

# 한국인에서의 다발성 골수종의 통계적 관찰

대한혈액학회

양성현\* · 김태유\* · 김병국\* · 고윤웅 · 곽동석 · 김노경 · 김삼용 · 김상희  
 김성록 · 김정숙 · 김종구 · 김준석 · 김형준 · 김효진 · 박명희 · 박선양  
 박영석 · 박재후 · 박종원 · 박희숙 · 방영주 · 서창인 · 서철원 · 손장원  
 송홍석 · 심영학 · 윤휘중 · 이규보 · 이상재 · 이선주 · 이순남 · 임창열  
 장정순 · 정병천 · 정순일 · 정춘해 · 조군제 · 조경삼 · 조한의 · 최일영  
 최정일 · 한지숙 · 허대석

= Abstract =

## A Statistical Study of Multiple Myeloma in Korea

Yang SH,\* Kim TY,\* Kim BK,\* Koh YW, Kwak DS, Kim NK, Kim SY, Kim SH, Kim SR,  
 Kim JS, Kim JK, Kim JS, Kim HJ, Kim HJ, Park MH, Park S, Park YS, Park JH,  
 Park JW, Park HS, Bang YJ, Seo CI, Seo C, Sohn JW, Song HS, Shim YH, Yoon HJ,  
 Lee KB, Lee SJ, Lee SJ, Lee SN, Yim CY, Jang JS, Jung BC, Jung SI, Jung CH,  
 Cho KJ, Cho KS, Cho HI, Choi IY, Choi JI, Hahn JS and Heo DS.

*The Korean Society of Hematology*

**Background:** The incidence of multiple myeloma increases with age. An apparent increase of incidence and mortality in recent years is probably related to increased utilization of medical facilities and improved diagnosis rather than increase of actual incidence.

The object of this study is to describe time trend for incidence of multiple myeloma, to describe demographic and clinical characteristics of patients, and to estimate the actuarial survival rate in Korea.

**Methods:** Clinical analysis was performed retrospectively in 517 patients who were diagnosed as multiple myeloma at 23 university hospitals and National Medical Center in Korea from 1981 to 1990.

본 논문은 대한혈액학회 학술사업의 지원으로 1993년 5월 14일 제 34차 대한혈액학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

김병국: 110-744, 서울특별시 종로구 연건동 28, 서울대학교병원 내과

Tel: (02)760-2252, Fax: (02)762-9662

\* 집필대표: 양성현, 김태유, 김병국

**Results:**

- 1) Annual incidence appears to be increasing. Crude annual incidence rate between 1989 and 1990 was 0.2 per 100,000 population.
- 2) The median age at diagnosis was 58 years of age and 58% of patients were under age 60. Male to female ratio was 1.5:1.
- 3) Initial findings were bone pain in 42%, GI symptoms in 10.3%, anemia in 7.4%, bleeding in 7.4%, and renal insufficiency in 7.4%.
- 4) The clinical stage at presentation were stage I in 13%, stage II in 21%, and stage III in 66%. Patients with B stage were 33%.
- 5) Hematological evaluation revealed anemia in 87%, leukopenia in 19%, thrombocytopenia in 17%, and Rouleau formation in 60%. Bone marrow plasmacytosis more than 30% were seen in 68%.
- 6) Blood chemistries showed hyperproteinemia in 54%, hypercalcemia in 24%, and azotemia in 47%.  $\beta_2$ -microglobulin level was elevated in 69%.
- 7) Serum immunoelectrophoresis revealed M-protein as IgG in 63%, as IgA in 20%, as IgD in 4%, and light chain only in 12%. The ratio of kappa to lambda was 1.19:1.
- 8) Skeletal roentgenographic abnormalities were seen in 81%.
- 9) Melphalan and combination chemotherapy were used in 86% of the patients. Response rate was 53%. Follow-up information was obtained in 37% of 517 patients. Among 193 followed-up patients, 140(73%) have died. Infection and renal insufficiency were the most common specific cause of death. The median survival was 3.4 years.

**Conclusion:** Incidence rate for multiple myeloma in Korean was quite lower and age at diagnosis was younger than that of whites and blacks. So it is necessary to make more accurate tumor registry data to clarify the lower incidence and etiologic implication. Further well-controlled clinical trial using aggressive treatment strategies should be evaluated in such a younger patients in Korea.

---

**Key Words:** Multiple myeloma, Incidence, Clinical characteristics, Survival rate

## 서 론

다발성 골수종은 형질세포질환중 가장 대표적인 질환이며, 성숙하거나 또는 미성숙한 형질세포에서 기원하는 악성 종양이다. 형질세포질환에서는 비정상적인 형질세포가 전기영동과 면역학적으로 균질한 면역글로불린을 생성·분비하는데, 이러한 사실은 형질세포질환이 전환된 B림프구나 형질세포 단한개로부터 생겨나는 단클론성 질환임을 시사한다. 단클론성 면역글로불린을 M성분, M단백 또는 파라프로테인이라고도 부르는데, M단백은 한 종류의 면

역글로불린 중쇄와 한 종류의 경쇄로 구성된다. 전기영동법(electrophoresis)으로 M단백은 정상 면역글로불린과 구별이 가능하며, 폭이 좁은 최대점이 끝이 뾰족한 종탑처럼 나타나며 보통  $\beta$ 와  $\gamma$ 구획에서 관찰된다. 단백전기영동법으로는 M단백의 양이 0.5g/dL 이상이라야만 비정상으로 판독될 수 있기 때문에<sup>1,2)</sup>, 아주 소량의 M단백을 확인하거나, M단백의 면역글로불린 중쇄형과 경쇄형을 구별하기 위해서는 면역전기영동법(immunoelectrophoresis)이나 면역고정법(immunofixation)을 사용하여야 한다<sup>3,4)</sup>.

증가된 면역글로불린이 단클론성인지 또는 다클론성인지를 구별하는 것이 중요한데, 단클론성 증가

는 종양 내지는 잠재적으로 종양으로 진행할 가능성을 의미하는 반면에, 단클론성 증가는 염증성 또는 반응성 질환과 관계되기 때문이다. 단클론성 M 단백의 증명은 의미불명단클론감마병증(monoclonal gammopathy of undetermined significance, 이하 MGUS라 함), 다발성 골수종, Waldenström 마크로글로불린혈증(macroglobulinemia), 원발성 아밀로이드증(primary amyloidosis) 또는 기타 림프세포증식성 질환을 암시하는 소견이 된다. 1989년에 Mayo Clinic에서 M단백이 확인된 764명의 환자에서 임상적 진단을 보면, MGUS가 66%, 다발성 골수종이 12%, 원발성 아밀로이드증이 9%, 악성 림프종이 6%, 만성 림프구성 백혈병이 2%, 고립성 골수종과 골수외 골수종이 2%, smoldering 골수종이 2%, 마크로글로불린혈증이 2% 등이었다. 한편 혈청 M단백의 면역글로불린의 종류는 IgG 61%, IgM 17.5%, IgA 13%, 경쇄 단독 6%, 이클론성 3%로 분포되었다<sup>5)</sup>. 만약 M단백에 대한 선별법으로 혈청단백전기영동만을 시행하였다면, 약 10%에 해당하는 경쇄단독형과 이클론성 감마병증은 진단을 하지 못하였을 것이다. 단클론감마병증의 가장 흔한 원인은 MGUS로 전체의 2/3에 해당하고, 다발성 골수종은 단클론감마병증의 12%에 지나지 않음이 보고되었다. 다발성 골수종은 모든 악성 종양의 1%를 차지하고, 혈액암의 약 10% 정도임이 알려져 있다<sup>6)</sup>.

우리나라에서는 1959년 이하 등<sup>7)</sup>에 의하여 처음으로 다발성 골수종의 증례가 보고된 이후 수례의 증례 보고가 있었으며, 1972년 대한혈액학회가 28례에 대한 통계보고<sup>8)</sup>를 하였다. 이후로도 각 병원별로 모아진 환자에 대한 임상적 관찰의 보고가 있었다<sup>9~11)</sup>. 치료효과에 대한 연구로는 서울대학교병원에서 진단된 환자를 대상으로, MP요법에 vincristine을 추가한 VMP 3제요법과 M2 5제요법에 대한 치료 결과를 분석하여 보고한 것이 있었다<sup>12,13)</sup>. 그러나 아직까지 한국에서의 다발성 골수종에 대한 발생률이나 사망률에 관한 보고는 없는 실정이다. 위에 열거한 국내에서의 여러 보고들을 통해서도 다발성 골수종의 증례가 최근에 들어 증가하고 있음이 관찰되고 있다. 또한 의료보험의 확대로 의료 수

혜인구가 늘어났고, 의료기관도 증가하여 진단되는 예가 훨씬 늘어났을 것으로 예상된다. 강득용 등<sup>8)</sup>은 1959년에서 1970년의 12년간 국내 7개 의과대학 부속병원과 종합병원에서 진단된 28례에 대한 통계적 관찰을 보고하였고, 본 연구는 1981년에서 1990년 까지 10년간 전국의 의과대학 부속병원과 국립의료원 등 23개 병원에서 진단된 다발성 골수종 환자 517례에 대한 통계적 관찰에 대한 보고이다.

본 연구는 1980년대 한국에서의 다발성 골수종의 발생 양상과 환자의 특성을 파악함으로써 앞으로 이 질환에 대한 연구에 토대를 삼고자 하였다. 구체적으로는 첫째, 1980년대의 다발성 골수종의 발생빈도를 조사하여 1960년대의 자료와 비교하여 보고자 하였고, 둘째, 한국인 다발성 골수종 환자의 인구학적 특성 및 임상상과 혈액학적, 생화학적, 면역학적, 방사선학적 검사 소견을 분석하여 보고자 하였다. 그리고 환자가 받은 치료법, 환자의 예후 및 생존에 영향을 미치는 예후 인자들을 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

1981년부터 1990년까지 전국의 의과대학 부속병원 및 국립의료원 등 23개 병원에서 다발성 골수종 및 관련 질환으로 진단된 환자 517례를 대상으로 하였다(부록 1). 대상환자는 각 병원에서 환자의 진단과 병록을 검토한 후 선정하였으며, 수집된 자료에서 환자의 성명과 주소 또는 주민등록번호를 이용하여 중복되는 증례는 수정하였다.

