

십이지장의 Somatostatin종

- 1 증례 보고 -

인제대학교 상계백병원 해부병리과, 내과* 및 일반외과**

오 미 혜 · 전 이 경 · 조 혜 제
이 진 호* · 김 흥 용** · 고 일 향

Duodenal Somatostatinoma

- A case report -

Mee Hye Oh, M.D., Yi Kyeong Chun, M.D., Hye Jae Cho, M.D., Jin Ho Lee, M.D.*
Hong Yong Kim, M.D.** and Ill Hyang Ko, M.D.

Department of Pathology, Internal Medicine and General Surgery
Sanggye Paik Hospital, Inje University

Somatostatinoma is rare endocrine tumor that was first described in 1977 by Ganda et al. and Larsson et al. simultaneously. It seems nonfunctioning at clinical level. But it may present with diabetes, diarrhea, cholelithiasis, steatorrhea, indigestion, hypochlorhydria, and anemia. In contrast with pancreatic somatostatinoma, duodenal somatostatinoma, in general, is clinically silent. Duodenal endocrine tumors show similar histologic pattern. Therefore, the definite diagnosis is performed by immunohistochemistry and electron microscopic examination.

We have experienced a case of somatostatinoma of duodenum in a 62-year-old male. He has complained generalized pruritus for one year and jaundice for 2 weeks. Grossly, the mass was a intraluminary protruding, polypoid lesion with focal mucosal erosion at immediately distal to Ampulla of Vater. Histologically, it showed tall, cylindrical cells with distinct cell membranes, having granular cytoplasm and small innocent looking nuclei. No mitosis was seen. The tumor cells were arranged in small solid groups and trabeculae, separated by fibrovascular stroma. Immunohistochemically, the tumor cells were strongly positive with somatostatin and negative with several other hormonal and neuroendocrine markers. Ultrastructurally, the cytoplasm contains numerous, homogeneous low electron dense secretory granules, which are essentially similar to those seen in normal delta cells. (**Korean J Pathol 1993; 27: 645~649**)

Key Words: Somatostatinoma, Duodenum, Endocrine tumor

서 론

Somatostatin은 cyclic tetradecapeptide로서 1973년 Braz eau등¹⁾이 양의 시상 하부에서 처음으로

분리해낸 물질로 그 이후 췌장, 폐, 부신 및 흉선에서도 분리되었으며 그 외에도 우리 몸에서 발생하는 내분비 종양중 갑상선 수질암²⁾, 폐의 소세포암종³⁾, 흉선과 폐 및 장관의 유암종(carcinoid)^{3,4)}과 위의 가스트린종⁵⁾에서 정도의 차이는 있지만 somatostatin을 포함하는 델타세포(delta cell)를 발견할 수 있었다.

생리학적으로 somatostatin은 말초 혈액에서 성장호르몬, 갑상선 자극 호르몬, 인슐린, 글루카곤, pancreatic polypeptide(이하 PP로 약함), 가스트린, 세

접 수: 1993년 3월 13일, 게재승인: 1993년 7월 20일

주 소: 서울시 노원구 상계동 210번지, 우편번호 139-200
인제대학교 부속 상계백병원 해부병리과, 오미혜

크레틴, 위장관 억제 펩타이드(gastrointestinal inhibitory peptide: 이하 GIP로 약함)와 cholecystokinin-pancreozymin(이하 CP로 약함) 등을 억제하는 기능을 가진 것으로 알려져 있다⁶⁾.

Somatostatin종은 비교적 드문 종양으로 내분비 종양의 한 유형이며 주로 췌장과 십이지장에서 발생하나 그 외에도 공장, 바터 팽대부(ampulla of Vater)⁷⁾, 담낭관⁸⁾, 직장²⁰⁾ 등에서도 보고된 바 있다. 1977년 Ganda등¹¹⁾과 Larsson등¹²⁾에 의해 동시에 처음으로 발표된 이래 Krejs등⁶⁾과 Vinik등¹³⁾ 및 Harris등¹⁴⁾이 증례 분석 및 증례를 발표한 바 있으나 국내에서는 아직 보고된 바 없다. 저자들은 최근 십이지장에 발생한 somatostatin종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 본 증례를 보고하는 바이다.

