

CASE REPORT

급성 췌장염으로 발현한 췌장의 신경내분비 종양

김민정, 박진명, 이성준, 강창돈, 강명호, 김지현, 이승구¹, 조성휘²

강원대학교 의학전문대학원 내과학교실, 병리학교실¹, 영상의학교실²

Pancreatic Neuroendocrine Tumor Presenting as Acute Pancreatitis

Minjeong Kim, Jin Myung Park, Sung Joon Lee, Chang Don Kang, MyungHo Kang, Ji Hyun Kim, Seungkoo Lee¹ and Seong Whi Cho²

Departments of Internal Medicine, Anatomic Pathology¹ and Radiology², Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

We report a case of acute pancreatitis secondary to pancreatic neuroendocrine tumor. A 46-year old man presented with upper abdominal pain. The serum amylase and lipase were elevated. Abdominal computed tomography (CT) and magnetic resonance cholangiopancreatography revealed a 1.7 cm sized mass at the pancreas body with a dilatation of the upstream pancreatic duct and mild infiltrations of peripancreatic fat. An endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy was performed for the pancreatic mass, but only necrotic tissue was observed on the pathologic examination. A chest and neck CT scan revealed anterior mediastinal, paratracheal, and cervical lymph node enlargement, which were indicative of metastasis. An ultrasound-guided core needle biopsy was performed for the enlarged neck lymph node, and pathologic examination revealed a metastatic poorly differentiated carcinoma. Immunohistochemical analysis showed positive staining for synaptophysin, chromogranin A, and CD 56, indicative of a neuroendocrine carcinoma. (Korean J Gastroenterol 2018;71:98-102)

Key Words: Neuroendocrine tumor; Pancreatitis; Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration

서론

췌장 신경내분비 종양은 내분비 분화의 특성을 갖는 상피 종양으로, 매년 인구 10만 명당 약 1명의 빈도로 발생하며, 전체 췌장 종양의 1-2%를 차지하는 드문 종양이다.¹ 모든 연령대에서 발생하나 30-60대에서 호발하며 남녀에서 비슷한 비율로 발생한다.² 드문 질환이지만 영상 검사가 늘어나면서 췌장 신경내분비 종양이 우연히 발견되는 빈도도 증가하는 경향을 보이고 있다.³ 저자들은 급성 췌장염으로 발현한 신경내분비 종양 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

46세 남자가 내원 3일 전부터 발생한 상복부 통증을 주소로 내원하였다. 복통은 외부 의원에서 투약 후 다소 호전되었다가 내원 당일 상복부 통증이 다시 악화되고 양쪽 옆구리로 통증이 확산되면서 오심과 구토가 동반되어 입원하였다. 발열, 발한, 떨림, 빈맥, 안면홍조, 설사 등의 증상은 보이지 않았다. 환자는 고혈압 및 당뇨병으로 약물 치료 중이었고, 이전에 전방십자인대 손상으로 수술받은 과거력이 있었다. 술은 마시지 않았고, 40갑년의 흡연력이 있었다. 내원 당시 혈압 148/87 mmHg, 맥박수 71회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.3°C였다. 진찰 소견에서 결막 및 공막은 정상이었고, 호흡음 및

Received December 4, 2017. Revised January 9, 2018. Accepted January 25, 2018.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박진명, 24289, 춘천시 백령로 156, 강원대학교 의학전문대학원 강원대학교병원 내과

Correspondence to: Jin Myung Park, Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University School of Medicine, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea. Tel: +82-33-258-9235, Fax: +82-33-258-2455, E-mail: youeon.park@gmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

