

췌장에서 발생한 인슐린 분비종양

연세대학교 의과대학 외과학교실

서진학 · 김경식 · 김세중 · 이우정
박정수 · 김병로 · 민진식

= Abstract =

Insulinoma of the Pancreas

Jin Hak Seo, M.D., Kyung Sik Kim, M.D., Sei Joong Kim, M.D., Woo Jung Lee, M.D.
Chung Soo Park, M.D., Byong Ro Kim, M.D. and Jin Sik Min, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Insulinoma is the most common functioning tumor of pancreas even though its prevalence is rare. The diagnosis and the treatment of insulinoma is very important because the tumor can induce critical and permanent neurologic deficit.

We experienced ten patients with insulinoma and treated by surgical interventions at the Department of Surgery, Yonsei university college of medicine from 1983 to 1996. All the data were analysed retrospectively.

The mean age of patient was 45 years (range: 17 to 69) and the sex ratio of male to female was 1:2.3. The most common clinical manifestation was weakness. The preoperative mean levels of fasting blood sugar, plasma insulin, c-peptide, insulin to glucose ratio were 41(mg/dl), 40.07(U/ml), 4.03(ng/ml), 1.51, respectively. The detection rates of localizing tools on our cases were showed as follows: THPVS(100% in 5 cases), EUS(67% in 3 cases), MRI (33% in 3 cases), CT scan(33% in 9 cases), angiography(33% in 6 cases) and US (20% in 10 cases). The intraoperative ultrasound(IOUS) was performed in the last three cases to try to find occult insulinoma and the relationship with main duct of pancreas in operative field. The types of surgical interventions were enucleation in 5 patients, distal pancreatectomy in 4 patients, pancreatoduodenectomy in 1 patient. The tumors were located in nearly equal frequencies over the entire pancreas: head(30%), neck & body (30%), tail (40%). All of the tumors were single and 90% of them were solid and benign. The mean diameter of the tumors was 1.5cm. Symptoms of hypoglycemia and laboratory values such as fasting blood sugar, plasma insulin, c-peptide, insulin glucose ratio were improved in all the patient after operation.

We suggest that the THPVS is the most sensitive preoperative test for localizing insulinomas and recommend the IOUS as a tool for detecting occult or multiple insulinoma and identifying the relationship with main duct of pancreas in operative field.

Key Words: Insulinoma, Pancreas, Hypoglycemia, Enucleation

*본 논문의 요지는 1996년 대한외과학회 춘계학술대회에서 구연 발표하였음.

서 론

결 과

인슐린 분비종양은 췌장도세포의 베타 세포에서 발생하는 가장 흔한 기능성 종양으로 인슐린의 과다한 분비로 인한 저혈당(50 mg/dl 이하)과 저혈당으로 인한 증상 및 부족한 당을 공급해주면 증상이 호전되는 소위 Whipple's triad를 특징으로 하는 질환이다.

이 종양은 1902년 Nicholls¹⁴⁾에 의하여 최초로 보고 된 이래로 1929년 Graham⁹⁾이 처음으로 외과적 절제를 시행하였으며 1935년 Whipple과 Frantz²⁵⁾에 의하여 소위 "Whipple's triad"로 그 개념이 정립된 이후로 최근까지 간헐적으로 보고는 되고 있으나, 그 전체적인 발생빈도는 인구 100만명당 0.8~0.9 명으로 매우 낮은 편이다.

진단은 임상 증상 및 생화학적 검사로 가능하며, 종양의 정확한 위치를 확인하는 것이 치료에 중요하기 때문에 여러가지 방법들이 사용되고 있으며 최근에는 진단 방법의 발달로 보다 정확한 위치의 확인이 가능하여 수술적 치료에 많은 도움을 주고 있다. 그러나, 인슐린 분비종양은 일반적으로 크기가 작아 수술전 종양의 위치 확인이 어려운 경우가 때때로 있으며 진단 및 치료에 실패한 경우에는 저혈당으로 인한 치명적이고 영구적인 신경계의 손상을 초래할 수 있기 때문에 보다 세심한 주의를 필요로 한다.

이에 저자들은 총 10예의 인슐린 분비종양환자의 수술 치험예를 대상으로 후향적 분석과 문헌 고찰을 통하여 임상 양상, 진단검사방법 및 종양의 수술전 위치 확인 방법등에 대한 비교 고찰을 하고자 하였다.

대상 및 방법

1983년 1월부터 1996년 1월까지 만 13년간 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 인슐린 분비종양 의심 하에 수술을 시행받고 조직 병리학적으로 인슐린 분비종양으로 진단된 10명의 환자를 대상으로 환자의 연령 및 성별분포, 임상증상, 생화학적 검사, 수술전 위치 확인방법, 수술방법, 병리소견 및 수술후 성적에 대하여 후향적 분석을 하였다.

1) 연령 및 성별분포

환자는 17세부터 69세까지로 평균 45세 였으며, 남자가 3예, 여자가 7예 였다. 연령분포로는 20대 이하가 2명, 30~40대가 3명, 50~60대가 5명이었다 (Table 1).

