

췌소도이형성증의 병리학적 의의

연세대학교 의과대학 병리학교실

최 수 임 · 정 우 희 · 박 찬 일

서 론

Laidlaw가¹⁾ 췌도관 상피세포에서 췌소도세포가 분화되어 나오는 것처럼 보이는 현상 즉 췌도관-내분비 증식(ductoendocrine proliferation)을 췌소도세포증(nesidioblastosis)으로 명명한 이래 이 현상은 영아에 있어서 고인슐린혈증성 저혈당증의 형태학적인 근거로 인식되어 왔으며²⁾, 그 후 저혈당증을 가진 영유아들에서 모든 췌소도단위의 비후 및 증식(hypertrophy and hyperplasia of all insular unit)³⁾, 국소성 선종증(focal adenomatosis)⁴⁾, 중격성 췌소도(septal islet)⁵⁾, 양극성 췌소도(bipolar islet)⁶⁾, 췌소도 세포 비후(islet cell hypertrophy)⁷⁾, 췌소도 비후(islet hypertrophy)⁸⁻⁹⁾ 등의 췌소도이형성증(nesidiodyplasia)이 기술되어 왔다. 그러나 췌소도이형성증의 소견이 저혈당증과 관계없이 Zollinger-Ellison 증후군¹⁰⁾, 낭성섬유증(cystic fibrosis)⁹⁾, 당뇨병¹¹⁾, 만성 췌장염¹²⁾, 영아 급성사 증후군¹³⁾, 신경아세포종¹⁴⁾, 정상적인 영유아^{4,15)}와 성인¹⁶⁾에서도 관찰된다는 보고들이 축적됨에 따라 태아 발생과정에서 나타날 수 있는 정상적인 현상이거나 다른 췌장질환에 의한 이차적인 변화일 가능성이 대두되고 있다.

그러므로 저자들은 영유아 고인슐린성 저혈당증의 병리학적 소견으로 보고된 췌소도이형성증의 여러가지 조직학적인 형태들을 저혈당증이 있었던 예와 그렇지 않은 경우들에서 비교하므로써 그 의의를 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

*본 논문의 요지는 대한병리학회 제40차 추계학술대회에서 발표되었음.

*본 연구는 1989년도 연세대학교 의과대학 연구비로 이루어졌음.

재료 및 방법

본 연구를 위하여는 1987년부터 1988년까지 연세대학교 의과대학 병리학 교실에서 검색하였던 부검 또는 외과적 적출로 얻어진 췌장증 재검토가 가능하였던 16예를 대상으로 하였다. 일반적인 조직 제작과정을 거쳐 파라핀에 포매되어있는 block을 이용하였으며, 5um두께의 연속 절편 4장 이상씩을 만들어서, hematoxylin-eosin (H&E)염색과 면역세포화학적 검색을 시행하였다. 면역세포화학적 검색을 위하여는 peroxidase-antiperoxidase kit (PAP kit, DAKO Corp. Santa Barbara, CA, USA)를 사용하여 insulin, glucagon 및 somatostatin에 대한 면역과산화수소 염색을 시행하였다.

연구대상 16예는 태령 15주에서 생후 2개월까지의 사산아, 조산아 및 영아와 22세에서 62세까지의 성인이었다(Table 1). 부검 13예중 12예에서는 사인이 선천성 기형이었으며 동반된 선천성 기형은 그 종류가 다양하였고, 나머지 1예의 사인은 전이성 신장암이었다. 수술에 의해 적출된 3예의 췌장병변은 점액성 췌낭포, 전이성 신장암 및 장액성 췌낭포였다. 저혈당증이 있었던 것은 1예의 미숙아(태령 39주)뿐이었다.

