

## 췌장의 췌도세포증

동아대학교 의과대학 병리학교실 및 소아과학교실\*

김 영 배 · 정 진 숙 · 최 안 흥\*

### Nesidioblastosis of the Pancreas

Young Bae Kim, M.D., Jin Sook Jeong, M.D. and Ahn Hong Choi, M.D.\*

Departments of Pathology and Pediatrics\*, Dong-A University College of Medicine

The morphologic abnormalities of the endocrine pancreas that underlie persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia and are included under the heading "nesidioblastosis" appears to be heterogeneous. This characteristic morphologic finding is ductuloinsular complexes showing endocrine cells budding off the ductoepithelium and merging with adjacent endocrine cell clusters.

A case of nesidioblastosis associated with hyperinsulinemic hypoglycemia occurred in a 6/365 year-old male neonate. Microscopic finding of near totally resected pancreas revealed irregular sized islets and ductuloinsular complexes, both of which contained hypertrophied B cells with a few mitosis. Because of persistent hypoglycemia after first operation, he received second operation 8 days after. This histologic finding was more severe comparative to that of first operation. According to these findings, the pathogenesis of nesidioblastosis may be congenital or developmental defect of a kind of compensatory mechanism by unknown stimuli to acquire persistent hypoglycemia. (Korean J Pathol 1992; 26: 484~489)

**Key Words:** Pancreas, Persistent neonatal hypoglycemia, Nesidioblastosis, Pathogenesis

### 서 론

췌도세포증(nesidioblastosis)은 1938년 Laidlaw에 의해 췌도세포의 미만성 증식을 특징으로 하는 질환으로 처음 보고된 이후<sup>1)</sup> 여러 사람에게 의해 정의의 변화가 있었다<sup>2-4)</sup>. 그 형태학적 특징은 췌관 상피세포나 소포세포(acinus cell)로 부터 췌도세포의 직접적인 발생 및 증식을 들 수 있는데<sup>5)</sup>, 이와 같은 특징이 고인슐린혈증성 저혈당증(hyperinsulinemic hypoglycemia)을 호소하는 2세 이하의 영유아에서 주로 관찰되므로 질병단위로 해야한다는 주장도 있지만<sup>4,5)</sup> 한편으로는 태아에서 정상적인 췌장의 발생과정 중에

서 또는 성인에서 저혈당증을 동반하지 않는 만성췌장염<sup>6)</sup>, 낭성 섬유증(cystic fibrosis)<sup>7)</sup>, 당뇨병<sup>8)</sup>, Zollinger-Ellison 증후군<sup>10)</sup>을 가진 사람에서도 관찰되기 때문에 이차적인 적응 현상이라는 주장도 있어 정확한 용어의 통일없이 혼용되어 사용되고 있다<sup>2-4,7,11)</sup>. 그러나 최근에는 영유아에서 췌도세포의 비대 및 증식, 췌도세포증, 선종증 등과 같이 고인슐린혈증성 저혈당증을 초래하는 모든 질환이 임상적으로 유사하며 형태학적으로도 구분해서 각각 진단을 붙이기가 어렵고 같이 동반되어 나타나는 경우가 빈번하므로 과거부터 관습적으로 써오던 췌도세포증이라는 질병단위에 모두 포함해서 사용하는 것이 좋겠다는 의견이 많다<sup>4,11,12)</sup>. 최근 저자들은 고인슐린혈증성 저혈당증을 보인 신생아에서 8일 간격으로 두번에 걸쳐 수술을 시행한 췌도세포증 1예를 경험하고, 각기 절제된 조직의 형태학적 변화를 분석 및 비교해서 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접 수:1992년 2월 24일, 게재승인:1992년 4월 20일  
주 소:부산시 서구 동대신동 3가 1번지, 우편번호 602-103  
동아대학교 의과대학 병리학교실, 김영배

## 증 례

### 임상소견

환아는 생후 6일된 남아로 태어날때 부터 지속적인 저혈당(평균 혈당 10 mg/dl 이하), 간질, 빈호흡 및 빈맥을 주소로 본원에 내원하였다. 산모의 가족력이나 과거력상 특이한 사항은 없었고, 임신 38주에 환아를 정상 질식 분만하였다. 환아는 출생시 체중이 3980 gm, Apgar score가 8-9-10이었으며 이학적 검사에서는 우측 늑골 3 cm 하방까지 간장이 촉진되었다.

