

다발성골수종 환자에서 Osteopontin의 임상적 의의

강소영¹ · 이재진² · 이우인¹

경희대학교 의과대학 동서신의학병원 진단검사의학과¹, 혈액종양내과²

Clinical Significance of Serum Osteopontin in Patients with Multiple Myeloma

So Young Kang, M.D.¹, Jae Jin Lee, M.D.², and Woo In Lee, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², The East-West Neo Medical Center, KyungHee University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Angiogenesis and osteoclastogenesis are increased in the bone marrow of multiple myeloma (MM) patients in parallel with the tumor progression. Osteopontin (OPN) is a multifunctional protein that is involved in angiogenesis and bone destruction and, eventually, in tumor progression in MM. OPN is known to increase in MM patients as the disease progresses and bone is destroyed. We studied the clinical usefulness of OPN as a monitoring marker for treatment response in patients with MM.

Methods : We obtained 70 serial sera from 27 MM patients and 14 sera from healthy individuals. OPN was measured by a sandwich ELISA method. The hospital records were reviewed, and the clinically important markers for monitoring the treatment response, such as monoclonal component, immunoglobulin, free light chain, and hemoglobin, etc, were analyzed together with OPN levels.

Results : There was no significant difference in OPN levels between MM patients and healthy controls. OPN showed no significant correlations with the markers used for monitoring of treatment response such as M component, immunoglobulin, and free light chain levels. There was no difference in OPN levels between the 3 groups classified by the amount of M component. In addition, OPN levels showed no compatible changes to the treatment response of MM patients.

Conclusions : Although OPN has been known to have an important role in the formation and progression of MM by involving angiogenesis and bone destruction, our results show that OPN is not valuable as a clinical marker for monitoring the treatment response in MM patients because of inconsistency in its levels in MM patients. (*Korean J Lab Med* 2007;27:400-5)

Key Words : *Osteopontin, Multiple myeloma*

서 론

다발성골수종은 골수내 형질세포의 증식을 보이는 B클론 세포

접 수 : 2007년 8월 16일 접수번호 : KJLM2063
수정본접수 : 2007년 11월 9일
게재승인일 : 2007년 11월 9일
교 신 저 자 : 강 소 영
우 134-727 서울시 강동구 상일동 149
경희대학교 동서신의학병원 진단검사의학과
전화 : 02-440-7191, Fax : 02-440-7195
E-mail : 2youngs@paran.com

종양으로서 적극적인 고용량 항암치료에도 불구하고 치료가 어려운 악성질환이다. 다발성골수종의 임상 증상은 악성 형질세포 주위에 모인 파골세포에 의한 골파괴로 나타나게 되는데 최근 다발성골수종에서 악성 형질세포의 증식과 생존에 골수 미세환경의 역할이 알려졌으며[1], 골수 미세환경의 변화로 인한 환자 골수의 혈관신생과 골파괴의 증가가 골수종 세포의 성장 및 생존에 기여하며, 질환 진행에 따라 혈관신생 및 골파괴가 증가하게 된다[2-4].

다발성골수종에서 골수 혈관신생 및 골파괴에 관여하는 것으로 알려진 다기능 단백질인 osteopontin (OPN)은 정상 조직에서 골흡

수 같은 리모델링 과정이나 혈관신생 및 상처 복구 등에 관여한다[5]. 또한 최근의 연구에 의하면 OPN은 다발성골수종의 형성과 진행에 있어서 혈관신생 및 골과괴 등의 다양한 역할을 하는 것으로 나타났다[6]. 여러 종류의 고형 종양과 악성혈액질환에서 예후인자로서 혈관신생 시토카인의 역할이 밝혀진 것과 마찬가지로, 다발성골수종 환자의 말초혈액에서도 vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (bFGF), hepatocyte growth factor (HGF) 등의 혈관신생에 관여하는 시토카인 농도가 증가한다는 보고들이 있고, 다발성 골수종의 병기와 이들 시토카인 농도 간의 상관성에 대한 많은 보고들이 있었다[7-12]. 그러나 MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance), smoldering myeloma, active myeloma 간에 형질세포에서 발현되는 bFGF 및 VEGF 간 차이가 없고, 골수 혈관신생에 있어 골수중세포에서 유래하는 bFGF나 VEGF의 역할은 제한적이라는 사실이 알려지면서 다발성골수종에서 OPN의 혈관신생 인자로서의 중요성이 밝혀지게 되었다[13]. 또한 골수종 세포에서 직접 OPN이 생산되며 혈장의 OPN 농도가 질환의 진행 및 골과괴와 상관성이 있다는 사실이 밝혀짐으로써 골수종 세포와 파골세포 간의 상호작용에 의해 OPN 생산 및 골과괴가 심화된다고 하였다[14].

