

Shih Tzu에서 저혈당증을 동반한 악성 전이성 인슐린종

지향 · 주민석 · 비둘 · 황철용 · 김대용¹

서울대학교 수의과대학

Malignant Metastatic Insulinoma with Hypoglycemia in a Shih Tzu

Hyang Jee, Min-suk Joo, Bidur Pakhrin, Cheol-yong Hwang and Dae-Yong Kim¹

Department of Veterinary Pathology, College of Veterinary Medicine and School of Agricultural Biotechnology, Seoul National University

Abstract: A six year old female Shih Tzu was euthanized after having about 2 months history of weakness and convulsion with hypoglycemia. On ultrasonography, several masses in variable sizes were noted in the liver and fine needle aspiration cytology revealed probable neoplasm of pancreatic origin. On necropsy, numerous round firm tan nodules with central depression were noted in the liver and heart. Mesenteric lymph node was enlarged and fused with presumable pancreatic tissue. Based on the histopathology and immunohistochemistry, the tumor was confirmed as malignant metastatic insulinoma.

Key words : dog, hypoglycemia, insulinoma, neoplasm, pancreas.

서 론

췌장 내분비계통 유래의 원발성 종양에는 인슐린종과 글루카곤종, 성장억제호르몬종, 가스트린종이 있고 ferret에서는 흔히 발생하지만⁸ 개와 고양이에서는 발생이 비교적 드물다⁴. 이 중 인슐린종은 췌장 섬세포에서 가장 빈번히 발생하는 종양으로 인슐린을 분비하는 베타세포로부터 유래한다¹. 이 종양은 내분비학적으로 활성화되어 있거나 그렇지 않은 경우가 있으며, 활성화되어 있을 경우 다량의 인슐린을 분비하여 현저한 저혈당증을 나타낸다. 이로 인해 피로, 쇠약부터 경련성 발작까지의 다양한 신경증상을 나타낸다^{3,9}.

개 인슐린종의 호발연령은 5~12세이고 boxer, fox terriers, standard poodles, German shepherds, retrievers, Irish setters와 같은 대형견종에서 자주 발생하며, 성별과는 관계없이 발생하는 것으로 알려져 있다^{7,10}. 사람에서는 인슐린종의 80~90%가 양성인 반면, 개의 경우에는 인슐린종의 약 80%가 악성이다. 수술 전 혈청 인슐린 농도가 높거나 어린 개체에서 발병하거나 주변 림프절이나 다른 장기로 전이된 경우는 상대적으로 예후가 더 좋지 않다².

개에서 발생이 드문 저혈당증과 신경증상을 동반한 악성 전이성 인슐린종을 확인하였기에 본 진단 예를 보고하고자 한다.

증 례

본 환자는 6살된 체중 5.5kg의 암컷 Shih Tzu로서 약 2개월 전부터 원기소실과 이로 인하여 보행장애 및 거동 이상을 나타내었다. 이 때의 혈당치는 33 mg/dL이었으며,

alanine aminotransferase(ALT)와 alkaline phosphatase(ALP)는 정상수치보다 약 4배 이상 증가하였다. 안락사 3일전부터 5~12분간 지속되는 발작이 네 차례 발생하였다. 임상증상의 정확한 원인을 확인하기 위해 서울대학교 부속동물병원에 내원하여 입원치료를 받던 중 간헐적으로 경련을 나타냈으며 혈당치는 28 mg/dL로 아주 심한 저혈당 상태를 나타냈다. 혈청화학검사 시 ALT와 ALP는 전과 비슷한 양상을 나타내었고, 혈중 암모니아 농도는 1 μmol/L로 정상이었다. 초음파 검사상 간에서 크기가 다양한 다수의 결절성 부위가 간 전엽에 걸쳐서 존재하고 있는 것으로 확인되었고 이로 인하여 간은 심하게 종대되어 있었다. 간결절에 대한 세침흡인검사를 실시한 결과 췌장 섬 세포(pancreatic islet cell) 유래의 종양으로 추정되었고, 정맥으로 dextrose를 주사하였으나 호전이 없어 예후가 불량하다고 판단되어 안락사를 실시하였다.

