

췌장의 Islet Cell Tumor 12예에 대한 임상적 고찰

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 일반외과

김대겸 · 이상달 · 남석진 · 최성호
조재원 · 양정현 · 김용일

- Abstract -

Pancreatic Islet Cell Tumor: Clinical Review of 12 Cases

Dae Kyum Kim, M.D., Sang Dal Lee, M.D., Seok Jin Nam, M.D., Seong Ho Choi, M.D.
Jae Won Joh, M.D., Jung-Hyun Yang, M.D. and Yong Il Kim, M.D.

Department of Surgery, Samsung Seoul Medical Center,
College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Background: Pancreatic islet cell tumors are very rare tumors that are classified into functioning, secreting hormone with specific symptoms, and nonfunctioning tumors without distinct symptoms. Because of their rarity, studies of them have been limited.

Methods: We experienced 12 cases of pancreatic islet cell tumor at Samsung Seoul Medical Center from October 1994 to May 1998 and reviewed charts retrospectively.

Results: The mean age was 43.3 years; 46.3 years for those with functioning tumors. The most common symptom in nonfunctioning tumors was abdominal pain; other symptoms were abdominal mass, diabetes mellitus, and jaundice. With the functioning tumors, loss of consciousness and hypoglycemic sympathetic symptoms were present in all patients, and a seizure occurred in one case. The tumors were localized with abdominal CT in 91.7% (11 of 12), abdominal US in 87.5% (7 of 8), and selective angiography in 42.9% (3 of 7). The mean size was 1.7 cm in functioning tumors and 7.6 cm in nonfunctioning tumors. In 5 of the 6 cases, where the tumor was located in the pancreatic head, a pancreaticoduodenectomy was performed; enucleation was done in the other case. In the cases receiving a pancreaticoduodenectomy, choledochojejunostomy leakage was the only postoperative complication one case; there was a pancreatic pseudocyst in one case of enucleation. Of the functioning tumors, 3 (25%) were insulinoma; the remaining 9 (75%) tumors were nonfunctioning tumors. There were 4 cases (33.3%) of malignancies, and they were all nonfunctioning tumors. An immunohistochemical staining study showed evidence of multi-hormonal production in 45.5% of the cases, and all tumors showed a positive reaction to at least one hormonal marker. Two of the 3 insulinoma cases showed a positive reaction to insulin. Somatostatin was positive in 81.8% of the tumors, glucagon in 45.5%, and insulin in 18.2%. Chromogranin was positive in 71.4% of the tumors, synaptophysin in 60%, and neuron-specific enolase in 60%.

책임저자 : 김대겸, 서울시 강남구 일원동 50번지, ☎ 135-710, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 일반외과
Tel: 3410-0926~7

접수일 : 1998년 10월 13일, 게재승인일 : 1998년 10월 24일

* 본 논문의 요지는 1998년 11월 7일 대한외과학회 추계학술대회에서 구연되었음.

Conclusion: There may be more cases of functioning tumors than have been reported and early diagnosis and treatment will reduce the incidence of malignancy. Abdominal CT or US is comparatively useful to localize the site of tumor and spiral CT angiography may be useful for the cases where nothing is detected with routine CT. Immunohistochemical staining is non-specific in classification of each islet tumor, but the positivity of any one of the hormonal markers may be useful in differentiating of pancreatic islet cell tumors from non-islet cell tumors.

Key Words: Islet cell tumor, Immunohistochemical staining

서 론

췌장의 도세포 종양(islet cell tumor)은 매우 드문 종양으로 인구 10만명당 1명 미만의 적은 발생률을 보일 것으로 추정되지만 실제적인 발생률은 알려져 있지 않으며¹⁻⁵⁾ 단지 부검을 통해 알려진 발생률은 0.5~1.5%⁶⁾ 또는 0~10%⁷⁾로 다양하다.

췌장의 도세포는 신경-내분비 세포계에서 유래된다. 이들 세포계에서 발생하는 종양들은 도세포종을 비롯하여 유암종, 갑상선 수질암, 흑색종, 갈색 세포종 등이 있다. 이들은 서로 비슷한 세포 화학적 특성을 가져서 APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation)종이라 한다.¹⁾

도세포 종양은 기능성과 비기능성으로 구분되는데 기능성 종양은 특이 호르몬을 과다 분비하여 임상적 증상을 유발하는 종양으로 각각의 분비하는 물질에 따라 insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, somatostatinoma, VIPoma 등으로 구분되며 그 외에도 더욱 드문 종양인 GRFoma, ACTHoma, PTH-likeoma, neurotensinoma 등이 있다. 반면 비기능성 종양은 호르몬의 과다 분비가 없으며 관련된 특이 증상도 없다. 한편 악성 도세포 종양은 국소적 침습이나 임파선 전이, 원격 전이 등이 동반된 경우로 정의된다.^{1,2)}

그런데 이들의 조직 모양은 일반적인 염색으로 거의 구분이 되지 않고 종양의 내분비적 혹은 생물학적 특성을 예측하기 어려워 진단에 있어서 면역 조직 화학적 염색 기법이 이용되기도 한다.³⁾ 그러나 이러한 염색법이 각각의 종양을 감별하는데 명확한 구분을 주지 못할 뿐 아니라 기능성과 비 기능성의 구분마저도 확실치 않아 이에 대한 연구가 필요한 실정이다.

