

인슐린 분비성 췌장세포암 1례

영남대학교 의과대학 내과학 교실
안재희 · 서혜상 · 윤성철 · 윤경우 · 최수봉 · 이현우

서 론

인슐린 분비성 췌도세포종은 그 빈도가 흔하지 않으며 췌도의 베타세포에서 발생하고 인슐린을 과다하게 분비함으로써 공복시의 저혈당을 특징으로 한다. 1902년 Nicolls 등은 췌도에서 발생하는 선종을 처음으로 기술하였고, 1927년 Wilder 등은 췌장의 베타세포에서 발생한 종양과 저혈당과의 상호관계를 처음 보고 하였으며¹⁾. 1929년 Roscoe Graham이 organic hyperinsulism에 대해 외과적 절제에 의해 고 인슐린혈증을 치료한 결과를 보고 하였으며,²⁾ 한국에서는 신동이 보고한 바 있다.³⁻⁹⁾

인슐린종은 그 주증상이 경련성 질환이나 뇌종양 및 정신질환과 유사하므로 이들과의 감별진단을 요한다. 영남대학교 내과학 교실에서는 간질발작후 혼수상태로 내원한 환자에서 혈당치와 혈중 인슐린치 및 24시간 뇌 C-peptide치를 동시에 측정하고 선택적 췌도액 활영술로 확인 한 후 종양적출을 시행한 인슐린종 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

- 환자: 김○자, 44세, 여자.
- 주소: 2일동안의 혼수상태
- 현병력: 입원 2일전 아침식사를 거르고 generalised tonic and clonic seizure와 더불어 혼수상태에 있는 환자를 보호자가 발견 후 응급실로 데

리고 왔으며 50% D/W 한 앰플을 정맥 주입후 의식이 회복되었다. 간질발작증세는 3년전 처음 시작되었고 처음에는 3달에 1번정도 했으나, 최근에는 1주일에 한번정도였다고 한다. 혼수상태 기간도 2내지 3시간 정도였으나, 장기간 혼수상태로 있었던 것은 처음이었다. 간질발작은 주로 아침 7시에서 10시 사이에 일어났다. 약 2년전 모신경과의원에서 간질로 전단 받은 후 항경련제를 투여 받았으나 효과가 없었다.

- 가족력: 남편; 폐 결핵
- 과거력: 고혈압, 폐 결핵, 당뇨병의 병력은 없었다.
- 이학적 소견: 내원 당시 혈압은 130/80mmHg, 맥박 70회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37°C이었다. 체중 78kg, 신장 160cm로 약간 비만한 상태였다. 의식은 불명했으나 공막에 황달이나 결막에 빈혈은 없었다. 경부임파절은 촉지되지 않았으며 폐의 청진상 건성 또는 습성 나음은 들리지 않았다. 심장청진상 심음은 규칙적이었으며 잡음은 들리지 않았다. 복부 진찰상 간이나 비장은 만져지지 않았으며 비정상적인 종물도 촉지되지 않았다. 신경학적 검사상 동공의 대광반사는 정상이며, 크기는 양측이 동일했다. 심전반사도 정상이었으며 병적 반사반응은 없었다.

- 일반 검사 소견: 응급실 내원 당시 백혈구 14,000/mm³, 해모글로빈 13.9mg/dl, 해마토크리트 39%, 혈소판 178,000/mm³이었다. 혈청전해질은 Na 146mEq/L, K 3.5mEq/L, Cl 105mEq/L였으며 혈당치는 16mg/dl이었다. 입원후 혈청 생화학

Table 1. Serum glucose and insulin level after fasting for 10hr and administration of glucose via oral route

	Hours after fasting	Hours after glucose intake			
	10	1	2	3	5
Glucose (mg/dl)	36	49	77	94	66
Insulin (uIU/ml)	75		121		68
Insulin/Glucose	2.1		1.6		1.0

검사상 Ca 9.0mg/dl, inorganic P 1.4mg/dl, BUN 22mg/dl, Creatinine 1.0mg/dl, total protein 7.4 g/dl, Albumin 3.6 g/dl, SGOT 34IU/L, SGPT 20IU/L, alkaline phosphatase 161IU/L이었다. 심전도, 소변검사, 대변검사, 동맥혈 검사는 정상이었다. 입원 3일째 시행한 금식검사에서 금식 10시간 후 혈중 및 심계항진을 호소하였으며 이 당시 혈당은 36mg/dl, 혈중 insulin은 75uIU/ml로 저혈당에 비해 혈중 insulin치가 크게 증가되어 있었다 (정상치는 3~35uIU/ml). 바로 시행한 당부하검사의 결과는 아래 표와 같다. (Table. 1) 24시간 뇌 C-peptide는 4410750ng/dl로 정상치의 4배 이상 증가되어 있었다. 동시에 측정한 혈중 cortisol은 정상 범주에 속했다.