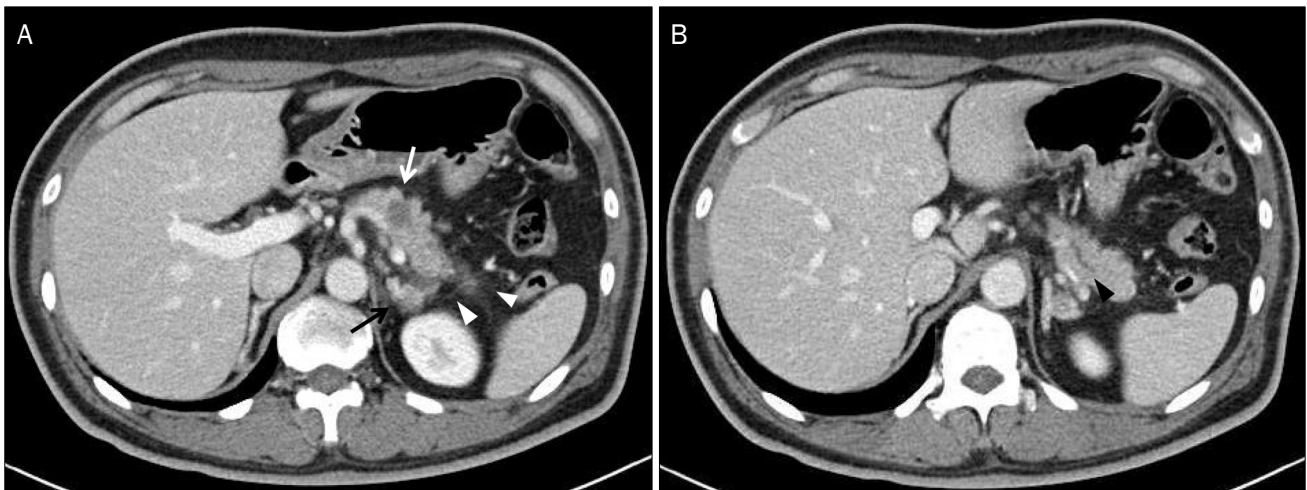


Fig. 1. (A) Abdominal computed tomography showed a 1.7 cm sized low attenuated lesion at the pancreatic body (white arrow), peripancreatic infiltration (arrowheads), adrenal nodule (black arrow), and (B) p-duct dilation (black arrowhead).

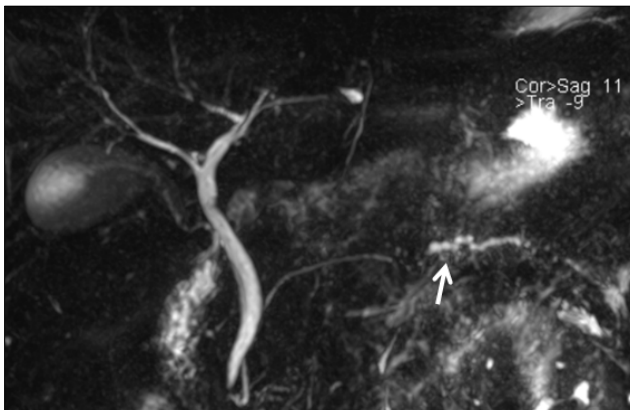


Fig. 2. Magnetic resonance cholangiopancreatography showed dilation of the upstream pancreatic duct (white arrow).

심음도 정상 소견이었다. 복부는 편평하였고 장음은 정상이었으나 상복부에 압통이 동반되었고 반발통은 보이지 않았다. 혈액 검사에서 백혈구 $10,700/\text{mm}^3$ ($3.8\text{--}10.0 \times 10^3/\text{mm}^3$), 혈색소 15.7 g/dL (13.3-16.5 g/dL), 혈소판 $295,000/\text{mm}^3$ ($140\text{--}400 \times 10^3/\text{mm}^3$)로 백혈구증가증을 보였고, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL (0.3-1.2 mg/dL), aspartate aminotransferase 20 IU/L (0-34 U/L), alanine aminotransferase 18 IU/L (10-49 U/L), alkaline phosphatase 91 IU/L (45-129 U/L), amylase 140 IU/L (30-118 IU/L), lipase 251 IU/L (12-53 IU/L), total calcium 9.3 mg/dL (8.7-10.4 mg/dL), triglyceride 144 mg/dL (0-200 mg/dL), blood urea nitrogen 16.2 mg/dL (9.0-23.0 mg/dL), creatinine 0.7 mg/dL (0.7-1.3 mg/dL)로 amylase 및 lipase가 증가된 소견이었다. 종양표지자 검사 결과는 carbohydrate antigen 19-9 17.9 IU/mL (0-37.0 IU/mL), carcinoembryonic antigen 1.7

