

형질세포골수종 환자에서 고농도 항암 화학요법과 조혈모세포이식 후 발생한 면역글로불린 동형의 변화

Immunoglobulin Isotype Switching in a Plasma Cell Myeloma Patient Treated with High-dose Chemotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation

함지연 · 이경민 · 송경은

Ji Yeon Ham, M.D., Kyung Min Lee, M.D., Kyung Eun Song, M.D.

경북대학교 의학전문대학원 임상병리학교실

Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

A malignant plasma cell clone usually produces a single abnormal monoclonal protein with a constant isotype. However, switching of paraprotein isotype has been reported to be a transient phenomenon associated with the recovery of B-cell function, and, in some cases, the switching might be misinterpreted as relapse. In August 2008, we encountered a case of a 59-year-old man with proteinuria and high IgG level (5.6 g/dL), κ free light chain level of 2,660 mg/L, reversed A/G ratio (0.51), and multiple osteolytic lesions. Plasma cells, which accounted for 57% of all the nucleated cells, in bone marrow aspirates were positive for κ immunostaining. Serum protein electrophoresis showed one M-spike, concentration of 4.87 g/dL in the β region. Immunofixation electrophoresis revealed the peak as an IgG- κ monoclonal protein; therefore, a diagnosis of plasma cell myeloma was made. Complete remission was achieved after chemotherapy, and autologous peripheral stem cell collection was performed. In March 2009, the patient underwent high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation support. After 2 months, serum protein electrophoresis showed 2 M-spikes in the γ region with positive IgM- λ , IgG- λ , and IgG- κ , and these bands persisted. The electrophoretic mobility of the IgG- κ protein was different from that of the original disease protein, and bone marrow results were the same as the previous ones. Although immunoglobulin isotype switch is known to have a benign course, it always requires careful monitoring because, in rare cases, true clonal switching may occur.

Key Words: Plasma cell myeloma, Immunoglobulin isotype switching, Hematopoietic stem cell transplantation

서 론

형질세포골수종은 골수에 한 종류의 면역글로불린을 생성하는 단일 클론의 악성 형질세포가 증식하는 혈액종양질환으로, 혈액 종양 중 10% 정도를 차지한다고 보고되고 있고[1] 점차 발생률이

증가하는 추세이다[2]. 형질세포골수종 환자의 혈청이나 소변의 단백전기영동검사에서는 특징적으로 악성 클론의 형질세포가 분비하는 균일한 면역글로불린이 단일 띠로 확인되며 이것은 형질세포골수종을 진단하고 치료효과를 관찰하는 데 매우 중요한 지표로 여겨진다[3, 4]. 형질세포골수종은 진단 시 일정하게 단일 단백질의 생성을 보이고 대부분의 경우 처음 확인된 단일 단백질의 종류와 단백전기영동검사에 나타나는 이동상이 계속 유지되지만 드물게 이런 환자의 혈청에서 두 가지 또는 세 가지 클론이 분비하는 각기 다른 단백질이 함께 나타나거나 그 종류가 변하기도 한다[4]. 형질세포골수종 중 대략 1% 환자의 혈청에서 두 세가지 단백질이 함께 나타나는 경우가 보고되고 있고[5] 고농도 항암화학요법이나 조혈모세포 이식술을 받은 환자에서 단백질 동형의 변화가 일어나는 경우는 10%에서 73%까지 다양하게 보고되고 있다[2, 3]. 이러한 다클론성 감마글로불린증이나 단백질 동형 변화의 면역학적이거나 생화학적 특징에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있으나 고농도 항암화학요법이나 조혈모세포 이식 후 세포의 정상 분화 중 일어나는 한

Corresponding author: Kyung Eun Song, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Kyungpook National University Hospital, 50 Samdeok-dong 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea
Tel: +82-53-420-5294, FAX: +82-53-426-3367, E-mail: kesong@knu.ac.kr

Received: February 8, 2011

Revision received: April 7, 2011

Accepted: April 7, 2011

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2011, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

과정 혹은 독립적인 여러 악성 클론의 증식이 만드는 현상 등의 여러 가설이 여전히 존재한다[5].

국내에서의 발표는 없었으나 본원에서 형질세포골수종으로 진단받고 고농도 항암치료와 말초혈액 조혈모세포 이식술을 받은 환자에서 처음 진단 시와 다른 두 종류의 면역글로불린을 나타낸 예가 있어 보고하는 바이다.

