

低血糖症을 隨伴한 後腹膜 紡錐形細胞腫의 1例

Retro-Peritoneal Spindle-Cell Tumor, Associated with Hypoglycemia

서울大學 醫科大學 外科學教室

金子勳·李永哲·孫春昊

서울大學 醫科大學 內科學教室

韓沁錫·金應振·金丁龍

서울大學 醫科大學 病理學教室

李聖洙·李尚國·金勇一

脾의 島細胞腺腫 (Islet cell tumor, Insulinoma)과 關係없이 低血糖症을 隨伴하는 痘變은 最近 臨床의 으로나 病理學의 으로 많은 興味와 注意를 喚起하고 있다.

이러한 痘變 即 非脾性 器質의 低血糖症의 原因으로서는 從來 1) 腦下垂體前葉의 機能低下 2) 副腎皮質의 機能低下 3) 肝障害等이 알려져 있다. 그러나 以上列舉한 非脾性 低血糖症의 如何한 原因에도 屬하지 않는 稀有な 檢遇로서 低血糖症이 때때로 脾와 關係없는 纖維肉腫乃至 紡錐形細胞肉腫에 因因된다는 事實이 最近 言説으로써 이것을 새로 器質의 低血糖症의 原因에 添加할 段階에 이르고 있다. 이 方面의 關心은 1954年 Skillern 等이 臨床의 으로 低血糖症을 나타내고 組織學의 으로는 纖維肉腫에 恰似한 後腹膜腫瘍을 가진 患者에서 腫瘍을 除去한 後에 低血糖性 發作이 消失된 2例의 症例를 比較的 詳細히 檢討 發表한 以來 비로서 活潑하여졌으며, 現在까지 報告된 類似한 例는 20餘例 内外에 不過하다. 著者들은 最近 이를 報告例와 比較하여 臨床의 으로나 病理組織學의 으로 極히 類似하면서도 若干의 差異를 가진것으로 思料되는 興味있는 1症例를 經驗하였기에 報告하는 바이다.

症 例

患者는 48歳 男子 農夫로서 激甚한 空腹感과 腹部腫瘤을 主訴로 하여 1960年 8月23日 서울大學病院에 入院하였다.

現病歴：患者는 1959年 3月頃부터 別理由 없이 定期의 으로 食事量을 하였음에도 不拘하고 食間에 空腹感을 느끼게 되었고 또 같은 時期에 偶然히 左側 上腹部에 手拳大的 腫瘤가 생겨 있음을 發見하였는데 疼痛은 없었다. 同年 6月頃부터는 空腹感이 더甚하여 2kg을 뿐만 아

니라 食慾不振 全身衰弱 腦氣症 視力減退가 隨伴되었으며, 同年 7月에 이르러서는 어느날 點心을 먹지 않고 作業하면 中 腦氣症과 함께 漸次 意識이 朦朧하여 지면서 昏睡狀能에 빠졌다. 家人이 이것을 發見하고 보니 患者は 때때로 痙攣을 일으켰고 顏面은 紅潮하고 冷汗이 흐르고 있었다고 한다. 家人은 『患者가 平素 空腹을 잘 느끼며 그때마다 腦氣症이 있었던點』을 參照하여 即時 억지로 口內에 밥을 떠 넣었더니 意識이 없었는데도 少量의 밥을 씹어 삼켜서 約 1時間後에는 痙攣이 멎고 漸次 意識을 回復한 일이 있었다고 한다.

以後 患者는 空腹感만 있으면 即時 食事を 하여야 할 것을 깨닫고 이것을 勵行하였다. 그러나 農事中 或은 外出中에 食사를 適時에 끊거나 或은 早朝 朝飯前에 前과 같은 發作을 일으키는 일이 자주 있었고 發作의 頻度도 增加되었다. 1960年 4月부터 食사를 자주하는 代身 1日 3回의 定期食事外에 午前 4時頃 및 午後 11時頃에 2回의 間食을 늘여서 1日 5回씩 大量으로(한그릇) 먹는 習慣을 들었더니 發作의 度數는 훨씬 줄어졌다고 한다. 한便이 時期에 이르러서 腹部腫瘤가 甚히 增大하여서 숨도 차고 걱정도 되고하여 이것을 고치기 爲하여 某地方 道立病院에 가서 約 2週間 治療를 받았으나 效果를 보지 못하였으므로 그곳 醫師의 勸告에 따라 1960年 8月23日에 本院에 入院하게 되었다. 한便 本病院來院 約 1個月前부터 食慾이 甚히 不振하고 舌 口唇에 裂과 苔가 생겨서 낫지 않았으며 便通은 不規則尿 1日 3回 程度였다고 한다. 過去歷에서 約 20年前에 赤痢와 「말라리아」를 앓은 일이 있고 飲酒 및 賭煙은 少量이며, 家族歷에는 記載할 것이 없다.

入院當時의 患者所見：體格은 中等度, 營養은 良好하며 皮膚은 貧血性으로 乾燥, 粗雜하고 兩側 眼球結膜에

黃肉을 보며 口唇은 乾燥하고 灰白色苔에 褶인 舌 및兩側口角에 裂이 있었을 뿐 口腔 咽頭에 异常이 없었다. 頭部 및 頸部에서 淋巴腺 耳下腺 및 甲狀腺에 肿脹이 없고, 胸部에서 心肺의 打診 및 聽診上 所見은 正常이며 肺肝界는 第5肋間에 있었다.

腹部는 全般的으로 中等度로 膨滿하였고 左側上腹部에서 脾下約 2cm에 이르는 兒頭大의 肿瘤가 만져지는 데 이것은 自發痛이나 壓痛이 없고 彈力性으로 硬固하여 表面은一般的으로 平滑하나 一部는 不規則한 結節性으로서 若干의 可動性이 있었다. (第1圖). 肝 및 脾



第1圖

는 만져지지 않으며 其他 下腹部에 异常이 없고 四肢에 浮腫 或은 靜脈瘤等을 볼 수 없으며 各反射는 正常이고 其他의 神經系症狀도 없었다. 脈搏 및 呼吸은 規則의이며 脈搏數 84/分 呼吸數 20/分 體溫 36.8°C 血壓은 安靜時に 170/110mmHg로서 腹部의 按摩 或은 肿瘤의 壓捺으로 變動을 보이지 않았다.