출생직후 혈당 검사에서 10 mg/dl이하로 나타나 10% 포도당과 20% 포도당을 정맥내 주입하고 50% 포도당을 경구 투여 하였으나 전혀 저혈당이 교정되지 않았으며 총 빌리루빈 양도 16.5 mg/dl로 높아져 광치료를 시행하였다. 생후 14일까지 계속적인 포도당 정맥주사와 alloxan 제제인 diazoxide를 투여 했으나 저혈당증이 교정되지 않았으며 혈중 인슐린 농도도 74.09~92.92  $\mu\text{g/dl}$ 로 정상인의 10배 이상 높은 수치를 유지하였다. 생후 26일째 95% 췌절제술을 시행하였으나 저혈당증이 지속되어 8일뒤 재수술로 전체 췌절제술을 시행하였다. 재수술후에도 계속 저혈당이 지속

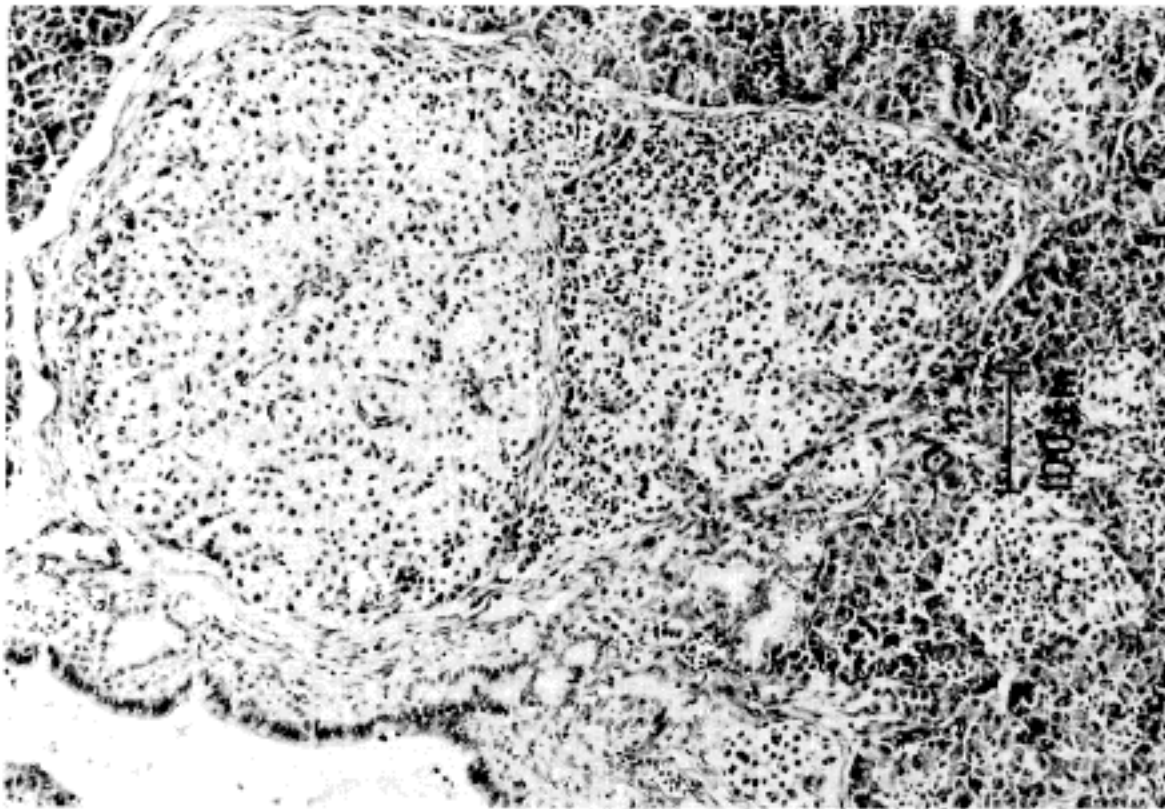


Fig. 1-1. Variable sized, numerous septal islet intimately associated with more ductules at the adjacent to peripheral acini and duct.

