

폐 유암종을 동반한 제1형 다발성 내분비 선종증 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실

김상윤 · 김남경 · 장영윤 · 조호찬 · 윤태승 · 박근규 · 김혜순

=Abstract=

A case of multiple endocrine neoplasia type 1 with a bronchial carcinoid tumor

Sang Yoon Kim, M.D., Nang Kyung Kim, M.D., Young Yun Jang, M.D.,
Ho Chan Cho, M.D., Tae Sung Yun, M.D., Keun Gyu Park, M.D. and Hye Soon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Approximately, one third of patients with gastrinoma have multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). But bronchial carcinoid tumors occur infrequently and the natural courses of them remain unclear. Recently the somatostatin receptor scintigraphy was reported to be more sensitive than any other tumor-localization methods. A 62 years old woman had multiple ulcers in duodenum. Her gastrin level was markedly elevated. She not only was confirmed to have islet cell tumor in pancreatic head portion with involvement of intra-abdominal lymph node but also was confirmed to have endocrine tumor in the right lower lung through computed tomography and somatostatin receptor scintigraphy. Then, we found that she had parathyroid adenoma and pituitary prolactinoma. Genetic analysis of DNA revealed a nonsense mutation in the MEN 1 gene. We reported this case with a review of the literature because this is the first report of bronchial carcinoid with MEN 1 in Korea. (Korean J Med 72:S244-S249, 2007)

Key Words : Multiple endocrine neoplasia type 1, Carcinoid tumor

서 론

제1형 다발성 내분비 선종증(multiple endocrine neoplasia type 1: MEN 1)은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 11번 염색체 13번 장완(11q13)의 돌연변이가 원인이다^{1, 2)}. MEN 1 유전자에는 10개의 exon이 있으며, 610개의 아미노산으로 이루어진 *menin*을 생산한다²⁾. 원발성 부갑상선기능 항진증(>90%), 췌장소도세포종양(65~75%) 및 뇌하수체 전엽종양(30~65%)을 특징으로 하며 부신, 흉선, 기관지 및 위에도 종양이 드물게 발생하는 것으로 알려져 있다³⁾. 흉선 유암종은 주로 남자에서 발생하며 예후가 좋지 않은 것으로 보고되어 있는

반면, 폐 및 기관지 유암종은 빈도가 5% 미만으로 매우 드물고 주로 여자에서 동반되는 것으로 보고되고 있다^{4, 5)}. 폐 유암종 발생에 염색체 11q13 부위의 결손이 관련되어 있으며, 중장(midgut)에서 유래한 유암종과 달리 전장(foregut)에서 유래한 폐 유암종은 세로토닌 과다분비나 카르시노이드 증후군을 유발하지 않는 것으로 보고되고 있다^{6, 7)}. 국내에서는 조 등⁸⁾이 흉선 유암종을 동반한 MEN 1 환자를 보고한 예는 있었으나 폐 및 기관지 유암종을 동반한 MEN 1 환자는 아직까지 보고된 바가 없었다. 저자들은 원발성부갑상선기능항진증, 가스트린종 및 뇌하수체 프로락틴분비선종을 동반한 환자에서 MEN 1 유전자 돌연변이를 확인하였으며, 옥트

• Received : 2006. 5. 23

• Accepted : 2006. 7. 7

• Correspondence to : Hye Soon Kim, M.D., Department of Internal Medicine, Keimyung University, Dongsan Medicine Center, 194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea E-mail : endocrine@dsmc.or.kr

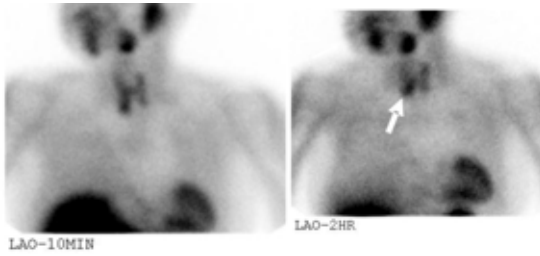


Figure 1. 99mTc-sestamibi scintigraphy. A parathyroid scan shows persistent visualization of the focal uptake in the right lower pole on a delayed wash-out scan.

