

갈색 세포종(증례보고)*

계명대학교 의과대학 의과학교실

조원현 · 예석형 · 박영관

계명대학교 의과대학 병리학교실

이상숙 · 장은숙

=Abstract=

Paraganglioma (a case report)

Won Hyun Cho, MD; Seuk Hyung Yee, MD; Young Kwan Park, MD

*Department of Surgery, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

Sang Suk Lee, MD; Eun Sook Chang, MD

*Department of Pathology, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

Pheochromocytoma is a tumor which produces catecholamine and its metabolites and are usually benign unilateral neoplasm of adrenal medulla in more than 80%. In rare cases, it may arise in an extraadrenal sites including perirenal fat, paraganglia, urinary bladder, chest and neck.

In less than 1% of hypertension population, pheochromocytoma is a cause of hypertension and most of these cases are curative by surgery.

The most common clinical finding is hypertension and it has three frequent symptoms of headache, palpitation and perspiration. The tumor can be diagnosed by urinary excretion of catecholamine and their metabolites such as vanillylmandelic acid and metanephrenes. Other serologic test and pharmacologic test are also used for diagnosis. For better localization of the tumor, computerized tomogram, 1131 MIBG scintigram, selective arteriogram and selective caval sampling for catecholamine are used.

Authors experienced an extraadrenal pheochromocytoma in 71 years old male with intermittent hypertension and huge abdominal mass so reported the case and reviewed literature.

서 론

고혈압환자 중 1% 미만에서 발생하지만 의과적

치료로 치유될 수 있는 것 중의 하나가 갈색 세포종이다. 이 종양에 대한 병태생리학적 규명과 수술전, 후의 치료의 발전으로 인해 일단 발견되면 대부분의 경우 완치될 수 있으며, 최근 약리학적, 생

* 이 논문은 1988년도 계명대학교 윤종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌다.

화학적 진단 및 방사선을 이용한 진단술의 발전으로 파거보다 많은 예의 갈색 세포종이 발견되고 치료되고 있다. 부신수질에 생기는 것이 보통이나 일부는 부신이외의 부위, 즉 신 주위 지방조직, 대동맥 주위의 신경절 때로는 방광주위나 흉강내에서도 발생한다.

국내에서는 최근 카톨릭 의대에서 국내 문헌을 종합하여 55례의 갈색세포종을 분석 보고하였으며, 진단술의 발전 및 이 병에 대한 인식의 변화로 향후 진단율은 높아질 전망이다.

저자들은 최근 경미한 고혈압증상과 함께 거대한 복부 종양을 주소로 내원한 환자에서 수술 중 특징적인 갈색세포종의 소견을 보이면서 조직검사상 부신경절종으로 진단되었던 예를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

71세의 남자환자가 우측 복강내 거대한 종괴를 주소로 입원했다. 환자의 가족력상에는 특이한 사항이 없었다. 약 4~5년 전부터 상복부에 공복시 심한 통증을 호소하여서 불규칙하게 투약을 한 적은 있으나 진단을 위한 검사는 한 적이 없었다. 입원 전 평상시에는 두통이나 발한, 오심, 설사 등의 증상이 전혀 없었고 혈압이 높다는 것도 입원해서 알게 되었다. 복강내 종괴는 7년 전부터 환자 자신에 의해 측지되었으며 점차 커져서 내원시는 직경이 15cm 정도 되는 유동성의(특히 좌우로만 움직이고 상하로는 고정되어 있었음) 통증이 없는 덩어리였다.

내원시 환자는 건강해 보였고 영양상태도 양호했다. 혈압은 130/90mmHg였고 맥박, 체온 및 호흡은 정상이었다. 안구나 기타 피부에서는 종괴나 기타 이상소견을 발견할 수 없었다. 경부에서 갑상선이나 기타 결절을 측지할 수 없었고 흉부 청진상 이상음을 들을 수 없었다. 복부진찰시 종괴를 전드리는 동안 뒷머리가 약간 당기는 느낌과 얼굴이 화끈거리는 기분을 호소했다. 종괴는 좌우운동만 가능했고 상하로는 움직이지 않았고 표면이 편평한 등근 공모양을 하고 있었으며 압통은 없었다. 직장수지검사상에서도 별 이상을 발견치 못하였다.

