

## VIPoma와 동반된 다발성 내분비 선종증 1예

고신대학교 의과대학 내과학교실, 진단방사선과<sup>1</sup>, 핵의학교실<sup>2</sup>, 국립암센터<sup>3</sup>,  
Noguchi Thyroid Clinic & Hospital Foundation<sup>4</sup>

이시원 · 최영식 · 박요한 · 오경승<sup>1</sup> · 신중우<sup>2</sup> · 김일진<sup>3</sup> · Shinya Uchino<sup>4</sup>

### A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Associated with VIPoma

Si Won Lee, Young Sik Choi, Yo Han Park, Kyung Seung Oh<sup>1</sup>,  
Jung Woo Shin<sup>2</sup>, Il-Jin Kim<sup>3</sup>, Shinya Uchino<sup>4</sup>

*Department of Internal Medicine, Department of Radiology<sup>1</sup>, Department of Nuclear Medicine<sup>2</sup>,  
Kosin University College of Medicine, Pusan, Korea, Korean Hereditary Tumor Registry,  
Cancer Research Institute, Seoul National University, Seoul, Korea<sup>3</sup>,  
Noguchi Thyroid Clinic & Hospital Foundation, Beppu, Japan<sup>4</sup>*

### ABSTRACT

Multiple endocrine neoplasia I (MEN I) is a genetic disorder that consists of neoplasia of neuroendocrine type in the parathyroid glands, in the islets of Langerhans in the pancreas, and in the anterior pituitary gland. Primary hyperparathyroidism is the most common feature and occurs in approximately 95% of MEN I patients. Pancreatic islet cell tumors occur in 40% of MEN I patients. Most of these tumors produce excessive amounts of hormones, such as gastrin, insulin, glucagon and vasoactive intestinal polypeptide (VIP). VIP-producing pancreatic tumors (VIPoma) associated with MEN I are rare and so far only one has been reported in Korea.

Recently, we came across a case of MEN I, associated VIPoma presented persistent hypercalcemia after a parathyroidectomy. A 70 year old man had suffered from large amount of watery diarrhea, severe general weakness and paralysis of lower limbs for 3 months which suggests symptoms of hypercalcemia. Before the patient visited our hospital, he underwent subtotal parathyroidectomy due to hyperparathyroidism. Even though he was operation, there was no subsidization of the symptoms and abnormal findings of blood chemistry such as hypercalcemia, hypocalcemia were remained unchanged. However, the parathyroid hormone level was still within normal limits. Abdominal computerized tomography scan demonstrated a mass of 2.5 cm diameter in tail of the pancreas. As serum level of VIP hormone was also elevated, distal pancreatectomy was carried out to performed.

접수일자: 2004년 7월 23일

통과일자: 2004년 10월 11일

책임저자: 최영식, 고신대학교 의과대학 내과학교실

\* 본 논문은 고신대학교 의학부 교수 연구비로 이루어졌음

There was improvement in the symptoms towards the normal condition and the level of biochemical parameters such as serum potassium, calcium and VIP, were also within the normal limits. In a direct sequence analysis, GAC → CAT (Asp → His) point mutation, at codon 383 of exon 9 of the MEN I gene was identified in both the patient and his son.

The authors report a rare case of VIPoma associated with MEN I with review of literature on MEN I (J Kor Soc Endocrinol 20:64~70, 2005).

**Key Words:** VIPoma, Multiple endocrine neoplasia I, Hypercalcemia, Germline mutation

## 서 론

다발성 내분비 선종(multiple endocrine neoplasia, MEN)은 잘 알려진 내분비 종양의 조합으로 1형, 2A형, 2B형의 3가지 형이 있으며, 유전학적으로 상염색체 우성으로 유전된다. 이 중 제1형(MEN I)은 뇌하수체, 부갑상선, 췌장 소도에 기능성 또는 비기능성 종양이나 증식증을 보이는 경우로 정의하고 있다[1,2].

MEN I은 인구 10만명당 2명 정도의 유병률을 갖는 드문 질환으로 국내에서는 약 12예가 보고되어 있으나[3,4], 이 중 부갑상선 선종에 의한 부갑상선 기능항진증과 동반된 혈관활성 장 폴리펩티드 분비종(Vasoactive intestinal polypeptidoma, VIPoma)은 1예 보고되어 있다[5].

