

췌장 낭성 종괴로 발현한 인슐린종 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실

조선욱 · 이은정 · 박수현 · 조영민 · 신찬수 · 박경수 · 김성연 · 조보연 · 이흥규

Cystic Insulinoma of the Pancreas

Sun Wook Cho, Eun Jung Lee, Soo Heon Kwak, Young Min Cho, Chan Soo Shin
Kyong Soo Park, Seong Yeon Kim, Bo Youn Cho, Hong Kyu Lee

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

ABSTRACT

Cystic islet cell neoplasms are among the rarest entities in the differential diagnosis of cystic tumor of the pancreas, and this malady raises difficult clinical problems. The diagnosis of insulinoma could be difficult if the functional activity is incomplete, which possibly leads to blunted symptoms of hypoglycemia and failure in the laboratory to provide evidence of hyperinsulinemia. Furthermore, if the imaging shows a smaller tumor than usual or an unusual morphology like cystic tumor, then physicians can become somewhat confused. We report here on a clinical case of cystic insulinoma with the typical neuroglycopenic symptoms and laboratory-confirmed hyperinsulinemia. At resection, a 2-cm cavitory mass without central necrosis was excised and this was confirmed histologically as a purely cystic insulinoma. This is the first report of a functional cystic insulinoma of the pancreas in Korea. We suggest that the differential diagnosis of endocrine tumor must be considered for any pancreatic cyst, and especially when it is discovered in a patient who is clinically suggestive of having the associated syndrome. (J Kor Endocrinol Soc 21:552-555, 2006)

Key Words: Cystic tumor of pancreas, Insulinoma, Pancreatic endocrine tumor

서론

췌장의 낭성 내분비 종양은 임상적으로 매우 드문 질환으로, 췌장의 낭성 종양 중에 0.7~3.4% 정도를 차지하는 것으로 보고되고 있다[1]. 이 중 기능성 종양은 더욱 드물다[1,2]. 문헌 고찰에 의하면 현재까지 보고된 췌장의 낭성 인슐린종양은 세계적으로 12례가 있으며[2,3], 우리나라에서 보고된 바는 없다. 이들 중 2예는 multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1과 관련된 종양이었다[3]. 췌장의 낭성 인슐린종양이 그 특징적인 저혈당 증상과 검사실 소견으로 발현하고, 적절한 영상을 얻어 췌장의 종양을 확인할 수 있는 경우에는 진단이 어렵지 않다. 하지만 호르몬 과다

분비의 증상 및 징후가 뚜렷하지 않거나, 영상에서 종양의 크기가 작은 경우는 감별 진단에 어려움이 있다. 저자들은 전형적인 저혈당을 증상으로 내원하여 췌장의 낭성 인슐린종양으로 진단받고 수술 후 완치된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 정 O O, 53세, 남자

주 소: 10년 전부터 시작된 간헐적인 심계항진 및 발한

현병력: 53세 남자 환자가 10년 전부터 시작된 간헐적인 심계항진 및 발한을 주소로 내원하였다. 주로 식전에 식은땀이 나고 어지러운 증상이 있었고, 5년 전 상기 증상과 함께 의식 소실이 발생하여 인근 병원을 방문하였다. 뇌 자기공명 영상검사를 시행하였으나 정상이었다. 당시 혈장 포도당은

접수일자: 2006년 6월 16일

통과일자: 2006년 8월 25일

책임저자: 조영민, 서울대학교 의과대학 내과학교실



Fig. 1. A small mixed cystic-solid tumor located in the body of the pancreas; note the hypervascular rim surrounding the tumor.

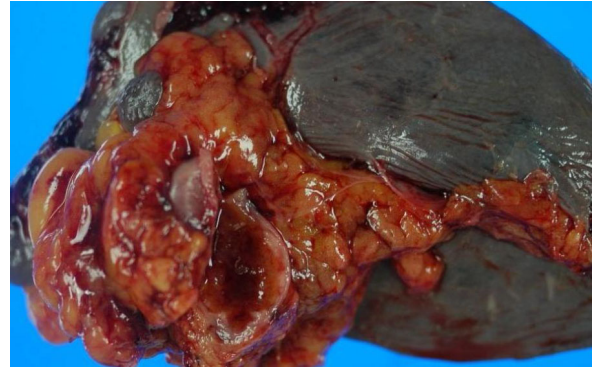


Fig. 2. A photograph of the resected pancreas. Grossly the tumor was cystic mass with well demarcated fibrous capsule. The adjacent parenchyma was unremarkable.

