

조기에 다발성 골수종으로 진행된 고립성 골형질세포종 1례

계명대의대 내과학교실 및 의학유전연구소

윤상미 · 김상일 · 송홍석

경험하였기에, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

서 론

형질세포종양의 대부분은 다발성 골수종이 차지하며, 그 외에 골수에서 형질세포의 증식이 없는 고립성 골형질세포종(solitary plasmacytoma of bone)과 골수의 형질세포종이 일부를 차지하는데, 이중 고립성 골형질세포종은 형질세포종양의 3-5%를 차지한다¹⁾. 고립성 골형질세포종은 평균수명이 10년 이상으로 다발성 골수종에 비해 매우 양호한 편이지만^{2,4)}, 장기간 관찰하면 첫째 다발성 골수종으로 진행하거나, 둘째 국소재발, 셋째 다발성 골수종의 증거없이 다른 골부위에 고립성 골병변이 다시 생기는 세가지의 실패양상을 가지며¹⁾, 대략 과반수의 환자에서 다발성 골수종으로 진행되어 사망하게 된다^{1,4,7)}. 고립성 골형질세포종이 진단된 뒤 다발성 골수종으로 이행하기까지 걸리는 시간은 Knowling 등⁶⁾은 7-84개월사이, Holland 등⁷⁾은 3개월에서 204개월사이로 평균 27-31개월로 보고되며^{6,8)}, 일단 다발성 골수종으로 진행되면 진행시기와는 상관없이 중앙생존기간이 Holland 등⁷⁾은 14.5개월 그리고 Chak 등³⁾은 47개월로 보고하였다.

국내에서 고립성 골형질세포종에 대하여 수례의 보고가 있으나, 고립성 골형질세포종에서 다발성 골수종으로의 진행에 대한 보고는 진단후 21개월뒤에 진행된 방 등⁹⁾의 보고가 있을 뿐이다. 최근 저자들은 장골에서 발생한 고립성 골형질세포종에서 국소방사선조사를 실시한 3개월만에 심한 골동통, 과칼슘혈증 및 급성체장염으로 내원하였으며, 다발성의 골용해성병변, 골수의 형질세포종, M-단백의 생성 그리고 자기공명촬영상 골수침습소견 등 급격하게 전신적으로 진행된 매우 드문 예를

증 례

환 자 : 정○연, 여자 64세.

주 소 : 2주간의 어깨부위의 동통.

현병력 : 입원 6개월전에 1개월간의 좌측 고관절부위의 동통과 보행장애가 있어 내원하였으며, 골반의 자기공명촬영상 좌측 장골의 골용해성병변과 커다란 연조직종괴가 주위 근육조직에 침투하는 소견을 보였고(Fig. 1),

Fig. 1. MRI of the hip revealed bony destruction and large soft tissue mass with high signal intensity on T2-weight imaging in left iliac wing. Soft tissue mass showed infiltration into adjacent iliacus and gluteus muscles.

조직검사결과 형질세포종으로 확인되었으며, 골주사소견상 좌측 장골능에 증가된 방사능소견이 있었으며(Fig. 2a), 혈청 및 뇨의 단백전기영동검사상 M-단백은 없었고, 골수도말 및 조직검사는 정상소견이었으며, 다른 부위의 골사진에서도 이상소견이 없어, 좌측 장골의 고립성 골형질세포종으로 진단한 뒤, 입원 3개월전까지 총 6주간 5,400cGy의 방사선조사를 실시하였다. 입원 1개월전부터 좌측 이마상부에 종괴가 관찰되었고 2주전부터는

접 수 : 1998년 9월 7일
통 과 : 1998년 11월 24일

Fig. 2. Bone scan revealed increased radioactivity on left iliac crest on 1st admission (a), and hot spots in skull, both clavicles, both scapulae, both femur, both tibias, and right 6th rib on 2nd admission (b).

양측 어깨부위의 통증과 아울러 좌측 치은의 종괴로 저작하는데 동통이 동반되어 식사를 할 수 없게 되었고, 점차 어깨부위와 고관절부위의 동통이 심해져서 다시 입원하게 되었다.