도세포 종양은 외과 및 내분비, 병리 분야에 모두

흥미로운 질환임에도 불구하고 낮은 발생 빈도로 임상적, 병리학적 연구가 제한적이어 왔으며^{2,4)} 국내의 경우에도 대부분은 증례보고에 그쳐 전반적인 고찰이나 면역 조직 화학적에 대한 보고는 드물었다. 이에 저자들은 12예의 췌장의 도세포 종양을 경험하여 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1994년 10월부터 1998년 5월까지 3년 7개월간 삼성서울병원에서 시행한 췌장 종양 수술(췌장 전 절제술, 췌-십이지장절제술, 췌장 미부 절제술, 종양 핵 제거술)을 시행받은 환자(189명) 중 임상 및 병리학적으로 진단된 췌장 도세포 환자 12명(6.3%)의 의무 기록을 검토하였다.

각 환자의 임상적 증상 및 증후, 정위(localization) 방법, 수술 소견, 병리 결과를 위주로 검토하였으며 최근까지의 경과를 외래 의무 기록 및 재 입원 기록을 통해 확인하였다.

면역 조직 화학 염색으로 췌장 도세포 종양의 표식자(marker)인 neuron-specific enolase, chromogranin, synaptophysin, insulin, glucagon, somatostatin, pancreatic polypeptide가 시행되었다.

자동 면역 염색기(Autoimmunostainer; DAKO, Denmark)를 이용한 Avidin-Biotin-Peroxidase Complex(ABC method)법⁸⁾을 사용하여 면역 조직 화학 염색을 시행하였으며 사용한 항체 조성은 다음과 같다.

- Anti-neuron specific enolase (Zymed, USA) 1 : 80
- Anti-chromogranin (DAKO, Denmark) 1 : 300
- Anti-synaptophysin (DAKO, Denmark) 1 : 25
- Anti-insulin (DAKO, Denmark) 1 : 100
- Anti-glucagon (DAKO, Denmark) 1 : 300
- Anti-somatostatin (DAKO, Denmark) 1 : 30

Anti-pancreatic polypeptide (DAKO, Denmark) 1 : 800

결 과

1) 연령 및 성별

환자의 연령군은 30대 5명(41.7%), 40대 3명(25%), 50대 4명(33.3%)으로 평균 43.3세였으며 이 중 여성이 7명(58.3%), 남성이 5명(41.7%)이었다(Table 1). 기능성 도세포종 3예는 모두 인슐린종(insulinoma)이었으며 40대 2명(16.7%), 50대 1명(8.3%)으로 평균 46.3세였는데 여성이 1명, 남성이 2명이었다.

2) 증상 및 중후

의식 소실을 주소로 내원한 3예의 경우는 휘플서 조건(Whipple's triad)을 만족하는 인슐린 종이었다. 이중 1예의 경우 간질 발작 증세가 동반되었다. 비기능성 종양의 경우는 보통 4예, 복부 종괴, 당뇨 각각 2예, 황달이 1예였으며 황달을 동반한 1예는 췌장 두부에 위치하여 총수담관을 압박한 종양이었다. 그 밖에 아무런 증상 없이 건강 검진상 초음파나 복부 전산화 단층 촬영(CT)으로 우연히 발견한 경우가 4예였다.

Table 1. Sex and age distribution

	Male	Female	Total (%)
30~39	1	4	5 (41.7%)
40~49	2	1	3 (25.0%)
50~59	2	2	4 (33.3%)
Total	5	7	12 (100%)

Table 2. Preoperative localization methods

Localization methods	Number (%)
Abdominal US	7/8 (87.5%)
Abdominal CT	11/12(91.7%)
Angiography	3/7 (42.9%)
Portal vein sampling	3/3 (100%)
CT* with angiography	1/1 (100%)

*Spiral CT

3) 수술전 정위(localization) 및 종양의 위치

수술전 8예에 대해 시행한 복부 초음파로 7예(87.5%)에서 위치가 확인되었으며 모든 환자에게 복부 컴퓨터 단층촬영을 시행하였는데 11예(91.7%)에서 위치가 확인되었다. 기능성 종양은 3예 모두에서 문정맥 및 췌정맥 호르몬 분석으로 정위가 가능하였다. 7예에 대해서 혈관 조영술을 시행하였는데 이중 3예(42.9%)에서 종양을 정위할 수 있었다. 단순 컴퓨터 단층촬영술로 정위가 불가능하였던 1예는 경우는 혈관 조영술을 이용한 나선식 복부 컴퓨터 단층촬영술(spiral CT with angiography)로 정위가 가능하였다(Table 2). 종양의 위치로는 췌두부 6예(50.0%), 체부 3예(25%), 미부 3예(25%)이었고 기능성 종양의 경우 두부, 체부, 미부 각각 1예씩이었다(Table 3).

