

특발성 IgM 단일클론성 gammopathy of undetermined significance 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실

박근용·권석통·권오종
서승연·송홍석

임상병리학교실

전동석

서론

증례

IgM 단일클론성 gammopathy of undetermined significance은 Waldenström씨 마크로글로불린혈증, 다발성골수종, 악성림프종, 만성림프구성백혈병 등에서 보고가 되고 있으나¹⁾ 호지킨 병이나 결절성림프종에서의 빈도증가는 인지되지 않고 있다²⁾. 그리고 상기 악성질환이 없는 건강인에서도 동반되는데 이러한 특발성 IgM 단일클론성 gammopathy of undetermined significance(이하 MGUS라 약함)는 비교적 드문데 Axelsson³⁾은 정상인 6,995명의 조사결과 7명(0.1%)에서 나타났으며, 이는 다른 혼합 IgG와 IgA-MGUS와 같이 동일한 경과를 취할 수 있는데^{3~5)}, Kyle⁵⁾은 이를 후향성으로 분석한 결과 안정된 양성적인 경과를 취하는 경우와 진행하여 악성화하는 경우를 초기에 구분하는데 있어 여러가지 검사로 확실시 되지 않으므로 정기적인 관찰이 중요하다고 강조한 바 있다.

국내에서는 IgM-단일클론성 gammopathy of undetermined significance의 보고예가 매우 드물뿐 아니라^{6~9)} IgM-MGUS에 대한 보고는 아직 없는 듯하다. 최근 저자들은 66세된 남자환자가 철분결핍성빈혈과 고농도의 IgM Kappa형의 단일클론성단백이 동반된 예를 경험하고 1년간 관찰한 결과를 문헌고찰과 아울러 보고하는 바이다.

환자: 송○욱, 남자 66세.

주소: 1년간의 현기 및 노작성호흡곤란.

현병력: 환자는 평소 건강하게 지내왔으나 1년전부터 현기 노작성호흡곤란 및 간헐적인 안면부종이 있었으며 내원 수개월전부터 점차 악화되어 다른 병원을 통하여 전원되었음. 기침, 심계항진, 골통증, 상위부속쓰림 및 혈변 등의 증상을 없었음.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음.

이학적 소견: 내원 당시 환자는 중등도의 발육 및 영양 상태였으며, 혈압 155/80 mmHg, 체온 36.8°C, 맥박수 60회/분, 호흡수 23회/분, 체중 62kg으로 결막이 창백하였고 심·폐음은 정상이었다. 복부소견상 간 및 비장은 촉지되지 않았고 말초림프절종대도 없었으며 안저 및 신경학적검사도 정상이었다.

검사실 소견: 내원 당시 혈색소 8.4 gm/dl, 백혈구수 3,300/mm³(호중구 70%, 림프구 28%), 혈소판수 189,000/mm³, 적혈구침강속도 65 mm/hr였으며 혈청검사상 칼슘 9.2 mg/dl, creatinine 0.8 mg/dl, 총단백 11.0 g/dl, 알부민 4.1 g/dl, 총빌리루빈 0.4 mg/dl, alkaline phosphatase 75.5 I.U./L, SGPT 11.3 I.U./L, LDH 79.7 U/L, 요산 6.4 mg/dl이고, 철 26 μg/dl, 총 철결합능 316 μg/dl, ferritin 1.64 ng/ml, 엽산 9.28 ng/ml, Vit. B₁₂ 409.43 pg/ml, β₂-microglobulin 5.65 mg/L였고 Coombs'검사, 한성글로불린, 류마토이드인자, LE세포 등을 음성이었다. IgG는 625 mg/dl, IgA는 175 mg/dl, IgM은 5,000 mg/dl, IgD는 0.3 mg/dl,

IgE는 295 U/ml였으며 24시간 총뇨단백은 1.5 gm이었
다.

흉부, 두개골 및 장골촬영소견 : 정상소견임 (Fig. 1,
2).

간 및 골조사 : 정상소견임

골수천자 소견 : 말초혈액도말검사상 저명한 rouleaux

를 볼 수 있으며, 골수천자 소견상 세포총실도는 정상이
고 골수구 대 적아구 비는 4 : 1이었으며 형질세포는 2.9
%로 정상구조였고 철염색상 철분포를 거의 볼 수 없었
다 (Fig. 3).

