

다발성 골수종의 임상적 고찰

영남대학교 의과대학 내과학교실

황형기 · 이충기 · 현명수
심봉섭 · 이현우

서 론

다발성골수종은 형질세포의 악성종양으로 주로 골과 골수를 침범하며 골파괴, 골수부전, 고칼슘혈증, 신부전, 빈번한 감염과 이상단백인 M-component면역글로부린을 분비하는 질환이다¹⁾.

1845년 McIntyre, Dalrymple, Bence-Jones 등에 의하여 처음 보고되었고, 1873년에 Rustincky에 의하여 "Multiple Myeloma"라는 용어가 처음 소개되었으며, 그 이후 1939년에 Longsworth등에 의해 전기영동검사법²⁾, 1953년에 Grabar와 Williams에 의하여 면역전기영동법³⁾이 소개되어 이 질환의 진단이 용이해졌다. 한국에서는 이등⁴⁾에 의해서 처음으로 보고된 이래 대한혈액학회 제1보⁵⁾와 제2보⁶⁾를 통한 전국적인 통계적 고찰과 김등⁷⁾이 61예을 대상으로 임상상과 치료효과를 분석하였고 최근에 전등⁸⁾이 41예를 대상으로 임상적 고찰을 보고하였다.

저자들은 1983년 5월부터 1990년 12월까지 영남대학병원 내과에서 다발성 골수종으로 진단되었던 총 31예의 환자를 대상으로 임상적 고찰을 실시하여 그 결과를 기존의 보고들과 비교 검토하고자 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1983년 5월부터 1990년 12월까지 영남대학병원 내과에서 다발성골수종으로 진단되었던 31예를 후향적으로 관찰하였다. 다발성골수종의 진단기준을 미국 Southwest Oncology Group (SWOG)에서 제시한 기준⁹⁾에 따랐으며 병기분류는 Durie and Salmon에 의한 분류법¹⁰⁾을 이용하였다.

성 적

1. 연령 및 성별 비도

대상 환자 31예중 연령 분포는 30대가 2예(7

Table 1. Age and sex distribution of patients

Age(yr)	Male	Female	No. of patients(%)
30-39	1	1	2(7)
40-49	2	2	4(13)
50-59	6	4	10(32)
60-69	10	4	14(45)
70-79	1		1(1)
Total	20	11	31(100)

%), 40대가 4예(13%), 50대가 10예(32%), 60대가 14예(45%), 70대가 1예(3%)로서 60대가 가장 많았으며 남녀비는 1.18:1로 남자에서 많았다(Table 1).

2. 진단시의 주증상

진단 당시 주증상으로는 골통증을 18예(58%)에서 보여 가장 많았으며, 그외에 발열, 호흡곤란, 현기증, 종물 촉지 등이 있었다(Table 2).

Table 2. Presenting symptoms at first diagnosis

Symptom	No. of Patients (%)
Bone pain	18(58)
Fever	2(6)
Dyspnea	2(6)
Dizziness	2(6)
Hand numbness	1(3)
Palpable mass	1(3)
General ache	1(3)
Oliguria	1(3)
Weight loss	1(3)
Cheek swelling	1(3)
GI bleeding	1(3)

3. Southwest Oncology Group(SWOG)의 진단 기준에 따른 검사소견의 분포

31명의 환자중 진단시 골이나 연부조직의 생검상 골수종을 보인 예가 6예, 골수검사상 총유핵세포 중 형질세포의 비율이 10% 이상인 예가 22예, 혈청단백 전기영동상에서 Monoclonal spike를 보인 예가 24예, X-선 검사상 골붕괴 소견을 보인 경우가 22예에서 관찰되었다(Table 3).

4. 병기 분류에 따른 분포

Stage I 이 2예, Stage II 가 3예, Stage III 가 26예로 전체 대상환자의 84%가 Stage III의 진행성 병변을 보였으며 이중 Stage III환자의 7예

(23%)에서 신기능 장애를 동반 하였다(Table 4).