血液検査에서 赤血球數 460萬 白血球數 6,200으로 中性白血球 64% 淋巴球 33% 單核細胞 2% 好酸性細胞 0% 好鹽基性細胞 1%이며, 血色素 13.0mg% Hematocrit 45% 血沈速度 32mm/時 (Westergren法) 血液培養 (-) Cardiolipin 檢查 (-)였다.

血液化學検査에서 全血清蛋白 5.2gm%로서 Albumin 2.10gm% Globulin 3.18gm%로 A/G가 逆轉되었고, 血清 Bilirubin은 直接이 0.52mg% 間接이 0.21mg%로서 直接이 輕度로 上昇하였으며, Cephalin cholesterol flocculation test ++/24時 ##/48時로 肝機能의 輕度의 障碍를 示唆할 是 其他 Thymol turbidity test 4.75 units, Alkaline phosphatase 9.04 units (King-Armstrong法), 血糖量 81.5mg%로서 모두 正常範圍内에 있

었다.

尿에 异常所見이 없고 大便에 少數의 蛲虫卵을 볼 뿐潜血反應等 特記할 所見이 없었다.

胸部의 X線検査에서 心肺는 正常이며 轉移性 病變等을 볼 수 없었고, 心電圖에서 左心室의 輕度의 肥大를 示唆할 뿐 腦電圖 및 經靜脈腎盂撮影의 所見은 正常이었다. 視野 및 眼底所見도 正常이었으며 早朝의 絶食安靜時의 基礎代謝率은 +53%로亢進되어 있었다.

入院後의 經過

1960年 8月23日에 患者は 畫食을 먹고 午後 3時에 入院하였으므로 午後 6時에 夕飯으로 本院의 正規食事を 끓여 给與한 後에는 翌朝의 基礎代謝率의 測定을 위하여 絶食을 命하였다. 그리하였더니 8月24日 午前 2時에 이르러서 患者は 高喊을 지르다가 意識을 夷失하고 全身痙攣을 일으켰으므로 即時 20%葡萄糖液 20cc의 靜脈內注射를 하였더니 回復되었다. 그래서 第2病床日로부터는 1日 3回의 正規食事外에 午後 4時 및 午前 11時의 2回를 增加하여 1日 5回씩 給食하였더니 發作은 防止되었다. 그러나 諸般事情으로 因하여 때때로 間食을 끓여 给與하지 못하거나 充分히 못한 境遇에는 同一한 發作을 일으키는 것이 常例였으므로 그때마다 20%葡萄糖液 20cc 혹은 50%葡萄糖液 50cc의 靜脈內注射로 回復하게 하였다. 第7病床日에 絶食血糖值를 測定하고서 發作後에 時間의으로 採血하면서 患者狀態를 觀察하였다. 即 午前 4時30分 正規食事を 끓여 한 後 朝飯을 禁하고 午前 9時35分에 採血한 後 發作이 始作하기를 기다렸더니 午前 11時15分에 이르러서 患者は 全身疲勞 精神混亂 및嗜眠과 함께 興奮하여 肢手足을 하다가 約 1時間後부터는 顏面紅潮 發汗과 함께 때때로 声嘶 or 高喊을 지르면서 漸次로 意識이 隆動하여 지고 2시간後에는 意識을 完全히 夷失하여 肝聲을 내면서 깊은 昏睡에 빠졌고, 이어서 口唇 手指의 震顫과 뇌불어 全身의 間代性痙攣을 일으켰다.

昏睡中 血壓은 190/110mmHg로 上昇하였고 膝蓋反射의亢進 및 Babinski sign의陽性를 보였고 瞳孔은 처음 縮瞳 나중에多少 散瞳, 光反射은 正常이었으며 其他運動失調 半身痙攣 心季亢進 嘔吐 腹痛 泄瀉等은 없었다. 午後 2時에 50%葡萄糖液 50cc의 靜脈內注射를 하였더니 直後에 痙攣 및 肝聲은停止되고 約 10분後에 声嘶를 내더니 그뒤 約 5분後에는 드디어 意識을 完全히 回復하였다.

그리고 患者は 그間의 일에 對하여 完全한 記憶喪失에 빠졌고 또 以上과 같은 發作은 每番 同一한 樣相으로 나타났다.

只今 發作中の 血糖值(Folin-Wu法)와 血壓值를 時間의으로 表示하면 第1表와 같다.

第1表 絶食血糖値와 血壓值

	發作前 90分 (5時間 絶食)	發作後							葡萄糖液注射後		
		15分	30分	60分	90分	120分	150分	180分	15分	45分	75分
血糖 (mg%)	60.2	35.6	32.4	33.5	30.5	27.7	Q.N.S.	50% 葡萄糖液 靜注	116.4	96.8	Q.N.S.
血壓 (mmHg) S/D	155/100	165/100	170/100	175/100	170/100	170/100	190/100	直後 140/90	170/100	170/100	150/100

第2表 葡萄糖負荷試験

	絶食	葡萄糖液投與後 (mg%)				
		7時間	15分	30分	60分	120分
術前 (第24病床日)	34.0	101.0	121.8	185.3	177.3	60
術後 (第17日)	88.6	—	151.5	108.2	100.0	104.1
術後 (第24日)	68.8	—	127.0	126.9	109.7	62.4

(血糖値測定은 Folin-Wu 法에 依함)

第24病床日에 實施한 葡萄糖負荷試驗 成績은 第2表와 같다. 實施前日 午後 6時에 夕飯을 먹이고 午後 12時의 間食을 禁한 다음 實施日 午前 1時에 絶食血을 採取한直後 (이때 發作이 오지 않았음) 100gm의 葡萄糖을 물 500cc에 타서 經口的으로 投與한 다음 時間의으로 採血하여 그 血糖을 測定하였다. 그러나 血糖測定과 同時に 實施하여야 할 尿糖検査를 為한 採尿는 患者の 頑強한 拒否로 하지 못하였다.