이학적 소견 : 입원당시 환자는 혈압 100/60mmHg, 맥박 100회/분, 체온 36.6°C, 호흡수 20회/분이었다. 의식은 명료하였고 심폐음은 정상소견이었으며, 복부검사상 간 및 비종대는 없었다. 좌측 이마부위에 3×4cm 크기의 약간의 압통이 있는 종괴가 있었으며, 양쪽 쇄골부위에 압통이 있었으나 종괴는 촉진되지 않았고 하지는 고관절부위의 동통으로 보행을 할 수 없었으나 감각이상은 없었으며, 림프절종대는 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 입원당시 시행한 말초혈액은 혈색소 11.8g/dL, 헤마토크리트 34.3%, 백혈구수 11,100/ μ L, 혈소판수 327,000/ μ L였다. 혈청검사상 칼슘 17.2mg/dL, 인 2.5mg/dL, BUN 29mg/dL, 크레아티닌 0.8mg/dL, 총단백 8.3g/dL, 알부민 3.9g/dL, alkaline phosphatase 108U/L, AST 25U/L, ALT 28U/L, 요산 10.5mg/dL, LDH 138.4U/L, β 2-microglobulin 1.29 μ g/mL, 아밀라제 728U/L였으며, 혈청전해질은 정상이었고, 24시간 뇨총단백은 0.2g, 혈청단백전기영동검사에서 감마분획에 1.9g의 M-단백이 관찰되었으며 뇨단백전기영동검사는

정상소견이었다. 재차 시행한 골수도말 및 조직검사결과 는 정상소견이었다.

방사선학적 소견 : 두개골단순촬영상 다수의 골용해성병변이 있었으며(Fig. 3b), 흉부엑스선검사상 양측 쇄골의 외측부위와 좌측 9번 늑골에 골용해성병변이 있었고, 복부 전산화단층촬영소견은 9번 흉추와 좌측 9번 늑골의 골파괴 소견과 궤장이 커져 있었으며, 골주사소견에서 두개골, 양측 쇄골, 양측 견갑골, 양측 대퇴골, 양측 경골 및 우측 6번 늑골부위에 새로운 음영증가소견이 있었으며(Fig. 2b), 척추의 자기공명촬영에서 8, 9번 흉추와 2번 요추에서 음영이 증가된 소견을 나타내었다(Fig. 4).

조직학적 소견 : 이마상부 종괴의 흡인생검과 우측 장골의 쿼텟생검에서 형질세포종으로 진단되었다(Fig. 5).

치료 및 경과 : 환자는 고립성 골형질세포종에서 빠른 시일에 다발성 골수종으로 진행한 것으로 확인하고, 급성체장염이 회복된 후 VAD(vincristine + adriamycin + dexamethasone) 복합화학요법을 시행한 뒤 제19일째 혈청 칼슘은 정상으로 회복되었고 이마부위의 종괴는 사라졌다. 2번째 VAD치료를 시행한 직후에 좌측 대퇴골의 병적골절이 발생하여 관혈적정복과 고정을 시행하였으며, 이후 8차례의 치료를 추가하였으며, 재검사한 흉부엑스선검사상 쇄골의 골용해성병변은 다시 재생하

Fig. 3. Lateral view of the skull showed normal finding on 1st admission (a), and multiple "punched out" osteolytic lesions on 2nd admission(b).

고 있음이 확인되었으며, 현재 환자는 조심스럽게 걸을 수 있는 단계로 외래로 계속 추적관찰 중에 있다.

고 찰

고립성 골형질세포종은 다발성 골수종과 비교할때 종양의 성장속도가 매우 느리고 국소적으로 진행이 되므로 임상 및 생존양상 등이 매우 다른데, 이러한 차이는 내

Fig. 4. MRI of thoracolumbar spine revealed abnormal high signal intensity in the L2 body, T8 and T9 vertebrae with soft tissue mass formation in the right paraspinal area at the level of T8 & T9.

