

임신중 수술적 치료로 완치된 인슐린종 1예

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 외과학교실,¹ 산부인과학교실,² 해부병리과교실³

이성근 · 박소윤 · 신영구 · 이성규 · 정윤석 · 이관우 · 김현만 · 소의영¹ · 황경주² · 진윤미³

A Case of Surgically Treated Insulinoma in Pregnancy

Seong Keun Lee, M.D., So Yun Park, M.D., Young Goo Shin, M.D., Seong Kyu Lee, M.D.,
Yoon-Sok Chung, M.D., Kwan Woo Lee, M.D., Hyeon Man Kim, M.D., Euy Young Soh, M.D.¹,
Kyung Joo Hwang, M.D.² and Yoon Mi Jin, M.D.³

Department of Endocrinology and Metabolism, Department of General Surgery,¹ Department of Obstetrics and
Gynecology,² Department of Pathology³ Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

ABSTRACT

Insulin secreting tumor is 70% prevalent disease in female and predominant in fourth and sixth decade. The incidence of insulinoma is one case per 250,000 patient-years. Insulinoma in pregnancy was extremely rare, and the prevalence was not reported.

The diagnosis of an insulinoma is depend on demonstration of hypoglycemia with high insulin and C-peptide levels. Immunoreactive insulin/plasma glucose ratio >0.3 in particular support the diagnosis of an insulinoma. Fetal complication would be developed because of hypoglycemia. In approximately half of the cases reported, surgical exploration was done during pregnancy, the remainder were treated after delivery. Insulinoma poses serious diagnostic and therapeutic problems when she is pregnant. We experienced a case of insulinoma in pregnancy that represented Whipple's triad and was treated by surgical intervention (J Kor Soc Endocrinol 13:288-294, 1998).

Key Words: Insulinoma, Pregnancy, Surgical treatment

서 론

인슐린분비종양은 70%가 여자에서 호발하는 질환

이며 30~50대가 가장 흔하고 인구 25만 명당 1명의 발생빈도를 보이고 있으나[1], 임신과 동반된 경우는 전세계적으로 매우 드물어 그 정확한 빈도는 보고되고 있지 않다. 진단은 Whipple's triad와 고인슐린혈증이 있는 경우 인슐린분비종양을 의심할 수 있으며, 가장 믿을 수 있는 검사는 장기간 공복시험을 시행하는 방법이며 혈당치와 인슐린 치를 동시에 측정하여 Insulin

접수일자: 1998년 2월 23일
통과일자: 1998년 5월 4일
책임저자: 정윤석, 아주대학교병원 내분비내과

($\mu\text{U/mL}$)/glucose(mg/dL)이 0.3이상으로 보이면 인슐린종으로 진단할 수 있다[2].

인슐린종에 의한 모체의 저혈당으로 태아에게 심각한 부작용을 일으킬 수 있으며 임신이라고 하는 특수 상황이 진단과 치료방법에서 의료진에게 어려움을 더 해준다. 그 치료에서도 거의 절반정도는 임신중에 수술을 하였고 나머지는 출산후에 수술을 하였다[3,4]. 저자들은 Whipple's triad를 나타내는 임신한 여자환자가 인슐린종으로 진단되었고 임신 중에 외과적으로 절제 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 정○선, 28세 여자

주 소: 잦은 의식소실 및 기면상태

현병력: 환자는 내원 1년전 구음장애, 사지근력저하, 의식소실로 발견되어 인근 2차 의료기관에서 혈당이 40mg/dL로 측정되어 포도당정맥주사 후 5분만에 증상이 완전히 소실되어 퇴원한 적이 있었다. 그후 공복상태로 출근하다가 다시 기면 상태로 쓰러져 인근병원 응급실에서 수액요법으로 증상호전된 후(당시 혈당 20mg/dL)부터 한달에 2회 정도 잦은 심계항진, 기면, 발한증상을 경험하였으며, 내원 1개월 전부터 세 차례에 걸쳐 각각 의식소실로 인근병원에 입원하여 인슐린종이 의심되어 본원으로 전원되어 왔다.

과거력: 고혈압, 당뇨병, 결핵 등의 병력이 없고 3년 전 급성간염으로 입원치료 받은 바 있다. 특별한 약물 복용 병력은 없었다. 최근 1년간 잦은 의식소실이 있었고 임신전 12kg의 체중 증가가 있었다.

