

다발성 골수종에서 신부전 발생의 위험인자 및 신기능 회복 예측인자

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 신장내과

황현철 · 고은실 · 김정관 · 정성진 · 신석준 · 박철휘 · 장윤식

Risk Factors and Reversibility of Renal Failure in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma

Hyun Chul Whang, Eun Sil Koh, Jeong Gwan Kim, Sungjin Chung, Seok Joon Shin, Cheol Whee Park, and Yoon Sik Chang

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Multiple myeloma (MM) is frequently accompanied by renal insufficiency, which has been regarded as a poor prognostic factor for MM. It is known that the incidence and characteristics of MM in Asia differ from those in Western countries. The aim of this study was to evaluate risk factors for renal impairment and to investigate reversible factors for renal failure in patients with MM.

Methods: Patients newly diagnosed with MM from 2005 to 2008 were included. We investigated factors associated with renal insufficiency and those related to recovery from renal dysfunction after 12 weeks of treatment of MM.

Results: Renal failure was recognized in 86 (39%) of 221 patients at diagnosis. In the binary logistic regression analysis, low hemoglobin (odds ratio [OR], 0.813; $p = 0.02$), high β 2microglobulin (OR, 1.006; $p < 0.01$), and use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) (OR, 2.783; $p < 0.04$) at initial presentation were independent risk factors for renal failure in patients with multiple myeloma. After 12 weeks of treatment, 25 of 86 (29%) patients with renal failure had recovered renal function. Good response to chemotherapy (OR, 6.044; $p < 0.01$) and higher eGFR (OR, 1.084; $p < 0.01$) were associated with renal function recovery.

Conclusions: Levels of hemoglobin and β 2microglobulin, and use of ACEi were independent risk factors for the development of renal failure in MM patients. The response to chemotherapy and eGFR at diagnosis significantly influenced recovery of renal function. (Korean J Med 2014;86:190-197)

Keywords: Multiple myeloma; Renal insufficiency; Risk factors

Received: 2013. 5. 14

Revised: 2013. 5. 27

Accepted: 2013. 5. 31

Correspondence to Yoon Sik Chang, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea Yeouido St. Mary's Hospital, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-1259, Fax: +82-2-780-3132, E-mail: ysc543@unitel.co.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

다발성 골수종은 단일 클론에서 유래하는 형질세포의 악성 증식 질환으로 국내에서는 비교적 드물었지만 최근에는 발병률이 증가하여 혈액암 중에서 3번째로 많은 비율을 차지하고 있다[1]. 이형 형질세포의 단클론성 면역글로불린의 과도한 생산으로 인하여 골수종 원주신병증, 유전분증 또는 경색침착질환 등으로 인해 신 손상이 일어나며 이로 인해 다발성 골수종 환자의 20-50% 정도에서 신부전이 동반된다[2-4]. 국내의 연구 자료에 따르면 다발성 골수종으로 등록된 환자의 약 21% 에서 신부전이 발생한 것으로 보고된 바 있다[5].

신부전의 알려진 위험인자로 는 고칼슘혈증, 고요산혈증, 남성, 빈혈, 높은 혈중 M단백 농도, 유리경쇄(free light chain)형, IgG형, 골병변 동반 등이 있으며 NSAID 및 조영제 등의 신독성 물질 사용, 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi) 또는 안지오텐신2수용체길항제(angiotensin2 receptor antagonist, ARB) 사용 시 신부전이 발생할 가능성이 증가한다. 초기에 발생한 신부전은 약 50%에서 회복되는 것으로 알려져 있다.

다발성 골수종에서 신부전은 높은 빈도로 발생하고 환자의 예후에 영향을 미치는 중요한 합병증이나 국내에서는 처음 진단받은 환자에서의 신부전 발생률 및 위험인자와 신기능 회복에 관련된 인자에 대해 보고된 바가 거의 없다. 저자는 다발성 골수종과 신부전의 관계를 확인하기 위해 후향적 연구를 통하여 다발성 골수종 환자에서 신부전의 발생 빈도를 조사하였으며 신부전 발생 여부에 따라 두 군 간의 검사실 소견과 임상경과를 비교하였으며 신부전 발생에 영향을 주는 인자를 확인하였으며 신기능의 회복 여부와 이에 영향을 미치는 인자를 확인하였다.