결 과

연령이나 저혈당증의 유무에 관계없이 무작위로 추출되었던 전 예에서 췌소도가 췌도관 근처에 인접해 있고 췌도관으로부터 분화해나오는 것처럼 보이는 췌소도세포증(췌도관-내분비 증식)의 소견이(Fig. 1) 관찰되었다. 췌소엽내에 확실한 췌소도의 형성이 없이 내분비 세포들의 작은 집단이 불규칙하게 산재하여 있고 췌소도의 형성이 있더라도 작고 모양이 불규칙적인 소위 "내분비

Table 1. Clinical findings of the cases

Case	Age	Pathological diagnosis	Hypoglycemia	A/S
1	15 G-wk	Unknown*	NT	A
2	23 G-wk	Polycystic kidney	—	A
3	32 G-wk	Hydranencephaly*	NT	A
4	32 G-wk	Low birth weight	—	A
5	33 G-wk	Dwarfism	—	A
6	35 G-wk	Congenital heart disease	—	A
7	36 G-wk	Gastroschisis	—	A
8	39 G-wk	Gastroschisis	+	A
9	41 G-wk	Bartter's syndrome	—	A
10	2 days	Omphalocele	—	A
11	2 Mo	Congenital heart disease	—	A
12	2 Mo	Congenital heart disease	—	A
13	22 yr	Congenital heart disease	—	A
14	48 yr	Mucinous cyst of pancreas	—	S
15	54 yr	Renal cell carcinoma	—	S
16	62 yr	Serous cyst of pancreas	—	S

G wk : Gestational week
NT : Not tested

* : Still-born
A/S : Autopsy/Surgery

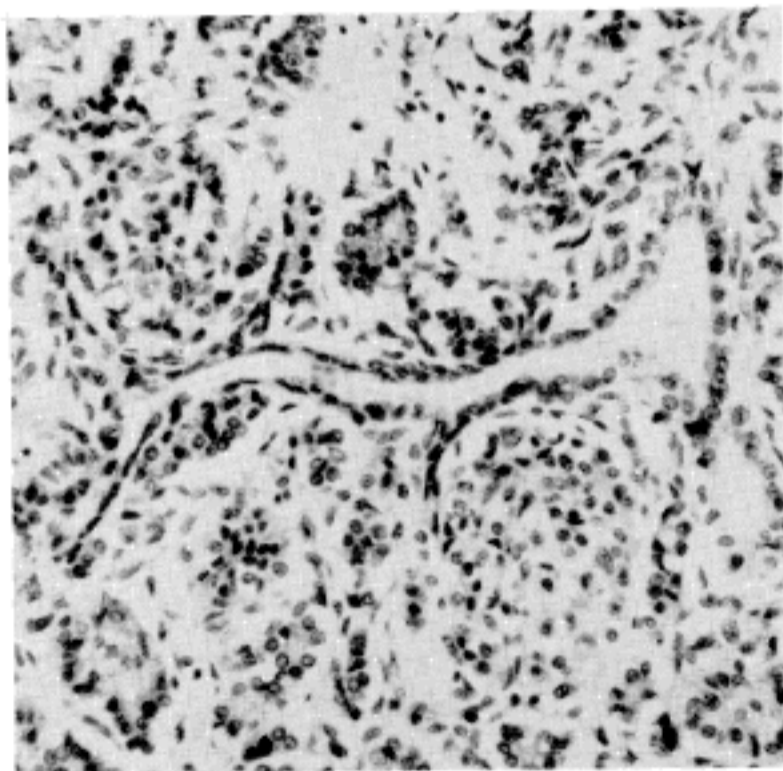


Fig. 1. Ductoendocrine proliferation showing budding off of the epithelium of an intralobular pancreatic duct into the islet. (H&E, ×200)

