

多發性 骨髓腫의 臨床的 및 放射線學的 考察

全南大學校 醫科大學 放射線科學教室

宋玉子 · 朴進均 · 盧蓮子

- Abstract -

Clinical & Radiological Observations of Multiple Myeloma

Ok Ja Song, M.D. Jin Gyoon Park, M.D. Yeun Ja Rho, M.D.

Department of Radiology Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

Multiple myeloma is a primary malignant tumor of bone marrow characterized by proliferation of cells arising from primitive marrow reticulum that resemble plasma cells. This is one of the most common primary malignant neoplasm involving bone elements. Bone pain, soft tissue mass, low grade fever, anemia, neurologic symptom and renal insufficiency are the main clinical pictures.

Authors present radiological and clinical findings of multiple myeloma in 10 cases of pathologically proved multiple myeloma.

The results obtained are as follows;

1. In the age and sex distributions, all cases are over 45 years of age, and male to female is 7:3.
2. Clinical manifestations are bone pain, anemia, infection, weight loss, and bleeding.
3. Radiological findings are numerous punched out osteolytic lesions, generalized osteoporosis & osteolytic change, pathologic compression fractures, fracture only and osteoporosis, lytic and fractures.
4. Laboratory findings are monoclonal gammopathy in serum-electrophoresis, proteinuria, anemia, elevated uric acid in serum, Bence-Jones protein in urine and albumin/globulin ratio inverse in serum protein.

I. 緒 論

함께 報告하고자 한다.

多發性 骨髓腫은 形質細胞의 異常增殖에 의해서 骨變化를 招來하는 질환이며 이것은 骨髓의 가장 흔한 原發性 惡性 新生物이다.

II. 對象 및 方法

1975년 1월 부터 1981년 까지 全南大學 病院에서 多發性 骨髓腫으로 確認된 10例를 對象으로 하였다. 그리고 X線上 骨에 병변이 있으면서 병리조직학적 소견에서 診斷이 確認된 증례에 對해 年齡, 性別, 臨床的 所見 病理所見, 生化學的 檢査所見, 放射線學的 所見등을 엄밀히 分析하였다.

보통 臨床的으로는 骨의 疼痛 貧血 軟部組織腫塊를 呼訴하는 희귀한 疾患으로서 骨의 放射線學的 所見과 骨髓의, 生檢, 電氣泳動, 免疫電氣泳動을 하는 것이 正確한 診斷을 내리는데 도움이 된다.

이에 저자들은 1975년 부터 1981년까지 全南大學校 附屬病院에서 多發性 骨髓腫으로 確認된 10例에 對한 臨床的 및 放射線學的 所見을 分析·관찰하여 文獻考察과 본 논문은 1982년 1월 21일에 접수되었음.

III. 성 績

1. 年齡 및 性別分布

年齡의 分布는 40~60才였고 男女의 比는 약 2:1로 男子에 많았었다(表I).

Table I. Age and Sex Distributions

Age	Sex		Total(%)
	Male	Female	
Under 40 years	•	•	•
41 - 45 years	1		1(10%)
46 - 50 years	1	2	3(30%)
51 - 55 years	4	1	5(50%)
56 - 60 years	1	•	1(10%)
over 60 years			
Total	7	3	10(100%)

Male : Female = 7:3

2. 臨床症狀 및 所見

주요 臨床症狀으로는 거의 모든 患者에서 痛症 (pain) 을 呼訴하였으며 體重減少, 운동장애 등도 나타났었다. 痛症은 대부분 骨 (bone) 침범부위에 따라 여러곳에 出現하였으며 理學的 所見으로는 肝肥大가 있었다.

3. 病理檢査 및 生化學的檢査 所見

血色素치는 8.9 gm % ~ 9.6 gm %로 赤血球容積 14 ~ 28 %의 分布를 보인 貧血이 있었으며 대부분의 患者에서 血清蛋白에서 알부민과 글로부린의 비율이 顛倒되어 있었고 蛋白尿 (proteinuria)와 적혈구침강속도 (E.S.R)의 증가도 볼 수 있었다.

