

자가 조혈모세포 이식으로 치료된 전신 아밀로이드증을 동반한 다발성 골수종 1 예

이하영 · 이경희 · 김민경 · 조희순* · 현명수
영남대학교 의과대학 내과학교실, 진단검사의학과학교실*

A Case of Multiple Myeloma with AL Amyloidosis Successfully Treated with Autologous Stem Cell Transplantation

Ha-young Lee, Kyung Hee Lee, Min Kyoung Kim, Hee Soon Cho*, Myung Soo Hyun

*Department of Internal Medicine and *Department of Laboratory Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Myeloma is a disease of neoplastic B lymphocytes that synthesize abnormal amounts of immunoglobulin (Ig) or Ig fragments. Ten to twenty percent of myeloma patients are known to develop clinical evidence of amyloid-light chain(AL) amyloidosis. A high index of suspicion, however, is needed to make a diagnosis of amyloidosis. We report a case of multiple myeloma with AL amyloidosis successfully treated with autologous stem cell transplantation. In our case, the patient presented with longstanding abdominal discomfort and anterior chest pain. Chest X-ray showed several osteolytic changes on ribs. Endoscopic biopsy revealed massive amyloid deposits in the wall of stomach and rectum. Serum/urine protein electrophoresis and bone marrow biopsy confirmed the diagnosis of multiple myeloma. At 18 months after high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation(ASCT), the patient maintained a complete response. In patients with multiple myeloma with AL amyloidosis, high dose chemotherapy and ASCT can be effective treatment strategy.

Key Words: Amyloidosis, Multiple myeloma, Stem cell transplantation

서 론

다발성 골수종은 B림프구의 성숙한 형태인 형질세포의 암성 증식에 의한 질환으로 여러 가지 다양한 특징을 가진다. 증상으로는 고칼슘혈증이나 혈액점도증가, 뼈 통증, 골절, 신부전, 빈혈 등이 흔하게 나타난다. 비정상적인 골수종 단백질의 침착에 의한 AL(amyloid-light chain) 아밀로이드증이 간혹 동반되기도 하는데 다발성 골수종 환자의 3~10%에서 아밀로이드증이 동반된다.^{1,2)} 아밀로이드증의 증상은 손목굴(capal tunnel) 증후군과 신증후군에 의한 전신부종이 흔하며 심근병증, 거대허 등이 올 수 있고 위장관을 침범하는 경우 설사나 변비 그리고 장관 가성 폐쇄 등과 같은 운동장애에 따른 증상이 나타날 수 있다.^{3,4,5)} 다발성 골수종과 동반된 아밀로이드증은 예후가 나빠 통상적인 화학요법으로 중앙 생존기간이 12개월 정도로 알려져 있으나¹⁾ 최근 고용량의 멜팔란 치료 및 조혈모세포 이식으로 보다 나은 성적이 보고되고 있다.⁶⁾ 저자들은 아밀로이드증으로 인한 장폐색을 보인 다발성 골수종 환자를 항암화학요법 및 자가 조혈 모세포 이식으로 치료한 경험을 보고하는 바이다.

증 례

50세 여자 환자가 내원 5개월 전부터 시작된 복부 팽만과 복부 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 8년 전 좌측 유방암으로 유방 절제술 시행 후 추적 관찰 중이었으며 내원 1달 전부터 증상이 점점 악화되었고, 앞가슴 통증이 동반되어 입원하였다. 입원 당시 생체 활력 징후는 체온 36.5°C, 혈압 120/80 mmHg, 맥박

분당 80회, 호흡 분당 20회였으며, 의식은 명료하였다. 결막과 공막은 정상 소견이었고 심음 및 호흡음도 정상이었다. 복부는 팽만되어 있었으며 장음은 감소되어 있었고 타진으로 가스 팽만음이 들렸다. 또한, 하복부에 경미한 압통이 있었다.

혈액검사 소견에서 혈색소 8.7 g/dL, 헤마토크릿 26.4%, 혈소판 352,000 개/mm³, 백혈구 4,530 개/mm³ 였다. 혈청 칼슘은 9.6 mg/dL, 인은 3.7 mg/dL 였으며 간기능 검사상 AST 19 U/L, ALT 11 U/L, LDH 417 U/L, T-BIL 0.42 mg/dL, Albumin 3.51 g/dL 으로 모두 정상소견을 보였다. 신기능 검사상 BUN 14.25 mg/dL, Creatinin 0.65 mg/dL로 정상 범위였으나 소변검사서 현미경적 혈뇨와 단백뇨 소견을 보였다.