대상 및 방법

2005년 1월에서 2008년 12월까지 가톨릭대학교 여의도성모병원을 방문하여 다발성 골수종으로 처음 진단받고 치료를 시행한 221명 환자를 대상으로 하여 임상 및 검사실 소견을 수집하고 신부전의 발생률과 위험인자를 후향적으로 분석하였다.

임상적 특징은 환자의 나이, 성별을 조사하였고 당뇨병,

고혈압 등의 동반 질환을 확인하였다. 혈청 M 단백질 종류에 따라 IgA, IgG, IgM, 유리경쇄, 비분비형(Non-secretory type)으로 분류하였고, 유리경쇄는 카파와 람다형으로 분류하였다. 혈액 검사에서 베타-2 마이크로글로불린(Beta-2 microglobulin), 헤모글로빈(hemoglobin), 칼슘(calcium), 크레아티닌(creatinine), 알부민(albumin), 혈청 총 단백질(serum total protein), LDH (lactate dehydrogenase)를 확인하였고 24시간 수집 소변 단백량을 분석하였다.

다발성골수종의 진단 기준은 International Myeloma Working Group (IMWG)에서 제시한 기준[6]에 따랐으며 병기 분류는 Durie & Salmon에 의한 분류법[7]을 사용하였다. 치료 반응의 평가는 IMWG 기준에 따라[8] 분류하였으며 치료 반응군에는 완전 반응군 및 부분 반응군을 포함하였다. 진단 당시 크레아티닌값을 이용하여 사구체 여과율을 Modification of diet in renal disease (MDRD) 공식으로 계산하였고 추정 사구체 여과율(estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)이 60 mL/min/1.73 m² 미만인 환자를 신부전 군으로 분류하였으며 양 군 간의 임상 및 검사실 소견을 비교하였으며 3개월 후의 추적검사에서 60 mL/min/1.73 m² 이상으로 회복된 환자를 신기능 회복군으로 구분하여 신부전 지속군과 비교하였다.

통계분석은 SPSS 13.0 (Statistical package for the social science)를 이용하였다. 연속변수의 평균치 비교는 독립 표본 t검정, 비연속적 변수는 교차분석을 시행하였고 p 값이 0.05 미만이면 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다. 신부전의 위험인자 분석을 위해서는 로지스틱 회귀 분석을 시행하였고 단변량 분석에서 p < 0.05인 경우 다변량 분석을 시행하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특성 및 임상경과

대상 환자의 일반적인 특징은 다음과 같았다(Table 1). 평균 나이는 57 ± 9.8세였으며 성별로는 남자가 114명, 여자가 107명이었다. 동반질환으로는 당뇨 27명, 고혈압 36명으로 조사되었다. Durie & Salmons 3병기가 가장 많았으며(159명, 71.8%), M단백 중 IgG형이(130명, 58.8%) 가장 많았다. 유리경쇄 형에서는 카파형과 람다형의 비율이 비슷하였다. 다발성 골수종 치료에 대해 156명의 환자가 완전 또는 부분 반응을 보였다. 15명의 환자가 혈액과점도증후군(hyperviscosity

Table 1. General characteristics and clinical manifestations of the patients

	Patient (n = 221)
AGE, yr	57 ± 9.77
Male, n (%)	114 (51.6)
Diabetes, n (%)	27 (12.2)
Hypertension, n (%)	36 (16.2)
Hemoglobin, g/dL	9.54 ± 2.17
Creatinine, mg/dL	1.56 ± 1.86
Total protein, g/dL	9.01 ± 2.57
Albumin, g/dL	3.36 ± 0.6
LDH, IU/L	457 ± 417
Calcium, mg/dL	8.74 ± 1.38
Beta-2-microglobulin, mg/L	43.91 ± 97.61
24-h collected urine protein, mg/day	1,664.78 ± 8,135.28
Bone marrow plasma, %	57 ± 9.8
Durie-Salmon stage, n (%)	
I	30 (13.6)
II	39 (17.6)
III	152 (68.8)
M-component type, n (%)	
IgG	114 (51.8)
IgA	61 (27.6)
IgM	3 (1.3)
LCD	38 (17.2)
Non-secretory type	5 (2.3)
Light chain type, n (%)	
Kappa	99 (44.8)
Lambda	85 (38.5)
Unknown	37 (16.7)
Use of ACEi or ARB, n (%)	30 (13.6)
Bone lesion, n (%)	67 (30.3)

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

LDH, lactate dehydrogenase; LCD, light chain disease; ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker.

syndrome)으로 혈장반출술을 시행 받았다.

