

크롬친화세포종이 의심되는 환자에서 선별검사로써의 24시간 요중 총 Metanephrine의 진단적 가치

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 서울대학교 의학연구원 내분비대사 영양연구소²,
서울대학교병원 임상의학연구소 호르몬 기능 연구 센터³, 서울대학교 보라매병원 내과⁴

김상완^{1,3,4} · 김경원^{1,3} · 박도준^{1,2,3} · 신찬수^{1,2,3} · 박경수^{1,2,3} · 김성연^{1,2,3} · 조보연^{1,2,3} · 이흥규^{1,2,3}

Diagnostic Value of 24-hours Urinary Total Metanephrine As a Screening Test of Patients with Suspected Pheochromocytoma

Sang Wan Kim^{1,2,3}, Kyung Won Kim^{1,3}, Do Joon Park^{1,2,3}, Chan Soo Shin^{1,2,3},
Kyung Soo Park^{1,2,3}, Seong Yeon Kim^{1,2,3}, Bo Youn Cho^{1,2,3}, Hong Kyu Lee^{1,2,3}

*Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine¹,
Center of Hormone Research, Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital²,
The Institute of Endocrinology, Nutrition and Metabolism, Seoul National University Medical Research Center³,
Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Hospital⁴, Seoul, Korea*

ABSTRACT

Background: A pheochromocytoma is a rare cause of secondary hypertension. Its diagnosis is important as the hypertension is usually curable by resection of the tumor, whereas the condition is potentially lethal if undetected. Biochemical confirmation of excessive catecholamine production is a prerequisite to a definitive diagnosis. Various studies from other countries have indicated that measuring of the urinary metanephrine, using a specific procedure, is the single most reliable screening test for all patients suspected of having a pheochromocytoma. However, the diagnostic value of urinary metanephrine has never been reported in Korea. We investigated the diagnostic value of 24-hours urinary metanephrine in patients with a suspected pheochromocytoma.

Methods: This was a retrospective evaluation study, which included 95 patients with sustained hypertension and paroxysmal symptoms, and 38 patients with asymptomatic adrenal incidentaloma at Seoul National University Hospital, between July 2000 and October 2002. We performed the 24-hour urinary total metanephrine test on all patients. The diagnosis of a pheochromocytoma was applied only when confirmed by pathological analysis of a resected specimen. The possibility of a pheochromocytoma was ruled out when all biochemical tests were normal, which were performed at

접수일자: 2004년 11월 12일

통과일자: 2004년 12월 15일

책임저자: 김성연, 서울대학교 의과대학 내과학교실

least in duplicate, or there was no evidence of a mass in abdominal radiological studies or histological verification. We determined the upper reference limit for urinary metanephrine as 1.3 mg/day and calculated the sensitivity and specificity of the 24-hour urinary metanephrine test.

Results: Seventeen patients were diagnosed with a pheochromocytoma. The total metanephrine measurement had sensitivities and specificities of 82.4 and 73.3% in all the patients, 90.9 and 66.7% in patients with hypertension and paroxysmal symptoms, and 66.7 and 90.6% in patients with adrenal incidentaloma, respectively.

Conclusion: The urinary total metanephrine measurement had relatively lower sensitivities and specificities than in other countries (sensitivity: 83~100%, specificity: 80~98%). The sensitivity of urinary metanephrine was relatively high in patients with hypertension and paroxysmal symptoms, and the specificity was high in patients with an adrenal incidentaloma. We suggest that normetanephrine and metanephrine should be separately measured, and a reasonable upper reference limit be used. It may also be necessary to measure urinary metanephrine together with urinary catecholamine or VMA to improve the diagnostic value of the urinary metanephrine test (J Kor Soc Endocrinol 20:12~20, 2005).

Key Words: Pheochromocytoma, Urinary Metanephrine, Sensitivity, Specificity

서 론

크롬친화세포종은 모든 고혈압 환자의 0.2~0.5% 정도로 드물지만 2차성 고혈압의 중요한 원인 질환이다[1]. 크롬친화세포종의 정확한 진단은 매우 중요한데 그 이유는 종양의 절제로 고혈압이 완전히 치유될 수 있다는 점과 반면 치료하지 않고 방치할 경우 치명적일 수 있기 때문이다[2]. 과다한 catecholamine의 생성을 생화학적으로 확인하는 것이 진단의 선결조건이 되는데 이를 위해 어떤 생화학적 검사를 일차적으로 시행해야 하느냐는 문제에 직면하게 된다. 하지만 생화학적 검사로 항상 신뢰성 있게 크롬친화세포종을 배제하거나 확진하는 것은 매우 힘들다[3]. 왜냐하면 catecholamine은 정상적으로 교감신경과 부신수질에서 생산되기 때문에 catecholamine의 값이 높다고 해서 반드시 크롬친화세포종이라고 할 수 없으며 이러한 경우는 다른 여러 질환 및 상태에 동반될 수 있다[4,5]. 때로는 크롬친화세포종이 검사에 양성이거나 전형적

