

## 인슈린 분비 췌장도 세포 선암

가톨릭대학 의학부 임상병리학교실

姜昌錫 · 沈相仁 · 金善武 · 李鍾武

= Abstract =

### Insulin Secreting Pancreatic Islet Cell Carcinoma: Histologic, Histochemical and Electron Microscopic Evaluation

—Report of a case—

Chang Suck Kang, M.D., Sang In Shim, M.D., Sun Moo Kim, M.D. and Chong Moo Lee, M.D.

Department of Clinical Pathology, Catholic Medical College, Seoul, Korea

Histochemical, light and electron microscopic studies of an insulin secreting islet cell carcinoma are presented.

A 28-year-old female patient complained of a loss of consciousness, especially at the fasting time, with hypoglycemia below 45 mg%. The symptom was relieved after meals. Celiac angiography revealed abnormal proliferation of tumor vessels between the body and tail portion of the pancreas. An operation was performed under the diagnosis of functioning B cell tumor of the pancreatic islet.

A histological examination of hematoxylin-eosin stained sections of the surgical specimen revealed gyriform pattern or diffuse growth pattern of the tumor cells with vascular and perineural invasion. Histochemical studies including aldehyde fuchsin, phosphotungstic acid hamatoxylin stain and modified Scott's stain revealed positive reaction with the reagents that recognized normal B cells of the Langerhans islet. An electron microscopic study revealed that this tumor consisted mainly of cells with a few, immature beta granules. Numerous dense granules resembling lysosomes were found in the majority of the cells. Extensive interdigitations of the cell membrane formed the intercellular spaces.

She is relatively well without hypoglycemia for 1 year after the operation.

## 서 론

췌장도선암은 비교적 드문 질환으로 성인에서 주로 발병하며, 췌장의 소판 상피로부터 발생한다고 알려져 있다<sup>1)</sup>.

1927년 Wilder<sup>2)</sup> 등이 췌장의 B세포 선암과 저혈당 증과의 상관 관계를 처음으로 보고한 바 있으며 활동

성 췌장도선암의 대부분은 인슈린을 분비하여 특징적인 Whipple's triad의 임상상을 나타낸다<sup>3)</sup>.

병리조직학적으로 다른 장기로의 전이 유무에 따라 양성파 악성으로 확실히 구분할 수 있으며, 또한 조직 화학적 방법과 전자현미경 소견으로 분비과립을 확인함으로써 활동성인지의 여부와 그 과립의 종류를 알 수 있다.

이 종양에 대한 국내 보고는 김<sup>4)</sup>, 장<sup>5)</sup>, 이<sup>6)</sup>, 이<sup>7)</sup>, 등이 보고한 양성 종양들이 대부분이며 악성 종양은 보고 예가 없다.

접 수: 1982년 12월 4일

\* 이 논문은 가톨릭 중앙의료원 학술연구 조성비로 이루어진 것임.

저자들은 가톨릭 외대 부속 강남성모병원에서 임상 증상과 경구당부하 검사와 혈중 인슐린치 측정결과 인슐린 분비 종양을 의심하였으며, 수술후 병리 조직학적, 조직 화학적 및 전자현미경적 검사로 확진된 인슐린 분비 선암 I예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

환자는 28세 여자로서 약 3년전부터 가끔 실신을 하였는데 특히 공복시에 심하였고, 식사후에는 증상이 소실되었다 한다.

검사 소견상 공복시 혈당이 40 mg%이었으며, 경구당부하 검사는 30분에 48 mg%, 60분에 56 mg%, 90분에 36 mg%, 120분에 40 mg%, 그리고 180분에 32 mg%이었다. 혈중 인슐린 값은 200 Iu/ml이었다. 부강 동맥 조영술에서 췌장의 체부와 미부 사이에 종양 혈관의 증식을 관찰하였다.

임상적으로 췌장도세포종을 의심하여 개복 수술을 시행하였다. 수술 소견상 췌장의 체부와 미부 사이에서 회백색 종물을 발견하였고, 주위 조직과의 유착이나 주위 장기로의 전이는 없었다.

환자는 췌장 아전절제술을 받은 후 공복시 혈당이 220 mg%로 상승하였고 인슐린은 85 Iu/ml로 감소하여 현격한 임상 증상의 호전을 보였다.

