

무증상 기간이 길었던 방광의 갈색세포종 1예

경북대학교 의과대학 내과학교실

박순홍 · 이정은 · 문성수 · 이주영 · 정의달 · 김정국 · 이인규 · 김보완

Urinary Bladder Pheochromocytoma with a Long Asymptomatic Period

Soon Hong Park, Jung Eun Lee, Sung Soo Moon,
Joo Young Lee, Eui Dal Jung, Jung Guk Kim, In Kyu Lee, Bo Wan Kim

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine

ABSTRACT

Pheochromocytoma arises from chromaffin cells of the paraganglionic system. Urinary bladder pheochromocytoma is very rare tumor that accounts for less than 0.06% of all urinary bladder tumors and it is less than 1% of all pheochromocytoma. Urinary bladder pheochromocytoma usually arises from the sympathetic nervous system of the bladder wall. Paroxysmal headache and palpitation precipitated by micturition are common specific symptoms of this tumor. The paroxysm commonly persists or the patients relapse in a few days or months. Herein, we report a case of urinary bladder pheochromocytoma with a long asymptomatic period. (J Kor Endocrinol Soc 21:402~407, 2006)

Key Words: Paroxysm, Pheochromocytoma, Urinary bladder

서론

갈색세포종은 크롬친화성세포에서 발생하며 카테콜라민(catecholamine)의 과다 분비로 인해 이차성 고혈압의 한 가지 원인이 되는 내분비계 종양이다[1]. 어른의 경우에 90% 정도는 부신에서 발생하지만 그 외 상·하대동맥 주위, 방광, 두경부 등의 부신 외 기관에서도 발생한다[2]. 이 가운데 방광에서 발생하는 갈색세포종은 전체 방광종양의 0.06% 미만을 차지하는 아주 드문 질환이다[3]. 방광의 갈색세포종은 50%에서 배뇨 시 발작성 두통이 동반되며[4,5], 혈뇨가 나타나기도 한다[6]. 몇 예의 방광 갈색세포종이 국내에서 보고되었지만, 발작성 두통 및 심계항진 등의 증상이 나타났다가 수년간의 무증상 기간을 거친 후 다시 나타난 증례는 국내에 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 최초의 갈색세포종 의심 증상이 발생한 후 수년간의 무증상 기간이

경과된 후에 다시 발생된 배뇨 중 두통 및 심계항진을 주소로 내원한 환자에서 방광의 갈색세포종이 진단되고 치료된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 안 O 진, 여자 22세

주소: 배뇨 시 동반되는 발작성 두통과 심계항진

현병력: 환자는 2개월 전부터 발생한 배뇨 시 두통과 심계항진을 주소로 내원하였다.

내원 6년 전 화장실에서 소변을 본 후 일어났을 때 가슴이 두근거리면서 머리 뒤쪽으로 욱신거리는 두통이 5분 정도 발생되었고, 이후로 2주 동안 매일 아침 일어났을 때와, 야간에 그리고 배뇨 후 동일한 증상이 반복되었으나 특별한 치료 없이 저절로 없어졌다고 한다.

내원 1년 전에도 과거 6년 전과 동일한 양상의 가슴 두근거림, 후두부의 박동성 두통이 배뇨 후에 발생되었고, 미세한 손떨림을 느꼈으며 이러한 증상이 기상 시 및 야간뿐만 아니라 낮에도 가끔 배뇨 후 동일한 증상이 지속되어, 본

접수일자: 2006년 1월 19일

통과일자: 2006년 6월 13일

책임저자: 김보완, 경북대학교 의과대학 내과학교실

원 순환기내과를 방문하였다. 이때 시행한 심초음파검사와 24시간심전도검사 등에서 특별한 이상소견은 보이지 않았으며, 상기 증상들은 2개월 간 지속된 후 저절로 없어졌다고 한다.

이후 내원 2개월 전부터 다시 과거에 발생했던 가슴 두근거림, 두통이 새로 시작되었고, 이전에 없었던 가스가 찬 것 같은 상복부 불편감과 온몸에 땀이 나서 축축하게 젖고, 입에 침이 고이는 현상이 거의 매번 소변을 볼 때 마다 발생되었고, 증상의 지속 시간은 5분 정도로 과거에 비해 더 늘어나지는 않았다고 한다. 환자는 계속되는 증상의 원인을 찾기 위해 외래를 통하여 내분비내과에 입원하였다.

