

## 胃癌이 併發된 多發性 骨髓腫 1例

全南大學校 醫科大學 臨床病理學敎室

朴彰洙 · 徐淳八 · 崔三任 · 柳柱容

= Abstract =

### Multiple Myeloma Associated with Adenocarcinoma of the Stomach

—Report of a Case—

Chang Soo Park, M.D., Soon Pal Suh, M.D., Sam Im Choi, M.D. and Joo Yong Yoo, M.D.

Department of Clinical Pathology, Chonnam University Medical School

A case of multiple myeloma associated with adenocarcinoma of the stomach and related literatures were reviewed.

The patient was a 45-year-old man presenting with multiple osteolytic punched out defects in skull X-ray films. Laboratory findings revealed anemia, Bence-Jones proteinuria and plasmacytosis. The findings of bone marrow aspiration revealed plasma cell myeloma. Immunoelectrophoresis appeared IgG-kappa type. Histopathologically, adenocarcinoma of stomach mucosa obtained by gastrofiberscopy was confirmed.

### 緒 論

多發性 骨髓腫은 plasma cell dyscrasia의 대표적인 질환으로 광범위한 骨 파괴와 빈혈, 過 칼슘血症 그리고 腎機能 不全등을 유발할 수 있으며<sup>1)</sup> 體液性 免疫의 억제로 인해 감염에 대한 감수성이 증가되고<sup>2)</sup> 染色質의 손상 및 遺傳因자의 변형 등으로 인해 癌細胞 集落의 형성이 용이하게 됨으로써 급성 白血病이나 惡性 淋巴瘤이 흔히 동반된다고 한다.

그러나 非 造血臟器의 腫瘍이 多發性 骨髓腫과 併發되는 경우는 Weitzel<sup>3)</sup>이 剖檢 例를 통하여 보고한 이래 몇 몇 보고 例를 接할수 있었으나 造血器 腫瘍의 경우에 비하여 비교적 드물게 관찰되었다.

저자들은 최근 胃癌이 併發된 多發性 骨髓腫 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 症 例

환 자 : 김○진, 45세 남자

접 수 : 1982년 9월 7일

주 소 : 전신 쇠약감 및 胸骨痛

현병력 및 입원 후 경과 : 1개월 전부터 전신 쇠약감과 식욕감퇴의 증상이 나타났으며 입원 10일 전에는 심한 胸骨痛이 그리고 2일 전에는 발열이 동반되어 본 병원내과에 입원하였다. 입원 후 각종 임상검사 및 방사선 소견 그리고 내시경을 이용한 조직검사등을 통하여 肺炎, 多發性 骨髓腫 및 胃 腺癌으로 진단된 후 환자는 自願퇴원하였고 1개월 후에 사망하였음을 확인하였다.

가족력 및 과거력 : 특기할 만한 사항 없음.

이학적 소견 : 안면 및 결막은 창백하였고 胸骨에 심한 압통이 있었으며 간 및 비장 그리고 입과선의 비대는 인정할 수 없었다. 체온은 38°C, 맥박은 60/분, 혈압은 120/80 mmHg였다.

방사선 소견 : 두개골에 한해서 다발성 骨 溶解狀을 볼 수 있었고(Fig. 1), 胸部 X선소견은 좌측 肺의 下葉에 肺炎의 病巢가 관찰되었다.

