

## 혈청양성 류마티스관절염 환자에서 급성 신부전을 동반한 다발성 골수종 1예

이승경<sup>1</sup> · 황선혁<sup>1</sup> · 박주한<sup>1</sup> · 송가원<sup>1</sup> · 박선영<sup>1</sup> · 김세란<sup>1</sup> · 정주양<sup>1</sup>  
배창범<sup>1</sup> · 김현아<sup>1</sup> · 정성현<sup>1</sup> · 임현이<sup>2</sup> · 한재호<sup>2</sup> · 서창희<sup>1</sup>

아주대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

### A Case of Multiple Myeloma Presenting Acute Renal Failure in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Seung Kyung Lee<sup>1</sup>, Sun Hyuk Hwang<sup>1</sup>, Joo Han Park<sup>1</sup>, Ga Won Song<sup>1</sup>, Sun Young Park<sup>1</sup>,  
Sei Rhan Kim<sup>1</sup>, Ju Yang Jung<sup>1</sup>, Chang Bum Bae<sup>1</sup>, Hyoun Ah Kim<sup>1</sup>,  
Seong Hyun Jeong<sup>1</sup>, Hyun Ee Yim<sup>2</sup>, Jae Ho Han<sup>2</sup>, Chang Hee Suh<sup>1</sup>

Departments of Internal Medicine<sup>1</sup>, Pathology<sup>2</sup>, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

It is known that rheumatoid arthritis (RA) patients show increased incidence of multiple myeloma (MM), despite its rarity. Only one case of MM with seronegative RA was reported in Korea, thus far. We report a case of MM with seropositive RA. The patient was a 66 year old female who had been diagnosed with seropositive RA 4 years ago. Over the last 1 month, the patient experienced general weakness and weight loss of 10 kg. It was found that her serum creatinine had increased and her urine analysis

showed proteinuria. To evaluate renal failure and proteinuria, renal biopsy, bone marrow biopsy and electrophoresis were carried out. A diagnosis of myeloma cast nephropathy was made. We report this rare case of MM represented as acute renal failure during the treatment for RA, and include a review of the literature.

**Key Words.** Rheumatoid arthritis, Multiple myeloma, Acute renal failure, Proteinuria

### 서 론

다발성 골수종은 형질세포가 단일성으로 증식하여 비정상적인 면역글로불린을 형성하는 것을 특징으로 하는 림프세포증식질환(lymphoproliferative disease)의 일종이다. 자가면역질환에서 림프세포증식질환의 발생이 증가되는 것으로 알려져 있지만, 국내에서는 류마티스관절염에서 발병한 다발성 골수종이 1례 (1), 전신홍반루푸스에서 발병한 다발성 골수종이 1례만이 보고되었다 (2). 다발성 골

수종 환자에서 관절염 증상이 나타날 수 있으며, 이는 암세포가 침투하거나, 한냉글로불린, 면역글로불린이나 아밀로이드 단백질의 관절침착으로 인해 발생하게 된다 (3). 소수 관절염으로 나타나지만 때로는 대칭적인 다발성 관절염의 형태로 나타나 드물게 류마티스관절염과 유사한 양상을 보여 혈청양성 류마티스관절염으로 진단되기도 한다. 하지만, 본 환자의 경우는 기존에 국내에서 보고된 증례와 달리 혈청양성 류마티스관절염으로서 다발성 골수종

<Received : September 23, 2013, Revised (1st: October 11, 2013, 2nd: October 22, 2013), Accepted : October 23, 2013>  
Corresponding to : Chang Hee Suh, Department of Internal Medicine, Ajou University School of Medicine, 164, Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-380, Korea. E-mail : chsuh@ajou.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2014 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

에 동반되는 관절염과는 차이가 있었다.

