

갈색세포종의 진단과 치료

가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원 내분비내과

유 순 집

Diagnosis and Treatment of Pheochromocytoma

Soon Jib Yoo

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, Bucheon, Korea

Pheochromocytomas are rare neuroendocrine tumours with a highly variable and heterogeneous clinical manifestation. With a noticeable progress in genetics, biochemical diagnosis and tumour imaging techniques, modifications of the traditional "rule of tens" for pheochromocytomas are inevitable consequence. Diagnosis of pheochromocytoma depends on biochemical evidence of catecholamine production by the tumor. Plasma free metanephrines provide the best test for excluding or confirming pheochromocytoma and should be used as an initial screening tool, but if it is not available, urinary fractionated metanephrines could be used as an alternative method. Different anatomical and functional imaging modalities are used to localize biochemically proven pheochromocytomas. These include computed tomography, magnetic resonance imaging, single-photon emission computed tomography (SPECT) using $^{123/131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) or ^{111}In -DTPA-pentetreotide and positron emission tomography (PET). Timely laparoscopic tumour removal in combination with appropriate pre- and intraoperative management of the effects of secreted catecholamines are essential components for excellent prognosis. (Korean J Med 2012;82:403-410)

Keywords: Pheochromocytoma; Catecholamines; Metanephrines; Adrenal imaging; Adrenalectomy

서 론

대표적인 내분비성 고혈압 질환인 갈색세포종은 카테콜라민을 분비하는 신경내분비종양으로 부신수질의 크롬친화세포에서 대부분 유래하지만 일부는 부신의 후복강, 복강 및 흉강에서 발생한다. 부신의 크롬친화세포에서 유래할 때는 부신의 갈색세포종 혹은 부신절종(paraganglioma)이라고

한다. 두경부의 부신절종은 부교감신경계에서 유래한 종양으로 대부분은 카테콜라민을 생성하지 않는다[1-3].

갈색세포종은 드문 질환이지만 대부분 양성 종양이고 대표적인 내분비성 고혈압의 원인으로 정확한 진단과 적절한 내과 및 외과적 치료를 할 경우 완치할 수 있는 질환이기 때문에 임상적으로 중요한 의미를 가지는 질환이다. 갈색세포종은 고혈압 환자의 0.1-0.6%, 지속적인 고혈압 환자의 약

Correspondence to Soon Jib Yoo, M.D., Ph.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, 327 Sosa-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea
Tel: +82-32-340-7011, Fax: +82-32-340-2669, E-mail: sjyoo@catholic.ac.kr

0.05-0.1% 정도를 차지하는 것으로 추정되지만 부검 연구에서 사후 진단된 갈색세포종 증례는 0.05% 정도로 높은 빈도를 보여 상당수의 진단되지 않은 증례가 조기 사망에 기여하였을 것으로 추정된다[4,5].

과거 오랜 기간 갈색세포종의 특징적인 임상양상으로 널리 알려진 10%는 양측성, 10%는 부신이외에 발생하고, 10%는 악성, 10%는 가족성, 10%는 어린이에 발생하며 10%는 고혈압 없는 경우에 발생한다는 “10% 법칙”은 악성 가능성과 새로운 유전자 이상의 추가 발견 등으로 인한 가족성 갈색세포종 비율 등이 과거 추정치보다 2배 이상으로 보고되고 있어 수정이 불가피한 상태다. 갈색종과 연관된 유전적 질환으로는 다발내분비선종증(multiple endocrine neoplasia type 2), 신경외배엽증후군(neuroectodermal syndrome), 제1형 von Recklinghausen 신경섬유종증, von Hippel Lindau 증후군, 가족성 부신결절종 등이 있으며, 이들 질환은 대개 상염색체 우성 유전을 한다[4,6].

본 론

갈색세포종의 진단

특징적인 임상양상으로 간주되는 전형적인 세 증후는 발작성 심계항진, 두통 및 발한으로 이들은 종양으로부터 과분비된 카테콜라민의 직접적인 작용에 의한 것이다. 이들 외에도 다양한 임상양상을 보이는데 동반 가능한 증상으로 신경과민, 불안, 떨림, 오심, 구토, 흉통, 상복부 통증, 탈진, 쇠약, 어지러움, 발열감, 홍조, 감각이상, 변비, 호흡곤란, 시력혼탁 및 발작 등이 있으며, 징후로 고혈압, 빈맥, 반사성 서맥, 기립성 저혈압, 발작성 고혈압, 체중 감소, 창백, 대사항진, 공복혈당 상승, 진전, 빈호흡, 위장관운동 저하, 정신 장애, 환각 및 홍조 등이 다양하게 동반되어 나타날 수 있다(Table 1).