4) 종양의 크기

종양의 크기로는 2 cm 미만인 2명(16.7%), 2~3 cm인 6명(50.0%)이었고 4명(33.3%)은 10 cm 이상으

Table 3. Location of tumors

Location	F	NF	Total (%)
Head	1	5	6 (50.0%)
Body	1	2	3 (25.0%)
Tail	1	2	3 (25.0%)
Total (%)	3 (25.0)	9 (75.0)	12 (100%)

F; Functioning islet cell tumor
NF; Nonfunctioning islet cell tumor

Table 4. Size of tumors

Size	F	NF	Total (%)
< 1.9 cm	2	—	2 (16.7%)
2. 0~3.0 cm	1	6	7 (58.3%)
10 cm <	—	3	3 (25.0%)
Total (%)	3 (25.0)	9 (75.0)	12 (100%)

F; Functioning islet cell tumor
NF; Nonfunctioning islet cell tumor

로 평균 6.2 cm이었다. 이중 기능성 종양의 크기는 모두 2.2 cm 이하로 평균 1.7 cm이었고 비기능성 종양은 평균 7.6 cm이었다(Table 4).

5) 수술 방법

췌장 두부에 종양이 위치한 6예 중 종양의 크기가 큰 2예와 악성이 의심되었던 3예에 대해서는 췌-십이지장절제술(고식적 췌-십이지장 절제술 1명 포함)을 시행하고 나머지 1예의 경우는 종양핵 제거술

(enucleation)을 시행받았다. 그리고 체부에 위치한 3예의 경우 1예는 췌장 중간부분 절제후 췌-공장 문합술을 시행하였고 2예에 대해서는 췌장 미부 절제술을 시행하였으며 췌장미부에 위치한 4예의 경우는 모두 췌장 미부 절제술을 시행받았다(Fig. 1).

6) 수술 후 합병증

췌-십이지장 절제술을 시행받은 1예에서 담도-공장 문합 부위 유출이 있었고 종양 제거술을 시행받은 환자 1예에서 췌장 가성 낭종이 있었으나 각각 보존적 요법으로 치유되었고 인슐린종 3예 중 1예에서 수술 후 고혈당이 유발되었으나 투여중인 steroid 중단후 정상화되었고 3예 모두에서 수술 후 저혈당 및 저혈당 증후가 치유되었다. 수술 후 1예의 경우 복강내 림프절에서 재발되었으며 1예에서는 국소적인 재발이 있었다.

7) 종양의 종류 및 악성 도세포종

기능성 도세포종은 3예(25%)로 모두 인슐린종(insulinoma)이었으며 비기능성 도세포종은 9예(75%)였다. 악성 도세포종은 4예(33.3%)로 비기능성 종양중

Fig. 1. Operation methods.

Table 5. Patients and Immunohistochemical staining

Sex/Age	Diagnosis	Location	Size (cm)	NSE	CG	SYN	INS	GLU	SOM	PP
1. F/30*	NF	head	2*2		+		-	-	+	
2. F/34*	NF	body	3*3	+	+	+				
3. F/36	NF	tail	2.2*2		-	-	-	+	+	-
4. F/38*	NF	head	12.5*6.5	+	+		-	+	-	-
5. M/39	NF	body	13*13		+		-	-	+	-
6. F/40	NF	head	2.7*2.5		+		-	+	+	+
7. F/54	NF	head	2.7*2	-	-	+	-	+	+	
8. M/54*	NF	head	10.5*8	-		-	-	+	+	
9. M/56	NF	tail	20*15	+	+	+	-	-	+	-
10. M/42	insulinoma	body	2.2*1.9				+	-	-	-
11. M/43	insulinoma	tail	1.5*1.5				+	-	+	-
12. F/54	insulinoma	head	1.5*1.5				-	-	+	-
Positivity(%)				3/5 (60)	6/8 (75)	3/5 (60)	2/11 (18.2)	5/11 (45.5)	9/11 (81.8)	1/8 (12.5)

NSE; neuron-specific enolase, CG; chromogranin, SYN; synaptophysin, INS; insulin, GLC; glucagon, SOM; somatostatin, PP; pancreatic polypeptide
 NF; Nonfunctioning islet cell tumor
 *Malignant islet cell tumor

44.4%를 차지하였는데 1예에서 수술 전 다발성 간전이
가 있어 고식적 췌-십이지장 절제술을 시행받았다.

8) 면역 조직 화학 염색

인슐린종으로 진단받은 환자 3명 중 2명에서 insulin 양성이었고 1명은 음성이었다. 2명은 insulin 이외의 호르몬에 양성을 보였다. 호르몬 염색을 시행한 11예 모두에서 1가지 이상의 호르몬에 양성을 보였으며 4예(45.5%)에서는 2가지 이상의 호르몬에 양성이었다.

