

골수중 세포의 간 침윤에 의한 비폐쇄성 황달을 보인 다발성 골수종 1예 - 조직 검사로 진단한 다발성 골수종의 간 침범 -

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실¹, 진단병리학교실²

유미현¹ · 김현우¹ · 여영선¹ · 임정우¹ · 정우진¹ · 한은미²
서철원¹ · 김순배¹ · 박수길¹ · 이상구¹

A Case of Multiple Myeloma Presenting as Non-obstructive Jaundice Due to Plasma Cell Infiltration of the Liver

Mi-Hyun Yu, M.D.¹, Hyun-Woo Kim, M.D.¹, Young-Sun Yeo, M.D.¹, Jeong-Woo Lim, M.D.¹,
Woo-Jin Jeong, M.D.¹, Eun-Mee Han, M.D.², Chul-Won Seo, M.D.¹,
Soon-Bae Kim, M.D.¹, Su-Kil Park, M.D.¹ and Sang-Koo Lee, M.D.¹

Departments of Internal Medicine¹, Pathology², University of Ulsan College of Medicine,
Asan Medical Center, Seoul, Korea

Extrasosseous manifestations are found in less than 5% of the patients with multiple myeloma. We reported here on a rare case of multiple myeloma presenting as non-obstructive jaundice due to diffuse plasma cell infiltration of the liver. A 70-year-old man was referred to our hospital because of general weakness, weight loss, jaundice, anemia and proteinuria. The laboratory studies showed: hemoglobin 8.5g/dL, calcium 10.3mg/dL, creatinine 1.3mg/dL, AST 41IU/L, ALT 26IU/L, alkaline phosphatase 304IU/L, total bilirubin 4.0mg/dL, direct bilirubin 2.3mg/dL and 24 hour urinary protein 1,120mg. The serologic tests for hepatitis B and C virus were negative. The abdominal CT scans were normal. The urinary protein studies revealed a M component of the lamda type light chain. The bone marrow biopsy showed atypical plasma cells, and the liver biopsy showed a diffuse sinusoidal infiltration of plasma cells. (*Korean J Hematol* 2005;40:261-265.)

Key Words: Multiple myeloma, Plasma cell infiltration, Jaundice, Liver

서론

다발성 골수종은 형질 세포에서 발생하는 악성 혈액 종양으로, 주로 뼈와 골수 조직을 침범하지만 반드시 이곳에만 국한되는 것은 아니다.

사후 부검 연구에 의하면 골수 이외의 조직 침범은

비교적 흔한 소견으로 보고되고 있으며, 골수 조직과 인접한 조직으로의 직접 침범 혹은 간, 비장, 림프절 등의 원위부 장기에 전이의 형태로 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁾

그러나 다발성 골수종의 진단 당시에 골수 이외의 다른 조직 침범에 의한 증상이 나타나는 경우는 5% 미만으로, 이 경우 대부분 림프절 종대나 피부 병변 등으

접수 : 2005년 10월 23일, 수정 : 2005년 11월 28일

승인 : 2005년 12월 5일

교신저자 : 이상구, 서울시 송파구 풍납동 388-1

☎ 138-600, 서울아산병원 내과

Tel: 02-3010-3265, Fax: 02-3010-6963

E-mail: sklee2@amc.seoul.kr

Correspondence to : Sang-Koo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-600, Korea

Tel: +82-2-3010-3265, Fax: +82-2-3010-6963

E-mail: sklee2@amc.seoul.kr

로 나타난다고 한다.²⁾ 따라서 다발성 골수종의 진단 시에 간 조직 침범은 드물게 동반되고, 그 증상도 대부분 간 종대나 간비장 종대의 형태로 나타나게 되며, 황달을 주 증상으로 하는 경우는 드물다.³⁾

황달이 동반되는 경우에 그 원인으로는 췌장 두부에 병발된 다발성 골수종에 의한 담도 폐쇄가 대부분인 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 이외에 다발성 골수종에서 황달을 동반할 수 있는 경우로는 다발성 골수종에 대한 항암 치료에 의한 경우, 바이러스 감염, 아밀로이드증, 간 조직에 경색이 침착되는 경우 및 다발성 골수종 세포에 의한 간조직 침범 등을 들 수가 있다.⁵⁾

