

인슐린종으로 부분 췌장절제술 10년 후 간전이로 재발한 악성 인슐린종

경희의대 내분비대사 내과¹, 내분비 연구소², 해부병리과³, 건양의대 내과⁴

강양일¹ · 양병혁¹ · 전 숙¹ · 오승준^{1,2} · 우정택^{1,2} · 김성운¹ · 김진우^{1,2} · 김영설¹ · 이주희³ · 고관표⁴

A Case of Malignant Insulinoma Metastasized to Liver after Partial Pancreatectomy due to Insulinoma 10 Years before

Yang Il Kang¹, Byung Hyuk Yang¹, Suk Chon¹, Seungjoon Oh^{1,2}, Jeong-Taek Woo^{1,2},
Sung Woon Kim¹, Jin Woo Kim^{1,2}, Young Seol Kim¹, Ju Hie Lee³, Kwanpyo Koh⁴

Department of Endocrinology and Metabolism¹, Endocrine Research Institute², Department of Pathology³, College of Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea; and Department of Internal Medicine⁴, Konyang University, Nonsan, Korea

ABSTRACT

Malignant insulinomas are very rare endocrine tumours with a variable clinical course. Here, a case of a malignant insulinoma, resected from the tail of the pancreas 10 years previously, which was found to have hepatic metastasis, is reported. A pancreatic mass, without evidence of metastasis, has been found using an abdominal CT scan and intra-operative ultrasonography 10 years previously. Recently, the patient has suffered from dizziness, sweating and an altered mentality. Hyperinsulinemia was diagnosed from the biochemical laboratory finding. An abdominal CT scan and intra-operative abdominal sonography showed multiple hepatic metastasis, without local recurrence in pancreas. Therefore, a partial hepatic segmentectomy was performed. Immunohistochemical staining of the postoperative specimen was strongly positive for insulin. The postoperative biochemical response was normalized, and the patient experienced no further hypoglycemic symptom (J Kor Soc Endocrinol 21:68~73, 2006).

Key Words: Malignant insulinoma, Liver metastasis, Hypoglycemia

서론

인슐린종은 인슐린의 과다분비에 의한 저혈당을 특징으로 하는 종양으로, 인슐린종의 90%정도가 양성으로 대부분 수술로써 치료될 수 있다[1]. 타 기관으로의 전이를 동반한 악성 인슐린종은 5~15%로 보고되고 있으며, 이의 진단은 인접한 조직의 침범유무와 타 장기의 전이유무에 따라 결정된다[2]. 악성 인슐린종은 주로 간이나 주위 임파선에 전이를 하지만, 췌장의 일차적인 병변을 수술적으로 제거한 후 오랜 기간이 지난 뒤에 간전이만을 보이는 악성 인슐린종은

매우 드문 것으로 보고되고 있다[3,4].

저자들은 췌장에 국한된 인슐린종으로 진단받고 부분적인 췌장절제술을 시행한 환자에서 10년이 경과한 후, 전형적인 인슐린종의 임상양상과 생화학적 검사소견을 보이면서 간전이만을 보인 악성 인슐린종을 진단하고 부분적인 간 절제술 후 증상이 호전된 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 여자, 65세