초기 검사에서 eGFR 60 mL/min/1.73 m² 미만의 신 부전을 보인 환자는 86명(39%)이었으며 이 중 16명은 심각한 신 기능 부전을 보여 혈액투석을 시행하였다. 3개월 후의 추적검사에서 신 기능이 회복된 환자는 25 (29%)명으로 총 221명의 환자 중 61명(28%)이 신기능을 회복하지 못하였다.

신부전군과 정상 신기능군 사이의 임상소견 및 검사실 소견 비교

전체 221명의 환자를 신부전군(86명)은 정상군(135명)으로 나누어 임상소견과 검사실 소견을 비교하였다. 신부전군은 정상군에 비해서 나이가 많았다(59.43 ± 10.401세 대 55.67 ± 9.364세, $p = 0.02$). 양 군 간의 평균값 비교에서는 신부전군에서 헤모글로빈이 낮으며(10.01 ± 2.08 g/dL vs. 8.81 ± 2.02 g/dL, $p < 0.01$), 혈청 총 단백이 높았고(8.53 ± 2.42 g/dL vs. 9.49 ± 2.75 g/dL, $p < 0.01$) 알부민이 낮으며(3.45 ± 0.60 g/dL vs. 3.22 ± 0.70 g/dL, $p = 0.02$), 베타-2 마이크로글로불린이 높았다(21.52 ± 48.32 mg/dL vs. 102.50 ± 221.25 mg/dL, $p < 0.01$). ACEi 또는 ARB를 복용한 군에서 신부전의 발생률이 높았다(9% vs. 19%, $p = 0.03$). 나이, 당뇨, 혈압, 골 파괴 유무, LDH, 칼슘, 골수 내 형질세포 비율, 혈청 내 유리경쇄 총량, M단백량, 24시간 수집 소변 단백질량에 따른 양 군 간에 유의한 차이는 없었다. Durie & Salmon 병기($p = 0.06$), 유리경쇄 형태($p = 0.63$), M단백 형태($p = 0.07$) 에 따른 통계적 유의성은 없었지만 각각의 병기 및 형태를 분석한 결과 Durie & Salmon 3병기($p = 0.04$), 및 M단백 IgD형($p = 0.03$)에서 유의한 차이를 보였다(Table 2).

신부전 발생의 독립 위험인자 분석

신손상군과 정상 신기능군 간의 차이를 보인 소견에 대해 단변량분석을 시행 하였으며, $p < 0.05$ 인 경우 다변량 분석을 시행하였다. 헤모글로빈이 높을수록 신부전의 위험성은 떨어지며(odds ratio [OR], 0.813; 95% confidence interval [CI], 0.686-0.964), 베타-2 마이크로글로빈 상승(OR, 1.006; CI, 1.001-1.011) 및 ACEi 또는 ARB 사용(OR, 2.873; CI 1.040-7.941)이 신부전 발생의 위험인자로 나타났다(Table 3).

신기능 회복군과 신부전 지속군 사이의 임상소견 및 검사실 소견 비교

3개월 뒤 추적검사에서 신기능 회복군(25명)과 신부전 지속군(61명)으로 나누어 비교 분석하였다. 치료반응이 좋은 경우(40% vs. 10%, $p = 0.02$), 혈액투석을 시행한 경우(4% vs. 40%, $p = 0.03$), 및 eGFR의 평균값(29.52 ± 16.31 mL/min/1.73 m² vs. 46.88 ± 12.24 mL/min/1.73 m², $p < 0.01$)에서 유의한 차이를 보였다. 나이, 성별, 당뇨, 고혈압, Durie & Salmon 병기, M단백 형태, 골수 내 형질세포 비율, ACEi 또는 ARB의 사

Table 2. Comparison of baseline characteristics in the normal renal function and renal failure groups