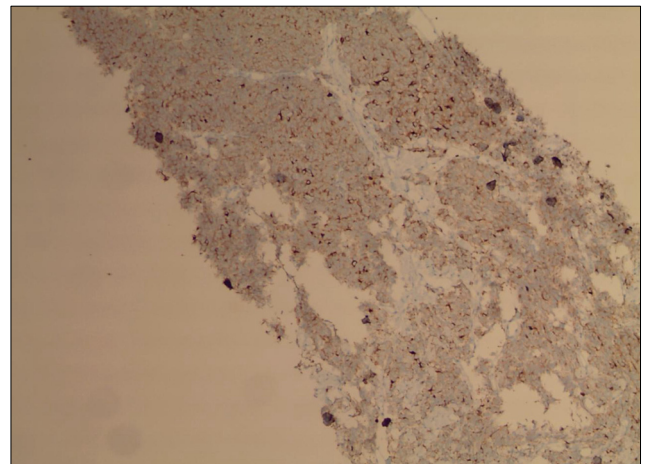


Fig. 3. Immunohistochemical staining. The tumor cells tested positive for pan-cytokeratin ($\times 200$).

ng/mL (0-5.0 ng/mL), alpha-fetoprotein 7.9 ng/mL (0-8.1 ng/mL)로 정상이었고, C-reactive protein도 0.02 mg/dL로 정상이었다.

복부 전산화단층촬영에서 췌장 실질의 증대 및 주변으로 침윤 소견이 관찰되었고, 췌장 체부에 1.7 cm 크기의 저음영 병변이 보였다. 아울러 종괴 상부 췌관의 확장이 동반되어 췌장암에 동반된 급성 췌장염이 의심되었다. 담석은 보이지 않았다. 우측 부신에 2.1 cm 크기의 저음영 종괴가 동반되었고 좌측 부신에는 2 cm 미만의 결절이 두 개 관찰되어 부신 선종 혹은 전이가 의심되었다(Fig. 1). 자기공명담췌관조영술에서도 췌장 체부에 1.3 cm 크기의 국소 병변이 관찰되었고, T1 및 T2 강조영상에서 다소 고신호강도로 보였으며, 이보다 원위부(proximal) 췌관은 확장되어 있었다(Fig. 2). 담석은 관찰되지 않았다. 좌측 부신에는 1.5 cm 크기의 결절 및 이보다 작은

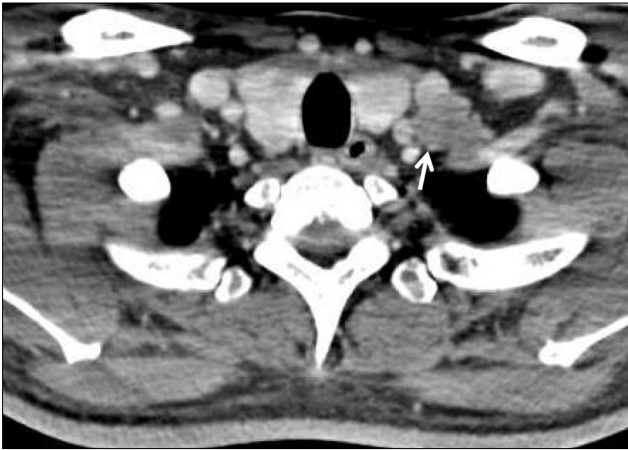


Fig. 4. Neck computed tomography showed multiple cervical lymphadenopathy (white arrow).