증례보고

1. 임상소견

환자는 62세 남자로 약 1년 전부터 발생한 전신 소양감과 2주 전부터 생긴 피부와 공막의 황색변색을 주소로 내원하였다. 과거력 및 가족력상 이상소견은 없었으며 이학적 검사상 만성 병색이었고 공막과 피부의 황색변색과 6개월간 2kg의 체중감소가 있었다. 내원 당시 간기능 검사상 GOT, GPT가 104 IU와 118 IU이고 alkaline phosphatase가 1400 IU, total & direct bilirubin이 각각 6.9 mg/dl와 2.6 mg/dl, r-GTP가 1563 U로 증가되어 있었고 일반 혈액 검사에서는 WBC 24900/mm³, ESR이 85 mm/hr로 증가되어 있었다. 뇨검사에서는 urobilinogen이 20배, bile이 +++의 소견을 보였다. 내분비 기능을 알아보기 위한 호르몬 검사는 시행되지 않았다.

입원당시 시행한 복부 초음파 및 전산화 단층촬영에서 담낭과 총수담관, 간내부 담관이 모두 확장되어 있었으며 담낭내에 약 3cm 가량의 담석과 담낭벽의 비후가 관찰되었다. 총수담관은 직경이 2cm 이상으로 확장되어 있었으나 뚜렷한 종괴나 결석은 관찰되지 않아 원인은 알 수 없으나 원위부 담관 폐쇄를 의심하고 내시경적 역행성 담관촬영 조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography: 이하 ERCP로 약함)이 시행되었다. ERCP에서 십이지장의 바터 팽대부 직하부에 내강으로 돌출하는 장경 1.5cm의 용종성 병변이 발견되었으나 총수담관의 낭성확장과 종양과의 구분은 불가능하였다. 생검이 시행되었으나 십이지장의 정상 점막조직만이 채취되어 시험적 개복술이 시행되었고 확실한 십이지장의 종괴가 축지되어 Whipple 수술이 시행되었다.

2. 병리학적 소견

1) 육안 소견: Whipple 수술로 절제된 조직은 위의 원위부 2/3, 담낭과 담관, 총수담관, 십이지장 및



Fig. 1. The mass is 1.5×1.5×1.0cm and intraluminary protruding polypoid lesion(arrow) with focal mucosal erosion.

췌장두부로 1.5×1.5×1.0cm 크기의 용종성 종괴가 십이지장의 제 2부, 바터 팽대부의 직하부에 위치하고 있었다. 종괴는 정상 점막 조직에 의해 덮여 있었으나 부분적으로는 출혈을 동반한 미란도 관찰되었다(Fig. 1). 단면상 종괴는 고형성으로 십이지장 벽내에 위치하며 췌장과의 연결성은 없었고 회백색을 띠고 있었다. 상부 총수담관은 바터 팽대부 내강의 협착을 초래하면서 직경이 2.1cm까지 확장되어 있었으며 원위부는 0.1cm 정도로 심하게 좁아져 있었고 다수의 작은 다각형의 결석들에 의해 막혀 있었으며 점막은 불규칙하였다. 췌장은 육안적으로 이상소견은 없었고 췌장관은 바터 팽대부 하방으로 0.7cm 떨어진 곳에 개구하고 있었으며 내강의 확장도 없었다. 그 외에 위점막에서는 다수의 점막출혈과 미란이 관찰되고 담낭내에는 최고 0.7cm 크기의 다수의 담석들이 있었으며 담낭벽의 비후도 관찰되었다.

