

췌장의 악성 글루카곤종: 1예 보고

¹여수전남병원 외과, ²여천전남병원 외과, ³병리과

윤지영 · 정종길¹ · 정웅길² · 박미옥³

Malignant Glucagonoma of the Pancreas

-A case report-

Ji Young Yun, M.D., Jong Gill Jeong, M.D.¹, Ung Gill Jeong, M.D.² and Mi-Ok Park, M.D.³

Glucagonomas are rare pancreatic tumors of islet alpha-2 cells. Less than 430 cases have been reported worldwide and 210 cases are malignant tumors. In generally, the tumors typically present with a characteristic constellation of symptoms including necrolytic migratory erythema of the skin, weight loss, non-insulin-dependent diabetes mellitus, anemia, cheliosis, stomatitis, and an increased thrombotic tendency. Since pancreatic glucagonomas are predominantly located in the tail and findings of radiographic or sonographic examination can remain unspecific, patients often present already metastasis when diagnosis is first established, and can be difficult to differentiate from the other pancreatic tumors. We report the case of a 59-year-old woman with an malignant glucagonoma of the pancreas infiltrating already the spleen and presenting metastatic lesion in perirenal lymph nodes, and that the tumor was not associated with the characteristic skin rash. The patient with a past history of a diabetes mellitus and hypertension for 9 years was admitted with cramp-like left lower abdominal pain, watery diarrhea, and nausea. A solid tumor of tail of the pancreas revealed by ultrasonography and abdominal computed tomography and distal pancreatectomy, radical nephrectomy, and splenectomy were performed. Immunohistochemical examination of the tumor did show glucagon-reactive tissue and electron microscopy revealed many secretory granules, 180 to 300 nm in diameter in granulated cells. After pancreatic tumor resection, the patient had normalization of plasma glucagon and blood sugar. (*Korean J Endocrine Surg* 2002;2:120-123)

Key Words: Pancreas, Islet cell tumors, Glucagonoma

중심 단어: 췌장, 도세포 종양, 글루카곤종

¹Department of General Surgery, Yosu Chonnam Hospital, Departments of ²General Surgery and ³Pathology, Yochon Chonnam Hospital, Yosu, Korea

서 론

췌장의 글루카곤종은 세계적으로 약 430예가 보고되었고 이 중 악성 글루카곤종은 약 210예가 보고된 희귀한 질병이다.(1-5) 국내에는 간과 복부 림프절에 전이된 악성 글루카곤종 3예가 보고되었다.(2,3,6) 특징적으로 괴사 용해성 이동성 홍반을 보이는 피부 병변, 당불내성 당뇨병, 저아미노산혈증, 체중감소, 빈혈, 설사, 혈소판 감소증 등을 보이는 글루카곤종 증후군을 약 반수에서 나타내며, 혈중 글루카곤 농도를 측정하여 진단할 수 있다. 저자들은 9년 동안 당뇨병으로 치료받던 59세 여자에서 비장을 침범하고 복강내 림프절에 전이된 췌장의 악성 글루카곤종을 수술하고 혈당이 정상화된 예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

59세 여자 환자가 악화된 좌측 하복부의 통증과 설사를 주소로 내원하였다. 환자는 9년 전부터 당뇨와 고혈압으로 경구 혈당제와 항고혈압제를 복용하고 있었다. 내원 하루 전부터 악화되는 좌측 하복부 통증과 설사를 호소하였다. 외상의 병력은 없었다. 입원 당시 체온 36.5°C, 맥박 74회/분, 호흡수 24회/분, 혈압 130/90 mmHg이었다. 환자는 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였으며, 발육과 영양상태는 중등도였고, 두경부 및 흉부 이학적 검진 결과 특이 소견은 없었다. 좌측 하복부에 압통과 부종이 있었다. 일반 검사 소견상 말초 혈액 검사에서 혈색소 12.9 g/dl, 헤마토크릿 40.4%, 백혈구수 $8.8 \times 10^3/\text{mm}^3$, 혈소판 $274,000/\text{mm}^3$ 이었다. 혈청 생화학 검사는 AST 20 U/L, ALT 14 U/L, 총 단백질 7.2 g/dl, 알부민 3.9 g/dl, 혈액노질

책임저자 : 정종길, 전라남도 여수시 광무동 120-1
☎ 550-150, 여수전남병원 일반외과
Tel: 061-640-7100, Fax: 061-640-7755
E-mail: gsjejeong@hanmail.net
게재승인일 : 2002년 10월 30일

소 10 mg/dl, 크레아티닌 0.6 mg/dl, 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 3.7 mEq/L, 아밀라제 28 U/L, 리파제 21 U/L로 정상 범위였고 혈당은 207 mg/ml이었다. 수술 전의 혈중 글루카곤 농도는 측정되지 않았다.