단백전기영동검사 : 혈청 및 소변에서 저명한 M-spike
를 볼 수 있음 (Fig. 4, 5).



Fig. 1. Chest PA : Unremarkable.



Fig. 2. Skull lateral view : Unremarkable.

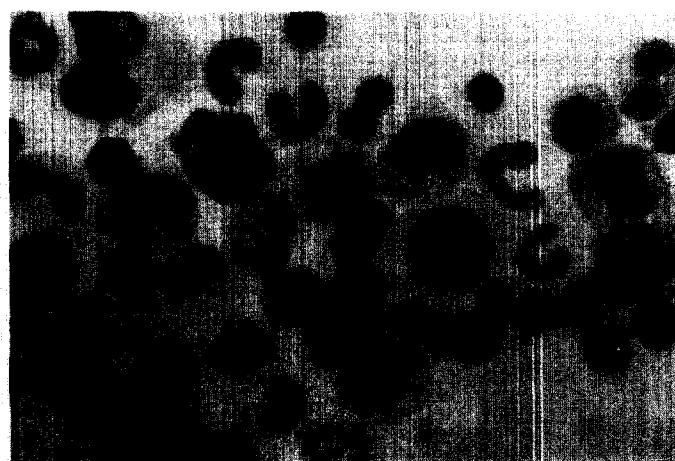


Fig. 3. Bone marrow smear revealed normal cellularity, 4 : 1 of myeloid/
erythroid ratio, and 2.9% plasmacytosis with normal morphology.

면역전기영동검사 : 혈청면역전기영동검사상 IgM kappa의 arc를 볼 수 있음(Fig. 6).

경과 및 치료 : 경구철제를 투여하였으며 이후 환자는 별다른 호소는 없었으나 안면부종이 다소 빈번히 인지되었으며, 내원후 12개월이 지나서 시행한 단백전기영동검

사상 M-component는 혈청 7.23 gm/dl, 소변 1.67 gm/day로 1년전보다 각기 33% 71%가 증가되었으나, 재차 시행한 골수도말검사상 형질세포는 5.4%로 정상형태였고 다른 악성질환의 임상적 증거가 없어 현재 특별한 치료없이 정기적인 경과관찰을 시행중에 있음.

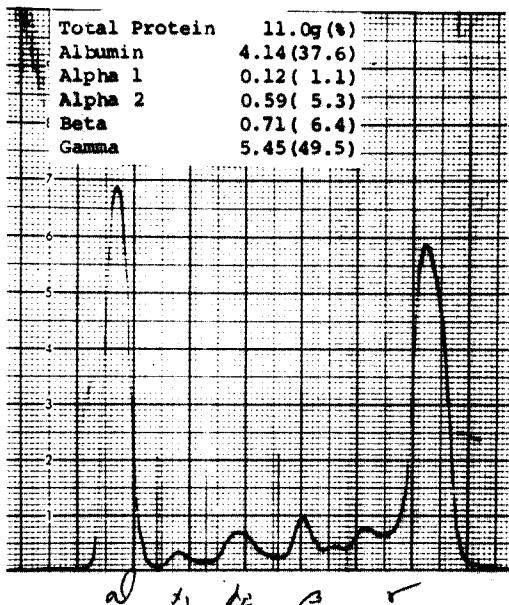


Fig. 4. Serum protein electrophoresis revealed monoclonal gammopathy in gamma-fraction.

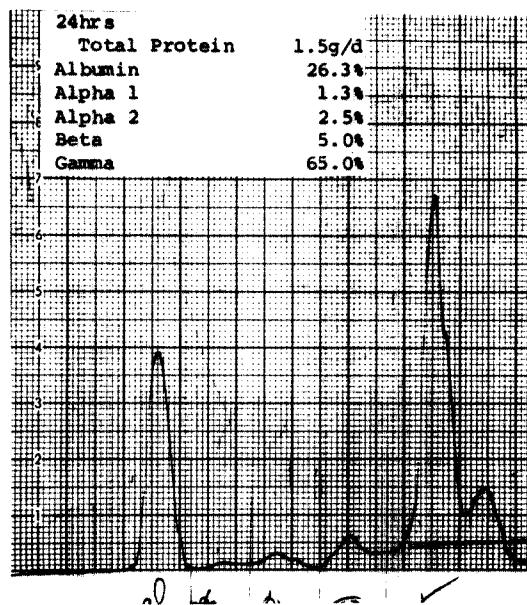


Fig. 5. Urine protein electrophoresis revealed monoclonal gammopathy in gamma-fraction.