### 병리학적 소견

수술후 적출된 조직은 췌장의 체부와 미부였으며, 중간부에 경계가 비교적 불분명한 4×3 cm 크기 종물 발견되었다. 종물의 단면은 회백색으로 좁은 섬유성 조직에 의해 분엽상을 보였고 일부는 결정성(nodad) 단면이었고 고무상 경도를 갖고 있었다. 종물의 경계부는 조직과 경계가 뚜렷한 부분도 있었으나, 주위 조직으로 침투하는 부분도 있었다(그림 1).

조직 절편 제작을 위해 조직의 일부는 10% 포르말린에 고정하여 hematoxylin eosin 염색, phosphotungstic acid hematoxylin 염색, 그리고 aldehyde fuchsin 염색을 하였으며, 또 일부는 Bouin's solution에 고정하여 modified Scott's stain<sup>1)</sup>을 하였다. 또 다른 일부는 전자현미경 관찰을 위하여 2% glutaraldehyde 2.5% parformaldehyde phosphate 완충 용액(pH 7.2)에서 3시간 전고정하였다. 전고정된 표본을 Millonig 고정액에 재고정한 후 alcohol-aceton gradient method로 탈수한 다음 epon. 812에 포매하여 ultratome LKB-

II로 600~800Å의 초박 절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색후 JEOL 100 B로 관찰하였다.

### 광학현미경 소견

종양 구성 세포들은 집단을 이루고 있었으며, 그 주위는 두꺼운 교원질로 싸여 있었다. 정상 췌장 조직과의 경계는 불명확하였으며, 교원질내에는 종양 세포들의 작은 집단도 역시 관찰할 수 있었다.

종양 세포들의 배열과 형태가 아주 다양하였으나, 크게 세가지로 구분할 수 있었는데 즉 종양중심부에서는 미만성 세포 증식을 보이는 수질성 양상(medullary pattern)이 많이 관찰되었고, 주변부에서는 선회상 양상(gyriform pattern)이 많았으며 선형(glandular pattern)발육도 일부에서 관찰되었다. 수질성 양상을 보이는 곳은 주로 미만성으로 균일한 종양 세포들이 분포하였고, 상대적으로 간질 조직은 아주 적었다. 종양 세포들은 크기와 모양이 일정하였으며, 약한 염기성 세포질이었으며, 호산성 세포질은 적었다. 핵은 둥글며 과염색성을 보였고, 이 부위에서 세포 분열을 다수 관찰하였다(그림 2).

선회상 발육 부위는 종양 세포들이 섬세한 꽃술(festoon)모양으로 배열하였고, 혈관이 풍부한 간질을 사이에 두고 서로 교동하고 있었다(그림 3). 선형 발육을 이루는 곳은 종양 세포들이 방사형으로 배열하면서 뚜렷한 내강을 갖고 있었다. 종양 세포들은 방추형으로 핵은 기저부에 위치하고 세포막의 내강연은 호산성 경계면을 갖고 있었다.

여러 부위에서 종양 세포의 혈관 침입과 신경 주위 침입이 관찰되었으며 췌장 주위 임파절에도 전이 병소가 관찰되었다(그림 4).

### 조직 화학적 소견

phosphotungstic acid hematoxylin(PTAH)염색에서 종양 세포들은 갈색으로 염색되었다. 그러므로 이 염색에서 종양 세포들은 세포질이 청색으로 보이는 A세포는 없었다. aldehyde fuchsin 염색에서 종양 세포의 세포질이 진한 청색으로 염색되었고 또한 modified Scott's stain에서도 세포질은 흑청색으로 염색되어 이들 종양 세포들이 B세포임을 뒷바침하고 있었다.