MEN I의 진단은 전형적인 가족성 내분비 질환의 특성을 밝혀내고 이에 대한 호르몬, 전해질 등의 선별 검사를 하는 것에 국한되어져 왔으나 1997년 Chandrasekharappa 등[6]에 의해 MEN I 유전자가 발견된 이후 MEN I 유전에 대한 분자 유전학적 검사에 대한 관심이 높아져가고 있다.

저자들은 부갑상선종에 의한 부갑상선 기능항진증 환자에서 부갑상선 절제술 후에도 지속되는 고칼슘혈증과 수양성 설사를 동반한 VIPoma 환자와 환자의 아들에 대해 MEN I 유전자에 대한 유전자 분석(DNA sequencing)을 시행하였으며, 그 결과 MEN I 유전자 exon 9의 codon 383에서 GAC가 CAT (Asp → His)로 전이되는 점돌연변이를 확인하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 김 ○ 갑, 남자 70세

**주 소:** 수양성 설사와 하지 마비

**현병력:** 환자는 내원 5개월 전 오심, 구토 증상과 하루 5회 이상의 수양성 설사가 발생하여 인근 병원에 입원하였으며, 입원시 시행한 검사 소견상 amylase 183 U/L lipase 1875 U/L, 혈청 나트륨 144 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L로 급성 췌장염 진단하에 치료를 받았으며 치료 후 오심과 구토 증상은 소실되었으나 수양성 설사는 지속되었다. 퇴원 1개월 후 수양성 설사와 급성으로 진행되는 하지마비가 발생하여 재차 입원하였다. 당시 시행한 검사 소견상 혈청 나트륨 155 mEq/L, 칼륨 1.5 mEq/L, 칼슘 14 mg/dL, 인 1.3 mg/dL, 부갑상선 호르몬(intact parathyroid hormone, iPTH) 155.5 pg/mL로 증가되어 있었다. 골밀도 검사상 요추 및 대퇴골 T-score가 각각 -2.4, -2.5로 골밀도가 감소되어 있었다. <sup>201</sup>Tl-<sup>99m</sup>Tc subtraction 스캔 검사에서 우측 부갑상선이 비정상적으로 종대된 소견을 보였으며 (Fig. 1), 수술후 조직 검사상 부갑상선종으로 진단되었다. 부갑상선 절제술 후 시행한 검사소견상 혈청 나트륨 148 mEq/L, 칼륨 2.6 mEq/L, 칼슘 11.7 mg/dL, 인 3.1 mg/dL였으며, 하루 2000 cc 이상의 수양성 설사 증상과 양하지의 마비증상이 지속되어 본원으로 전원되었다.

**과거력:** 환자는 내원 1년 전 위궤양으로 인한 토혈로 치료받은 적 있음

**가족력:** 환자의 형제 및 자녀 중 특이 사항은 없었음

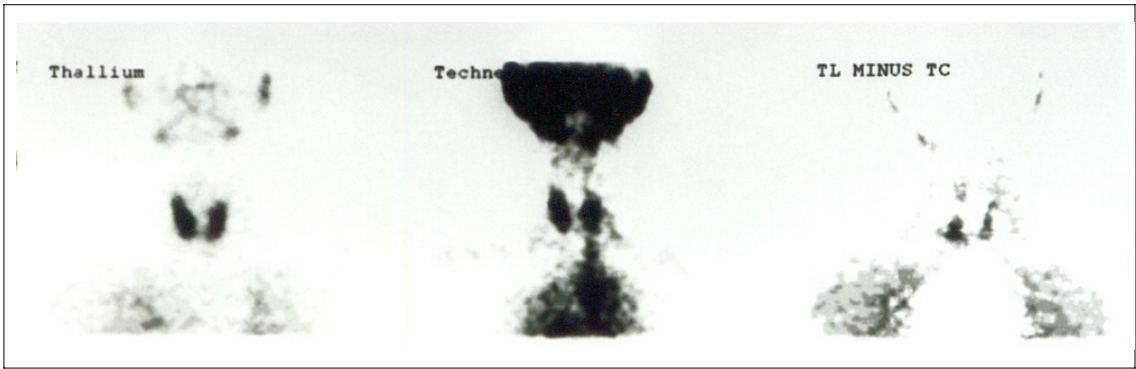


Fig. 1.  $^{201}\text{Tl}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  subtraction images show enlargement of the lower part of the right parathyroid gland