증 례

환자는 59세 남자로 2008년 8월에 우연히 단백뇨가 발견되었다. 단백뇨의 원인을 알아보기 위하여 본원에서 시행한 혈액검사 결과 혈청 IgG가 5.6 g/dL, κ 경쇄가 2,660 mg/L로 증가되었으며, A/G 비가 0.51로 역전되어 있었고 방사선 검사에서 두개골 전반에 걸쳐 다발성의 골용해성 병변이 관찰되었다. 골수천자검사를 시행하여 확인한 도말 검사에서는 크기가 크고 분화도가 다양한 미성숙 형질세포가 57%를 차지하고 있었으며(Fig. 1) 골수생검에서도 면역조직화학염색상 형질세포와 anti- κ 에 양성을 보이는 이상 형질세포의 증식을 확인할 수 있었다. 또한 혈청 단백전기영동검사상 β 영역에 양이 4.87 g/dL인 명확한 하나의 띠가 보였고 면역고정전기영동검사를 시행한 결과 이것이 IgG- κ 종류의 단일 단백임을 확인할 수 있어서(Fig. 2) 형질세포골수종으로 진단하였다. 환자의 염색체 결과는 정상이었으며, 당시 형광제자리부합법과 $\beta 2$ -micro-

globulin 검사는 시행하지 않았다. 이후 환자는 항암화학요법으로 치료받았고, 치료 후에 다시 시행한 골수검사에서 5% 미만의 형질세포를 보였고 혈청단백전기영동검사와 면역고정전기영동검사에서 모두 띠가 소실되어 완전 관해가 온 것으로 판단하였다. 그 후 Cytosan 약제와 과립구집락자극인자를 이용해 조혈모세포를 말초로 가동시킨 후 자가 말초혈액모세포를 채집하였고, 2009년 3월 Melphalan을 포함한 고농도 항암 화학요법을 시행한 후에 채집

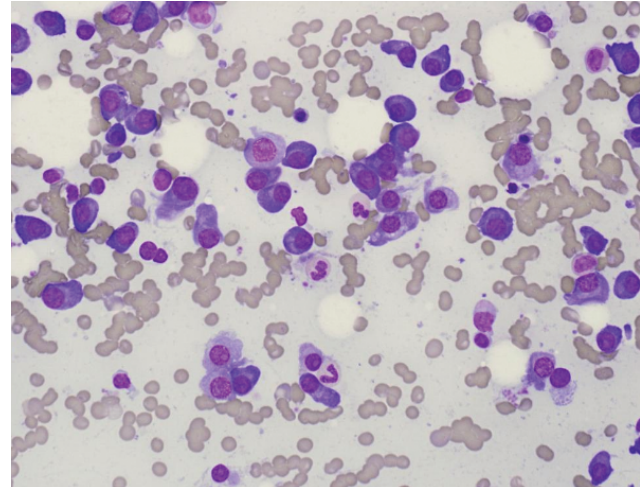


Fig. 1. The bone marrow aspirate shows immature nucleated cells comprising approximately 57% plasma cells (Wright stain, $\times 400$).

