梨花醫大誌 : 第 7 卷 • 第 4 號 • 1984
Ewha Med. J. Vol. 7, No. 4, 1984

양성 비기능성 췌장도세포종 1례

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

노재경 • 김계남 • 윤견일 • 박이갑

이화여자대학교 의과대학 외과학교실

박 문 규 • 최 용 만

이화여자대학교 의과대학 병리학교실

한 운 섭

=ABSTRACT=

A Case of Benign Nonfunctioning Islet Cell Tumor of Pancreas

Jae Kyung Noh, M.D., Kye Nam Kim, M.D.,
Kyun Il Yoon, M.D., Lee Gab Park, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Moon Kyu Park, M.D., Yong Man Choi, M.D.

Department of General Surgery, College of Medicine, Ewha Womans University

Woon Sub Han, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University

The nonfunctioning islet cell tumors of pancreas are not associated with obvious sign and symptoms of hormone overproduction. Symptoms, most commonly pain and jaundice, are due to the mass effect of the tumor and invasion of the surrounding structures, and unlike functioning tumors, the location of the tumor has a direct bearing on the patient's symptoms.

We have experienced a case of benign nonfunctioning islet cell tumor of the pancreas in 47-year-old female. She was admitted to our hospital due to palpable large mass of her abdomen. She had no obvious sign and symptoms of hormone overproduction. The exploratory laparatomy was done under the impression of retroperitoneal tumor with the information of radiologic finding and abdominal C-T scan. The pathologic diagnosis was benign nonfunctioning islet cell tumor of the pancreas.

서 론

췌장의 비기능성 도세포종양은 임상적으로 과다한 호르몬 분비의 증후이나 증상이 없는 것으로서, 1947년 Lopez-Kruger[1]등에 의하면 도세포종양의 대부분에서 내분비 기능 및 임상증상의 출현이 없다고 하였고, 1950년 Howard[2]등의 보고에서는 398예의 도세포종양을 분석한 결과 41%가 비기능성 이었다.

그러나 최근의 보고에서는 비기능성 종양의 빈도가 감소하였음을 보여주었는데 1973년 Broder와Carter[3]의 보고에서는 52예의 전이된 췌장도세포암중 21%가 비기능성 이었고, 1980년 Kent[4]등의 보고에 의하면 1960년부터 1978년 사이에 Mayo Clinic에서 경험한 모든 췌장도 종양의 15%만이 비기능성 이었다. 국내에서는 1966년 신[5]등이 처음 보고한 이래 약 20여례[6]-[20]의 췌장도세포종양중 4례[7][11]에서 비기능성 이었다.

저자들은 최근 이화대학병원 내과에서 양성비기능성 췌장도세포종양 1예를 경험하였기에 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이○○, 47세, 여자.

주 소: 3개월전부터 복부에서 만져지는 덩어리와 불쾌감.

가족력 및 과거력: 특기사항 없음.

현병력: 3개월전 우연히 복부에서 덩어리가 만져짐을 발견하였고 이후 약간의 소화불량, 변비 및 동통이 나타나 본병원에 입원하였다.

이학적소견: 입원당시 전신상태는 다소 쇠약해 보였고, 복부 중앙에서 어른주먹크기의 단단한 덩어리가 만져졌으며, 이는 고정되어 있었고, 다소의 통증을 호소하였다.

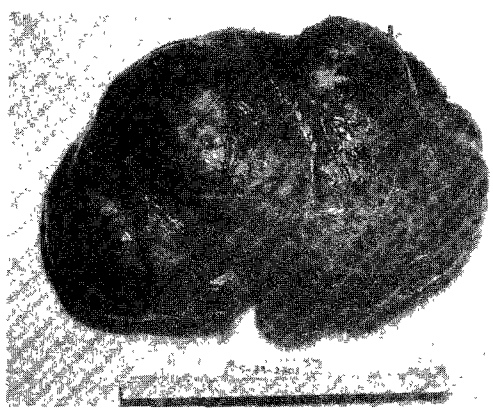
환자의 혈압은 120/70 mm Hg, 체온은 36.8℃, 맥박은 82/min, 호흡은 22/min, 체중은 50.5 kg 이었다.