또한 1/3의 例에서 尿에서 Bence-Jones Protein

을 檢출하였고 monoclonal gammopathy도 2/3의 例에서 볼 수 있었다. 노산 (aric acid)의 증가를 2/3의 例에서, 칼슘 Ca⁺⁺의 증가는 20%에서 보았다 (表II).

4. 放射線學的 所見

X線所見은 수많은 작은 Punched-out radiolucent defect가 肋骨, 頭蓋骨, 椎骨, 骨盤骨 등에 나타난 경우가 全例中 1/2에서 發見되었으며 全般的인 骨孔症 (osteoporosis)와 骨破壞變化 (osteolytic change)가 1/3에서 나타났으며 腰椎에 病理的壓縮骨折도 3例에서 發見되었다. 또한 骨硬化型的 骨變化는 發見할 수 없었다. (表3).

Table III. Radiologic Findings

Findings	No. of Cases(%)
Numerous punched out radiolucent lesions	5 (50%)
Generalized osteoporosis & osteolytic change	3 (30%)
Pathological compression fractures	3 (30%)
Fracture only	1 (10%)
Osteoporosis, lytic and fractures	4 (40%)

IV. 考 察

多發性骨髓腫은 骨에 오는 原發性 腫瘍에서 가장 흔한 것 중의 하나로서 대개 骨組織에 局限되는 傾向이 있지만 다른 組織에도 함께 發生할 수도 있다. 또한 모든 惡性腫瘍의 1%를 차지하며 血液性腫瘍의 10%를 넘 넘는다고 한다¹⁾.

Table II. Clinical Manifestations and Laboratory Findings

Findings	Male	Female	Total (%)
Bone pain	7	3	10 (100%)
Anemia	7	3	10 (100%)
Proteinuria	7	3	10 (100%)
Infection	2	1	3 (30%)
Bence-Jones Protein in urine	2	1	3 (30%)
Monoclonal gammopathy	4	2	6 (60%)
A/G ratio inverse in serum protein	5	3	8 (80%)
Hypercalcemia	2	0	2 (20%)
Hyperuricemia	4	2	6 (60%)

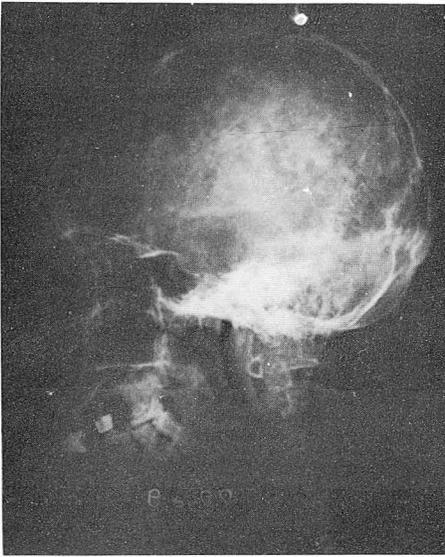


Fig. 1. Numerous punched out osteolytic lesions in lateral skull film.

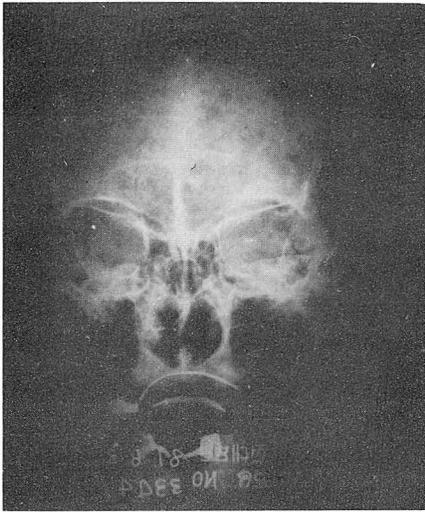


Fig. 2. Skull AP film shows numerous osteolytic lesions

多發性骨髓腫으로 알려진 첫 患者는 1845 년의 Thomas Alexander MacBean 으로 그는 17 個月 동안 심한 痛症을 호소했으며 그의 소변은 "unusual animal matter" 을 함유했는데 이것은 열을 가하면 녹고 식히면 다시 굳었다²⁾.