입원시 시행한 검사소견에는, 말초혈액검사상 Hb 16.2mg%, Hct 48.9%, WBC 13600, platelet 184000이었고, segment neutrophil이 38%였다. 일반 소변검사상에서는 이상소견이 없었고, 혈중 전

해질은 Na 141meq/l, K 3.9meq/l, Cl 105meq/l, Ca 9.3mg%, P 3.1mg%이었고, BUN 18mg%, creatinine 1.1mg%, serum glucose 140mg%, protein 7.0g/dl, bilirubin 0.7mg%, alkaline phosphatase 102unit/l, AST 24unit/l, ALT 10 unit/l으로서 정상범위였고 cholesterol이 219mg%로 증가되어 있었다. Alpha-fetoprotein은 4.44 ng/ml(EIA)였고 혈중 amylase는 101unit/dl로 약간 증가된 양상이었다.

EKG상 가끔 PAC가 나타나고, 전반적으로 low voltage인 것 외에는 이상소견이 없었다.

마취후 개복 전에 실시한 혈중 epinephrine은 0.11ng/ml(normal: 0.12ng/ml), norepinephrine은 14.91ng/ml(normal: 0.06~0.45ng/ml)이었고, 소변에서는 epinephrine 31.8 microgm/day(normal: 3.0~15.0 microgm/day), norepinephrine 696.8 microgm/day(normal: 26~121 microgm/day)이었고, VMA는 14.2mg/day였으나 이들은 마취유도후 비로소 갈색세포종을 의심하여 시행한 검사이기 때문에 술전 진단과는 전혀 관계가 없었다.

복부단순 활영상에는 이상소견을 발견할 수 없었고, 상부장관 특수활영에서는 위 및 십이지장이 외부 종양에 의해 압박되는 양상을 복부컴퓨터 활영상에는 후복막에서 발생한 종괴가 우측 복강내를 점령하고 있는 것 외에는 췌장, 간, 비장, 신장 및 부신 등에서 이상소견은 발견되지 않았고 위 및 장관계에도 특이소견이 없었다.

갑상선 기능검사상 T3, T4, TSH 및 thyroid scan은 정상이었으나, 위내시경 검사상 다수의 위궤양 및 십이지장 궤양이 확인되었다.

환자는 후복막강내의 종양으로 생각되어 개복술을 시행했으며 마취유도중 갈색세포종의 특이한 소견을 나타내어 응급조치후 catecholamine 측정을 위한 채혈을 시행하고 종양절제를 계속하였다. 환자의 마취는 N₂O 및 ethrane을 이용하였고, 마취시작 및 마취중의 혈압상승은 nitroprusside로 조절해 가면서 개복한 결과 우측 상행결장 잔막 후방에 최대 직경이 15cm정도의 두꺼운 피막을 갖인 주위조직과 잘 구별된 종괴를 발견하였고, 이 종괴의 뿌리는 십이지장 제2부 높이의 대동맥벽에 연결되어 있었다.

회장말단부에서 80cm 상부에 맥笳씨 궤실이 있었고, 20cm 및 30cm 상부의 회장장막에 직경 0.5 cm정도의 회백색 결절이 있어서 궤실과 함께 절제

하였다. 쇄장에서 특이한 종괴는 촉지되지 않았고 위나 심이 지장 부위에 외부에서 촉진상 이상은 없었다.

수술은 먼저 상행결장외후측의 복막을 박리하여 내측으로 낭진 후 종양을 주위 조직에서부터 박리하였다. 마지막 대동맥 부위는 일부 동맥외막을 동시에 제거하였다. 이 수술조작 중 혈압이 하강되어 수액보충으로 수축기 혈압을 100mmHg 정도로 유지하면서 수술을 끝낼 수 있었다.

병리조직검사결과, 복강내 주 종양은 부신경절종로 판명되었으며 전이로 생각되었던 결절은 임파절증식으로, 또 맥켈씨 채실은 혜양을 동반한 채실로 판명되었다(Fig 1, 2, 3, 4).

