

## 방광에 발생한 갈색세포종 2예

연세대학교 의과대학 내과학교실

조재용 · 김진안 · 안중배 · 전동운 · 김범수 · 이 석  
라선영 · 조홍근 · 정윤석 · 임승길 · 이현철 · 허갑범

### 서 론

교감신경계의 chromaffin cell이 있는 곳은 어디에서나 갈색세포종(pheochromocytoma)이 발생할 수 있지만 부신수질에서 대부분 발생하며, 약 10%에서는 Zucherkandle organ, 복부대동맥 주위, 방광 및 흉부에서도 발생하는데, 방광에 발생한 갈색세포종은 매우 희귀한 질환으로 방광 종양의 0.06% 이하이며, 모든 갈색세포종의 1% 이하를 차지한다<sup>1,2)</sup>. 1953년 Zimmerman 등<sup>3)</sup>에 의해 처음 보고된 이후 최근까지 전세계적으로 약 100예 정도 보고되고 있으며 국내에서도 현재까지 4예가 보고되어 있다<sup>3-6)</sup>.

최근 저자들은 특징적인 배뇨직후 혈압상승과 함께 두통을 주소로 내원한 2예의 갈색 세포종을 경험하였기에 이의 임상양상과 치료경과를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 종 례

#### 1. 종 례 1

환 자 : 정 ○○, 남자 38세.

주 소 : 배뇨직후 두통.

가족력 : 특이 사항 없음.

과거력 : 특이 사항 없음.

현병력 : 환자는 내원 약 10년전 부터 두통이 있었으며, 1년전부터 배뇨시마다 두통이 있어 외래경유 입원하였다.

접 수 : 1993년 6월 25일

통 과 : 1994년 2월 22일

본 논문의 요지는 1992년도 제44차 대한내과학회 추계 학술대회에 발표되었음.

**이학적 소견** : 전신상태는 양호하였고, 입원시 혈압은 130/80 mmHg, 맥박은 분당 75회, 체온은 36.5°C 이었으며, 배뇨직후 혈압은 200/140 mmHg으로 상승하였고, 안면홍조, 심계항진, 두통 등이 동반되었다.

**검사소견** : 일반 혈액검사는 혈색소 13.5 mg%, 헤마토크리트 42.7%, 백혈구 4,600/mm<sup>3</sup>으로 정상이었으며, 혈액화학검사 소견은 정상이었다. 혈중 catecholamine치 (High performance liquid chromatography법으로 측정)는 epinephrine이 0.17 ng/ml (0.04-0.2), norepinephrine 4.25 ng/ml(0.07-0.4)로 norepinephrine의 현저한 증가 소견보였으며, 24시간 뇨 catecholamine(HPLC법으로 측정)은 epinephrine 17.2 µg/day(1.7-22.4), norepinephrine 251.8 µg/day(12.1-85)였고, 24시간 뇨 vanilylmandelic acid (VMA)는 4.82 mg/day(1.20~6.52), metanephrine 93 µg/day(52-341), normetanephrine 1113 µg/day (88-444)이었다.