개인력 및 과거력: 특이 사항 없음

가족력: 특이 사항 없음

이학적 소견: 키 158 cm, 무게 51 kg의 보통 체격이었으며 발작이 없을 때 혈압 100/70 mmHg, 심박동수 85 회/분이었으나, 배뇨 후 증상 있을 때는 혈압 220/140 mmHg, 심박동수 105회까지 증가되었다. 청진에서 심잡음은 들리지 않았으며 호흡음도 정상이었으며 사지의 함요부종은 없는

상태였다. 월경주기도 규칙적으로 특별한 이상 소견 없는 상태였다.

검사실 소견: 입원하여 시행한 혈액검사 및 간기능 검사, 신기능 검사, 혈중 나트륨, 칼륨, 칼슘, 요산 수치 모두 정상이었으며, 2차례의 요검사에서 혈뇨나 단백뇨는 없었고, 갑상선기능검사도 정상이었다.

내분비학적 검사: 24시간 소변검사에서 에피네프린 22.2 µg/dL, 노르에피네프린 1,033.6 µg/day, 도파민 699.5 µg/day, vanillylmandelic acid (VMA) 15.3 mg/day, 메타네프린 1.58 mg/day로 증가되어 있었다. 발작이 없을 때 측정 한 혈중 에피네프린 0.15 ng/mL, 노르에피네프린 1.00 ng/mL, 도파민 0.06 ng/mL였으며 발작이 있을 때는 혈중 에피네프린 0.21 ng/mL, 노르에피네프린 4.05 ng/mL로 증가되었다.

방사선 소견: 복부골반단층촬영에서 골반강 내, 방광의 우측 벽에 4.9×3.4 cm의 혈관상과다(hypervascular) 종물이 관찰되었으며, 다른 고형 장기에 이상 소견 없었고 임파선 증대 소견 및 복수도 없었다(Fig. 1). Iodine-131-meta

