한국인 다발성 골수종의 역학 변화

가천의과학대학교 길병원 내과, [1]분당서울대학교병원 내과

이 재 훈·방 수 미[1]

Epidemiological Change of Multiple Myeloma in Korea

Jae Hoon Lee, M.D. and Soo-Mee Bang, M.D.[1]

Department of Internal Medicine, Gachon University of Medicine and Science Gil Hospital, Incheon,
[1]Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Bundang, Korea

Multiple myeloma is a hematologic neoplasm with a unique and characteristic manifestation. This condition is responsible for 10% of hematologic malignancies, and thus represents 1% of all cases of cancer in the US. In Korea, unlike in Western society, myeloma has classically been relatively rare, due in part to racial differences. However, the incidence of this disease in Korea has increased steadily over the last 25 years. During this period, both the incidence of and mortality due to myeloma increased by up to 30-fold. Currently, incidence rate and mortality rate exceed 1.0/100,000. Possible reasons for this increase include better detection, as well as an actual increase, probably attributable to contributing factors, including pollution, exposure to chemicals, and socioeconomic change, all of which are related to rapid industrialization. Aging is another important factor contributing to this perceived increase. With the advent of targeted therapy, Korean myeloma study group was organized under the auspice of Korean society of hematology. In addition, Korean myeloma registry was established recently. In this study, epidemiological changes in the incidence and mortality of multiple myeloma in Korea are assessed and compared with the situations of the US and Japan. This article also claims the need for multicenter clinical trials as well as activation of basic researches in myeloma. ***(Korean J Hematol 2006;41:225-234.)***

Key Words: Epidemiology, Incidence, Mortality, Prevalence, Multiple myeloma

서 론

다발성 골수종은 백혈병, 악성 림프종과 함께 3대 혈액암으로 분류되는 악성 혈액질환이다. 이 질환은 임상적으로 매우 독특한 양상을 보인다. 혈액질환이지만 가장 흔한 첫 증상이 뼈의 통증, 병적 골절, 고칼슘 혈증 등 뼈와 관련된 증상으로 전체 환자의 70%에서 진단 당시 동반된다. 다음으로 흔한 증상은 종양세포의 골수 내 증식으로 인한 빈혈, 면역저하에 의한 감염 등이다. 종양세포인 형질세포의 단클론성 증식에 의한 이상 글로불린의 증가를 전기영동으로 확인할 수 있으며 M-단백으로 명명하는데, 종양 세포의 양에 비례하므로, 이상적인 종양지표로서 치료반응 평가에 이용된다.[1)] 이 외에 다발성 골수종의 또 다른 특징은 만성적인 경과를 보인다는 것과 약제에 대한 내성이라고 하겠다. 다발성 골수종의 대략적인 빈도는 전체 혈액종양의 10%이며 전체 종양의 1% 정도를 차지한다.[2)] 이 질환의 발생빈도는 인종에 따른 뚜렷한 차이를 보이고 있다. 동양인에서는 다른 인종에 비해 일반적으로 발

접수 : 2006년 11월 27일, 수정 : 2006년 12월 15일
승인 : 2006년 12월 21일
교신저자 : 이재훈, 인천광역시 남동구 구월동 1198번지
㉾ 405-220, 가천의과학대학교 길병원 내과
Tel: 032-460-2186, Fax: 032-460-3233
E-mail: jhlee@gilhospital.com

Correspondence to : Jae Hoon Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Hospital
1198, Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-220, Korea
Tel: +82-32-460-2186, Fax: +82-32-460-3233
E-mail: jhlee@gilhospital.com

생빈도가 낮은 것으로 알려지고 있으며 20여 년 전까지만 해도 우리나라에서는 다발성 골수종은 매우 드문 질환이었다. 그러나 최근 우리나라에서 다발성 골수종의 발생률과 사망률이 급격하게 증가하고 있는 사실은 매우 주목할 만하다. 우리나라의 질병통계는 과거에는 매우 부실했으나 최근에는 신뢰할 만한 통계자료를 얻을 수 있게 되었으며 2005년에 처음으로 국가의 공식 암 발생 통계가 발표되었다. 본고에서는 다발성 골수종의 일반적인 역학과 우리나라에서의 역학의 변화를 자세히 살펴보고자 한다.

다발성 골수종의 역학

다발성 골수종은 이 질환에 대한 연구가 가장 활발하게 이루어지고 있는 미국에서는 비교적 흔한 질환이다. 전체 혈액암(hematopoietic and lymphoid malignancies) 중에서는 48%로 부동의 1위인 비호지킨 림프종(non-hodgkin lymphoma, NHL)에 이어 다발성 골수종은 14%의 빈도를 보여 혈액암 중 두 번째로 높은 빈도를 보인다(Table 1)(골수증식성질환과 골수이형성증후군은 제외). 비호지킨 림프종은 30개 이상의 조직학적 아형으로 세분되므로 가장 흔한 병리소견인 미만형 대형B세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma, DLBL)만이 단일 병리소견으로서 다발성 골수종보다 더 흔한 혈액종양이라고 하겠다. 우리나라의 다발성 골수종의 발병률 등에 대한 구체적인 연구는 아직 없으나 최근에는 통계청에서 발표하는 사망원인 통계 등은 신뢰할 수 있으며 거의 20년간 진행해 온 암 등록사업 통계와 보험 급여 통계 등 각종 자료들도 공개적으로 접근이 가능하다. 2005년 처음으로 보건복지부에서 1999년부터 2001년까지 3년간의 국가 암 발생통계를 발표하였다. 본 원고는 이런 자료들을 기초로 하여 작성되었으며 이미 출판된 논문들도 참조하였고 연도별 통계가 명시되어 있지 않은 암 등록이나 암 발생통계는 관계된 기관에 서면으로 문의하여 답변을 받아서 작성하였다. 우리나라는 서구에 비해서 아직은 다발성 골수종의 발생빈도가 상대적으로 낮아서 2002년 암 등록 통계에서 유추하면 비호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML), 급성 림프모구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 다음 4번째로 흔한 혈액기원의 종양에 해당한다. 우리나라의 암 등록은 골수성 백혈병과 림프구성 백혈병을 급성과 만성 등으로 세분하고 있지 않으므로 과거에 연구된 비율대로 추정한 것이다(Fig. 1). 이 결과는 대만의 경우와 매우 흡사한데, 대만에서는 다발성 골수종의 발생이 최근 ALL과 순위가 바뀌어 전체 혈액암 중 3위를 차지하고 있다(Huang SY, APMMWG 발표중). AML과 ALL은 형태학적, 세포유전학적으로 다양한 아형으로 나뉘고 아형에 따라 예후도 크게 다르다. 상대적으로 다발성 골수종에서는 아형의 중요성이 널리 인정되고 있지 않는 것을 감안하면 병리소견별로는 혈액암 중 DLBL 다음으로 두 번째로 흔한 혈액암이라고 할 수도 있겠다. 우리나라 다발성 골수종의 빈도는 AML의 가장 흔한 형태학적인 아형인 FAB-M2와 비교하여 약간 많거나 비슷한 정도이고 전체 ALL의 발생빈도와 비슷하며, 성인 ALL의 발생의 약 두 배, 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia, CML)이나 말초 T세포 림프종(peripheral T cell lymphoma, PTCL)의 빈도의 2배 이상, 호지킨씨 병의 3배 정도의 발생빈도를 보이는 것으로 생각할 수 있겠다.