복부 초음파에서 좌측 신장의 상부에 7 cm의 분엽성 종괴가 발견되었다. 복부 전산화단층촬영에서 췌장의 미부와 좌측 신장 상부에 걸쳐 7 cm 크기의 고형성 종괴가 있으며 이 종괴는 비장으로 침습하고 있었다. 간에 전이성 종괴는 없었다(Fig. 1).

임상적으로 좌측 신장에서 발생한 신세포암을 의심하고 후복막 개복술을 시행하여 원위부 췌장절제술, 근치적 신

장 절제술, 비장 절제술이 시행되었다. 육안적 소견상 적출된 종괴는 얇은 가성피막에 둘러 싸여 있고, 직경이 7 cm이었다. 종괴는 췌장의 미부에서 발생하여 비장을 침범하고 좌측 신장 상부의 피막에 유착되어 있었고 절단면은 회백색을 띠며 일부에서 괴사가 관찰되었다(Fig. 2). 현미경학적으로 종양세포는 일정하며 호산성의 과립성 세포질과 뭉쳐진 염색질을 보이는 둥글거나 난원형의 핵을 가지고 있으며, 조직학적으로 이랑형(gyriform)과 지주형(trabecular)의 형태를 보이고 있었다. 면역조직화학염색에서 종양세포는 cytokeratin, chromogranin, neuron specific enolase, glucagon, proliferating cell nuclear antigen에 강양성

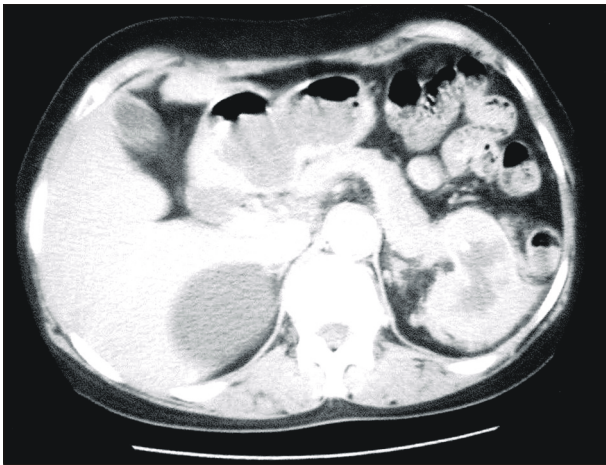


Fig. 1. Abdominal computerized tomography. It shows a 7 cm sized mass in the tail of the pancreas with spleen invasion.



Fig. 2. Gross figure. The tumor is a 7×7×6 cm, firm, multilobular, grayish yellow solid mass invading spleen.

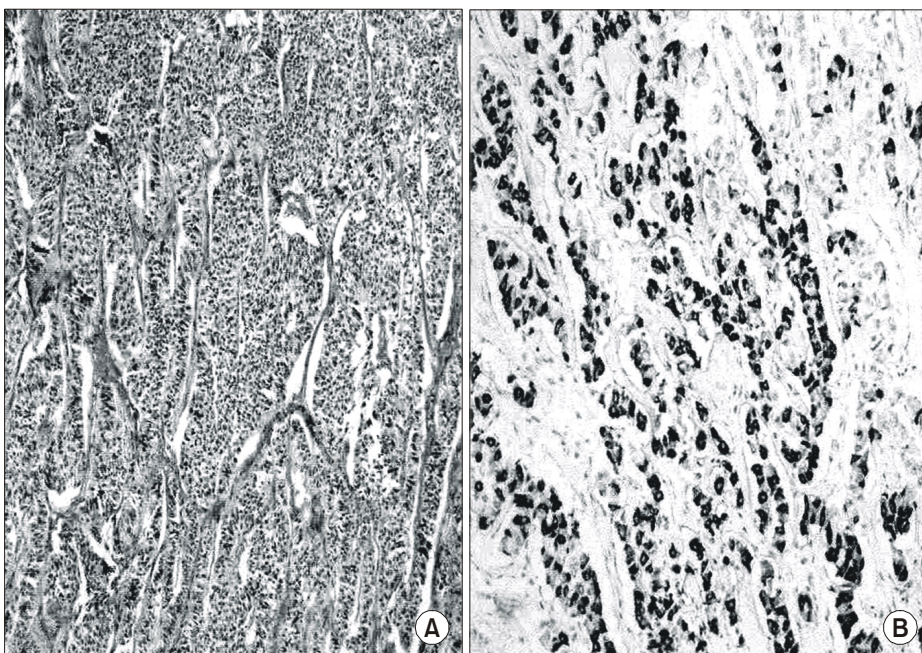


Fig. 3. Microscopic finding. The uniform neoplastic epithelial cells with granular cytoplasm are arranged in a gyriform and trabecular patterns surrounded by a dense collagenous stroma (A) (H&E stain, ×200). Immunohistochemical stain of tumor cells shows strong cytoplasmic reactivity for glucagon (B).