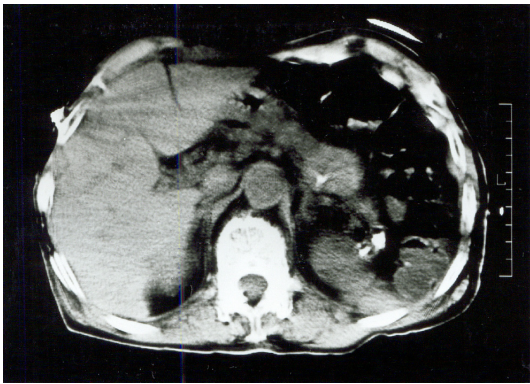


Fig. 2. Computerized tomography scan of the abdomen shows about 2.5 cm sized well defined mass lesion in the pancreatic tail portion

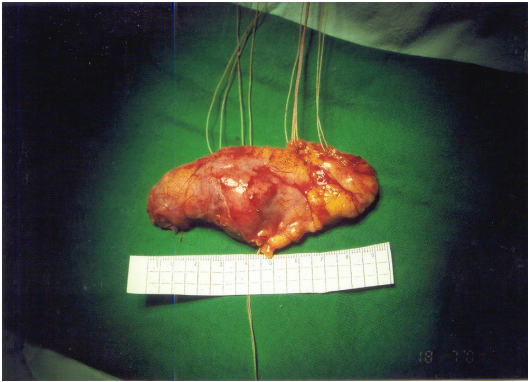
**진찰 소견:** 급성 병색이었으나 의식은 명료하였으며 혈압은 120/80 mmHg, 호흡수 분당 20회, 맥박수 분당 70회, 체온은 36.5℃였다. 경부 시진상 전경부 아래부분에 수술한 흔적이 보였으며, 촉진상 특이 소견은 없었다. 흉부 청진시 심음과 호흡음은 정상이었으며, 복부 청진시 장음이 약간 증가되어 있는 것 이외의 특이 소견은 없었다. 사지 및 신경학적 검사상 하지의 운동이 감소되어 있었으나, 감각은 정상이었다.

**검사실 소견:** 내원 당시 말초 혈액 검사에서 백혈구  $8,300/\text{mm}^3$ , 혈색소 7.3 g/dL, 헤마토크리트 21.0%, 혈소판  $353,000/\text{mm}^3$ 였다. 요검사는 정상이었으며, 대변 잠혈 반응은 음성이었다. 혈청 전해질 검사상 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 1.3 mEq/L, 칼슘 11.1 mg/dL, 인 1.2

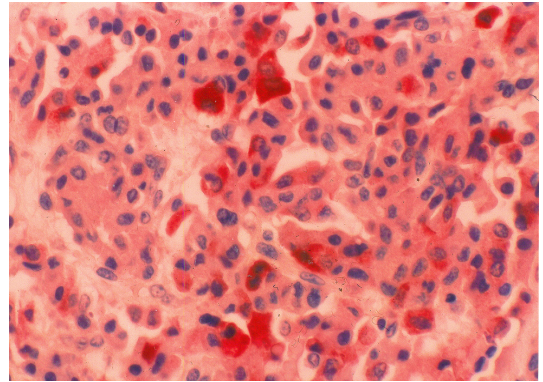
mg/dL였으며, iPTH 2.94 pg/mL였다. 간기능 검사는 정상이었으며, 공복 혈당 90 mg/dL, 혈액 요소 질소 22 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL였다. 호르몬 검사에서 가스트린 89.03 pg/mL, 인슐린 11.7  $\mu\text{IU/mL}$ , 5-HI-AA 4.25 mg/day로 정상이었으나, VIP 호르몬은 250 pg/mL로 증가되어 있었다.

