

한국인에서의 다발성 내분비선종증의 특징

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실, ¹강원대학교 의과대학 외과학교실

양 정 현 · 우 상 옥¹

The Characteristics of Multiple Endocrine Neoplasia in Korean

Jung-Hyun Yang, M.D. and Sang-Uk Woo, M.D.¹

Purpose: Multiple Endocrine Neoplasm (MEN) is a rare, complex and familial disease. There are MEN syndromes are inherited in an autosomal dominant fashion with high penetrance. The variations in the RET gene play an important role in the MEN syndromes. Recent advances in diagnosis, treatment and genetic study of patients with MEN in Korean are reviewed.

Methods: There were 79 cases and 20 families with MEN syndromes in Korea which based on my experiences and 27 published papers. According to subtypes, there were classified and analyzed.

Results: Mean age was 37.9 ± 11.5 years old. Sex ratio was 1 : 2.6. There were 7 families and 23 cases with MEN type I in Korean. The clinical characteristics of MEN I in Korean are mostly not different from the previous reports except older age (mean=43.2 old-year) at diagnosis. The frequency of the MEN I germ-line mutation in Korean MEN I (80%) families was similar to those reported previously. There were 13 families and 52 cases with MEN type II A in Korean. Three-quarters (9/12) of the Korean patients with MEN IIa had RET mutations on codon 634 of exon 11 (4 patients, C634; 4 patients, C634Y; 1 patient, C634W), but a quarter (3/12) had mutations on codon 618 of exon 10 (2 patients, C618R; 1 patient, C618S). A small medullary carcinoma in a patient of MEN type II A family was detected by genetic mutation screening in SMC. MEN IIb was reported only 4 cases. A case showed a codon 918 mutation (M918T) at exon 16 of RET proto-oncogene.

Conclusion: Multiple endocrine neoplasia is rare hereditary cancer syndromes expressing a variety of tumors. With

understanding of the molecular and clinical pathology of MEN syndromes, genetic screening is now feasible, and treatments have become more individualized based on genetic information of Korean. (Korean J Endocrine Surg 2005;5:1-6)

Key Words: Multiple endocrine neoplasm (MEN), Germ-line mutation, Korean

중심 단어: 다발성 내분비선종증, 배선돌연변이, 한국인

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, ¹Department of Surgery, College of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

서 론

다발성 내분비선종증(multiple endocrine neoplasia, MEN)은 산발성 또는 가족성으로 발생할 수 있으며, 호르몬 생성을 생성하거나 분비하는 종양이 여러 장기 형태에서 동시 또는 따로 발생하는 것으로 정의할 수 있다. 특정 유전자의 돌연변이로 2개 이상의 종양이 복합된 형태로 존재하게 된다. 다발성 내분비선종증은 낮은 유병률을 가지나, 유전자적 돌연변이가 발생한 특정 가족에 있어 종양 발생의 고위험성을 갖는 특징이 있다. 이러한 고위험 가족 구성원에 대한 유전자분석은 증상의 발현 전에 유전자 돌연변이의 유무를 조기에 감별하는 데 목적이 있다. 저자들은 다발성 내분비선종증의 진단과 치료에 관하여 간단히 살펴보고 국내문헌에 보고된 한국인의 다발성 내분비선종증의 특징과 유전자 연구를 고찰하고자 한다.

역사적 배경

역사적으로 보면 1903년 Erheim(1)이 말단 비대증환자의 부검에서 뇌하수체의 종양과 부갑상선의 종양이 있는 환자에 최초로 보고하였으며, 1953년 Underdahl등(2)이 뇌하수체, 부갑상선 및 췌장섬세포 샘종을 가진 8명의 환자를 보

