

다발성골수종 환자에서 질병 진행 예측인자로서 혈청 Thrombopoietin과 임상지표 분석

이재진¹ · 강소영² · 이우인²

경희대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학과교실²

The Analysis of Thrombopoietin and Clinical Parameters as a Marker for Disease Progression in Patients with Multiple Myeloma

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

Division of Hematology & Medical Oncology, Departments of Internal Medicine¹, and Laboratory Medicine²,
Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Multiple myeloma (MM) causes the suppression of hematopoiesis because of malignant cells in the bone marrow. Thrombopoietin (TPO) is regulated by a feedback mechanism with platelets. Recently, it was suggested that an elevated TPO without thrombocytopenia was associated with impaired hematopoiesis. We evaluated whether TPO levels could be a marker for disease progression in MM.

Methods : The TPO levels were measured in 70 blood samples from 27 patients (newly/previously-diagnosed patients=13/14). We analyzed the TPO and clinical parameters, WBC, hemoglobin, creatinine, calcium, M-protein, protein, albumin, and β 2-microglobulin. The TPO in 20 healthy controls ranged from 6 to 69 pg/mL.

Results : The TPO levels were significantly higher in MM patients with thrombocytopenia than in patients without thrombocytopenia and the healthy controls (median TPO: 293.0 pg/mL vs 59.6 pg/mL and 35.6 pg/mL, $P<0.0001$). There was a negative correlation between the TPO levels and the blood cells, i.e., leukocytes ($r=-0.293$), hemoglobin ($r=-0.378$) and platelets ($r=-0.508$) ($P<0.05$). Elevated TPO were found in association with normal platelet counts ($N=20$). Among the samples without thrombocytopenia, especially one year after the diagnosis, the hemoglobin (10.3 vs 12.9 g/dL, $P=0.025$) and albumin (3.3 vs 4.0 g/dL, $P=0.085$) were lower and the M-protein and protein tended to be higher in patients with elevated TPO compared to those with normal TPO.

Conclusions : Serum TPO was elevated with thrombocytopenia and related to impaired hematopoiesis. The elevated TPO without thrombocytopenia might be considered as impaired hematopoiesis and a marker for disease progression in patients with MM. (*Korean J Lab Med* 2009;29:82-8)

Key Words : *Thrombopoietin, Multiple myeloma, Hematopoiesis, Platelet*

서론

Received : November 16, 2007

Manuscript No : KJLM2085

Revision received : August 3, 2008

Accepted : August 4, 2008

Corresponding author : Jae Jin Lee, M.D.

Department of Hematology & Medical Oncology, East-West Neo Medical Center, Kyung Hee University College of Medicine, 149 Sangil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea
Tel : +82-2-440-6123, Fax : +82-2-440-7287
E-mail : lj2lj2@hanmail.net

혈청 thrombopoietin (TPO) 농도는 혈소판 감소증과 관련되어 증가하는 양상을 보인다[1-3]. 그 기전으로 제시되고 있는 이론은 혈소판 감소에 따른 혈중 TPO의 축적으로 그 수치가 상승한다는 것이다. 혈청 TPO는 주로 간에서 생성되며, 거대핵세

포계열 및 혈소판 표면에 발현되어 있는 TPO 수용체인, c-Mpl과 결합하여 혈중에서 제거되므로 거대핵세포계열 및 혈소판 수의 감소는 혈중 TPO 농도의 상승을 초래하게 된다[1-9].

다발성골수종은 골수 내에서 암세포의 증식으로 인해 조혈작용이 억제되기 때문에, 혈색소 및 백혈구뿐만 아니라 혈소판의 저하 등이 관찰된다. 다발성골수종의 증상 중 점막에서의 출혈성 경향이 나타날 수 있으며, 그 발생기전은 드물게 이상단백질(paraprotein)로 인해 혈소판 기능의 이상을 초래하는 경우도 있으나, 대부분 골수 내 조혈 작용의 억제로 인한 혈소판 수의 감소 때문이다.