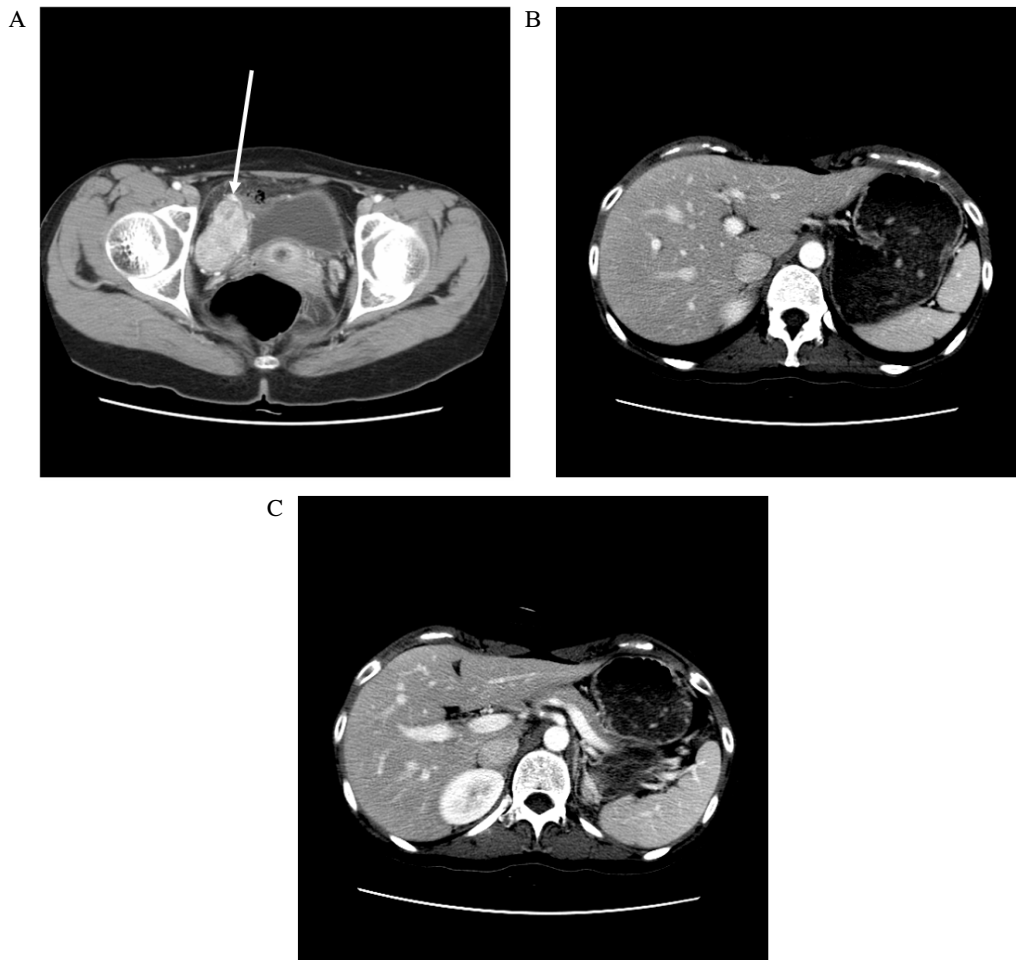


Fig. 1. Computed tomography showed a 4.9×3.4 cm sized hypervascular mass lesion abutting with right side of bladder wall in pelvic cavity (A). No focal mass lesion is seen in both adrenal glands (B, C).

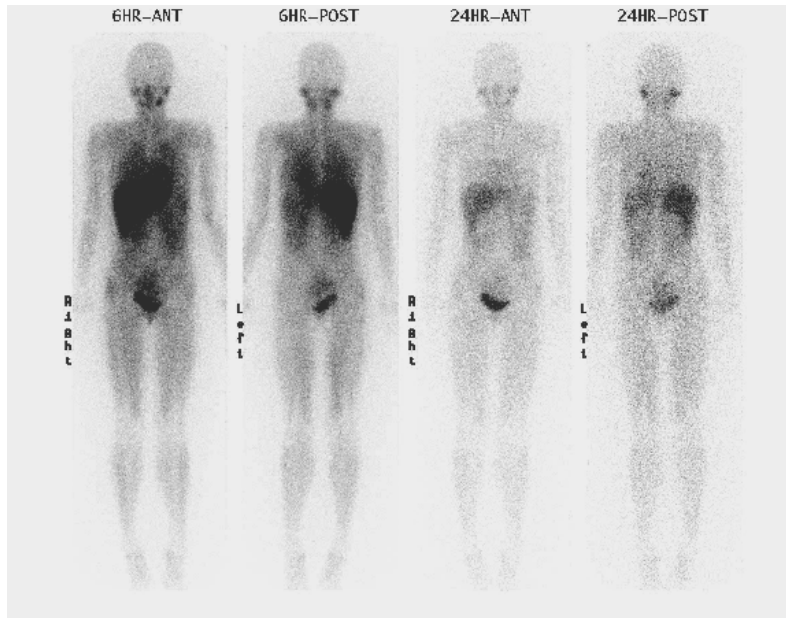


Fig. 2. ^{131}I -MIBG scan shows tracer uptake in right side of urinary bladder which compatible with pheochromocytoma.

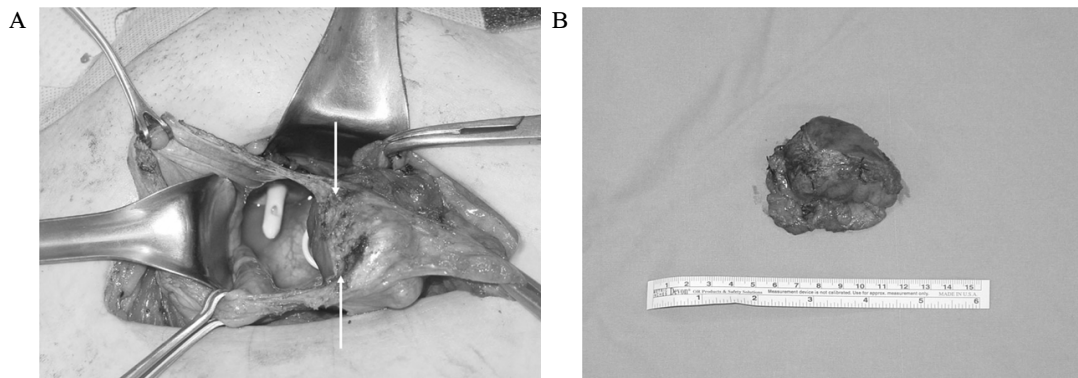


Fig. 3. Operative findings (A) and gross feature of tumor (B). There shows a 4 cm sized mass abutting with right side wall of urinary bladder and resection was done.

