대한병리학회지 1996; 30: 630~634

Somatostatin 분비성 췌도세포선종

-1증례 보고-

서울대학교 의과대학 병리학교실

김 태 숙 · 지 제 근

Somatostatin Secreting Islet Cell Adenoma

-A case report-

Tae Sook Kim, M.D. and **Je G. Chi**, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

Somatostatin secreting islet cell adenoma(somatostatinoma) of the pancreas is a rare entity. Less than 30 cases of pancreatic somatostatinoma could be searched in the world literature. We present a case of somatostatinoma of the pancreas in a 64-year-old woman. This patient had suffered from diabetes, cholelithiasis and intermittent diarrhea. Laboratory examination revealed steatorrhea, blood somatostatin level of 30 pg/ml, and fasting blood glucose level of 116 mg/dl. Subtotal pancreatectomy was done after radiological demonstrations of a round tumor mass in the pancreas. It was a 2 cm-sized well demarcated yellowish brown round solid mass located in the proximal pancreas. A retention cyst was seen just distal to the tumor. Histologically, tumor masses consisted of polygonal cells with distinct cell border, having granular eosinophilic cytoplasm and small bland looking nuclei. The tumor cells were arranged in small solid islands and trabeculae, separated by fibrovascular stroma. Immunohistochemical stain for somatostatin was positive in the cytoplasm of the individual tumor cell, and ultrastructurally variable sized membrane bound electron dense granules of 200 nm in average diameter were found in tumor cells. **(Korean J Pathol 1996; 30: 630~634)**

Key Words: Islet cell adenoma, Somatostatin, Pancreas, Somatostatinoma

서 론

호르몬을 분비하는 췌도세포선종은 10만명중의 1의 이환율을 가지는 드문 종양이다[1]. 이 종양은 매우 다양한 성상을 가지며 insulin, glucagon, 그 외의 호르몬과 더불어 호르몬 비분비성, 또는 다분비성의 선종을 포함하며 그 중 somatostatin 분비성 췌도세포선종의 빈도는 극히 적어 1%도 채 안된다[2]. 1977 Larsson이 처음으로 기술한 이래[3] 당뇨병, 담낭결석, 지방변의 3대 증상을 가진 somatostatin 분비성 췌도세포선종이[4] 외국 문헌상 30여예 정도가 보고된 바 있다[5]. 국내 문헌상에서는 십이지장에 발생한 soma-

접 수 : 1995년 9월 26일, 게재승인 : 1995년 11월 22일
주 소 : 서울시 종로구 연건동 28, 우편번호 110-799
서울대학교 의과대학 병리학교실, 지제근
*본 증례는 1994년 9월 23일 월례집담회에 보고된 바 있음.

tostatinoma에 관한 보고가 1예 있을 뿐[6] 아직 췌장에 발생한 somatostatinoma에 관한 보고는 없다. 저자들은 somatostatin 분비성 췌도세포선종 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

1. 임상 소견

64세 여자 환자가 3년전부터 시작된 간헐적인 설사를 주소로 내원하였다. 환자는 대증적 치료도중 혈변이 간혹 동반되어 직장경 검사를 하여 폴립을 발견하고 두번에 걸쳐 폴립제거술을 받은 바 있다. 6개월전부터 설사가 심해져 내원하였으며 그동안 5 kg의 체중감소와 소화불량이 동반되었었다. 과거력상 7년전 당뇨병이라고 진단받았으나 별다른 치료없이 식이조절만 하였고, 10년전 담낭결석으로 담낭적출을 받은 바 있었다. 가족력상 특이사항은 없었다.

임상검사결과, 대변검사에서 지방산의 크기가 50 μm로 증가하였으며 혈청 somatostatin 함량은 30 pg/ml(정상범위: 1~12.0 pg/ml)로 증가하였다. Vasoactive intestinal polypeptide(VIP)는 5 pg/ml 이하, gastrin은 40.7 pg/dl, 소변 5-HIAA 정량검사는 1.9 mg/day, Xylose 흡수검사상 혈청치가 41ng/dl로 모두 정상이었다. 경구 당부하검사상 공복시 116 mg/dl, 식후 254 mg/dl였다. 위산 분비 검사상 기저치가 2.32 mEq/hr (정상범위: 1.3~4.0 mEq/hr), 최대치는 1.51 mEq/hr (4.9~38.9 mEq/hr)였다.