검사소견 : 입원 당시 시행한 말초혈액소견은 적혈구 250만/mm<sup>3</sup>, 혈색소 5.3 g/dl, 적혈구 용적 17%, 백혈구 2,400/mm<sup>3</sup>이었으며 백혈구 백분율은 호중구 12%, 림파구 72%, 단핵구 6%, 정적아구 4%, 형질세

포 6%였다. 尿검사는 단백이 양성(4+)이었고 Bence-Jones 단백질도 양성이었으며 혈액의 생화학 검사는 단백질 8.9 g/dl(알부민 3.8 g/dl, 글로불린 5.1 g/dl), BUN 19 mg/dl, creatinine 1.0 mg/dl였다. 대변은 潛血검사에서 양성으로 나타났다. 혈청단백전기영동 소견은  $\beta$ -글로불린에서 double peak가 보인 외에  $\gamma$ -글로불린에서는 뚜렷한 M-peak가 관찰되지 않았으나 (Fig. 2), 혈청 면역전기영동에서 Ig G-kappa형으로 관찰되었으며 (Fig. 3), 농축하지 않은 尿의 면역전기영동에서는 kappa형의 light chain만이 관찰되었다 (Fig. 4). 骨髓穿刺 소견은 形質芽球, 前形質球 및 形質細胞의 증식을 보여 그 비율은 85%로 높게 나타났다 (Fig. 5).

조직검사 소견: 위 내시경을 이용하여 生檢한 조직의 소견은 胃 腺癌으로 진단되었다 (Fig. 6).

### 考 按

다발성 골수종은 면역글로불린을 형성하는 形質細胞의 異狀増殖에 起因하는 것으로 알려지고 있으며<sup>1)</sup> 빈번한 호흡기 감염으로 인해 폐염을 잘 유발할 수 있고<sup>2)</sup> 造血器 腫瘍이 동반되어 발생된다는 보고 역시 점차 증가되고 있는데 이러한 造血器 腫瘍은 주로 급성 백혈병이 많이 관찰되고 있다<sup>6-9)</sup>.

Hollard 등<sup>5)</sup>은 처음으로 급성 백혈병과 다발성 골수종의 병발을 보고하였는데, 그후 Holland<sup>7)</sup>는 다발성 골수종 환자에서 급성 백혈병의 발생은 점차 증가되고 있다고 하였으며 Karchmer 등<sup>8)</sup>은 다발성 골수종의 치료들 위하여 alkylating agent를 투여한 환자의 대부분에서 급성 백혈병이 발병되었다고 하였으나 Nordenon 등<sup>9)</sup>은 이와는 반대로 치료유무에 관계없이 병발된다고 하였다.

한편 非 造血臟器 腫瘍과 다발성 골수종의 병발은 비교적 드물게 관찰되었는데 Weizel<sup>4)</sup>은 剖檢 例를 통하여 扁桃腺癌(1예), 胃癌(2예), 廻腸癌(1예), 前立腺癌(2예), 그리고 陰囊癌(1예) 등의 8예를 보고하였고 2예의 위암 중 1예에서는 淋巴선암에 轉移가 있었다고 하였으며, Chin 등<sup>10)</sup>은 전립선암과 다발성 골수종이 병발된 1예를 경험하였고, Charles 등<sup>11)</sup>은 膀胱癌이 병발됨을 보고하였다. 또한 다발성 골수종 환자에서 良性 腫瘍의 병발에 대하여 Silvestein 등<sup>12)</sup>은 腦下垂體에 嫌色素性 腺腫이 그리고 Anderson 등은 胸腺腫이 동반됨을 관찰하였다.

그러나 이러한 두가지 종양의 병발은 방사선소견 그

리고 혈청 면역학적 검사 및 골수검사 등을 통하여 다발성 골수종을 확진해야만 한다고 한다<sup>14-20)</sup>.

즉 악성 종양 환자에서는 가끔 종양에 대한 면역반응으로 말초혈액이나 골수 내에 淋巴구 및 形質세포 증식을 나타낼 수 있으며 종양 이외에도 간경화증, 간염 및 류마치스성 관절염 등의 경우에도 形質細胞의 增多症을 나타낼 수 있는데 이러한 形質세포의 증식은 성숙된 形質세포가 주로 관찰된다고 하였다<sup>14-18)</sup>. 또한 Hallen<sup>19)</sup>은 악성 종양 환자의 혈청 단백질 전기영동을 시행한 결과 150예 중 37예에서 M-component를 확인하였으며 이는 주로 Ig G형이라고 하였고 Waldenström<sup>20)</sup>은 M-component가 나타나는 악성 종양은 전립선암이 많다고 하였다.

