

강직척추염 환자에서 발생한 병적 골절을 동반한 다발성 골수종 1예

대구파티마병원 류마티스내과¹, 감염내과²

권혁용¹ · 한승우¹ · 권종규¹ · 최진우¹ · 이경숙¹ · 권기태² · 김건우¹

= Abstract =

IgA Multiple Myeloma Presenting with Pathologic Fracture at Clavicle in a Patient with Ankylosing Spondylitis

Hyuck Yong Kwon¹, Seung Woo Han¹, Jong Kyu Kwon¹, Jin Woo Choi¹,
Kyung Sook Lee¹, Ki Tae Kwon², Gun Woo Kim¹

*Divisions of Rheumatology¹ and Infectious Diseases²,
Department of Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea*

Multiple myeloma (MM) is a malignant monoclonal proliferation of plasma cells that commonly causes pathologic fractures in the vertebrae, femur, humerus and rib. Although the association of MM and ankylosing spondylitis (AS) has rarely been reported, most of MM patients with AS share the characteristic of IgA type paraproteinemia, which suggests the presence of mechanisms that possibly connect the two conditions. In this report, we describe a 47-year-old man with a 25-year history of AS, and he was diagnosed as having IgA κ type MM with a pathologic fracture at the left clavicle. To the best of our knowledge, this is the first case of IgA myeloma presenting with a pathologic fracture in a patient with AS. We report here on this case along conducting a review of the relevant medical literature.

Key Words: Multiple myeloma, Ankylosing spondylitis

<접수일 : 2009년 3월 20일, 수정일 (1차 : 2009년 4월 6일, 2차 : 2009년 4월 14일), 심사통과일 : 2009년 4월 15일 >

※통신저자 : 한 승 우

대구시 동구 신암4동 576-13번지

대구파티마병원 류마티스내과

Tel : 053) 940-7925, Fax : 053) 940-7924, E-mail : kiefe@fatima.or.kr

서 론

다발성 골수종은 형질세포의 단클론성 증식을 특징으로 하는 혈액질환으로 발병연령은 평균 66세로 노년기에 발생하고 50세 이하에 발생하는 빈도는 10% 이하이다 (1). 다발성 골수종의 진단 당시 증상 가운데 뼈의 통증이 가장 흔하고 병적 골절이 동반될 수 있다 (2). 이러한 골병변은 전체 골격에 생길 수 있으며 뼈속질 공간(medullary space)에 침범한 형질세포의 단클론성 증식과 뼈파괴세포의 활성화가 원인으로 생각된다 (3). 다발성 골수종에서 병적 골절이 발생한 증례는 많이 있지만 빗장뼈에 발생하는 경우는 아직 보고된 바 없다.

강직척추염에 동반된 다발성 골수종 증례는 전세계적으로 드물며, 대부분의 증례에서 IgA형의 파라단백혈증을 보인다 (4-8). 국내에서도 IgG형의 다발성 골수종이 강직척추염에 동반된 1예가 보고된 바 있으나 IgA형의 다발성 골수종이 발생한 보고는 없다 (9). 저자들은 젊은 강직척추염 환자에서 빗장뼈에 병적 골절을 동반한 IgA형 다발성 골수종이 발생한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 46세 남자

주 소: 좌측 빗장뼈의 동통성 덩이

현병력: 10여일 전부터 좌측 빗장뼈 부위에 동통이 발생하였고, 4일 전부터 통증이 심해지며 덩이가 만져져서 내원하였다.

과거력: 환자는 25년 전부터 염증성 요통이 있었으며, 5년 전에 강직척추염으로 진단되었다. 당시 방사선 사진에서 천장관절 융합 및 목뼈에서 허리뼈에 걸친 전반적인 골 융합 소견이 있었고 양측 엉덩관절에도 관절염 소견이 있었다. Celecoxib 200 mg/day와 sulfasalazine 2 g/day를 복용하며 주기적으로 경과 관찰을 해왔다.