이 중 고혈압은 가장 흔한 임상적 특징으로 환자의 90% 이상에서 관찰된다. 간헐적이며 발작적인 양상이 전형적으로 알려져 있지만 지속적인 양상을 보이기도 한다. 기립성 저혈압은 혈중 카테콜라민 증가로 인한 혈장 용적의 감소, 종양괴사에 의한 갑작스러운 카테콜라민 분비 중단 및 아드레날린 수용체의 탈감작 등이 작용기전으로 알려져 있다. 관상동맥 질환이 없는 환자에서도 흉통, 협심증, 급성 심근경색증이 발생할 수 있는데, 카테콜라민에 의한 심근 산소 소모량의 증가와 관상동맥의 연속이 원인으로 추정된다. 심전

Table 1. Frequency of signs and symptoms of pheochromocytoma

	Frequency (%)
Headache	60-90
Palpitations	50-70
Sweating	55-75
Pallor	40-45
Nausea	20-40
Flushing	10-20
Weight loss	20-40
Tiredness	25-40
Psychological symptoms (anxiety, panic)	20-40
Sustained hypertension	50-60
Paroxysmal hypertension	30
Orthostatic hypotension	10-50
Hyperglycaemia	40

도상 비특이적 ST-T파의 변화, 저명한 U파, 빈맥, 서맥, 심실상성 빈맥, 심실조기수축 및 우각차단과 좌각차단이 나타날 수 있다. 급성 심부전, 심근병증, 심근염, 대동맥 박리증, 하지허혈, 족지괴사 혹은 괴저 등이 발생할 수 있다[1].

대사항진으로 발한과다, 체온상승 및 체중감소를 보일 수 있고, 혈당증가 및 내당능장애가 발생할 수 있다.

생화학적 진단

갈색세포종이 의심되는 모든 환자에서 생화학적 검사를 시행해야 한다. 즉, 1) 갈색세포종을 의심할만한 발작적인 증상 혹은 징후를 보이는 중증 지속성 혹은 발작성 고혈압 환자, 2) 치료에 반응하지 않거나 변동이 심한 고혈압 환자, 3) 출산, 방사선학적 검사, 수술과 마취 시 고압을 동반한 경우, 4) 다발내분비선종증, 신경외배엽증후군, 제1형 von Recklinghausen 신경섬유종증, von Hippel Lindau 증후군, 가족성 부신결절종 등을 가진 환자의 가족, 5) 무증상 부신 우연종 환자, 6) 갑자기 분노 발작을 보이는 환자 모두에서 생화학적 검사가 권고된다[7,8].

갈색세포종의 선별 검사는 매우 예민하여야 하며 결과의 음성인 경우에는 갈색세포종을 완전히 배제할 수 있는 높은 신뢰성을 필요로 한다. 생화학적 검사를 통한 카테콜라민 혹은 그 대사산물의 과도한 생산 증가가 진단에 가장 필수적이기 때문에 초기 검사는 충분히 예민한 생화학적 검사를

시행하도록 한다.