Table 1. Comparison of epidemiological parameters in Korea, Japan, and US

	US (2001)	Japan (2000)	Korea (1999~2001)
Incidence	15,795	4,120	495 (average)
Incidence rate, age-adjusted	M : F=7.3 : 4.2/100,000	M : F=2.5 : 1.7/100,000	M : F=1.3 : 0.8/100,000
% of cancer	1.1%	0.8%	0.5%
Prevalence	50,484	10,965 (1999)	2,111 (2004)
Prevalence rate	17.6/100,000	9.7/100,000	4.3/100,000
Mortality	10,913	3,208 (1999)	522 (2005)
Mortality rate, age-adjusted	3.8/100,000	2.5/100,000	1.10/100,000 (crude rate)
Fatality rate (%) (mortality/incidence)	70% (10,913/15,795)	93% (1999) (3401/3655)	80% (2001) (442/547)
% of total cancer death	1.9%	1.1% (1999)	0.7% (2005)

1. 외국의 역학

미국에서의 가장 최근의 통계인 1975~2002년 SEER 통계에 의하면, 다발성 골수종의 연령보정 발생률(age adjusted incidence rate)은 2002년에 5.5/100,000이며 2002년 발병 예는 15,795명, 사망 예는 10,913명이고 유병률은 13.9/100,000이고 환자 수는 50,484명이다(Table 1).[3] 남녀비는 55 : 45 정도로 남자가 약간 많으며 발병 연령의 중앙값은 70세이다. 발생률에서의 인종적인 차이가 오래 전부터 알려져 있다. 흑인(African American)의 경우, 발생률은 11/100,000로서 흑인에서는 다발성 골수종이 가장 흔한 혈액종양이며 미국 흑인의 전체 혈액암 중 약 30%를 차지한다. 백인(Caucasian)의 발생률은 5.2/100,000명이고 히스패닉에서의 빈도도 거의 비슷하다. 아메리카 인디언과 알래스카 원주민은 4.0/100,000이지만 조사 연도에 따른 차이가 심한 편이며 태평양 도서인은 3~4/100,000이다. 한편 동양계에서는 빈도가 가장 낮아서 중국계 혹은 일본계 미국인의 발생률은 1~2/100,000이다.[3]

IARC Worldwide Cancer Incidence Statistics에 의하면[4] 유럽의 여러 나라와 오세아니아의 백인들 사이에서는 대체로 3~4/100,000의 발생률을 보이며 코스타리카, 쿠바 등 중앙아메리카에서는 2~3/100,000으로 약간 낮은 편이고 남아메리카에서의 발생률도 0.6~2.6/100,000으로 비교적 낮은 편이다. 미국의 흑인은 백인의 발생률의 2배가 넘는 발생률을 보이지만, 아프리카의 경우 짐바브웨에서는 2.7~4.1/100,000으로 비교적 높지만 우간다 등에서는 0.7/100,000으로 발생률이 매우 낮은데[4] 이는 인종에 따른 유전적인 차이도 있지만 사회 경제적인 요소들도 다발성 골수종의 발병에 관여하고 있음을 암시한다. 즉, 이 지역에서는 다발성 골수종이 호발하는 연령대에 들기 전에 감염 등 다른 후진국형 질환에 의한 사망률이 높음을 암시한다고 하겠다. 실제로 대부분의 아프리카 국가에서 평균수명은 60세 이하이며 심지어는 평균수명이 40대인 경우도 있고 전체 인구의 상당수가 후천성 면역결핍증 등 비롯한 여러 가지 감염 질환 등에 시달리고 있다.

아시아 지역에서는 태국, 필리핀, 베트남 등 동남아시아의 발생률도 1/100,000 이하로 매우 낮게 보고되었고 중동에서도 유태인의 경우 2.4/100,000이며 쿠웨이트에서도 1.3/100,000으로 보고되어 낮은 편이다. 별개의 인종적 그룹으로 인정되는 폴리네시안들 중 태평양의 마오리 족에서는 5.7/100,000으로 상당히 높은 편이어서 하와이 원주민과 함께 태평양 도서지역인에서는 비교적 높은 양상을 보인다.

극동지방의 경우 중국에서는 국가의 통계는 없으나 몇몇 지역의 통계에 의하면 0.5/100,000명의 발생률로 현저히 낮은 편이다. 한편 대만은 최근 20년간 다발성 골수종의 발생이 4배 정도 증가하여 2003년 연령보정 발생률은 1.4/100,000였다(남자 1.7, 여자 1.1)(Huang SY, APMMWG 발표 중). 일본의 경우, 발생률은 서구에 비해서는 낮지만 다른 아시아 국가에 비해서는 상대적으로 높은 편이다. 일본에서는 1985년 연간 발생 환자가 2,430명이 보고된 이래 비슷한 양상을 유지하다가 1997년 이후에 증가하여 최근 출판된 2000년 통계로는[5] 4,120명이 발생하여 조 발생률은 남자 3.4/100,000, 여자 3.1/100,000이고 연령보정 발생률이 남자는 2.5/100,000, 여자는 1.7/100,000을 보이고 있다. 사망 예도 1999년 3,208명으로 조 사망률도 2.5/100,000을 보이고 있다. 일본의 발병 연령의 중앙값도 71세 정도로 높으며 남녀비는 52 : 48 정도로 남자에서 약간 많이 발생한 것으로 보고되었다(Table 1).