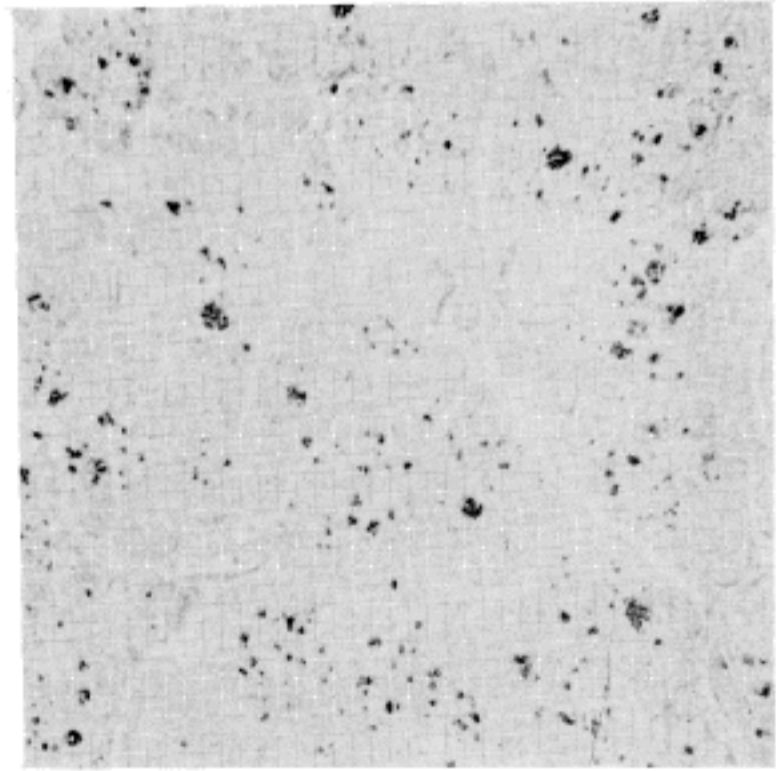


Fig. 2. A. Endocrine cell dysplasia showing less well formed small clusters of endocrine cells arranged haphazardly. (Immunoperoxidase stain for glucagon, ×40) B. Positively stained cells are not acinar or ductular epithelial cells. (Immunoperoxidase stain for glucagon, ×200)

세포 이형성증”(Fig. 2)의 소견을 4예에서 볼 수 있었는데 이들은 모두 태령 39주 이전의 미숙아 췌장이었다. 저혈당증이 있었던 1예(태령 39주)에서는 췌소도 세포의 증식이 췌장 면적의 40%이상인 반면, 여러 종류의 내

분비 세포가 섞여 있는 선종증(Fig. 3)의 소견이 관찰되었다. 췌소도가 외분비 조직과 관련이 없이 섬유성 결체

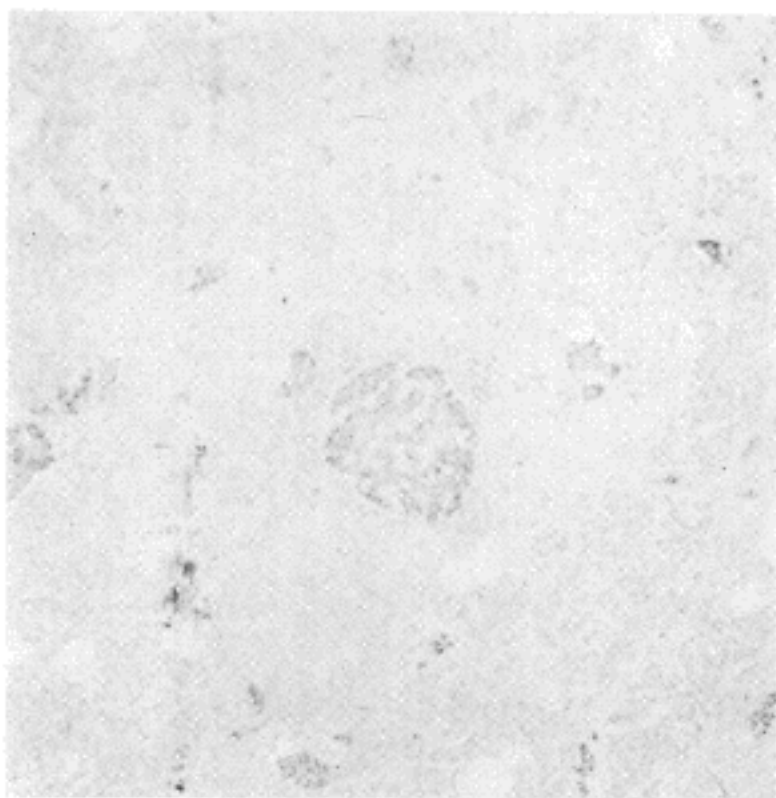


Fig. 3. Adenomatosis showing proliferation of islet cells occupying more than 40 per cent of the field between haphazardly arranged exocrine element. (H&E, $\times 40$)