견갑골 단순 촬영 및 늑골 단순 촬영에서 우측 견갑골과 좌측 5, 7번째 늑골에 골 용해성 병변이 관찰되었다. 복부 단순 촬영에서는 장폐색 및 소장 확장, 소장 벽 비후 소견을 보였다(Fig. 1).

내시경검사서 위는 위체부 및 전정부의 점막이 전반적으로 충혈된 양상이었고 위 전정부에는 작은 출혈성 반점들이 보였으며 대장내시경에서는 전 대장에 걸쳐 점막이 충혈되고 부분적으로 비후된 양상을 보였고 직장에서는 궤양이 관찰되었다. 추가로 시행한 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 소장의 중등도 확장이 보이나 명확히 좁아진 부위는 관찰되지 않았다. 소장 조영 촬영에서도 조영제의 통과 속도가 느렸으나 특별히 좁아진 부위는 없었으며 점막 비후나 궤양소견도 관찰되지 않았다. 위 전정부와 직장, S자 결장, 하행 결장에서 시행했던 조직검사 소견상, 많은 임파구들이 점막고유층

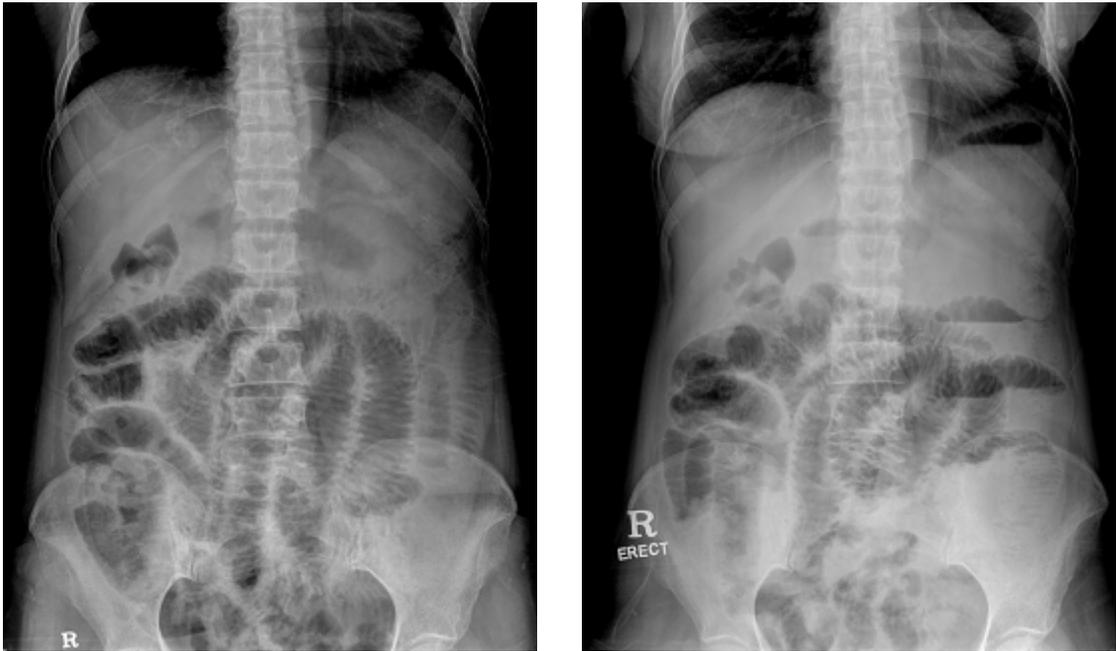


Fig. 1. Plain abdominal radiography shows marked gas-distension and wall thickening of small intestine.

에 침윤되어 있었고 점막근층의 비후가 관찰되었으며 분홍색의 침착물이 점막하층에서 광범위하게 관찰되었다. 또한 Congo-red 염색 후, 이 침착물은 광학 현미경상 주홍색으로 관찰되었으며 편광 현미경 소견상 점막근층에서 녹색 편광을 보이는 초자질 구들의 침착이 관찰

되었다(Fig. 2, Fig. 3).