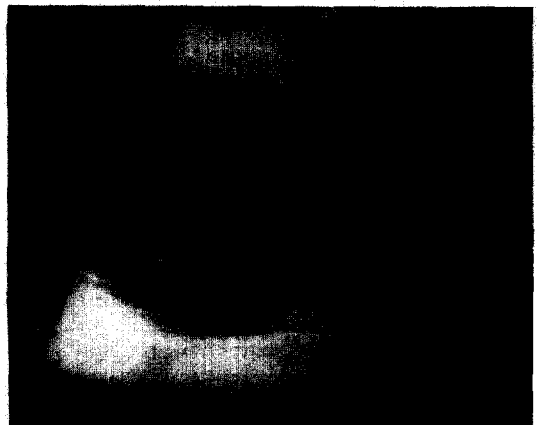
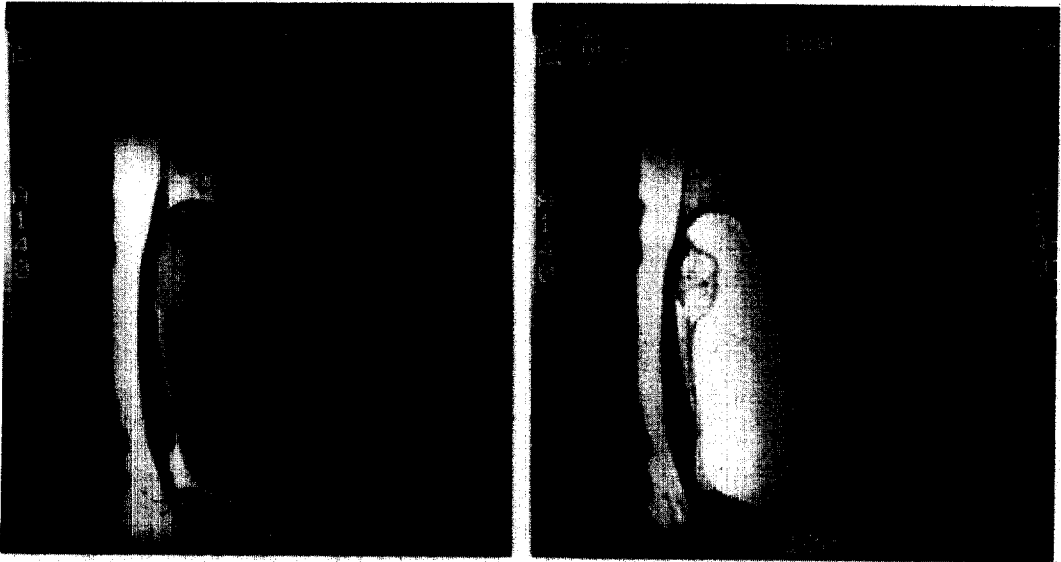
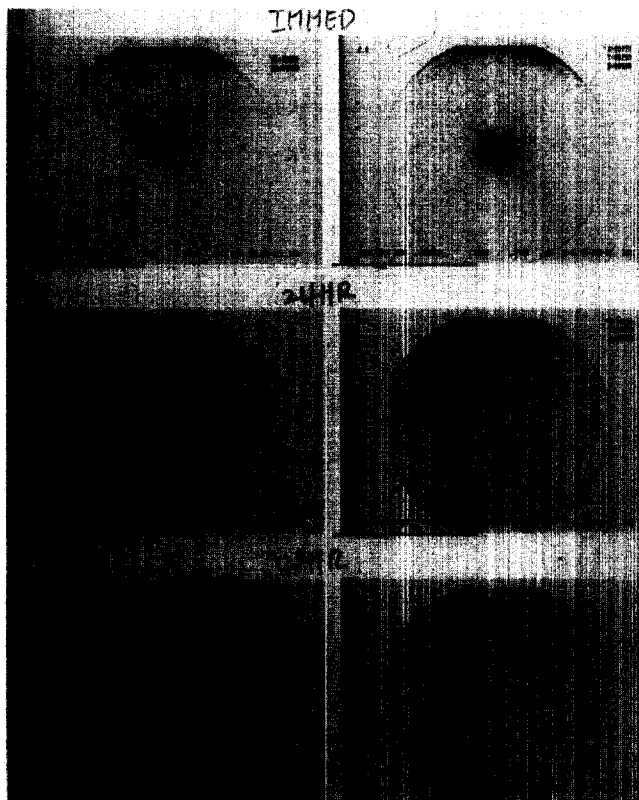


Fig. 1. Abdominal ultrasonogram showed 5.6×3.5 cm sized lobulated mass on anterior wall of bladder.



**Fig. 2.** MRI showed definite mass on the anterosuperior portion of the bladder, and there was no evidence of invasion to adjacent organ.