Folmann 등의 연구 결과에 의하면, 혈소판이 저하되어 있는 다발성골수종 환자에서 혈중 TPO 농도가 증가되어 있음을 관찰할 수 있어, 다발성골수종에서도 혈소판 저하로 인해 TPO의 혈중 제거가 감소됨을 알 수 있다[10]. 또한, 이 연구에서는 혈소판 수가 감소된 환자뿐만 아니라, 혈소판 수가 정상인 다발성골수종 환자에서도 혈중 TPO 농도의 상승을 관찰할 수 있었다고 하였다. 그 기전으로서 TPO의 과잉생산을 통해 정상적인 조혈작용을 나타내도록 했다는 이론이 제시되고 있으며, 혈소판 수 저하 없이 나타나는 혈청 TPO 농도의 상승소견은 곧 골수 조혈기능의 저하를 초래할 것이라는 예측인자로 고려될 수 있다고 하였다. 이러한 결과는 혈소판 수 및 혈중 TPO 농도와와의 상관관계를 통해 다발성골수종의 질병 진행 정도를 예측할 수 있는 인자들로 고려될 수 있는지에 대한 연구의 필요성을 제안하게 되었다.

현재 다발성골수종의 질병 진행에 대한 예측인자로써 임상적 병기, 혈색소 수치, 백혈구 수, 크레아티닌 농도 등이 있다. 그러나 이러한 인자들의 수적인 변화는 다발성 골수종의 상태가 상당히 진행되어 이미 골수의 기능이 저하된 이후에야 나타나게 된다. 만일, 혈소판 수 및 혈청 TPO 농도와와의 상관관계를 통해 골수기능의 저하가 초래되기 전에 다발성골수종의 병의 진행 정도를 예측할 수 있다면, 조기에 병의 조절이 가능하게 된다.

이에 본 연구에서는 다발성골수종 환자에서 혈소판 수와 혈청 TPO 농도에 따른 임상양상의 분석 및 질병 진행을 예측하는 임상지표와의 관련성의 분석을 통해 질병진행 예측 인자로 이 용할 수 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

본 연구는 후향적 연구로서, 경희대학교부속병원을 내원하여

다발성골수종으로 진단된 27명의 환자에서 2005년 1월부터 2006년 12월까지 70개의 말초 혈액을 채취해 분석하였다. 전체 환자 27명 중 13명은 이 기간 내에 새롭게 다발성골수종으로 진단을 받았으며, 14명은 이 기간 전에 진단을 받은 후 치료 중이거나 추적관찰 중인 환자였다. 이러한 14명의 진단 시부터 혈청 TPO 분석을 위한 혈액채취 시기까지의 중앙값은 3.6년(1-18년)이었다. 27명 중 14명이 남자였으며, 연령의 중앙값은 66세(47-79세)였다. 새롭게 진단된 환자를 포함하여 추적관찰 중이던 환자들의 검체 채취 당시의 다발성골수종의 병기는 모두 3기였다. 다발성골수종 중 IgG 종류가 18명으로 가장 많았으며, IgA 종류가 6명, 경쇄질환 중 kappa 종류가 2명, 그리고 lambda 종류가 1명이었다. 경쇄질환만으로 분류하였을 때는 kappa 종류가 16명, 그리고 lambda 종류가 11명이었다. 27명의 환자로부터 추적 관찰하며 70개의 혈청을 채취하여 분석하였다.

27명의 환자 중 22명은 진단 후 혹은 추적 관찰 중 다발성골수종 치료를 위해 melphalan과 prednisolone 병합요법, vincristine과 adriamycin과 dexamethasone 병합요법, velcade, 혹은 dexamethasone 단독요법을 투여받았다. 70개의 혈청 중 20개는 치료 전 검체이거나 치료 후 6개월 이상 경과한 검체로서 치료와 무관한 것으로 분류되었다. 50개의 검체는 치료 후 2주에서 10주 사이에 채취되었고, 이 중 5개의 검체는 골수억제 부작용이 관찰되는 시점의 것이었다.

그리고, 건강한 대조군 20명의 혈청검사를 통해 TPO의 정상 범위를 산정하였다.

2. TPO 검사

TPO 측정은 Quantikine human thrombopoietin kit (R&D Systems, Minneapolis, USA)를 이용해 sandwich 효소면역측정법으로 정량 분석하였다. 표본 검체와 환자군의 검체를 TPO에 대한 특이 단클론 항체로 전처리한 후 세척과정을 거치고, TPO에 대한 enzyme이 부착된 다클론 특이 항체로 처리하였다. 정상 대조군 20명의 혈청 혈청 TPO 농도의 범위는 6-69 pg/mL이었다.

3. 일반혈액검사

모든 환자에서 TPO 검사를 위해 혈액 채취 시기와 동일하게 일반혈액 검사로 다음과 같은 검사를 시행하였다. 전체혈구 계산을 통해 백혈구(참고치; 4,000-10,000/ μ L), 혈색소치(참고치; 여자, 12-16 g/dL; 남자, 13-17 g/dL), 혈소판 수(참고치;

150,000–350,000/ μ L)를 측정하였고, 단백질(참고치; 5.8–8.0 g/dL), 알부민(참고치; 3.1–5.2 g/dL), 면역글로불린, β 2-microglobulin (참고치; 1–2.4 mg/L), M-단백 수치, 크레아티닌(참고치; 0.6–1.2 mg/dL), 칼슘 수치(참고치; 8.4–10.2 mg/dL)를 측정하였다.