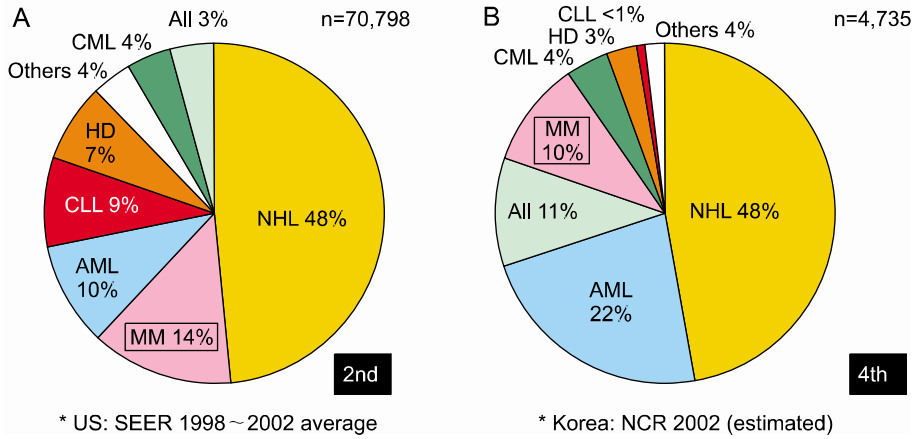

Fig. 1. The relative incidence of myeloma among the hematologic malignancies (myeloproliferative diseases and myelodysplastic syndromes are excluded). In US (A), multiple myeloma is the second common hematologic malignancy, which proportion was 14% in SEER (1998~2002). In Korea (B), the proportion of myeloma was 10%, ranked as 4th in national cancer registry (2002).

다발성 골수종은 전 세계적으로는 1950년대부터 1980년대까지 계속 증가되는 양상을 보였다.[2] 미국에서는 1990년대도 초반까지 발생률이 매년 평균 0.9%씩 꾸준하게 증가하였으나 최근 10년간은 증가율이 정체 혹은 약간 감소하는 경향을 보이고 있다.[2] 다발성 골수종이 근래에 증가한 이유는 환경오염과 발암물질에 대한 증가로 주로 설명하고 있지만 진단 기술의 발달과 의료혜택의 증가로 인해 과거에 비해 진단율이 증가한 것도 기여했을 것이다. 즉 노령층에 대한 의료혜택이나 신체검사의 기회 등이 증가하면서 과거에는 미처 발견되지 않았던 노령층의 다발성 골수종의 발견이 늘어났다는 지적도 있다. 실제로 최근의 경우는 신체검사에서 빈혈 혹은 총 단백의 증가 등으로 인하여 2차 검사를 받는 과정에서 즉, 증상이 나타나기 전에 진단 받는 경우가 25% 정도로 과거에 비해 크게 증가하고 있으며 상대적으로 뼈와 관련된 증상으로 진단 받는 경우도 30%로 현저하게 줄어들고 있다(Durie BGM, IMF 환자 세미나 발표 중). 이는 앞으로 우리나라에서도 마찬가지일 것으로 생각된다.

2. 우리나라의 역학

국내에서의 다발성 골수종 환자의 발생률이나 사망률은 현재까지 매년 지속적으로 증가하고 있다. 1959년 첫 증례보고[6] 이후에 간헐적인 증례보고들이 이어져 오다가 1972년 대한혈액학회가 28예에 대한 임상적 관찰을 보고하였다.[7] 이에 따르면 1970년대 이전에는 매년 한두 명 혹은 많아야 3~4명 정도의 발생이 보고되고 있었다. 이후 1995년에 대한혈액학회에서 1981년부터 1990년 사이에 국내 주요병원에서 진단된 다발성 골수종에 대한 연구를 후향적으로 실시하여 517예에 대한 임상상을 발표하였다.[8] 이 조사에 의하면 남녀비는 6 : 4로 남자에 호발하였으며 발생 연령의 중앙값은 58세였다. 발생 증례는 1981년에는 16명으로 매우 낮았으나 점차로 증가하여 1990년에는 95명으로 증가하였다(Fig. 1). 1988년부터 국립의료원과 국립암센터의 암 등록 사업에 의한 통계가 보고되기 시작하였다. 이에 의하면 다발성 골수종의 등록 건수는 1988년의 64명에서 1990년대 이후에도 매년 꾸준히 증가하여 2002년의 발생 건수는 489명으로 조 발생률(crude incidence rate)이 1.0/100,000 (남 1.1, 여 0.9)로 일반적으로 알려진 동양인의 발생 빈도에 근접했다고 볼 수 있다.[9] 2005년 보건복지부에서 국내 최초로 1999~2001년의 공식 국가 암 발생 통계를 발표하였다. 3년 평균 전체 암 발생은 103,571명이고 그 중 다발성 골수종은 평균 495명이었으며 2001년의 공식 다발성 골수종 발생 통계는 547명으로 암 등록 건수보다 높은 수치를 보이고 있다(Fig. 2)(Personal communication). 3년간의 평균 연령표준화 발생률(age standardized incidence rate)은 남성과 여성에서 각각 1.3/100,000, 0.8/100,000이었다. 지난 20년 동안 전체 암 발생이 약 5배 정도 증가한 것에 비교하여(Fig. 3) 다발성 골수종의 발생률은 약 30배 정도 증가하여 상대적으로 매우 높은 증가

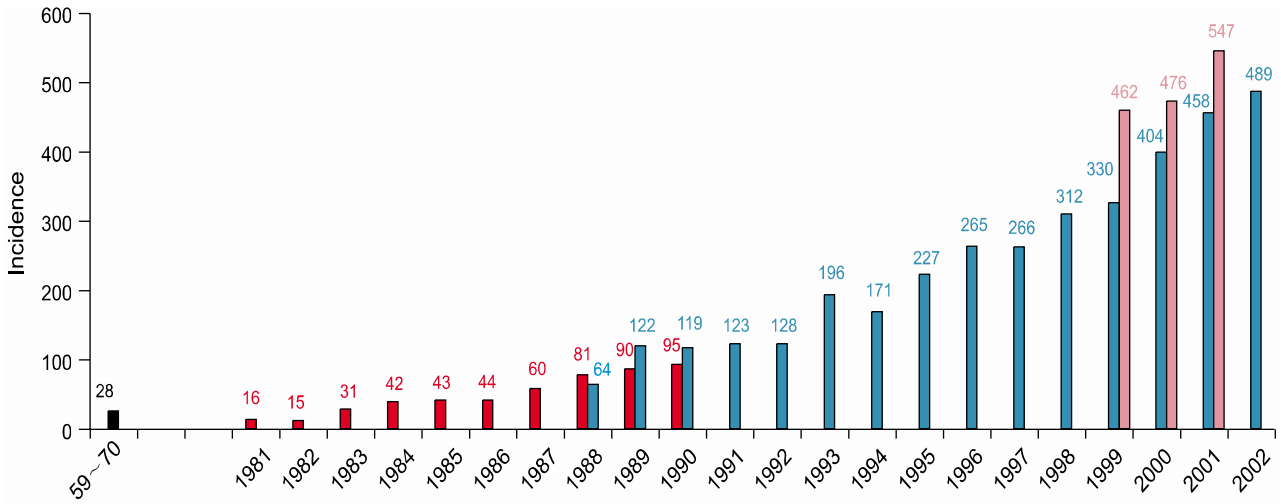

Fig. 2. The changes in incidence of multiple myeloma in Korea during the past 22 years. The red bars indicate the incidence between 1981 and 1990 according to the retrospective data of Yang et al.[8] The blue bars indicate the incidence from 1998 till 2002 in national cancer registry. The pink bars represent the incidence of myeloma during 3 years (1999~2001) according to the report of Korean Ministry of Health and Welfare.