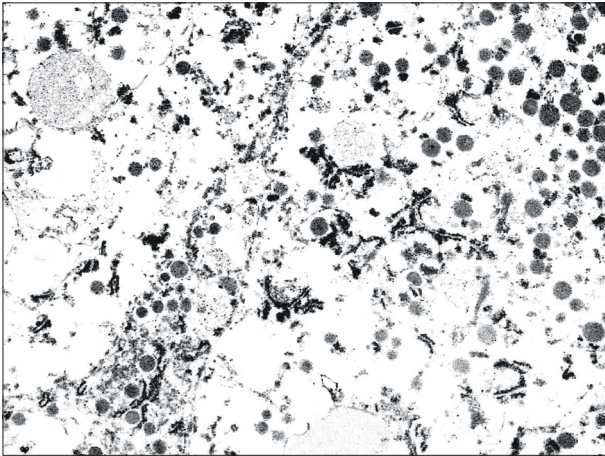


Fig. 4. Electron microscopic finding. Glucagonoma shows diagnostic secretory granules with a central dense core encircled by a less dense matrix and nondiagnostic, round, homogenous dense granules ($\times 10,000$).

을 보였고 insulin에는 음성이었다(Fig. 3). 전자현미경 검사에서 종양세포의 세포질 내에는 많은 고밀도의 분비 과립이 관찰되었고 과립 내에는 부분적으로 전자밀도가 낮은 부위와 높은 부위가 섞여 있었다(Fig. 4). 조직학적으로 췌장의 종괴는 악성 글루카곤종으로 진단되었다. 환자는 수술 후 혈당이 정상화되고 혈중 글루카곤 수치는 173 pg/ml (정상: 25~250 pg/ml)로 정상이며, 상태가 호전되어 퇴원하였으며, 현재 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

췌장의 신경내분비 종양은 드문 신생물로 일년에 임상적으로 진단되는 빈도가 백만 명당 3~10명 정도 발생되고 있다.(7) 췌장의 도세포 종양으로 처음 보고된 것은 1902년 Nicholls이 부검에서 우연히 발견된 췌장의 선종이며 1927년 Wilder은 췌장 내분비 종양으로 대부분의 췌장 실질을 침범하고 간에 전이된 악성 인슐린종을 보고하였다. 1929년 Howlan은 췌장 체부의 양성 인슐린종을 절제함으로써 기능성 췌장의 내분비 종양을 수술적 방법으로 치유한 증례를 보고하였다. 1940년 Whipple은 췌장의 도세포 암종에 처음으로 췌장과 십이지장을 절제한 예를 보고하였다.(7)

췌장의 글루카곤종은 도세포 종양 중 A세포 분화를 보이는 내분비 종양으로 인슐린종, 가스트린종에 이어 세 번째로 많은 췌장의 내분비 종양이다. 세계적으로 약 420예가 보고되었고 그중 악성 글루카곤종은 약 210예가 보고된 희귀한 질병으로 국내에서는 간과 복부 림프절에 전이된 악성 글루카곤종 3예가 보고되었다.(1-6) 글루카곤종은 췌장에서 발생하는 전체 내분비 종양의 5%를 차지하

고 이 중 8%가 기능성 종양이다. 글루카곤종은 원발성 종양과 전이성 종양조직에서 글루카곤을 분비하여 특징적으로 피사 용해성 이동성 홍반을 보이는 피부 병변, 당불내성 당뇨병, 저아미노산혈증, 설염, 체중감소, 빈혈, 설사, 혈소판감소증 등을 보이는 글루카곤종 증후군을 약 반수에서 나타내며 증후군을 일으키는 글루카곤종의 약 80%는 악성이다. 1942년 Barke 등(8)이 당뇨병, 체중감소, 빈혈과 췌장의 내분비 종양을 가진 환자에서 발생한 특이한 피부병변을 기술한 이래, 1966년 McGavran 등(9)이 피사 용해성 이동성 홍반과 Barker 등이 보고한 유사한 임상증상을 보이는 환자에서 혈중 글루카곤 수치가 증가하였음을 보고하였다.