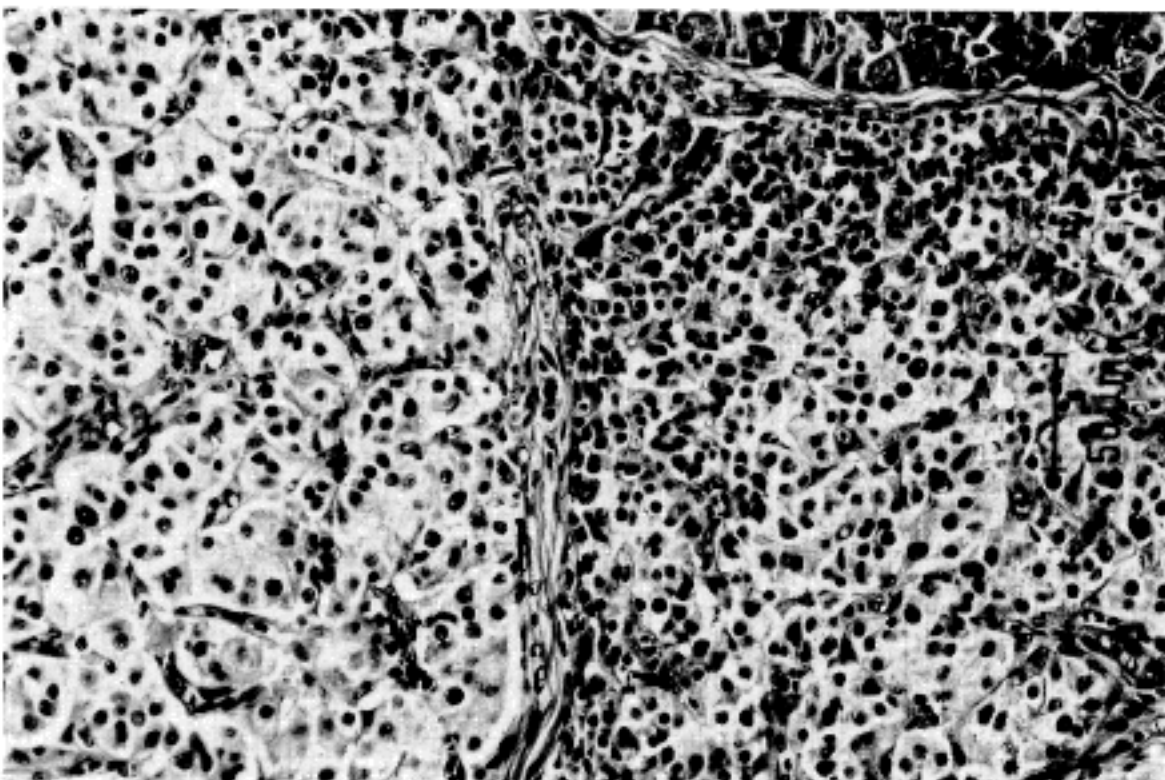


Fig. 1-2. Some islet composed of proliferation of large B cells with abundant granular cytoplasm in central area and A and D cells in the periphery of lobules.

되어 술후 5일째(생후 43일째) diazoxide를 다시 투여해서 술후 8일째 혈당을 134~164 mg/dl 사이로 유지 할 수 있었다. 술후 15일째 WBC 24100/mm<sup>3</sup>, Hb 10.4 mg/dl, platelet 28000/mm<sup>3</sup>으로 범발성 혈관내 응고증 소견이 나타났으며 술후 23일째 지속적인 저혈당증에 기인하는 뇌병변을 의심하게 하는 간질증세가 나타나 자기공명 전산화 단층 촬영(MRI)을 시행한 결과 뇌위축 소견이 발견되었다. 그 후 환아는 특별한 감염이나 저혈당증 등의 합병증이 없이 퇴원하였다.

### 병리학적 소견

1) 일차 수술 절제조직(95% 췌 절제술): 육안적 소견은 크기가 4×4×0.5 cm이었으며 종괴등의 특별한 소견은 없었다. hematoxylin-eosin 염색에 의한 조직학적 소견은 불규칙적으로 심하게 증식된 췌도들이 미만성으로 췌소엽내 소포의 중앙부 및 변연부와 중격 간질 조직에서 광범위하게 관찰되었는데(Fig. 1-1), 이들은 20 μm에서 450 μm까지 다양한 크기를 가지고 있었으며 전체장 조직에 비해 췌도가 차지하는 비율은 평균 15%로 다소 증가된 양상을 보였다. 증식된 췌도

