

간헐적인 저혈당과 실신을 동반한 악성 인슐린종 1례

황정업·김상현·김종현·이성근·장희경*

동의의료원 내과, 고신대학교 의과대학 병리학교실

A Case of malignant insulinoma in a 49-year-old woman

Jung Up Hwang, Sang Hyun Kim, MD., Jong Hyun Kim, MD.,
Seong Keun Lee, MD., Hee Kyung Chang MD*.

*Department of Internal Medicine, Dongeui Medical Center, Busan, Korea
Department of Pathology*, Kosin University College of medicine, Busan, Korea*

Abstract

Insulinoma is the most common neuroendocrine tumor of the pancreatic islet cell, but malignant insulinoma is rare. This tumor secretes insulin or less commonly proinsulin, which results in systemic symptoms related to hypoglycemia. Patients typically present with neuroglycopenia or autonomic symptoms associated with hypoglycemia. We report a case of large malignant insulinoma in a 49-year-old woman. Her hypoglycemia related main symptom is syncope. A presumptive clinical diagnosis was done before surgery, based on the high plasma insulin-to-glucose ratio, high plasma insulin level, hypoglycemia and related symptom. A large solitary pancreatic mass detected by abdominal computed tomography. The tumor measured 7x5x3.5cm in dimension and showed histologically capsular and vascular invasion. She was treated by distal pancreatectomy with splenectomy and rapidly recovered without hypoglycemic symptoms.

Key words : Islet cell tumor, Hypoglycemia, Malignant insulinoma

서론

인슐린종은 100만 인연(person-year)당 4건 정도 발생하는 드문 기능성 내분비종양이다¹⁾.

췌장의 소도세포종양의 60%이상을 차지하며 90%정도에서 단일병변이고, 10%미만에서 악성이며 10-15%는 다발성 내분비 신생물(MEN) 1과 관련된 다발성 선종이다²⁾. 크기는 대부분 2cm미만이며 단지 8%정도에서만

5cm이상이다. 남녀의 비율은 1.4:1 정도이고 평균 연령은 45세 정도로 보고 되고 있다²⁾.

인슐린종 환자의 저혈당 증상은 교감신경계 증상은 현저하지 않고 의식혼미, 혼수, 실신, 발작, 이상행동, 지속수면 등의 신경정신학적 증상으로 나타나는 경우가 많아 신경과나 정신과 질환으로 오인되어 조기 진단이 어렵다³⁾. 악성 인슐린종은 국내에서 4예만 보고 되어 치료, 경과 및 예후에 관한 정보가 부족한 실정이다.

저자들은 반복적 의식소실을 주소로 내원한 49세 여성에서 생화학 검사와 방사선 검사상 췌장의 인슐린종 진단 후 원위부 췌장절제술을 시행하였는데 조직 검사상 종괴의 피막 및 혈관 침범이 있어 악성으로 진단된 1예

교신저자 : 황 정 업
주소: 606-701, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 병리학교실
TEL. 051-850-8794 FAX. 051-867-5162
E-mail: eye2i99@hanmail.net

를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 윤O숙, 여자 49세

주 소 : 실신을 동반한 저혈당증상

현병력 : 2003년 실신을 동반한 저혈당증상으로 타병원 응급실을 2회 방문하여 저혈당만 교정한 뒤 귀가하였으며 다시 2004년 6월 3일 동일증상으로 본원 응급실로 내원하여 검사한 혈당이 24mg/dL로 측정되었고 저혈당을 교정한 후 귀가 하였다가 확진을 위한 검사를 위해 내원하였다.