책임저자 : 양정현, 서울시 강남구 일원동 50번지

☎ 135-710

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실

Tel: 02-3410-3463, Fax: 02-3410-0040

E-mail: jhyang@smc.samsung.co.kr

고하였다. Wermer(3)는 1954년 다발성 내분비종이 보통 유전자 우성으로 유전되는 것을 보고하였으며, Sipple(4)이 1961년에 갈색세포종, 갑상선 수질암 및 부갑상선 선종의 관련성을 주장하였다. 1968년 Steiner등(5)에 의해 다발성 내분비선종증이 공식적인 명칭으로 제시됐으며, 다발성 내분비선종은 최초에는 내분비 종양의 조합에 의한 새로운 질환으로의 분류를 위해 만들어졌으며, Wermer 증후군을 다발성내분비종증 1형으로 Sipple 증후군을 다발성내분비종증 2형으로 분류하였고, MEN 3를 가족성이 없는 경우로 분류하였다. Chong등(6)은 1975년에 제2형에서 부갑상선기능항진이 있는 경우를 2A형과 점막신경종이 있는 경우를 2B로 분류하였다. 일반적인 다발성 내분비 선종증은 보통염색체 우성으로 유전되는 것을 의미하며, 가족성 다발성내분비선종증을 의미한다. 진단을 위한 방법으로 영상에 의한 방법과 호르몬의 분석방법의 비약적인 발전으로 진단의 정확성과 조기 진단의 가능성이 높아졌다. 또한, 염색체의 이상에 대한 활발한 연구로 환자의 예측과 예방적인 치료도 가능하게 되었다. 염색체 연구는 Larsson등(7)에 의해 다발성 내분비 선종증 1형에서 염색체 11 (11q13)의 이상을 보고하였으며, Chandrasekharappan등(8)이 MEN 1유전자의 단백질 부산물인 *menin*을 밝혀냈다. Gardner등(9)에 의해 1993년 RET 유전자의 돌연변이가 다발성 내분비선종증 2A형과 2B형에 관련이 있음을 보고하였으며, 1993년 Mulligan등(10)에 의해 다발성 내분비선종증 2A형 가족에서 RET 원발암유전자의 과소돌연변이를 밝혀냈고, Hofstra등(11)이 1994년에 다발성 내분비선종증 2B형에서 codon 918의 돌연변이로 RET 단백질의 tyrosine kinas domain에 있는 methionine이 threonine으로 대체되는 것을 밝혀냈다.

MEN의 진단 및 치료

MEN 1의 특징은 부갑상선의 증식, 췌장과 십이지장의 신경내분비선종양과 뇌하수체전엽선종의 동시 발생이다. 임상적 발현은 30대와 40대에서 흔히 발생한다. 가장 흔한 이상은 부갑상선 증식으로 거의 모두에서 발생하며 다음으로 십이지장 췌장 신경내분비종과 뇌하수체선종이 발생한다. 환자의 약 90~97%는 부갑상선기능항진증의 생화학적 검사소견을 가지며 반면 십이지장이나 췌장의 신경내분비종양은 30~80%에서 나타나고 뇌하수체 종양은 15~50%에서 발생한다. 가스트린종양과 인슐린종양이 흔히 나타난다. MEN 1에서 발현되는 부갑상선기능항진증의 증상은 산발성 일차성 부갑상선 기능항진증의 증상과 비슷하다. 많은 환자에서 장기간 관찰동안 무증상 고칼슘혈증이 있을 수 있다. 유증상환자에 신결석 또는 신석회화증이 발생할 수 있다. 골격근 합병증은 발생하나 드물다. 진단은 혈청칼슘과 부갑상선 호르몬 수치로 된다. MEN 1의 부갑상선 기능항진증의 외과치료 목적은 과칼슘혈증의 재발빈도를 최

소화하는 반면 또한 영구성 부갑상선 저하증 합병증을 최소화하는 것이다. 적절한 외과적 술기는 3과 1/2개 부갑상선절제술 후 잔존 부갑상선 조직을 목에 남기거나 또는 전체 4개 부갑상선절제술을 시행하고 부갑상선 조직을 전완의 근육내 자가이식하는 것이다. 가스트린종양 또는 졸링거-엘리슨증후군 환자에서 나타나는 징후와 증상은 상복통, 역류성 식도염, 분비성설사, 체중감소 등이다. 진단시 약 70~80%의 환자에서 활동성 소화성 궤양이 있다. MEN 1에서 발생하는 가스트린 종양은 보통 악성으로 십이지장벽 내나 췌장두부에 있으며 내시경 초음파, CT 그리고 혈관조영술이 위치파악에 이용된다. 가스트린 종양에 대한 수술은 광범위구역절제나 췌십이지장절제술로 종양의 진행 억제 또는 속발성 악성 확산을 예방할 목적으로 시도된다. 인슐린 종양에 대하여는 이상적 약물요법은 없다. 우선치료는 정확한 위치설정과 종양의 수술적 절제이다. 뇌하수체 종양은 수술적 절제나 방사선조사를 필요로 할 수 있다. 부로모 크립틴, 즉 도파민 촉진제이며 프로락틴 분비억제제를 프로락틴 종양의 약물치료로 사용해 왔다.

