유리경쇄(FLC)의 제거는 신기능 회복에 중요합니다.

효과적인 chemotherapy
(novel agents)에 의한
간접적인 방법

+

투석에 의한
직접제거 방법

혈중 유리경쇄를 직접제거하는 방법으로는
Gambro High Cut-off 필터를 이용하는 방법으로
Chemotherapy와병행 치료할 경우 치료 효과를 극대화할 수 있습니다.
FLC reduction의 정도에 따른 신기능의 회복가능성은 달라집니다.



Colin A. Hutchison et al., *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27:3823-8

05

유리 경쇄 정량 검사의 보험 급여 기준과 수가

AKI 환자를 대상으로 free light chain 검사를 1차로 시행하는 알고리즘은 국제 기준에서도 권고되는 내용이고, 우리나라에서도 MM 및 관련 형질세포 질환 의심 환자에게 진단을 위해 시행할 시 요양 급여로 인정됩니다.
(보건복지부 고시 2019- 251 호)

기존에는 진단된 환자의 추적 관찰에제한적으로 사용되었으나
이제는 의심되는 환자에게 진단을 위해 시행이 가능하도록 명문화된 근거 마련됨
단, 혈청과 소변 검체는 동시에 인정되지 않음

*추적검사시 급여 인정 횟수에 대한 제한 기준 없음

검사 코드 및 수가

급여분류번호/수기코드	누442가(1) / D442101~4
코 드 명	유리경쇄/중경쇄 검사 - [정밀면역검사](정량)-유리경쇄 Free Light Chain/Heavy-Light Chain Test-Free Light Chain
급여수가	약 26,000원(병원급 이상), 약 29,000원(의원)

유리경쇄-람다/카파(FLC) 검사 급여인정기준

보건복지부 고시 제2019-251호 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」
일정개정안(2019.12.1.부 시행)

항 목

누442 유리경쇄/중경쇄 [정밀면역검사]

제 목

유리경쇄-람다/카파 검사의 급여기준

세부인정사항

1. 누442 가 (1)유리경쇄-람다/카파 검사는 아래 적응증이 **의심이되어 진단을 위해 시행**하거나, 진단 이후 **추적관찰** 목적으로 시행 시 요양급여를 인정함

- 아래 -

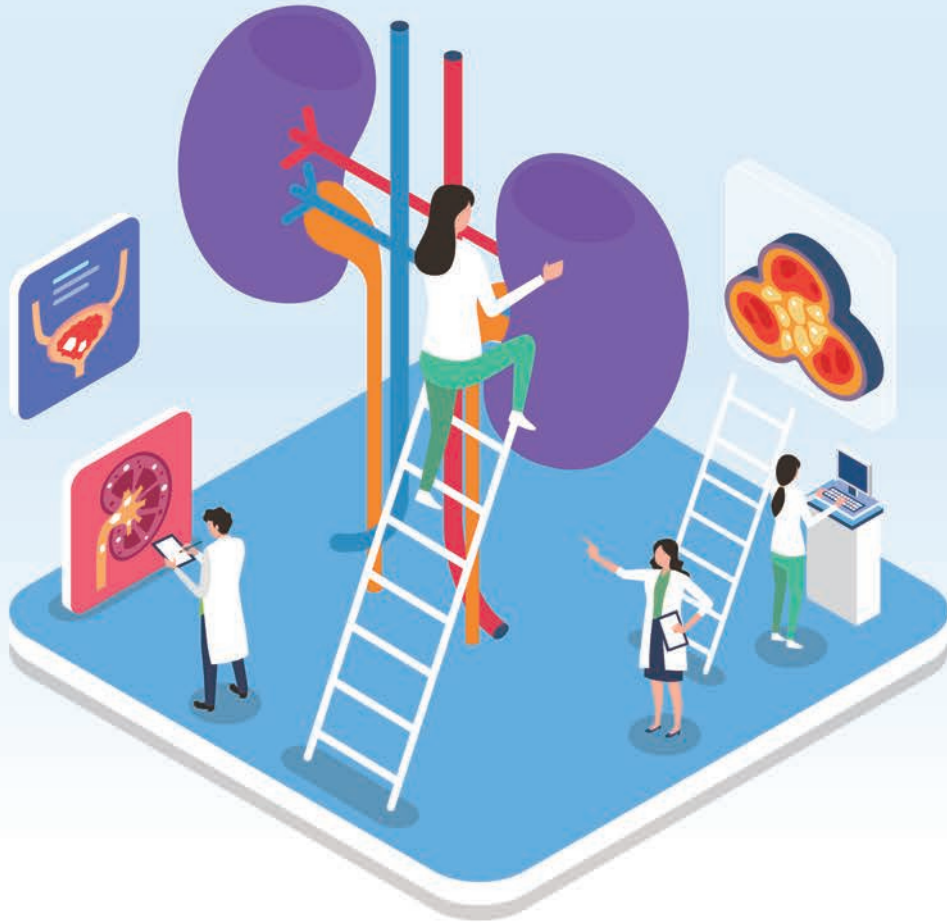
가. 다발성 골수종, 아밀로이드증 등 형질세포질환

나. 악성림프종

2. 상기 1.의 나.에 해당하는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용함

3. 1.에도 불구하고 혈청과 소변 검체를 이용한 유리경쇄 람다/카파 검사는 중복하여 인정하지 아니함

만성콩팥병 이후 마커로서의 유리경쇄정량검사 (Free light chain assay)



안녕하십니까? (주)다우바이오메디카 학술홍보팀입니다.

Free light chain (Kappa, Lambda) 검사는 그동안 다발골수종과 관련 형질세포질환을 다루는 혈액종양내과에서 주로 처방되고 있지만, 신장내과에서도 여러 가지 목적으로 활용할 수 있습니다.

하나는 급성신손상(AKI) 혹은 만성콩팥병(CKD)의 원인 질환이 다발골수종 혹은 MGUS인지를 확인하는 것이며, 다른 하나는 만성콩팥병 환자의 병세가 악화되어 말기신부전이나 사망으로 이행할지 그 위험도를 예측하는 것입니다.

01

만성콩팥병 환자에서의 예후판단의 중요성

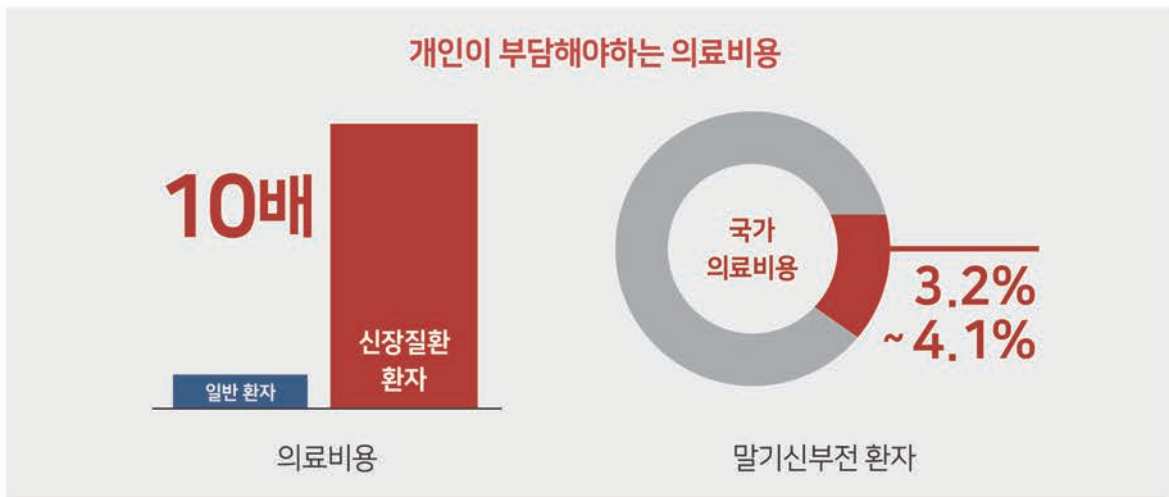
만성콩팥병 환자는 단계가 높아질 수록 사망, 심혈관질환, 감염 위험율이 높아지므로 말기신부전으로의 진행을 예방할 필요가 있습니다.

정상인 대비 만성콩팥병 환자의 위험도



만성콩팥병으로 인한 사회경제적 비용은 말기신부전 환자가 많아질수록 급격히 증가하기 때문에 조기예측 및 치료가 매우 중요합니다.

개인이 부담해야하는 의료비용



만성신장질환이 말기신부전으로 진행하면 개인에게는 사회, 경제, 의료적 위기로서 투석환자의 **의료비용은 신장질환이 없는 환자에 비해 10배 이상이며, 말기신부전 환자의 의료비용이 전체 국가의료비용의 3.2-4.1%**를 차지하여 막대한 국가 경제적 부담으로 작용하고 있다

(Hwa Jeong Seo, 2020, J Health Info Stat, 45(4): 356-364)

02

CKD 환자의 ESRD/Mortality 위험도 예측 마커 combined Free light chain (cFLC)

만성콩팥병이 악화될지 여부를 예측하는 목적을 위해서는 Kappa와 Lambda의 합을 구하여 봅니다. K+λ의 합이 아주 높아졌는지(high risk) 조금 높아졌는지(medium risk) 혹은 정상인지를 봐서 위험도를 판단하게 됩니다. 고위험도인 환자는 저위험도인 환자에 비해 말기신부전 (투석이나 신장이식을 받아야 될 대상)이나 사망에 이를 위험이 최소 8배가량 높습니다.

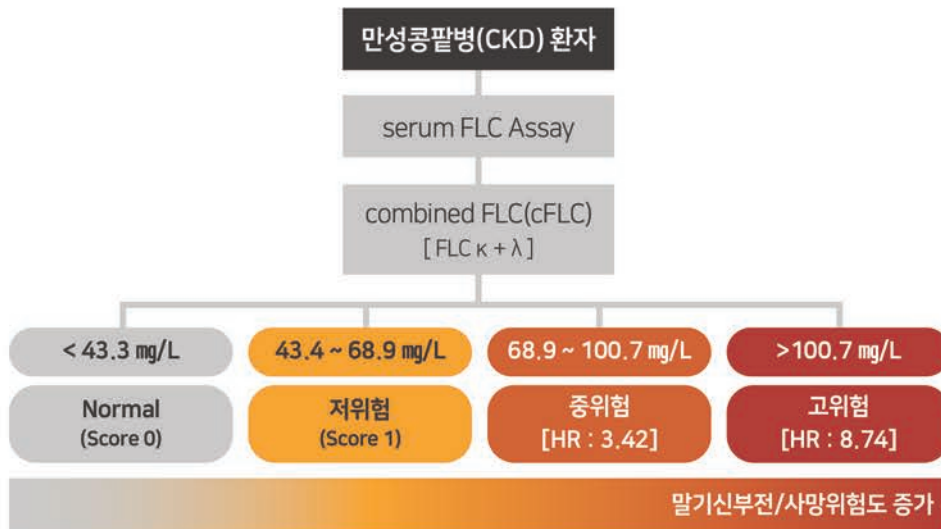
다클론 면역글로불린 유리 경색

신기능이 빠르게 나빠지거나 심장질환으로 진행되는 과정에서 농도가 높아짐

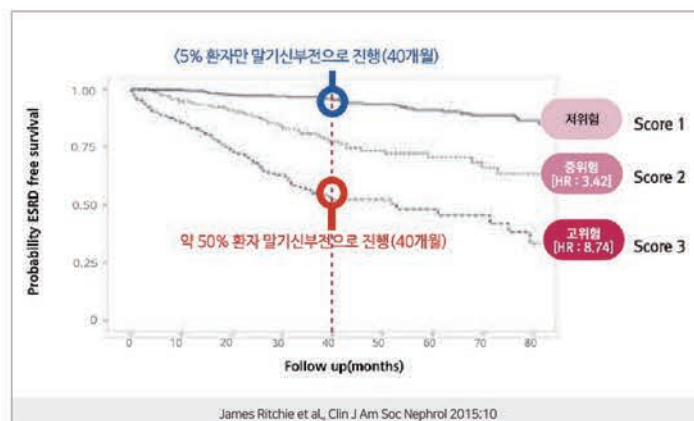


ESRD Mortality 위험도 예측마커

유리경색 K와 L의 합 (combined FLC : K+L)



Combined FLC(cFLC) 수치로 만성신부전(CKD) 환자의 위험도에 따른 스코어링이 가능합니다.



03

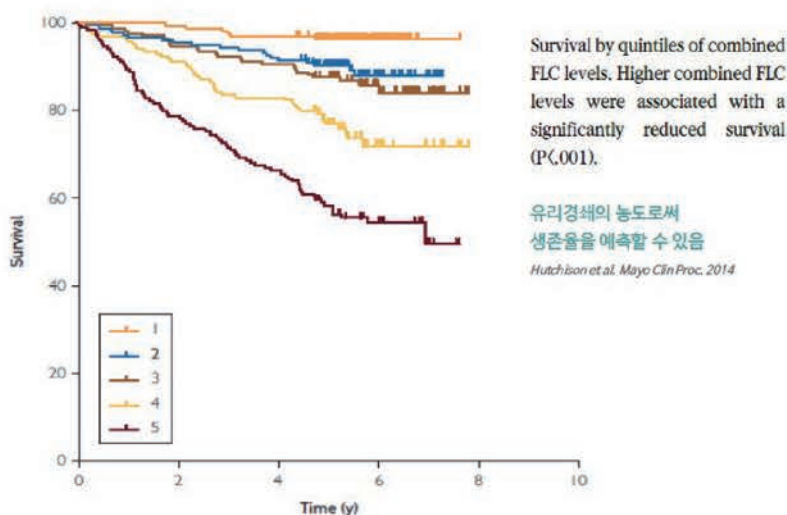
cFLC(Free $\kappa+\lambda$)가 증가할수록 만성콩팥병 환자의 사망 위험도, 말기신부전(ESRD)으로의 이행 위험도는 높아집니다.

Hutchison 등에 의한 848명의 신이식을 받지 않은 CKD 환자를 대상으로 한 전향적 연구(평균 추적관찰기간: 63개월)에서 증가된 cFLC이 사망에 대한 위험을 2.71배 높인다는 결과를 보였습니다.

Combined FLC(cFLC)의 농도 증가는 신이식을 받지 않은 CKD 환자의 생존기관과 밀접하게 관련 있었으며, 연령, 인종, 심혈관질환, hsCRP와 같은 다른 위험인자들과 독립적으로 작용하였습니다. 특히, 1년 이내 사망 위험도에 있어서 cFLC의 1-unit(로그값)이 증가될 때 odds ratio(OR)가 3.70 증가되어 독립적인 예후 표지자로서의 역할을 확실히 보여주었습니다.