과거력 : 최근 2년간 3회의 실신을 동반한 저혈당증상으로 응급실에서 치료하였음

가족력 : 특이사항 없음

사회력 : 특이사항 없음

이학적 소견 : 응급실 내원당시 활력증후는 혈압 110/70mmHg, 맥박 72회/분, 체온 36.5°C, 호흡수 20회/분이었다. 급성 병색을 보였고 의식은 혼미(stupor)로 저하되어 있었으며 식은땀이 났고 양안 대광반사는 정상이었으며 결막의 창백이나 공막의 황달은 없었다. 경정맥 확장이나 임파선 종대는 없었으며 흉부 청진상 호흡음은 정상이고 심잡음은 청취되지 않았다. 복부검진상 간비종대나 복수는 관찰되지 않았으며 신경학적 검사상 특이소견이 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 응급실 내원당시 실시한 말초혈액검사에서 백혈구 $6,320/\text{mm}^3$, 혈색소 11.1 g/dL, 헤마토크리트 33.0%, 혈소판 $212,000/\text{mm}^3$, 적혈구 침강검사 48 mm/hr, 혈청 생화학검사에서 AST/ALT 17/15 IU/L, 총빌리루빈 0.2 mg/dL, 총단백 6.9 g/dL, 알부민 3.2 g/dL, BUN 14 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 나트륨 146 mmol/L, 칼륨 4.1 mmol/L이었다. 혈청 당은 41 mg/dL로 감소되어 있었고 요검사상 단백질(-), 당(-)이었다.

금식 검사 : 환자의 증상으로 인슐린종이 의심되어서 외래 내분비 검사실에서 금식검사를 시행하였다. 검사 전일 저녁식사 이후 금식을 시작하고 외래 검사실을 방문하여 시행한 혈당이 41mg/dL로 측정되었으나 발한, 실신 등의 증상은 없었다. 검사를 시행한지 1시간 후 혈당이 34mg/dL로 측정되었고 5시간 후 어지러움, 두통

등의 저혈당 증상을 호소하여 50% 포도당 100ml를 정주 후 검사를 마쳤다(표1).

Table 1. Biochemical data of patient

	insulin (U/mL)	glucose (mg/dL)	C-peptide (ng/mL)	I/G ratio* (U/ml/mg/dL)
금식검사시작	55.9	41	4.87	1.36
금식검사종료	54.5	28	4.55	1.94
추적검사†	8.76	103	2.16	0.085

* insulin glucose ratio

†수술후 3일

방사선 소견 : 흉부 X선 검사는 정상, 복부 X선 검사상 경미한 장폐색증이 있었으며 복부 CT에서는 췌장의 미부에 5x4cm 크기의 종괴가 관찰되었고 간으로 전이나 림프절 종대는 없었다(그림1).