본 저자들은 혈청양성 류마티스관절염을 진단받고 치료 중이던 환자에서 갑자기 발생한 단백뇨와 급성신부전으로 내원하여 다발성 골수종을 진단받은 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

**증 례**

**환 자:** 여자 66세

**주 소:** 전신 쇠약감과 체중 감소

**현병력:** 환자는 4년 전 손과 발의 다발성 관절통 및 10시간의 조조강직으로 내원하여 다발성 관절염, 손의 관절염, 대칭적인 관절의 침범, 조조강직, 그리고 류마티스인자 양성(461 U/mL), X선상 양쪽 손 중수지 관절의 골미란으로 혈청양성 류마티스관절염을 진단받고 1년간 치료해오다 3년 전 자의로 치료 중단하였다. 환자는 이후에도 지속적인 관절통이 있다 3개월 전 관절통이 악화되어 내원하였고, 관절평가에서 압통관절수 15개, 부종관절수 10개를 보이며 DAS28 5.7로, hydroxychloroquine 300 mg/day, zaltoprofen 160 mg/day, methotrexate 7.5 mg/week로 다시 치료를 시작하였으며, 당시 신기능은 정상이었다. 1개월 전부터 전신 쇠약감 및 10 kg의 체중감소를 호소하여 시행한 검사에서 혈청 크레아티닌이 5.3 mg/dL으로 상승되어 입원하였다.

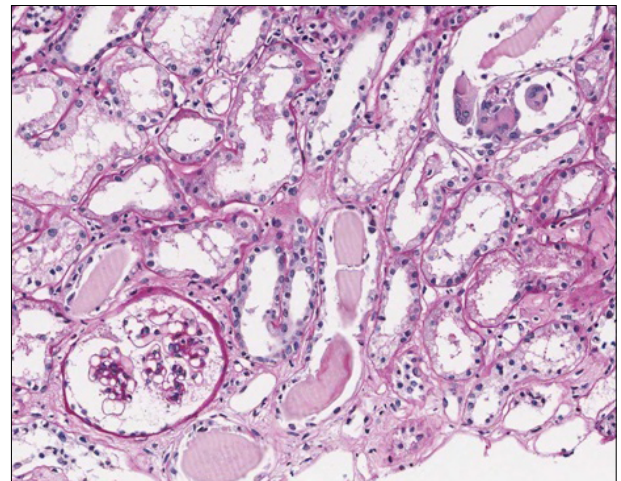
**과거력:** 환자는 B형간염 보균자였으며 그 외 특이병력은 없었다.

**가족력:** 특이사항은 없었다.

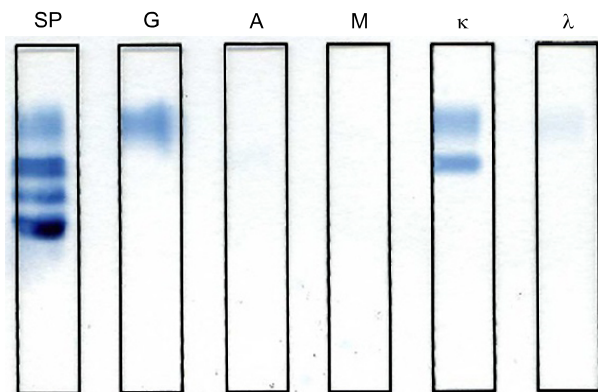
**이학적 소견:** 혈압은 150/100 mmHg, 맥박은 분당 79회/분, 체온은 37.1°C, 호흡수는 분당 14회였으며, 급성 병색을 보였다. 약 6시간의 조조 강직과 양측 근위지관절, 양측 견관절, 양측 슬관절에 압통이 있어 압통관절수는 14개였으나, 부종은 없었다. 그 외 뼈의 발진, 구강궤양, 발열은 없었으며, 양쪽 정강이뼈 앞 함요부종이 있었다..