2) 광학현미경적 소견: 종양조직은 주로 십이지장벽 내에 한정되어 위치하고 있었으나 현미경적으로 총수담관의 원위부 일부를 침범하고 있었다. 종괴를 구성하고 있는 세포는 대부분 다각형으로 풍부하고 호산성

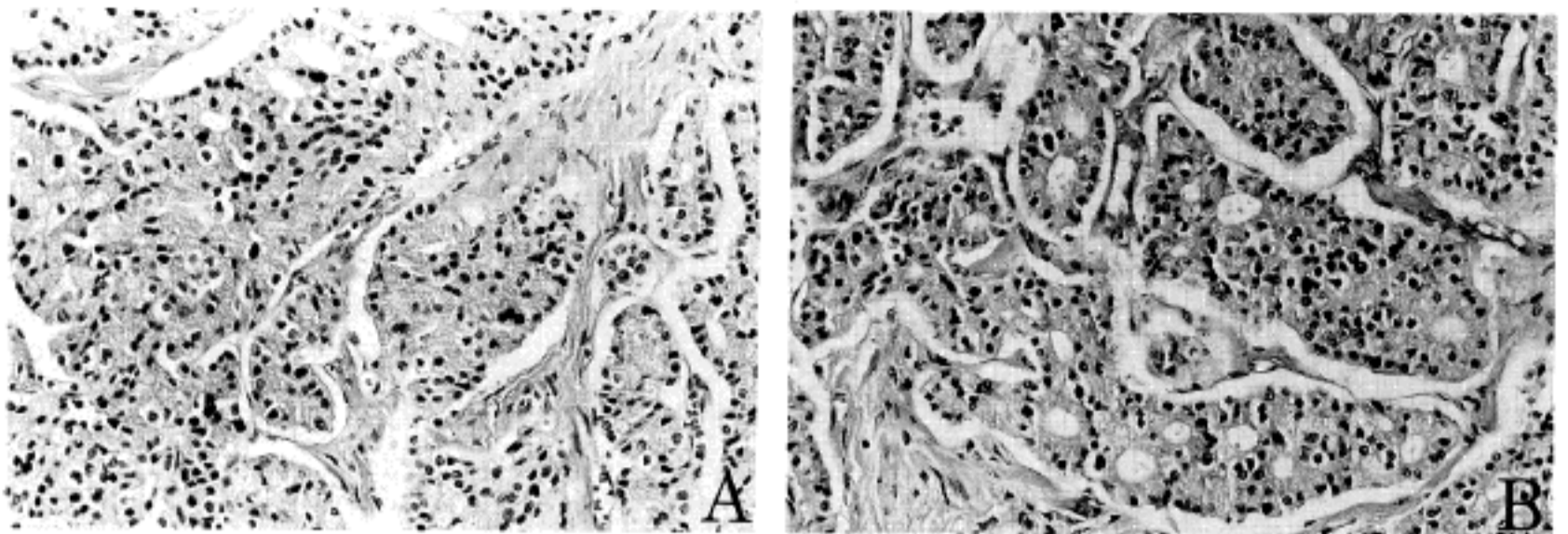


Fig. 2. The mass is composed of solid nests(A) of monotonous cells with partially forming glandular structures (B) separated by thin fibrous stroma in the light microscopic examination.