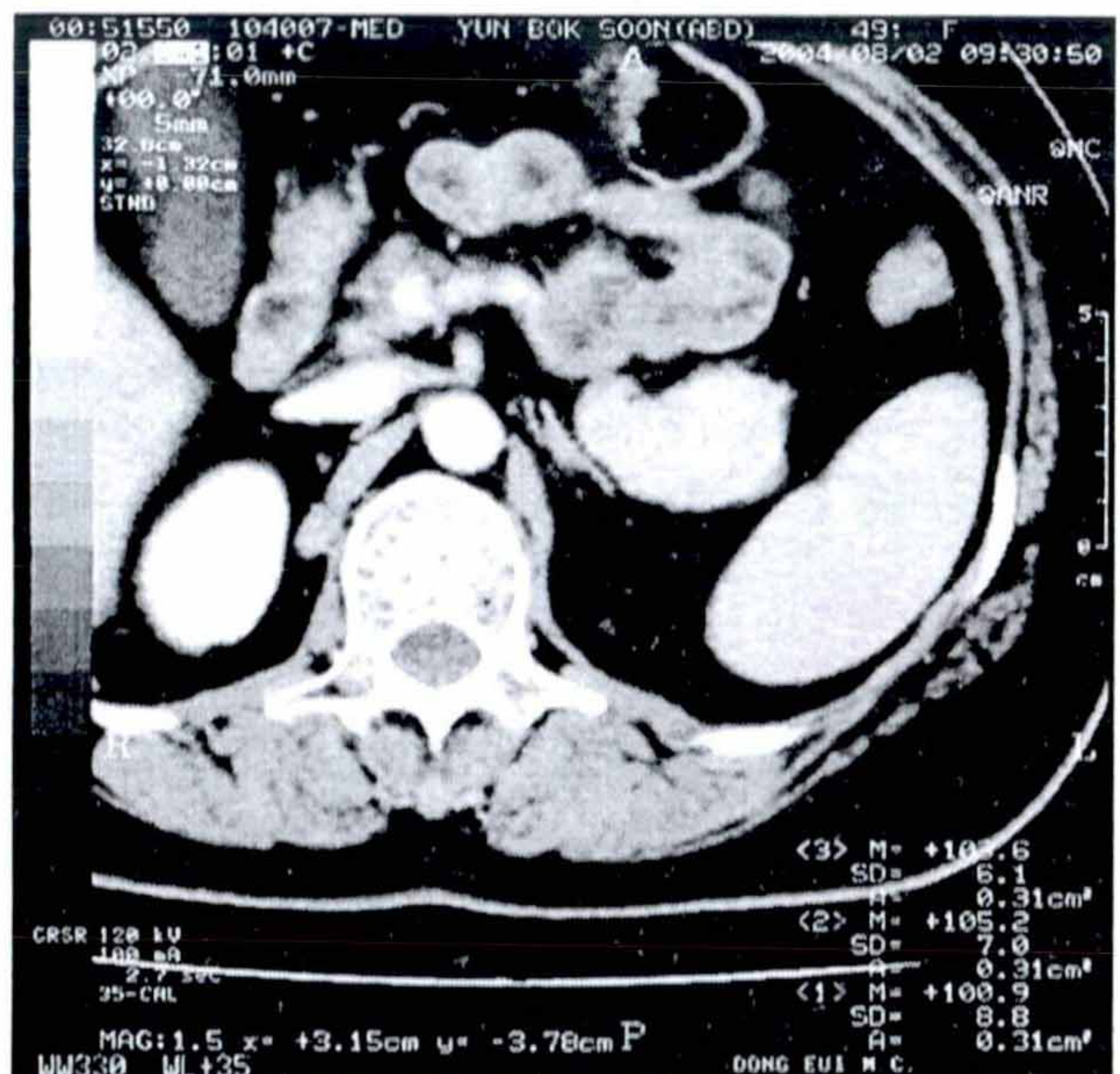


Figure 1. Abdominal CT showed a single well-enhanced mass in the tail of the pancreas, measuring 5x4cm in diameter. Neither lymph node enlargement nor peritumoral infiltration was visible.

수술장 소견 : 전신마취하 개복후 췌장 미부에서 복부 CT상 관찰되었던 종양을 확인하였는데 림프절 종대나 주변장기로의 침범, 악성복수등은 관찰되지 않았으며

조직검사를 위한 동결절편을 채취하고 원위부 췌장절제술과 비장절제술을 시행하였다.

조직병리소견 : 육안적 소견으로는 회백색과 갈색으로 구성된 10x7x3cm의 고형종괴 양상을 보였으며, 현미경 소견에서는 피막침범, 혈관침범, 장막주위 지방조직 침범, 세포다형성 소견이 관찰되어 췌장의 악성 내분비종양으로 진단되었다(그림 2A, 그림 2B, 그림 2C)