2) 임상증상

인슐린 분비종의 임상 증상으로는 크게 만성적인 저혈당으로 인한 신경계 증상과 카테콜아민(catecholamine)분비에 의한 증상으로 나눌 수 있다. 신경계증상으로는 의식소실이 7예, 정신착란이 4예, 경련, 좌불안, 어지러움증, 마비증상이 각각 1예였다. 카테콜아민 분비에 의한 증상으로는 무력감이 9예, 발한이 6예, 진전 및 심계항진이 각각 2예 있었다. 그외에 체중증가도 1예에서 보였다. 그리고 Whipple's triad소견을 보인 경우가 9예에서 있었다(Table 2).

증상의 발생시기는 내원전 1개월전부터 7년까지 였으며 1년 이내가 3예, 1년에서 3년 사이가 2예, 3년에서 5년 사이가 4예, 5년 이상이 1예이었으며, 평균 발생시기는 3년이였다.

3) 생화학적 검사

수술전 생화학적 검사상 공복시 혈당은 50 mg/dl 인 경우가 9예 였으며 평균 41 mg/dl이었다. 혈중 인슐린은 평균 40.07 U/ml로 정상치(3~12 U/ml)에 비하여 증가된 소견을 보였다. 또한 C-펩타이드는 일부에서 정상소견을 보였으나 평균 4.03 ng/ml로 정상치(1~3.5 ng/ml)에 비하여 증가된 소견을 보였다. 혈중 인슐린대 혈당의 비는 인슐린 분비종양의 진단에

Table 1. Age distribution

Age(year)	No.
10~29	3
30~49	2
50~69	5
Total	10

Table 2. Clinical manifestation

Symptom	No. (%)
Neuroglycopenic	
Loss of consciousness	7(70)
Confusion	4(40)
Convulsion	1(10)
Irritability	1(10)
Dizziness	1(10)
Paralysis	1(10)
Adrenergic	
Weakness	9(90)
Sweating	6(60)
Tremor	2(20)
Palpitation	2(20)
Weight gain	1(10)

Fig. 1. Transhepatic selective venous sampling of the portal vein was showed. Venous insulin level was markedly elevated in distal splenic vein.

Table 3. Preoperative biochemical study

Case	FBS	Plasma insulin	C-peptide	I/G ratio
1	37	72.28	4.68	1.95
2	32	97.33	3.96	3.04
3	49	24.60	2.08	0.50
4	41	28.62	2.19	0.69
5	49	26.82	3.69	0.54
6	40	35.32	2.89	0.88
7	20	51.67	5.12	2.58
8	23	60.44	7.63	2.62
9	35	26.22	2.70	0.76
10	80	-	-	-
Mean	41	40.07	4.03	1.51

0.4 이상이면 의의있는 것으로 알려져 있으며 평균 1.51로 0.4 이상 이었다(Table 3). 당부하시험(Glucose tolerance test)은 4예중 2예에서만 flat curve를 보였으며, 글루카곤자극반응검사(Glucagon stimulation test)를 2예에서 시행하여 1예에서 양성이었다.

4) 수술전 위치확인 검사

수술전 복부 초음파는 10예에서 시행하였으나 2예에서만 위치확인이 가능하였고, 전산화단층촬영술(CT scan)은 9예중 3예에서 위치확인이 가능하였다. 자기

공명영상술(MRI)은 3예중 1예에서 위치확인이 가능하였고 내시경적 초음파술(EUS)은 3예에서 시행하여 두부에 위치한 2예에서 위치확인이 가능하였다. 선택적 혈관조영술(Selective angiography)은 6예중 2예에서만 위치확인이 가능하였다. 그러나, 경간문정맥도자술(THPVS)을 시행한 5예중 5예 모두에서 위치확인이 가능하였으며(Fig. 1), 특히 그밖의 다른 방법으로 위치확인이 안된 3예에서 경간문정맥도자술로 확인을 할 수 있었다. 이 모든 위치확인 방법으로 10예중 9예에서 위치확인이 가능하였으며 나머지 1예는 수술중 촉진검사로 위치확인이 가능하였다(Table 4).

5) 수술 방법

총 10예중 6예에서는 적출술(Enucleation)을 시행하였으며, 원위부 췌장절제술(Distal pancreatectomy)이 4예 그리고 체·십이지장절제술(Pancreatoduodenectomy)이 1예이었다. 이중 원위부 췌장절제술을 시행한 4예중 1예는 적출술 시행후 조직병리검사상 저급성 악성인슐린종(Low grade malignant insulinoma)으로 나와 다시 원위부 췌장절제술을 시

Table 4. Preoperative localization

Study		Sentivity(%)
Ultrasound	2/10	20
CT scan	3/ 9	33
MRI	1/ 3	33
EUS	2/ 3	67
Angiography	2/ 6	33
THPVS	5/ 5	100

Table 5. Surgical treatment

Type of Operation	No. of patients
Enucleation	6
Distal Pancreatectomy	4(3+1*)
Pancreatoduodenectomy	1

*One patient underwent distal pancreatectomy after enucleation due to malignant insulinoma

Table 7. Preoperative biochemical study

Case	FBS	Plasma insulin	C-peptide	I/G ratio
1	203	20.00	3.11	0.10
2	169	6.00	2.30	0.04
3	115	20.53	2.72	0.18
4	133	3.37	1.07	0.03
5	115	19.79	-	0.17
6	186	5.18	-	0.02
7	120	10.65	2.70	0.08
8	96	-	-	-
9	168	6.50	-	0.04
10	110	-	-	-
Mean	142	11.50	2.39	0.08

행하였다(Table 5).