Table 3. Diagnostic criteria in 31 cases

Criteria	No. of pt.
Major Criteria	
1. Plasmacytoma on tissue biopsy	6(19)
2. Bone marrow plasmacytosis with > 30% plasma cells	17(55)
3. Monoclonal globulin spike with IgG > 3.5g% or IgA > 2.0g%, light chain excretion > 1g/day	24(77)
Minor Criteria	
a. Bone marrow plasmacytosis 10-30%	5(16)
b. Monoclonal globulin spike with IgG > 3.5g% or IgA > 2.0g%,	7(23)
c. Lytic bone lesions	22(71)
d. Reduction in normal immunoglobulins IgM < 50mg%, IgA < 100mg%, IgG < 600mg%	6(19)
Diagnosis by :	
1. 1+b, 1+c, 1+d	
2. II+b, II+c, II+d	
3. III	
4. a+b+c, a+b+d	

Table 4. Initial clinical staging

Stage	No. of pt. (%)	
Stage I	A	2(6)
	B	
Stage II	A	3(10)
	B	
Stage III	A	19(61)
	B	7(23)

5. 면역전기영동검사 결과

면역전기영동법을 시행한 30예 중 immunoglobulin type은 IgG가 19예(64%)로 가장 많았으며, light chain의 7예(23%), IgA가 3예(10%)

에서 관찰되었으며 light chain 중 Kappa와 Lambda의 비는 1.1 : 1로 거의 비슷하였다. 다발성 골수종의 변형으로 골수외골수종(Extramedullary Plasmacytoma)이 2예에서 관찰되었으며, 비분비형 골수종(Nonsecretory myeloma)이 1예에서 있었다(Table 5).

Table 5. Results of immunoelectrophoresis

Type	No. of pt. (%)
1. Classic Multiple Myeloma	
IgG	19(64)
	K : 12 λ : 7
light chain	7(23)
	K : 4 λ : 3
IgA	3(10)
	K : 1 λ : 2
IgD	0(0)
IgE	0(0)
2. Clinical Variants	
Nonsecretory	1(3)

Table 6. Initial laboratory findings

Laboratory tests	No. of patients (%)
1. Hemoglobin	
> 12(g%)	1(3)
10-12	6(19)
8.5-10	11(36)
< 8.5	13(42)
2. Calcium	
> 8.6(mg%)	6(19.5)
8.6-10.6	18(58)
10.6-15	6(19.5)
> 15	1(3)
3. Creatinine	
> 1.5(mg%)	22(71)
1.5-2.0	3(10)
> 2.0	6(19)

6. 혈액학 및 혈액화학적 검사소견

혈색소치의 분포는 10g% 이상이 22%, 8.5g

% 미만이 42%를 차지하였으며, 혈청 칼슘치가 10.6mg% 이상인 고칼슘혈증을 보인 환자는 22%였고, 혈청 creatinine치의 경우 2.0mg% 이상이 19%를 차지하였다(Table 6).

다발성골수종의 특징적인 골 병변이 나타난 부위별 빈도를 보면 두개골 20예(65%)로 가장 많았고, 다음이 늑골 13예(42%), 요추 11예(35%), 골반 7예(23%), 흉추 6예(19%), 견갑골 5예(16%), 상박골 5예(16%) 순으로 나타났었다(Table 7). 골 X-선상에서 골조송증과 골붕괴 및 골절이 동반된 예가 17예(55%)였고 골붕괴만 보인 예가 7예(23%), 골조송증만 보인 예가 3예(10%), 골절만 보인 예가 1예(3%)였다 (Table 8).

Table 7. Location of punched out lesion

	No. of patients(%)
Skull	20(65)
Rib	13(42)
L-spine	11(35)
Pelvis	7(23)
T-spine	6(19)
Scapula	5(16)
Humerus	5(16)
Clavicle	3(10)
Femur	2(6)
Mandible	1(3)
Nasal cavity	1(3)
Sacrum	1(3)

Table 8. Initial skeletal roentgenographic findings

Findings	No. of pt. (%)
Osteoporosis, Lytic and Fracture	17(55)
Lytic only	7(23)
Osteoporosis only	3(10)
Fracture only	1(3)
Osteosclerosis only	1(3)
Negative	2(6)

8. 합병증

임상 경과중 발생한 합병증으로는 신기능장 애가 10예, 김염이 8예, 척추의 압박골절이 16예에서 관찰되었다(Table 9).