인 증상 및 징후를 나타낼 정도로 충분한 catecholamine을 분비하지 않을 수도 있으며 또 종양이 일시적으로 catecholamine을 분비하는 경우에는 그 외 시간에 측정된 혈중 catecholamine의 값은 정상을 보이게 된다[6]. 정상적인 부신 수질에 들어있는 catecholamine중 85%는 epinephrine이다. 하지만 대부분의 크롬친화세포종은 norepinephrine을 분비하게 되므로 대부분의 크롬친화세포종 환자들은 소변으로 norepinephrine을 주로 배설하게 된다[7]. 그러나 드물게 epinephrine만을 분비하는 경우도 있는데 이 경우 전형적인 크롬친화세포종에서 보이는 두통이나 발한, 심계항진 등의 증상이 뚜렷하게 나타나지 않아 진단하기 어려울 수 있다. 특히 가족성 크롬친화세포종에서는 주로 epinephrine을 분비하며[8] 크롬친화세포종의 크기에 따라 분비되는 물질이 다르다고 알려져 있다[9]. 이러한 이유로 크롬친화세포종이 의심되는 환자에서 최선의 생화학적 선별검사가 무엇인지는 아직 확실하지 않다. 하지만 여러 연구에서 요중 metanephrine과 요중 catecholamine 등이 1차적인 생화학적 검사로 진단적 가치가 높은 것으로 알려져 있다[10]. 여러 연구 결과에서

요중 metanephrine은 크롬친화세포종을 진단하는데 있어 민감도 83~100%, 특이도 80~98%로 알려져 있고 요중 catecholamine도 보고자마다 차이는 있지만 민감도 67~100%, 특이도 83~97% 정도로 보고되었다 [11~13]. 최근 민감도와 특이도가 높은 고작위 액체크로마토그래피 (high-performance liquid chromatography) 방법으로 혈장 catecholamine을 매우 정확하게 측정할 수 있게 되었고 크롬친화세포종의 진단에서도 혈장 catecholamine의 가치가 제시되었지만 [14] 일반적으로 혈장 catecholamine과 그 대사물의 양이 요중 대사와 비교해서 매우 적으며 생리적 차이가 크므로 검체의 수집 및 보관상 많은 주의가 필요하다. 이러한 이유로 많은 연구 기관에서는 크롬친화성세포종의 일차적인 생화학적 검사로 요중 catecholamine이나 그 대사물을 측정하고 있고 그 중에서도 요중 metanephrine을 많이 사용하고 있다 [15~17]. 하지만 한국인에서 크롬친화세포종을 진단하는데 있어서 요중 metanephrine의 진단적 가치는 아직까지 보고된 적이 없다. 이에 저자들은 실제 임상에서 많이 사용되는 요중 metanephrine의 크롬친화성세포종의 진단적 가치를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

2000년 7월부터 2002년 10월까지 서울대학교병원에 내원하여 24시간 요중 총 metanephrine을 측정 받은 환자 133명을 대상으로 의무기록지를 검토하였다. 그 중 95명은 지속적인 고혈압에 발작성 두통이나 발