다발성골수종 환자의 치료 반응을 반영하는 지표들로 단클론성 단백(monoclonal component, M component) 정량, 면역글로불린 정량, 유리형 경쇄 정량 등을 이용하고 있으며 그 외 보조적인 임상 지표로 혈색소, 크레아티닌, 칼슘 등이 이용되고 있다.

OPN이 다발성골수종의 혈관신생을 통한 질환진행이나 파골세포와의 상호작용을 통한 골과괴와 상관성이 있다면 예후 인자 혹은 치료 반응 반영 지표로 사용가능 하리라 가정할 수 있다. 따라서 저자들은 다발성골수종 환자의 OPN 농도가 치료 반응을 반영하는 지표로 사용 가능한지 살펴보기 위해 기존에 임상에서 이용하는 지표들과 비교하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2006년 12월까지 경희의료원 혈액종양내과에서 다발성골수종을 진단받거나 다발성골수종 진단 후 치료 중인 환자 27명을 대상으로 하였다. 총 27명의 다발성골수종 환자로부터 모두 70개의 혈청 검체를 채취하였는데 이 중 13개는 새로 다발성골수종으로 진단된 환자의 진단 당시 검체였다. 나머지 57개는 기존의 치료 중인 환자 14명 및 새로 진단된 13명으로부터 치료 반응 추적을 위해 연속적으로 채취한 검체이다. 다발성골수종 진단 및 병기 결정은 Durie-Salmon 기준[15]에 따랐다. 27명의 환자 중 25명이 stage III였고 나머지 2명이 stage II였다. 면역글로불린에 따른 분포는 IgG형 18명, IgA형 6명, 경쇄(light chain)

형 3명이었다. 또한 진단 당시부터 연속적으로 추적 검사가 가능했던 8명의 환자를 대상으로 치료 반응에 따라 완전반응, 부분반응, 최소반응, 불변, 진행성질환으로 분류하였다[16]. 또한 최근 건강검진센터를 방문한 건강인 14명을 건강 대조군으로 OPN 농도를 비교하였다.

다발성골수종 환자들의 병력 기록을 조사하여 본 연구 검체 채취 동일 시점에 시행된 검사 결과 중 환자의 질병 증증도나 치료 반응을 반영하는 지표인 혈색소, 크레아티닌, 칼슘, 면역글로불린, 혈청 유리형 경쇄 검사 결과를 분석에 이용하였고, 특히 다발성골수종으로 처음 진단된 13명 환자의 경우 골수 내 악성형질세포수, β_2 -저분자글로불린(β_2 -microglobulin) 결과를 추가시켜 분석하였다.

다발성골수종 환자들의 치료는 melphalan, prednisolone (MP) 10명, vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) 7명, 고용량 dexamethasone 3명이었다. 또한 3명의 환자는 추적기간 중 각각 MP에서 VAD, VAD에서 MP, 고용량 dexamethasone에서 bortezomib으로 치료약제가 바뀌었고, 4명은 치료를 거절하거나 진단 후 전원되어 치료가 시행되지 않았다.