따라서 본 증례는 위 내시경을 이용하여 生檢한 조직의 조직소견이 胃腺癌으로 진단되었는데, 말초 혈액에서 6%의 形質세포가 관찰되었고 骨髓穿刺 소견상 形質芽球, 前形質球 및 形質細胞의 심한 증식 그리고 방사선소견상 두개골에서 多發性 骨溶解狀을 나타내어 Costa 등<sup>21)</sup>의 다발성 골수종 진단기준에 부합되는 소견이었으며 尿검사에서 Bence-Jones 단백질 양성으로 관찰되었던 점이나 혈청 단백질 전기영동상 뚜렷한 M-component가 나타나지 않았지만 면역전기영동에서 Ig G-kappa형으로 확인되었던 점으로 보아 위암과 다발성 골수종의 병발을 확인할 수 있었다.

본 예의 혈청 단백질 전기영동에서  $\beta$ -글로불린의 double peak만 관찰되는 외에  $\gamma$ -글로불린에서 뚜렷한 M-component가 출현하지 않았음은 M-component의 일부가  $\beta$ -글로불린으로 이행되었을 가능성을 추측할 수 있었지만 단정하기는 어려웠는데, Wintrobe<sup>21)</sup>와 Hobbs<sup>22)</sup>는 혈청단백 전기영동과 radial immunodiffusion(RID)을 이용하여 검사하면 다발성 골수종 환자의 99%에서 M-component가 출현된다고 하였다. 만일 M-component가 나타나지 않는 경우는 예후가 아주 불량하다고 하였다.

다발성 골수종의 면역혈청학적 발생 비율은 Wintrobe<sup>21)</sup>가 IgG형 50%, IgA형 25%, light chain disease 25%, IgD형 1%, IgE와 IgM형은 극히 드물다고 하였는데 본 예는 가장 많은 IgG형에 해당되었다.

한편 다발성 골수종 환자에서 악성 종양이 병발되는 기전은 아직까지 확실히 闡明되지는 않았으나 Weizel<sup>4)</sup>은 숙주의 면역학적 측면에서 추구되어야 한다고 하였으며, Chin 등<sup>10)</sup>은 면역기능이 억제된 상태에서 다발성 골수종과 전립선암이 병발될 수 있는 것은 아마도



Fig. 1. Multiple punched out defect in skull x-ray film.

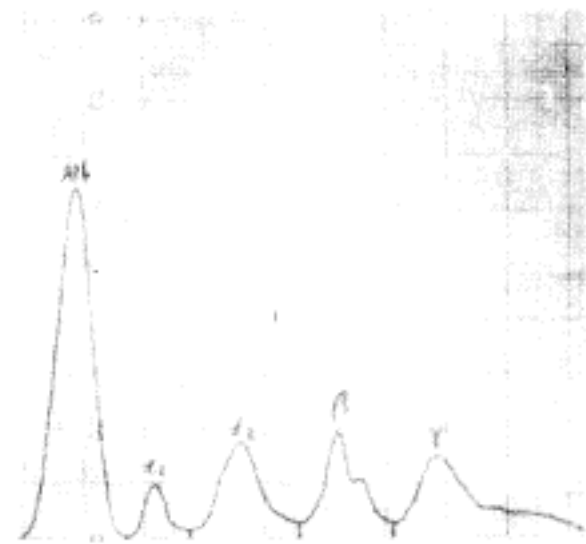


Fig. 2. Serum protein electrophoresis.