복부 전산화 단층촬영상 저음영의 둥근 종괴가 췌장의 체부에서 발견되었고 그 바로 원위부에는 저류낭이 있었다. 종괴는 주위의 췌조직과 경계가 잘 지워지며 혈관분포가 많았으며 조영증강 전산화 단층촬영상 고음영으로 증강되었다. 췌아전절제술이 시행되었다.

2. 병리학적 소견

육안소견상 절제된 췌장은 그 크기가 12×3×2 cm 그리고 무게는 30.3 gm이었다. 종괴는 2 cm 크기의 둥근 종괴로서 췌장의 근위부 체부에 위치하였으며, 단면은 비교적 단단하지만 촉감은 과립상의 연갈색이었고 포르말린 고정후에는 황갈색을 띠었다. 종양 주위에 섬유성 피막은 없었지만 주변의 정상 조직과는 경계가 잘 지워졌다. 종괴내에서 간혹 흰색의 섬유혈관성 간질이 관찰되었으며 주변 특히 종괴의 직원위부의 췌조직은 약간 위축되어 있었으며 그 부위에 직경 1.2 cm의 저류낭(retention cyst)이 관찰되었다(Fig. 1). 이 저류낭의 내측은 흰색의 윤기있는 내벽으로 되어 있었고 유두상 구조는 없었다. 나머지 췌조직은 연한 적갈색의 정상 췌조직이었다.

광학 현미경 소견상 종양은 경계는 잘 지워지지만 피막이 없는 종괴였고, 종양내에 섬유혈관성 육주가 존재하고 그 사이사이 고형의 작은 섬이나 기둥의 배열을 보이는 세포군이 흩어져 있었다. 종양세포는 그 크기와 모양에 있어서 비교적 균등질이었으며 세포질은 호산성이고 과립성이었으며 흔히 입방형으로 보였다. 핵은 수포성이었으며 핵소체는 없었다. 대부분의 세포는 고형의 형태로 그 기저는 결체직성 간질에 싸여 있었다(Fig. 2). 종양의 원위부에는 섬유성 격벽으로 둘러싸여 있고 그 내에 납작한 상피세포로 피복된 저류낭이 존재하였고 이 낭의 주변 섬유조직내에는 림프구 침윤이 관찰되었다.

면역조직화학염색상 종양세포들은 somatostatin에 양성이었으며(Fig. 3) 그 외에 neuron specific enolase와 chromogranin에도 양성이었다. 그리고 synaptophysin, insulin, glucagon, pancreatic polypeptide에는 음성이었다. 주변 췌조직의 췌도세포는 각각 insulin, glucagon, somatostatin, pancreatic peptide에 대해 정상 분포상을 보였다.

전자 현미경 소견상 종양세포는 통상의 내분비세포 종양에서 관찰되는 세포소기관의 발달이 현저하였는데 특히 mitochondria와 rough endoplasmic reticulum 등이 발달하였고 lysosome도 흔히 관찰되었다. 세포 사이사이에 세포막으로 둘러싸인 고전자밀

Fig. 1. The gross picture showing well-demarcted, round mass in the pancreatic body. A retention cyst is noted distal to the mass.