Patients (n)	Median GFR (ml/min/1.73m ²)	Hazard Ratio
848	35	2.71

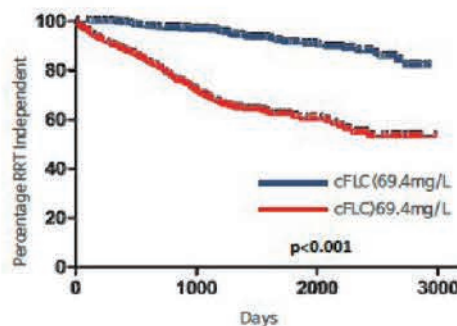
“ 848명의 신이식을 받지 않은 CKD 환자를 대상으로 한 전향적 연구(평균 추적관찰기간 : 63개월) 연구에서 cFLC의 증가에 따라 사망에 대한 위험율이 2.71배 높음 ”



cFLC의 증가는 사망뿐만 아니라, 말기신부전(ESRD)으로의 진행에 대한 위험도도 예측 가능합니다. cFLC는 eGFR, proteinuria와 독립적인 예측 마커로 평가되었습니다.

	CKD Patients(n)	Independent Risk Factor
Birmingham	848	cFLC, eGFR and Proteinuria
CRISIS	872	cFLC, eGFR and Age

Ritchie et al. 2015 Clin J Am SocNephrol



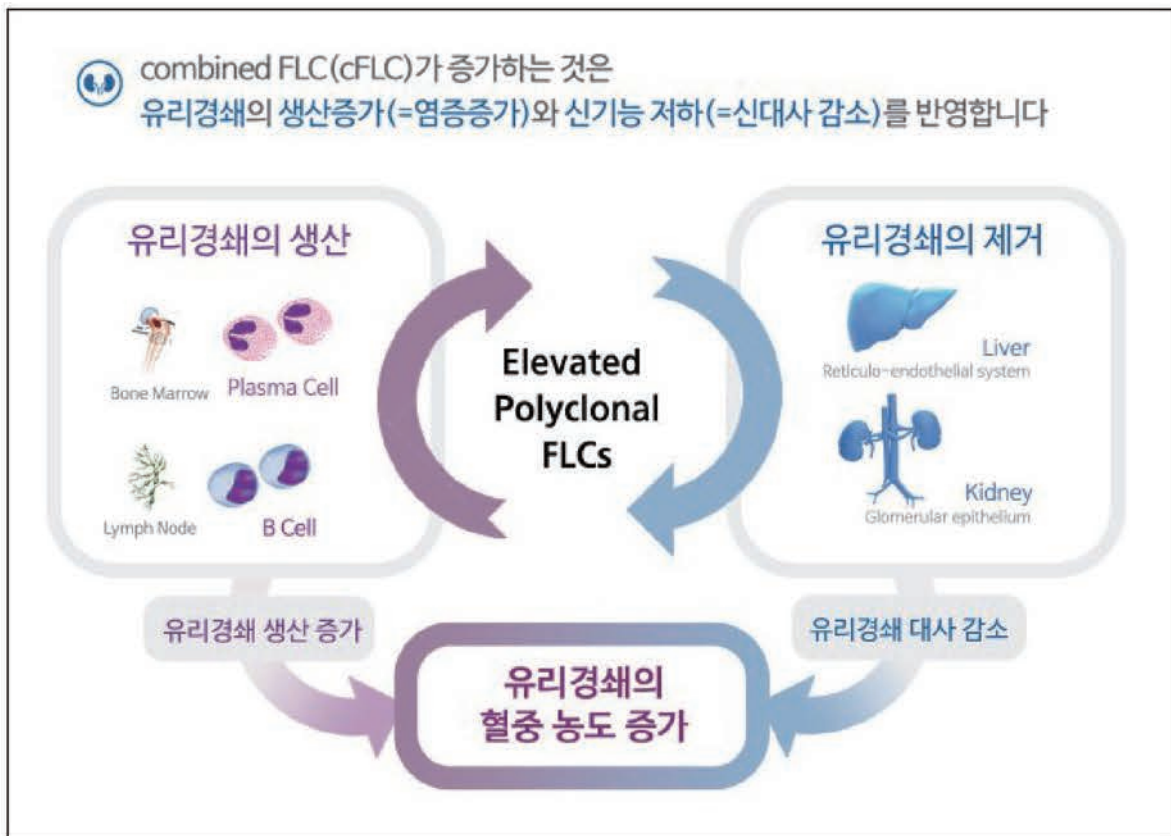
04

유리경쇄가 사망이나 말기 신부전 예측마커로 활용가능한 학술적 배경

만성콩팥병 환자들이 악화되는 가장 큰 이유는 심장 기능의 악화입니다.

만성콩팥병 환자들의 가장 큰 사망원인은 심혈관질환과 감염인데, 심혈관질환과 감염을 나타내는 마커가 염증마커입니다. 면역글로불린은 염증상태를 나타내는 대표적인 단백질이고, 유리경쇄는 면역글로불린을 구성하는 한 부분이기 때문에 밀접한 연관성이 있습니다.

유리경쇄는 요로 배설되지 않고 신장에서 재흡수되는데, 신장기능이 나빠지면 재흡수되지 못하고 혈청에 남아있게 됩니다. 혈청에서의 유리경쇄농도가 높다는 것은 신장기능이 나빠지고 있다는 예표가 됩니다.



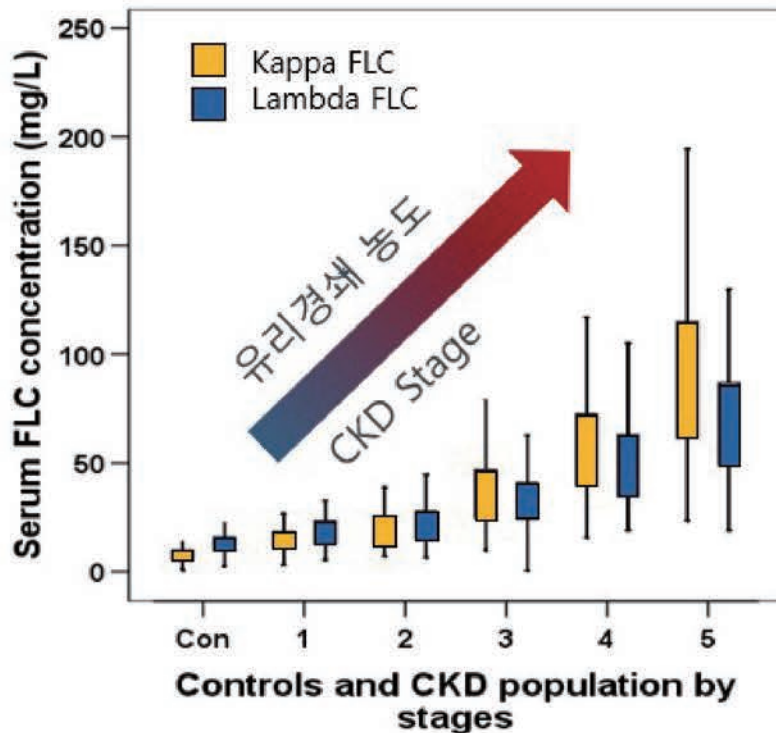
유리경색은 분자량이 작고 반감기가 짧아 신장기능을 정확하게 반영합니다.
 정상인에서 FLC은 신기능에 의해 사구체에서 여과/재흡수 과정을 거치게 되기 때문에,
 2-6시간의 짧은 반감기를 보이게 됩니다. 이러한 짧은 반감기로 인해 신기능이 이상이
 심해질수록 혈청에서 FLC은 증가합니다.

정상인의 경우 유리경색은 하루에 500mg가량 생산되지만 **신장에서의 재흡수용량은
 0~60배가량 커(10~ 30g)**, 정상적인 신장기능을 가진 경우에는
 혈청에서의 유리경색 농도가 매우 낮습니다.

만성콩팥병(CKD) 환자 는 사구체여과율(GFR; Glomerular Filtration Rate)이
 낮아짐에 따라 **혈청유리경색의 여과량이 감소**하게 되며, **FLCs의 혈중 농도는 증가**하게 됩니다.
 따라서 증가된 polyclonal FLCs는 사구체여과율의 저하와 깊은 상관관계가 있고,
즉, 만성콩팥병의 단계가 높아질수록 FLCs의 혈중 농도는 증가합니다.
 이러한 깊은 상관관계는 688명의 CKD 환자를 대상으로한 Hutchison 등의
 연구에서 명확하게 보여주었습니다.

Good correlation between sFLC and renal function

- **eGFR**
 - κ Rho = -0.72
 - λ Rho = -0.66
- **Creatinine**
 - κ Rho = 0.78
 - λ Rho = 0.73
- **Cystatin C**
 - κ Rho = 0.80
 - λ Rho = 0.79



Hutchison et al. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008

05

Free light chain - Kappa, Lambda 결과 보고 항목 및 임상적 유용성

유리경쇄 카파, 람다 검사를 통해 얻어진 결과는 각각의 농도뿐만 아니라, 비율, 차이, 합 결과도 각각의 임상적 유용성을 갖습니다.

유리경쇄 정량검사 결과보고항목 및 임상적 유용성

결과항목	추천코드명	정상참고범위 (95%tile Range)	유용성 요약
카파 유리경쇄	Free Kappa Light Chain (Kappa FLC)	3.30-19.40 (mg/L)	단클론감마병증 질환의 진단(>100mg/L) ¹ Cast Nephropathy의 진단(>500mg/L) ^{2,3)}
람다 유리경쇄	Free Lambda Light Chain (Lambda FLC)	5.71-26.30 (mg/L)	단클론감마병증 질환의 진단(>100mg/L) ¹⁾ Cast Nephropathy의 진단(>500mg/L) ^{2,3)}
유리경쇄 카파/람다 비	FLC κ/λ Ratio (FLCr)	0.26-1.65 (100% range)	단클론감마병증 질환의 선별 ^{4,5)} , 진단(>100) ¹⁾ , 예후평가 ^{6,7)} , 치료반응평가(sCR) ^{1),8)} , 재발확인
유리경쇄 카파/람다 비 (신부전)	FLC κ/λ CKD Ratio	0.37-3.10 (100% range)	신기능 저하(eGFR<60)환자에서 단클론감마병증 질환의 진단 시 적용 (민감도/특이도 향상) ^{9),10)}
유리경쇄 카파-람다 차	difference FLC (dFLC)	해당없음	단클론감마병증 환자의 치료모니터링 추적관찰 ⁵⁾ , 아밀로이드증의 진단 ^{11),12)} , 치료반응평가 ^{11),12)} , 예후판단 ^{11),12)}
유리경쇄 카파+람다 합	combined FLC (cFLC)	9.3-43.3 (mg/L)	다클론유리경쇄(polyclonal FLC)의 증가 만성신부전 환자의 사망률 혹은 말기신부전(ESRD)으로의 이행에 대한 위험예측 ¹³⁾⁻¹⁶⁾

1) S Vincent Rajkumar, et al., 2014 2) Colin A. Hutchison, et al., 2012 3) Punit Yadav, et al., 2014 4) Jerry A. Katzmann, et al., 2009 5) A. Dispenzieri, et al., 2009 6) CEH Sirocek, et al., 2008 7) RA Rhee, et al., 2010 8) Prashant Kapoor, et al., 2015 9) Colin A. Hutchison, et al., 2008 10) Jeong Woo Park, et al., 2012 11) Marie A. Gorza, et al., 2015 12) Shaif Kumar, et al., 2012 13) James Ritchie, et al., 2015 14) Lakshmi K. Anil, et al., 2015 15) Colin A. Hutchison, et al., 2014 16) Lucio Desjardins, et al., 2015

Binding Site



THE
BINDING
SITE



서울특별시 송파구 양산로 29 다우빌딩 2·3·5·6F
Tel. 02-2201-3602 Fax. 02-2201-2166

E-mail contact@dowbiomedica.co.kr
H.P www.dowbiomedica.co.kr



BS

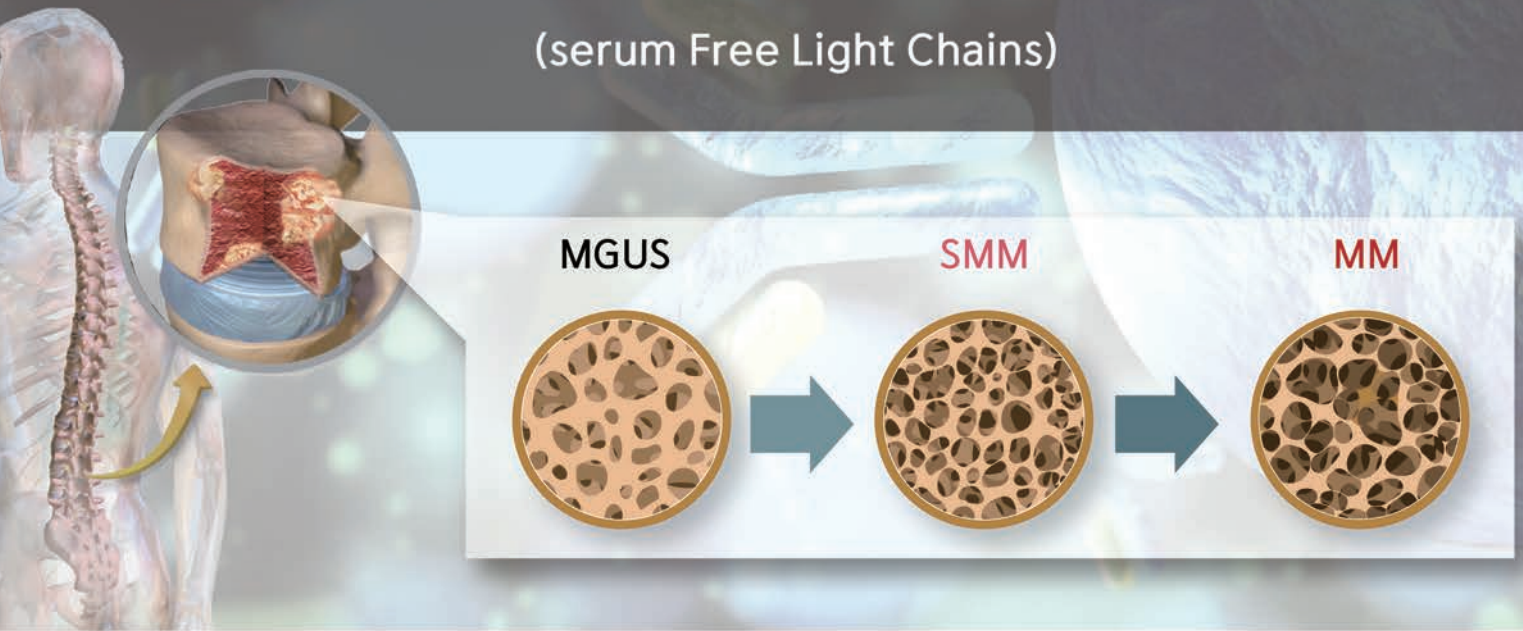
eNewsletter 2022



40세 이상 대상 혈액암·단클론감마병증(MGUS, SMM, MM 다발골수종) 스크리닝

검진항목으로서 혈청 유리경쇄검사 제안

(serum Free Light Chains)



안녕하십니까? (주)다우바이오메디카의 학술팀에서 보내드리는 안내 메일입니다.