원인 규명을 위하여 일반적인 술식에 의해서 부검을 실시하였다. 부검 후 종양결절이 관찰된 간, 심장, 장간막 림프절을 포함한 주요 실질 장기는 병리조직학적 검사를 위하여 10% 중성 포르말린에 고정시킨 후 통상적인 조직처리과정을 거쳐 파라핀에 포매하였다. 파라핀 포매 조직을 4 μm의 두께로 박절한 다음 hematoxylin & eosin(H&E) 염색을 실시하여 광학현미경 하에서 관찰하였다. 또한 종양세포에서 인슐린의 발현여부를 확인하기 위해서 림프절, 간 및 심장을 대상으로 600배 희석한 monoclonal mouse anti-human insulin(Zymed, USA)을 1차 항체로 이용하여 통상적인 avidin-biotin peroxidase 방법에 준하여 면역조직화학염색을 실시하였다.

부검 시 간에는 화산분화구처럼 중심 부분이 다소 함몰되고 한계 명료한 다양한 크기의 경도가 단단한 유백색 결절들이 전엽에 걸쳐 다수 존재하고 있었으며, 단면 절개 시 간

¹Corresponding author.
E-mail : daeyong@snu.ac.kr

실질에서도 결절을 확인할 수 있었다(Fig 1). 장간막 림프절은 정상크기에 비해서 약 3배 정도 종대되었으며 췌장조직으로 추정되는 조직과 유착되어 있었다. 심장의 좌심실에서는 직경 약 2-4 mm에 달하는 흰색 결절들이 다수 관찰되었다. 그 외 다른 특이할만한 육안병변은 관찰되지 않았다.

병리조직학적 검사 결과, 육안적으로 확인되었던 장간막 림프절과의 유착부위, 간장 및 심장의 결절들은 비슷한 양상을 보이고 있었다. 각각의 결절들은 원형 또는 다각형의 종양세포들로 구성이 되었으며 혈관이 발달한 결합조직에 의해서 마치 등지모양으로 잘 나누어진 전형적인 'neuroendocrine pattern' 을 보이고 있었다(Fig 2). 종양세포의 세포질은 투명하거나 약간 호산성을 띠고 있었으며 핵은 원형이나 난원형으로 과염색성을 띠고 있었다. 세포의 유사분열상은 거의 관찰되지 않았다. 장간막 림프절의 피막하 및 지주주위 동 그리고 일부 피질조직은 전이된 종양세포의 집락으로 인



Fig 1. Liver, 6-year-female Shih Tzu. Note numerous firm, white-tan, well-demarcated umbilicated nodules of various sizes in all lobes.

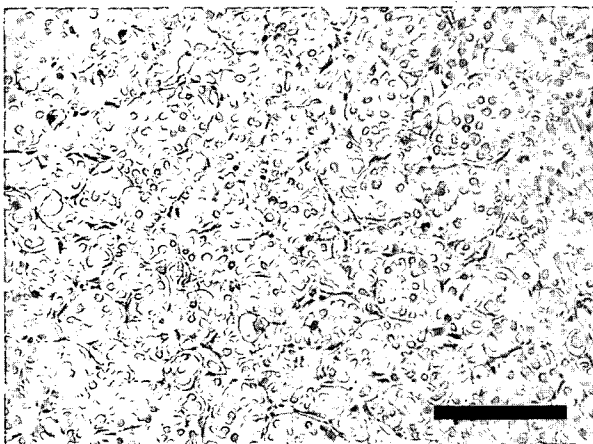


Fig 2. The neoplasm from hepatic nodules. Note closely packed round to oval cells subdivided by fine fibrovascular septa (neuroendocrine pattern). The neoplastic cells have abundant eosinophilic cytoplasm and indistinct cell border. H&E. Bar=50 µm.

