

당뇨병성 케톤산증을 동반한 십이지장소마토스타틴종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실*,
진단방사선과학교실**, 해부병리학교실***

남 문 석 · 이 은 직 · 조 재 화 · 이 흥 우 · 정 준 근
김 경 래 · 이 현 철 · 이 희 대* · 김 기 황** · 정 현 주*** · 허 갑 범

서 론

증 례

소마토스타틴은 1973년 포유동물의 시상하부에서 분리한 성장호르몬 억제물질로 처음 발견된 이후, 중추신경계이외에 췌장과 소화관의 D형세포에서 주로 생산된다는 것을 알게되었다¹⁾. 소마토스타틴을 주로 많이 생산하고 그로인한 소마토스타틴종후군을 잘 동반하는 췌장의 소마토스타틴종은 1977년 Larsson 등²⁾이 처음 보고한 이래, 많은 예³⁻⁵⁾들이 보고되었으나 우리나라에서는 아직 문헌보고가 없었다.

췌장이외의 조직에서 발생한 췌장외소마토스타틴종은 1979년 Kaneko 등⁶⁾이 처음 보고한 이후 10여예가 보고되었으며⁷⁻⁹⁾ 주로 십이지장과 Vater췌관대부에서 발생하였고 췌장소마토스타틴종에 비해 전형적인 증상들을 보이지 않아 진단에 어려움이 많은 것으로 알려져 있다. 소마토스타틴은 췌장에서 인슐린과 글루카곤분비를 동시에 억제하므로, 소마토스타틴종에서 일반적으로 경한 고혈당을 동반할 수는 있으나 당뇨병성 케톤산증은 일으키지 않는다^{4,5)}. 또한 췌장외소마토스타틴종은 소마토타틴 분비를 잘 하지않아 특징적인 증상들이 드물다¹⁰⁾. 문헌에 따르면 당뇨병성 케톤산증을 동반한 췌장외소마토스타틴종은 1987년 Jackson 등¹⁰⁾이 폐장에서 발생한 1예를 보고한바 있다.

저자 등은 당뇨병성 케톤산증과 경한 복통을 동반한, 복부종괴를 보이는 23세 여자환자에서 십이지장소마토스타틴종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

환 자 : 23세, 여자.

주 소 : 의식 혼미

현병력 : 환자는 평소 건강하였으나 1개월전부터 당뇨, 다음 및 우상복부에 경한 압통을 동반하는 종괴가 만져지는 것을 느꼈으나 특별히 검사하지 않고 지내던 중,, 내원전날부터의 심한 복통으로 개인병원에서 변비 의심하에 2차례 관장을 한후 귀가하였다가 갑자기 의식이 혼미해져서 응급실을 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 120/80mmHg, 맥박 150회/분, 체온 37.5°C 이었고, 신장은 154cm 있었으며 체중은 48kg이었다. 급성 병색을 띄고 있었으며 의식은 혼미하였다. 결막은 약간 창백하였으나 공막에 황달은 없었으며 심하게 탈수되어 보였다. 복부 진찰 소견상 우측 늑간아래 10×5cm 크기의 경한 압통을 동반하는 딱딱한 종괴가 촉진되었다.

검사 소견 : 내원 당시 시행한 말초혈액검사상 백혈구 23,600/mm³, 혈색소 9.9g/dL, 헤마토크릴 33.2%, 혈소판 846,000/mm³이었으며 동맥혈가스분석 검사상 pH 7.01, PO₂ 107, PCO₂ 9.1, BE -27.6이었으며 혈청 전해질검사상 Na 156 mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 128 mEq/L, Co₂ 7mM/L, BUN 17.5mg/dl, creatinine 2.2mg/dl이었다. 혈청 생화학 검사상 총칼슘 8.6 mg/dL, 무기인 0.6mg/dL, 요산 4.7mg/dL, 총빌리루빈 0.5mg/dL, 총콜레스테롤 135mg/dL, 중성지방 93mg/dL, 고밀도지단백콜레스테롤 31mg/dL, 총단백 6.8g/dL, 알부민 3.1g/dL, alkaline phosphatase 78U

접 수 : 1994년 6월 15일

통 과 : 1994년 7월 18일



Fig. 1. Hypotonic duodenography shows markedly anterolaterally displaced second portion of duodenum due to submucosal or extrinsic huge mass lesion.