선정된 환자에서 진단시 임상적 특성과 혈액학적, 혈액화학적, 면역학적 검사 소견, 방사선 검사 소견, 골수 소견, 그리고 치료와 경과에 대하여 일정한 양식에 따라 기록하였고, 이를 후향적으로 분석하였다.

다발성 골수종의 진단은 미국 Southwest Oncology Group(SWOG)이 제시한 기준<sup>14)</sup>을 따랐고, 병기는 Durie와 Salmon에 의해 개발된 방법<sup>15)</sup>을 사용하였다. 다발성 골수종의 아형은 무통성 골수종<sup>16)</sup>, smoldering 골수종<sup>17)</sup>, 비분비성 골수종<sup>18)</sup>, 고립성 골수종<sup>19)</sup>, 골수외 골수종<sup>20)</sup>, 형질세포백혈병<sup>21)</sup>으로 분

류하였다. 다발성 골수종 및 아형을 포함하여 진단에 필요한 최소의 기준은 ① 골수에서 비정상인 형질세포가 10%이상이거나 또는 조직학적으로 진단된 형질세포종, 그리고 ② 소변에서 M단백의 검출, 혈청에서 M단백의 검출, 또는 용해성 골병변이나 병적 골절 등의 3가지중 최소한 1가지 이상을 만족하는 경우로 정하였다. MGUS 또는 원발성 아밀로이드증으로 진단된 환자는 본 연구에서 제외하였다.

치료효과는 미국 National Cancer Institute의 Committee of the Chronic Leukemia-Myeloma Task Force Criteria<sup>22)</sup>에 의하여 판정하였으며, 관해의 기준은 혈청이나 소변에서 M단백 양이 50%이하로 감소되며, 헤모글로빈이 9.0g/dL 이상이고, 알부민이 3.0g/dL 이상이고, 칼슘이 12mg/dL 이하인 경우로 하였다. 치료효과의 판정대상은 화학요법을 2회 이상 시행하였고 M단백을 추적한 환자로 하였다.

통계적인 분석으로는 생존양상은 Kaplan-Meier 방법<sup>23)</sup>으로 하였고, 생존율의 비교는 log rank 방법<sup>24)</sup>을 이용하였다.

## 결 과

다발성 골수종 및 아형으로 진단된 517례중 다발성 골수종이 473례(91.4%)이었고, 비분비성 골수종

이 20례(4%), 고립성 골수종이 14례(2.8%), 형질세포 백혈병이 6례(1.2%), 마크로글로불린혈증이 3례(0.6%), 중쇄병이 1례이었다.

### 1. 대상 환자의 연령 및 성비

대상 환자의 연령은 13세부터 90세까지 분포하였다. 50대가 198례로 전체환자의 38.3%로 가장 많았고, 60대가 146례(28.2%), 40대가 69례(13.3%), 70대가 56례(10.8%)의 순이었다. 70세 이상은 70례로 전체의 13.5%이었고, 한편 40세 미만도 34례로

Table 1. Age and Sex Distribution of Patients at Diagnosis

| Age(yr)        | Male    | Female  | Total(%)  |
|----------------|---------|---------|-----------|
| <20            | 2       | 0       | 2( 0.4)   |
| 20~29          | 8       | 2       | 10( 1.9)  |
| 30~39          | 12      | 10      | 22( 4.3)  |
| 40~49          | 43      | 26      | 69(13.3)  |
| 50~59          | 115     | 83      | 198(38.3) |
| 60~69          | 93      | 53      | 146(28.2) |
| 70~79          | 32      | 24      | 56(10.8)  |
| ≥80            | 5       | 9       | 14( 2.7)  |
| Total(%)       | 310(60) | 207(40) | 517(100)  |
| Median age(yr) | 58      | 58      |           |

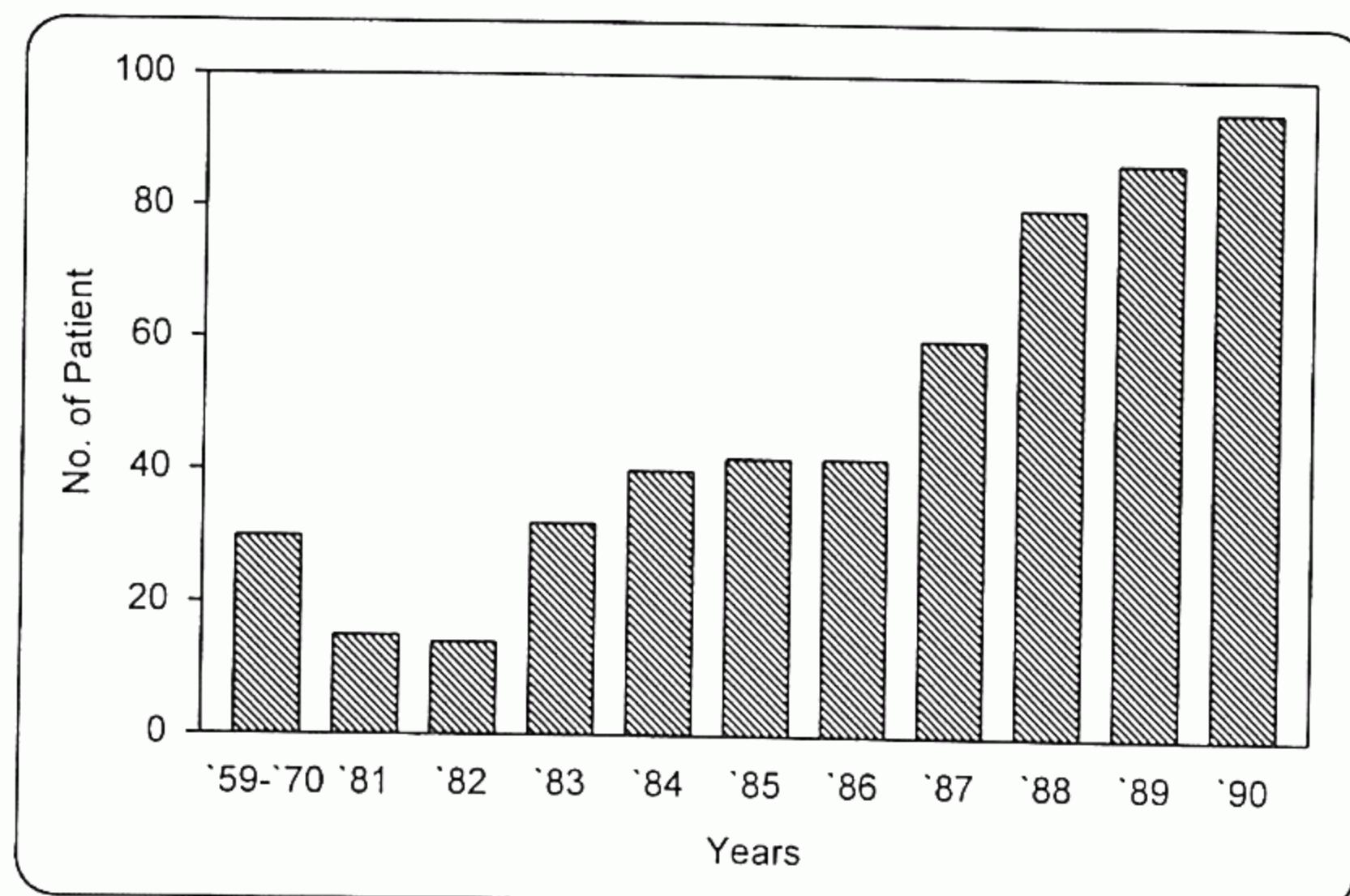


Fig. 1. Annual incidence of multiple myeloma in Korea.

6.6%이었다. 남자와 여자 각각에서 연령의 중앙치는 58세이었다. 환자의 60%는 남자로 남녀 성비는 1.5:1이었다(Table 1).

## 2. 연도별 빈도

연간 진단된 증례의 수는 1981년에는 7개 병원에서 16례, 1984년에는 14개 병원에서 42례, 1987년에는 19개 병원에서 60례, 1990년에는 23개 병원에서 95례로, 환자 수는 10년만에 약 6배 증가하였다(Fig. 1). 1989년에서 1990년 사이의 조발생률은 인구 10만명당 0.2명이었다.

## 3. 진단시 환자의 임상증상 및 활동도

진단 당시의 임상증상은 골동통이 217례(42%)로 가장 많았고, 그 다음으로 소화기 증상이 52례(10.3%), 빈혈이 38례(7.4%), 출혈증상이 37례(7.4%), 신병변이 37례(7.4%), 감염증이 29례(5.7%), 척수압박은 28례(5.6%)에서 있었다(Fig. 2).

진단시 활동도(performance status)는 전체 517례

중 467례에서 확인되었으며, ECOG기준 0~1이 141례(30%)이었고, ECOG기준 2가 183례(39%), ECOG 기준 3이 107례(24%), ECOG기준 4가 36례(7%)이었다.

## 4. 진단시 임상병기

임상병기는 전체 517례중 498례에서 확인이 가능하였다. 병기 I이 63례(13%), 병기 II가 104례(21%), 병기 III이 331례(66%)이었다. 혈청 크레아티닌이 2mg/dL 이상인 B 아병기는 498례중 164례로 33%이었다(Table 2).