### 전자현미경 소견

종양 세포의 형태와 크기는 다양하였다. 세포 경계는 평활하거나 주름이 잡혔다. 핵은 원형배지 타원형

으로, 이염색질 (heterocromatin)이 적으므로 밝게 보였고, 인은 뚜렷하지 않았다. 핵막은 대개 주름이 잡혔고, 함입 (indentation)도 많이 보였다. 가끔 이상 세포 분열을 하는 핵도 있었다. 세포질내에 소기관들은 풍부하지 않았으나 사립체와 조면 소포체가 중등도로 발달하였고 핵 부근에 골지 복합체가 잘 발달되어 있었다. 세포질내에 다수의 과립을 갖고 있으며, 대부분은 전자 밀도가 높은 과립 (electron dense granule)으로 미성숙 형태였고, 일부는 성숙 형태의 특징적인 B과립으로, 결정형의, 또는 불규칙한 핵심 (nuclear core) 주위에 밝은 탈무리 (clear halo)를 갖고, 이것이 단층의 막으로 둘러 싸인 것이었다(그림 5). 많은 부위에서 세포와 세포사이에 interdigitation이 있어 세포간 공간을 이루고 있었다. 종양 세포들이 가끔 선형 구조를 이루었는데, 밖으로는 기저막과 유사한 물질로 싸여 있었고, 내강쪽으로는 잘 발달된 소용모 (microvilli)가 세포질로 부터 돌출하였다(그림 6).

## 고 찰

고 인슈린혈증을 유발하는 췌장도 병변은 그 원인중 약 70%는 단일 선종이며, 약 10%는 다발성 선종, 약 10%는 암종, 나머지 10%는 도세포 (islet cell) 증식증이다<sup>9)</sup>.

인슈린 분비 췌장도 선암의 증상은 whipple<sup>9)</sup>이 기술한 대로, ① 혈당치 50 mg% 이하의 저혈당, ② 의식 불명이나 혼미같은 중추신경계증상, 그리고 ③ 당분 투여후 증상 소실등이 대표적이며, 경구당부하 검사와 tolbutamide 자극검사로 고 인슈린혈증을 진단함과 동시에, 복강 동맥 조영술로 그 위치를 확인할 수 있다<sup>10)</sup>.

췌장도 선암이 잘 생기는 부위는 미부이며, 두부와 체부에서는 적게 발생하며, 다발성으로 오는 경우도 18%에 이른다<sup>9)</sup>.

췌장도 종양의 조직 소견은 다양하여 종양 세포들이 미단성 증식을 하거나, 선회상 양상을 취하거나 때로는 선형구조를 이루기도 한다<sup>11)</sup>.

Greider<sup>11)</sup>등은 선회상 양상을 취하는 종양은 대부분 A세포나 B세포에서 기원한 것이고, 선형 구조를 이루는 종양은 ulcerogenic tumor of pancreas (UTP) 또는 diarrheogenic tumor of pancreas (DTP)라 하였다.

췌장도 세포 증양에서는 세포 분열을 많이 볼 수가 있다. 그러나 이것만으로 양성과 악성을 구분할 수는 없으며, 종양 세포의 간질 침입이나 혈관 침입을 확인

하거나 다른 장기로의 전이가 있어야만 악성 종양이라 진단할 수 있다<sup>11,12)</sup>.

도세포들중에서 인슈린을 생산하는 B세포는 disulfide compound를 가지고 있으며 글루카곤을 생산하는 A세포는 tryptophan을 많이 함유하고 있으므로, 조직 화학적 방법으로 서로 구분이 가능하다<sup>13)</sup>.

Greider<sup>11)</sup>등은 췌장도 세포들을 조직 화학적 방법으로 구분하였는데 A세포는 phosphotungstic acid hematoxylin 염색에 청색으로 염색되며, B세포는 aldehyde fuchsin 염색에 흑청색으로 염색된다. 한편 Epple<sup>9)</sup>에 의한 modified Scott's stain으로 B세포는 흑청색, 그리고 A와 D세포는 오렌지내지 갈색으로 염색되어 하나의 표본에서 이 세포들을 구분할 수 있다는 장점이 있다. 본 증례에서도 aldehyde fuchsin 염색과 PTAH 염색 및 Scott's stain으로 이들 종양 세포는 B세포임을 확인하였다.

췌장도는 여러 종류. 내분비 세포를 가지고 있으므로, 췌장도 종양 세포의 생성물을 확인하는 것이 이 종양의 활동성 여부 결정에 도움을 준다<sup>12)</sup>. 또한 췌장도 종양은 비활동성일 수 있지만, 인슈린, gastrin, serotonin, 부신 피질 자극 호르몬, 항이노 호르몬, 멜라닌 세포 자극 호르몬, somatostatin, 그리고 pancreatic polypeptide (pp)등을 분비하며, 이것들의 복합체를 분비하기도 하는 활동성 종양이 대부분이다<sup>14)</sup>.