다발골수종을 포함한 단클론감마병증을 선별할 수 있는 새로운 건강검진마커로서의 혈청유리경쇄검사 Freelite®내용으로 총 4회에 걸쳐 보내드리고자 합니다.

1. 건강검진 마커로서의 혈청유리경쇄검사
2. 의미불명 단클론 감마병증(MGUS) 문제와 해법
3. 최초의 종양마커로서의 Freelite 검사
4. 검사대상 및 적용사례 [제안]

다발골수종과 sFLC검사

다발골수종 [MM]

- 가장 빠르게 증가하고 있는 암
- 노인에서 빈발하는 혈액암
- 자각증상이 없어 말기에 진단되는 암
- 혁신적인 신약개발로 만성질환화
- 조기 진단되면 예후가 매우 좋음
- 전구단계인 MGUS에서부터 관리되면 장기(신장)보존
- 선별검사에 대한 세계적인 관심-연구 진행 중 (iStopMM)

혈청유리경쇄검사 [Freelite®]

- 기존 검사(Protein EP)보다 100배 이상 민감
- 선별·진단·예후판단-모니터링에 활용되는 마커
- 국제가이드라인과 국내학회에서 권고
- 다발골수종 진단에 병적증상(CRAB)없이 Freelite 검사 단독으로 진단가능
- 우리나라 수탁기관 및 20여개 대학병원에서 15년동안 사용 중
- 국내연구 논문 -> 20편

다발골수종 (Multiple Myeloma, MM)은 초기에 나타나는 임상증상이 비특이적이고 노화 증상과 유사하여 간과하기 쉽기 때문에 말기에 이르러서야 진단되고 **환자의 약 60% 정도는 진단도 되지 않은 채 사망하는 것으로** 간주되고 있는 실정입니다.

특히 다발골수종은 전구 단계인 의미불명 단클론감마병증 (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS)로부터 진행되기 때문에 MGUS를 조기에 진단하여 관리하면 단클론성 단백 (Monoclonal protein, M-protein, M-단백)에 의한 신장 침투를 추적할 수 있고 조기에 다발골수종을 발견할 수 있어 MGUS에 대한 선별검사 유용성이 대두되고 있습니다.



다발골수종 5가지 특징

DIAGNOSIS

5 FACTS ABOUT MYELOMA DIAGNOSIS



OVER 50%

1. 진단까지 최소 3군데 이상의 병원을 방랑함

*Findings from the 2000 National Cancer Patient Experience Survey in England.

2. 비특이적인 증상
노화증상과 비슷함

3. 38% 응급실 내원 후 진단

4. 흔히 다른 질환으로 의심됨 - CRAB

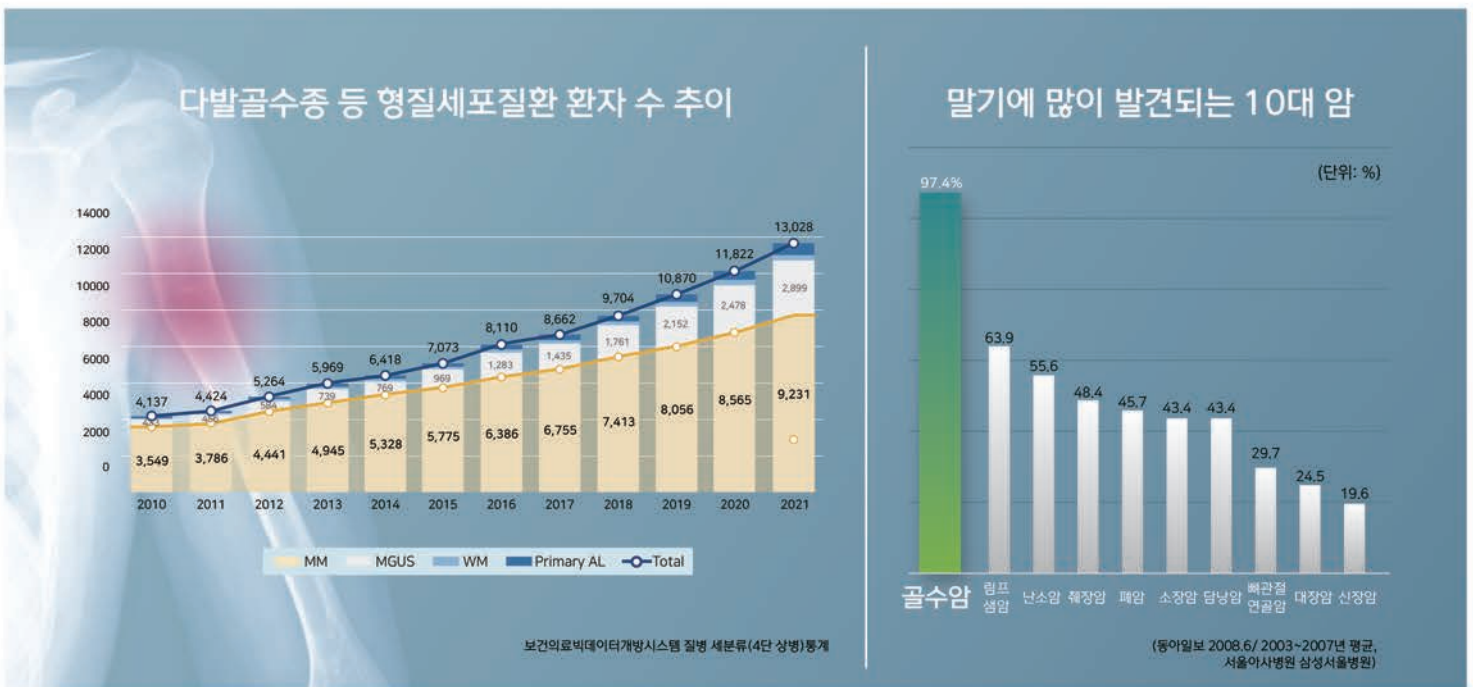
<p>HIGH CALCIUM LEVELS</p> <p>Signs of hypercalcaemia: thirst, nausea, constipation, disorientation</p>	<p>PARAPROTEIN</p> <p>An abnormal protein found in the blood as a result of myeloma.</p>	<p>ANAEMIA</p> <p>Deficiency of red cells or of haemoglobin in the blood</p>
--	---	---

5. 정확한 검사로 진단할 필요

<p>EVIDENCE OF PARAPROTEIN IN BLOOD, CALCIUM IN URINE</p>	<p>EVIDENCE OF PLASMA IN BONE MARROW</p>	<p>EVIDENCE OF BONE DAMAGE ON X-RAYS</p>
---	--	--

건강검진은 유병률은 높으나 자각증상이 없는 질환을 대상으로 선별할 때 유용성이 높다는 관점에서 우리나라에 약 50만 명이 존재할 것으로 추정되는 MGUS를 검진 항목으로 시행하면 유용성이 클 것으로 사료됩니다.

가장 빠르게 환자가 증가하는 암: 다발골수종



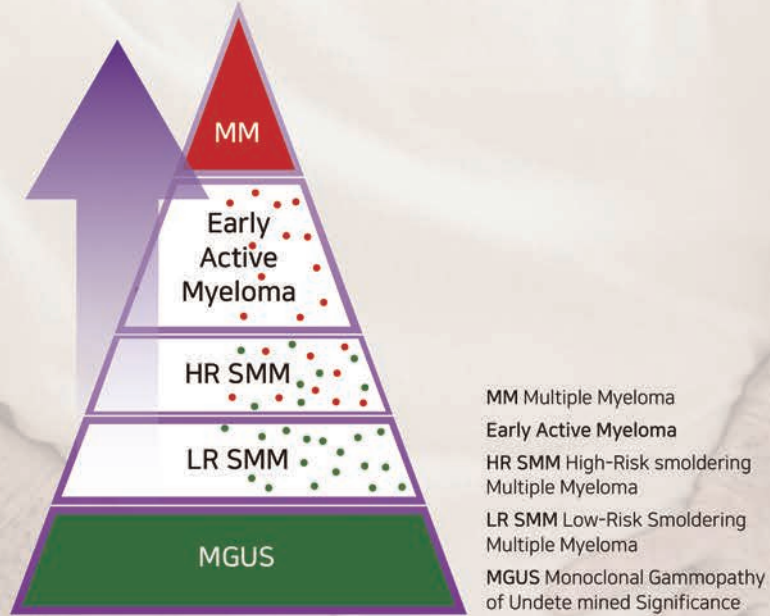
다발골수종이 빠르게 증가하는 배경에는 위험요소인 고연령인구의 증가, MGUS 증가, 벤젠 등 유해화학물질의 과도한 노출, 진단법의 개발 등 요인이 있을 것으로 추정되고 있습니다.

대표적인 임상양상(CRAB)이 고칼슘혈증(hypercalcemia), 신장질환(renal disease), 빈혈(anemia), 뼈 질환(bone disease) 등으로 나타나 비특이적이고 노화현상과 유사하여 1차 기관에서 간과하기 쉽고 진단 방랑이 심하여 말기에 이르러서야 진단되는 대표적인 암으로 알려져 있습니다.

MGUS(의미불명 단클론감마병증)

다발골수종의 위험인자

MGUS(의미불명 단클론감마병증)



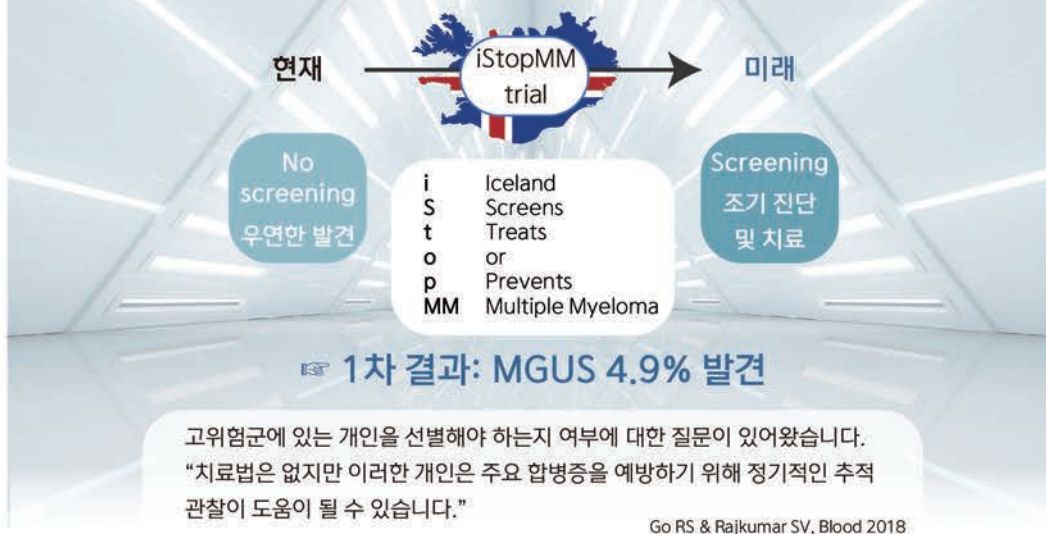
화학물질

TOXIC CHEMICALS IDENTIFIED TO TRIGGER MULTIPLE MYELOMA:



다발골수종의 주요 위험인자는 고연령 외에 MGUS와 화학물질이 꼽히며 특히 MGUS는 조기에 발견하여 관리하면 예후도 좋아 추적관리하도록 국제학회(IMWG)에서도 가이드라인으로 권고하고 있습니다.

다발골수종으로 진행되기 전에 미리 개입한다



1차 결과: MGUS 4.9% 발견

최근 들어 가장 두드러진 특징은 MGUS에 대한 연구와 관심이 집중되고 있으며 새롭게 밝혀지고 있는 사실도 많은 것으로 알려지고 있습니다. 특히, 증상이 없는 일반인을 대상으로 MGUS 선별검사 프로젝트가 진행 중인데 아이슬란드인을 대상으로 하는 iStopMM 프로젝트가 그것입니다.

2016년부터 시행되어온 iStopMM 프로젝트의 1차 결과가 2021년도 ASH 학회(American Society of Hematology)에서 발표되었는데 선별 대상 인구 40세 이상에서 약 4.9%의 높은 비율로 MGUS가 진단되었습니다.

다발골수종의 원인물질: 벤젠 등

Multiple Myeloma와 산재



9·11 현장조사하다 암 걸린 FBI 요원들



현재 MM 환자들은 진단 방향을 수차례 경험하여 늦게 진단되고, MGUS 환자들은 우연히 발견되는 경우가 많습니다. 이것이 최적의 프로토콜일까요? 아마도 미래에는 유방암, 자궁경부암, 대장암 등 다른 암들과 같이 선별 프로토콜이 다발골수종 및 형질세포 질환에 유용하게 적용될 것이며, 조기 진단과 치료를 가능하게 할 수 있을 것이라 사료됩니다. iStopMM 연구는 이러한 질문에 답하는 것을 목표로 진행되고 있습니다.

벤젠이 다발골수종의 원인물질이라는 근거는 많이 축적되어 우리나라에서도 직업병으로 판정된 사례가 있으며 최근에는 미국 9.11사태 시 동원되었던 소방관들에게서 다발골수종이 많이 진단되었다는 뉴스도 보도된 바 있습니다. 이런 배경에서 벤젠 등 화학물질에 많이 노출되는 직업군이나 기업체는 Free Light Chain 검사를 건강검진에 포함시키는 것을 고려해 볼 수 있을 것입니다.

Freelite® 혈청유리경쇄 검사

최초의 종양표지자 벤스 존스 단백(urine free light chains)

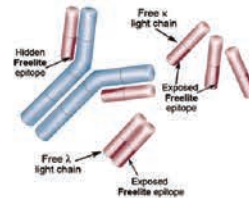
Freelite 검사 개발경위

1850년



최초로 발견한 암표지자 Bence-Jones protein이 단백전기영동검사(PEP)로 시행되었음

2000년대 초



영국의 The Binding Site사에 의해 Freelite 면역검사법으로 개발됨

Freelite검사는 뇨에서 발견되는 최초의 종양마커인 벤스존스 단백을 혈청에서 면역검사법으로 검사하도록 개발한 획기적인 검사법이며 다발골수종을 비롯한 단클론감마병증의 선별, 진단, 예후, 모니터링 등에 큰 기여를 한 것으로 평가되고 있습니다.