	Normal (n = 135)	Renal failure (n = 86)	p value
Age, yr	55.67 ± 9.36	59.43 ± 10.41	0.02 ^a
Male, n (%)	69 (51.1)	45 (52.3)	0.86
Diabetes, n (%)	14 (10.4)	13 (15.1)	0.29
Hypertension, n (%)	19 (14.1)	17 (19.8)	0.26
Durie-Salmon stage, n (%)			0.06
I	24 (17.9)	6 (6.9)	
II	25 (18.3)	14 (16.3)	
III	86 (63.8)	66 (76.8)	
M-component type, n (%)			0.07
IgG	71 (52.6)	43 (50.0)	
IgA	39 (28.9)	22 (25.6)	
IgD	0 (0.0)	3 (3.4)	
LCD	24 (17.7)	14 (16.3)	
Non-secretory type	1 (0.7)	4 (4.6)	
Light-chain type, n (%)			0.63
Kappa	71 (52.6)	28 (32.6)	
Lambda	47 (34.8)	38 (44.2)	
Unknown	17 (12.6)	20 (23.2)	
Hemoglobin, g/dL	10.01 ± 2.08	8.81 ± 2.02	< 0.01 ^a
Total protein, g/dL	8.53 ± 2.42	9.49 ± 2.75	< 0.01 ^a
Albumin, g/dL	3.45 ± 0.62	3.22 ± 0.72	0.02 ^a
LDH, IU/L	437.8 ± 383.46	508.17 ± 475.27	0.229
Calcium, mg/dL	8.60 ± 0.91	8.97 ± 1.97	0.107
Beta-2-microglobulin, mg/L	21.52 ± 48.32	102.50 ± 221.25	< 0.01 ^a
24-h collected urine protein, mg/day	1436.69 ± 9673.31	1930.96 ± 3457.40	0.67
Bone marrow plasma, %	45.00 ± 24.25	56.38 ± 30.42	0.12
Total light chain, mg/L	1625.14 ± 7797.16	3021.05 ± 5495.69	0.34
IgG, mg/L	2545.42 ± 2589.10	2973.84 ± 2739.84	0.26
IgA, mg/L	457.72 ± 1033.43	402.37 ± 1016.28	0.65
Use of ACEi or ARB, n (%)	13 (7.0)	17 (19.8)	0.03 ^a
Bone lesion, n (%)	40 (29.6)	27 (31.3)	0.78

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

LCD, light chain disease; LDH, lactate dehydrogenase; ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker.

^a*p* < 0.05.

용, 조영제의 사용, 비스테로이드성 항염제(Non-steroidal anti inflammatory drug)의 사용, 골 파괴 유무 및 항암화학요법의 종류에 따른 양 군 간의 유의한 차이는 없었다(Tables 4 and 5).

신기능 회복에 관련된 독립인자 분석

신기능 회복군과 신부전 지속군 간의 차이를 보인 소견에 대해 단변량분석을 시행하였으며 *p* < 0.05인 경우 다변량 분

Table 3. Univariate and multivariate analyses of risk factors for renal failure

Risk factor	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	B	OR (95% CI)	p value	B	OR (95% CI)	p value
Age	0.040	1.041 (1.011-1.071)	< 0.01 ^a			
Durie-Salmon stage III	0.631	1.880 (1.021-3.474)	0.04 ^a			
Hemoglobin	-0.295	0.744 (0.642-0.863)	< 0.01 ^a	-0.206	0.813 (0.686-0.964)	0.02 ^a
Total protein	0.146	1.157 (1.039-1.288)	< 0.01 ^a			
Albumin	-0.549	0.578 (0.373-0.894)	0.02 ^a			
Beta-2-microglobulin	0.007	1.007 (1.002-1.012)	< 0.01 ^a	0.006	1.006 (1.001-1.011)	< 0.01 ^a
ACEi or ARB	0.838	2.312 (1.060-5.045)	0.04 ^a	1.055	2.873 (1.040-7.941)	0.04 ^a

OR, odds ratio; CI, confidence interval; ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker.

^a*p* < 0.05.

석을 시행하였다. 항암치료에 반응을 보인 경우(OR, 6.044; CI, 1.566-23.331)와 진단 당시의 높은 eGFR (OR, 1.084; CI, 1.038-1.131)이 신부전 회복의 예측인자로 나타났다(Table 6).

고 찰

다발성 골수종은 단일 클론에서 유래하는 형질세포의 악성 증식 질환으로 미국에서 전체 암 중 1%, 혈액암 중에서 10%를 차지하고 있다[1]. 국내 혈액암 중에서는 3번째로 많은 빈도를 보이며 현재 4,000명에서 5,000명의 환자가 있으며 매년 그 수가 빠르게 증가하고 있다[9]. 다발성 골수종은 피로감, 체중감소 등과 함께 빈혈, 골붕괴, 신부전 등의 다양한 임상증상을 보인다.