한 또는 심계항진이 동반되었고 나머지 38명은 무증상 부신 우연종을 가진 환자였다. 환자들의 임상적 특성은 Table 1에 나타내었다. 지속적인 고혈압은 상완에서 측정된 혈압이 3개월동안 3번 이상 140/90 mmHg 이상으로 측정된 경우로 하였으며 부신 우연종은 크롬친화세포종과 관련된 증상없이 복부 초음파 또는 복부 전산화단층촬영에서 부신종괴가 발견된 경우로 하였다. 24시간 요중 총 metanephrine은 HPLC/ED (high performance liquid chromatography-electrochemical detection)의 원리로 Acclaim (Bio-Rad, U.S.A.)을 이용하여 측정하였다. 24시간 소변은 6 mol/L의 염산 10mL를 첨가하여 수집하였다. 크롬친화세포종의 진단은 수술에 의한 조직학적 방법으로 하였다. 2회 이상 반복된 모든 생화학적 검사 (주로 요중 metanephrine, vanillylmandelic acid과 catecholamine)에서 정상 소견 또는 복부 초음파, 전산화단층촬영 및 자기공명촬영에서 부신 종괴가 관찰되지 않은 경우 또는 조직학적 진단에서 크롬친화세포종이 아닌 경우에는 크롬친화세포종의 진단을 배제하였다. 지속적인 고혈압에 의심되는 증상이 동반된 경우와 부신 우연종이 있는 환자를 구분하여 전체 환자와 각 환자군에서 크롬친화세포종의 빈도와 24시간 요중 metanephrine의 예민도와 특이도를 구하였고 이 때 24시간 요중 metanephrine의 정상 상한치는 임상에서 널리 사용되는 1.3 mg/day를 기준으로 하였다.

결 과

Table 1. Characteristics of Subjects

	Hypertension with suggestive symptoms*	Adrenal incidentaloma
Number of Patients	95	38
Sex (male/female)	42/53	21/17
Age (years, mean±SD)	47.7±15.7	49.9±13.7
Hypertension	95/95	5/38
Adrenal mass (+) on radiologic study	27/58 [†]	38/38

*: Headache or diaphoresis or palpitation

[†]: Radiologic studies were not done for 37 patients

Table 2. Sensitivity and Specificity of 24-hours Urine Metanephrine

Urine metanephrine	Patients group					
	Total N=133		Hypertension with Suggestive Symptoms N=95		Adrenal Incidentaloma N=38	
	Pheochromocytoma					
	+	-	+	-	+	-
≥ 1.3 mg/day	14	31	10	28	4	3
< 1.3 mg/day	3	85	1	56	2	29
Sensitivity	82.4%		90.9%		66.7%	
Specificity	73.3%		66.7%		90.6%	
False positive rate	26.6%		23.3%		9.4%	
False negative rate	17.6%		9.1%		23.3%	

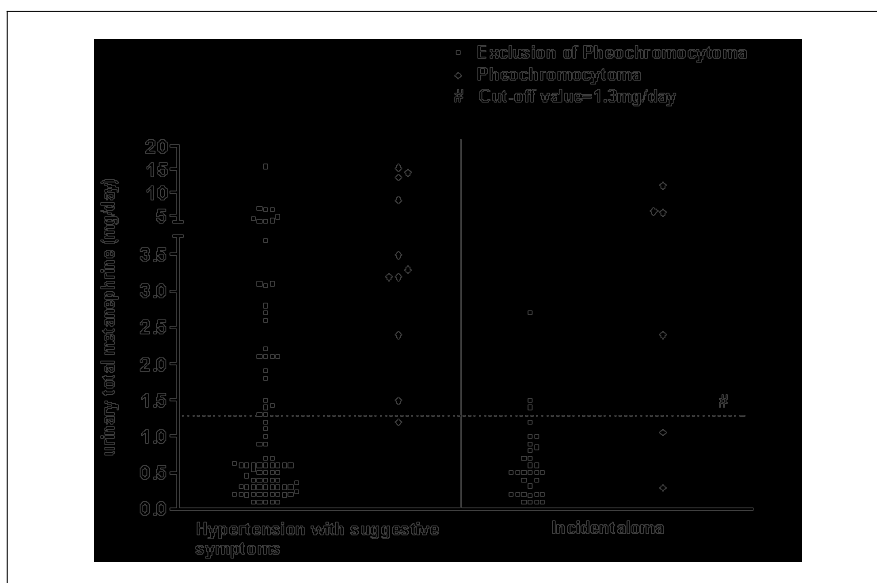


Fig. 1. 24-hours Urine Metanephrine in Patients Suspected of Having Pheochromocytoma
The dotted horizontal line represents the upper limit for the reference cut-off value used in this study. As calculated from the patients data presented in the figure, clinical sensitivity was 90.9% (hypertension group) and 66.7% (incidentaloma group), specificity was 66.7% (hypertension group) and 90.6% (incidentaloma group), respectively

