

갑상선 유두암을 동반한 제1형 다발성 내분비 선종증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 일반외과학교실¹, 병리학교실²

김혜진 · 김철식 · 제현철 · 박진아 · 박종숙 · 공지현 · 강은석 · 안철우 · 차봉수
임승길 · 김경래 · 이현철 · 장항석¹ · 홍순원²

A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Papillary Thyroid Carcinoma

Hai Jin Kim, Chul Sik Kim, Hyun Chul Je, Jina Park, Jong Suk Park, Jee Hyun Kong,
Eun Seok Kang, Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim,
Hyun Chul Lee, Hang Suk Jang¹, Soon Won Hong²

Department of Internal Medicine, Department of General Surgery¹, Department of Pathology²,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

This is the first report of papillary thyroid carcinoma combined with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). It is an hereditary syndrome characterized by neoplastic disorders such as pituitary adenoma, parathyroid adenoma or hyperplasia and pancreatic neuroendocrine tumor, such as gastrinoma just like in our case. But sometimes pheochromocytoma, mucosal ganglioneuromas, lipoma, foregut carcinoid and thyroid disease could be accompany the disease, but coincidental papillary thyroid carcinoma was never reported before in Korea. Herein we represent a 39-year-old woman who manifested typical features of MEN 1 with coincidental papillary thyroid carcinoma. Despite with definite family history of MEN 1, her genetic analysis of DNA had not found any germline mutation in MEN 1 gene. Unidentified culprit gene unable further genetic study of finding LOH (loss of heterogeneity) in 11q13, the possible explanation of papillary thyroid carcinoma as a new component of MEN 1. As we have experienced a case of MEN 1 combined with papillary thyroid carcinoma, we report it with the review of literature (J Kor Soc Endocrinol 21:79~84, 2006).

Key Words: MEN 1, Papillary thyroid carcinoma, Prolactinoma, Gastrinoma, Parathyroid hyperplasia

서 론

1903년 Erdheim이 사체 부검에서 부갑상선 증식증과 뇌하수체 선종의 동반을 처음 보고한 이후, 1954년 Wermer는 다발성 선 기능항진이 발생한 가족을 보고하고 이 질환의 유전적 성격에 대해 주목하게 되었다. 제1형 다발성 내분비 선종증 (multiple endocrine neoplasia type 1: MEN 1)은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로, 인구 100,000 명당

2~20명에서 발생되고, 남녀간 발생빈도의 차이는 없다[1]. 이는 종양억제 유전자인 11번 염색체 13번 장완 (11q13)의 배선 돌연변이 (germ line mutation)에 의해 발생되며, MEN 1 유전자는 전사 조절을 담당하는 menin 단백질을 암호화한다[2]. MEN 1은 부갑상선, 뇌하수체 전엽, 췌장소도세포에서 두 개 이상의 종양이나 과증식을 특징으로 하며, 이외 전장 유암종, 갈색세포종, 피부 지방종, 안면 혈관섬유종, 식도 근종 및 갑상선 선종 등도 발생된다[1~3].

갑상선 질환은 MEN 1 환자의 25% 이상에서 발견되나 [3,4], 일반인에서도 그 유병률이 높고, 부갑상선 수술 시 우연히 발견되는 경우가 많다. 외국에서는 갑상선 유두암의 이

접수일자: 2005년 5월 24일

통과일자: 2005년 8월 4일

책임저자: 김경래, 연세대학교 의과대학 내과학교실

종접합성소실 (loss of heterogeneity)을 확인하는 방법으로 MEN 1과의 관계를 규명한 2개의 증례가 보고되었다[4,5]. 이들은 갑상선 유두암이 MEN 1과 유전적 연관성 없이 우연히 동시 발견되었음을 보여주었다.

본 증례는 국내의 첫 보고로, 현재 진행 중인 유전자검사 결과가 외국의 두 사례에 이어 두 질환간의 발생학적 연관성 규명에 중요한 정보를 제공할 것으로 기대되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 ○ 숙, 여자 39 세

주 소: 다발성 내분비 선종증에 대한 검사

현병력: 환자는 평소 건강하게 지내던 분으로 내원 1년 전 두 오빠에서 제1형 다발성 내분비 선종증이 발견되어 가족에 대한 선별 검사 중 혈청 칼슘 및 프로락틴 수치가 증가하여 자세한 검사 위해 입원하였다.