글루카곤종의 발생 연령은 주로 40~70세이며 평균 55세이다. 남녀 발생빈도는 여자가 55%로 조금 더 높다. 글루카곤종의 진단은 혈중 글루카곤 수치가 다양할지라도 공복 시 혈장 글루카곤 수치가 1,000 pg/ml 이상이 되면 진단할 수 있고, 혈장 글루카곤 수치가 상승된 질환들인 당뇨병성 케톤산증, 신부전증, 패혈증 등의 원인들을 배제해야 한다. 대부분 이러한 질환에서는 혈장 글루카곤 수치가 200 pg/ml를 넘지 않는다. 종양세포에서 글루카곤의 분비는 자발적으로 분비되며 포도당 주입으로 감소되지 않는다. 또한 arginin과 tolbutamide 투여로 글루카곤종과 hyperglucagonemia를 구별하는 데 도움을 줄 수 있다.(6)

글루카곤종의 조직학적 진단은 면역조직화학염색에서 종양세포가 글루카곤 항체에 양성반응을 보이고 전자현미경 검사에서 종양세포의 세포질에서 신경내분비 글루카곤 과립을 증명하여 확진된다.

글루카곤 증후군의 가장 특징적인 임상 증상인 피사 용해성 이동성 홍반의 원인은 확실하지 않으나 과량의 글루카곤, zinc의 부족, 필수 지방산 부족, 간의 이화작용 증가로 인한 아미노산 부족 등이 원인이다. 간에 작용하는 글루카곤이 신체에 저장된 아미노산을 간으로 이동시키고 글루카곤 생성을 일으킨다. 전이성 종양조직과 췌장 종괴의 수술적 절제는 피부 발진의 소실과 같은 극적인 임상적 호전을 가져올 수 있는데 수술적 절제가 불가능한 환자에서 somatostatin 투여 후 임상증상이 호전되거나 수술적 절제로 임상증상이 호전되는 경우가 있다. 이는 피사 용해성 이동성 홍반과 연관된 글루카곤종의 원인으로 호르몬 효소-기질 역동학적으로 다양하다는 것을 시사한다.(10) 본 예에서는 피부병변, 빈혈, 저아미노산 혈증 등이 나타나지 않고 당뇨증세만 보였다. 글루카곤은 아미노산 대사에 여러 직접적 영향을 미치는데 정상 생리적인 양일 때는 기본 아미노산 수치에 영향을 미치지 않지만 병적인 수치(>1,000 pg/ml)에서는 글루카곤의 간에서의 영향에 관여하고 기질도 필요로 한다. 피사 용해성 이동성 홍반은 둔부, 서혜부, 회음부, 말단사지에 대칭적으로 발생하며 진단에 중요한 역할을 하기도 한다. 발진은 주

로 반점이나 거의 만져지지 않는 구진, 습진성 건선양의 형태를 보이며, 점차 표재성 표피 수포증과 표피열을 보이는 수포로 발전한다. 포진은 점차 중앙에 가피를 형성하고 치유된다. 발진은 한 부위에서 지속적으로 발생하지 않고 다른 부위로 이동하며 처음 발생한 부위는 치유되어 가기에 초기 진찰에서 습진성 피부염으로 종종 오인된다.(6,11) 최소 몇 년간은 당뇨병, 피부병변 등으로 환자는 병원에 방문할 수 있으므로 글루카곤종에 대한 인식이 더욱 요구된다. 글루카곤종이 의심되는 환자는 복부 초음파 검사와 복부전산화 단층촬영으로 췌장부위의 종양을 확인하여야 한다. 췌장의 다른 내분비 종양과 달리 글루카곤종은 종괴가 크기 때문에 대부분의 예에서 종양의 위치를 결정할 수 있다. 가끔 크기가 작은 종양을 확인하기 위해서 자기공명 혈관조영술이나 선택적 경간문맥 채혈검사가 필요하다.(7)

글루카곤종은 종양의 과반수가 췌장의 원위부에 발생하며 종양의 크기는 0.2 cm에서 35 cm으로 평균 7 m이다.(1,6) 이 중 악성 글루카곤종의 평균 크기는 약 9.3 m이다. 진단 당시에 약 75%에서 직경이 5 cm 이상 크기로 발견되며, 약 80%에서 침습성이고 주변장기로 전파되므로 글루카곤종 증후군에 대한 임상적인 주의가 필요하다. 가장 흔한 전이장소는 간이며 그 외에 림프절, 뼈, 장간막, 대장, 복막, 폐, 부신 등이 있다.(1)