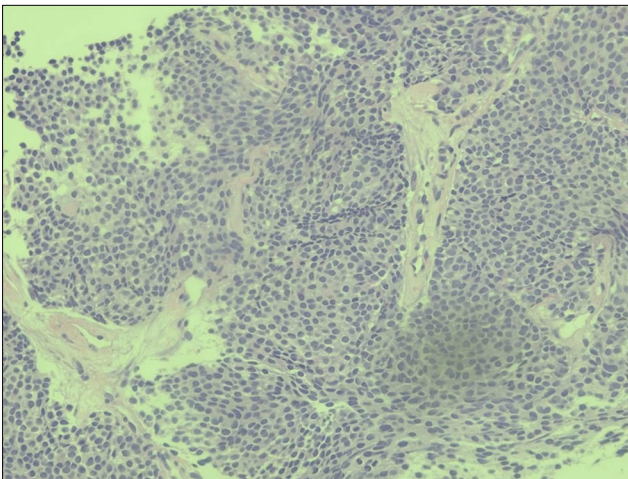


Fig. 5. Pathologic findings of the neck lymph node with ultrasound-guided core needle biopsy. The tissue showed a sheet of polygonal, monomorphic cells admixed with blood vessels (H&E, $\times 100$).

또 하나의 결절성 병변이 보였고, 제한 확산(restricted-diffusion)을 보여 악성 종양의 전이를 배제할 수 없었다. 우측 부신에는 1.8 cm 크기의 결절성 병변이 보였고, 조영증강이 잘 되며 제한 확산이 약간 동반되어 선종이 의심되었다. 간우엽에 제한 확산을 동반한 몇 개의 작은 원형 병변이 관찰되었고, 전이성 병변으로 생각되었다. 내시경 초음파 검사에서 담석은 보이지 않았으며, 췌장 체부에 약 2 cm 크기의 저에코성 병변이 관찰되었고, 병리 진단을 위해 22게이지 바늘을 이용하여 내시경 초음파 유도하 세침 생검(endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy)을 시행하였다. 병리 소견에서는 괴사조직만 관찰되었으나 면역조직화학염색(immunohistochemical staining)에서 pancytokeratin에 양성으로 확인되어 악성 종양의 가능성이 높다고 판단하였다(Fig. 3). 병리조직을 얻을 수 있는 다른 병변이 있는지 확인하기 위해 경부 및 흉부 전산화단

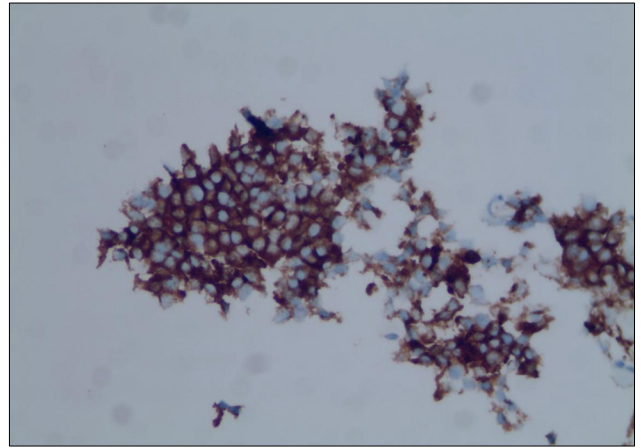


Fig. 6. Tumor cells showing cytoplasmic staining for chromogranin A ($\times 400$).

층촬영을 추가로 시행하였고, 경부와 종격동, 대동맥 주위 림프절의 다발성 종대 소견이 관찰되었다(Fig. 4). 경부 림프절에서 초음파 유도하 중심부 바늘생검(ultrasonography-guided core needle biopsy)을 시행하였다. 병리 소견에서는 원형의 핵을 보이는 다수의 단조로운 종양세포가 관찰되었고(Fig. 5), 면역조직화학염색에서 pan-cytokeratin, chromogranin A (Fig. 6), synaptophysin, CD56에 양성하였고, S-100 음성으로 신경내분비 암종(neuroendocrine carcinoma)에 합당한 소견이었다. 환자는 타 병원에서 치료 받기를 위해 전원하였고, 항암 및 방사선 치료를 받고 있다.