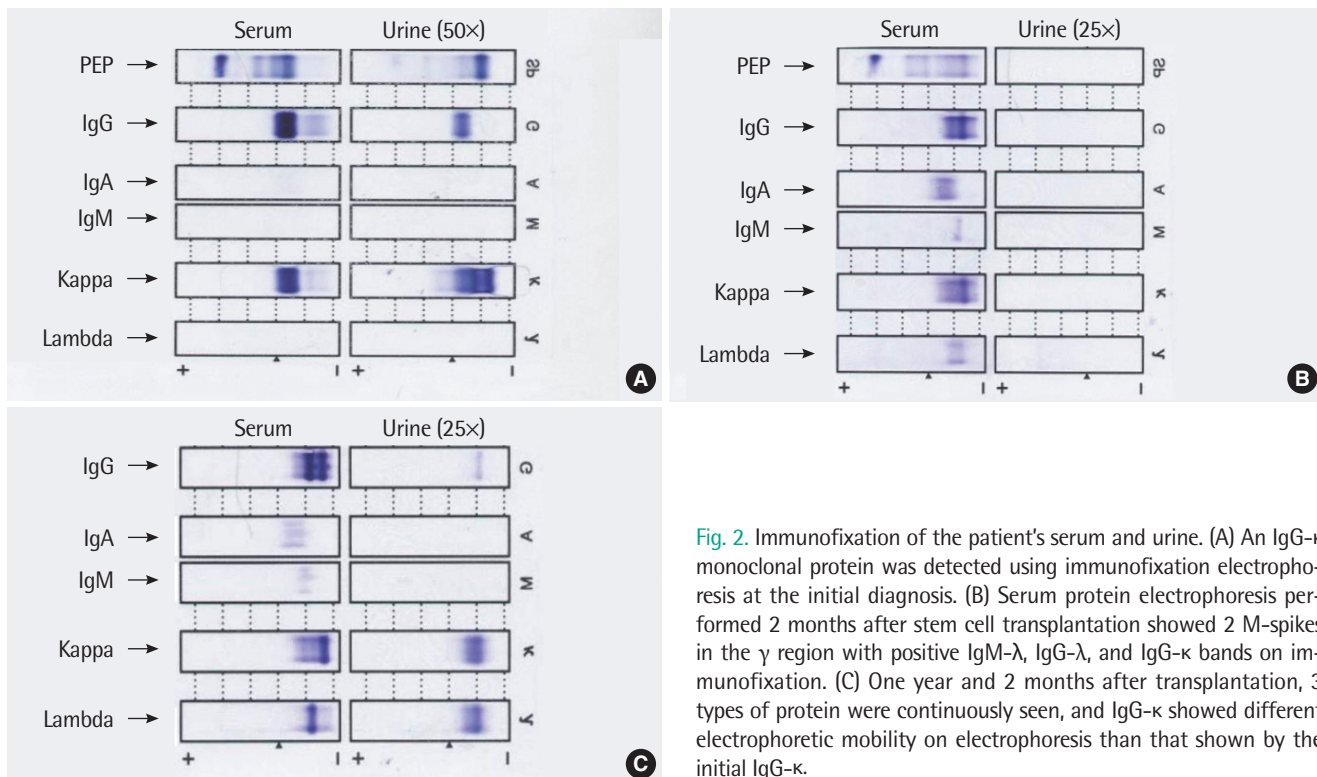


Fig. 2. Immunofixation of the patient's serum and urine. (A) An IgG- κ monoclonal protein was detected using immunofixation electrophoresis at the initial diagnosis. (B) Serum protein electrophoresis performed 2 months after stem cell transplantation showed 2 M-spikes in the γ region with positive IgM- λ , IgG- λ , and IgG- κ bands on immunofixation. (C) One year and 2 months after transplantation, 3 types of protein were continuously seen, and IgG- κ showed different electrophoretic mobility on electrophoresis than that shown by the initial IgG- κ .

Table 1. Immunoglobulin isotype switching before and after the treatment with high-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation

Date	Immunofixation electrophoresis	
	Serum	Urine
Initial (2008/10)	IgG-κ	IgG-κ
Stem cell transplantation (2009/04)	No abnormal band	No abnormal band
Two months after transplantation (2009/06)	IgM-λ, IgG-λ, IgG-κ*	No abnormal band
One year and 2 months after transplantation (2010/06)	IgM-λ, IgG-λ, IgG-κ*	IgG-κ*, IgG-λ
One year and 6 months after transplantation (2010/10)	IgM-λ, IgG-λ, IgG-κ*	No abnormal band

*Showing different mobility on electrophoresis than that shown by the initial IgG-κ.

해 두었던 자가모세포를 주입하였다. 이식한 지 2개월이 지나서 시행한 혈청 및 소변 단백전기영동검사에서 γ 영역에 두 개의 명확한 띠가 나타나 면역고정전기영동검사로 IgM-λ, IgG-λ와 IgG-κ의 세 종류의 단백임을 확인할 수 있었으나 당시 시행한 골수천자검사에서 재발 소견은 관찰되지 않았다. 세 종류의 단백질은 양의 변화는 있었으나 현재까지 계속 유지되고 있다(Fig. 2). IgG-κ 단백질의 전기영동검사에서 이동상은 첫 진단 시 나타났던 IgG-κ 단일 단백질의 이동상과는 전혀 달랐다. 추적검사상 IgG, IgM, κ와 λ 유리 경쇄의 절대적 양은 증가 혹은 감소 추세를 보이지 않고 불규칙하였다(Table 1). 혈청 κ와 λ 비율은 이식 후 두 달간 미세한 상승을 보였으나 다시 정상 범위로 계속 유지되었다. 그 후로도 단백전기영동검사에서 지속적으로 이중띠를 보였으며 자가말초혈액모세포 주입 1년 6개월이 지난 2010년 10월에 시행한 골수천자검사에서 비정상 형질세포의 증가 소견은 관찰되지 않았고 골수생검 소견에도 비정상 형질세포의 증식이나 면역조직화학염색에서 이상소견 또한 발견되지 않았다.