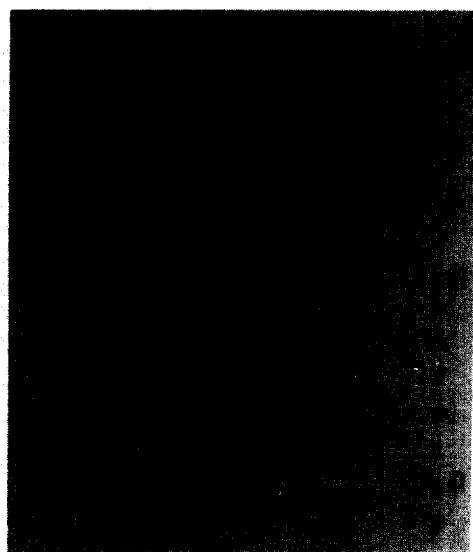
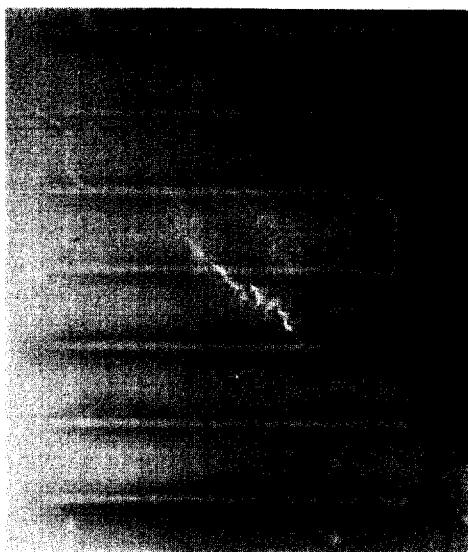


Fig. 6. Immune electrophoresis of serum and urine revealed arc of IgM-kappa type.

고찰

특발성 단일클론성 감마글로불린병증 혹은 monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)는 1952년 Waldenström에 의해 “본래성 과글로불린혈증”으로 첫 보고된 이후 30가지 이상의 여러 가지 이름으로 다양하게 보고되어 왔으며¹⁰⁾, 면역글로불린 질환증 가장 빈번한데¹¹⁾ 빈도를 보면 건강인에서 25세이상 1%³⁾, 60대 0.3~1.7%^{3,12)}, 70세이상 3~7.4%^{3,13,14)}, 80세이상 4.8~10%^{3,12,13)} 그리고 95세 이상은 19%로¹⁵⁾ 이와같이 나이가 증가함에 따라 급작히 빈도가 증가되는 이유는 확실치 않으나 연령과 관련된 일반적인 면역계결함에 기인한다 하였으며¹⁴⁾, 이들의 원인에 대하여서는 여러가지 설명이 있는데 골수종의 전단계¹⁶⁾, 감염 종양성장 혹은 다른 면역학적 자극 등의 항원에 대한 단일클론성반응¹⁷⁾, 연령에 관련된 T림프구의 기능저하설¹⁸⁾ 등이 있으며 아울러 유전요소도 일부 관련된다는 보고도 있다^{3,10)}.