1. 전체 환자에서 크롬친화세포종의 진단

전체 환자 133명 중 총 34명(남/녀: 17/17)이 수술을 받았고 17명(남/녀: 9/8)이 크롬친화세포종으로 진

단받아 12.8%의 빈도를 나타내었다. 나머지 99명의 환자는 2회 이상 반복된 모든 생화학적 검사(주로 요중 metanephrine, vanillylmandelic acid과 catecholamine)에서 정상 소견을 보였거나 복부 방사선학적 검

사에서 부신 종괴가 관찰되지 않아 크롬화세포종의 진단을 배제하였다. 전체 환자에서 24시간 요중 총 metanephrine의 민감도와 특이도는 정상 상한치 1.3 mg/day을 기준으로 할 때 각각 82.4%, 73.3%이었다 (Table 2). 전체 환자의 요중 metanephrine의 분포는 Fig. 1에 나타내었다.

2. 고혈압 및 발작 증상이 있는 환자군에서 크롬친화세포종의 진단

고혈압 및 발작 증상이 있는 환자 95명중에 총 22명 (남/녀: 10/12)에게 수술이 시행되었다. 그 중 15명은 24시간 요중 총 metanephrine이나 vanillylmandelic acid (VMA)가 정상 범위보다 증가되었으며 추가적으로 시행된 복부 초음파 및 복부 전산화단층촬영에서 부신종괴나 후복강 종괴가 의심되는 소견이 있었고 나머지 7명은 생화학적 검사에서는 정상이었으나 방사선학적 검사상 발견된 부신 종괴에 대한 조직학적 진단이 필요하여 수술이 시행되었다. 생화학적 검사에서 이상이 있으면서 부신 종괴가 발견된 환자 15명 중 11명 (남/녀: 6/5)이 크롬친화세포종이었으며 3명은 부신선종이었고 1명은 결핵성 농양이었다. 크롬친화성 세포종으로 진단된 환자 11명중 2명은 각각 26세 및 66세의 여자 환자로 두 환자 모두 혈압이 200/110 mmHg이상이었고 발작성 두통, 발한, 심계항진 등 모든 증상이 있었으며 24시간 요중 총 metanephrine치가 각각 2.3 mg, 13.3 mg이었고 방사선학적 검사상 분명한 부신종괴가 관찰되었으나 수술을 거부하고 퇴원하였다. 생화학적 검사상 정상이었으나 방사선학적 검사상 조직학적 진단이 필요했던 7명의 환자에서는 크롬친화세포종이 발견되지 않았으며 조직학적 검사상 부신선종 4명, 신경종, 전이성 악성종양, 평활근육종 각 1명 등이었다. 따라서 고혈압 및 발작 증상이 있는 환자군에서 크롬친화세포종으로 진단된 환자는 11명으로 11.6%의 빈도를 나타내었으며 24시간 요중 총 metanephrine의 민감도와 특이도는 각각 90.9%, 66.7%이었다 (Table 2). 이 군에서 24시간 요중 총 metanephrine의 정상 상한치를 1.5 mg/day, 1.8 mg/day으로 하였을 때 특이도는 각각 71.8%, 72.6%로 증가하였으나 민감도는 각각 90.9%, 81.8%로 감소하였다 (Fig.

1).

3. 부신우연종이 있는 환자군에서 크롬친화세포종의 진단

무증상 부신 우연종 환자 38명 중에서 24시간 요중 총 metanephrine이나 VMA를 비롯한 생화학적 검사가 비정상이었던 4명과 방사선학적 소견상 조직학적 진단이 필요하였던 8명 등 총 12명 (남/녀: 7/5)의 환자가 수술을 받았다. 이 중 생화학적 검사상 이상이 있었던 환자는 4명 모두가 크롬친화세포종으로 진단되었으며 생화학적 검사에서는 정상이었으나 방사선학적 소견상 조직학적 진단이 필요했던 8명은 크롬친화성세포종이 2명, 부신피질암종 2명, 진행성 위암의 부신 전이 2명, 부신선종 1명, 악성 신경종 1명이었다. 따라서 무증상 부신 우연종 환자 38명중에서 6명 (남/녀: 3/3)이 크롬친화세포종으로 진단되어 15.8%의 빈도를 나타내었다. 24시간 요중 총 metanephrine치의 민감도와 특이도는 각각 66.7%, 90.6%이었다 (Table 2). 이 군에서 24시간 요중 총 metanephrine의 정상 상한치를 1.0 mg/day로 하향 조정하였을 때 민감도는 83.3%로 증가하였으나, 특이도는 81.3%로 감소하였다 (Fig. 1).