따라서 면역 세포 화학법으로, 췌장도 종양은 한가지 종류 이상의 호르몬을 분비하는 세포로 구성되며 가장 우세하게 많은 세포에 의해서 임상 증상을 나타내며, 그에 따라 병명이 결정된다<sup>15)</sup>.

최근 췌장도 선암 진단에 있어 면역화학적 염색법과 전자현미경적 검사가 활발히 진전되어 이제는 췌장도 종양을 진단하는 데는 면역 세포 화학법과 전자현미경 관찰이 필수적이라 할 수 있다<sup>9)</sup>. 광학현미경으로 췌장도 세포를 구분하는 데는 여러 가지 특수 염색법이 요구되나, 특히 전자현미경으로는 직접 분비 과립을 확인하므로써, 세포의 종류를 구분할 수 있다. 그러나 아직도 전자현미경에 의한 특수 과립에 대한 관찰이 많이 축적되어야 한다고 생각된다. 각 세포들의 세포질내 분비 과립에 대한 전자현미경적 관찰은 여러 사람에 의해 이루어졌다<sup>11,14-16)</sup>. Suzuki<sup>16)</sup>는 전자현미경 관찰을 통하여 B세포 종양을, 분비 과립의 수와 종양 세포의 세포막 모양에 따라 Type 1과 Type 2로 나누었다. Type 1은 종양 세포내에 전형적인 B과립이 풍부하여 비종양성 B세포와 아주 유사한 경우이며, Type 2는 전형적인 과립이 없이 적은 수의 미성숙 B과립을 가

진 세포로 이루어지며 세포막들이 서로 interdigitation을 가져 세포간 공간을 형성한다. 그러므로 Type 1은 B세포에서 기원한다고 생각하며, Type 2는 B세포로 분화할 수 있는 능력이 있는 소판 세포에서 기원한다고 하였다. 더구나 췌장의 내분비 종양은 췌장도 기원이 아니라 상피 세포로부터 직접 전환된 것이라 생각한다<sup>1)</sup>, Type 1은 B세포로 완전히 분화된 세포로부터 기원한 것이며, Type 2는 다소 미분화된 세포로부터 기원한 것으로 설명된다.

Type 2에서 전형적인 B과립없이 저혈당을 나타내는 이유는 인슐린과 유사한 작용을 갖는 물질이 종양 세포내에서 과립 형태로 저장되는 것이 아니라, 직접 혈액으로 분비되기 때문이라고 가정하였다.

본 증례는 종양 세포내에서 미성숙 과립이 관찰되는 것과 종양 세포사이에 interdigitation이 있는 것으로 미루어 Type 2에 해당되며, 광학현미경 소견으로는 선형 구조를 관찰할 수 있었다.

이상의 진단은 주위 장기로의 전이가 없을 때는 광학 현미경 소견만으로는 진단이 어려운 수도 있으며 특히 미숙한 종양 세포의 기원이 췌장 상피 세포인지, 도세포인지를 알기 위하여 조직 화학적 염색법, 면역 화학적 염색법 및 전자현미경적 관찰이 필요한 것으로 생각된다.

### 결 론

저자들은 최근 가톨릭외대 부속 강남성모병원에서, 저혈당을 주소로 입원한 28세 여자에서 혈액학적 검사 소견, 조직 화학적 검사, 광학현미경 그리고 전자현미경 소견을 종합하여 확진된 인슐린 분비 췌장도 세포선암 1예를 경험하였기에, 이에 대한 병리조직학적 소견을 중심으로 이 증례를 보고함과 동시에 문헌고찰을 하였다.