악성 인슐린종과 같이 글루카곤을 분비하는 암종은 서서히 성장하고 임상증세는 증가된 혈장 호르몬의 농도에 의해서 주로 발견되기 때문에 가능한 한 많은 종양을 절제할 수 있다면 임상증세의 호전을 기대할 수 있을 것이다. 본 예는 췌장부위의 종양이 비장과 주변 림프절로 침습이 있었고 신장에 유착되어 있어 종양조직을 포함하여 췌장 미부와 비장, 신장, 주변 림프절을 절제한 뒤 혈당이 정상화 되었고 혈중 글루카곤 수치도 정상범주였다. 글루카곤종/당뇨병성-피부증후군 407예를 보고한 문헌에 의하면 10 뒤의 생존율은 전이가 없는 예에서 64.3%이고 전이가 있는 예에서 51.6%로 차이를 보였다. 도세포 종양의 치료는 수술 전에 도세포 종양이 진단되면 절제를 통해 완치의 가능성이 높아지므로 보다 적극적으로 수술적 치료를 하는 것을 원칙으로 한다. 일반적인 수술적 치료는 양성인 경우 종양적출술, 부분절제술을 시행하고, 악성인 경우는 주위 장기 및 국소적으로 침윤된 구조물도 동반 절제를 시행한다. 수술적 완전절제가 불가능한 경우도 종양의 크기를 줄여주는 수술이나 측부로를 만들어 주는 수술을 시행하는 것이 좋다. 간에 전이된 종양은 간 동맥으로부터 지배하는 혈액공급으로 유래되기 때문에 키테타를 통한 동맥 색전술로 간 혈관을 폐쇄시켜 종양세포의

괴사를 유도하여 임상증세를 호전시키고 생존율을 증가시킬 수 있다. 수술이 불가능한 종양에 대한 항암화학 치료요법으로 somatostatin 투여로 글루카곤종 증후군 환자의 피부병변이 호전되었다는 보고를 하였다. Somatostatin과 5-fluorouracil과의 병합 치료가 추천되고 있으며 지속시간이 긴 somatostatin동족체인 SMS 201-995가 합성되어 임상적으로 사용되고 있다.(1) 주된 사망의 원인은 피부병변의 이차적 감염, 혈전 색전증, 위장관 출혈이다. 건선을 포함한 피부병변이 미만성 비정형적 발진이 있는 당뇨병 환자에서는 드물지만 췌장의 글루카곤종의 가능성을 고려해야 할 것이며 조기발견과 치료는 이차적 합병증과 궁극적으로 예후를 증진시킬 수 있다.

REFERENCES

- 1) Soga J, Yakuwa Y. Glucagonomas/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): a statistical evaluation of 407 reported cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5:312-9.
- 2) 정재필, 김송철, 김태희, 장혁재, 한덕종. 췌장의 도세포 종양 대한외과학회지 2000;58:840-50.
- 3) 이완식, 김태연, 조성범, 현상우, 김현수, 최성규 등. 다발성 간 전이와 괴사성 유주성 홍반을 동반한 글루카곤종 1예. *대한내과학회지* 2000;59:314-8.
- 4) Hellman P, Andersson M, Rastad J, Juhlin C, Karacagil S, Eriksson B, et al. Surgical strategy of large or malignant endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2000;24:1353-60.
- 5) Pech O, Lingenfelser T, Wunsch P. Pancreatic glucagonoma as a rare cause of chronic obstructive pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000;52:562-4.
- 6) 강성인, 김지선, 이선영, 김희진, 편옥범, 이순남 등. 글루카곤종 증후군 1예 *대한내과학회지* 1992;42:388-94.
- 7) Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA, Cameron JL. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: Review of 125 patients. *J Gastrointest Surg* 1998;2:473-82.
- 8) Becker SW, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Arch Dermatol Syphilol* 1942; 45:1069-80.
- 9) McGavran, Unger R, Recant L, Polk H, Kilo C, Levin M. A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *N Eng J Med* 1966;274:1408-13.
- 10) Smith AP, Doolas A, Staren ED. Rapid resolution of Necrolytic migratory erythema after glucagon resection. *J surg Oncol* 1996;61:306-9.
- 11) Uwaifo GI, Muzzammil A, Shoukri K, Whitaker-Worth DL. Diabetes but not psoriasis. *Lancet* 1999;354:480.