

# 다발성 인슐린종과 부갑상선 기능항진증을 동반한 젊은 남성에서 발견된 *MEN1* 유전자의 새로운 배선돌연변이

단국대학교 의과대학 외과학교실

박윤준

## A Novel Germline Mutation of *MEN1* Gene in a Young-aged Multiple Insulinoma with Hyperparathyroidism

Youn Joon Park

Department of Surgery, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Multiple endocrine neoplasia type 1 is an autosomal dominant disease caused by the *MEN1* germline mutation. A 25-year-old male was admitted for loss of consciousness. Initial laboratory data showed hypoglycemia and hypercalcemia. The image study showed two insulinoma in the pancreas head and body. MIBI scan was positive in the left lower parathyroid gland. After diagnosis of insulinoma and hyperparathyroidism, *MEN1* was suspected, but there was no family history of endocrine disease. Enucleation of the insulinoma in the pancreatic head and body was performed. After the operation, the blood sugar level was normalized and no hypoglycemic symptoms were observed. Testing of germline mutations of the *MEN1* gene was performed by direct DNA sequence analysis after obtaining informed consent. In the genetic study, a frameshift mutation was found in exon 2 which deleted 16 nucleic acids (c.326\_341del16) and resulted in a truncation at codon 113. This mutation was not reported previously. We found a novel and de novo mutation of the *MEN1* gene. Genetic study is necessary in case of young-age, multiple endocrine tumors.

**Key Words:** Multiple Endocrine Neoplasia Type 1, Insulinoma, Hyperparathyroidism

**중심 단어:** 다발성내분비샘종양 1형, 인슐린종, 부갑상선 기능항진증

Received November 5, 2015,  
Revised November 28, 2015,  
Accepted December 3, 2015  
Correspondence: **Youn Joon Park**  
Department of Surgery, Dankook University,  
College of Medicine, 201 Manghyang-ro,  
Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea  
Tel: +82-41-550-3796  
Fax: +82-41-556-3878  
E-mail: [psurgeon@naver.com](mailto:psurgeon@naver.com)

## 서론

다발성내분비샘종양 1형(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1)은 유전적 변이로 인하여 여러 내분비 장기에 종양이 발생하는 유전성 종양 증후군의 하나이다. 상염색체 우성 유전을 하며 전형적인 형태는 부갑상선 과증식, 췌장 및 십이지장의 신경내분비 종양, 뇌하수체 전엽의 선종을 특징으로 한다. *MEN1* 유전자는 종양 억제유전자로서, 10개의 엑손(exon)으로 구성되어 있고, 610개의 아미노산으로 이루어진 MENIN이라는 단백질을 생성한다.(1) *MEN1* 유전자의 돌연변이는 특정 부위

에 국한되어서 나타나지 않고 엑손 2번에서 10번에 걸쳐 다양하게 나타나며, 대부분 MENIN 단백질의 절단을 유발하여 단백질의 기능 소실을 초래한다.(1) 가족력이 있는 MEN-1의 경우 약 70~80%, 가족력이 없는 경우도 30%에서 돌연변이가 발견된다.(1) 이러한 유전자 검사는 MEN-1의 유전학적 진단에 이용되고, 증상 없는 가족 중 보인자(carrier)의 조기진단에 유용하게 이용된다. 저자는 다발성 췌장 인슐린종과 부갑상선 기능항진증이 있는 25세 남자에서 이전에 보고되지 않은 *MEN1* 유전자 돌연변이를 발견하여 보고하고자 한다.