### 참 고 문 헌

1) Larsson LI: *Endocrine pancreatic tumors. Hum Pathol* 9:401, 1978

2) Wilder RM, Allen FN, Power MH and Robertson HE: *Carcinoma of the islands of the pancreas: Hyperinsulinism and Hypoglycemia. JAMA* 89:348, 1927. Cited from reference 6

3) Broder LE and Carter SK: *Pancreatic islet cell carcinoma. Ann Int Med* 79:101, 1973

4) 김상훈: 췌장에서 발생한 인슐린 분비 종양. —1례 보고— *大韓外科學會誌* 15:79, 1973

5) 장삼량, 이결영: 췌장에 발생한 islet cell 종양 4례. *大韓外科學會誌* 16:63, 1974

6) 李泰熙, 姜貞孫: *Insulin* 分池腫 1例 報告. *大韓消化器學會誌* 10:65, 1978

7) 李榮雨: 浪性 胰臟島 細胞腫 2例. *大韓外科學會誌* 21:438, 1979

8) Epple A: *A staining sequence for A, B, and D cells of pancreatic islets. Stain Technology* 42:53, 1967

9) Robbins SL and Cotran RS: *Pathologic basis of disease. 2nd edition. Philadelphia, WB Saunders, 1979, p1110*

10) Marks V: *Progress report. Diagnosis of insulinoma. Gut* 12:835, 1971

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

12) Rosai J: *Ackerman's surgical pathology. 6th edition, St. Louis, CV Mosby, 1981, p675*