Table 2. Clinical Stage of Patients at Diagnosis

| Stage    | Subclass |         | Total(%) |
|----------|----------|---------|----------|
|          | A        | B       |          |
| I        | 56       | 7       | 63 (13)  |
| II       | 81       | 23      | 104 (21) |
| III      | 197      | 134     | 331 (66) |
| Total(%) | 334(67)  | 164(33) | 498(100) |

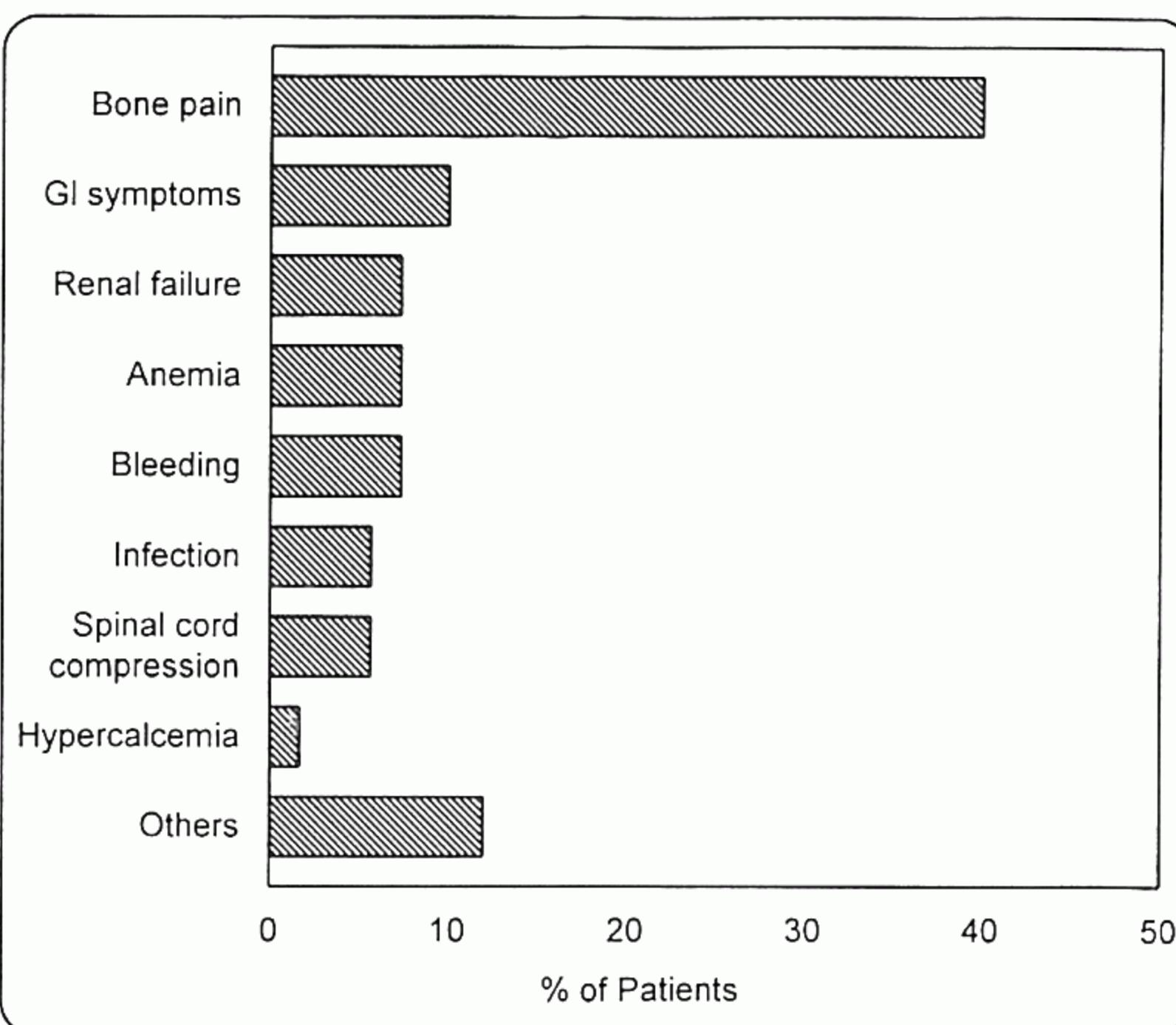


Fig. 2. Initial problems of patients.

## 5. 혈액 및 혈액화학 검사 소견

혈액학적 검사의 결과는 Table 3에 요약하였다. 헤모글로빈은 514례에서 확인이 가능하였고, 중앙치는 8.8g/dL이었다. 헤모글로빈이 12g/dL 이하인 경우는 444례(87%)이었다. 말초혈액 백혈구수는 503례에서 확인되었고, 그 중앙치는 5,700/ $\mu$ L이었다. 말초혈액 백혈구수가 4,000/ $\mu$ L 이하로 감소된 경우가 94례(19%)이었고, 10,000/ $\mu$ L 이상도 67례(13%)에서 관찰되었다. 말초혈액 혈소판수는 497례에서 중앙치는 190,000/ $\mu$ L이었고, 87례(17%)에서는 100,000/ $\mu$ L 이하로 감소되었다.

혈액화학 검사의 결과는 Table 4에 요약하였다. 혈청 총단백은 506례에서 중앙치는 8.3g/dL이었고, 이중 273례(54%)에서는 단백이 8g/dL 이상이었다. 알부민의 중앙치는 3.1g/dL이었으며, 322례(64%)는 3.5g/dL 이하이었다. 혈청 크레아티닌은 509례에서

그 중앙치는 1.3mg/dL이었다. 이중 241례(47%)에서 크레아티닌이 1.4mg/dL 이상이었다. 혈청 칼슘은 515례에서 그 중앙치는 9.8mg/dL이었다. 이중 123례(24%)에서는 칼슘이 10.5mg/dL 이상이었다.

혈청  $\beta_2$ -microglobulin은 181례에서 확인할 수 있었고, 중앙치는 6.3 $\mu$ g/mL이었다. 이중 124례(69%)에서 4 $\mu$ g/mL 이상으로 증가되었다.

## 6. 면역전기영동 검사 소견

혈청 면역전기영동 검사의 결과는 전체 517례중 421례에서 확인할 수 있었고, 단클론 중쇄와 경쇄 모두가 확인된 경우는 364례로 전체의 71%이었고, 단클론 중쇄는 없이 경쇄만을 확인할 수 있었던 경우는 57례로 전체의 11%이었다.

Table 4. Initial Blood Chemistries

| Variable                               | No. of patients(%) | No. of patients(%)                                  |
|--|--------------------|---|
| Hemoglobin(g/dL) med=8.8               | N=514              |   |
| <8.5                                   | 229(45)            | <6 61(12)   |
| 8.5~12                                 | 215(42)            | 6~8 172(34)   |
| >12                                    | 70(13)             | >8 273(54)  |
| Leukocytes count(/ $\mu$ L) med=5,700  | N=503              |   |
| <4,000                                 | 94(19)             | Albumin(g/dL) med=3.1 N=506                         |
| 4,000~10,000                           | 342(68)            | <3.5 322(64)  |
| >10,000                                | 67(13)             | 3.5~5.5 183(36)                                     |
| Platelets count(/ $\mu$ L) med=190,000 | N=497              | >5.5 1(0.2)   |
| <75,000                                | 56(11)             | Creatinine(mg/dL) med=1.3 N=509                     |
| 75,000~100,000                         | 31(6)              | <1.4 268(53)  |
| >100,000                               | 410(83)            | 1.4~2.0 77(15)                                      |
| ESR(mm/hr) med=68                      | N=387              | >2.0 164(32)  |
| <20                                    | 44(11)             | Calcium(mg/dL) med=9.8 N=515                        |
| 20~100                                 | 238(61)            | <10.5 392(76)                                       |
| >100                                   | 105(28)            | 10.5~12.0 58(11)                                    |
|  |                    | >12.0 65(13)  |
| Note: med=median value                 |                    | $\beta_2$ -microglobulin( $\mu$ g/mL) med=6.3 N=181 |
|  |                    | <4.0 57(31)   |
|  |                    | 4.0~6.0 23(13)                                      |
|  |                    | >6.0 101(56)  |

혈청내 단클론성 단백이 확인된 421례에서의 면역글로불린형은 267례(63%)에서는 M단백이 IgG이었고, 86례(20%)는 IgA, 17례(4%)에서는 IgD, 3례(0.7%)는 IgM, 1례(0.2%)에서는 IgE이었다. 경쇄의 종류는 확인이 가능하였던 406례에서 kappa 221례(54%), lambda 186례(46%)로 kappa와 lambda의 비가 1.19:1이었다(Table 5).

소변 면역전기영동 검사에서 경쇄의 종류가 확인된 경우는 전체 환자 517례중 259례(50%)인데, 이

중 51%인 131례에서 kappa 경쇄를 보였다(Table 5).

### 7. 기타 검사 소견

말초혈액 도말표본에서 룰로형성은 확인이 가능하였던 404례중 242례(60%)에서 관찰할 수 있었다. 한랭글로불린혈증은 328례중 5례(1.5%)에서 양성이었다. Bence-Jones 단백뇨는 456례중 169례(39%)에서 양성이었다. 혈액응고 검사의 이상을 보면, 프로트롬빈시간은 408례중 118례(29%)에서 연장되었고, 활성부분트롬보플라스틴시간은 363례중 53례(15%)에서 연장되었다(Table 6).