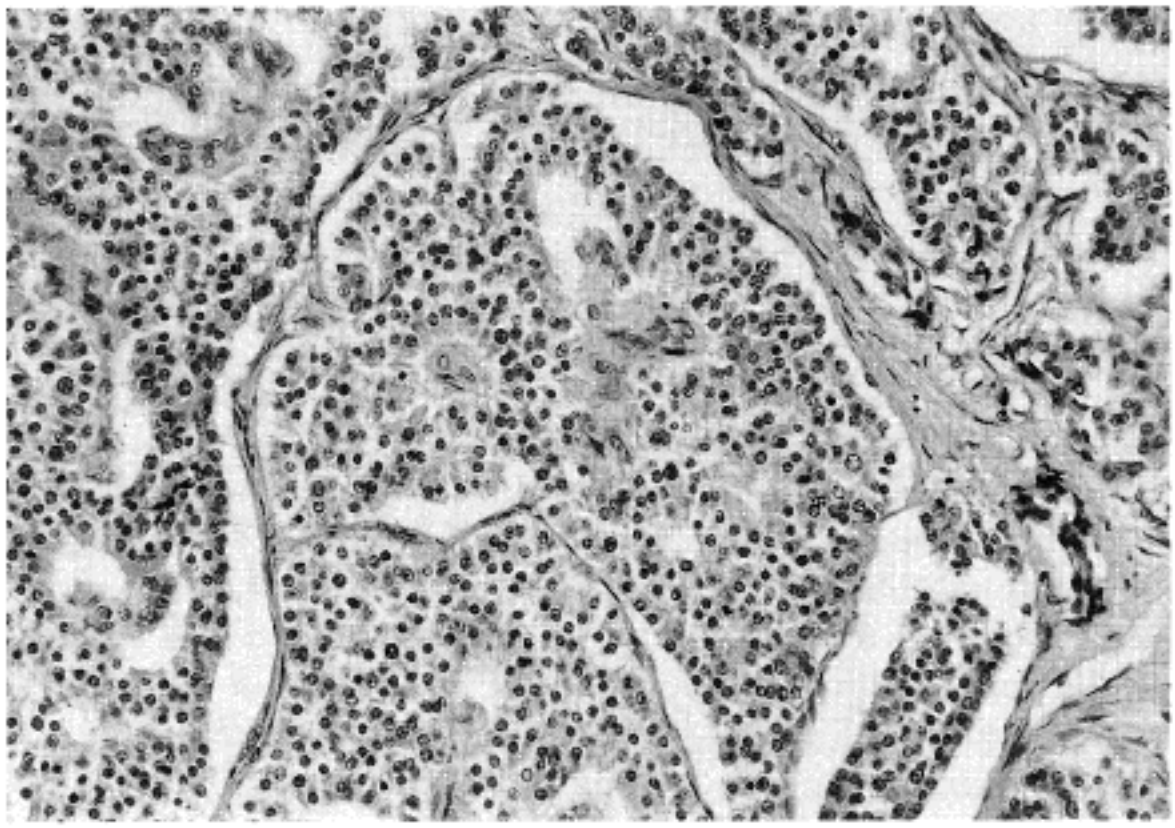

Fig. 2. Microscopic features showing solid islands of tumor cells separated by thin fibrovascular septa. Note the individual cells of the tumors showing relatively plump eosinophilic cytoplasm and round nuclei having fine, stippled chromatic pattern.