MEN 2A와 2B 증후군은 보통 염색체 우성 양식으로 유전된다. 특히 2B는 산발적으로 발생하거나 다음 세대들에서 보통 염색체 우성유전에 새로운 돌연변이로 생겨난다. 양측성 갑상선 수질암은 MEN 2A나 2B에 이환된 거의 모든 환자에서 발생한다. 이외에도 MEN 2A 환자는 갈색종(약 50%)이나 부갑상선 증식증(약 25%)이 동반될 수 있다. MEN 2B는 갑상선 수질암, 갈색종, 점막성 신경종, 위장관의 미만성 신경절 신경종, 골격근계 기형, 그리고 마판향 체형과 함께 발생한다. 따라서 2B는 특징적 체형을 가졌으며 보다 초기에 갑상선 수질암이 발생하며 훨씬 공격적이다. 최근 MEN 2A, 2B형 환자는 RET protooncogene에서 germline mutation의 확인으로 위험군에서 screening test로 가능하다. 돌연변이의 발견은 더 이상의 검사없이 조기 갑상선 절제술을 하여야 한다. 적어도 MEN 2형 환자는 5세 이전에 갑상선 절제를 추천한다. 갑상선 수질암은 양측성이며 병소가 여러 개이고 일찍부터 경부림프절로 전이하므로 갑상선 전절제술과 림프절절제술이 권장된다. 또한 부신 갈색종에 대해서는 한쪽 갈색종환자는 한쪽 부신 절제술을 주장한다. 왜냐하면 10년 이상 장기 추적하면 환자의 절반에서만 반대측에 발생하고 연속적 생화학과 방사선 검사를 통하여 쉽게 반대편 갈색종을 발견할 수 있으며 부신 기능 저하의 에디슨 상태의 위험성이 상당하기 때문이다. MEN 2A, B의 예후는 근본적으로 갑상선질환의 예후에 따른다.

한국인에서의 다발성 내분비선종증의 특징

한국에서의 다발성 내분비선종증에 대한 연구는 1986년 오등(12)이 방사선학적으로 진단된 다발성 내분비선종증 1형 1예를 보고한 이후로, 2000년 이전에는 증례 보고가 다

수였으나, 2000년 이후로는 염색체에 대한 다양한 유전자 분석 기법으로 연구가 활발히 진행 중이다. 보고된 문헌(12-39)에 의하면 다발성 내분비선종증 1형 환자는 17명이며, 2A형과 2B형은 각각 24명과 4명이었다. 그 중 보고에 있어 중복된 예는 제외하였다. 평균 연령은 37.9 ± 11.5 세였고, 다발성 내분비선종증 1형에서 평균연령은 43.2세였다.