과거력: 결핵이나 간염, 당뇨, 고혈압 등의 과거력은 없었으며, 내원 20년 전 맹장염으로 충수돌기 절제술을 시행받았다. 환자는 정상 월경주기를 보였으나 최근 2~3년간 불규칙적인 양상을 보였다고 한다. 2회의 자연 분만력도 있었다.

가족력: 2남 3녀 중 셋째로, 두 오빠가 최근 MEN 1을 진단 받고 치료 중이다.

진찰소견: 활력 징후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박 80 회/분, 호흡수 16 회/분, 체온은 37.3℃ 였으며, 신장 163 cm, 체중 58 kg, 체질량 지수는 22.5 kg/m² 이었다. 의식은 명료하였고, 피부는 건조하고, 긴장도는 정상이었다. 경부 촉진상 갑상선 우 상엽에서 1.5 cm 크기 원형의 이동성 결절이 촉진되었다. 흉부 청진상 심음 및 호흡음은 정상이었으며 그 외 복부 및 사지말단의 이상소견은 관찰되지 않았고, 유두 자극상 분비물은 관찰되지 않았다. 왼쪽 어깨에서 7 × 4 cm 크기 원형, 무압통성의 부드러운 종괴가 촉진되었다.

검사소견: 말초혈액 검사상 백혈구 4.2 × 10⁹/L (정상치 4.0~10.8 × 10⁹/L), 혈색소 111 g/L (정상치 130~170 g/L), 혈소판 2.83 × 10¹²/L (정상치 1.5~4.0 × 10¹²/L)였으며, 전해질 및 간 기능 검사, 신장기능 검사는 정상이었다. 공복혈당 5.6 μmol/L (정상치 4.2~6.4 μmol/L), 혈청 칼슘 2.77 mmol/L (정상치 2.2~2.6 mmol/L), 혈청 인 0.93 mmol/L (정상치 1~1.5 mmol/L), 혈청 인슐린 48.79 pmol/L (정상치 35~145 pmol/L), C-peptide 1.5 μg/L (정상치 0.5~2 μg/L), 당화혈색소 6.2% (정상치 5~6%)였고, 인슐린/포도당 비는 0.54 이었다. 갑상선호르몬 검사상 T₃ 1.52 nmol/L (정상치 1.1~2.9 nmol/L), free T₄ 12.87 pmol/L (정상치 9~25 pmol/L), TSH 4.23 mU/L (정상치 0.5~5 mU/L) 였으며, intact PTH는 201 ng/L (정상치 10~65 ng/L)로 증가되어 있었다. 기저 뇌하수체 호르몬 검사상 혈청 프로락틴이 149 μ

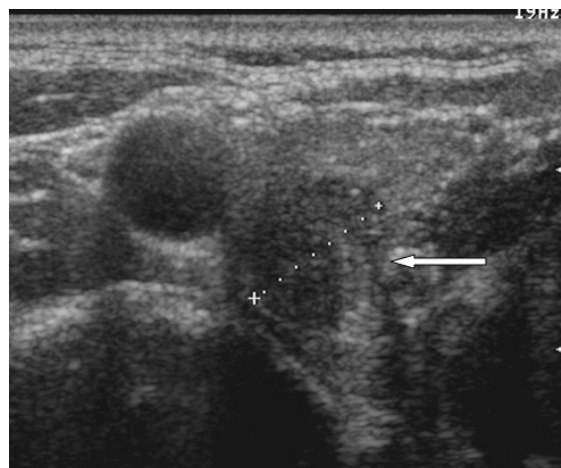


Fig. 1. Thyroid US shows about 1.5 cm irregular mass at upper pole of right thyroid gland.