- 방사선학적 소견 : 두부전산화 단층 촬영은 정상이었으며, 흉부, 복부단순촬영 및 복부전산화 단층촬영상 (photo. 1) 특이한 소견은 보이지 않았다.



Photo. 1. Abdominal computed tomography shows no definitive abnormalities in pancreas, liver and kidney.

선택적 췌장동맥촬영술에서 췌장두부 부위에 1cm 크기의 병변이 관찰되었다. (photo. 2)

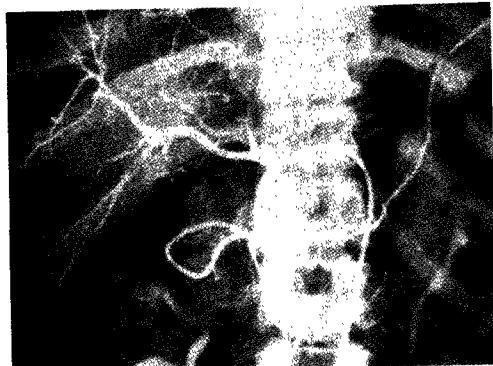


Photo. 2. Seledtive pancreatic angiography shows about 1cm sised ill defined contrast stain in capillary phase in medial aspect of duodenal cap stain.

수술소견 : 췌장체부 전면에서 약 $0.5 \times 1\text{cm}$ 의 종물을 발견 이를 적출 (Enucleation)한 후 냉동조직검사를 시행한 결과 양성으로 판명되었다.

수술중 및 수술후 경과 : insulin 및 C-peptide 치를 종물을 적출하기 전후 문정맥과 비정맥에서 채혈한 결과 적출전에는 문정맥 (portal vein)의 insulin 및 C-peptide치는 366.03uIU/ml와 17.00ng/mg으로 정상치에 비해 크게 증가되어 있었다. 적출전 비정맥의 insulin 및 C-peptide치는 107.17uIU/ml와 9.53ng/mg로 정상치에 비해 크게 증가되어 있으나, 문정맥의 그것보다는 감소되어 있었다. 종양을 적출후 바로 검사를 반복한 결과 insulin 및 C-peptide치가 거의 정상에 가까워 종양 적출이 완전하게 되었음을 확인했다. (Table. 2) 수

Table 2. Serum insulin and c-peptide at portal and splenic vein after enucleation during operation

	Splenic vein		Portal vein	
	Insulin (uIU/ml)	C-peptide (ng/ml)	Insulin	C-peptide
Pre-op	107.17	9.53	366.03	17.70
Post-op	15.52	4.13	43.49	3.22

술후 10일에 시행한 24시간 뇌 C-peptide치가 34740ng으로 정상이었다.

• 병리소견 : 크기는 $0.5 \times 1\text{cm}$ 이었고, 측지상 단단하게 느껴졌으며 절은 적갈색을 나타내는 well demarcated된 종물이었다. 현미경적 소견은 다음과 같다 (photo. 3, 4).

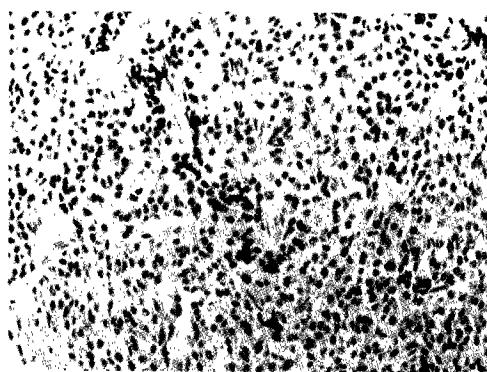


Photo. 3. Microscopic findings, low power.
The tumors is composed of a uniform population of cells with round regular nuclei, and moderate amount of eosinophilic granular cytoplasm.

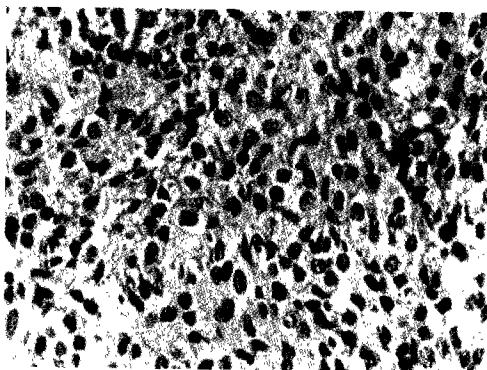


Photo. 4. Microscopic findings, high power.