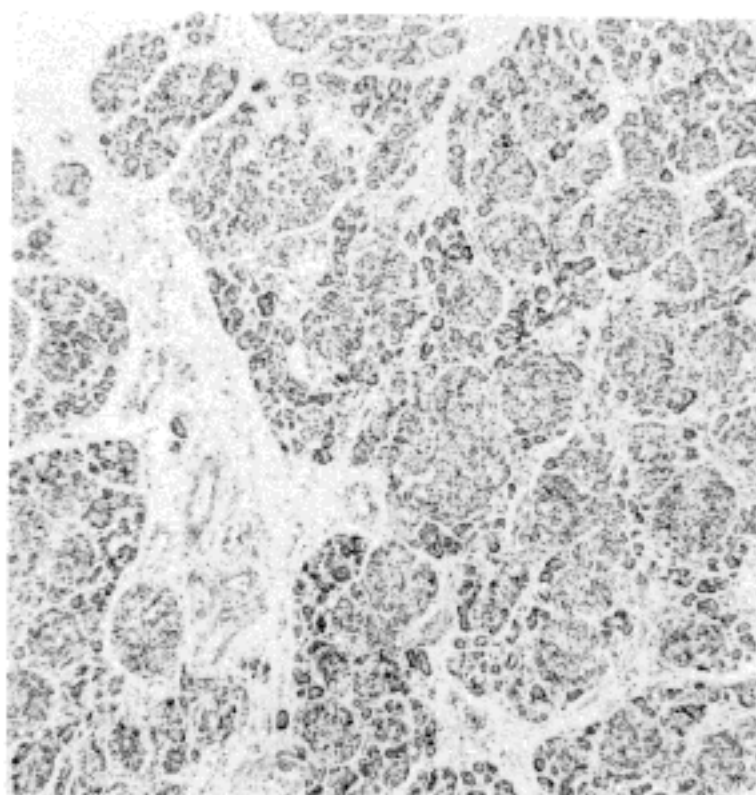


Fig. 5. Islet hypertrophy showing markedly enlarged islet over $250\mu\text{m}$ in diameter. (Immunoperoxidase stain for insulin, $\times 40$)

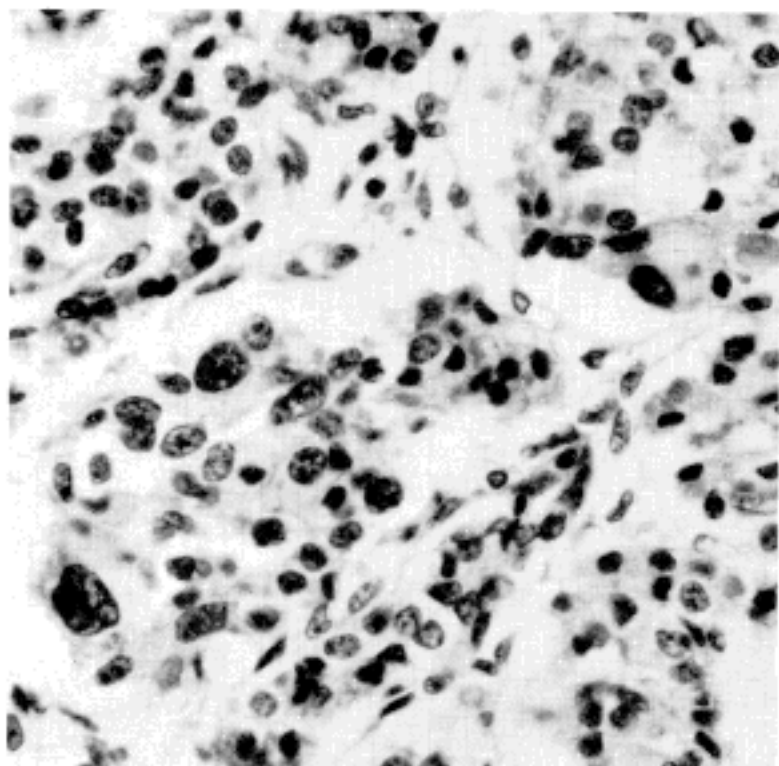


Fig. 4. Islet cell hypertrophy showing large nuclei, more than 2 times the size of those of normal endocrine cell. (H&E, $\times 400$)