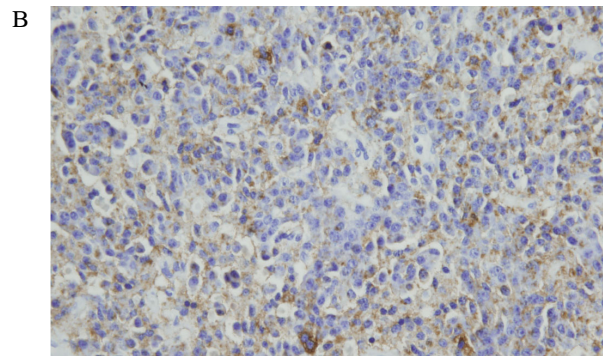
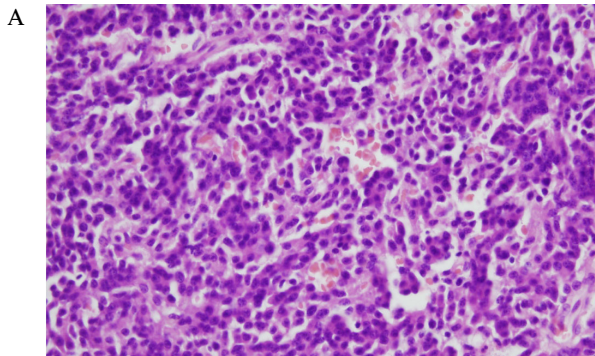


Fig. 3. Microscopic examination with immunohistochemical stain. A. Cytoplasm was eosinophilic and nuclei were round to oval with minimal pleomorphism. Mitotic figures were undetectable ($< 1/10$ high power fields) (Hematoxylin & Eosin, $\times 400$); B. Immunohistochemical stains for insulin is strongly positive in the tumor cells ($\times 400$).

2.3 mmol/L (정상: 3.9~6.1)로 저혈당이 있었고, 50% 포도당 용액 50 cc를 투여한 이후 혈장 포도당은 10.4 mmol/L로 증가하였고 의식 호전이 있었다. 그러나 간질로 진단하여, 더 이상의 진단적 검사는 시행하지 않고 3개월간 항경련제를 복용하였다. 이후에도 동일 증상이 수일 간격으로 반복되었고, 이는 주로 공복 시에 발현하였다. 이에 추가적인 검사를 위해 외래 방문하였다. 당시 외래에서 시행한 혈액 검사상 혈청 포도당 1.8 mmol/L, 인슐린 63.9 pmol/L (14.9~173.6), C-펩티드 0.97 nmol/L (0.27~1.33)로 나타나 입원을 권유 받았으나, 개인적 사정으로 입원하지 못하였다. 이후 증상이 있을 때마다 사탕 등을 먹으면 호전되어 특별한 치료 없이 지내던 중, 과로 등 육체적인 스트레스를 받으면 식은땀과 현기증이 나고 기운이 빠지며 간혹 난폭한 행동을 보이고, 환상이 보이며 헛소리를 하는 증상이 자주 발생하여 검사 및 치료위해 입원하였다. 환자는 당뇨병의 과거력이나 혈당강하제의 투약력은 없었다. 최근 10년간 체중의 변화는 없었다.

가족력 및 과거력: 특이 소견 없음

사회력: 30갑년의 흡연가

이학적 소견: 내원 당시 키 174 cm, 체중 67.8 kg이었고, 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.1℃였다. 의식은 명료하였으며, 경부 진찰상 림프절이나 갑상선은 촉진되지 않았다. 흉부 및 복부 검진상 특이 소견 없었다. 신경학적 검사상 이상 소견 없었다.