### 8. 방사선학적 골 소견

골 X선 소견은 492례중 399례(81%)에서 이상 소견을 보였다. 이상 소견으로는 미만성 골용해성 병

Table 6. Initial Miscellaneous Laboratory Findings

|                           | No. of patients<br>studied | No. of patients<br>positive(%) |
|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Rouleau formation on PBS  | 404                        | 244(60)                        |
| Cryoglobulinemia          | 320                        | 5(1.5)                         |
| PT prolongation (<80%)    | 408                        | 118(29)                        |
| aPTT prolongation(>38sec) | 363                        | 53(15)                         |
| Bence-Jones proteinuria   | 456                        | 169(39)                        |

Note: PBS=peripheral blood smear

PT=prothrombin time

aPTT=activated partial thromboplastin time

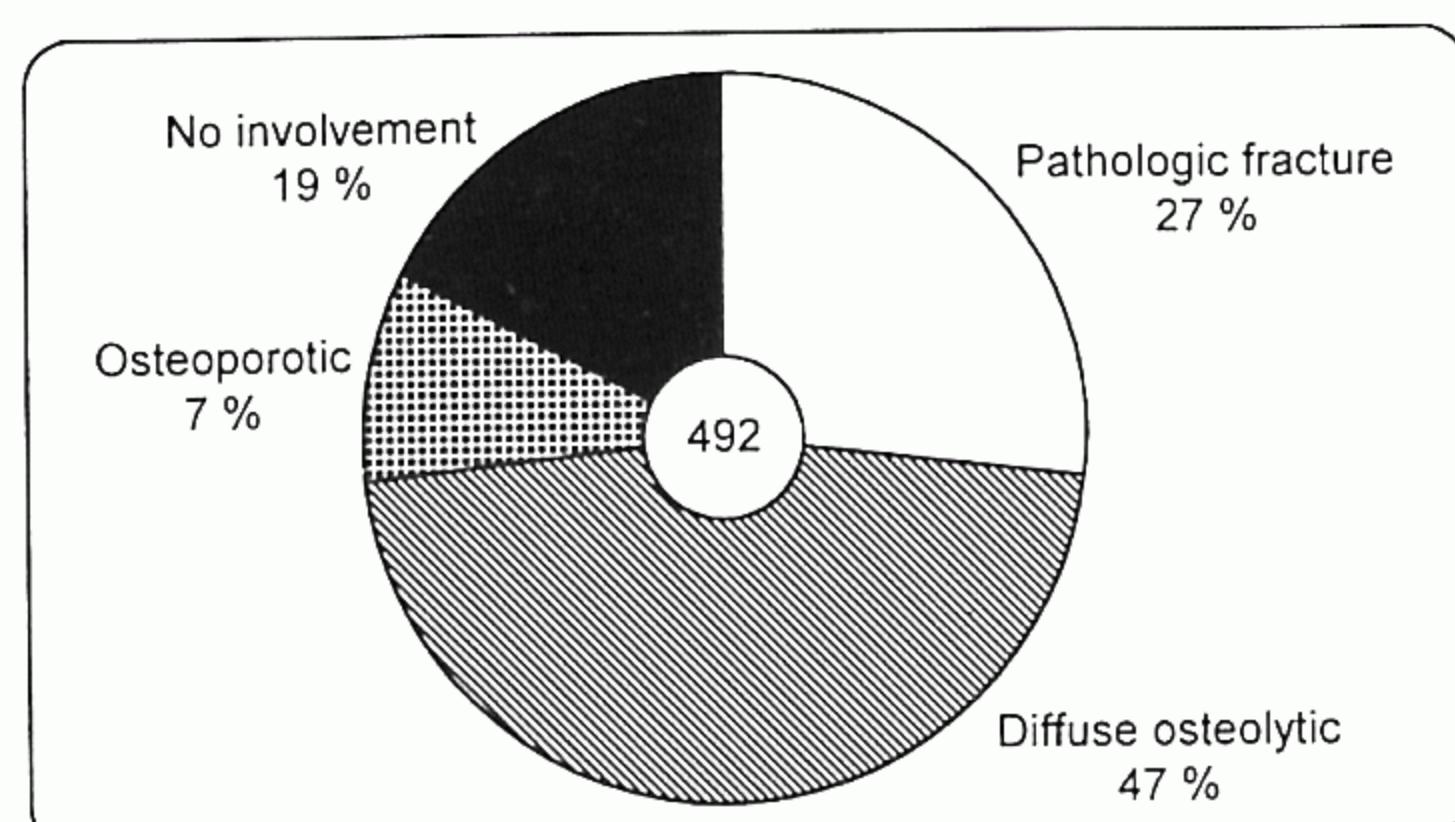


Fig. 3. Initial skeletal roentgenographic findings.

변이 229례(47%), 병적 골절이 133례(27%), 골다공증의 소견이 35례(7%)에서 관찰되었다(Fig. 3).

### 9. 골수천자 소견

골수천자가 시행되고 골수내 세포의 분별계수가 확인된 경우는 대상 환자 517례중 418례이었고, 처음에 판독한 결과로 형질세포 백분율은 1%에서 98%에 분포하였으며, 중앙치는 42%이었다. 형질세포가 10% 또는 그 이상인 경우는 372례(89%)이었고, 그중 30%이상인 경우는 286례(68%)이었다(Table 7).

### 10. 골수외 병발 및 아밀로이드증

다발성 골수종 전체 517례의 환자중 골수외 부위에서 병발한 경우가 26례(5%)에서 확인되었으며, 그 병발 부위는 비강이 4례, 폐와 흉막이 4례, 흉벽이 3례, 중추신경계 4례, 림프절이 3례, 간, 비장, 피부, 눈이 각각 2례씩 있었다.

다발성 골수종과 병발한 아밀로이드증은 12례(2.3%)에서 조직학적으로 진단되었으며, 진단된 조직으로는 신장이 5례, 혀 3례, 피부 1례, 심장 1례와 림프절이 2례이었다.

### 11. 치료 및 경과

화학요법은 전체 517례중 443례(86%)에서 시행되었고 58례(11%)에서는 시행되지 않았으며, 16례(3%)에서는 시행 여부를 확인할 수 없었다. 시행된 화학요법의 종류와 투여된 회수, 반응률은 Table 8

과 같다. 443례중 11례(2%)에서는 melphalan만 단독으로 투여되었으며, 147례(33%)에서는 MP요법이, 96례(22%)에서는 VMP요법이, 114례(26%)에서는 M2요법 등이 시행되었다. 화학요법은 1회에서 35회까지 시행되었고, 그 중앙값은 4회이었다. 화학요법을 받은 443례중 반응에 대한 판정은 240례(54%)에서 가능하였고, 이중 128례에서 관해를 보여 관해율은 53%이었다. 치료 반응에 대한 평가가 가능하지 못한 이유로는 140례에서는 1회의 치료만이 시행되었고, 63례에서는 추적이 중단되었다.

Table 8. Summary of Chemotherapy

|              | No. of patients(%) |
|--------------|--------------------|
| Chemotherapy | N=517              |
| Yes          | 443 (86)           |
| No           | 58 (11)            |
| Unknown      | 16 (3)             |
| Regimen      | N=443              |
| Melphalan    | 11 (2)             |
| MP           | 147 (33)           |
| VMP          | 96 (22)            |
| VMCBP        | 114 (26)           |
| VMCP/VBAP    | 13 (3)             |
| Others       | 62 (14)            |
| Cycles       | N=443              |
| 1            | 140 (32)           |
| 2~5          | 118 (27)           |
| 6~10         | 66 (15)            |
| 11~20        | 46 (10)            |
| 21~30        | 20 (4)             |
| > 30         | 10 (2)             |
| Response     | N=240              |
| Yes          | 170(53)            |
| No           | 166(47)            |

Note: MP=melphalan, prednisone

VMP=vincristine, melphalan, prednisone

VMCBP=vincristine, melphalan,

cyclophosphamide, BCNU, prednisone

VMCP/VBAP=vincristine, melphalan,

cyclophosphamide, prednisone/vincristine, BCNU, adriamycin,

prednisone

Table 7. Proportion of Plasma Cells in Bone Marrow

| Marrow plasma cell(%) | No. of patients(%) |
|-----------------------|--------------------|
| < 10                  | 46 (11)            |
| 10~29                 | 86 (21)            |
| 30~49                 | 108 (26)           |
| 50~69                 | 75 (18)            |
| ≥ 70                  | 97 (23)            |
| Total                 | 418(100)           |

Table 9. Causes of Death in 140 Cases of Multiple Myeloma

| Cause of death      | No. of patients(%) |
|---------------------|--------------------|
| Infection           | 46 (32)            |
| Disease progression | 32 (23)            |
| Renal failure       | 13 ( 9)            |
| Bleeding            | 8 ( 6)             |
| Others              | 41 (29)            |

방사선조사는 고식적 치료로써 145례(28%)에서 시행되었다.

전체 517례중 193례(37%)에서만 추적이 가능하였고, 나머지 324례(63%)는 추적이 중단되어 생사를 확인할 수 없었다. 추적이 가능하였던 193례중 140례(73%)가 사망하였다. 전체 환자에서 추정 생존기간의 중앙치는 3.4년이었다. 사망이 확인된 140례에서 사망 원인은 감염이 46례(32%)로 가장 많았고, 신부전이 13례(9%), 출혈이 8례(6%) 등의 순이었고, 32례(23%)에서는 악화된 골수종이 사인으로 기록되었다(Table 9).

생존에 영향을 미치는 예후인자를 분석한 결과, 단변수 분석에서 진단시 활동도가 나빴던 경우, 병기가 진행된 경우, 혈청 크레아티닌이 2mg/dL 이상인 경우, 헤모글로빈이 8.5g/dL 미만인 경우, 혈청  $\beta_2$ -microglobulin이 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$  이상인 경우, 화학요법을 시행하지 않은 경우, 화학요법에 반응을 보이지 않은 경우 등에서 생존율이 낮았다(Table 10). 다변수 분석에서는 이들중 진단시 활동도만이 의미있는 예후인자이었다.