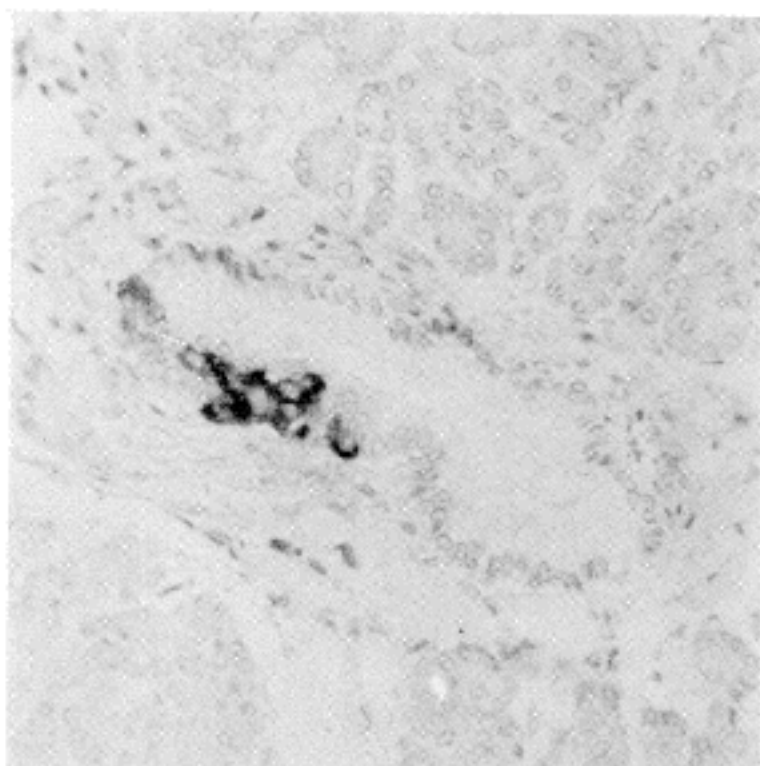


Fig. 6. Ductoendocrine proliferation showing positive immuno-reactivity to insulin among the epithelial lining cells of interlobular duct. (Immunoperoxidase stain for insulin, $\times 200$)

조직내에 존재하는 증격성 췌소도의 소견이 8예에서, 췌소도 세포의 핵이 정상보다 2배 이상 커진 췌소도세포 비후(Fig. 4)의 소견이 6예에서, 그리고 췌소도의 직경이 $250\mu\text{m}$ 이상으로 커진 췌소도 비후(Fig. 5)의 소견은

4예에서 관찰되었으며, 이들은 동반된 질환이나 사인과의 관계가 없었으며 성인에서도 관찰되었다(Table 2).

Table 2. Summary of the histologic findings

Case	Ductoendocrine proliferation	Endocrine cell dysplasia	Adenomatosis	Septal islet	Bipolar islet	Islet cell hypertrophy	Islet hypertrophy
1	+	-	-	-	-	+	+
2	+	-	-	-	-	-	-
3	+	+	-	-	-	-	-
4	+	+	-	+	-	-	-
5	+	-	-	+	-	-	-
6	+	+	-	+	-	-	-
7	+	-	-	+	-	-	-
8	+	+	+	+	-	+	+
9	+	-	-	+	-	+	+
10	+	-	-	-	-	-	-
11	+	-	-	-	-	-	-
12	+	-	-	-	-	-	-
13	+	-	-	-	-	+	-
14	+	-	-	+	-	-	-
15	+	-	-	+	-	+	+
16	+	-	-	-	-	+	-