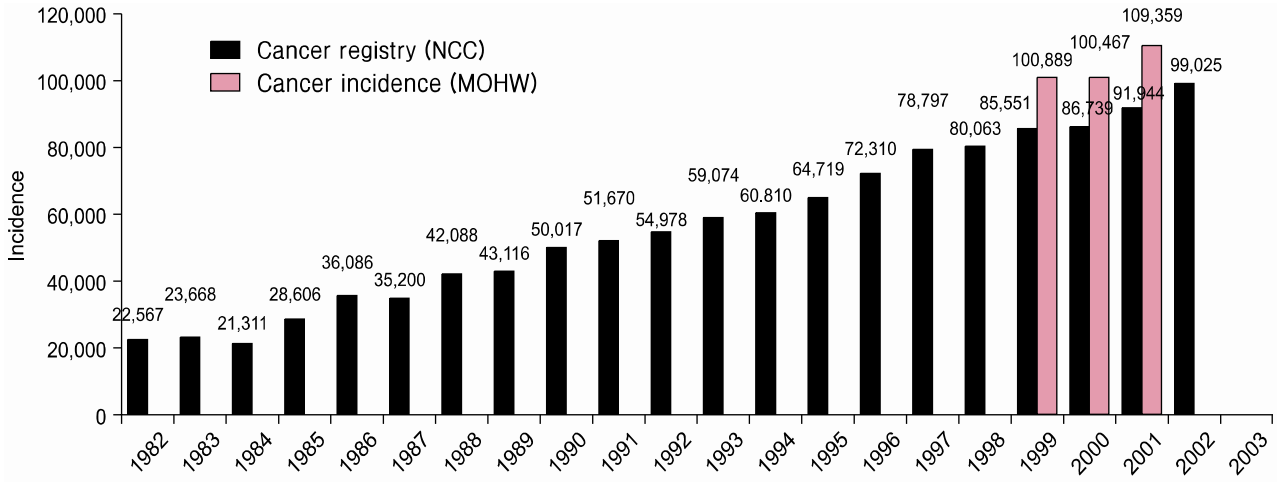

Fig. 3. The incidence change of total cancer in Korea during the past 22 years. The black bars indicate the incidence from 1998 till 2002 in national cancer registry. The pink bars represent the incidence of myeloma during 3 years (1999~2001) according to the report of Korean Ministry of Health and Welfare.

율을 보이고 있다.

유병률(prevalence rate)은 만성질환의 관리에 소요되는 재원 등을 계산할 때 주로 인용되는 지수로서 우리나라에서 다발성 골수종의 공식적인 유병률 통계는 없으나 일반적으로 유병률은 발생률의 3배 정도이고, 의료보험의 수진자 통계[10]에서는 다발성 골수종 환자가 2001년 1,776명이고 이후 계속 증가하여 2004년 2,113명인 것을 참고하면 현재 약 2,000~2,500명의 환자가 있고 유병률은 4~5/100,000 정도로 추정할 수 있다. 이는 2004년 악성 림프종의 수진자가 4,817명이고, 전체 백혈병이 4,360명인 것과 비교하여 적어도 1/3 이상으로서 매우 많은 숫자라고 할 수 있겠다(Fig. 4). 우리보다 먼저 고령화 사회에 진입한 일본의 경우 다발성 골수종의 조 발생률이 우리보다 높은 것을 감안하고,[5] 우리나라에서 지난 20년간 매년 거의 예외 없이 발생환자 수가 증가하고 있는 점과 다발성 골수종의 발병연령이 아직도 일본이나 미국보다 낮은 점을 고려한다면, 우리 나라에서는 향후 지금보다 더욱 많은 환자가 발생할 가능성이 있다고 추정된다.

2004년 의료급여 통계에 의하면 환자 1인당 진료비도 1위인 백혈병에 이어 2위가 다발성 골수종이다.[10] 이는 최근 4위에서 상승한 것으로 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포이식이 65세 이하에서 표준요법으로 자리잡은 것에 상당 부분 기인한 것으로 추정된다. 더구나 이 질환이 최근에도 계속 증가하고 있고, 1999년부터 새롭게 등장한 표적치료제들인 bortezomib, thalidomide, lenalidomide 등 고가의 신약들이 다발성 골수

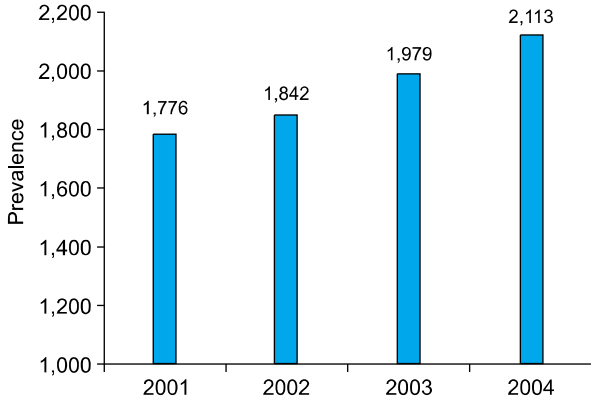

Fig. 4. Recent prevalence of multiple myeloma in Korea. Data from Korean Health Insurance Review Agency (2001~2004).

종의 구제요법으로 활발히 적용되기 시작하고 있음을 감안하면 다발성 골수종의 관리에 들어 가는 사회 경제적인 비용도 적지 않다고 할 것이다.

이와 같이 다발성 골수종 환자가 급격하게 증가한 이유는 구체적으로 연구된 바는 없다. 그 가능성으로는 우선 진단의 증가를 생각할 수 있다. 즉 의료보험 등의 확대로 인해 특히 고령층에서 병원 진료의 기회가 많아진 것도 중요한 이유로 추정되며 이와 더불어 각종 정기 검진 프로그램의 증가로 빈혈이나 총 단백의 상승 등의 이상이 발견되어 조기에 진단되는 경우를 증가시켰을 것이다. 서구에서도 1970년대에 의료보험이 확대되면서 진단이 급증한 경험을 가지고 있다.