## 고 찰

형질세포질환이란 면역세포중 B세포로부터 유래되어 면역글로불린을 생성·분비하는 세포가 증식, 축적되어 생기는 질환 군을 말한다. 이 질환 군은 종양이거나 또는 잠재적으로 종양으로 전환될 수 있는 질환으로 단클론감마병증(monoclonal gammopathy), 면역글로불린병증(immunoglobulinopathy), 파라프로테인혈증(paraproteinemia), 이상단백혈증

Table 10. Survival According to Various Risk Factors

| Factor  | No. of pt | Survival median(mo) | P Value |
|---|-----------|---------------------|---------|
| Performance status  |           |                     |         |
| 0~2   | 324       | 68                  | <0.01   |
| 3~4   | 143       | 25                  |         |
| Stage   |           |                     |         |
| I   | 63        | 99                  | 0.02    |
| II  | 104       | 48                  |         |
| III   | 331       | 31                  |         |
| Serum   |           |                     |         |
| creatinine(mg/dL)   | 345       | 65                  | <0.01   |
| <2  | 164       | 24                  |         |
| $\geq 2$  |           |                     |         |
| Hemoglobin(g/dL)  | 229       | 25                  | <0.01   |
| <8.5  | 285       | 99                  |         |
| $\geq 8.5$  |           |                     |         |
| Serum $\beta_2$ -microglobulin( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) |           |                     |         |
| <4  | 57        | 47                  | 0.02    |
| $\geq 4$  | 124       | 38                  |         |
| Chemotherapy  |           |                     |         |
| Yes   | 443       | 47                  | <0.01   |
| No  | 58        | 1                   |         |
| Response to therapy                                       |           |                     |         |
| Yes   | 128       | 65                  | <0.01   |
| No  | 112       | 32                  |         |

(dysproteinemia), 형질세포이온화증(plasma cell dyscrasia) 등으로도 불리어지고 있다. 형질세포의 과다한 증식으로 인해 정상적인 골수가 종양으로 침윤되어서 임상적인 증상이 나타나며, 또한 증식된 형질세포로부터 유리되는 면역글로불린이나 시토카인(cytokine)에 의한 증상이 나타날 수도 있다<sup>5,25)</sup>.

다발성 골수종은 1850년에 Macintyre에 의하여 처음으로 임상 보고가 되었고, 1889년 Kahler에 의

한 증례보고 이후 널리 알려지게 되어서 Kahler병이라고 불리기도 한다. 1929년에는 골수천자가, 1937년에는 단백전기영동이, 1953년에는 면역전기영동이 임상에 이용되어 이 질환의 진단 뿐만 아니라 병태생리를 이해하는데에도 커다란 진전이 있었다<sup>2)</sup>.

다발성 골수종은 단클론감마병증의 12%에 지나지 않으나, 모든 악성 종양의 1%를 차지하고, 혈액암의 약 10% 정도임이 알려져 있다<sup>6)</sup>. 다발성 골수종은 40세 이전에는 매우 드물게 발생하나, 그 이후 연령이 증가함에 따라 발생률도 높아지며, 특히 60대에서 가장 많은 발생을 보이고 있다. 진단 당시 환자의 중앙연령은 61세에서 68세까지 보고되고 있다<sup>5,25)</sup>. 미국과 유럽의 여러 보고에 의하면 발생률은 1970년대 후반 이후부터는 연간 인구 10만명당 3~4명의 발생으로 시간적으로나 지리적으로 거의 비슷한 양상을 보이고 있다<sup>26~29)</sup>. 인종별로는 흑인이 백인보다 약 2배 정도 높은 빈도를 보이고 있으며, 동양인에서는 그 빈도가 낮은 것이 보고되었다<sup>6,30,31)</sup>. 성별에 따라서는 남자에서 여자보다 약간 더 많은 것으로 보고되고 있다<sup>6,32)</sup>. 미국과 유럽의 암등록 자료 및 사망통계에 의하면 다발성 골수종의 발생률과 사망률은 1940년대 이후 약 30년간 2배에서 5배 정도 증가한 것으로 알려지고 있다<sup>27,29)</sup>. Fraumeni<sup>33)</sup>는 이러한 증가를 환경과 직업으로 인하여 발암물질에 대한 폭로가 늘어났기 때문으로 해석하였다. 그러나 보다 완전하게 증례를 수집할 수 있었던 Olmsted Country에서의 연구 결과에 의하면, 1945년 이후 1990년까지 46년간 연간 발생률은 인구 10만명당 3.4명으로 발생률의 증가를 관찰할 수 없었고<sup>34)</sup>, 이러한 발생률은 1970년대 이후의 다른 보고들과도 일치하였다. 다발성 골수종의 빈도가 실제로 증가하는 것은 아니지만, 여러 자료에서 보이는 수치상의 증가를 아마도 1950년대 이후 진단 기술의 향상과 함께 의료시설 이용의 증가에 기인하는 것으로 해석하고 있다. 특히 고위험군인 노인 인구에서 의료 혜택이 가장 두드러지게 확대되었고, 진단이 확인되는 예도 늘고 있어 다발성 골수종의 발생률 뿐만 아니라 이로 인한 사망도 증가하는 것으로 관찰된다고 해석하고 있다<sup>5,26)</sup>.

우리나라에서는 1959년 이후 산발적인 증례 보고 또는 병원 단위별로 환자의 임상상에 대한 보고만이 있었고, 그 중에서도 1985년 김효진 등<sup>10)</sup>에 의한 61례의 분석이 가장 많은 예를 대상으로 한 것이었다. 다른 종양에서도 그렇듯이 우리나라에서의 발생률이나 사망률에 대한 자료는 전혀 없는 실정이다. 본 연구는 다발성 골수종을 진단하고 치료할 수 있는 의과대학병원을 대상으로 자료를 수집하여 한국에서의 발생 양상을 관찰하고자 하였다. 물론 전국의 모든 대학병원이 포함되지 않았고, 또한 각각의 참여병원에서 진단된 모든 환자의 자료가 모아지지는 않았을 것이다. 더구나 후향적 연구인지라 각 병원의 진단 기준도 일치하지는 않았을 것이다. 이와 같은 제약으로 인하여 발생 양상과 인구학적 특성에 대한 대략적인 추정만이 가능할 것으로 생각된다. 그럼에도 본 연구에서 분석한 임상적 특성과 검사소견은 우리나라의 환자 571례를 대상으로 분석한 결과로서 향후 연구에 도움이 될 것으로 생각한다.

매년 진단되는 환자의 수는 1980년대 초반에는 연간 15례 정도에서, 중반에는 연간 45례 정도로, 후반에는 90례로 점차적으로 증가하고 있다. 강득용 등<sup>8)</sup>이 보고한 1960년대의 연간 1~5례와 비교하면 20배 이상 증가한 것이다. 우리나라에서도 과거 30년동안의 증가를 실제로 환자 발생 자체가 증가하였다고 보기 보다는, 진단되는 예가 많아졌다고 해석해야 할 것으로 생각된다. 즉, 진단법의 개선 그리고 의료기관의 증가와 병원 이용의 증가 등으로 해서 과거보다 많은 환자가 진단되었다고 봄이 더 타당할 것이다. 실제 23개 의료기관에서 자료를 충실히 제출했던 1989년에서 1990년 사이에는 연간 발생빈도가 90례에서 95례로, 조발생률은 인구 10만명당 약 0.2명으로 추정된다.

그러나 백인에서의 연간 발생률인 인구 10만명당 1~2명<sup>2)</sup>을 우리나라에 적용하여 보면, 1980년대 후반에는 연간 500명에서 1,000명의 새로운 환자가 발생하였으리라고 가정할 수 있다. 그러나 본 연구에서는 연간 100례 미만의 환자만이 진단되었다. 물론 본 연구의 자료 수집이 불완전하였다는 것을 인정하더라도 상당히 적은 숫자라 할 수 있다. 이렇게

적게 발생하는 이유를 두가지로 설명할 수 있겠는데, 그 첫째는 아직도 많은 수의 환자가 진단되지 않은 채 있다는 것이고, 두번째로는 우리나라에서의 발생 자체가 백인에 비하여 현저히 낮다고 보는 것이다. 결국 앞으로 완전하게 자료를 수집한 암발생통계 자료가 있어야만 해답을 찾을 수 있겠다.

다발성 골수종은 연령이 증가함에 따라 그 연령특이발생률 또한 높아지는 것으로 알려져 있으며, 서구에서는 환자의 중앙연령이 60대 중반이고, 빈도는 60대, 70대, 50대의 순서이며, 40세 이하는 2% 이하로 보고되어 있다<sup>5,25)</sup>. Kyle<sup>32)</sup>은 1960년부터 1971년까지 Mayo Clinic에서 진단된 869명을 분석하였는데, 그 중앙연령은 62세이었고, 60세 이상이 전체의 65%이었으며, 40세 미만은 2%에 불과하였다. Turesson 등<sup>28)</sup>은 스웨덴의 Malmö 지역 주민에서 1950년부터 1979년까지 진단된 329명을 대상으로 연도별 발생률의 경향을 분석하였는데, 이 자료에서는 60세 이상이 전체의 81%이었고, 40세 미만은 한명도 없었다. 미국 Minnesota주 Olmsted County 주민을 대상으로 하여, Linos 등<sup>26)</sup>은 1965년에서 1977년 사이에 진단된 28명에서 발생률을 분석하였는데, 60세 이상이 84%이었고, 40세 미만은 없었다. 한편으로 Kyle 등<sup>34)</sup>은 1978년에서 1990년 사이에 진단된 55명에서 60세 이상이 83%인 것으로 보고하였다.