以上의 臨床所見 및 檢査所見을 土臺로하여 惡性化한 腺性 或은 腺外性島細胞腫瘍이라는 臨時診斷으로 第25病床日에 試驗의 開腹을 實施하기로 하였으나 基礎代謝率이 +29%로 如前히亢進되어 있어서 이것은 그間 때대로 發作이 있었던 點으로 보아 給食不足에 基因한것으로 생각되었으므로 手術을 一旦保留하고 以後 1日 5回의 給食을 努力하는 한便 葡萄糖 비타민 및 cortison acetate 或은 ACTH를 投與하면서 患者狀態의 安靜을 기다렸다. 第35病床日에 測定한 基礎代謝率은 +19%로서 以後 大略 그 內外를 維持하였으므로 第53病床日에 이르러서 手術을 施行하였다.

手術

手術前의 患者的 全身狀態는 比較的 良好하였고 腹部腫瘤가多少 커진以外에는 手術에 對한不安은, 各種 檢査成績은 入院當時에 比하여 顯著히 改善되어 있었다. 그러나 絶食血糖值 및 葡萄糖負荷試驗을 다시 實施하지 못하였다.

a) 手術前處置: 一般 開腹術 및 氣管內全身麻醉에 必

要한 모든 處置는 勿論 手術前日에 夕飯을 輕하게 먹인後 手術까지는 絶食을 命하고 代身 50%葡萄糖液의 靜脈內注入를 每 3時間마다 繼續하는 한便 手術前夜 및 手術日早朝의 2回에 걸쳐서 각각 cortison acetate 150mg 및 ACTH 10 units의 筋肉內注射를 하였다.

b) 手術所見: 1960年 10月14日(第53病床日) 午前 9時30分 pentothal sodium과 N₂O의 氣管內 全身麻醉를 하고 5%葡萄糖液 및 全血의 靜脈內注入를 繼續하면서 午前 10時에 手術을 始作하였다. 正中線切開에 左側上腹部 側方切開를 兼하여 開腹하고 보니 卵形의 巨大한腫瘤가 正中線 및 脇部를 若干 넘어서 左側上腹部의 腹腔全體를 占하고 있어서, 그 大部分은 血管이 怒張한 網膜과 轉位된 胃十二指腸 橫行結腸 및 小腸으로 覆였고 脇部에서 그 一部를 露見할 수 있을 뿐이었다. 網膜을 鈍의으로 剝離하니 腫瘤로 부터 多量의 出血을 일으켰으므로 이것을 壓迫하면서 剝離를 進行하니 腫瘤는 上 및 下腸間膜 結腸間膜 및 後腹膜間に 들어 있음을 알았다. 腫瘤는 處處에서 上記의 糜膜或은 腸管과 단단히 瘢着하였으므로 때때로 二重結紉을 加하면서 摘出하였다. 瘢着이 가장 甚하고 넓은 部位는 十二指腸空腸屈曲部의 腸間膜附着部를 中心으로 한 後腹膜이었으므로 腫瘤는 아마 이부에 存在하였던 轉位性腺臟(ectopic pancreas)에 始發한 惡性島細胞腫이 아닌가 하는 疑心을 一層 더 하게되었다. 그外 腫瘤가 特히 腎部의 後腹膜과 甚히 瘢着한 證左는 없었고 또 手術進行中 腫瘤의 操作으로 因하여 Pheochromocytoma에서 보는 바

와 같은 血壓의 變動이나 「속크」를 招來한 바도 없었다. 다음 脾의 檢查를 위하여 胃結腸韌帶를 切斷하고 脾의 十二指腸彎曲部 및 그 上下緣에 따라서 腹膜을 分離한 後 脾를 尾部 體部 頭部의 全般에 걸쳐서 充分히 露出한 다음 視診 및 前後兩面으로 부터 觸診하면서 詳細히 檢查하였으나 그 크기 或은 外觀에 异常이 없고 肿瘤나 變色點 또는 壓迫陷凹部를 찾을 수 없었으며 또 脾의 隰接部에 轉位性脾臟을 疑心할 肿瘤나 淋巴腺腫脹도 볼 수 없었다. 따라서 摘出한 肿瘤自體가 惡性脾外性島細胞腫瘍이라는 心證이 確實하여 之으로 脾末梢部摘出術 (Distal pancreatectomy)은 하지 않기로 하였다.

其他, 肝 및 脾는 外觀 表面 硬度에 异常이 없고 그 크기도 正常이었으며 胃, 十二指腸, 腸管, 網膜, 腸間膜, 後腹膜에 腫瘍의 濕潤이나 轉移量 疑心할 所見 또는 淋巴腺腫脹을 發見할 수 없었다.

다음 後腹膜을 切開하고 兩側 腎 및 副腎을 露見하였으나 肉眼의 및 觸診上으로 异常이 없었다. 이리하여 午後 12時15분에 2時間15분만에 手術을 終了하였고 手術中の 液體 및 血液의 注入量은 5%葡萄糖液 1000cc 및 全血 1500cc였다.

手術後 處置 및 經過: 患者는 手術日 午後 7時에 麻醉로부터 醒醒하였고 그 後의 血壓은 120/80–140/90mmHg를 上下하였다. 手術始作으로부터 術後 24時間까지의 投與液體의 總量은 3000cc이며 尿 및 吸出을 通한 胃內容等 排出液體의 總量은 1550cc였다.

術後 第一日부터 第4일까지는 1日當 5%葡萄糖液 2000cc 씩을 靜脈內로 注入하였고 經口의 投與는 禁止하였다. 術後 第4日朝에 放屁를 보았으므로 流動食(미음)을 주기 始作하여 術後 第6일까지는 流動食外에 1日當 5%葡萄糖 1000cc 씩을 注射하였고 第7일부터는 1日 3回의 正規食事만으로 하였는데 그間 意識은 明瞭하였고 夜間이나 早朝에 低血糖性發作을 일으킨 일이 없었다.