레오티이드를 이용한 스캔(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)으로 폐 유암종을 진단한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고 하고자 한다.

증 례

환 자 : 62세, 여자

주 소 : 상복부 동통

현병력 : 5년 전 유즙분비(galactorrhea)가 있었으나 저절로 호전되었으며, 2개월 전 상복부 통증으로 개인의원에서 시행한 위내시경 검사에서 다발성 십이지장 궤양 소견을 보여 내원하였다.

과거력 : 5년 전 당뇨병과 고혈압을 진단받고 규칙적으로 투약 중이었다.

가족력 : 3개월 전 딸이 타병원에서 프로락틴분비 뇌

하수체선종을 진단받고, 관찰 중이다.

진찰 소견 : 활력징후는 혈압 180/96 mmHg, 맥박 분당 86회, 호흡수 분당 12회, 체온은 정상이었으며 신장은 152.4 cm, 체중이 58.6 kg이었다. 의식은 명료하였고, 피부 긴장도는 정상이었다. 전경부에 촉진 되는 종물은 없었고 흉부, 복부 및 사지 진찰상 특이소견은 없었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사에서 완전혈구측정 검사는 정상이었다. 혈청 칼슘 11.5 mg/dL (정상 8.5~11.0), 인은 2.5 mg/dL (정상 2.5~4.5)이었고, ALP 163 IU/L (정상 40~122)이었다. 갑상선 기능 검사, ACTH/Cortisol 및 성장호르몬은 정상이었다. 혈중 프로락틴은 677.5 ng/mL (정상 25.0 이하), intact-PTH는 162.9 pg/mL (정상 9~55)로 증가되어 있었다. 공복에서 측정된 혈중 Gastrin이 1920.0 pg/mL (정상 90.0 이하)으로 매우 증가되어 있었다.

영상 소견 : Tc-99m MIBI 부갑상선 스캔에서 우측에 부갑상선 선종 소견을 보였다(그림 1).

전산화단층촬영에서 췌장 두부에 약 10 mm 크기의 조영 증강되는 종괴 및 하행 십이지장의 외측에 림프절 종대가 관찰되었고, 우측 하부 폐야에 약 13 mm 크기의 조영 증강되는 결절(nodule)이 관찰되어 췌장 두부의 소도세포 종양(islet cell tumor) 및 림프절 비대와 우측 하부 폐 결절이 의심되었다(그림 2). In 111-octreotide를 이용한 somatostatin receptor scintigraphy (SRS) 검사상 췌장 두부와 우측 하 폐야 및 하행 십이지장 부근에



Figure 2. Computed tomography. (A) There was a highly enhanced nodule on the pancreatic head (arrow) and borderline sized lymph node along the lateral portion of the descending duodenum. (B) The CT image shows an approximate 13 mm-sized nodule (arrow) at the right lower lung field.

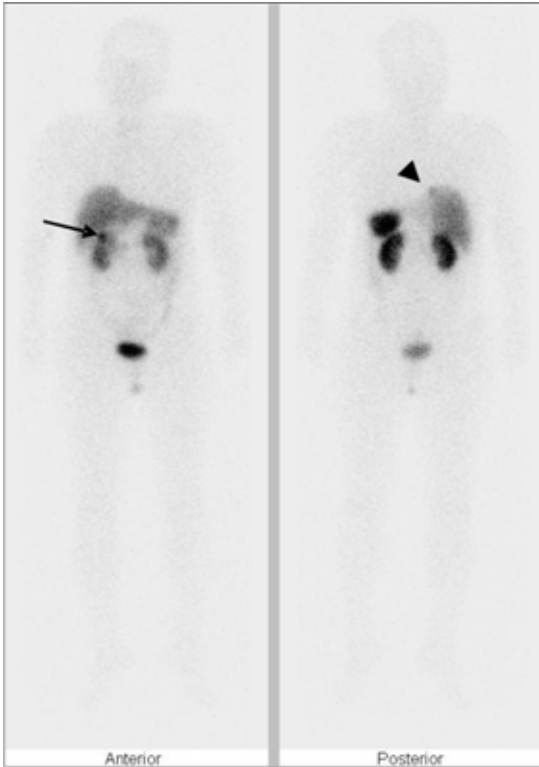


Figure 3. In-111 octreotide scan. The scan shows a focal hot spot in the pancreatic head (arrow) and right lower lung field (arrowhead) compatible with a pancreatic endocrine tumor and bronchial carcinoid tumor.