그러므로 이 증례에서 나타난 전기영동검사의 세 가지 클론의 단백질 띠는 악성 형질세포골수종의 재발로 인한 것이 아닌 고농도 항암 화학요법과 조혈모세포 이식 후 회복기에서 나타나는 양성 경과 중의 단백질 동형 변화인 것으로 결론을 내릴 수 있었다.

고 찰

형질세포골수종은 점차 발생률이 증가하고 있는 혈액종양질환[4] 중 하나로 대부분의 환자에서 골수에 한 종류의 단백질항체를 생산하는 단일 클론의 악성 형질세포가 비정상적으로 증식되어 혈청 혹은 소변 단백전기영동검사에서 명확한 하나의 띠가 나타나는 매우 특징적인 소견을 보인다. 보통 형질세포골수종의 경과 중에는 생산된 단백질의 종류나 그 단백질의 전기영동검사에서 보이는 이동상이 처음 진단 시와 동일하게 유지되는데, 이러한 특성이 있

어서 형질세포골수종의 관해나 재발 등 질환의 상태를 감시하는데 혈청 혹은 소변 단백전기영동검사가 중요한 역할을 하게 된다[3, 4]. 대부분의 경우 형질세포골수종에서 발견되는 악성 형질세포는 단일 클론으로 한 종류의 면역글로불린만을 생산하지만 드물게 두 가지 또는 세 가지 종류의 클론이 함께 존재하는 경우나, 질환의 경과 중 형질세포가 생산하는 단백질 동형의 변화가 일어나는 경우도 있다고 보고되고 있다. 최근 고농도의 항암화학요법치료와 함께 말초혈액조혈모세포 이식술이 형질세포골수종 환자의 생존율을 급격히 증가시킨다고 알려지면서[1] 그것을 형질세포골수종의 주된 치료방법으로 점점 더 많이 이용하는 추세이다. 이 치료가 널리 사용됨에 따라 고농도 항암 화학요법이나 조혈모세포 이식술을 시행받은 후, 단백전기영동검사에서 사라졌던 띠가 동일한 종류의 여러 개 띠로 다시 나타나거나 단백질항체의 종류가 첫 진단 시와는 다르게 변화되어 보이는 경우가 종종 보고되고 있다[2-4]. 외국의 연구에서는 중쇄 혹은 경쇄의 종류가 변하거나 항체의 종류가 동일하더라도 전기영동검사에서 이동상이 변화되는 등의 현상이 나타나는 빈도를 이식술을 받은 환자 중 10%에서 73%까지 다양하게 보고하고 있다[2-4, 6, 7]. 국내의 보고는 찾을 수 없어 정확한 국내 빈도는 파악할 수는 없었으나 한 기관의 조사에 따르면[8] 항암 화학요법과 조혈모세포이식술을 받은 14명의 형질세포골수종 대상 환자 중 항체단백 동형의 변화가 관찰되거나 전기영동검사상 여러 개의 띠가 나타난 경우는 12명으로 외국의 보고보다 높은 86%의 수치를 보였다. 본원에서는 이 발표가 처음으로 단백질 동형의 변화가 나타나는 빈도에 대해 앞으로 더 조사가 필요할 것이라 생각한다. 또한 조혈모세포이식 후 나타나는 띠의 발생시기는 각 보고마다 다양하였는데 이식 후 평균 4.4개월 후에 나타나 평균 7.9개월 동안 혹은 이식 후 평균 1.8개월 후에 나타나 평균 3개월 동안 지속된 경우도 있었다[2, 3, 6]. 본원의 증례도 이식 2개월 후에 나타나 26개월이 지난 현재도 계속 지속되고 있다. 주로 새로이 나타나는 띠는 IgG-κ, IgG-λ 종류가 많다고 보고한 경우가 있었으나[1, 7], 이런 변화가 나타난 증례들의 첫 진단 시 나타난 단백질항체 종류와 새로이 나타난 것의 변화는 워낙 다양하여 특정한 추세를 파악할 수 없었다[3, 4].