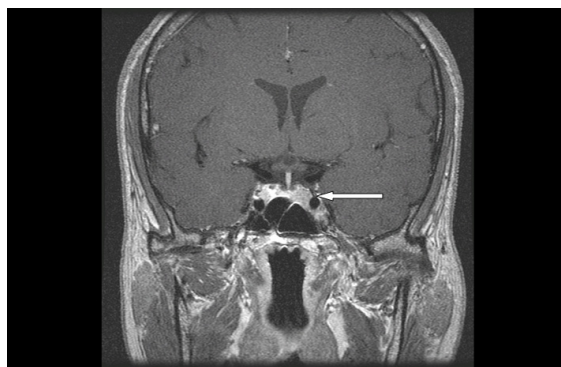


Fig. 2. Sellar MRI shows 9 × 6 mm sized microadenoma in left portion of pituitary gland.

g/L (정상치 3.8~31.4 μg/L)로 증가된 것 외 특이 소견 없었으며 혈청 가스트린이 555 ng/L (정상치 <90 ng/L)로 증가되어 있었다.

방사선 소견: 흉부 단순촬영 및 심전도는 정상이었고, 경부 초음파상 다발성 저음영의 종괴가 양측에서 관찰되었고, 우엽 후위에 1.8 cm 크기의 경계가 불분명한 저음영 결절이 관찰되었다 (Fig. 1). 부갑상선 Tc-99m MIBI 스캔상 이상소견은 관찰되지 않았다. 뇌자기공명촬영 결과 뇌하수체 좌위에 0.9 × 0.6 cm 크기의 종괴가 관찰되었다 (Fig. 2). 복부 전산화 단층촬영 결과 횡장 체부에 조영증강 되는 6.8 mm 크기의 종괴가 관찰되었다 (Fig. 3). 또한 왼쪽 유방내면에 불규칙한 종괴가 관찰되어 유방 초음파를 시행하였고 좌측 유방 10시 방향에 0.8 cm, 12시 방향에 0.3 cm 크기의 종괴가 관찰되었으며, 우측 11시 방향에 있는 유관이 0.8 cm 이상 확장되어 있었다. 상부 위장관내시경 검사상 만성 위염이 위전정부에서 관찰되었다. FDG-PET 스캔 검사 결과 양측 갑상선에서 점상 섭취증가가 관찰되었다.

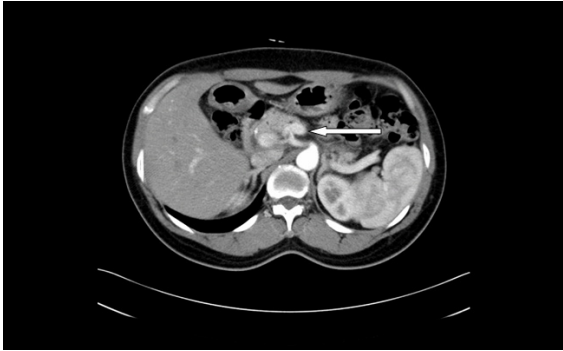


Fig. 3. Abdominal dynamic CT shows 6.8 mm sized arterial enhancing mass at pancreatic body.

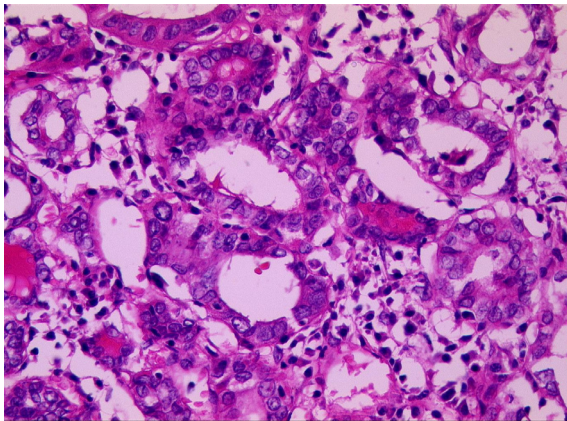


Fig. 4. Histologic feature of thyroid papillary carcinoma showing inclusion body (H & E stain, × 400).