1) 다발성 내분비선종증 1형의 임상양상과 특징

한국의 다발성 내분비선종증 1형의 임상적 특징으로는 소화궤양과 저혈당이 각각 5 (29.4%)에, 수양성 설사가 4 (23.5%)에, 생식샘저하증, 당뇨 및 신석이 각각 3 (17.6%)에 있으며, 그 밖에 말단비대증, 무월경 및 골다공증이 있었다. 보고된 17예에서 부갑상선의 병변은 선종과 증식증이 각각 9 (52.9%)에와 6 (35.3%)에였고, 뇌하수체병변은 프로락틴 분비종양, 기능성 선종 및 비기능성 선종이 각각 10 (58.8%)에, 4 (23.5%)에 및 1 (5.9%)에였다. 췌장의 병변은 가스트린종, 인슐린종, 글루카곤종, 성장억제호르몬종 및 VIP종이 각각 6 (35.3%)에, 4 (23.5%)에, 2 (11.8%)에, 2 (11.8%)에 및 1 (5.9%)에였고, 그 밖에 동반된 질환으로 유암종과 부신선종이 각각 2예와 5예에서 발견되었다.(12-26) 다발성 내분비선종증 1형에서 내분비 질환의 임상적 발현은 20대나 40대에서 주로 시작되나 드물게 10세 이전에서 시작되기도 한다.(40) 다발성 내분비선종증 1형에서 부갑상선의 기능 항진증은 약 95%에서 동반되며, 대다수에서 증상이 없으나 소화성궤양, 신석증 및 골밀도의 감소가 보고되고 있다.(41,42) 뇌하수체 종양은 15~90%에서 동반되며 일반적으로 비기능성 종양이 다수이나, 프로락틴 분비종양, 성장호르몬 분비종양 및 부신피질분비 종양이 각각 약 60%, 25% 및 3%로 동반되며, 이로 인해 무월경, 말단비대, 유즙분비 및 갑상선 기능항진 등의 증상이 발현된다.(43,44) 췌장의 종양은 20대 또는 40대에서 대다수의 증상을 나타내나 생화학적 이상 발생은 20대에 나타날 수 있다.(45) 췌장의 종양은 약 30~80%에서 동반되며,(3) 췌장 폴리펩타이드 분비 종양이 다수를 차지한다. 기능성 종양 중에서는 가스트린종이 약 54%까지도 보고되고, 그 다음으로 인슐린종이며 그밖에 글루카곤종, 성장호르몬종, 성장억제 호르몬종 및 VIP종이 드물게 보고된다.(46)

2) 다발성 내분비선종증 2A형과 2B의 임상양상과 특징

다발성 내분비선종증 2A형 임상양상은 경부 종괴가 16 (66.7%)에로 다수였고, 두통과 고혈압이 각각 5 (20.8%)에와 3 (12.5%)에였다. 그 밖에 심계항진, 복부 불편감 및 급성 심근경색이 각각 1예씩 있었다. 모든 환자에서 갑상선 수질암이 있었고, 갈색세포종이 12 (50%)에였으며, 부갑상선 증식증이 5 (20.8%)에였다.(27-35) 다발성 내분비선종증 2B인 4명의 환자 모두 Marfanoid 외양이었으며, 3명의 환자에서 Hirshsprung 질환이 동반되었고, 경부종괴, 두통, 고혈압 및

심계항진이 각각 2예였다. 모든 예에서 갑상선 수질암과 점막 신경종이 있었고, 3예에서 갈색세포종이 있었다.(36-39) 다발성 내분비선종증 2형 환자의 90% 이상에서 결과적으로 갑상선 수질암이 발생하는 것으로 보고된다.(47,48) 다발성 내분비선종증 2A형은 다발성 선종증 2형의 75%를 차지하며, 갑상선 수질암, 갈색세포종 및 부갑상선 선종이 각각 90%, 50% 및 20~30% 동반된다.(46-48) 다발성 내분비선종증 2B형은 갑상선 수질암, 갈색세포종, Marfanoid 외양 및 점막과 장관의 신경종을 특징으로 하며 부갑상선 항진증은 동반하지 않는다.(50)

3) 다발성 내분비선종증의 외과적 치료

부갑상선의 병변은 아전절제와 전절제를 각각 7예 시행하였다. 췌장의 병변은 8 (57.1%)예에서 원위부 절제를 시행하였으며, Whipple 수술과 전절제를 각각 4예와 2예 시행하였다. 뇌하수체병변은 3예에서 경접합동접근법으로 절제를 시행하였으며, 2예에서는 내과적 치료만을 시행하였다. 갑상선 수질암은 갑상선 전절제를 13예에서 시행하였으며, 전절제와 중앙림프절 광청술을 6예 및 전절제와 변형근치적 경부림프절 광청술을 7예 시행하였다. 부신의 병변은 일측절제와 양측절제가 각각 5예와 6예였다.(12-39) 부갑상선 항진증의 수술 목적은 가능한 지속적인 정상 혈장칼슘농도를 성취하는 것이며, 수술에 의한 갈색세포종이나 합병증을 피하고 재발 시 수술적인 접근을 용이하게 하는데 있다. 따라서 아전절제술이나 전절제술 후 이소성 자가이식술이 적절한 수술이다.(51) 췌장 섬세포 종양 중 가스트린종은 약 40%에서 동반되며, 진단 시 50%에서 전이가 발견된다.(49) 다발성이며, 전이가 있는 다발성 내분비선종증 1형과 관련된 가스트린종에 있어서는 수술의 역할과 시기에 있어 논란이 있으나, 전이가 있는 가스트린종에서 과감한 수술로 생존율의 호전을 보고하기도 한다.(52,53) 인슐린종은 수술이 원칙이며, 가스트린종을 제외한 췌장의 병변에서는 적출술, 원위부 췌장절제술 및 더욱 확대된 수술도 가능하다.(53) 뇌하수체 병변은 약 2/3에서 미세선종이며, 프로락틴 분비종양이 가장 많고 산발성 종양과 유사한 경과를 갖는다.(54) 다초점성의 C-세포 증식은 다발성 내분비선종증 2형에서 갑상선 수질암의 전구단계로 작용하며, 갑상선 수질암은 다발성의 림프절 전이와 폐, 간 및 골전이의 경향이 있다. 따라서 질환의 예방과 치료는 최초의 적절한 치료에 의존하며, 갑상선 전절제와 림프절 광청술을 악성 종양의 발전 단계 전에 시행하는 것을 권고하고 있다.(49, 55-57) 갈색세포종은 복강경적 피질 보존 부신절제가 적절한 수술방법이다.(58)