과거 일반적이며 많이 사용되는 선별 검사 중 혈액과 소변의 카테콜라민 측정은 종양의 호르몬 분비 변화에 따라 혈액과 소변에서 급격한 농도변화를 보일 수 있으며 민감도가 낮은 반면 카테콜라민 대사물질인 노르메타네프린과 메타네프린은 지속적으로 분비되며 특히 혈장 유리 메타네프린은 스트레스에 의한 위양성 증가가 적고 진단 민감도 96%, 특이도 100%까지 이르는 것으로 보고되고 있다[2]. 소변 메타네프린 검사도 우수한 민감도를 보이지만 특이도에 있어서는 혈장 검사가 더 우수하여 최근에는 혈장 유리 메타네프린 검사가 가장 적합한 검사로 권고되고 있다[9]. 하지만 혈장 유리 메타네프린을 검사하기 어려운 경우 등에는 소변 메타네프린을 혈장 메타네프린을 대신하여 선별 검사로 이용할 수 있다(Tables 2 and 3). 혈장 유리 메타네프린 검사는 대개 정상 상한치의 2-3배 이상 증가된 경우 갈색세포종 가능성이 높다고 판단한다. 하지만 갈색세포종의 유병률이 낮기 때문에 선별 검사항목들의 검사 결과가 2-3배 이하로 소폭 증가했다면 위양성 가능성이 높으므로 다른 검사방법을 이용해서 재검하는 것이 좋다. 이 경우 혈장 유리 메타네프린 측정에 소변 메타네프린을 추가하여 검사하는 방식도 권장되고 있다. 메타네프린 검사에 카테콜라민을 추가로 측정하는 것은 도파민을 분비하는 종양에서는 예외적으로 도움이 될 수도 있다는 보고가 있으나 메타네프린 검사가 음성인 경우에서 카테콜라민 검사가 추가로 종양을 발견하는 경우는 거의 없다고 한다. 크로모그라닌 A는 민감도와 특이성

이 부족하여 선별 검사로 더 이상의 이점이 없으며, 소변 vanillylmandelic acid (VMA)와 총 메타네프린 측정은 진단적 가치가 떨어져서 선별 검사로서 권장되지 않지만 갈색세포종이 간이나 내장기관으로 전이되었을 때에는 진단적 가치를 가진다.

선별 검사로 시행한 혈장 또는 소변의 메타네프린 검사에서 양성 결과를 보인 환자에서 추가 검사를 시행하며, 가족성 갈색세포종 관련 유전자의 보인자이거나 종양 제거 수술 후 추적관찰중인 환자에서는 정기적인 선별 검사를 하도록 한다. 혈장과 소변의 카테콜라민과 메타네프린을 생리적으로 상승시켜 갈색세포종에 대한 검사 결과에 위양성을 유발할 수 있는 약제는 검사 전에 반드시 확인하도록 한다(Table 4). 또한, 채혈과정을 포함한 각종 스트레스 상황을 점검하고, 심부전, 쇼크, 고혈압 등을 여부를 확인해야 한다. 검체

Table 2. Sensitivity and specificity of biochemical tests for diagnosis of pheochromocytoma

	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Plasma-free metanephrines	99	89
Plasma catecholamines	84	81
Urinary catecholamines	86	88
Urinary-fractionated metanephrines	97	69
Urinary total metanephrines	77	93
VMA	64	95

VMA, vanillylmandelic acid.

Table 3. Sensitivity and specificity of measurements of plasma fractionated metanephrines for diagnosis of pheochromocytoma

Center	Study cohort (n) with/without pheochromocytoma		URL (mmol/L)		Diagnostic performance	
	With	Without	NMN	MN	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Vienna	17	14	0.66	0.31	100	100
NIH	214	644	0.61	0.31	99	89
Mayo Clinic	56	445	0.90	0.50	96	85
Essen, Germany	24	126	0.69	0.19	96	80
Prague	25	1,235	0.61	0.31	100	97
Queensland	22	55	0.90	0.50	100	91
Freeman Hosp, UK	38	113	1.18	0.51	100	95
Il centers	396	2,519		99%	93	

URL, upper limits of reference intervals; NMN, normetanephrine; MN, metanephrine; NIH, National Institutes of Health.

Table 4. Sources of variable interference with measurements of catecholamines and catecholamine metabolites

Tricyclic antidepressant: amitriptyline, imipramine, nortriptyline
α blocker: phenoxybenzamine, doxazosin, terazosin, prazosin
β blocker: atenolol, metoprolol, propranolol, labetalol
Calcium-channel blockers: nifedipine, amlodipine, diltiazem, verapamil
Vasodilator: hydralazine, isosorbide, minoxidil
Monoamine oxidase inhibitor: phenelzine, tranylcypromine, selegiline
Sympathomimetics: ephedrine, pseudoephedrine, amphetamines
Stimulants: Caffeine (coffee, tea), nicotine (tobacco), theophylline

채취 방법이 검사 결과에 많은 영향을 줄 수 있기 때문에 기저 카테콜라민 농도를 측정을 위해서는 정맥도관을 미리 삽입하고 양와위에서 최소한 30분간 안정된 상태를 유지한 후 혈액을 채취한다.