주소: 공복시 어지러움증, 발한

현병력: 5개월 전부터 간헐적으로 공복시 어지러움증과 발한, 의식 저하가 반복되어 개인병원에서 포도당 주사 투여

접수일자: 2005년 3월 26일

통과일자: 2005년 7월 13일

책임저자: 우정택, 경희대학교 의과대학 내분비대사내과

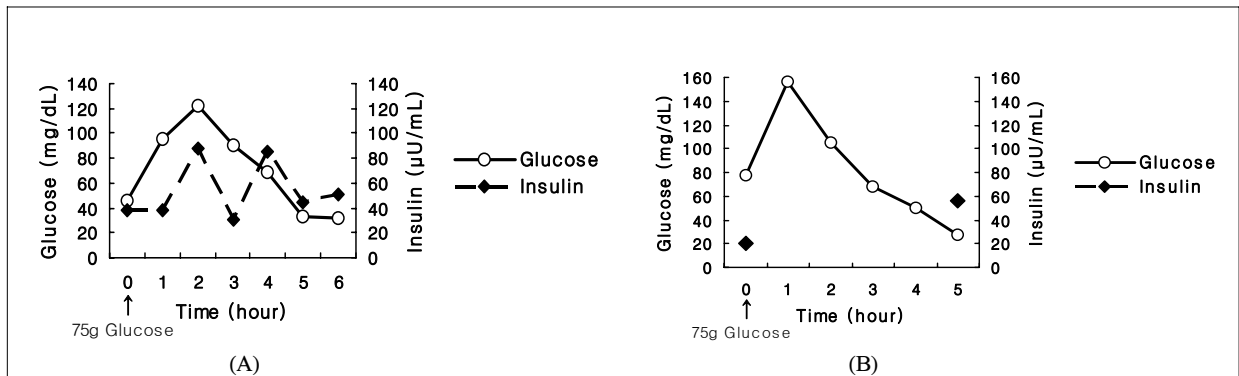


Fig. 1. 72 hours-fasting test after 75 g oral glucose loading. (A) 10 years ago. (B) The recent result.

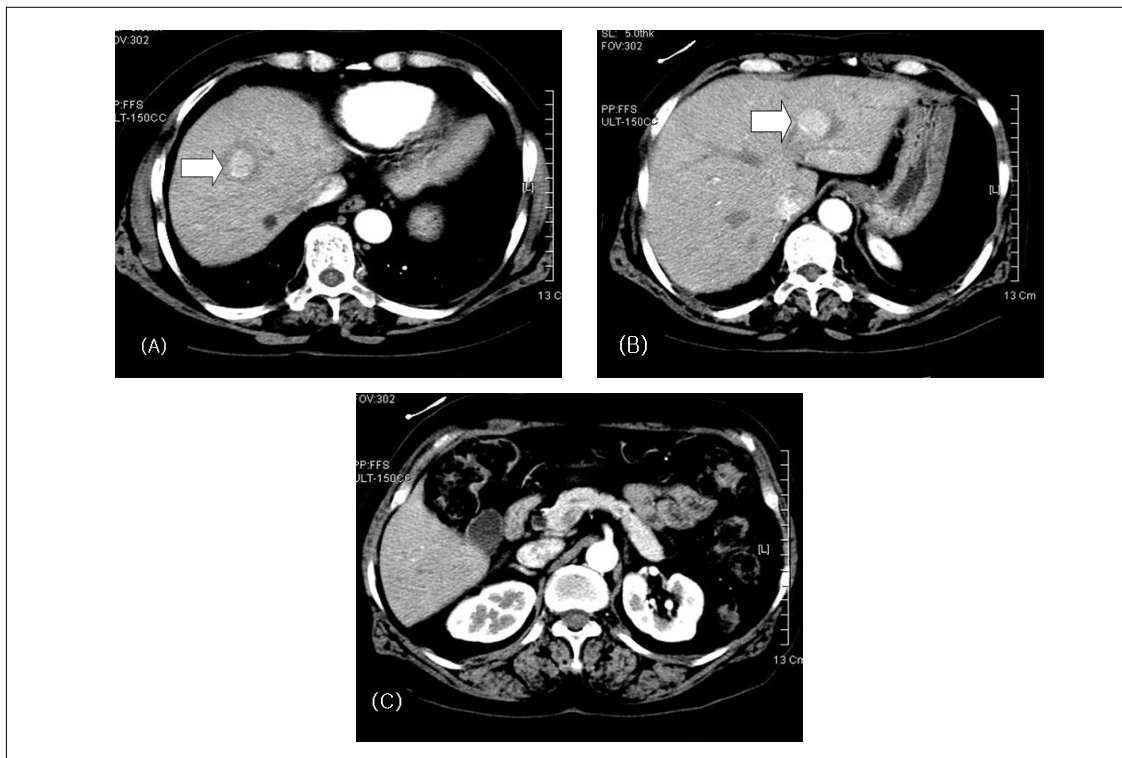


Fig. 2. Abdominal CT shows two bull's eye masses in the liver with central arterial enhancement and peripheral thick ring in right anterior and left lateral segment (arrows in A and B). There was no abnormal mass in the pancreas (C).