Fig. 5. Biopsy of curetted tissue of right femur revealed sheets of plasma cells of variable differentiation with necrosis and fibrosis, plasmacytoma (H & E, $\times 100$).

부클론성장, 골수의 특별한 환경, 면역반응의 차이 등으로 설명한다²⁾. 그렇지만 발병연령 분포에 있어 다발성 골수종보다 10여년 앞서는 것외에는 분포곡선이 같은 양상을 가지며, 또한 침범하는 골조직은 활발한 조혈작용을 하는 골에 발생하는 점이 다발성 골수종과 일치한다. 그리고 장기간 관찰하면 대부분의 환자에서 다발성 골수종으로 이행되며¹⁰⁾, 생존기간은 다발성 골수종보다 길지만 일단 다발성 골수종으로 이행한 뒤에는 생존기간이 거의 같기 때문에, 고립성 골형질세포종은 다발성 골수종의 한쪽 끝에 있는 연속질환군이라는 주장 즉 다발성 골수종의 매우 비특이적이거나 초기형태의 질환으로 보는 견해가 있는 반면에¹¹⁾, 때로는 평생 진행이 없는 경우도 있어 서로 다른 질환군으로 주장되기도 한다²⁾.

고립성 골형질세포종의 진단조건은 첫째 단일성 골병소가 있으면서 조직학적으로 형질세포종으로 진단되어야 하며, 둘째 골수검사상 정상소견이고, 셋째 빈혈, 과칼슘혈증, 신장병변이 없는 경우인데²⁾, Conklin 등¹²⁾은 골용해성병변이 2군데 있는 경우라도 다른 진단기준을 충족하면 진단에 포함시켰다. 그리고 Betaille 등²⁾은 M-단백이 있더라도 수치가 낮으며 또 치료후 소실되고 또한 면역글로불린의 감소가 있더라도 치료후 정상화되는 경우만을 포함하는 진단기준을 제시하여 다발성 골수종과 구별지었다. 다발성 골수종에서는 혈청 혹은 소변에서 M-단백이 96%에서 존재하지만, 고립성 골형질세포종의 경우는 20-30%에서만 나타나며^{2,3)}, 대체로 M-단백치는 1.5g/dl 이하로 다발성 골수종에 비해 낮다²⁾. Conklin 등¹²⁾은 IgG peak가 3g/dl 이상 IgA peak가 1.5g/dl 이상 그리고 Bence Jones 단백질이 1일 1gm 이상인 경우는 항상 다발성 골수종에 의한다고 주장하였다. 이러한 M-단백은 병의 치료효과나 재발을 알 수 있는 좋은 지표로서⁵⁾, 적절한 치료후에도 계속 남아 있거나 소실후 다시 나타나는 경우는 잔존 종양이나 잠재성 확산 등을 생각하여 새로운 평가와 치료를 고려하여야 한다^{5,11)}. 한편 정상면역글로불린은 대체로 정상범위인데, Conklin 등¹²⁾은 8예 중 4예에서 치료후 정상면역글로불린이 증가되는데 이는 형질세포에 의하여 정상단백이 생성억제되는 증거로 볼 수 있다. 그리고 Pertuiset 등¹³⁾ 및 Mouloupoulos 등¹⁴⁾은 척추의 자기공명촬영을 시행하면 고립성 골형질세포종환자의 1/3에서 다른 부위의 골수에 이상소견을 보이는데, 이것이 M-단백이 지속되는 경우와 연관이 있어 불량한 예후인자라고 하였는데¹³⁾, 실제 다발성 골수종은 골수침습이 'spotty'한 양상이므로 1회만의 골수천자로 골수침습이 완전히 배제될 수가 없으므로 고립성 골형질세포종의 진단기준을 만족하더라도 실제로 초기 병기의 다발성 골수종일 수가 있는데, 이러한 자기공명촬영으로 다른 부위의 골수의 침습양상 유무에 따라 이들을 구분할 수 있다면, 앞으로 고립성 골형질세포종의 진단기준에 자기공명촬영의 결과가 필수적일 수가 있다. 그리고 Bezvoda 등¹⁵⁾은 경쇄 제한분석으로 정상으로 보이는 골수에서도 단일클론의 형질세포를 검출할 수 있다 하였다.