4. TPO 농도와 임상 지표와의 상관관계

다발성골수종 환자에서 백혈구, 혈색소, 혈소판, 크레아티닌, 칼슘, M-단백, β 2-microglobulin, 단백질 그리고 알부민 등의 임상 지표와 혈청 TPO 농도와의 상관관계를 분석하고자 하였다. 그리고, 혈소판 수 및 혈청 TPO 농도의 정상 혹은 증가된 환자군들의 백혈구, 혈색소 및 골수 검사의 조혈기능을 분석하였고, 크레아티닌, 칼슘, M-단백, β 2-microglobulin, 단백질 그리고 알부민 등의 다른 임상 지표도 비교 분석하였다.

5. 통계분석

통계분석은 SPSS를 이용해 시행하였다. TPO와 여러 임상적인 예후인자의 상관관계를 분석하기 위해 Pearson correlation 분석법을 이용하였다. 70개 표본의 두 그룹의 각 변수의 비교 분석을 위해 Mann-Whitney test를 사용하였고, 세 그룹 이상의 변수의 비교분석을 위해 ANOVA를 사용하였다. 모든 통계학적 결과의 유의수준은 양측검정으로 시행하였으며, 0.05 미만으로 정의하였다.

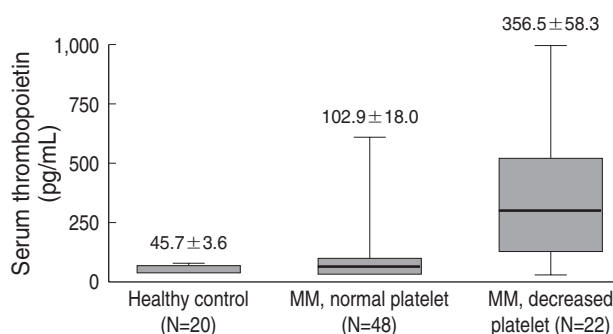


Fig. 1. The serum thrombopoietin level of healthy control and patients with multiple myeloma. The serum thrombopoietin level was not only significantly different among three groups ($P < 0.0001$) by ANOVA but also between multiple myeloma with normal platelet and multiple myeloma with decreased platelet ($P < 0.001$) by Mann-Whitney test.

Abbreviations: MM, multiple myeloma; N, sample size.

결 과

1. 혈소판 수의 변화에 따른 혈청 TPO 농도

정상 대조군 및 다발성골수종 환자들의 혈소판 수에 따라 혈청 TPO 농도를 분석하였다(Fig. 1). 정상 대조군은 20명이었다. 다발성골수종 환자는 전체 27명이었으며, 27명으로부터 채취한 70개의 혈액을 분석하였다. 20명 정상 대조군의 혈청 TPO 농도 평균 및 표준오차는 45.7 ± 3.6 pg/mL이었다. 혈소판 수가 정상인 환자군의 검체 48개의 혈청 TPO 농도의 평균 및 표준오차는 102.9 ± 18.0 pg/mL로 측정되었다. 혈소판 수가 저하된 환자군의 검체 22개의 혈청 TPO 농도는 356.5 ± 58.3 pg/mL로 측정되었다.

정상 대조군 및 혈소판 수가 정상인 다발성골수종 환자의 TPO 농도와 비교해 혈소판 수가 낮은 다발성골수종 환자의 혈청 TPO 농도가 증가되어 있음을 관찰할 수 있었다($P < 0.0001$). 그러나, 혈소판이 저하된 환자군에서만뿐만 아니라, 혈소판 수가 정상인 환자군의 검체 48개 중 20개의 검체에서도 혈청 TPO 농도가 증가되어 있었다.

2. 혈청 TPO 농도와 임상 지표와의 상관관계

혈청 TPO와 백혈구, 혈색소, 혈소판, 크레아티닌, 칼슘, M-단백, β 2-microglobulin, 단백질 그리고 알부민 등의 임상 지표와의 관련성을 분석하였다(Table 1). 혈청 TPO 농도가 높아질수록 혈소판 수($r = -0.508$, $P < 0.001$), 혈색소 농도($r = -0.378$, $P = 0.001$) 및 백혈구 수($r = -0.293$, $P = 0.014$)가 낮아지는 음의 상관관계를 보였다. 반면에, 혈청 TPO 농도가 높아질수록 크레아티닌($r = 0.331$, $P = 0.007$)은 높아지는 양의 상관관계를 보였다. 혈청 TPO 농도와 M-단백 수치, 단백질, 알부민, β 2-microglobulin 등의 임상 지표와의 상관관계 분석에서는 관련성이 발견되지 않았다.