클로니딘(clonidine)은 중추성 α_2 -작용제로서 스트레스 상황에서 신경으로 매개되는 카테콜라민의 분비를 억제하지만 말초 종양에서 자율성을 가지고 분비되는 경우에는 억제작용이 없어 과거 클로니딘 억제 검사가 감별 진단에 이용되었으나, 카테콜라민과 그 대사물질을 측정하는 검사에 비해 민감도와 특이도가 낮아 현재는 드물게 이용되고 있다. 유발 검사는 과거에는 히스타민, 글루카곤 등을 이용하였는데 고혈압성 위기를 초래할 가능성이 있고 높은 위음성률과 상대적으로 낮은 민감도 때문에 최근에는 거의 사용되지 않고 있다.

방사선학적 진단

갈색세포종의 임상적인 증상이나 징후가 있고 생화학적 검사가 양성인 경우에 종양의 위치 결정을 위한 검사를 진행한다. 수술 후 재발을 감시하는 경우, 가족성 갈색세포종 관련 유전자를 가진 보인자에서는 생화학적 검사 결과와 무관하게 영상의학 검사를 필요로 할 수 있다. 갈색세포종 관련 유전자가 발견된 환자의 경우 부신의 종양이 존재할 가능성이 높으며, 갈색세포종이 악성일 가능성도 10%보다 높은 것으로 보고되고 있어 진단 당시 10% 이상에서 전이의 가능성이 존재하므로 수술 전에 부신의 전이 여부를 확인하는 것이 중요하다(Table 5) [1,10].

해부학적 영상 방법

전산화단층촬영 검사의 전체적인 민감도는 95%, 특이도는

Table 5. Sensitivity and specificity of biochemical and imaging methods for diagnosis of pheochromocytoma

Diagnostic method	Sensitivity	Specificity
24-hr urinary tests		
VMA	++	++++
Cathcholamines	+++	+++
Fractionated metanephrines	++++	++
Total metanephrines	+++	++++
Plasma tests		
Cathecholamines	+++	++
Free metanephrines	++++	+++
Chromogranin A	+++	++
CT	++++	+++
MRI	++++	+++
MIBG scintigraphy	+++	++++
Somatostatin receptor scintigraphy	++	++
dopa PET	++++	++++

MIBG, metaiodobenzylguanidine; PET, positron emission tomography.

약 70%에 이른다. 갈색세포종 종괴의 영상은 10 HU 이상의 영상 밀도와 이질적인 내부구조 및 낭종성 변화 등이 특징적이다. 처음 진행하는 전산화단층촬영 검사는 복부와 골반을 포함하도록 하며 이 부위에서 음성이면 다음으로 흉부 및 경부 전산화단층촬영 검사를 진행한다[1].

자기공명영상 검사는 부신의 종양의 진단에 있어 전산화단층촬영 검사보다 우수하다. 종양은 T1영상에서 간, 신장 및 근육과 비슷한 신호강도를 보이고, 혈관이 풍부하여 T2영상에서 고신호강도를 보인다. 그러나 이러한 고신호강도는 부신출혈, 혈종, 선종 및 악성종양에서도 보일 수 있으므로 감별진단을 요하고 낭종성 변화가 발생한 갈색세포종에서도 혼동을 가져올 수 있다. 자기공명영상 검사는 부신내 갈색세포종의 진단에 있어 민감도가 전산화단층촬영에 비하여 조금 더 높아 93-100%에 이르며 방사선 조사를 피할 수 있는 장점도 있다. 또한 심장과 대혈관 근처의 갈색세포종에 대해서도 주위 조직과의 구별이 우수하여 혈관의 침범 여부 확인에 도움이 된다. 부신의 갈색세포종에 대한 진단적 민감도는 약 90% 정도이며 전반적인 특이도는 약 70% 정도이다 [1,2,4,10].

기능적 영상 방법

Metaiodobenzylguanidine (MIBG) 스캔

¹³¹I-MIBG 혹은 ¹²³I-MIBG가 방사성동위원소를 이용한 갈색세포종 진단 방법으로 사용된다. MIBG는 주로 노르에피네프린 수송계에 의해 교감신경과 부신속질 조직에 흡수되는데, 소포 수송계(vesicular transport system)를 통해 세포질 소포내로 들어가서 부신 조직에 축적되는 것으로 알려져 있으며 아드레날린 수용체와 결합하지 않고 극히 소량만 대사된다. MIBG 스캔은 전신 검사가 용이하고 조직의 성격을 알 수 있다는 장점이 있으며, 매우 특이도가 높고 위양성률이 낮아 선별검사에 이용되고 있다.