## 증 례

25세 남자 환자가 3년 전부터 계속되는 의식소실 및 지각이상을 주소로 내원하였다. 환자는 최초 검사에서 저혈당 및 고인슐린 혈증 및 부갑상선 기능항진증으로 인슐린종을 동반한 MEN-1이 의심되었다. 24시간 공복 인슐린검사에서 혈당 41 mg/dL, 인슐린 15.11 uU/mL (정상치: 2~25), I/G ratio 0.37로 인슐린종이 의심되었으나 복부 CT, MRI, 혈관조영검사에서 췌장에 특이한 이상소견은 발견하지 못하였다. 이후 환자는 외래 추적관찰하였으며 1년 후 시행한 복부 초음파 검사에서 췌장 두부에 2 cm, 체부에 5 mm의 다발성 종괴가 발견되어 수술을 위해 입원하였다. 과거력에서 특이소견은 없었으며 가족력에서는 외삼촌이 당뇨의 병력이, 작은누나는 갑상선 기능저하증의 병력이 있었다. 그 외 특이소견은 없었다. 신체검진에서 양측 경부에 갑상선 종양으로 의심되는 미만성 종괴가 만져졌다. 입원 후 시행한 24시간 공복 인슐린 검사에서 혈당 37 mg/dL, 인슐린 24 uU/mL, I/G ratio 0.73 이었고, 혈중 칼슘 11.4 mg/dL (정상치: 8.8~10.5), 부갑상선 호르몬 151 pg/mL (정상치: 10~65), 이온화 칼슘 1.52 mmol/L (정상치: 1.05~1.35) 이었다. 복부 CT (Fig. 1)에서 췌장 두부에 2 cm 크기의 종괴가 발견되었으며 혈관조영검사(Fig. 2)에서 같은 위치에 조영이 증강되는 종괴와 체부에 2개의 종괴가 발견되었다. 부갑상선 기능항진증으로 수술 전 시행한 MIBI 스캔(Fig. 3) 지연영상에서 좌측 부갑상선에 방사선 섭취 증가 소견이 있었다. 뇌하수체종양을 의심하여 시행한 안장부위(sella) CT에서 특이소견은 없었다. 갑상선 기능검사는 정상이었으며 갑상샘글로불린(thyroglobulin) 항체, 마이크로솜(microsome) 항체, 갑상샘자극호르몬(TSH) 면역글로불린 수치도 모두 정상이었다. 갑상선 종괴는 비기능성 미만

성 갑상선종 진단 하에 경과관찰을 계획하였다.

환자는 MEN-1과 연관된 인슐린종으로 진단 후 수술 시행하였다. 수술 소견상 췌장 두부에 2 cm, 체부에 1.2 cm 종괴가 있었으며, 수술 중 시행한 초음파 검사상 다른 종괴는 발견되지 않았다. 체부의 종괴는 적출술(enucleation)시행하였으며 두부의 종괴는 십이지장 보존 췌두부 절제술(duodenal preserving resection of pancreatic head)을 시행하였다. 조직검사에서 췌장 섬세포섬종(islet cell adenoma)이었으며 면역조직검사에서 인슐린에 미만성으로 염색되는 인슐린종이었다. 수술 후 환자의 혈당치는 정상화되었고 저혈당 증상은 나타나지 않았다.

환자의 *MEN1* 유전자 검사를 위하여 동의서 작성 후, 말초 정

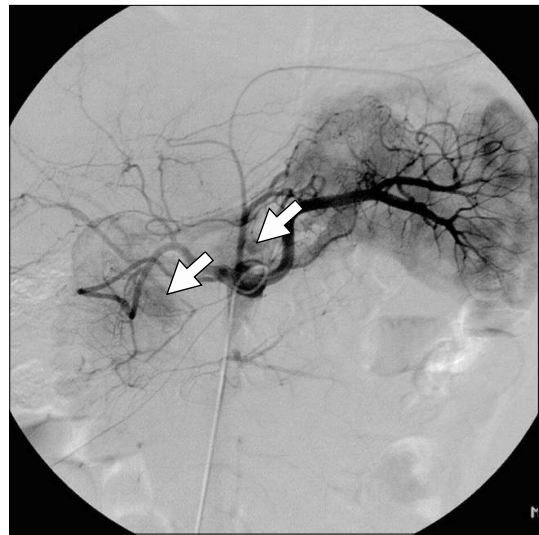


Fig. 2. Celiac angiography shows hypervascular masses in pancreatic head and body (arrows).

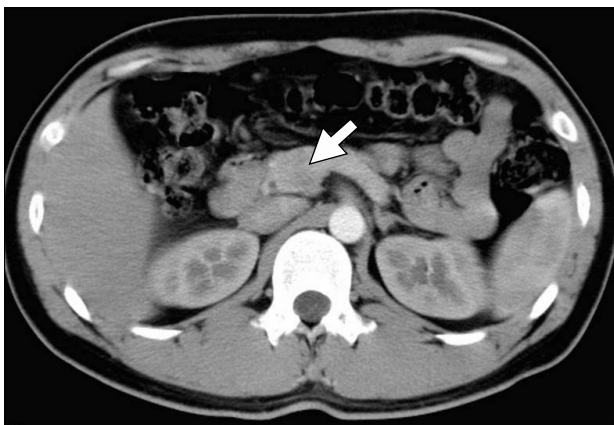


Fig. 1. Abdominal CT shows 2cm sized low attenuated mass in pancreatic head (arrow).