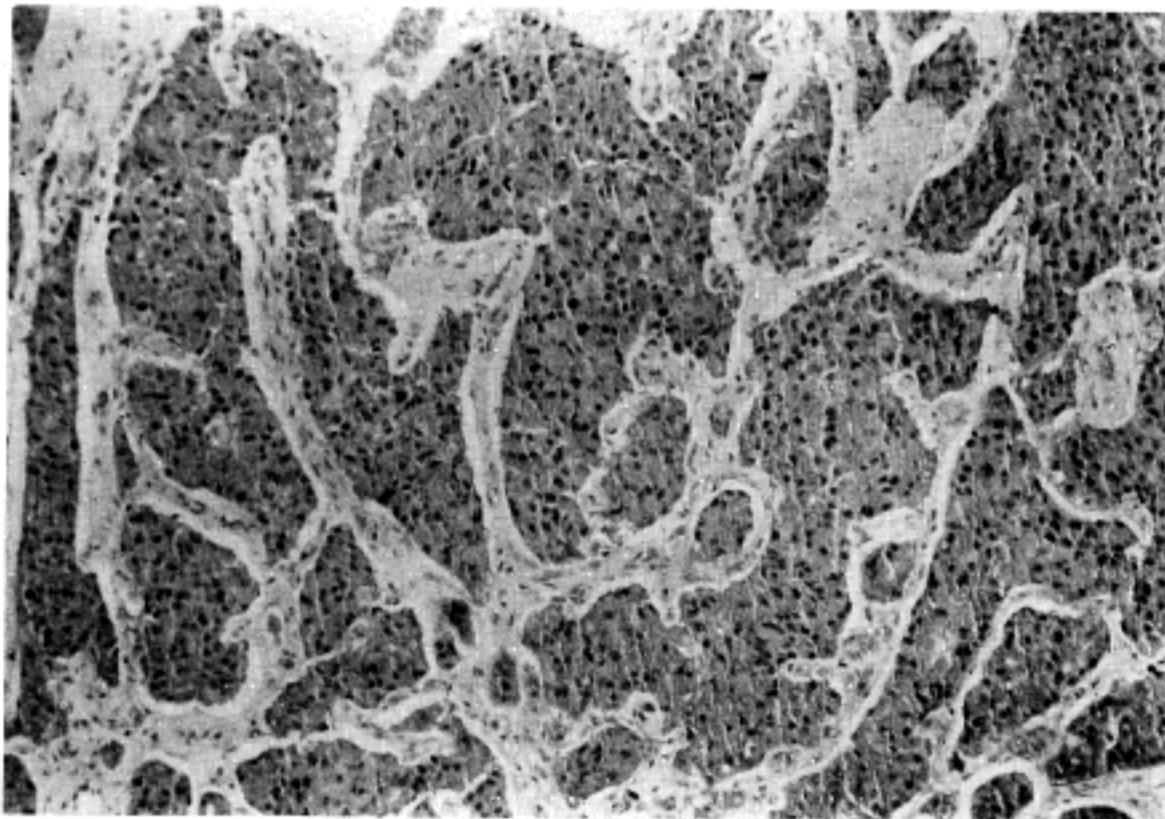


Fig. 3. Immunohistochemical stain for somatostatin shows strong positive reaction.

의 과립성 세포질을 가지며 핵은 수포성으로 타원형이거나 원형이었고 핵소체는 작거나 뚜렷하지 않은 경우가 대부분이었다. 세포와 세포 사이의 경계가 불분명하였고 이러한 세포들은 주로 얇은 섬유성 혈관 중격에 의해 구분 지워지는 충실성 판상 구조(solid sheet)로 배열되어 있었고 부분적으로는 위선양(pseudoglandular) 구조를 보이기도 하였다(Fig. 2). 유사분열 및 다형태성은 관찰되지 않았다. 십이지장 주변의 6개의 림프절중 한개의 림프절에서 종양의 전이가 관찰되었다.

3) 조직화학 및 면역조직화학적 소견: 종양세포들은 조직화학염색에서 Fontana-Masson염색과 Grime-

lius염색에 모두 음성이었고 면역조직화학염색에서 panendocrine marker인 neuron specific enolase와 chromogranin에 음성이며 인슐린에 음성이고 글루카곤에는 확실치 않은 약한 양성 반응을 보이며 somatostatin에는 정상 십이지장 접막의 몇몇 세포와 함께 종양세포에서 전반적인 강한 양성 반응을 보였다(Fig. 3).