고 찰

크롬친화세포종의 빈도는 고혈압 및 발작 증상이 있는 환자의 0.2~0.5%에 불과하고[6] 부신 우연종이 있는 환자 중의 4%정도로 알려져 있다[18]. 하지만 본 연구에서는 각 군에서 11.6%, 15.8%로 매우 높게 나타났다는데 이것은 연구가 시행된 병원이 3차 병원이며 대상 환자들에 대한 선택 오차(selection bias)가 있었던 것으로 생각된다.

본 연구에서 전체 환자에서의 24시간 총 metanephrine의 민감도와 특이도는 이전의 외국의 보고에 비해 다소 낮았고 고혈압과 의심되는 증상이 있는 환자군과 부신 우연종이 있는 환자군에서 민감도와 특이도는 약간 다른 결과를 보였다. 일반적으로 한 번의 시행으로 결과가 보고되는 검사의 진단적 민감도와 특이도

는 측정 방법과 검체의 수집과 보관 및 검사를 수행하는 검사실 직원의 숙련도, 그 검사실의 참고치의 상한치, 환자의 특성 등에 의해 영향을 받게 되는데 이러한 요인들이 이번 연구에서도 어느 정도 작용했을 것으로 생각된다.

먼저 측정 방법에서의 문제를 생각해보면 요중 catecholamine과 metanephrine을 측정할 때 기존의 spectrophotometer나 fluorometer를 이용한 방법보다 민감도와 특이도가 높은 HPLC (high performance liquid chromatography) 방법으로 대체되고 있다. 본 연구에서도 HPLC의 방법으로 요중 metanephrine을 측정하였다. 하지만 HPLC의 방법으로 요중 metanephrine을 측정할 때도 viloxazine이나 acetaminophen, buspirone, captopril 등의 약물은 요중에서 normetanephrine의 값을 위양성으로 증가시키는 것이 알려져 있고 labetalol이나 α -methyldopa 등의 약물도 HPLC 분석시에 metanephrine의 측정에 간섭한다는 것이 알려져 있다 [19]. 연구에 포함된 환자들 중에서 이러한 약물들을 철저히 배제시키는 노력이 부족하였는데 앞으로 요중 metanephrine 측정시에 약물 복용력을 자세히 문진하여 이러한 약물을 일시적으로 중단시키는 것이 필요하겠다. 그리고 검사 과정에서는 HPLC로 검사시에 같은 검체에 대해서 동일한 크로마토그래피 조건하에서 동시에 metanephrine이나 catecholamine 등을 측정하는 필요하겠다[20].

요중 총 metanephrine은 norepinephrine (NE)과 epinephrine(E)이 각각 catechol-O-methyltransferase의 작용으로 대사되어 만들어지는 normetanephrine (NM)과 metanephrine (MN)을 통칭한다. NE에 대한 능동적인 신경세포의 재흡수와 탈아민화 작용에 의해 NM은 정상적으로 총 NE의 소변 대사물의 5%정도 만을 나타내게 된다. MN은 NM보다 상대적으로 낮은 요중 농도로 배설되지만 E의 주된 요중 대사물이다. 24시간 요중 metanephrine을 측정하는데 있어 가장 NM과 MN을 분획하여 측정하는 것이 진단적 정확성을 높일 수 있다는 것이 알려져 있는데[13,21,22] E와 NE의 총량이나 총 metanephrine을 측정하게 되면 E나 MN의 영향을 감소시키게 되므로 위음성의 원인이 될 수 있다. 특히 E를 주로 분비하는 크롬친화세포종은 고혈

압을 나타내지 않는다는 것이 알려져 있는데 Mayo Clinic에서의 연구에 따르면 크롬친화세포종으로 진단 받은 환자의 부검례 중 54%만이 고혈압이 있었다고 하였다[23]. 이것은 고혈압이 없다고 하여 두통이나 발한, 심계항진 등의 의심되는 증상이 있는 환자에서 크롬친화세포종을 배제할 수 없다는 것을 시사하고 있다. 본 연구에서는 metanephrine을 분획하여 측정하지 못했고 총 metanephrine을 측정하였는데 이것도 검사의 민감도와 특이도를 낮추는 이유가 되었을 것으로 생각된다. 특히 무증상 부신 우연종을 가진 환자군에서 상대적으로 낮은 민감도를 보였는데 무증상 부신 우연종을 가진 환자에 대해서 위음성을 줄이기 위해 NM과 MN을 분획하여 측정하는 것이 필요하겠다.