즉 William Macntyre 는 소변에 대한 열의 效果를 알아냈었지만 그것이 단백질이라고 설명한 것은 Henry Bence Jones 이었다.

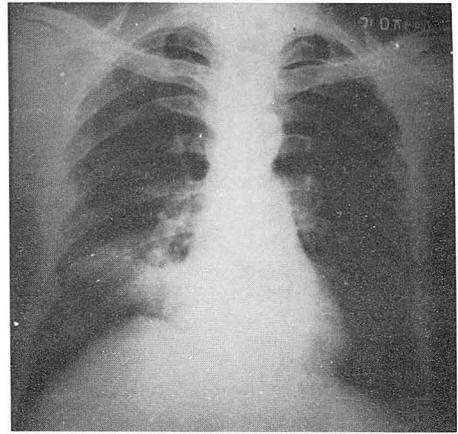


Fig. 3. Pneumonia in multiple myeloma due to infection.

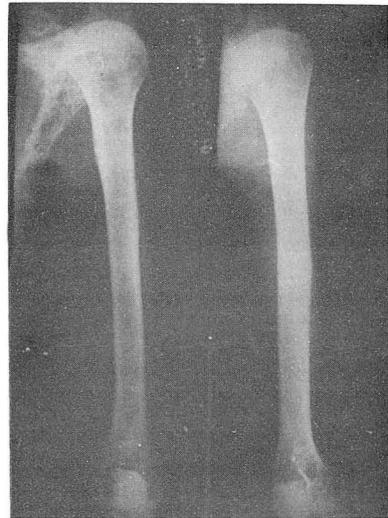


Fig. 4. Well circumscribed osteolytic lesion in humerus and scapula.

多發性骨髓腫이란 用語는 1873 年 Rustizky 에 의해 소개되었으나 1889 年 Kahler 가 현저한 증례는 설명하기 까지 별 관심은 없었으며, 形質細胞 (Plasma cell) 는 1890 年 Cajal 에 의해 發見되어 그이듬해 Unna 에 의해 形質細胞로 불리워졌다¹⁾.

1900 年 Wright 는 骨髓腫은 形質細胞에 의해 구성된다는 것을 알아냈으며 電氣泳動技術을 이 診斷에 應用한 것은 1939 年 Longswarth³⁾ 며 免疫電氣泳動은 1953 年 Graber & Williams⁴⁾ 에 의해서 설명되었다.

요즘 대부분의 나라에서 報告된 바에 의하면 多發性骨髓腫으로 인한 死亡率이 增加趨勢에 있는데 사실상 死

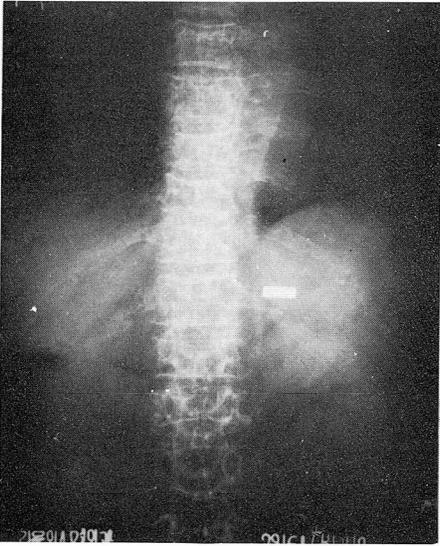


Fig. 5. Numerous circumscribed osteolytic lesions in vertebra and ribs with generalized osteoporosis and pathological compression fractures.

亡率은 지난 20年동안 변하지 않았으며 실질적인 死亡率의 增加보다는 향상된 診斷法에 의해 疾病의 發見率이 높기 때문에 풀이되고 있다⁵⁾.