Somatostatin은 11명 중 9명(81.8%), glucagon은 5명(45.5%), insulin은 2명(18.2%)에서 양성이었으며 pancreatic polypeptide는 8명 중 1명(12.5%)에서 양성이었다, chromogranin은 8명 중 6명(75%)에서 양성이었으며 synaptophysin과 neuron-specific enolase는 각각 5명 중 3명(60%)이 양성이었다(Table 5).

고 찰

1902년 Nicholls가 췌장의 도세포종을 발견한데 이어 1927년 Wilder등이 간에 전이된 악성 도세포종을 처음으로 기술하였다. 1935년 Whipple과 Frantz등은 저혈당 환자에서 췌장의 인슐린 생성 선종을, 1955년 Zollinger와 Ellison은 현재 Zollinger-Ellison syndrome이라 알려진 위 궤양과 동반된 도세포종을 보고하였다. 이후 VIPoma, glucagonoma, somatostatinoma 등이 기술되었는데 기능성 도세포종에 비해 비기능성 도세포종에 대한 보고는 많지 않다.^{3,13)}

여러 보고에 의하면 췌장 도세포종양 환자의 평균 연령은 48~54세이다.^{3-5,18)} Lam등은 기능성 종양의 경우 평균 43세로 비기능성 도세포종이 평균 62세인 것에 비하여 보다 낮은 연령에서 발생한다고 보고하였다.⁴⁾ 그러나 저자들의 경우에는 기능성 종양환자의 평균 연령이 46.3세이며 전체 도세포종의 평균 연령이 43.3세로 차이를 보이고 있다. 기능성 도세포종의 경우 각각의 특이 호르몬에 의해 증상 및 증후가 유발되는데 가장 흔한 기능성 종양인 인슐린종의 경우 휘썬써 조건 즉 공복 시 저혈당 증세와 50 mg/dl 이하의 혈중 포도당 농도, 그리고 포도당 투여에 의한 증상의 호전 등이 관찰된다. 이때 저혈당과 관련된 신경계 증상으로 수전증, 불안, 무력감, 어지러움, 혼미, 의식 소실 등과 정신 이상이나 간질성 발

작 등이 나타날 수 있는데²⁾ 저자들이 경험한 인슐린종 3예 모두에서 의식 소실을 주소로 내원하였으며 1예의 경우 간질 발작을 동반하였다. 비기능성 도세포종은 특이 증상이 없이 종양이 성장하면서 췌장관과 담관을 누르고 주위의 장기나 혈관을 침습하거나 전이 등에 의해 증상을 유발하기도 한다. 이때 증상으로는 복통이 가장 흔하고 복부 종괴, 황달, 체중 감소, 구토, 소양감, 당뇨 등이 있다.^{1,2,5,9,10)} 본 연구에서 증상 없이 우연히 발견된 비기능성 종양을 제외하면 복통 4명, 당뇨 2명, 복부 종괴 2명, 황달 1명 등으로 비슷한 소견을 보였다.

한편 수술을 시행함에 있어서 수술 전 종양의 발견과 정확한 위치를 파악하는 것은 매우 중요한데 이때 복부 초음파와 전산화 단층 촬영은 복부 종양의 초기 영상 진단에 가장 많이 이용된다. 복부 초음파는 손쉽게 사용할 수 있고 비침습적이며 경제적인 점에서 복부 질환의 진단에 널리 이용되며 악성 종양의 간 전이를 확인할 수도 있으며 도세포종의 복부 초음파에 의한 수술 전 진단율은 23~86%로 다양한데^{1,2,19,21)} 저자들은 87.5%의 환자에서 복부 초음파로 췌장의 종양을 확인할 수 있었다. 또한 CT에 의한 도세포종의 진단율은 43~96%로 보고되고 있으며^{1-3,10,18)} Rossi등은 2 cm 이상의 경우 100%, 1~2 cm는 66%, 그리고 1 cm 이하는 50%의 정확성을 보고하였다.²⁰⁾ 저자들의 경우 대부분의 종양의 크기가 2 cm 이상(83.3%)으로 인슐린종 한 예를 제외한 91.7%에서 CT로 비교적 정확히 정위할 수 있었다. 한편 Norton¹⁾은 선택적 혈관 조영술은 비교적 안전한 검사이지만 도세포 종양의 50% 미만에서 그 위치의 확인이 가능하다고 보고하였다. 한편 Yeo등³⁾과 Thompson등¹⁸⁾은 혈관 조영술로 75%와 81%의 종양을 확인하였다고 보고하였는데 저자들은 선택적 혈관조영술을 시행한 7명 중 3명(42.9%)에서만 위치를 확인할 수 있었으며 이는 Norton의 보고와 일치한다. 한편 현재까지 보고된 바에 의하면 혈관 촬영술, 전산화 단층 촬영술, 초음파 촬영술 등에서 정확한 위치를 알 수 없었던 기능성 도세포종은 문정맥과 췌장 주위의 정맥혈에서 호르몬을 측정하여 정위가 가능하였다고 하였는데 이들은 종양의 위치를 간접적으로 짐작하게 하는 방법들로^{1,2,11,13)} 저자들은 인슐린종 3예 모두에서 문맥 및 췌장 정맥 호르몬 분석으로 정위할 수 있었다. 수술적 절제를 위해선 종