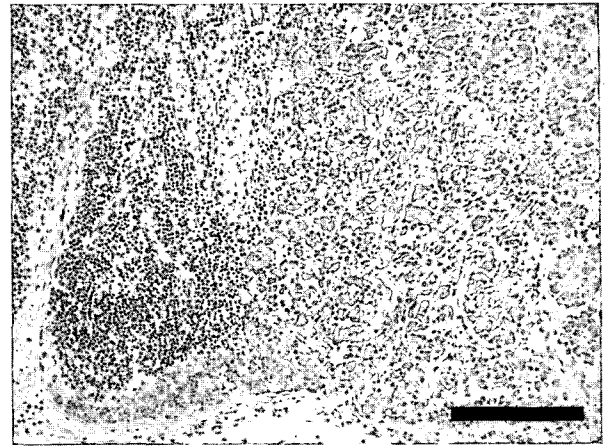


Fig 3. Mesenteric lymph node. Note dilation of the lymphatic sinuses and compression of lymphoid follicles due to neoplastic cells H&E. Bar=100 µm.

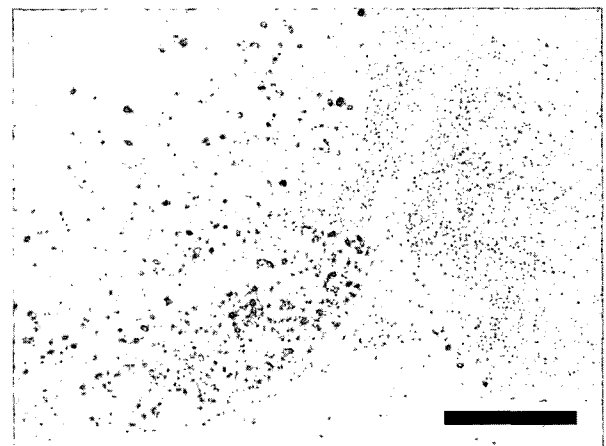


Fig 4. Note insulin-positive neoplastic cells in the lymphatic sinuses as well as lymphoid follicles. Avidin-biotin peroxidase complex method. Mayer's hematoxylin counterstain. Bar=100 µm.

하여 확장되어 있거나 심하게 압박받고 있었다(Fig 3). 정상 췌장조직을 양성대조군으로 하여 면역조직화학염색을 실시한 결과 장간막 림프절에 존재하는 종양세포들은 강한 양성반응을 보인 반면(Fig 4), 심장과 간에 존재하는 종양세포들은 음성반응을 보였다.

고 찰

본 증례의 경우, 악성 인슐린종이 간과 심장, 장간막 림프절로 전이되었고 저혈당증이 동반되었다. 간과 주변 림프절로의 전이는 개의 섬세포 종양(islet cell tumor)에서는 흔한 것으로, Straffuss 등은 섬세포 종양을 나타낸 4마리의 개 중 3마리가 간과 주변 림프절로 전이되었고 고인슐린증을 나타내었다고 보고한 바 있다¹⁰.

인슐린을 분비하는 인슐린종은 저혈당증을 동반한다. 아주

적은 양의 에너지만 저장할 수 있는 뇌는 혈중 포도당 농도에 의존하여 대사활동을 하는데, 저혈당증이 되면 초기에 쇠약이나 전신적인 근육수축, 조화운동불능, 정신혼동 등이 일어나고 후기에는 초조나 강직-간대성 형태의 주기적인 경련성 발작이 일어나고 그 빈도와 강도는 점차 증가한다^{3,7,9,10}. 따라서 본 증례를 포함한 인슐린종의 경우 위와 같은 임상 증상을 나타낼 수 있는 특발성 경련 또는 특정 증독증, 뇌종양, 암모니아나 요소와 같은 대사산물의 축적을 일으키는 간 또는 신장질환과의 감별진단이 필요하다⁹. 특히 간뇌병증은 간의 대사기능 이상으로 혈중 암모니아 농도가 증가하여 위와 유사한 임상 증상이 나타날 수 있다. 본 증례의 경우, 혈중 암모니아 농도가 정상 범위 내이므로 간뇌병증은 배제하였다. 또한 병리조직학적 관찰 결과 뇌에서는 일부 신경세포의 괴사를 제외하고는 별다른 조직학적 변화를 관찰할 수 없었다.