저자들은 황달, 요통, 빈혈, 체중 감소 및 단백뇨를 주소로 내원한 환자에서 골수종 세포의 간 조직 침윤에 의해 비폐쇄성 황달이 동반되었던 다발성 골수종 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이○○, 70세, 남자

주 소: 체중 감소와 요통, 황달

현병력: 내원 3개월 전부터 체중 감소 및 요통이 발생하였고 내원 2개월 전 개인병원을 방문하여 빈혈과 단백뇨, 요추 1번과 4번의 압박 골절 있다는 얘기를 들었으나 특별한 조치 없이 지내던 중 전신 쇠약감이 점점 심해져 다시 같은 병원을 방문하였다. 검사 소견에서 빈혈은 더욱 심해졌고 이전 검사에서는 정상이었던 총빌리루빈의 수치가 상승된 소견을 보여 본원으로 전원되었다.

과거력: 내원 2년 전 보건소에서 고혈압을 진단받고 간헐적으로 항고혈압제를 복용하였다.

당뇨, 결핵, 간 질환의 과거력은 없었고, 신장 질환의 과거력도 없었다.

가족력: 특별한 가족력은 없었다.

음주 및 흡연력: 과거 약 40여년 간 하루 소주 1병 정도의 음주를 하였고, 하루 담배 2개피 정도씩 소량의 흡연을 하였으나 내원 2개월 전부터 중단하였다.

약물 복용력: 내원 1달 전 한약을 5첩 정도 복용하였다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 130/78mmHg, 맥박은 90회/분, 호흡수 18회/분, 체온은 36.4°C였다. 환자는 만성 병색을 띠고 있었으나 의식은 명료하였다. 결막은 약간 창백하였고 공막에 황달 소견을 보이고 있었다. 두경부에 촉진되는 림프절은 없었고 경정맥 확장 소견도 관찰되지 않았다. 호흡음과 심음은 정상이었고 간장이나 비장은 촉진되지 않았으며 우상복부 압통 등

도 관찰되지 않았다. 요추부에 경미한 압통 소견을 보였고, 하지의 함요 부종은 없었으며, 늑골척추각 압통 소견도 관찰되지 않았다.

검사실 소견 및 방사선 소견: 일반 혈액 검사에서 백혈구 $7 \times 10^3/\text{mm}^3$, 혈색소 8.5g/dL, 헤마토크릿 25.0%, 혈소판 $193 \times 10^3/\text{mm}^3$ 이었다.

혈청 생화학 검사상 칼슘 10.3mg/dL, 혈중요소질소 13mg/dL, 크레아티닌 1.3mg/dL, 총콜레스테롤 322mg/dL, 총단백질 6.5g/dL, 알부민 3.9g/dL, AST 41IU/L, ALT 26IU/L, ALP 304IU/L, γ -GT 75IU/L, 총빌리루빈 4.0mg/dL, 직접 빌리루빈 2.3mg/dL이었다.

혈액 응고 검사에서 PT는 109.8% (0.95 INR), aPTT는 27.9초였다.

소변 검사에서 specific gravity 1.030, pH 5.0, 알부민 3+, 포도당 trace, 빌리루빈 2+, 잠혈 2+, 요빌리루빈 2+ 소견을 보였고 24시간 소변 단백량은 1,120mg이었다.

A형, B형, C형 간염 바이러스에 대한 검사는 모두 음성이었고, anti-HIV 항체도 음성이었다.

혈청 철은 104ug/dL, 총철결합능 180ug/dL, ferritin 1338.4ng/mL, reticulocyte count는 2.78%였고 haptoglobin은 7.3mg/dL 이하였다. 말초혈액 도말 검사에서는 정구성 정색소성 빈혈 소견과 tear drop cell, stomatocyte, ovalocyte 등이 관찰되었다.

혈청 IgG는 646.0mg/dL, IgA는 43.4mg/dL, IgM은 18.3mg/dL 이하로 감소되어 있었으며, 혈청 C3 38.7mg/dL, C4 18.6mg/dL로 모두 감소되어 있는 소견이었다. 혈청 cryoglobulin 및 ANA, ANCA 등도 모두 음성이었다.

간초음파 검사에서 간실질의 echogenicity가 약간 거칠어 보였으나 뚜렷한 국소 병변은 없었고, 간 종대나 비장 종대 및 뚜렷한 담도 확장 소견도 관찰되지 않았다.