후 증상이 호전된 경험이 있었다. 환자는 이러한 증상을 방지하기 위해 빈번한 식사를 하였고, 5개월간 5 kg의 체중 증가가 있었다. 최근 1달 전부터 증상 발현의 횟수가 증가하고 특히 아침 식전에 어지러움증, 발한 및 의식저하가 반복되어 내원하였다.

과거력: 10년 전 환자는 공복시 어지러움증과 발한 및 의식 저하로 췌장 미부에 국한된 인슐린종으로 진단받고 부분 췌장절제술을 시행받았다. 입원 후 72시간 금식검사를 시행하였고, 검사 시작 6시간 후 혈중 포도당 농도는 32 mg/dL이었고, 이때 측정한 인슐린 농도는 50.6 μU/mL, 인슐린/포도당비 1.58 (μU/mL/mg/dL)로 증가된 소견을

보였고, 혈중 코르티솔은 21.7 μg/dL로 정상이었다 (Fig. 1). 수술 중 시행한 초음파 검사상 다른 부위의 병변은 관찰되지 않았고 수술 소견상 4 × 3 × 3 cm 크기의 종양이 췌장 미부에 있었고 수술 중 왼쪽 부신의 손상으로 혈종이 발생하여 왼쪽 부신 절제술을 동시에 시행하였다. 병리 조직검사상으로 인슐린종에 합당한 소견을 보였으며 이후 최근 5개월 전까지 별다른 증상없이 지내왔다. 환자는 당뇨병이나 간질환 및 기타 만성 질환의 병력은 없었고 약물 복용력도 없었다.

가족력: 특이 사항 없음

사회력: 특이 사항 없음

이학적 소견: 내원 시 환자는 급성 병색 소견을 보였으며

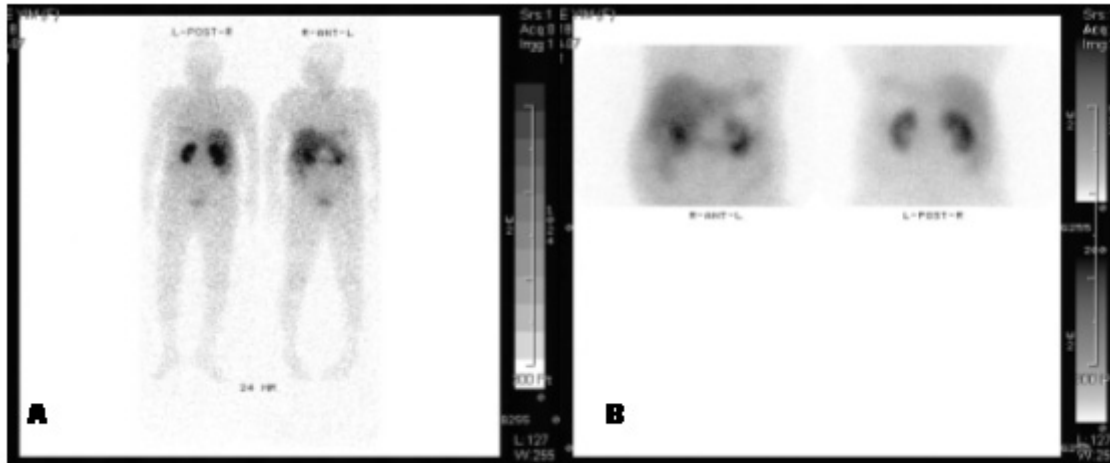


Fig. 3. Somatostatin scintigraphy shows normal uptake of liver, kidneys, large intestine at 24 hour image. Hepatic masses at abdominal CT were not synchronized with uptake of liver at scintigraphy.