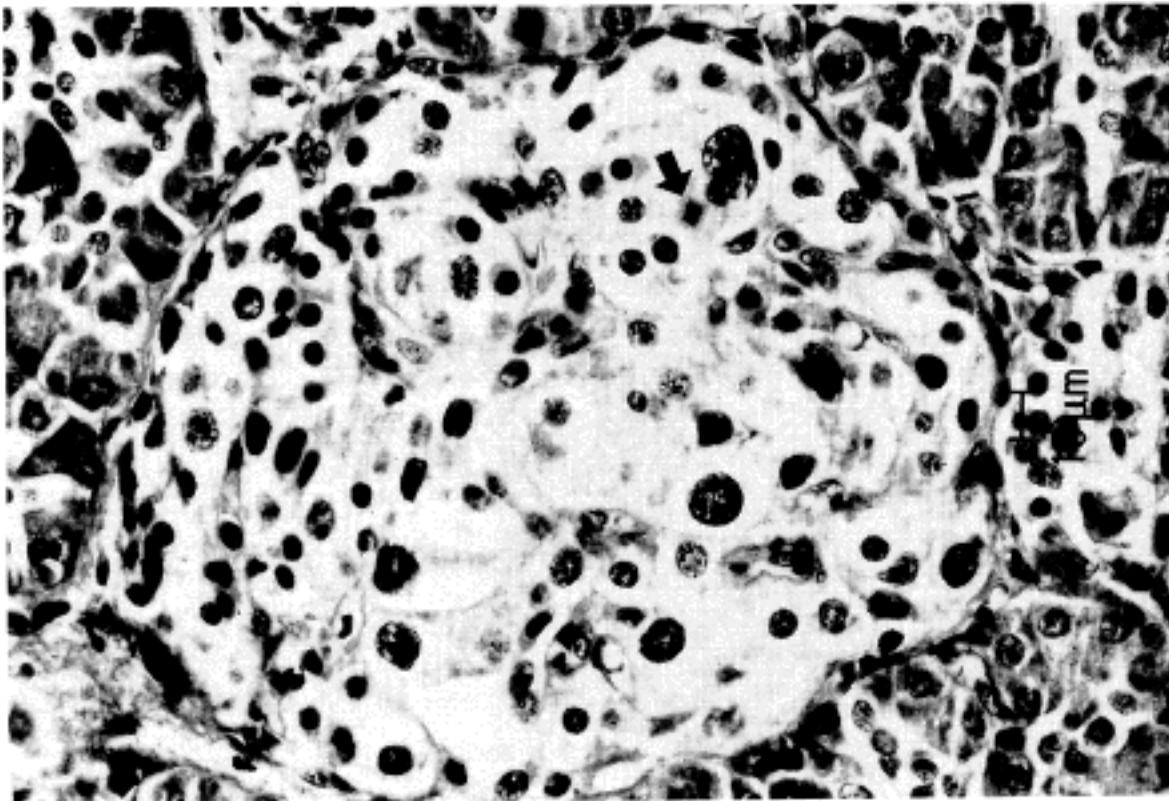


Fig. 1-3. Islet cell hypertrophy showing hyperchromatic giant and bizarre nuclei with mitotic figure(arrow).

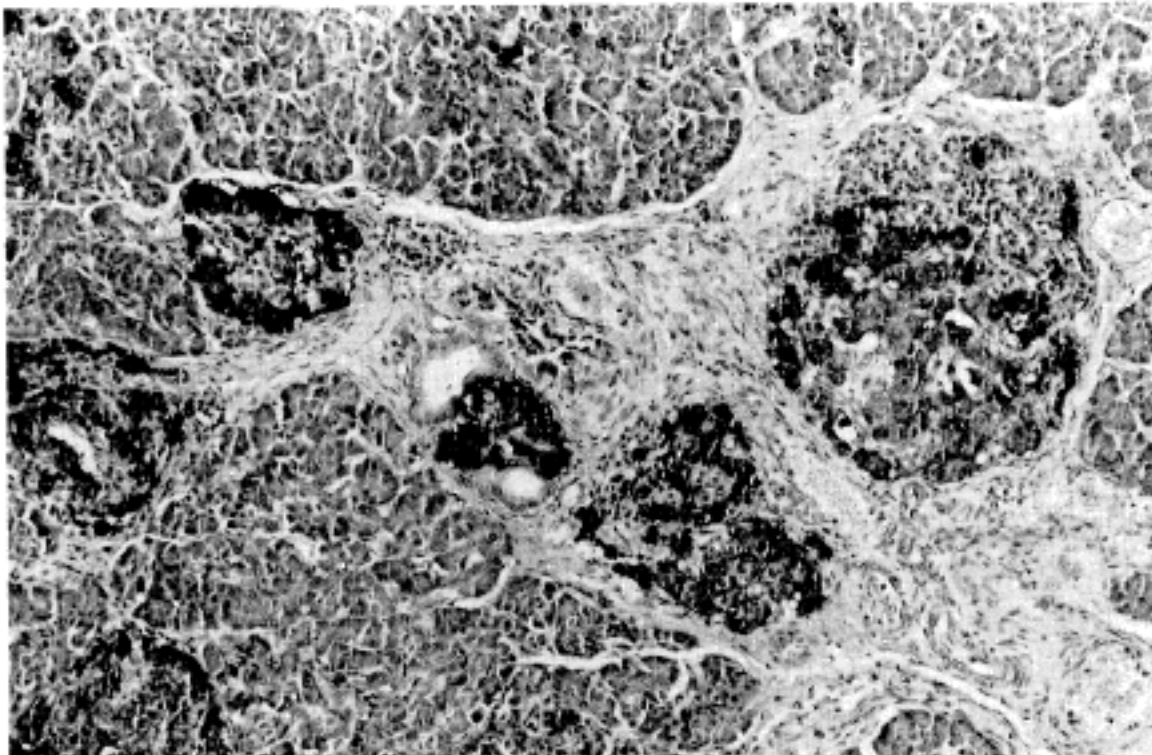


Fig. 1-4. Immunostaining for insulin showing positivity in the B cells of septal islets and ductuloinsular complex(Avidin-biotin peroxidase method)