빈혈과 골병변, 단백뇨 등으로 아밀로이드증을 동반한 다발성 골수종을 의심하고 혈청 및 소변 단백전기영동 검사를 시행하였다. 혈청단백전기영동검사서 감마 영역의 단일 클론성 감마 글로불린혈증 소견(2.7%, 0.15 g/dL)을 보였으며

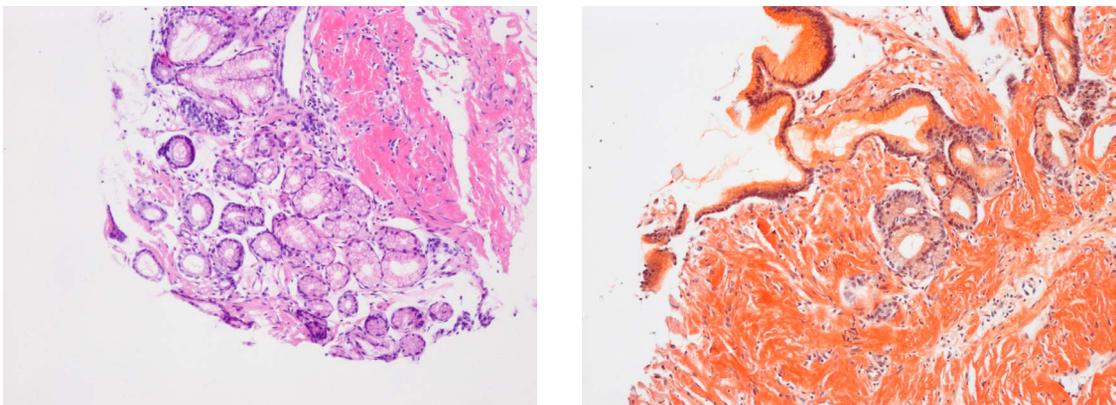


Fig. 2. Microscopic finding of gastric mucosa (H & E stain, Congo red stain $\times 100$). Congo red stain reveals pink red deposits in lamina propria of the stomach.

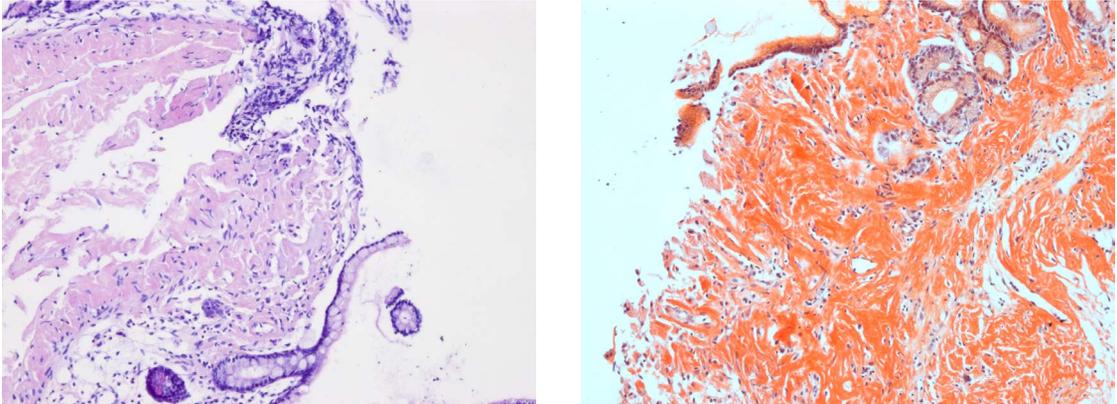


Fig. 3. Microscopic finding of sigmoid colon mucosa (H & E stain, Congo red stain $\times 100$). Congo red stain reveals pink red deposits in submucosa of the sigmoid colon.

소변단백전기영동검사에서는 Bence-Jones 단 백뇨와 구분이 불가능한 단백뇨 소견을 보였고 (90.7%, 4.9 g/dL) 면역전기영동검사에서 kappa 경쇄(light chain)의 증가를 관찰할 수 있었다. 골수 도말 및 조직 검사에서는 형질세포 증가 (68%)가 관찰되었다. 이상으로 환자는 아밀로 이드증을 동반한 다발성 골수종으로 진단되었 으며 혈청 $\beta 2$ 글로불린은 4.29 mg/dL로 ISS (international staging system)에 의하면 II 병 기에 속했다. 이후 환자는 VAD (vincristine, adriamycin and dexamethasone) 항암화학요법 을 시작하였다. 3차례 VAD 항암 화학요법 후 장폐색은 호전되었으며 International Myeloma Working Group (IMWG) criteria로 완전반응 으로서 평가되어 자가 말초 조혈모세포 채집을 시행하였고, 총 6차례 VAD 항암 치료 후 자 가 조혈모세포 이식을 시행하였다. 환자는 이 식 경과 중 Grade 2정도의 점막염 외에 다른 부작용 없이 회복되었고 이식 후 6개월에 시행 한 위내시경과 대장내시경 검사결과 정상소견 을 보였다. 현재 환자는 이식 후 18개월이 경 과하였으며 완전관해를 유지하고 있다.