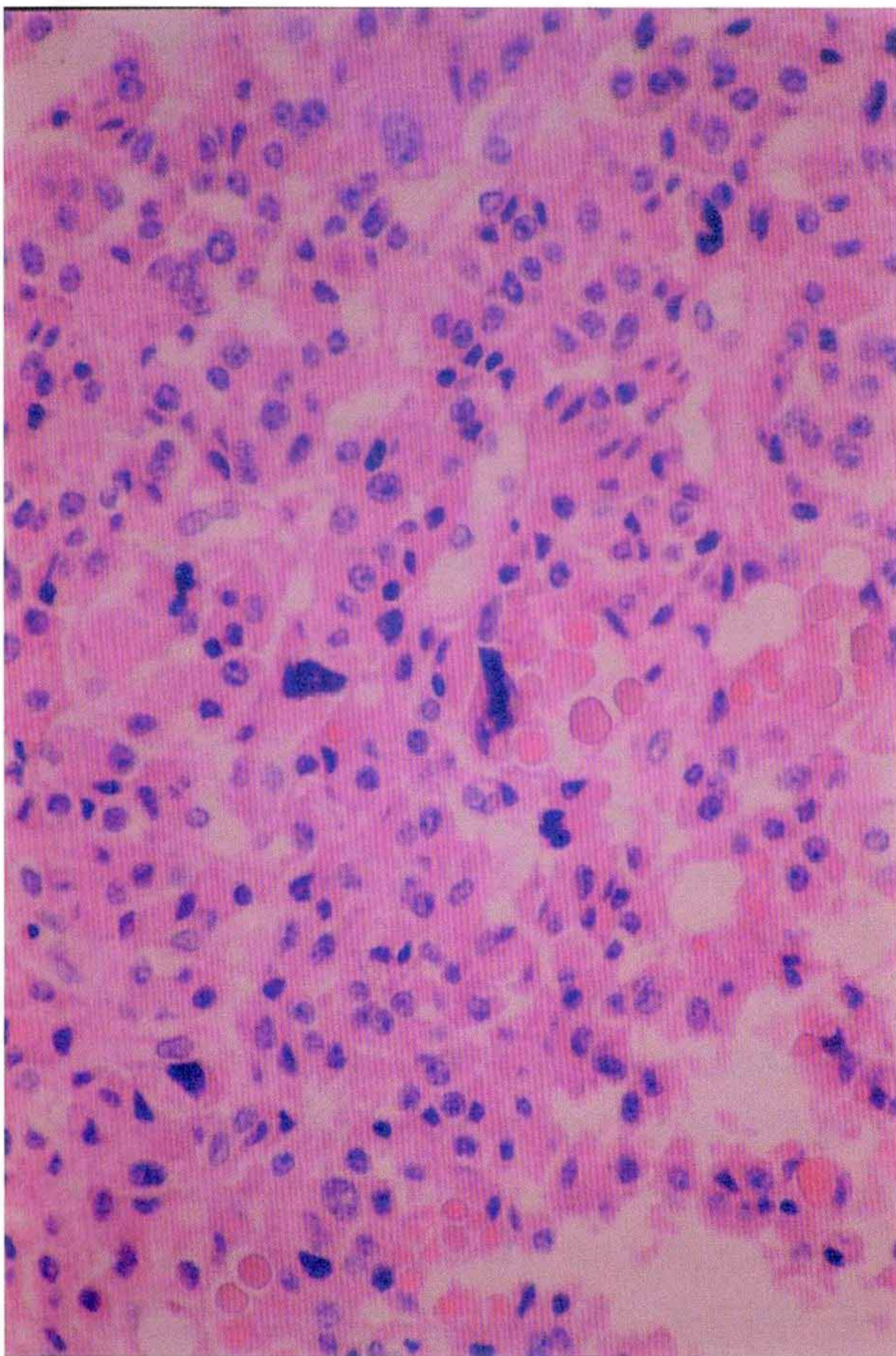


Figure 2A. The tumor cells arranged in solid pattern. The tumor cells show slightly cellular atypia with atypical mitoses(x100).

치료 및 임상경과 : 금식검사와 복부 CT를 통해 타장기 전이가 없는 인슐린종 진단 하에 수술전 diazoxide 전 처치후 원위부 췌장절제술과 비장절제술을 시행하였으며 수술 후 저혈당과 관련증상은 신속히 소실되었으며 재발되지 않았다. 췌장루, 출혈 등의 합병증은 없었으며 경과 관찰중 시행한 혈중 당, 인슐린, C-펩타이드가 모두 정상치로 측정되어 수술 후 15일경 퇴원 하였다.