양을 직접 영상화시키는 것은 종양의 위치를 간접적으로 확인하는 것보다 중요하며 이를 위한 노력이 많이 시도되어 왔다. Fink등²⁴⁾은 저혈관성의 insulinoma에서 선택적 혈관 조영술을 이용한 CT (CT angiography)로 종양의 위치를 확인하였다. Napel등²⁵⁾은 나선식 CT (spiral CT)를 이용한 CT angiography를 소개하였다. 나선식 CT는 일회 호흡정지 기간에 촬영을 실시하여 연속적인 부피데이터를 얻으므로 호흡에 의한 기재오차를 배제할 수 있으며 일단 얻어진 자료로부터 임의의 위치 혹은 영상구성이 가능한 방법이다. 또한 빠른 스캔촬영이 가능하므로 조영제의 주사후 종양 조직간의 대조도가 최대한 시점을 선택할 수 있다. 췌장 검사에서 얇은 두께로 스캔하여도 호흡에 의한 영상의 단절없이 적절한 조형제의 주입을 통하여 좁은 적정 조영증강 기간을 맞춰 원하는 시기에 영상을 얻는 것이 가능하게 되었다.^{12,21-23)} 인슐린종 1예에서 일반적인 CT로 알 수 없었던 종양은 나선식 CT의 동맥 조영술을 이용하여 정위할 수 있었다. 기능성 도세포종은 CT로는 잘 알 수 없는 작은 크기의 종양도 발견할 수 있어 향후 나선식 CT의 동맥조영술을 이용한 정위방법이 유용할 것으로 사료된다. 한편 비기능성 도세포종의 위치에 대하여 대다수는 췌장 두부에 편중되었음을 보고하였으나^{1-3,5,9,10)} Lam등⁴⁾은 특별히 편중된 위치가 없다고 보고하였다. 저자들이 경험한 비기능성 종양은 66.7%가 췌장 두부에 위치하였다. 가장 흔한 기능성 도세포종인 인슐린종은 대부분 단발성으로 2 cm 미만으로 작고 90% 이상은 양성이며 췌장의 두부, 체부 미부 모두에 고르게 위치한다고 알려져 있는데^{1-4,13)} 저자들이 경험한 3예는 모두 양성으로 위치는 각각 두부 1예, 체부 1예, 미부 1예였으며 크기는 2 cm 내외로 평균 1.7 cm이었다.

도세포 종양의 치료 원칙은 절제술이다. 양성인 insulinoma 등에서는 주요 기관을 보존할 수 있는 종양 제거술이 선호되지만 비기능성 종양은 악성의 빈도가 높고 전이될 가능성이 높아 악성 종양에 준해서 절제술을 시행한다.^{1,2,9)} 도세포종의 절제 가능성은 36~100%로 다양하게 보고되고 있다.^{1,2,4,5,9,10)} 비기능성 도세포종은 성장 속도가 느리고 또한 전이가 있어도 오래 생존하기 때문에 고식적인 절제술로도 장기 생존을 기대할 수 있다.^{2,13)} 저자들은 11예(91.7%)에서 완치적 절제술을 시행하였고 간에 전이된 1예

에서는 고식적 절제술을 시행하였다. 췌장 두부에 위치한 도세포종 5예에서는 췌-십이지장 절제술이, 1예에서는 종양 제거술이 시행되었다. 췌-십이지장 절제술은 그 합병증의 심각성으로 인해 가급적 시행하지 않아 왔으나 Udelsmann등은 최근 도세포종에 대한 췌-십이지장 절제술 후 합병증과 사망률이 감소하였다고 보고하였으며 악성이거나 종양 핵 제거술로 췌장 실질이나 췌장관 손상이 우려되는 경우 췌-십이지장 절제술을 시행할 것을 제시하였다.¹⁵⁾ 저자들이 시행한 도세포종의 췌-십이지장 절제술은 종양의 크기가 너무 크거나 악성이 의심되었던 경우로 수술 후 사망은 없었으며 담관-공장 문합부 누출 1예를 제외한 합병증은 없었으며 종양 핵 제거술을 시행한 예에서 췌장 가성낭종 1예의 합병증이 있었다.