6) 병리 소견

종양의 위치는 두부 3예, 경부 1예, 체부 2예 그리고 미부 4예였다. 종양의 크기는 0.5 cm에서 2.7 cm 까지로 평균 1.5 cm이었으며 10예 모두에서 단발성이었다. 종양의 성상은 고형이 9예, 혼합형이 1예였으며, 9예에서 양성이었고 1예에서 악성이었다(Table 6).

7) 수술후 성적

수술후 합병증은 없었고 수술후 전예에서 증상의 호전이 있었으며 수술후 생화학적 검사상 공복시 혈당은 평균 142 mg/dl이었다. 혈중 인슐린은 평균 11.50 U

Table 6. Pathologic findings

Location		
Head		3
Neck		1
Body		2
Tail		4
Size	0.5~1 cm	3
	1~2 cm	6
	>2 cm	1
Number	Single	10
	Multiple	0
Type	Benign	9
	Malignant	1
Character	Solid	9
	Cystic	0
	Mixed	1

/ml이었고, C-펩타이드는 평균 2.39 ng/ml 였으며 수술전에 증가되어 있던 경우도 모두 정상화되었다. 혈중 인슐린대 혈당의 비는 0.08로 0.40 이하였다 (Table 7).

고 찰

1922년 Benting과 Best¹⁾가 췌장 도세포에서 분비되는 인슐린을 혈액내에서 검출하므로써 췌장이 내분비 기능을 한다는 것을 보고하였고 1902년 Nicholls⁴⁾가 사후 표본에서 최초로 췌장 도세포 종을 보고 하였으며 1929년 Graham 등⁹⁾은 인슐린 분비 종양에 대하여 처음으로 외과적 절제술로 치유하였다. 1935년 Whipple과 Frantz²⁵⁾가 소위 Whipple's triad에 관해서 기술한 이래로 많은 보고가 있어 세계적으로는 현재까지 약 3000에 이상 보고되고 있고 국내의 경우는 1973년 김상효¹⁾가 처음으로 인슐린 분비종양을 보고하였고 1984년 차등³⁾에 의해서 처음으로 악성 인슐린 분비종양이 보고되었으며 1994년 장등²⁾은 그동안 대한외과학회지 및 초록집에 보고된 예와 자신의 예를 합하여 총 23예를 보고 하였다.

남녀 발생 빈도는 남녀비가 4:6으로 여자에서 발생 빈도가 높다고 하였으며²²⁾, 국내 보고에서도 2:9로 여자에서 많았고 본원 10예에서도 3:7로 여자가 많았다. 연령 분포는 주로 30대에서 60대 사이이고 최저 4세에서 최고 82세까지 광범위하였고 평균 연령은 45.5세였으며, 본원에서는 17세부터 69세까지 분포하였고 평균 45세 였다.

임상 증상으로는 저혈당 증상, 신경계 증상, 심혈관계 증상 및 위장관계 증상 등이 있으며 전형적인 증상으로는 Whipple's triad를 들 수 있다. 임상 증상을 크게 나누어 볼때 만성적인 저혈당으로 인한 신경계 증상과 급속한 저혈당으로 카테콜아민분비에 의한 증상으로 나눌 수 있다. 신경계 증상으로는 의식 소실, 정신 착란, 마비증상, 어지러움, 좌불안, 시력장애 및 간질 발작등이 있으며, Stefanini 등²²⁾은 약 92%에서 상기 증상을 보였고 이중 영구적인 신경계 손상을 입은 경우도 6.8%였다고 보고하였으며 본원에서도 10예 중 8예에서 신경계 증상을 보였다. 카테콜아민분비에 의한 증상으로는 무력감, 발한, 빈맥 및 진전 등이 있으며 공복감, 오심등의 위장관계 증상도 보일 수 있

며²²⁾, 본원에서도 10예중 9예에서 상기 증상을 보였다. Koutras¹¹⁾는 그 증세의 빈도순을 의식 상실, 정신 착란, 무기력감, 피로감, 혼수상태, 발한, 정신훈미, 경련등으로 보고하였다. Stefanini 등²²⁾은 간질 발작 증상으로 나타나서 증명된 경우도 162예중 46예에서 보였으며 본원에서도 1예에서 간질 발작증상으로 나타났다. 따라서, 신경학적 증상을 보이는 환자에서도 상기 질환을 염두해 두어야 할 것으로 생각 된다.

증상 발현후 진단되기까지 기간은 다양하여 Stefanini 등은 1년 이내 진단이 34%, 1년에서 5년 사이가 46%, 5년 이후 진단이 20%이었다고 보고하였으며²²⁾, 국내 보고의 경우도 평균기간이 5년이었다²⁾. 이렇게 진단이 늦어지는 이유는 초기에는 증상 발현이 무력감 정도로 미미하여 환자가 느끼지 못하거나 의사가 질환을 간과하고 부적절한 진단방법을 이용하고, 초기에 신경학적 증상을 보이는 경우 신경과적 질환으로 생각하여 부적절한 치료를 받기 때문이다.