**방사선 소견:** 복부 초음파 촬영 및 전산화 단층 촬영상 췌장 미부에 2.5 cm 크기의 종괴가 관찰되었으나 (Fig. 2), 뇌하수체 전산화 단층촬영상에서는 종괴가 관찰되지 않았다.

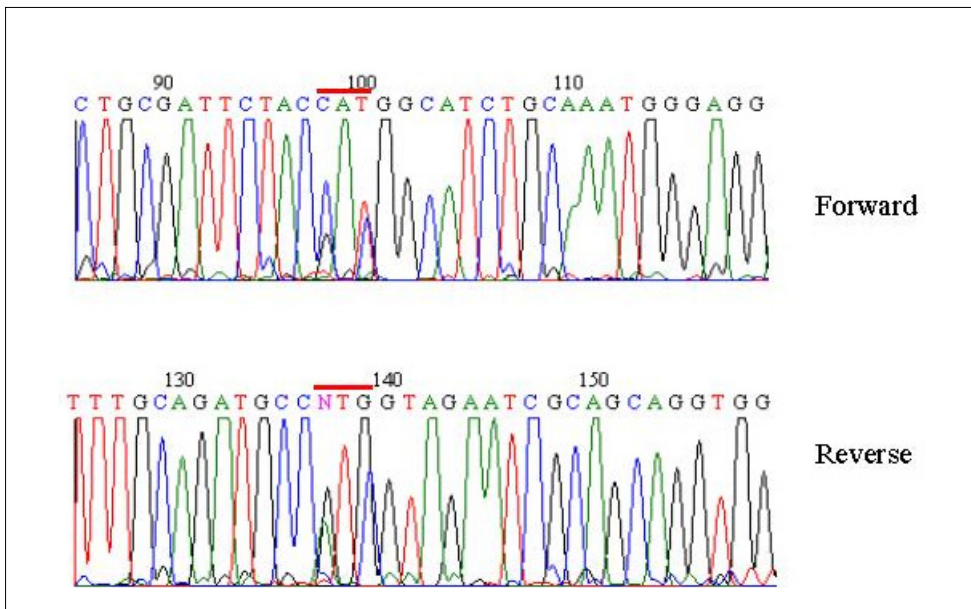
**임상 경과:** 환자는 입원후 저칼륨혈증을 교정을 위하여 칼륨이 섞인 정맥 수액제를 투여받았고 입원 2일째부터 하지 마비 증세와 전신 쇠약은 호전을 보였으며 혈청 칼륨은 2.5 mEq/L로 상승되었다. VIPoma에 대한 궁극적인 치료를 위하여 수술을 고려하였으나 환자는 수술을 거부하고 조기 퇴원하였다. 퇴원 후 수양성 설사가 계속되었으며 퇴원 1주만에 다시 전신 쇠약 증상이 악화되어 재입원하였다. 재입원시 환자는 증상이 더욱 심하였으며, 혈청 전해질 검사상 나트륨 135 mEq/L, 칼륨 2.1 mEq/L, 칼슘 14.6 mg/dL, 인 0.7 mg/dL, 혈액 요소 질소 35 mg/dL, 크레아티닌 1.3 mg/dL이었다. 입원 2일째에는 의식저하가 동반되었다. 고칼슘혈증의 조절을 위하여 pamidronate를 정주하였으며, 다량의 수액과 이노제를 주사하여 치료 4일째 혈청 칼슘치는 11.3 mg/dL로 조절되었다. 이후 환자는 점차 안정되었으며 somatostatin (sandostatin)제제를 8 일동안 투여 후 췌장 미부 절제술을 시행하였다. 절제



**Fig. 3.** Gross finding of the distal pancreatectomy. External surface shows partly encapsulated tumor mass by thin fibrous tissue



**Fig. 4.** The immunohistochemical staining for vasoactive intestinal polypeptide shows red-brown cytoplasmic positive reactions on some tumor cells (x200)



**Fig. 5.** DNA sequencing. GAC→ CAT (Asp→His) mutation at codon 383 of exon 9

된 췌장 미부에는 직경 3 cm 크기의 갈색 종괴가 관찰되었으며 (Fig. 3), 면역조직화학적 염색상 VIP에 양성 반응을 보였다 (Fig. 4). 술후 환자의 수양성 설사는 호전되었으며, 혈청 칼륨 4.1 mEq/L, 칼슘 8.0 mg/dL, 인 1.3 mg/dL로 검사실 소견도 정상으로 호전되었다.