췌장 도세포 종양 중 비기능성 도세포종이 차지하는 비율은 15~66%으로 다양한데^{3-5,9,16,17)} 저자들은 9예(75%)에서 비기능성 종양을 경험하였다. 이들 중 4명(44.4%)은 건강 검진에서 우연히 발견되었으며 모두 크기가 3 cm 이하로 비기능성 종양의 크기가 대개 5 cm 이상으로 평균 10 cm인 점을 감안할 때¹²⁾ 비교적 초기에 발견된 것이었다. Madura등⁹⁾과 Tompson등¹⁸⁾의 보고에 의하면 비기능성 도세포종의 발생률과 비율이 높아지는 추세이다. 이는 본 연구에서 비기능성 종양이 차지한 비율이 다른 보고에 비해 높았던 것을 뒷바침하며 조기 발견이 많은 역할을 하였을 것으로 사료된다.

비기능성 도세포종의 악성 빈도는 대부분 80~100%로 높은 것으로 알려져 있다.^{2,10,17)} 한편 Yeo등³⁾과 Lam등⁴⁾은 각각 69%와 20%로 악성 빈도를 보다 낮게 보고하였으며 조기 발견을 이유로 제시하였다. 본 연구에서 비기능성 종양의 악성 빈도는 44.4%로 낮았다. 이는 앞에서 언급하였듯이 종양이 비교적 초기에 발견되어 임파선 전이나 국소적 침습이 일어나기 전에 발견되었기 때문인 것으로 사료된다. 비기능성 도세포종은 증상이 있을 때까지 보통 5개월에서 2~7년까지 발견이 늦어지는 것으로 보고되어 있다.^{10,17)} 향후 건강 검진의 활성화는 조기 발견 조기 진단으로 도세포종의 악성 이환율을 저하시킬 것으로 기대된다.

과거 췌장의 도세포종은 일반적인 염색법으로 췌장의 내분비 세포의 구분이 어려워 병리학적 진단이 어려웠다. 최근 췌장 조직의 면역 염색기법이 도입

되면서 많은 연구가 진행중이다. Insulinoma의 면역조직화학 염색에서 insulin에 반응을 보인 종양은 2예가 있었으나 1예에서는 반응을 보이지 않았다. 또한 2예에서 다른 호르몬 표식자에 양성을 보였다. 비기능성 종양 모두에서 한가지 이상의 호르몬 표식자에 반응을 보였다. Heitz등¹¹⁾의 보고에 의하면 면역조직화학 염색결과 11.1%의 insulinoma에서 insulin이 음성이었으며 52.6%의 기능성 종양에서 증상이나 혈중 농도의 증가와 관계가 없었던 호르몬들이 양성이었다. 또한 비기능성 종양이었지만 조직의 염색에서 호르몬이 양성되었던 경우가 86.7%이었다. 1예의 insulinoma에서 insulin에 반응을 보이지 않았던 이유로는 종양내 면역 반응성을 하는 세포의 분포가 불규칙하여 조직 검체를 채취하는데 오류가 있을 수 있거나 또는 세포내에 호르몬의 농도가 낮을 수 있기 때문인 것으로 생각된다. 즉 세포의 저장 능력 저하가 호르몬의 과다 분비를 유발할 수 있기 때문이다.¹¹⁾ 여러 보고에서 하나의 도세포종 조직에서 2가지 이상의 호르몬이 양성을 보이는 경우가 18~54%로 다양하게 있었다.^{4,10,14,26)} 본 연구에서 45.5%의 환자에서 이런 다중 호르몬 현상(multi-hormone phenomenon)이 있었다. 다중 호르몬 현상은 도세포내의 한 분비 입자에서 여러 호르몬이 같이 발현(co-expression)되는 것으로 설명된다.^{11,27)}

현재 비기능성 종양으로 간주되고 있는 것 중에는 증상을 나타내지 않을 정도로 미량의 호르몬을 분비하거나 증상을 나타내지 않는 호르몬을 분비하는 경우 또는 현재까지 발견할 수 없던 전구 호르몬(pro-hormone)을 분비하는 종양이 포함되어 있을 것으로 사료되고 있다. 또한 기능성 종양 중에도 여러 호르몬양의 펩타이드(Hormone like peptide)를 분비하거나 두가지 이상의 증후군이 복합되는 경우와 이병기간 중 다른 증후군으로 변하는 경우가 보고되고 있다.^{4,10,14,17)} 향후 적절한 진단 분류와 그에 대한 치료를 위해선 도세포종의 호르몬 분비 잠재성에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이다. 한편 가장 양성률이 높았던 호르몬 표식자는 somatostatin으로 81.8%의 조직에서 양성을 보였다. Somatostatin analogue인 octreotide는 여러 기능성 도세포종의 치료에 이용되며 최근 somatostatin receptor imaging은 도세포종의 정위에 이용되고 있다.^{1,2,21)} Reubi등²⁸⁾은 여러 도세포종에서 somatostatin 수용체가 발현되었다고 보고한 바

있는데 세포내 somatostatin 입자와 수용체의 관계에 대하여 아직 밝혀진 바는 없다.