2. 단클론성 단백 정량

다발성골수종 환자의 혈청을 분리한 즉시 총단백을 측정한 후 HYDRAGEL PROTEIN(E) K20 (Sebia, Issy-les-Moulineaux, France)를 이용하여 혈청단백 전기영동을 제조사 지시대로 시행하여 단클론성 단백 분획을 얻었다. 측정된 총단백에 단클론성 단백 분획을 곱하는 방법으로 단클론성 단백 정량치를 구하였다. 이렇게 얻은 단클론성 단백 정량치를 다발성골수종의 증증도 및 치료 반응 반영 지표로 간주하여 그 수치에 따라 각 검체를 3개의 군으로 분류하였다. 분류 기준은 Durie-Salmon 기준[15]의 단클론성 단백량을 참조하여 IgG 형의 단클론성 단백질인 경우 5 g/dL 미만, 5-7 g/dL, 7 g/dL 초과를 각각 순서대로 1군(low), 2군(intermediate), 3군(high)으로 분류하였고, IgA 형의 단클론성 단백질인 경우 3 g/dL 미만, 3-5 g/dL, 5 g/dL 초과를 각각 순서대로 1, 2, 3군으로 분류하였다. 또한 경쇄형 골수종인 경우 24시간 소변의 단백(혹은 유리형 경쇄)량을 기준으로 4 g 미만, 4-12 g, 12 g 초과를 각각 순서대로 1, 2, 3군으로 분류하였다.

3. Osteopontin 정량

OPN 농도는 샌드위치 효소면역측정법인 Quantikine Human Osteopontin kit (R&D systems, Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 자동 효소면역장비인 PhD system (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)으로 측정하였다. 검체는 혈청단백 전기영동 후 -80°C에 동결보관한 혈청을 분석 직전 해동하여 측정하였다.

4. 통계처리

통계 처리는 SPSS version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. OPN 농도가 다발성골수종 환자와 정상 대조군간에 차이가 있는지 보기 위해 t-test를 시행하였고, ROC curve 분석을 통해 결정치(cut-off)를 구하였다. 단클론성 단백의 정량치에 따라 분류된 세 군의 OPN 농도간에는 one-way ANOVA를 시행하였다. 또한 기존에 임상에서 사용중인 치료 반응 반영 표지자들과 OPN 간의 상관성 분석을 시행하였다.

결 과

1. 다발성골수종 환자의 osteopontin 농도 분포 및 정상대조군과의 비교

다발성골수종 환자 27명의 성별 분포는 남자 14명, 여자 13명이었고 평균 연령은 63.8 (± 9.7)세였다. 건강대조군 14명은 남자 6명, 여자 8명으로 평균 연령은 53.4 (± 10.3)세였다. 다발성골수종 환자군으로부터 얻은 70개의 검체와 건강대조군으로부터 얻은 14개의 검체에서 측정된 OPN 평균 농도는 각각 126.9 ng/mL (표준편차 198.4, 범위 15-1,000 ng/mL), 21.9 ng/mL (표준편차 11.3, 범위 15.0-41.8 ng/mL)로 차이가 있었으나 통계적으로 의미 있는 차이는 아니었다($P=0.1$).

각 환자 별 OPN 농도 분포는 Fig. 1에서 보이는 바대로 진단 시부터 치료과정 중 정상대조군 범위와 현격한 차이를 보였던 환자들 있는 반면, 환자 17-27번의 경우 ROC 곡선 분석에 의해 산출된 결정치와 비교했을 때 농도의 차이를 보이지 않는 것으로 나타났다.

2. Osteopontin과 기존의 임상지표와의 상관성 (Table 1)

기존에 임상적으로 다발성골수종 치료 반응 지표로 사용하는

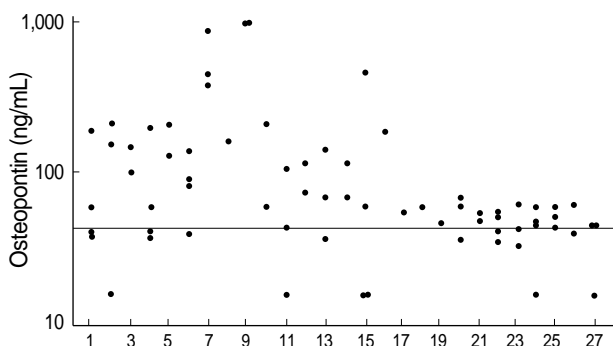


Fig. 1. The distributions of osteopontin concentrations in serial sera of 27 multiple myeloma patients. Line, cut-off value (41.8 ng/mL) by ROC curve analysis.