그리고 의과대학 학생에 대한 교육이나 외과 의사들에 대한 홍보 등으로 인하여 과거에는 의심하지 못하고 지나치던 예들에 대한 진단이 증가한 것도 중요한 요소라고 생각된다. 1980년대 초창기의 증가는 이런 진단의 증가가 중요한 역할을 했을 것으로 추정된다. 그러나 20여 년에 걸친 지속적인 증가를 단순히 진단의 증가로만 설명할 수는 없을 것이며 실제로도 발생이 급속히 증가하고 있는 것으로 보인다. 그 이유로는 몇 가지 추정이 가능하다. 첫째는, 급격한 산업화를 경험하면서 공해와 발암물질들, 대표적으로 벤젠, 다이옥신, 포름알데히드 등에 대한 노출의 증가가 중요한 역할을 했을 수도 있다. 지금은 많이 개선되었으나 아직도 많은 작업장에서 발암물질에 규정 농도 이상으로 노출되고 있는 것이 현실이다. 특히 과거에는 이런 규정이 매우 엄격하게 지켜지지 못한 것이 사실이다. 특히 다이옥신과 관련해서는 월남전에서 사용된 고엽제(Ágent órange)에 의한 연관성도 잘 알려져 있으며 현재 공식적으로 고엽제 후유증으로 인정되고 있다. 둘째로는 식습관의 변화도 한 가지 원인일 것이다. 식습관의 서구화가 진행되면서 대장암, 유방암, 전립선 암 등이 증가하고 있고 비종양성 질환에서도 심근 경색 등의 허혈성 심 질환이나 당뇨병 등의 급격한 증가를 우리 사회는 경험하고 있다. 다발성 골수종의 발생 증가도 부분적으로는 이런 사회 경제적인 요인의 변화와 관계가 있을 것으로 추정된다. 셋째로는 인구의 급격한 고령화가 중요한 요소로 작용할 가능성이다. 2002

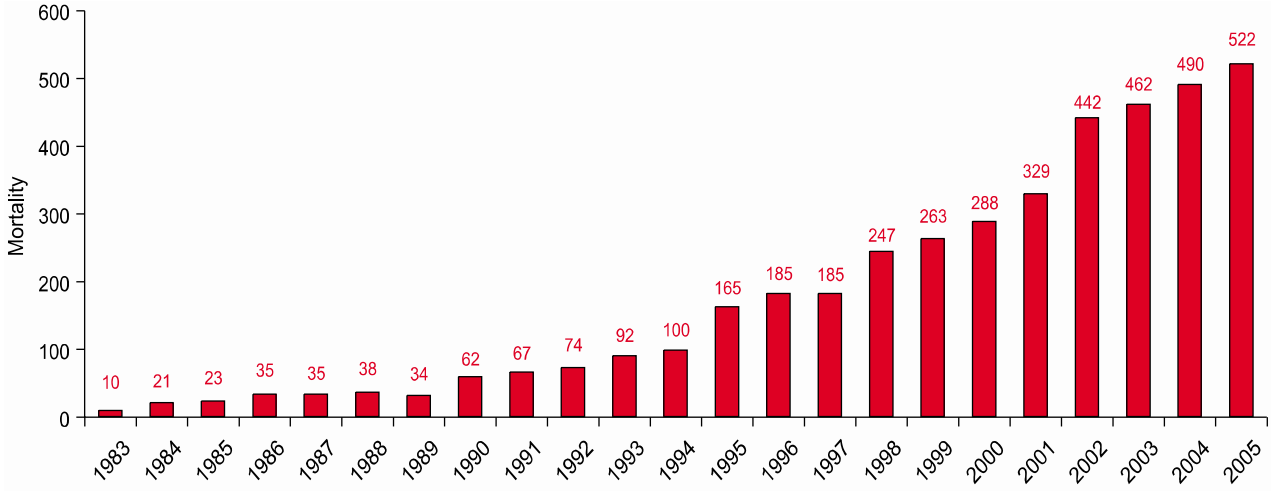

Fig. 5. The mortality cases by multiple myeloma during past 23 years in Korea.

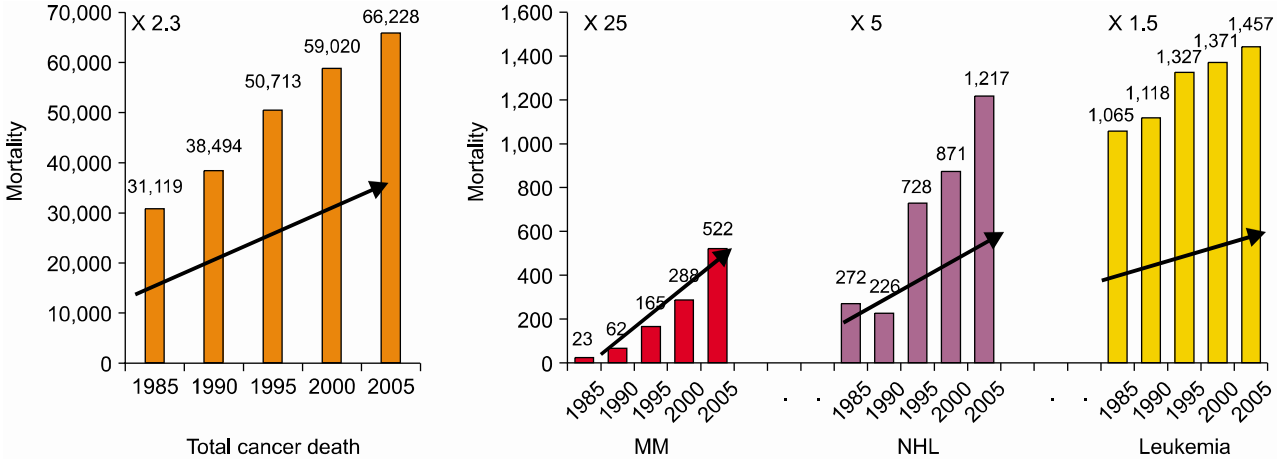

Fig. 6. Changes in mortality cases from total cancer, multiple myeloma (MM), non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and leukemia during the last 20 years from the data of Korean National Statistics Office.