혈청유리경쇄 (sFLC) 검사

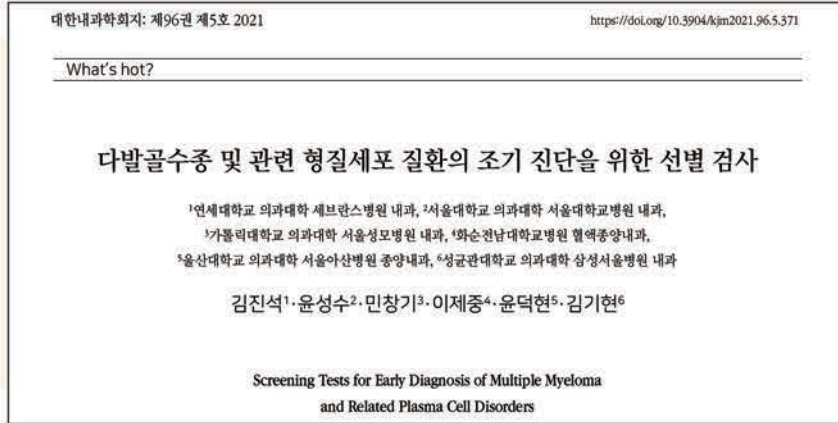
이상적인 종양표지자의 조건을 만족하는 검사

이상적인 종양마커의 조건*	유리경쇄정량검사 Freelite®
검체를 쉽게 채취할 수 있으며 간편한 검사	혈청을 이용하며, 자동화장비로 15분만에 측정
- 특정 한가지 암종에 대해서만 검출	>95% (Kappa, Lambda 정량값, FLC κ/λ 비를 이용하여 증가량 및 단클론여부 확인)
- 양성 질환에서 상승하지 않아야 함	κ/λ ratio 이용, 정상하한값 이하까지 측정 (<1mg/L) 기존 선별검사보다 100배 이상 민감
- 주기적 검사로 예후예측이나 질병상태 감시 가능	Free Light Chain은 Immunoglobulin 대비 반감기가 짧으며, 치료 후 주기적 측정하여 모니터링에 유용
종양표지자 수치가 종양 상태(tumor burden)를 정확히 반영 - 종양의 진행이나 호전을 정확히 반영	Free Light Chain의 highly abnormal ratio는 단클론 정도를 반영하여 불량한 예후를 나타냄

*Sharma, S. (2009). Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* 30(01), 1-8. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.56328>

Freelite 검사는 국내에 소개된 지 약 18년이 되어 성능이 검증되었으며 혈청을 이용하여 완전 자동화 검사 장비에 의해 신속하게 검사되는 등 종양마커로서의 요건을 충족하는 검사라고 평가라고 사료됩니다.

형질세포질환 조기 진단에 혈청 유리경쇄검사 권고 2021년 대한내과학회지 발표



국내에서 약 20여 편의 논문이 발표되었고 2021년도에는 단클론감마병증을 선별하는데 혈청유리경쇄검사가 전문가들에 의해 권고되는 논문도 발표된 바 있습니다

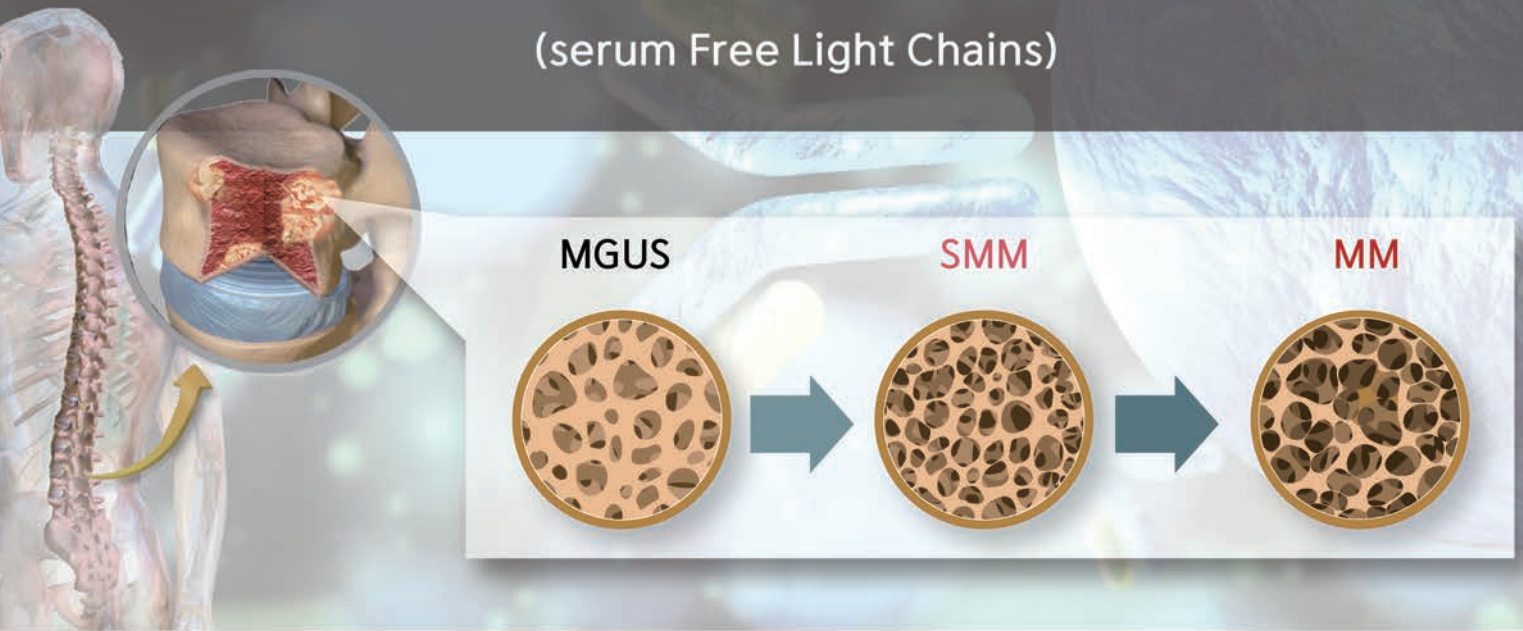


고연령에서 많이 발생하지만 임상증상이 노화 증상과 유사하게 비특이적이어서 진단되지 않은 채 지내는 사람이 많을 것으로 추정되는 다발골수종과 관련 형질세포 질환을 일 년에 한번 시행하는 건강검진에서 간단한 혈청검사인 Freelite로 선별하는 것이 의미가 있지 않을까, 사료됩니다.

40세 이상 대상 혈액암·단클론감마병증(MGUS, SMM, MM 다발골수종) 스크리닝

검진항목으로서 혈청 유리경쇄검사 제안

(serum Free Light Chains)

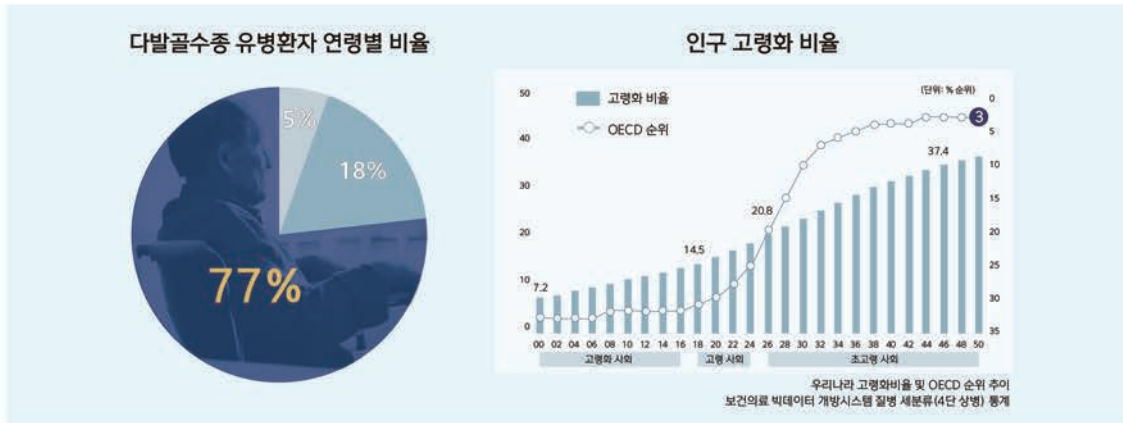


안녕하십니까? (주)다우바이오메디카의 학술팀에서 보내드리는 안내 메일입니다.

이번 호에서는 **단클론감마병증(MGUS)**
문제와 해법에 대해 안내드립니다.

1. 건강검진 마커로서의 혈청유리경쇄검사
2. 의미불명 단클론 감마병증(MGUS) 문제와 해법
3. 최초의 종양마커로서의 Freelite 검사
4. 검사대상 및 적용사례 [제안]

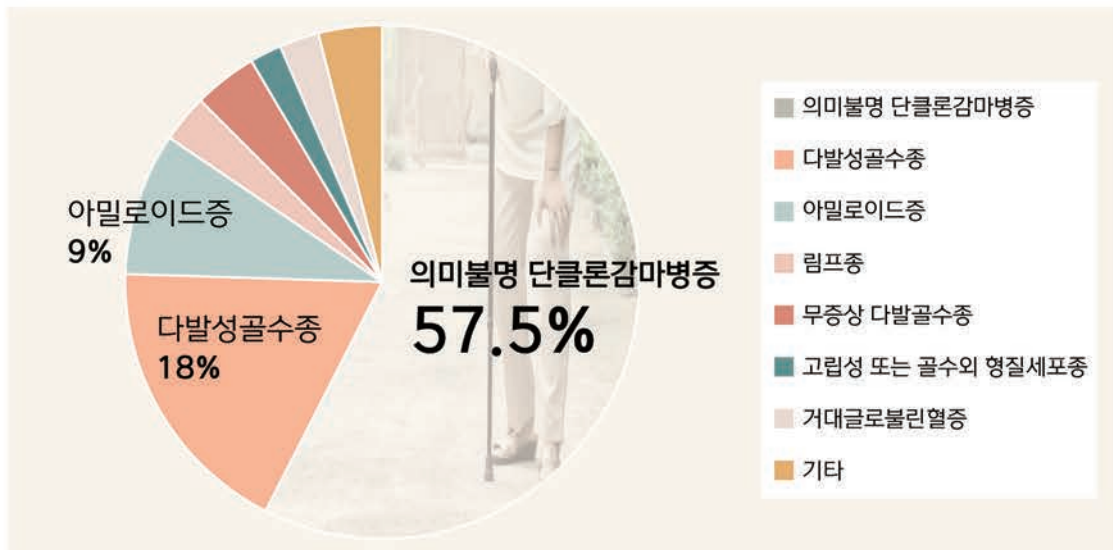
다발골수종: 노인성 질환



다발골수종의 위험요소는 고연령, 의미불명 단클론감마병증(Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance), 그리고 벤젠과 같은 화학물질로 알려져 있습니다.

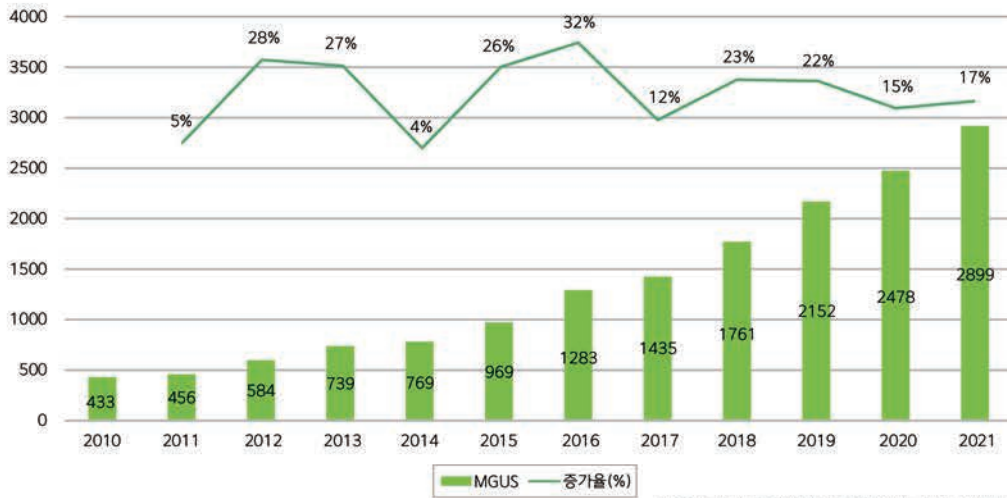
우리나라는 점차 초고령사회로 진입하고 있으며, 노인 비율의 증가에 따라 다발골수종을 비롯한 노인성 질환도 증가하고 있는 실정입니다.

단클론감마병증(Monoclonal Gammopathy)



단클론감마병증 중 가장 큰 비중을 차지하는 MGUS는 전체의 57.5%를 차지하고 있고 우리나라에 약 50만명(50세이상 약 2%~2.4%)이 있을 것으로 추정되고 있습니다.

MGUS 환자 수 추이 및 증가율



보건의료빅데이터개방시스템 질병 세분류(4단 상병) 통계

건강보험심사평가원에 등록된 MGUS 진단 환자는 지난 10년간 해마다 약 20%씩 증가하고 있으며, 유병률에 대한 국내 연구는 대단위 연구가 없어 정확한 추산을 하기 어려우나 MGUS가 우연히 발견되고, 특별히 선별검사를 시행하지 않고 있기에 고령인구가 증가하는 상황에서 큰 폭으로 증가하고 있을 것으로 추정됩니다.

MGUS(의미불명 단클론감마병증) 진단의의

MGUS

(Monoclonal gammopathy undetermined significance)

- ▶ 국내 50세 이상에서 MGUS 유병률 2.0%~2.4%로 추정: 약 42만명~50만명
- ▶ 적극적으로 진단하여 추적 관찰할 경우 예후가 좋아짐

MGUS로 진단되어도 혈액암으로간주

- ▶ 산정특례 5% 적용
- ▶ 지속적인 혈액검사 추적관찰로 조기진단 가능
- ▶ 치료성적 및 생존율 월등

MGUS 자체를 치료하지는 않지만 장기침범(뼈, 신장 등)은 억제 시킬 수 있습니다

MGUS로 진단되면, 본인일부 부담금 산정특례에 관한 기준 중 중증질환자 산정 특례에 해당되어 진료비의 5%만 환자가 부담하게 됩니다. (질병분류기호 D47.2)

MGUS에 대한 오해와 진실, 그리고 MGUS 추적관찰의 중요성

MYTH

MGUS 환자의 극소수만이
다발골수증으로 진행된다



FACT

미국에서는 MGUS 환자
100명 가운데 1명이
다발골수증으로 매년
진행됩니다. MGUS 환자
100명 중 20명은 결국에
다발골수증으로 진행됩니다.

10년 내 10%(30%)
다발골수증으로 진행

MYTH

MGUS로 진단이 되어도
딱히 할 것이 없다



FACT

현재 승인된 MGUS 치료법은
없으나 MGUS 환자는
전문의에게 임상연구 참여에
대하여 문의할 수 있고,
골다공증을 가진 MGUS
환자라면, 골밀도 개선을 위해
약을 처방할 수 있습니다.

치료, 관리에 대한
전문가 상담 필요

MYTH

중간위험도 또는 고위험도의
MGUS 경우일 때만 주기적인
혈액검사가 필요하다



FACT

주기적인 혈액검사는 중간
위험도 또는 고위험도
MGUS 환자 뿐만 아닌 모든
MGUS 환자에게
권고됩니다.

주기적인
모니터링 필요

Reviewed by Multiple Myeloma specialist, Shaji Kumar, MD.

