

## 신장 아밀로이드증

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소

박성배

### Renal amyloidosis

Sung Bae Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine,  
Keimyung University Kidney Institute, Daegu, Korea*

**Abstract :** Amyloid is a fibrous quaternary structure formed by the assembly of protein or peptide monomers into intermolecularly hydrogen bonded  $\beta$ -sheet. Amyloid fibrils have a characteristic  $\beta$ -pleated sheet configuration that stain with the Congo red dye, producing a red shift in the light absorption of the dye and a characteristic apple-green birefringence under polarized light. Amyloidosis are characterized by the deposition of extracellular fibrils in various tissues. Amyloid deposits can be derived from at least 27 different types of precursor proteins and several variants. Classification of the amyloidosis is based upon the precursor protein that forms the amyloid fibrils, and the distribution of amyloid deposition. Systemic amyloidosis is a group of disorders that certainly leads to fatal multiorgan failure and relatively common cause of renal disease and proteinuria. Establishing the correct diagnosis is multidisciplinary and demands careful clinical evaluation with immunohistochemical studies. Ultimately the diagnosis of amyloidosis is usually made by tissue biopsy of an affected organ. Immunohistochemistry is the standard technique used for typing of amyloid. Serum amyloid P component labeled with radioactive  $^{125}\text{I}$  has been used as a tracer to detect amyloid and to determine extent and distribution of amyloid deposits. The most common studied therapy interferes with production of precursor protein, with the goal of preventing further fibril formation. Another approach of amyloidosis therapy is to stabilize the native structure of the precursor protein and thus prevent its transition to a misfolded protein. Diflunisal-mediated kinetic stabilization of transthyretin (TTR) should ameliorate TTR amyloidosis, provided that nonsteroidal anti-inflammatory drug liabilities can be managed clinically. A third approach targets amyloid deposits directly, by destabilizing amyloid fibrils so that they can no longer maintain their  $\beta$ -pleated sheet configuration. Eprodinate is a new class of compounds designed to interfere with interactions

between amyloidogenic proteins and glycosaminoglycans. Eprodinate binds to glycosaminoglycan-binding sites on the amyloid fibrils and thereby causing regression of amyloidosis. Targeting amyloid formation directly is a new direction that offers hope to patients with serious organ dysfunction. Although the management of amyloidosis has been frustrating, specific anti-amyloid drugs will become available in the near future.

**Key Words :** Amyloidosis, Eprodinate, Proteinuria

## 서론

아밀로이드증은 침범된 전구단백질들이 불용해성의 원섬유 형태로 침착되어 장기기능을 장애하는 이차성 단백질 구조를 지닌 질환의 일종으로 다양한 조직에서 세포외 원섬유들의 침착으로 인한 전신성과 국소성 질환군으로 이루어진다. 이 원섬유들은 단백질이 정상적인  $\alpha$ -나선형(helical) 모양에서  $\beta$ -병풍구조(pleated sheet) 형태로 잘못 접혀진 결과이며, 대개 순환 수용성 전구물질에서 유래되고 일부 국소적인 형태에서는 세포내에 응집되어 발견되기도 한다. 단백질의 응집은 형태적 변화를 초래하며, 아밀로이드는 독특한 단백질 4차 구조를 이루므로 이를 입체구조적 질환(conformational disease)으로 부르기도 한다[1,2]. 아밀로이드 침착의 병리조직학적인 특징으로 Congo red와 결합하여 편광아래에서 녹색 이중굴절을 나타내며, 전자현미경에서 특징적인 아밀로이드 원섬유의 초구조는 굳고, 선상의 분지가 없는 모양이며 폭이 8 - 12 nm, 길이가 50 - 1,200 nm로 관찰 된다[3]. 면역학적으로 혈청 아밀로이드 P 성분(SAP)이 존재한다. 인간에서는 적어도 27개 다른 단백질의 아밀로이드 형태가 발견되어있다[4].

### 1. 아밀로이드증의 역사적 배경

아밀로이드는 전분을 뜻하는 라틴어의 “amylum”과 그리스어의 “amylon”에서 유래되어

“전분같은, 전분 비슷한” 뜻이다. 1854년 Virchow가 장기간 골수염, 결핵, 폐농양 등의 염증성 질환을 앓은 환자들의 신장, 간장, 심장, 비장 등의 단면에서 백색 밀랍 모양의 조직침착을 관찰하여, 요오드 황화합산 반응 형태로 특수염색을 하여 아밀로이드를 확인하고, 이를 탄수화물 성질의 침착으로 생각하여 “아밀로이드”란 용어를 처음으로 사용하였다[5]. 약 5년 후에 Friedrich와 Kekulé가 조직 표본을 에오신 같은 단백질염색 염료를 사용하여 침착 물질이 단백질 성질임을 결론내렸다. 1875년에 아닐린염료로부터 이염색성 염색법이 개발되어 새로운 진보를 하게 되었다. 이 중 1883년에 아닐린염료의 하나인 Congo red가 발견되었으며, 당시 베를린에서 아프리카 콩고의 운명을 결정하는 회의가 열린 후에 Congo red로 명명되었다. Congo red 염색은 1922년 Bennhold에 의해서 아밀로이드와 비아밀로이드를 가장 특이적으로 구분할 수 있는 방법으로 알려지게 되었고, 1927년 Divry와 Florkin이 알츠하이머병으로 사망한 환자의 뇌조직에서 아밀로이드가 편광아래에서 특징적 사과녹색 이중굴절을 나타는 것을 확인하였다[3].

1939-1941년 Romhányi가 아밀로이드 침착의 미세구조를 분석하여 Divry와 Florkin과는 별도로 Congo red 염색 후 이중굴절 현상을 처음으로 기술하고, 트립신 과망간산칼륨으로 분해한 후 AL과 AA 형태의 생물학적으로 서로 다른 두 종류의 아밀로이드를 구분하였으며, 또한 아밀로이드의 집중적인 면역생물학적 연구를 위한 기초를 확립하였다[6]. 1959년 Cohen과 Calkins[7]에 의해서 처

음으로 전자현미경을 이용한 아밀로이드 조직의 원섬유 양상을 확인하였다. 1969년 Bonar 등[8]이 X-선 회절분석을 이용하여  $\beta$ -병풍구조와 원섬유 축에 직각방향으로 향하는 폴리펩타이드 기본구조로 추정되는 공통구조를 확인하였다. 이후 전자현미경을 통하여 혈청 P단백으로부터 유래된 직경 9 nm의 오각형의 구조를 확인하였다.

Benditt와 Glenner 연구소에서는 아밀로이드의 생화학적 이중성을 처음으로 확인하였다. Glenner 등[9]은 아미노산 배열의 분석을 통해서 일차성 아밀로이드(지금은 AL로 알려져 있고, 처음에는 Benditt 연구소에 의해서 아밀로이드 B로 명명되었다)는 면역글로불린 경쇄 조각 침착의 결과로 확인되었다. Benditt 등[10]이 만성염증성 질환의 이차성 아밀로이드 원섬유 아미노산 배열분석에서 단백질을 아밀로이드 A로 명칭 하였다. 1978년 Costa 등[11]이, 1981년에는 Skinner와 Cohen[12]이 각각 아밀로이드 단백질에 제3의 생화학적 분류에 해당하는 전알부민이 존재한다고 보고 하였으며 지금은 transthyretin(TTR)으로 알려지게 되었다.