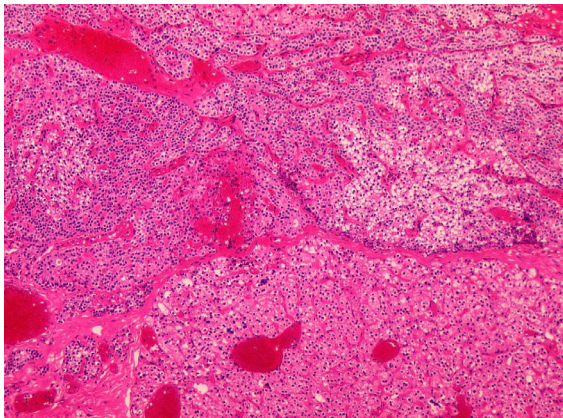


Fig. 5. Histologic feature of parathyroid hyperplasia (H & E stain, × 40).

이상의 소견으로 부갑상선기능항진증, 가스트린종, 및 갑상선암 진단 하에 부갑상선 및 갑상선 전절제술을 시행하였고 유방과 좌측 어깨에서 조직 절개 생검을 시행하였다. 병리조직 결과 부갑상선 과증식, 갑상선 유두암, 유방 섬유

선종 및 피하 지방종이 확인되었다 (Fig. 4,5). 또한 프롤락틴분비 선종의 치료로 bromocriptine 2.5 mg 을 5 mg까지 증량하여 투여하였다. 한 달 후 시행한 추적 검사결과 프롤락틴치가 4.2 $\mu\text{g/L}$ 로 감소되었고, 정상적인 생리가 시작되었다. 부갑상선전 절제술 후 intact PTH는 3 ng/L미만으로 감소하였고, 혈청 칼슘 수치의 저하로 칼슘 및 비타민 D 제제를 보충하고 있다. 수술 후 칼슘 수치가 정상화 된 후에도 가스트린 수치가 395 ng/L로 여전히 증가되어 proton pump inhibitor 제제를 투여 중이다. 갑상선 유두암으로 갑상선 전절제술 한 달 후 시행한 전신요오드 방사성동위원소 스캔 결과 수술 부위의 점상 섭취증가가 관찰되어 전이된 림프절로 판단되어 현재 갑상선 자극호르몬 억제요법 시행 중이다.

가족에 대한 검사

가족은 오빠 두 명과 여동생 두 명으로 큰 오빠는 1년 전 MEN 1을 진단받고 흉선종 수술을 하였고, 부갑상선 선종 및 요로결석으로 부갑상선 절제술 및 방광경하 결석 제거술을 시행한 뒤, 흉선종 재발 방지를 위해 현재 전신 화학요법으로 항암치료 중이다. 둘째 오빠는 부갑상선 선종 및 증식증, 프롤락틴분비 뇌하수체 거대선종, 비기능성 췌장종괴, 흉선종, 십이지장 유암종, 비기능성 양측 부신 종괴를 포함하는 제1형 다발성 내분비 선종증의 진단 하에 부갑상선 선종과 흉선종에 대해 우상부 부갑상선을 제외한 부갑상선 절제술 및 흉선 제거술을 시행하였다. 수술 후 조직 검사에서 부갑상선의 증식증과 피막을 침범한 흉선종 및 흉선 유암종이 진단되었다. 흉선에 대한 수술 후 치료를 위해 octreotide (Sandostatin LAR) 20 mg을 투여 하였으며, 십이지장 유암종에 대해 내시경적 점막 절제술을 시행하였고, 이후 프롤락틴분비 뇌하수체선종의 치료를 위해 bromocriptine 8 mg을 투여 후 현재 흉선암에 대한 항암치료 중이다. 넷째 여동생은 혈청 칼슘 증가 소견은 있었으나 부갑상선호르몬 및 방사선 검사상 이상소견이 없었고, 뇌하수체 미세선종이 호르몬 이상을 동반하지 않아 비기능성 종양으로, MEN 1에 합당한 소견은 보이지 않았으며, 다섯째는 갑상선기능항진증으로 치료중이며, MEN 1에 대한 검사 예정이다.

유전자 검사

환자의 MEN 1 all coding exon 을 검사한 결과, exon 9 에서 silent mutation, exon 10 에서 다형성증 (polymorphism) 이 발견되었으나, 이는 아미노산의 변화가 없거나 정상인에 서도 다량 발견되는 소견이어서 MEN1 질병과 관련이 있다고 말할 수 있었고, 결과적으로 한국유전성 종양등록소로부터 MEN 1 sequencing 결과는 정상이라고 통보받았다.