인슐린 분비종양을 진단하는 방법으로는 전술한 임상 증상, 생화학적 검사, 방사선 검사 및 동위원소 촬영 등이 있다. 생화학적 검사로 공복시 혈중 혈당 및 인슐린 농도를 검사하여 저혈당 소견을 보이면서 혈중 인슐린 농도가 높은 경우에 이 질환의 의심이 가능하며 특히 혈중 인슐린 대 혈당의 비율을 측정하여 0.4 이상인 경우에 진단적 의의가 있는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 다른 방법으로는 환자가 금식하는 동안 혈당을 주기적으로 측정하고 저혈당 증상이 유발되는 것을 확인하는 방법이 있으며 대부분이 72시간 이내에 저혈당 증상이 유발되는 것으로 알려져 있다. 공복시 혈당 검사와 더불어 유발검사(provocation test)를 시행할 수 있다. 유발검사로는 당부하시험, 톨부타마이드 부하시험(Tolbutamide tolerance test), 글루카곤 자극반응검사, 칼슘주입검사(calcium infusion test) 등이 있다. 당부하시험은 인슐린 분비종 환자에서 flat curve를 보이는 것이 특징이나 개인에 따른 차이가 많아서 진단적으로 큰 가치가 없으며 최근에는 사용하지 않는 경향이 있다. 톨부타마이드부하시험은 1.0 mg의 tolbutamide를 정맥주사후 30분에 혈당치가 공복시 혈당의 50% 이상 감소하고 혈중 인슐린이 150 u/ml 이상 상승되는 것으로 진단을 하며 정확도는 80%정도이며 국내 및 본원에서 시행한 예는 없었다. 글루카곤자극반응검사는 glucagon을 정맥주사후

혈중 인슐린이 130 u/ml 이상 상승되는 것으로 진단을 하며 정확도는 70% 정도가 된다고 한다. 본원에서는 그 예중 1예에서 양성이었다. 칼슘주입검사는 calcium 5 mg/kg/hr를 투여하는 동안 혈중 인슐린 및 혈당의 변화를 보는 것이다. 인슐린 분비 종양에서는 1시간내에 혈중 인슐린의 증가와 혈당의 감소를 볼 수 있으나 정상인에 있어서는 혈중 인슐린 및 혈당의 뚜렷한 변화가 없다. 이 방법은 비교적 안전하고 빠르다는 장점이 있다¹⁰⁾. 그 외에 혈중 proinsulin과 c-펩타이드를 측정하는 방법이 있다. Proinsulin은 인슐린의 전구물질이며 이 proinsulin이 단백질분해성 전환에 의하여 생성되는 인슐린과 c-펩타이드로 나누어지므로 c-펩타이드의 양을 측정함으로써 도움을 받을 수 있다. 혈중 proinsulin치는 인슐린 분비종환자에서 증가되어 있으며 특히 혈중 인슐린에 대한 proinsulin의 비율이 양성보다 악성에서 매우 높게 증가되어 있어서 양성과 악성의 구분에도 도움이 된다²²⁾. 혈중 c-펩타이드를 측정함으로써 해서 외부에서 투여된 인슐린과 췌장 도세포에서 만들어진 인슐린과의 감별을 하는데 도움이 되며 c-펩타이드억제검사(c-peptide suppression test)는 인슐린을 투여하여 혈당을 40 mg/dl 이하로 떨어뜨리면 정상인은 혈중 c-펩타이드가 50~70%정도 감소하는데 비해 인슐린 분비종환자는 변화가 없는 것으로 진단을 한다¹⁰⁾.

일단 인슐린 분비종양이 의심되면 종양의 정확한 위치를 알기 위하여 비침습적 방법과 침습적인 방법을 시행할 수 있다. 먼저 비침습적인 방법으로 복부초음파, 복부전산화 단층 촬영술, 자기 공명 영상술, 역동성 전산화 단층촬영(dynamic CT), 내시경적 초음파 촬영술 등을 시행할 수 있다. Vinik등²⁴⁾은 복부 초음파 및 전산화 단층 촬영술이 그 정확도 면에서 33%, 35%로서 그 진단적 가치는 높지 않다고 하였으나, 간 전이나 주위 임파선 비대등에 대한 검사로는 유용하다고 하였다. 최근에 이용되고 있는 자기 공명 영상술은 정확도에 있어서 Vinik등²⁴⁾은 72%로 보고하였으나 본 저자의 경우 3예에서 시행하여 1예에서 위치 확인이 가능하였다. Stark등²¹⁾은 전산화 단층촬영술과 자기 공명 영상술을 비교하면서 자기 공명 영상술이 정상적인 후복막구조와 췌장 주변의 혈관 구조, 이온화된 방사선에 대한 노출이 적다는 점, 그리고 전산화 단층촬영술에 비해 연부조직에 대한 중요한 도구로 사용

될 수 있을 것으로 보고하였다. 그러나, Krudy등¹²⁾은 췌장 도세포종양이 의심되는 10명의 환자에서 일반 복부 전산화단층촬영에서 발견되지 않은 환자에서 역동적 전산화단층촬영술을 통해 3명을 추가로 발견할 수 있었다고 보고하였다. 다음으로 내시경적 초음파 촬영술은 비교적 크기가 작은 췌장 도세포종양에서 비침습적이면서 진단적 정확도가 우수하여 최근에 사용되어 지고 있으며, Rosch등¹⁷⁾은 그 민감도와 특이도를 82%, 95%로 보고하였으며 본저자의 경우에서는 3예중 췌장 두부에 위치한 2예에서 위치확인이 가능하였다. 상술한 비침습적인 방법 중 역동적 전산화단층촬영술, 자기 공명 영상술, 내시경적 초음파 촬영술 등은 향후 보다 더 많은 경험이 축적되면 인슐린 분비종의 진단에 많은 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