고 찰

췌장의 신경내분비 종양은 전체 췌장암의 1-2%를 차지하며,¹ 전체 신경내분비 종양에서는 약 7%에 해당한다고 보고되는 드물게 나타나는 질환이다.⁴ 최근 영상의학의 발달로 우연히 발견되는 빈도가 증가하는 추세이다. 간 전이가 가장 흔하고 림프절로도 전이가 가능하며, 십이지장, 총담관, 비장 등 주변 장기로도 침윤할 수 있다.¹

본 증례의 경우 췌장 종양 및 상부 췌관 확장이 관찰되었고, 음주나 고칼슘혈증, 고중성지방혈증 같은 급성 췌장염의 다른 원인이 없었으며, 영상 검사에서 모두 담석이 관찰되지 않아 췌장 종양 이외의 다른 원인에 의한 췌장염 발생 가능성은 낮다고 판단하였다. Tejedor Bravo 등⁵에 따르면 PubMed에서 'acute pancreatitis'와 'neuroendocrine tumour'로 검색 시 췌장 신경내분비 종양에 이차적으로 발생한 급성 췌장염이 1972-2010년 사이에 총 30예가 보고되었으며, 신경내분비 종양 진단 전에 급성 췌장염으로 먼저 발현한 경우가 절반 이상을 차지하였다. 보고된 증례의 57%가 남자였으며, 평균 나이는 47.9세였다. 전체의 73%인 23예가 비기능성 신경내분

비 종양이었고, 13예가 진단 당시 전이된 상태로 나타났다.⁵ Tejedor Bravo 등의 보고에서도 언급되었지만 국내에서는 1예가 보고되었으며, 35세 여자에서 원인 불명의 급성 췌장염이 반복되어 뒤늦게 췌장 신경내분비 종양으로 진단된 증례였다.⁶

일반적인 췌장 신경내분비 종양의 영상 소견은 조영증강이 잘 되고 상부췌관 확장이 동반되지 않는 것인 반면, 본 증례의 경우 조영증강이 잘 되지 않고 췌관 확장이 관찰되는 등 비전형적인 형태를 보였다. 하지만 앞서 Tejedor Bravo,⁵ Ahn⁶ 등이 보고한 증례에서도 췌관 확장이 동반되어 있어 췌관 확장이 동반되었다는 이유로 신경내분비 종양을 배제할 수는 없다고 판단되며, 급성 췌장염이 동반된 신경내분비 종양의 경우 췌관 확장이 더 자주 나타나는 것인지에 대해서는 추가 연구가 필요하다. 본 증례에서 내시경 초음파 유도하 세침 생검 결과 괴사조직이 확인되었는데, 영상 검사에서 조영증강이 잘 되지 않았던 것도 괴사가 동반되었기 때문으로 판단된다. 실제로 비기능성 신경내분비 종양의 경우 괴사를 동반한 경우가 상대적으로 많다고 알려져 있다. 림프절의 병리 소견에서 신경내분비 종양에 합당한 소견을 보였고, 췌장 이외에 위장관과 폐, 기관지에 원발 종양으로 의심되는 병변이 보이지 않아 췌장에서 발생한 신경내분비 종양의 림프절 전이로 보는 것이 타당하다고 사료된다. 본 증례는 발한, 떨림, 빈맥, 안면홍조, 설사 등의 기능성 신경내분비 종양을 의심할 만한 증상이 없었기 때문에 비기능성 종양으로 판단하였다.

본 증례의 췌장 신경내분비 종양에 대해 복부 전산화단층촬영에서는 1.7 cm로, 내시경 초음파 검사에서는 약 2.0 cm의 크기로 측정되었다. 영상 검사에 따른 병변의 크기 차이는 다른 평면에서 병변을 관찰하기 때문에 생기는 변동이라고 생각된다. Maimone 등⁷은 175명의 환자를 대상으로 영상 검사에 따른 췌장낭종 크기 차이에 대한 연구를 하였다. 내시경 초음파 검사의 병변 크기에서 복부 전산화단층촬영의 병변 크기 측정값을 뺀 차이의 중간값은 4 mm로 내시경 초음파 검사에서 약간 더 크게 측정되는 것으로 나타났다. 복부 전산화단층촬영은 수직단면에서 확인된 이미지에서 병변 크기를 측정하는데 내시경 초음파 검사에서는 더 비스듬한 각도에서 병변 이미지를 확인할 수도 있기 때문에 생긴 문제라는 지적이 있으며 판독 의사의 주관적 판단이 작용할 수 있는 부분도 지적하고 있다.⁷ 비록 이 연구가 췌장 낭종을 대상으로 하였지만 고형 병변의 경우에도 충분히 적용할 수 있다고 생각되며, 본 증례의 경우 내시경 초음파 검사에서 전산화단층촬영보다 3 mm 더 크게 보인 것은 Maimone 등⁷의 연구 결과에 부합하는 소견이라고 생각된다.