단클론성 단백 정량치, 면역글로불린 정량치, 혈청 유리형 경쇄, 혈색소 및 기타 보조 지표인 크레아티닌, 칼슘과 OPN과의 상관성 분석을 시행하였다. 그 결과 통계적으로 의미 있는 상관성을 보인 지표는 혈색소($r = -0.236$, $P = 0.049$)와 크레아티닌($r = 0.371$, $P < 0.001$)였고, 반면 단클론성 단백 정량치, 면역글로불린 정량치, 혈청 유리형 경쇄의 및 칼슘의 경우 상관계수값(r)이 각각 0.017 ($P = 0.89$), 0.153 ($P = 0.27$), 0.188, ($P = 0.16$), 0.011 ($P = 0.95$)로 상관성을 보이지 않았다.

또한 다발성골수종 진단시 검체 13개를 따로 분리하여 OPN과 상기 임상 지표들 간의 상관성 분석을 시행하였다. 진단 시 시행한 골수검사에서 얻은 악성 형질세포 수 및 $\beta 2$ -저분자글로불린을 상기의 임상 지표에 포함시켜 분석하였는데 OPN은 이들을 포함한 모든 임상지표와 상관성을 보이지 않았다. 반면 치료 반응 추적 검사용 검체인 57개의 결과에 대해 상관성 분석을 시행한 결과 혈색소, 혈청 유리형 경쇄, 크레아티닌의 경우 상관계수값이 각각 -0.291 ($P = 0.03$), 0.356 ($P = 0.01$), 0.457 ($P < 0.001$)로 상관성을 보였으며 단클론성 단백 정량치 및 칼슘에선 상관성을 보이지 않았다.

3. 단클론성 단백 정량치에 따른 다발성골수종 환자군 간 비교 (Table 2)

단클론성 단백 정량치에 따라 세 개의 군으로 분류한 군 간 비교에서 OPN은 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다($P = 0.45$). 또한 임상지표들 중 혈색소($P < 0.001$), 칼슘($P < 0.001$) 및 면역글로불린($P < 0.001$)은 다발성골수종 환자군간 의미 있는 차이를 보였으나 혈청 유리형 경쇄는 차이가 관찰되기는 하였으나 통계적 의미가 없었고($P = 0.05$) 크레아티닌($P = 0.13$)의 경우 군 간 차이를 보이지 않았다.

또한 진단 당시의 결과만 분리하여 분석한 결과 OPN은 군 간 차이를 보이지 않았고, 임상 지표들 중 혈청 유리형 경쇄, $\beta 2$ -저분자글로불린, 골수 내 악성 형질세포 수의 경우 군 간 차이가

Table 1. The correlation between osteopontin and clinical markers

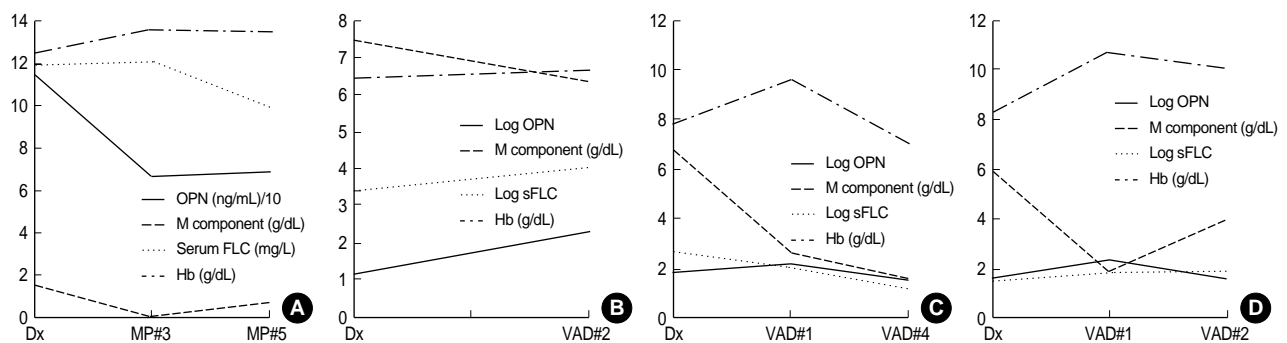
	Total (N=70)		At diagnosis (N=13)		Follow up (N=57)	
	r	P	r	P	r	P
M component	0.017	0.89	0.007	0.98	-0.013	0.93
Hb	-0.236	0.049	-0.026	0.93	-0.291	0.03
Ig	0.153	0.27	-0.165	0.65	0.210	0.18
Ca	0.011	0.95	-0.384	0.22	-0.152	0.28
Cr	0.371	<0.001	0.007	0.98	0.457	<0.001
sFLC	0.188	0.16	0.027	0.94	0.356	0.01
$\beta 2$ -MG	ND	ND	0.055	0.87	ND	ND
Plasma cell	ND	ND	0.094	0.81	ND	ND