가족력 및 사회력: 특이사항은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 활력증후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 분당 110회, 호흡수 분당 16회, 체온

37°C였고, 전신 상태는 만성 병색을 보였으며, 의식은 명료하였다. 신체검사에 결막충혈은 없었으며, 좌측 빗장뼈 중간부위에 2×3 cm 정도의 압통을 동반한 덩이가 만져졌다. 호흡음과 심음은 정상이었고 복부 검진에서 이상소견이 관찰되지 않았다.

검사실 소견 및 방사선 소견: 내원 당시 말초 혈액 검사에서 백혈구 8,630/mm³, 중성 백혈구 75.3%, 림프구 20.4%, 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판 292,000/mm³, 적혈구침강속도(Westergren 법) 14 mm/hr, C-반응단백질 1.82 mg/dL였다. 혈청 생화학 검사에서 BUN/Cr 22.3/0.96 mg/dL, AST/ALT 19/12 U/L, 혈청 총단백/알부민 8.7/3.4 g/dL, 총 빌리루빈 0.46 mg/dL, 나트륨 137 mg/dL, 칼륨 4.1 mg/dL, 칼슘 9.9 mg/dL, 인 3.6 mg/dL, C3/C4 117/27 mg/dL였다. 혈액응고 검사에서 프로트롬빈 시간 14.6초(INR 1.26), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 45.2초였으며, 요검사에서 비중 1.025, pH 6.0, 단백 음성, 적혈구 0~1/HPF, 백혈구 0~1/HPF였다. 젖산탈수소효소와 β2-저분자글로불린은 각각 248 U/L와 1.7 mg/L (참고치 1.0~2.4)였다. 혈청 단백면역검사에서 IgG과 IgM는 각각 980 mg/dL과 40 mg/dL로 정상이었으나 IgA는 1,674 mg/dL (참고치 113~563)으로 증가되어 있었고, 혈청 카파와 람다 경쇄는 각각 890 mg/dL (참고치 170~370)와 159 mg/dL (참고치 90~210)로 카파 경쇄의 증가를 관찰할 수 있었다. 혈청 단백전기영동 검사에서 단클론극파(M spike)가 관찰되었으며 1.58 g/dL (20.5%)의 농도를 보였고, 요단백 전기영동에서도 단클론감마병증 소견이 관찰되었다. 혈청 및 뇨면역전기영동검사에서도 IgA 카파형의 단세포군 감마글로불린병증 소견을 보였다.

단순 방사선사진과 전산화 단층촬영에서 좌측 빗장뼈에 병적 골절을 동반한 골결손이 관찰되었다(그림 1). 두개골 단순 방사선 사진에서 여러 개의 용해성 골병변이 관찰되었으며, 뼈스캔 사진에서는 좌측 빗장뼈와 다수의 늑골에서 섭취가 증가된 소견을 보였다(그림 2).

말초 혈액 도말에서 적혈구 연전현상이나 비정상형질세포는 보이지 않았다. 골수 조직 검사에서 세포충실도는 60%였으며, 골수구계 세포와 적아구계 세포의 비는 4:1이었다. 골수세포 중에서 미성숙 또는 성숙 형질세포가 3.4%로 증가되어 있었다. 골수