드물기는 하지만 2 cm 이하의 췌장 신경내분비 종양의 경우에도 원격 전이가 가능하다. Grifó 등은 췌장 갈고리돌기의 2 cm 크기 신경내분비 종양에서 간 전이가 된 증례를 보고하

였고,⁸ Jang 등의 보고에 따르면 췌장 두부에 발생한 1.5 cm 크기의 신경내분비 종양에서도 간 전이가 가능함을 확인할 수 있었다.⁹ Tsutsumi 등¹⁰은 66명의 췌장 신경내분비 종양 환자를 분석하였는데, 가스트린종을 제외한 췌장 신경내분비 종양에서 크기가 1.5 cm 이상일 때 통계적으로 유의하게 림프절 전이의 빈도가 높음을 확인하였다. 그리고 종양 크기가 클수록 림프절 전이 위험성이 통계적으로 유의하게 증가하므로 췌장의 신경내분비 종양이 1.5 cm 이상인 경우는 림프절 전이 가능성을 고려해야 하며, 췌장절제술 시행 시 림프절 박리도 병행해야 한다고 언급하고 있다.¹⁰ 이는 크기가 2 cm 미만이지만 림프절 전이가 동반되었던 본 증례의 발생 가능성을 뒷받침하는 보고라고 할 수 있다.

췌장의 신경내분비 종양에 의해 급성 췌장염이 발생하는 원인은 분명하지 않으나 주된 원인은 오랜 기간 주췌관의 협착이나 폐색이 유지되었기 때문으로 생각된다. 췌장의 신경내분비 종양은 장기간에 걸쳐 주변조직을 섬유화시키고 주췌관의 협착 및 폐색을 유발한다.^{11,12} 비슷한 예로 바터팬대부에 발생한 신경내분비 종양에 의해 유발된 급성 췌장염에 대한 증례에서도 신경내분비 종양에 의한 바터팬대부의 장기적 폐색으로 인해 Wirsungocoele이 발생하였고, 이 때문에 급성 췌장염이 반복되어 나타난 것으로 보고된 바 있다.¹³ 본 증례에서는 췌장 미부의 주췌관 확장 소견이 관찰되었는데, 췌장 체부에 위치한 신경내분비 종양 때문에 체부의 주췌관이 좁아지거나 막히면서 미부의 주췌관은 확장되었을 것으로 생각된다.

급성 췌장염이 발생한 또 다른 원인으로 사이토카인의 영향을 고려해볼 수 있다. 급성 췌장염 발생에는 췌장내에서 트립시노겐과 같은 효소가 활성화되는 것이 결정적이며, 이로 인해 미세혈관의 내피와 간질이 손상되어 미세순환부전을 유발함으로써 췌장 손상을 증폭시키게 된다. 이때 tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8 같은 전염증 사이토카인의 유입이 증가하면서 췌장의 혈관 투과도를 높이고, 혈전 및 출혈을 만들어 췌장괴사를 유발하여 췌장염이 발생한다는 것이 지금까지 연구된 급성 췌장염 발생의 기전이다.¹⁴ 신경내분비 종양은 고도로 혈관을 형성한 고형 종양이라서 혈관 신생에 연관된 인자들이 유의하게 존재한다고 보고되고 있다. Pavel 등은 진행성 신경내분비 종양을 가진 환자에서는 종양의 성장과 전이 및 혈관신생에 중요한 역할을 하는 사이토카인인 IL-8이 통계적으로 유의하게 정상인보다 높은 수준으로 측정되었다고 보고하였다.¹⁵ 또 Blogowski 등은 췌장 신경내분비 종양 환자를 포함한 췌장암 환자들을 대상으로 한 연구에서 IL-6, IL-8, IL-10 및 tumor necrosis factor- α 같은 사이토카인의 분비가 정상인보다 통계적으로 유의하게 높았다고 언급하고 있다.¹⁶ 따라서 본 증례의 환자는 IL-8 등의 전염증 사이토카인이 정상인보다 높은 수준으로 유지되었