**Fig. 3.** <sup>131</sup>I-MIBG scan: Weak uptake is seen in bladder and there was no evidence of distant metastasis.

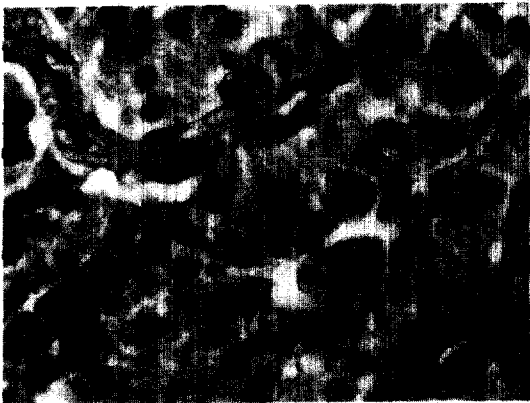
**방사선 소견 :** 단순 흉부 촬영은 정상소견을 보였으며, 경정맥 신우조영술 및 방광경은 시행하지 않았고 골반부 초음파 검사상 5.5×2.5×3.4 cm 크기의 경계가 뚜렷한 소엽상의 종괴가 방광의 상부에 관찰되었다 (Fig. 1). MRI에서는 방광의 전상부에 방광 점막과는 경계가 분명한 종괴가 관찰되었으며 주위 장기로의 침범은 없었다 (Fig. 2). <sup>131</sup>I-MIBG(metaiodobenzyl guanidine) scan상 원발 전이는 없었다 (Fig. 3).

**치 료 :** 방광의 갈색세포종으로 진단하고 phenox-ybenzamine (20 mg/day)을 10일간 전처치한 상태에서 전신 마취하 하복부 정중성 절개로 종물을 포함한 방광 부분 절개술을 시행하였으며 종물을 절개시 혈압 상승이 있었으나 종양 제거후 조절되었다.

**병리 조직학적 소견 :** 제거된 종양은 5.6×2.5×3.4

cm 크기의 소엽성의 둥근 모양이면서 표면은 부드럽고 견고하였으며, 방광의 근층에 일부 침윤 소견 보였으며, 주위 조직과는 경계가 분명하였다 (Fig. 4,A). 종양세포의 현미경 소견은 크고 둥근핵을 갖고 핵인이 뚜렷하며 세포질 과립이 풍부하였으며, 면역 과산화염색상 크롬에 강양성반응을 보이는 특징적인 갈색세포종 소견을 보였다 (Fig. 4,B).

**수술후 경과 :** 수술직후 혈압이 낮아져 수액 공급을 시행하였으며 수술후 2일째 정상상태를 유지하였으며 배뇨후에도 혈압은 정상이었고 혈중 epinephrine 112.9 pg/ml, norepinephrine 667.5 pg/ml으로 정상

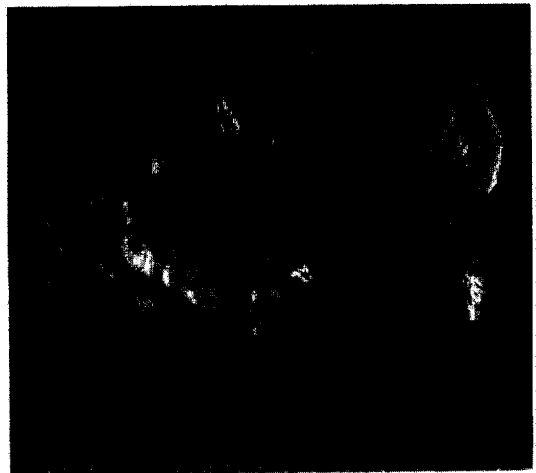


**Fig. 4. A** Pheochromocytoma invading the smooth muscle of the bladder (H&E×40).

**B** Tumor cells showing large cytoplasm formed organoid pattern around markedly dilated vessels (H&E×400).



**Fig. 5.** Abdominopelvic CT showed lobulated protruding mass from anterior wall of bladder without lymph node enlargement or distant metastasis.



**Fig. 6.** The gross specimen showed about 7×5×4 cm sized multinodular pinkish gray mass with glistening hemorrhagic surface.

화 되었으며 수술후 8일째 특이한 합병증 없이 퇴원하였다.

은 교정되었고, 특별한 합병증 없이 퇴원하여 외래로 경과 관찰중이다.