구성 단백질이 확인되어짐에 따라 관여하는 단백질에 의한 새로운 분류를 하게 되었고, 각각은 아밀로이드 침착의 분포에 따라 다른 임상증후군을 동반하게 된다. 2006년 11월 6 - 7일 미국 매사추세츠주 Woods Hole에서 개최된 국제아밀로이드 증학회 학술용어위원회에서 27개 형태의 아밀로이드 원섬유와 전구물질을 확인 하였다[4]. 이 중에서 일부는 극히 희귀하고 어떤 것은 수백만명의 환자가 발생하는 병인의 역할을 하게 된다. 아밀로이드의 연구는 이전에 알려지지 않은 펩타이드 나 단백질들이 많은 수의 중요한 생명과정과 관련되어 있음이 확인되었다. 이들 중에는 아밀로이드 A 단백질과 전구물질, Cytokine-regulated serum amyloid A(SAA), 70개 이상의 TTR 돌연변이종, cerebral amyloid  $\beta$  protein,  $A\beta$ 와 전구단백( $A\beta$  PP), 그 전에 알려지지 않은 diabetes-associated islet amyloid polypeptide (IAPP), scrapie와 다른 신경퇴행성질환(APrP)의 원인이 되는 prion protein 등이 있다[4].

## 2. 아밀로이드증의 정의와 임상적 분류

아밀로이드는 비아밀로이드 침착과는 구분되는 특징적인 원섬유의 초구조를 나타내는 전자현미경상의 모양, 전형적인 X-선 회절형태, 특히 Congo red 염색에 녹색 이중굴절과 함께 친화성을 지니는 조직학적 염색반응을 지니는 생체 안에서 침착되는 물질이다. 아밀로이드 침착의 주요 구성성분은 단백질원섬유이다. 원칙적으로 각각 형태의 아밀로이드증에 하나의 단백질원섬유가 있다. 단백질원섬유에 부가하여 glycosaminoglycan, apolipoprotein E, SAP와 같은 다른 혹은 공통적인 성분이 있다. 아밀로이드 침착에 동반된 질환을 아밀로이드증으로 부른다. 초기에 학술용어위원회에서는 아밀로이드의 정의를 세포의 물질로 제한하도록 권고했으나 여러 형태의 아밀로이드가 세포내에서 시작하는 증거가 증가함에 따라서 세포 내외의 출현에 관계없이 정의에 충족하는 모든 침착을 아밀로이드로 부르기로 합의하였다. 다른 한편 Congo red에 친화성이 부족한 경우는 아밀로이드에서 제외하였다[4].

정확하게 생체에서 아밀로이드침착이 어떻게 진행되는지 잘 알려져 있지 않다. 아밀로이드 침착은 신체에서 한 곳 혹은 여러 곳에서 일어나게 된다. 일반적으로 아밀로이드 침착이 한 곳 혹은 한 형태의 조직에서 일어나면 국소성, 반면에 여러 장기에서 일어나면 전신성이라 부른다. 최근에 혈청에서부터 유래되면 전신성 아밀로이드증, 반면에 침착부위에 있는 세포에서 단백질이 유래되면 국소성 아밀로이드증으로 정의하자는 제안이 있으나 논란 중에 있다.

“이차성 아밀로이드”가 첫 번째 형태로 먼저 확인되었다. 이 형태는 골수염과 결핵 같은 장기간의 감염질환을 가진 환자에서 알려졌다. 일부 환자들에서는 선행질환이 없이 아밀로이드가 확인되어 “일차성 아밀로이드”로 생각하여 “일차성”과 “이차성”용어가 지난 50년 동안 사용되어져 왔다. 골수종 환자에서 “일차성 아밀로이드증”과 동반된 증후군이 확인되어서 “일차성 아밀로이드증”으로 알려지게 되었다. 1930년대부터 아밀로이드증을 지

**Table 1.** Amyloid fibril proteins and their precursors in human

	Amyloid protein	Precursor	Systemic (S) or localized (L)	Syndrome or involved tissues
1	AL	Ig L chain	S, L	Primary Myeloma-associated
2	AH	Ig H chain	S, L	Primary Myeloma-associated
3	A $\beta$ <sub>2</sub> M	$\beta$ <sub>2</sub> -microglobulin	S	Hemodialysis-associated
4	ATTR	Transthyretin	S	Joints Familial Senile systemic Tenosynovium
5	AA	(Apo) serum AA	S	Secondary, reactive
6	AApoA1	Apolipoprotein A1	S	Familial
			L	Aorta, meniscus
7	AApoAII	Apolipoprotein AII	S	Familial
8	AApoAIV	Apolipoprotein AIV	S	Sporadic, associated with aging
9	AGel	Gelsolin	S	Familial (Finnish)
10	ALys	Lysozyme	S	Familial
11	AFib	Fibrinogen $\alpha$ -chain	S	Familial
12	ACys	Cystatin C	S	Familial
13	ABri	ABriPP	S	Familial dementia, British
14	ADan	ADanPP	L	Familial dementia, Danish
15	A $\beta$	A $\beta$ protein precursor (A $\beta$ PP)	L	Alzheimer's disease, aging
16	APrP	Prion protein	L	Spongiform encephalopathies
17	ACal	(Pro) calcitonin	L	C-cell thyroid tumors
18	AIAPP	Islet amyloid polypeptide	L	Islets of Langerhans Insulinoma
19	AANF	Atrial natriuretic factor	L	Cardiac atria
20	Apro	Prolactin	L	Aging pituitary Prolactinoma
21	AIns	Insulin	L	Iatrogenic
22	AMed	Lactaherin	L	Senile aortic, arterial media
23	Aker	Kerato-epithelin	L	Cornea, familial
24	ALac	Lactoferrin	L	Cornea
25	AOaap	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	Odontogenic tumor
26	ASem 1	Semenogelin 1	L	Seminal vesicle
27	ATau	Tau	L	Alzheimer's disease, fronto-temporal dementia, aging, other cerebral conditions

닌 가족들이 확인되어 유전성 혹은 가족성 아밀로이드 증후군으로 구분하였다. 일부 형태는 단일 장기에 국한되기도 하고 전신적으로 발생하기도 한다.

### 1) 전신성 아밀로이드증

전세계적으로 AA 형태가 전신성 아밀로이드증의 45%에 해당하는 가장 흔한 형태이다. 전형적인 AA 아밀로이드증은 만성염증성 관절염, 장기간 감염증, 약물중독자 및 AIDS 등에 동반되어 나타난다. 이전에는 이차성 혹은 반응성 아밀로이드증으로 알려졌으며, 급성기 아밀로이드 단백질인 serum amyloid A(SAA)이 장기간 고도발현된 결과이다. 주로 여러 가지 cytokine의 조절에 의해서 간장에서 발현된다. AA단백질은 SAA의 불완전 단백질용해성 소화의 산물이다[13]. 이 단백질은 SAA1, SAA2와 SAA4 등 3개의 이성체를 가지고 있으며 이들은 3개의 동종성 유전자를 가진다. SAA1은 5개, SAA2는 2개의 대립유전자를 가지고 있으며, SAA4는 없다[14]. 특수한 대립유전자들은 특이한 인구들에서 염증성질환에서 아밀로이드형성을 호발한다. SAA1 gamma는 일본인에서 류마티스 관절염과 관련이 있고, SAA1 alpha는 백인에서 청소년 만성관절염과 가족성 지중해열(familial Mediterranean fever)과 관련이 있다. AA 아밀로이드증은 산업국가에서는 비감염성 염증성 질환에서 흔한 반면에 개발도상국에서는 결핵, 한센질환과 같은 만성감염성질환과 관련하여 흔히 발생한다.