Table 9. Complications

Complication		No. of Patients (%)
Infection	Pneumonia	2(6)
	UTI	4(13)
	Sepsis	2(6)
Renal insufficiency (Cr > 2.0mg/dl)		10(32)
Compression Fracture of Spine		16(52)
Humerus Fracture		2(6)
Femur neck Fracture		1(3)
Paraplegia		2(6)
Pleural effusion		1(3)
Ascites		1(3)
Skin Amyloidosis		1(3)
Seizure		1(3)
Cranial nerve palsy		1(3)

고 찰

이 질환의 발생빈도는 미국에서 백인의 경우 전체악성종양의 1.1%, 흑인에서는 2.1%를 차지하며 연간 발생빈도는 백인에서는 인구 10만 명당 남자에서 4.3명, 여자에서는 3명이며, 흑인의 경우 남자는 10만명당 9.6명, 여자에서는 6.7명으로 보고되었다¹¹⁾. 국내에서는 아직 정확한 발생빈도를 알 수 없다.

연령별 분포를 보면 40세 이전에는 2% 이하로 드물고, 50세에서 70세 사이에 가장 빈도가 높은 것으로 알려져 있는데^{1,12)} 본 고찰에서는 60대가 가장 발생빈도가 높았으며 50대, 40대, 70대 30대순으로 이는 김등⁷⁾, 전등⁸⁾의 50대에 빈도가 가장 높은 것과 차이를 보였다. 남여별 발생빈도는 미국에서는 1.6 : 1로 보고하였고¹³⁾, 국내에서도 비슷한 비율로 남자 우위를 보고하는 바,

본 고찰에서도 1.8 : 1로 남자에 약간 많았다.

다발성 골수종의 임상증상은 매우 다양하게 나타나는데 Kyle¹⁴⁾의 보고에 의하면 골통증이 68%, 신부전이 55%로 보고되었고, 전등⁸⁾의 보고에서는 골통증을 63%, 발열 10%, 펩뇨 5%였다. 본 고찰에서 내원 당시 주증상으로 가장 많은 것은 역시 골통증으로서 58%에서 볼 수 있었고 그외에 발열, 호흡곤란, 현기증, 펩뇨, 종물 촉지도 있었다. 골수검사에서 특징적인 형질세포가 10% 이상이거나 혹은 혈청 단백전기영동에서 M-protein을 발견하거나 X-선검사에서 골붕괴를 보이면 쉽게 진단할 수 있으며 이번 연구에서는 미국 Southwest Oncology Group의 진단기준에 따라서 다발성 골수종을 진단하였다.

환자의 예후에 영향을 미치는 인자로서 가장 중요시되는 것은 신부전 유무이며 이외에도 나이, 활동 능력, 혈색소치, 혈청내 알부민 및 칼슘치, 골붕괴정도, M-protein량, 혈청 beta₂ microglobulin, pretreatment labeling index(LI %), 세포의 형태학적 분류 등¹⁵⁻¹⁹⁾이 보고되고 있는 바 진단당시의 병기(Stage)도 예후에 중요한 영향을 미치며 Santoro 등²⁰⁾에 의하면 stage I 시 평균 생존기간이 48개월, stage II인 경우 41개월, stage III인 경우 23개월로 보고하였고, 정상 신기능군과 신기능 이상군 사이에 생존기간은 35개월과 7개월로써 유의한 통계적 차이를 보고하였다. 전등⁸⁾의 보고에서 병기분류에 따른 환자의 분포는 stage I 이 22%, stage II가 24%, stage III가 54%였으며, stage III에서는 신부전 증을 60%에서 동반하였다. 본 고찰에서는 stage I 이 6%, stage II가 10%, stage III가 84%였고, stage III 중에 신부전증을 27%에서 동반하였다. stage III 환자가 더 많은 대다수의 환자가 상당히 진행된 상태에서 내원하였기 때문이라고 생각된다.