본 연구에서는 24시간 요중 총 metanephrine의 정상 상한치를 1.3 mg으로 하였는데 이 기준으로 하였을 때 고혈압 및 발작 증상이 동반된 군에서는 민감도가 90%로서 외국의 보고와 비슷하였다. 그 동안 여러 연구에서 제시된 24시간 요중 metanephrine의 정상 상한치를 보면 1991년 Bravo는 본태성 고혈압 환자들로부터 얻은 95% 신뢰구간의 상한치인 1.8 mg/day로 24시간 요중 총 metanephrine의 민감도와 특이도를 각각 67~91%, 83~100%로 보고하였다[24]. 한 연구에서는 HPLC의 방법으로 측정하였을 때 고혈압 환자 남자 60명, 여자 105명의 97.5분위에 해당하는 값인 1.2 mg/day와 0.8 mg/day으로 요중 metanephrine 분획검사의 민감도가 100%라고 보고하였다[25]. 그 외 여러 연구들의 요중 metanephrine의 상한치는 어떤 환자군을 기준으로 하였을 때 달라지게 되는데 고혈압 환자를 대상으로 한 연구의 상한치는 보통 0.8~1.8 mg/day 정도로 보고되고 있고 정상 혈압이 있는 환자를 대상으로 한 연구들에서는 0.6~1.3 mg/day로 보고되고 있다[26]. 본 연구에서의 HPLC의 참고치가 1.3 mg/day이었는데 고혈압과 동반 증상이 있는 군에서는 위양성이 높았고 부신 우연종 환자군에서는 위음성이 높았는데 결과에서 기술한 대로 환자군에 따라 고혈압이 있는 경우 상한치를 상향 조정하고 부신 우연종이 있는 경우 상한치를 하향 조정하는 시도가 필요할 수 있다. 본 연구에서는 무증상 부신 우연종 환자들에 대해서도 동일한 기준치를 적용하였는데 앞으로 정상 혈압을 가

진 사람들을 대상으로 24시간 요중 metanephrine의 정상 상한치를 구하여 부신 우연종 환자들에게 적용하는 것이 검사의 민감도를 높여 위음성을 줄이는 방법이 될 수 있겠다.

대상 환자들의 특성도 중요한 고려 사항이 될 수 있는데 임상적으로는 대상 환자군에서 제2형 다발성 내분비종 환자가 얼마나 포함되었는지 또는 순수하게 E를 분비하는 크롬친화세포종의 빈도등에 따라서 영향을 받게 된다. 본 연구에서 크롬친화세포종으로 진단된 17명 중 제2형 다발성 내분비종 환자는 모두 5명이었고 이들 중 3명은 고혈압과 전형적인 동반증상으로 처음 진단되었고 1명은 우연히 발견된 부신 종괴로 처음 진단되었다. 나머지 1명은 갑상선 수질암 수술 후 경과 관찰 중 부신 종괴가 발견되어 진단되었다. 이들의 평균 24시간 요중 총 metanephrine치는 5.8 ± 1.8 mg으로 나머지 산발적 크롬친화세포종 환자들과 유의한 차이는 없었다(Mann-Whitney 비모수적 검정법, $p=0.721$). 본 연구에서 포함된 제2형 다발성 내분비종 환자들은 대부분 전형적인 증상과 우연히 발견된 부신 종괴를 주스로 내원하였으며 모든 환자들이 정상 범위의 이상의 요중 총 metanephrine 값을 보였기 때문에 제2형 다발성 내분비종 환자들에 의해 24시간 총 metanephrine의 민감도와 특이도에 미친 영향은 별로 크지 않은 것으로 생각된다.

크롬친화세포종으로 진단 받은 환자들 중 24시간 요중 metanephrine값이 기준치보다 낮은 환자는 3명이었고 2명은 요중 VMA이 높아 방사선학적 검사를 시행하여 부신종괴를 발견하였고 나머지 1명은 고혈압은 없었으나 두통과 심계항진이 있으면서 부신 종괴가 발견되어 수술을 받게 되었다. 이 환자는 2회 반복하여 시행한 24시간 요중 metanephrine과 VMA값이 정상이었으며 고혈압이 없었고 증상이 심하지 않았기 때문에 epinephrine 분비 종양이 의심되었으나 혈장이나 요중 epinephrine을 측정하지 않아 확인할 수 없었다. 증상이 경미하거나 검사 결과가 경미한 이상 소견을 보일 경우 다른 검사를 시행하여 일치된 결과를 확인하는 과정이 필요하겠고 상대적으로 빈도가 적은 epinephrine 분비 종양을 생각하고 조기에 방사선학적 검사를 시행할 수도 있겠다.