4) 전자현미경적 소견: 종양세포들은 타원형 또는 원형의 핵을 가졌고 핵은 미세한 과립성 염색질을 보였으며 핵막 주위로 염색질이 다소 농축되는 경향이 있었고 핵소체는 관찰되지 않았다. 세포질은 풍부하였고 세포질내에는 한계막으로 둘러싸인 낮은 전자밀도

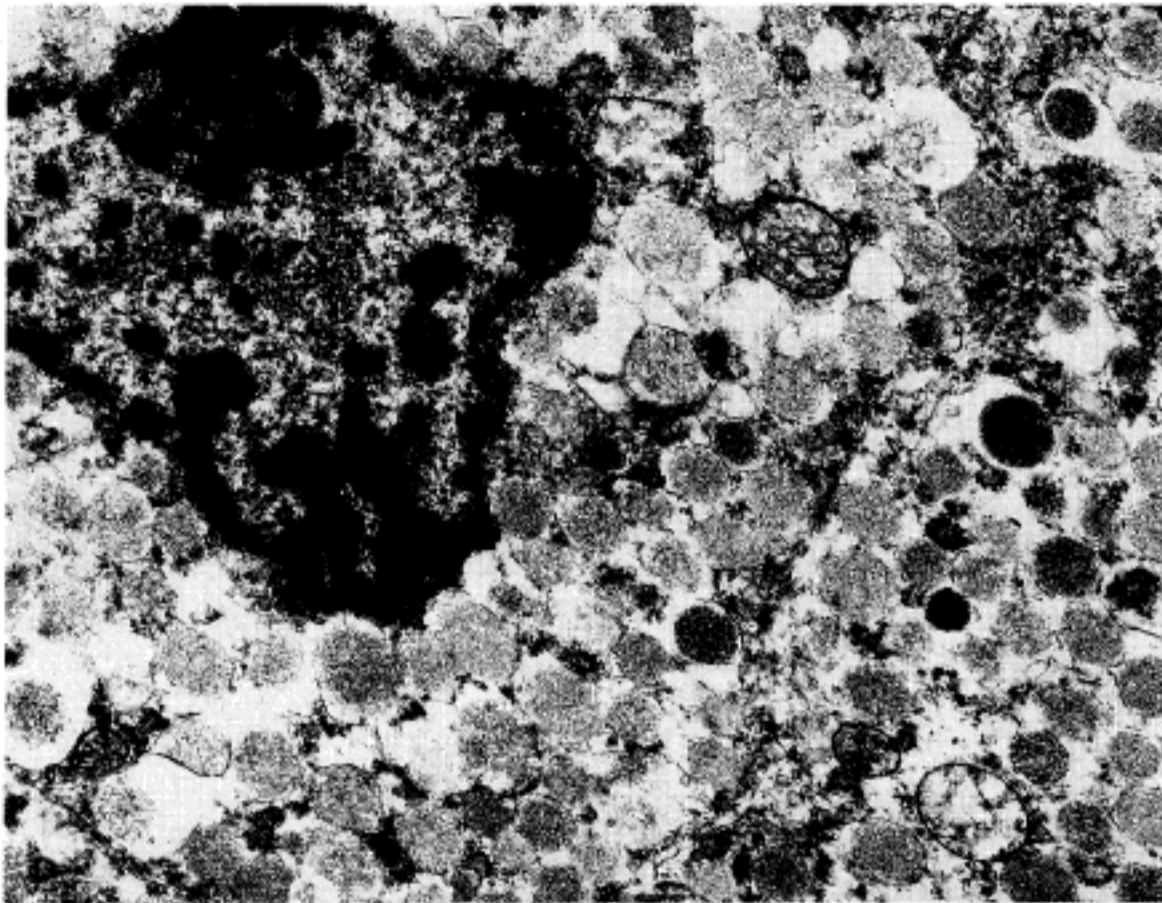


Fig. 4. Thy cytoplasm contains numerous, homogeneous, membrane-bound, low electron dense secretory granules resembling those of normal delta cells in the electron microscopic examination(Uranyl acetate and lead nitrate, $\times 22,600$).