Table 1. The Pearson correlation between thrombopoietin and clinical parameters

	Pearson correlation	P value
Platelet	-0.508	<0.001
Hemoglobin	-0.378	0.001
Creatinine	0.331	0.007
White blood cell	-0.293	0.014
M-protein	0.185	0.125
Total protein	0.137	0.258
β 2-microglobulin	-0.112	0.504
Albumin	-0.032	0.795
Calcium	-0.005	0.968

Table 2. The analysis of clinical parameters according to the platelet count in patients with elevated thrombopoietin

	Platelet count $\leq 150 (\times 10^3/\mu\text{L})$ (N=20)	Platelet count $>150 (\times 10^3/\mu\text{L})$ (N=20)	P value
Number of patients	10	11	
Sex (M/F)	16/4	15/5	1.000
Age (Median, yr)	68 (49-79)	62 (47-74)	0.358
M protein (g/dL)	3.8 ± 0.6	2.2 ± 0.4	0.025
Protein (g/dL)	8.9 ± 0.5	7.5 ± 0.4	0.032
White blood cell ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$4,923 \pm 588$	$6,166 \pm 486$	0.111
Creatinine (mg/dL)	1.6 ± 0.4	1.2 ± 0.2	0.349
Hb (g/dL)	9.5 ± 0.5	10.1 ± 0.5	0.413
$\beta 2$ -microglobulin (mg/L)	6.4 ± 2.7	4.6 ± 1.2	0.611
Albumin (g/dL)	3.4 ± 0.2	3.2 ± 0.1	0.736
Calcium (mg/dL)	8.7 ± 1.1	8.8 ± 0.8	0.783

Mann-Whitney test.

Abbreviations: M, male; F, female; N, sample size.

3. 혈청 TPO 농도가 증가된 환자군의 혈소판 수에 따른 임상 분석

다발성골수종 환자의 전체 70개의 검체 중 40개에서 혈청 TPO 농도의 증가가 관찰되었다. 40개 중 20개의 검체는 혈소판 수가 감소되어 있었으나, 20개의 검체에서는 혈소판 수가 정상 소견을 보였다.

혈청 TPO가 증가되어 있으면서, 혈소판이 저하된 군과 정상인 군의 환자의 임상적 특징을 비교 분석하였다. 두 군의 연령의 중앙값은 각각 68세 그리고 62세였다. 두 환자군의 성별 및 나이는 통계적으로 차이를 보이지 않았다(Table 2).

그리고, 두 군의 백혈구, 혈색소치, 크레아티닌, 칼슘, M-단백, 단백질, 알부민 그리고 $\beta 2$ -microglobulin 등의 임상 지표에 대해 비교 분석하였다. 혈소판이 정상인 환자군과 비교해 혈소판이 저하되어 있는 환자군에서의 M-단백 수치(2.2 g/dL vs 3.8 g/dL ; $P=0.025$)와 단백질 농도(7.5 g/dL vs 8.9 g/dL ; $P=0.032$)가 의미 있게 높게 관찰되었다(Table 2). 백혈구와 혈색소 농도의 비교 시 통계적으로 유의하지는 않았으나, 혈소판이 저하되어 있는 군의 수치가 낮은 경향을 보였다. $\beta 2$ -microglobulin은 통계적인 차이를 보이지는 않았으나, 혈소판이 정상인 군에 비해 저하되어 있는 군의 수치가 높은 경향을 보였다(4.7 mg/L vs 6.4 mg/L ; $P=0.611$).