고 칠

전술한 바와 같이 1902년 Nicols 등이 처음으로 체장 세포종을 기술한 이후 1929년 Roscoe Graham 등이 인슐린종의 첫 성공례를 발표하였으며 한국에서도 10례 정도 보고되어 있다.³⁻⁹⁾

인슐린종은 대단히 드문 종양으로 Schein 등¹⁹⁾에 의하여 인구 10만명당 한명이며 Lopez-Kruger²⁰⁾에 의하면 사후 검사상 0.08%라고 보고하고 있다. Stefani⁸⁾ 등이 1067례를 분석한 결과 남자가 40.3%, 여자에서 68%로 여자에서 발생 빈도가 약간 높으며, 발생연령은 4세에서 82세까지 다양하나 평균연령은 48세로 보고하고 있으며, Lawrence 등은 남녀 발생빈도는 동일하며 평균 연령은 52세라고 보고하고 있다. 저자들이 경험한 예는 45세의 여성이다.

인슐린종은 대부분 양성이며, 고립성이며 단지 10%만이 다발성으로 나타나는 것으로 알려져 있다. Johnsone¹³⁾에 의하면 다발성으로 나타날 경우, 다발성 내분비성 신생물의 일부로 나타날 수 있다고 보고하고 있다. 양성 인슐린종의 발생은 체장 전반에 고루 발생하며 대부분 $1\sim 5\text{cm}$ 이고, 악성 인슐린종은 대부분이 체장의 체부 및 미부에 발생하고 진단시 3분지 1에서 전이가 되어 있는 상태다. 가장 전이가 잘 되는 장기는 간이며, 주위 입파선과 복부내 순서로 많으나, 원이적 전이는 드문 것으로 되어 있다. 저자들이 경험한 데도 크기 1cm의 양성 단발성이었다.

인슐린종의 증상은 저혈당으로 인한 것으로 신경정신과 증세로 의식소실, 말의 어둔함, 혼운, 시야장애, 간질발작등이 있다. 심액계통 증세로는 심계항진, 빈맥, 고혈압, 흉통을 호소하고 있으며, 위장

관계통 증세로는 드물지만 오심 구토가 있을 수 있다. 저혈당이 오래 지속되면 중추신경계에 불가역적 손상을 일으킬 수도 있다. 저혈당 증세는 주로 늦은 오후 혹은 아침 식사 전에 생기며 운동중에 생길 수도 있다. 환자마다 증상의 유발 간격 및 기간이 다르다.^{10, 13, 14)} 인슐린종 환자에서 호소하는 증세의 빈도를 보면 시야장애, 심계 항진, 무력감이 85%, 행동장애가 80%, 혼수상태가 53%, 간질발작이 12%에서 나타난다¹⁴⁾고 하며, 따라서 정신 신경과적 환자와 감별이 중요시 되고 있다. 그러나 이 모든 증세는 포도당을 주입 저혈당을 교정하면 즉시 사라진다고 한다. 본 증례에서는 조식전과 장기간 음식을 섭취하지 않을 시 간질발작이 특징적으로 발생했고 약 3년간 간질발작에 대한 치료를 받은 병력이 있었다. 응급실 도착 당시 의식은 없는 상태였으며 포도당 주입후 즉시 의식은 명료해졌으나, 약 2일간 혼수상태로 방치된 관계로 약간의 정신착란 및 지능장애가 관찰되었고, 뇌파검사상 왼쪽 전두엽에서 완만파가 의심되었다. 이 증후 역시 시간이 지나면서 좋아졌다.

인슐린종의 진단은 공복시 혈당과 인슐린치를 같이 측정하는 것이 가치가 있다. 공복시 혈당이 50mg 이하가 될 때까지 72시간동안 규칙적인 채혈이 요구되며 공복시 혈당과 인슐린 농도의 상호비 (insulin / glucose ratio)가 진단에 도움이 된다. 특히 혈당이 50mg 이하이면서 인슐린 농도와 혈당치의 비가 0.3 이상일 때 비정상이라고 하였다. 정상인에서는 혈당치가 30mg이하일 때는 혈중 인슐린 농도는 제로에 가깝다고 한다. 본 증례에서는 10시간 공복시 혈당치가 36mg/dl이었으며 I/G ratio는 0.3 이상이었다.