검사실 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 7,380/mm³, 혈색소 15.0 g/dL, 혈소판 299,000/mm³이었고, 생화학검사결과 총칼슘 2.2 mmol/L (2.2~2.6), 인 1.1 mmol/L (0.8~1.5), AST 17 U/L, ALT 15 U/L, 총단백 72 g/L, 알부민 43 g/L, 총콜레스테롤 5.1 mmol/L, 알칼리인산화효소 67 U/L, 총빌리루빈 13.7 μ mol/L, 혈중요소질소 4.6 mmol/L, 크레아티닌 97.2 μ mol/L, 나트륨 138 mmol/L, 칼륨 4.0 mmol/L, 염소 103 mmol/L이었다. 공복 혈당 2.2 mmol/L, 식후 2시간 혈당 5.2 mmol/L, 당화혈색소 4.9% (4.0~6.4), 인슐린 42.4 pmol/L 이었다.

치료 및 경과: 제1병일 오후 5시부터 72시간 금식 검사를 시작하였으며, 제2병일 오후 2시 검사를 시작한 후 19시간

만에 식은땀과 현기증 등 저혈당을 의심하게 하는 증상이 발생하였다. 당시 시행한 혈청 포도당은 1.7 mmol/L로 저혈당이 확인되었고, 인슐린 70.1 pmol/L, C-펩티드 0.7 nmol/L로 저혈당임에도 불구하고 부적절한 인슐린 과분비가 있음이 확인되었다. 이에 인슐린종 의심하여 복부 전산화 단층촬영을 시행하였고, 췌장 미부에 2 cm 크기의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 종괴는 낮은 감약성으로 종괴벽이 두껍게 발달되어 있었고, 변연부가 조영 증강되는 낭성 병변이었다. 환자의 혈청에서 측정된 췌장 내분비 종양에 특이적인 neuron specific enolase는 음성이었으나, CEA와 CA 19-9도 정상 범위 내였다. 이에 인슐린종을 진단하였다. 혈청 칼슘과 인은 모두 정상 범위 내였고, 다른 기능성 뇌하수체 종양을 의심할만한 임상 증상은 없어 MEN type 1과의 관련성을 배제하였다. 입원 제11병일 췌체 말단 췌장 및 비장 절제술을 시행하였다. 육안소견상 췌장의 실질내부에서 외부로 돌출하고 있는 2 × 1.5 × 1.5 cm 크기의 낭성 종괴를 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 종괴는 0.3 cm 두께의 섬유성 막으로 둘러싸여 주위와 경계가 명확하였으며, 절단면상 종괴의 내부에는 연노란색의 푸석푸석한 물질을 함유하고 있었다. 현미경 소견상 조직은 두꺼운 콜라겐성 피막으로 둘러싸인 작고 균일한 모양의 신경 내분비 세포들로 이루어져 있었으며, 면역화학 검사상 인슐린에 대해 강한 양성 반응을 보였다(Fig. 3). 수술 후 공복 혈당은 6.7~8.3 mmol/L, 최고 혈당 11.1~13.9 mmol/L 범위로 유지되었고, 수술 후 제10일째 퇴원하였다. 수술 2개월 후 혈청 포도당 5.4 mmol/L, 인슐린 42.4 pmol/L, 당화혈색소 5.4%로 측정되었고, 수술 후 2년째까지 외래 추적 검사에서 환자는 더 이상의 저혈당 증상이 발현되지 않았다.

고 찰

췌장의 낭성 종양의 감별진단으로 가장 먼저 고려되는 것은 만성 췌장염이나 복부 좌상에 동반하는 염증성 가성낭종이다[4,5]. 췌장의 낭성 종양은 흔히 가성낭종 생성의 이른 단계로 오인되기 쉽다. 방사선학적으로 가성낭종은 진성낭종과 다르게 췌장의 바깥으로 분리되어 큰 종괴를 형성하고, 초음파에서는 저에코성 종괴로 보이는 특징을 가지고 있다. 조직학적으로는 종양벽이 상피세포 없이 치밀한 섬유질로 둘러싸여 있고, 따라서 세침검사상에는 세포 수가 매우 적으면서 상피 세포가 보이지 않는다. 가성낭종은 잘 분화된 관내선암종(intraductal adenocarcinoma)과의 감별이 중요한데, 보통 상피세포의 유무로 판단하게 되나, 세침검사에서 췌장 실질을 건드리게 되면 가성낭종에서도 상피세포가 보일 수 있어 감별이 쉽지 않다. 염증성 가성낭종은 또한 낭액에서 특이하게 아밀라제가 증가된 특징을 보이기도 한다[6,7]. 최근 복부 단층전산화촬영술이 널리 보급되면서 췌장의 진