4) 다발성 내분비선종증의 염색체 연구

다발성내분비선종 1형에서의 유전자 돌연변이는 11q13의 exon 2 (200~201 insAGCC), exon 7 (1023A>G), exon 7

(969C>A, Y323X), exon 7 (973G>C), exon 9 (383C>T) 및 exon 9 (1213C>T, Q405X)이 보고되고 있다.(23-26,59) 다발성내분비선종 2A형에서는 exon 10의 codon 618 (TGC>CGC, TGC>CGC)와 exon 11의 codon 634 (TGC>TGG, TGC>CGC, TGC>TAC)의 RET-원발암유전자의 돌연변이가 보고되며, 8개 codon에 발생할 수 있는 55개의 과오돌연변이를 탐지할 수 있게 도안된 oligonucleotide microarray를 이용한 연구를 보고했다.(31,34,35) 다발성내분비선종 2B형에서는 exon 16의 codon 918 (ATG>ACG)을 보고하고 있다.(39) 다발성 내분비선종 1형에 있어 배선돌연변이는 400개 이상이 알려져 있으며,(59) 돌연변이는 exon 2에서부터 exon 10까지 모두에서 발견된다. MEN 1 유전자는 종양억제 유전자로 two hit model로 종양의 발생을 설명하며, 이 유전자에 의해 생산되는 menin 단백질의 변이는 종양억제 유전자로서의 기능을 상실하여 다발성의 종양이 발생하는 것으로 추정된다.(7,8,60) 특정하게 빈발하는 돌연변이부위는 없으며 유전형과 표현형사이의 상관관계도 증명되지 않고 있다.(61) 가족성 다발성 내분비종증 1형에서 약 80%에서 원인이 되는 유전자적 결함을 발견할 수 있으며,(62) 유전자 분석방법의 민감도의 문제로 10~30%에서는 돌연변이를 찾지 못할 수 있다.(63) 다발성 내분비종증 2A형의 돌연변이는 비교적 제한적으로 RET exon 10, 11, 13, 14, 15 및 16에서 찾을 수 있고,(49) 또한 주된 돌연변이는 과오돌연변이로 대부분의 RET 돌연변이를 exon 10과 11에서 찾을 수 있다. 다발성 내분비종증 2A형 환자의 98%는 codon 609, 611, 618, 620 및 634에서 과오돌연변이를 찾을 수 있다.(64-67) 다발성 내분비종증 2B형에서는 codon 918의 95% 이상에서 점돌연변이가 발견된다.(11,67,68) RET 돌연변이의 양상에 따라 수질암 환자의 임상양상이 다르며, exon 11의 codon 634의 돌연변이가 있는 경우에 갈색세포종이나 부갑상선 항진증이 자주 동반되고, C634R인 경우가 C634Y에 비해 림프절 전이와 원격전이이 더 빨리 발생하는 것으로 보고한다.(64,69,70) 유전자 검사의 선별검사로의 역할은 다발성 내분비선종 1형에서의 역할은 명확하지 않으나, 악성종양의 발생 전에 진단을 위해서는 유전자 선별검사를 10대 초반에 시작해야 한다고 보고한다.(71) 다발성 내분비종증 2형에서는 갑상선 수질암이 생존율에 주된 역할을 하며, 위험도에 따라 고위험군(MEN 2B and/or RET codon 883, 918 또는 922)은 1세 이하, 중등도 위험군(RET codon 611, 618, 620, 또는 634)은 5세 전에 및 저위험군(RET codon 609, 768, 790, 791, 804 또는 891)은 20 (5~10)세 전에 예방적 갑상선 전절제술과 경부림프절 광청술을 권고하고 있다.(49,55-57)