서 열병소가 관찰되었다(그림 3). 우측 하 폐야에 보이는 열병소는 전산화단층촬영에서 보였던 우측 하 폐야의 결절과 동일한 위치로 판단되었다. 상부 위장 내시경에서 위 체부(body)의 소만부(lesser curvature)에 다발성 융기성 점막(multiple raised nodular mucosa) 및 십이지장 구부(bulb) 및 2번째 구획(2nd portion)에 다발성 궤양이 발견되었고(그림 4), 위 체부에서 시행한 조직검사는 만성 위염이었다.

터키안의 자기공명촬영(Sella MRI)에서는 우측 약 1.6 cm, 좌측 0.6 cm 크기의 뇌하수체 선종이 관찰되었다(그림 5).

유전자 검사 : 환자의 말초혈액에서 genomic DNA를 추출하여 염색체 11q13의 유전자를 sequencing하였으며, exon 3의 126번째 codon이 Trp에서 stop codon으로 바뀌는 nonsense mutation이 발견되었다(그림 6). 프로락틴분비 뇌하수체선종을 진단받은 딸에서도 유전자 검

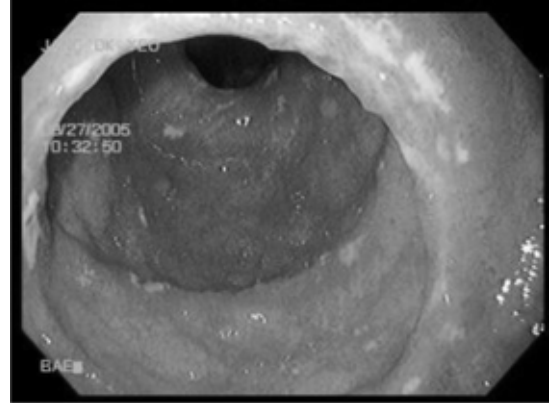


Figure 4. Endoscopic view of the duodenum. There were multiple round small ulcers at the second portion of the duodenum.



Figure 5. Sellar MRI. The image shows an approximate 16 mm- and 6 mm-sized delayed enhanced mass lesions at the right and left side of the pituitary gland, respectively.

사를 실시하였으나 변이가 발견되지 않았으며, 외래를 통해 추가 검사 예정이다.

임상경과 : 가스트린종에 의한 십이지장 궤양에 대해 proton pump inhibitor를 사용 중이며, 췌장두부 및 우폐 하부의 종괴는 전산화단층촬영을 통해 추적 중이다. 진단 후 3개월에 시행한 전산화단층촬영에서 췌장두부와 폐 종괴, 그리고 복부 임파선 종대는 크기와 양상의 변

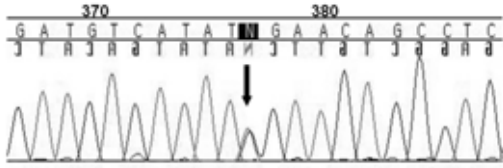


Figure 6. DNA sequence analysis of exon3 revealed a G →A transition at nucleotide 377 (arrow). The transition results in a nonsense mutation causing a substitution of tryptophan with a stop codon at codon 126.

화가 없었다. 프로락틴분비 뇌하수체선종에 대해 bromo-cryptine을 매일 2.5 mg 사용 후 추적관찰에서 프로락틴 수치는 304.91 ng/mL로 감소하였으나 정상보다 높은 수치였으며, 특별한 임상 증상은 동반되지 않았다. 원발성 부갑상선기능 항진증의 치료를 위해서는 부갑상선 선종 수술을 계획 중이다.