術後 第7일에 拔糸한 後 起床을 命하고 이어서 步行을 하게 되었는데 1日 3回의 正規食事로도 氣分이 좋았고 全身狀態는 날로 好轉하여 갔다. 體溫은 術後 第3일 까지 38°C 内外를 보였으나 第4일부터 下降하여 以後 平溫으로 되었고 血壓은 術後 第1일에 140/100mmHg 第2일부터는 110/80–120/90mmHg를 維持하였다. 術後 第5일 第7일 및 第13일의 早朝에 檢查한 純食血糖値는 각각 105, 105.1 및 70.4mg%로서 正常으로 復歸하였고 術後 第14일 및 第40일의 血液 血液化學 尿 便의 所見도 正常值를 보였고 基礎代謝率은 +2%였다. 이리하여 患者は 1960年 12月29日 術後 第45일에 全治退院하였는데 現在까지 術後 7個月에 이르렀으나 1日 3回의 食事로 全身狀態는 極히 良好하며 農事에 아무 支障이

없고 腹部에도 再發을 疑心할 아무런 肿瘤도 만져볼 수 없다고 한다.

病理解剖學的 및 病理組織學的檢索

摘出된 肿瘤의 크기는 $20 \times 20 \times 8\text{cm}$ 이었으며 그 重量은 2,200 gm 이었다. 表面은 灰白色을 呈하였으나 部位에 따라서는 出血性이었고, 全般的으로 結節性이었으나 大體로 被囊된 것 같이 보였다. 割面은一般的으로 灰白色을 呈하였으나 部位에 따라서는 出血로 因하여 暗赤色을 呈示하였으며, 그 硬度는 比較的 단단하였으나 彈力性이 있었고, 若干 隆起感을 주었다. 割面의 部位에 따라서는 卵黃色乃至褐色을 呈示하는 肿瘤組織이 觀察되었고, 또한 軟骨처럼 단단하여 彈力性 있는 部位도 混在하여 있었다. 그리고 表面上 結節로 보이는 크다란 部分은 보다 柔軟하고 蒼白하였다.

顯微鏡의 檢查에 依하면 肿瘤의 各部位에서 切取한 切片들은 그 支配의 肿瘤實質로서 紡錐形細胞의 集團을 顯示하였다. 比較的 曖昧한 細胞束을 形成하는 이 肿瘤細胞들은 不明瞭하나마 紡錐形의 好酸性細胞質을 呈示하였고 그 核들도 또한 紡錐形이었으며 核質量은 比較的 濃厚하였다. van Gieson 染色에 依하여 紡錐形細胞들의 膠原纖維形成은 觀察되지 않았으며, Reticulum 染色에 依하여 紡錐形纖維도 觀察되지 않았다. 部位에 따라서는 이 紡錐形細胞들은, 相當히 非典型的이었으며 散在하는 分裂像도 觀察되었다. 뿐만 아니라 이 紡錐形腫瘤細胞들은, 部位에 따라서는 peritheliomatous 或은 mesotheliomatous 한 所見을 呈示하기도 하였다. 그리고 肿瘤組織의 硝子樣變性를 呈示한 部位도 觀察되었다.

上記 組織學的 諸所見以外에 數個切片에서는 그 量이 極히 少量이어서 觀察하기 困難하였다. 分明한 上皮性組織이 混在되어 있었다. 이리한 上皮性組織은 立方形細胞들의 充實性 集團으로서 或은 立方形乃至圓柱形細胞束으로서, 部位에 따라서는 明確한 腺構造로서 觀察되었다. 그리고 이리한 腺胞中에는 均等質性 好酸性分泌物도 觀察되는 境遇가 있었다. 細胞質들은 大體로 均等質性 好酸性이었으나, 部位에 따라서는 若干의 好鹽基性 顆粒性을 呈示하였다. 또 이리한 上皮性(腺性)細胞들의 細胞融合(syncytium) 或은 細胞合體(plasmiodium)에 依한 것으로 推測되는 巨大細胞들도 散在性으로 觀察되었다. 그러나 明確한 脾腺胞의 構造 및 脾島細胞의 構造는 全切片을 通하여 觀察되지 않았다.

考按

本症例에 있어서 患者的 病歷 臨床所見 및 檢查成績等을 綜合検討하면 1) 7時間의 純食으로 低血糖發作에 特有한 精神 및 神經系症狀을 反復하여 나타내었고 2)

7시간 絶食後の 血糖値는 34.0~35.6mg%로서 50mg%以下の 低下되었으며 3) 低血糖發作은 葡萄糖液의 靜脈内注入으로 即刻으로 回復되었던 事實은 所謂 Whipple²⁰⁾의 三大徵候에 一致하는 것이며 따라서 活動性 島細胞腺腫(functioning islet cell tumor)의 存在를 暗示하는 것이라고 보겠다. 그런데 本症例에서는 그 手術所見에서 腹腔内에 巨大한 腫瘍이 存在하였다는 事實以外에는 脾에 島細胞腺腫을 疑心할 아무런 所見도 없었으며, 뿐만 아니라 이 腫瘍을 摘出除去한 後에는 모든 低血糖性 症狀이 消失되었고 絶食糖値는 正常으로 回復되었으며 正常人과 다름없이 絶食을 잘 堪當할 수 있게 되었던 點 및 그 臨床所見과 檢查成績에서 또는 手術所見에서 脳下垂體나 副腎皮質의 機能低下 或은 肝의 廣範囲한 損傷을 볼 수 없었던 點等의 諸點으로 推測하면 本症例의 腹腔內腫瘍이 直接의으로 低血糖性 症狀과 關聯하고 있을 것임은 疑心할 바가 없다.

脾外性 Insulin 生成腫瘍(Extra-pancreatic insulin-producing tumor)으로서 생각할 수 있는 것은 轉位性 脾臟(ectopic pancreas)에서 發生하는 良性 或은 惡性

의 活動性 島細胞腺腫인데, 本症例의 摘出腫瘍의 病理組織學的 檢索에서는 脾 或은 島組織을 볼 수 없었고 오히려 紡錐形細胞腫乃至 紡錐形細胞肉腫을 暗示하는 組織像을 볼 수 있었다.