**유전자 검사:** MEN I에 대한 점돌연변이의 유무를

알아보기 위해 환자와 MEN I의 임상 양상을 보이지 않았던 환자의 아들 1명의 말초혈액 내 백혈구를 추출하여 DNA 염기서열 분석을 시행하였으며, 그 결과 환자와 환자의 아들에서 MEN I 유전자 exon 9의 codon 383에서 GAC가 CAT (Asp → His)로 전이된 점돌연변이를 확인하였다 (Fig. 5).

## 고 찰

MEN I은 부갑상선, 뇌하수체 및 췌도 세포를 침범하는 종양을 특징으로 하는 증후군으로 모든 연령에서 발생할 수 있으나 주로 40대 이후에 발생한다고 한다[7~9]. MEN I 중 부갑상선 기능항진증이 가장 흔하며, 환자의 약 95% 정도에서 동반되며[10,11], 최초로 발견되는 임상 증상으로 알려져 있다. 반면 부갑상선 기능항진증 환자에서 MEN I의 발생률은 1~18%로 다양하게 보고되어 있다[12,13].

MEN I에 동반된 부갑상선 기능항진증의 양상은 무증상이 대부분이나 드물게 소화성 궤양이나 신석증, 골소실 등을 일으키기도 한다. 본 증례의 경우 상부 위장관 출혈을 동반한 소화성 궤양의 병력이 있었으며, 골밀도 검사상 골밀도가 감소되어 있었다. 또한 병리 조직학적으로 부갑상선 과증식증이 흔히 발견되는 소견이며, 수술 후 칼슘은 정상으로 회복된다고 한다. 본 증례의 경우 부갑상선 아전절제술 후 부갑상선 선종으로 진단되었으며, 수술 전 높았던 iPTH 치가 수술 후 감소 되었음에도 고칼슘혈증이 지속되어 부갑상선 기능항진증외에 다른 요인이 관여함을 시사하였다.

MEN I에 동반된 췌장 소도 종양의 경우 가스트린과 인슐린을 분비하는 경우가 가장 흔하며, 그 다음으로 pancreatic polypeptide를 분비하는 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 췌도 종양 중 VIP 호르몬을 분비하는 경우는 매우 드물며[14~16], 국내에서는 1예가 보고되어 있다[5]. VIPoma는 1958년 Verner와 Morrison이 췌도 세포 종양과 연관되어 수액성 설사, 저칼륨혈증과 신부전증으로 사망한 증후군을 보고한 이래 Verner-Morrison 증후군[16], watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria (WDHA) 증후군[17], 췌성 콜레라[18], VIPoma 증후군[19] 등으로 불리어 왔다. VIPoma의 주된 임상 양상은 다량의 분비성 설사로 대변의 수분은 혈장과 등장액이고 금식시에도 설사는 멈추지 않는다. 특징적인 검사실 소견은 저칼륨혈증, 대사성 산증 및 고칼슘혈증이 있다. 특히 고칼슘혈증은 VIPoma 환자의 약 50%에서 동반된다고 한다[20]. 고칼슘혈증의 기전은 명확하지 않으나, 골흡수의 증가로 인한 칼슘의 negative balance와 관련이 있을 것으로

생각되며[21], 골세포 배양 실험에서 VIP가 골흡수를 자극한다고 한다[22]. VIPoma 환자에서 저마그네슘혈증과 고칼슘혈증이 동반된 경우 tetany가 발생할 수 있다. 본 증례의 경우 부갑상선 아전절제술 후에 부갑상선 호르몬 수치는 정상이었으나 고칼슘혈증이 지속되었으며, VIPoma 제거 후 고칼슘혈증이 정상으로 돌아온 것은 지속적인 고칼슘혈증이 VIPoma로 인한 것임을 보여준다.

본 증례의 경우 수양성 설사를 주소로 하는 환자에서 혈청 호르몬 측정과 종양 조직의 면역조직화학 염색을 통해 확진하였으며, 초음파 및 전산화 단층 촬영 결과 복강내 전이는 관찰되지 않았다.