감별진단을 위해 병리조직학적 검사를 실시한 결과, 간과 심장의 결절, 종대된 장간막 림프절과 그 유착부위에서 전형적인 neuroendocrine pattern이 나타났다. neuroendocrine pattern을 나타내는 경우로는 크게 상피 신경내분비 종양(epithelial neuroendocrine tumor)과 신경 신경내분비 종양(neural neuroendocrine tumor) 두 가지가 있다. 상피 신경내분비 종양에는 유암종(carcinoid)과 기관지폐 신경내분비 종양, 위장관 신경내분비 종양, 췌장 섬세포 종양, 갑상선 수질 종양이 있고, 신경 신경내분비 종양에는 신경모세포종과 신경절신경종, 크롬친화세포종 등이 있다. 전자현미경으로 관찰하면 신경내분비세포의 세포질에는 membrane-bound core granule이 존재한다⁵. 이 신경내분비 종양의 기원을 알기 위해 chromograin A 또는 insulin, neuron specific enolase, somatostatin, synaptophysin 등의 항체를 사용한다⁶. 본 증례에서도 면역조직화학염색을 실시한 결과, 종대된 림프절과 췌장의 그 유착부위에서 인슐린에 강한 양성반응을 보였으므로 림프절로 전이된 종양은 췌장의 베타 세포 유래임을 알 수 있었다.

인슐린종의 존재를 확인할 수 있는 다른 방법으로 글루카곤 내성시험이 있다. 정상인 경우 글루카곤 투여 후 혈중 포도당 농도는 증가하고 정상으로 돌아오는데 2~3시간 정도 소요되지만, 인슐린종인 경우 1시간 이내에 혈중 포도당 농도가 정상 이하로 떨어진다⁹.

본 예는 신경증상을 동반한 저혈당의 임상증상과 전형적인 neuroendocrine pattern을 나타내는 병리조직학적 병변의 특성 및 인슐린에 강한 양성반응을 보이는 면역조직화학 검사 결과를 바탕으로 악성 전이성 인슐린종으로 진단하였다.

결 론

약 2개월간 간헐적인 경련과 저혈당증을 보인 5.5 kg의 6살된 암컷 Shih Tzu가 예후가 불량하다고 판단하여 안락사를 실시하였다. 안락사 후 부검 결과 간, 심장 및 장간막 림프절 등에서 종양결절이 확인되었으며 병리조직학적 검사 및 면역조직화학 검사를 통하여 악성 인슐린종으로 진단을 내릴 수 있었다. 임상적으로 확인되었던 경련 등의 증상들은 종양에 의한 저혈당증으로 판단된다.

감사의 글

본 논문은 Brain Korea 21 및 서울대학교 수의과학연구소의 지원에 의해서 이루어졌습니다.

참 고 문 헌

1. Capen CC, Martin SL. Hyperinsulinism in dogs with neoplasia of the pancreatic islets: A clinical, pathologic, and ultrastructural study. *Pathol Vet* 1969; 6: 309-341.
2. Caywood DD, Klausner JS, O' Leary TP, Withrow SJ, Richardson RC, Harvey HJ, Norris AM, Henderson RA, Johnston SD. Pancreatic insulin-secreting neoplasm: Clinical, diagnostic features in 73 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1988; 24: 577-584.
3. Grant CA. Pancreatic insulinoma with clinical manifestations in a dog. *J Comp Pathol* 1960; 70: 450-456.
4. Hawks D, Peterson ME, Hawkins KL, Rosebury WS. Insulin-secreting pancreatic (islet cell) carcinoma in a cat. *J Vet Intern Med* 1992; 6: 193-196.
5. Kim DY, Hodgins EC, Lopez MK, Camus AC, Luther DG. Paraganglioma in the vertebral canal of a cow. *J Vet Diagn Invest* 1994; 6: 389-392.
6. Kiupel M, Mueller PB, Vara R, Irizarry A, Lin TL. Multiple endocrine neoplasia in a dog. *J Comp Pathol* 2000; 123: 210-217.
7. Kruth SA, Feldman ED, Kennedy RC. Islet cell tumors in the dog: A review of 25 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 54-58.
8. Li X, Fox JG, Padrid PA. Neoplasia in ferrets: 574 cases (1968-1977). *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 1402-1406.
9. Prescott CW, Thompson HL. Insulinoma in the dog. *Aust Vet J* 1980; 50: 502-505.
10. Straffuss AC, Njoku CO, Blauch B, Anderson NV. Islet cell neoplasm in four dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1971; 159: 1008-1011.