혈중 인슐린이 내부에서 생성된 것인지 외부에서 주입된 것인지를 구별하기 위하여 혈중 혹은 뇌중 C-peptide를 측정하여야 한다. 내성 인슐린은 Proinsulin의 C-peptide와 insulin으로 분리되어 문정액으로 유리되기 때문에 인슐린종은 혈중 인슐린 농도 증가와 함께 C-peptide 농도가 증가한다. 그러나 외부에서 주입된 인슐린은 C-peptide를 생성하지 않는다. C-peptide는 혈청 및 뇌에서 측정할 수

있으며 본 증례에서는 뇌 C-peptide가 정상의 5배 이상까지 증가되어 있었다.

Gutman²¹⁾은 proinsulin이나 insulin-like component를 측정하는 방법을 사용하여 proinsulin 23~28% 증가 되었음을 보고하고 있다. 공복시 혈당치가 50mg 이하로 떨어지지 않을 경우 tobultamide, leucine, calcium, gluconate,¹⁸⁾ glucagon을 이용한 유발검사가 진단에 도움이 되며 특히 tobultamide검사가 가장 유용한 것으로 알려져 있다. 본 증례에서는 공복시 혈당이 50mg/dl 이하로 나와 이 검사를 사용하지 않았다. 그외 악성인 경우 약 60%에서 HCG가 증가된다는 보고도 있다.

Insulinoma의 위치는 수술적 제거이기 때문에 임상증상 및 금식검사에서 인슐린종이 의심이 될 경우 그 부위를 확인해야만 한다. 그 방법으로는 판혈적인 것으로 선택적 혀장동맥 활영술과 혀장정맥의 부위별 insulin과 C-peptide를 측정하는 것이 있고, 비판혈적인 방법으로 초음파 활영 및 전산화 단층촬영이 있다. 선택적 혀장동맥의 활영의 경우 과거 보고에는 진단율이 20% 정도였으나, Estein²²⁾에 의하면 41명의 환자중 29명에서 이 방법을 사용 위치를 확인하였고 단지 10명에서 위치를 확인하지 못했다. Alfidi²³⁾에 의하면 gastric insufflation, superselective arteriography, large amount of dye, subtraction 방법을 사용할 경우 86%의 진단율을 보고하고 있다. 초음파 활영 및 전산화 단층 촬영을 사용 위치를 확인하는 데는 어려움이 있다. 왜냐하면 인슐린 종의 크기가 주로 2cm이하이기 때문이다. 그러나 간장 및 기타 장기에 전이유무를 알아보는데는 도움이 된다. 본 증례도 복부 전산화 단층 촬영에서는 종물이 확인하지 않았으며 선택적 혀장동맥 활영술과 subtraction 방법을 사용 종물의 위치를 확인하였다.

치료는 조기에 외과적 종양적출을 시행함으로써 완치를 기대할 수 있다. 수술적 방법으로는 선택적 혀장동맥 활영술로 위치를 확인 종물을 적출(enucleation)하는 방법과 위치가 불분명한 경우 시험적 개복술을 시행 혀장을 촉지하여 위치를 확인하거나 혀장 부분 절제술을 시행하면서 수술중 혈당치

를 monitoring하는 방법이 있다.¹⁴⁾ 그외 악성종양이거나, 환자상태상 수술을 받을 수 없을 경우, 환자가 수술받기를 거부할 경우, 수술중 종물을 확인하지 못했을 경우 약물요법을 시행해야만 한다. 전이성 악성종양이 아닌 경우 Diazoxide, Phenytoin, Propranolol, Verapamil등을 사용하는데 이중 Diazoxide를 가장 많이 사용한다. Diazoxide는 인슐린 분비를 감소시켜 혈당을 올리나 나트륨 저류작용에 대한 질항작용이 있기 때문에 나트륨 배설작용이 있는 이뇨제를 병용하는 것이 좋다. Diazoxide의 유효량 범위는 150~450mg이며 이들 약물은 수술 2일전 중단해야 된다. 전이성 인슐린종의 경우 Streptozotocin과 5-FU를 사용하여 Samuel등¹⁷⁾이 Streptozotocin을 전이성 insulin종 환자에 사용 효과를 보았음을 보고하고 있다.