수술후 1일째 손과 다리가 저려서 혈중 calcium을 검사한 후 10% calcium gluconate를 정맥주사하여 호전되었으며, 혈압은 120/80mmHg로 유지되어 문제되지 않았다. 이날 혈중 calcium은 7.9였고 amyless가 1239unit로 증가되어 있었다.

Epinephrine과 norepinephrine은 혈중에서 각각 0.02, 0.12ng/ml로 정상범위로 돌아왔다.

수술후 첫날 상승되었던 amylass는 4일째 정상이 되었으며, calcium도 정상치로 회복되었다. 술후 제 7일째 발사한 후 12일째 퇴원하였다.

수술후 1개월째 시행한 epinephrine, norepinephrine의 검사치는 혈중에서 0.3, 0.36ng/ml로 거의 정상 범위였고, 노중에서는 73.3, 4.21ng/ml였다. 술후 18개월째 추적검사시 복부촉진상에서는 별 이상을 찾지 못하였으나, 혈압이 190/100mmHg로 증가되어 있었고 상복부 공복시 동통이 제산제의 투여에도 불구하고 지속되고 있었다.

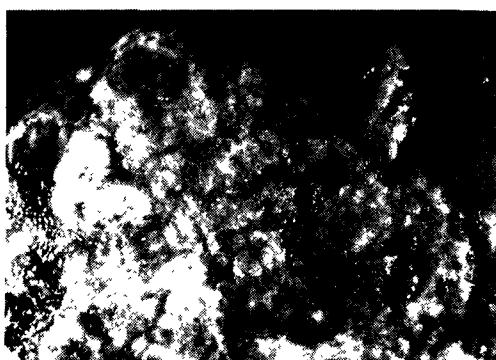


Fig 1. Gross photograph showing mottled pale gray, pinkish gray, or red, satin-like cut surface of paraganglioma with areas of hemorrhage.

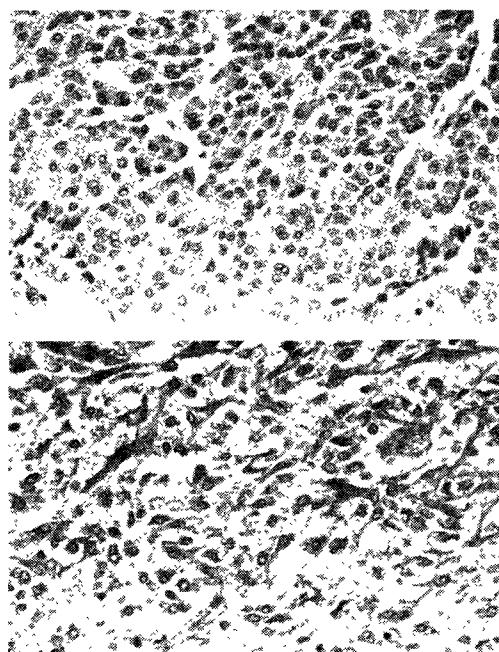


Fig 2, 3. Microphotographs showing typical alveolar pattern of 2 types of tumor cells, light and dark, lining vascular sinusoids. (H & E, 200).

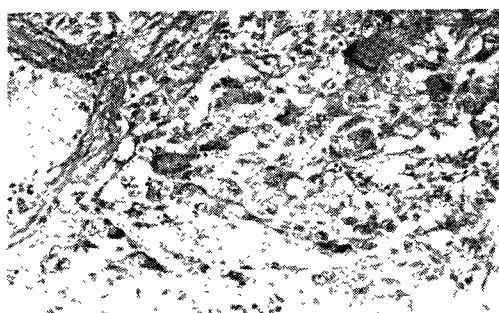


Fig 4. There are several giant cells with bizarre hyperchromatic nuclei. No mitotic figures found, however. (H & E, 200).

고 찰

외과적 치료로 교정될 수 있는 고혈압 중에는 부신에서 생긴 쿠싱증후군, 일차성 알도스테론증, 갈색세포종 등이 있고, 이 외에도 고부신 피질증, 대동맥 협착증, 신혈관성 고혈압 등이 있다. 과거 이들의 진단이 기술적으로 힘들었을 경우는 진단은

물론이고 치료될 수 있는 고혈압까지도 놓치는 경우가 많았으나 최근 전산화 단층촬영 및 방사선 동위원소를 이용해 작은 종양의 위치확인이 가능하게 되고 이를 질환의 병태생리학적 양상이 알려짐으로서 술전, 술후 치치와 마취 등에서의 위험을 줄일 수 있게 되었다.