## 2. 증 례 2

**환 자 :** 이○○, 남자 3세.

**주 소 :** 배뇨직후 두통, 간헐적 혈뇨.

**가족력 및 과거력 :** 특이 사항 없음.

**현병력 :** 환자는 내원 4개월전부터 간헐적 육안적 혈뇨와 특징적인 배뇨직후 두통이 있어 외래 경유 내원하였다.

**이학적 소견 :** 전신상태는 양호하였고 입원시 혈압은 110/80 mmHg, 맥박은 분당 80회 체온은 36.5°C 이었으며 배뇨 또는 하복부 마사지후 혈압은 170/100 mmHg으로 상승하였고 두통을 호소하였으며 안면 홍조를 보였다.

**검사소견 :** 일반 혈액검사는 혈색소 14.1 mg%, 헤마토크리트 41.1%, 백혈구 4,000/mm<sup>3</sup>으로 정상이었으며, 혈청 생화학검사와 전해질검사는 모두 정상범주였다. 내분비검사에서 24시간 소변 epinephrine 15.8 μg/day, norepinephrine 89.0 μg/day, vanilylmandelic acid 8.48 mg/day, metanephrine 311 μg/day, 혈중 epinephrine 0.17 ng/ml, norepinephrine 0.31 ng/ml였다.

**방사선 소견 :** 단순 흉부 촬영은 정상이었으며 복부 초음파에서 7.0×5.6×3.5 cm 크기의 종괴가 방광의 전벽에서 관찰되었으며 전산화 단층 촬영 소견상 다엽성 돌출 종괴가 방광의 전상부에서 역시 관찰되었으며 주위 인파질 증대 및 인접 장기로의 침범, 원발 전이는 관찰되지 않았다(Fig. 5).

**방광경 소견 :** 척추 마취하 시행한 방광경 소견상 방광벽은 울혈 및 부종 소견 보였으며 7×5×4 cm 크기의 다엽성 고형 종괴가 방광의 전방 우측 부분에서 관찰되었다.

**조직 검사 :** 방광 근층을 침범한 특징적인 갈색세포종 소견을 보였다.

**치료 및 경과 :** 생검으로 갈색세포종 확진후 입원 7일째 방광 부분 절제술을 시행하였다. 제거된 종괴는 회분홍색을 띄었으며 방광의 전벽에 고정되어 있었고 표면에는 경미한 출혈 소견을 보였다(Fig. 6). 수술중 종물 제거시 일시적으로 혈압이 상승하였으나 sodium nitroprusside로 조절되었고 수술후 발작적 혈압상승

## 고 안

1886년 Frankel에 의해 처음 보고된 갈색세포종(pheochromocytoma)은 1896년 Manasse에 의해 chromaffin 반응에 양성을 보이는 부신 종양으로 기술 되었으며, 1908년 Alezais와 Peyron은 부신의 크롬 친화성 세포 종양을 보고하면서 paraganglioma라 명명하였다. 1968년 fries와 Chamberlin은 205예의 부신의 갈색세포종(extra-adrenal pheochromocytoma)을 보고하였다<sup>1,2)</sup>.

부신의 갈색세포종은 태아 신경릉(embryonal neural crest)으로 부터 기원된 크롬친화계 세포(chromaffin system cell)에서 발생한다. 임신 6-7주에 원시 교감신경계 세포가 분화되어 크롬친화성세포(pheochromoblast)가 되며 9주에는 크롬친화성세포종(pheochromocyte)이 된다음, 혈관화된 세포대(vascularized cell cords)를 형성하면 para-aortic body라 한다. 복강신경절(celiac ganglion)에 있는 크롬친화 세포종들이 부신 수질을 형성하기 위해 이동되며, 다른 para-aortic body는 척추 교감신경총(pre-vertebral sympathetic plexus) 가까이 위치하며 드물게는 일련의 교감신경절을 따라 분포되어 결과적으로 크롬친화 조직은 골반부터 뇌저부까지 어느곳에서나 발견될 수 있으며 이러한 크롬친화 조직이 퇴화 되지않고 계속 존재하면 부신의 갈색세포종이 발생하게 된다<sup>7)</sup>. 부신의 갈색세포종은 전체 갈색세포종의 약10%를 차지하며 부위 별로는 복부 대동맥 주위(71%)에서 가장 많이 발생하며 그외 흉부(12%), 방광(10%), 및 경부(3%)등에서 드물게 발생한다<sup>2)</sup>.