요추와 미추에 대한 일반 촬영 검사에서 요추 1번과 4번에 압박 골절 소견을 보였고, 골주사 검사에서도 요추 1번과 4번의 압박 골절 소견 및 우측 8번 늑골 골절을 보였다.

임상경과: 빈혈 및 체중 감소가 있어 시행한 상부 위장관 내시경 검사에서 위 angle 부위에 편평하게 융기된 병변이 관찰되어 육안적으로 조기 위암이 의심되었고 조직검사에서는 adenocarcinoma, poorly differentiated type으로 확인되었다. 복부 전산화 단층 촬영에서는 위벽 비후나 위 주변에 1cm 이상으로 크기가 증가되어 있는 림프절은 관찰되지 않았고, 간과 비장, 췌장에 이상 소견은 없었다. 따라서 조기 위암에 대한 수술 여부

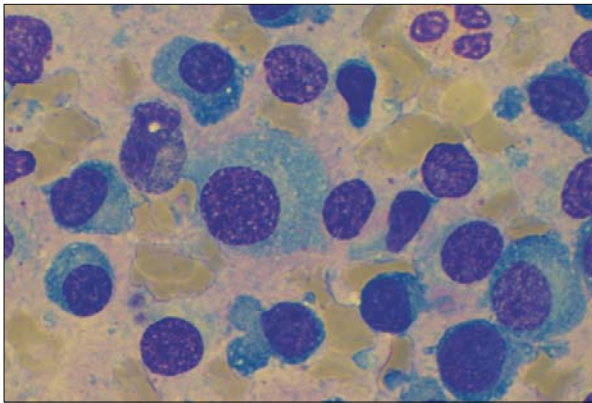


Fig. 1. Neoplastic plasma cells (in bone marrow) show abundant deep-blue cytoplasm with perinuclear halo (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

를 고려하게 되었고 이에 따라 척추의 압박 골절이 전 이성 병변인지 단순 압박 골절인지 감별하기 위하여 척추 자기공명영상 검사를 시행하였다. 검사에서 경추, 흉추 및 요추 전체에 골 전이가 의심되는 소견 및 요추 1번과 4번의 압박 골절 소견이 관찰되었다.

환자는 입원 후 총 빌리루빈 수치가 6.7mg/dL κ 까지 계속 증가하는 양상을 보였고, 전신 소양증을 호소하였다. 입원 초기 조기위암 및 이로 인한 주변 림프절 종대에 의해 간의 담도가 압박되어 황달이 발생하였을 것이라고 생각하였으나, 복부 전산화 단층 촬영상 이에 대한 증거를 찾지 못하여 황달의 원인이 확실치 않은 상태에서, 단백뇨의 감별 진단을 위해 시행되었던 소변 단백 전기 영동 검사에서 Bence Jones 단백뇨 소견이 관찰되었고, 소변 단백 면역 전기 영동 검사에서 free lamda type의 light chain이 검출되었다. 이어 시행한 골수 생검 및 흡인 검사에서 악성 형질 세포가 51.8%를 차지하여 다발성 골수종을 확인할 수 있었으며(Fig. 1), 골수에 경도로 아밀로이드가 침착되어 있었다.

따라서 황달도 다발성 골수종의 간 침범에 기인되었을 것으로 추정하였고 확실한 진단을 위해 간 조직 검사를 시행하였다. 간 조직 검사에서는 간 조직으로의 형질세포의 침윤이 관찰되었으며, 현저한 간세포성 및 모세소관성 담즙 정체 현상이 관찰되었다(Fig. 2). 형질 세포임을 다시 확인하기 위해 시행한 CD 138 염색에 양성 소견을 보였으며(Fig. 3), 카파(k) 및 람다(l) 경쇄에 대한 염색은 음성 소견을 보였다.

치료: 환자와 보호자가 조기 위암과 다발성 골수종에 대한 치료를 모두 거부하여, 빌리루빈이 지속적으로

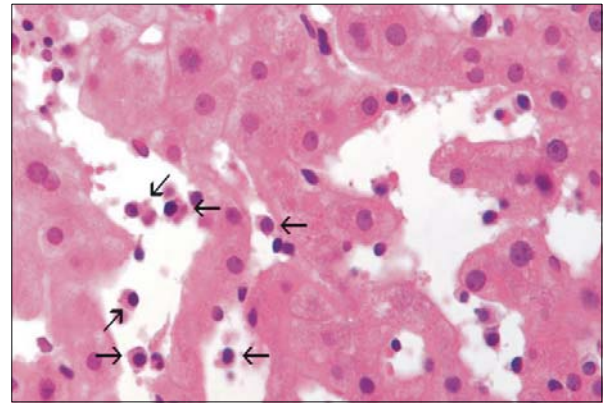


Fig. 2. The infiltrated myeloma cells are seen in dilated sinusoids (H & E stain, $\times 400$).