纖維肉腫乃至 紡錐形細胞肉腫의 組織像을 가진 腫瘍에 隨伴하여 低血糖症을 發生한 症例의 報告는 極히 稀有하여서 只今까지 報告된 것은 著者들이 參照한 文獻에 依하는 限 20餘에 不過한데 이것을 總括하여 보면 1) 激甚한 低血糖性 症狀이 있고 2) 腫瘍의 大多數가 腹膜後方에 있으며 3) 脾가 腫瘍의 原發部位로 證明된 例는 하나도 없으며 4) 腫瘍의 크기가 巨大하여서 770~4,720gm.에 達하고 5) 腫瘍의 外科的除去로 因하여 低血糖性 症狀이 完全히 消退되거나 顯著히 輕快되었으며 6) 組織學的으로 腫瘍이 脾外性 纖維肉腫乃至 紡錐形細胞肉腫으로 理解되는 等의 여러 特徵을 共有하고 있다. 本症例도 모든 所見이 이에 大體로 符合되고 있는바 그中 14例의 臨床的 및 病理學的 所見을 比較觀察하면 第3表와 같다.

第3表 Comparision of Clinical & Pathological Aspects of Reported Cases

Reporter (year)	Sex	Age	Duration of Hypo- glycemia	Minimum Blood Sugar	Tumor		Op. Results	
					Weight or Size	Location	Recurrence	Duration of Observ.
Authors 1961	M	48	15 (months)	27 (mg%)	2,200gm 20×20×8cm	Retroperitoneum, near pancreas.	(-)	7 (months)
Ringsted et al. 1959	F	71	2	26	1,010gm	Retroperitoneum. rt. kidney.	(-)	7
August & Hiatt 1958	F	82	2	28	1,370gm	Thoracic, above pleura.	(-)	11
Scholz et al. 1957	M	47	6	40	770gm	Lt. kidney.	(-)	14
Scholz et al. 1957	M	57	4	27	Foot-ball	Rt. lobe, liver.	(-) Radiation	24
Holten 1957	F	1st Tumor 41				Retroperit., behind asc- end. colon.		
		2nd Tumor 47	6	88		Liver metastasis. (Autopsy)	Death before operation	
Porter & Frantz 1956	F	45	6	30	20×16×13.5 cm	Retroperitoneum, ovary	(+) Omentum	48 metastasis.
Silvis & Simon 1956	M	23	60	35	1,200gm	Retroperit., kidn., infiltr. L i. I. E.	(-)	18
Skillern et al. 1954	F	68	4	34	2,440gm	Rt. thoracic, above pleura.	(-)	23
Skillern et al. 1954	M	70	12	25	4,720gm	Retroperitoneum, near pancreas.	(-)	10
Stafieri et al. 1949		25	2	25	29×9×11 cm	Retroperitoneum. rt. kidney.	(-)	24

Heines 1943	M	42	10	25	Grapefruit	Retroperitoneum, rt. kidney.	(+) Liver	24 metastasis
Arkless 1942	M	1st tumor 37			2,000gm	Lt. thoracic, above pleura.		
		2nd Tumor 45	2	20	2,700gm	Retroperit. & rt. kidn. metastasis.	Death before op. (Autopsy)	
Seckel 1939	M	56	2	26		Rt. lobe, liver (Autopsy)	Death before operation	
Doege 1930	M	50				Mediastinum.		

表에서 보는 바와 같이 그年齡的關係는一般 Insulin分泌過多症의 境遇와 같이 14例中 大多數인 12例가 40歲以上이며 腫瘍의 原發部位는 14例中 8例가 後腹膜部였고 胸腔內가 3例로서 大多數가 後腹膜部에서 發生하는 것임을 알 수 있으며, 本症例에서도 十二指腸空腸屈曲部를 中心으로 한 後腹膜部로 看做되었다.

重量은 最小 770 gm 最大 4720 gm에 達하고 있으며 大部分의 境遇 巨大한 腫瘤로서 膨脹性增殖을 하는 것이며 本症例도 이와 符合되었고, 그 重量은 2,200gm이었다.

手術後 腫瘍의 再發과 低血糖性症狀의 再發과의 關係를 觀察한 11例를 檢討하면 腫瘍의 完全摘出後 2年以內에 低血糖性症狀을 再現한 例는 없으나 2年後 또는 4年後에 低血糖症을 再發한 Scholz等¹⁵⁾, Hines⁹⁾ 및 Porter等¹³⁾의 例에서는剖檢에 依하여 각각 腫瘍의 原發局所에서의 再發或은 轉移性再發을 發見할 수 있었으며, 또 Arkless²⁾ 및 Holten¹⁰⁾의 例에서는 原發腫瘍이 低血糖性症狀을 隨伴하지 않았음에도 不拘하고 腫瘍摘出後, 前者에서는 7年後 後者에서는 6年後에 각각 低血糖性症狀을 發生하였는데 兩者에서 모두剖檢에 依하여 原發腫瘍의 轉移性再發이 發見되었다. 이와같은事實은 低血糖性症狀의 再發이 腫瘍의 局所性再發或은 轉移의 形態로 일어난 腫瘍組織의 增殖에 起因하는 것임을 意味하는 同時に 本疾患의 手術成績의 決定은 最小 2年間의 觀察을 要함을 示唆하는 것이다.

腫瘍의 病理組織學的所見은 原發腫瘍에 있어서나 或은 初發局所에서의 再發 또는 轉移性病巢에 있어서나 報告된 全例에서 紡錐形細胞肉腫(Spindle cell Sarcoma)或은 纖維肉腫(Fibrosarcoma)의 組織像을 보였으며 그 惡性度는 比較的 낮은 것�이었다는 바 이와같은 組織學的所見은 本症例의 그것과 極히 類似하였다. 그리고 Skillern¹⁷⁾等의 1例를 除外한 全例를 通하여 脾組織이나 或은 島細胞組織을 模倣한 組織은 觀察되지 않았다. Skillern等¹⁷⁾의 例에서는 圓形或은 卵形의 細胞(上皮細胞에 類似한 細胞)를 볼 수 있었다고 하는데 本症例에서도 立方形細胞들의 充實性集團或은 立方形乃至 圓柱形細胞束或은 部位에 따라서는 腺構造

가 觀察되었으며, 腺胞中에는 均等質性 好酸性 分泌物을 또는 部位에 따라서 好鹽基性 [顆粒性의] 腺細胞質을 볼 수 있었다.