방광의 갈색세포종은 매우 희귀한 질환으로서 Das 등<sup>8)</sup>이 전세계적으로 조사하여 보고한 100예에서는 남녀간 발생 빈도는 2 : 3으로 여자에서 약간 많고 환자의 연령은 11세부터 78세까지 전 연령층에서 발생하며 진단당시 평균 연령은 41세였고 18세 이하의 경우는 15%였다. 본 예에서는 두명 모두 남자이었고, 각각 38세, 43세이었다.

방광의 갈색세포종은 방광벽과 그 주위에 존재하는 교감 신경총의 크롬 친화성 세포에서 발생하는 것이므로

로 대부분은 방광상피세포는 보존이 되면서 주로 점막 하와 근육의 고형종물로 나타나면서 크기는 0.2 cm-10 cm 사이이고 호반 부위는 방광전정부, 방광 삼각부, 양측측벽 및 방광전벽의 순이었다<sup>9)</sup>. 본 예에서는 2예 모두 방광 전상부에 발생하였다.

방광 갈색세포종의 임상증상은 catecholamine 분비로 인한 고혈압이 약 65%에서 관찰되며, 특히 악성인 경우 80%에서 초기증상으로 나타날 수 있다. 또한 증상이 배뇨와 연관되어 발생하는 특징을 가져 배뇨중이나 배뇨직후 발작성 고혈압, 두통, 심계항진, 홍조, 발한 등이 보이고, 육안적 혈뇨를 첫증상으로 호소하기도 한다. 그러나 catecholamine의 분비로 인한 고혈압만이 증상으로 나타나는 경우나, 고혈압없이 방광 증상만이 발생되면 정확한 진단이 어렵다<sup>10)</sup>. 본 예에서도 환자들은 특징적인 증상을 보였으나 진단하기까지 오랜기간 동안 여러 병원에 내원하였다고 한다.

진단은 대부분에서 배뇨로 인한 발작증상과 방광경 검사 및 생검을 통하여 확진할 수 있다. 고혈압이 있는 환자에서는 혈중 catecholamine과 요중의 그 대사물(metanephrine, normetanephrine, VMA)을 측정하여 증가 여부를 확인하는 것이 중요하다. 24시간 뇨의 3가지 대사물중 VMA가 위음성이 좀 더 많다. 24시간 뇨의 metanephrine (혹은 normethanephrine)과 VMA는 약간 다른 정보를 제공하는데, metanephrine은 종괴에서 분비되는 catecholamine을 반영하며, VMA는 catecholamine의 분해산물에 기인한다<sup>11)</sup>. norepinephrine이 선택적으로 증가 된것은 부신의 갈색세포종의 존재를 예측할 수 있다. 이는 norepinephrine을 epinephrine으로 전환하는 효소(phenyl-ethanolamine n-methyl transferase)가 부신에는 풍부하나 부신의 크롬친화조직에는 낮은 농도로 존재하기 때문이다<sup>8,9,13)</sup>. 그러나, 간헐적으로는 catecholamine을 분비하는 경우에는 상술한 검사에서 음성조건을 보이기도 하는데 이런 경우에는 증상이 있을 때 재검사를 시행하거나, glucagon 자극검사나 clonidine 억제검사를 시행하여야 한다. 본 첫번째 증례 환자에서 normetanephrine이 정상의 2배 이상 증가하였으나 VMA 수치가 증가하지 않은 이유는 종괴에서 catecholamine이 분해되지 않고 분비되는 것으로 생각된다.

대정맥의 각 분절에서 채취한 혈액의 catecho-

lamine을 측정 함으로써 종양의 위치를 확인 할 수 있다<sup>11)</sup>. 이때 주의할 것은 이런 환자에서 방광경 검사나 혈관 촬영이 고혈압 위기를 야기 시킬 수 있으므로 미리  $\alpha$ -수용체 차단제 phenoxybenzamine을 투여하는 것이 바람직하며 전산화 단층촬영, <sup>131</sup>I-MIBG scan등의 비교적 안전한 검사로 종양을 발견할 수 없는 경우에만 시행을 고려하여야 한다. 또 모든 경우 종양이 확인되었다 하더라도 정확한 부위, 다발성 또는 전이암을 발견하기 위해 전산화 단층촬영을 시행하는 것이 바람직하며, MRI는 종괴의 크기, 부위, 그리고 성장 형태와 병기를 알 수 있고, 심부 점막과 방광 외로의 침범 유무를 알 수 있으며 <sup>131</sup>I-MIBG scan 등도 한번의 촬영으로 원발 전위를 확인 할 수 있는 잇점이 있어 수술전 그리고 수술후 재발을 확인하기 위하여 시행 된다<sup>12)</sup>.