다음으로 침습적인 방법으로 선택적 혈관 조영술, 경간문정맥 도자술(THPVS)이 있다. 먼저 선택적 혈관 조영술의 정확도를 Vinik등²⁴⁾은 65%로, Stefani등²²⁾은 65.9%로 보고하였으나 본원에서는 시행된 6예중 2예에서만 위치확인이 가능하였다. 혈관 조영술은 종양의 크기 못지않게 신생 혈관형성 정도도 정확도에 영향을 미치며 췌장의 미부에 위치한 경우에 정확도가 더 떨어지고, 기타 시행하는 의사의 경험과 숙련도에 의해 성적이 다를 수 있다고 하였다²²⁾. 본원의 경우 정확도가 떨어지는 이유로는 시행한 6예중 발견되지 않은 4예에서 미부에 위치한 경우가 3예였다는 사실로 보아 위치가 미부였기 때문으로 생각된다. 혈관 조영술로 위치확인이 안된 경우에는 경간문정맥도자술을 시행할 수 있으며 경간문정맥도자술은 보고자의 경험과 숙련도에 따라 성적이 다르나 Vinik등²⁴⁾은 진단적 정확도를 89%, Doherty등¹⁷⁾은 77%로 보고하였다. 본원에서도 5예중 5예 모두에서 위치확인이 가능하였으며 가장 정확도가 높은 방법으로 현재로서는 침습적인 방법임에도 불구하고 유용한 방법이라고 생각된다. Vinik등²⁴⁾은 합병증으로 심와부 동통, 담관 천공, 출혈등이 있었으나 모두 회복되었다고 하였다. Doppman등⁸⁾은 4명의 환자에서 경간문정맥도자술대신 소량의 calcium gluconate를 celiac plexus와 상장간동맥에 직접 투여 함으로서 인슐린분비를 유도하여 동맥조영술을 통하여 위치를 확인할 수 있었다고 하였으나 아직까지는 일반적으로 사용되지는 않고 있다.

이상의 검사를 통해서 위치확인이 안된 경우는 개복

술을 시행하여 수술시 종양을 촉진하여 위치를 확인하는 방법, 수술중 초음파술(IOUS), 수술중 toluidine blue 염색법과 수술중 문정맥 도자술을 시행하여 위치를 확인하는 방법 등이 있다. Vinik등은 수술시 종양을 촉진하여 위치확인이 가능한 경우가 76%였다고 하였으며 본원에서는 1예에서 촉진을 통해서 발견되었다. Vinik등은 수술중 초음파술에서 진단의 정확도를 90%라고 하였으며, Norton등¹⁵⁾은 수술전에 위치확인이 안된 12명의 환자를 대상으로 수술중에 초음파술을 시행하여 수술중 촉진되지 않은 11명중 10명에서 위치확인을 할 수 있었다고 보고하였다. 수술중 초음파술은 수술전 위치확인이 안된 작은크기의 종양(occult tumor)에서 필수적일 뿐만 아니라 약 10%에서 다발성이 있으므로 다른 부위의 종양의 유무를 알아보고, 수술시 췌장관과의 관계등을 알기 위해서 필수적이라 하겠다. 그 밖에 수술중 toluidine blue로 염색하는 방법과 수술중 문정맥 도자술을 시행하여 위치확인하는 방법이 있으나 널리 이용되지는 않고 있으며 본원에서도 시행한 예가 없었다.

인슐린 분비종의 치료로는 크게 약물요법과 수술적인 절제로 나눌 수 있으나 약물요법은 보존적 요법일 뿐이고 근본적인 치료는 수술적인 절제라고 하겠다. 수술적인 치료는 인슐린 분비종이 약 90%에서 양성종양이므로 최대한의 정상 췌장조직을 보존하면서 단술적출술을 시행한다. Rothmund등¹⁸⁾은 여러 기관에서 취합된 양성 인슐린 분비종 396명을 대상으로한 분석에서 수술후 성공률이 97.5%라고 보고하였다. 수술술식에 있어서 종양의 위치는 중요하며 특히 두부에 위치한 경우는 크기가 작고 표면에 있으면서 양성 종양인 경우는 가능한 적출술을 시행하나 종양의 크기가 크고 심부에 위치하거나, 크기가 작아도 주췌관과 총수담관에 연하여 적출술시 손상의 위험이 높은 경우는 비장을 보존한 췌십이지절제술을 시행하는 추세이며 최근에는 십이지장의 절제술이 췌장만을 절제하는 방법(isolated pancreatectomy)도 시행되고 있다. 종양이 체부나 미부에 위치한 경우도 원칙적으로 양성이면 적출술이나 종양이 심부에 위치하거나 악성인 경우는 원위부 췌장절제술(Distal pancreatectomy)을 시행한다. 또한 다발성이거나 적출술에 어려움이 있는 경우는 무리한 적출술보다는 원위부 췌장절제술을 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 최근에는 위치확