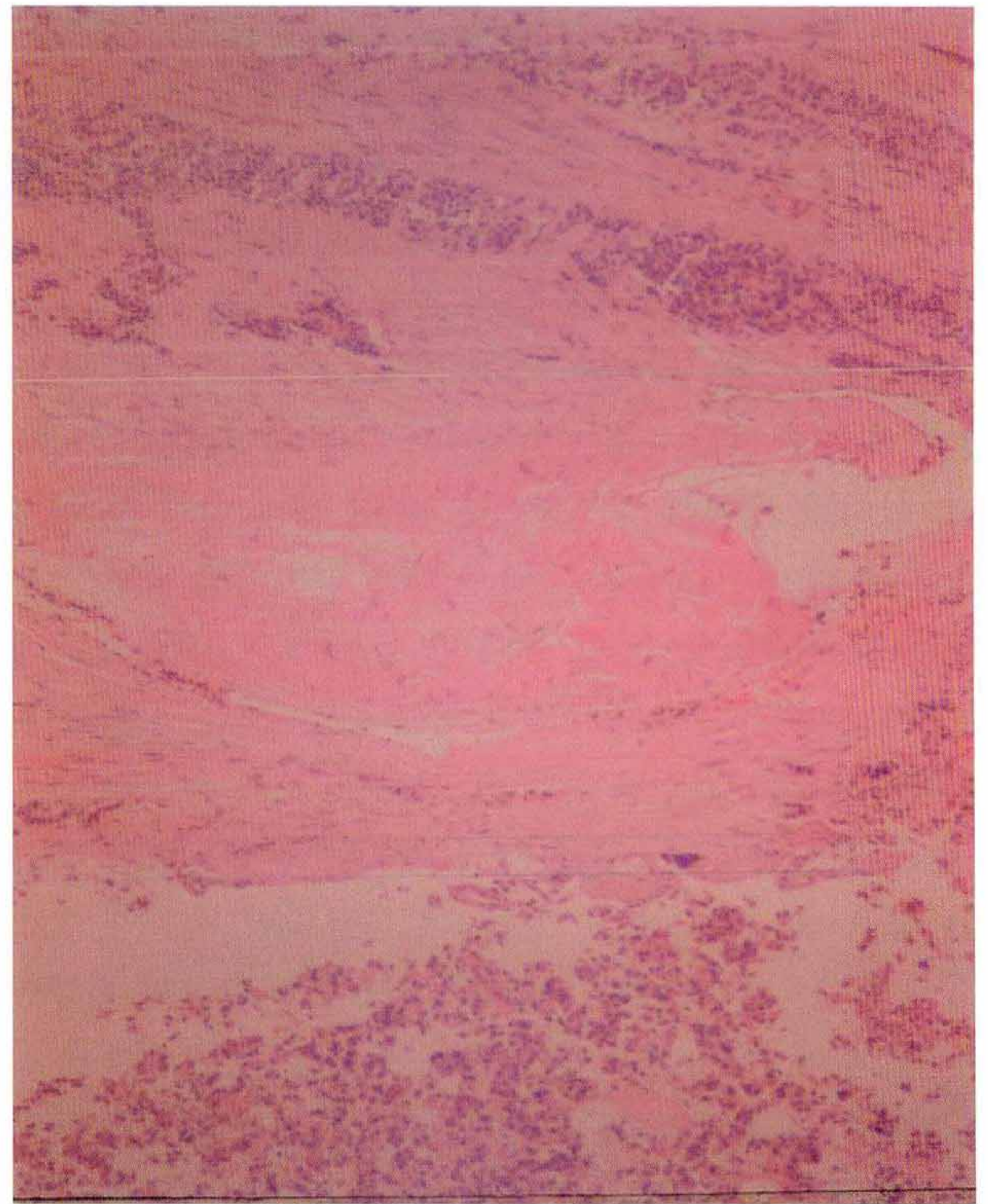


Figure 2B. Capsular invasion is noted(x40).



Figure 2C. Vascular invasion is noted(x40).