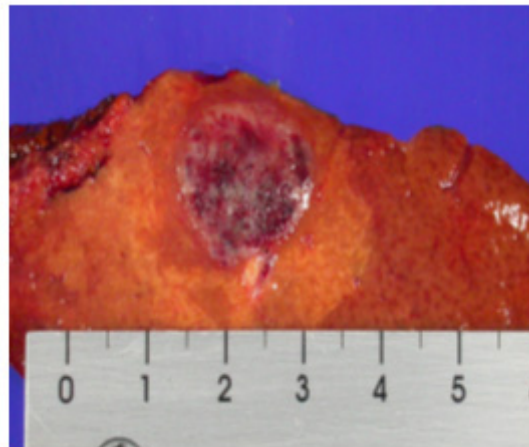


Fig. 4. The gross pathologic finding of the malignant insulinoma metastasized to the liver. The one tumor measuring $2.2 \times 2 \times 1.5$ cm is located in the resected liver.

의식은 혼돈 상태였다. 활력 징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 100 회/분, 호흡수 20 회/분, 체온 36°C 였다. 신장은 147.5 cm, 체중 60 kg, BMI 27.58 kg/m^2 로 비만 상태였다. 피부 착색 소견은 없었으며 모발, 액모, 치모도 정상이었다. 유즙 분비 혹은 말단비대 등의 소견은 없었고 갑상선 비대도 없었으며 촉진되는 림프절도 없었다. 동공 반사와 감각 및 운동능력 및 흉부 청진도 정상이었으며 복부에 촉진되는 종양이나, 통증 및 압통도 없었다. 안면이나 전신의 종창은 없었고 시야 검사도 정상이었다.

검사실 소견: 생화학 검사상 총빌리루빈 1.0 mg/dL, AST 22 U/L, ALT 19 U/L, 혈중 요소 12 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 나트륨 142 mmol/L, 칼륨 3.5 mmol/L 이었고, 일반 혈액 검사상 백혈구 $7800/\text{mm}^3$, 혈색소 13.2 g/dL로 정상이었

다. B형, C형 간염 바이러스 지표는 모두 음성이었고 α -fetoprotein은 0.01 ng/mL로 정상이었다. 공복시의 저혈당을 진단하기 위해 72시간 금식검사를 시행하였고, 금식 5시간 후 혈중 포도당농도는 28 mg/dL 이었고 이때 혈중 인슐린 $56.3 \mu\text{U/mL}$, C-peptide 4.9 ng/mL로 증가되어 있었으며 인슐린/포도당 비도 $2.01 (\mu\text{U/mL/mg/dL})$ 로 증가되어 있었으나 혈중 코티솔 농도는 $19.9 \mu\text{g/dL}$ 로 정상이었다 (Fig. 1). 이때 환자는 의식 혼돈 상태를 보였으나, 포도당을 주사한 후 의식은 회복되어 Whipple's triad를 모두 만족하였다.

방사선학적 소견: 흉부 X-ray 소견상 심비대 소견은 없었고 복부 초음파 검사상 각기 다른 부위에서 간 내 종양이 관찰되었다. 복부 컴퓨터 단층 촬영상 우전엽에 1개, 좌측엽에 1개에서 동맥기시 중심부에 조영이 증강되는 부위와 주변부의