AL 아밀로이드증은 단일클론 면역글로불린 경쇄로부터 유래된 원섬유를 가지고 있다. 혈장 세포 클론은 주로 골수에서 전구물질을 만들어 혈장내로 방출하므로 자유경쇄를 지닌 구성물질들을 볼 수 있다. 미국에서는 AL 아밀로이드증이 가장 흔한 형태의 전신성 아밀로이드증이다. 골수종 환자의 20%에서 AL 아밀로이드증을 가지고, Mayo Clinic에서 확인된 AL 아밀로이드증 환자의 18%에서 골수종을 지닌 반면 비슷한 수(16%)에서 아밀로이드증이 진단 되기 전에 단일클론성 감마병증이 의미있게 확인되었다. AL 아밀로이드증에서는

N 말단 아미노산에 위치한 면역글로불린 경쇄의 다양한 부분으로 구성되어 있다. Lambda 경쇄가 kappa보다 월등히 많으며 monoclonal lambda type VI의 빈도가 증가 하고 있다[15]. AL 아밀로이드증의 진단은 임상적 소견에 기초 하지만 확진을 위해서는 반드시 생검을 필요로 한다. 장기침범 양상은 다양하여 다른 장기의 침범이 없다고 신장 질환을 완전히 배제하지는 못한다. 신장이 AL 아밀로이드증에서 가장 흔히 침범하는 장기이다. 특히 60세 이상 연령 특발성 신증후군에서 10-20%가 신생검에서 아밀로이드증이 발견된다.

가족성 아밀로이드증은 생화학적 및 임상적으로 이질적인 군으로 학술용어에서 상당한 혼란을 초래하였다. 원섬유의 성상이 알려지지 않았을 때는 “가족성 아밀로이드성 다발성신경병증”, “가족성 아밀로이드성 심근병증”으로 표현하여 왔다. 생화학적 및 유전학적 성상이 밝혀짐에 따라 전신성 ATTRV30M-아밀로이드증과 전신성 ATTRV122I-아밀로이드증으로 명명하게 되었다. 이와 같은 명명법은 질환의 전신 양상, 원섬유의 생화학적 원천, 질환의 변이 등을 바로 나타낼 수가 있다. 현재 ATTR의 돌연변이는 100개 이상으로 확인되었으며, ATTR이 4량체(tetramer)형태로 순환하고 갑상선호르몬 운반과 레티놀 결합에 관여한다. ATTR은 전신성이지만 전형적인 다발성 신경병증과 심장 침범을 하며(특히 일부 변이에서 매우 심함), 신장 침범의 양상은 임상적으로 무증상이다. ATTR 변이는 일반적으로 상염색체우성 방식이며, 유전적 혹은 알려지지 않은 환경적 요인들이 임상적 양상의 발현에 영향을 미치고 있다[16]. 이와 같은 방법은 apolipoprotein A-I, lysozyme, fibrinogen같은 다른 단백질로부터 유래된 원섬유에 의한 가족성 아밀로이드 질환에도 적용할 수가 있으며, 논리적인 학술용어가 혼선과 실수의 위험성을 줄일 수 있다. 가족성 지중해열은 다른 유전적 요소간의 상호작용이 신성 AA의 빈도에 영향을 줄 수 있다. Pryn유전자에서 M694V변이는 같은 유전자에서 나타나는 다른 종류의 변이보다 더 흔히 AA 아밀로이드증과 관련되어 있다.

## 2) 국소성 아밀로이드증

AL 아밀로이드증에서 국소성은 매우 희귀하나 때로 전신적 침범 없이 중앙성 병변처럼 나타난다. 이런 경우에 아밀로이드 침착부위에 있는 아밀로이드원성 면역글로불린 경쇄가 하나의 형질세포 클론에 의해서 생성되고 전구단백질의 순환은 없다.

노인성 국소성 아밀로이드 형은 특이적 아밀로이드 침착이 연령과 관련되어 발생하고 특정 질환이 관련이 된다. 잘 알려진 예가 뇌에서의  $A\beta$ -아밀로이드이고 알츠하이머병을 일으키고, 췌장의 Langerhans섬에서 AIAPP-아밀로이드가 제2형 당뇨병과 관련이 된다. 여러 가지 추가적인 연령과 관련된 생화학적인 아밀로이드 형태가 알려져 있으나, 조직손상과 관련된 중요성에 대해서는 연구 중에 있다. 이들 모든 국소적 형태에서는 전구단백질들이 침착 부위에 높은 농도로 발현된다.

## 3. 아밀로이드증의 신장 침범

아밀로이드증이 신장질환과 단백뇨의 원인으로 비교적 흔치는 않으나, 신장병리학자들은 종종 아밀로이드의 신장침범을 진단한다. 신장은 AL 아밀로이드에 의해서 침범되는 가장 흔한 장기이며, 고령환자에서 발생하는 신증후군의 10-20%를 차지한다. AL 아밀로이드증에서는 다장기 침범이 일반적이다. 이 중 신장침범(50%)이 가장 흔하며, 다음으로 심장(40%), 말초신경(25%까지)의 순이다 [17,18]. 만성 염증성 질환에서 일어나는 AA 아밀로이드증에서는 14-26%의 신성 아밀로이드증이 관찰되고 있다. 가족성/유전성 형태에서는 드물지만 때로는 신장을 침범하기도 한다. ATTR의 일부 돌연변이에서는 신병증을 초래하며 신부전을 유발하기도 한다 [19,20]. Fibrinogen A $\alpha$  chain (AFib)은 선택적으로 사구체에 나타나서 완전 폐쇄를 시키고 사구체외 조직만 남겨두고 빠르게 신부전으로 진행한다. 혈액투석치료를 관련되어 발생하는  $\beta_2$ -microglobulin에 의한  $A\beta_2M$  아밀로이드도 신장침범을 한다.

전신성 아밀로이드증 환자에서 신장, 위장관 혹은 출혈성합병증을 나타내면 lysozyme (ALys)의

변이로부터 유래된 아밀로이드로 생각한다 [21,22]. Lipoprotein AI(AApo AI)는 전형적으로 사구체외, 수질부위에 침착하여 단백뇨보다 신부전을 초래한다 [23]. 그 외 신장을 침범하는 아밀로이드들로는 lipoprotein AII(AApo AII), gelsolin(AGel), cystein C(ACys) 등이 있으며, 이들 유전성 아밀로이드증은 신장을 침범하지만 신손상의 전개는 매우 느린 경우에서 부터 급속 진행하여 신부전에 이르기까지 다양하며, 일부 례에서는 임상적으로는 무증상이다 [24].

## 4. 아밀로이드 원섬유 형성기전

아밀로이드증의 병인은 아직도 분명치 않다. 다양한 단백질이 아밀로이드를 생산하고 아밀로이드 P성분 같은 보조요소들이 조직침착에 중요한 역할을 한다. 이들은 섬유화 촉진, 원섬유의 안정화, 기질단백질과 결합, 형성된 원섬유의 대사와 단백질 분해에 관여 한다. 그러나 무슨 요소들이 섬유화후에 아밀로이드 원섬유로 응집하게 하는지 분명치 않다. Xu [1]는 섬유형성이 표면-에너지 최소화 과정으로 콜로이드 입자생성과 그들의 선상 조립에서 시작하여 응집체들이 구조적으로 진화되어 성숙 섬유로 되는 새로운 모델을 제시하여 응집이 형태적 변화의 원동력을 제시하였다. 아밀로이드 원섬유는 일반적으로 생분해에 저항하고 장기의 기능장애를 초래하는 조직에 축적된다. 단백질 섬유화의 단계 과정은 특히 지질-단백질 상호작용을 포함한 다양한 요소들에 의해서 조절된다 [2]. 이 과정에서 지질은 단백질이 부분적으로 접힌 상태로 이행과 이어서 섬유성원형과 섬유성구조를 조립하기 위한 샵프론(anti-chaperone)으로서의 역할을 한다.

생체 내에서 아밀로이드 원섬유의 형성과 침착에 이르는 기전에 대해서 아직도 명확하지 않으나, 아밀로이드 전구단백질의 충분한 공급이 필요하고, 원섬유 형성을 위한 핵이 존재해야 된다. 다음으로 아밀로이드 전구단백질의 입체구조가 돌연변이, 한 정분해, 존재하는 분자의 상호작용에 의한 불안정화가 필요하다.