면역전기영동법을 통해 대상환자 31예 중 30

예에서 M-protein을 확인하였는데, Kyle¹⁴⁾의 보고에 의하면 IgG가 59%, IgA가 23%, light chain이 17%, IgD가 1%였으며, 전등⁸⁾은 IgG가 36%, IgA가 12%, light chain이 22%, IgD가 15%로 보고하였고, 박³⁰⁾은 IgG가 42%, IgA가 25%, light chain이 23%, IgD가 8%, IgE가 1.5%로 보고하였다. 본 고찰에서는 IgG가 64%, IgA가 10%, light chain이 23%로 그 빈도상 Kyle의 보고와 비슷하였으나 IgD형과 IgE형은 관찰할 수 없었다. Light chain disease에서 Kappa형 : Lambda형의 비율은 Kyle¹⁴⁾에 의하면 2 : 1이었고, 전등⁸⁾은 3.5 : 1, 김등⁷⁾은 1.1 : 1로 보고하였고, 본 고찰에서도 1.1 : 1로 김등의 보고와 같았다.

혈액학적소견은 혈색소치가 8.5g% 미만이 42%를 차지하였고, 10.6mg% 이상의 고칼슘혈증을 보인 환자는 22%였고, creatinine이 2.0mg% 이상이 19%를 차지하였다.

다발성 골수종 환자의 80~90%에서 골병변^{14), 21)}을 보이며, 가장 흔하고 전형적인 변화는 다발성 골용성병변(multiple punched out osteolytic lesions)이며 주로 두개골과 장골간(Shafts of long bones)에서 명백하게 관찰된다^{22, 23)}. 본 고찰에서는 두개골 65%, 골반 23%, 늑골 42%, 요추 35%, 흉추 19%, 견갑골 16%, 상박골 16%, 쇄골 10%의 순으로 다발성 골용성병변이 나타났다. 골 X-선소견상 전반적인 골조송증, 골봉괴 및 골절을 모두 동반한 예가 55%, 골봉괴소견만 보인 예가 23%, 골조송증만 보인 예가 10%에서 관찰되었다.

다발성 골수종 환자에서는 감염의 빈도가 높음이 초기의 여러 연구에서 기술되었다^{24, 25)}. 대부분의 연구에서 다발성 골수종 환자의 감염의 빈도는 환자당 해마다 0.8에서 2.22회 감염으로 악성질환을 동반하지 않는 입원대상 환자군의 감염율의 7에서 15배에 해당한다고 하였다^{26, 27)}.

다발성 골수종 환자에서 세균감염에 감수성이

증가되는 이유는 항원자극에 대해서 후천적으로 항체생성반응이 감소된 때문이다. 다발성 골수종 환자 대부분에서 M-component을 제외한 정상적인 혈청의 면역글로부린은 감소되어 있다^{28, 29)}. 본 고찰에서는 입원기간중 총 8예에서 감염이 발생하였다. 그외의 경과중 관찰할 수 있었던 합병증으로 신부전이 10예 있었으며 16예에서 X-선소견상 척추의 압박골절이 있었다.

요약

저자들은 1983년 5월부터 1990년 2월까지 영남대학병원 내과에서 다발성 골수종으로 진단되었던 총 31예의 환자를 대상으로 임상적 고찰을 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 연령적으로 60대(45%)에서 가장 많았으며 남녀비는 1.8 : 1로 남성 우위를 보였다.
2. 진단당시 주증상으로는 골통증(58%)이 가장 많았고, 발열, 호흡곤란, 혼기증, 종물촉지 등이 있었다.
3. Southwest Oncology Group(SWOG)의 진단기준에 따른 검사소견의 분포는 골이나 연부조직의 생검상 골수종을 보인 예가 6 예, 골수검사상 총유핵세포 중 형질세포의 비율이 10% 이상인 예가 22예, 혈청단백 전기영동상에서 Monoclonal spike를 보인 예가 24예, X-선검사상 골봉괴소견을 보인 예가 22예에서 관찰되었다.
4. 병기분류에 따른 환자의 분포는 stage I 이 2예, stage II 가 3예, stage III가 26예로 전체 대상환자의 84%였다.
5. 면역전기영동검사결과 IgG가 19예로 64%로 가장 많았으며, Light chain이 7예로 23%, IgA가 3예로 10%순이었다. Light chain중 Kappa와 Lambda의 비는 1.1 : 1로 거의 비슷하였다.