또 본 연구에서는 2번 이상의 모든 생화학적 검사에서 정상이거나 방사선학적 검사상 부신 종괴가 없는 것으로 크롬친화세포종을 배제하였는데 이 기준으로 정말 모든 크롬친화세포종이 배제되었는지는 알 수 없겠다.

최근 혈장 유리 metanephrine이 혈장 catecholamine보다 훨씬 예민한 검사라는 여러 연구 결과들이 있었고[3,27] 미국 NIH에서 151명의 크롬친화세포종 환자와 349명의 크롬친화세포종이 배제된 환자를 대상으로 시행된 생화학적 검사의 민감도와 특이도에 대한 연구결과에 의하면 혈장 metanephrine의 민감도가 99%, 특이도는 89%이라고 보고하였다. 같은 연구 결과 요중 metanephrine은 민감도 76%, 특이도 94%였고 요중 catecholamine의 민감도와 특이도는 각각 83%, 88%이었다[6]. 향후 우리나라에서도 혈장 유리 metanephrine을 측정함으로써 크롬친화세포종의 생화학적 검사의 진단적 가치를 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

연구배경: 크롬친화세포종은 2차성 고혈압의 드물지만 중요한 원인 질환이며 진단을 위한 선별 검사로서 과다한 catecholamine의 생성을 생화학적으로 확인하는 것이 필요하다. 외국의 연구들에서 1차적인 생화학적 검사로 24시간 요중 metanephrine을 측정하는 것이 진단적 가치가 높다고 알려졌지만 아직까지 한국인에서 크롬친화세포종에서 요중 metanephrine의 진단적 가치는 보고된 적이 없다. 이에 저자들은 실제 임상에서 많이 사용되는 요중 metanephrine의 진단적 가치를 확인하고자 하였다.

방법: 2000년부터 2002년까지 서울대학교병원에 내원한 133명을 대상으로 의무기록을 검토하였다. 그 중 95명은 지속적 고혈압에 발작성 두통이나 발한 또는 심계항진이 동반되었고 나머지 38명은 무증상 부신 우연종이 발견되어 24시간 요중 총 metanephrine을 측정하였다. 크롬친화세포종의 진단을 조직학적 방법으로 하였고 진단의 배제는 2회 이상 반복된 모든 생화학적 검사에서 정상 소견 또는 복부 방사선학적 검

사에서 부신 종괴가 관찰되지 않은 경우 및 조직학적으로 진단하였다. 24시간 요중 metanephrine의 정상 상한치는 1.3 mg/day을 기준으로 하여 전체 환자와 각 환자군에서 민감도와 특이도를 구하였다.

결과: 전체 환자중 17명에서 크롬친화세포종이 진단되었고 전체 환자에서의 24시간 요중 총 metanephrine의 민감도와 특이도는 각각 82.4%, 73.3%였고 고혈압과 발작적 증상이 동반된 군에서는 민감도와 특이도는 각각 90.9%, 66.7%, 무증상 부신 우연종 환자군에서는 각각 66.7%, 90.6%였다.