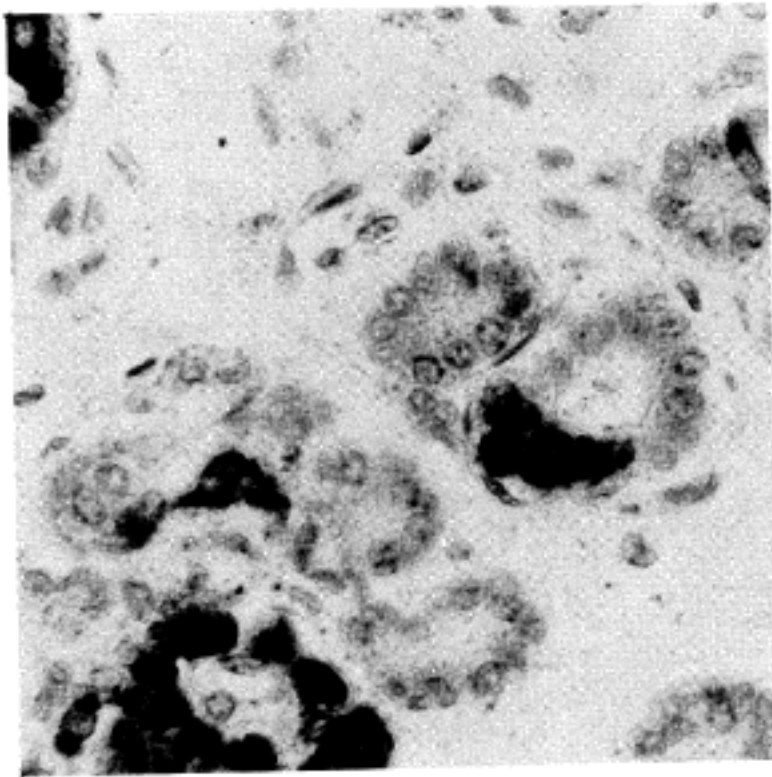


Fig. 7. Ductoendocrine proliferation showing positive immuno-reactivity to glucagon among the acinar cells. (Immunoperoxidase stain for glucagon, $\times 400$)

1. 면역과산화수소 염색 소견

위에 기술한 어떠한 형태의 췌소도이형성 증에서도 면역과산화수소 염색상 insulin, glucagon 및 somatos-

tatin 함유세포들이 불규칙하게 섞여있었다. 특히 체도관(Fig. 6)과 췌선방(Fig. 7)의 상피세포들 가운데 일부도 insulin, glucagon 또는 somatostatin에 대한 면역과산화수소 염색에 양성반응을 보였다. 태령이나 연령에 따른 차이는 볼 수 없었다. α 및 β -세포들이 췌소도의 양끝에 모여있는 양극성 췌소도의 소견을 보이는 예는 하나도 없었다.

고 찰

췌소도세포증이란 “췌소도(nesidio-)가 증식(blastosis)한다”는 의미로서 1983년 Laidlaw에 의하여 영아 저혈당증의 한 원인으로 기술되었다¹⁾. 그 이후 Yakovac등은 저혈당증이 있는 영아들의 췌장에서 췌소도의 세포증식 및 비후를 관찰하는 동시에 그러한 췌소도들이 거의 β -세포로 구성되어 있다고 생각하여 β -췌소도세포증이라고 하면서²⁾ “다발성 췌도관-내분비증식”과 “선종증”등이 그 조직학적 소견이라고 발표하였다. 한편 Jaffe등³⁾은 췌소도가 췌소엽의 중앙에 위치하지 않고 췌소도의 모양이 불규칙하거나 췌소도세포들의 소집단이 어지럽게 산재하여 있으며 췌소도세포의 비후를 보이는 “내분비세포 이형성증”을 관찰하였다.

그러나 본 연구 결과, 이러한 소견들 중 췌도관-내분비증식은 연령이나 저혈당증의 유무에 관계없이 전 예에서 관찰되어 병적인 현상이 아닐 가능성이 많으며, 내분비세포 이형성증도 비록 태령 39주 이전의 미숙아들에서만 관찰이 되었지만 저혈당증을 동반하지 않는 예들이 있는 것으로 보아 저혈당증의 40% 이상을 차지할 만큼 증식하는 것으로서 본연구상 유일하게 저혈당증을 나타내었던 미숙아에서만 관찰된 것으로 보아 고인슐린혈증성 영아 저혈당증에 가장 밀접하게 연관된 병리학적 소견으로 간주된다.

저혈당증이 있는 환자의 췌장에서는 그외에도 여러가지 조직학적인 변화들이 기술되어 있다. 췌소도가 외분비조직과 관련이 없이 섬유성 결체조직의 증식에 존재하는 “중격성 췌소도”가 그 하나로서, 이것은 아마도 췌장 발생과정중의 미성숙 췌소도로 생각되고 있다⁵⁾. 본 연구에서는 미숙아 뿐 아니라 성인에서도 관찰되었으나 성인의 경우 모두 췌장에 다른 병변을 가지고 있었던 점으로 보아 중격성 췌소는 그러한 병변에 의한 퇴행성 현상으로도 추측된다. α -와 β -세포가 췌소도의 양끝에 배열되어 일종의 미성숙 췌소도로 이해되는 “양극성 췌소도”⁶⁾는 본 연구에서는 하나도 볼 수 없었다. 췌소도세포의 핵이 정상 2-6배로 커지는 “췌소도세포 비후”와 췌소도의 직경이 200, 250 또는 400 μ m 이상 커지는 “췌소도 비후”는 성인에서만 볼 수 있다고 보고되어 왔다⁷⁾. 그러나 본 연구에서는 태령 15주의 태아에서도 이러한 변화들이 관찰되었고 근래에는 소아나 영아에서도 경미한 췌소도세포 핵의 변화가 기술된 바 있어서^{4,15)}, 이들 역시 췌소도 발달과정의 지연 또는 퇴행을 의미한다고 추측된다. 이러한 췌소도이형성증은 저혈당증이 없는 Zollinger Ellison 증후군¹⁰⁾, 남성 섬유화⁹⁾, 당뇨병¹¹⁾, 만성 췌장염¹²⁾, 영유아 급성사 증후군¹³⁾, 및 신경아세포종¹⁴⁾ 환자들에서도 관찰될 뿐 아니라 저혈당증을 보이는 경우 저혈당을 치료한 후에도 계속 관찰되는 것으로 보아 모든 형태의 췌소도세포증이 저혈당증을 초래하는 것은 분명히 아닌 것 같다.