를 가지는 크기가 약 300~500 nm의 과립에 의하여 채워져 있었고, 그 외의 소기관으로는 소수의 미토콘드리아와 유리 리보솜이 핵근처에서 관찰되며 간혹 세포막 간 접합구조(intercellular junctional complex)가 관찰되기도 하였다(Fig. 4).

고 찰

Somatostatin종은 비교적 드문 내분비 종양으로 1977년 Ganda등과 Larsson등이 처음으로 췌장에서 somatostatin종을 동시에 보고한 이래 여러 보고자에 의해 다양한 위치에서 보고 되었다²⁻¹⁰⁾.

Somatostatin종의 증상은 보편적인 복부 종양에서와 마찬가지로 복통 또는 체중 감소가 대부분이므로 수술전 진단이 그다지 용이하지 않다. 그러나 어떤 환자에서는 증가된 혈중 somatostatin에 의해 증상이 야기되므로 수술전 진단이 가능한 경우도 간혹 있다. 과도한 혈중 somatostatin은 성장 호르몬, 갑상선 자극 호르몬, 인슐린, 글루카곤, GIP, PP, CP등을 억제함으로 당뇨병 또는 저혈당증과 담석증 등 각종 담도계 질환 및 설사, 소화불량, 지방변증(steatorrhea), 체중감소, 빈혈 및 무염산증 또는 저염산증 등의 증상을 유발시킨다. 이와같이 증가된 somatostatin이 증상을 야기함으로 그 혈중 농도를 측정함이 진단이나 재발 또는 경과 관찰 등에 중요한데 somatostatin은 동맥혈, 정맥혈, 혈장 및 종양조직에서 8000배까지 높았던 결과가 보고된 바 있으나 혈중 somatostatin 농도가 정상 또는 매우 약간 증가된 상태가 대부분이

기 때문에 진단을 위해 tolbutamide와 arginin을 이용한 somatostatin 분비 촉진법이 이용되는데, arginin은 종양 뿐 아니라 정상 델타세포의 자극도 유발시킴으로 임상적으로는 주로 tolbutamide가 이용되고 있다. 전장(foregut)의 유암종은 대부분이 한 종양내에 somatostatin, calcitonin, insulin, glucagon, cortisol, 5-hydroindolacetic acid, ACTH, substance P, vasoactive intestinal peptide(이하 VIP로 약함)와 같은 펩타이드중 일부들 동시에 공유할 수 있는데 주종을 이루는 펩타이드에 따라 somatostatin종, 인슐린종, 글루카곤종 및 VIP종 등으로 명명되어진다¹⁴⁾. 실제로 somatostatin종의 경우 종양 세포에서 somatostatin 이외에 calcitonin, 인슐린, VIP, PP, 가스트린과 부신피질 자극 호르몬 등에 양성 반응을 보이기도 하였다.

Somatostatin종의 진단에 있어서 면역조직화학염색과 전자현미경적 검색은 매우 유용한데 면역조직화학염색에서 somatostatin에 양성이며 전자현미경적으로 전자 치밀도가 낮은 약 200~500 nm 크기의 정상 델타세포에서와 유사한 과립을 증명함으로 진단이 가능하다.

췌장의 somatostatin종(pancreatic somatostatinoma: 이하 PS로 약함)과 장관의 somatostatin종(intestinal somatostatinoma: 이하 IS로 약함)은 임상적 및 조직학적으로 몇가지 차이점을 보이는데 Vinik등¹⁵⁾의 보고에 의하면 ① 평균 연령이 PS가 53세, IS가 49세로 PS에서 조금 높으며, ② PS는 여성에서 호발하나 IS는 주로 남성에서 호발하고, ③

혈중 somatostatin 농도가 PS에서는 정상인의 50배 가량 높으나 IS에서는 거의 정상이거나 약간 높은 정도이고, ④ 증상과 전이가 PS에서 훨씬 빈번하며, 전이는 PS와 IS 모두 간이나 림프절이 가장 흔하다. ⑤ 종괴의 크기는 PS에서는 대개 크며, IS는 주로 작은 편이다.