결 론

한국인에 있어서의 다발성 내분비종증은 문헌상 1형 17

예, 2A 24예, 2B 4예였고 이들을 문헌 고찰하였다. 이 질환은 다양한 질환의 복합체로써 종양의 악성화와 그 분비하는 호르몬에 의한 증상이 특징적이며, 또한 보통염색체 우성으로 유전되어 특정 가족에 환자가 군집을 이룬다. 위에 기술되지 않은 다른 질환들이 동반될 수 있으며, 또한 산발성의 환자가 존재하므로 가족성 다발성 내분비종증과의 구분이 필요하다. 영상진단과 생화학적 진단 기술의 향상으로 환자의 병변을 찾고 질환의 발생 시 치료적인 접근도 용이해졌다. 유전자 선별검사는 돌연변이가 발견되지 않은 가족구성원에게는 불필요한 선별검사를 시행하지 않고 질환의 발생에 대한 두려움을 없애줄 수 있으며, 고위험군에서는 지속적인 선별검사를 통해 암을 조기에 발견하거나 예방적인 절제술을 통해 예방할 수도 있다. 따라서 이를 위해서는 한국의 실정에 적합한 유전자 분석방법과 윤리적인 문제에 대한 명확한 기준의 확립이 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

- 1) Erdheim J. Zur normalen und pathologischen histologie der glandula thyreoidea, parathyroidea und hypophysis. *Beit Z Path Anat Z Allg Path* 1903;33:158-236.
- 2) Underdahl LO, Woolner LB, Black BM. Multiple endocrine adenomas: report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1953;13:20-47.
- 3) Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954;16:363-71.
- 4) Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961;31:163-6.
- 5) Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism, and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore)* 1968;47:371-409.
- 6) Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1975;35:695-704.
- 7) Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjold M. Multiple endocrine neoplasia type 1 maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988;332:85-7.
- 8) Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia- type 1. *Science* 1997; 276:404-7.
- 9) Gardner E, Papi L, Easton DF, Cummings T, Jackson CE, Kaplan M, et al. Genetic linkage analysis studies map the multiple endocrine neoplasia type 2 loci to a small interval on chromosome 10q11.2. *Hum Molec Genet* 1993;2:241-6.
- 10) Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germline mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;