-iodobenzylguanidine 스캔검사서 방광 우측 벽에만 이상 흡수 증가 소견을 보였(Fig. 2).

치료 및 경과. 방광의 갈색세포종으로 진단하고 수술을 준비하였다. 수술 20일전부터 알파차단제(doxazocin) 일일 4 mg을 경구로 투여하였다. 알파차단제를 투여하면서 배뇨 시의 발작성 두통 및 심계항진은 완화되었다. 알파차단제 투여 4일 후 24시간 소변 메타네프린은 1.75 mg/day였으며, VMA는 < 0.10 mg/day로 투여 전에 비해 감소되었다.

입원 후 19일째에 비뇨기과로 전과되어 전신마취 하에 방광의 우측벽과 종물을 함께 제거하는 수술을 시행받았으며, 방광벽에 위치한 종물의 크기는 3 × 5 cm였다(Fig. 3). 병리조직검사에서는 chromogranin, s-100, synaptophysin 염색에 양성 반응을 보였으며, 부신경절종으로 확인되었다(Fig. 4). 수술 후 4일째에 시행한 24시간 소변검사서 메

타네프린 0.34 mg/day, VMA 2.6 mg/day로 감소하였다. 수술 후 10일째 방광조영술 시행하였으며 방광 외로 조영제 누출소견 없었고 방광벽은 불규칙한 면 없이 깨끗하게 나타났다(Fig. 5). 환자는 현재 외래에서 추적 관찰 중이며 수술 직후 더 이상의 배뇨 시 박동성 두통 및 심계항진은 없는 상태이다.

고 찰

갈색세포종은 부신경절에서 발생하고 카테콜라민을 분비하는 내분비계 종양이다. 약 90%의 갈색세포종이 산발성이지만 약 10%에서 상염색체 우성의 가족성으로 발생된다. 대부분의 갈색세포종이 부신에서 발생하지만 약 10%에서 부신 외 기관에서 발생하기도 한다[2]. 부신 외 갈색종의 위

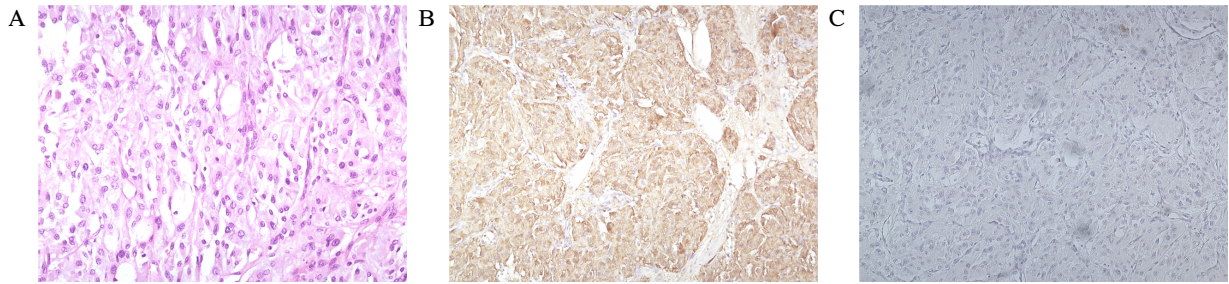


Fig. 4. Microscopic appearance of the resected tumor. A. H&E staining ($\times 200$). B. Chromogranin staining ($\times 100$). C. S-100 staining ($\times 100$).