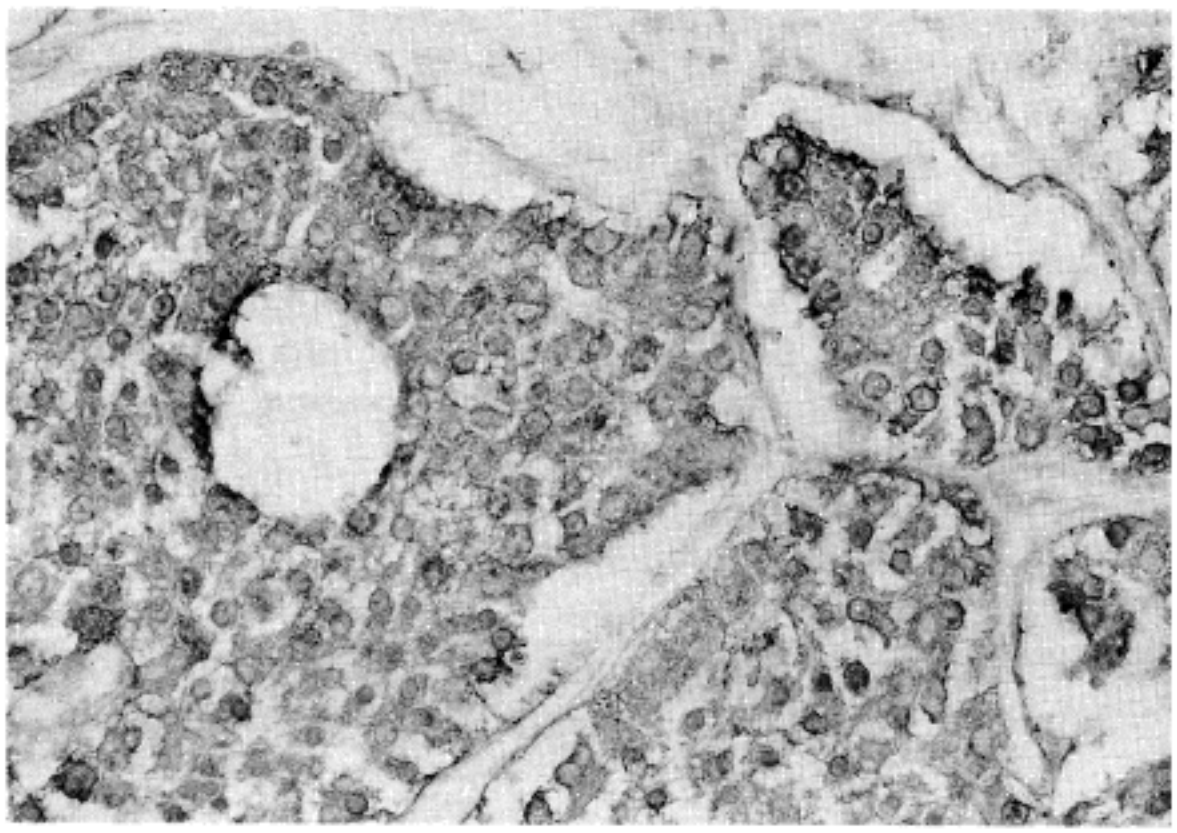

Fig. 3. Immunohistochemical stain for somatostatin shows finely granular positive product in the tumor cells(PAP somatostatin).

도의 과립이 관찰되었는데 이 과립들은 평균 200nm의 직경을 가졌고 그 크기가 다양하고 전자밀도도 다양하였다(Fig. 4). 그외에는 세포간 연접이 관찰되는 외에 특기사항은 없었다.

고 찰

췌도세포선종(pancreatic islet cell adenoma)은 10만분의 1정도의 이환율을 갖는 비교적 드문 종양이고 여러가지 다양한 종류의 호르몬을 분비하는 질병군으로 저혈당증, glucagonoma 증후군, Zollinger-Ellison 증후군, WADHA 증후군 등이 여기에 포함된다. 그 중에서도 somatostatin 분비선종은 매우 드물어 췌도세포선종의 1% 미만의 빈도를 가진다[2].

Somatostatin은 고리형 tetradecapeptide로서 척추동

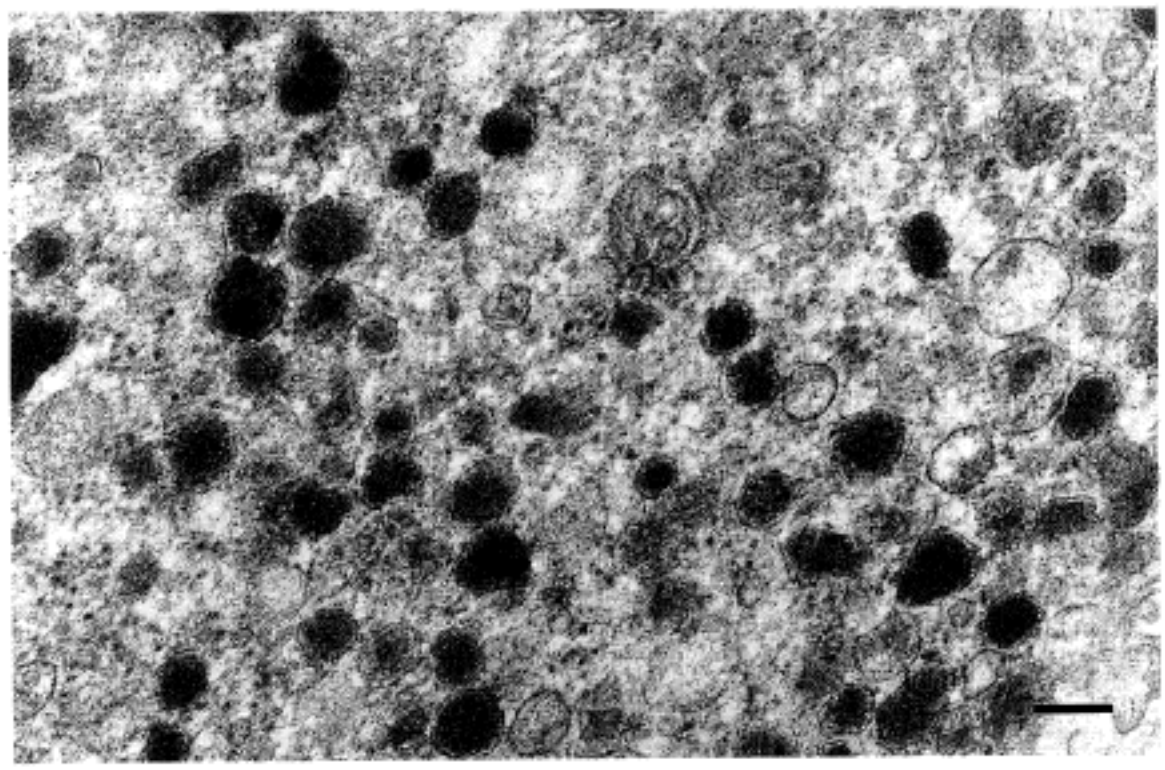

Fig. 4. Electron microscopic features of the tumor showing intracytoplasmic membrane bound granules. Note the variable size and density of the numerous granules that are similar to those of normal delta granules. (Bar represents 200 nm)(×69000).