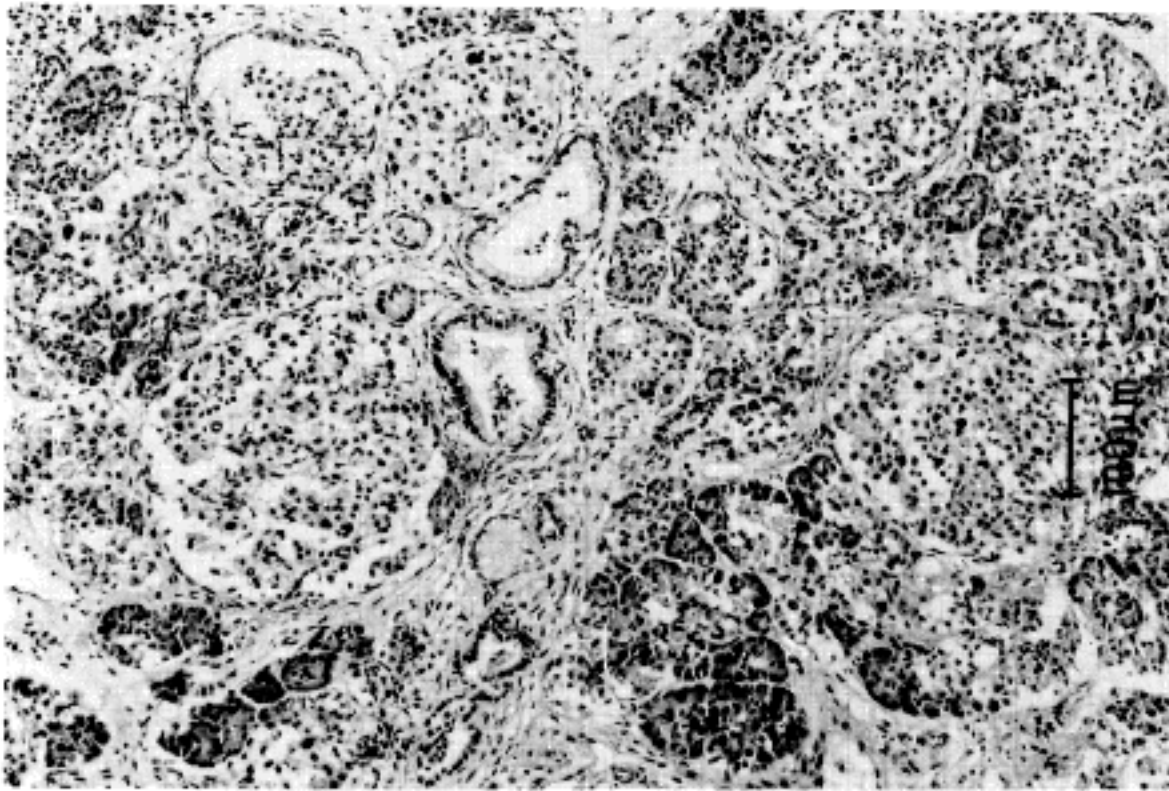


Fig. 2-1. Marked ductoendocrine proliferation and islet hyperplasia compared to the first operation.

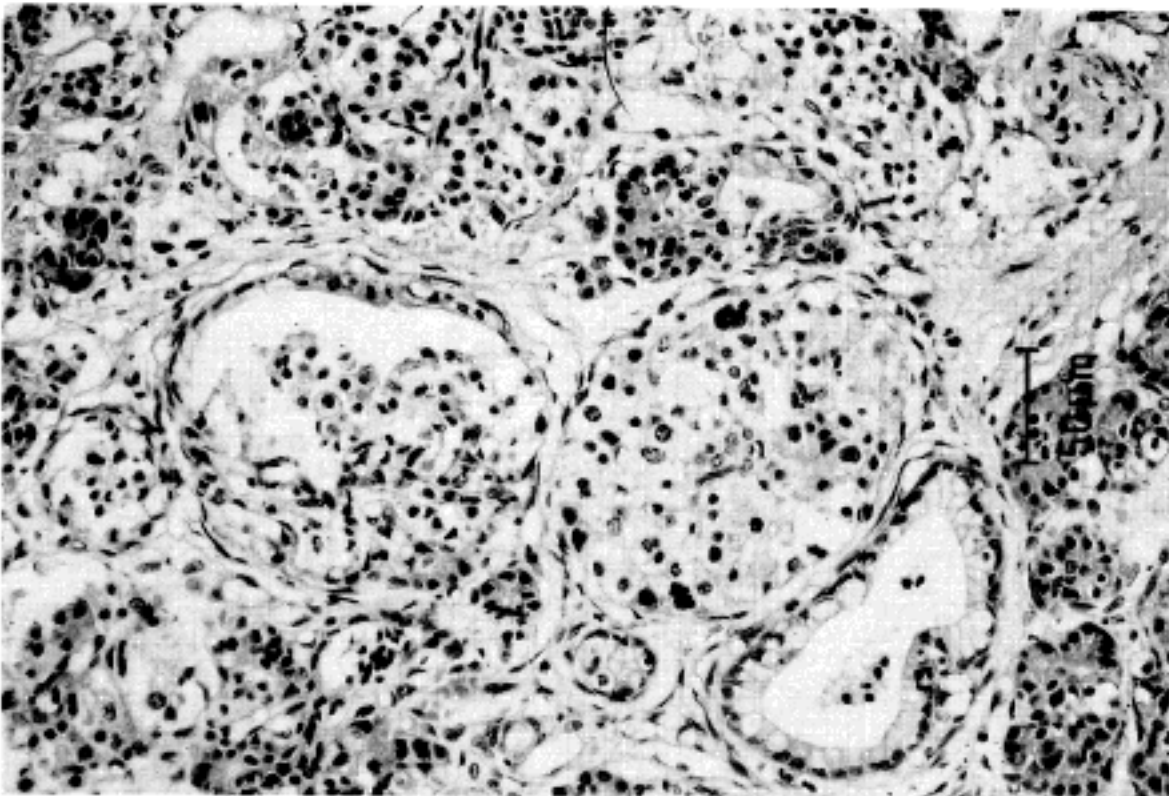


Fig. 2-2. Ductuloinsular complexes characterized by endocrine cells budding off and merging with adjacent endocrine cell clusters.