이와같은 所見은 Skillern等¹⁷⁾이 觀察하였던 青色顆粒을 圓形細胞의 境遇와 類似한 所見으로 볼 수 있으며 그들은 이와같은 青色顆粒의 出現을 腫瘍細胞가 insulin을 分泌하는 證左로 推斷함으로써 上皮細胞에 類似한 圓形卵形或은 フリズ形의 細胞를 腫瘍細胞로 看做하는一方 紡錐形細胞는 圓形細胞에서 變形한것으로 推測하고 그 腫瘍을 “肉腫으로 變裝한 非典型的 島細胞腫(Atypical islet cell tumor)”이라고 생각하였다. 그러나 그들은 生體檢索(Bioassay)에 依한 insulin活動性의 證明이나 또는 그들의 推定을 立證할만한 充分한 證據를 提示하지는 못하였다.

한편 Karsh等²²⁾(1961)은 脾에 典型的인 脾島細胞癌을 가지면서 肝에 紡錐形細胞腫의 轉位巢를 隨伴한 1症例를 報告하여 脾島細胞癌이 轉位巢에서 紡錐形細胞腫으로의 metaplasia(化生)를 일으키고, 同時に 이 紡錐形細胞腫이 insulin을 生成하는 能力を 保有하고 있는것이라고 考按하였다. 따라서 그들은 低血糖症을 隨伴한 脾外 紡錐形細胞腫은 實際로 未分化性 脾島細胞癌의 轉位病變이라고 思惟하였다. 이 例는 Skillern等의 “肉腫으로 變裝된 非典型的인 脾島細胞腫”과 類似한 所見이라고 하겠으나, Insulin의 bioassay에 成功치 못하였을 뿐 아니라 多發性腫瘍의 可能性을 否定 못하는 點 등으로 尚今論議의 對象이 되고 있다. 著者들의 例는 Karsh等의 考按推測과 符合되는 組織學的所見을 呈示하였다고 생각된다.

紡錐形細胞肉腫或은 纖維肉腫을 가진 患者에서 低血糖症이 發生하는 原因乃至 機轉에 關하여서는 아직 仔細히 究明된 바 없고一般的으로 腫瘍에서 Insulin에 類似한 物質이 分泌될 것이라고 推測할 뿐이다. Hines⁹⁾는 腫瘍細胞의 代謝產物이 脾에 直接으로 作用하여 insulin의 分泌過多를 誘致한 것으로 推測하였고, Scholz等¹⁵⁾은 Mirsky¹²⁾의 實驗結果에 依據하여 腫瘍이 Insulinase의 抑制因子(inhibitor)로 作用하는 어떤 物質을 分泌함으로써 體內 Insulin의 破壞速度를 減少시

키는 데 基因하는 것이라고 推定하였다.

한便 最近 August 等³⁾은 2례의 纖維肉腫에 繢發한 低血糖의 症例를 檢討한 끝에 特히 摘出腫瘍의 生體檢索에 있어서 Vallance-Owen 氏法에 依하여 腫瘍의 insulin活動性을 證明하는데 成功하고, 그들의 症例의 臨床의 및 檢索所見은 合水炭素代謝에 關한 現在의 概念에 立脚하는 限 必然의 으로 insulin을 分泌하는 膜外性腫瘍의 存在를 示唆하는 것이라고 하였다. 即 그들에 依하면 血漿의 insulin活動性이 正常範圍內에 있음에 反하여 腫瘍抽出物의 insulin活動性은 正常膜의 그것에 比하여 約 3倍나 많았으며, 또 腫瘍輸出入動靜脈血의 血糖值 및 乳酸值를 測定한 바 輸出靜脈血에서 血糖은 減少되고 代身 乳酸이 增加하였던 것은 腫瘍에 依한 乳酸의 生成增加에 起因한 것으로 推測된다고 하였다. 이리하여 그들은 低血糖症의 發生機轉으로서 糖의 肝內生成의 減少 및 糖의 末梢利用度의 增加를 想定하였는데 前者는 肝機能 및 肝內 glucose-6-phosphatase活動性이 正常인 點으로 보아서 그 可能성이 稀薄한 反面에 手術前의 葡萄糖負荷試驗에서 血糖值가 急激히 下降한 點 및 腫瘍에서 強力한 insulin活動性을 證明할 수 있었던 點으로 미루어서 後者가 一層 그 可能한 機轉일 것이라고 하였다. 또 August 等³⁾ 및 Hines⁹⁾는 그들의 症例에서 腫瘍組織의 合水炭素利用度의 增加를 低血糖의 發生機轉으로 推測하였으나 從來 腫瘍의 乳酸生成 或은 強力한 多糖分解力(glycolytic activity)⁸⁾이 잘 알려져 있음에도 不拘하고 腫瘍의 높은 合水炭素利用度 自體만으로直接 人體에 있어서 全身의 低血糖症을 誘發할 수 있을가 하는 問題는 앞으로의 研究에 期待할 수 밖에 없는 것 같다.

本患者의 術後血壓의 正常으로의 降下는 잘 理解되지 않으나 Goldblatt 機轉과의 關聯이 推測되는 바이다.

本症例의 手術前의 葡萄糖負荷試驗에서 血糖值가 第2表와 같이 典型的인 低血糖症曲線에 一致하지 않고 葡萄糖投與後 2時間末까지는 오히려 糖尿病性曲線을 보이다가 3時間末에 이르러서 急激한 下降을 보인 것은 Whipple 等 및 Conn 等²¹⁾이 示唆한 바와 같이 本症例에서는 患者入院期間中 또는 本檢査實施前에 合水炭素의 紿與가 不充分하였던 關係로 本檢査의 實施에 있어서 一時에 負荷된 多量의 葡萄糖을 即時에 處理할 만큼患者의 Insulin產生源이 Insulin의 調節을 못하는 데 基因하는 것으로 推測되며, 뿐만 아니라 非胰性의 Insulin產生源이 存續하는 限 膜의 正常島細胞는 어느 程度의 機能性 萎縮을 일으키기 때문에 비록 胰性 或은 膜外性의 Insulin產生源을 除去한 後라 할지라도 正常島細胞는 手術後 數日間은 負荷된 葡萄糖에 對하여 即刻의 으로 反應할 수 없는 狀態에 有する 事實을^{3,5,11)} 아울러 考慮하면 本症例의 葡萄糖負荷曲線이 一時의 低血糖症을

性曲線을 보인 後에 急激한 下降을 指向한 것은 機能性 萎縮에 빠졌던 患者的 正常島細胞가 投與한 葡萄糖의 刺激에 對하여 비로서 最大의 反應을 보인 結果라고 推測할 수 있다.