多發性骨髓腫의 診斷은 다음 소견에 기준을 두었다.¹⁾

1) 비정상적 (abnormal), 비전형적 (atypical), 또는 미성숙 (immature) 形質細胞의 數가 骨髓에서 增加되었을 時.

2) 소변 또는 혈청에서 monoclonal protein의 存在가 있을 時

3) 骨髓腫의 것과 일치한 骨의 病變 (focal lesions)이 있을 時

위와같은 요령에 의해 診斷을 내렸던 多發性 骨髓腫에서 男女比는 約 2 : 1^{17,18)}의 比率로 男子에 많으며 年齡의 分布는 50 ~ 70 세에 가장 많다고 한다^{17,18)}. 그러나 30 세 이하의 年齡에서도 희귀하지만 일어날 수도 있다고 한다.⁶⁾

저자들의 경우도 年齡과 性別分布는 여러 學者들의 所見과 일치하였고 45 세 이하의 年齡은 하나도 발견 할 수 없었다.

多發性骨髓腫의 臨床의 증상을 보면 骨의 痛症이 가장 많으며 이 骨의 痛症은 대개 背部 (back) 나 胸部에서 나타나며 四肢는 痛症이 드물게 出現한다.

또한 痛症은 움직임에 의해 유발되며 活動을 하지 않는 한 夜間에는 생기지 않는점이 轉移性腫瘍 (Metasta-

tic bone tumor)의 疼痛과 구별된다고 한다¹⁹⁾.

저자들의 경우에서도 全例에서 骨의 痛症이 나타났으며 주로 背痛이 많았고 다음이 胸痛이었다. 이는 多發性骨髓腫의 骨 침범 부위가 주로 脛脛골인 척추이어서 그 부위에서 오는 痛症이었거나 壓縮骨折 (compression fracture) 등에 의해 오는 것으로 思料되었다.

骨髓腫에서의 感染은 폐렴쌍구균 (Diplococcus pneumonia), 황색포도상구균 (staphylococcus aureus), 대장균 (E. Coli) 등에¹⁷⁾ 의해 招來되는 것이 대부분이며 최근에는 그람 음성균 (Gram -)⁸⁾에 의한 것이 많다고 강조되어 왔는데 저자들의 경우엔 30%에서 感染의 결과로 폐염이 나타났다. 이러한 感染을 招來시키는데는 항체 반응의 결여⁹⁾, 면역글로부린의 결핍, 호중구 활성의 저하등이 관여하는데 이에 덧붙여 화학요법에 의해 생기는 neutropenia에 의해 초래된다고 생각되어 진다¹⁾.

쇠약감과 피로는 貧血과 아울러 혼란 증상이며 체중감소는 질병이 진행 할 때 까지는 현저하지 않으나 저자들의 경우에서도 1例에서 骨髓腫의 후반기에 심한 체중감소를 나타냈다.

또한 종종 肉眼的인 出血이 보이는데 대부분 鼻出血 (Epistaxis)의 형태를 취한다고 하나 저자들의 경우 內腸出血으로 인한 黑吐症 (melena)이 認知되었다. 아울러 현저한 貧血의 소견도 보였다.

그리고 腎機能不全과 澱粉質증유전분 (amyloidosis)의 침착등에 의해서 여러가지 주요한 症候들이 나타날 수 있는데 보통 多發性骨髓腫을 갖는 患者의 6 ~ 15%에서는 組織에 유전분 침착이 일어나며 빈도는 light chain myeloma에서 훨씬 높다^{10,20)}. 이러한 유전분의 침착에 의해서 울혈성 심부전증, 신중후군, 직접성혈압강하증, 혹은 말초신경증²¹⁾ 등을 초래할 수 있다.

다발성 骨髓腫의 20%에서 심한 심부전증¹⁰⁾이 온다고 하였는데 이의 중요한 원인은 과칼슘혈증과 노변에서 Bence - Jones protein의 存在 및 단백뇨로 인해 온다고 하며 저자들의 경우에서도 과칼슘혈증, 단백뇨, Bence - Jones protin이 나타났다.