고 찰

최근 MEN 1의 진단 및 치료의 발달로 인해 이환율 및 사망률은 감소하고 있다^{5,9)}. MEN 1 환자의 사망에 있어서 부갑상선기능항진증, 가스트린종 및 프로락틴 분비선종을 비롯한 뇌하수체 종양 등과 관련한 사망률은 감소하고 있으며, 오히려 유암종의 발생이 환자들의 장기 생존에 있어 중요하다고 보고되고 있다⁹⁾. 하지만 아직까지 MEN 1과 관련되어 발생하는 유암종 중 전장 (foregut)에 발생하는 유암종, 특히 폐 유암종과 관련된 임상경과 및 예후에 관해서는 잘 알려지지 않았다. 전장에서 발생하는 유암종 중 흉강 내, 특히 흉선에서 발생한 유암종은 예후가 나쁘며 환자의 장기적인 예후 결정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으나, 폐에 발생한 유암종은 빈도가 드물어 잘 연구되어 있지 않은 실정이며, 몇몇 보고에 의하면 병의 진행이 비교적 느린 것으로 보고되고 있다¹⁰⁾. Sachithanandan 등¹¹⁾이 32명의 MEN 1 환자의 흉부전산화단층 촬영 분석을 통해 보고한 바에 의하면, 12명(38%)의 환자에서 폐결절이 있었고, 이 중 6명에서 조직을 통한 진단이 이루어졌는데, 4명에서 폐 유암종이 1명은 췌장 악성종양의 전이로 그리고 1명은 폐에 발생한 원발성 소세포암으로 확인되었다. 조직학적 진단을 하지 않은 6명은 추적관찰에서 폐결절의 변화가 없어 수술 및 진단적 조직 검사를 하지 않은

것으로 보고하였다. 폐 유암종이 확인된 4명 모두 여자였으며 3명은 가스트린종을 동반하고 있었고, 이들에서 폐 유암종에 의한 사망이나 원격전이는 관찰되지 않았으며 정기적인 추적검사에서 크기의 증가나 전이의 소견도 없었다. 이들은 결론적으로 원발 병소의 크기가 작은 경우 폐 유암종의 경우 절제술은 필요하지 않을 것으로 제안하였다. 췌장에 발생하는 내분비 종양이나 중장 (midgut)에서 발생하는 위 유암종 등과 마찬가지로 폐 유암종도 동시에 또는 순차적으로 한 환자에게 다발성으로 발생할 수 있는 것으로 보고되고 있다^{12, 13)}. 본 증례의 경우 폐의 결절이 크기가 작고, 임상적으로 다른 예에서와 같이 내분비 종양에 의한 증상을 유발하지 않았으며, 환자가 고령인 점 등을 감안하여 수술을 하지 않고 추적관찰 중이다. 조직학적 진단은 실시하지 않았으나 SRS 검사가 내분비 종양의 진단에 특이도 및 민감도가 높은 점¹⁴⁾으로 폐에 나타난 결절이 내분비 종양임을 알 수 있었다. 또한 가스트린종이 MEN 1에 동반되어 있는 경우 악성의 빈도가 높지만 대부분 간이나 임파절 전이로 나타나므로 본 증례의 경우 간 전이를 동반하지 않은 폐의 가스트린종 전이의 가능성은 거의 없다고 판단되었다. 앞서 문헌에서 보고한 바와 같이 폐 유암종에 의한 사망이나 원격전이가 없이 비교적 좋은 경과를 보이는 것으로 생각되며, 본 증례의 경우에도 3개월 후 촬영한 전산화단층촬영에서 변화의 증거가 없으나 지속적인 임상경과 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