- 363:458-60.
- 11) Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the RET protooncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994;367:375-6.
- 12) 오강렬, 이남심, 장동석, 유관희, 백홍선. 다발성내분비종양 Type I 1예. *대한내과학회지* 1986;31:229-35.
- 13) 장학철, 이명식, 이병두, 김성연, 조보연, 이홍규 등. 제1형 다발성 내분비선종 1예. *대한의학협회지* 1989;32:1011-6.
- 14) 천성원, 문인성, 김준기, 박우배, 전정수, 박상원 등. 제1형 다발성 내분비종양 1예. *외과학회지* 1991;40:684-90.
- 15) 빈중선, 임성희, 김병태, 최문기, 장연복, 유형준 등. 자매에서 발생한 제 1 다발성내분비선종. *대한내과학회지* 1993;45 (Suppl 1): 236.
- 16) 김홍규, 김철희, 박종열, 송영기, 이기엽, 김기수. 한국인에서 제1형 다발성내분비종증의 임상양상. *대한내분비학회지* 1996; 11:163-74.
- 17) 조영석, 유순집, 성용직, 차봉연, 이광우, 손호영 등. 제1형 다발성내분비선종증 1예. *대한내분비학회지* 1997;12:111-9.
- 18) 이도상, 송무형, 김 옥, 박일영, 원종만. 제1형 다발성 내분비종양 1예. *대한외과학회지* 1997;53:287-93.
- 19) 김민규, 홍상범, 홍승모, 한덕중, 홍석준, 김상욱 등. 이차성 무월경과 골다공증으로 발현된 제1형 다발성내분비선종증 1예. *대한내분비학회지* 1998;13:684-9.
- 20) 최원혁, 박유정, 홍인철, 이한철, 박세훈, 최성철 등. 수양성 설사로 발현된 다발성 내분비 선종증 1예. *대한내분비학회지* 2001;16:231-7.
- 21) 이영미, 정훈용, 최선용, 강호형, 명승재, 양석균 등. 줄링거-엘리슨 증후군과 동반된 내분비종 1형 1예. *대한소화기학회지* 2002;39:50-4.
- 22) 김장한, 이진욱, 이우호, 김용일. 복합내분비샘신생물 제1형 환자에서 다양한 호르몬 발현을 보이는 다발성 이자샘세포종양-1예 보고. *대한병리학회지* 2002;36:184-6.
- 23) 이시원, 최영식, 박요한, 오경승, 신중우, 김일진 등. VIPoma와 동반된 다발성 내분비 선종증 1예. *대한내분비학회지* 2005; 20:64-70.
- 24) 박세은, 강은석, 이현주, 김소현, 김형진, 도미형 등. MEN1 유전자 돌연변이를 동반한 제1형 다발성 내분비선종 1예. *대한내분비학회지* 2005;20:71-7.
- 25) 이강대, 김주연, 문효성, 최소희, 이환호, 최영식 등. 제1형 다발성 내분비선종증을 가진 한가족의 유전자변이 분석. *대한이비인후과학회지* 2005;48:347-51.
- 26) Park JH, Kim IJ, Kang HC, Lee SH, Shin Y, Kim KH, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in Korean families with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) or MEN1-related disorders. *Clin Genet* 2003;64:48-53.
- 27) 박정배, 김계영, 길현교, 백해진, 이영천, 최문기 등. 제2형 다발성 내분비선종 1예. *대한의학협회지* 1989;32:675-82.
- 28) 한명희, 김진희, 김문제, 김기수, 김삼수. 제2형 다발성 내분비선종증(MEN type 2A) 1예. *대한내과학회지* 1990;38:835-41.
- 29) 천상배, 김성은, 정윤식, 안광진, 이형철, 허갑범. 가족력이 있는 제2형 다발성 내분비선종증(MEN 2A) 1예. *대한내과학회지* 1992;42:842-50.
- 30) 김지은, 김병준, 김성훈, 김경아, 정재훈, 이명식 등. 제 2A형 MEN 가계에서 genetic mutation screening으로 발견한 small medullary thyroid cancer. *대한내분비학회지* 1998;13:230-9.
- 31) 양희영, 박영진, 권혁준, 최국진, 박재갑. 다발성 내분비종증 2A형 환자가족에서의 RET유전자 배선돌연변이. *대한암학회지* 1999;31:867-75.
- 32) 갈홍호, 이미덕, 김영옥, 신영구, 윤정환, 강성준 등. 급성심근경색을 동반한 다발성 선종증 2A형 1예. *대한내분비학회지* 1999;14:189-96.
- 33) 박재훈, 이해경, 남석진, 정재훈, 이명식, 양정현. 제 2A형 다발성 내분비선종증(MEN type 2A) 3예. *대한외과학회지* 2000; 59:115-23.
- 34) 김형훈, 김현진, 정윤재, 민용기, 이명식, 이문규 등. 한국인 갑상선 수술암 환자에서 RET 원종양유전자 점돌연변이 양성. *대한내분비학회지* 2003;18:360-70.
- 35) Kim IJ, Kang HC, Park JH, Ku JL, Lee JS, Kwon HJ, et al. RET oligonucleotide microarray for the detection of RET mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. *Clin Cancer Res* 2002;8:457-63.
- 36) 김양리, 유순집, 손현식, 윤건호, 강무일, 홍관수 등. 제3형 다발성 내분비선종(MEN type 3) 1예. *대한내과학회지* 1991;41: 703-9.
- 37) 천은미, 이가희, 남현식, 권교선, 김형진, 유영진 등. 다발성 내분비선종(MEN 2B) 1예. *대한내과학회지* 1995;49:400-5.
- 38) 이재욱, 오창근, 장호선, 권경술, 정태안. 다발성 점막신경종을 동반한 제3형 다발성 내분비선종1예. *대한외과학회지* 1999; 37:505-9.
- 39) 김태용, 황재경, 문민경, 박영주, 박도준, 김성연 등. RET 원종양유전자 돌연변이(M918T)를 동반한 제2B형 다발성 내분비선종증 1예. *대한내분비학회지* 2003;18:85-93.
- 40) Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998;129:484-94.
- 41) Benson L, Ljunghall S, Akerstrom G, Oberg K. Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Med* 1987;82:731-7.
- 42) Ballard HS, Frame B, Hartsock RJ. Familial multiple endocrine-peptic ulcer complex. *Medicine (Baltimore)* 1964;43: 481-516.
- 43) Ronald AD. Biology of disease: multiple endocrine neoplasia syndromes revised, clinical, morphologic, and molecular features. *Laboratory Investigation* 1995;72:494-505.
- 44) Vieto RJ, Hickey RC, Samaan NA. Type 1 multiple endocrine neoplasia. *Curr Prob Cancer* 1982;7:1-25.
- 45) Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G, Lorelius LE, Rastad J, Wide L, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: a 10-year prospective screening study in four kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:281-7.
- 46) Skogseid BS, Rastad J, Oberg K. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:1-18.