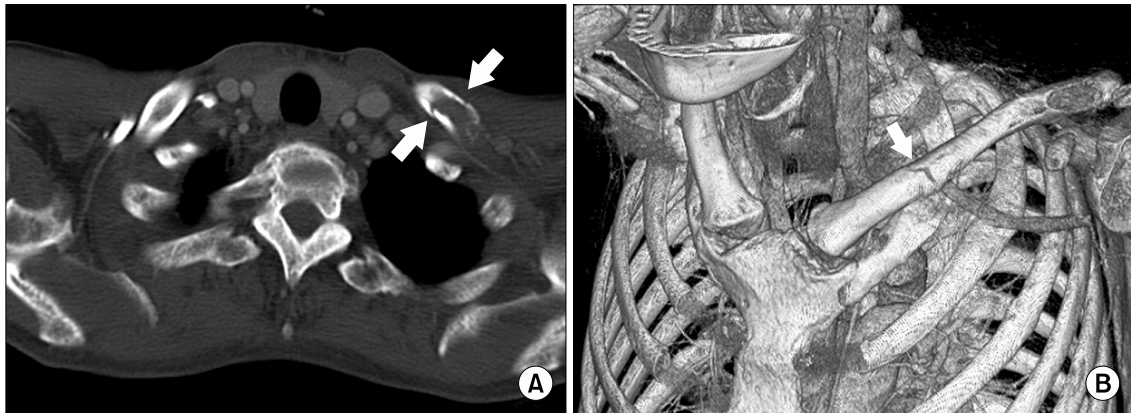


Fig. 1. (A) Axial computed tomography image with soft tissue and bone window shows multiple disruptions of cortical continuity of left clavicle (arrows) and (B) reconstructed 3D image demonstrates a non-displaced irregular fracture line at the middle clavicular shaft (arrow).

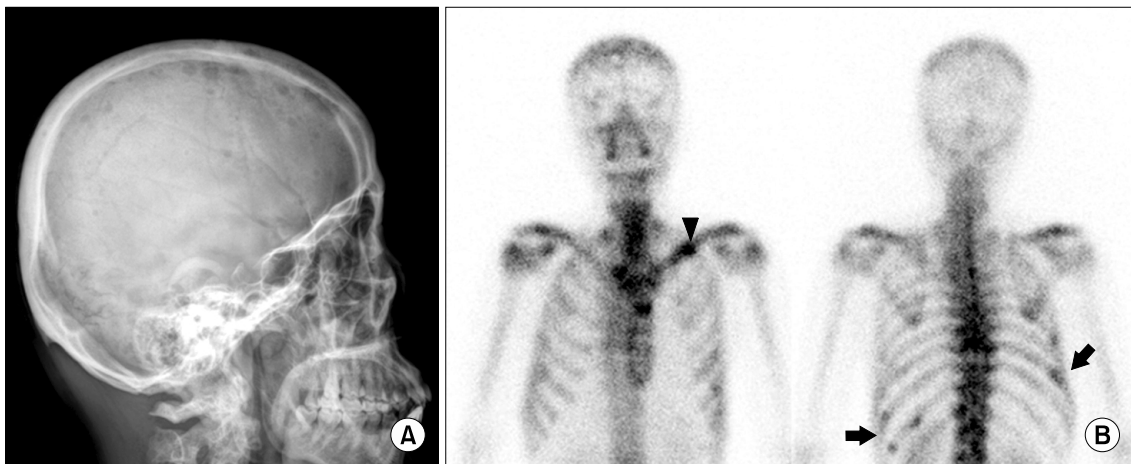


Fig. 2. (A) Lateral radiograph of skull demonstrates characteristic multiple punched-out lesions with variable sizes. (B) The anterior view of radionuclide bone scan shows accumulation of activity in left middle (arrow head) clavicle and posterior view shows multiple accumulations at both lower ribs (arrows).

천자에서 얻은 혈액으로 세포유전학 검사를 시행하였으나 이상 핵형은 관찰되지 않았다.

이학적 검사와 방사선 검사에서 확인된 좌측 빗장뼈의 덩이에서 가는바늘흡입생검을 시행하였으나 괴사조직만 관찰되었다. 조직학적으로 증명되지는 않았으나 빗장뼈의 병변은 다발성 골수종에 의한 병적 골절 병변으로 판단되며 이상의 소견으로 IgA 카파형의 다발성 골수종 IIIA 병기로 진단하였다.

치료 및 경과: 진단 후 타병원으로 전원하여 복합

화학요법을 시행하였고, 좌측 빗장뼈의 통증과 덩이는 호전되었다.