본 연구에서는 환자의 중앙연령이 58세이었고, 빈도는 50대, 60대, 40대, 70대의 순이었다. 60세 이상인 환자는 전체의 42%였고, 40~59세의 환자는 전체의 52%이었으며, 40세 미만도 6.3%나 되어 서구에 비하여 전반적으로 발생 연령이 낮은 것으로 나타났다. 이와 같은 연령 분포는 국내의 다른 보고와는 매우 유사하였다. 60세 이상의 환자는 이규보 등<sup>9)</sup>의 보고에서는 전체 12명중 3명(25%)이었고, 김효진 등<sup>10)</sup>의 보고에서는 전체 61명중 19명(31%), 전재범 등<sup>11)</sup>의 보고에서는 41명중 14명(34%)이었다. 다발성 골수종은 주로 노령층에서 발생하는 질환인데, 우리나라에서는 발생률이 낮으면서 특히 60세 이상의 환자가 적다는 관찰에서 아직도 진단이 되지 않는 증례가 특히 노령층에 많을 것으로 짐작할

수 있다.

다발성 골수종은 단클론의 형질세포에서 유래한 종양으로서 형질세포의 증식이 골수에서 일어나며 주위의 뼈를 흔하게 침범하게 된다. 이의 임상상은 다양하여 임상 경과가 무통성인 것 뿐만 아니고 공격성인 것도 있으며, 병소의 범위 또한 국소적인 것에서부터 파종성인 것에 걸쳐 보고가 되고 있다<sup>16,17,19,21)</sup>. 전형적으로는 골동통과 병적 골절, 그리고 빈혈, 신부전, 면역결핍으로 인한 재발성 감염으로 인한 증상 등이 나타날 수 있다<sup>32,35)</sup>.

진단당시 임상 증상으로는 골동통, 빈혈, 신부전, 과칼슘혈증 등이 많은데, 골동통은 본 연구에서는 42%에서 초진시 증상이었다. Kyle<sup>32)</sup>은 초진시 증상으로 골동통을 68%로 보고하였으며, 김효진 등<sup>10)</sup>도 52%로 보고하였다. 다발성 골수종은 원래 골수에서 생기는 질환이고 이에 속발하여 골용해가 일어나기 때문에 골동통이 주된 증상이이라는 것은 쉽게 예상할 수 있다. 주로 배부나 흉부에서 골동통이 나타나고, 하지의 통통은 드물다. 대개 골동통은 움직일 때 심해지고, 전이성 암에서의 통통과는 달리 밤에는 심하지 않은 것이 특징이다. 통통은 특별한 이유 없이 한 곳에서 다른 곳으로 이행되기도 하며, 갑자기 생긴 한 부분의 통통이나 압통이 지속적일 때는 병적골절을 의심할 수 있다<sup>35)</sup>.

다발성 골수종에서의 빈혈은 약 80%의 환자에서 나타나며, 종양세포의 골수내 침윤, 종양에 의한 조혈억제인자의 분비, 용혈 등이 그 이유로 알려져 있다<sup>25)</sup>. 본 연구에서는 해모글로빈이 12g/dL 이하인 빈혈이 87%에서 관찰되었다. 한편 혈액응고 장애는 혈소판에 항체가 붙어 기능을 제대로 할 수 없거나, 또는 M단백이 여러 응고 인자들의 작용을 방해하기 때문에 생기게 된다<sup>25)</sup>. 본 연구에서는 프로트롬빈시간의 연장과 활성부분트롬보플라스틴시간의 연장을 각각 29%와 15%에서 관찰할 수 있었으며 진단시 7.4%에서 출혈 경향을 보였다.

신부전도 여러가지 요인들의 복합으로 설명되고 있으며, 과칼슘혈증이 가장 흔한 원인으로 알려져 있다. 신부전은 약 25%의 환자에서 나타나고, 병이 진행될수록 빈도 또한 증가한다<sup>36)</sup>. 본 연구에서도 진단

시 혈청 크레아티닌이 2mg/dL 이상으로 신기능 장애가 있었던 경우가 33%이었다. 진단시 병기에 따라서 신부전의 분율은 병기 I에서 11%이었고, 병기 II에서는 22%, 병기 III에서는 40%로, 병기가 진행됨에 따라 신부전의 빈도도 높아짐을 관찰하였다.

다발성 골수종 환자에서 식욕부진, 오심, 구토, 다뇨증, 심한 변비증, 쇠약, 착란 또는 혼수 등이 나타나면 과칼슘혈증을 의심하여야 한다. 조기에 확인하여 즉시 치료를 시작한다면, 결과는 매우 양호하고 신기능의 호전도 기대할 수 있다. 당질코티코스테로이드와 수분공급을 병용하는 것이 가장 좋은 치료방법이다<sup>35)</sup>. 다발성 골수종에서 과칼슘혈증은 진단시 약 30%에서 발견된다고 알려져 있는데<sup>32)</sup>, 본 연구에서는 24%이었다.

혈청  $\beta_2$  microglobulin은 생존기간을 예측할 수 있는 가장 좋은 단독 예후인자로 알려져 있는데<sup>38,39)</sup>, 본 연구에서는 69%에서 4 $\mu$ g/mL 이상으로 증가가 관찰되었으며, 생존기간이 유의하게 짧았다.

본 연구에서의 혈청 면역전기영동 검사 결과를 보면, IgG가 63%, IgA가 20%, IgD가 4%로 관찰되었으며, Kyle<sup>32)</sup>의 보고에서는 각각 59%, 23%, 1%이었다. 경쇄단독은 본 연구에서는 12%이었고, Kyle<sup>32)</sup>의 보고에서는 17%로 유사하였다. 혈청 M단백의 경쇄형은 kappa와 lambda의 비율이 1.19:1로 kappa가 약간 더 많았으며, Kyle<sup>32)</sup>의 보고에서는 2:1이었다.

IgD 골수종은 다른 형의 골수종보다 환자의 연령이 낮고, 남자에서 많으며, 간 및 비종대는 비교적 흔하고, 혈청 M단백의 양은 적으나, 주로 lambda형의 경쇄이다. 생존기간이 다른 형에 비하여 짧으나, 이는 병이 상당히 진행된 후에 진단이 되기 때문으로 알려져 있다<sup>40,41)</sup>. 본 연구에서는 17례(4%)의 IgD 골수종을 관찰하였다. 남자 11명, 여자 6명으로 남녀 성비는 1.8:1이었고, 중앙연령은 55세로 전체 환자의 성비, 연령과 비교하여 다르지 않았다. 모든 예에서 경쇄는 lambda형이었으며, 신부전은 7례(41%)에서 관찰되었다. 국내의 다른 보고에서 이규보 등<sup>9)</sup>은 7례중 1례(14%), 김효진 등<sup>10)</sup>은 61례중 4례(8%), 전재범 등<sup>11)</sup>은 35례중 6례(15%), 윤석남 등<sup>41)</sup>은 99

례중 11례(11%)에서 IgD M단백을 보고하여, 우리나라에서 서구보다 높은 빈도로 관찰되고 있음이 특기할 만하다.

골수천자 소견에서 형질세포 백분율이 10% 이상이었던 예는 89%이었고, 1%에서 98%에 이르는 분포를 보였다. 이는 다발성 골수종의 골수 침범이 미만성이라기보다는 국소적 침범임을 암시하는 소견이기도 하다. 다발성 골수종의 진단은 최소 골수내 형질세포가 10% 이상이어야 하나, 본 연구에서는 11%, Kyle<sup>32)</sup>의 보고에서도 16%의 환자에서는 골수내 형질세포가 10% 미만이었다. 이와 같은 경우에서도 진단에서 배제할 수는 없고, 골수 침범이 국소적일 수 있기 때문에 진단을 확인하기 위하여는 부위를 달리하여 천자를 다시 시행함이 필요하다.

다발성 골수종에 대한 치료는 과거 30년간 많은 발전을 보여 왔으며, 별다른 치료법이 없었던 1950년대에 평균생존기간이 7개월에 불과하던 것이 현재는 3년 정도로 증가하였다<sup>36,42)</sup>. 이러한 수명 연장에는 화학요법이 주된 역할을 하였으나, 한편으로 감염, 신부전, 또는 골병변 등 합병증에 대한 치료 역시 적지 않은 기여를 하였다. 뚜렷한 증상이 있는 환자에서 진단 즉시 화학요법을 시작하여야 한다는데에는 이견이 없으나, 어떤 항암제를 선택할 것인가에 대하여는 가장 논란이 많은 부분이다<sup>5,42,43)</sup>.

Melphalan과 prednisone의 복합 투여(이하 MP요법이라 함)는 1960년대 말 임상치료에 사용된 이후로 현재까지도 표준치료로 널리 이용되고 있다<sup>36)</sup>. 과거에 치료를 받지 않았던 환자를 대상으로 하여 MP요법은 약 50~60%의 관해율을 보이며, 관해기간의 중앙치는 약 2년, 중앙생존기간은 약 3년으로 알려져 있다. 그러나 M단백이 소실되는 진정한 의미의 완전관해는 3%에 불과하며, 10% 미만의 환자에서 10년 이상 장기 생존했다는 보고도 있으나 아직까지 MP요법만으로 다발성 골수종이 완치가 된다고 할 수는 없다<sup>36,42)</sup>.

다발성 골수종의 치료에 있어 가장 큰 문제는 약제 내성과 함께 완전관해가 거의 없다는 것이다. 다발성 골수종의 치료효과를 상승시킬 목적으로 MP요법에 다른 항암제를 추가하여 강도를 높인 복합

화학요법들이 시도되고 있다. 이중 가장 뚜렷한 효과를 보인 것이 M2요법으로 vincristine, melphalan, cyclophosphamide, carmustine(BCNU), 그리고 prednisone의 5제를 복합한 것이다<sup>44)</sup>. 처음에는 M2요법을 비롯한 다제 복합화학요법들이 반응률 및 생존기간에 있어 우수한 것으로 보고되었으나, 이후에 시행된 다른 보고들과 18개의 보고를 종합 분석한 결과에서는 복합요법이 MP요법에 비하여 우수하다는 결과를 얻지 못하였다<sup>5,12,45)</sup>.