6. 혈액학적 소견상 혈색소치가 8.5g% 미만이 42%를 차지하였고, 10.6mg% 이상의 고 칼슘혈증을 보인 환자는 22%였고, 혈청 creatinine치의 경우 2.0mg% 이상이 19%를 차지하였다.
7. 골 X-선학적 검사소견상 다발성 골용성 병변은 두개골에 65%로 가장 많았고, 다음이 늑골로 42%, 요추 35%, 골반 23%, 흉추 순으로 관찰되었다. 골조송증과 골 봉괴 및 골절이 동반된 예가 55%, 골봉 괴만 보인 예가 23%, 골조송증만 보인 예가 10%였다.
8. 합병증으로는 신기능 장애가 10예, 감염이 8예, 척추의 압박골절이 16예에 관찰되었다.

참고 문헌

1. Martin M : Multiple myeloma. Medical Clinics of North America 68 : 757, 1984.
2. Longsworth LG, Shedlovsky T, MacInnes DA : Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. J Exp Med 70 : 399-413, 1939.
3. Grabar P, Williams CA : Methode permettant la tude conjuguee des proprietes electrophoretiques et immunochimiques d'un mélange de protéines : application au serum sanguin. Biochim Biophys Acta 10 : 193-194, 1953.
4. 이하, 이문호 : 희귀한 α_2 -plasmacytoma의 1예. 대한내과학회 잡지 2 : 1113, 1959.
5. 강득용 : 한국에 있어서의 다발성 골수종의 통계적 관찰(제1보). 대한혈액학회 잡지 7 : 31, 1972.
6. Kang DY : Statistical studies on multiple myeloma in Korean-second report. Fourth meeting Asian-Pacific Division. International Society of Hematology June 25, 1979 (Abstract).
7. 김효진, 허대석, 방영주, 이상재, 최우혁, 박선양, 김병국, 김노경, 허인숙, 이문호 : 한국에서의 다방성 골수종 61예의 임상적 분석 및 치료결과. 대한내과학회 잡지 28 : 770-778, 1985.
8. 전재범, 장정순, 이영열, 김인순, 정태준, 최일영 : 다발성 골수종의 임상적 고찰. 대한혈액학회 잡지 25(2) : 497-505, 1990.
9. Durie BGM, Salmon SE : Multiple myeloma, macroglobulinemia, and monoclonal gammopathies. Hoffbland AV, Brain MC, Hirsch J, eds : Recent Advances in Haematology. London Churchill Livingstone, No. 2, 1977.
10. Durie BGM, Salmon SE : A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 3 : 842, 1975.
11. Yougn JL, Percy CL, Asire AJ : Surveillance, epidemiology, and results : incidence and mortality data, 1973-1977, National Cancer Institute Monograph 57. Department of Health and Human Services Publication) National Institutes of Health) 81 : 2330, 1981.
12. Hewell GM, Alexanian R : Myeloma in young persons. Ann Intern Med 84 : 441-444, 1976.
13. Linos A : Incidence and secular trend of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota 1965-77. JNCI 66 : 17, 1981.
14. Kyle RA : Multiple myeloma. Review of 869 cases. Mayo Clin Proc 50 : 29, 1984.