신부전은 감염 다음으로 환자 생존율에 큰 영향을 미치는 중요한 합병증 중에 하나이며[10] 약 20-40% 정도의 높은 비율로 보고되고 있다[3,4] 이렇게 발생률의 차이가 나는 것은 각 연구마다 신부전의 정의가 다르며 다발성 골수종이 지역 및 인종에 따라 다른 특성을 가지고 있기 때문이다.

다발성 골수종에서 신부전이 발생하는 기전은 다음과 같다. 비정상 골수 세포에서 과잉 생산된 단일 클론성 면역글로불린 경색로 인한 골수종 원주신병증, 유전분증 또는 경색 침착질환으로 인하여 신손상이 발생하고 이로 인해 단백뇨부터 신부전까지 다양한 정도로 신기능 이상을 유발한다[2]. 이와 동반되는 다양한 전신상태는 신부전이 악화시키는데 알려진 위험인자로 빈혈, 고칼슘혈증, 고요산혈증, Durie and Salmon 3병기, 남성, 혈중 M단백량, 유리경색형, IgD형, 골병변 동반, 비스테로이드성 항염제의 사용, 조영제의 사용

등이 있다[10-13].

본 연구에서는 이러한 요인들 중 ACEi 또는 ARB의 사용과 낮은 헤모글로빈, 높은 베타-2 마이크로글로빈이 신부전 발생의 위험인자로 나타났다. ACEi 또는 ARB의 복용은 원위 세동맥을 확장시켜 사구체 내 혈류량 감소를 가속화하여 유리경색로 인한 신손상을 악화시킬 수 있으며[14], 빈혈은 허혈성 손상 일으켜 신 부전을 악화시킬 수 있다. 베타-2 마이크로글로불린은 다발성 골수종 진행의 중요한 표지자이며, 정확한 병리학적 기전은 알려져 있지 않지만 알려진 신부전의 위험인자이다.

면역글로불린 IgD형은 발생 빈도가 2%로 드문 형태로, 다른 형보다 예후가 좋지 않으며 신부전 발생률이 높은 것으로 보고되고 있다[15,16]. 본 연구에서는 3명이 IgD형으로 진단되었으며, 모두에서 신부전이 발생하였다(*p* = 0.03). 또한 Durie & Salmon 3병기는 심한 빈혈, 고칼슘혈증의 동반, 혈중 높은 M 단백을 동반함으로써 전반적으로 불량한 예후를 나타내며, 신부전의 위험인자 중 하나이다. Durie & Salmon 3병기 환자는 152명이었으며 이 중 66명이 발견 당시 신부전을 동반하였으나(*p* = 0.04), 양쪽 모두 다변량 분석 시 통계적 유의성은 보이지 않았다.

발병 초기에 발생한 신부전은 3주 이내에 약 50%에서 회복을 보이는 것으로 보고된 바 있다[17]. 적절한 수분 공급을 통한 저혈량혈증의 방지와 고칼슘혈증의 치료가 중요하며[3,11], 감염의 예방 및 비스테로이드성 소염제, ACEi, ARB, 조영제의 사용을 줄이는 것이 신 기능 회복에 도움이 된다[18]. 일반적인 치료 외에 혈장반출술이나 HCO (High cut-off) 혈액투석을 통해 혈중 유리경색를 빠르게 제거해 주는 것이 도움이

Table 4. Comparison of baseline characteristics in the renal function recovery and non-recovery groups