고 찰

MEN 1은 한 환자에서 부갑상선기능항진증, 뇌하수체 종양, 췌도세포 종양이 발생하는 질환으로, 내분비 및 비내분비 기관에서 20개 이상의 서로 다른 종양이 발생할 수 있다. 현재까지 국내에서는 16 예가 보고 되었으며, 이 중 가족력이 확인된 경우는 5예였다[6]. 본 증례는 갑상선 유두암이 MEN 1에 동반되어 발생한 경우로 국내의 첫 보고이고, 국외에서는 세 번째 증례 보고에 해당된다[4,5]. 국내 MEN 1은 1986년 첫 사례보고 이후[7] 1996년까지 9예가 있었고[7~11], 이후 현재까지 총 16예가 보고 되었다[12~15]. 환자의 가족은 5명중 3명이 MEN 1을 진단 받았고, 특히 첫째 오빠는 흉선암이 동반된 경우로 국내의 첫 보고였다. 1988년에 다형성 DNA 배열을 이용한 연관분석법을 통해 제11번 염색체 장완의 13번 띠 (11q13)에 MEN 1 유전자가 위치함이 밝혀진 이후[8], 이중접합성소실이 MEN 1 유전자에서 관찰됨이 보고되었다[9]. MEN 1 유전자는 11q13 염색체에 존재하는 종양억제유전자로 61개의 아미노산으로 구성된 menin이라는 핵단백질을 전사한다. Menin은 세포의 성장과 주기를 조절하는데, menin이 결여될 경우 다발성 종양이 발생된다. 갑상선 유두암과 MEN 1의 발생학적 연관성에 대한 확인은 조직에서 11q13 대립유전자의 이중접합성소실과 백혈구 DNA의 변이가 일치함을 관찰하여 알 수 있다[3,4]. MEN 1 환자의 20% 정도에서는 유전자 검사가 위음성으로 나올 수 있는데, 이는 원인 돌연변이가 400개 이상의 다양한 종류를 이루고 있고 이들이 open reading frame에 산재해 있기 때문이다. 환자의 10% 정도에서는 다른 배선돌연변이가 새로이 발견되고 있으며[18], 이미 밝혀진 것들 중 10~30%는 유전형과 표현형의 연관성이 설명되지 않는 것도 이러한 이유 때문이다. 본 증례도 환자 및 환자의 가족에서 시행한 유전자 검사상 원인이 되는 돌연변이를 찾을 수 없었다. 국내에서는 다섯 가족의 MEN 1 유전자 검사를 분석한 결과, 네 가족에서 배선 돌연변이가 확인되었는데 이는 외국의 보고와 80%의 양성 발견율과 일치하는 결과였다[6]. 국내에서 밝혀진 돌연변이는 세 개가 새로운 것이었고 나머지 한 개는 이미 알려진 것으로, 이들은 결과적으로는 아미노산의 절단이나 치환을 초래하였다[6].

MEN 1은 Wermer 증후군 이라고도 하는데, 상염색체 우성양식으로 유전되고, 50대까지 보인자의 80%가 발병되는 높은 투과력을 지닌 질환으로, 다분비선 증후군의 가장 흔한 유형이다. 드물지만 치명적이고 호르몬 과다분비와 종양의 종류, 악성화 정도에 따라 중증도가 결정된다. 뿐만 아니라 산발형과 달리 다중심적(multicentricity)인 성향 때문에 재발이 흔하고 완치가 어렵다. 전 연령에서 발생가능하며 주로 40 대부터 임상증상이 발현되어 진단받게 된다. 진단은 부갑상선, 뇌하수체 전엽, 췌도세포 중 2개 이상의 내분비

종양이 발생할 경우 가능하고, 가족성 MEN 1은 환자 한 명과 위의 종양을 가진 가족 구성원이 일촌 내에 한 명 이상 존재할 경우 진단된다.