성낭종은 10년 전에 비해 훨씬 많아졌다. 일반적으로 빈도 순으로 보면 장액낭선종(serous cystadenoma) 32%, 점액낭종양(mucinous cystic neoplasm) 27%, 관내 유두성 점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasm) 24%, 점액낭선암종(mucinous cystadenocarcinoma) 13%, 고형 가성유두성종양(solid pseudopapillary neoplasm) 3%, 낭성 도세포종양(cystic islet cell tumor) 1% 순으로 보고되었다[4,8].

췌도세포종양 또는 췌장 내분비 종양은 전체 췌장 종양의 10% 미만의 드문 질환이지만[9], 종양에서 분비되는 펩티드 호르몬의 종류와 분비 정도에 따라 임상적으로 매우 다양한 양상을 보이기 때문에 매우 흥미롭다. 그리고 20% 남짓의 환자들은 비기능성 종양을 가지고 있어 종양 자체의 공간 점유병성 특징이 나타나기 이전에는 진단하기가 어려운 문제가 있으며, 호르몬을 분비하는 경우에도 임상상이 불완전하거나 영상 검사상 종양의 크기가 작거나 모양이 전형적이지 않을 경우에는 조기 진단이 어려울 수 있다[9]. 반수 이상의 췌장 내분비 종양이 악성 종양의 경과를 보일 수 있다는 점과 종양의 호르몬 과다 분비로 인한 증상이 환자의 삶의 질에 미치는 영향이 크다는 점, 그리고 조기 진단시 수술적 치료로 대부분 완치가 가능하다는 점에서 췌장 종양의 감별진단은 매우 중요하다[10].

대부분의 췌장 내분비 종양은 경계가 명확한 고형 종괴로 완전히 또는 부분적으로 피막에 둘러싸여 있다. 단면은 혈관 분포도와 이와 상대되는 기질의 치밀도에 따라 매우 다양한 색과 경도를 보인다. 대부분의 종양은 초음파에서는 고에코의 종양으로 보이고, 복부 단층전산화촬영에서는 고신호강도로 보인다. 종양의 변연부에서 과다혈관성 분포로 인한 고신호강도를 보이는 경우가 대부분이다[11]. 대개는 6 cm 이상의 큰 종양에서 종양의 중심부의 혈관 신생 장애로 중심괴사 및 낭성 변성이 오는 것으로 이해되고 있다. 이 경우 괴사된 종양의 중심부는 초음파에서는 저에코성으로, 그리고 복부 전산화단층촬영에서는 저신호강도로 보이게 된다. 특히 낭성 변화 안에 또 다른 낭들을 가지고 있는 경우에 특징적으로 췌장 내분비 종양을 의심해 볼 수 있다. 본 증례와 같이 중심괴사를 동반하지 않는 5~6 cm 미만의 작은 낭성 췌장 종양은 극히 드문 것으로 되어있다[12]. 췌장 내분비 종양의 방사선학적인 진단을 확인하기 위하여 소마토스타틴 유사체인 옥트레오티드를 이용하여 방사성 동위원소 촬영을 시행해 볼 수 있으며, 현재까지 췌장 내분비 종양의 진단에 가장 유용한 검사로 되어있다. 그러나 인슐린종의 경우에는 소마토스타틴 수용체를 가지는 종양이 50% 정도이어서 그 진단적 가치가 다른 췌장 내분비 종양에 비해 낮다.