4. 정상 혈소판 환자군의 혈청 TPO에 따른 임상 분석

다발성골수종 환자의 전체 70개의 검체 중 48개에서 정상 혈소판 소견을 보였다. 48개 중 28개의 검체는 혈청 TPO가 정상

Table 3. The analysis of clinical parameters according to the thrombopoietin in blood samples with normal platelet at least 1 yr after the diagnosis of multiple myeloma

	Thrombopoietin $\leq 69 (\text{pg/mL})$ (N=5)	Thrombopoietin $>69 (\text{pg/mL})$ (N=17)	P value
Number of patients	4	11	
Sex (M/F)	3/2	14/3	0.548
Age (Median, yr)	71 (54-75)	55 (47-74)	0.140
Hb (g/dL)	12.9 ± 1.1	10.3 ± 0.6	0.025
Albumin (g/dL)	4.0 ± 0.3	3.3 ± 0.1	0.085
M protein (g/dL)	0.9 ± 0.1	2.0 ± 0.5	0.493
Creatinine (mg/dL)	0.8 ± 0.2	1.3 ± 0.2	0.517
Calcium (mg/dL)	9.0 ± 0.1	8.9 ± 0.2	0.635
Protein (g/dL)	6.8 ± 0.4	7.4 ± 0.4	0.649
White blood cell ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$5,978 \pm 961$	$6,292 \pm 565$	0.880
$\beta 2$ -microglobulin (mg/L)	4.1 ± 0.1	5.1 ± 1.7	1.000

Mann-Whitney test.

Abbreviations: M, male; F, female; N, sample size.

소견이었으나, 20개의 검체에서는 혈청 TPO가 증가된 소견을 보였다.

혈소판이 정상 소견을 보이면서, 혈청 TPO가 정상인 환자군과 증가된 환자군의 임상적 특징을 비교 분석하였다. 두 군의 연령의 중앙값은 각각 65세 그리고 62세였다. 혈청 TPO가 정상인 환자군에서 여자 환자가 통계적으로 의미 있게 많았다(79% vs 25% , $P<0.0001$). 두 군의 백혈구, 혈색소치, 크레아티닌, 칼슘, M-단백, 단백질, 알부민 그리고 $\beta 2$ -microglobulin 등의 임상 지표에 대해 비교 분석하였으나, 통계적으로 차이를 보이지 않았다.

두 군의 병력을 분석해 보면, 혈청 TPO가 정상인 환자군은 14명으로, 그 중 8명은 새롭게 다발성골수종으로 진단된 환자였으며, 28개의 검체 중 23개의 검체는 진단 후 1년 이내의 것이었다. 반면에, 혈청 TPO가 증가된 환자군 11명 중 새롭게 다발성골수종으로 진단된 환자는 2명이었으며, 20개의 검체 중 16개는 진단 후 1년 이상된 검체이었다. 두 군의 진단 이후 1년 이내에 채취된 검체를 비교해보았을 때, 백혈구, 혈색소치, 크레아티닌, 칼슘, M-단백, 단백질, 알부민 그리고 $\beta 2$ -microglobulin 등의 임상 지표에서 통계적으로 차이를 보이지 않았다. 그러나 진단 후 1년 이상 경과되어 채취된 검체를 비교해본 결과, 혈색소치가 유의하게 혈청 TPO가 높았던 군에서 낮게 관찰되었으며, 통계적으로 의미는 없었으나, M-단백 수치, 단백질이 높은 경향을 보였으며 알부민이 낮은 경향을 보였다(Table 3).

5. 다발성골수종 치료에 따른 혈소판 및 TPO 변화

전체 27명의 환자 중 21명에서 치료 경과 중의 혈액을 2회 이

상 채취하였고, 이러한 검체들의 치료에 따른 혈소판 및 TPO의 변화를 관찰하였다.

혈소판 및 TPO 모두 정상 소견을 보였던 8명 중 7명은 진단 후 1년 이내의 검체들로서, 치료에 대해 진행 소견을 보인 환자는 없었으며 치료에 따른 혈소판 및 TPO 수치는 정상범위를 유지하고 있었다. 8명 중 1명은 진단 후 치료에 대한 반응은 안정 상태를 유지하고 있으나, 일 년 이내의 검체는 모두 정상 범위이나, 일년 이후의 검체는 혈소판이 정상이면서 TPO가 증가되는 소견을 보였다.

혈소판이 정상이나 TPO가 증가되어 있던 8명 중 1명은 진단 일년 이내의 검체로서 치료에 대해 반응을 보이면서 혈소판과 TPO가 정상범위로 회복되었으며, 진단 후 일 년 이상된 검체였던 4명은 치료에 대한 병의 진행 소견이 없었으나 지속적으로 처음과 같은 소견을 보였다. 8명 중 3명은 치료에 대해 진행 소견을 보였으며, 혈소판이 저하되고 TPO가 증가되는 양상이 관찰되었다.