치료로는 주로 광범위 절제술만이 시행되었고 수술 후 화학치료가 시행된 환자도 있었는데 화학치료의 효과에 대해서는 종례의 수가 너무 적어 분석에 있어 신빙성이 결여되나 전이 종양이나 재발된 병변의 경우 화학치료를 하므로 크기가 감소되었다는 문헌보고가 있다¹⁴⁾.

결론적으로 somatostatin종은 췌장에 가장 빈번히 발생하나 장관에서의 발생 빈도도 높은 편이며 형태학적으로는 췌장의 내분비 종양이나 장관의 유암종과 감별이 어렵고 뚜렷한 증상 및 이학적 소견이 없으므로 수술전 진단이 거의 불가능하나, 임상외가 혈액내의 somatostatin치를 측정해 봄으로서 진단 가능한 경우도 있다. 확진은 종양조직에서 somatostatin에 대한 면역조직화학적 염색 및 전자현미경적 검색으로 델타세포 과립을 증명함으로써 가능하고 본 종양의 예후가 기존의 췌장암, 담관계 종양 및 장관의 암종보다 좋으므로 이와의 감별이 중요한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Brazeau P, Vale W, Burgus R, Lung N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. *Hypothalamic peptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science* 1973; 179: 71-9.
- 2) Sundler F, Almumets J, Hakanson R, et al. *Somatostatin-immunoreactive cells in medullary carcinoma of the thyroid. Am J Pathol* 1977; 88: 381-4.
- 3) Penman E, Wass JAH, Besser GM, et al. *Somatostatin secretion by lung and thymic tumor. Clin*

- Endocrinol* 1980; 13: 613-20.
- 4) Dayal Y, O'Brain DS, Wolfe HJ, et al. *Carcinoid tumor. A comparison of their immunocytochemical, hormonal profile with morphologic and histochemical characteristics. Lab Invest* 1980; 42: 111.
- 5) Larraza O, Rojas ME, Rosai J, et al. *G-cell tumor of the stomach associated with chronic peptic ulcer, chronic atrophic gastritis and diffuse lymphocytic thyroiditis. Rev Invest Clin(Mex)* 1980; 32: 303-10.
- 6) Krejs GJ, Orci L, Conlon M, et al. *Somatostatinoma syndrome(biochemical, morphological and clinical features). N Engl J Med* 1979; 301: 285-92.
- 7) Stommer PE, Stolte M, Seifert E. *Somatostatinoma of the Vater's papilla and of the minor papilla. Cancer* 1987; 60: 232-5.
- 8) Marcial MA, Pinkus GS, Skarin A, Hinrichs HR, Warhol MJ. *Ampullary somatostatinoma. Psammomatous variant of gastrointestinal carcinoid tumor. Am J Clin Pathol* 1983; 80: 755-61.
- 9) Goodman MZD, Albores-Saavedra J, Lundblad DM. *Somatostatinoma of the cystic duct. Cancer* 1984; 53: 498-502.
- 10) Kitagawa M, Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Sakai Y, Ono H, Kiriya S. *Somatostatinoma of the rectum. Am J Gastroenterol* 1989; 84(11): 1452-5.
- 11) Ganda PO, Weir GC, Sceldner JS, et al. *A somatostatin containing tumor of the endocrine pancreas. N Engl J Med* 1977; 296: 963-7.
- 12) Larsson LI, Hirsch MA, Holst J, et al. *Pancreatic somatostatinomas. Clinical features and physiologic implications. Lancet* 1977; 1: 666-8.
- 13) Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE, Moattari AR, Lloyd R. *Somatostatinomas, Ppomas, neurotensinomas. Semi Oncol* 1987; 14(3): 264-81.
- 14) Harris GJ, Tio F, Cruz AB. *Somatostatinoma. A case report and review of the literature. J Surg Oncol* 1987; 36: 8-16.