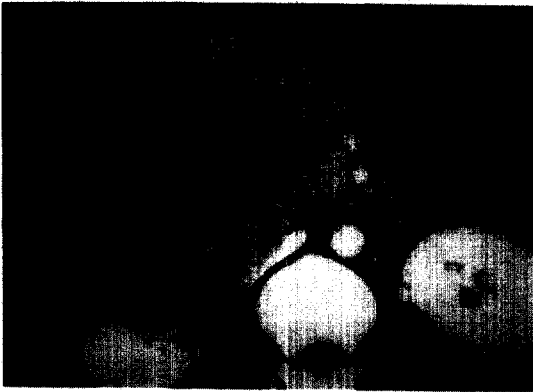


Fig. 2. Abdominal CT scan shows 10cm-sized large duodenal mass with the displacement of the head of pancreas to the left and the gastric antrum and gall bladder to the anterior.

/L, SGOT 15U/L, SGPT 14U/L, LDH 234 U/L, prothrombin time 11.3 초(정상의 98%)이었다. 혈당은 594mg/dl, 혈청인슐린치는 2.9 μ U/ml, C-peptide 2.1ng/ml, 혈청 총케톤 9220 μ mol/L, acetoacetate 660 μ mol/L, beta-hydroxybutyric acid 8560 μ mol/L 및 유리지방산 1777 μ Eq/L이었으며 HbA_{1c} 14.9%이었다. 혈청 가스트린치는 28.7pg/ml(<90), 글루카곤 117pg/ml(40-130), 세로토닌 3.4 μ g/dl(10-30), 및 소마토스타틴치는 110.0pg/ml(<28)로 증가되어 있었다. 24시간뇨검사상 epinephrine 9.8 μ g/

D(<40), norepinephrine 21.1 μ g/D(<80), dopamine 260 μ g/D(65-400), metanephrine 0.20mg/D(<1.2), VMA 5.8mg/D(2-10), 5-HIAA 4.8mg/D(2-8), HVA 4.0mg/D(<15)이었으며 소도세포면항원(ICSA)는 0.5%(<20)이었다.

방사선소견 : 흉부방사선검사상 양측 폐하야에 미만성 폐침윤 및 경화소견을 보였으며 저긴장성 십이지장 조영술상 십이지장 제2부를 전측방으로 밀고 있는, 십이지장 점막하 혹은 외부로부터 생긴 큰 종괴를 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 복부초음파검사소견상 췌장두부와 분리되는 10cm 정도의 원형의 종괴를 관찰하였으며, 복부전산화 단층촬영상 주위와 경계를 잘 이루면서 캡슐로 잘 싸여진 십이지장점막하 종괴를 관찰하였고 종괴중앙의 출혈과 괴사를 관찰하였으나 주위 임포선 종대나 간전이는 보이지 않았다(Fig. 2).

치료 및 경과 : 당뇨병성 케톤산증 치료를 시작하였고, 인슐린과 수액보조요법으로 2일 이내 케톤산증은 호전되었으며 진단을 위해 시행한 내시경검사상 십이지장 궤양 및 위분문부에 외부압박 소견이 관찰되었다.

입원 18일째 종괴를 제거하기 위해 Wipple씨수술을 시행하였다. 수술전 혈당은 인슐린 1일 44단위 투여로 조절이 되었으나 수술직후 20단위로 감소하였고, 계속해서 인슐린 투여량이 감소하여 수술 4일후부터는 인슐린 투여를 중지하였으며, 수술후 12일째 시행한 경구당부하검사는 정상이었다. 퇴원후(수술후 60일째) 시행한 혈당은 정상이었으며 현재 특별한 증상 없이 외래추적 관찰중이다.

수술 및 병리소견 : 12 \times 8 \times 7cm 크기의 난형의 종괴가 위상복부 복강을 차지하고 있어 위상복부 장기들이 대부분 좌측으로 밀려있었고 Vater씨팽대부는 정상으로 총담관과 연결되어 있었으며 간은 정상이었으며 주위임파선종대는 없었다.