Abbreviations: M component, quantified monoclonal protein; Hb, hemoglobin; Ig, specific immunoglobulin; Ca, calcium; Cr, creatinine; sFLC, serum free light chain; $\beta 2$ -MG, $\beta 2$ -microglobulin; plasma cell, proportion of malignant plasma cells in bone marrow; ND, not done.

Table 2. The comparison of clinical markers used for monitoring the treatment response between 3 groups classified by amount of M component

Groups by M component		Group I	Group II	Group III	P value
OPN (ng/mL)	Total	122.1±191.6	173.1±256.3	60.8±39.1	0.45
	At Dx	149.6±48.4	208.4±354.1	39.4±18.2	0.63
	F/U	119.9±195.9	142.1±146.7	89.4±44.2	0.91
Hb (g/dL)	Total	11.0±2.0	8.8±2.8	7.8±1.6	<0.001
	At Dx	10.7±2.5	10.3±2.5	8.0±1.3	0.25
	F/U	11.0±2.0	7.5±2.5	7.4±2.2	<0.001
Cr (mg/dL)	Total	1.0±0.6	1.5±1.9	1.7±1.3	0.13
	At Dx	0.9±0.1	0.9±0.2	0.9±0.1	0.98
	F/U	1.0±0.6	2.0±2.4	2.7±1.6	0.01
Ca (mg/dL)	Total	8.6±0.5	8.3±0.9	10.0±1.4	<0.001
	At Dx	8.5±0.2	8.6±0.9	9.2±1.0	0.50
	F/U	8.6±0.5	8.2±0.9	11.2±0.8	<0.001
Ig (g/dL)	Total	2.7±1.5	6.0±2.9	7.8±2.2	<0.001
	At Dx	1.1±0.0	7.6±1.9	7.7±1.8	0.04
	F/U	2.7±1.5	4.8±3.0	7.8±2.4	<0.001
sFLC (mg/L)	Total	198.7±334.8	432.5±373.0	641.6±1050.4	0.05
	At Dx	123.5±157.8	566.5±417.5	1040.6±1307.3	0.46
	F/U	202.6±342.2	343.1±349.1	109.6±58.9	0.51
β 2-MG (mg/L)	At Dx	4.1±1.6	5.0±2.5	9.5±4.6	0.11
Plasma cell (%)	At Dx	21.1±14.6	38.3±7.5	49.6±25.3	0.25

Abbreviations: OPN, osteopontin; Dx, diagnosis; F/U, follow up; See Table 1.

**Fig. 2.** The distributions of clinical markers used for monitoring the treatment response in each multiple myeloma patient. (A) Complete response, (B) No change, (C) and (D) Partial response.

Abbreviations: MP, melphalan, prednisolone; VAD, vincristine, adriamycin, dexamethasone; OPN, osteopontin; See Table 1.

관찰했으나 통계적으로 의미 있는 차이는 아니었으며 나머지 임상지표들에서는 군 간 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다. 추적검사용 검체들로 시행한 결과를 분석한 경우 OPN은 군 간 차이를 보이지 않았고, 임상 지표들 중에서 혈색소, 크레아티닌, 칼슘, 면역글로불린은 군 간 의미 있는 차이를 보였으나, 혈청 유리형 경쇄의 경우 군 간 차이가 관찰되지 않았다.