물에 있어서 신체 전체에 걸쳐 길항작용을 가지고 있으며[7] 정상적으로 somatostatin 분비세포는 뇌, 특히 시상하부, 소화관, 췌장 등에 분포하며 췌장의 경우에는 췌소도에 존재하는 D세포에서 somatostatin에 관한 mRNA를 찾아낼 수 있다[8]. 생리학적으로는 말초 혈액에서 성장호르몬, 갑상선자극호르몬, 인슐린, 글루카곤, pancreatic polypeptide, 가스트린, 세크레틴, 위장관 억제 펩타이드(gastrointestinal polypeptide)와 cholecytochynin-pancreatozyme 등을 억제하는 기능을 가진 것으로 알려져 있다[9].

Somatostatin을 분비하는 종양은 대개 췌장과 십이지장, Vater씨 팽대부 근처에서 발생하며 그 빈도는 보고자에 따라 다르나 대개의 경우 십이지장보다는 췌장에서 더 흔한 것으로 보고[8]되고 있으며 드물게는 위 유문부에서도 현미경적 증식성 병변, 또는 선종의 예가 보고된 바 있으며[5] 이외에도 담낭관, 직장 등에서도 보고된 바 있다[10,11]. 췌장에서 발생한 somatostatin 분비선종은 Ganda, Larsson 등[12,3]에의해 동시에 처음으로 발표된 이래, Krejs등[4]과 Vinik등[7] 및 Harris등[5]이 증례분석 및 증례보고를 한 바 있으나 국내에서는 보고된 바 없다.

육안적으로는 여타의 췌도세포선종과 구별할 수 없으며 대개 증상이 없어 종괴가 상당히 커진 뒤에 발견되거나 간에의 전이가 있어 somatostatinoma증후군에 해당하는 관련 증상으로 발현되는 경우가 대부분이다. 관련 증상이 있는 경우에도 대개 그 증상이 미미하여 이에 관한 검사가 이루어지지 않아 발견 및 보고가 잘 이루어지지 않지만 그 증상이 있는 경우, 위에서 언급한 바와 같이 각종 호르몬의 길항 작용에 관한 증상들이 나타나며 그 중에서도 지방변, 당뇨, 담석의 증상이 흔하여 이들은 특징적인 3징후이다[3]. 본 례에서는 이 3 징후가 모두 나타난 전형적인 임상상을 보인 증례였다. 또한 본 증례에서는 종괴의 원위부에 서서히 자라나는 종양에 대해 15% 까지 동반된다[14]는 저류낭이 동반되어 본 증례의 오래 경과한 임상상과 잘 부합되었다.

조직학적 성장양식은 일반적인 췌도세포선종과 같이 고형(solid form), 이랑형(gyriform pattern), 선형(glandular form), 비특이형(unspecified type)등의 4가지로 나눌 수 있으며, 일반적으로 췌도세포선종의 경우 분비하는 호르몬의 종류에 따라 조직학적 성장양식이 약간씩 달라 insulin과 gastrin을 분비하는 경우 이랑형을 많이 취하고 VIP를 분비하는 경우 선형을 많이 취하지만 대체적으로는 고형을 많이 취한다[13]. 본 례의 경우, 대개 고형을 취하였으며 섬유성 격벽이 종양세포소 사이사이에서 자주 관찰되었으며 동반된 저류낭은 전형적인 섬유성 격벽뿐아니라 주변의 염증을 동반하고 있었다. 빈도별로 보면 보고자에 따라 다르기는 하나 insulin 분비선종(insulinoma)이 60%, gastrin 분비선종(gastrinoma)이 15%, 그외 VIP분비선종(VIPoma)이 15%, 그 외에 10%는 다른 호르몬 분비선종으로 이루어졌다는 보고가 있다[2]. 이 중에서도 somatostatin 분비선종은 그 빈도가 드물어 조직학적 성상의 전형성에 관한 보고는 된 바가 없었으며 이 증예의 경우 종양세포는 그 조직학적 성상이 고형을 취하였으며 많은 문헌