가스트린종은 주로 췌장과 십이지장에서 유래하는 내분비 종양으로 가스트린을 분비하여 위 점막 상피세포의 과증식과 과도한 위산 분비를 유발하고 소화성 궤양, 설사 등의 증세를 일으킨다. 고가스트린혈증은 신경내분비종양 세포의 증식을 자극하며^{12, 13)}, 위장점막의 enterochromaffin-유사 세포를 지속적으로 자극하여 유암종을 발생시키며, 조직학적으로 진행하여 악성을 야기할 수 있는 것으로 보고되었다¹⁵⁾. 가스트린종은 MEN 1 환자에서 발견되는 췌장 종양의 약 30%를 차지하며, 악성으로 나타나는 경우 주로 임파선이나 간 전이를 동반한다¹⁶⁾. 본 증례는 다발성 십이지장 궤양으로 내원한 환자에서 혈중 가스트린이 증가되어 있었으며, 복부 전산화 단층 촬영에서 췌장두부에 종괴 및 주변 임파절 비대가 관찰되어 췌장에 발생한 가스트린종으로 진단되었다. 수술조직 및 사후 부검을 통한 연구 결과에 의하면 MEN 1 환자의 췌장에는 종양이 발생하기 전에 이미 췌

도세포 증식과 같은 신생물 전단계가 존재하며, 췌장 내에 여러 개의 미세병소가 동시에 존재한다는 보고가 있다¹⁷⁾. 하지만 내분비 종양에 의한 증상이 초기에는 나타나지 않는 경우가 많으며, 특히 MEN 1에 동반된 췌장내 분비종양의 치료에 대해서는 아직까지 논란이 있다¹⁸⁾. 가스트린종의 약 3분의 1에서 MEN 1을 동반할 수 있으며, 다발성으로 발생하는 경향이 있고 악성의 빈도가 높아 근치적 수술이 어렵다¹⁹⁾. 수술적 제거가 가능한 경우 종양을 완전히 제거하는 것이 가장 좋으나, 원격전이가 있는 경우 소화성 궤양의 치료를 위해 proton pump inhibitor를 처방하거나 침윤성 종양의 진행을 막기 위한 화학요법이 시행되는데 성과는 제한적이고, 간에 다발성 전이가 있는 경우 5년 생존율은 20~30%로 보고되었다²⁰⁾. 이 환자는 췌장에서는 두부에 국한된 종괴를 보였지만 복부 임파절 종대를 동반하였으며, MEN 1으로 발현하는 경우 영상학적으로 발견은 되지 않으나, 췌장 내에 다발성으로 발병하는 빈도가 높아 수술적 근치가 어려운 것으로 보고되고 있으므로 궤양치료 위해 proton pump inhibitor를 사용하면서 경과관찰 중이다.

환자는 과거에 유즙분비의 증상이 있었던 점, 혈중 칼슘이 증가 한 점으로 MEN 1이 의심이 되었다. 혈중 프로락틴 및 부갑상선 호르몬이 증가되어 있었으며, 뇌 자기공명 촬영에서 뇌하수체 선종을 확인하였고 부갑상선 스캔을 통해 원발성 부갑상선기능항진증을 진단하였다. 최종적으로 유전자 검사를 통해 MEN 1을 확인하였다.

환자의 가족력 상에서 2녀 1남 중 큰딸이 6개월 전 다른 병원에서 프로락틴분비 뇌하수체선종을 진단받고 추적관찰 중이었으며, 유전학적 검사를 실시하였으나 이상 소견은 발견되지 않았다. 앞으로 형제 5명 및 자녀들을 대상으로 MEN 1에 대한 검사를 실시할 계획이다.

MEN 1은 비교적 드문 질환이나 염색체의 이상이 알려져 있고, 가족 내에서 상염색체 우성으로 유전하므로 유전자 검사를 포함한 적극적인 검사가 실시되어야 할 것이다. 동시에 최근 내분비 종양의 진단에 있어서 민감도와 특이도가 높은 SRS 검사를 통해 이전에 진단되지 않았던 내분비 종양의 진단이 용이할 것으로 사료되며 많은 예들을 바탕으로 병의 자연 경과와 환자의 예후에 중요한 인자들을 파악하고 치료하려는 노력이 필요할 것이다.