검사 시 ¹³¹I-MIBG는 18.5-37 MBq (0.5-1 mCi), ¹²³I-MIBG는 111-370 MBq (3-10 mCi)를 2-3분에 걸쳐 서서히 정맥주사로 투여하게 되는데, ¹²³I-MIBG는 주사 후 24시간, 48시간에 ¹³¹I-MIBG는 주사 후 72시간까지 영상을 얻을 수 있다. ¹³¹I-MIBG의 경우 55%가 주사 후 24시간내에 소변으로 배설되며, 투여 후 4일까지 최고 90%가 변화하지 않은 ¹³¹I-MIBG 상태로 배설된다. ¹³¹I-MIBG 스캔의 크롬친화세포종 진단예민도는 86%이며, 악성일 경우에는 92%로 더 높다. ¹²³I-MIBG 스캔은 비전이성 갈색세포종의 경우 92-98%의 민감도를 보이고 전이성 갈색세포종의 경우에는 57-79%의 민감도를 보인다고 한다. ¹²³I-MIBG는 종양의 진단 측면과 인체 흡수선량 측면에서 ¹³¹I-MIBG보다 우수하여 ¹²³I-MIBG를 사용할 경우 민감도를 더 개선할 수 있다. ¹³¹I-MIBG 스캔으로는 진단할 수 없었던 종양 중 8%를 ¹²³I-MIBG 스캔으로 진단할 수 있다는 보고가 있다. 또한 ¹²³I-MIBG는 ¹³¹I-MIBG에 비하여 비용면에서는 더 비싸지만 반감기가 13시간으로 ¹³¹I-MIBG의 8.2일에 비해 짧은 특성을 가지고 있어 더 많은 양을 투여할 수 있으며, 단광자방출전산화단층영상(single-photon emission computed tomography, SPECT)을 얻을 수 있어 검사의 민감도를 높힐 수 있다는 장점을 가지고 있다. ¹³¹I-MIBG와 ¹²³I-MIBG는 모두 정상적으로 심근, 비장, 간, 방광, 폐, 침샘, 대장 및 소뇌에 침착이 되며 약 75% 정도에서 정상부신에도 침착이 되는 음영을 볼 수 있다[1,2,11,12].

MIBG 스캔 검사 전, 검사에 영향을 줄 수 있는 삼환계항우울제, 교감신경계흥분제(특히 감기약이나 체중 감소제 등), 코카인, 페노티아진, 라베탈올, 레세르핀, 칼슘통로차단제 등은 약제에 따라 적당한 기간 동안 투여를 중지하여야

한다. 갑상선의 방사선 피폭을 줄이기 위하여 ¹³¹I-MIBG의 경우 1-2일 전부터 2주 동안, ¹²³I-MIBG의 경우 3일 동안 KI 용액(saturated solution of potassium iodide)을 일일 120-150 mg 복용시킨다. 환자가 가임연령의 여성인 경우 임신 여부를 확인하고 수유 중인 경우는 수유를 중단시킨다. KI 용액에 알려진 반응을 보일 경우 potassium perchlorate (200-300 mg 또는 15 방울 이틀에 한번)를 ¹³¹I-MIBG의 경우 검사일을 제 1일로 하여 1-3일, ¹²³I-MIBG의 경우 2-7일까지 투여할 수 있다. MIBG 스캔과 전산화단층촬영 또는 자기공명영상술은 서로 보완적으로 이용할 수 있다.