이 중 갈색세포종은 고혈압환자의 0.1%~1% 정도에서 발생하며, epinephrine이나 norphnephrine을 생산하는 부신수질이나 부신 이외의 후복막강내 및 흉강내에서 발생한다. 때로는 갑상선이나, 혀장 등의 종괴와 동반되어 다발성 내분비성 선종증(MEN2a, MEN2b)을 만들기도 하고 약 10%에서는 가족력을 가진다고 하며 이때는 Von Recklinghausen disease, Von Hippel Lindau disease 등과 동반되기도 한다. 98%가 복부에 발생하며 이 중 90%가 부신, 특히 좌측 부신에서 잘 생긴다. 부신 이외의 부위로는 대동맥주위, 척추주위 교감신경절, 방광벽 등이 있고 흉부나 경부에서도 드물게 본다^{1,6,13}.

최근, 국내보고를 종합 분석한 보고²⁰가 있었는데 이에 따르면 총 55례 중 45례가 부신에서 발생했고 3례가 방광에서, 1례는 부신과 흉강에서 동시에 발생한 것으로 나타났다.

대부분의 환자는 지속적인 또는 발작적인 고혈압을 호소하고 발한이나 두통, 심부전 등의 양상을 나타내나, 드물게는 의심할 만한 증상이 전혀 없이 종괴만을 갖는 경우도 있다.¹⁹ 저자들의 예도 술전에는 단순한 후복막강내 종양을 의심하여 개복하였으며, 마취순간까지도 갈색세포종을 의심할 만한 증상은 찾아볼 수 없었다. 이는 실제 환자에게 증상이 없었다가 보다는 환자로부터 적절한 정보를 얻어내지 못한 때문이 아닌가 생각된다. 종괴없이 증상만 있는 경우나 종괴가 부신 양측 또는 복강내 및 흉강내의 다른 부위에 제 2, 제 3의 작은 종괴를 갖힐 때 진단 및 치치에 신경을 쓰지 않으면 치료에 실패할 가능성이 높다.

임상에서 갈색세포종이 의심되는 환자에게 해야 할 것은 증상에 의한 질병의 의심, 약리, 화학적인 진단, 종양의 위치확인을 위한 검사 등으로 술전 진단을 시행하고 수술 전 치치를 한 후 수술을 실시한다. 즉 임상소견상 갈색세포종이 의심되는 경우는 노중 및 혈중 catecholamine을 측정하여 실제 catecholamine을 과량분비하는 종양이 있을 것인가를 확인한 다음, 그 종양의 위치파악을 위해서 전산화 단층촬영이나 방사성 동위원소를 이용하여,

확실한 위치를 알게 되면 수술적 치료를 시행하게 된다. 즉 갈색세포종의 진단을 위한 노력과 그 위치를 알기 위한 노력이 치료에 앞서서 꼭 필요하다. 진단을 위해서는 일반검사의 성격에 따라 생화학적인 검사와 약리학적인 검사 등을 시행한다.

생화학적인 진단에는 24시간 소변내에 catecholamine이나 그 대사산물(VMA, Matanephrine)을 측정하는 방법이 가장 보편적인 것이나^{7,10,21}, 가검물 체집이 힘들고 엄격한 식이요법을 시행해야 하는 등 여러 가지 검사상 문제점이 있으므로 Ploquin¹⁴ 등은 2~4시간 뇨 빛 약물을 이용하여 24시간 검사치와 유사한 결과를 얻었다. Bravo³ 등에 의하면 이들 VMA와 Metanephrine 중에서 metanephrine이 VMA나 Free catecholamine보다 위음성율이 낮아서 진단적 가치가 있다고 한다. 혈중 catecholamine 치도 소변내 metanephrine만큼 갈색세포종의 진단에 도움이 되나 검사전 엄격한 금식, 휴식 및 채혈시 발생할 수 있는 자극을 피하기 위한 기술적인 문제가 중요시된다.