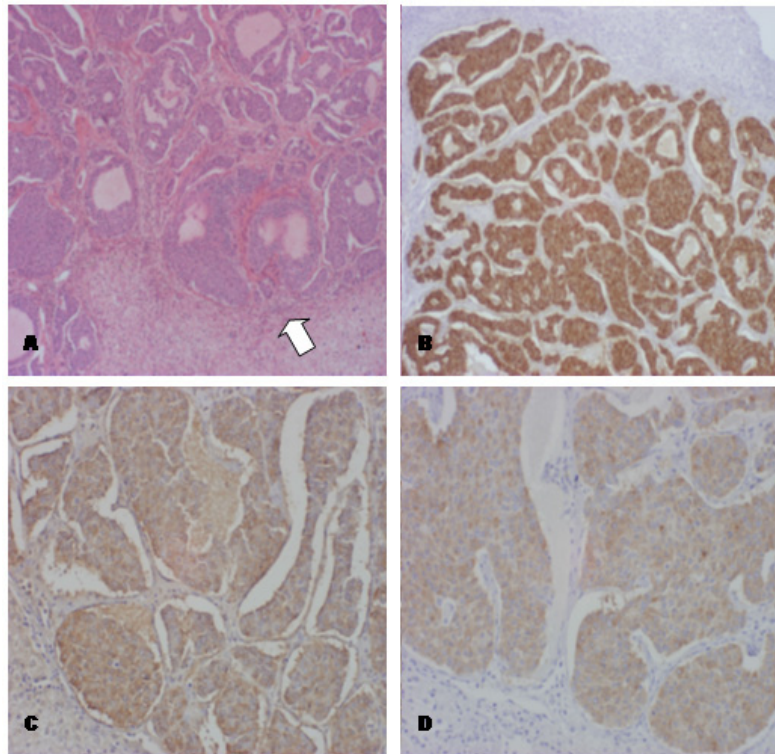


Fig. 5. (A) Section discloses portions of liver showing two foci of islet cell tumor with satellite nodules of microscopic sizes (arrow). Liver parenchyme shows mild fatty change and chronic inflammatory cell infiltration. (B)-(D) Sections disclose portions of liver showing islet cell tumor with positive immunohistochemical stain of insulin (B), Chromograninin (C), and Synaptophysin (D).

좁은 테를 보이는 bull's eye mass의 전형적인 소견을 보였다. 문맥기와 지연기에는 이 부위가 조영 증강이 주변부보다 떨어지는 소견으로 변하였고 잔여 췌장 부위에는 이상 소견이 없었다 (Fig. 2A, B, C). 소마토스타틴 수용체 스캔그래피의 24시간, 48시간 전신 및 복부 국소 영상에서 정상적으로 간 전체와 신장, 대장 부위에 섭취가 되었고, 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 보였던 간의 특정 병변 부위나 간 이외의 다른 부위에는 비정상적인 섭취 소견이 관찰되지 않았다 (Fig. 3).

치료 및 임상 경과. 환자는 하루에도 여러 차례 공복 시 발한, 어지러움증, 의식 저하가 있었으며 이때 혈당은 30~40 mg/dL 정도로 확인되었고 포도당을 투여한 후 이러한 증상들이 모두 호전되었다. 환자는 Whipple's triad에 합당한 소견을 보였고 저혈당임에도 불구하고 인슐린 농도가 증가되어 있으며 인슐린/포도당 비가 0.3 이상으로 증가되어 있었기 때문에 인슐린종을 진단할 수 있었다. 복부 컴퓨터 단층 촬영상 간 내 과혈관상으로 보이는 부위는 신경내분비 종양이 간으로 전이된 것으로 생각되어 수술 중 초음파 검사와 촉진으로 병변 부위를 확인하였다. 췌장 부위에는 종양 소견이 없었고 간내 병변만을 확인할 수 있었다. 병변 부위인 hepatic segment 2, 3, 8을 절제하여 (Fig. 4), 병리조직학적 검사상 정상적인 간 조직 내 인슐린종이 관찰되었고 (Fig. 5A), 면역조직화학검사로

Insulin +, Chromograninin +, Synaptophysin + 소견을 보여 인슐린종으로 확진할 수 있었다 (Fig. 5B, C, D). 환자는 수술 후 금식 시에도 저혈당이 발생되지 않았고 증상 발현 또한 없는 상태로 외래를 통하여 지속적인 추적 관찰 중에 있다.