結論

低血糖症을 隨伴한 紡錐形細胞腫을 가진 48歲의 男子에서 腫瘍摘出後 低血糖症狀이 完全히 消褪한 1症例를 報告하는 同時に 從來 報告된 類似한 症例 20餘에 關하여 그 臨床所見 病理學的所見 및 低血糖의 發生機轉에 關한 文獻的 考察을 하였다. 이 腫瘍의 比較的 特徵으로 알려져 있는 點을 綜合하면 1) 腫瘍은 腹膜後方부 或은 胸腔에서 發生하고 2) 膜는 初發部位로 思料되지 않으며 3) 腫瘍은 巨大하여서 777~4,720gm에 이르며 4) 組織學的으로 腫瘍組織이 膜島細胞라는 見解를 支持할 만한 根據가 置거나 아주 없고 오히려 紡錐形細胞肉腫 或은 纖維肉腫으로서 理解되는 點인데 本症例에서도 大體로 이에 一致되었다. 그러나 本症例의 組織學的 檢索에 依하여 數個切片에서 明確한 上皮性組織或은 腺構造가 觀察되었던 點은 이 腫瘍의 組織學的 分類 및 組織發生(Histogenesis) 그리고 低血糖症의 發生機轉의 究明과 같은 여려 問題는 앞으로의 詳細한 臨床의 및 病理學的研究에 期待할 수 밖에 없음을 意味한다.

本患者의 術後血壓의 正常으로의 降下는 잘 理解되지 않으나 Goldblatt 機轉과의 關聯이 推測되는 바이다.

Abstract

Retro-Peritoneal Spindle-Cell Tumor Associated with Hypoglycemia

<Report of a case>

Ja Hoon Kim, M.D., Young Chul Lee M.D.

& Choon Ho Sohn M.D.

Dept. of Surgery

Shim Suk Hahn, M.D., Eung Jin Kim M.D.

& Chung Ryong Kim M.D.

Dept. of Medicine

Sung Soo Lee, M.D., Sang Kook Lee M.D.

& Yong Il Kim M.D.

Dept. of Pathology

College of Medicine, Seoul National University

A case of 48 year old Korean male with a huge extra-pancreatic retro-peritoneal tumor associated with marked hypoglycemia was reported.

The tumor weighed 2,200 gm., measured 20×20×8 cm., and microscopically was composed largely of spindle-cell masses with low grade malignancy accompanied

by scanty epithelial or glandular components in few areas. Few giant tumor cells were observed. However, the epithelial or glandular tumor components did not reveal any morphological resemblance to acinar or insular structures of the normal pancreas, although some acinus-like structures contained homogeneous eosinophilic material.

Van Gieson's stain and Reticulum stain revealed absence of collagen fibers and reticulum fibers in the spindle-cell masses.

After removal of the tumor, hypoglycemic reaction disappeared; and the patient did well until after 7 months.

The oncologic entity or histologic and histogenetic classification of this tumor was discussed along with previously reported 20 or more cases collected in the literature. Authors' discussion inclined towards the possibility of the functioning extrapancreatic islet cell tumor masked by metaplastic spindle-cell-sarcomatous picture.

Reduction of the patient's blood pressure to normal level was not clearly understood, but was discussed along the line of Goldblatt mechanism.

REFERENCES

- 1) 李濟九 : 迷入脾原基로 부터의 發生을 생각하는
迷入芽腫 朝鮮醫學會誌 30 : 917, 1940,
- 2) Arkless, H.A.: Co-incidence of rhabdomyofibroma of diaphragm, idiopathic hypoglycemia and retro-peritoneal sarcoma., M. Bull. Vet. Admin., 19 : 228-229, 1942.
- 3) August, J. Th. & Hiatt, H.H.: Severe hypoglycemia secondary to a nonpancreatic fibrosarcoma with insulin activity., New Eng. J. Med., 258 : 17-20, 1958.
- 4) Conn, J.W. & Seltzer, E.S.: Spontaneous hypoglycemia., Am. J. Med., 19 : 460-478, 1955.
- 5) De Peyster, F.A. & Gilchrist, R.K.: Surgical aspects of spontaneous hypoglycemia due to occult insulinism. Arch. Surg., 67 : 330, 1953.
- 6) De Peyster, F.A. & Gilchrist, R.K.: The islands of Langerhans Hyperinsulinism, p. 786, Chap. 29; Physiologic principles of Surgery., Saunders, 1957.
- 7) Doege, K.W.: Fibrosarcoma of mediastinum., Ann. Surg., 92 : 955-960, 1930.
- 8) Hiatt, H.H.: Glycolytic activity in vivo of mouse Ehrlich Ascites Tumor., Cancer Resch., 17 : 240, 1957.
- 9) Hines, R.E.: Hypoglycemia apparently due to retro-peritoneal sarcoma., M. Bull. Vet. Admin., 20 : 102-105, 1943.
- 10) Holten, C.: Hypoglycemia-inducing tumor resembling spindle-cell sarcoma., Acta Med. Scandinav., 157 : 97, 1957.
- 11) McMillan, F.L. & Scheibe, J.R.: Islet cell tumors of pancreas., Am. J. Surg., 82 : 759, 1956.
- 12) Mirsky, I.A.: The role of insulinase and insulinase-inhibitors., Metabolism., 5 : 138-143, 1951.
- 13) Porter, M.R. & Frantz, V.K.: Tumors associated with hypoglycemia, pancreatic and extra-pancreatic., Am. J. Med., 21 : 944-961, 1956.
- 14) Ringsted, J. et al.: Hypoglycemia in a case of fibrosarcoma., Nordisk Med., 62 : 1642, 1959.
- 15) Scholz, D. A. et al.: Spontaneous hypoglycemia associated with fibrogenic tumor; Report of two cases., Am. Int. Med., 46 : 796, 1957.
- 16) Seckel, H.P.G.: Post-mortem hepatic glycogenolysis in hyperinsulinism and glycogen disease., J. Clin. Invest., 18 : 723, 1939.
- 17) Skillern, P.G. et al.: Hyper-insulinism due to islet-cell tumors simulating sarcoma; a report of two cases of large tumors composed of round and spindle cells associated with hypoglycemia., Diabetes., 3 : 133-140, 1954.
- 18) Silvis, R.S. & Simon, D.S.: Marked hypoglycemia associated with nonpancreatic tumors., New Eng. J. Med., 254 : 14-17, 1956.
- 19) Staffler, J. J. et al.: Cortico-adrenal tumor with hypoglycemia syndrome, goiter, gynecomastia and hepatosplenomegaly., Clin. Endocrin. Met., 2 : 255, 1949.
- 20) Whipple, A.O.: Surgical therapy of hyper-insulinism., J. Internat. de Chir., 3 : 237, 1958.
- 21) Whipple, A.O. et al. & Conn, J.W. et al.: Quoted from hyper-insulinism and chronic hyperglycemia (Marble, A.), Chap. 12, p. 333-224, The treatment of diabetes mellitus (Joslin, E.P.) Lea & Febiger, 1959.
- 22) Karsh, R.S. et al.: Islet cell carcinoma metastasizing as spindle cell tumor. Am. J. Med., 30 : 619, 1961.