인 방법의 발달로 대부분에 있어서는 수술전 및 수술대에서 위치확인이 가능하나 만일 위치확인이 안된 경우는 맹목적 절개(blind resection)를 시행하는데 일단 상장간막 정맥의 좌측에 위치한 췌장의 체부 및 미부를 절단하는 맹목적 원위부 췌장절제술(blind distal pancreatectomy)를 시행한후 절제표본을 주의 깊게 관찰하고 종양이 발견되지 않으면 수술중 혈당치를 측정하면서 췌장의 90%까지 절단하는 근췌장절제술(near total pancreatectomy)을 시행할 수 있다. 간혹 근췌장절제술을 시행한 절제표본에서 나중에 종양이 발견되는 경우가 있고, 일부 절제후에도 혈당의 증가가 없다가 후에 증가되는 경우도 있으며, 종양의 완전제거가 안된 경우라도 diazoxide, corticosteroid등의 약물 치료를 통해서 반응이 있을 수 있기 때문에 췌장 전절제술은 일반적으로 권장되지 않고 있지만 약물치료를 실패한 경우에 한해서 췌장 전절제술이 시행될 수 있다¹⁰⁾.

내과적 치료로는 일반적으로 위의 경우처럼 원격 전이가 있으면서 절제 불능인 경우, 수술후 증상이 호전되지 않는 경우, 수술의 위험성이 다른 요인으로 인하여 매우 높은 경우, 환자가 수술을 거부할 경우등이라 할 수 있다¹⁹⁾. 사용되는 약제는 diazoxide, octreotide (sandostatin), phenytoin, propranolol, verapamil, corticosteroid, streptozotocine 등이 있다⁵⁾. 이 중 diazoxide는 인슐린분비를 억제하고 c-AMP를 억제하여 과당분해(glycogenolysis)를 촉진시켜 혈당을 올리는 benzothiadiazide계통 약물로 사용되고 있으며, octreotide는 long acting somatostatin으로 인슐린 분비를 효과적으로 억제하는 약제로서 최근에 사용되고 있다^{5,13)}. 특히 streptozotocin은 악성 인슐린 분비종양에서 가장 많이 사용되고 있으며 주로 췌장의 베타 세포를 파괴하는 작용을 갖은 광범위 항생제로서 단일요법뿐만 아니라 5-Fu(flourouracil)와 병용하여 더욱 효과를 높일 수 있었다고 하였다⁵⁾.

Stefanini등²²⁾은 인슐린 분비 종양은 전췌장에 고르게 분포하고 있어서 두부에 32%, 체부에 30%, 미부에 34%, 구상돌기(uncinate)에 3%라고 하였다. 또한 췌장외의 장소에도 약 1%에서 있었으며 십이지장 벽, 십이지장 미부근처, 위비장막(gastrosplenic omentum), 십이지장주변(paraduodenal), 비

장 등에 위치하였다. 본원에서도 유사한 분포를 보였으며 이소성인 경우는 없었다. 그리고, 크기는 일반적으로 작아서 평균 1.75 cm 이었고 5 cm 이상인 경우는 8%였다고 하였으며, 본원의 경우도 1.5 cm 이었다. 종양의 수는 약 83%가 단발성 이었으며, 본원의 경우는 모두 단발성이었다. 또한, Stefanini 등²²⁾은 양성인 84%, 악성이 16%로 양성인 압도적으로 많으며 악성 인슐린 분비종양의 5%에서 전이 소견을 보였다고 하였다. 양성은 일반적으로 연한 황갈색을 보이면서 주위조직과 경계가 뚜렷하며 절단면은 평편하고 균일하나 양성인 악성 인슐린 분비 종양의 현미경적 감별은 어려우며 세포의 이형성(cellular pleomorphism), 세포분열활동의 증가, 혈관 및 피막의 침윤등이 악성을 시사하는 소견이나 주변 입과절에 전이가 있거나 간으로 전이가 있을때 악성으로 확진할 수 있다. 본원에서는 9예에서 양성, 1예에서 악성을 보였으며 전이 소견은 없었다.

악성 인슐린 분비 종양은 약 10%를 차지하며 췌장의 두부에 위치한 경우에는 췌십이지장절제술 및 입과선광침술을 시행하고 체부나 미부에 위치한 경우는 비장을 포함한 원위부 췌장절제술 및 입과선광침술을 시행한다. 원격 전이는 대부분 간이며 Danforth 등⁶⁾은 원격전이가 있는 악성 인슐린 분비종 환자 17명을 대상으로한 논문에서 원격전이부와 원발부위가 완전 제거된경우는 무병 생존율(disease free survival rate)이 평균 5년이었고 재발률은 64%였으며, 재발한 환자의 평균 생존율은 19개월이었고, 보존적 절제술만 시행한 경우는 생존율이 평균 4년이었고, 조직생검만 한 경우는 생존율이 11개월였다고 보고하여 원격전이가 있는 경우라도 원발부위와 함께 절제가능하면 절제하는 것이 생존율을 높일 수 있다고 하였다. 이처럼 일반적으로 악성 인슐린 분비종양은 예후가 좋고 진행이된 경우도 수술이 가능하면 예후는 비교적 좋은 편이다. 따라서 조기 발견이 무엇보다도 중요하다고 하겠다.