췌소도이형성증은 생후에도 계속 관찰되고 췌소도의 크기, 전체 내분비 조직의 면적 및 각 종류의 내분비세포가 분포하는 양상등이 정상범주에 속하기 때문에¹⁶⁾ 이것은 병적인 것이라기보다는 정상적 생후 발생과정이라는 견해¹⁶⁻¹⁷⁾를 배제할 수 없으며, 저혈당증이 있는 경우는 아마도 발견되지 않은 아주 작은 내분비세포종양

때문일 가능성도 간과할 수 없다. 따라서 Gould 및 Memoli¹⁸⁾는 내분비세포 또는 내분비 및 외분비 기능을 모두 가진 양성(amphicrine) 세포들의 이상분포가 내분비 기능 이상과 연관되어 나타나는 경우를 췌소도이형성증(nesidioblastosis)이라는 명칭으로 제의하였으며, Ariel¹⁷⁾등도 췌소도이형성증이 신생아에 있어서 고인슐린성 저혈당증의 병리학적 소견이라고 주장하였다.

요약하면, 본 연구의 저혈당증이 있었던 1예에서는 췌소도이형성증시 나타날 수 있는 조직학적 소견들 중 양극성 췌소도를 제외한 모든 소견들이 보였고 특히 선종증은 저혈당증이 있었던 예에서만 관찰되었던 점으로 미루어 선종증 이외의 췌소도세포증은 저혈당증의 병리학적 소견이 아니라고 생각된다. 또한 저혈당증이 없는 미숙아 성인에서도 정도의 차이는 있지만 선종증 이외의 췌소도이형성증이 관찰되었던 점으로 보아 선종증 이외의 췌소도세포증은 여러가지 상황에 의한 췌소도 발생과정 지연 또는 퇴행현상이라 추측된다.

결 론

췌소도이형성증에서 보이는 내분비 세포의 여러가지 변화들의 지니는 의의를 알아보고자 무작위로 추출된 산아, 조산아, 영아 및 성인의 췌장 16예를 검색한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

저혈당증을 동반하였던 1예에서는 췌소도이형성증의 여러가지 조직학적 소견들중 양극성 췌소도를 제외한 모든 소견들이 보였고, 선종증은 저혈당증이 있었던 예에서만 관찰되었던 점으로 미루어 선종증 이외의 췌소도이형성증은 저혈당증의 병리소견이 아니라고 생각되었다.

참 고 문 헌

- 1) Laidlaw GF: Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* 14:125-133, 1938
- 2) Takovac WC, Baker L, Hummeler K: Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycemia of infancy. *J Ped* 79:226-231, 1971
- 3) Heits PU, Kloppel G, Hacki WH, Polak JM, Pearse AGE: Nesidioblastosis: The pathologic basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infants. *Morphologic and quantitative analysis of seven cases based on specific immunostaining and electron*