4. 치료 반응에 따른 환자별 결과(Fig. 2)

진단 시기부터 연속적으로 추적검사가 가능했던 대상 환자 8명은 치료에 완전반응을 보인 환자 1명, 부분반응을 보인 환자 6명, 불변 환자 1명으로 분류되었다. Fig. 2에 예시된 것처럼 완전반응을 보였던 환자 A의 경우 OPN과 단클론성 단백질의 농도변화 양

상이 비슷하였으나, 치료 반응 불변인 환자 B와 부분반응을 보인 환자 C와 D의 경우는 두 지표간에 상반된 양상을 보여주었다.

고 찰

OPN은 여러 종류의 세포에서 합성되는 인산화 당단백으로 세포 부착, 혈관신생, 세포자멸사(apoptosis), 염증반응 및 종양 전이 등의 여러 생리적 및 병리적 과정에 관여한다[17]. 골수 내에서 OPN의 주요 원천은 골아세포이며, 이 외에도 전골아세포, 골세포, 대식세포, 혈관내피세포, 평활근, 상피세포 같은 다양한 종류의 세포에서 발현된다[5, 17]. OPN은 단일 유전자에 코딩된 단백질이나 전사 후 여러 과정을 거치기 때문에 25-75 kDa의 다양한

크기로 발견되는데 이러한 형태, 수용체 및 결합부위의 다양성으로 인해 다발성골수종의 형성과 진행에 있어서 다양한 역할을 하는 것으로 알려졌다[17].

Vacca 등[18]이 처음으로 다발성골수종 환자에서 골수 혈관신생과 형질세포 증식간의 상관관계를 보고함으로써 다발성골수종의 성장과 진행에서 혈관신생의 역할을 제한한 이래 골수종 세포에서 VEGF, bFGF, TGF β , IL-8, OPN, Ang-1 등의 혈관신생 인자들이 표현됨이 밝혀졌다[2]. 정상인보다 다발성골수종 환자의 말초혈액에서 HGF 및 VEGF 농도가 증가되고[7-9], 다발성골수종 병기와 말초혈액의 bFGF, VEGF, HGF 농도 간에 상관성이 존재함이 보고되었으나[9-12, 19] 이들만으로는 다발성골수종에서 골수 혈관신생을 전부 설명할 수 없던 중 혈관신생에 있어서 OPN의 중요한 역할이 밝혀지게 되었다.

OPN은 다발성골수종 환자의 말초혈액에서 증가 소견을 보이며 질병의 진행 및 골파괴 정도와 상관성을 갖는다[14, 20]. OPN의 증가는 골수종 세포에 의한 생산 증가와 골세포 활성 증가로 인한 분비 증가가 원인으로 설명되며, 두 세포 간의 상호작용에 의해 혈관신생 및 골파괴는 더욱 심화된다. 다발성골수종 환자의 혈장 OPN 농도가 MGUS나 smoldering myeloma 환자보다 더 높아 감별진단에 가치가 있다는 보고도 있지만[14], 좀 더 최근에 수행된 연구에 의하면 OPN의 발현은 이질적(heterogeneous)이며 골수종 세포의 Runx2/Cbfa1 발현과 OPN 생산 간에 상관성이 있다고 밝혀졌다[2].

본 연구에서는 다발성골수종 환자 혈청의 OPN 농도가 환자의 치료반응 또는 예후를 설명할 수 있는 근거가 될 수 있는지 살펴 보았는데 대상 환자 거의 대부분이 stage III였기 때문에 병기와 OPN 농도 간의 상관관계는 분석할 수 없었다. 다발성골수종의 치료 반응을 보기 위해 임상적으로 이용되는 여러 지표들과 상관성 분석을 시행한 결과 임상에서 손쉽게 많이 이용되는 단클론성 단백질 및 면역글로불린 정량치와의 비교에서 상관계수가 각각 0.017 ($P=0.89$) 및 0.153 ($P=0.274$)로 상관성을 보이지 않았다. 그러나 최근 새로운 임상지표로 알려진 유리형 경쇄[21]와의 상관성 비교에서는 비록 통계적 의의는 없었으나 단클론성 단백질 정량치보다 나은 상관성($r=0.246$, $P=0.056$)을 보였다. 특히 진단 당시 검체를 제외한 치료 반응 추적 검사용 검사 결과만을 분석했을 경우 의미 있는 상관성($r=0.405$, $P=0.004$)을 보여, 치료 반응 반영 인자로서 사용 가능성이 있음을 알 수 있었고 이를 위해 좀 더 많은 환자군을 대상으로 하는 광범위한 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