제거된 종괴는 육안소견상 십이지장 제2부에 위치하였으며 두꺼운 섬유성 각막으로 둘러싸여 있었고 십이지장과 췌장의 두부와 분리되어 있었다. 종괴의 내부는 적갈색의 출혈과 괴사를 동반하고 있었다(Fig. 3). 광학현미경소견상 종양세포들은 출혈을 동반하기도 하는, 풍부한 얇은 혈관망구조를 갖고 있었으며, 다각형의 종양세포들은 세포질내에 미세한 과립들을 갖고 있었고 인을 가진 핵은 세포의 중앙에 놓여 있었

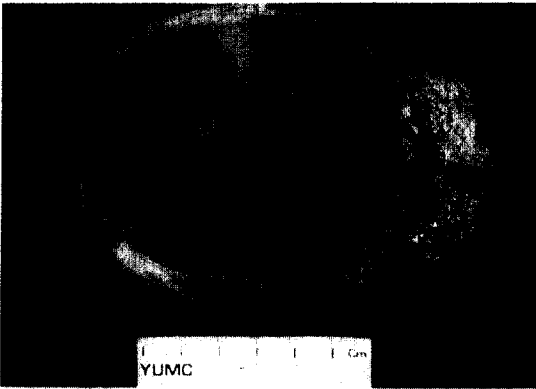


Fig. 3. The oval, solid mass is located at the proximal duodenum and is separated from the duodenum(closed arrow) and the head of pancreas(open arrow) by a thick fibrous capsule.



Fig. 5. Immunohistochemical staining for somatostatin shows diffusely stained tumor cells (x 200).



Fig. 4. The polygonal shaped tumor cells have plenty of fine granular cytoplasm and central vesicular nucleus with a small nucleolus(H-E stain, x 400).

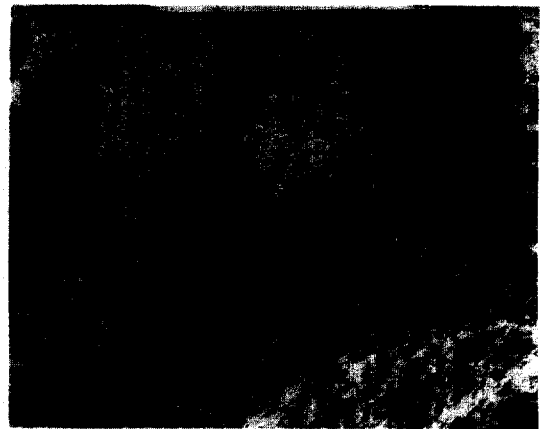


Fig. 6. Electronmicroscopy shows several electron-dense secretory granules in the cytoplasm(x 24,800).

다(Fig. 4). 감별을 위해 시행한 면역조직화학염색에서 S-100(Zymed, California, USA)은 음성이었으나, Chromogranin A(Zymed, California, USA)는 양성이었다고 somatostatin(Zymed, California, USA)은 면역조직화학염색상 미만성으로 세포질내 염색되었다(Fig. 5). 그러나 insulin(Dako, Kyoto, Japan, 이하 동일), glucagon, calcitonin, serotonin들에 대한 면역염색은 음성이었다. 전자현미경 소견상 종양세포의 세포질내에 다수의 분과과립을 볼수 있었다(Fig. 6).

고 안

소마토스타틴종은 혈중 소마토스타틴의 증가로, 췌장 및 소화관의 기능저하를 야기시켜 특징적인 증상들은 고혈당, 저염산증, 소화불량, 복통, 설사, 지방변, 빈혈, 담석증 등을 호소하는 소마토스타틴중후군^{1,2,4)}을 보인다.

소마토스타틴은 1973년 14개의 아미노산으로 이루어진 소마토스타틴14(S-14)를 처음 발견한 이래, 생리병리학적 이해와 그 유사체로 임상에의 응용^{11,12)}이

되어왔으며 최근에는 푸로소마토스타틴이라는 큰 전구 물질에서부터 유래되어 서로 다른 작용 및 분포위치를 갖고 있는 두개의 중요한 생물학적 활성산물인 S-14와 S-28이 있음을 알게되었다^{1, 10, 12}. 소마토스타틴은 주로 소화관의 내분비세포들인, 점액선의 D세포들과 점막하층과 근육층 신경총의 뉴런들에서 65%가 생성되며 그외 췌장의 D세포와 중추신경계 및 갑상선에서 생성하는 것으로 알려져있다.^{1, 7, 10, 12, 13} 소마토스타틴의 소화기계통에서의 주작용기전은 췌장의 글루카곤, 인슐린, 폴리펩티드, 외분비효소 및 HCO₃⁻의 분비를 억제하여 그로인한 소화관의 장흡수장애를 초래하며 위산, 펩신, 담즙, 가스트린, 세크레틴, CCK, VIP, GIP 등의 분비를 억제하고 담낭 및 장관의 운동을 떨어뜨리는 작용을 한다.