검사소견: 입원후 검사한 소견은 다음과 같다. 혈색소 8.2 g/dl, 백혈구 5,100/㎣, 혈청 Na 138mEq/ℓ, K 3.7mEq/ℓ, Ca 9.5 mg/dl, 뇨검사는 정상이었다. 간기능 검사에서 혈청 총단백 7.1 g/dl, 알부민 3.9 g/dl, Total bilirubin 0.7 mg/dl, Alkaline phosphatase 90mu/ml, SGOT 32 unit, SGPT 15 unit로 정상치였다. 공복시 혈당은 85 ml/dl, amylase는 110unit로 정상치 였다.

X-선소견상 흉부에는 이상소견이 없었고, 단순복부촬영에서 우측 복부 중앙에 크고 희미한 음영이 보였고, 장내 gas 음영이 모두 좌측으로 밀려있었다. 소장촬영에서는 어떤 큰 덩어리에 의해 좌측으로 밀려 있었고, 십이지장의 C-loop이 넓어져 있었다. IVP에서도 덩어리에 의해 우측 콩팥이 후방으로 밀려있음을 보여주었다. 복부 C-T scan상에서 췌장두부 영역에 경계가 분명한 거대한 음영이 있는 외에 다른 장기는 정상소견을 보였다.

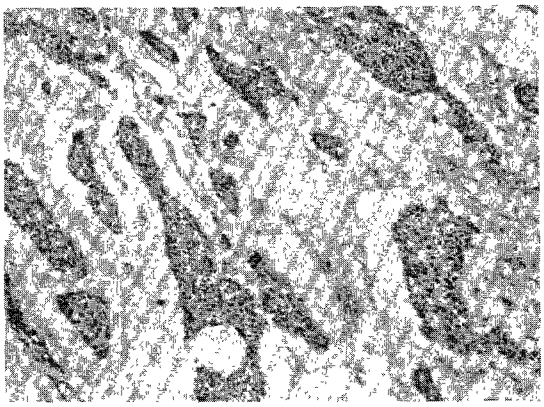
수술소견: 전신마취하에 15 cm 정도의 우상복부 절개로 수술을 시작하였다. 십이지장의 하부와 접한 후복막강내에 거대한 타원형의 종루가 위치하였다. 이는 하위대정맥과 십이지장에 유착되어 있어 박리가 매우 어려웠으며 무게는 1.5 kg이었고 육안적으로 다방성낭종모양이었다. 간장 및 신장등 다른장기는 비교적 정상소견을 보였고 육안적으로 주위조직 및 장기에 전이는 없었다.

병리학적소견: 육안적으로 종괴의 20×15×10 cm 이었고 잘 경계지고 얇은 피막으로 싸여 있었으며 결절상 표면을 보여 주었다(제1 도). 그 절단면은 암적색의 연한 조직과 중심부에 회백색 조직을 보여주었고 부분

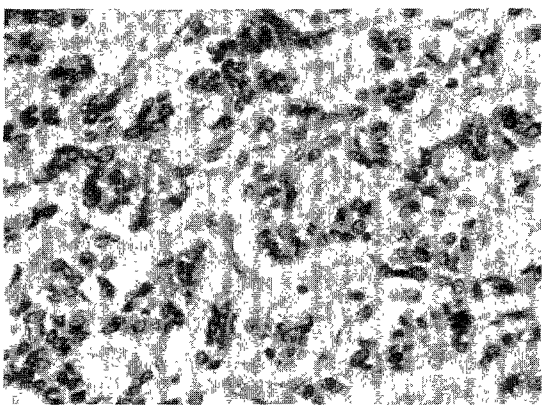


제 1 도 피막으로 덮힌 췌장종괴는 표면을 보여줌.

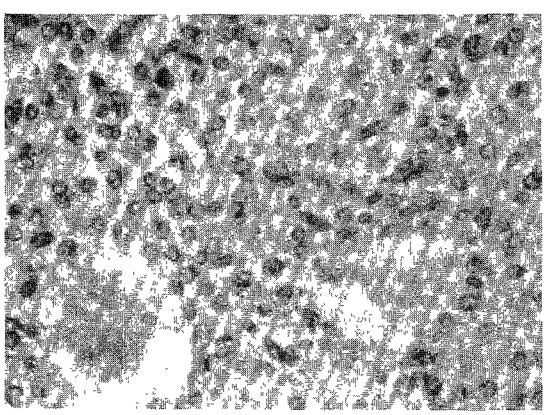
제 2 도 종괴의 절단면으로 암적색의 조직의 중심부는 회백색으로 보이며 부분적 낭성변화를 보임



제 3 도 다수의 종양세포군과 초자양 간질조직 및 혈관들이 보임(H.-E. 염색, 100×).