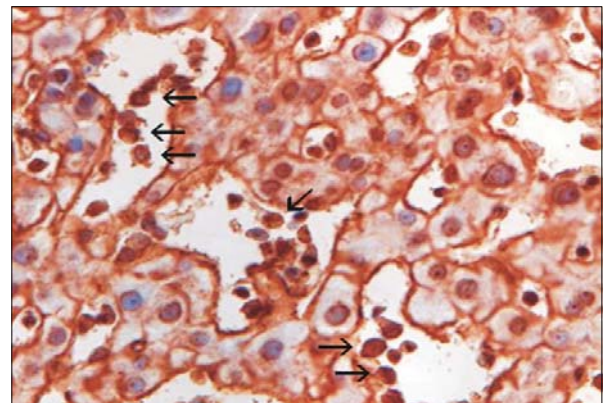


Fig. 3. The immunostains for CD 138, myeloma cells show intense cytoplasmic reactivity, but surrounding hepatocytes does not ($\times 400$).

상승하고 있는 상태에서 퇴원하였으며 현재 외래 추적 관찰 중이다. 퇴원 시 환자는 혈색소 8.0g/dL, AST 78IU/L, ALT 53IU/L, alkaline phosphatase 404IU/L, 총 빌리루빈 8.2mg/dL였으며, 마지막으로 외래에서 실시한 검사상 혈색소 10g/dL, AST 69IU/L, ALT 39IU/L, alkaline phosphatase 787IU/L, 총빌리루빈 5.3mg/dL로 다소 호전되는 양상을 보이고 있었다.

고 찰

본 증례는 골수종 세포의 간 조직 침윤에 의해 비폐쇄성 황달이 유발되었음을 간 조직 검사를 통해 확인하였던 경우이다. 이는 1993년 국내에서 처음으로 복강경을 통한 간조직 검사를 통해 골수종 세포의 간 조직 침윤을 확인하였던 경우에 이어 두 번째 증례 보고

이다.

다발성 골수종 환자에서 진단 당시에 골수종 세포의 간 조직 침윤에 의해 비폐쇄성 황달이 동반되는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다. Thomas 등의 사후 부검 연구에 따르면 황달이 있었던 9명의 환자 중 8명 환자에서 골수종 세포가 간 조직에 침윤되어 있는 소견이 관찰되어³⁾ 골수종 세포의 간 조직 침윤이 드물지는 않음이 보고되기는 하였으나 다발성 골수종 진단 당시에 골수종 세포의 간 조직 침윤이 확인되었던 예는 국내에서 보고되었던 1예를 포함하여 오직 3예만이 문헌에 보고되고 있다.⁶⁻⁸⁾

우리 나라에서는 상복부 불쾌감 및 다발성 관절통을 주소로 내원한 만성 B형 간염 보균자인 39세 여자에서 B형 간염 바이러스에 의한 만성 간질환을 의심하고 시행한 간 조직 검사에서 다발성 골수종의 간 조직 침범이 확인되어 보고된 바 있으며 당시 환자는 혈청 aminotransferase의 상승 및 간비 종대가 있었고 혈청 총빌리루빈 수치는 0.6mg/dL으로 정상이었다.⁶⁾ 또한 전신 쇠약감, 체중 감소, 위장관 출혈을 주소로 내원한 76세 남자에게서 간종대 및 총빌리루빈 8.1mg/dL의 황달로 간 조직 검사를 시행하여 다발성 골수종 세포의 간 조직 침범을 확인한 예가 있으며,⁷⁾ 황달과 백색 변(pale stool) 및 짙은 소변(dark urine)을 주소로 내원한 66세 남자에서 IgA 다발성 골수종의 간조직 침범이 보고된 바 있다.⁸⁾

본 증례에서 관찰된 골병변은 조기 위암에 의한 병변인지 아니면 다발성 골수종에 의한 병변인지는 확인할 수 없었으나 조기 위암에 의한 다른 전이성 병변이 없었고 위장 주변의 림프절 종대도 동반되지 않아 임상적으로는 다발성 골수종에 의한 병변일 가능성이 더 높을 것으로 추정하였다.