고립성 골형질세포종은 평균연령이 47-57세이고^{2,3)} 남녀비는 2-3:1로^{2,6,11)}, 다발성 골수종보다 10년정도 젊은 나이에 그리고 남자에서 보다 더 호발한다¹⁾. 병소는 척

추가 가장 빈번하여 이들의 25%가량에서는 척추압박증상이 동반되고, 골반골, 늑골, 하지골, 두개골 등의 순으로 발생되며, 대부분 환자들은 침습부위에 통증과 압통을 호소한다³⁾.

고립성 골형질세포종의 치료는 방사선조사로 국소조절이 쉬워³⁾, 골동통이 감소되고 골치유가 유발되나, 방사선치료의 적절한 용량이나 범위에 대하여서는 아직도 논란이 많다. 대체로 4-5주간에 걸쳐 40-50 cGy의 국소방사선치료가 추천되는데^{1,5,10)}, 치료반응율은 90-100% 정도이고^{4,7,9)}, 이보다 낮은 용량에서는 국소재발이 빈번하다 하였다¹⁰⁾. 궁극적으로 방사선조사로 다발성 골수종으로 이행되는 것을 막을 수는 없다¹⁰⁾.

고립성 골형질세포종은 첫째 다발성 골수종으로 진행하거나, 둘째 국소재발, 셋째 다발성 골수종의 증거없이 다른 골부위에 고립성 골병변이 다시 생기는 세가지의 실패양상을 가지는데¹⁾, Bataille 등²⁾은 114례의 고립성 골형질세포종을 분석한 결과 10년뒤에는 85%가 진행하는데, 이 중 75%는 다발성 골수종 15%는 국소재발 그리고 15%는 다른 부위에 고립성 골병변이 나타난다 하였고, Kyle 등¹⁾은 각기 54%, 11%, 2%로 보고하였으며, Woodruff 등⁵⁾은 12명을 20년간 관찰한 결과 5명은 다발성 골수종으로 이행하였고, 7명에서는 원래부위에 국한된 병변을 계속 나타낸다고 보고하였다. 많은 보고에서 다발성 골수종으로의 이행은 대략 과반수에서 발생한다고 한 반면에^{1,4,7)}, Meyer 등¹⁰⁾은 오랜시간이 경과하면 거의 전 예에서 다발성 골수종으로 진행한다 하였다. 이와같이 보고자에 따라서 그 이행율에 상당한 차이가 있기 때문에 고립성 골형질세포종이 다발성 골수종의 초기질환이라는 주장과 혹은 서로 다른 질환이라는 주장으로 아직도 논란이 많은 실정이다.

고립성 골형질세포종이 진단된뒤 다발성 골수종으로 진행되는 시기는 평균 27-31개월로^{6,8)}, Kyle 등¹⁾은 4년 이내에 77%, Dimopoulos 등¹⁶⁾은 3년 이내에 2/3가 이행하며, 10년뒤는 드물지만²⁾ 늦은 경우는 17년뒤에도 진행된 보고가 있다⁷⁾. Conklin 등¹²⁾은 M-단백이 동반된 경우의 50%와 동반되지 않은 경우의 25%는 진단 1년 이내에 진행하는데, 대체로 골형질세포종은 비교적 안정적인 임상 경과를 취하는데 반하여 Celik 등¹⁷⁾은 방사선치료후 3.5개월뒤에 다발성 골수종으로 이행하여 극히 짧은 관해기간을 가지고 매우 공격적인 임상형태를 취한 예를 보고하였는데, 저자들의 경우 역시 방사선치료 3개월뒤에

심한 골동통, 과칼슘혈증 및 급성체장염으로 내원하였으며, 다발성의 골용해성병변, 골수의 형질세포종, M- 단백의 생성 그리고 자기공명촬영상 골수침습소견 등으로 다발성 골수종으로 진단된 매우 급격하게 진행된 예였다.