제 4 도 일정한 크기의 종양세포들과 소량의 간질조직이 보임(H.-E 염색, 200×).



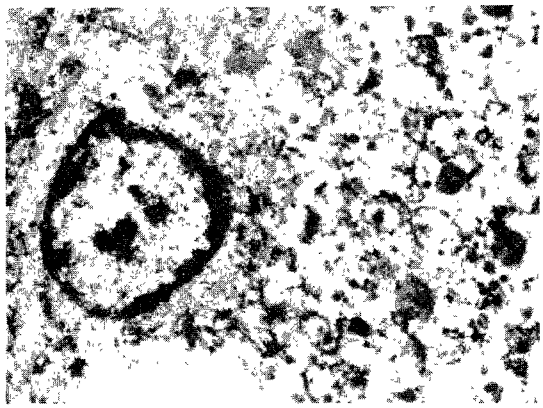
제 5 도 타원형 및 원형핵과 과립성의 세포질을 갖는 종양세포가 보임(H.-E. 염색, 200×).

적 낭성변화를 나타냈다(제 2 도).

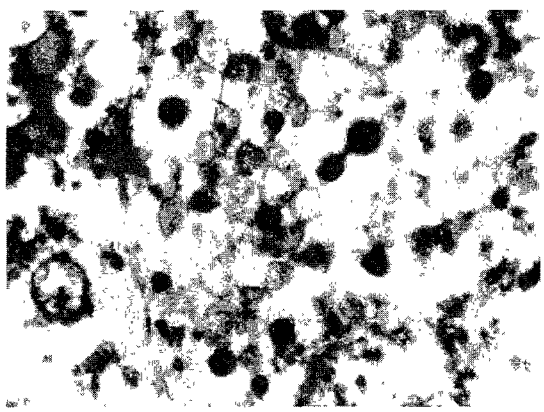
현미경적으로 이 종양은 많은 종양세포들과 다소의 간질조직으로 구성되었으며 간질조직내에는 비교적 혈관이 풍부하였다. 종양세포들은 집단을 형성하거나 세포삭 또는 판상배열을 하였고 비교적 균일한 크기를 나타냈다(제3도, 제4도). 핵은 원형 및 타원형이었으며 섬세한 핵염색질을 보여주었고 핵인은 뚜렷하지 않았다(제 5 도).

종양세포의 세포질은 과립성으로 비교적 풍부하였고 일부 간질조직내에 심한 초자성 변화를 보여 주었다(제 3도 제 5 도).

전자현미경적으로 종양세포의 핵은 원형으로 비교적 평활한 핵막을 갖고 있었다. 세포질은 포르마린 고정의 조직이기 때문에 많은 변화를 나타냈다. 그러나 세포질은 비교적 풍부한 상태였으며 전자밀도가 높은 과립을 갖고 있었다(제 6 도). 이 과립들은 결정상 구조가 아니었으며 과립의 중앙에서 전자밀도가 높은 부분을 볼 수 없었다(제 7 도).



제 6 도 : 중앙세포는 원형의 핵과 평활한 핵막을 보이며 풍부한 세포질과 과립을 보임.



제 7 도 : 세포질내 과립소견으로 전자밀도가 균일한 진한소견을 보임.
세포질에는 전자밀도가 높은 과립이 많이 분포하고 있음.

고 안

1902년 Nicholls[21]는 췌장의 췌장도세포 선종을, 그리고 1903년 Fabozzi[22]는 췌장도세포암을 처음 기술하였다. 그러나 췌장도의 생리학적 기능이 알려진 것은 1922년 Banting과 Best[23]에 의해 insulin이 추출되면서 였다. 5년후 Wilder[24]등이 insulin을 분비하는 전이된 췌장도세포종양을 처음 보고하여 악성 도세포종양과 임상적 hyperinsulinism사이의 상호관계를 밝혔다.