악성 갈색세포종은 전체의 10%-15%를 차지하며 부신의 갈색세포종에서 부신의 갈색세포종에 비하여 약간 높은 것으로 보고된다. 갈색세포종의 악성 여부는 조직학적으로 판단하기 어렵고 대개 정상적으로 크롬친화성 세포가 없는 곳이나 원발부위 주위가 아닌 곳으로의 전이 유무에 따라 판단한다. 그러나 방광외에서 갈색 세포종이 단순히 발견되었다 하여도 chromaffin 조직이 있는 곳에서는 어디서나 다발성으로 원발성 갈색세포종이 발생할 수 있으므로 전이암을 증명할 수는 없다<sup>2)</sup>.

치료는 종양의 대부분이 점막하조직이나 벽면조직내에 있으므로 경요도 절제술만으로 완전제거가 어려우며 국소재발의 가능성이 높다. 또한 악성의 개념이 정립되지 않았다는 점에서 근치적 방광 부분절제술은 타당하지 못하다. 따라서 원발 종양은 방광 부분 절제술을 시행하면서 골반내 임파절 및 후복막에 전이가 있는지 관찰해야하며, 만일 전이가 있는 경우 근치적 방광절제 및 골반내 임파선 절제를 같이 시행하는 것이 좋다고 한다. 일반적으로 전이가 있는 경우 방사선 치료나 화학요법은 치료에 기여를 하지 못한다고 한다<sup>14,15)</sup>.

종양의 현미경적 소견은 섬조직피막으로 둘러 싸인 많은 소엽장으로 나뉘어져 있으며 이를 형성하는 종양 세포는 다각형으로서 전과립상 내지는 균질성이 풍부한 호산성 세포질을 나타내고 핵은 원형 또는 난원형의 소엽상으로 크기는 전체적으로 균등하며 방광점막

은 이차적인 케양 소견을 보이는 경우외에는 정상 소견을 보이는 것이 보통이며 전자현미경상 종양세포들이 신경분비성 과립(neurosecretory granule)을 함유하는 것을 확인하는 것이 진단에 도움이 된다<sup>27)</sup>.

수술전 처치로  $\alpha$ -adrenergic (phenoxybenzamine),  $\beta$ -adrenergic 수용체 차단제를 1내지 2주 사용하여 기립성 저혈압이 유발될때까지 용량을 증가시켜 환자를 안정 시킨다. 또한 갈색세포종 환자는 흔히 전신 혈관저항이 증가 되어있고 이차적인 volume depletion이 동반되어 있으므로 종양 제거후 급작스런 저혈압을 피하기 위하여 수술전 충분한 수액 공급이 필요하다. 수술중 혹은 위기성 고혈압이 발생하였을때에는 phentolamine이나 nitroprusside 투여하여 조절할 수 있다. 종양제거후 간, 췌장, 및 말초 혈관에 대한 이차적인 교감신경 자극의 감소로 저혈당, 저혈압 등이 유발 될 수 있으므로 주위하여 관찰하여야 하며 수술전 투여한 항고혈압제제의 중단을 고려하여야 한다<sup>13,16)</sup>.

요 약

특정적인 배뇨후 두통 및 심계항진을 주소로 내원하여 요중 catecholamine의 증가, 골반부 초음파와 전산화 단층촬영, 방광경으로 갈색세포종 진단 후 방광 부분절제술로 성공적으로 치료되었던 기능성 방광 갈색세포종 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

== Abstract ==

Two Cases of Pheochromocytoma of the Urinary Bladder

Jae Yong Cho, M.D., Jin Ahn Kim, M.D.  
Joong Bae Ahn, M.D., Dong Woon Jun, M.D.  
Pum Soo Kim, M.D., Seok Lee, M.D.  
Sun Young Rha, M.D., Hong Keun Cho, M.D.  
Yoon Sok Chung, M.D., Sung Kil Lim, M.D.  
Hyun Chul Lee, M.D. and Kap Bum Huh, M.D.