가족력: 특이소견 없었다.

진찰 소견: 내원당시 혈압은 120/70mmHg, 맥박 82회/분, 호흡 20회/분, 체온은 37℃였으며, 의식은 명료하였고 급만성 병색은 보이지 않았다. 임신 17주로 키 163cm에 체중 73Kg(이상체중의 129%)였다. 공막에 황달소견 없었고 결막은 창백하지 않았으며, 경부정맥 울혈소견 및 임파절 비대소견은 없었다. 흉부와 복부의 이학적 소견상 특이소견 없었고 기타 신경학적 검사는 모두 정상이었다.

일반 검사 소견: 말초혈액 검사상 혈색소 11.4g/dL,

Table 1. Plasma Glucose, Insulin, C-Peptide Concentration and I/G Ratio with Hypoglycemic Symptom

	Local	HD 2	HD 7	HD 9
sugar(mg/dL)	47	36	93	71
C-peptide(ng/mL)	4.4	5.1	9.1	5.7
Insulin($\mu\text{U/mL}$)	34	28.5	111.1	32.2
I/G ratio	0.7	0.7	1.2	0.5

I/G ratio; plasma insulin/plasma glucose ratio, Local; local clinic, HD; Hospital day

헤마토크리트 33.4%, 백혈구 8500/ μL 였고, 혈청생화학 검사상 total protein 6.5/dL, albumin 3.5g/dL, Uric acid 2.4mg/dL, cholesterol 160mg/dL, TG 102mg/dL, SGOT 54U/L, SGPT 64U/L, BUN 7.9mg/dL, Cr 0.7mg/dL, 전해질검사상 Na 137mmol/L, K 3.9mmol/L, Cl 107mmol/L, Ca 8.7mg/dL, IP 4.3mg/dL였다. B형간염 표식자상 HBsAg, HBsAb, HBc-IgG, HBeAg, 등이 모두 양성이었고 HBeAb가 음성이었으며 PT는 11초로 정상이었다. 소변 검사상 특이 소견 없었다.

내분비 검사 소견: 저혈당증세가 있을 때 채혈한 혈당, 인슐린 C-Peptide치를 검사하였으며(Table 1), 인슐린 증가와 동시에 C-peptide도 증가되어 있으므로 endogenous insulin 분비 증가로 생각되었다.

다발성내분비선종양을 배제하기 위해 실시한 검사 소견상 Prolactin 80.6ng/mL(임신 17주), TSH 1.10 uIU/mL, LH <0.5mIU/mL, FSH <0.5mIU/mL, GH 0.1ng/mL, ACTH 8am: 30pg/mL, 4pm: 26pg/mL, i-PTH <7pg/mL, Calcitonin 5.00pg/mL로 뇌하수체 종양, 부갑상선종, 갑상선수질종양을 의심할 만한 소견은 없었다.

방사선 검사 소견: 복부초음파 검사상 지방간의 특이소견 없었고 췌장종양은 발견되지 않았다. 복부 자기공명영상 검사에는 췌장미부에 T1영상에서 저음영강도, T2영상에서 고음영강도로 보이는 1cm크기의 결절성 병변으로서, 동맥기에 강조되는 다혈관성 단일종괴가 관찰되었다(Fig. 1)

수술소견: 췌장미부 말단 2cm안쪽에 약 1×1×1cm 크기의 경계가 명확한 단일종괴가 발견되었고, 주변과의 협착은 없었으며, 수술중 초음파검사(intraoperative

Fig. 1. Pancreas MRI A: precontrast, B: early arterial phase, C: late arterial phase.

A: There is about 1cm sized nodular lesion in the pancreas tail which shows low signal intensity on T1WI. B and C: These T1WI dynamic study show peak enhancement at their arterial phase and slight washout in the delayed phase(not shown).

Fig. 2. The tumor is well demarcated from the pancreatic parenchyma with incomplete fibrous capsule (H&E stain, $\times 40$).

ultrasound)상 단일종괴임을 확인하였고, 췌장말단 절제 및 비장절제술을 시행하였다.

병리학적 소견: 육안적으로 췌장 절제 단면에서 경

계가 명확한 1.2 \times 1.0cm 크기의 난원형 회황색 결절성 병변이 발견되었다. 조직소견은 췌도세포종양으로 보였고(Fig. 2), 특수염색상 인슐린염색에는 양성을 보였

Fig. 3. Most tumor cells are stained for insulin with the immunoperoxidase technique($\times 100$).