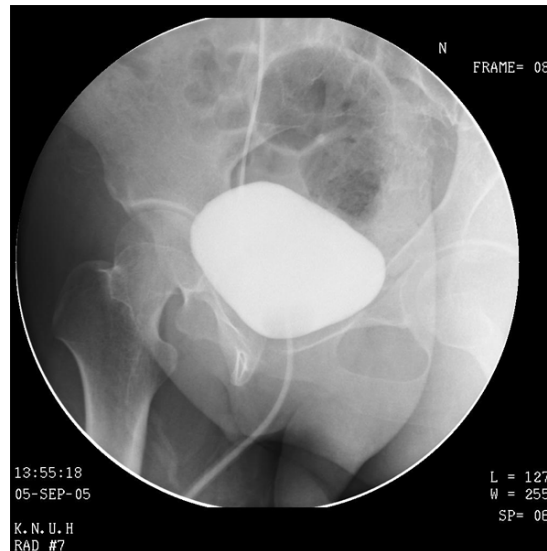


Fig. 5. Post-operative cystography showed no visible contrast leakage and any defect or irregularities of urinary bladder wall.

치는 주로 부신 주위 조직, 대동맥 주위 흉강 및 복강, 방광 등에서 발생할 수 있으며, 방광에 위치하는 갈색세포종은 전체 갈색세포종의 1% 미만, 방광의 종양 가운데는 0.06% 미만에서 나타나는 드문 종양이다[7].

방광의 갈색세포종은 30대와 40대에서 가장 높은 빈도를 보이며[8], 대부분 방광의 한 부위에서만 나타나고 주로 돛이나 삼각부에 발생한다[9]. 본 증례의 경우 단발성으로 방광의 우측 벽에 발생하였다. 방광의 갈색세포종의 기원은 명확하게 밝혀져 있지는 않으나, 대동맥 주위 및 골반강 내에 남아 있던 일부의 미분화 부신경절세포가 발생 및 성장함에 따라 방광으로 이동하여서 방광의 갈색세포종의 기원 세포가 된다는 주장이 있다[6].

갑작스런 두통, 발한, 심계항진을 특징으로 하는 발작은 갈색세포종 환자의 약 50%에서 나타나는데 부신 외 갈색세포종에서도 이러한 증상의 빈도가 더 낮다고 한다[8]. 방광의 갈색세포종에서도 특징적인 발작이 나타나는데, 다른 부신 외 갈색세포종과의 차이점은 증상이 주로 배뇨와 동반되어

나타난다는 점이다. 배뇨는 일시적인 방광의 수축을 일으키게 되어 방광의 갈색세포종이 약 50%에서 배뇨 시 증상이 발생한다[4,5]. 환자의 55~60%에서 혈뇨가 나타나기도 하며[6], 본 증례에서는 배뇨시의 특징적인 발작성 두통 및 심계항진이 나타났으나 혈뇨는 보이지 않았다. 또한 환자가 6년 전에 발작이 있었다가 2주간 지속 후 저절로 증상 완화되었으며, 내원 1년 전에 다시 발작이 시작되어 2개월간 지속되었다가 자연적으로 호전되었고, 내원 1달 전 다시 같은 증상이 발생하여 지속적으로 나타났다. 이렇게 수년의 무증상 기간이 있는 후 발작이 다시 시작되고 그 빈도가 점차 증가하는 양상을 보인 것이 본 증례의 특징이며 진단과 치료가 늦어졌던 요인으로 생각된다. 방광에서 유래한 갈색세포종은 흔치 않으나 국내외 문헌을 살펴보면 Chung 등[10]이 7개월간 배뇨 시의 안면 홍조와 두통 및 간헐적인 혈뇨로 내원한 환자에서 진단된 방광의 우측 하부 벽의 갈색세포종을 보고하였으며, 증상이 계속 나타나고 있었으나 비교적 늦게 진단된 경우와[11], 종양의 해부학적 위치에 따라

특징적인 증상이 뚜렷하지 않은 경우도 있었는데 그 예로 방광 우측벽과 전정부에 걸쳐 발생한 갈색세포종이 2개월간의 무통성 혈뇨 및 배뇨곤란의 증상을 호소하여 진단된 경우도 있었다[12]. 그러나 아직까지 보고된 증례들 중 특징적인 발작 증상의 발생 시기와 방광 내 종양의 해부학적인 위치와는 관계를 찾기는 어려웠으며, 본 환자의 경우도 병력에서 증상 발현 시기에 배뇨 습관이나 월경 양상의 변화는 없었고 약물 복용력도 없었다. 본 증례와 같이 수년간의 무증상 기간을 두고 증상이 나타난 예는 아직 보고된 바 없으며, 그 원인은 명확하지 않아 앞으로 방광의 갈색세포종에 대한 더 많은 경험이 필요할 것으로 생각된다.