고 찰

인슐린종은 췌장의 내분비종양 중 가장 비율이 높으며 10%정도에서 악성이다. 환자들은 저혈당과 연관된 신경정신학적 증상과 교감신경계 증상을 가지고 있으나 간헐적 심계항진, 쇠약감, 성격변화부터 의식혼미, 발작, 혼수까지 다양하거나 모호할 수 있어 간질이나 불안장애, 심지어 치매로 오진되기도 한다. 국내 문헌 중 가장 많은 증례인 인슐린종 13예에 관한 연구에서 병변의 부위는 두부가 6예(46%), 경부가 2예(15%), 체부가 3예(23%), 미부가 2예(15%)였고 평균 종양직경은 1.6cm, 진단까지의 평균기간은 39개월 정도로 보고 되었다⁴⁾.

반복되는 저혈당증상을 가진 환자에서 당뇨병과 연관된 경구 혈당강하제나 인슐린의 사용력이 없다면 반드시 인슐린종을 감별해 주어야 한다. 우선 환자의 저혈당이 Whipple's triad를 만족시키는지 확인 후 생화학적 진단방법인 지속금식검사를 시행하는데 기존의 72시간 지속금식검사는 환자의 불편함과 진단율의 차이가 없음을 고려하여 최근엔 48시간 금식검사가 추천되고 있다⁴⁾. 본 증례는 금식검사 시작부터 혈당이 41mg/dL로 측정되고 계속 저혈당이 유지되었으며 검사시작 5시간 후에 저혈당 증상이 악화되어 검사를 종료하였다. 지속금식 검사에서 혈당이 45mg/dL 이하이면서 인슐린이 6uU/mL 이상이고 인슐린-당비(I/G ratio)가 0.3이상이면 진단적이지만 드물게 인슐린-당비가 0.3이하인 환자들도 보고 되고 있다⁵⁾. 내인성 인슐린에 의한 저혈당 인지를 감별할 목적으로 C-펩타이드를 측정하며, 약물에 의한 저혈당을 감별하기 위해 혈당강하제의 약물혈중농도 검사가 요구될 수 있다.

증상과 생화학적 검사를 통한 진단 후에도 수술 전 인슐린종의 위치확인이 쉽지 않아 다양한 침습적, 비침습적 검사가 요구될 수 있다. 인슐린종 13예에서의 결과를 보고한 국내문헌을 보면 모든 예에서 CT나 MRI를 시행하였으나 5예(38%)에서만 위치확인이 가능하였고 나머지 8예중 3예(23%)는 혈관조영술로, 5예(38%)는 경간문정맥도자술로 위치를 확인할 수 있었다⁵⁾. 종양의 위치확인을 위한 검사를 민감도와 특이도, 침습의 정도를 중심으로 고찰 해보면, 우선 기존의(conventional) 초음파는 장관의 가스로 인해 해상도가 낮아져 민감도가 20-79%

정도이며 CT는 종양의 대부분이 혈관형성이 많아 민감도가 78% 정도로 제한적이다⁵⁾. 기존의 CT는 2cm이하의 작은 종양의 발견율이 더 낮아 최근엔 dual-phase spiral CT가 도입되었고 0.8cm까지의 종양의 경우엔 민감도가 100%에 가까운 것으로 보고 되고 있다⁶⁾. MRI는 2cm이상의 종양에서 민감도가 100%에 가깝고 2cm이하의 경우 30%정도로 제한적이지만 국소적인 결절성 과증식이나 간세포암과 전이성 병변의 감별에 있어 CT보다 우수하다⁶⁾. 전이성 병변과는 달리 간에서 기인한 병변은 MRI의 T2 강조영상에서 조영증강이 되지 않는다. 소마토스타틴수용체 핵의학영상(scintigraphy)이 신경내분비종양의 발견에 사용되어 왔는데 인슐린종의 40-50%는 소마토스타틴수용체를 발현하지 않기에 민감도는 최대 60% 정도이지만 병변이 발견되었을 때의 양성 예측치는 100%에 가깝다⁶⁾. 기존의 방사선학적 검사들이 인슐린종의 위치확인에 실망스런 결과를 보였기에 보다 침습적인 검사들이 시도되어져 왔으며 주로 혈관조영술이 이용되고 있다.