으나(Fig. 3), 글루카곤, Chromogranin A, MIB-1에는 염색되지 않았다.

치료 및 경과: 환자는 복부초음파를 위한 금식도중 5% 포도당수액 주입 중이었음에도 불구하고 저혈당증세로 넘어져 두피열상을 입었고 정상혈당 유지를 위해 20% 포도당수액의 지속적 정주와 잦은 간식섭취가 필요했으나 입원 10일째 췌장말단절제술을 시행받은 후 부터는 포도당수액 정주 없이도 정상혈당을 유지할 수 있었다. 산과적 검사상 태아상태는 양호했으며, 간기능은 술후 SGOT 85U/L, SGPT 142U/L로 일시적으로 상승했었으나 보존적치료로 각각 56U/L, 104U/L로 되었고 현재 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

인슐린종은 과량의 인슐린 분비로 인해 저혈당을 일으키고 당을 공급하면 증상이 호전되는 Whipple's triad를 갖는 것을 특징으로 한다. 1902년에 처음으로 Nicholls가 도세포종양으로 보고하였고 1927년 Wilder 등에 의해 췌장의 베타세포에 생긴 종양과 저혈당과의

상관관계가 규명되었고 현재까지 3,000여가 보고되고 있으며, 국내에서는 1966년 신 등[3]이 보고한 후, 10여 예 정도가 보고되고 있는 비교적 드문 종양이다. 임신과 동반된 인슐린종의 경우는 매우 드물고 정확한 빈도가 보고되고 있지 않다. 국내에서는 이 등[4]이 보고한 임신중 인슐린 분비성 췌도세포암이 보고된 적이 있었다.

인슐린종이 진단되었을 때는 다발성내분비선종양에 대하여 고려해야 한다. 다발성내분비선종양 I형의 경우 약 10%의 인슐린분비종양을 가지고 있다. 본 증례에서도 뇌하수체종양과 부갑상선 종을 배제하기 위해 호르몬검사를 시행하였고 특이소견이 없어서 인슐린종 단독으로 진단하였다.

인슐린종의 저혈당증세가 임신에 의한 인슐린 저항 호르몬 때문에 증세가 호전된다는 보고도 있지만 일부에서는 그 증세가 악화된다고 주장하는 등 다양하게 나타날 수 있다고 한다[5~12].

본 증례에서는 임신으로 인해서 증상이 악화되었으며 임신 후에 그 심각도가 더욱 심해졌다. 정상 임신동안에 대사요구량은 대사적으로 스테로이드와 연료종

가에 따라서 증가되고, 이런 변화는 임신 제2기 동안에 충분히 표현된다. 금식하였을 때 기아는 가속화되고 동화는 촉진되어서 혈장 포도당치가 공복시에 거의 저혈당 수준으로 떨어지게 되고 음식을 먹었을 때에도 상대적인 저혈당에 빠지게 된다. 임신시에 저혈당이 오는 기전은 잘 모르지만 주로 포도당의 요구량이 많아지기 때문인데, 모체의 낮은 혈당치에다가 태아의 요구량이 많아지기 때문이라고 생각한다기. 또한 저혈당증세가 태아에게 미치는 영향은 임신10주 이전에 일어나는 자연유산과 태아장애가 보고되고 있으나, 신생아로 건강하게 태어난다는 보고도 있어서 논쟁의 여지가 있다[6]. 모체에서 인슐린 농도가 높은 데도 불구하고 태아에 손상이 되지 않는 이유는 모체의 태반에 인슐린 수용체가 있기 때문에 모체의 고인슐린혈증은 글리코젠을 많이 만들고 이것이 모체의 저혈당으로부터 태아를 보호한다[13]. 이런 이유로 신생아에서 발달장애는 나타나지 않는다기. 실제로 인슐린종 환자에서 만삭으로 분만했을 때 기형이나 심한 발육장애를 보고한 예는 없다. 분만직후에 인슐린종이 발견된 경우에서도 발육정도가 정상신생아의 90백분위수에 해당되었다는 보고도 있다[4]. 이상의 결과들로 미루어 볼 때 인슐린종에 동반된 임신에서는 임신초기에 유산되지 않으면 만삭까지 임신이 유지되고 건강한 태아를 출산할 수 있다고 생각된다.