고 찰

강직척추염에 동반된 다발성 골수종 증례를 저자들이 Pubmed와 EMBASE 자료를 검색한 결과 4예를 찾을 수 있었고 모두 IgA형의 다발성 골수종이었다(4-7). 강직척추염 환자의 혈청에 단인자표현(mono-

meric)형의 IgA 증가가 흔히 보고되고 이는 적혈구 침강속도나 C-반응단백질과 같은 질병활성도나 임상 양상과 직접적인 관계가 있는 것으로 알려져 있다 (10). 특히 활동성 강직척추염 환자에서 증가된 장분비성 IgA가 sulfasalazine 치료 후에 감소된다는 보고도 있다 (11). 강직성 척추염에서 IgA가 증가되는 원인은 명확히 밝혀져 있지 않으나 IgA-면역복합체의 제거에 중요한 단백구나 중성구 표면의 Fc알파 수용체(CD89)의 하향조절이 중요할 것으로 추정된다 (12). 이러한 IgA의 증가와 Fc알파 수용체 매개 제거의 감소는 지속적인 형질세포의 자극을 유발할 수 있고 다발성 골수종의 위험도를 높일 수 있다. 그리고 강직성 척추염에 증가된 염증성 시토카인도 다발성 골수종의 발생에 영향을 줄 가능성이 있다. 인터루킨-6는 형질세포의 생존과 증식에 필수적인 시토카인으로 다발성 골수종에서의 골병변에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (13). 강직척추염 환자에서 혈청 인터루킨-6의 농도가 증가되어 있고 질병 활성도나 중증도와 연관이 있다는 보고가 있으며 (14), 증가된 인터루킨-6는 다발성 골수종의 발생과 양상에 영향을 줄 수 있다. 최근 후향적으로 이루어진 연구에서 류마티스관절염이나 전신홍반루푸스에서 다발성 골수종의 위험도가 증가하지 않는데 반해, 강직척추염 환자에서는 다발성 골수종의 비교 위험도가 2.29배로 유의하게 증가하고, 특히 흑인의 경우 위험도가 4배 이상 증가하는 것으로 보고하였다 (8). 이는 강직척추염에서 다발성 골수종이 드물게 발생한다는 기존의 인식에 반대되는 것으로 이 두 질환간의 연관성에 대한 추가적인 연구가 요구된다.

본 증례에서 다발성 골수종의 진단 당시 빗장뼈에 병적 골절을 동반하였는데 저자들이 조사한 바로는 빗장뼈에 병적 골절이 발생한 다발성 골수종 증례는 아직 보고가 없다. 다발성 골수종 환자의 75%에서 진단 당시에 골통증, 용해성 병변, 골다공증, 병적 골절과 같은 골격침범에 의한 증상이 보고된다 (2). 이중 병적 골절은 다발성 골수종 환자의 40%에서 발생하고 척추에 병적 골절이 발생한 경우 연령보정 사망률이 32%나 증가하여 예후에 중요한 영향을 준다. 발생부위는 보고마다 차이를 보이지만 척추뼈에 전체 병적 골절의 50~75%가 발생하여 가장 많으며

넙다리뼈, 위팔뼈, 갈비뼈와 같은 관상골(tubular bone)에 잘 생기는 것으로 알려져 있다 (3). 다발성 골수종에서 병적 골절의 발생기전으로 국소적인 골수종 세포의 증식에 의한 종괴효과 뿐 아니라 종양 세포에서 분비되는 RANK 리간드와 같은 여러 가지 물질들이 뼈파괴세포와 뼈모세포 및 뼈미세 환경에 작용하여 골흡수가 증가되는 것이 중요하다고 보고된다 (13). 이런 기전에 근거하여 변형이 심하지 않고 체중부하가 많지 않은 부위인 경우 수술적 치료 없이 국소 방사선치료나 항암치료로 종양의 부하를 줄이고 비스포스포네이트로 골흡수를 감소시켜 병적 골절을 치료하는 추세이다 (15). 본 증례에서도 수술이나 방사선치료 없이 항암요법으로 병적 골절 증상의 호전을 보였다.