소마토스타틴종은 대부분 췌장에서 발생하여 1977년 Larsson 등²¹이 처음 보고한 이래, 1981년까지 7예가 보고¹²될 정도로 드문 질환으로 현재까지 다수의 보고³⁻⁵가 있었으나 아직 우리나라에서는 문헌상 보고된 예가 없었다. 한편 췌장이외의 조직에서 발생한 췌장외소마토스타틴종은 1979년 Kaneko 등⁶이 처음 보고한 이래, 10여예가 보고^{7, 9}되었으며 주로 심이지장과 Vater 씨뿔대부에서 발생하였다. 췌장외소마토스타틴종은 췌장에서 발생한 경우와 차이가 있는데, 조직학적으로 췌장소마토스타틴종은 소도세포암인데 바하여 췌장외소마토스타틴종은 많은 예에서 사종체(psammoma body)를 갖고 있는 카르시노이드 종양의 변이 양상을 보이며 선방상(insular) 혹은 관상 구조를 갖고서 선형성장(glandular growth)를 하는 것으로 알려져^{8, 9}있어 소마토스타틴에 대한 면역조직화학적 염색을 하기전에는 선암으로 진단되기도 한다. 본 증례도 수술전 내시경조직검결과, 분화가 나쁜 악성선암으로 여겨졌었다. 췌장외소마토스타틴종은 소마토스타틴 분비를 잘 하지않아서 혈청소마토스타틴치가 췌장에서 발생한 경우에 비해 높지않아, 임상적으로 특징적인 소마토스타틴종증후군 증상들은 드물고 복통이 주 임상증상으로 알려져 있다^{1, 9}.

진단은 임상적으로 의심이 가는 경우 방사선면역측정법으로 혈청소마토스타틴의 증가를 측정할 수 있고 특히 간으로 전이가 있는 경우 정상치의 100배이상의 증가를 보인다고 하며¹² 종양 조직의 면역조직화학염색을 통해, 또는 조양조직에서 소마토스타틴을 추출함

으로 진단할 수 있다.

소마토스타틴종은 그 증상의 다양성으로 인하여 초기진단에 어려움이 많으며 또한 대부분(90%)에서 이미 전신적인 전이가 일어난 이후에 진단되어 예후가 불량하며, 주로 간과 림프절에 잘 전이된다^{4, 9}. 초기에는 혈청소마토스타틴의 간헐적인 증가로 인해서 의심이 가는 경우 소마토스타틴분비의 강력한 촉진제인 tolbutamide유발검사¹⁴를 시행할 수도 있으며 방사선검사를 통한 종양의 위치확인을 해야한다⁴.

치료는 대부분 수술로, Whipple씨 수술을 하며 수술후 많은 예에 있어서 간 및 림프절전이로 인하여 streptozotocin, 5-FU, doxorubicin 등의 항암치료를 하게 되며 예후는 매우 다양하여서 어떤 환자들은 비록 림프절전이가 있더라도 진단후 4년이상 생존하기도 하나, 몇몇 환자들에서는 별 효과가 없다^{9, 15, 16}.

소마토스타틴종에서는 혈청소마토스타틴치의 증가로 인하여 췌장의 인슐린분비를 억제하여서 혈당이 상승되어 경한 당뇨병이 발생하나 글루카곤분비도 동시에 억제하므로 당뇨병성 케톤산증은 유발하지 않는다^{4, 5}. 그러나 1987년 Jackson 등¹⁰이 처음 당뇨병성 케톤산증을 동반하는 간전이된 췌장소마토스타틴종을 보고한 바 있었으나 심이지장소마토스타틴종으로 당뇨병성 케톤산증을 보인 경우는 아직 보고가 없었다.

본 증례는 의식혼미 및 복부종괴를 주소로 내원하여 당뇨병성 케톤산증을 동반하는 심이지장 소마토스타틴종으로 진단된 경우로, 당뇨병성 케톤산증이 오는 기전의 설명으로써, 첫째는 소마토스타틴 분자의 다양성을 들 수 있는데 소마토스타틴은 S-14, S-28, 푸로소마토스타틴 등이 말초혈액내에 존재하며 그 분포 및 작용이 조금씩 다른데 S-14는 주로 중추신경계, 췌장, 상부위장관의 뉴론 등에 분포하며 글루카곤, 위산분비, 내장혈류, 장운동 등을 억제하는데 있어서는 S-28에 비해서 더 선택적인데 반하여, S-28은 중추신경계, 장관점막에서 많이 생성되며 성장호르몬, 갑상선자극호르몬, 인슐린 등의 억제가 더 강력한 것으로 알려져 있어 S-28이 S-14보다 당뇨병성케톤산증을 더 잘 일으킬 수 있다^{1, 10, 17, 18}. 본 증례에서는 혈청인슐린치가 정상보다 매우 낮은데 비하여 글루카곤치는 정상범주내의 농도를 유지하고 있어서, 분비된 소마토스타틴 주성분은 S-28일 가능성을 의미한다. 둘째로, 감염이나 심한 탈수 등과 같은 당뇨병성케톤산증을 일