**검사실 소견:** 백혈구 8,300 /mL, 혈색소 11.0 g/dL, 혈소판 201,000 /mL, 적혈구 침강속도 37 mm/hr, C-반응단백 0.39 mg/dL, 혈청 총 단백 6.7 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, alkaline

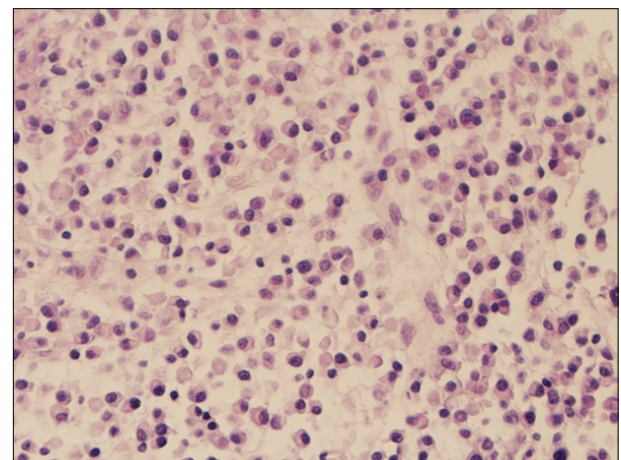
phosphatase 115 IU/L, ALT 52 IU/L, AST 51 IU/L, BUN 35.9 mg/dL, 크레아티닌 5.3 mg/dL이었다. 류마티스인자는 17 U/mL로 이전 461 U/mL에 비해 감소하였으나 여전히 양성을 보였다 (정상 <15 U/mL). 항 CCP항체는 음성이었다. 항핵항체는 양성(1 : 40, speckled pattern)이었으나, 항 dsDNA 항체는 음성, 항 sm/RNP/Ro/La 항체 모두 음성이었고, C3와 C4도 정상이었다. 소변검사서 혈뇨 및 농뇨는 보이지 않았으나, 신증후군에 해당하는 단백뇨(random urine에서 protein/creatinine ratio 4.78)를 보였다. 급성 신부전의 원인을 밝히기 위해 시행한 혈청 전기영동 검사와 면역전기영동검사, 요단백 전기영동검사에서 IgG kappa 형의 단일클론성 단백질이 관찰되었다(Figure 1). 신장조직검사에서 신장 세뇨관 내에 호산성 초저양 성상을 띄는 원주



**Figure 2.** Renal biopsy shows cast nephropathy. Tubular casts, PAS negative, broken or fractured, are present. Some casts are surrounded by multinucleated giant cells. Glomerulus looks normal (×400).



**Figure 1.** Urine Protein electrophoresis shows IgG kappa type monoclonal gammopathy.



**Figure 3.** Bone marrow biopsy shows immature and mature plasma cells counted up to 70% (×400).



**Figure 4.** Hand X ray demonstrates bony erosions and periarticular osteopenia on both 2nd and 3rd metacarpophalangeal joints.

(casts)가 관찰되었는데, 경계가 분명하며 골절 또는 부서진 모양을 보였고 거대세포가 둘러싼 모습을 보이기도 하였다(Figure 2). 면역형광염색에서 원주는 kappa light chain에 양성반응을 보였으며, 어느 부분에서도 아밀로이드의 침착은 관찰되지 않았다. 골수조직검사서 형질세포가 70%로 증가되어 있었다(Figure 3). 손 X-ray에서는 양쪽 2, 3번째 손허리손가락관절의 골미란 및 관절주위 골감소증(periarticular osteopenia)을 보였다(Figure 4). 두경부 X-ray에서 multiple punched-out defect를 보였고(Figure 5), 단순 흉부 방사선 촬영에서 다발성 늑골 골절이 관찰되었다.

**임상 경과.** 환자는 IgG kappa 형의 병기 IIIB 다발성 골수종으로 진단되어 Bortezomib (Velcade<sup>®</sup>), melphalan, 그리고 prednisolone으로 항암화학요법을 시행 받았고 류마티스관절염의 치료를 위하여 hydroxychloroquine 300 mg, bucillamine 200 mg, 그리고 prednisolone 10 mg을 유지하여 퇴원하였다. 이후 활성 관절 2개로 관절증상 호전되었으며, 적혈구 침강속도 2 mm/hr로 호전되었고, 추적검사로 시행한 유리경 채비가 210에서 42로 호전되어 외래 경과관찰 중이다.