부갑상선기능항진증은 대부분 가장 먼저, 가장 흔히 발견되는 임상 증후로, 산발형보다 평균 30년 이상 일찍 발병된다[19]. 50세 이후에는 거의 100% 이상에서 발현되나 반대로 일차성 부갑상선기능항진 증에서는 2~4% 정도의 MEN 1이 동반된다[20]. 피로감, 전신 쇠약감, 근육통, 변비, 소화 불량, 신결석, 골량 감소 등 비특이적 전신증상을 보일 수 있다. 특히 고칼슘혈증이 지속될 경우 신손상을 일으킬 수 있으므로 조기 진단 및 치료가 중요하다[2,20]. 진단은 부갑상선호르몬과 이온화 칼슘을 측정하는 것이며, 방사선 검사는 큰 도움이 되지 않는 경우가 많다[20]. 이는 일반적으로 부갑상선 네 곳이 모두 과증식되어 병변의 구분이 뚜렷하지 않기 때문이다[20]. 본 증례에서도 Tc-99m MIBI 스캔에서 이상소견이 관찰되지 않았으나, 절제된 조직은 모두 과증식되어 있었다. 일반적으로 수술은 커진 부갑상선 세 개만을 제거하고 나머지 반을 남겨 두거나, 부갑상선 전절제 후 조직의 일부를 상완에 자가 이식 하는 방법이다. 그러나 이러한 사전절제술은 8~12년 뒤 50% 정도에서 부갑상선기능항진증이 재발될 수 있어, 재수술이 필요한 경우가 생긴다[20]. 이러한 이유로 본 증례와 같이, 환자의 동기가 있을 경우, 부갑상선 전절제술 후 지속적으로 칼슘 및 비타민D 재제를 보충하는 방법을 선택하기도 한다.

췌도세포 종양은 두 번째로 흔한 내분비 종양으로 30~75% 정도에서 발생되고, 부검 시에는 80%까지 보고된다[20]. 이들은 다중심적이고, 다양한 크기와 주변조직으로의 침습, 원격 전이등의 산발형과 다른 특징을 보인다. 대부분에서 병소는 과증식보다 종양의 형태를 보이고, 분비되는 호르몬으로는 췌장 폴리펩타이드 (70~85%), 가스트린 (60%), 인슐린 (20~35%), VIP (3~5%), 글루카곤 (5~10%) 및 소마토스타틴 (1~5%)이 있다. 가스트린 선종은 MEN 1 환자의 40% 에서 발견되고, 전체 가스트린 선종 환자의 25% 에서 MEN 1이 동반된다. 이들은 악성 변화를 보이기도 하며 반수 이상에서 진단 전 이미 전이를 일으켜 MEN 1 환자의 가장 흔한 사망원인이 된다. 가스트린 과분비에 의한 임상양상을 췌장가-엘리슨 증후군이라 부르며, 이는 재발되는 소화성 궤양, 설사, 역류성 식도염 등의 증상을 나타낸다. 진단은 가스트린 및 위산과다를 측정하는 것이며, 프로인슐린/인슐린 비가 증가되는 경우, 위산저하로 인한 이차적으로 가스트린 증가 등에서 위양성으로 나타날 수 있다. 이러한 경우 기초 위산 분비량의 측정과 세크레틴 자극 검사, 소마토스타틴 수용체 스캔 (Somatostatin receptor scan, SRS) 등을 시행하여 감별할 수 있다. 일반적으로 SRS는 췌장 신경내분비 종양의 확인에 민감하고 특이도가 좋아 원발성 종양과 전이암 등의 국소화에 매우 유용한 것으로 알려져 있다. 그러나

MEN 1과 동반된 경우 예민도가 떨어져 널리 이용되지 않는다. 일반적으로 수술적 치료는 시행되지 않으며 이는 종양이 작고, 췌장 외에 산재해 있기 때문이다. 약물 치료는 장기간 proton pump inhibitor의 투여이고, 이미 전이가 있어 완치가 어려운 환자에서는 전신 화학요법으로 streptozotocin, 8-fluorouracil, doxorubicine 등을 투여한다. 불량한 예후 인자로는 전이성 병변, 크기가 큰 병변, 높은 가스트린 수치 등이다. 특히 간에 전이가 있을 경우 5년 생존율이 20~30%로 감소되며, 간전이 없이 다발성 림프절 전이만 있을 경우는 양호한 경과를 보인다. 본 증례는 혈청 가스트린의 증가와 복부전산화 단층 촬영상 췌장 체부에 조영증강되는 6.8 mm 크기의 종양이 확인되었으나, 임상적으로 설사나 속쓰림 등의 증상이 없고, 내시경 검사상 궤양이나 역류성 식도염이 관찰되지 않아 고칼슘혈증, 위산분비 저하 및 인슐린 저항성 등 위양성으로 나올 수 있는 경우를 고려하여 약물치료 후 추적 관찰중이다.