도세포는 신경-내분비계에서 유래된 세포이며 그에 대한 표식자인 neuron-specific enolase와 chromogranin, synaptophysin 등이 도세포종의 진단에 이용되고 있다.^{4,29,30)} Eriksson등³¹⁾의 보고에 의하면 chromogranin이 90%로 가장 높은 양성률을 보였지만 다른 보고들에선 neuron-specific enolase나 synaptophysin의 양성률이 100%까지 높게 보고하였다.^{4,29,30)} 본 연구에서는 양성률로 chromogranin이 75%로 가장 높았고 synaptophysin, neuron-specific enolase이 각각 60%에서 양성이었다.

결 론

1994년 10월부터 1998년 5월까지 3년 7개월 동안 삼성서울병원에서 12예의 췌장 도세포종(pancreatic islet cell tumor)을 경험하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 환자의 평균 연령은 43.3세이며 기능성의 경우는 46.3세였다.
- 2) 증상은 비기능성 종양의 경우 무증상인 경우를 제외하면 복통이 가장 흔하였고 그 외에 복부 종괴, 당뇨, 황달 등이 동반되었다. 한편 기능성 종양인 인슐린종은 모두 의식 소실과 저혈당성 교감신경 증상을 동반하였으며 1예는 간질 발작을 동반하였다.
- 3) 종양의 위치는 복부 CT(91.7%), 복부 초음파(87.5%), 혈관 조영술(42.9%) 등에 의해 확인되었다. 또한 인슐린종은 문정맥 및 췌정맥 호르몬 분석으로 모두 위치가 확인되었으며 CT로 정위를 실패한 경우에는 혈관 조영술을 이용한 나선식 CT로 정위하였다.
- 4) 평균 종양의 크기는 기능성 종양은 1.7 cm, 비기능성 종양은 7.6 cm이었다.
- 5) 췌두부에 위치한 6예의 종양 중 5예는 췌-십이지장 절제술을 인슐린종인 1예는 종양 핵 제거술을 시행받았으며 체부에 위치한 3예 중 1예는 부분 췌장 절제술 후 공장 문합술을 시행받았고 다른 2예와 미부에 위치한 3예는 췌장 미부 절제술을 시행받았다.
- 6) 수술 후 합병증으로는 췌-십이지장 절제술을 시행받은 경우 담도-공장 문합 부위 유출 1예있었으며 종양 핵 제거술을 시행받은 1예에서 췌장 가상

낭종이 발생하였다.

7) 기능성 종양은 3예(25%)는 모두 인슐린 종이었고 비기능성 종양은 9예(75%)였으며 악성 도세포 종양은 44%로 모두 비기능성이었다.

8) 종양의 면역 조직 화학적 염색 결과 인슐린종 3예 중 2예에서 insulin 양성이었다고 호르몬 염색을 시행한 모두에서 1가지 이상의 호르몬에 양성을 보였으며 45.5%에서 2가지 이상의 호르몬에 양성이었다. Somatostatin은 81.8%, glucagon은 45.5%, insulin은 18.2%에서 양성이었으며 pancreatic polypeptide는 12.5%에서 양성이었다. Chromogranin은 71.4%에서 양성이었으며 synaptophysin과 neuron-specific enolase는 각각 60%가 양성이었다.