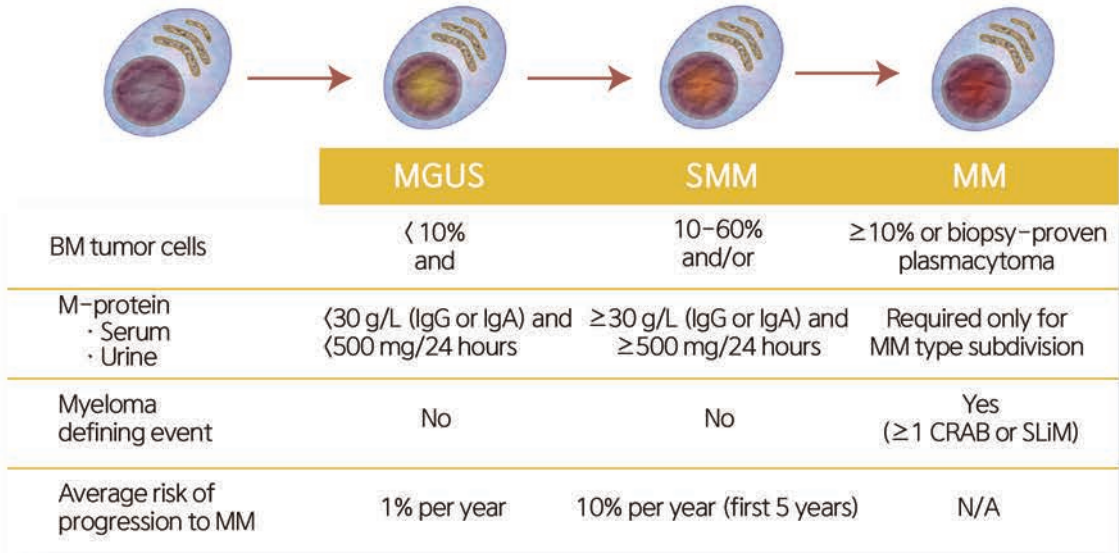
References

1. Diverse Health Hub.(2021). Multiple Myeloma Hub. <https://www.diversehealthhub.org/patient-portal/health-hubs/multiple-myeloma>
2. International Myeloma Foundation.(2019, August 1). What Are MGUS, Smoldering Myeloma, and MM? <https://www.myeloma.org/what-are-mgus-smm-mm>
3. Mayo Clinic.(2019, May 21). Monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS). <https://www.mayoclinic.org/disease-conditions/mgus/diagnosis-treatment/drc-20352567>
4. National Cancer Institute.(2019, August 13). MGUS to Myeloma: Study Suggests Risk of Progression Can Change. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2019/mgus-multiple-myeloma-progression-risk>

다발골수종은 전구단계에서부터 관리가 가능한 암입니다

다발골수종 (MM) 진단 가능단계

다발골수종(MM)은 전구단계(MGUS)로부터 진단이 가능합니다



Rajkumar SV et al., *Lancet Oncology* 2014; 15:e538–e548

특히 전구단계로부터 진행되는 암은 관리를 할 경우 조기에 발견되며 예후가 좋은 것으로 알려져 있습니다.

주기적인 MGUS 모니터링이 필요한 이유

GUIDELINE ARTICLE

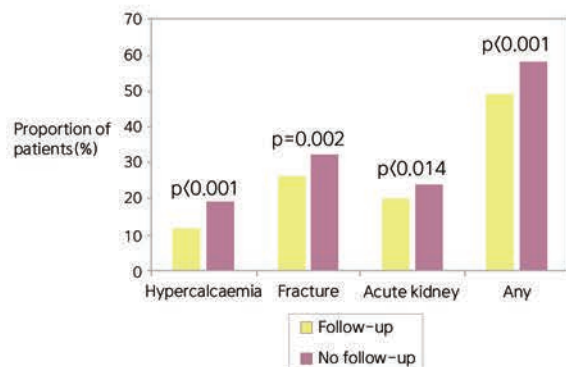
The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network

Niels W.C.J. van de Donk,¹ Antonio Palumbo,² Henrik Glogowski,³ Roman Hajek,⁴ Martin Orhan Sezer,⁵ Evangelos Terpos,⁶ Andriani H. Kastrup,⁷ and Henk M. Lokhorst⁸ on behalf of the European Myeloma Network

“골절, 급성 신장 손상 및 척추 압박 (cord compression) 또는 고칼슘혈증 (hypercalcemia)의 합병증 비율 (complication rate)은 MGUS에 대한 추적 관찰을 받은 환자에서 더 낮았고 이후에 MM 또는 WM으로 진행했습니다.”

van de Donk *Haematologica* 2014;99:984–996

MGUS 추적 관찰로 악성 진단 시 합병증 감소



Adapted from *Go Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:177–86

해외 여러 연구에 의하면 MGUS는 한 해에 1%씩 다발골수종으로 진행되어 진단되고 있으며, 결국 100명 중 20명은 다발골수종으로 진행이 될 것입니다.

MGUS 환자 중 중간 혹은 고위험도인 환자들만 주기적인 모니터링이 필요하다는 것이 일반적인 인식이나, 주기적인 혈액검사는 모든 MGUS 환자들에게 권고된다는 것이 최신지견입니다.

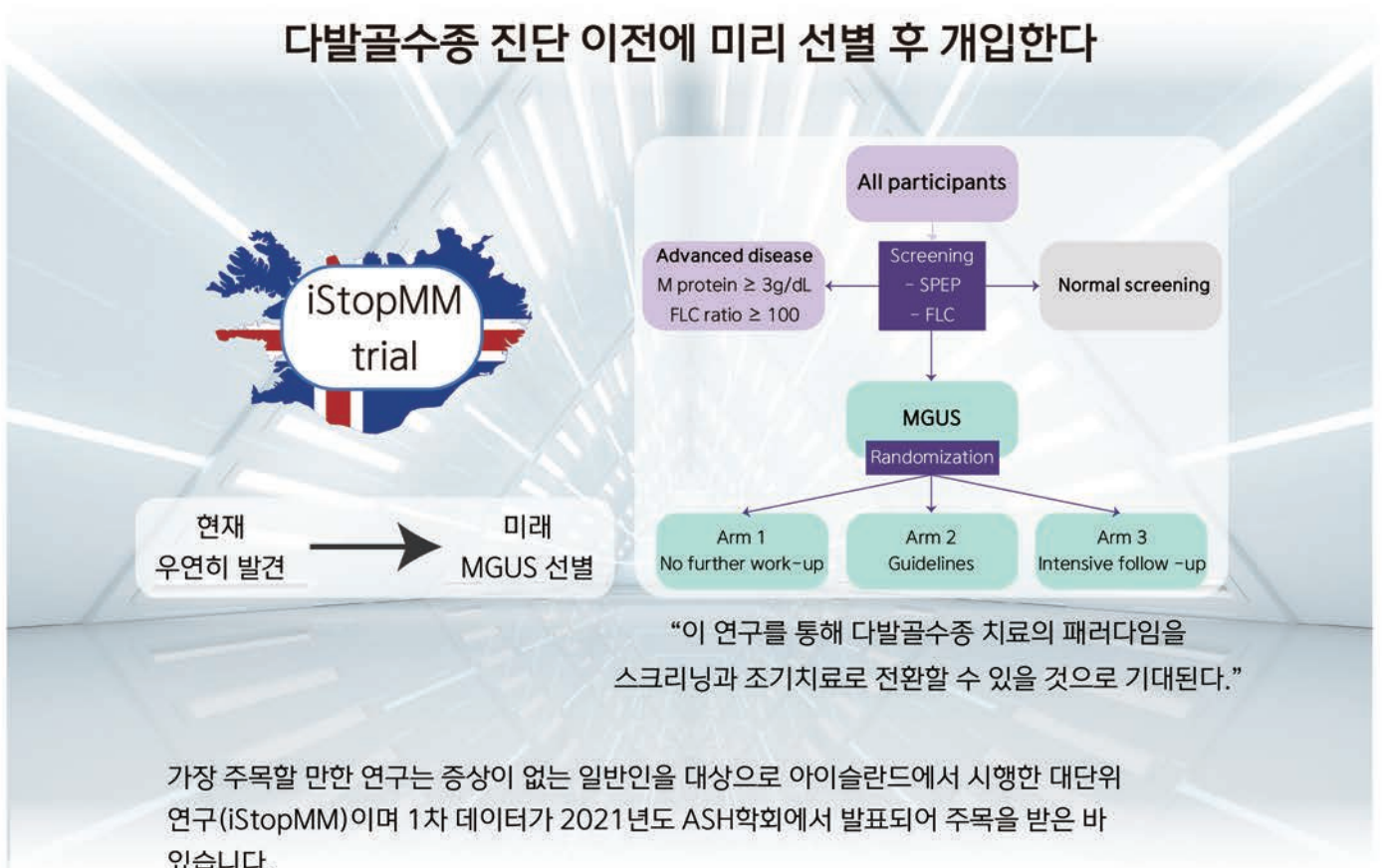
MGUS의 위험도 분류와 추적에 관한 가이드라인

	위험 요인	20년 경과시 절대적인 위험도	권고 추적관찰
Low	Normal FLC ratio (0.26-1.65), serum M protein < 1.5gm/dL, IgG type	2%	처음에는 6개월마다 추적관찰, 안정적이면 매 2~3 년마다 혹은 악성형질세포질환의 의심 증상이 나타나는 경우 Follow up
Low-Intermediate	Any 1 factor abnormal	10%	
High-Intermediate	Any 2 factor abnormal	18%	처음에는 6개월마다 추적관찰, 그 이후 매 해마다 그리고 환자의 임상적 상황에 변화에 따라 추적관찰 시행
High	Any 3 factor abnormal	27%	

Blood 2005;106:812-817
Kyle Leukemia 2010;24:1121-7

국제다발골수종 학회(IMWG)에서는 MGUS의 위험도를 Free light chain ratio, M protein 농도, 면역글로불린 subtype 등으로 계층화하여 위험도에 따라 추적관리 할 것을 권고하고 있습니다.

다발골수종 진단 이전에 미리 선별 후 개입한다



우리나라 MGUS 연구

MGUS prevalence of normal population

YH Jang, DS Lee

Korean Hematology Meeting May 30, 2009 Seoul Korea

원자력 병원의 건강 검진을 시행한 정상인을 대상으로 2006년부터 2008년 연구 (1032명 대상), 0.9%(9/1032) 에서 이상 소견 발견. **MGUS 유병률은 이전(1987년)의 데이터에 비해 증가**하였으며, MM의 유병률이 증가된 것과 관계된 것으로 보임

Korean Hematology Meeting, May 30, 2009, Seoul Korea

Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in an elderly urban Korean population

Hyun-Kyung Park,¹ Kyoung-Ryul Lee,¹ Young-Jin Kim,¹ Han-Ik Cho,¹ Jung Eun Kim,² Ki Woong Kim,³ Yu Jung Kim,⁴ Keun-Wook Lee,⁴ Jee Hyun Kim,⁴ Soo-Mee Bang,⁴ and Jong-Seok Lee⁴

945명의 참가자에 대한 다변량 분석에서 MGUS의 중요한 위험 요소에는 고령, 남성, 고단백혈증, 적혈구 침강 속도 증가 및 비정상적인 FLC 비율이 포함되며, MGUS는 다른 인종보다 한국인(3.3%)에서 유병률이 낮음

Park, H. K., et al, Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in an elderly urban Korean population. (2011) American Journal of Hematology, 86(9), 752-755. <https://doi.org/10.1002/ajh.22095>

MGUS 유병률에 대한 국내연구도 2편 있습니다. 원자력병원 장윤환 교수님 연구에서는 50대에서 1.7% 등 50세 이상에서 2%를 보였으며 분당서울대병원 방수미 교수님 연구에서는 65세 이상에서 3.3%의 유병률을 보였습니다.

단클론감마병증 검진 실태와 건강검진의 목적

건강검진의 목적	단클론감마병증 검진
- 건강상태 확인	- 혈액검사만으로 선별가능
- 질병의 예방	- 이상 발견 시 확립된 이관 후 정밀검사
- 암 조기발견	

-건강검진 기본법 제2조-

우리나라 건강검진 기본법에서는 검진의 목적으로 세가지를 꼽고 있는데 건강상태의 확인, 질병의 예방 및 암의 조기발견입니다.

특히 임상증상이 특이적이지 않고, 빈혈, 신장기능이상, 뼈 통증 등 일반 노화 증상과 유사한 다발골수종을 포함한 단클론감마병증은 건강검진의 대상이 될 수 있을 것으로 사료됩니다.



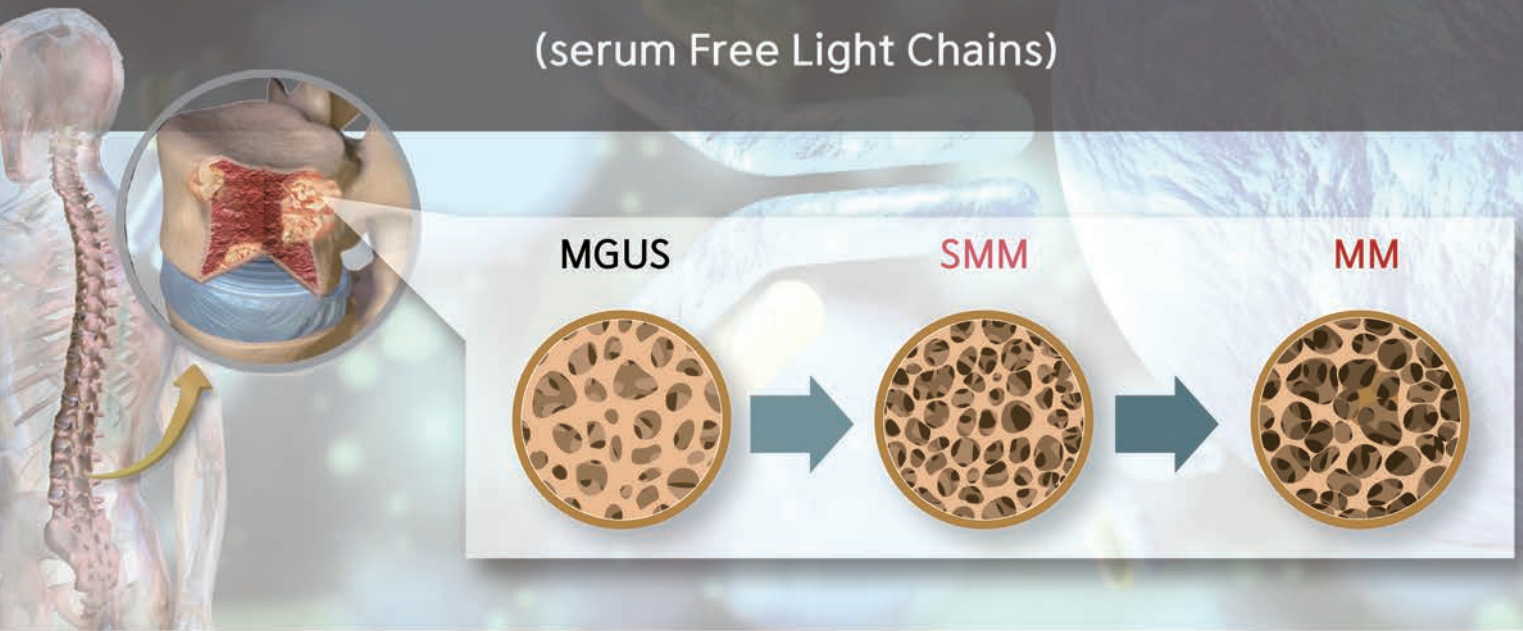
우리나라는 MGUS가 높은 유병률을 보임에도 불구하고 선별검사를 적극적으로 실시하지 않고 있어 진단 방향이 많고, 말기에 진단되는 것으로 보입니다.