VIPoma의 치료는 전절제술 (total excision)이 가장 효과적이나, 전이가 되거나 양성 종양이라도 종양의 크기가 큰 경우 약 반수에서 수술을 시행하지 못할 수 있다고 한다[23]. 약제로는 streptozocin[24,25], somatostatin analogue[26,27]와 5-fluorouracil, dacarbazine[28] 등이 이용되고 있다. 본 증례의 경우에서도 수술 전 somatostatin 제제를 8일 정도 투여하였으나, 투여 중 종양 절제술을 시행하여 somatostatin의 효과는 확인되지 않았다.

다발성 내분비 선종증은 상염색체 우성 유전이 밝혀져 있으며, 다형성 DNA 배열을 사용한 연관분석법으로 제11번 염색체의 장완 13 (11q13)에 MEN I 유전자가 위치한다는 것이 1988년에 확인되었다[29]. 1997년 MEN I 유전자의 염기서열 분석이 이뤄져 MEN I 환자 및 보유자에 대한 유전학적 선별검사가 가능하게 되었을 뿐 아니라, MEN I 유전자의 다양한 돌연변이가 제1형 다발성 내분비 선종의 발현을 나타낸다는 것이 가계 연구를 통해 확인되었다[30]. MEN I 환자에게 있어 유전자 변이 검사는 10개의 coding exon에서 시행하지만 유전자 형태와 질병 형태와의 정확한 관계는 아직 밝혀지지 않고 있다[31].

최근 MEN I이 menin이라 불리는 종양억제 유전자의 불활성 변이로부터 발생하는 것으로 밝혀진 이후 환자의 가족 중에서 발생 위험성이 있는 개체의 발견에 유전자 검색이 중요할 것으로 받아들여지고 있다.

본 증례의 경우에도 환자와 환자의 아들에 대해 DNA 염기서열 분석을 시행하였으며, 그 결과 MEN

I 유전자 exon 9의 codon 383에서 GAC가 CAT (Asp → His)로 전이되는 점돌연변이를 확인하였다. 향후 다른 가족들에 대한 유전자 검사도 시행할 계획이다.

## 요 약

저자들은 부갑상선 아전절제술 이후에도 교정되지 않는 고칼슘혈증과 계속된 수양성 설사로 인한 하지 마비 및 전신 쇠약을 주소로 내원한 70세 남자 환자에서 일반 화학 검사, 호르몬 검사, 방사선 검사 등으로 VIPoma와 동반된 MEN I을 진단하여 외과적 절제술 후 수양성 설사, 저칼륨혈증 및 고칼슘혈증이 호전되었을 뿐 아니라 환자와 환자의 아들에게 시행한 DNA 염기서열 분석에서 MEN I 유전자 exon 9의 codon 383에서 GAC가 CAT (Asp → His)로 전이되는 점돌연변이가 확인된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Erdheim J: Zur normalen und pathologicxchen histology der glandula thyroidea und Hypophysis. *Beitr Pathol Anat* 33:158-161, 1903
2. Underdahl LO, Woolner LB: Multiple endocrine adenomas. Report of eight cases in which parathyroids, pituitary, and pancreatic islets were involved. *J Clin Endocrinol* 13:20-47, 1953
3. 김홍규, 김철희, 박중열, 송영기, 이기업, 김기수. 한국인에서 제I형 다발성 내분비 선종의 임상 양상. *대한내분비학회지* 11:163-174, 1996
4. 김민규, 홍상범, 홍승모, 한덕중, 홍석준, 김상욱, 송영기, 이기업, 김기수. 이차성 무월경과 골다공증으로 발현된 제I형 다발성 내분비 선종증 1예. *대한내분비학회지* 13:684-689, 1998
5. 최원혁, 박유정, 홍인철, 이한철, 박세훈, 최성철, 이호락, 정인경, 정재훈, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원, 김원석: 수양성 설사로 발현된 다발성 내분비 선종증 1예. *대한내분비학회지* 16:231-237, 2001
6. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Deblenko 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
7. Ballard HS, Frame B, Hartstock C: *Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. Medicine* 43:481-515, 1964
8. Gelston AL, Delishe MB, Patel YC: *Multiple endocrine adenomatosis type 1 occurrence in an octogenarian with high levels of circulating pancreatic polypeptide. JAMA* 247:665-666, 1982
9. Marx SJ: *Multiple endocrine neoplasia type 1. in Vogelstein B, Kinzler KW(eds): Genetic Basis of Human Cancer. pp489-506, New York, McGraw Hill, 1998*
10. Benson L, Ljunghall S, Akerstrom G, Oberg K: *Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Med* 82:731-737, 1987
11. Eberle F, Grun R: *Multiple endocrine neoplasia type 1(MEN-1). Erbgg inn Med Kinderheilkd* 46:76-149, 1981
12. Brandi ML, Marx SJ, Aubach GD, et al: *Familial multiple endocrine neoplasia type 1: A new look at pathophysiology. Endocr Rev* 8:391-412, 1987
13. Christensson T: *Familial hyperparathyroidism. Ann Intern Med* 85:614-615, 1976
14. Brown CH, Crile G Jr: *Pancreatic adenoma with intractable diarrhea, hypokalemia and hypercalcemia. JAMA* 190:30-34, 1964
15. Burkhardt A: *Das Verner-Morrison Syndrome. Klin Pathol Anat Klin Wochenschr* 54:1-11, 1976
16. Verner JV, Morrison AB: *Islet cell tumor and a*