으킬 요인이 동반되어 있는 점으로, 본 증례에서 내원 당시 흉부방사선검사상 폐부종이 있으면서 폐렴소견을 보였으며 1개월전부터의 다음, 당뇨 및 체중감소와 복부종괴로 인한 기계적 운동장애로 생긴 식욕부진 등으로 지내다가 내원당일 개인병원에서 시행한 관장으로 전신탈수가 더욱 심해져 당뇨병성 케톤산증을 일으킨 것으로 여겨진다. 셋째로, 본 증례의 종괴내출혈 및 괴사가 심한 것으로보아 종양용해로 인해 일시적으로 과량분비된 소마토스타틴이 케톤산증을 일으킨 것으로 여겨진다.

본 증례에서 소마토스타틴종을 진단하게된 계기는, 당뇨병성케톤산증을 보이기는 했지만 인슐린치료로 수일내로 호전되었고 종괴의 제거로 인해 당뇨병이 소실된 것으로 보아 당뇨병의 원인이 복부종양으로 인한 것이라고 생각되어 진단검사에 착수하여 발견케 되었다. 따라서 이환기간이 짧은 당뇨병환자가 소마토스타틴종증후군 증상들인 소화불량, 저염산증, 설사, 지방변, 담석증 등을 동반하는 경우에는 소마토스타틴종을 한번쯤 의심해 보아야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자 등은 큰 상복부종괴와 당뇨병성 케톤산증을 동반한 23세 여자환자에서 수술로 확진된 십이지장소마토스타틴종을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고 하는 바이며 이환기간이 짧은 당뇨병환자에서 소마토스타틴종증후군 증상들인 소화불량, 저염산증, 설사, 지방변, 및 담석증 등을 동반하는 경우 소마토스타틴종을 한번쯤 의심해보아야 할 것으로 생각된다.

= Abstract =

A Case of Duodenal Somatostatinoma Presenting with Diabetic Ketoacidosis

Moon Suk Nam, M.D., Eun Jig Lee, M.D.

Jae Hwa Cho, M.D., Hong Woo Lee, M.D.

Jun Keun Chung, M.D., Kyung Rae Kim, M.D.,

Hyun Chul Lee, M.D., Hy De Lee, M.D.*,

Ki Hwang Kim, M.D.** , Hyeon Joo Jeong, M.D.***,

and Kap Bum Huh, M.D.

Department of Internal Medicine, General Surgery,
Radiology,** Pathology,*** College of Medicine,
Yonsei University, Seoul, Korea*

The syndrome induced by excessive somatostatin secretion in somatostatinoma is characterized by steatorrhea, hypochlorhydria, cholelithiasis, and mild non-ketotic hyperglycemia. Since the first case of pancreatic somatostatinoma reported by Larsson et al in 1977, approximately 25 cases of pancreatic somatostatinoma have been reported. Extrapancreatic somatostatinoma (mainly gastrointestinal somatostatinoma) was relatively rare, and first described by Kaneko et al in 1979. Gastrointestinal somatostatinomas are somewhat different from pancreatic somatostatinomas. Somatostatinoma syndrome is rarely seen in gastrointestinal somatostatinoma because of its low level of somatostatin. Due to the fact that somatostatin inhibits the secretion of insulin and glucagon simultaneously, the absence of diabetic ketoacidosis has been regarded. Jackson et al first described the diabetic ketoacidosis in the patient with malignant extrapancreatic somatostatinoma originated from the lung. As far as we can determine, intestinal somatostatinoma presenting with diabetic ketoacidosis has not been reported previously.

In our case, the increased circulating level of somatostatin was detected and fasting insulin and C-peptide levels were suppressed, but plasma glucagon was not suppressed below normal level. Diabetic ketoacidosis was promptly corrected with insulin replacement and supportive fluid therapies, and after operation, the hyperglycemia was disappeared without insulin replacement.