고 찰

인슐린종은 췌장의 베타세포에서 인슐린의 과다분비에 의한 저혈당을 특징으로 하는 종양으로 1935년 Whipple에 의해 처음 보고되었고 발생빈도는 서구의 경우 매년 인구 100만 명당 1~5명 이내[3], 국내의 경우는 서구에 비해 보고가 적어 1966년부터 1991년까지 약 16예의 문헌 보고가 있었다[5]. 대부분의 인슐린종은 단일 양성 종양이나 2~10%는 다발성이고 [1], 5~15%에서 악성을 보이며 이는 조직의 침범유무와 타 장기로의 전이유무에 따라 결정된다[2].

인슐린종의 진단은 생화학적 검사와 종양의 위치를 파악하는 두 단계로 나누어 생각해 볼 수 있다. 생화학적 검사에서 표준적인 72시간 금식 검사로 Whipple's triad에 합당한지를 알아볼 수 있다. 이때 혈중 포도당 농도가 55 mg/dL 이하일 때 혈중 인슐린, C-펩타이드, 프로인슐린을 측정하여 저혈당임에도 이들의 혈중 농도가 높음을 확인하면 내인성 인슐린의

과다상태에 의한 인슐린종임을 확진할 수 있다[6]. 또한 장기간의 금식 검사 동안 수차례 혈당과 혈중 인슐린을 측정하여 인슐린/포도당 비가 0.3 이상일 시 인슐린종의 진단에 유용한 고인슐린혈증의 객관적인 지표라고 널리 인정되고 있다. 고인슐린혈증이 확인되면 다음 단계는 인슐린종의 위치를 파악(localization)하는 것이다. 성공적인 치료를 위해서는 수술 전 종양의 위치를 확인하여야 하며 양성 종양의 경우 증상의 경중에 관계없이 수술적 제거가 원칙이며[7], 악성 종양이라 하더라도 가능한 범위에서 수술적 제거를 하는 것이 좋다[8]. Mayo 클리닉의 보고에 의하면[9], 224예의 환자 중 58%에서만 종양 적출이 성공적이었고 33%에서 췌장의 부분 절제가 필요하였으며 수술 후 완치율은 88%로 나머지는 악성인슐린종이나 췌도세포 증식에서 기인하는 고인슐린혈증과 저혈당을 조절하기 위해 약물치료가 필요하였다.

본 증례에서 과거 인슐린종의 진단은 72시간 금식 검사상 Whipple's triad를 만족하고 인슐린/포도당 농도비가 1.58 (μ U/mL/mg/dL)이었고 복부컴퓨터 단층촬영상 췌장 미부에만 국한된 종양이 있어 단일 양성 인슐린종으로 추정하였고, 수술 중 초음파 검사로 위치를 다시 한번 확인한 후 수술을 시행하였다. 수술 중 초음파 검사법에 의한 위치 확인은 90%에서 가능하며 경험있는 수술자의 경우 촉진만으로도 위치를 확인할 수 있는 경우가 상당수에 이른다[10]. 본 증례에서도 수술 중 초음파로 췌장말단부에 국한된 종양을 확인하고 이 부분만을 절제하였다. 보통 인슐린종을 포함한 신경내분비종양은 서서히 성장하기 때문에 수술 후 재발이나 전이가 단기간에 발생하지 않을 수 있으나 본 예에서와 같이 10년 후 증상이 발현되면서 간으로의 전이성 병변만을 보이는 경우는 드물다[3,4]. 이번에도 환자는 72시간 금식 검사 결과 Whipple's triad를 만족하면서 인슐린/혈당비가 2.01 (μ U/mL/mg/dL)로 고인슐린혈증의 소견을 보였고, 복부초음파 및 복부컴퓨터 단층촬영상 잔여 췌장에는 종양이 보이지 않으면서 간내 과혈관상의 종양 소견을 보여 신경내분비종양을 의심할 수 있었다. 진단적 방법으로서 소마토스타틴 수용체 스캔은 신경내분비종양이 고친화성의 소마토스타틴 수용체를 가지고 있다는 점에 착안하여 octreotide에 동위원소를 붙여서 종양을 영상화하는 방법으로 간을 포함한 타 부위의 전이를 확인할 수 있다[11,12]. 그러나 정상적으로도 간 내 섭취가 일어나므로 간보다는 간 이외의 타기관으로의 전이를 확인하는데 그 민감도가 상대적으로 더 높다고 알려져 있다[13]. 또한 인슐린종에서는 소마토스타틴 수용체의 발현이 상대적으로 적어 40% 정도에서 음성소견을 보인다고 보고된다[14]. 본 증례에서도 복부컴퓨터 단층촬영상에서 관찰되었던 간내 종양부위에 대해 소마토스타틴 수용체 스캔에서 간의 특정부위에 이상 섭취 소견을 보이지 않았고 간 이외의 부위에도 이상섭취가 관찰되지 않았다.