MGUS는 단일클론성 면역글로불린을 분비하며 보통 IgG형이나 IgM, IgA, light chain형도 있고 드물게 두 가지 혹은 세가지 클론성 감마글로불린병증도 있으며^{19,20)}, Kyle의 241예의 MGUS분석을 보면 IgG가 180예(75%) IgA가 10예(4%) IgM이 36예(15%)로 Kappa 형이 62% 그리고 lambda형이 38%를 차지하였는데⁵⁾, MGUS는 일반적으로 골흡수, 조혈계의 증식 및 분화억제, 정상 B림프구의 기능과 형질세포로의 분화억제 등은 야기치 않으며 파골세포 활성인자를 산생하지 않는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. Ritzmann 등¹⁰⁾은 M-component 가 점차 증가하거나 혹은 3 gm/dl이상인 경우, 혈청 및 소변에 light chain이 검출되는 경우, 정상면역글로불린이 감소된 경우, 골수형질세포가 15%이상인 경우, 골외 조직에 형질세포종양이 존재하는 경우, 빈혈 혈구침강속도증가 골흡수 고カル슘혈증 등이 동반되거나 비장 및 간장이 침습된 경우들은 악성형질세포질환을 시사한다 하였는데, MGUS는 보통 IgG형은 혈청 단일클론성 단백이 3.0 gm/dl이하 IgA와 IgM형은 1.5 gm/dl이하이고¹¹⁾, 빈도는 낮으나 Bence Jones 단백뇨가 동반될 수 있으나 보통은 소량이므로^{10,21)} Durie는 단일클론성 감마글로불린병증가가 IgG형은 3.5 gm/dl이하 IgA형은 2.0 gm/dl이하 그리고 Bance Jones단백이 1일 1.0 gm이하

이고 골수형질세포가 10%이하이고 골병변이나 다른 특이증상의 동반이 없는 경우를 진단기준으로 제시한 바 있다²²⁾. 그러나 MGUS와 다른 악성질환과 동반된 단일클론성 감마글로불린병증과 구별하는데 있어 질환의 진행 유무 즉 M-component의 농도가 안정된 것이 가장 유용한 지표인데¹⁰⁾ 단일클론성 B림프구의 수가 악성질환의 병기에 따라 점차 증가하듯이 MGUS환자에서도 단일클론성 B림프구의 증가를 일부 가질 수 있으며⁵⁾, 정상혈청면역 글로불린의 농도는 골수종에서는 병기에 따라 점차 감소하지만²³⁾ 한편 MGUS의 10~15%에서도 상당한 감소를 나타낸다^{24,25)}. 그리고 Bence Jones 단백뇨가 동반되는 경우는 악성증식을 장력히 시사한다 하였으나^{26,27)} 때때로 MGUS에서 1일 1.0 gm이상의 다량이 동반되기도 하며⁵⁾ Kyle 등²⁸⁾은 Bence Jones 단백뇨가 1일 1 gm이상인 7예가 7년이상 특별한 치료없이 악성질환의 발생이 없어 Bence Jones 단백뇨의 존재도 양성적인 경과를 취할 수 있으므로 항상 나쁜 징후만은 아니라고 주장하였다. 또한 형태학적으로 형질세포의 핵소체크기, 핵과 세포질의 비동시성이 도움을 줄 수 있다하나²⁹⁾ 상기 뇨단백과 같이 형질세포의 배분율 핵소체의 크기 분화정도 및 비동시성 등도 상호 중복이 되므로 유용성이 상당히 제한이 된다³⁰⁾. 그리고 형질세포의 세포화학양상이 부가적인 정보를 추가하는데 acid phosphatase³¹⁾ 및 β -glucuronidase가 MGUS에서 매우 낮고 반면 ATPase는 골수종에서 매우 낮은데 골수종의 10%에서도 β -glucuronidase가 매우 낮을 수 있으며 이들은 대부분 치료약제에 내성을 보이는 경우들이다 하였다²²⁾. 또한 염색체이상유무 ABO혈액형 림프구의 식물혈구응집 소자극반응 혼합림프구배양성적 피부지연형과민증 조사 등이 감별진단에 도움을 주지 못한다 하였고¹⁰⁾, 혈청 β_2 -microglobulin은 조기골수종환자에서 높게 나타난다고 하였으나^{32,33)} 추적관찰동안에 골수종 및 MGUS 양자에서 점차 증가되는 경향을 가질 수 있어 단독검사로 조기골수종과의 구별이 용이하지 않다고 하였다³⁴⁾. 한편 골수형질세포의 tritiated thymidine labeling index (LIs)는 양 질환의 증식정도 차이를 반영하며 형질세포의 성장분획을 직접 나타내는 것으로서³⁰⁾ 유용한 척도가 될 수 있는데^{30,35)} MGUS는 매우 낮은 LIs를 나타내고^{30,35~37)}, 반면 조기골수종의 10~20%에서도 LIs가 1%이하로 낮은 수치를 보이나³⁵⁾ 임상적으로 뚜렷한 질환이 발생하는 시기 혹은 발생하기 수개월전에 높은 수치

로 전환됨을 보이므로 연속적 추적검사가 매우 유용하다 하였으며³⁴⁾, Ritzmann 등¹⁰⁾은 A와 W의 조직적 합항원과 R림프구의 기능과 활동성 등이 가장 전망이 밝은 지표이다고 주장하였다.