방광의 갈색세포종은 대체로 특징적인 증상의 빈도도 낮으며 종양의 크기가 충분히 자라기 전까지는 소변 및 혈액의 카테콜라민 및 그 대사물의 농도도 증가하지 않는 경우가 많기 때문에 부신의 갈색세포종보다 조기에 진단하기가 쉽지 않다[8]. 기존의 생화학적 검사는 혈중 카테콜라민 및 뇨 중 카테콜라민, 메타네프린, VMA를 측정하였으나 최근에는 혈중 유리 메타네프린이 민감도 99% 이상, 특이도 89%의 좋은 결과를 보인다고 한다[13].

갈색세포종이 의심되는 환자에서 소변 및 혈중 생화학적인 지표가 증가되어 있다면 해부학적인 위치를 찾기 위해 영상기법을 사용해야 한다. 전산화 단층촬영의 경우 부신의 갈색세포종에 대해서는 94%의 민감도를 보이나 부신 외 갈색세포종에 대해서는 82%의 민감도를 나타낸다[14]. 한편 ^{131}I -MIBG 스캔 검사는 전체적인 민감도는 80~91%이나 부신 내 종양에서 민감도가 조금 떨어지며, 특이도는 95~100%로 알려져 있다[15,16]. ^{123}I 는 ^{131}I 에 비해 반감기가 짧고 일정하게 생산하기가 어려운 단점이 있지만, 더 적은 노출로 더 좋은 영상을 얻을 수 있으므로 젊은 환자에서는 고려할 수 있겠다[17]. 본 증례에서는 ^{131}I -MIBG 스캔검사에서 방광의 우측부벽에 이상 섭취 증가 소견이 나타났고 단층촬영과 그 위치가 일치함을 확인하고 수술을 시행하였다.

갈색세포종의 수술 전 처치에는 알파차단제가 효과적이다. Phenoxybenzamine, doxazocin, prazosin 등이 사용되고 있으며, 수술 전 처치로서 알파차단제를 투여하기 시작하면 서부터 수술사망률이 감소되었다[8]. 본 증례에서도 수술 20일 전부터 일일 doxazocin 4 mg 경구 투여한 후, 증상도 없어졌으며 생화학적 검사에서도 소변 메타네프린과 VMA가 감소하였다. Shin 등[8]은 알파차단제를 2주 이상 사용한 군에서 2주 미만으로 사용하거나 사용하지 않는 군보다 심한 고혈압 및 저혈압의 발생 빈도가 낮아짐을 보고하였다. 방광의 갈색세포종은 대부분의 경우는 방광부분절제술이 시행된다. 최근 경요도절제술(transurethral resection)을 통하여 종양을 제거하는 경우가 많아지고 있으며, 크기가 작고 경계가 명확한 경우라면 개복수술보다는 덜 침습적인 경요도절제술이 권장된다[18].

방광의 갈색세포종은 부신의 갈색세포종과 동일한 병리학적 소견을 보인다. 특징적으로 세포의 Zellballen 배열이 나타나고, 세포의 모양은 고체형(solid type), 방추형(spindle type), 카르시노이드 종양과 닮은 리본형(ribbon type) 등으로 보일 수 있으며[19], S-100, chromogranin, synaptophysin 등의 특수 염색에 양성 반응을 보인다. 본 증례에서도 세 가지 특수염색에 모두 양성 반응을 보였다. 갈색세포종은 조직학적 소견만으로는 양성과 악성을 구분 할 수 없고 전이의 유무에 따라 임상적으로 악성을 진단해야하므로, 수술 후에도 장기간 임상적인 관찰과 함께 ^{131}I -MIBG scan 검사로 추적 관찰이 권장된다[18].