Vincristine, doxorubicin(adriamycin)과 dexamethasone의 복합요법(이하 VAD요법이라 함)은 초기 치료에 불응하거나, 관해후 재발한 환자에서 구제화학요법으로 시도되어 약 40%의 반응과 반응군에서는 1년정도 생존기간이 늘어나는 것으로 보고되었다<sup>46)</sup>. 한편 새로이 진단된 환자에서 VAD요법을 시행한 결과에서는 다른 복합요법에 비해 반응률은 15% 높았고, 반응까지의 기간도 훨씬 빨라졌으나, 관해기간나 생존기간의 연장은 관찰되지 않았다<sup>47,48)</sup>. 본 연구에서는 이 치료법을 시행받은 환자는 없었다.

다발성 골수종의 치료에  $\alpha$ -interferon이 최근에 시도되고 있으나 아직까지는 생존기간을 연장시킬 수 있는지가 명확하지 않다<sup>42,49)</sup>.

여러 종류의 악성 종양의 치료에 골수이식술이 보편화되었고, 한편으로 다발성 골수종에 이용되는 스테로이드제제와 mephalan 등 알킬화약물에서 뚜렷한 용량반응관계가 입증됨에 따라 다발성 골수종에서도 골수이식술이 활발하게 이용되고 있다. 동종골수이식은 치료와 관계된 치명률이 상당히 높아서 장기적으로 보아 40~50%에 달하나 그 성적은 매우 고무적이라 할 수 있다. 불응성인 경우에서 환자의 병기와 이용되는 항암화학방사선요법의 종류에 관계없이 60%의 완전관해와 30~40%의 장기 생존을 보이고, 또한 생존곡선도 수평을 이루어 일부의 환자에서는 완치가 되었을 가능성도 시사되고 있다<sup>50~52)</sup>. 동종골수이식은 종양의 치료라는 면에서는 매우 좋은 성적을 보였으나, 심한 부작용과 높은 사망률이 주된 문제점이다. 더구나 대부분의 환자가 동종골수이식을 시행받기에는 나이가 너무 많고, 또

한 적합한 골수 공여자가 없다는 것도 제약점이다. 이러한 단점을 극복할 수 있는 방법으로 최근에는 자가골수이식술 또는 말초조혈모세포이식술이 있다<sup>42,51)</sup>. 이 방법들은 치명률 등 부작용이 낮은 장점이 있으나, 종양세포가 환자에게 재주입되어 재발이 높아진다는 점이 문제이다. 재주입되는 골수에서 가능한 한 종양세포를 줄이려는 노력으로 단클론항체나 항암제를 이용하여 채취된 골수를 처리하기도 한다<sup>53,54)</sup>. 자가골수이식술이 장기적으로 생존을 향상시키는가는 아직까지 확실하지 않지만, 종양이 진행되고 화학요법에 불응하는 경우에는 자가골수이식술이 아무런 도움이 되지 못한다는 점에 있어서는 대부분이 의견을 같이 하고 있다<sup>36,51)</sup>. 환자의 나이가 비교적 젊다면, 오랫동안 알킬화학제를 투여하여 종양세포가 약제 내성을 획득하기 전에 즉, 관해 초기에 강한 항암치료후 자가골수이식술을 고려할 것을 추천하기도 한다<sup>55,56)</sup>. 적극적인 항암치료를 시행했음에도 골수내 종양세포가 남아 있어서 자가골수가 이식에 부적당한 경우에는 말초혈액에서 조혈모세포를 모아서 이식을 시행할 수도 있다. 한편으로 표준화학요법에 반응을 보인 환자에서, 고용량의 골수제거 치료후 말초조혈모세포이식술을 시행하였을 경우에 생존이 향상되는가도 표준유지치료와 비교하여 연구되어야 할 것이다<sup>36)</sup>.

본 연구에서 화학요법은 전체 환자중 86%에서 시행되었고, 치료에 대한 반응의 평가가 가능하였던 환자중 53%에서 반응을 보였다. 또한 전체 대상중 37%에서만 추적이 가능하였고, 27%에서 사망을 확인할 수 있어 생존 분석에는 적절하지 못하였으나, 중앙생존기간은 3.4년으로 다른 보고들과 비슷하였다. 한국인 다발성 골수종 환자에 대한 치료효과의 평가와 생존 연구를 위해서는 반드시 전향적인 연구가 이루어져야 하겠고, 이의 수행을 위해서는 다기관 연구를 위한 조직이 절실히 요구된다 하겠다.

우리나라의 다발성 골수종 환자는 진단시 연령이 서구의 보고에 비하여 낮아서 60세 미만이 전체 환자의 58%나 되었고, 진단시 환자의 전신 상태 및 활동도도 양호하다. 그러므로 보다 적극적인 치료인 고용량 화학요법후 자가골수이식이나 말초조혈모세

포이식 등은 우리나라 환자를 대상으로 하여 적용될 가능성이 커지리라고 생각된다.

## 요 약

**연구배경:** 다발성 골수종은 형질세포에서 기원하는 악성 종양으로 형질세포의 과다 증식으로 인한 골수 침윤과 형질세포로부터 유리되는 면역글로불린에 의하여 임상적 증상이 나타난다. 발생 빈도는 연령이 증가함에 따라 높아지며, 노령 인구가 많아지고 의료시설의 이용이 늘어남에 따라 진단되는 예가 많아진다고 보고되고 있다. 본 연구는 1980년대 한국인에서의 다발성 골수종의 발생빈도를 파악하고, 인구학적 특성 및 임상상과 검사소견들을 기술하고, 환자의 생존양상을 분석하고자 시행하였다.

**방법:** 연구의 대상은 1981년부터 1990년까지 10년간 전국의 의과대학 부속병원 및 국립의료원 등 23개 병원에서 다발성 골수종으로 진단받은 517명의 환자이며, 이들의 병록을 후향적으로 검토하였다.

### 결과:

1) 매년 진단되는 증례는 증가하였다. 1989년부터 연간 발생수가 90례를 넘었으며, 1989년에서 1990년 사이에 한국에서의 조발생률은 연간 인구 10만 명당 0.2명이었다.

2) 진단시 환자의 중앙연령은 58세이었다. 연령별로는 50대, 60대, 40대의 순이었고, 60세 미만이 전체 환자의 58%를 차지하였다. 남녀의 성비는 1.5:1로 남자에서 많았다.

3) 진단시 환자의 증상으로는 골동통이 42%로 가장 많았고, 소화기 증상이 10.3%, 빈혈, 출혈, 신부전이 각각 7.4%이었다.

4) 진단시 임상병기는 병기 I이 13%, 병기 II가 21%, 병기 III이 66%이었다. B 아병기는 33%이었다.

5) 말초혈액 및 골수소견: 빈혈이 87%에서 있었고, 19%에서 백혈구수가 감소되었고, 17%에서 혈소판수가 감소되었으며, 89%에서 적혈구침강속도가 증가하였다. 말초혈액 도말에서 룰로형성은 60%에서 관찰되었다. 골수천자 결과 형질세포가 골수내 30%이상인 경우는 68%이었다.

6) 혈청 단백은 54%에서 증가하였고, 혈청 칼슘은 24%에서 증가하였다. 신기능부전은 47%에서 관찰되었다.  $\beta_2$ -microglobulin의 증가는 69%에서 관찰되었다. 소변에서 Bence-Jones 단백은 39%에서 양성 반응을 보였다.

7) 혈청 M단백의 종류는 IgG 63%, IgA 20%, IgD 4%, 경쇄 단독형이 12%이었다. 혈청 경쇄형은 kappa형이 54%, lambda형이 46%로 그 비는 1.19:1이었다.

8) 방사선 검사상 81%에서 골이상소견을 보였다.

9) 화학요법은 전체 환자의 86%에서 시행되었고, 반응률은 53%이었다. 전체 환자 517례중 193례(37%)에서 경과가 추적되었고, 경과가 추적된 193례중 140례(73%)에서 사망이 확인되었다. 감염과 신부전이 주된 사인이었고, 중앙생존기간은 3.4년이었다.

**결론:** 한국인에서의 다발성 골수종은 서구에 비하여 발생빈도가 낮을 뿐만 아니라 진단시 연령 또한 낮다. 향후 한국에서 보다 구체적인 역학 연구가 필요하며, 치료에 있어서도 보다 적극적으로 새로운 항암 치료를 적용하는 전향적인 우리 나름의 연구가 요구된다.

## 부 록 1

본 연구에 참여한 병원과 등록된 환자 수 및 환자 수집 기간은 다음과 같다. 가톨릭의대 33례(1982~90년); 경북의대 33례(1982~90); 경상의대 1례(1989~90); 경희의대 34례(1981~90); 고려의대 25례(1984~90); 계명의대 31례(1981~90); 동아의대 2례(1989~90); 부산의대 8례(1984~90); 서울의대 105례(1981~90); 순천향의대 10례(1984~90); 연세의대 94례(1981~90); 영남의대 9례(1987~90); 원주의대 26례(1981~90); 울산의대 14례(1989~90); 이화의대 7례(1983~90); 인제의대 3례(1988~90); 전남의대 4례(1989~90); 전북의대 14례(1982~90); 조선의대 3례(1987~90); 중앙의대 8례(1987~90); 충남의대 13례(1985~90); 한양의대 29례(1983~90); 국립의료원 11례(1981~90).