그동안 보고된 대부분의 연구들이 정상인보다 다발성골수종 환자에서 OPN 농도가 증가되고, 또한 골파괴가 심할수록, MGUS나 smoldering myeloma보다 active myeloma일수록 더 증가한다고 하였다. 그러나 다발성골수종 환자들로부터 순수 분리한 골수종 세포에서 OPN 발현 양상을 분석한 결과 다발성골수종 환자의 40%에서만 OPN이 발현되며, OPN을 발현하지 않는 다발성골수종 환자의 경우 그 농도가 증가하지 않는다고 하였고[2],

OPN 생산이 골수종 세포에서만 이루어지는 것이 아니라 골수종 세포를 둘러싼 골세포들에서 오히려 더 많이 생산되며 이로 인해 혈관신생 및 골파괴가 진행된다고 하여[4] 다발성골수종에서의 OPN 생산이 이질적임을 시사하였다. 본 연구 결과에서도 OPN 농도가 정상대조군보다 훨씬 증가된 환자들도 있었지만 정상대조군과 거의 차이가 없는 농도를 보이는 환자들도 있어 모든 다발성 골수종에서 OPN이 증가하지는 않는 것으로 나타났다. 또한 단클론성 단백질 정량치를 세 개의 군으로 나누어서 OPN 농도를 비교한 결과 군 간 의미 있는 농도 차이를 보이지 않았고, 특히 개별 환자의 진단부터 치료시기에 따라 연속적으로 환자의 치료에 대한 OPN 농도 변화의 추이를 관찰한 결과 치료 반응에 부합하는 농도 변화를 보이지 않았다. 물론 Fig. 1의 A처럼 일부 환자에서는 치료 반응에 합당한 OPN 변화 추이를 보인 경우도 있었지만 더 많은 예에서 일관된 변화 양상을 보이지 않았다.

본 연구에 포함된 환자 수가 적다는 한계점이 있지만 본 연구의 결과로 미루어 볼 때 모든 다발성골수종에서 OPN 농도가 증가하는 것은 아니라는 점과 환자의 치료 반응에 부합하는 일관된 결과를 나타내지 않는다는 점에서 비록 OPN이 다발성골수종의 발생과 진행에 있어 병태생리학적으로 중요한 역할을 하는 단백질이라고 알려져 있기는 하나 다발성골수종 환자에서 OPN으로 감별진단을 하거나 환자의 치료 반응을 판단하고 예후를 가늠하는 지표로 사용하기 위해 좀 더 많은 수의 환자를 포함한 광범위한 연구가 필요한 것으로 생각된다.

요 약

배경 : 다발성골수종에서 혈관신생과 골파괴는 질환 진행에 따라 증가한다. Osteopontin (OPN)은 다발성골수종 환자에서 혈관신생과 골흡수 등을 통해 결과적으로 질환 진행에 관여하는 다기능 단백질로 질환 진행 및 골파괴 정도에 따라 농도 증가를 보인다. 저자들은 다발성골수종 환자에서 치료반응에 대한 추적검사표지자로서 OPN의 임상적 유용성에 대해 연구하였다.

방법 : 다발성골수종 환자 27명으로부터 연속적으로 채취한 70개의 혈청과 건강인으로부터 얻은 14개의 혈청 검체로 샌드위치 효소면역측정법을 이용하여 OPN 농도를 측정하였다. 다발성골수종 환자의 병력기록을 통해 임상에서 치료 반응 추적용으로 이용하는 단클론성 단백질, 면역글로불린, 유리형 경쇄 정량 등의 표지자들의 결과를 조사하고 이를 OPN 농도와 비교 분석하였다.

결과 : 다발성골수종 환자와 건강대조군 간의 OPN 농도차이는 관찰되지 않았으며, OPN은 임상에서 치료 반응 검사로 주로 사용하는 단클론성 단백질, 면역글로불린 및 유리형 경쇄와 상관성을 보이지 않았다. 단클론성 단백질 정량치에 따라 환자군을 세 군으로 나누었을 때 군 간에 OPN 농도 차이를 보이지 않았으며, OPN 농도는 다발성골수종 환자의 치료 반응에 부합하는 농도 추이를 보이지 않았다.