또한 肝肥大가 患者의 약 반수¹⁸⁾에서 초래된다고 했으나 Myoclinic Journal에서는 21%에서 보았고 저자들의 경우엔 단 1例에서 肝肥大는 있었으나 간기능결사치는 그다지 큰 이상소견을 보여주지 않았다.

脾臟肥大症은 患者의 1/4^{17,18)}에서 나타나고 Myoclinic Journal에서는 5%에서 촉진되었으나 저자들의 경우에서는 한例도 없었고 대개 전신성임파선증도 나타나는 것으로 보고되었다^{17,18)}.

血滯蛋白의 이상은 多發性骨髓腫의 診斷에 큰 도움을 주며 과글로부린증 때문에 알부민 과글로부린의 비율의 전도가 환자의 60%에서 일어난다¹⁰⁾. 과글로부린증은 이상단백유도체로 구성되는 여러 형태가 있고 그 중 하나가 Bence Jones protein 군이며 이 Bence Jones protein은 면역글로부린의 light chain이며 이것은 완전복합 chain¹¹⁾이다. 저자들의 경우엔 과글로부린증이 나타나 A/G비의 전도가 있었으며 면역전기영동에 의해 monoclonal gammopathy가 상당수에서 나타남을 알 수 있었다.

이외에도 적혈구침강속도(E.S.R)의 증가가 대부분의 예에서 있었으며 과칼슘증, 과노산증도 출현했다. 이러한 과노산증이 지속되면 통풍(gout)를 초래하기도 한다.

多發性骨髓腫의 放射線學的 所見은 骨髓腫細胞의 증식으로 인한 骨組織의 腐蝕 및 破壞에 기인하며 대다수에서는 扁平骨을 처음 침범하므로 肋骨, 胸骨, 椎骨, 頭蓋骨 및 四肢骨에 변화를 나타낸다¹²⁾.

전형적인 X線所見은 直徑 1~5 cm의 多發性인 주위가 분명한 punched-out 모양으로 나타나며 病巢 주위의 陰影度는 증가하지 않는다¹⁰⁾.

骨孔症은 骨髓腫細胞의 骨髓침범결과 나타나며 脊椎에서 가장 현저하게 침범하고 椎體가 椎間보다 음영도가 감소¹³⁾ 한다고 보고된 경우도 있다.

脊椎莖은 椎體보다 더 적게 침범하는데 그이유는 脊椎莖에는 赤色髓가 적기 때문이다¹⁴⁾. 이것을 Jacobson et al은 'Pedicel sign'이라 했으며 이 sign은 骨髓腫과 骨軟化性 轉移腫瘍과 감별에 중요하다.

椎骨은 때때로 病的壓縮性骨折을 나타내며 病巢가 확장되면 punched-out Appearance는 소실되고 骨破壞 및 瀰漫性破壞가 骨皮質 및 海線骨에 나타난다¹⁵⁾.

骨髓腫의 약 25%에¹⁶⁾ 있어서는 그 특이한 소견을 나타내지 않고 정상이거나 단순한 骨孔症만 보일 때도 있다. 매우 드물기는 하지만 骨硬化증의 심한 형태가 背側脊椎에서 弧立性으로 나타나 "Ivory vertebra"¹⁴⁾로 보고된 바가 있으며 骨硬化症은 종종 화학요법치료¹⁵⁾ 불화물¹⁶⁾ 첨가 후에 오는 수도 있다고 한다.

※ 저자들의 경우엔 모든 예에서 위와 같은 전형적인 X線所見을 볼 수 있었으나 骨硬化증은 찾아 볼 수 없었다.

끝으로 저자들의 경우에서 환자들의 불응에 의해 추적검사를 하지 못했지만 추적검사를 하였으면 좋았었고 방사성동위원소연구가 일반 X線所견보다는 진단에 도움을 적게 준다는 여러학자의 보고가 있지만 radioisotope 연

구를 해서 한번 비교해 봄도 추구할 만한 가치가 있다고 하겠다.