MEN 1에서 세 번째로 흔한 생기는 뇌하수체 선종은 약 15~50%에서 발생되고, 60%는 프로락틴을 분비하고, 25%는 성장호르몬을, 3%는 ACTH를 분비하며 나머지는 비기능성이다. 프로락틴 분비선종은 가장 흔한 뇌하수체 선종으로 대부분 프로락틴 수치가 200 µg/L 이상이며, 그 미만일 경우 뇌하수체 stalk이 압박된 경우와 감별을 요한다. 70% 이상이 거대선종인 점과 주변조직으로의 침습이 산발형과 다른 중요한 특징이다. 이외 임상양상 및 치료방법은 산발형과 유사하다. 추적 관찰 시에는 혈청 프로락틴과 인슐린양성 장인자-1을 측정하며, 뇌하수체 자기공명 촬영을 시행한다. 저자들의 경우도 뇌하수체에서 프로락틴분비 미세종양이 발생하여 약물치료 중이다. 이외 비내분비 종양인 지방종은 피하, 내장 기관에 분포하며, MEN 1 환자의 3~37% 정도에서 발견된다. 이러한 지방종은 대부분 피막으로 둘러싸인 다중심성, 다양한 크기의 종양으로 미용상 문제가 되기도 하나 절제할 경우 재발되지 않으며 본 환자의 경우는 왼쪽 어깨에서 3 × 2 cm 크기의 지방종이 관찰되어 절제를 하였다. MEN 1에서 갑상선 종양은 25% 정도에서 동반된다. 그러나 이러한 갑상선 결절은 일반인에서도 발생 빈도가 높고, 부갑상선 수술 중 발견되는 경우가 많아 우연히 발생된 것으로 설명되는 경우가 많은 편이나, MEN 1과의 연관성에 대하여는 아직 논란의 여지가 많다. 국내에는 이에 대한 보고가 없으며 외국에서도 단지 두 사례만이 보고 되었을 뿐이다 [17,18].

본 증례는 MEN 1에서 갑상선 유두암의 발생에 대해 3가지 가능성을 제시해 준다. 첫째, 유전자와 연관되어 발생하였을 가능성이 있다. 하지만 현재 백혈구의 DNA 변이가 확인되지 않아 갑상선 조직 내 이종접합성소실의 확인이 안 되는 상황으로 현재 다른 방법의 유전자 확인 검사 결과가 기대된다. 둘째, 우연히 동시에 발생되었을 가능성이 있다. 일반

인에서 높은 유병률을 보이는 갑상선 유두암이 우연히 발생되었을 가능성이 있다. 현재까지의 주장도 두 관계가 연관이 없는 쪽이 지배적이다. 그러나 반대로 두 질환이 동시에 발견된 보고 또한 2 예에 불과한 점을 감안하면, 이러한 동시 발생률은 매우 낮음을 수 있다. 마지막으로 두 질병이 병발되는 새로운 형태의 가족질환으로 아직 밝혀지지 않은 원인 유전자 이상이 있을 가능성이 있다.