	Recovery (n = 25)	Non-recovery (n = 61)	p value
Age, yr	62.24 ± 8.35	58.28 ± 10.98	0.11
Male gender, n (%)	8 (32)	40 (65.6)	
Diabetes, n (%)	3 (12)	10 (16.4)	0.61
Hypertension, n (%)	7 (28)	10 (16.4)	0.22
Durie-Salmon stage, n (%)			0.34
I	3 (12.0)	3 (4.9)	
II	4 (16.0)	7 (11.5)	
III	18 (72.0)	51 (83.6)	
M-component type, n (%)			0.35
IgG	15 (60.0)	32 (52.5)	
IgA	8 (24.0)	17 (27.9)	
IgD	1 (4.0)	2 (3.3)	
LCD	0 (0.0)	9 (14.8)	
Non-secretory type	1 (4.0)	1 (1.5)	
Light chain type, n (%)			0.51
Kappa	11 (44.0)	28 (45.9)	
Lambda	10 (40.0)	24 (39.3)	
Unknown	4 (4.0)	9 (14.8)	
Hemoglobin, g/dL	9.26 ± 2.75	8.63 ± 1.62	0.30
Total protein, g/dL	10.10 ± 2.49	9.28 ± 2.84	0.27
Albumin, g/dL	3.10 ± 0.56	3.27 ± 0.76	0.33
LDH, IU/L	395.29 ± 227.81	555.20 ± 541.14	0.16
Calcium, mg/dL	8.95 ± 1.82	9.01 ± 2.33	0.91
Beta-2-microglobulin, mg/L	129.15 ± 257.09	41.16 ± 72.31	0.14
24-h collected urine protein, mg/day	2,263.02 ± 3,932.05	1,173.86 ± 1,846.27	0.19
eGFR, mL/min/1.73 m ²	29.52 ± 16.31	46.88 ± 12.24	< 0.01 ^a
Bone marrow plasma, %	62.25 ± 29.03	37.60 ± 29.81	0.12
Use of ACEi, n (%)	6 (24.0)	11 (18.1)	0.53
Use of contrast dye, n (%)	0 (0.0)	4 (6.6)	0.19
Use of NSAID, n (%)	8 (32.0)	10 (16.4)	0.11
Bone lesion, n (%)	10 (40)	17 (27.9)	0.27
Plasmapheresis, n (%)	3 (12.0)	9 (14.8)	0.74
Hemodialysis, n (%)	1 (4.0)	15 (24.6)	0.03 ^a
Response to chemotherapy, n (%)	10 (40.0)	6 (9.8)	0.02 ^a

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

LCD, light chain disease; LDH, lactate dehydrogenase; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

^ap < 0.05.

되며[19,20], 항암치료 약제 선택에서 Bortezomib이나 Lenalidomide 등의 새로운 약제가 신기능 회복에 도움이 된다는

보고가 있다[21-23]. 본 연구에서는 신부전이 발생한 86명의 환자 중 12명이 혈장반출술을 시술 받았으며, 15명이 혈액

Table 5. Comparisons of chemotherapy regimens between renal function recovery and non-recovery

	Recovery (n = 25)	Non-recovery (n = 61)	p value
Type of chemotherapy, n (%)			0.25
VAD	12 (48.0)	21 (34.4)	
MP	3 (12.0)	19 (31.1)	
Thalidomide + Dexamethasone	0 (0.0)	3 (4.9)	
Velcade based regimen	6 (24.0)	15 (24.6)	
Others	4 (16.0)	3 (4.9)	

VAD, Vincristine + Adriamycin + Dexamethasone; MP, Melphalan + Prednisolone.

$p < 0.05$.

Table 6. Multivariate analysis of predictive factors for recovery of renal function

	B	Multivariate	
		OR (95% CI)	p value
eGFR	0.080	1.084 (1.038-1.131)	$< 0.01^a$
Response to chemotherapy	1.799	6.044 (1.566-23.331)	$< 0.01^a$

OR, odds ratio; CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

^a $p < 0.05$.

투석을 시행하였다. 혈장반출술을 시행한 환자 중 3명이 혈액투석을 시행한 환자 중 1명만이 신 기능 회복을 보였다. 회복군과 지속군 간에 비스테로이드성 소염제의 사용, ACEi 또는 ARB의 사용 및 조영제 사용에 대한 차이는 없었다. 86명의 환자 중 25명의 환자(29%)만이 신부전 회복을 보였다. 항암제 종류에 따른 차이는 없었으나 항암치료에 좋은 반응을 보인 환자와 진단 시 높은 신기능을 유지한 환자에서 신기능의 회복을 보였다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 다발성 골수종으로 진단되기 이전에 이미 가지고 있는 기저 질환들의 영향을 완전히 배제하지 못하였다. 둘째, 후향적으로 의무기록을 조사하는 과정에서 정확한 수액 공급량이나 전해질 및 미네랄 교정의 노력 여부 그리고 신독성 유발 가능한 약제들의 영향력 정도를 알기 어려웠다.