최초로 기능적 도세포종양을 성공적으로 치유하게된 것은 Graham[25]이 insulinoma를 제거함에 의해서였고, 3가지증후군을 기술한 이후 수년간은 기능성 도세포종양은 곧 hyperinsulinism과 hypoglycemia를 의미하게 되었다.

이후 APUD개념의 정립, 진단 및 종양발생부위에 대한 진단적 발전, 새로운 치료방법의 발달, 그리고 증후군에 대한 임상적 인식의 진전등으로 최근에는 내분비성 췌장종양의 분류를 다음과 같이 정리하였다[27].

Endopic Pancreatic Endocrine Tumor

① Glucagonoma(Diabetes-dermatitis syndrome)

② Insulinoma(Hypoglycemic syndrome)

③ Somatostatinoma(Inhibitory syndrome)

④ Pancreatic polypeptide islet cell tumor

⑤ Carcinoid islet tumor of the pancreas(Atypical carcinoid syndrome)

Ectopic Endocrine Tumor of the pancreas

① Pancreatic gastrinoma(Ectopic ulcerogenic syndrome)

② Vipoma of the pancreas(Watery-diarrhea syndrome)

③ Pancreatic corticotropinoma(Ectopic ACTH syndrome)

④ Pancreatic parathyrinoma(Ectopic hypercalcemia syndromc)

⑤ Others

그러므로 최근에 비기능성 종양의 발생 빈도가 감소하는 것은 과거에 비기능성으로 기술된 많은 종양들이 위에 기술한 기능성 종양들중의 하나로서 밝혀지기 때문이다.

췌장도세포종양중 가장 흔한 것은 β-cell에서 유래되는 산발적으로 발생되는 insulinoma이며 이들중 70~80%가 단일선종[27]이고 그다음이 non-β-cell에서 유래되는 취장 gastrinoma이다.

비기능성 췌장도세포종양은 발생학적 그리고 조직학적으로 기능성 도세포종양과 동일하지만 증상, 위치, 크기 및 악성의 빈도가 다르다. 가장 흔한 증상은 종양자체로 인한 영향과 주위조직의 침윤에 의한 동통 및 황달이다. 기능성 종양이 대개는 작고 췌장의 전반에 걸쳐 균일하게 분포하는 반면에 비기능성 종양은 크고, 고형인 단일병변으로서 주로 췌장의 두부에 위치한다[27].

저자가 경험한 도세포 종양에서는 위에 분류한 기능성 종양에 상응하는 증상이 없었을 뿐아니라, 황달이 없었고 복부에서 느껴지는 약간의 불쾌감이 있었으며, 거대한 타원형의 종괴가 췌장의 두부영역에 있었다.

Radioimmunoassay에 의한 순환성 polypeptide 의 양적 측정의 발달로 췌장의 내분비성 종양은 정확하고 빠른 진단이 가능하게 되었다. 대개는 circulating polypeptide의 기존공복시 농도가 tumor marker로서 진단 가능하지만 최근에는 자극 및 억제검사 (stimulation and suppresson test)의 발달로 더욱 정확한 진단이 가능하다[28]-[32].

종양의 발생부위검사로 X-선 검사, pancreatic scintiscan, ERCP, ultrasound, C-T scan 그리고 selective angiography등 외에도 최근 비교적 정확한 방법으로 selective percutaneous transhepatic pancreatic venous catheterization의해 췌장의 정맥혈을 선택적으로 채취하여 radioimmunoassay하는 방법이 있다[33]-[35].

다른 모든 내분비 종양의 경우와 마찬가지로 도세포종양의 악성도를 각각의 세포학적 특징에 근거하여 파악하기는 곤란하지만 종양세포의 간질침입이나 혈관 침입이 확인되거나 다른장기로의 전이가 있을 경우에는 악성종양이라고 진단할 수 있다[36][37]. 비기능성 도세포종양의 경우는 기능성 종양보다 악성도가 높으며 (92%)[4], insulinoma의 악성율은 8.3%[38]이며 Zollinger-Ellison증후군의 악성율은 25%[39]로 알려져 있다. 그러나 비기능성 췌장도세포종양은 서서히 성장하고, 전이가 있다고 해서 반드시 생존율이 짧다고만은 할 수 없다[4].