인슐린종의 진단은 의식혼란, 의식소실이 저혈당과 동반될 때 인슐린종으로 의심할 수 있고 혈장 인슐린과 포도당비가 0.3이상이면 인슐린종으로 진단할 수 있다. 그러나 정상임신은 공복시 혈당치가 낮고 임신을 하지 않았을 때 보다 인슐린치가 높기 때문에 분석에 주의를 요한다.

인슐린종의 성공적 적출을 위하여 수술전 위치 확인은 반드시 시행되어야 할 것이며 많은 방법이 이용되고 있으나, 보고자마다 여러 가지로 다른 결과를 보이고 있다. 복부초음파는 가장 간단한 방법으로 비침습적이고 인슐린종을 의심할 만한 환자에게 우선 적용해 볼 수 있고, 25%전후의 낮은 확인율을 보이지만[14] 임신을 동반한 경우에도 사용 가능한 방법이다. 저자들의 경우에도 복부초음파상에서는 인슐린종이 확인되지 않았다.

복부전산화 단층촬영은 인슐린종의 크기가 상당수 1.5cm이하인 점을 고려한다면 이 방법에 의한 중앙확인이 낮고, 임신부에서는 방사선피폭 문제가 있으므로 사용을 권하지 않는다. 자기공명 촬영법에 대한 평가는 보고자마다 이견이 많아 아직 전산화 단층촬영을 능가하지 않는다는 것이 지배적인 견해이며, 평가를 내리기는 이른 감이 있지만 임신부에서는 사용가능한 방법으로 수술전 위치파악을 위해 복부전산화 단층촬영을 대신할 수 있는 방법이다. 저자들의 경우에 자기공명영상에서 췌장미부에 주위와 경계가 분명한 종양이 발견되었다.

선택적 동맥조영술은 인슐린종 위치확인 of 정확도가 우수한 것으로 인정되고 있고 일반적으로 80%정도의 확인율을 보고하고 있다. 초음파촬영술이나, 전산화단층촬영술에 비하여 다소 침습적인 방법인 점과 시술자의 조건에 따라 차이가 큰 정확도가 문제점으로 인식되고, 임신부에서는 매우 위험하여 사용하기 어렵다고 할 수 있다.

경피경간문맥 채집맥 도자술은 가장 침습적인 방법으로 미세종양확인에 유효한 것으로 보고되고 있다. 특이도가 매우 높은 것이 장점이고 90%이상의 정확도를 보고하고 있고, 지나치게 침습적이고 정확한 국소적 위치를 확인한다기보다는 대략적인 구역확인 정도에 머무르는 것이 단점이며, 임신부에서는 사용하기 힘들다고 할 수 있다.

내시경적 초음파촬영술은 고분해특성으로 인하여 획기적인 진단성과가 보고되면서, 그 가치가 증가되고 있는데, 미세종양을 확인할 수 있는 장점이 있다[15]. Roesch 등은 내시경적 초음파 촬영술로 82% 민감도와 95% 특이도를 보고하면서 이 방법의 우수성을 주장하고 있다[16]. 반면에 일부에서는 굳이 수술전에 위치파악이 필요한 것이 아니라고 하는 주장이 있으며 [17], 수술중 초음파검사법에 의한 방법으로 90%에서 위치확인이 가능하며 수술자에 의한 촉진법으로 발견된 경우도 상당수 있다. 본 증례에서도 수술중에 초음파를 시행하여 단일 종양임을 확인할 수 있었다. 그러나 수술전 위치확인 은 맹목적인 췌장절제를 가능한 한 최소화하고 수술적 실패율을 줄이기 위해 반드시 필요하다고 생각되며, 여러 가지 방법을 복합하여 확인을

을 높이는 것이 좋을 것이다. 특히 임신부에서는 방사선 장애가 없는 비침습적인 방법들을 이용하여 순차적으로 시행하는 방법을 고려할 수 있다.

인슐린종의 치료는 외과적 치료와 내과적 치료로 구분할 수 있으며 외과적으로 인슐린종을 제거하는 것이 최선의 치료방법인데, 내과적 치료는 수술할 수 없는 기능성 세포암이나 전신상태가 불량하여 수술할 수 없는 경우가 적응증이 되며 인슐린분비를 억제하는 diazoxide를 투여하는 것이 효과적이다[18].