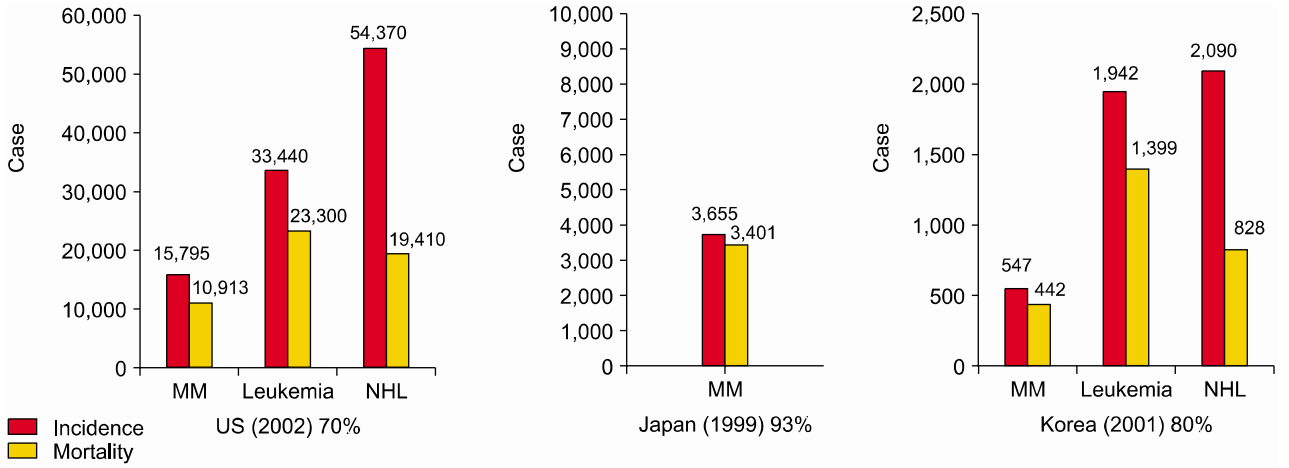

Fig. 7. Comparison of fatality rate among hematologic malignancy. Despite of recent progress, multiple myeloma still remains as an incurable disease.

년 통계청 연보에 의하면 우리나라 국민의 평균수명은 77세로(남자 73.4세, 여자 80.4세), 10년 전에 비하여 약 5세, 30년 전보다는 약 15세 정도 증가하였다. 평균 수명은 OECD 국가 가운데서 남자는 약간 낮으나 여성의 경우는 평균에 근접하고 있다. 우리 나라의 65세 이상 인구는 2000년에 7.2%로, 고령화 사회의 기준인 7%를 이미 넘어섰으며 2005년에는 9.1%로서 지속적으로 증가하고 있다. 우리나라의 고령화 속도는 대표적인 고령사회인 일본의 경우보다도 더 급속하게 진행되고 있어 세계에서 가장 빠른 양상을 보이고 있다. 다발성 골수종 환자의 발병연령의 중앙값도 1965년부터 75년까지 연구된 세브란스병원의 보고에서 발표된 54세로부터[11] 점차 증가하여 1980년대의 혈액학회의 보고에서는 58세로 증가되었고[8] 1990년대의 아산병원의 단일병원 예후 분석보고에서는 61세로 더욱 증가한 양상을 보였으며[12] 2002년의 국립암센터의 암 등록 통계에서는 63세로서[9] 계속 증가하고 있는 양상을 보이고 있다. 그러나, 아직도 미국의 발병 연령의 중앙값인 70세는 물론이고, 인종적으로 유사한 일본에서의 중앙값인 71세에 비하면 아직도 낮은 것이 사실이다. 이는 우리나라에서 고령화가 진행될수록 향후 다발성 골수종의 발생이 더욱 증가할 것이라는 예상을 가능하게 한다. 그러나 고령화만으로는 설명이 미흡한 부분도 있다. 대부분의 고형암은 물론 백혈병이나 악성 림프종 등 다른 혈액암들도 고령에 호발하는 점을 감안할 때 유독 다발성 골수종이 급격히 증가하는 것은 인구의 고령화만으로 설명하기에는 충분하지 않기 때문이다. 넷째로는 의료보건 환경의 변화로 감염 등 후진국 형 질환으로 인한 사망이 줄어드는 것을 들 수 있다. 즉 고령의 질환인 암이 호발하는 연령대에 이르기까지 수명이 유지된다는 것이다. 이는 정부의 노력에도 불구하고 전체 암 발생이 꾸준히 증가하고 있는 것으로도 유추할 수 있다. 그리고 일본의 암 발생률은 우리나라보다 높은 것도 이런 이유일 것이다.

남녀비는 꾸준히 남자에 많이 발생하는 양상을 보여주고 있어서 55 : 45의 비율로 남자에 호발하고 있으며 이는 전 세계적으로 보고되는 비율과 비슷하다.

급격하게 증가한 발생률뿐만 아니라 같은 기간 동안 보고된 통계청 연보에 따르면[13] 1983년 10명에 불과하던 다발성 골수종으로 인한 사망 환자는 매년 지속적으로 증가하여 2005년에는 522명에 이르러 조 사망률(crude death rate) 역시 1/100,000을 상회하고 있다(Fig. 5). 이는 최근 20년 동안 적어도 25배 이상이 증가한 것으로서 같은 기간 동안 전체 암으로 인한 사망 환자가 1985년 31,119명에서 2005년에는 66,228명으로 2.3배 증가하였고, 같은 혈액암인 백혈병의 사망자 수가 1.5배 증가하였으며 악성 림프종의 사망자가 5배 정도 증가한 것과 비교하여도 매우 주목할 만한 증가율이라 하겠다(Fig. 6). 특히 치료에서는 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포이식술 등 최근의 치료의 발전으로 생존기간이 크게 증가되었음에도 불구하고 아직도 다발성 골수종의 장기적인 예후는 여전히 불량한 상태로 남아있다. 극히 일부의 환자를 제외하고는 완치를 목표로 치료하기 어려운 것이 현실이며, 이를 반영하는 발생 건수와 사망 건수의 비교, 즉 치명률(fatality rate)이 매우 높은 난치병으로 남아 있어서 다른 혈액종양들인 악성 림프종, 백혈병 등과는 차이를 보이고 있으며 이는 미국과 일본에서도 마찬가지이다(Fig. 7, Table 1).