요 약

제1형 다발성 내분비 선종증은 부갑상선, 췌장, 뇌하수체 등 내분비 종양이 동시에 발생하는 질환이다. 그 외에 위장이나 흉선 및 폐 등에 유암종이 동반되는 경우가 보고되고 있으며, 폐 유암종은 빈도가 매우 드물어 국내에는 보고된 예가 없었다. 저자들은 상복부 통증을 주소로 내원한 62세 여자 환자에서 호르몬 검사와 상부 내시경 검사, 방사선 검사 및 옥트레오타이드(octreotide)를 사용한 somatostatin receptor scintigraphy (SRS)를 통해 췌장 두부의 가스트린종, 프로락틴 분비 뇌하수체 선종, 원발성 부갑상선 기능항진증 및 폐 유암종을 진단하고 유전자 검사를 통하여 제1형 다발성 내분비선종증을 확인하였다. 국내에서는 폐 유암종을 동반한 제1형 다발성 내분비 선종증의 보고가 아직까지 없었기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 제1형 다발성 내분비 선종증, 폐 유암종

REFERENCES

- 1) Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. *Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. Ann Intern Med* 129:484-494, 1998
- 2) Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. *Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science* 276:404-407, 1997
- 3) Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT. *Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. Medicine* 83:43-83, 2004
- 4) Gibril F, Chen YJ, Schrupp DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, Reynolds JC, Louie A, Entsuah LK, Huang K, Asgharian B, Jensen RT. *Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. J Clin Endocrinol Metab* 88:1066-1081, 2003
- 5) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordini C, Conte-Devolx B, Falchetti

- A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. *Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab* 86:5658-5671, 2001
- 6) Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, Swallow JL, Kester MB, Lubensky IA, Zhuang Z, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Chandrasekharappa SC, Crabtree JS, Kim YS, Heppner C, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ, Liotta LA, Collins FS, Travis WD, Emmert-Buck MR. *Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. Hum Mol Genet* 6:2285-2290, 1997
- 7) Leotelela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. *Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. Endocr Relat Cancer* 10:437-450, 2003
- 8) 조민호 이근만, 송대훈, 안철우, 김경래, 황정주, 백효채. 흉선 유암종을 동반한 제 1형 다발성 내분비 선종증 1 예. *대한내과학회지* 69:428-433, 2005
- 9) Wilkinson S, Teh BT, Davey KR, McArdle JP, Young M, Shepherd JJ. *Cause of death in multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg* 128:683-690, 1993
- 10) Teh BT, McArdle J, Chan SP, Menon J, Hartley L, Pullan P, Ho J, Khir A, Wilkinson S, Larsson C, Cameron D, Shepherd J. *Clinicopathologic studies of thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. Medicine* 76:21-29, 1997
- 11) Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. *Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. Cancer* 103:509-515, 2005
- 12) Grama D, Skogseid B, Wilander E, Eriksson B, Martensson H, Cedermarck B, Ahren B, Kristofferson A, Oberg K, Rastad J. *Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: clinical presentation and surgical treatment. World J Surg* 16:611-619, 1992
- 13) Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G, Foulis A, Imrie C, Bishop AE, Polak JM, Hacki WH, Stamm B, Heitz PU. *Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med* 322:723-727, 1990
- 14) Fanti S, Farsad M, Battista G, Monetti F, Montini GC, Chiti A, Savelli G, Petrella F, Bini A, Nanni C, Romeo A, Franchi R, Bombardieri E, Canini R, Monetti N. *Somatostatin receptor scintigraphy for bronchial carcinoid follow-up. Clin Nucl Med* 28:548-552, 2003
- 15) Ahlman H, Wangberg B, Nilsson O. *Growth regulation in carcinoid tumors. Endocrinol Metab Clin North Am* 22:889-915, 1993
- 16) Skogseid B, Rastad J, Oberg K. *Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and screening. Endocrinol Metab Clin North Am* 23:1-18, 1994
- 17) Thompson NW, Lloyd RV, Nishiyama RH, Vinik AI, Strodel WE, Allo MD, Eckhauser FE, Talpos G, Mervak T. *MEN I pancreas: a histological and immunohistochemical study. World J Surg* 8:561-574, 1984
- 18) Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, Celik I, Kann PH, Rothmund M. *Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Ann Surg* 242:757-764, 2005
- 19) Norton JA, Jensen RT. *Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg* 240:757-773, 2004
- 20) Stabile BE, Passaro E Jr. *Benign and malignant gastrinoma. Am J Surg* 149:144-150, 1985