Stefanini 등²²⁾은 인슐린 분비 종양의 약 4%정도에서 multiple endocrine neoplasia type I(MEN-1) 증후군이 나타나며 특히 다발성 종양인 경우 MEN-I 증후군의 가능성을 고려해야 한다고 하였다. Oberg 등¹⁶⁾은 MEN-I 증후군이 상염색체우성(autosomal dominant)으로 유전되면서 뇌하수체, 부갑상

선과 췌장의 내분비계에 동시에 생기는 질환으로 치료로 부갑상선절제술과 인슐린 분비 종양을 제거하므로서 치료 효과를 높일 수 있다고 하였다. Sheppard 등²⁰⁾도 MEN-I 증후군에서 인슐린 분비 종양을 수술로서 제거하여 완치를 이루었다고 보고하였다. 본 저자들의 경우에는 MEN-I 증후군과 동반된 예는 없었다.

수술적 치료와 함께 수술전, 수술중, 수술후 처치는 중요한 부분이라 하겠다. 수술전에 인슐린 분비종이 진단된 환자는 대부분 식이 요법으로 조절이 가능하나 필요하면 포도당의 공급을 통해서 저혈당에 빠지지 않도록 주의해야 한다. Tutt 등²³⁾은 수술전 최소한 2시간전에 당이 들어 있는 수액을 중단하여 외인성을 배제한 후 수술중에 종양을 제거한후에 혈당 및 혈중 인슐린치를 5분 간격으로 측정하여 혈당의 급격한 증가 및 혈중 인슐린의 감소를 볼 수 있었으나 약 23%에서 위음성을 보였으며 이 경우 제거후 90분이 지난후에 혈당 증가를 보였다. 따라서 적출술이나 맹목적 원위부 췌장절제술을 시행시 종양의 제거 유무의 지표로서 혈당의 측정은 한계가 있으며 위의 방법으로는 수술중 저혈당에 빠질 위험성이 많으므로 "Biostator"나 "artificial beta cell"을 이용하여 지속적인 혈당치 측정 및 조정으로 종양 제거전까지 자동적으로 일정한 혈당치를 유지할 수 있다고 하였다^{10, 23)}. 그러나, 아직까지는 혈당 측정에 의한 종양 제거여부는 일반적으로 사용되고 있으며 "Biostator"나 "artificial beta cell"의 사용이 많아지고 있다. 종양의 제거후에 일반적으로 수술후 2~3주 정도까지는 혈당이 200 mg/dl ~ 300 mg/dl까지 고혈당증을 보일 수가 있으며 대부분의 경우는 인슐린 치료없이 정상화되나 노중에 당이 3+ 이상 검출되거나 전해질의 불균형을 초래할 정도인 경우에는 인슐린 치료를 요한다¹⁰⁾. 수술 직후 생길 수 있는 합병증으로는 취장부, 가성낭종 및 급성 췌장염등이 있으며, 약 10%에서 당뇨병이 나타났으며 16%정도에서 지속성 혹은 재발성의 저혈당을 보였다고 한다¹⁰⁾. 본 저자들의 경우 평균 5년 동안 합병증과 외래 추적 검사상 재발의 증거가 없었다. 이는 대부분의 경우 수술전 정확한 위치 확인이 가능 하였던 점과 수술 소견상 모두 단발성이었다는 점 등 때문으로 생각된다.

결 론

인슐린종은 췌장에 생기는 가장 흔한 기능성의 종괴로 그 빈도는 흔하지 않으나 위험하고 영구적인 신경장애를 유발할 수 있어 진단과 치료가 중요한 것으로 되어 있다.

본 저자들은 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 1983년부터 1996년까지 인슐린종으로 진단받고 수술적 치료가 시행되었던 10예를 치험하였기에 후향적 연구를 하였으며 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

1) 환자의 평균 연령은 45세로 17세에서 69세까지 분포를 보였고 남녀의 비는 1:2.3으로 여성에서 다소 많았다.

2) 가장 흔한 임상 증상은 전신쇠약감이었고 수술전 시행한 검사실 소견상 각각의 평균치는 공복시 혈당이 41 mg/dl, 혈장 인슐린은 47.03(U/ml), C-펩타이드는 4.03(ng/ml), 인슐린과 혈당의 비는 1.51로 인슐린종의 진단에 합당하였다.

3) 본 연구에서의 종괴의 위치 확인에 있어서 각 진단 도구의 발견율은 다음과 같다.

경간문정맥도자술(THPVS) 검사된 5예중 100%, 내시경적 초음파 검사된 3예중 67%, 자기 공명 영상술을 시행한 3예중 33%, 복부 전산화 단층 촬영 검사된 9예중 33%, 혈관 조영술 검사된 6예중 33%, 복부 초음파 검사된 10예중 20%였다.

4) 수술중의 초음파는 3예에서 수술전 발견하지 못한 종괴 및 다발성의 종괴를 찾아 내고 주췌장 관과의 관계를 알아보기 위해 시행되었다.

5) 수술 방법은 종괴 적출술 5예, 종괴 적출술후 저급성 악성 종양으로 판명되었던 1예를 포함하여 원위부 췌장절제술이 4예, 췌십이지장 절제술이 1예에서 시행되었다.

6) 종괴는 두부(30%), 경부및 체부(30%), 미부(40%)로 췌장내 균일하게 분포하였고 종괴는 모두 단발성이었고 90%에서 고용성의 양성 종괴였으며 종괴의 평균 직경은 1.5 cm이었다.