다발성 골수종이 50세 이하에서 발생하는 경우는 10% 정도로 보고되는데 본 증례의 경우 46세로 평균적인 다발성 골수종의 발병연령에 비해 낮았다 (1). 최근 연구에 의하면 10년 이하의 병력을 가진 강직척추염 환자에서 다발성 골수종의 발생위험도가 증가되지 않으나 10년 이상 된 환자에서는 대조군에 비해 2.46배로 유의하게 증가되었다 (8). 강직척추염이 평균적으로 25세 경에 발병하는 것을 고려하면 40세 이상의 강직척추염 환자의 경우 다발성 골수종의 발생 위험도가 높음을 의미한다. 아직 근거가 확실하지는 않지만 강직척추염에서 다발성 골수종의 발생이 기존에 알려져 있던 것보다 많을 가능성이 있으며 강직척추염 환자를 진료할 때 유병기간이 오래된 경우 다발성 골수종의 발생가능성을 고려해야 할 것이다.

요 약

강직척추염 환자에서 다발성 골수종의 발생은 드물게 보고되고 있으며 대부분 IgA형의 과라단백혈증을 보인다. 향후 두 질환 사이의 연관성에 대한 추가적인 연구가 요구되며 유병기간이 긴 강직성 척추염 환자의 진료에서 다발성 골수종의 발생가능성을 고려해야 할 것이다. 저자들은 강직척추염으로 치료 중인 환자에서 빗장뼈의 병적 골절로 발현한 다발성 골수종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Shimizu K, Nagura E, Takatsuki K. Management of patients with multiple myeloma in Japan: data of 1,383 patients from 16 hospitals and 1 treatment group. *Leuk Lymphoma* 2004;45:2465-9.
- 2) Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29-40.
- 3) Sonmez M, Akagun T, Topbas M, Cobanoglu U, Sonmez B, Yilmaz M, et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:11.
- 4) Blanc AP, Gastaut JA, Sebahoun G, Carcassonne Y. Association for ankylosing spondylarthritis multiple myeloma. A case history (author's transl). *Sem Hop* 1979;55:1335-7.
- 5) Gualandi M, Trotta F, Faggioli M, Vanini A, Tassinari MC. Association of non-secreting myeloma and ankylosing spondylitis. Considerations on a clinical case. *Minerva Med* 1981;72:2631-7.
- 6) Lam SM, Ho HH, Dunn P, Luo SF. Association of ankylosing spondylitis with IgA-multiple myeloma: report of a case and pathogenetic considerations. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* 1989;88:726-8.
- 7) O'Neill TW, Harrison BJ, Yin AL, Holt PJ. Ankylosing spondylitis associated with IgA lambda chain myeloma. *Br J Rheumatol* 1997;36:401-2.
- 8) Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 2008;111:3388-94.
- 9) Yang CH, Jeong MK, Lee HJ, Lee YH, Yoon KW, Kim CS. Multiple Myeloma Combined with Ankylosing Spondylitis-A case report. *Korean J Med* 1985;28:560-7.
- 10) Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW. IgA serum levels and disease activity in ankylosing spondylitis: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1985;44:766-71.
- 11) Feltelius N, Hvatum M, Brandtzaeg P, Knutson L, Hallgren R. Increased jejunal secretory IgA and IgM in ankylosing spondylitis: normalization after treatment with sulfasalazine. *J Rheumatol* 1994;21:2076-81.
- 12) Montenegro V, Chiamolera M, Launay P, Goncalves CR, Monteiro RC. Impaired expression of IgA Fc receptors (CD89) by blood phagocytic cells in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000;27:411-7.
- 13) Lentzsch S, Ehrlich LA, Roodman GD. Pathophysiology of multiple myeloma bone disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:1035-49, iii.
- 14) Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, Canete J, Llena J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927-31.
- 15) Berenson JR, Rajdev L, Broder M. Bone complications in multiple myeloma. *Cancer Biol Ther* 2006;5:1082-5.