들은 변연부에 세포질이 작고 농염된 핵을 가진 A세포 및 D세포들과 중앙부에 위치한 크고 호산성의 과립성 세포질을 가지는 다각형의 B세포들로 구성되어 있었다(Fig. 1-2). 이런 B세포들은 A세포와 D세포에 비해 상대적으로 심하게 증식되어 있었고 그 핵의 모양과 크기도 다양하고 농염되어 있었으며, 드물지만 세포분열도 함께 관찰할 수 있었고(Fig. 1-3), 인슐린에 대한 면역 조직 화학적 검사에서 강한 양성반응을 보였다(Fig. 1-4).

2) 이차 수술 절제조직(전체 절제술): 일차 수술 후 남아 있었던 조직으로 전체 무게가 약 3gm 정도였으

며 수술 후 발생한 것으로 생각되는 약간의 자가용해 소견이 관찰되었다. 현미경 소견상 일차 수술 후 절제 조직과 전반적인 형상이 유사하나 췌도세포의 증식이 훨씬 심해서 남아 있는 췌조직의 50%를 점유했으며(Fig. 2-1), 췌관 상피세포나 췌소포로부터 왕성한 췌도세포의 발생과 주위 췌도와 연결이 전조직에 걸쳐 관찰되었다(Fig. 2-2).

## 고 찰

1세 이하의 영유아에서 지속적인 저혈당증을 초래하

는 원인중 과반수 이상은 고인슐린 혈증에 기인하는데, 이는 대부분이 췌도의 B세포 증식을 특징으로 하는 췌도세포증에 의한 것으로 알려져 있다<sup>13)</sup>. 이러한 췌도세포증은 1938년 Laidlaw에 의해 췌도세포의 미만성 증식을 특징으로 하는 질환으로 처음 보고된 이후<sup>1)</sup>, 이런 췌도의 증식은 췌관 상피세포나 췌소포로부터 췌도세포로의 직접적인 발생에 기인한다고 알려져 있다<sup>5)</sup>. 그러나 이러한 형태학적 특징은 태생기 부터 심지어 생후 2년 이내의 영유아에서 정상적으로 볼 수 있고<sup>2,6,8)</sup> 성인에서도 저혈당증과 관계없이 만성췌장염<sup>6)</sup>, 낭성 섬유증<sup>8)</sup>, 당뇨병<sup>9)</sup>, Zollinger-Ellison 증후군<sup>10)</sup> 등에서도 관찰되기 때문에 정상적인 발육과정이나 이차적인 적응현상이라는 주장이 있으나<sup>2-4,7,12)</sup> 고 인슐린혈증성 저혈당증을 보이는 영유아의 췌도에서도 같은 소견이 관찰되기 때문에 용어의 혼란을 가져왔다<sup>2-4,9,11)</sup>. 또 Gabby는 이런 형태학적 특징을 가지는 췌도세포증과 췌도세포의 비대 및 증식, 선종증 등과 같은 질환은 같이 동반되어 관찰되고 형태학적으로 정확히 구분해서 각각 진단명을 붙이기가 곤란하고 임상적으로도 유사하여 치료나 예후가 비슷하므로 모두 합쳐 췌도세포 미성숙 증후군(islet cell dysmaturity syndrome)으로 대치하자고 주장하였다<sup>11)</sup>. 그러나 과거로 부터 관습적으로 고인슐린혈증성 저혈당증이 관찰되는 영아에서 췌도세포증을 진단명으로 많이 써왔기 때문에 췌도세포 미성숙 증후군이라는 용어보다는 췌도세포증을 하나의 질병단위로 정하고<sup>2)</sup> 전 췌조직에서 이런 형태학적 병변이 차지하는 범위에 따라 미만형(췌도세포증)과 국소형(선종증)으로 나누는 게 좋다고 주장하였는데, 이것에 의하면 본 증례는 전형적인 미만형의 췌도세포증에 속한다<sup>4)</sup>. 그리고 그 각각의 빈도에 대해서는 주장하는 사람에 따라 다르며 아직 통계학적으로 정확히 보고 된 것은 없다<sup>3,4)</sup>.

췌도세포증을 보이는 환자의 출생시 외견은 크고 비만형을 보이는데<sup>4)</sup> 본 증례에서도 임신 38주에 체중이 3980 gm으로 무거운 편이었다. 또 대부분 환자의 어머니에서 당뇨병이나 당뇨병 가족력은 없다고 보고되어 있는데<sup>4)</sup> 본 예에서도 특별한 사항은 없었다.