이 현상의 기전은 명확히 밝혀진 바가 없고 형질세포골수종 환자에서 재발 시 원래 있던 형질세포 클론에서 생산하는 항체의 종류에 변화가 생기거나 새로운 악성클론의 출현으로 인해 보일 수 있는 다양한 표현양상[9] 중 일부일 가능성을 배제할 수는 없다. 하지만 대부분은 고농도 항암 화학요법을 시행하고 조혈모세포이식을 하고 난 후 회복단계의 B 세포 재생과정 중 항체 생산 조절이상으로 인해 나타나는 일시적인 현상이라고 추측하고 있다[1, 3]. 이와 같이 진단 시와 다른 동형의 단백질이 나타나는 것은 B 세포 회복 소견을 반영하기 때문에 오히려 형질세포골수종의 좋은 예후인자

로서 더 높은 무병생존율을 보인다고 보고한 경우도 있어서 대체적으로 재발의 근거가 되지 않는다고 여겨지고 있다[2-4, 6, 10]. 그러므로 형질세포골수종환자에 있어서 단백전기영동검사 결과를 판독하는데 이러한 변화를 새로운 악성 클론의 출현으로 보고하게 되면 임상이가 재발로 판단하게 되어 불필요하게 다른 치료제로 바꾸는 경우가 발생할 수도 있고 또는 드물게 새로운 악성 클론의 출현이 양성 경과로 인식되어 간과될 수도 있기 때문에 이에 대한 인지가 필요하다. 이식 후 단백전기영동검사에서 나타난 각 종류의 단백 띠 양은 0.28 g/dL에서 1 g/dL 이상까지 일정한 추세 없이 다양하게 나타났으며 그 외에 IgG, κ 와 λ 유리 경쇄의 절대량과 비율도 일정한 양상을 보이지 않았다. 이처럼 많은 경우에서 B 세포의 회복기 양성 경과 중 단백 동형의 변화가 나타날 수 있으며 오히려 그것이 형질세포골수종의 더 나은 예후인자로도 언급이 되고 있지만 드물게 치료 후 새로이 발생한 림프세포증식 질환의 초기 소견이거나 기존 질환 재발의 결정적 증거일 수도 있으므로 단백전기영동검사 판독의 주의 깊은 해석과 검사 결과의 감시가 꼭 필요하다. 또한 혈청 단백 및 면역고정 전기영동과 더불어 각 면역 글로불린의 수치 변화와 β 2-microglobulin 값을 확인하고 영상소견을 추적하는 것도 도움이 될 수 있다[2, 9]. 최근에 형질세포골수종의 진행 정도와 치료에 대한 반응도나 재발과 관련하여 예민한 독립적 지표로 여겨지고 있는 혈청 유리 경쇄 κ 와 λ 의 비율[2]이나 그 절대적 양을 지속적으로 관찰함으로써 화학요법과 조혈모세포 이식 후 나타날 수 있는 악성 클론의 재발 감시에 도움을 받을 수 있으리라 사료되며 그 외 진단 시 염색체 소견도 예후를 예측하는데 도움이 될 수 있겠다[9].

본 증례는 항암요법과 자가 말초조혈모세포 이식 후 첫 진단 시 나타났던 M 단백과 종류와 다른 새로운 형태의 두 가지 단백질의 출현과 더불어 첫 진단 시 단백질과 종류가 같으나 단백전기영동검사에서 이동상이 다른 두 개의 명확한 띠를 보였던 경우로, 골수천자검사 소견에서 정상이었던 증례이다. 그러므로 앞에서 언급한 바와 같이 이식 후 발생하는 생산 단백 동형의 변화가 나타나는 경우가 최대 73%까지 보고되는 것을 참고하여 본원에서도 형질세포골수종 환자의 단백전기영동검사 추적관찰 중에 그러한 변화를 놓치지 않고 적절한 판독보고를 할 수 있도록 더욱 주의를 기울여야 하겠다.