Department of Internal Medicine,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Pheochromocytoma originates from chromaffin cells and occurs in the adrenal medulla in majority. About 10

percents of pheochromocytomas can occur in extra-adrenal sites, and anywhere along the fetal route of chromaffin tissues. Pheochromocytomas involving the urinary bladder are rare neoplasms which probably account for less than 0.06% of all bladder tumors.

A characteristic symptom complex due to increased catecholamine release in association with detrusor activity during micturition is often the essential element required for the diagnosis of this rare lesion. However, the diagnosis is often delayed for many years, because most physicians are unfamiliar with the symptoms, due to the rarity of this neoplasm.

We report two cases of functioning pheochromocytoma of the urinary bladder with typical symptoms. The tumors of patients were explored transperitoneally and removed by partial cystectomy.

Key Words: Pheochromocytoma, Urinary bladder

REFERENCES

- 1) Zimmerman IJ, Biron RE and MacMahon HE: *Pheochromocytoma of the urinary bladder. N Engl J Med* 249:25-26, 1953
- 2) Melicow MM: *One hundred cases of pheochromocytoma (107 tumors) at the Columbia-Presbyterian Medical center, 1926-1976:A clinicopathological analysis. cancer* 40:1987-2004, 1977.
- 3) 최재현, 권철훈, 김영수, 정광섭: 방광에 발생한 pheochromocytoma 1예. *대한비뇨기과학회지*, 21: 191-194, 1980
- 4) 송기신, 오길현, 박석산: 방광에 발생한 비기능성 갈색세포종 1예. *대한비뇨기과학회지*, 29:307-310, 1988
- 5) 안태영, 정상규, 한영택, 이민철: 방광에 발생한 pheochromocytoma 1예. *대한비뇨기과학회지*, 32: 856-860, 1988
- 6) 성경탁, 이선경, 윤종병: 방광에 발생한 원발성 갈색세포종 1예. *대한비뇨기과학회지*, 32:829-835, 1991
- 7) Glodfarb DA, Novick AC, Bravo EL, Straffon RA, Montie JE, Key R: *Experience with extraadrenal pheochromocytoma. M Urol* 142:931-936, 1989
- 8) Das S, bulusu NV and Lowe P: *Primary vesical pheochromocytoma. Urol.*, 21:20-25, 1983
- 9) Messerli FH, Finn M, Macphee AA: *Pheochromocytoma of the urinary bladder. JAMA* 247:1863-66, 1982
- 10) Leong CH, Wong KK, Saw D: *Asymptomatic phaeo-*

- chromocytoma of the phaeochromocytoma coexisting with carcinoma. Br J Urol 48:123-126, 1976*
- 11) Mahoney EM, Crocker DW, friend DG, et al: *Adrenal and extra-adrenal phaeochromocytomas: Localisation by vena cava sampling and observations on renal juxtaglomerular apparatus. J Urol 108:4-8, 1972*
  - 12) Sisson JC, Frager MS, Valk TW: *Scintigraphic localization of Phaeochromocytoma. N Engl J Med 305:12-17, 1981*
  - 13) Messerli FH, Finn M, MacPhee AA: *Phaeochromocytoma of the urinary bladder. Systemic haemodynamics and circulating catecholamine levels. JAMA 247:1863-1864, 1982*
  - 14) Flanigan RC, Wittmann RP, Huhn RG, Davis CJ: *Malignant pheochromocytoma of urinary bladder. Urology 16:396-388, 1980*
  - 15) Deklerk dP, Catalona WJ: *Malignant pheochromocytoma of the bladder: The late development of renal cell carcinoma. The Journal of Urology 113:864-868, 1974*
  - 16) Salo JO, Miettinen M, Makinen J, Lehtonen T: *Pheochromocytoma of the urinary bladder. Eur Urol 16:237-239, 1989*
  - 17) Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA: *Endocrinology and metabolism. 2nd. p 669, New York, McGraw-Hill, 1987*
-