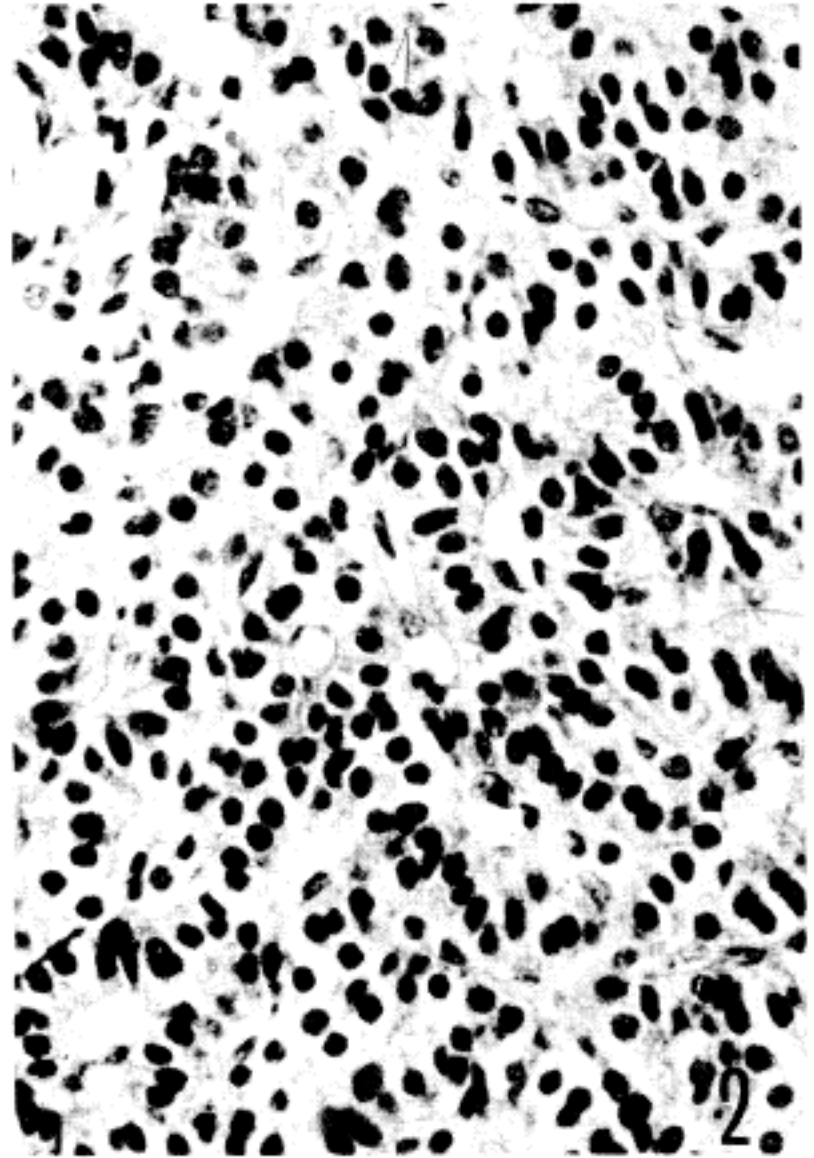
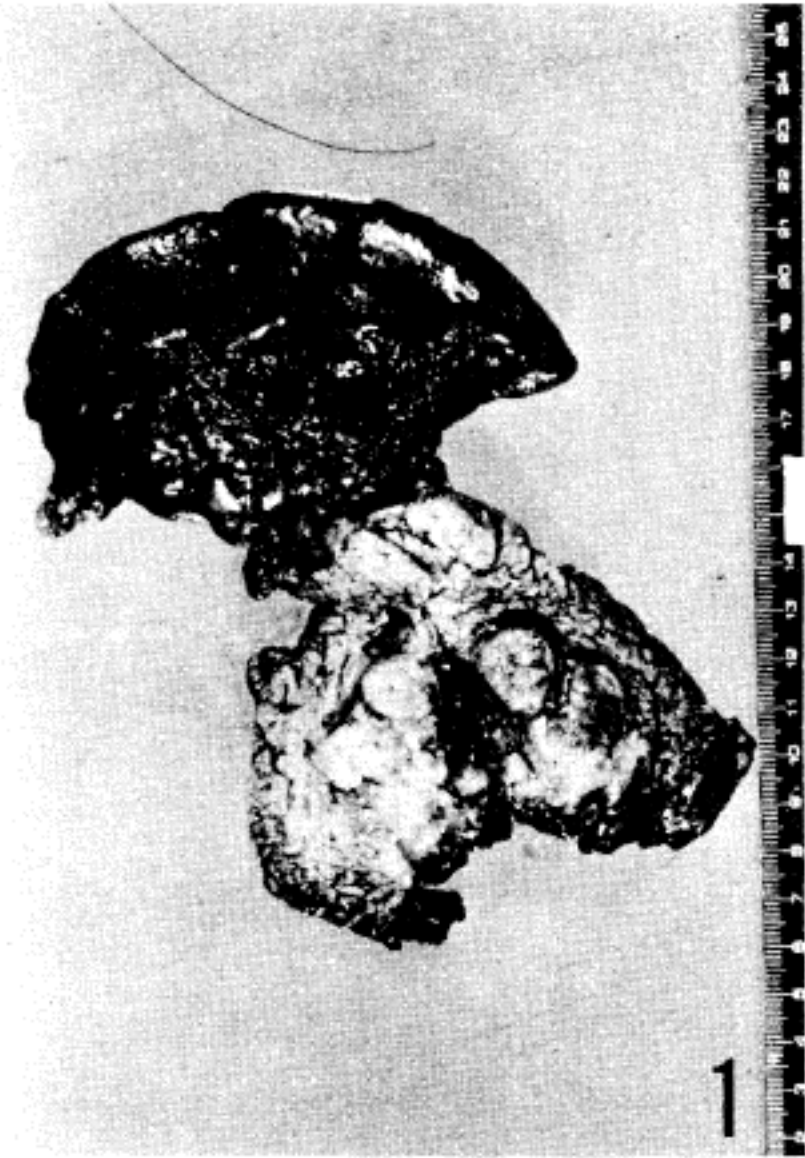
13) 최영길: 췌장 호르몬. *大韓消化器學會誌* 10:69, 1978