질병으로서 췌도세포증의 형태학적 소견에는 췌관 상피세포나 소포로부터 직접적인 췌도세포의 발생, 중격 간질 조직내에 췌도 존재, 거대 췌도를 포함한 췌도의 불규칙적인 비대 및 미만성 증식 소견등이 포함된다<sup>2-4)</sup>. 이러한 소견은 정상적인 발육과정이나 이차적인 적응 현상에서 볼 수 있는 췌도세포증과는 몇 가지 차이점을 가지고 있다고 보고되어 있는데, 과거에 많이 행했던 췌도의 형태 계측학적 분석은 정상적인 발육과정과 질병으로서의 췌도세포증을 형태학적인 차이로 파악하는데 별 도움이 되지 못하며<sup>2)</sup> 가장 의미가 있는 소견으로는 췌도 세포의 핵이 정상보다 농염되고 크며 괴상한 형상을 보이는 점과 췌관 췌도 복합체에서 주위 췌도와와의 분명한 연결의 존재유무라고 주장하

는 사람도 있다<sup>4)</sup>. 본 증례에서도 20  $\mu\text{m}$ ~450  $\mu\text{m}$ 까지 다양한 크기를 가진 췌도가 중격 간질 조직, 췌소엽 중앙 및 변연부, 췌관 주위나 췌관내에 미만성으로 증식되어 분포된 소견이 관찰되었으며, 전체조직에 비해 췌도가 차지하는 면적이 일차수술에서 15%, 이차수술에서는 50% 이상으로 정상의 5배가 넘었다. 또 췌도 세포의 핵의 크기는 다양해서 정상의 2배에서 5배 정도 크고 농염된 핵질을 가지고 있었으며, 유사분열도 찾아 볼 수 있어 질병으로서의 췌도세포증으로 진단하기에는 어려움이 없었다. 또 불과 8일의 간격을 둔 일차 및 이차수술에서 췌도의 증식을 포함한 그 형태학적 소견에도 큰 변화를 보인 점은 그 병인 기전이 저혈당을 유지하기 위한 보상기전이 아닌가 하는 추정을 할 수 있었다.

각 췌도는 A, D 및 B세포로 구성되어 있는데 이 세포들은 면역 조직화학적 방법 뿐만 아니라 통상적인 hematoxylin-eosin 염색하에서도 구별이 가능하다. 즉 정상적으로 췌도의 변연부에는 glucagon과 somatostatin을 분비하는 A세포와 D세포가 있는데 이들은 작고 농염된 핵을 가지고 있으며, 반면에 췌도의 중앙부에 존재하는 인슐린을 분비하는 B세포는 A세포나 D세포와는 달리 풍부하고 호산성의 과립성 세포질을 가지며 비교적 투명하고 둥근 핵을 특징으로 한다<sup>15,16)</sup>. 본 증례에서도 인슐린에 대한 면역 조직 화학적 검사를 시행하여 췌도내 증식된 풍부하고 과립성의 세포질을 가진 세포가 B세포임을 확인 할 수 있었고 또한 췌관으로 부터 B세포가 직접 발생되는 것도 관찰할 수 있었는데 이 세포들이 전체 췌도의 90% 이상을 점유하였다.

환자의 임상소견은 췌도의 어떤 구성 세포가 주로 증식하느냐에 따라 달라지는데 저혈당증을 보이는 영유아에서는 대부분 B세포로 구성되어 있기 때문에 Yakovac 등은  $\beta$ 췌도 세포증( $\beta$ -cell nesidioblastosis)이라고 명명하였다<sup>17)</sup>. 본 증례에서도 일부 큰 췌도의 변연부에서는 A세포와 D세포의 증식이 부분적으로 관찰되나 주로 B세포가 증식되어 있고 이 환자의 혈중 인슐린 농도가 정상보다 10배 이상 높다는 점이  $\beta$ 췌도 세포증에 일치되는 소견이었다.

췌도세포증에 대한 원인은 아직 확실하게 알려져 있지 않다<sup>4)</sup>. 당뇨병을 가진 어머니로부터 태어난 신생아에서도 일시적으로 췌도세포증과 유사한 형태학적 소견은 관찰되나<sup>3)</sup> 이는 고인슐린혈증을 교정해 주면 정상으로 환원될 수 있고 반대로 췌도세포증을 가진 신생아의 모체는 대부분 당뇨병을 가지지 않아 모체의 당뇨병을 병인으로 생각하기에는 어렵다<sup>18)</sup>. 또 Schwartz 등은 상염색체 열성유전으로 유전된다고 보고하고 있으나<sup>19)</sup> 아직 확실히 인정받지 못하고 있으며, 내분비체의 기능적 또는 형태학적 미성숙이 기본 결함이라고 주장하는 사람도 있으나<sup>20)</sup> 이는 시간이 진행되어도 고인슐린혈증이 교정되지 않아 설득력이 없다<sup>4)</sup>. 본

에에서는 불과 8일 간의 시간을 두고 두번에 걸쳐 수술로 절제된 조직의 소견을 비교해 보면 췌도의 비대 및 증식과 췌관 내분비 증식이 첫번째 수술 절제 조직보다 두번째 절제 조직에서 훨씬 심해서 췌 절제술에 상관없이 지속적인 저혈당을 유지할 수 있었는데 이는 선천적으로 췌도가 저혈당의 일정한 수준을 유지하기 위해 보상적으로 계속 증식할 수 있는 자극이 있거나 추정된다.