겉으로 드러난 임상증상만이 아니라 병의 뿌리를 찾아서 진단 검사가 필요한 분야, 그 질환이 다발골수종 및 MGUS라고 사료됩니다.

40세 이상 대상 혈액암·단클론감마병증(MGUS, SMM, MM 다발골수종) 스크리닝

검진항목으로서 혈청 유리경쇄검사 제안

(serum Free Light Chains)



안녕하십니까? (주)다우바이오메디카의 학술팀에서 보내드리는 안내 메일입니다.

이번 호에서는 최초의 종양마커로서의
Freelite 검사에 대해 안내드립니다.

1. 건강검진 마커로서의 혈청유리경쇄검사
2. 의미불명 단클론 감마병증(MGUS) 문제와 해법
3. 최초의 종양마커로서의 Freelite 검사
4. 검사대상 및 적용사례 [제안]

최초의 종양표지자 벤스 존스 단백 (urine free light chains)

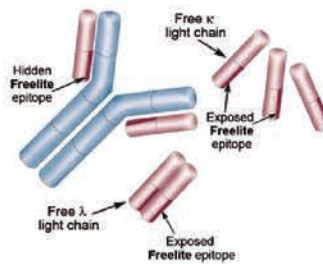
Freelite 검사 개발경위

1850년



최초로 발견한 암표지자 Bence-Jones protein이 단백전기영동검사(PEP)로 시행되었음

2000년대 초



영국의 The Binding Site사에 의해 Freelite-면역검사법으로 개발됨

Freelite 검사는 1850년 경 뇨(urine)에서 발견된 벤스존스 단백을 면역검사법으로 혈청에서 검사하는 시약으로 2000년 영국의 The Binding Site사에 의해 개발되었습니다.

혈청유리경쇄(sFLC)검사 이상적인 종양표지자의 조건을 만족하는 검사

이상적인 종양마커의 조건*	유리경쇄정량검사 Freelite®
검체를 쉽게 채취할 수 있으며 간편한 검사	혈청을 이용하며, 자동화장비로 15분만에 측정
높은 특이도 - 특정 한가지 암종에 대해서만 검출	>95% (Kappa, Lambda 정량값, FLC κ/λ 비를 이용하여 증가량 및 단클론여부 확인)
높은 민감도 - 양성 질환에서 상승하지 않아야 함	κ/λ ratio 이용, 정상하한값 이하까지 측정 (<1mg/L) 기존 선별검사보다 100배 이상 민감
짧은 반감기 - 주기적 검사로 예후예측이나 질병상태 감시 가능	Free Light Chain은 Immunoglobulin 대비 반감기가 짧으며, 치료 후 주기적 측정하여 모니터링에 유용
종양표지자 수치가 종양 상태(tumor burden)를 정확히 반영 - 종양의 진행이나 호전을 정확히 반영	Free Light Chain의 highly abnormal ratio는 단클론 정도를 반영하여 불량한 예후를 나타냄

*Sharma, S. (2009). Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* 30(01), 1-8. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.56328>

Tumour marker의 유용성 비교표

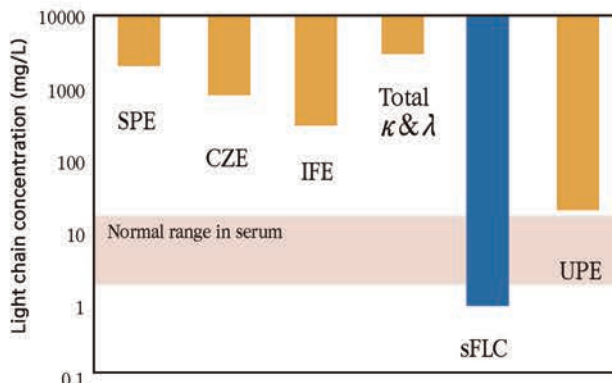
Tumor type	Cancer deaths	Tumor markers	Specificity	Sensitivity	Tumour Detection	Clinical Utility
Lung + bronchus	28%	Neuron specific enolase	Poor	Poor	Late	Poor
Colon + rectum	10%	Carcinoembryon ic antigen	Poor	Modest	Late	Modest
Breast	8%	CA 15-3; CEA	Poor	Modest	Late	Modest
Pancreas	5%	CA 19-9; CEA	Poor	Poor	Late	Poor
Prostate	5%	Prostate-specific antigen	Good	Good	Intermediate	Good
Stomach	3%	CEA; CA 19-9	Modest	Modest	Late	Poor
Ovary	2.5%	CA 125; PLAP	Modest	Modest	Intermediate	Good
Liver	1%	Alpha fetoprotein	Good	Good	Intermediate	Good
Myeloma	1.5%	Monoclonal proteins	Good	Good	Early	Very good
AL amyloidosis	0.3%	Monoclonal proteins	Good	Good	Early	Very good
Germ cell	~0.1%	AFP; hCG	Good	Good	Early	Very good
Choriocarcinoma	<0.1%	Chorionic gonadotrophin	Good	Good	Early	Very good
Neuroendocrine	<0.1%	Chromogranin A	Good	Good	Early	Very good

AR Bradwell, *Serum Free Light Chain Analysis*(5th), p.2

인류가 활용한 최초의 종양마커로서 free light chain 검사는 검사의 민감도, 특이도 등에서 임상적 유용성이 가장 높은 마커로 평가되고 있습니다.

기존검사법 대비 100배 향상된 민감도

유리경색정량검사와 전기영동법의 민감도 비교



AB Bradwell, *Serum Free Light Chain Analysis plus HevyLite* (6th edition)

sFLC 검사 민감도, 100~500배 우수

SPE: Serum Protein Electrophoresis
 CZE: Capillary Zone Electrophoresis
 IFE: ImmunoFixation Electrophoresis
 sFLC: serum Free Light Chain
 UPE: Urinary Protein Electrophoresis

Freelite 검사는 다발골수종을 진단하는 선별검사법으로 활용하여 온 전기영동법에 비해 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 등 모든 항목에서 월등하게 높은 것으로 나타났습니다. 그리고 전기영동 검사와 함께 활용할 경우 민감도 특이도를 포함하여 100%에 가까운 정확도를 보였습니다.

다발골수종 진단법 별 민감도

	SPE alone	sFLC alone	SPE + sFLC ✓
Sensitivity	64%	88%	100%
Specificity	81%	98%	99%
Positive Predictive Value	35%	88%	89%
Negative Predictive Value	94%	98%	100%

Abadie & Bankson, Ann Clin Lab Sci, 2006; 36: 157-162

Freelite® 검사만으로 다발골수종의 96% 검출

검사법 별로 단클론성 단백을 검출하는 민감도 비교표

Protocols	% of Paraproteins detected			
	Myeloma	AL	LCMM	NSMM
SPE alone	88-90	50-66	40-57	0
SPE, serum IFE	95	70	75	0
SPE and UPE	95	75	90	0
SPE, UPE, serum and urine IFE	97-99	90-94	95	0
Freelite alone	96-97	88-98	100	68
Freelite and SPE	99-100	96-98	100	68
SPE, Freelite and serum IFE	99-100	97-98	100	68

JA Katzmann et al, *Clinical Chemistry* 2009;55(8): 1517-1522

Free light chain은 경쇄 다발골수종 (Light Chain Multiple Myeloma, LCMM)에서만 검출되는 것이 아니라 거의 모든 골수종에서 검출되어 Freelite 단독검사만으로도 전체 다발골수종의 96%를 검출할 수 있다는 연구도 있습니다.

다발골수종 조기진단을 위한 Freelite® 검사의 활용 권고

Defining Active Myeloma in 2019

새로운 다발골수종 진단기준

SLiM or CRAB

JA Katzmann et al, Clinical Chemistry, 2009; 55 (8): 1517-1522

Freelite® 검사 결과 기준으로 Involved/uninvolved 혈청유리경쇄 정량검사 비율이 100 이상이며, Involved FLC 농도가 100mg/L 이상인 경우 진단가능

Rajkumar Lancet Oncol 2014;15:e538-48

*by Freelite®

다발골수종 진단 기준이 임상증상(CRAB)이 없어도 Freelite 검사에서 K/L ratio가 100 이상일 경우 다발골수종으로 진단할 수 있도록 추가, 변경되었습니다. 장기침범이 나타나기 전이라도 조기 개입하면 예후가 좋아질 수 있기 때문입니다.

보험급여기준 변경 ▶ 선별검사로

적극적인 검사로써 조기진단을 유도하겠다는 의지

<p>치료 모니터링검사뿐만 활용되어 오다가 선별검사도 인정</p>	<p>보험급여 정보</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● 2009년 1월 부 급여 최초로 인정-진단 및 치료모니터링(혈액종양마커)만 인정 ● 2019년 12월 1일 부 급여기준 변경 <ul style="list-style-type: none"> - 선별검사도 인정 - bone disease에도 적용 가능 	<ul style="list-style-type: none"> ● 보험코드 <ul style="list-style-type: none"> · 분류번호: 누442가(1) · 수가코드: D442102/D442104 · 수가명: 유리경쇄/중경쇄 검사-[정밀면역검사](정량)-유리경쇄 ● 보험수가(종별가산 미포함) <ul style="list-style-type: none"> · 병원급이상: 약 58,000원 · 의원: 약 66,000원

Freelite® 유리경쇄 정량검사

지난 20년 동안 축적된 근거



지금까지 3000여 편의 연구 논문이 발표되었고 국제다발골수종 학회 등 세계적인 기구에서 가이드라인으로 채택되어 선별, 진단, 예후 및 치료 모니터링에 주로 활용되고 있습니다.

Key Guidelines

Year	Guidelines	
2016	International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.	Kumar, et al. Lancet Oncology 2016; 17:e328-346
2016	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myeloma: diagnosis and management.	NICE publication (UK)
2016	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice Guidelines in Oncology - Multiple Myeloma.	Anderson KC, et al: NCCN publication
2014	International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.	Rajkumar SV, et al. Lancet Oncology 2014; 15:e538-548
2014	International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care.	Ludwig H, et al. Leukemia 2014; 28:981-992
2012	New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes.	Palladini, et al. J Clin Onc 2012; 30:3541-4549
2011	Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1.	Rajkumar SV, et al. Blood 2011; 117:4691-4695
2010	Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management.	Kyle RA, et al. Leukemia 2010; 24:1121-1127
2009	International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders.	Dispenzieri A, et al. Leukemia 2009; 23:215-224
2006	International uniform response criteria for multiple myeloma.	Durie BGM, et al. Leukemia 2006; 20:1467-1473

Freelite검사는 2009년도 최초로 급여가 이루어진 후 임상적 유용성이 확립되고 조기 선별검사의 중요성이 부각되면서, 2019년에 선별검사도 급여인정기준에 포함되어, 형질세포질환 의심 환자를 선별하는데에 적극적으로 검사할 수 있게 되었습니다.



초기 진단 정밀검사

- ▶ 병력 및 신체 검사(H&P)
- ▶ CBC, 감별, 혈소판 수
- ▶ 말초 혈액 도말
- ▶ 혈청 BUN/크레아티닌, 전해질, 간 기능 검사, 알부민^b 칼슘, 혈청 요산, 혈청 LDH^b 및 베타-2 마이크로글로불린^b
- ▶ 크레아티닌 청소율(직접 계산 또는 측정)^c
- ▶ 혈청 정량적 면역글로불린, 혈청단백질전기영동(SPEP), 혈청면역고정전기영동(SIFE)
- ▶ 24시간 소변에 포함된 총 단백질, 요단백전기영동(UPEP) 및 요면역고정전기영동(UIFE)
- ▶ **혈청유리경쇄(FLC) 분석**
- ▶ 전신 저선량 CT 스캔 또는 FDG PET/CT^{d,e}
- ▶ 면역조직화학(IHC) 및/또는 다항목 유동세포계수법을 포함한 편측 골수 천자 및 생검
- ▶ 골수 천자에서 획득된 형질세포에 대해 실시한 형광제자리부합법(FISH)^b 패널^f[del 13, del 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20), 1q21 증가/증폭, 1p 결손]

국내 전문가 그룹에서도 선별검사의 중요성을 강조하며 적극적으로 free light chain 검사를 시행할 것으로 권고하고 있습니다.

2022년도 미국 NCCN(National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인에서도 Free Light Chain 검사를 초기 진단 정밀검사(Initial Diagnostic Workup)로 활용할 것을 권고하고 있습니다.

Free Light Chain 유리경쇄정량검사 원내 검사 기관

현재 전국 약20여 대학병원에서 검사하고 있으며
중소규모 병원에서는 5개 수탁기관에 의뢰를 보내고 있습니다.

서울/경기	수도권 외 지역	수탁기관
서울대병원	경북대병원	SCL
세브란스병원	부산대병원	녹십자 의료재단
서울성모병원	고신대병원	삼광 의료재단
삼성서울병원	해운대병원	이원 의료재단
서울아산병원	울산대병원	씨젠 의료재단
분당서울대병원	화순전남대병원	
경희대병원	충남대병원	
인하대병원	천안순천향병원	
강남성심병원	원주기독병원	
은평성모병원	전북대병원	
	여천전남병원	
	원광대병원	

우리나라에서는 주요 대학병원에서 검사하고 있으며, 직접 검사하지 않는 기관에서는 수탁기관을 통해 검사를 의뢰할 수 있습니다.

건강검진의 목적과 단클론감마병증 검진 실태

건강검진의 목적	단클론감마병증 검진
<p>건강상태 확인</p> <p>질병의 예방</p> <p>암 조기발견</p> <p>-건강검진기본법 제2조-</p>	<p>혈액검사만으로 선별가능</p> <p>이상 발견 시 확립된 이관 후 정밀검사</p>

자각증상만으로 감별이 어려운 혈액암 검진 시 선별이 필요함

건강검진은 건강상태 확인과 질병의 예방 및 조기발견을 목적으로 하는 것으로 건강검진 기본법에서 명시하고 있습니다.

특히 자각증상이 없고 초기에 진단이 쉽지 않은 다발골수종 및 단클론감마병증을 위한 검진항목으로 Freelite 검사를 고려해 볼 수 있을 것으로 사료됩니다.