- microscopy. *Diabetes* 26:632-642, 1977
- 4) Jaffe R Hashida Y, Yunis EJ: *Pancreatic pathology in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Lab Invest* 42:356-365, 1980
 - 5) Liu HM, Potter EL: *Development of the human pancreas. Arch Pathol* 74:439-452 (53-66), 1962
 - 6) Rohb P: *The development of the islet of Langerhans in the human fetus. Q J Exp Physiol* 46:335, 1961, cited by Jaffe R, Hashida Y, Yunis EJ: *Pancreatic pathology in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Lab Invest* 42: 356-365, 1980
 - 7) Ehrie MG, Swarta FJ: *Diploid, tetraploid and octaploid beta cells in the islets of Langerhans of the normal human pancreas. Diabetes* 23:583-588, 1974
 - 8) Potter EL, Seckel HPG, Stryker WA: *Hypertrophy and hyperplasia of the islets of Langerhans of the fetus and of the newborn infant. Arch Pathol* 31: 467-482, 1941
 - 9) Brown RE, Madge GE: *Cystic fibrosis and nesidioblastosis. Arch Pathol* 92:53-57, 1971
 - 10) Brown RE, Still JS: *Nesidioblastosis and the Zollinger-Ellison syndrome. Am J Dig Dis* 13:656-665, 1968
 - 11) Warren S, Le Compte PM, Legg MA: *The Pathology of Diabetes mellitus, ed 4, Philadelphia, Lea and Febiger, 1966, p79, cited by Goudswaard WB, Houthoff HJ, Koudstaal J, Zwierstra RP: Nesidioblastosis and endocrine hyperplasia of the pancreas: A secondary phenomenon. Hum Pathol* 17:46-53, 1986
 - 12) Warren S, Le Compte PM, Legg MA: *The pathology of Diabetes mellitus, d 4 Philadelphia, Lea and Febiger, 1966, p11, cited by Goudswaard WB, Houthoff HJ, Koudstaal K, Zwierstra RP: Nesidioblastosis and endocrine hyperplasia of the pancreas: A secondary phenomenon. Hum Pathol* 17:46-53, 1986
 - 13) Polak JM, Aynsley GA, Bloom SR, Wigglesworth JS: *Nesidioblastosis as a cause of sudden neonatal death. Scand J Gastroenterol (Abstr)* 13:143, 1978
 - 14) Grofstting JC, Kassel S, Dehner LP: *Nesidioblastosis and congenital neuroblastoma. Arch Pathol Lab Med* 103:642-646, 1979
 - 15) Dahms BB, Landing BH, Blaskovics M, Roe TF: *Nesidioblastosis and other islet abnormalities in hyperinsulinemic hypoglycemia of childhood. Hum Pathol* 11:641-649, 1980
 - 16) Goudswaard WB, Houthoff HJ, Koudstaal J, Zwierstra RP: *Nesidioblastosis and endocrine hyperplasia of the pancreas: A secondary phenomenon. Hum Pathol* 17:46-53, 1986
 - 17) Ariel I, Kerem E, Schwaratz-Arad D, Bartfeld E, Ron N, Pizov F, Zajicem G: *Nesidioblastosis-A histologic entity? Hum Pathol* 19:1215-1218, 1988
 - 18) Gould VE, Memoli VA, Dardi LE, Gould NS: *Nesidioblastosis and nesidioblastosis of infancy: Structural and functional correlations with the syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia. Ped Pathol* 1:7-31, 1983

— Abstract —

The Significance of Nesidioblastosis of the Pancreas

**Sooim Choi, M.D., Woo Hee Jeong, M.D.
and Chanil Park, M.D.**

*Department of Pathology, Yonsei University
College of Medicine*

To elucidate the significance of the nesidioblastosis of pancreas, histological re-evaluation and immunohistochemical studies for insulin, glucagon and somatostatin were done on 16 consecutive cases (5 premature babies, 2 stillborns, 5 infants and 3 adults) in which paraffin blocks of the pancreas were available. Only one infant was hypoglycemic. All 16 pancreases showed changes of nesidioblastosis which appeared immunohistochemically to have insulin, glucagon and/or somatostatin. The histologic patterns of nesidioblastosis included ductoendocrine proliferation, endocrine cell dysplasia, adenomatosis, septal islet, islet cell hypertrophy and islet hypertrophy. All the patterns of nesidioblastosis except for the adenomatosis were seen in premature babies, infants, stillborns and adults with or without hypoglycemia. The adenomatosis was found only in the hypoglycemic infant. The result suggests that all patterns of nesidioblastosis of other than the adenomatosis does not imply the pathologic basis of hypoglycemia.

Key Words: Nesidioblastosis, Adenomatosis, Hypoglycemia