### 1) 원섬유의 조립

원섬유 형성에 관여하는 중요한 요소로 확인된 것은 단백질의 아미노산 배열, 산화성 스트레스, pH, 이온 농도, 온도, 관련된 단백질의 존재 등이 있다.  $\beta$ -병풍구조는 아밀로이드 형태의 가장 중요한 요소이다. 그래서 원섬유 형태가 되기 위해서는 단백질 형태의 변화 혹은 부분적인 분해가 따라야 한다. 돌연변이 혹은 단백질융해가 이런 형태로 재구성 되기에 적합하다. 과포화를 포함한 특정조건에서 작은 중합이 시작되어 저절로 원섬유 형태를 나타내게 된다. 이 과정은 아직 알려지지 않은 아밀로이드 항진요소에 의해서 가속화된다.

### 2) 아밀로이드 공존물질의 역할

아밀로이드 침착에는 여러 가지 다른 성분들이 공존하는데, 이들이 원섬유 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다. 이 중에는 콜라겐IV, laminin, fibronectin이 포함되어 있으며, 특히 주목을 받아 온 것들이 SAP, sulfated glycosaminoglycans 및 apolipoprotein E이다.

SAP는 간장에서 생성되는 정상 혈청 당단백이고, pentraxin 중의 하나이다. SAP는 아밀로이드 물질에서 추출되고 분자량이 25,000인 Amyloid P(AP) 성분과 동일하며, 그 기능은 잘 모르지만 급성기 반응성 단백질인 C-reactive protein과 관련이 있다. AP는 아밀로이드 침착에 공통된 성분이며 아밀로이드 침착의 15%구성을 차지한다. AP는 5량체(pentamer) 형태(분자량 125,000)로 되는 경향이 있고 전자현미경상에서 오각형처럼 보인다. AP는 원섬유 형성을 증강시키고 형성된 원섬유들이 분해되지 않게 한다. 이는 SAP-knockout 생쥐에서는 정상 동물보다 느리게 AA 아밀로이드증이 발생한다는 보고[25]와 일치하고 있다.

Glycosaminoglycan은 반복되는 이당류 단위로 단백질과 연결되어 있다. 아밀로이드 침착에서 가장 흔히 발견 되는 것이 heparan sulfate proteoglycan(HSPG)이다. 이들은 아밀로이드 전구물질과 작용해서 아밀로이드형성을 촉진시키며, 형성된  $\beta$ -병풍구조를 안정화시키고 원섬유를 단백질융해작용으로부터 보호한다. HSPG-knockout

생쥐는 대부분 임신 도중에 죽기 때문에 실험적으로 증명하지는 못했다.

Apolipoprotein E의 ApoE4는 처음에 알츠하이머병의 발생과 연관 있는 것으로 알려졌고, A $\beta$ 를 따라 senile plaque에서 발견된 단백질이다[26]. 이어서 ApoE가 모든 형태의 아밀로이드에서 발견되었다. ApoE-knockout 생쥐에서는 AA 아밀로이드증이 매우 느리게 발생함으로써 병인적 역할이 추정된다.

### 3) 신장 특이적 요소

신장 아밀로이드는 침착이 특징적으로 사구체 기저막, 내피세포아래, 메산지움세포 외 부위에서 발견된다. 사구체기저막은 침착되는 분자 잔존물의 청소통로이다. AA와 AL 아밀로이드가 신장질환을 일으키는 가장 흔한 형태이며, 단백질의 과다 생성과 관련이 있다. 각각의 전구물질 분자량은 16과 22kDa이며, 이들 분자량이 자유롭지는 않지만 흔히 여과된다. 이들은 사구체 모세혈관벽을 천천히 통과하는 과정에서 중합되어 원섬유가 되며, 한번 시작되면 진행과정이 가속화 된다. 때로 여과된 분자들이 세뇨관내에서 세뇨관상피세포에서 재흡수가 되어 아밀로이드형태를 만든다.

## 5. 아밀로이드증의 조직학적 진단

### 1) 진단방법의 양성율

결정적인 진단은 아밀로이드를 포함하고 있거나 혹은 임상적으로 침범된 장기에서 생검을 통해서 할 수 있다. 직장생검과 피하지방흡인도 선택할 수 있는 우수한 방법이다. AA, AL 및 ATTR의 3대 중요한 형태에서 선택하는 방법에 따라서 진단법의 양성 성취율은 차이가 있다. 통상적으로 신장생검은 아밀로이드 양성율이 AA와 AL 모두 90% 이상인 반면에 피하 지방흡인법은 약 60-80%, 직장생검은 50-70%, 피부생검은 50% 정도이다. 일부에서는 직장생검과 지방흡인법이 비교적 덜 침습적이고 합병증 발생이 거의 없어서 권고하고 있지만 이들 덜 침습적인 방법들에서 음성으로 나타나고 단백뇨나 신부전이 있을 때는 원인 결정을 위해

서 반드시 신장생검을 해야 된다. 결론적으로 신장의 이상이 동반된 아밀로이드증으로 추정되는 환자는 신장생검이 최상의 선택이다. 아밀로이드증 환자에서 신장생검은 위험하다고 알려져 있다. 즉 혈관이 굳어 있고 포착하기 어려운 응고장애가 숨어 있어서 신생검 후에 출혈이 흔하고 상태가 심하기 때문이다. 그러나 최근에는 초음파유도 자동생검종법이 도입되어 비교적 쉽게 극복 할 수 있다.

### 2) 광학현미경적 진단

아밀로이드의 존재는 H&E염색에서 무정형성, 연분홍색 유리질의 출현으로 의심할 수 있다. 이런 세포외 침착물은 주로 사구체, 신장 소동맥 및 세동맥에서 발견된다. 사구체 침착은 일부 메산지움에서 일어나서 엽상 형태로 막증식성사구체신염 혹은 당뇨병성신증을 의심하게 한다. 대부분은 사구체모세혈관에서 침착이 일어나서 마치 막성신염처럼 염색에서 'spike' 모양을 나타내는데 spike의 모양이 길고 불규칙하여 'brush' 형상처럼 보인다. 드물지만 세뇨관주위 침착도 볼 수 있고, 때로는 사구체 침범은 거의 없이 신장 내 소형 및 중형 혈관에서 볼 수도 있다. Congo red 염색을 했을 때 아밀로이드 침착 부위가 적색으로 염색되며 편광아래에서 녹색의 이중굴절을 나타낸다. 과망간산칼륨(KMnO<sub>4</sub>)로 전처치를 했을 때 AA와 AL을 구분할 수 있다. AA에서는 과망간산 칼륨으로 전처치를 했을 때 원섬유에서 Congo red와 친화성을 상실하나, AL은 그렇지 않다. 이 검사법은 확실치가 않으며 면역조직화학법의 본격적인 사용으로 구식 방법이 되었다.

### 3) 면역조직화학적 진단

아밀로이드의 여러 가지 형태를 구분하는 데는 면역조직화학법이 가장 신뢰성이 있다. 원섬유 전구단백질에 대한 항혈청을 면역형광 혹은 과산화효소에 접합하여 이용하며, 이미 상품화 되어 있어 임상에서 활용 할 수 있다. 면역조직화학법은 AA, TTR,  $\beta_2$ -microglobulin 아밀로이드증에서는 신뢰할만한 결과를 나타내나, AL 아밀로이드증에서는 이들 항체는 50% 정도의 양성결과를 나타낸다. 이

는 아밀로이드가 경쇄의 다양한 부분에서 만들어지기 때문이다. 물론 이 환자들에서는 혈청과 소변의 전기영동에서 단클론 밴드로 확인할 수 있다. 유전성 원인에 의한 신장 아밀로이드증에서 AA 염색의 음성결과는 가끔씩 오진을 초래한다. 실제로 AL 아밀로이드증의 10%가 나중에 유전성 아밀로이드증으로 진단변경이 되기도 한다[27]. 이런 경험을 바탕으로 사구체에 경쇄침착이 없거나, 뇨검사에 경쇄가 검출 안되는 AL 아밀로이드증의 진단을 위해서는 유전자형 분석이 필요하다. 다른 종류의 아밀로이드 원성 단백질을 확인하기 위해서는 보다 광범위하고 상세한 면역염색이 필요하며, 진단적 접근을 위해서 다각적이고 상세한 임상적 평가와 함께 조직화학적 및 면역화학적 조사가 필요하다[28].