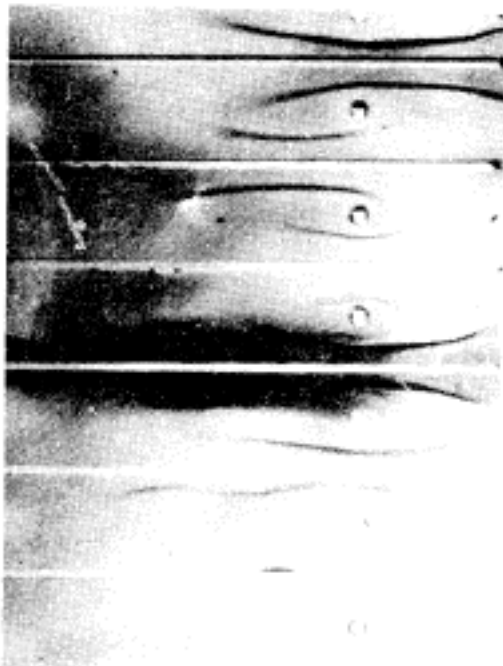


Fig. 3. Immunoelectrophoresis of the serum.

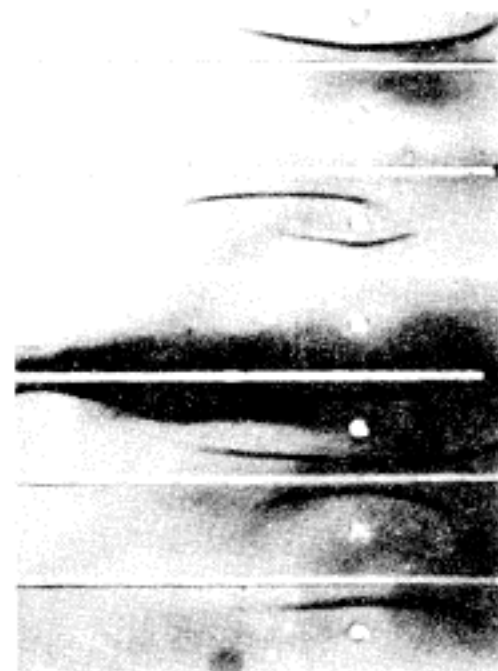


Fig. 4. Immunoelectrophoresis of the urine.

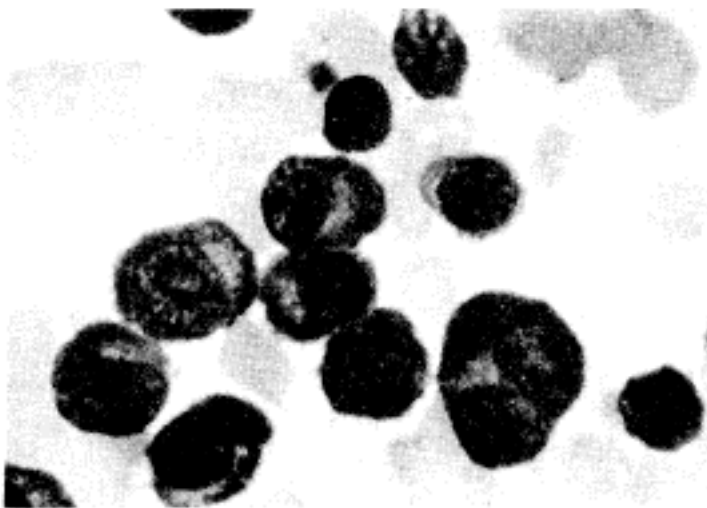


Fig. 5. Proliferation of plasma cell series in the aspirated marrow smear.