인슐린종은 혈관형성이 많아 조영제를 주입하면 특징적인 '종양홍조(tumor blush)' 형태로 나타나는데⁷⁾ digital subtraction angiography(DSA)를 이용하면 민감도가 72% 정도이며 경동맥칼슘자극검사를 병행하면 100%에 가깝다⁸⁾. 경동맥칼슘자극검사는 인슐린종의 진단에 칼슘을 이용하는 것으로 경간문정맥도자술로 주로 시행되어 왔으나 90%에 가까운 민감도에도 불구하고 가장 침습적이고 술기도 어려워 최근엔 Imamura등이 처음 시도하고 Doppman등이 변형한 arterial-stimulated venous sampling이 이용되고 있다. 이 검사는 위십이지장동맥, 상장간박동맥, 비장동맥, 간동맥내에 각각 칼슘을 주입한 후 우측 간정맥으로부터 인슐린을 측정하는 것으로 양성 검사결과는 immunoreactive 인슐린수치가 기저치의 2배 이상 상승한 것으로 정의되며⁴⁻⁹⁾ 선택된 동맥의 혈관영역상에 기능성 인슐린종이 있음을 의미한다. 검사가 비싸고 침습적이라는 단점이 있지만 높은 민감도와 병변의 영역을 설정하는 정보를 제공하고 종양의 기능을 평가할 수 있어 다발성 종양 또는 전이의 진단에 유용하며 지속성 병변에 대한 재수술의 결정에 도움을 준다⁹⁾. 내시경하초음파는 다른 검사에 비해 비용대비 효과적이어서 최근 10년간 인슐린종의 위치확인을 위한 첫 검사의 하나

로 추천되어 왔다. 내시경하 초음파에서 인슐린종은 저 에코성 영역으로 대부분 경계가 명확하게 나타나는데 종양의 위치가 두부에서 미부로 갈수록 민감도가 93%에서 37%까지 감소하며 특이도는 95%정도이다¹⁰⁾.

Intraductal ultrasonography를 이용한 ERCP의 경우 1cm 이하의 병변도 찾아낼 수 있으나 검사자의 숙련도가 중요하며 췌장염의 위험이 있어 이용이 제한적이다¹⁰⁾. 이상의 검사들로도 정확한 종양의 위치확인이 어려울 경우 수술장에서의 초음파와 직접적인 촉지를 통한 위치 확인도 가능하다.

본 증례에서는 종양의 크기가 커서 복부 CT만으로도 종양의 위치확인이 가능하였다. 위치확인을 위한 검사는 비용 및 침습의 정도를 고려하여 우선 기존의 CT나 MRI를 시행하고 확인에 실패시 내시경하 초음파나 혈관조영술, 경간문정맥도자술 등을 이용하는 것이 효과적일 것으로 사료된다.

양성과 비교한 악성의 감별점은, 타장기 전이, 췌장주위 림프절로의 전이, 불균질한 초음파 소견, 높은 Ki-67 labeling index, 조직학적으로 피막이나 혈관침범, 전자현미경상의 비전형적인 과립 등이 있으며⁴⁾ 본 증례에서는 조직학적으로 피막과 혈관침범이 관찰되었다.

치료에 있어 내과적인 약물치료는 근본적인 치료가 아니어서 단지 수술 전 증상의 완화, 전이가 있는 경우, 수술 적응증이 되지 않는 경우 등에 한하여 적용된다. 본 증례에서는 수술 전 처치로 diazoxide를 사용하였다.