혈소판이 저하되어 있으며 TPO가 증가되어 있던 5명 중 1명은 치료에 대한 반응을 보이며 혈소판이 정상이나 TPO가 증가된 양상을 보이다가 병이 진행되며 다시 처음과 동일한 소견을 보였다. 5명 중 2명은 치료에 대해 안정상태를 유지하는 수준으로 처음과 동일한 소견을 유지하였다. 5명 중 진단 후 일 년 이상 경과된 검체들로 치료에 대해 안정상태를 유지하고 있으나, 혈소판 및 TPO가 정상범위로 된 1명과 혈소판이 정상이나 TPO가 증가된 1명이 있었다.

전반적으로 정상 혈소판 및 정상 TPO를 보이던 검체들은 병의 경과와 함께 혈소판은 정상이나 TPO가 증가하는 양상으로 변화하였고, 병이 진행되는 경우 혈소판 저하와 TPO 증가를 관찰할 수 있었다.

고 찰

혈청 TPO는 다양한 혈액 질환에서 연구되어 왔으며, 많은 연구에서 혈소판 수 감소를 보이는 혈전성혈소판감소성자색반, 재생불량성빈혈, 그리고 각 항암치료에 따른 골수억제 등의 경우에 혈청 TPO가 증가됨을 관찰하였다[11-20]. 혈소판 수의 조절에 중요한 작용을 하는 TPO는 간과 신장에서 주로 생산되며, 혈소판 수 생성이 급격하게 요구되는 경우 골수나 비장에서 만들어지기도 한다. 생성된 TPO는 Mpl을 발현하는 CD34+ 세포, 거대핵세포계열 및 혈소판의 TPO 수용체에 결합하며, 이 기전을 통해 혈액 내에서 제거된다[1-9]. 결국 혈소판 수가 저하되는 상태에서는 혈청 TPO를 제거하는 세포가 감소하게 되므로 혈청

TPO의 혈액 내 증가를 유발하는 양성 되먹임 작용을 유도하게 된다. 본 연구에서도 정상 대조군 및 다발성골수종 환자 중 정상 혈소판 수 소견을 보이는 환자군과 비교하여 혈소판 수 감소를 보이는 다발성골수종 환자에서 혈청 TPO의 현저한 증가를 관찰하였다.

다발성골수종은 골수 내 침범으로 혈소판 조혈을 비롯한 조혈계에 영향을 미치게 된다. 다발성골수종의 병의 진행 정도는 임상적으로 병기, 크레아티닌, 빈혈 정도 등을 통해 예측하게 된다[21]. 본 연구에서는 혈청 TPO를 다발성골수종에서 병의 진행 정도의 예측 인자로 고려해볼 수 있는지 알아보하고자 다른 임상적인 질병 진행인자와의 상관관계를 분석하여 보았다. 본 연구 결과에서 혈청 TPO가 높을수록 통계학적으로 의미 있게 백혈구 수치, 혈색소 농도, 혈소판 수가 감소하였고, 크레아티닌은 증가하였다. 이러한 결과는 혈청 TPO를 통해 다발성골수종의 병의 진행 정도를 예측할 수 있는 가능성을 제시했다고 볼 수 있다. Folman 등의 연구에서도, 혈청 TPO 농도와 병기, 백혈구, 혈색소치 및 혈소판 수 등과의 상당한 관련성을 밝힌 바 있다[10].

본 연구 결과에서 혈청 TPO 농도는 혈소판 수가 정상인 다발성골수종 환자에서도 증가 소견을 보였다. 이러한 환자들의 질환의 경과를 보면, 80%에서 진단 후 1년 이상의 질병 기간을 보이고 있었고, 질병 기간의 중앙값은 2년(1년-8.2년)이었다. 질병 이환기간이 1년 이상인 검체를 비교해본 결과, 혈소판 수가 정상이라도 혈청 TPO가 정상인 검체와 비교해 TPO가 높은 검체의 혈색소 농도가 현저히 저하된 소견을 보이고 있으며(10.3 g/dL vs 12.9 g/dL; $P=0.025$), 알부민도 낮은 양상을 보이고 있었다(3.3 g/dL vs 4.0 g/dL; $P=0.085$). 통계학적인 차이를 보이지는 않았으나, TPO가 높은 검체에서 M-단백과 단백질을 높은 양상을 보이고 있었다. 본 연구에 포함된 환자군의 병기가 모두 3기이기 때문에 병기를 통한 양군간의 비교는 어려우나, 혈색소치, 알부민, M-단백 그리고, 단백질 등의 예후와 관련된 임상 지표들이 혈소판은 정상이나 혈청 TPO가 높은 군에서 불량한 양상을 보이고 있어 혈청 TPO의 예후인자로서의 역할을 추정해볼 수 있겠다. Folman 등은 다발성골수종 환자 34명을 분석하였는데, 혈소판 수가 정상인 21명의 환자에서 혈청 TPO 농도가 증가되어 있음을 관찰하였고, 이들 중 60% 환자에서 빈혈 혹은 백혈구 감소가 동반됨을 관찰하여 본 연구와 유사한 결과를 보고하였으며[10], 이 저자들은 이러한 반응은 골수 내의 혈소판 수 조절을 위한 혈청 TPO의 과잉반응 발현 기전으로, 이는 골수 내 조절작용이 약화되어가고 있음을 시사하는 소견이라고 설명하였다.