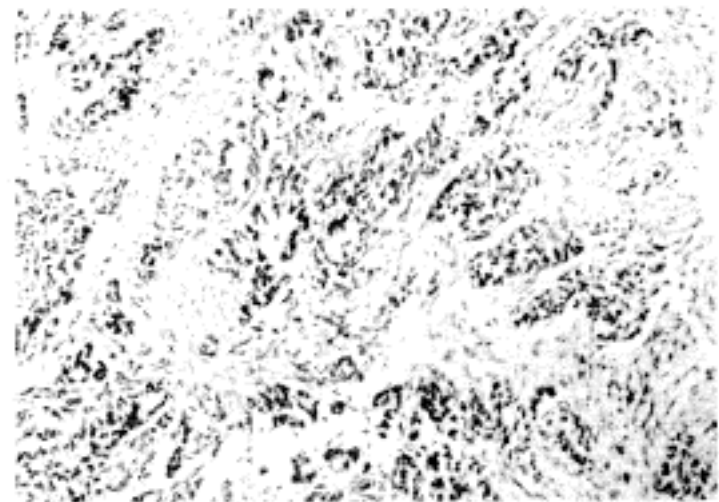


Fig. 6. Adenocarcinoma of the stomach.

동일한 암 유발물질에 의한 것이라고 주장한 것으로 미루어 免疫機轉의 관련 가능성을 추측할 수 있었는데, 일반적으로 악성종양의 경우 주로 細胞 介在性 免疫이 억제되어 있는데 비하여 다발성 골수종에서는 體液性 免疫의 감소가 나타난다고 한다.

다발성 골수종의 免疫調節 機能은 여러 학자들에 의하여 주장되고 있는데 Zinneman 등<sup>23)</sup>과 Fahey 등<sup>24)</sup>은 細菌 백신을 이용하여 다발성 골수종 환자에서 항체형성을 관찰한 결과 아주 약하게 나타나는 것으로 보아 體液性 免疫이 억제되어 있음을 보고하였고 Salmon 등<sup>25)</sup>과 Campbell 등<sup>26)</sup>은 細胞 介在性 免疫의 억제 유무를 관찰하기 위하여 다발성 골수종 환자의 말초혈액 임파구를 phytohemagglutinin 과 함께 培養한 결과 정상인에 비하여 淋巴芽球의 형성이 감소되었던 점으로 보아 細胞 介在性 免疫이 억제된다고 하였으나 반면 Penny 등<sup>27)</sup>은 兩者 사이에 차이가 없다고 하였으며 Zolla 등<sup>28)</sup>은 다발성 골수종 환자의 면역학적 손상은 細胞 介在性 免疫이 體液性 免疫에 비하여 훨씬 적게 억제된다고 하였다. 최근에 Daniel<sup>29)</sup>은 다발성 골수종 환자는 免疫 機能이 억제된 상태에서 염색질의 손상이나 유전인자의 변형 등으로 癌細胞 集落의 형성이 용이하게 되어 또 다른 惡性 腫瘍을 유발한다고 주장하였으며 이와같은 염색질의 손상등은 화학요법제나 방사선 照射 등으로 더 잘 유발될 수 있다고 하였다.

본 증례는 과거력상 뚜렷한 증상이 發現되지 않았고 입원하여 두 가지 종양의 併發을 알게 되었으므로 어느 종양이 先行되었는지는 확인하기 어려웠으며 두 가지 종양의 병발에 대한 病態生理는 여러 학자들의 주장으로 미루어 보아 면역학적인 측면에서 추구해 보아야 할 것으로 생각되었다.

### 結 論

저자들은 45세 남자 환자에서 胃癌과 함께 면역전기영동에서 IgG-kappa 형으로 확인된 多發性 骨髓腫이 併發된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Osserman EF: *Plasma cell dyscrasia. Cecil-Loeb textbook of medicine. 13th edition. WB Saunders, 1971, p1574*
- 2) Glenchur H, Zinneman HH and Hall WH: A