요 약

형질세포골수종 환자의 악성 형질세포는 일정한 종류의 단일 비정상 단백을 생산하지만 고농도의 항암 화학요법과 조혈모세포 이식 후 생성되는 단백질의 종류가 바뀌는 경우가 보고되고 있다. 이것은 대부분 B 세포의 기능이 회복되는 단계에서 일시적으로 나

타나는 것으로 여겨지지만 성급히 재발로 보고되어 불필요한 치료의 변화를 가져올 수 있다. 본원에서는 59세 남자 환자가 2008년 8월에 우연히 단백뇨가 발견되어 시행한 다른 검사상 IgG가 5.6 g/dL, κ 경쇄가 2,660 mg/L로 증가되어 있었고, A/G 비율이 0.51로 역전된 것과 두개골에서 다발성 골용해성 병변이 확인되었다. 골수에는 anti- κ 염색에 양성인 대략 57%의 비정상 형질세포가 관찰되었다. 혈청 단백 전기영동에서는 β 영역에 4.87 g/dL 양을 보이는 하나의 띠가 보였고 면역고정 전기영동에서 이것이 IgG- κ 단일 종류임이 확인되어 형질세포골수종을 진단받았다. 항암 치료로 완전관해 상태에 도달 후 말초혈액에서 조혈모세포를 채집하였고 2009년 3월에 고농도 항암요법을 시행하고 채집한 조혈모세포를 주입하였다. 2개월 후, 혈청 단백 전기영동에서 IgM- λ , IgG- λ 와 IgG- κ 종류로 판명된 β 영역에 M-peak가 나타나 현재까지 지속적으로 표현되고 있으며 전기영동 이동 양상은 첫 진단 시 보이던 그것과는 다름을 확인할 수 있었다. 추적검사 중 IgG, IgM, κ , λ 의 절대적 양이나 κ/λ 비율은 증가하거나 일정하지 않고 불규칙하였다. 그 후 시행한 골수천자검사에서 완전관해 후 달라진 소견을 보이지 않고 정상으로 판명되어 다른 종류의 단백질의 생성은 항암 화학요법과 조혈모세포 이식으로 인한 양성 경과 중의 현상으로 생각하였다. 비록 대부분 이러한 양성현상이지만 이식 후 단백질의 종류가 바뀌어 나타날 때 드물지만 정말 새로운 악성 클론으로 인한 현상이 아닌지 주의 깊은 해석과 감시가 필요하다.

참고문헌

1. Butch AW, Badros A, Desikan KR, Munshi NC. Expression of a free gamma heavy chain in serum following autologous stem cell transplantation for IgG-kappa multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2001;27:663-6.
2. Alejandro ME, Madalena LB, Pavlovsky MA, Facio ML, Corrado C, Milone G, et al. Oligoclonal bands and immunoglobulin isotype switch during monitoring of patients with multiple myeloma and autologous hematopoietic cell transplantation: a 16-year experience. Clin Chem Lab Med 2010;48:727-31.
3. Hall SL, Tate J, Gill D, Mollee P. Significance of abnormal protein bands in patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. Clin Biochem Rev 2009;30:113-8.
4. Zent CS, Wilson CS, Tricot G, Jagannath S, Siegel D, Desikan KR, et al. Oligoclonal protein bands and Ig isotype switching in multiple myeloma treated with high-dose therapy and hematopoietic cell transplantation. Blood 1998;91:3518-23.
5. Reiman T, Seeberger K, Taylor BJ, Szczypek AJ, Hanson J, Mant MJ, et

- al. Persistent preswitch clonotypic myeloma cells correlate with decreased survival: evidence for isotype switching within the myeloma clone. *Blood* 2001;98:2791-9.
6. Maisnar V, Tichý M, Smolej L, Zák P, Radocha J, Palicka V, et al. Isotype class switching after transplantation in multiple myeloma. *Neoplasma* 2007;54:225-8.
7. Hovenga S, de Wolf JT, Guikema JE, Klip H, Smit JW, Siinga CS, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma after VAD and EDAP courses: a high incidence of oligoclonal serum Igs post transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:723-8.
8. Yoon CE, Lee JK, Hong YJ, Hong SI, Kang HJ, Chang YH. Oligoclonal bands in patients with multiple myeloma after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Korean J Lab Med* 2010;30(S):S468-9.
9. Alegre A, Granda A, Martinez-Chamorro C, Diaz-Mediavilla J, Martinez R, Garcia-Laraña J, et al. Different patterns of relapse after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: clinical results of 280 cases from the Spanish registry. *Haematologica* 2002;87:609-14.
10. Guikema JE, Vellenga E, Veeneman JM, Hovenga S, Bakkus MH, Klip H, et al. Multiple myeloma related cells in patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1999; 104:748-54.