Positron emission tomography (PET)

PET 검사는 시약 주입 후 빠른 시간 안에 영상을 얻을 수 있고, 낮은 방사선 노출, 입체 영상의 제공 및 ^{131/123}I-MIBG 스캔보다 우수한 민감도 등의 장점이 있어 갈색세포종의 진단에 유용한 검사이다. 특히 악성 갈색세포종의 경우 역분화를 하는 경우 동위원소 축적이 안 되어 MIBG 스캔으로 진단이 어려운데, 이러한 경우에 ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose (FDG)-PET이 진단에 도움이 될 수 있다. 또한 succinate dehydrogenase B (SDHB) 유전자 돌연변이와 연관된 전이성 갈색세포종에서는 세포내의 해당작용이 증가되어 있어 ¹⁸F-FDG-PET 검사가 종괴 위치 발견에 유용한 것으로 알려져 있다. ¹⁸F-FDG-PET 검사가 갈색세포종의 악성 여부를 구분하는데 도움을 주지는 못한다는 반론도 존재하며, 따라서 현재로서는 ¹⁸F-FDG-PET 검사는 다른 영상에서 종괴를 찾지 못한다고 생각되는 경우에 이차적인 검사로서 활용하도록 고려되고 있다[10,11].

¹⁸F-fluorodopamine은 교감신경-부신계 조직의 수송체를 통하여 흡수되므로 이 시약을 PET 검사에 사용하면 교감신경계의 입체적 영상을 얻을 수 있다. 갈색세포종 진단에 ¹⁸F-fluorodopamine PET 검사가 민감도와 특이도가 매우 높다는 보고도 있다. 현재로는 고가의 검사로 사용에 제한이 많지만, 내분비종양의 독특한 특성을 이용하여 향후 기능적 영상 진단에 더 많은 기여가 예상된다.

소마토스타틴수용체 스캔

소마토스타틴 유도체에 방사성 표지를 위해서 착화물을 사용한 스캔으로 ^{131/123}I-MIBG 스캔에 비하여 민감도와 특이도가 떨어진다.

¹²³I-labelled Tyr-3-octreotide, ¹¹¹In-labelled pentetreotide (DTPA-D-Phe-Octreotide), ¹¹¹In-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide, ¹¹¹In-DOTA-lanreotide 등이 이용되고 있으며 방사성 동위원소 표지 소마토스타틴 유사체 치료 대상 환자 확인하는데 유용할 수 있다. 일부 전이성 갈색세포종에서 더 우수한 영상을 얻었다는 보고도 있다[1,2,11,12].

감별 진단

감별진단을 요하는 질환으로 본태성 고혈압, 불안발작, 코카인 혹은 암페타민 복용, 비만세포증(mastocytosis), 칼시노이드 증후군, 뇌내병변, 클로니딘 금단, 자율신경성 간질, 인위적 위기(factitious crisis) 등이 있다. 부신 우연종으로 진단된 경우에는 알도스테론분비 부신종양, 쿠싱증후군, 비기능성 부신선종 등과의 감별을 필요로 한다(Table 6) [1-3,7].

Table 6. Differential diagnosis of pheochromocytoma

Endocrine
Hyperthyroidism
Carcinoid
Hypoglycaemia
Medullary thyroid carcinoma
Mastocytosis
Menopausal syndrome
Cardiovascular
Heart failure
Arrhythmias
Ischaemic heart disease
Baroreflex failure
Neurological
Migraine
Stroke
Diencephalic epilepsy
Meningioma
Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS)
Miscellaneous
Porphyria
Panic disorder or anxiety
Factitious disorders (e.g., from use of sympathomimetic drugs such as ephedrine)
Drug treatment (e.g., monoamine oxidase inhibitors, sympathomimetic drugs, withdrawal of clonidine)
Illegal drugs (e.g., cocaine)

갈색세포종의 치료

수술 전 준비 및 약물치료

갈색세포종의 최종 치료목표는 종양의 완전절제로, 진단 후 신속하고 안전한 수술적 치료를 위하여 숙련된 내과 의사, 수술 경험이 풍부한 마취과 의사 및 외과 의사의 유기적인 협조와 팀워크가 절대적으로 필요하다.