- review of 51 cases of multiple myeloma; emphasis on pneumonia and other infections. Arch Int Med 103:173, 1959*
- 3) Daniel EB: *Plasma cell neoplasm and leukemia. Clinics in Hematology 11:221, 1982*
- 4) Weitzel RA: *Carcinoma coexistent with malignant disorders of plasma cells. Cancer 11:546, 1958*
- 5) Waldenström J: *Clinical diagnosis and biochemical findings in material of 269 sera with M-type, marrow gamma globulins. Acta Med Scand 367(suppl.): 110, 1961*
- 6) Hollard DM, Leger JM and Denis MB: *Association myélome leucose myéloïde et lymphosarcome. Réflexions nosologiques. Lyon Medical 213:967, 1965*
- 7) Holland JF: *Epidemic acute leukemia. N Engl J Med 283:1165, 1970*
- 8) Karchmer RK, Amare M, Larsen WE, Mallouk AG and Caldwell GG: *Alkylating agents as leukemogens in multiple myeloma. Cancer 33:1103, 1974*
- 9) Nordenson NG: *Myelomatosis. A clinical review of 310 cases. Acta Med Scand 445:178, 1966*
- 10) Chin CK, Smith LL and Wright CS et al: *Multiple myeloma associated with 9S IgG paraprotein and carcinoma of the prostate. Cancer 30:206, 1973*
- 11) Charles GM, Malcolm BD and Archie HB: *Multiple primary malignant neoplasms. II. Tumors of different tissues or organs. Cancer 14:231, 1961*
- 12) Silvestein A and Doniger DE: *Neurological complications of myelomatosis. Arch Neurol 9:102, 1963*
- 13) Anderson EF and Vye MV: *Dysproteinemia of the myeloma type associated with thymoma. Ann Int Med 66:141, 1967*
- 14) Osserman EF and Takatsuki K: *Plasma cell myeloma; gammaglobulin synthesis and structure. Medicine 42:357, 1963*
- 15) Hosley HF: *M-proteins, plasmacytosis and cancer. Cancer 20:295, 1967*
- 16) Aherne WA: *The differentiation of myeloma-*

- tosis from other causes of bone marrow plasmacytosis. J Clin Pathol 11:326, 1958*
- 17) Klein H and Block M: *Bone marrow plasmacytosis; review of 60 cases. Blood 8:1034, 1953*
- 18) Osserman EF: *Plasma cell myeloma II. clinical aspects. N Engl J Med 261:952, 1959*
- 19) Hällén J: *Discrete gammaglobulin(M-) component in serum. Clinical study of 150 subjects without myelomatosis. Acta Med Scand 462 (Suppl.):16, 1966*
- 20) Costa G et al: *Melphalan and prednisolone; An effective combination in treatment of multiple myeloma. Am J Med 54:589, 1973*
- 21) Wintrobe MM: *Clinical hematology, 7th edition. Philadelphia, Lea & Febiger, 1975, p1613*
- 22) Hobbs JR: *Immunochemical classes of myelomatosis. Br J Hematol 16:599, 1969*
- 23) Zinneman HH and Hall WK: *Recurrent pneumonia in multiple myeloma and some observations on immunological response. Ann Int Med 41:1152, 1964*
- 24) Fahey JL, Scoggins R, Utz JP and Szewed CF: *Infection, antibody response and gammaglobulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia. Am J Med 35:698, 1963*
- 25) Salmon SE and Fudenberg HH: *Abnormal nucleic acid metabolism of lymphocytes in plasma cell myeloma and macroglobulinemia. Blood 33:300, 1969*
- 26) Campbell AE, DeVine J, Azam L, Hamid J, Delamore IW and McFarlane H: *Lymphocyte transformation in patients with paraproteinemia. Br J Hematol 29:178, 1975*
- 27) Penny R and Galton DAG: *Studies on neutrophil function. II. Pathological aspects. Br J Hematol 12:633, 1966*
- 28) Zolla-Pazner S: *Immunodeficiency induced by plasma cell tumors. Comparison of findings in human and murine hosts. In Progress in Myeloma(Ed.) Potter, M, New York, Elsevier North Holland, 1980, p171*
-