고립성 골형질세포종이 다발성 골수종으로 진행되는 요인은, Bataille 등²⁾은 연령이 낮거나 척추병변이 아닌 경우에 비교적 진행도가 낮다고 하였으며, Holland 등⁷⁾은 종양의 크기, 혈청 총단백량과 M- 단백질유무가 관여하며, 종양의 크기가 5cm 이상이면 82%, 5cm 이하이면 28%에서 진행하며, 치료후 M- 단백질이 소실되지 않는 경우는 잠정적인 미만성질환이 있거나 이후에 다발성 골수종으로의 전환을 의미한다 하였으나, Kyle 등¹⁾ 및 Chak 등³⁾은 M- 단백질유무와 상관이 없다 하였으며, Jackson 등¹⁸⁾은 진단시에 전신적인 osteopenia와 immunoparesis가 동반된 경우 그리고 Aviles 등¹⁹⁾은 혈청 Ig2-microglobulin의 농도가 높은 경우에는 다발성 골수종으로의 이행이 초기에 진행된다고 하였다. 그러나 Jyothirmayi 등⁸⁾은 다발성 골수종으로의 이행을 예측할 수 있는 지표는 없으며, 방사선용량과도 관계가 없다 하였다. 고립성 골형질세포종에서 화학요법은 아직 정립되어 있지 않은 상태인데, 화학요법으로 다발성 골수종으로의 진행을 막을 수 없으나^{1,7)}, Holland 등⁷⁾의 경우 화학요법을 시행한 경우에는 평균 59개월, 화학요법을 시행하지 않은 경우에는 평균 29개월에 다발성 골수종으로 진행하여 그 진행시기를 연기시킬 수 있다 하였다. 그리고 Yang 등²⁰⁾은 조직의 분화가 좋은 경우는 비교적 양호한 경과를 취하지만 미분화형은 다발성 골수종으로 이행이 잘되며 매우 공격적이므로 보조화학요법으로 진행시기를 연기시켜야 한다고 주장하였다.

고립성 골형질세포종의 예후는 10년생존율이 50-70%로^{2-4,16)}, 다발성 골수종에 비해 매우 양호한 편이지만 일단 다발성 골수종으로 진행되면 중앙생존기간은 Holland 등⁷⁾은 14.5개월, Chak 등³⁾은 47개월 정도로 전환시기에 좌우되지 않는다 하였다. 한편 저자들의 경우는 다발성 골수종으로 매우 급격하게 진행된 뒤 VAD 화학요법으로 호전되었으나, 앞으로 그 진행시기에 대하여 지속적인 경과관찰로 생존을 지켜보아야 할 필요가 있다.

요 약

저자들은 64세 여자환자에서 장골의 고립성 골형질세포종으로 5,400cGy의 국소방사선조사를 실시한 3개월

후에 심한 골동통, 과칼슘혈증으로 내원하였으며, 다발성의 골용해성병변, 골수의 형질세포종, M- 단백질의 생성 그리고 자기공명촬영상 골수침습소견 등 급격하게 다발성 골수종으로 진행된 매우 드문 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

= Abstract =

Solitary Plasmacytoma of Iliac Bone Rapidly Progressed to Multiple Myeloma

Sang Mi Yun, MD., Sang Il Kim, M.D.
and Hong Suk Song, M.D.

Department of Internal Medicine,
Keimyung University School of Medicine,
and Institute for Medical Genetics, Taegu, Korea

Solitary osseous plasmacytoma accounts for 3-5% of plasma cell tumor and are assumed to have a fairly good prognosis, with long duration of relapse free survival after local irradiation. A 64 year old woman with a lytic lesion involving left iliac bone was diagnosed as a solitary plasmacytoma, with a negative work-up for coexisting plasma cell disorders. Three months after irradiation of 5,400 cGy, the patient was readmitted with hypercalcemia and mass in left forehead and left gingiva. New multiple osteolytic lesions were developed. A aspiration cytology of forehead mass and curetted specimen of right femur due to pathologic fracture revealed plasmacytoma. MRI of thoracolumbar spine revealed abnormal high signal intensity in the L2 body, T8 and T9 vertebrae. Serum protein electrophoresis revealed monoclonal gammopathy of IgG-kappa type.