### 4) 전자현미경적 진단

아밀로이드 침착 부위에서 통상적으로 불특정 방향으로 배열된 분지가 없는 직경 8-10 nm, 길이 50-1,000 nm의 원섬유와 오각형의 아밀로이드 P 성분을 볼 수 있다. 주로 메산지움과 사구체기저막을 따라 상피 하, 막 내, 내피 하에 주로 위치하며, 경한 예에서는 메산지움에만 국한되기도 한다. 사구체 모세관혈벽을 따라서 상피 하측면을 따라서 spike 모양의 돌출(spicule)을 볼 수 있다.

## 6. 아밀로이드증의 핵의학검사

뇌 아밀로이드증이 있는 알츠하이머병의 영상적 진단방법은 많은 연구개발이 진행되어서 종래에는 뇌혈류 SPECT화상이나 <sup>18</sup>F-FDG-PET검사 등으로 대사저하를 검출하였고, MRI를 검사하여 해마영역의 위축을 찾아 80%이상의 높은 진단율을 나타내었다. 최근에는 보다 높은 정밀도를 가지고 직접적인 진단법을 추구하여 아밀로이드 영상 추적법들의 연구개발이 진행되고 있으며 그 중에 <sup>11</sup>C-PIB-PET 추적법이 미국에서 임상시험 중에 있다[29].

체간부의 아밀로이드에 직접적으로 결합하는 동위원소계제로 <sup>111</sup>I- $\beta_2$ -microglobulin 혹은 <sup>123</sup>I-



SAP가 있다. 이들은  $\beta_2$ -microglobulin 혹은 SAP 자체에 방사성동위원소에 의한 표식을 하는 특이성이 매우 높아서 진단율이 우수하나 제조방법이 복잡하고 사용할 수 있는 시설이 제한되어 있어서 통상적으로 사용하기가 용이하지 않다 [30]. Hazenberg 등 [31]은 조직학적으로 증명된 189명의 아밀로이드증 환자에서  $^{123}\text{I}$  SAP 주사를 시행하여 진단적 민감도가 AA 90%, AL 90%, ATTR 48%였으며, 특이도는 93%로 임상적으로 광범위하게 침범된 장기들과 아밀로이드 분포를 확인할 수 있었다.

비교적 간편하게 사용할 수 있고 아밀로이드에 집적이 가능한 동위원소가  $^{99\text{m}}\text{Tc(V)DMSA}$ 이다. 이는 통상적인 스캔에 사용하는  $^{99\text{m}}\text{Tc(III)DMSA}$ 에 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 조정이 가능하다. 그러나 이 집적이 비특이적이고  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 의 반감기가 약 6시간이어서 24시간 후 영상을 얻기가 어려운 점이 있다. 통상적인 진료에 사용이 용이한 기존의 제제로는 비특이적이지만 아밀로이드 침착을 알 수 있는 제제로 골주사에 사용하는  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc-HMDP}$ 가 있다 [32]. 심근경색의 양성영상을 나타내는  $^{99\text{m}}\text{Tc-PyP}$ 는 심근 아밀로이드에 집적을 보여주고 있는 것으로 알려져 있어 심근 아밀로이드증의 검출에 사용할 수 있다. 하지만  $^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}$ 는 골주사로 개발되어 늑골에는 강한 집적을 보이지만 심근에 대한 집적은 약한 영상을 보이고 있다.

금후에 아밀로이드 비교적 특이적으로 검출할 수 있는 제제로  $^{99\text{m}}\text{Tc-aprotinin}$ 이 있다. Kunitz protease inhibitor가 있는 aprotinin은 인슐린, TTR,  $\beta$ -아밀로이드펩타이드, 면역글로불린, 아밀로이드 원섬유 등과 결합하는 것으로 알려져 있다 [33].  $^{99\text{m}}\text{Tc-aprotinin}$ 은 간장, 신장, 방광, 비장에 생리적으로 집적되며, 복부 이외의 아밀로이드증 평가에 유용하다 [34].  $^{99\text{m}}\text{Tc-aprotinin}$ 은 현재 유럽에서 심장스캔에 대한 임상사용이 허가된 약제이며, 혈액 pool 영상은 약 10분 후 소실되므로 심근 평가가 가능하여 최근 보급되기 시작하였고 SPECT/CT에 사용되고 심근 아밀로이드증에 상세한 평가가 가능한 것으로 알려져 있다 [34].

## 7. 지방조직에서 AA 단백질 정량법

지방조직에서 AA 단백질 정량법은 AA 아밀로이드증을 진단하기 위한 새로운 면역화학적 방법으로서 ELISA법으로 지방조직에서 AA 단백질 농도를 측정하여 AA 아밀로이드 침착을 발견하는 다른 방법이다 [35]. 이 면역화학적 방법은 Congo red 염색과 비교하여 염색과정의 질과 관찰자의 경험으로부터 독립적이며, AA 형태의 아밀로이드를 직접적으로 확정할 수 있고, 고도의 자동화가 가능하며, 한편으로 질환의 경과 과정 중에서 조직에 침착된 아밀로이드를 정량적으로 감시할 수 있다. Hazenberg 등 [35]은 항아밀로이드제 eprodisate 국제임상시험을 시작하는 183명의 AA 아밀로이드증 환자 중에서 154명의 복부 피하지방 50 mg 이상을 채취하여 단클론 항인간혈청 AA 항체를 사용하여 ELISA법으로 AA 단백질을 정량하였다. AA 아밀로이드증 (>11.6 ng/mg fat tissue) 발견을 위한 AA 단백질 정량법의 민감도는 84% (95% CI: 77-89%), 특이성은 99% (95% CI: 98-100%)였으며, Congo red 염색법 점수화 결과와 일치하였다. 지방조직에서 AA 단백질 정량법은 유의한 합병증 발생없이 높은 민감도와 특이성을 지니는 우수한 진단적 방법이고, 임상적 AA 아밀로이드증을 조기발견을 위한 첫 단계로 적절하다.

## 8. 신장질환의 임상 양상

신장질환의 임상적 양상은 아밀로이드 침착부위와 범위에 따라서 달라진다. AL 아밀로이드증은 1/3 - 1/2의 환자에서 신장질환의 양상을 나타낸다. 대부분의 환자들이 단백뇨를 가지며 이 중에 1/4은 진단 당시에 이미 신증후군 범위의 단백뇨를 지닌다. 나머지는 다양한 정도의 질소혈증을 나타낸다. 시간이 경과함에 따라서 신증후군은 40% 정도에서 발생하고, 나머지는 경미하나 단백뇨와 질소혈증이 발생한다. 소변검사에서는 현미경적 혈뇨와 세포성 원주들이 혼합되어 나타나고, 단백뇨는 비선택적이며 90% 이상의 환자에서 24시

간 총단백뇨 1.0 g이상과 단백뇨 단백질을 가진다. 다른 형태의 신증후군보다 고콜레스테롤 혈증이 흔하지는 않다. 사구체에 침착된 아밀로이드 양과 신기능 장애 정도는 일치하지 않는다. 문헌상으로는 AL 아밀로이드증에서 신장이 커지는 것으로 제시되고 있으나 대부분 환자들에서 정상 크기의 신장을 지닌다. 고혈압은 20-50% 환자에서 발생하고 말초신경병증, 자율신경병증 등으로 기립성 저혈압이 흔히 발생한다. 혈관침범이 심한 경우에는 단백뇨가 거의 없으나 신혈류량이 감소하여 신기능장애가 발생한다. 드물지만 아밀로이드의 세뇨관 침착으로 원위 신 세뇨관 산증과 신성요붕증 등이 발생한다.