치료로서는 제거가능한 종양의 절제가 가장 중요하며 palliative effect를 위해 때로는 end organ의 외과적 절제술이 행해지기도 한다. 즉 ectopic ACHT 분비에 의해 이차적으로 발생한 피질증식증(cortical hyperplasia)를 위해 양측 부신절제술이 유용하며 특히 Zollinger-Ellison 증후군에서 완전위절제술이 상당한 효과가 있다. 그러나 전이된 병변이 많거나, multiple neoplastic lesion을 가지는 경우에는 외과적 수술을 하여도 그 효과가 불량하므로 이경우 특수 화학요법제인 streptozotocin을 국소적 또는 전신적으로 사용할 수 있다[40]. 이 약제의 주된 작용은 DNA합성을 저지하여[41][42], 세포를 파괴시키는 것으로서 Murray-Lyon[43]

등이 악성 도세포종양을 처음 사용하였고, Broder와 carter[40]에 의하면 전이된 도세포 종양을 가진 52명의 환자에서 기능성 종양의 경우 64%에서 생화학적 반응을 보였고 50%에서 종양의 크기가 감소하였으며, 비기능성 종양의 경우 8명의 환자중 5명에서 종양의 크기가 감소하였으며 이들중 1명은 complete response를 보였다.

Zollinger-Ellison 증후군의 경우에는 receptor blockade인 cimetidine이 최근에 많이 쓰이는 보조적 치료제이다[44][45].

결 론

저자들은 우리나라 문헌상 보고예가 드물었던 양성 비기능성 췌장도세포종양 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

1) Lopez-Kruger R, Dockery MB: Tumors of Langerhans. Surg Gyn Obs 1947, 85 : 495.
2) Howard JM, Moss NH, Rhoads JE: Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas: with 398 recorded tumors. Int Abstr Surg 1950, 90 : 417.
3) Broder LE, Carter SK: Pancreatic islet cell carcinoma. I. Clinical feature of 52 patients. Ann Intern Med 1973, 79 : 101.
4) Kent R, van Heerden J, Weiland L: Nonfunctioning islet-cell tumor. Ann Surg 1981, 193 : 185.
5) 신상균, 김학산, 민병철, 민경석 : 기능성 췌장 소도 세포선종의 1예. 대한의학협회지 1966, 9 : 21.
6) 김상효, 설대위 : 췌장에서 발생한 인슐린 분비종양. 대한외과학회지 1973, 15 : 79.
7) 장상랑, 이찬영 : 췌장에 발생한 Islet cell 종양 4예. 대한외과학회지 1974, 16 : 63.
8) 정제명, 허영수, 김종근, 김광연 : 췌장의 기능성 소도 세포종에 관한 임상적 관찰. 고대의대잡지 1976, 1 : 115.
9) 이태희, 강정채 : Insulin 분비종 1예 보고. 대한소화기병학회잡지 1978, 10 : 65.
10) 박노한, 김호경, 유태숙, 표인수, 이시형 : 저혈당증에 의한 경련발작 치료 1예. 신경정신의학 1978, 17 : 92.
11) 이영우, 목돈상 : 양성 췌장도세포종 2예. 대한외과학회지 1979, 21 : 92.
12) 이현숙, 서충호, 안동애, 임상호, 신정순 : Insulinoma 환자의 마취 1예 보고. 대한마취과학회지 1979, 12 : 82.
13) 최중용, 홍성태, 전정열 : Insulinoma, a case report. 대한외과학회지 1980, 23 : 32.
14) 정영조, 유석진 : 인슐린 분비 종양에 기인한 경련발작증의 1예. 인제의학 1980, 1 : 311.
15) 김정현, 이정균, 이홍규, 민헌기 : 인슐린 분비성 췌 도세포종 1예 보고. 대한내과학회잡지 1980, 23 : 1076.
16) 강창석, 심상인, 김선무, 이종무 : 인슐린 분비 췌장도 세포선암. 대한병리학회지 1982, 16 : 809.
17) 김형복, 박희두 : 췌장에 발생한 기능적 도세포종양 1예 보고. 대한외과학회지 1982, 24 : 1334.
18) 이광언, 심규식, 최의진, 이광우, 방병기, 민병기 민병석, 이종무, 김인철 : 인슐린 분비성 췌도 세포 선암과 임신. 대한내과학회잡지 1982, 25 : 103.
19) 김광연, 김용환, 차귀현 : 췌장의 기능적 베타도세포종양 3예. 대한외과학회지 1982, 24 : 40.
20) 박대천, 정도영, 김진우, 김광원, 김선우, 최영길 : 췌장동맥과 정맥의 인슐린 농도의 차이로 확진된 인슐린종. 대한내과학회잡지 1982, 25 : 95.
21) Nicholls AG: Simple adenoma of the pancreas arising from an island of Langerhans. J Med Res 1902, 8 : 385.
22) Fabozzi S: Ueber die Histogenese des primaren Krebses des Pankreas. In: Kent R, van Heerden J, Weiland L: Nonfunctioning islet-cell tumor. Ann Surg 1981, 193 : 185.
23) Banting FG, Best CH: The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med 1922, 7: 251.
24) Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson HE: Carcinoma of the islands of the pancreas: Hyperinsulinism and hypoglycemia. JAMA 1927, 89 : 348.
25) Campbell WR, Graham RR, Robinson WL: Islet cell tumors of the pancreas. Am J Med Sci 1939, 198 : 445.
26) Whipple AO, Frantz VK: Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. Ann Surg 1935, 101 : 1299.
27) Friesen SR: Tumors of the endocrine pancreas. N Engl J Med 1982, 306 : 580
28) Kaplan EL, Rubenstein AH, Evans R, Lee CH, Klementschitsch P: Calcium infusion: a new provocative test for insulinomas. Ann