15. Cyle Ra, Elveback LR : Management and prognosis of multiple myeloma. Mayo Clin Proc 51 : 751, 1976.
16. Simonsson B, Kallander CFR, Brenning G, Killander A, Grannowitz JS : Evaluation of serum deoxythymidine kinase as a marker in multipl myeloma. British Journal of Haematology 61 : 215, 1985.
17. Brenning G, Simonsson B, Kallander CFR, Ahre A : Pretreatment serum β_2 -microglobulin in multiple myeloma. British Journal of Haematology 62 : 85-93, 1986.
18. Greipp PR, Raymond NM, Kyle RA, O' Fallon WM : Signifivance of plasmablastic subtype in morphological classification, Blood 65 : 305, 1985.
19. ByBrian GM Durie, Sydney ES, Thomas EM : Pretreatment tumor mass, cell kinetics and prognosis in multiple myeloma. Blood 55(3), 1980.
20. Santoro A : Clinical staging and therapeutic results in multiple myeloma. Eur J Cancer Clin Oncol 19 : 1353, 1983.
21. Waldenstrom J : Diagnosis and treatment of multiple myeloma. Grune & Stratton Inc, New York 1970.
22. Snapper I : Medical clinics on bone diseases. Interscience Publishers Inc, New York 1943.
23. Snapper I : Rare manifestations of metabolic bone disease. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, 1952.
24. Zinneman HH, Hall WH : Recurrent pneumonia in multiple myeloma and some observations on immunologic response. Ann Intern Med 41 : 1152, 1954.
25. Meyers BR, Hirschmansz : Axelrod JA : Current patterns of infection in multiple myeloma. Am J Med 52 : 87, 1972.
26. Fabey JL, Scoggins R, Utz JP, et al : Infections antibody response and gammaglobulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia. Am J Med 35 : 698, 1963.
27. Jwomey JT : Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. Arch Intern Med 132 : 562, 1973.
28. Pruzanski W, Gidon MS, Roy A : Suppression of polyclonal immunoglobulines in multiple myeloma : Relationship to the staging and other manifestations at diagnosis. Clin Immunol Immunopathol 17 : 280, 1980.
29. Ullrich S, Zolla-Pazner S : Immunoregulatory circuits in myeloma, Inb Hoffbrand AV, Lasch HG, Nathan DG et al(eds), Salmon SE(guest ed) : Clin Haematol 11 : 87-111, Eastbourne, WB Saunders, 1982.
30. 박명희 : 다발성골수종 65예의 M성분에 관한 분석. 대한혈액학회지 18(2) : 181-188, 1983.

—Abstract—

A Clinical Study on Multiple Myeloma

Hyeong Ki Hwang, Choong Ki Lee, Myung Soo Hyun,
Bong Sup Shim, Hyun Woo Lee

*Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

A clinical review of 31 cases of multiple myeloma which were diagnosed by criteria of the SWOG between May 1983 and February 1990 at Yeungnam University Hospital was done. The results were as followings :

1. The peak incidence was in 7th decade and male to female ratio was 1.8 : 1.
2. The most common presenting symptom at first diagnosis was bone pain (58%), but fever, dyspnea, dizziness and palpable mass were also noted.
3. The distribution of laboratory findings as following diagnostic criteria of Southwest oncology group(SWOG) : plasmacytoma on tissue biopsy was noted 6 cases, bone marrow plasmacytosis with more than 10% plasma cells was 22 cases, monoclonal globulin spike on serum electrophoresis was 24 cases, lytic bone lesions was observed 22 cases.
4. Initial clinical stages were classified as 2 cases in stage I, 3 cases in stage II, 26 cases in stage III(84%)
5. Immunoelectrophoresis revealed the distribution of IgG 64%, light chain 22%, IgA 10%, Kappa to Lambda ratio of 1.1 : 1.
6. Hematologic & biochemical findings revealed anemia with <8.5% of hemoglobin in 42%, hypercalcemia with < 10.6mg% of serum calcium in 22%, azotemia >2.0mg% of serum creatinine in 19%.
7. The multiple punched out lesion of bone x-ray examination were noticed skull(65%), rib(42%), L-spine(35%), pelvis(23%), T-spine(19%). The initial skeletal roentgenographic findings showed osteoporosis, osteolytic lesion and fracture in 55%, only osteolytic lesion in 23%, only osteoporosis in 10%.
8. Complications of multiple myeloma, such as 10 cases of renal impairment, 8 cases of infection, 16 cases of compression fracture of spine were observed.

Key Words : Multiple myeloma