AA 아밀로이드증은 대부분의 환자에서 사구체 침착으로 인하여 미세한 무증상적 단백뇨에서부터 신증후군까지 다양한 정도의 단백뇨가 발견된다. 혈뇨는 약 1/3의 환자에서 발견되고 원주는 매우 드물다. 광범위한 혈관 침착이 있는 경우에는 단백뇨가 거의 없는 만성신부전이 발생한다. 세뇨관 침착은 드물지만 때로 세뇨관 장애의 원인이 된다. 대량의 사구체 아밀로이드 침윤에도 불구하고 5% 정도에서는 단백뇨가 거의 없으며, 때로는 광학현미경상에 경미한 아밀로이드가 관찰 되지만, 신증후군 범위의 심한 단백뇨가 발생하기도 한다. 통상적으로 아밀로이드가 침착되면 신장의 크기가 커지는 것으로 생각하나 대개는 정상 크기이며 신부전이 진행되면 오히려 크기가 감소된다. 진단에서 신부전으로 진행되는 속도는 비교적 빠르며, 때로는 SAA 농도나 단백뇨가 정도가 연관이 있을 수 있다. 환자에 따라서 신부전이 급성으로 진행되기도 한다.

## 9. 아밀로이드증의 치명적 합병증

### 1) 심인성 급사

아밀로이드 침착은 대부분은 심장, 신장, 간장, 신경조직의 장기를 포함한 여러 장기에 침착하여 장기의 기능장애를 초래한다. 심장침범은 가장 나쁜 예후를 동반한다. AL 아밀로이드증은 심장침범이 60%로 심전도 혹은 심초음파에서 확인된다. TTR 유전자의 돌연변이에 의한 유전성 아밀로이

드증은 흔히 심장을 침범하고 심근에 국한된다. 심인성 급사는 진행된 아미로이드증에서 흔히 발생한다. 심실편위가 흔히 동반되며 동시에 심인성 급사의 위험성이 높다. Falk 등[36]은 33명의 아미로이드증 환자에서 17명에서 복합 심실성부정맥이 발생하고 이중 4명이 심실성부정맥과 심전도 이상으로 급사하였다. 다른 연구에서 생검 확진된 133명의 AL 아미로이드증 환자를 심전도, 심초음파, 홀트감시 등의 방법으로 조사 하였고, 추적관찰하는 동안 106명이 사망하였는데 이 중 33명이 심인성 급사를 하였다. 이 환자들은 심초음파상에서 더 흔히 심장 아미로이드증의 증거를 지니고 있었다 [37]. 아미로이드증에서 심인성 급사는 다양한 요소를 지니고 있다. 심한 심근 침윤은 치명적인 심실성부정맥의 위험성을 증가시킨다. 하지만 아미로이드 침윤은 심한 제한적 심근염을 동반하여 전도와 심장기능의 장애를 초래한다. 다른 형태의 진행된 심부전은 직접 심장 펌프기능 상실을 초래하여 의미 있는 수의 사망원인이 된다. 특히 제한적 심근염에서 빠른 부정맥은 심박출량을 심하게 감소시켜 심혈관 허탈을 초래한다. 진행된 아미로이드 심장 질환에서는 선행증상이 나타나지 않는 수가 있으며, 심한 전도장애에서는 연장된 HV 간격이 선행되어 완전방실차단과 서맥에 의한 사망을 초래한다.

### 2) 출혈

질환 경과 중에 자발적 혹은 침습적 처치 전후로 출혈이 아미로이드증 환자의 약 1/3(15-41%)에서 보고되고 있다[38,39]. 뇌출혈, 위장관출혈, 조직생검과 같은 진단적 처치 후 출혈이 아미로이드증 환자에서 관련성이 있는 임상양상이다. 많은 수의 아미로이드증 환자에서 신체 다른 부위의 출혈이 보고 되었다. AL 아미로이드증과 유전성 gelsolin 아미로이드증에서는 피부혈종이 가장 흔히 보고 되어있고, 그 외 국소성 혹은 전신성 AA 및 AL 아미로이드증에서 비뇨생식기 출혈이 보고 되었으며, 유전성 fibrinogen 아미로이드증에서는 자발적 비장파열이 보고 되었다. 드물지만 후복막, 심낭, 정낭, 자궁 등에서도 출혈이 보고되었다.

아밀로이드증 환자에서 출혈의 병인적 기전은 이질적이며 아밀로이드증의 형태 및 장기 침범의 범위와 형태에 달려있다. 응고인자 결핍은 AL 아밀로이드증과 일부 다른 아밀로이드 질환에서 관찰된다. AL 아밀로이드증에서는 경쇄의 간장 및 비장 침범으로 응고인자와 상호작용한다. 일반적으로 신장 아밀로이드증에서는 신기능 장애로 후천성 지혈 이상을 더욱 악화시킨다. 혈관과 혈관주위 조직의 국소적 아밀로이드 침착은 아밀로이드 혈관병증을 초래하여 혈관의 취약성과 혈관 수축의 장애를 일으킨다[40,41]. 아밀로이드 혈관병증 있는 환자에서는 비정상적으로 큰 뇌출혈이 유발된다[42]. 간장의 아밀로이드 침윤으로 인한 문맥압 항진은 치명적인 간장 혹은 비장파열 및 위장관출혈을 일으킨다[43-46].

## 10. 아밀로이드증 치료의 전진

최근에 아밀로이드증의 치료는 과거와 달리 순전한 지지요법적인 접근에서 벗어나 매우 다양하고, 본질적이며 공격적인 치료방식으로 진보되었다. 전신성 아밀로이드증에 대한 치료의 핵심 논점은 아밀로이드 단백질의 분자형태에 달려있으며, 일반적으로 아밀로이드증 치료에는 세가지 방식의 접근방법이 있다. 가장 흔히 시행되고 우수한 치료법은 전구 단백질 생성을 차단하여 더 이상 원섬유의 형성을 방지하는 것을 목표로 하고 있다. 이 방법은 각각의 아밀로이드 형태에 따라서 달라지게 된다.

AL 아밀로이드증의 치료는 지난 십년간 다양한 화학치료가 진화되어왔다. 형질세포 장애를 화학적으로 조정하여 면역글로불린의 경쇄 합성을 억제하는 것이 치료의 기초이다[47]. 일부 환자에서 고용량 화학치료와 함께 조혈줄기세포를 이식하여 제한적이지만 희망적인 결과를 얻었다. 조혈줄기세포를 이식한 환자에서 5년 생존율은 약 60%이다[48]. 하지만 조혈줄기세포 이식에서는 치료관련 사망률이 10%로 혈액질환 관련 다른 시술보다 높다. 최근 표준적인 화학치료와 이식의 효용성에 대해서 임상시험이 진행 중에 있다. 신장침범 AL 아밀로이드증

에서 자가 줄기세포이식과 생체 신이식이 최근에 보고되었다[49]. AA 아밀로이드증은 기저 감염증을 치료하는 것이 현재의 표준적 방법이며 항생제 치료로 장기기능의 장애를 전환시킬 수 있다. 염증성관절염과 척추관절병증이 AA 아밀로이드증의 흔한 원인이며, 치료에는 chlorambucil이 사용되었다[50]. 보다 최근에는 TNF- $\alpha$  억제제를 사용하고 있다[51]. 이들 약제들은 모두 염증성반응에서 전구단백질 생성을 억제하여 아밀로이드 침착을 감소시킨다. 이들 치료에서 AA 아밀로이드 침착이 감소되는 정도는 동위원소 주사로 확인한다. 최근 새로운 형태의 소분자 화합물질인 eprodisate disodium이 생체에서 직접적으로 아밀로이드 원섬유의 glycosaminoglycan 결합부위에 결합하여 원섬유생성을 억제하는 것으로 알려져 있다[52].