대부분의 악성 인슐린종은 림프절이나 간전이를 보이며 드

물게는 골과 같은 부위로 전이가 될 수 있다[15]. 이와 같은 악성 인슐린종에서 수술이나 항암치료, 색전술, radiofrequency ablation, 소마토스타틴 유사물질과 같은 치료가 다소 단기적인 장점을 가지나, 예후는 중간 생존기간이 대략 2년 정도로 상대적으로 좋지 않다[16]. 그러나 Hirshberg 등은 악성 인슐린종 10예에서 진단 후 장기간의 생존율을 보이거나 간전이기가 매우 느리게 일어나는 드문 경우를 보고하였다[4]. 20년의 기간에 걸쳐 악성 인슐린종으로 진단된 62명의 환자 중 드문 임상상을 가지는 10명의 환자들의 임상 경과를 네 가지 임상형태로 분류를 하였는데, 첫째, 수술적 절제 후 림프절 전이가 동반되었으나 오랜 기간 동안 tumor-free survival을 보인 경우이고, 둘째, 진단 후 4~6년에 걸쳐 간전이로 재발된 경우이며, 셋째, 초기에 간 전이를 동반하였으나 16~30년 동안 생존한 경우였고, 넷째, 대량의 α -fetoprotein을 분비하는 간 종양을 보인 경우였다[4]. 본 증례에서는 췌장에 국한된 인슐린종을 절제한 후 오랜 기간 후 간전이로 재발한 드문 경우로, 수술적 치료로 환자의 증상은 호전되었다.

신경내분비 종양에서 전이된 간을 절제하는 것은 완치를 목적으로 하기보다는 호르몬의 과다 분비에 의한 증상을 조절하고 느린 속도로 성장하기 때문에 생존율을 증가시키기 위함이다[17]. 전이성 신경내분비 종양의 경과에 대해서 Que 등은[18] 전이성 내분비 종양으로 간 절제를 받은 74명의 환자를 조사한 결과 90%이상에서 증상호전을 보였고 4년 생존율이 70%이상임을 보고하였다. 따라서 이 환자에서 췌장부의 병변은 과거에 절제한 상태에서 간의 전이 부위를 최근 절제하였기 때문에 증상의 호전과 함께 생존율의 증가를 예상해 볼 수 있다.

악성 인슐린종은 수술적 제거를 하는 것이 좋으나 불가능할 경우 여러가지 약물 요법 등을 시행할 수 있다. 일차적으로 diazoxide나 octreotide, streptozocin 단독 또는 fluorouracil과의 병합요법등의 항암치료를 시도해 볼 수 있고[3,19], 항암제에 반응이 없을 시에는 간동맥 색전술 또는 화학색전술을 시행할 수 있다. 이외에도 복강경을 통한, 또는 초음파를 통한 경피적 radio-frequency ablation 치료가 효과적이라는 증례보고가 있었으며 cryoablation이나 ethanol ablation도 대안적 치료로 시도되고 있다[3].

본 증례는 췌장부에 국한된 인슐린종의 절제 후 10년이 지난 뒤에 증상의 발현과 함께 간으로의 전이성 병변만을 보여 수술적으로 제거하였으나, 인슐린종의 성장이 느리므로 앞으로 주기적인 추적 관찰이 필요하며 추후 다시 간으로의 전이성 병변이 발견된다면 항암제나 간동맥 색전술, radio-frequency ablation등의 치료도 시도해볼 수 있겠다.