- 47) Moley JF. Medullary thyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:339-47.
- 48) Ponder BA, Ponder MA, Coffey R, Pembrey ME, Gagel RF, Telenius-Berg M, et al. Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. *Lancet* 1988;1:397-401.
- 49) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
- 50) Carney JA, Go VL, Sizemore GW, Hayles AB. Alimentary-tract ganglioneuromatosis: a major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia, type 2b. *N Engl J Med* 1976;295:1287-91.
- 51) Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med* 2004;257:1-11.
- 52) Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:635-44.
- 53) Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery* 2003;134:1057-63; discussion, 1063-5.
- 54) Corbetta S, Pizzocaro A, Peracchi M, Beck-Peccoz P, Faglia G, Spada A. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:507-12.
- 55) Moley JF. Medullary thyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:339-47.
- 56) Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1517-25.
- 57) Yip L, Cote GJ, Shapiro SE, Ayers GD, Herzog CE, Sellin RV, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch Surg* 2003;138:409-16; discussion, 416.
- 58) Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2004;198:525-34.
- 59) Guo SS, Sawick MP. Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type-1. *Molecular Endocrinology* 2001;15:1653-64.
- 60) Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. *Ann Rev Physiol* 2000;62:377-411.
- 61) Pannett AA, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:449-73.
- 62) Guo SS, Sawicki MP. Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type 1. *Mol Endocrinol* 2001;15:1653-64.
- 63) Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds WF, Burns AL, Spiegel AM, et al. Multiple Endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:173-8.
- 64) Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. 1996 The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: international RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-9.
- 65) Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;363:458-60.
- 66) Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JBJ, Garner E, et al. 1994 Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet* 1994;6:70-4.
- 67) Schuffenecker I, Billaud M, Calender A, Chalmettes C, Modigliani E, Lenoir GM, et al. RET proto-oncogene mutations in French MEN 2A and FMTC families. *Hum Mol Genet* 1994;3:1939-43.
- 68) Rossel M, Schuffenecker I, Schlumberger M, Bonnardel C, Modigliani E, Gardet P, et al. Detection of a germline mutation at codon 918 of the RET proto-oncogene in French MEN 2B families. *Hum Genet* 1995;95:403-6.
- 69) Frank-Raue K, Höpner W, Frilling A, Kotzerke I, Dralle H, Hasse R, et al. Mutations of the RET proto-oncogene in German multiple endocrine neoplasia families: relation between genotype and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1780-3.
- 70) Carlomagno F, Salvatore G, Cirafici AM, De Vita G, Melillo RM, de Franciscis V, et al. The different RET-activating capability of mutations of cysteine 620 or cysteine 634 correlates with the multiple endocrine neoplasia type 2 disease phenotype. *Cancer Res* 1997;57:391-5.
- 71) Lairmore TC, Piersall LD, DeBenedetti MK, Dilley WG, Mutch MG, Whelan AJ, et al. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Ann Surg* 2004;239:637-47.