MGUS의 경과를 보면 Kyle⁵⁾은 241예의 MGUS를 구분하여 단일클론단백의 변화가 크게 없는 제 1군이 137 예(57%), 50% 이상 증가하거나 단일클론뇨단백이 발생한 제 2군이 22예(9%), 5년 추적전에 사망한 제 3군이 55예(23%) 그리고 골수종 마크로글로불린혈증 혹은 유전분증 등으로 발전한 제 4군이 27예(11%)로 대별하여 이들의 차이점을 후향성으로 분석한 결과 나이, 성, 기관종대유무, 혈색소치, 혈청단일클론단백의 종류 및 농도, 단일클론뇨단백의 소량존재유무, 혈청알부민농도, 정상면역글로불린의 농도, 골수내 형질세포양 등이 앞으로 안정된 양성질환이나 혹은 점차 진행되는 질환일 것 이냐의 구분을 초기에 예측해 볼 수 있는 척도가 되지 못한다고 하였다. 악성질환으로의 진행유무는 B클론의 성장잠재력의 내인성 차이에 의하는데³⁸⁾, 단일클론단백이 50% 이상 증가하는데 있어 23~136개월(평균 64개월)이 소요되며 이들은 서서히 증가하거나 때로는 급작스럽게 증가될 수 있으므로 규칙적인 추적검사가 가장 확실한 길이라고 할 수 있겠다⁵⁾. 또 10~30%가 팀프세포증식성 질환으로 진행되는데^{5,16,39,40)} 보통은 천천히 5~10년 경과후에 때로는 15~24년 징기간이 경과한 후에도 발생할 수 있으며³⁹⁾ 때로 급작스럽게 발생하기도 하는데³⁹⁾, LIs가 0.4% 이상은 골수종의 발생이 절박한 상태이다고 하였다³⁰⁾.

특히 IgM형의 단일클론성 갑마글로불린병증은 비교적 드물나 잠재해 있는 팀프세포증식성질환의 초기 징후일 수가 있으며 대부분 양성질환이 경우가 드물며 보통 마크로글로불린혈증으로 발전한다고 생각되어 왔는데¹¹⁾ Bachmann⁴¹⁾은 IgM단일클론단백이 2 gm/dl 이상인 경우의 67%가 마크로글로불린혈증이었으며, Ritzmann 등¹⁰⁾은 IgM농도가 3 gm/dl가 양성질환의 상한선이다 하였으나, 241예의 MGUS분석결과 IgM형은 36예로 이중 $\frac{4}{1}$ 에서만 단일클론단백이 증가하거나 혹은 악성질환으로 발전되므로⁵⁾ 역시 IgG 및 IgA형과 동반된 MGUS와 마찬가지로 양성적인 경과를 취할 수 있으므로 수개월 및 수년간 안정된 농도를 취하는 경우는 양성인 경우를 뒷받침한다고 볼 수 있겠다^{3,4)}.

저자들의 경우는 IgM kappa형의 단일클론성단백이

5.4 gm/dl로 고농도를 보이며 다량의 단일클론성뇨단백이 동반된 MGUS로 1년간 추적관찰한 결과 혈청 및 소변에서 M-component가 각각 33%, 71%가 증가되었으나 악성질환으로 이해된 다른 임상적 증거가 없어 특별한 치료없이 정기적인 경과관찰을 현재 시행하고 있으며 앞으로의 추이가 특히 주목되는 예라 볼 수 있겠다.

결 롬

저자들은 66세된 남자환자에서 고농도의 IgM kappa형의 단일클론성단백이 있으면서 다른 악성질환의 증거가 없으며, 1년간 관찰한 결과 혈청 및 소변의 M-component가 각각 33% 71%가 증가된 경과를 가지는 IgM-MGUS 1예를 경험하였기에 이에 보고하는 바이며, 앞으로 정기적인 추적검사를 통하여 악성질환으로의 진행유무를 면밀히 관찰하여야 겠다.