## 참 고 문 헌

- 1) Salmon SE: *Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma*. *Semin Hematol* 10:136-147, 1973
- 2) Salmon SE, Cassady JR: *Plasma cell neoplasms*. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1993, pp.1984-2025
- 3) Howerton DA, Check IJ, Hunter RL: *Densitometric quantitation of high resolution agarose gel protein electrophoresis*. *Am J Clin Pathol* 85:213-218, 1986
- 4) Roberts RT: *Usefulness of immunofixation electrophoresis in the clinical laboratory*. *Clin Lab Med* 6: 601-605, 1986
- 5) Kyle RA: *Plasma cell disorders*. In Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC eds. *Cecil textbook of medicine*. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp.967-968
- 6) Young JL, Percy CL, Asire AJ: *Surveillance, epidemiology, and end results: Incidence and mortality data, 1973-1977*. Monogr Natl Cancer Inst 57:81-2330, 1981
- 7) 李河, 李文鎬: 稀有한  $\alpha_2$ -plasmacytoma의 1例. 最新醫學 2:1113-1117, 1959
- 8) 姜得龍, 李大一, 金箕洪, 金東集, 金富成, 金相仁, 閔炳奭, 朴熙明, 徐舜圭, 李文鎬, 李三悅, 李鐘武, 李柱衡, 李弘鍵, 趙漢翊, 池貞熙, 池昌準, 秦哲鉉, 蔡應錫, 韓芝淑, 黃基錫: 韓國에 있어서의 多發性骨髓腫의 統計的 觀察(第一報). 大韓血液學會雜誌 7:31-40, 1972
- 9) 李圭寶, 黃基錫: 多發性骨髓腫의 臨床的 觀察. 대한의학협회지 23:235-240, 1980
- 10) 金曉進, 許大錫, 方英柱, 李相裁, 崔斗革, 朴宣陽, 金柄國, 金·經, 許仁穆, 李文鎬: 韓國에서의 多發性骨髓腫 - 61例의 臨床的 分析 및 治療結果. 대한내과학회잡지 28:770-778, 1985
- 11) 전재범, 장정순, 이영열, 김인순, 정태준, 최일영: 多發性골수종의 임상적 고찰. 大韓血液學會誌 25:497-505, 1990
- 12) 김효진, 서창인, 박근칠, 김홍태, 허대석, 방영주, 박선양, 김병국, 김노경: 多발성골수종에 대한 복합화학요법의 치료효과. 대한암학회지 24: 577-585, 1992
- 13) 김태유, 허대석, 방영주, 박선양, 김병국, 김노경, 김효진: 多발성 골수종에 대한 Vincristine, Melphalan 및 Prednisone(VMP) 복합화학요법의 치료 효과. 대한내과학회지 45:1-11, 1993
- 14) Durie BGM, Salmon SE: *Multiple myeloma, macroglobulinemia, and monoclonal gammopathies*. In Hoffbrand AV, Braine MC, Hirsh J, eds. *Recent advances in hematology*. Edinberg, Churchill Livingstone, 1977, p243
- 15) 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* 36:842-852, 1975
- 16) Alexanian R: *Localized and indolent myeloma*. *Blood* 56:521-525, 1980
- 17) Kyle RA, Greipp R: *Smoldering multiple myeloma*. *N Engl J Med* 302:1347-1349, 1980
- 18) Franchi F, Seminara P, Teodori L, Adone G, Bianco P: *The non-producer plasma cell myeloma. Report of a case and review of the literature*. *Blut* 52:281-287, 1986
- 19) Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA: *Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic Experience*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:43-48, 1989
- 20) Knowling M, Harwood L, Bergsagel DE: *A comparison of extramedullary plasmacytoma with multiple and solitary plasma tumors of bone*. *J Clin Oncol* 1:255-262, 1983
- 21) Noel P, Kyle RA: *Plasma cell leukemia: An*

- evaluation of response to therapy. Am J Med 83:1062-1068, 1987*
- 22) Chronic Leukemia-Myeloma Task Force, National Cancer Institute: *Proposed guidelines for protocol studies II. Plasma cell myeloma. Cancer Chemother Resp* 4:145-158, 1973
- 23) Kaplan EL, Meier P: *Nonparametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
- 24) Peto R, Pike MC: *Conservation of the approximation: (O-E)2/E in the log rank test for survival data or tumor incidence data. Biometrics* 29:579-584, 1973
- 25) Longo DL: *Plasma cell disorders. In Isselbach KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. McGraw-Hill Inc, 1994, pp.1618-1625*
- 26) Linos A, Kyle RA, O'Fallon WM, Kurland LT: *Incidence and secular trend of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: 1965-77. J Natl Cancer Inst* 66:17-20, 1981
- 27) Velez R, Beral V, Cuzick J: *Increasing trends of multiple myeloma mortality in England and Wales; 1950-79: Are the changes real? J Natl Cancer Inst* 69:387-392, 1982
- 28) Turesson I, Zettervall O, Cuzick J, Waldenstrom JG, Velez R: *Comparison of trends in the incidence of multiple myeloma in Malmö, Sweden, and other countries, 1950-1979. N Engl J Med* 310:421-424, 1984
- 29) Devesa SS, Silverman DT, Young JL Jr., Pollack ES, Brown CC, Horm JW, Percy CL, Myers MH, McKay FW, Fraumeni JF Jr: *Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947-84. J Natl Cancer Inst* 79:701-770, 1987
- 30) Cutler SJ, Young JL: *The third national cancer survey: Incidence data. Monogr Natl Cancer Inst* 41:23, 1975
- 31) Mcphedran P, Heath CW Jr, Garcia JS: *Racial variation in leukemic incidence among the elderly. J Natl Cancer Inst* 45:25-28, 1970
- 32) Kyle RA: *Multiple myeloma: Review of 869 cases. Mayo Clin Proc* 50:29-40, 1975
- 33) Fraumeni JF Jr: *Environmental and genetic determinants of cancer. J Environ Pathol Toxicol* 1:19-30, 1077
- 34) Kyle RA, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT: *Incidence of multiple myeloma in Olmsted Country, Minnesota: 1978 through 1990, with a review of the trend since 1945. J Clin Oncol* 12: 1577-1583, 1994
- 35) Alexanian R, Dimopoulos M: *The treatment of multiple myeloma. N Engl J Med* 330:484-489, 1994
- 36) Oken MM: *Multiple myeloma. Med Clin North Am* 68: 757-787, 1984
- 37) Alexanian R, Barlogie B, Dixon D: *Renal failure in multiple myeloma: Pathogenesis and prognostic implications. Arch Intern Med* 150:1693-1695, 1990
- 38) Batalille R, Grenier J, Sany J: *Beta-2-microglobulin in myeloma: Optimal use for staging, prognosis, and treatment - a prospective study of 160 patients. Blood* 63:468-476, 1984
- 39) Greipp PR, Katzmann JA, O'Fallen WM, Kyle RA: *Value of beta-2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. Blood* 72:219-223, 1988
- 40) Fibbe WE, Jansen J: *Prognostic factors in IgD myeloma: A study of 21 cases. Scand J Haematol* 33:471-475, 1984
- 41) 윤석남, 이승환, 이영열, 김인순, 정태준, 최일영: *IgD 다발성 골수종의 임상적 고찰. 대한혈액학회지* 29:299-308, 1994
- 42) 박선양: *다발성골수종의 치료. 대한혈액학회지*

29:155-160, 1994

- 43) Boccadoro M, Pileri A: *Standard chemotherapy for myelomatosis: an area of great controversy.* Hematol Oncol Clin North Am 6:371-382, 1992
- 44) Case DC, Lee BJ, Clarkson BD: *Improved survival times on multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vin-cristine, and BCNU: M-2 protocol.* Am J Med 63:897-903, 1977
- 45) Gregory WM, Richards MA, Malpas JS: *Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials.* J Clin Oncol 10:334-342, 1992
- 46) Barlogie B, Smith L, Alexanian R: *Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents.* N Engl J Med 310: 1353-1356, 1984
- 47) Samson D, Gaminara E, Newland A, Pette JV, Kearney J, McCarthy D, Joyner M, Aston L, Mitchell T, Hamon M, Barrett AJ, Evans M: *Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma.* Lancet 2:882-885, 1989
- 48) Alexanian R, Barlogie B, Tucker S: *VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma.* Am J Hematol 33:86-89, 1990
- 49) Avvisati G, Mandelli F: *The role of interferon- $\alpha$  in the management of myelomatosis.* Hematol Oncol Clin North Am 6:395-405, 1992
- 50) Barlogie B: *Therapy for multiple myeloma and related diseases.* In Freireich EJ, Kantarjian H, eds. *Therapy of hematopoietic neoplasia.* New York, Marcel Dekker Inc, 1991, p205-220
- 51) Samson D: *Bone marrow transplantation for multiple myeloma.* In Treleaven J, Barrett J, eds. *Bone marrow transplantation in practice.* Churchill Livinstone Inc, 1992, pp65-85
- 52) Tura A, Cavo M: *Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma.* Hematol Oncol North Am 6:425-435, 1992
- 53) Anderson KC, Barut BA, Ritz J, Freedman AS, Takvorian T, Rabinowe SN, Soiffer R, Heflin L, Coral F, Dear K, Mauch P, Nadler LM: *Monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation therapy for multiple myeloma.* Blood 77:712-720, 1991
- 54) Freedman AS, Nadler LM: *Developments in purging in autotransplantation.* Hematol Oncol Clin North Am 7:687-715, 1993
- 55) Jagannath S, Vesole DH, Glenn L, Crowley J, Barlogie B: *Low-risk intensive therapy for multiple myeloma with combined autologous bone marrow and blood stem cell support.* Blood 80: 1666-1672, 1992
- 56) Barlogie B, Epstein J, Selvanayagam P, Alexanian R: *Plasma cell myeloma - New biological insights and advances in therapy.* Blood 73: 865-879, 1989