만일 갈색세포종이 임상적으로 상당히 의심되는 예에서 혈압이 정상이고 catecholamine 치가 거의 정상일 때는 glucagon, pentolinium, clonidine 등을 이용해서 catecholamine의 분비를 촉진 또는 억제시켜 진단에 이용한다^{4,5}.

환자가 적어도 30분 이상 누워서 휴식하고 있는 상태에서 혈중 catecholamine 전량을 측정해서 2000pg/ml 이상이면 병적인 의의가 있다고 보며, 1000에서 2000pg 사이면 clonidine suppression test를 권한다. 1000pg/ml 이하의 경우는 재검사함과 동시에 소변내의 catecholamine 대사들도 함께 검사하여야 한다.

일단 임상 및 검사실 소견상 갈색세포종으로 판명이 되면 수술전에 가능하면 정확한 위치를 파악하여 수술에 임하는 것이 좋으며 이를 위해서 과거에는 invasive technique인 혈관촬영 및 하공정맥내 catecholamine 치를 선택적으로 검사하기도 하였으나, 근년에는 부신종양이 다른 방법으로 발견되지 않거나 부신외 부위의 종양에 의한 갈색세포종이 의심될 때에만 이용하고 나머지 경우는 전산화 단층촬영이나 131 I-metiodobenzyl guanidine(131 I-MIBG)을 이용해서 복강내 뿐만이 아니고 흉부 및 를반강내의 종양도 성공적으로 찾아내고 있다^{1,2,3,8,18,22}.

만일 전산화 단층촬영이나 131 I-MIBG가 실패할 경우는 선택적 동맥촬영이나 선택적 하공, 상공정

액혈검사를 시행하여 도움을 받을 수 있다.

131 I-MIBG는 미시간 대학에서 개발되어 catecholamine을 생산하는 종양, neuroblastoma, carcinoid tumor 등에 이용되었으며, 구조상 norepinephrine, guanethidine, guanadrel 등과 유사하며, adrenergic vesicle에서 농축된다. 따라서 catecholamine을 생산하는 종양은 절은 색깔로 나타난다. 이 검사는 특히 부신 외부의 갈색세포종, 갈색세포종의 가족력 있는 환자, 재발성 또는 악성 갈색세포종 등의 확인에 도움이 된다고 알려져 있으며 특별히 흉부 및 종격동에 위치한 경우는 Cueto-Garcia 등이 사용하여 보고한 two-dimensional echocardiogram이 종양의 발견에 도움이 된다고 한다¹⁸⁾.

일단 종괴부위가 확인되면 수술에 의한 적출로서 치료가 가능하나, 수술전, 마취 전후, 수술중 또는 후에 교감신경의 자극으로 발생할 수 있는 부작용 때문에 신중한 접근이 요청된다.

수술전 치치로 출후 저혈압을 예방하기 위해 수술 12~18시간 전에 1~2unit의 전혈을 수혈하여 체액량을 증가시켜 놓는다. 혈장확장, 고혈압조절 및 마취중 또는 수술중 혈압안정을 위해 알파교감신경차단제를 사용하나 종양의 위치가 모호하거나 다발성 일 경우는 이 약제사용으로 제 2의 종양을 은폐시킬 수 있으므로 피하는 것이 좋다. 베타 교감신경 차단제는 부정맥이 있는 경우를 제외하고는 사용하지 않는다. 특별히 마취조작중이나 출중에 갑작스런 고혈압발작이 생기면 sodium nitroprusside나 phenotolamine을 정맥주사한다. 종양을 제거한 후 생기는 저혈압에 대해서는 혈압상승제 보다는 수액보충으로 교정하는 것이 좋다.

마취전 또는 수술중에 morphine이나 magnesium sulfate를 사용해서 좋은 결과를 얻었다는 보고도 있다^{9,11)}.

그러나 저자들의 예처럼 출전에 갈색세포종을 충분히 의심할 만한 소견이 없어서 다른 질환을 의심하고 개복하는 경우는 마취 시작이나 수술 시작과 더불어 증상이 악화될 수 있으므로 특히 주의를 요하고 기민한 대처를 요한다.

수술불가능한 예에서는 알파, 베타 교감신경차단제, catecholamine 합성차단을 위한 metyrosine과 함께 최근 131 I-MIBG를 방사성물질과 함께 사용보고한 예가 있다.