결론 : OPN이 혈관신생과 골파괴에 관여하여 다발성골수종의 형성과 진행에 중요한 역할을 한다고는 하나, 다발성골수종 환자에서 일관적이지 못한 농도 발현으로 인해 환자의 치료 반응을 추적하기 위한 임상적 표지자로서 사용하기에는 한계가 있는 것으로 판단된다.

참고문헌

- De Raeve HR and Vanderkerken K. The role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Histol Histopathol* 2005; 20:1227-50.
- Colla S, Morandi F, Lazzaretti M, Rizzato R, Lunghi P, Bonomini S, et al. Human myeloma cells express the bone regulating gene *Runx2/Cbfa1* and produce osteopontin that is involved in angiogenesis in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2005;19:2166-76.
- Jakob C, Sterz J, Zavrski I, Heider U, Kleeberg L, Fleissner C, et al. Angiogenesis in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006;42:1581-90.
- Tanaka Y, Abe M, Hiasa M, Oda A, Amou H, Nakano A, et al. Myeloma cell-osteoclast interaction enhances angiogenesis together with bone resorption: a role for vascular endothelial cell growth factor and osteopontin. *Clin Cancer Res* 2007;13:816-23.
- Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. Osteopontin—a molecular for all seasons. *QJM* 2002;95:3-13.
- Cheriyath V and Hussein MA. Osteopontin, angiogenesis and multiple myeloma. *Leukemia* 2005;19:2203-5.
- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:1-8.
- Salven P, Teerenhovi L, Joensuu H. A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:3167-72.
- Borset M, Lien E, Espevik T, Helseth E, Waage A, Sundan A. Concomitant expression of hepatocyte growth factor/scatter factor and the receptor c-MET in human myeloma cell lines. *J Biol Chem* 1996; 271:24655-61.
- Seidel C, Borset M, Hjorth-Hansen H, Sundan A, Waage A. Role of hepatocyte growth factor and its receptor c-met in multiple myeloma. *Med Oncol* 1998;15:145-53.
- Sato N, Hattori Y, Wenlin D, Yamada T, Kamata T, Kakimoto T, et al. Elevated level of plasma basic fibroblast growth factor in multiple myeloma correlates with increased disease activity. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:459-66.
- Iwasaki T, Hamano T, Ogata A, Hashimoto N, Kitano M, Kakishita E. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 116:796-802.
- Di Raimondo F, Azzaro MP, Palumbo G, Bagnato S, Giustolisi G, Florida P, et al. Angiogenic factors in multiple myeloma: higher levels in bone marrow than in peripheral blood. *Haematologica* 2000;85:800-5.
- Saeki Y, Mima T, Ishii T, Ogata A, Kobayashi H, Ohshima S, et al. Enhanced production of osteopontin in multiple myeloma: clinical and pathogenic implications. *Br J Haematol* 2003;123:263-70.
- Durie BG and 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* 1975;36:842-54.
- Blade J, Samson D, Reece D, Apperley, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patient with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998;102:1115-23.
- Haylock DN and Nilsson SK. Osteopontin: a bridge between bone and blood. *Br J Haematol* 2006;134:467-74.
- Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Ranieri G, Serio G, Silvestris F, et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994;87:503-8.
- Sezer O, Jakob C, Eucker J, Niemoller K, Gatz F, Wernecke K, et al. Serum levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2001;66:83-8.
- Standal T, Hjorth-Hansen H, Rasmussen T, Dahl IM, Lenhoff S, Brenne AT, et al. Osteopontin is an adhesive factor for myeloma cells and is found in increased levels in plasma from patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2004;89:174-82.
- Kang SY, Suh JT, Lee HJ, Yoon HJ, Lee WI. Establishment of serum reference range for free light chains and its clinical usefulness in multiple myeloma. *Korean J Lab Med* 2004;24:273-8. (강소영, 서진태, 이희주, 윤희중, 이우인. 혈청 유리형경쇄참고치설정과 다발성골수종 환자들에서의 임상적 의의. 대한진단검사의학회지 2004;24:273-8.)