에서 고형으로 보고된 바 있다. 10%를 차지하는 비기능성 선종은 98%에서 악성화할 가능성이 있다고 알려져 있으며, 기능성 선종 중에서는 gastrinoma가 악성화할 가능성이 가장 높다고 보고되어 있다[15]. 악성화의 지표는 다른 내분비성 종양에서와 마찬가지로 조직학적 성상이나 세포학적 변화, 비전형성, 과염색성, 핵소체의 출현, 유사분열의 유무등은 중요하지 않으며 오로지 전이의 유무만이 그 지표가 될 수 있다[9]. 본 증례는 전형적인 소포성 핵, 과립성 세포질을 갖는 종양세포와 더불어 서서히 자라난 증거인 섬유화와 더우기 저류낭이 동반된, 악성화의 지표를 발견할 수 없는 전형적인 somatostatinoma였다.

이상의 소견으로 본환자의 경우 종양의 완전절제로 재발 가능성은 대단히 희박하다. 한편 본종양의 확진을 위하여는, 세가지 즉 특징적 임상 소견(당뇨병, 담낭결석, 지방변)과 혈중 somatostatin치의 증가를 보이는 환자에서 췌장의 종괴를 찾아내고 이에 대한 면역조직화학검사(somatostatin 양성)와 전자현미경 검사(높은 전자밀도의 내분비 과립)을 찾는 것이 필수적이다. 본 환자는 이상의 모든 임상 소견, 병리학적 소견, 면역조직화학적 소견 및 전자현미경적 소견의 모든 것이 전형적인 somatostatinoma에 합당하였다.

참 고 문 헌

1. Moldow RE, Connelly RR. Epidemiology of pancreatic cancer in Connecticut. Gastroenterology 1968; 55: 677-86.
2. Kent RB III, van Heerden JA, Weland LH. Nonfunctioning islet cell tumors. Ann Surg 1981; 193: 1850-90.
3. Larsson LI, Holst JJ, Kuhl C, Lundqvist G, Hirsch MA, Ingemansson S, Jensen SL, Rehfeld JF, Schwartz TW. Pancreatic somatostatinoma: Clinical features and physiological implicationa. Lancet 1977; 1: 666-8.
4. Krejs GJ, Orci L, Conlon JM, Ravazzola M, Davis GR, Raskin P, Collins SM, McCarthy DM, Baetens D, Rubenstein A, Aldor TAM, Unger RH. Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. N Engl J Med 1979; 301: 285-92.
5. Harris GJ, Tio F, Cruz AB. Somatostatinoma. A case report and review of the literatures. J Surg Oncol 1987; 36: 8-16.
6. 오미혜, 전이경, 조혜제, 이진호, 김홍용, 고일향. 십이지장의 Somatostatin종 -1 증례 보고-. 대한병리학회지 1993; 27: 645-9.
7. Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE, Moattari AR, Lloyd R. Somatostatinoms, PPomas, neurotensinomas. Seminars in Oncology 1987; 14: 1263-81.
8. Polak JM, Pearse AGE, Grimelius L, Bloom SR, Arimura A. Growth-hormone release-inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D cell. Lancet 1975; 1: 1220-2.
9. Gerich JE, Patton GS. Somatostatin: Physiology and clinical applications. Med Clin N Am 1978; 62: 375-92.
10. Goodman MZD, Albores-Saavedra J, Lungblad DM. Somatostatinoma of the cystic duct. Cancer 1984; 53: 498-502.
11. Kitagawa M, Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Sakai Y, Ono H, Kiriyamas, Yokoi T. Somatostatinoma of the rectum. Am J Gastroenterology 1989; 84: 1452-5.
12. Ganda OP, Weir GC, Soeldner JS, Legg MA, Chick WL, Patel YC, Ebeid AM, Gabby KH, Reichlin S. "Somatostatinoma": A somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. N Engl J Med 1977; 296: 963-7.
13. Stommer PE, Stolte M, Seifert E. Somatostatinoma of the Vater's papilla and of the minor papilla. Cancer 1987; 60: 232-5.
14. Tumors of the exocrine pancreas. In: *Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Armed Forces Institute of Pathology*, Fascicle 19. Washington, D.C. 1984; 62.
15. Marcial MA, Pinkus GS, Skarin A, Hinrich HR, Warhol MJ. Ampullary somatostatinma. Psammomatous variant of gastrointestinal carcinoid tumor. Am J Clin Pathol 1983; 80: 755-61