Surg 1979, 190 : 501.

29) Kaplan EL, Jaffe BM, Peskin GW : A new provocative test for the diagnosis of the carcinoid syndrome. Am J Surg 1972, 123 : 173.

30) Passaro E Jr, Basso N, Walsh JH : Calcium challenge in the Zollinger - Ellison syndrome. Surgery 1972, 72 : 60.

31) Deveney CW, Deveney KS, Jaffe BM, Jones RS, Way LW : Use of calcium and secretin in the diagnosis of gastrinoma (Zollinger - Ellison syndrome). Ann Intern Med 1977, 87 : 680.

32) Friesen SR, Tomita T : Pseudo - Zollinger - Ellison syndrome : hypergastrinemia, hyperchlorhydria wlthout tumor. Ann Surg 1981, 194: 481.

33) Ingemansson S, Kühl C, Larsson L -I, Lunderqist A, Lundquist I : Localization of insulinomas and islet cell hyperplasias by pancreatic vein catheterization and insulin assay. Surg Gynecol Obstet 1978, 146 : 725.

34) Ingemansson S, Larsson L - I, Lunderquist A, Stadil F : Pancreatic vein catheterization with gastrin assay in normal patients and in patients with the Zollinger - Ellison syndrome. Am J Surg 1977, 134 : 558.

35) Ingemansson S, Holst J, Larsson L - I, Lunderquist A : Localization of glucagonomas by catheterization of the pancreatic veins and with glucagon assay. Surg Gynecol Obstet 1977, 145 : 509.

36) Greider MH, Rosai J, McGuigan JE: The human pancreatic islet cells and their tumors. Cancer 1974, 33 : 1423.

37) Rosai J : Ackerman's surgical pathology. 6th edition, St. Louis, CV Mosby, 1981, p.675.

38) Van Heerden JA, Edis AJ, Service FJ : The surgical aspects of insulinomas. Ann Surg 1979, 189 : 677.

39) Deveney CW, Deveney KS, Way LW : The Zollinger - Ellison syndrome - 23 years later. Ann Surg 1978, 188 : 384.

40) Broder LE, Carter SK : Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. Ann Intern Med 1973 79 : 108.

41) Reusser F : Mode of action of streptozotocin. J Bacteriol 1971, 105 : 580.

42) Rosenkranz HS, Carr HS : Differences in the action of nitrosomethylurea and streptozotocin Cancer Res 1970, 30 : 112.

43) Murray - Lyon IM, Eddleston ALWF, Williams R, et al : Treatment of multiple hormone producing malignant islet - cell tumor with streptozotocin. Lancet 1968, 2 : 895.

44) McCarthy DM : Report on the United States experience with cimetidine in Zollinger - Ellison syndrome and oter hypersecretory states. Gastroenterology 1978, 74 : 453.

45) Idem. The place of surgery in the Zollinger - Ellison syndrome. N Engl J Med 1980, 302 : 1344.