기능성 도세포종은 현재까지 알려진 것보다 많을 것으로 사료되며 조기 진단에 의한 조기 치료는 도세포종의 악성 이환율을 낮출 것으로 기대된다. 복부 초음파나 CT는 종양의 정위에 비교적 유용하며 특히 혈관 조영술을 이용한 나선식 CT는 복부 CT로 정위하지 못한 종양을 확인하는데 이용될 수 있을 것이다. 비기능성종양을 포함한 도세포종양은 여러 호르몬을 분비할 수 있는 잠재성을 가지며 도세포종의 면역 조직화학 염색은 각각의 기능성 종양과 비기능성 종양을 병리학적으로 구분하는데 특이적이진 않지만 한가지 이상의 표식자에 양성을 보이는 점에서 일반적인 염색으로는 감별진단이 어려운 다른 췌장의 종양과 구별하는데 유용할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Norton JA: Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg* 31: 88, 1994
- 2) Bieligk S, Jaffe BM: Islet cell tumors of pancreas. *Surg Clin North Am* 75: 1025, 1995
- 3) Yeo CJ, Wang BH, Anthonie GJ, Cameron JL: Surgical experience with pancreatic islet cell tumors. *Arch Surg* 128: 1143, 1993
- 4) Lam KY, Lo CY: Pancreatic endocrine tumor: a 22-year clinicopathological experience with morphological, immunohistochemical observation. *Eur J Surg Oncol* 23: 36, 1997
- 5) White TJ, Edney JA, Thompson JS, Karrer W, Moor BJ: Is there a prognostic difference between functional and nonfunctional islet cell tumors? *Am J Surg* 168: 627, 1994
- 6) Creutzfeldt W: Endocrine tumors of the pancreas: Clinical chemical and morphological findings. *Monogr Pathol* 21: 208, 1980
- 7) Kimura W, Kuroda A, Morioka Y: Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. *Dig Dis Sci* 36: 933, 1991
- 8) Colvin RB, Bhan AK, McCluskey RT: Diagnostic pathology, 2nd edition. Raven press, 1995, p714
- 9) Madura JA, Cummings OW, Wiebke EA, Brodie TA, Goulet RL, Howard TJ: Nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas: difficult diagnosis but one worth the effort. *Am Surg* 63: 573, 1997
- 10) Cheslyn-Curtis S, Sitaram V, Williamson RCN: Management of non-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Br J Surg* 80: 625, 1993
- 11) 양 익, 윤 엽, 고영태, 임주원, 임재훈: 도세포종의 방사선학적 진단: 경피 경간 문정맥, 취정맥 삼관술 및 풀몬 분석. *대한방사선의학회지* 29: 718, 1993
- 12) 김삼수, 한준구, 최병인, 정명진, 이상현, 연경모: 췌장 도세포종양의 발견과 정위: 나선식 CT를 이용한 동맥기 영상의 유용성. *대한방사선의학회지* 35: 565, 1996
- 13) 홍석준, 김명옥, 김춘규: 췌장의 섬세포종. *외과학회지* 25: 282, 1983
- 14) Heitz PU, Kasper M, Polak JM, Kloppel G: Pancreatic endocrine tumors: immunocytochemical analysis of 125 tumors. *Hum Pathol* 13: 263, 1982
- 15) Uldelsman R, Yeo CJ, Hruban RH, Pitt HA, Niederhuber JE, Coleman J, Cameron JL: Pancreaticoduodenectomy for selected pancreatic endocrine tumors. *Surg Gynecol Obstet* 177: 269, 1993
- 16) Legaspi A, Brennan MF: Management of islet cell carcinoma. *Surgery* 104: 1018, 1988
- 17) Kent RB, Van Heerden JA, Weiland LH: Nonfunctioning islet cell tumors. *Ann Surg* 193: 185, 1981
- 18) Thompson GB, Van Heerden JA, Grant CS, Carney JA, Ilstrup DM: Islet cell carcinomas of the pancreas: a twenty-year experience. *Surgery* 104: 1011, 1988
- 19) Gorman B, Charboneau JW, James EM, Reading CC, Galiber AK, Grant CS, Van Heerden JA, Telander RL, Service FJ: Benign pancreatic insulinoma; preoperative and intraoperative sonographic localization. *AJR* 147: 929, 1986
- 20) Rossi P, Baert A, Passariello R, Simonetti G, Pavone P, Tempesta P: CT of functioning tumors of the pancreas. *AJR* 144: 57, 1985
- 21) King CMP, Reznick RH, Dacie JE, Wass AH: Imaging islet cell tumors. *Clin Radiol* 49: 295, 1994
- 22) Hoe LV, Gryspeerdt S, Marchal G, Baert AL, Mertens L: Helical CT for the preoperative localization of islet

- cell tumors of the pancreas. *AJR* 165: 1437, 1995
- 23) Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P: Spiral volumetric CT with single breath hold technique, continuous transport and continuous scanner rotation. *Radiology* 176: 181, 1990
- 24) Fink II, Krundy AG, Shawker TH, Norton JA, Gorden P, Doppman JL: Demonstration of an angiographically hypovascular insulinoma with intraarterial dynamic CT. *AJR* 144: 555, 1985
- 25) Napel S, Marks MP, Rubin GD, Dake MD, McDonell CH, Song SM, Enzmann DR, Jeffrey RB: CT angiography with spiral CT and maximum intensity projection. *Radiology* 185: 607, 1992
- 26) Mukai K, Grotting JC, Greider MH, Rosai J: Retrospective study of 77 pancreatic endocrine tumors using the immunoperoxidase method. *Am J Surg Pathol* 6: 387, 1982
- 27) Leone BE, Mangili F, Vagani A, Taccagni GL: Co-expression of insulin and somatostatin in single secretory granules of a pancreatic endocrine tumors. *Path Res Pract* 189: 458, 1993
- 28) Reubi JC, Hacki WH, Lamberts SWJ: Hormon producing gastrointestinal tumors contain a high density of somatostatin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 1127, 1987
- 29) Chejfec G, Falkmer S, Grimelius L, Jacobsson B, Rodensjo M, Wiedenmann B, Franke WW, Lee I, Gould VE: Synaptophysin; a new marker for pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 11: 241, 1987
- 30) Brordi C, Pilato FP, D'Adda T: Comparative study of seven neuroendocrine markers in pancreatic endocrine tumors. *Virch Arch* 413: 387, 1988
- 31) Eriksson B, Oberg K, Skogseid B: Neuroendocrine tumors: clinical finding in a prospective study of 84 patients. *Acta Oncol* 28: 373, 1988
-