수술 전 내과적 치료는 안전한 수술을 위해 필수적이다. 비경쟁적 α-차단제인 페녹시벤자민은 장시간 안정적으로 작용하기 때문에 우선적으로 추천된다. 시작용량은 5-10 mg을 1일 3회 복용하며, 수일 간격으로 서서히 증량한다. 충분한 α-차단 효과를 보기 위해서는 10-14일이 소요되며, 최종 유지용량은 20-30 mg이다. 치료 중 기립성 저혈압에 주의하여야 하며, 이를 방지하기 위해 일단 혈압이 조절되면 혈장용적의 회복을 촉진시키기 위해 수분과 염분섭취를 충분히 하도록 권고한다. 선택적 α-차단제인 프라조신, 독사조신, 테라조신도 수술 전 치료에 이용될 수 있다. 기립성 저혈압의 발생을 피하기 위하여 취침 전에 투약하도록 한다. 프라조신은 2-5 mg을 일일 3회, 독사조신은 2-5 mg을 일일 1회, 테라조신은 2-8 mg을 일일 1회 투약한다. α-차단제를 투여하는 중 빈맥이 발생하면 β-차단제를 투여할 수 있다. α-차단이 이루어지지 않은 상태에서 프로프라놀롤을 투여하면 골격근에서 β 수용체 매개에 의한 혈관이완을 차단시켜서 혈압이 급격히 상승할 수 있기 때문에 반드시 α 차단이 효과적으로 이루어진 뒤에 투여한다. 갈슘통로차단제와 ACE 억제제는 페녹시벤자민 단독으로 혈압조절이 어려울 경우에 사용한다. α와 β 수용체를 동시에 차단시키는 라베탈롤도 경구 및 정주제로 사용될 수 있다. 카테콜라민 합성을 억제하는 약제로 티로신 수산화효소 억제제인 메티로신(metyrosine)을 사용할 수도 있다. 고혈압성 위기가 발생하면 펜톨아민 1-5 mg을 정주한다. 작용시간이 짧으므로 혈압 조절이 되기까지 2-3분 간격으로 정주하거나 지속적으로 주입할 수도 있고 니트로푸루시드 정주하거나 니트로푸루시드 경구용 약제를 투여할 수도 있다[1,2,13].

내과영역에서 자주 사용되는 약제 중 도파민 길항제, β-차단제, 도파민 D₂ 수용체 길항제, 삼환계항우울제, 세로토닌과 노르에피네프린 재흡수 억제제, MAO 억제제, 교감신경 흥분제, 화학요법제, 마약성 진통제, 근육이완제, 펩티드 및 스테로이드 호르몬은 갈색세포종 환자에서 고혈압을 악화시키거나 발작을 유도할 수 있으므로 사용상에 주의를 요한다.

수술 중 및 수술 후 관리

마취유도, 기관지삽관, 수술 중 종양에 대한 직접적인 처치를 하는 경우 갑작스러운 혈압 상승 혹은 부정맥이 잘 발생한다. 수술 중 고혈압위기가 발생할 경우에 펜톨아민, 프로프라놀롤, 리도카인, 및 니트로푸루시드를 사용할 수 있다. 수술방법은 과거 복막경유 혹은 후복막 접근법에 의한 개복술이 고전적으로 사용되던 방법이었으나 1990년대 초 내시경수술이 도입된 후 현재는 대부분 내시경수술로 대체되어 시행되고 있다. 특히 유전성 질환이 의심되어 양측 부신절제를 해야 할 경우 정상 부신결절을 보존할 수 있다는 장점이 있으며, 부신의 갈색세포종도 내시경적 수술로 가능하다. 가족성인 경우 병변의 반대측 부신도 예방적으로 절제 하였으나, 이를 절제하지 않은 경우 1/3에서 반대측에 갈색세포종이 발생한다는 보고와 양측 절제를 후 부신 기능저하증 및 부신위기의 위험 등으로 예방적 절제는 권장되지 않고 있다. 편측에 국한된 병변이 있는 경우에는 해당 병소를 절제하고 반대측 부신에 갈색세포종 발생 여부를 주의 깊게 감시하도록 한다[1,14,15].

수술 중 혈액손실에 대해서는 적절한 보충이 필요하며, 저혈압의 경우 용적보충 치료에 잘 반응하므로 생리식염수로 혈액량을 보충한 후 필요하면 승압제를 사용하도록 한다. 수술 후 고혈압이 지속된다면 잔존 종양에 의한 가능성도 있고 기존의 일차성 고혈압이 같이 존재할 수도 있기 때문에 수술 후에는 카테콜라민 및 대사물질에 대한 검사를 통해 잔존 종양이 없는지 확인하고 주기적인 추적 검사를 필요로 한다. 양측성 부신결절 보존수술시 코르티솔 결핍 가능성을 배제하기 위해 부신피질호르몬 검사를 시행한다.