결론적으로 부신 외 갈색세포종 가운데 방광에서 발생한 경우는 전체 갈색세포종의 1% 미만으로 매우 드물고, 배뇨시의 발작성 두통 및 고혈압과 혈뇨가 특징적인 증상으로 나타난다. 저자 등은 특징적 증상이 일시적으로 나타났다가 없어진 후 수년 뒤에 다시 생겨 진단과 치료가 된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

방광의 갈색세포종은 부신 외 갈색세포종의 1% 미만을 차지하는 매우 드문 내분비계 종양이다. 카테콜라민 증가로 인한 여러 증상이 부신갈색세포종과 같이 나타날 수 있지만, 발작성의 두통, 심계항진, 고혈압 등이 주로 배뇨 중 나타나는 것이 특징이다. 일반적으로 배뇨시의 발작이 나타나면 반복되는 양상을 나타내기에 생화학적 검사를 시행하게 되고, 영상 검사를 통해 그 위치를 파악하게 된다. 저자들은 수년간의 무증상 기간이 있었던 환자에서 최근 발작이 다시 나타나면서 점차적으로 나타나는 기간이 짧아지고 증상의 강도가 증가한 방광의 갈색세포종을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Landsberg L, Young JB: Catecholamine and adrenal medulla. In: Wilson JD, Foster DW, Editors. Williams Textbook of endocrinology. 8th Ed. pp627-705, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992
2. Gifford RW, Manger WM, Bravo EL: Pheochromocytoma. Endocrinol Metab Clin North Am 23:387-404, 1994
3. Gyftopoulos K, Perimenis P, Ravazoula P, Athanassopoulos A, Barbalias GA: Pheochromocytoma of the urinary bladder presenting only with macroscopic hematuria. Urol Int 65:173-175, 2000
4. Bourne RB, Beltoos E: Pheochromocytoma of the

- bladder: Case report and summary of literature. J Urol 98:361-364, 1967
5. Fraley SE, Smith CL: Unusual location of pheochromocytoma of the bladder. J Urol 81:130-132, 1959
6. Cheng L, Leibovich BC, Cheville JC, Ramnani DM, Sebo TJ, Neumann RM, Nascimento AG, Zincke H, Bostwick DG: Paraganglioma of the urinary bladder: can biologic potential be predicted? Cancer 88:844-852, 2000
7. Melicow MM: One hundred cases of pheochromocytoma at the Columbia Presbyterian Medical center, 1926-76: a clinicopathological analysis. Cancer 40:1987-2004, 1977
8. Shin DH, Kim SG, Kim DR, Kim NH, Choi KM, Baik SY, Choi DS: Clinical study of the pheochromocytoma. J Kor Soc Endocrinol 17:554-563, 2002
9. Baima C, Casetta G, Vella R, Tizzani A: Bladder pheochromocytoma: a 3-year follow-up after transurethral resection (TURB). Urol Int 65:176-178, 2000
10. Chung YS, Park SW, Ahn KJ, Lee EJ, Kim SK, Kim KR, Lee HC: A case of pheochromocytoma of the urinary bladder. J Kor Soc Endocrinol 6:280-281, 1991
11. Sung GT, Lee SK, Yoon JB: Pheochromocytoma of the urinary bladder-Report of a case and literature review. Kor J Urol 32:829-835, 1991
12. Ahn TY, Chung SK, Han YT, Lee MC: A case of pheochromocytoma of the bladder. Kor J Urol 29: 856-860, 1988
13. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS: Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med 134:315-329, 2001
14. Moulton JS: CT of the adrenal glands. Sem Roentgen 23:288-303, 1988
15. Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. J Nucl Med 26:576-585, 1985
16. Chatal JF, Charbonnel B: Comparison of iodobenzylguanidine imaging with computed tomography in locating pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 61:769-772, 1985
17. Nakatani T, Hayama T, Uchida J, Nakamura K, Takemoto Y, Sugimura K: Diagnostic localization of extra-adrenal pheochromocytoma: comparison of 123I-MIBG imaging and 131I-MIBG imaging. Oncol Rep 9:1225-1227, 2002
18. Onishi T, Sakata Y, Yonemura S, Sugimura Y: Pheochromocytoma of the urinary bladder without typical symptoms. Int J Urol 10:398-400, 2003
19. Nesi G, Vezzosi V, Amorosi A, Menghetti I, Selli C: Paraganglioma of the urinary bladder. Urol Int 56: 250-253, 1996