을 가능성이 있고, 이것이 신경내분비암의 진행에 영향을 주는 동시에 주췌관 폐색 같은 급성 췌장염을 유발하는 상태가 될 경우 이를 더 가속화시키는 데 간접적인 작용을 하였을 것으로 생각된다.

최근 췌장 신경내분비 종양이 우연히 발견되는 경우가 늘어나고 있지만 급성 췌장염으로 발현되는 경우는 드물다. 저자들은 상복부 통증으로 내원한 40대 남성이 급성 췌장염으로 진단되었고, 추가 검사 시행 후 췌장의 신경내분비 종양이 동반된 것으로 최종 진단된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Jin SY. Recent update of pathology of the pancreatic neuroendocrine tumor. *Korean J Med* 2011;80:371-377.
2. Chang HM. Consensus guideline for advanced pancreatic neuroendocrine tumor. *Korean J Med* 2011;80:393-396.
3. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1991;36:933-942.
4. Viúdez A, De Jesus-Acosta A, Carvalho FL, Vera R, Martín-Algarra S, Ramírez N. Pancreatic neuroendocrine tumors: challenges in an underestimated disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101:193-206.
5. Tejedor Bravo M, Justo LM, Lasala JP, Moreira Vicente VF, Ruiz AC, Scapa Mde L. Acute pancreatitis secondary to neuroendocrine pancreatic tumors: report of 3 cases and literature review. *Pancreas* 2012;41:485-489.
6. Ahn SS, Kim MJ, Kim D. An insidious pancreatic lesion in a young woman with recurrent pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:e9-e10.
7. Maimone S, Agrawal D, Pollack MJ, et al. Variability in measurements of pancreatic cyst size among EUS, CT, and magnetic resonance imaging modalities. *Gastrointest Endosc* 2010;71:945-950.
8. Griño P, Martínez J, Griño E, et al. Acute pancreatitis secondary to pancreatic neuroendocrine tumours. *JOP* 2003;4:104-110.
9. Jang DK, Park JM, Lee M, et al. A Case of Long-term Survivor of Pancreatic Neuroendocrine Tumor with Multiple Liver Metastases. *Korean J Pancreas Biliary Tract* 2013;18:62-66.
10. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Mori Y, et al. Analysis of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) based on the tumor size and hormonal production. *J Gastroenterol* 2012;47:678-685.
11. Kawamoto S, Shi C, Hruban RH, et al. Small serotonin-producing neuroendocrine tumor of the pancreas associated with pancreatic duct obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W482-W488.
12. Hamada Y, Nakayama Y, Maeshiro K, Ikeda T, Hayashi H, Iwasaki H. Two cases of primary carcinoid tumor of the pancreas associated with marked stenosis of the main pancreatic duct. *Pancreas* 2009;38:834-835.
13. Dhir V, Joshi N, Vivekanandarajah S, Bhandari S, Bapat M, Maydeo A. Recurrent acute pancreatitis in a patient with wirsungocoele and neuroendocrine tumor of ampulla of Vater. *JOP* 2013;14:99-101.
14. Oh TG, Bang S. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Korean J Med* 2013;85:111-115.
15. Pavel ME, Hassler G, Baum U, Hahn EG, Lohmann T, Schuppan D. Circulating levels of angiogenic cytokines can predict tumour progression and prognosis in neuroendocrine carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:434-443.
16. Blogowski W, Deskur A, Budkowska M, et al. Selected cytokines in patients with pancreatic cancer: a preliminary report. *PLoS One* 2014;9:e97613.