= Abstract =

A Case of Idiopathic IgM-Monoclonal Gammopathy and Iron Deficiency Anemia

Keun Yong Park, M.D., Suk Ryong Kwon, M.D.
Oh Jong Kwon, M.D., Sung Yeon Suh, M.D.
and Hong Suck Song, M.D.

Department of Internal Medicine
School of Medicine, Keimyung University
Taegu, Korea
Dong Seok Jeon, M.D.

Department of Clinical Pathology

A 66-year-old farmer was admitted with dizziness and dyspnea on exertion. The peripheral blood showed hematocrit of 8.4 gm/dl with microcytic hypochromic anemia, serum iron of 26 µg/dl, total iron binding capacity of 316 µg/dl, and ferritin of 1.64 ng/ml. The bone marrow smear revealed normal cellularity with 4:1 of myeloid/erythroid ratio, 2.9% of plasmacytosis with normal morphology, and no stainable iron. Protein electrophoresis revealed prominent monoclonal gammopathy in gamma-fraction and arc of IgM-kappa type in both serum and urine. After observation of 1 year with iron supplementation, M-component of serum and urine is increased 33% and 71% from initial value.

This case is 1st case of idiopathic IgM monoclonal

gammopathy in korea which associated with iron deficiency anemia, and regular examination is needed whether the disorder is progression to the lymphoproliferative malignancy.

Key Words: IgM-Monoclonal Gammopathy, Anemia

REFERENCES

- 1) Stein RS, Ellman L, Bloch KJ: *The clinical correlates of IgM M-components: an analysis of thirty-four patients.* Am J Med Sci 269:209, 1975
- 2) Alexanian R: *Monoclonal gammopathy in lymphoma.* Arch Intern Med 135:62, 1975
- 3) Axelsson U, Bachmann R, Hallen J: *Frequency of pathological proteins (M-components) in 6995 sera from an adult population.* Acta Med Scand 179:235, 1966
- 4) Waldenström J: *The occurrence of benign essential monoclonal (M type) non-macromolecular hyperglobulinemia and its differential diagnosis: IV Studies in the gammopathies.* Acta Med Scand 176:345, 1964
- 5) Kyle RA: *Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases.* Am J Med 64:814, 1978
- 6) Park MH, Kim SI: *A study on monoclonal gammopathy. Immunochemical analyses on 21 M-components.* 대한혈액학회지 15:19, 1980
- 7) 심현, 이우형, 김옥경: *Waldenström's macroglobulinemia 1예.* 대한내과학회지 27:862, 1983
- 8) 장윤식, 이창돈, 허미경, 김원일, 이만재, 박형구, 신우원: *IgM myeloma로 인한 macroglobulinemia 1예.* 대한혈액학회지 20:305, 1985
- 9) 이주홍, 조준제, 나하연, 박준현, 이은엽: *Waldenström's macroglobulinemia 1예.* 대한혈액학회지 20: 311, 1985
- 10) Ritzmann SE, Loukas D, Sakai H, Daniels J, Levin WC: *Idiopathic (asymptomatic) monoclonal gammopathies.* Arch Intern Med 135:95, 1975
- 11) Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA: *Hematology.* 3rd ed. p 966, New York, McGraw-Hill Book Co, 1983
- 12) Kyle RA, Finkelstein S, Elveback LR, Kurland LT: *Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma.* Blood 40:719, 1972
- 13) Hallen J: *Frequency of "abnormal" serum globulins (M-components) in the aged.* Acta Med Scand 173: 737, 1963
- 14) Crawford J, Kathleen M, Cohen HJ: *Evaluation of monoclonal gammopathies in the "well" elderly.* Am J Med 82:39, 1987
- 15) Radl J, Sepers JM, Skvaril F, Morell A, Hijmans W: *Immunoglobulin patterns in humans over 95 years of age.* Clin Exp Immunol 22:84, 1975
- 16) Jensen K, Jensen B, Olesen H: *Three M-components in serum from an apparently healthy person.* Scand J Haematol 4:485, 1967
- 17) Natvig JB, Kunkel HG: *Human immunoglobulins: classes, subclasses, genetic variants, and idiotypes.* Adv Immunol 16:1, 1973
- 18) Kyle RA: *"Benign" monoclonal gammopathy-misnomer?* JAMA 251:1849, 1984
- 19) Osseman EF, Takatsuki K: *Considerations regarding the pathogenesis of the plasmacytic dyscrasias.* Sem Hematol 4:28, 1965
- 20) Radl J: *Idiopathic paraproteinemia. A consequence of an age-related deficiency in the T immune system.* Clin Immunol Immunopathol 14:251, 1979
- 21) Dammacco F, Waldenström J: *Serum and urine light chain levels in benign monoclonal gammopathies.* Clin Exp Immunol 3:911, 1968
- 22) Durie BGM: *Staging and kinetics of multiple myeloma.* Sem Oncol 13:307, 1986
- 23) Linstrom FD, Hardy WR, Eberle BJ, Williams RC Jr: *Multiple myeloma and benign monoclonal gammopathy: differentiation by immunofluorescence of lymphocytes.* Ann Intern Med 78:837, 1973
- 24) Durie BGM, 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 36:842, 1975
- 25) Pruzanski W, Gidon MS, Roy A: *Suppression of polyclonal immunoglobulins in multiple myeloma: Relationship to the staging and other manifestations at diagnosis.* Clin Immunol Immunopathol 17:280, 1980
- 26) Hobbs JR: *Paraproteins, benign or malignant?* Br Med J 3:699, 1967
- 27) Dammacco F, Waldenström J: *Bence Jones proteinuria in benign monoclonal gammopathies: incidence and characteristics.* Acta Med Scand 184:403, 1968
- 28) Kyle RA, Greipp PR: *"Idiopathic" Bence Jones proteinuria, long term follow-up in seven patients.* N