This aggressive case of solitary plasmacytoma, evolving into multiple myeloma after brief duration of remission, is in sharp contrast with the natural course of a solitary plasmacytoma.

Key Words : Solitary plasmacytoma of bone, Multiple myeloma, Iliac bone, Radiotherapy, MRI

REFERENCES

- 1) Kyle RA: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 11:71, 1997
- 2) Bataille R, Sany J: Solitary myeloma: Clinical and

- prognostic features of a review of 114 cases. Cancer* 48:845, 1981
- 3) Chak LY, Cox RS, Bostwick DG, Hoppe RT: *Solitary plasmacytoma of bone: Treatment, progression, and survival. J Clin Oncol* 5:1811, 1987
 - 4) Liebross RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R: *Solitary bone plasmacytoma: Outcome and prognostic factors following radiotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol* 17:a67, 1998
 - 5) Woodruff RK, Malpas JS, White FE: *Solitary plasmacytoma. II. Solitary plasmacytoma of bone. Cancer* 43:2344, 1979
 - 6) Knowling M, Harwood A, Bergsagel DE: *A comparison of extramedullary plasmacytoma with multiple and solitary plasma cell tumors of bone. J Clin Oncol* 1:255, 1983
 - 7) Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B: *Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. Cancer* 69:1513, 1992
 - 8) Jyothirmayi R, Gangadharan VP, Nair MK, Rajan B: *Radiotherapy in the treatment of solitary plasmacytoma. Br J Radiol* 70:511, 1997
 - 9) 방수미, 이원섭, 김인호, 허대석, 방영주, 한대화, 김노경: *중두개와에서 발생한 고립성 골형질 세포종 1예. 대한암학회지* 29:182, 1997
 - 10) Meyer JE, Schulz MD: *Solitary myeloma of bone. A review of 12 cases. Cancer* 34:438, 1974
 - 11) Wiltshaw E: *The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. Medicine* 55:217, 1976
 - 12) Conklin R, Alexanian R: *Clinical classification of plasma cell myeloma. Arch Intern Med* 135:139, 1979
 - 13) Pertuiset E, Bellaiche L, Liote F, Laredo JD: *Magnetic resonance imaging of the spine in plasma cell dyscrasias. A review. Rev Rhum Engl Ed* 63:837, 1996
 - 14) Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, Fuller L, Libshitz HI, Alexanian R: *Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. J Clin Oncol* 11:1311, 1993
 - 15) Bezwoda WR, Gordon V, Bagg A, Mendelow B: *Light chain restriction analysis of bone marrow plasma cells in patients with MGUS or solitary plasmacytoma: Diagnostic value and correlation with clinical course. Br J Haematol* 74:420, 1990
 - 16) Dimopoulos MA, Goldstein J, Fuller L, Delasalle K, Alexanian R: *Curability of solitary bone plasmacytoma. J Clin Oncol* 10:587, 1992
 - 17) Celik I, Baltali E, Barista I, Tekuzman G, Kansu E, Atahan L, Gungen Y, Firat D: *Solitary phalanx plasmacytoma relapse with disseminated extramedullary plasmacytomas and myeloma after short duration of remission. Anticancer Res* 16:959, 1996
 - 18) Jackson A, Scarffe JH: *Prognostic significance of osteopenia and immunoparesis at presentation in patients with solitary myeloma of bone. Eur J Cancer* 26:363, 1990
 - 19) Aviles A, Huerta J, Zepeda G, Diaz-Maqueo JC: *Serum κ microglobulin in solitary plasmacytoma. Blood* 76:1663, 1990
 - 20) Yang D, Fan S, Tao H: *Solitary plasmacytomas of bone and extramedullary plasmacytomas. Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 18:41, 1996