악성 갈색세포종의 치료

¹³¹I-MIBG 치료

¹³¹I-MIBG는 베타선을 방출하여 갈색세포종의 기능성 영상 진단 방법뿐만 아니라 악성 갈색세포종 치료에도 이용되고 있다. 악성 갈색세포종은 50% 정도가 재발 및 전이되며 수술 이외에 다른 적절한 치료방법이 없기 때문에 수술이 어려운 경우에 시도해 볼 수 있다. 치료목적은 증상의 호전, 종양기능 감소 및 증식의 억제 등으로 화학요법보다 부작용이 적은 점과 MIBG 섭취가 없던 종괴에서도 화학요법 후 MIBG가 섭취가 되는 경우가 있어, 화학요법전의 ¹³¹I-MIBG 치료 또는 화학요법과의 병용이 제안되고 있다. 급속히 진행

하는 종양에서 특히 좋은 효과를 보인다고 한다. ¹³¹I-MIBG 독성은 일시적인 골수억제로 전형적으로 치료 후, 4-6주경에 발생한다. 칼슘통로차단제, 혈관확장제, 방사선민감제 등의 병용도 치료효과의 개선을 위한 방법으로 제안된 바 있다 [1,2,4,16].

결 론

갈색세포종은 매우 다양한 임상양상을 보이는 대표적인 이차성 고혈압의 원인 질환으로 특히 정확한 진단을 필요로 한다. 최근 가장 민감도와 특이도가 높은 혈장 메타네프린 선별 검사 방법으로 권고되고 있으며, 혈장 메타네프린 검사가 여의치 않을 경우에는 소변 메타네프린 검사를 이용하도록 권고된다. 과거 해부학적인 영상진단 방법보다 더 민감도가 높은 새로운 기능적인 영상진단 방법이 이용되고 있으며, 특히 ¹²³I-MIBG와 PET 검사가 내분비종양의 독특한 기능적인 면을 진단에 이용한 점에서 재평가되고 있으며, 향후 발전 가능성에 대한 많은 기대를 모으고 있다. 더불어 내시경적 외과 수술의 발달로 수술 합병증이 감소하였으며, 종괴를 선별적으로 제거하여 부신피질을 보존하여 부신기능을 유지할 수도 있게 되었다. 이러한 의료가의 발달에 힘입어 갈색세포종으로 진단될 경우 완치할 수 있는 가능성이 매우 높은 질환이지만, 반면 적시에 진단되지 못할 경우에는 심각한 결과가 초래될 수 있는 질환이다. 본 종설이 갈색세포종의 다양한 임상양상을 이해하고 이 질환에 대한 관심을 되살리는 계기가 되어 향후 진료실에 내원하는 많은 환자들의 임상양상에서 갈색세포종을 의심하고, 민감도와 특이도가 높은 다양한 여러 검사 방법을 적극적으로 활용하여 환자 진료에 많은 도움이 될 수 있기를 기대해 본다.

중심 단어: 갈색세포종; 카테콜라민; 메타네프린; 부신 영상; 부신절제술

REFERENCES

1. Pacak K, Timmers H J.L.M., Eisenhofer G. Pheochromocytoma. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. Endocrinology. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010:1990-2018.
2. William FY Jr. Endocrine hypertension. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/

- Saunders, 2011:545-577.
3. Neumann HPH. Pheochromocytoma. In: Longo DL, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. McGraw Hill, 2011:2962-2967.
 4. Song YD. Adrenal cortex and endocrine hypertension. In: Korean Endocrin Society, ed. *Textbook of endocrinology and metabolism*. 2nd ed. Seoul: Koonja Publishing, 2011:342-375.
 5. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:309-320.
 6. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:935-956.
 7. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-1434.
 8. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-675.
 9. Eisenhofer G. Screening for pheochromocytomas and paragangliomas. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:130-137.
 10. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1450-1460.
 11. Choi CH, Kim DY, Kim JS, Cho BY. Neuroendocrine tumor. In: Chung JK, Lee MC, eds. *Nuclear Medicine*. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2008:497-509.
 12. Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS. Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. *Endocr Rev* 2004;25:568-580.
 13. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al; International Symposium on Pheochromocytoma. Pheochromocytoma: Recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:92-102.
 14. Kasturi S, Kutikov A, Guzzo TJ, Smith AL, Wein AJ. Modern management of pheochromocytoma. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:630-633.
 15. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2004-2015.
 16. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H. Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1217-1225.