외과적 치료에서 가장 중요한 점은 위치선정이다. 본 증례에서는 자기공명영상에서 위치가 확인되었고 인슐린종은 대부분 단일 종양이며 환자가 임신부라는 특수 상황이었으므로 더 이상의 추가적인 진단검사를 하지 않았다. 임신중에는 침습적인 진단방법과 수술은 비교적 금기이지만 증상의 심각성 정도에 따라 비록 임신중이라도 수술적 요법을 시행할 수 있다. 본 증례의 경우에는 임신후 수 차례에 걸친 의식소실과 저혈당이 나타나며 포도당 정주 중에도 증상이 계속되었다. 그래서 저자들은 태아에게 일어날 수 있는 가능한 손상을 방지하고 임신 중에 나타나는 산모의 저혈당 증세를 조절하기 위하여, 수술하는 것이 약물로 치료하는 것보다 더 안전하다고 생각되어서 본 증례에서는 수술적 치료를 시행하였다. 수술치료 후 저혈당 증세는 나타나지 않았고 외래에서 추적관찰 중이다.

요 약

저자들은 최근에 잦은 의식소실과, 기면 등의 증세를 호소하는 임신과 동반된 인슐린종을 경험하고 임신 중에 수술치료로써 치험한 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ: *Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patient: 60year study. Mayo Clin Proc* 66:711-719, 1991
2. Salmos E, Marks K: *Insulin assay in insulinoma.*

- Br Med J* 1:507, 1963
3. 신상균, 김학산, 민병철, 민병식: 기능성 췌장 소도세포선종의 1예. *대한의학협회지*, 9:21-25, 1966
4. 이광언, 심규식, 최의진, 이광우, 방병기, 민병석, 이종무, 김인철: 인슐린 분비성 췌도세포선암과 임신. *대한내과학회지* 25:103-104, 1982
5. Galun E, Ben-Yehuda A, Berlatzki E, Ben-Chetrit J, Gross DJ: *Insulinoma complicating pregnancy: Case report and review of the literature. Am J Obstet Gynecol* 155:64-65, 1986
6. Smythe II AR, McFarland KF, Yousufuddin M, Meredith WD: *Multiple endocrine adenomatosis type 1 in pregnancy. Am J Obstet Gynecol* 163:1037-1039, 1990
7. Serrano-Rios M, Cifuentes I, BSc, Prieto JC, Oya DE, Navarro V, Marin G: *Insulinoma in pregnant woman. Obstet Gynecol* 47:361-364, 1976
8. Garner PR, Tsang R: *Insulinoma complicating pregnancy presenting with hypoglycemic coma after delivery. Obstet Gynecol* 73:847-849, 1989
9. Hale PJ, Haale JF, Natrass M: *Insulinoma in pregnancy. Br J Obstet Gynecol* 95:514-517, 1988
10. Rubens R, Carlier A, Thiery M, Vermeulen A: *Pregnancy complicated by insulinoma. Br J Obstet Gynecol* 84:542-547, 1977
11. Osei W, Kramer DS, Malarkey WB, Falko JM: *Case report: Pregnancy complicated by insulinoma. Am J Med Sci* 288:133-135, 1984
12. Wilson JD, Hugh TB: *Pregnancy complicated by insulinoma. Aust N Z J Obstet Gynecol* 23:176-179, 1983
13. Posner BI: *Insulin metabolizing enzyme activities in human placental tissue. Diabetes* 22:552-563, 1973
14. 오승근: 인슐린종의 위치확인. *대한내분비학회지* 8:125-126, 1993
15. 진재용, 이철환, 강재영, 김해련, 이기업, 김기수,

- 한덕중, 이인철, 박성우: 내시경적 초음파촬영술로 위치가 확인된 인슐린종 1예. 대한내분비학회지 8:197-202 1993
16. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF: *Localization of pancreatic endocrine tumor by endoscopic ultrasonography. N Engl J Med* 326:1271-1276, 1992
17. Daggett PR, Goodburn EA, Kurtz AB, Le Quesne LP, Morris DV, Nabarro JDN: *Is preoperative location of insulinomas necessary? Lancet* 28: 483-486, 1981
18. 민헌기: 임상내분비학. 초판 p.285-286, 고려의학, 1990
-