요 약

저자들은 MEN 1 환자에서 갑상선 유두암이 동반된 국내 첫 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Lairmore TC, Piersall LD, Debenedetti MK, Dilley WG, Whelan AJ, Jehnbauser B: *Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1)*. *Ann Surg* 239:637-647, 2004
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. Dong Q, Debelenko LV, Chandrasekharappa SC, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, Guru SC, Manickam P, Skarulis M, Liotta LA, Collins FS, Marx SJ, Spiegel AM: *Loss of heterozygosity at 11q13: analysis of pituitary tumors, lung carcinoids, lipomas and other uncommon tumors in subjects with familial multiple endocrine neoplasia type 1*. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1416-1420, 1997
4. Desai D, Mcpherson LA, Higgins JP, Weigel RJ: *Genetic analysis of a papillary thyroid carcinoma in a patient with MEN 1*. *Ann Surg oncol* 8:342-346, 2001
5. Vortmeyer AO, Lubensky IA, Skarulis M, Li G, Moon YW, Park WS, Weil R, Barlow C, Spiegel AM, Marx SJ, Zhuang Z: *Multiple endocrine neoplasia type 1: atypical presentation, clinical course, and genetic analysis of multiple tumors*. *Mod Pathol* 12:919-924, 1999
6. Park JH, Kim IJ, Kang HC, Lee SH, Shin Y, Kim KH,

- Lim SB, Lee K, Kim SY, Lee MS, Lee MK, Park JH, Moon SD, Park JG: *Germline mutations of the MEN 1 gene in Korean families with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) or MEN 1-related disorders. Clin Genet* 64:48-53, 2003
7. 오강렬, 이남식, 장동석, 유관희, 백홍선: 다발성 내분비 종양 type 1 예. *대한내과학회지* 31:229-235, 1986
 8. 김흥규, 김철희, 박중열, 송영기, 이기업, 김기수: 한국인에서 제1형 다발성 내분비 선종증의 임상양상. *대한내분비학회지* 11:163-174, 1996
 9. 변종선, 임성희, 김병태, 최문기, 장연복: 자매에서 발생한 제1형 다발성 내분비 선종. *대한내과학회지* 45(suppl 11):236, 1993
 10. 장항철, 이명식, 이명두: 제1형 다발성 내분비선종증 1 예. *대한의학협회지* 32:1011-1016, 1989
 11. 조영석, 유순집, 성용직, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구, 원종만, 송경섭, 유진영, 이철우: 제1형 다발성 내분비 선종 1예. *대한내분비학회지* 12:111-119, 1997
 12. 김민규, 홍상범, 홍승모, 한덕중, 홍석준, 김상욱, 송영기, 이기업, 김기수: 이차성 무월경과 골다공증으로 발현된 제1형 다발성 내분비선종증 1예. *대한내분비학회지* 13:684-689, 1998
 13. 최원혁, 박유정, 홍일천, 이한철, 박세훈, 최성철, 이효락, 정인경, 정재훈, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원, 김원석: 수양성 실사로 발현된 다발성 내분비선종증 1예. *대한내분비학회지* 16:231-237, 2001
 14. 이영미, 정훈용, 최선영, 강호형, 명승재, 양석균, 홍원선, 김진호, 민영일: 졸링거-엘리슨 증후군과 동반된 다발성 내분비선종 1형 1예. *대한소화기학회지* 34:50-54, 2002
 15. 김장한, 이진욱, 김우호, 김용일: 복합내분비샘신생물 제1형 환자에서 다양한 호르몬 발현을 보이는 다발성 이자샘세포종양 1예보고. *대한병리학회지* 36:184-186, 2002
 16. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjold M: *Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. Nature* 332:85-87, 1988
 17. Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimering MB, Weinstein LS, McBride WO, Nakamura Y, Brandi ML: *Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. N Engl J Med* 321:213-218, 1989
 18. Chandrasekharappa SC, Teh BT: *Functional studies of the MEN-1 gene. J Intern Med* 253:606-615, 2003
 19. Brandi ML, Marx SJ, Aurbach GD, Fitzpatrick LA: *Familial multiple endocrine neoplasia type 1: a new look at pathophysiology. Endocr Rev* 8:391-405, 1987
 20. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, Heppner C, Kim YS, Skarulis MC, James LA, Goldsmith PK, Saggart SK, Park SY, Spiegel AM, Burns AL, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Emmert-Buck MR, Guru SC, Manickam P, Crabtree J, Erdos MR, Collins FS, Chandrasekharappa SC: *Multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical and genetic features of the hereditary endocrine neoplasias. Recent Prog Horm Res* 54:397-438, 1999