치료후 중요한 것은 Scott¹⁵⁾의 보고에 의하면 원발 갈색세포종이 양성이든 악성이든 20% 이상에서

다른 악성 종양이 병발했다고 하여 수술 후에도 반드시 규칙적으로 조사해야 한다고 강조하고 있고, Scott¹⁶⁾, Lack¹²⁾, Shapiro¹⁷⁾ 등은 갈색세포종중 특히 부신 이외의 부위에 발생한 것은 악성의 비율이 높다고 하면서 수술후 환자의 정기적인 추적조사를 요구하고 있다.

요 약

저자들은 간헐적인 고혈압 증상과 거대한 복부종양을 주소로 내원한 71세의 남자를 이학적 검사 및 복부 전산화 단층촬영 등을 통해 후복막강내 종양으로 의심하고 개복수술을 시행하던 중, 마취유도중에 갈색세포종의 특정적인 소견을 나타낸었던 환자에서 혈증 및 노증 epinephrine 대사산물 검사 소견과 함께 병리 조직 검사상 확인된 부신경결종을 종합하여 후복막강 내에 생긴 갈색세포종으로 판명되었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Ansari AN: Familial extraadrenal pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 1985; 145: 228~229.
- Beierwaltes WH: A new method of identifying pheochromocytoma and proving that a mass is a pheochromocytoma. *J Urol* 1985; 134: 105.
- Bravo EL, Gifford RW Jr: Pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1984; 311: 1298~1303.
- Bravo EL, Tarazi RC, et al: Clonidine-suppression test. a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1981; 305: 623.
- Brown MJ, Allison DJ, et al: Increased sensitivity and accuracy of pheochromocytoma diagnosis achieved by use of plasma-adrenaline estimations and a pentolinium suppression test. *Lancet* 1981; I: 174.
- Dial P, Marks C: Current management of paragangliomas. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155: 187.
- Farndon JR, Davidson HA, et al: VMA excretion in patients with pheochromocyt-

- tomas. *Ann Surg* 1980; 191: 259.
8. Gough IR, Thompson NW, et al: Limitation of 131 I-MIBG scintigraphy in locating pheochromocytomas. *Surgery* 1985; 98: 115.
 9. Hamaji M, Oka N, et al: Anesthetic management with morphine in pheochromocytoma. *Can Anesth Soc J* 1984; 31: 681.
 10. Hamilton BP, Landsberg L, Levine RJ: Measurement of urinary epinephrine in screening for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type II. *Am J Med* 1978; 65: 1027.
 11. James MFM: The use of magnesium sulfate in the anesthetic management of pheochromocytoma. *Anesthesiology* 1985; 62: 188.
 12. Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM: Extraadrenal paragangliomas of the retroperitoneum. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 109.
 13. Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM, Farr HW: Paraganglioma of the head and neck region. *Cancer* 1977; 39: 397.
 14. Plouin PF, Duclos JM, et al: Biochemical tests for diagnosis of pheochromocytoma. *Br Med J* 1981; 282: 853.
 15. Scott HW, Halter SA: Oncologic aspects of pheochromocytoma. *Surgery* 1984; 96: 1061.
 16. Scott HW, Reynolds V, Green N: Clinical experience with malignant pheochromocytoma. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 801.
 17. Shapiro B, Sisson JC, Lloyd R: Malignant pheochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 189.
 18. Sheps SG, Brown ML: Localization of mediastinal paragangliomas. *Chest* 1985; 87: 807.
 19. Simpson ET, Marszalek WW, Ramsaroop R: Nonfunctioning pheochromocytoma. *Urology* 1984; 25: 632.
 20. Song BJ, Kim IG, et al: A clinical evaluation of the pheochromocytoma. *J Kor Surg Soc* 1988; 34: 304.
 21. Stenstrom G, Waldenstrom J: Positive correlation between urinary excretion of catecholamine metabolite and tumor mass in pheochromocytoma. *Acta Med Scand* 1985; 217: 73.
 22. Yazaki T, Uchida K, et al: Usefulness of scintigraphic imaging using 131 I-MIBG in localization of asymptomatic pheochromocytoma. *J Urol* 1985; 134: 107.