고 찰

다발성골수종은 백혈병, 림프종과 함께 대표 적인 혈액종양으로 B림프구의 성숙형태인 형 질세포가 증식하는 혈액암이다. 평균 연령은 65세로 고령에 주로 발병하며 최근 인구의 고 령화로 서구에서 뿐 아니라 우리나라에서도 그 빈도가 늘어나고 있다. 다발성 골수종은 독특 한 임상상을 보이는데 형질 세포의 골수 침윤, 단클론 단백 생산 및 면역결핍에 의한 증상이 나타난다. 뼈의 통증, 골절 및 고칼슘혈증이 가 장 흔한 증상이며 빈혈이 대부분에서 관찰되고 출혈이나 혈액점도증가도 나타난다. 1/4의 환 자에서 신부전이 동반되며 이런 환자의 예후는 불량하다. 3~10%정도의 환자가 아밀로이드증 을 동반하는 것으로 보고되어 있다.^{1,2)}

아밀로이드증은 드문 질환으로 불용성인 아 밀로이드 원섬유가 조직에 침착하여 발생하 는데 일차성 아밀로이드증, 이차성 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드증으로 나누기도 한다. 일차 성 아밀로이드증은 형질세포질환의 하나로서 아밀로이드 단백질은 골수의 단클론 형질세포들

에서 만들어진 단클론 면역글로불린 경쇄 혹은 중쇄의 분절로 되어 있다.^{2,7)} 증상은 다양하며 일반적으로 전신 피로감, 체중 감소, 현기증 등이 나타나고 주요 장기를 침범하여 기능 이상을 초래한다. 흔히 침범하는 장기는 심장, 신장, 간과 신경계이며 위장관을 침범하기도 한다.^{2,7)} 진단을 위해서는 조직 생검이 필요하며 침범된 조직의 특이한 Congo red 염색상이나 전자현미경상 특이상 단백질 섬유들을 관찰하여 진단할 수 있다. 일차성 아밀로이드증의 치료원칙은 형질세포질환을 억제함으로써 아밀로이드를 형성하는 단클론 자유경쇄를 감소시키고 장기에 침착된 아밀로이드가 재 흡수되어 장기기능이 회복될 때까지 보존적인 치료를 하는 것이다. 형질세포질환을 억제하기 위한 치료로는 고용량 항암화학요법 및 자가 조혈모세포 이식이 가장 효과적이라고 알려져 왔으며 혈액학적 반응률이 50~60%, 장기반응이 34~48% 정도로 보고되고 있다.⁶⁾ 하지만 최근 보고된 3상 연구 결과에서는 조혈모세포이식과 관련한 사망률이 높아 기존의 melphalan과 dexamethasone 병합 치료에 비해 우월하지 않다는 결과가 보고되어 환자의 상태와 병의 진행 정도에 따라 적절히 선택하여 치료하여야 할 것으로 생각된다.⁸⁾ 다발성 골수종은 최근 혈청 β 2글로불린과 알부민 수치에 의해 병기를 분류하며 병이 진행하여 말초장기손상을 동반한 경우 치료를 하게 된다. 고식적인 화학요법에는 melphalan과 prednisone 병용요법(MP)과 VAD항암화학요법 등이 있는데 VAD 항암화학요법은 단기간 내 증상의 완화가 필요할 때 효과적이며 신기능장애가 있는 경우에 선호된다. 또한 조혈모세포에 손상을 많이 초래하지 않는다는 점에서 자가 조혈모세포 이식에 앞선 관해유도요법으

로 많이 사용되어 왔다. 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포 이식은 오래 전부터 65세 이하의 다발성 골수종 환자에서 표준 치료법으로 인정되고 있으며 최근에는 velcade, thalidomide, lenalidomide 등의 표적치료제가 기존의 항암 화학요법에 비해 월등한 성적을 보이고 있어서 이들을 포함한 자가 조혈모세포 이식의 성적과, 이들이 자가 조혈모세포 이식을 포함한 기존의 치료를 대신할 수 있을 것인지 등에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.⁹⁾ 본 증례에서도 다발성 골수종의 표준 치료인 항암화학요법 및 조혈모세포 이식을 시행하였으며, 이식 후 검사결과 완전관해를 얻었고, 동반된 위장관의 아밀로이드증도 소실되었다.