가족성 지중해열에서 colchicine은 지난 십여년간 염증반응 억제와 AA 아밀로이드증 예방에 효과적으로 사용되어 왔다[53]. 대부분의 가족성 아밀로이드증은 전구단백질이 TTR의 돌연변이 형태이다. TTR은 간장에서 생산되는 4량체로서 thyroxin 운반 단백질이다. 간이식은 정상 TTR 단백질을 공급하여 돌연변이 TTR에 의한 가족성 아밀로이드증을 치료할 수 있다[54]. 하지만 이전에 형성된 아밀로이드 침착이 이식된 간에서 생성된 태생 TTR의 침착을 위한 핵으로 작용할때는 질환이 진행되는 새로운 원인이 될 수 있다[55].

## 11. 아밀로이드증의 새로운 치료적 접근

아밀로이드증의 두 번째 치료적 접근방법으로는 전구단백질의 태생구조를 안정화시켜서 단백질의 잘못 접힘으로 이행을 예방하는 것이다. 현재 diflunisal을 사용하여 신경병증을 지닌 가족성 TTR 아밀로이드증 환자에서 이 방법을 임상시험하고 있다. TTR 4량체의 thyroxine 결합위치에 diflunisal이 결합하여 단백질을 안정화시키고  $\beta$ -병풍구조의 아밀로이드로 이행하는 것을 억제시킨다[56]. 세 번째 치료적 접근방법으로는 아밀로이드 침착을 목표로 하여 아밀로이드 원섬유를 불안정화시켜서 더 이상  $\beta$ -병풍구조를 유지 하지 못하

도록 하는 것이다. 실제로 모든 형태의 아밀로이드 침착의 5-10%를 구성하는 SAP와 결합할 수 있는 제제에 대한 연구로서 SAP 감소 뿐만 아니라 아밀로이드 침착이 후퇴하는 원인이 될 수 있다[57].

Dember 등 [58]은 아밀로이드 침착의 glycosaminoglycan 기본구조를 불안정화 시키는 것을 목표로 비슷한 접근을 시도 하였다. 이 방법은 glycosaminoglycan 조직의 아밀로이드 원섬유와 결합하여 아밀로이드가 침착하는 병인에 총체적인 역할을 하는 것으로 추정되어진다. Eprodisate가 아밀로이드 원섬유의 glycosaminoglycan 결합위치에 결합하여 조직에서 불안정화를 이루면 아밀로이드증이 위축되고 더 이상 새로운 아밀로이드 침착을 예방한다. 다국적 이중맹검 임상시험에서 eprodisate를 AA 아밀로이드증 환자에게 경구투여 하였을 때, 위약처방을 받은 환자군에 비해서 신기능의 악화나 크레아티닌청소율이 감소된 환자가 상대적으로 적었다. 하지만 말기신부전 혹은 사망으로 진행되는 과정에는 효과가 없었다. 여러 가지 불확실한 결과에도 불구하고 eprodisate는 이론에 근거하여 아밀로이드 원섬유를 직접적으로 겨냥한 이정표적인 치료법 개발의 시도로 여겨진다.

아밀로이드 형성에는 보다 더 복잡한 과정과 다양한 요소들이 있는 것으로 추정되고 있으며, 최근에 실험과 임상시험에서 HSPG가 특이적인 요소로 주목받고 있다. 아밀로이드 침착에서 heparan sulfate의 역할이 추가적 새로운 항아밀로이드 치료적 목표점으로 제시 되고 있다[59]. 아밀로이드 증의 치료는 아직도 불완전하여 좌절되고 있다[60]. 하지만 전구단백질을 목표로 하거나 아밀로이드 형성을 목표로 하는 새로운 직접적인 치료법이 개발되어 심각한 장기 기능장애를 극복 할 수 있을 것으로 희망한다.

## 결론

아밀로이드증은  $\beta$ -병풍구조를 지닌 섬유단백질을 주성분으로 하는 아밀로이드 물질이 장기 혹은 조직에서 세포외에 침착하며, 그 결과 다양한 기

능장애를 일으키는 일련의 질환군이다. 아밀로이드 증은 아밀로이드 원섬유의 전구단백질에 따라서 분류를 하며, 현재 27 종류의 전구단백질이 알려져 있고, 전구단백질의 종류에 따라서 침착되는 장기가 다르다. 아밀로이드 원섬유의 생성과 침착의 기전에 대해서는 많은 연구가 진행 중에 있으며, 특히 신경학적 분야와 관련하여 엄청난 진전이 있었다. 신장 아밀로이드증은 전신성 아밀로이드증으로서 발생빈도가 비교적 높으며, 특히 고령 환자에서 발생하는 신증후군의 10-20%를 차지한다. 진단은 상세한 임상적 증거를 배경으로 하여 병리조직학적 감별진단과 함께 유전학적 분석이 반드시 필요하다. 전신성 아밀로이드증의 진단에서 부터 신부전으로 진행되는 속도는 비교적 빠르며, 환자생존율을 포함한 예후는 매우 나쁘다. 특히 치료 경과 중에 급사를 포함한 급격한 임상적 변화가 흔히 발생한다. 그러나 최근에 아밀로이드증의 치료법에 대하여서 현저한 진보가 있었고, 예후 역시 개선이 되어가고 있다. 특히 eprodisate와 같이 아밀로이드의 생성과 침착에 관련된 이론에 근거하여 아밀로이드 원섬유를 직접적으로 겨냥한 이정표적인 치료법들의 개발이 시도되고 있으며, 형광항체법과 전자현미경, 특수면역조직염색을 포함한 임상검사를 통한 정확한 감별진단이 시행되고 장기 기능장애의 정도를 파악한 최선의 치료법들이 시행되고 있어서 향후에는 전신성 아밀로이드증 환자의 임상경과와 예후가 호전될 것으로 예상되어진다.

## 참고 문헌

1. Xu S. Aggregation drives "misfolding" in protein amyloid fiber formation. *Amyloid* 2007;**14**:119-31.
2. Gorbenko G, Kinnunen PKJ. The role of lipid-protein interactions in amyloid-type protein fibril formation. *Chem Phy Lipids* 2006;**141**:72-82.
3. Sipe JD, Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol* 2000;**130**:88-98.
4. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda SI, et al. A primer of amyloid