본 연구 결과 중, 혈소판 수의 저하를 보이는 환자 중 2명에서 혈청 TPO 농도가 증가되어 있지 않았다. 이는 혈소판 수 저하에 대한 혈청 TPO의 부적절한 반응일 가능성도 고려되어야 할 것이다. Zwierzina 등에 의한 골수형성이상증후군 환자에서 혈청 TPO에 대한 연구 결과를 보면, 그 아형 중에서 특히 보다 진행된 병기에서 혈소판 수 저하에도 불구하고 혈청 TPO 농도가 증가되지 않았다[22]. 이러한 기전은 백혈병 클론에 의한 Mpl 수용체의 발현 증가로 혈청 TPO의 저하를 유도하여 혈청 TPO 반응을 감소시킨 것으로 생각되고 있다. 본 연구에서도 혈청 TPO의 부적절한 반응을 야기한 원인인자가 있을 것으로 추정되나 추후 혈청 TPO를 변화시키는 근원지에 관한 연구가 지속되어야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구를 통해 정상 대조군 및 정상 혈소판 수를 보이는 다발성골수종 환자와 비교해 낮은 혈소판 수를 보이는 다발성골수종 환자에서 혈청 TPO 농도가 증가됨을 관찰하였으며, 혈청 TPO는 질병 진행을 예측하는 다른 인자인 혈색소치, 백혈구, 크레아티닌과 관련성을 보여 질병진행 예측 인자로서의 역할을 보다 더 연구해볼 만한 가치가 있을 것으로 생각된다. 또한, 혈소판 수 저하를 보이지 않으며 혈청 TPO의 상승을 보이는 경우 골수 내 조혈작용을 위한 과잉반응으로서 부적절한 조혈 기능이 진행되고 있음을 예측할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

배경 : 다발성골수종은 골수 내 악성 세포의 증식으로 인해 조혈 기능의 저하를 초래하는 질환이다. 최근 혈소판이 정상이지만 thrombopoietin (TPO)의 증가는 부적절한 조혈작용의 지표이며 조혈작용을 유지하려는 보상기전이라는 연구결과가 있었다. 저자들은 다발성 골수종 환자에서 TPO와 임상지표와의 분석을 통해 질병진행인자로 고려할 수 있는지를 알아보고자 하였다.

방법 : 27명의 환자로부터 채취한 70개의 혈액을 통해 혈청 TPO를 측정하였다. 13명은 새롭게 다발성골수종으로 진단받은 환자였으며, 14명은 이전에 진단받고 추적관찰 중인 환자였다. 혈청 TPO 및 혈소판 수에 따른 백혈구, 혈색소치, 크레아티닌, 칼슘, M-단백, 단백질, 알부민 그리고 $\beta 2$ -microglobulin 등의 임상 지표에 대해 비교 분석하였다. 정상 대조군 20명의 혈청 TPO 농도범위는 6-69 pg/mL이었다.

결과 : 혈청 TPO 농도는 정상 대조군 및 정상 혈소판 수를 보이는 다발성골수종 환자와 비교해 혈소판 수 저하를 보이는 다발성골수종 환자에서 통계적으로 의미 있게 높았다(median TPO: 293.0 pg/mL vs 59.6 pg/mL and 35.6 pg/mL, $P < 0.0001$).

혈청 TPO가 높을수록 백혈구($r = -0.293$), 혈색소치($r = -0.378$) 및 혈소판 수($r = -0.508$)는 저하되는 음의 상관관계를 보였다($P < 0.05$). TPO 증가는 정상 혈소판을 보이는 검체에서도 관찰되었다($N = 20$). 혈소판 수가 정상이면서 혈청 TPO가 증가되어 있는 군은 혈청 TPO가 정상인 군에 비해 질병이환기간이 1년 이상인 환자가 많았으며, 이러한 군은 혈색소치(10.3 vs 12.9 g/dL, $P = 0.025$) 및 알부민(3.3 vs 4.0 g/dL, $P = 0.085$)이 낮았으며, M-단백 및 단백질의 수치가 높은 경향을 보였다.