결론적으로 아밀로이드증을 동반한 다발성 골수종에서 적어도 선택된 환자 군에서는 고용량 항암화학요법 및 자가 조혈모세포 이식이 적극적으로 고려되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Alexanian R, Fraschini G, Smith L. Amyloidosis in multiple myeloma or without apparent cause. Arch Intern Med 1984;144:2158-60.
2. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995;32:45-59.
3. Gertz MA, Merlini G, Treon SP. Amyloidosis and Waldenstrom's macroglobulinemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004;257-82.
4. Molloy CB, Peck RA, Bonny SJ, Jowitt SN, Denton J, Freemont AJ, et al. An unusual presentation of multiple myeloma: a case report. J Med Case Reports. 2007 Sep;1:84.
5. Jae Seon K, So Young K, Gwan Gyu S, Sangwon S, Jun Suk K, Young-Tae B, et al. A

- case of systemic amyloidosis with intestinal pseudoobstruction. *Korean J Gastrointest Endosc* 1993;13(2):375-9.
- Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002 Jun;99(12):4276-82.
 - 김형중, 문성진, 김현진, 최훈영, 류동열, 유태현 등. 유전분종의 임상적 특징. *대한 신장학회지* 2005; 24(2):230-8.
 - Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis. *N Engl J Med* 2007 Jun; 357:1083-93.
 - Adam D, Cohen, Ping Zhou, Joanne Chou, Julie Teruya-Feldstein, Lilian Reich, Hani Hassoun, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone ± thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *British journal of hematology* 2007;139:224-33.
 - Santhorawala V, Wright DG, Seldin DC, Dember LM, Finn K, Falk RH, et al. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:637-42.
 - Dong Seon P, Woon Geon S, Min Kwan K, Jeang A L, Gyeong Mi H, Hak Yand K. A case of duodenal intramural hematoma and hemoperitoneum after therapeutic endoscopy in a patient with chronic renal failure. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;34:269-73.
 - Won M, Oh Young L, Yun Ju C, Sun Young Y, Ho Yong P, Sung Hee H, et al. The endoscopic findings and clinical characteristics of gastrointestinal amyloidosis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2005;31:216-20.
 - Reich G, Held Th, Siegert W, Kampf D, Dorken B, Maschmeyer G. Four patients with AL amyloidosis treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:341-3.
 - Suk Ho L, Poong Lyul R, Jae Jun K, Kyu Taek L, Joon Hyoek L, Jong Kyun L, et al. A case of primary gastric amyloidosis diagnosed by endoscopy. *Korean J Gastrointest Endosc* 1998;18(4):561-6.
 - Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998 Apr;15(82): 1501-5.
 - Mason AR, Rackoff EM, Pollack RB. Primary systemic amyloidosis associated with multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Cutis* 2007;80:193-200.
 - Yagi S, Akaike M, Ozaki S, Moriya C, Takeuchi K, Hara T, et al. Improvement of cardiac diastolic function and prognosis after autologous peripheral blood stem cell transplantation in AL cardiac amyloidosis. *Intern Med* 2007;46:1705-10.
 - Rysava R. AL Amyloidosis with Renal Involvement. *Kidney Blood Press Res* 2007;30: 359-64.
 - Santhorawala V, Wright DG, Quillen K, Finn KT, Dember LM, Berk JL, et al. Tandem cycles of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation increases the response rate in AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:607.
 - Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004;140:85-93.
 - Santhorawala V, Wright DG, Seldin DC, Falk RH, Finn KT, Dember LM, et al. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or

- following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:381-8.
22. Perz JB, Schonland SO, Hundemer M, Kristen AV, Dengler TJ, Zeier M, et al. High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: a single centre prospective phase II study. *Br J Haematol* 2004;127:543-51.
23. Sancharawala V, Wright DG, Seldin DC, Dember LM, Finn K, Falk RH, et al. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:637-42.
24. Perz JB, Rahemtulla A, Giles C, Szydlo RM, Davis J, Gopaul D, et al. Long-term outcome of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:937-43
25. van Gameren II, Hazenberg BP, Jager PL, Smit JW, Vellenga E. AL amyloidosis treated with induction chemotherapy with VAD followed by high dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Amyloid* 2002 Sep;9 (3):165-74.