- syndrome of refractory water diarrhea and hypokalemia* *Am J Med* 25:374-380, 1958
17. Marks IN, Bank S, Louw JH: *Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achlorhydria*. *Gastroenterology* 52:695-708, 1967
18. Matsumoto KK, Peter JB, Schultze RG, Hakim AA, Franck PE: *Watery diarrhea and hypokalemia associated with pancreatic islet cell adenoma*. *Gastroenterology* 50:231-242, 1966
19. Bloom SR, Polak JM, Pearse AGE: *Vasoactive intestinal peptide and watery diarrhea syndrome*. *Lancet* 2:14-16, 1973
20. Verner JV, Morrison AB: *Endocrine pancreatic islet disease with diarrhea: report of a case due to diffuse hyperplasia of non beta islet tissue effects of treatment with streptozotocin*. *N Engl J Med* 292:859-945, 1975
25. Charleux H: *Syndrome de Vermer Morrison, Cholera endocrine au vipome*. *La Nouv Presse Med* 11:859-862, 1982
26. Krejs GJ: *Peptidergic control of intestinal secretion-studies in man*. In: Bloom SR, Polak JM, eds. *Gut hormones*, 2nd ed. pp516-520, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981
27. Ruskone A, Rene E, Chayvialle JA, et al: *Effect of somatostatin on diarrhea and small intestinal water and electrolyte transport in a patient with pancreatic cholera*. *Dig Dis Sci* 27:459-466, 1982
28. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA: *Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil with a review of 54 additional cases* *Arch Intern Med* 133:492-500, 1974
21. Kofstad J, Froyshov I, Gjone E, Blix S: *Pancreatic tumor with intractable watery diarrhea, hypokalemia and hypercalcemia. Electrolyte balance studies*. *Scand J Gastroenterol* 2:246-251, 1967
22. Hohmann EL, Levine L, Tashjian AH: *Vasoactive intestinal peptide stimulates bone resorption via a cyclic adenosine 3', 5'-morphosphate-dependent mechanism*. *Endocrinology* 112:1233-1239, 1983
23. Krejs, GJ: *VIPoma Syndrome*. *Am J Med* 82 (Suppl. 5B):37-48, 1987
24. Kahn CR, Levy AG, Gardner JD, Miller JV, Gordon P, Schein PS: *Pancreatic cholera: beneficial ouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma*. *N Engl J Med* 303:1189-1194, 1980
29. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, et al: *Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma*. *Nature* 332: 85-87, 1988
30. Debelenko LV, Emmert Buck MR, Maickam P, et al: *Haplotype analysis defines a minimal interval for the multiple endocrine neoplasia type 1(MEN) gene*. *Cancer Res* 57:1039-1042, 1997
31. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, et al: *Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states*. *Jum Mol Genet* 6:1169-1175, 1997