V. 結 論

全南大學校 부속병원에서 경험한 10例의 多發性骨髓腫患者들을 臨床的 및 放射線學的 所見을 中心으로 分析하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

1) 男女比는 7 : 3으로 男子에 더 호발하였고 모든 예에서 年齡이 45세이상이었다.

2) 臨床的 主要증상은

骨의 痛症, 貧血, 심한 體重減少 感染등이었다.

3) X線學的 所見은 수많은 punched-out 骨破壞變化 骨孔症 壓縮性骨折등이 頭蓋骨 하악골, 肋骨, 胸骨, 椎骨, 四肢骨 등에 있었다.

또한 주 호발부위는 扁平骨이었다.

4) 檢査所見은 蛋白尿 尿酸의 증가 monoclonal gammopathy, 혈청 AIG비의 전도, 貧血, 적혈구침강속도의 증가등이었다.

REFERENCES

1. Robert AK : Subject review multiple myeloma (Review of 869 cases) Myo Clinic Proceedings, Vol. 50, 29-40, 1975.
2. Clamp JR : Some aspects of the first recorded case of multiple myeloma. Lancet 2:1354-1356, 1967.
3. Longworth LG, Shedlovsky T, MacInnes DA : Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. J Exp Med 70: 399-413, 1939.
4. Grabar P, Williams, CA : Methode permettant l'etude contiguee des proprietes electrophoretiques et immunochimiques d'un melange de proteines: application au serum sanguin. Biochim Biophys Acta 10:193-194, 1953.
5. Kyle RA, Nobrega FT, Kurland LT : Multiple myeloma in Olmsted. County, Minnesota, 1945-1964, Blood 33:739-745, 1969.
6. Multiple myeloma in Young Men. Clinical Course & Electron Microscopic Studies of Bone Marrow Plasma Cells Cancer 46 : 1397-1400, 1980.
7. Fahey JL, Scoggins R, Utz JP et al : Infection, antibody response and gamma globulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia. Am J Med 35 : 698-707, 1963.

8. Meyers BR, Hirschman SZ, Axelrod JA : *Current patterns of infection in multiple myeloma. Am J Med* 52:87-92, 1972.
 9. Harris J, Alexanian R, Hersh E et al : *Immune function in multiple myeloma: Impaired responsiveness to keyhole limpet hemocyanin. Can Med Assoc J* 104:389-392, 1971.
 10. Snapper I : *Bone Diseases in Medical Practice. Grune & Stratton, New York, 1957.*
 11. Bronsky D, Bernstein A : *Acute gout secondary to multiple myeloma? a case report. Ann Intern Med* 41:820, 1954.
 12. Torrance DJ : *"Negative" bone density in a case of multiple myeloma. Radiology* 70:864-865, 1958.
 13. Jacobson HG, Poppel MH, Shapiro JH et al : *The vertebral pedicle sign. A roentgen finding to differentiate metastatic carcinoma from multiple myeloma. Am J Roentgen* 80:817-821, 1958.
 15. Dawson WB : *Sclerotic repair of myelomatous bony defects following chemotherapy. Clin Radiol* 19:323, 1968.
 16. Cook PL, Carbone PP : *Myeloma of bone treated with sodium fluoride. Clin Radiol* 19:379, 1968.
 17. Greenfield GB : *Radiology of Bone Diseases. 3rd ed, pp 421-427, J.B. Lippincott Company, 1975.*
 18. Edeiken J : *Roentgen Diagnosis of Disease of Bone. 3rd ed, pp 312-330, Williams & Wilkins, Baltimore, 1981.*
 19. Juhl JH : *Essentials of Roentgen Interpretation. 4th ed, pp 226-227, Happer & Row, New York, 1981.*
 20. Stone MJ, Frenkel EP : *The clinical spectrum of light chain myeloma: a study of 35 patients with special reference to the occurrence of amyloidosis. Am J Med* 58:601-619, 1975.
 21. Crow RS : *Peripheral neuritis in myelomatosis.*
-