결론 : 다발성골수종에서 혈청 TPO 농도는 혈소판 저하 시 증가되어 있었으며, 부적절한 조혈작용과 관련성을 보였다. 혈소판 저하 없이 TPO가 증가되어 있는 경우, 부적절한 조혈기능이 진행되고 있음을 예측할 수 있으며 질병 예측 인자로 고려해 볼 수 있겠다.

참고문헌

1. de Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD, Malloy BE, Gurney AL, Spencer SA, et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature* 1994;369:533-8.
2. Lok S, Kaushansky K, Holly RD, Kuijper JL, Lofton-Day CE, Oort PJ, et al. Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production in vivo. *Nature* 1994;369:565-8.
3. Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P, Li YS, Lu HS, Martin F, et al. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell* 1994;77:1117-24.
4. Debili N, Wendling F, Cosman D, Titeux M, Florindo C, Dusanter-Fourt I, et al. The Mpl receptor is expressed in the megakaryocytic lineage from late progenitors to platelets. *Blood* 1995;85:391-401.
5. Fielder PJ, Gurney AL, Stefanich E, Marian M, Moore MW, Carver-Moore K, et al. Regulation of thrombopoietin levels by c-mpl-mediated binding to platelets. *Blood* 1996;87:2154-61.
6. Li J, Xia Y, Kuter DJ. Interaction of thrombopoietin with the platelet c-mpl receptor in plasma: binding, internalization, stability and pharmacokinetics. *Br J Haematol* 1999;106:345-56.
7. Kuter DJ and Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood* 1995;85:2720-30.
8. Moller P, Andersson PO, Andersson AC, Wadenvik H. Plasma

- thrombopoietin concentrations in response to platelet transfusion therapy. *Acta Haematol* 2000;102:131-4.
9. Folman CC, de Jong SM, de Haas M, von dem Borne AE. Analysis of the kinetics of Tpo uptake during platelet transfusion. *Transfusion* 2001;41:517-21.
 10. Folman CC, de Jong CM, de Haas M, von dem Borne AE. In multiple myeloma increased thrombopoietin (Tpo) production may be involved in the maintenance of platelet production. *Eur J Haematol* 2001;66:337-41.
 11. Kunishima S, Tahara T, Kato T, Kobayashi S, Saito H, Naoe T. Serum thrombopoietin and plasma glyocalicin concentrations as useful diagnostic markers in thrombocytopenic disorders. *Eur J Haematol* 1996;57:68-71.
 12. Kojima S, Matsuyama T, Koderia Y, Tahara T, Kato T. Measurement of endogenous plasma thrombopoietin in patients with acquired aplastic anaemia by a sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Haematol* 1997;97:538-43.
 13. Schrezenmeier H, Griesshammer M, Hornkohl A, Nichol JL, Hecht T, Heimpel H, et al. Thrombopoietin serum levels in patients with aplastic anaemia: correlation with platelet count and persistent elevation in remission. *Br J Haematol* 1998;100:571-6.
 14. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, Meng G, Young NS, Dunbar CE, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 1996;87:4068-71.
 15. Chang M, Suen Y, Meng G, Buzby JS, Bussel J, Shen V, et al. Differential mechanisms in the regulation of endogenous levels of thrombopoietin and interleukin-11 during thrombocytopenia: insight into the regulation of platelet production. *Blood* 1996;88:3354-62.
 16. Meng YG, Martin TG, Peterson ML, Shuman MA, Cohen RL, Wong WL. Circulating thrombopoietin concentrations in thrombocytopenic patients, including cancer patients following chemotherapy, with or without peripheral blood progenitor cell transplantation. *Br J Haematol* 1996;95:535-41.
 17. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996;93:704-6.
 18. Martin TG 3rd, Somberg KA, Meng YG, Cohen RL, Heid CA, de Sauvage FJ, et al. Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. *Ann Intern Med* 1997;127:285-8.
 19. Shimazaki C, Inaba T, Uchiyama H, Sumikuma T, Kikuta T, Hirai H, et al. Serum thrombopoietin levels in patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:771-5.
 20. Usuki K, Tahara T, Iki S, Endo M, Osawa M, Kitazume K, et al. Serum thrombopoietin level in various hematological diseases. *Stem Cells* 1996;14:558-65.
 21. 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.
 22. Zwierzina H, Rollinger-Holzinger I, Nuessler V, Herold M, Meng YG. Endogenous serum thrombopoietin concentrations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1998;12:59-64.