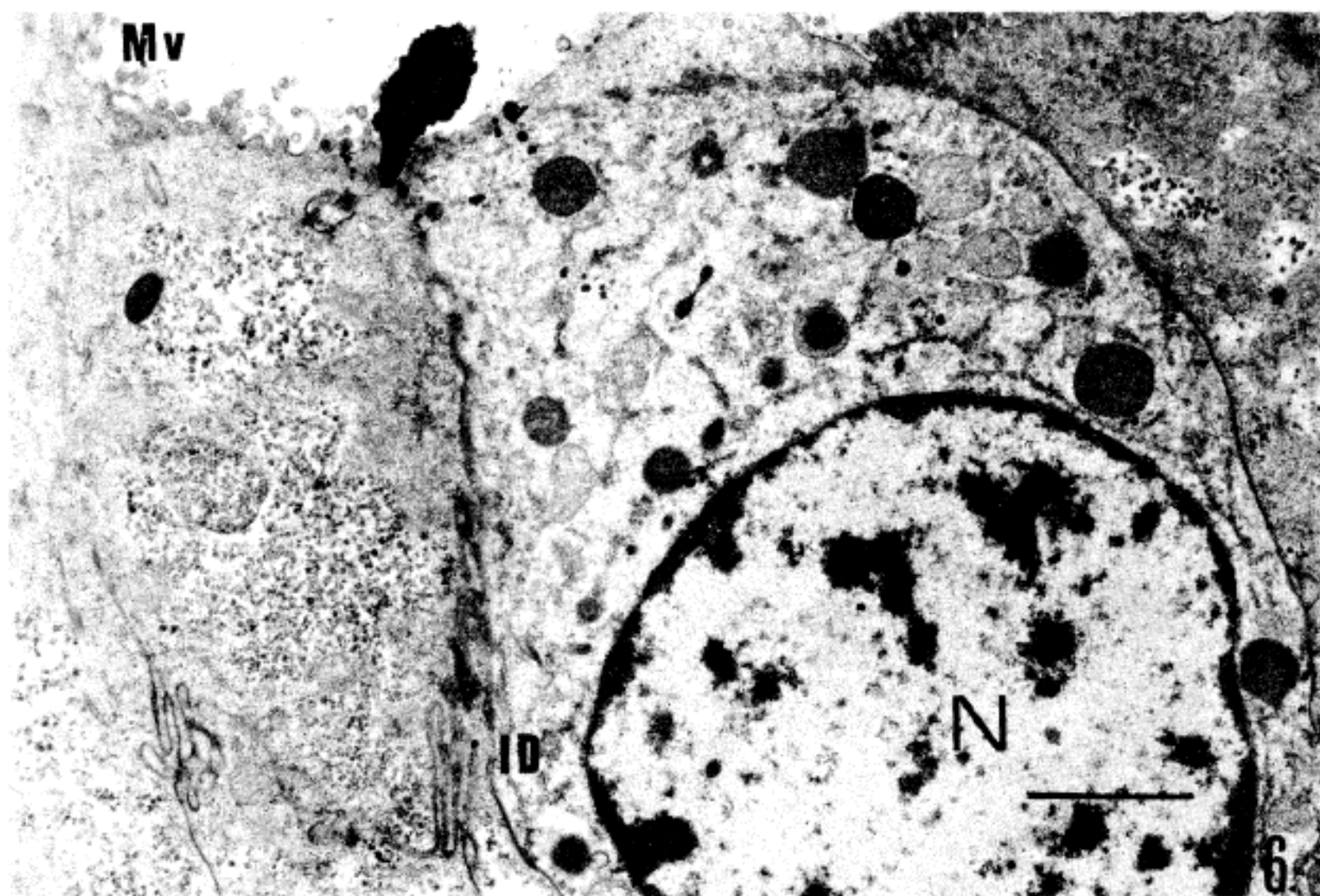
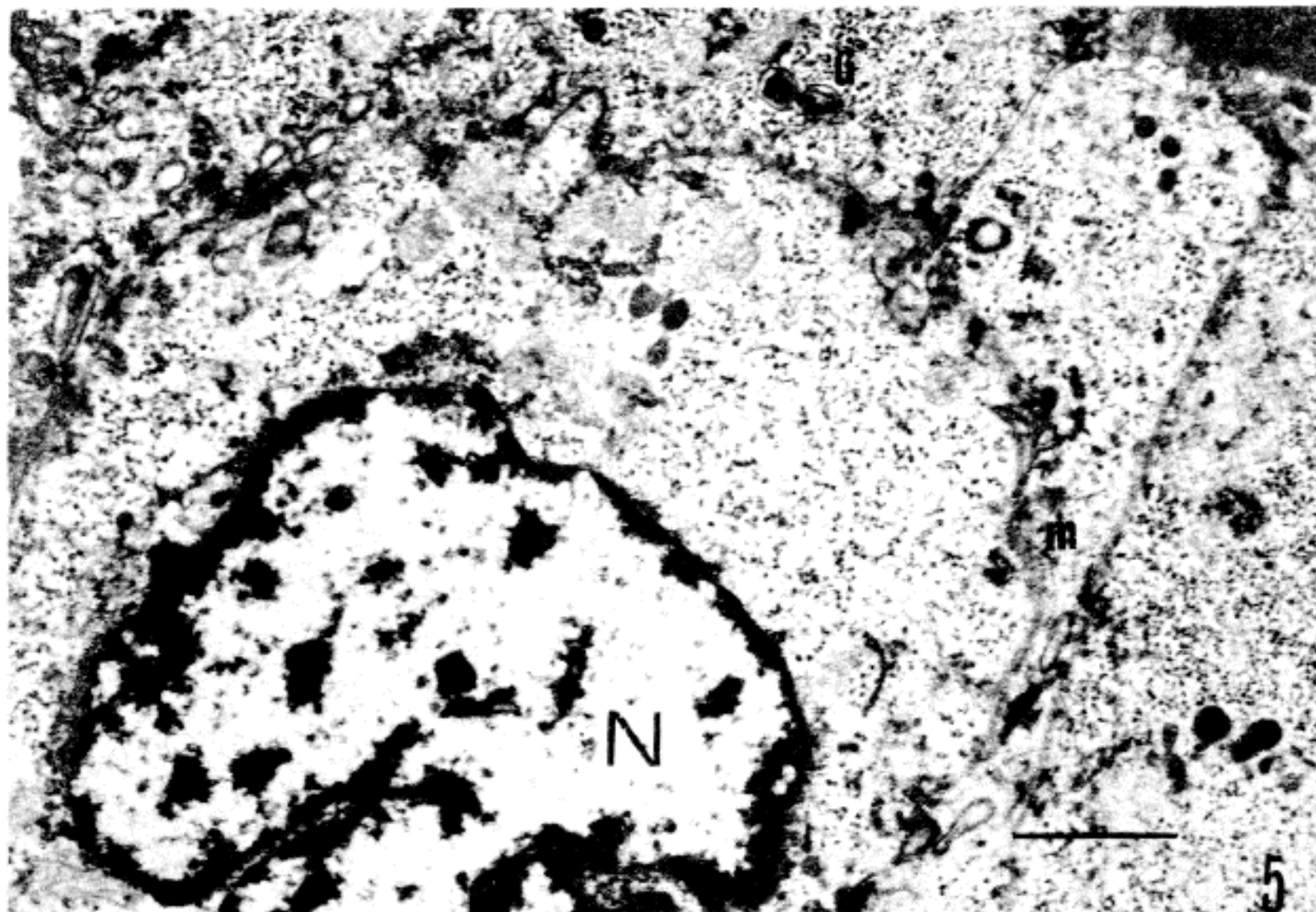
14) Hammer S and Sale G: *Multiple hormone producing islet cell carcinomas of the pancreas. Hum Pathol* 6:349, 1975