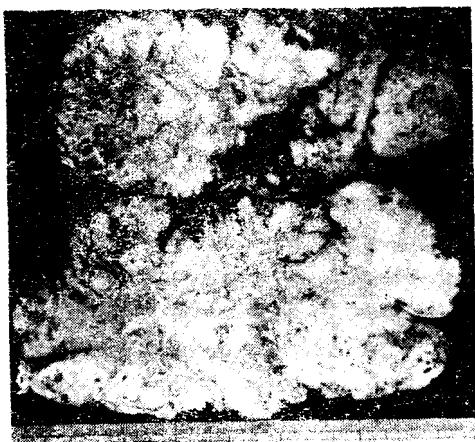


Fig. 1

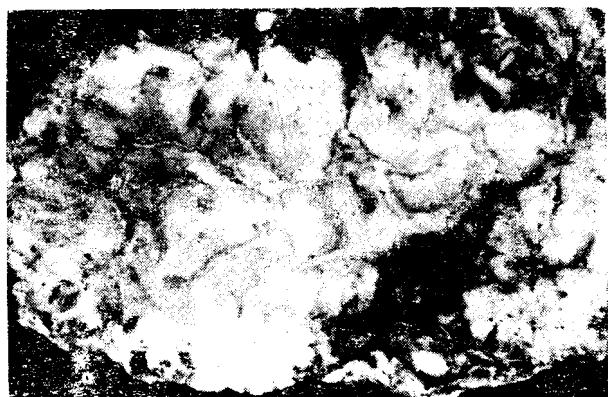


Fig. 2



Fig. 3

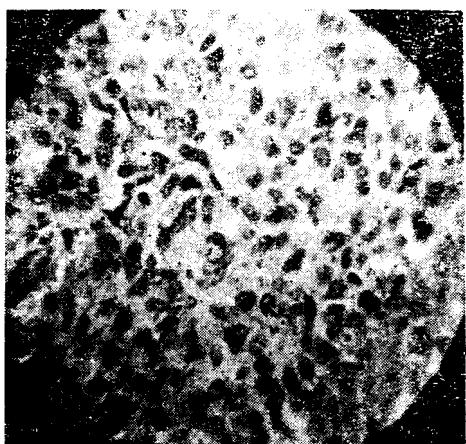


Fig. 4

Legends for Figures

Fig. 1—Cut-surface of the tumor, containing necrotic and hemorrhagic areas.

Fig. 2—Cut-surface of the tumor with necrotic and hemorrhagic areas and also pigmented area.
Magnified from Fig. 1.

Fig. 3—Cut-surface of the tumor, showing necrotic areas and hyalinized areas. Magnified from
Fig. 1.

Fig. 4—Area of spindle-shaped tumor cells.



Fig. 5

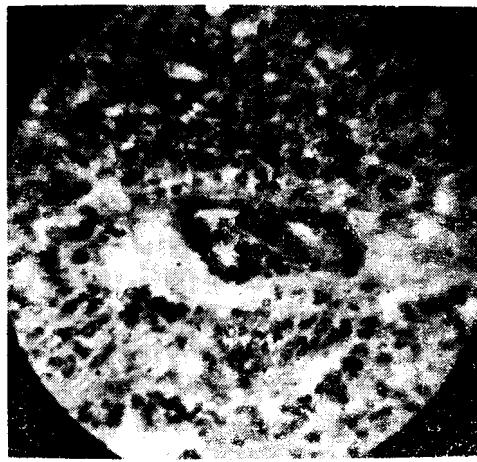


Fig. 6

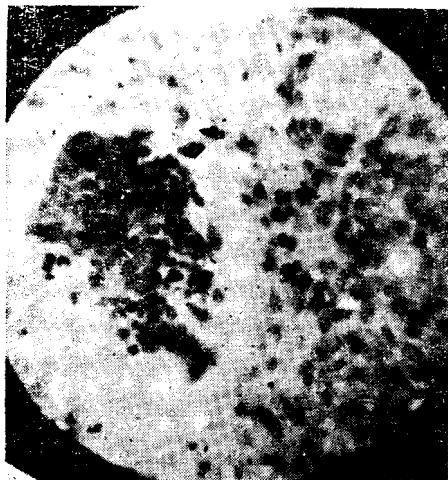


Fig. 7



Fig. 8

Legends for Figures

Fig. 5—Spindle-shaped tumor cells mixed with epithelial or glandular structures.

Fig. 6—Area of spindle-shaped tumor cells containing gland-like structure.

Fig. 7—A huge tumor giant cell, adjacent to spindle-shaped tumor cells.

Fig. 8—Necrotic area, containing slit-like structures, probably due to deposition of lipids.