다발골수종도 곧 관리 가능한 만성질환으로 분류될 것 진단 시기를 앞당기는 것이 가장 중요

이미 다른 장기로 전이된 상태로 진단
90% 국내 환자

5년 생존율 수준
40% 국내 ~ 66% 국외

다발골수종으로 진단된 많은 환자들이 뼈질환, 신장질환 등으로
한의원, 정형외과, 내과를 거쳐 시간을 허비하다 뒤늦게 진단됩니다.

희귀병이라는 인식으로 스크리닝 검사의 미시행, 민감도가 낮은 검사의
시행으로 인한 다발골수종 진단의 지연은 세계적으로 빠르게 발전하는
치료방법의 효율을 극대화 시켜주지 못합니다.

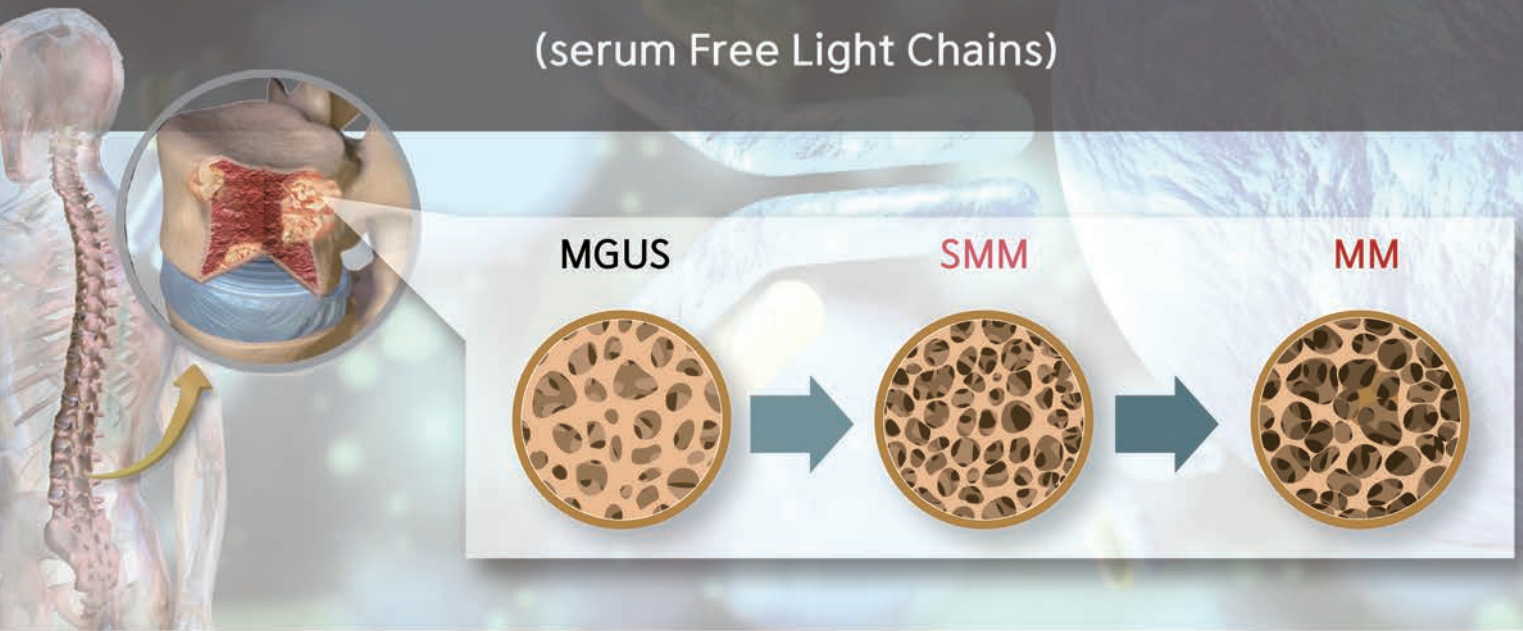
다발골수종으로 진단되지 않은 채 증상에 대한 치료만
받다가 사망에 이르는 환자들이 많은 것으로 추정됩니다.
최근에 여러 신약 개발로 다발골수종 치료효과가
향상되고 있기에, 조기에 진단될수록 예후가 좋아지고
있으며, 점차 관리 가능한 질환으로 분류될 것으로
기대되고 있습니다.



40세 이상 대상 혈액암·단클론감마병증(MGUS, SMM, MM 다발골수종) 스크리닝

검진항목으로서 혈청 유리경쇄검사 제안

(serum Free Light Chains)



안녕하십니까? (주)다우바이오메디카의 학술팀에서 보내드리는 안내 메일입니다.

이번 호는 마지막 네 번째로, 유리경쇄검사의 검사대상
및 적용사례에 대해 안내드립니다.

1. 건강검진 마커로서의 혈청유리경쇄검사
2. 의미불명 단클론 감마병증(MGUS) 문제와 해법
3. 최초의 종양마커로서의 Freelite 검사
4. 검사대상 및 적용사례 [제안]

“

다발골수종 희귀한 질환 아냐

”

**가장 빠르게
증가하고 있는 암**

- 연 2,000명 신환으로 진단
- 최근 30년동안 약 30배 증가
- 진단 시 평균 67세 (50-80세)
- 인구 고령화와 진단기술의 발달로 증가

**아직도 45%에
그치는 진단율**

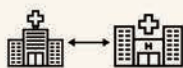
- 1년 발생환자 추정치: 약 5,000명
- 1년에 3,000명 가량 진단되지 못한 채 사망하는 것으로 추정
- 걸음으로 드러난 증상(뼈 질환, 골절 등)만 치료하다가 노환으로 치부하여 제대로 진단되지 못하는 것으로 추정

다발골수종은 초고령화 시대를 진입한 우리나라 사회에서 급속도로 증가하고 있는 혈액암 중 하나입니다. 3대 혈액암 중 발병률 2위를 차지하고 최근 30년간 30배 증가한 만큼 다발골수종의 사례가 급격하게 증가하고 있습니다. 그러나 다발골수종의 문제는, 대부분의 환자들이 다발골수종의 증상들을 노화로 인한 질환으로 착각하는 경우가 많아 정형외과나 일반내과, 한의원을 방문하여 증상에 대한 치료만 받으며 진단방향을 한다는 것입니다. 이로 인해 뒤늦게 다발골수종 말기에 진단이 되거나 1년에 약 3천명 환자들은 다발골수종으로 진단되지 못한 채로 사망에 이르는 것으로 추정되고 있습니다.

다발골수종 환자 사례



72세(여)



- 평소에 허리통증 호소하며 의원과 한의원을 번갈아 다님



- 1년 전쯤 비탈길에서 넘어진 후부터 통증이 심해져서 동네병원에서 X선 촬영함
- 결과: 2번 요추 압박골절 및 척추가 전반적으로 골다공증이 심하다는 소견을 받음



- 이후 손주랑 놀다가 옆구리 걸림증상, 호흡 시 가슴통증을 느껴 대학병원 응급실 내원
- 그리고 다발골수종 진단을 받음

출처: 영남대학교병원

다발골수종 환자 사례

ARTICLE

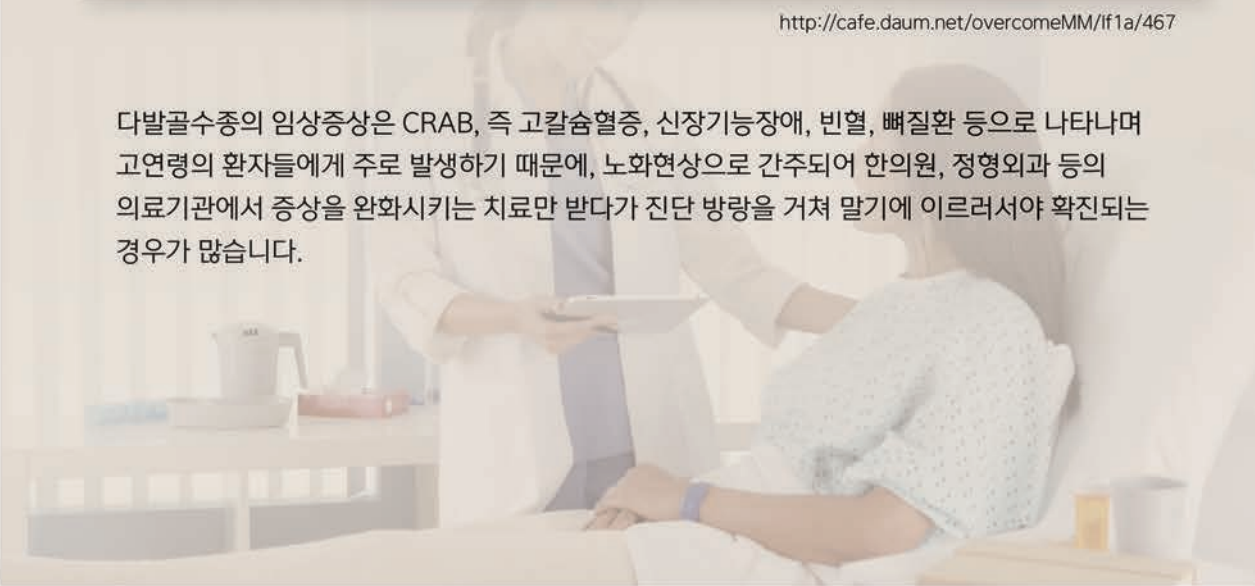
최근 55세 여성 환자가 다발골수종이 한참 진행된 후에야 찾아왔다. 쉽게 피로감이 계속되다가 허리까지 통증을 느끼게 된 게 얼마 되지 않았다고 했다. **내과에서 골다공증 진단을 받고 척추전문병원 등을 전전하다가 급기야 최근에는 신장까지 나빠져 투석을 받게 되었다.** 이상하다 싶어 정밀검진을 받아보니 **다발골수종 3기 진단**이 나왔다.

J일간지, 2012-08-01 칼럼
K병원 L교수

처음 돌아다니는 가슴통증.. 기력저하.. 체중감소 등을 호소하여.. 큰 병원에 가서 검사하니. 그냥 갑상선 항진증 증상 때문이라더군요..그래서 악먹고 경과 관찰하던중..3개월뒤. 상세불명의 호흡곤란으로 응급실에 들어와 중환자실에서 의식불명으로 돌아가실뻔 했는데..이번엔 급성폐렴과 심부전증이 같이 와서 그런다며.. 치료후 퇴원을 했고.. 열흘만에 똑같은 증상으로 호흡곤란이 와 다시 응급실..또.. 폐렴이고 심부전이라 고했고.. 몇일 후 또 퇴원하라더니..급하게 연락이 왔어요..우연히 찍힌 머리 엑스레이 사진에 뼈가 군데군데 녹아 있는게 있어 골수검사를 해야겠다고 하더이다. 다발성골수종이라는 혈액암이고 얼마 못 사신다니..참 어이없네요.. 지금껏 가슴 쪽만 검사했다가..퇴원 전 가볍게 흉부검사하려고 찍어본 머리 엑스레이 때문에 우연히 이이 모든 증상들의 원인을 발견하게 되었습니다. 그때 갑상선 진단해준 초진 의사부터 싹..다..오진 아닌가요.. 좀 일찍 알았더라면..돌아다니는 뼈 통증 얘기 했을때부터..의심해줬더라면..너무 한스러워요..ㅠㅠ..암 발견 못하고 또 퇴원 할 뻔 했어요..어디에 하소연해야 할까요..답답합니다..그리고 암환자들은..병실 순환을 위해..일주일 후 퇴원하라네요..참나..

<http://cafe.daum.net/overcomeMM/1f1a/467>

다발골수종의 임상증상은 CRAB, 즉 고칼슘혈증, 신장기능장애, 빈혈, 뼈질환 등으로 나타나며 고연령의 환자들에게 주로 발생하기 때문에, 노화현상으로 간주되어 한의원, 정형외과 등의 의료기관에서 증상을 완화시키는 치료만 받다가 진단 방랑을 거쳐 말기에 이르러서야 확진되는 경우가 많습니다.



벤젠에 의한 직업병 ‘다발성 골수종’ 첫 발생

중앙일보 | 입력 1999.03.22 00:00

지면보기

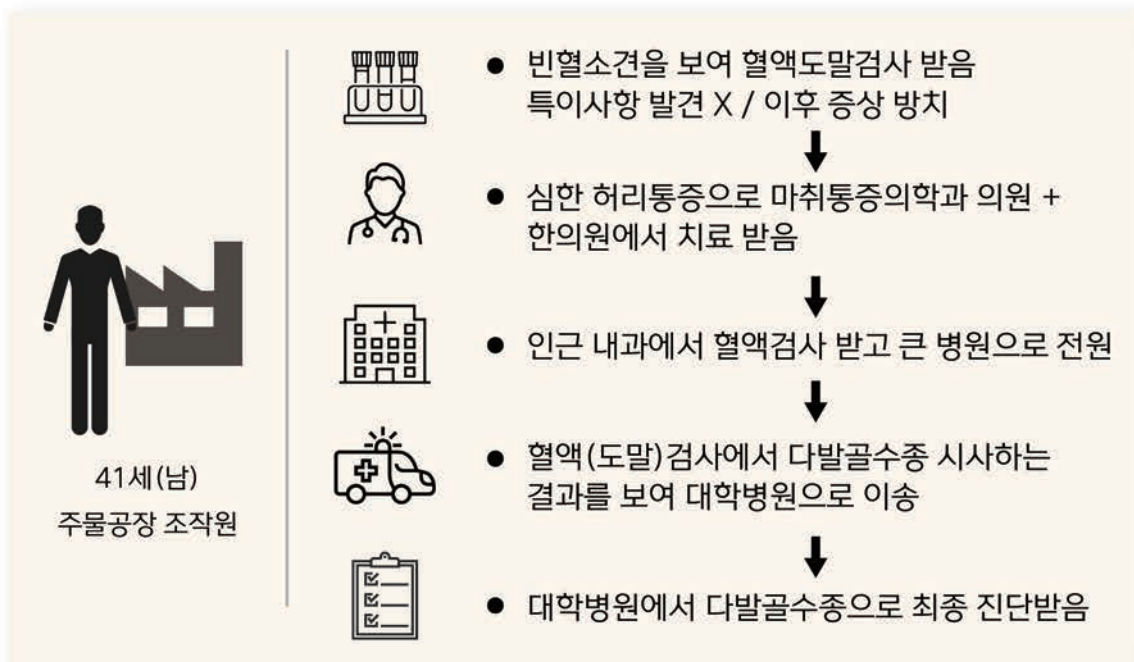
벤젠에 의한 직업병인 ‘다발성골수종’이 국내에서 처음으로 발생했다.

한국산업안전공단은 21일 창원의 H중공업 주물공장에서 18년간 주형틀 작업을 한 모(49)씨가 혈액암의 일종인 다발성 골수종에 걸린 사실이 국내 처음으로 발견됐다고 밝혔다.

공단은 씨가 79년부터 97년까지 주물공장에서 일하면서 주형틀을 만들 때 촉매제로 사용하는 벤젠술폰산에 장기간 노출된 것으로 판단된다고 말했다.