- Engl J Med 306:564, 1982
- 29) Bernier GM, Graham RC Jr: *Plasma cell asynchrony in myeloma: Correlation of light and electron microscopy.* Sem Hematol 13:239, 1976
 - 30) Greipp PR, Kyle RA: *Clinical, morphological, and cell kinetic differences among multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering myeloma.* Blood 62:166, 1983
 - 31) Bataille R, Durie BGM, Sany J, Salmon SE: *Myeloma bone marrow acid phosphatase staining: A correlative study of 38 patients.* Blood 55:802, 1980
 - 32) Garewal H, Durie BGM, Kyle RA, Finley P, Bower B, Serokman R: *Serum $\beta2$ -microglobulin in the initial staging and subsequent monitoring of monoclonal plasma cell disorders.* J Clin Oncol 2:51, 1984
 - 33) Bataille R, Durie BGM, Grenier J, Sany J: *Prognostic factors and staging in multiple myeloma: A reappraisal.* J Clin Oncol 4:80, 1986
 - 34) Durie BGM, Ludwig CU: *Smoldering myeloma: An analysis of patients developing overt disease.* Blood 58:501, 1982(suppl 1)
 - 35) Durie BGM, Salmon SE, Moon TE: *Pretreatment tumor mass, cell kinetics, and prognosis in multiple myeloma.* Blood 55:364, 1980
 - 36) Latreille J, Barlogie B, Johnston D, Drewinko B, Alexanian R: *Ploidy and proliferative characteristics in monoclonal gammopathies.* Blood 59:43, 1982
 - 37) Boccadoro M, Gavarotti P, Fossati G, Pileri A, Marmont F, Neretto G, Gallamini A, Volta C, Tribaldo M, Testa MG, Amadori S, Mandelli F, Durie BGM: *Low plasma cell 3(H) thymidine incorporation in monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS), smoldering myeloma and remission phase myeloma: A reliable indicator of patients not requiring therapy.* Br J Haematol 58: 689, 1984
 - 38) Radl J, DeGlopper E, Schuit HRE, Zurcher C: *Idiopathic paraproteinemia. II. Transplantation of the paraprotein-producing clone from old to young (57B1/KaLwRij) mice.* J Immunol 122:609, 1979
 - 39) Nørgaard O: *Three cases of multiple myeloma in which the preclinical asymptomatic phases persisted throughout 15 to 24 years.* Br J Cancer 25:417, 1971
 - 40) Fine JM, Lambin P, Muller JY: *The evolution of asymptomatic monoclonal gammopathies.* Acta Med Scand 205:339, 1979
 - 41) Bachman R: *The diagnostic significance of the serum concentration of pathological proteins (M-component).* Acta Med Scand 178:801, 1965