결론적으로 221명의 환자 중 86명(39%)에서 발병 당시 신부전이 동반되었으며 61명(28%)의 환자가 만성 신부전으로 진행되었다. 낮은 헤모글로빈, ACEi 또는 ARB의 사용, 높은 베타-2 마이크로글로불린이 신부전의 위험인자로 확인되었으며 항암 치료에 좋은 반응을 보인 경우 및 발병 당시 신기능이 높게 유지된 경우에서 신부전의 회복을 기대할 수

있었다. 혈액 투석이 필요한 심한 신부전을 동반한 경우에는 대부분 신기능이 회복되지 않았다. 다발성 골수종에서 신부전은 단일 원인보다는 동반되는 다양한 전신상태로 인한 복합적인 요인으로 발생하기 때문에 신기능에 대한 면밀한 감시가 필요하며 각각의 위험인자를 교정해 줌으로써 만성 신부전으로의 진행을 막을 수 있을 것이며 적절한 항암 치료를 통해 신기능의 호전을 기대 할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적: 신부전은 다발성 골수종에서 종종 발생하며 나쁜 예후를 보인다. 아시아의 다발성 골수종의 발생빈도와 특징은 서양과는 다른 것으로 알려져 있다. 이 연구의 목적은 다발성 골수종 환자들에서 신부전 발생의 위험인자 및 치료 후 신기능 회복 인자를 찾고자 하였다.

방법: 2005년부터 2008년까지 처음 다발성 골수종을 진단 받은 환자를 대상으로 하여 신부전의 발생과 관련된 인자를 조사하였고, 12주간의 치료 후에 신부전의 회복과 관련된 인자를 찾았다.

결과: 진단 당시 221명의 환자 중 86명(39%)에서 신부전

이 발생하였다. 이변량 로지스틱 회귀 분석에서 낮은 헤모글로빈($OR = 0.813, p = 0.02$), 높은 베타-2 마이크로글로불린($OR = 1.006, p < 0.01$), ACEi ($OR = 2.783, p = 0.04$) 사용이 신부전 발생의 독립적인 위험인자로 나타났다. 12주간의 치료 후, 86명 중에서 25 (29%)명의 신기능이 회복되었다. 항암치료에 반응을 보인 경우($OR = 6.044, p < 0.01$)와 높은 eGFR ($OR = 1.084, p < 0.01$)이 회복과 연관된 인자로 나타났다.

결론: 헤모글로빈 수치, 베타-2 마이크로글로불린, ACEi의 사용이 한국 다발성 골수종 환자에 있어 신부전 발생의 독립적인 위험인자이며 항암 치료에 반응여부와 진단 시의 eGFR이 신기능 회복의 예측인자이다.

중심 단어: 다발성 골수종; 신부전; 위험인자

REFERENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
2. Markowitz GS. Dysproteinemia and the kidney. *Adv Anat Pathol* 2004;11:49-63.
3. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho AD. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:301-304.
4. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007;92:546-549.
5. Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Clinical features and survival outcomes in patients with multiple myeloma: analysis of web-based data from the Korean Myeloma Registry. *Acta Haematol* 2009;122:200-210.
6. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-757.
7. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-854.
8. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473.
9. Lee JH, Lee DS, Lee JJ, et al. Multiple myeloma in Korea: past, present, and future perspectives: experience of the Korean Multiple Myeloma Working Party. *Int J Hematol* 2010;92:52-57.
10. Uchida M, Kamata K, Okubo M. Renal dysfunction in multiple myeloma. *Intern Med* 1995;34:364-370.
11. Heher EC, Goes NB, Spitzer TR, et al. Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias. *Blood* 2010;116: 1397-1404.
12. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007;48:337-341.
13. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis: Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000;65:175-181.
14. Rabb H, Gunasekaran H, Gunasekaran S, Saba SR. Acute renal failure from multiple myeloma precipitated by ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis* 1999;33:E5.
15. Bladé J, Kyle RA. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1259-1272.
16. Kim MK, Suh C, Lee DH, et al. Immunoglobulin D multiple myeloma: response to therapy, survival, and prognostic factors in 75 patients. *Ann Oncol* 2011;22:411-416.
17. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2533-2545.
18. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485-1493.
19. Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, Boren S, Johnson D, Misra M. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: a systematic review. *Hemodial Int* 2010;14:355-363.
20. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:745-754.
21. Roussou M, Kastritis E, Migkou M, et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2008;49:890-895.
22. Oehrlin K, Langer C, Sturm I, et al. Successful treatment of patients with multiple myeloma and impaired renal function with lenalidomide: results of 4 German centers. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:191-196.
23. Dimopoulos MA, Roussou M, Gkotzamanidou M, et al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27:423-429.