결론: 크롬친화세포종을 진단하는 선별검사로 24시간 요중 총 metanephrine은 외국의 보고에 비해 낮은 진단적 가치를 보였고 크롬친화세포종이 의심되는 환자중 고혈압이 있으면서 발작적 증상이 동반된 경우에는 상대적으로 민감도가 높았고 무증상 부신 우연종 환자에서는 특이도가 높았다. 각 군에서 검사의 위양성과 위음성을 줄이기 위해서는 검사실 수준의 향상, metanephrine의 분획 측정, 검사 결과에 영향을 미치는 약제의 제한 및 적절한 기준치의 적용 등이 필요하겠고, 선별검사에서 24시간 요중 metanephrine 단일 검사보다는 요중 catecholamine이나 VMA를 같이 측정하거나 특히 최근 진단적 가치가 높은 것으로 알려진 혈장 metanephrine을 측정하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Mannelli M: *Diagnostic problems in pheochromocytoma*. *J Endocrinol Invest* 198;12:730-57, 1989
- Sheops SG, Jiang NS, Klee, GG: *Diagnostic evaluation of pheochromocytoma*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 17:397-414, 1988
- Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR: *Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2*. *N Engl J Med* 340:1872-9, 1999
- Gifford RW Jr: *Management of hypertensive crises*. *JAMA* 266:829-35, 1991
- Louie AK, Louie EK, Lannon RA: *Systemic hypertension associated with tricyclic antidepressant treatment in patients with panic disorder*. *Am J Cardiol* 70:1306-9, 1992
- Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS: *Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma*. *Ann Intern Med* 134:315-29, 2001
- James BY, Lewis L: *Catecholamines and the Adrenal Medulla*. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR ed. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. pp705-728, Philadelphia, WB Saunders Co, 1998
- Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM, Hernandez AM, Parrilla P, Tebar FJ: *Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma*. *Clin Endocrinol* 48:195-200, 1998
- Stein PP, Black HR: *A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience*. *Medicine (Baltimore)* 70:46-66, 1991
- Veil K, Pertti K, Kari M, Jouko P, Arja V, Ilkka K, Kerttu I: *Reference Intervals for 24-h Urinary Normetanephrine, Metanephrine, and 3-Methoxy-4-hydroxymandelic Acid in Hypertensive Patients*. *Clin Chem* 38:416-420, 1992
- Jones DH, Reid JL, Hamilton CA, Allison DJ, Welbourn RB, Dollery CT: *The biochemical diagnosis, localization and follow up of pheochromocytoma: the role of plasma and urinary catecholamine measurements*. *Q J Med* 195:341-61, 1980
- Plouin PF, Duclos FM, Menard J, Comoy E, Bohoun C, Alexandre JM: *Biochemical tests for diagnosis for pheochromocytoma: urinary versus plasma determinations*. *Br Med J* 282:853-4, 1981
- Bachmann AW, Hawkins PG, Gorrdon RD: *Pheochromocytomas secreting adrenaline but not*

- noradrenaline do not cause hypertension and require precise adrenaline measurement for diagnosis. Clin Exp Pharm Physiol* 16:275-9, 1989
14. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford RW, Stewart BH: *Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma; diagnostic and pathophysiologic implications, N Eng J Med* 301:682-6, 1979
15. Manu P, Runge LA: *Biochemical screening for pheochromocytoma: superiority of urinary metanephrine measurements. Am J Epidemiol* 120:788-90, 1984
16. Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyyunddin MA, O'Connor D: *Chromogram A storage and secretion; sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. Medicine* 70:33-45, 1991
17. Veil K, Pertti K, Kari M, Jouko P, Arja V, Ilkka
N Engl J Med 332:401, 1995
21. Page LB, Raker JW, Berberich FR: *Pheochromocytoma with predominant epinephrine secretion. Am J Med* 46:648-52, 1969
22. Jan T, Metzger BE, Baumann G: *Epinephrine-producing pheochromocytoma with hypertensive crisis after corticotropin injection. Am J Med* 89:824-5, 1990
23. St John Sutton MG, Sheps SG, Lie LJ: *Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Mayo Clin Proc* 56:354-60, 1981
24. Bravo EL: *Pheochromocytoma. Current concepts in diagnosis, localization, and management. Primary Care* 10:75-86, 1983
25. Erik AM, Claude S: *Urinary and Plasma Catechol-*
amine and Urinary Catecholamine Metabolites in Pheochromocytoma: Diagnostic Value in 19 Cases Clin Chem 40:250-256, 1994
- K, Kerttu I: *Reference Intervals for 24-h Urinary Normetanephrine, Metanephrine, and 3-Methoxy-4-hydroxymandelic Acid in Hypertensive Patients Clin Chem* 38:416-420, 1992
18. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A: *A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab* 85:637-44, 2000
19. Feldman JM: *Falsely elevated urinary excretion of catecholamines and metanephrines in patients receiving labetalol therapy. J Clin Pharmacol* 27:288-92, 1987
20. Cook FJ, Chandler DW, Snyder DK: *Effect of buspirone on urinary catecholamine assays (letter).*
26. Thomas GR, Thomas AS, Lyle WH: *Advances in Catecholamine and Metabolite Measurements for Diagnosis of Pheochromocytoma. Clin Chem* 37:1854-1867, 1991
27. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, Mezey E, Huynh TT, Hiremagalur B, Ellingson T, Duddempudi S, Eijsbouts A, Lenders JW: *Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. J Clin Endocrinol Metab* 83:2175-85, 1998