한국의 다발성 골수종 연구를 위한 제언

서구에서는 다발성 골수종이 매우 흔한 질환으로서 이 질환에 대한 임상 연구는 물론 기초 연구도 대단히 활발하다. 2006년 미국 혈액학회의 초록을 보면 백혈병 관련 연제가 1,938개, 악성 림프종 관련 연제가 1,021개인 것과 비교하여도 다발성 골수종관련 연제는 710개로서 단일질환으로서는 매우 활발하게 연구되고 있음을 보여 준다. 특히 최근 혈액암의 화두인 표적치료제가 다발성 골수종에 우선적으로 적용됨으로써 연제의 수는 더욱 증가하고 있다. 미국에서는 다발성 골수종 연구만을 위한 그룹은 따로 없으나 대표적인 다기관 연구 그룹들인 SWOG, ECOG, CALGB, NCCTG 등에서 진행하고 있는 다기관 공동 임상연구들 중 상당수가 다발성 골수종 관련 연구이다. 특히 최근에는 새로 등장하고 있는 표적치료제들을 중심으로 골수종과 관련된 공동 임상연구가 매우 활발하게 진행되고 있다. 조혈모세포이식술의 분야에서도 2002년 미국의 통계에 의하면 자가 및 동종 조혈모세포이식을 합해서 다발성 골수종이 4,000건 이상으로 대상질환 중 1위를 차지하고 있다. 유럽에서는 프랑스가 주도하고 벨기에, 스위스 등이 참여하고 있는 Intergroupe Francophone du Myelome (IFM)이 가장 활발한 임상연구를 진행하고 있다. 특히 이 그룹은 1990년 이후 잘 디자인된 3상 연구 결과들을 꾸준하게 발표하고 있고, 전세계적으로 이 결과가 가장 많이 인용되고 있다. 그 외에도 다발성 골수종연구를 위한 그룹은 프랑스의 Myelome-Autogreffe Group (MAG), 스칸디나비아의 Nordic Myeloma Group (NMG), 이탈리아의 Italian Multiple Myeloma Study Group (IMMSG), 독일의 German Multiple Myeloma Group (GMMG) 등의 조직이 있어 서로 협력하며 경쟁하고 있다. 그 외에도 스페인의 PETHEMA, 독일의 HOVON, 영국의 MRC 등의 그룹이 다발성 골수종 관련 다기관 임상연구를 진행하고 있다.

일본의 경우는 기초 연구를 위한 전국조직은 있으나 (Japanese Myeloma Study Group, JMSG), 공동 임상연구는 활발하지 못한 편이다. 더구나 최근 들어 활발히 연구되고 있는 표적치료제 등은 신약에 대한 까다로운 허가 절차 때문에 우리보다 늦게 임상연구가 시작되고 있다. 그 외 아시아 지역에서는 이 지역의 인구 고령화와 다발성 골수종의 증가 그리고 표적치료제의 등장 등으로 현재 각국의 다발성 골수종 연구회가 결성되고 있는 단계이다.

우리나라의 경우, 과거에는 다발성 골수종의 빈도가 매우 낮았으므로 임상연구의 수 자체가 매우 적었고 단일기관의 후향 연구들이 주축을 이루었었다. 이후 1990년대 들어서 전향적인 다기관 공동 임상연구들이 시도되었으나[14,15] 공동 연구의 경험이 별로 없었고 낮은 발생률로 인해 충분한 환자를 모으기가 어려웠으므로 독창적이고 새로운 디자인의 연구를 시행하기 어려웠으며 그 연구 결과가 외국의 SCI 등재 잡지에 실리기 어려운 것이 현실이었다. 특히 공동연구를 진행할 전국적인 기구가 없었으므로 임상연구의 질적 향상을 기대하기는 매우 어려운 상황이어서 모처럼 시작한 공동연구가 등록 부진이나 잦은 프로토콜 위반 등으로 인하여 조기에 종료되는 경우도 있었다.

그러나 최근의 지속적인 발생 증가와 표적치료제의 등장으로 인한 치료 패러다임의 변화, 그리고 주변국들의 상황으로 보아 지금이야말로 우리나라에서 전국적인 규모의 다발성 골수종 공동연구를 시작할 좋은 시기라고 생각된다. 현재 연간 약 600명 이상의 신환이 발생하고 있는 것으로 추정되므로 연간 몇 개 정도의 2상 연구는 충분히 진행할 수 있을 것이다. 이와 같은 상황에서 과거처럼 단일기관의 후향 연구를 계속 추구하는 것은 나날이 변화하는 첨단의 치료를 환자들에게 제공하는 기회를 없앨 뿐 아니라 임상 연구에 등록될 소중한 환자 자원을 낭비하는 일로서 지양되어야 한다. 프랑스의 IFM이 일본의 약 절반에 불과한 발생 환자들을 가지고 공동 연구의 필요성을 일찍 자각하고 잘 디자인한 3상 연구들을 연속적으로 발표함으로써 미국과 경쟁하며 세계의 연구를 선도하고 있음은 우리가 지향할 방향을 시사한다고 하겠다. 이와 같은 일을 거울삼아서 참신한 프로토콜을 개발하고 공동 연구를 시행하여 성과물을 국제무대에 발표한다면 가까운 장래에 우리나라의 다발성 골수종 연구도 세계적인 경쟁력을 가질 수 있다고 믿는다.

다발성 골수종의 세계적인 단일 연구단체는 아직 없지만 1987년부터 시작하여 격년제로 개최되고 있는 International Myeloma Workshop은 2005년 10차 대회를 개최하였으며 1회 대회를 불과 39명의 참석자로 시작하였으나 현재는 1,000명 이상이 전세계에서 참석하고 수백 개의 초록이 발표되는 대규모 학술모임으로 성장하였다.

한편 미국에 근거를 두고 있는 국제 골수종 재단 (International Myeloma Foundation, IMF)이나 다발성 골수종 연구재단(Multiple Myeloma Research Foundation, MMRF) 등 환자 및 가족들과 의료진이 공동으로

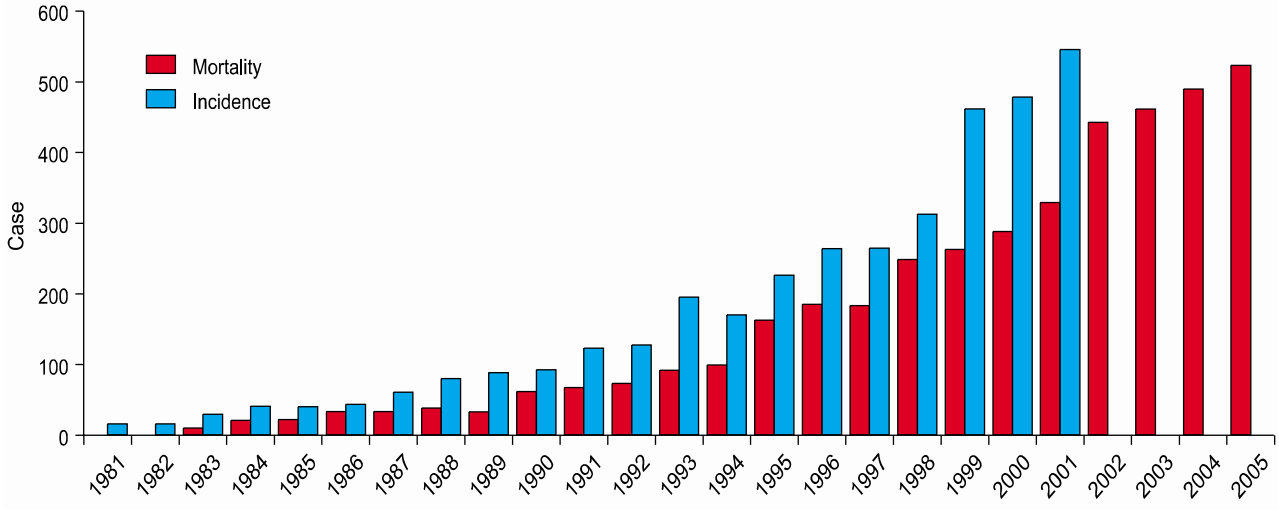

Fig. 8. Changes of incidence and mortality of multiple myeloma in Korea during recent 25 years.