Diazoxide는 베타세포의 포타슘 채널에서 칼슘유입의 억제제가 주된 기전이며 말초의 당 흡수를 억제하고 당 생산을 증가시키는 작용도 있는데 가장 흔한 부작용은 체액저류와 다모증이다. 새로이 사용되는 소마토스타틴유도체인 옥트레오타이드는 피하로 투여하며 주된 부작용은 소화기 불편감과 담석증이고 인슐린종의 50-60%에서만 소마토스타틴수용체 양성이므로 이용이 제한적이다. 인슐린종의 근본적인 치료는 수술이다. 양성 인슐린종은 수술적 치료의 완치율이 100%에 가깝지만 악성의 경우 수술이 불가능 하거나 대부분 수술 후에도 항암화학요법이 필요하다. 두부와 체부에 있는 양성 인슐린종은 복강경하 인슐린종적출술(enucleation)을 시행하며 미부는 비장을 보존하면서 원위부 췌장절제술을 시행한다. 췌장절제술후 합병증 발생률과 30일 사망률은 각각 31.5%

와 2%정도이다¹⁰⁾. 악성 인슐린종은 대부분 수술 후 항암화학요법이 요구되는데 105명의 환자들에서 시행한 결과를 보면 여러 조합들 중 streptozocin과 doxorubicin의 병합요법이 종양의 퇴축과 생존기간의 관점에서 가장 우수했다¹¹⁾. 악성 인슐린종의 5년 생존율은 49%-66%정도로 보고 되고 있다⁵⁾.

환자는 원위부 췌장절제술과 비장절제술을 시행 후 저혈당증상이 소실되었으며 추적 검사상 혈청 인슐린, C-펩타이드, 혈당 모두 정상으로 측정되어 퇴원 하였고 원발성 전이가 없는 것을 확인 후 추적관찰 중이다.

요 약

인슐린종은 가장 흔한 소도세포의 종양으로 인슐린을 주로 분비하며 드물게 proinsulin을 분비하여 저혈당과 연관된 전신증상을 나타낸다. 악성 인슐린종은 매우 드문데 저자들의 증례는 49세 여성에서 발생한 악성 인슐린종이다. 수술 전 높은 인슐린-당비와 혈청인슐린, C-펩타이드 수치, 복부 CT상 췌장의 종괴를 근거로 임상적 추정진단이 이뤄졌다. 수술로 적출된 종양은 7x5x3.5cm의 크기였고 조직학적으로 피막과 혈관으로의 침범이 관찰되어 악성 인슐린종으로 진단되었다. 환자는 원위부 췌장전절제술과 비장절제술을 시행한 뒤 저혈당증상 없이 급속히 회복되었다.

REFERENCES

1. 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
2. Diamuid S, O'Riordain DS, O'Brien T, Van Heerden JA, Service FJ, Grant CD: Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. World J Surg 18:488-493, 1994
3. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ: Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. Am J Med 106:307-310, 1999
4. 박형주, 박종열, 송영기, 홍성관, 이기업, 한덕중, 성규보, 김기수: 인슐린종 및 nesidioblastosis 16 예의 임상양상. 대한내과학회지 56:189-195, 1999
5. Phan GO, Yeo CJ, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA,

- Cameron JL: Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *J Gastrointest* 2:473-482, 1998
6. Chung MJ, Choi BI, Han JK, Chung JW, Han MC, Bae SH: Functioning islet cell tumor of the pancreas: localization with dynamic spiral CT. *Acta Radiol* 38:135-138, 1997
7. Scott BA, Gatenby RA: Imaging advance in the diagnosis of endocrine neoplasia. *Curr Opin Oncol* 10:37-42, 1998
8. Kuzin NM, Egorov AV, Kondrashin SA, Lotov AN, Kuznetsov NS, Majorova JB: Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. *World J Surg* 22:593-598, 1998
9. Simon, Strake A, Goretzki PE, Rocher HD: Reoperative surgery for organic hyperinsulinism: indication and operative strategy. *World J Surg* 22:666-672, 1998
10. Schumacher B, Lubke HU, Frieling T, Strohmeyer G, Starke AAR: Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 28:273-276, 1996
11. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D: Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. *N Engl J Med* 326:519-523, 1992