기능성 췌장 내분비 종양으로 호르몬 과다분비의 임상 증상이 있는 경우에도 낭성 췌장 종양에 대한 수술 전 진단은 매우 어려운 실정이다. 이는 드문 질환인 췌장 내분비 종양을 감별진단으로 생각하기가 쉽지 않으며, 실제 췌장 내분비

종양의 임상 증상의 발현이 그 정도가 매우 다양하고, 비특이적인 증상이 많은데 원인이 있다 하겠다. 한 보고에 따르면 수술 후 낭성 췌장 내분비 종양으로 진단된 13명의 환자 중에 단지 4명 만이 수술 전 올바른 진단을 받았으며, 이들은 후향적으로 살펴보았을 때 모두 호르몬 과다 분비의 증상을 가지고 있었다[13].

본 증례는 방사선 영상 검사의 소견상 매우 드문 췌장의 작은 낭성 종괴로 발현된 인슐린 종이었으나, 인슐린 과다분비의 임상적 증거가 비교적 뚜렷하여 진단에 큰 어려움이 없었다. 그러나 췌장 내분비 종양은 많은 경우 기능성 종양의 경우에도 임상상이 뚜렷하지 않고, 특히 낭성 췌장 종괴로의 발현은 매우 드물어 감별 진단에 포함하지 못하는 경우가 흔하다

요 약

췌장의 낭성 내분비 종양은 임상적으로 매우 드문 질환으로, 모든 췌장 내분비 종양의 2~3%에 불과하다. 저자들은 췌장의 낭성 인슐린 종양으로 진단 받고 수술로써 완치된 우리나라 첫 증례를 보고하며, 췌장의 낭성 종양의 한 감별 진단으로 췌장 내분비 질환, 특히 인슐린종이 포함되어야 함을 강조하고자 한다.

참 고 문 헌

1. Iacono C, Serio G, Fugazzola C, Zamboni G, Bergamo Andreis IA, Jannucci A, Zicari M, Dagradi A: Cystic islet cell tumor of the pancreas. A clinico-pathological report of two nonfunctioning cases and review of the literature. *Int J Pancreatol* 11:199-208, 1992
2. Ahrendt SA, Komorowski RA, Demeure MJ, Wilson SD, Pitt HA: Cystic pancreas neuroendocrine tumors: is preoperative diagnosis possible? *J Gastrointest Surg* 6:66-74, 2002
3. Goto M, Nakano I, Sumi K, Yamaguchi H, Kimura T, Sako Y, Nawata H, Tanaka M, Nagai E: Cystic insulinoma and nonfunctioning islet cell tumor in multiple endocrine neoplasia type 1. *Pancreas* 9:393-395, 1994

4. Fernandez-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL: Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 138:427-434, 2003
5. Howard JM: Cystic neoplasms and true cysts of the pancreas. *Surg Clin North Am* 69:651-665, 1989
6. Kim RG, Thomas SG: Cystic islet cell neoplasm: differential diagnosis with other pancreatic cystic masses. *Pathology Case Review* 6:127-134, 2001
7. Warshaw AL, Rutledge RL: Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts. *Ann Surg* 205:393-398, 1987
8. Andrew LW, William RB, Kent BL, Martha BP: Case 35-2003: A 75-year-old man with a cystic lesion of the pancreas. *N Engl J Med* 349:1954-1961, 2003
9. Simon P, Spilcke-Liss E, Wallaschofski H: Endocrine tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:431-447, 2006
10. Oberg K, Eriksson B: Endocrine tumors of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19:753-781, 2005
11. Buetow PC, Parrino TV, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Ros PR, Dachman AH, Cruess DF: Islet cell tumors of the pancreas: pathologic-imaging correlation among size, necrosis and cysts, calcification, malignant behavior, and functional state. *Am J Roentgenol* 165:1175-1179, 1995
12. Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR: Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg* 212:433-443, 1990
13. Ligneau B, Lombard-Bohas C, Partensky C, Valette PJ, Calender A, Dumortier J, Gouysse G, Boulez J, Napoleon B, Berger F, Chayvialle JA, Scoazec JY: Cystic endocrine tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and histopathologic features in 13 cases. *Am J Surg Pathol* 25:752-760, 2001