## 고 찰

다발성 골수종은 B 림프구 악성종양으로, 골수에서 형질세포의 단일세포증식에 의해 발생하는 림프세포증식질환이다. 자가면역질환 환자에게 있어서 일반인에 비해 암의 발병률이 높다는 사실이 밝혀진 바 있으며, 류마티스관절염에서 림프종과 다발성 골수종과의 연관성이 있음이 보고되었다(4,5). 류마티스관절염 환자에게 단세포군 감마글로불린혈증(monoclonal gammopathy)가 발생하는 경우는 2~3%로 보고 되고 있으며(6), 스웨덴의 다기관연구에서는 154명의 다발성 골수종 환자 중 7명이 류마티스관절염



**Figure 5.** Lateral radiograph of the skull shows numerous bone lytic lesions which are typical for the appearance of multiple myeloma.

을 함께 앓고 있었다(7).

류마티스관절염과 다발성 골수종의 발병기전이 아직까지 밝혀지지 않는 것은, 지속적인 면역의 자극, B림프구의 활성화 및 류마티스관절염과 연관된 면역글로불린의 생산이 모두 단세포군 감마글로불린혈증과 다발성 골수종의 발생과 연관될 것으로 추정되고 있다. 또한 한 연구에서 류마티스관절염 환자에서 정상인에 비해 림프세포증식질환으로 진행하는데 취약한 CD5 양성 B 림프구가 증가되어 있는 것이 보고되었다(8,9). 림프종과 다발성 골수종이 methotrexate를 투여한 류마티스관절염 환자에서 발생 위험이 증가한다는 주장이 있었지만(10), 22명의 류마티스관절염과 다발성 골수종을 함께 진단받은 환자를 대상으로 프랑스에서 시행한 다기관 연구에서는 methotrexate를 투약하였던 환자는 한 명도 없었다(11). 또한 스웨덴에서 시행된 환자대조군 연구에서도 다발성 골수종과 약물과의 연관성은 없는 것으로 보고되었다(5). 최근 항 TNF제제와의 연관성도 제기되었으나, 현재까지 다발성 골수종과의 연관성은 없는 것으로 밝혀지고 있다(12). 따라서 약물보다는 류마티스관절염 자체가 다발성 골수종과 연관된 것으로 보인다. 본 증례 환자의 경우, 다발성 골수종 진단 전 2개월간의 단기간에 methotrexate를 복용하였으며, 항 TNF 제제를 투여한 적이 없으므로, 약물의 영향을 완전히 배제할 수는 없으나 그 영향이 적을 것으로 추정된다.

다발성 골수종 환자에서 관절염이 동반될 수 있으며, 다발성 골수종 진단에 선행되어 나타나기도 한다(13). 드물게 류마티스관절염과 유사한 증상을 호소하기도 하여, 소수 관절염이나 대칭적인 다발성 관절염으로 나타나며, 관절의 압통과 부종을 동반하여, 혈청음성 류마티스관절염

으로 오인되기도 한다. 다발성 골수종에서 동반되는 아밀로이드에 의한 관절염은 대부분 류마티스인자가 음성을 보이며, 임상증상이 류마티스관절염과 유사할 수 있으나 관절조직검사를 통하여 확진할 수 있다 (2,3). 다발성 골수종이 동반된 류마티스관절염에서는 혈청 류마티스인자가 양성을 보였다는 보고가 있었다 (14). 본 환자에서 관절조직검사는 하지 않았지만, 조조 강직, 다발성 관절염 및 손 관절염, 대칭적인 관절의 침범, 류마티스인자 양성, 그리고 관절의 골미란이 있어 1987년, 2010년 류마티스관절염 진단 기준을 모두 만족하며, 신장조직 검사에서 아밀로이드의 침착이 없었던 점등으로 미루어 볼 때 아밀로이드 관절병증 등 다발성 골수종에 동반되는 관절염은 아닌 것으로 판단된다.