7) 수술후 합병증은 없었고 수술후 전예에서 증상의 호전이 있었으며 수술후 시행한 검사실 소견상 각각의 평균치는 공복시 혈당이 142 mg/dl, 혈장 인슐린은 11.50(U/ml), C-peptide는 2.39(ng/ml), 인슐린과

혈당의 비는 0.08로 수술전과 비교하여 검사실 소견도 나아진 것을 알 수 있었다.

그러므로 본 저자들은 경간문정맥도자술이 인슐린종의 술전 위치 확인에 있어서 가장 민감한 검사였으며 수술대에서 수술전 발견되지 않았던 종괴 및 다발성의 종괴를 찾아 내고 특히 종괴가 췌두부에 위치 할경우 주췌장관과의 관계를 알아보기 위해 수술중의 초음파가 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) 김상효: 췌장에서 발생한 인슐린 분비종양. 대한외과학회지 15(2): 79, 1973
- 2) 장혁재, 한덕중, 박진춘, 이기엽: 췌장에서 발생한 *Insulinoma*. 대한외과학회지 47: 256, 1994
- 3) 차경수, 김진, 김인철: 악성 *Insulinoma* 1예 보고. 대한외과학회지 24(3): 305, 1982
- 4) Benting FG and CH, Best Quoted by Fonkalsurud EW, Dilley RB, Longmire WP: *Insulin secreting tumors of the pancreas. Ann Surg* 159: 730, 1964
- 5) Boden G: *Glucagonomas and Insulinomas. Gastroenter Clin N Am* 18: 831, 1989
- 6) Danforth DN Jr, Gorden P, Brennan MF: *Metastatic insulin-secreting carcinoma of the pancreas: Clinical course and the role of surgery. Surgery* 96: 1027, 1984
- 7) Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, Miller DL, Eastman RC, Gorden P, Norton JA: *Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. Surgery* 110: 989, 1991
- 8) Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA: *Insulinomas: Localization with Selective Intraarterial Injection of Calcium. Radiology* 178: 237, 1991
- 9) Graham RR Quoted by Howland G, WR, Campbell EJ, Maltby and WL Robinson: *Dysinsulinism. JAMA* 93: 674, 1929
- 10) Kaplan EL, Lee CH: *Recent advances in the diagnosis and treatment of insulinomas. Surg Clin N Am* 59: 119, 1979
- 11) Koutras P, Ralpeigh R White: *Insulin-secreting tumors of pancreas diagnostic and therapeutic challenge. Surg Clin N Am* 52: 299, 1972
- 12) Krudy AG, Doppman JL, Jensen RT, Norton JA, Collen NJ, Shawker TH, Gardner JD,

- McArthur K, Gorden P: *Localization of islet cell tumors by dynamic CT: Comparison with plain CT, arteriography, sonography, and venous sampling.* *AJR* **143**: 585, 1984
- 13) Maton PN: *The use of the long-acting somatostatin analogue, octreotide acetate, in patients with islet cell tumors.* *Gastroenter Clin N Am* **18**: 897, 1989
- 14) Nicholls AG: *Simple adenoma of the pancreas arising from an Island of Langerhans.* *J Med Res* **3**: 385, 1902
- 15) Norton JA, Shawker TH, Doppman JL, Miller DL, Fraker DL, Cromack DT, Gorden P, Jensen RT: *Localization and surgical treatment of occult insulinomas.* *Ann Surg* **212**: 615, 1990
- 16) Oberg K, Skogseid B, Eriksson B: *Multiple Endocrine neoplasia type I (MEN-1): Clinical, biochemical and genetical investigations.* *Acta Oncologica* **28**: 383, 1989
- 17) Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, Yasuda K, Heyder N, Palazzo L, Dancygier H, Schusdziarra V: *Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography.* *N Engl J Med* **326**: 1721, 1992
- 18) Rothmund M, Angelini L, Brunt LM, Farndon JR, Geelhoed G, Grama D, Herfarth C, Kaplan EL, Largiader F, Morino F, Peiper HJ, Proye C, Roher HD, Ruckert K, Kummerlr F, Thompson NW, Heerden JA: *Surgery for benign insulinoma: An international review.* *World J Surg* **14**: 393, 1990
- 19) Sabiston DC: *Davis-Christopher's textbook of Surgery.* 14th ed. W.B.Saunders, Philadelphia, 1991, p1099
- 20) Sheppard BC, Norton JA, Doppman JL, Maton PN, Gardner JD, Jensen RT: *Management of islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia: A prospective study.* *Surgery* **106**: 1108, 1989
- 21) Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Deveney CW, Way L: *Computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging of pancreatic islet cell tumors.* *Surgery* **94**: 1024, 1983
- 22) Stefanini P, Carboni M, Patrassi N: *Beta-islet cell tumors of the pancreas: Results of a study on 1,067 cases.* *Surgery* **75**: 597, 1974
- 23) Tutt GO Jr, Edis AJ, Service FJ, Van Heerden JA: *Plasma glucose monitoring during operation for insulinoma: A critical reappraisal.* *Surgery* **88**: 351, 1980
- 24) Vinik AI, Delbridge L, Moattari R, Cho K, Thompson N: *Tranahepatic portal vein catheterization for localization of insulinomas: A ten-year experience.* *Surgery* **109**: 1, 1991
- 25) Whipple AO, VK, Frantz: *Adenoma of Islet cells with hyperinsulinism. a review.* *Ann Surg* **101**: 1299, 1935