다발성 골수종은 백혈구의 일종인 혈액세포에 발생하는 암으로 비정상적인 형질세포가 혈액을 만드는 골수를 점유, 정상적인 혈액세포의 생산을 방해하는 질병이다.

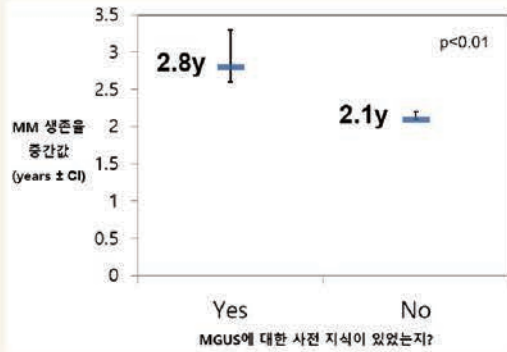
벤젠 노출된 주물공장 조작성원의 진단방랑 후 다발골수종 판정 사례



출처: 안전보건공단 산업안전보건연구원 직업병 진단사례집 2017, 2018년도)

그리고, 40세 이상을 대상으로 건강검진시 Freelite 카파, 람다 혈청유리 경쇄 정량검사를 실시하여 조기에 발견하는데 도움을 줄 수 있습니다. 또한, 벤젠 등 유기 화학물질에 노출이 많은 직업을 가진 사람들은 다발골수종을 비롯한 혈액종양의 발병 위험이 높습니다.

MGUS 추적 시 다발골수종 생존율 향상



Adapted from Sigurdardottir JAMA Oncol 2015;1:168-74

위험 계층화와 관계없이 MGUS 환자의 임상적 후속 조치의 중요성을 강조

- 약 15,000(14,798)명의 MM환자의 전반적인 생존율 연구(스웨덴 2.7%(394/14,798명)는 MM으로 진행되기 전에 MGUS 진단 받음
- MGUS에 대한 사전 지식이 있는 MM 환자는 MGUS에 대한 사전 지식이 없는 MM 환자에 비해 전체 생존율이 현저히 우수하고 2.8년의 중간 생존율을 보임
- 저자들은 MGUS에 대한 사전 지식을 가진 환자에서 더 빈번한 추적 관찰은 MM의 조기 진단 및 치료로 이어지며, 이는 다시 생존율 향상으로 이어진다고 추측

MGUS는 아직 인식이 높지 않은 질환이지만, 점차 유병률이 증가하고 있으며, 최근 발표된 문헌에 의하면 국내 MGUS로 진단된 환자 중 약 29%가 10년안에 MM으로 진행된다고 밝혀졌으며, 이는 10년에 10% 정도 진행된다고 발표된 기존의 서구 문헌들에 비해 유의하게 높은 결과입니다.

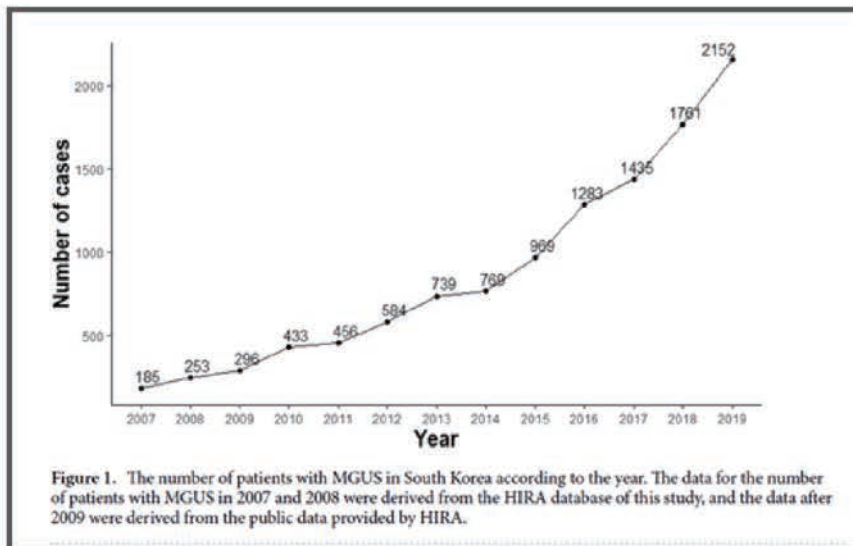


Figure 1. The number of patients with MGUS in South Korea according to the year. The data for the number of patients with MGUS in 2007 and 2008 were derived from the HIRA database of this study, and the data after 2009 were derived from the public data provided by HIRA.

Scientific Reports | (2021) 11:18449 | <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97664-y>

건강보험심사평가원 심사청구 자료를 분석하여 2007년 1월 1일부터 2009년 8월 31일까지 MGUS로 진단된 환자 470명을 대상으로 10년간의 경과를 관찰한 후향적 연구를 시행했습니다. 연구팀의 조사에 따르면, 약 34%에 해당하는 158명이 유증상단세포군마글로불린혈증으로 진행했고, 약 29%인 134명이 다발골수종으로 진행했습니다. 이는 MGUS로부터 다발골수종 진행률이 10% 정도로 발표한 서구 논문 결과를 훨씬 상회하는 수치입니다.

Kang, K. W., et al. A nationwide study of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance with a 10-year follow-up in South Korea. (2021) Scientific Reports, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97664-y>

Freelite 혈청유리경쇄검사 검진 대상자 제안



40대 이상



진단방랑 의심환자

(기존 검사결과로 칼슘, 신장, 빈혈, 뼈 관련 이상이 있으나 진단은 받지 못한 경우 및 류마티스내과 한의원, 정형외과 등 치료력 고려)



특수 직업군 종사자
(벤젠 노출 직업군)



가족력 있는 수진자

의심하고 검사하지 않으면 놓치기 쉬운, 일차성 면역결핍증

- ▶ 일차성 면역결핍증에서 IgG subclass의 임상적 유용성
- ▶ 증상을 바탕으로 가능성이 높은 질환에 대한 집중 검사

일차성 면역결핍증

Primary Immunodeficiency Diagnosis

- ▶ 특징적인 증상이 없기에, 의심하고 검사하지 않으면 놓치기 쉬움
- ▶ 정확한 진단이 내려지기까지 증상 발현 후 5년 소요
- ▶ 전 세계적으로 약 천만 명의 어린이 혹은 성인이 가지고 있는 병
- ▶ 아직까지 일차성 면역결핍증에 대한 인식이 부족하여, 더욱 많은 관심과 주의가 필요

PID Korea: <https://www.pidkorea.org/introduce>



10 Warning Signs

of Primary Immunodeficiency

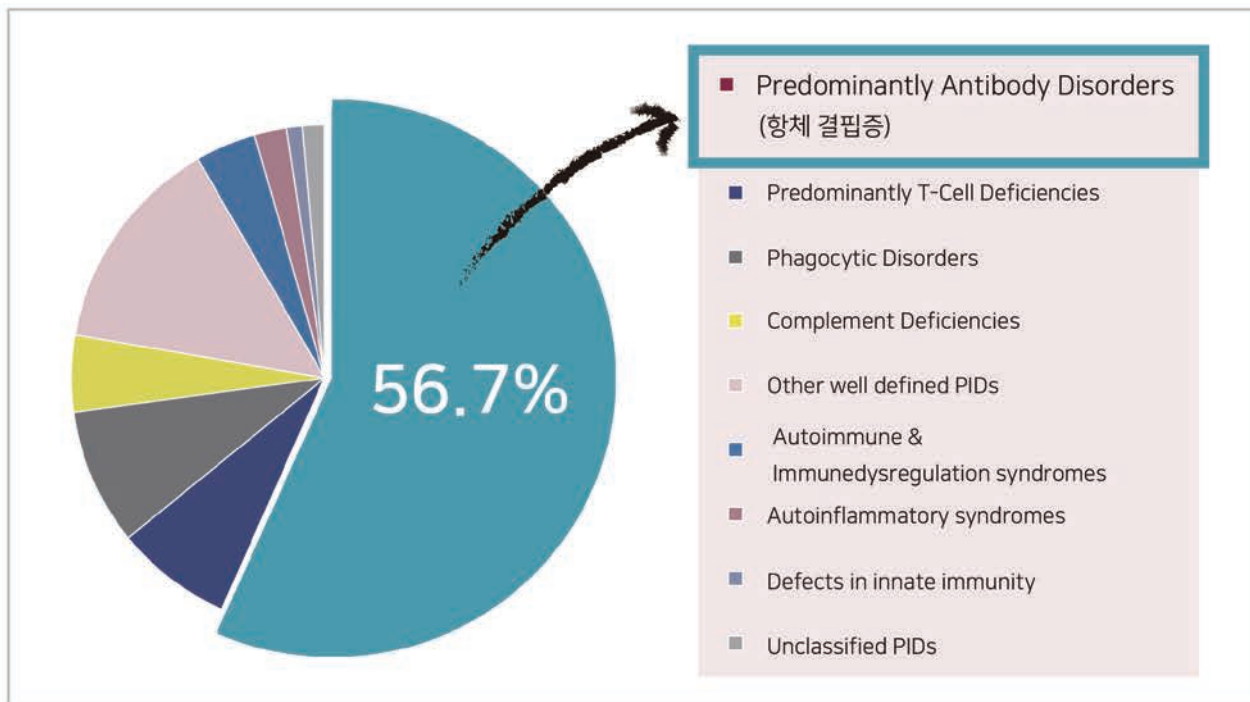
어린이와 성인들에게서 자주 재발하거나 치료하기 힘든 일반적이지 않은 감염을 유발하며, 500명 중에 한 명은 알려진 일차성 면역결핍증 증상 중 하나의 증상을 보입니다.

아래의 항목 중 2가지 이상에 해당한다면, 일차성 면역결핍증의 잠재적 가능성이 있습니다.

 <p>1. 만 1년동안, 발열과 치통, 혹은 이를 동반한 심한 중이염이나 외이도염을 4번 이상 진단받았나요?</p>	 <p>2. 만 1년동안, 발열과 압통을 동반한 심한 급성 부비동염을 2번 이상 진단받았나요?</p>	 <p>3. 항생제를 2개월 이상 꾸준히 복용해도 호전이 없었나요?</p>
 <p>4. 만 1년동안, 1주 이상 입원치료가 필요했던 심한 폐렴을 2번 이상 앓았나요?</p>	 <p>5. 아기 몸무게가 늘지 못하고 발달이 느린가요?</p>	 <p>6. 심한 피부 감염이나 칸 등의 장기에 농양이 반복적으로 오래가나요?</p>
 <p>7. 입안의 아구창이나 피부의 진균 감염이 반복적으로 오래가나요?</p>	 <p>8. 경구 항생제만으로는 부족하고 정맥 주사를 주입해야 염증이 치료되었나요?</p>	 <p>9. 폐렴증을 포함해서 만성 염증 질환이 2번 이상 있었나요?</p>
 <p>10. 일차 면역 결핍증을 앓는 가족이 있나요?</p>		

일차성 면역결핍증후군(PID)의 주된 원인

현재까지 밝혀진 일차 면역 결핍증은 230여가지가 넘으며, 그 중 가장 많은 비율을 차지하는 것은 항체 결핍증(Predominantly Antibody Disorders, PAD)입니다.




Adapted from Mahlaoui Rare Diseases and Orphan Drugs 2014;1:25-7



선천성 면역결핍증 진단 검사



선천성 면역결핍증의 진단을 위한 검사법 이미 개발 완료



어린 환자들에게 모든 종류의 검사를 시행하기에 종류가 과함



진단을 위한 검사 부담 축소를 위한 면역결핍질환의 종류 파악 필요성 대두

- ▶ 증상을 바탕으로 가능성이 높은 질환에 대한 검사에 집중
- ▶ 대부분 혈액을 이용해 검사 시행
- ▶ 항체결핍증 진단을 위해 일반적인 면역글로불린 및 IgG subclass 혈청 농도 측정

IgG subclass의 혈청 농도 측정

	IgG	IgG subclasses	IgA	IgM	Vaccination Response
IgG subclass deficiency	Normal	≥ 1 low	Normal	Normal	Normal IgG response to some
Selective IgA deficiency	Normal	Normal	Absent	Normal	Normal IgG response
IgA with IgG subclass deficiency	Normal	≥ 1 low	Absent	Normal	Normal IgG response to some
Common variable immunodeficiency (CVID)	Low	IgG3 Low	Low	Normal or Low	Poor
Specific antibody deficiency(SAD)	Normal	Normal	Normal	Normal	Poor response to polysaccharide vaccine

ESID Registry – working definitions for clinical diagnosis of PID 2016
Ameratunga Clin Exp Immunol 2013;174:203–211

▶ IgG subclass deficiency

IgG subclass의 선택적 결핍증은 가장 흔히 나타나는 항체 결핍증으로, IgG의 총 양은 정상 범위이지만 한 개 또는 그 이상의 IgG subclass의 감소 또는 결핍으로 정의합니다.

▶ Selective IgA deficiency

IgG A의 선택적 결핍증은 4세 이상 환자에서 IgG 또는 M 등 다른 면역글로불린의 농도는 정상이지만 IgA만 선택적으로 저하되어 있거나 결핍한 상태를 의미합니다. 임상적인 증상은 매우 다양하며, 무증상이지만 재발성 감염을 보이거나 자가면역 질환을 동반하는 환자들도 있습니다.

▶ Common variable immunodeficiency (CVID)

공통 가변성 면역결핍증은 면역 세포가 성숙하는 과정 (maturation)에서 문제가 발생하여 미생물, 독소 등 외부 물질에 대항하는 항체를 적절하게 생산하지 못하는 유전성 면역결핍 질환입니다. 보고된 내용에 따르면 해당 질환 환자의 경우 모든 종류의 혈청 내의 면역글로불린이 감소하여 외부 항원에 대항하는 항체가 제대로 생성되지 않으며, 세균 감염이 만성적으로 재발합니다. 특히 호흡기계와 소화기계의 감염이 빈번하게 일어납니다.

질병관리청 희귀질환 헬프라인: <https://helpline.kdca.go.kr/cdchelp/>

IgG subclass 검사 항목

수가 코드	분류번호	한글명	영문명
D7420013	누 742	면역글로불린G 아형 [정밀면역검사] (정량)_IgG1	IgG Subclass-IgG1
D7420023	누 742	면역글로불린G 아형 [정밀면역검사] (정량)_IgG2	IgG Subclass-IgG2
D7420033	누 742	면역글로불린G 아형 [정밀면역검사] (정량)_IgG3	IgG Subclass-IgG3
D7420043	누 742	면역글로불린G 아형 [정밀면역검사] (정량)_IgG4	IgG Subclass-IgG4

IgG subclass 검사 기관 및 검사 코드

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
녹십자의료재단	S121	S122	S123	S124
삼광의료재단	20233	20243	20253	20263
씨젠의료재단	21548	21549	21550	21551
이원의료재단	A0115	A0116	A0117	A0119

AccuPlex 제품은 SARS-CoV-2 의 총 게놈 30 Kb 중 7.8Kb 의 시퀀스를 포함하고 있습니다.

Binding Site