다발성 골수종의 50% 이상에서 신장 침범을 보이며, 골수종 원주 콩팥병증(myeloma cast nephropathy)는 가장 흔하게 발생하는 신질환이며, 콩팥토리의 세관에 유리경쇄(free light chain)가 침착해서 발생하며, 전체 다발성 골수종 환자의 약 30%에서 발생한다 (15). 조직검사에서는 세관 안의 경쇄원주(light chain cast)가 관찰되며, 본 환자와 같이 경계가 분명하며 흔하게 골절 또는 부서진 모양을 보인다. 신부전을 일으키는 다른 원인으로는 신장의 아밀로이드증이 있으며 다발성 골수종 환자의 약 10%에서 발생한다. 진단은 콩팥토리의 아밀로이드 침착으로 확진하며, 본 환자의 경우 아밀로이드 침착은 보이지 않았다.

본 증례에서는 혈청양성 류마티스관절염을 진단받은 환자에서 단백뇨 및 급성 신부전이 발생하여 다발성 골수종을 진단하였다. 따라서 류마티스관절염 환자에서 갑자기 단백뇨 및 급성 신부전이 생길 경우 다발성 골수종의 가능성을 고려해 보아야 하겠다.

**요 약**

혈청양성 류마티스관절염 환자에서 갑자기 발생한 단백뇨 및 급성 신부전으로 내원하여 다발성 골수종을 진단된 경험을 하였으므로 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**References**

1. Son KM, Kim JK, Kim HA, Park HR, Park EJ, Oh JM, et al. Vasculitis as a presenting feature of multiple myelo-

ma in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheum Dis* 2013;20:44-7.

2. Lee SJ, Lee SS, Kim YA, Park MJ, Lee JJ, Kim HJ. A case of multiple myeloma in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 2002;9:325-9.

3. Jorgensen C, Guerin B, Ferrazzi V, Bologna C, Sany J. Arthritis associated with monoclonal gammopathy: clinical characteristics. *Br J Rheumatol* 1996;35:241-3.

4. Cibere J, Sibley J, Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum* 1997;40:1580-6.

5. Eriksson M. Rheumatoid arthritis as a risk factor for multiple myeloma: a case-control study. *Eur J Cancer* 1993;29A:259-63.

6. Kelly C, Sykes H. Rheumatoid arthritis, malignancy, and paraproteins. *Ann Rheum Dis* 1990;49:657-9.

7. Usnarska-Zubkiewicz L, Czarnecka M, Włodarczyk S, Nowak E. Rheumatoid arthritis as a risk factor for development of multiple myeloma. *Pol Arch Med Wewn* 1997;97:253-9.

8. Youinou P, Le Corre R, Dueymes M. Autoimmune diseases and monoclonal gammopathies. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14 Suppl 14:S55-8.

9. Pers JO, Jamin C, Predine-Hug F, Lydyard P, Youinou P. The role of CD5-expressing B cells in health and disease (review). *Int J Mol Med* 1999;3:239-45.

10. Matteson EL, Hickey AR, Maguire L, Tilson HH, Urowitz MB. Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD Registry. Rheumatoid Arthritis Azathioprine Registry Steering Committee. *J Rheumatol* 1991;18:809-14.

11. Flipo RM, Deprez X, Fardellone P, Duquesnoy B, Delcambre B. Rheumatoid arthritis and multiple myeloma. Apropos of 22 cases. Results of a multicenter national survey. *Rev Rhum Ed Fr* 1993;60:269-73.

12. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886-95.

13. Ardalán MR, Shoja MM. Multiple myeloma presented as acute interstitial nephritis and rheumatoid arthritis-like polyarthritis. *Am J Hematol* 2007;82:309-13.

14. Elsamán AM, Radwan AR, Akmatov MK, Della Beffa C, Walker A, Mayer CT, et al. Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: a systematic analysis of 101 reported cases. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:405-12.

15. Leung N, Rajkumar SV. Renal manifestations of plasma cell disorders. *Am J Kidney Dis* 2007;50:155-65.