요 약

본 저자들은 44세의 여자환자로 3년전부터 발생한 경련성 발작후 의식소실로 간질로 진단 받은 후 항경련제를 투여받았으나 효과가 없었던, 금식검사에서 혈청 insulin, C-peptide, glucose, 24시간뇨 c-peptide 및 선택적 체장동맥 활영술로 인슐린종을 진단, 수술로 종물을 적출후 경련성 발작이 사라진 인슐린종 1례를 경험하였기에 문현고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 현

- Wider, R. D.: Carcinoma of islands of pancreas, hyperinsulism and hypoglycemia. JAMA, 89: 348, 1927.
- Maltby, E. J., and Robinson, W.: Dysinsulisms, Conclusion and Come due to Islet tumor of the pancreas with operation and cure.
- 신상균, 김학산 등: 가능성 체장 소도 세포선종의 1례. 대한의학협회지, 9: 21, 1966.
- 김상효, 설대위: 체장에서 발생한 인슐린 분비종양. 대한의과학회지, 15: 79, 1973.

- 이태희, 강정채: Insulin 분비종 1례 보고. 대한소화기병학회지, 10: 65, 1978.
- 박노한, 김효경: 저혈당증에 의한 경련발작치료 1례. 신경정신의학, 17: 92, 1978.
- 김정현, 이정균: 인슐린 분비성 체도 세포종 1례 보고. 대한내과학회잡지, 23: 1076, 1980.
- 박대천, 정동영: 체장동맥과 정맥의 인슐린농도 차이로 확진된 인슐린종, 대한내과학회잡지, 1: 95, 1982.
- 이광언, 심규식: 인슐린분비성 체도 세포선암과 임신. 대한내과학회잡지, 1: 103, 1982.
- Paride Stefani: Beta-islet cell tumors of the pancreas: Results of a study on 1,076 cases. Surgery, 75(4): 597-609, 1974.
- Paul Wermer: Genetic aspects of adenomatosis of endocrine gland. American journal of medicine, march, 363: 371: 1954.
- Lawrence, E., Broder: Pancreatic islet cell carcinoma. Annals of internal medicine, 79: 101-107, 1973.
- F. John Service: Insulinoma clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. Mayo Cli. Proc. July. Vol., 51: 417-428, 1976.
- Charles, J., Filipi: Diagnosis and management of insulinoma. American journal of surgery, Vol. 125: 231-239, 1973.
- Shiao-Wei Shen: Disordered glucose and insulin metabolism in patients with insulinoma. Arch Intern. Med. Vol. 135: 668-672, May. 1975.
- Noebert Schnell: Circulating glucose and insulin in surgery for insulinomas. JAMA. avg. 23, Vol. 217(8): 1072-1078, 1971.
- Samuel, G., Taylor. III: Streptozotocine therapy for metastatic insulinoma. Arch Intern. Med. Vol. 126: 654-657. Oct., 1970.
- Edwin, L. Kaplan: Calcium infusion, A new provocative tests for insulinomas. Ann. Sur.

- Vol. 190(4) : 501-507, 1979.
- 19. Schein, P. S. : Islet cell tumors : Current concepts and Management. Ann. Inter. Med., 79 : 239, 1973.
 - 20. Loperz-Kruger, R. : Tumor of the islets of Langerhans, Surg. Gynec. Obstet, 85 : 495, 1947.
 - 21. Gutman, R. A. : Circulation Proinsulin like material in patients with functioning insulinoma. N. Engl. J. Med., 284 : 1003, 1971.
 - 22. Epstein, H. Y. : Angiographic localization of insulinoma. Ann. Surg., 169 : 349, 1969.
 - 23. Alfidi, R. J. : Arteriography in hypoglycemia. Surg. Gynec. Obstet, 133 : 447, 1971.

— Abstract —

One Case of Insulinoma

Jae Hee Ahn, Hye Sang Seo, Sung Chul Yoon
Kyung Woo Yoon, Soo Bong Choi, and Hyun Woo Lee

*Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University*

Insulinoma is a rare tumor, occurring more often in women and in the older age range. Eighty percent of patients have a single benign tumor, usually 2cm in diameter, located with about equal frequency in body, head or tail of pancreas and amenable to surgical cure. About 10% have multiple tumors. The remaining 10% of patients have metastatic malignant insulinoma. The symptom of insulinoma is characterized by the periodic attack of hypoglycemia of blood sugar level below 50mg%, by fasting or exertion, and rapid relief of symptom by oral or intravenous administration of glucose. Symptom often lead to misdiagnosis as a neurologic or psychiatric disorder.

A case described by authors was 44-year old female with the chief complaints of the loss of consciousness, epileptic seizure although she has been treated by anticonvulsants. Serum blood sugar and insulin level during fasting sugested insulinoma but abdominal computed tomography shows no definitive mass in pancreas. Celiac angiography revealed insulinoma. She transferred to the defartment of General Surgery and was performed enucleation. Microscopic findings shows the islet cell tumor of pancreas. A brief review of the literature was made.