췌도세포증은 영유아에서 지속적으로 심한 저혈당증을 초래하여 신경조직이나 심장조직에 손상을 줄 수 있으므로<sup>4,20)</sup> 조기에 질병을 진단하여 외과적 치료를 시작하는 것이 필요하다. 치료는 췌장의 50% 내지 100% 절제함으로서 가능하며 필요에 따라 diazoxide를 투여해야 된다<sup>4)</sup>. 본 예에서는 두번에 걸쳐 췌절제술 및 수술 후 diazoxide 투여로 저혈당증을 교정하였으나 간질과 자기공명 전산화 촬영 소견상 뇌위축이 관찰되어 이미 저혈당증에 의해 뇌손상을 받았다는 것을 의심할 수 있었고 전체 절제후에도 계속 저혈당이 유지되었던 이유는 육안으로는 보이지 않지만 잔존하는 췌조직이나 이소성 췌조직의 췌도세포증에 의한 것이라고 추정하였다.

### 참 고 문 헌

- 1) Laidlaw GF. Nesidioblastoma, The islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* 1938; 14: 125-33.
- 2) Jaffe R, Hashida Y, Yunis EJ. Pancreatic pathology in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Lab Invest* 1980; 42: 356-65.
- 3) Rosenberg HS, Bernstein J. *Perspectives in Pediatric Pathology*. Vol 7. Chicago. Year Book Medical Publishers, 1982: 150-5.
- 4) Goossens A, Gepts W, Sandubray JM, et al. Diffuse & focal nesidioblastosis. A clinico pathological study of 24 patients with persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Surg Pathol* 1989; 13(9): 766-75.
- 5) Heitz PV, 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* 1977; 26: 632-42.
- 6) Goudswaard WB, Houthoff HJ, Koudstaal J, Zwierstra RP. Nesidioblastosis and endocrine hyperplasia of the pancreas: A secondary phenomenon. *Hum pathol* 1986; 17: 46-53.
- 7) 최수임, 정우희, 박찬일. 췌소도 이형성증의 병리학적 의의. 대한 병리학회지 1990; 24: 10-5.
- 8) Brown RE, Madge GE. Cystic fibrosis and nesidioblastosis. *Arch Pathol* 1971; 92: 53-7.
- 9) Warrens, LeCompte PM, Legg MA. *The Pathology of Diabetes Mellitus*, 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1966: 79(cited from Goudswaard WB.)
- 10) Brown RE, Still JS. Nesidioblastosis and Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Dig Dis* 1968; 13: 656-65.
- 11) Case records of the Massachusetts General Hospital, weekly clinicopathological exercise; case 30. *New Engl J Med* 1978; 299: 241-8.
- 12) Klöppel G, Heitz PhU. Nesidioblastosis. A clinical entity with heterogenous lesions of the pancreas. In: Falkmer S, Harkanson R, Sundler F, eds. *Evolution and tumour pathology of the neuroendocrine system*. Amsterdam: Elsevier, 1984: 349-70.
- 13) Pagliara AS, Karl IE, Haymond M, Kipnis DM. Hypoglycemia in infancy(Part 1). *J Pediatr* 1973; 82: 365-79.
- 14) Rahier J, Falkmer S, Fält K, Münterfering H, Becker K, Gepts W. The basic structural lesion of persistent neonatal hypoglycemia with hyperinsulinism; deficiency of islet somatostatin cells or hyperactive of the insulin cells? *Diabetologia* 1984; 26: 282-9.
- 15) 조정희, 지세근. 사람 췌장의 내분비 세포 발달에 관한 형태학적 및 면역조직화학적 연구. 대한병리학회지 1989; 23: 43-50.
- 16) Oric L, Unger RH. Functional subdivision of islets of Langerhans and possible role of D cell. *Lancet* 1975; 2: 1243-4.
- 17) Yakovac WC, Baker L, Hummeler K. Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr* 1971; 79: 226-31.
- 18) Borchard F, Münterfering H. Beitrag zur quantitativen morphologie der Langerhansschen Inseln bei Früh und neugeborenen. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 1969; 346: 178.
- 19) Schwartz SS, Rich BH, Lucky AW, et al. Familial nesidioblastosis; Seven neonatal hypoglycemia in two families. *J Pediatr* 1979; 95: 44-53.
- 20) Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, Tsang RC, Kaplan S. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 1980; 96: 535-9.