15) Larsson LI, Grimelius L, Hakanson R, Rehfeld JF, Stadil F, Holst J, Angervall L and Sundler F: *Mixed endocrine pancreatic tumors producing several peptide hormones. Am J Pathol* 79:271, 1975



» 강창석 외 3 인 논문 사진부도 ① <





### Explanation of Figures

- Fig. 1.** Gross picture showing nodular tumor mass at the body and tail portipn of the pancreas. Spleen is also noted at the upper portion.
- Fig. 2.** Photomicrograph showing medullary pattern of tumor growth. (H&E,  $\times 400$ )
- Fig. 3.** Photomicrograph showing gyriform pattern by formation of anastomosing thin festoons in a well-vascularized stroma(H&E,  $\times 100$ ).
- Fig. 4.** Photomicrograph showing perineural invasion(upper' portion) and vascular invasion(left lower portion). (H&E,  $\times 100$ )
- Fig. 5.** A portion of insulin secreting islet cell carcinoma. Nuclear contour (N) is irregular producing indentations. Cell membrane (m) is folded. Two membrane-bounded crystalline rectangular granules (G) with clear halo are visible. ( $\times 20,000$ )
- Fig. 6.** A portion of insulin secreting islet cell carcinoma. A luminal structure is revealed at the left upper portion. The luminal border of the cells has numerous microvilli (Mv). Interdigitation (ID) of cell membrane forms intercellular space. ( $\times 20,000$ )