본 증례에서는 조기 위암과 다발성 골수종이 병발되었다. 이들 간의 관련성 여부는 알 수는 없었으나 다발성 골수종 환자에서 동반되는 고형암은 거의 대부분 다발성 골수종에 대한 항암 치료 이후에 이차적으로 발생하는 것으로 알려져 있고,⁹⁾ 또한 다발성 골수종과 관련되어 조기 위암이 동반되었다는 문헌 보고도 없어 본 증례에서 동반된 조기 위암은 다발성 골수종과는 직접 관련이 없을 것으로 추정하였다.

다발성 골수종의 진단 당시에 황달이 동반되는 경우는 흔하지 않으며, 그러한 경우에도 다발성 골수종 세포가 직접 간 조직으로 침범하여 황달이 나타나는 경우는 더욱 드물다. 그러나 이상의 예에서 볼 수 있듯이 다발성 골수종에서 황달이 동반된 경우에는 황달의 감

별 진단으로 골수종 세포의 간 조직 침윤도 의심해 보아야 할 것으로 생각한다.

요 약

다발성 골수종 환자의 5% 미만에서 골수 이외의 조직 침범에 의한 증상이 동반된다. 저자들은 다발성 골수종의 간 조직 침범에 의해 비폐쇄성 황달이 동반되었던 경우를 경험하였기에 보고하는 바이다.

전신 쇠약감과 체중 감소, 황달과 빈혈 및 단백뇨를 주소로 내원한 70세 남자 환자로, 내원 후 시행한 검사 결과 혈색소 8.5mg/dL, calcium 10.3mg/dL, creatinine 1.3mg/dL, AST 41IU/L, ALT 26IU/L, total bilirubin 4.0mg/dL, direct bilirubin 2.3mg/dL, alkaline phosphatase 304IU/L, 24시간 소변 단백질은 1,120mg이었다. B형, C형 간염 바이러스에 대한 검사는 모두 음성이었고, 복부 전산화 단층 촬영상 특별한 소견은 관찰되지 않았다. 원인을 알 수 없는 단백뇨에 대한 검사로 시행한 소변 단백질 전기 영동 검사 및 면역 전기 영동 검사상 free lamda type light chain이 검출되었고, 이에 대해 시행한 골수 검사에서 다발성 골수종을 진단하였다. 이후 황달에 대한 검사로 시행한 간 조직 검사상 다발성 골수종 세포의 간 조직 침범에 의해 비폐쇄성 황달이 발생하였음을 확인하였다. 이와 같이 다발성 골수종 환자에서 황달이 동반되어 있을 경우, 매우 드물지만 다발성 골수종 세포의 간 조직 침범에 의한 황달의 가능성을 고려해야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinico-pathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:380-92.
- 2) Mouloupoulos LA, Granfield CA, Dimopoulos MA, Kim EE, Alexanian R, Libshitz HI. Extraosseous multiple myeloma: imaging features. *ARJ* 1993;161:1083-7.
- 3) Thomas FB, Clausen KP, Greenberger NJ. Liver disease in multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1973; 132:195-202.
- 4) Fischer A, Suhrland M, Vogl SE. Myeloma of the head of the pancreas: a case report. *Cancer* 1991; 67:681-3.
- 5) Michopoulos S, Petraki K, Petraki C, Dimopoulos MA. Light chain deposition disease of the liver without renal involvement in a patient with multiple myeloma related to liver failure and rapid fatal

- outcome. Digestive Disease and Sciences 2002;47:730-4.
- 6) Yoon YS, Yoo HM, Chon CY, et al. Liver involvement in multiple myeloma proven by peritoneoscopy: a case report. Yonsei Med J 1993;34:90-7.
- 7) Pastor E, Perella M, Gomez A, Grau E, Perez A, Escandon J. Multiple myeloma of the liver presenting as nonobstructive jaundice. Am J Hematol 1996;53:205-6.
- 8) Arebi N, Patel B, Aqel NM, Pitcher MCL. IgA multiple myeloma presenting as non-obstructive jaundice. Postgrad Med J 2004;80:489-90.
- 9) Stegman R, Alexanian R. Solid tumors in multiple myeloma. Ann Intern Med 1979;90:780-2.
-