요 약

저자들은 과거 췌장 미부에 국한된 인슐린종을 진단하여

부분적인 췌장 절제술을 시행한 환자에서, 10년 후 저혈당 증상으로 내원하여 혈청학적인 검사상 인슐린종을 진단하였고 복부컴퓨터촬영으로 남은 췌장부위에는 종양 소견이 없으면서 간으로의 전이성 병변만을 보인 악성 인슐린종을 진단하였다. 부분적인 간 절제술 후 인슐린을 분비하는 전이성 인슐린종으로 확진하였으며 수술 후 증상이 호전된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Boden G: *Glucagonomas and insulinomas. Gastroenterol Clin North Am* 18:831-845, 1989
2. Fajans SS, Winik AI: *Insulin-producing islet cell tumors. Endocrinol Metab Clin North Am* 18:45-60, 1989
3. Adrian S, David H, Richard D: *Radio-frequency ablation for symptom control in a patient with metastatic pancreatic insulinoma. Clin Endocrinol* 56:557-559, 2002
4. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, Libutti SK, Alexander HR, Wood BJ, Chang R, Kleiner DE, Gorden P: *Malignant insulinoma: Spectrum of unusual clinical features. Cancer* 104:264-272, 2005
5. 문병천, 김중호, 정창호, 전배완, 권용준, 한승수, 김광희, 이병두: *Somatostatin 투여로 임상적 호전을 보인 악성 인슐린종 1예. 대한내과학회잡지* 42:282-288, 1991
6. Service FJ: *Hypoglycemic disorders. N Engl J Med* 332:1144-1152, 1995
7. Moller DE, Flier JS: *Insulin resistance mechanisms, syndromes and implications. N Engl J Med* 325:938-955, 1991
8. Danforth DN, Gorden P, Brennan MF: *Metastatic insulin secreting carcinoma of the pancreas: Clinical course and the role of surgery. Surgery* 96:1027-1040, 1984
9. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ: *Functioning insulinoma incidence, recurrence, and long-term survival of patients: A 60-year study. Mayo Clin Proc* 66:711-719, 1991
10. Boettger TC, Weber W, Beyer J, Junginger T: *Value of tumor localization in patients with insulinoma. World J Surg* 14:107-114, 1990
11. Kvols LK, Brown ML, O'Connor MK: *Evaluation of a radiolabeled somatostatin analog in the detection and localization of carcinoid and islet cell tumors. Radiology* 187:129-133, 1993
12. Modlin IM, Cornelium E, Lawton GP: *Use of an isotopic somatostatin probe to image gut endocrine tumors. Arch Surg* 130:367-373, 1995
13. Krenning EP, Dwekkeboom DJ, Bakker WH: *Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]-and [123I-Tyr3]-octreotide: The Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med* 20:716-731, 1993
14. Modlin IM, Tang LH: *Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word. Gastroenterology* 112:583-590, 1997
15. Sarmiento JM, Que FG, Grant CS, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM: *Concurrent resections of pancreatic islet cell cancers with synchronous hepatic metastases: outcomes of an aggressive approach. Surgery* 132:976-982, 2002
16. Grama D, Eriksson B, Martensson H, Cedermark B, Ahren B, Kristofferson A, Rastad J, Oberg K, Akerstrom G: *Clinical characteristics, treatment and survival in patients with pancreatic tumors causing hormonal syndromes. World J Surg* 16:632-639, 1992
17. McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK: *Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. Surgery* 108:1091-1096, 1990
18. Que F, Nagorney D, Batts K: *Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. Am J Surg* 169:36-42, 1995
19. Schutt M, Lorch H, Kruger S, Klingenberg RD, Peters A, Klein HH: *Recurrent hypoglycemia caused by malignant insulinoma: chemoembolization as a therapeutic option. Med Klin (Munich)* 96:632-636, 2001