The mass was located at the second portion of duo-

denum and oval shaped, solid mass was separated from the head of pancreas by a thick fibrous capsule. Light microscopic examination revealed that each tumor cells were polygonal shaped and had plenty of finely granular cytoplasm. The immunohistochemical stainings of tumor cells showed positive immunoreactivity for chromogranin and somatostatin but insulin, glucagon, calcitonin, and serotonin were negatively stained. The electronmicroscopy of tumor cells showed electron-dense secretory granules and tonofilament bundles in cytoplasm.

We presented a case of duodenal somatostatinoma in whom the diagnosis was recognized after presentation with diabetic ketoacidosis.

Key Words: Duodenal Somatostatinoma, Diabetic Ketoacidosis

REFERENCES

- 1) Grossman A: *Clinical endocrinology. 1st. p1297, London, Blackwell scientific publications, 1992*
- 2) Larsson LI, Hirsch MA, Holst JJ, Ingemansson S, Kühl C, Jensen SL, Lundqvist G, Rehfeld JF, Schwartz TW: *Pancreatic somatostatinoma: Clinical Features and Physiological Implications. Lancet 26:666, 1977*
- 3) Ganda OP, Weir GC, Soeldner JS, Legg MA, Chick WL, Patel YC, Ebeid AM, Gabbay KH, Reichlin S: "Somatostatinoma": A somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. *N Engl J Med 296:963, 1977*
- 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 301:285, 1979*
- 5) Axelrod L, Bush MA, Hirsch HJ, Loo SWH: *Malignant somatostatinoma: Clinical features and metabolic studies. J Clin Endocrinol Metab 52:886, 1981*
- 6) Kaneko H, Yanahara N, Ito S, Kusumoto Y, Fujita T, Ishikawa S, Sumida T, Sekiya M: *Somatostatinoma of duodenum. Cancer 44:2273, 1979*
- 7) Zachary M, Goodman D, Albores J, Lundblad DM: *Somatostatinoma of the cystic duct. Cancer 53:498, 1984*
- 8) Dayal Y, Nunnemacher G, Doos WG, Delellis RA, O'Brien MJ, Wolfe HJ: *Psammomatous somatostatinomas of the duodenum. Am J surg Pathol 7:653, 1983*
- 9) Marcial MA, Pinkus GS, Skarin A, Hinrichs HR, Warhol MJ: *Ampullary somatostatinoma: Psammomatous variant of gastrointestinal carcinoid tumor—an immunohistochemical and ultrastructural study. Report of a case and review of the literature. Am J Clin Pathol 80:755, 1983*
- 10) Jackson JA, Raju BU, Fachnie JD, Mellinger RC, Janakiraman N, Lloyd RV, Vinik AI: *Malignant somatostatinoma presenting with diabetic ketoacidosis. Clinical Endocrinology 26:609, 1987*
- 11) 문병천, 김종호, 정창호, 전배완, 권용준, 한승수, 김광희, 이병두: *Somatostatin 투여로 임상적 호전을 보인 악성인슐린종 1예. 대한내과학회잡지 41(2): 282, 1991*
- 12) DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF, Marshall JC, Nelson DH, Odell WD, Potts JT, Rubenstein AH, Steinberger E: *Endocrinology. 2nd. p152, Philadelphia, WB Saunders, 1992*
- 13) Wilson JD, Foster DW: *Williams textbook of endocrinology. 8th p160, Philadelphia, WB Saunders, 1992*
- 14) Ipp E, Dobbs RE, Arimura A: *Release of immunoreactive somatostatin from the pancreas in response to glucose, amino acids, pancreatico-cholecystokinin, and tolbutamide. J Clin Invest 60: 760, 1977*
- 15) Ganda OP, Soeldner JS: "Somatostatinoma": *Follow-up studies. N Engl J Med 297:1352, 1977*
- 16) Pipeleers D, Somers G, Gepts W, DeNutte N, DeVroede M: *Plasma pancreatic hormone levels in a case of somatostatinoma: Diagnostic and therapeutic implications. J Clin Endocrinol Metab 49: 572, 1979*
- 17) Mandarino L, Stenner D, Blanchard W, Nissen S, Gerich J, Ling N, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Guillemin R: *Selective effects of somatostatin-14, -25, -28 on in vitro insulin and glucagon secretion. Nature 291:76, 1981*
- 18) Tannenbaum GS, Ling N, Brazeau P: *Somatostatin-28 is longer acting and more selective than somatostatin-14 on pituitary and pancreatic hormone release. Endocrinology 111:101, 1982*