참여하는 국제적인 기구는 대단히 조직이 잘 운영되고 있으며 각각 환자 교육과 연구기금 마련 등에 주력하고 있다. 이것은 일본도 마찬가지여서 매우 견고한 환자 단체가 결성되어 있다. 인터넷 강국인 우리나라에서는 현재로서는 동호회 수준이지만 본격적인 환자 단체가 생기는 것은 시간 문제라고 생각된다. 이들에게 보다 정확한 정보의 제공은 물론이고 신약에 대한 임상 연구 참여 기회를 제공하는 것도 의사들의 중요한 임무가 될 것이라고 생각되며 이를 위해서도 다발성 골수종의 연구를 위한 기구는 반드시 필요하다고 하겠다.

이런 상황에서 2005년 11월 대한혈액학회 산하에 한국 다발성 골수종 연구회가 발족하여 공동 임상연구를 시작하고 최근 외국의 학술지에 잇달아 우리나라 이름으로 논문들을 발표하기 시작하였음은[16-18] 고무적인 일이라 하겠다. 특히 최근의 첨단치료인 표적치료제들, 즉 bortezomib, thalidomide에 대한 공동임상연구를 구제 요법으로는 물론 1차 요법으로도 진행하고 있으며 lenalidomide, histone deacetylase inhibitor, fibroblast growth factor 3 receptor (FGF3R) inhibitor 등 다수의 신약들에 대한 임상연구를 시도하고 있는 것은 작은 발전이라고 하겠다.

최근에는 후향적 공동연구를 시행하기 위한 한국 골수종 환자등록사업을(Korean Myeloma Registry) 개설하고 등록을 시작하였으므로(www.myeloma.or.kr) 향후 한국인 다발성 골수종 연구의 기초자료로서는 물론이고 많은 전향 및 후향 연구에서 유용한 도구가 될 것이다.

결 론

급격한 산업화를 겪으면서 우리나라 국민의 질병양상은 과거 20년간 크게 변하고 있다. 비 종양성 질환이나 암 질환에서도 그 발생 빈도가 서구의 패턴 혹은 동양권인 일본의 패턴을 따라가고 있음을 우리는 흥미롭게 바라보고 있다. 그 중에서도 과거에는 무척 드문 질환이었던 다발성 골수종의 발생 빈도와 사망 예의 급격한 증가는 매우 주목할 만하다(Fig. 8). 이 질환에 의한 유병률의 급격한 증가와 이에 따른 사회적 관심에 발맞추어 국내에서도 임상 연구가 선진화되어야 함은 물론이고 기초 연구에서도 활발한 국제교류를 통한 수준의 향상이 절실하다고 하겠다.

참 고 문 헌

1) Tricot G. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. In: Hoffman R, ed. Hematology. Basic principles and practice. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1398-416.
2) Bergsagel PL. Epidemiology, etiology, and molecular pathogenesis. In: Richardson PG, Anderson KC, eds. Multiple myeloma. 1st ed. Chicago: Remedica, 2004: 1-24.
3) Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002, National Cancer Institute, Bethesda, MD. http://seer.

cancer.gov/csr/1975_2002/, based on November 2004 SEER data submission, posted to the SEER web site 2005
4) International Agency for Research on Cancer (IARC) statistics. Worldwide Cancer Incidence Statistics. http://jncicancerspectrum.oupjournals.org/cgi/statContent/cspectfstat;110
5) Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A; Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1999: estimates based on data from 11 population-based cancer registries. Jpn J Clin Oncol 2004;34:352-6.
6) Lee H, Lee M. A case of α2- plasmacytoma. New Medical Journal 1959;2:1113-7.
7) Kang DY, Lee DI, Kim KH, et al. Statistical studies on multiple myeloma in Korea-preliminary report. Korean J Hematol 1972;7:31-40.
8) Yang SH, Kim TY, Kim BK, et al. A statistical study of multiple myeloma in Korea. Korean J Hematol 1995;30:345-61.
9) 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry (Based on Registered Data from 139 Hospitals) Korea Central Cancer Registry, Ministry of Health and Welfare Republic of Korea. (2002. 1 ~ 2002. 12) http://www.ncc.re.kr/
10) Korean Health Insurance Review Agency. 2004 Health Insurance Review and Evaluation Statistical Yearbook. http://www.hira.or.kr/
11) Lee SI, Ko YW, Hahn JS, Kim KS, Chai ES. A clinical study on multiple myeloma. Korean J Intern Med 1976;19:208-17.
12) Song HH, Lee JH, Park JB, et al. Prognostic factors affecting response to chemotherapy and survival duration in Korean patients with multiple myeloma. Korean J Intern Med 2000;58:83-90.
13) 2005 Annual report on the cause of death statistics, National Statistics Office, Korea http://www.nso.go.kr
14) Bang SM, Cho EK, Suh C, et al. High dose therapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation as a first line treatment for multiple myeloma: a Korean Multicenter Study. J Korean Med Sci 2003;18:673-8.
15) Bang SM, Lee JH, Yoon SS, et al. Preliminary report of risk-based approach in Korean patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2004;104:310b
16) Bang SM, Lee JH, Yoon SS, et al. A multicenter retrospective analysis of adverse events in Korean patients using bortezomib for multiple myeloma. Int J Hematol 2006;83:309-13.
17) Bang SM, Kim YR, Cho HI, et al. Identification of 13q deletion, trisomy 1q, and IgH rearrangement as the most frequent chromosomal changes found in Korean patients with multiple myeloma. Cancer Genet Cytogenet 2006;168:124-32.
18) Kim H, Sohn HJ, Kim S, et al. New staging systems can predict prognosis of multiple myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation as first-line therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:837-44.