- nomenclature. *Amyloid* 2007;14:179-83.
5. Dumoulin M, Bader R. A short historical survey of developments in amyloid research. *Protein Pep Lett* 2006;13:213-7.
  6. Makovitzky J. George Romhányi (1905-1991). Pioneer in amyloid research and polarization microscopy, on the 100th anniversary of his birth. *Amyloid* 2005;12:251-7.
  7. Cohen AS, Calkines E. Electron microscopic observation on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature* 1959;183:1202-3.
  8. Bonar L, Cohen AS, Skinner MM. Characterization of the amyloid fibril as a cross-beta protein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969;131:1373-5.
  9. Glenner GG, Terry W, Harada M, Iserky C, Page D. Amyloid fibrils proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science* 1971;172:1150-1.
  10. Benditt EP, Erikson N, Hermodson MA, Ericsson LH. The major proteins of human and monkey amyloid substance: Common properties including unusual N-terminal amino acid sequences. *FEBS Lett* 1971;19:169-73.
  11. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:4499-503.
  12. Skinner M, Cohen AS. The prealbumin nature of the amyloid protein in familial amyloid polyneuropathy (FAP). *Biochem Biophys Res Commun* 1981;99:1326-32.
  13. Rocken C, Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch* 2002;440:111-22.
  14. Sipe J. Revised nomenclature for serum amyloid A (SAA). Nomenclature committee of the international society of amyloidosis. Part 2. *Amyloid* 1999;6:67-70.
  15. Harris AA, Wilkman AS, Hogan SL, Falk RJ, Jennette JC. Amyloidosis and light chain deposition disease in renal biopsy specimen. Pathology, laboratory data, demographic and frequency (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997;8:537A.
  16. Soares ML, Coelho T, Sousa A, Batalov S, Conceição I, Sales-Luís ML, *et al.* Susceptibility and modifier genes in Portuguese transthyretin V30M amyloid polyneuropathy: complexity in a single-gene disease. *Hum Mol Genet* 2005;14:543-53.
  17. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzier A. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. *Kidney Int* 2002;61:1-9.
  18. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: Clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-59.
  19. Lobato L, Beirao I, Silva M, Fonseca I, Queirós J, Rocha G, *et al.* End-stage disease and dialysis in hereditary amyloidosis TTR V30M: presentation, survival and prognostic factors. *Amyloid* 2004 ;11:27-37.
  20. Haagsma EB, Hawkins PN, Benson MD, Lachmann HJ, Bybee A, Hazenberg BP. Familial amyloidosis polyneuropathy with severe renal involvement in association with transthyretin Gly47Glu in Dutch, British and American-Finnish families. *Amyloid* 2004;11:44-9.
  21. Granel B, Valleix S, Serratrice J, Cherin P, Texeira A, Disdier P, *et al.* Lysozyme amyloidosis: report of 4 cases and a review of the literature. *Medicine* 2006;85:66-73.
  22. Loss M, Ng WS, Karim RZ, Strasser SI, Koorey DJ, Gallogher PJ, *et al.* Hereditary lysozyme amyloidosis: spontaneous hepatic rupture (15 years apart) in mother and daughter, role of emergency liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1152-5.
  23. Gregorini G, Izzi C, Obici L, Tardanico RT, Röcken C, Viola BF, *et al.* Renal apolipoprotein A-I amyloidosis: a rare and usually ignored cause of hereditary tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3680-6.
  24. Benson MD. Ostertag revisited. The inherited

- systemic amyloidosis without neuropathy. *Amyloid* 2005;**12**:75-87.
25. Botto M, Hawkins PN, Bickerstaff MC, Herbert J, Bygrave AE, McBride A, *et al.* Amyloid deposition is delayed in mice with targeted deletion of the serum amyloid P component gene. *Nat Med* 1997;**3**: 855-9.
  26. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, *et al.* Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;**261**:921-3.
  27. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, *et al.* Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;**346**:1786-91.
  28. Satoskar AA, Burdge K, Cowden DJ, Nadasdy GM, Hebert LA, Nadasdy T. Typing of amyloidosis in renal biopsies: diagnostic pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* 2007;**131**:917-22.
  29. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, *et al.* Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006;**129**:2856-66.
  30. Hawkins PN, Lavender P, Perys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with <sup>123</sup>I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990;**323**:508-13.
  31. Hazenberg BPC, van Rijswijk MH, Piers DA, Lub-de Hooge MN, Vellenga E, Haagsma EB, *et al.* Diagnostic performance of <sup>123</sup>I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med* 2006;**119**:355.e15-24.
  32. Hirano T, Tomiyoshi K, Zhang YJ, Ishida T, Inoue T, Endo K. Preparation and clinical evaluation of technetium-99m dimercaptosuccinic acid for tumor scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1994;**21**:82-5.
  33. Cardoso I, Pereira PJ, Damas AM, Saraiva MJ. Aprotinin binding to amyloid fibrils. *Eur J Biochem* 2000;**267**:2307-11.
  34. Schaadt BK, Hendel HW, Gimsing P, Jonsson V, Pedersen H, Hesse B. <sup>99m</sup>Tc-aprotinin scintigraphy in amyloidosis. *J Nucl Med* 2003;**44**:177-83.
  35. Hazenberg BP, Limburg PC, Bijzet J, van Rijswijk MH. A quantitative method for detecting deposits of amyloid A protein in aspirated fat tissue of patients with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;**58**:96-102.
  36. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1984;**3**:107-13.
  37. Dubrey SW, Bilazarian S, LaValley M, Reisinger J, Skinner M, Falk RH. Signal-averaged electrocardiography in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am Heart J* 1997;**134**:994-1001.
  38. Kyle RA, Gertz MA: Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;**32**:45-59.
  39. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000;**110**:454-60.
  40. McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2004;**3**:484-92.
  41. Yood RA, Skinner M, Rubinow A, Talarico L, Cohen AS. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *JAMA* 1983;**249**:1322-4.
  42. Leblanc R, Carpenter S, Stewart J, Pokrupa R. Subacute enlarging cerebral hematoma from amyloid angiopathy: case report. *Neurosurgery* 1995;**36**:403-6.
  43. Chang SS, Lu CL, Tsay SH, Chang FY, Lee SD. Amyloidosis-induced gastrointestinal bleeding in a patient with multiple myeloma. *J Clin Gastroenterol* 2001;**32**:161-3.
  44. Harrison RF, Hawkins PN, Roche WR, MacMahon RF, Hubscher SG, Buckels JA. 'Fragile' liver and massive hepatic haemorrhage due to hereditary amyloidosis. *Gut* 1996;**38**:151-2.
  45. Chau EM, Chan AC, Chan WK. Spontaneous

- atraumatic rupture of a normal-sized spleen due to AL amyloid angiopathy. *Amyloid* 2008;**15**:213-5.
46. Naito KS, Ichiyama T, Kawakami S, Kadoya M, Tabata T, Matsuda M, Ikeda S. AL amyloidosis with spontaneous hepatic rupture: successful treatment by transcatheter hepatic artery embolization. *Amyloid* 2008;**15**:137-9.
  47. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, *et al.* Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004;**103**:2936-8.
  48. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar S. Transplantation for amyloidosis. *Curr Opin Oncol* 2007;**19**:136-41.
  49. Leung N, Griffin MD, Dispenzieri A, Haugen EN, Gloor JM, Schwab TR, *et al.* Living donor kidney and autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis (AL) with predominant renal involvement. *Am J Transplant* 2005;**5**:1660-70.
  50. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001;**358**:24-9.
  51. Fernandez-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaria V, Castro MC, Olive A, de Haro M, *et al.* Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 2005;**118**:552-6.
  52. Dember L, Lachmann H, Obici L, Gorevic P, Hazenberg B, Hauck W, Garceau D. Eprodisate (NC-503) treatment of AA amyloidosis. Open label follow-up of a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**:566A.
  53. Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicines in rheumatic diseases: a possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;**45**:274-82.
  54. Sharma P, Perri RE, Sirven JE, Zeldenrust SR, Brandhagen DJ, Rosen CB, *et al.* Outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transplant* 2003;**9**:1273-80.
  55. Olofsson BO, Backman C, Karp K, Suhr OB. Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Transplantation* 2002;**73**:745-51.
  56. Tojo K, Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Diflunisal stabilizes familial amyloid polyneuropathy-associated transthyretin variant tetramers in serum against dissociation required for amyloidogenesis. *Neurosci Res* 2006;**56**:441-9.
  57. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, *et al.* Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002;**417**:254-9.
  58. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BPC, Gorevic PD, Merlini G, Butromiene I, *et al.* Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;**356**:2349-60.
  59. Kisilevsky R, Ancsin JB, Szarek WA, Petanceska S. Heparan sulfate as a therapeutic target in amyloidogenesis: prospects and possible complications. *Amyloid* 2007;**14**:21-32.
  60. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR. Amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;**18**:709-27.