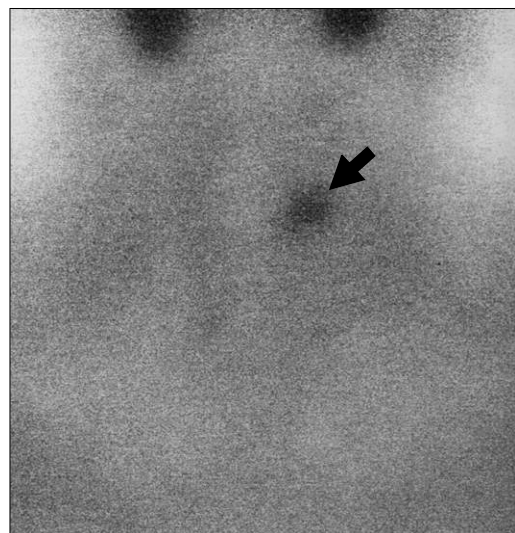


Fig. 3. Delayed Tc-99m MIBI parathyroid scan shows left upper parathyroid mass (arrow).

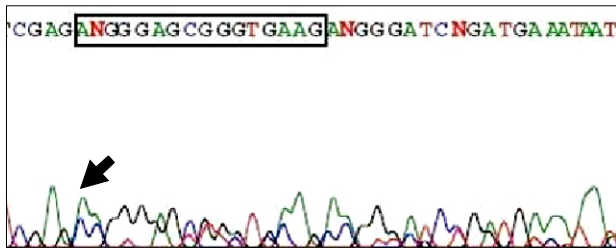


Fig. 4. Genetic test of *MEN1* gene detected a frameshift mutation of 16 nucleic acids deletions in exon 2 (box). It resulted in a truncation of MENIN protein at codon 113. Mutation began at the 326th nucleic acid (arrow).

맥혈을 채취하였다. DNA는 QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany)를 이용하여 분리하였으며, 기존 보고(2)된 시발체(primer)를 이용하여 PCR을 시행하였다. 염기서열분석은 Genetic Analyzer 3100 (Applied Biosystems, CA, USA)를 이용하였다. 염기서열분석 결과, 엑손 2의 436번 핵산부터 16개의 핵산(AAGGGGGTGTCTCCAG)이 삭제된 돌연변이(436del16)가 발견되었다(Fig. 4). 돌연변이 결과 109번 코돈(codon)부터 4개의 과오돌연변이(missense mutation)로부터 단백질(AlaValSerTrp)을 생성 후 조기종결되었다.

## 고 찰

*MEN-1*은 특징적으로 부갑상선 과증식, 췌장 및 십이지장의 신경내분비 종양, 뇌하수체 전엽의 선종이 발생하며, 그 외에도 기관지 및 흉선의 유암종(carcinoid), 갑상선 종양, 부신피질 종양, 지방종, 뇌실막세포종(ependymoma), 피부 혈관섬유종 등이 함께 발생할 수 있다. 증상은 산발형으로 발생하는 내분비종양과 유사하나 다발성으로 발생하기 때문에 종양의 제거 후에도 재발할 가능성이 높고 호발 연령이 낮은 특징이 있다. 상염색체 우성으로 유전하여 남녀에 차이가 없다. *MEN1* 유전자의 투과도(penetrance)는 100%로 알려져 있으나 표현도(expressivity)는 개인별 차이가 있으며 조직별로도 일정하지 않아 부갑상선, 췌장, 십이지장 및 뇌하수체에서 모두 이상이 발견되지는 않는다. 가장 흔한 이상소견은 부갑상선 과증식으로 95~100%에서 발생하고, 췌장 및 십이지장의 신경내분비 종양은 70~80%에서 발생하며, 뇌하수체 선종은 10~60%에서 발생한다.(1) 본 증례에서는 췌장의 인슐린종과 함께 부갑상선종이 발견되었다.

인슐린종은 가스트린종 다음으로 두 번째로 흔한 췌장 및 십이지장의 내분비종양으로, *MEN-1*의 7~31%에서 발생한다. 대부분 2 cm 이하로 크기가 작고 췌장 전체에 고르게 발생한다. 인슐린종은 본 증례와 같이 종종 잠재성으로 초음파, CT, MRI,

혈관조영술 등 고식적인 영상 진단으로 수술 전 발견되지 않는 경우가 많다. 또한 *MEN-1*에서는 다발성으로 내분비종양이 발생하기 때문에 위치를 찾는 데 있어 어려움이 있다. 선택적으로 췌장을 공급하는 동맥에 카테터를 삽입 후 인슐린 분비를 증가시키는 칼슘을 주입하고 췌장에서 유입되는 정맥에서 구역별로 인슐린 농도를 측정하여 인슐린종의 위치와 절제 부위를 결정할 수 있다.(3) 수술적 접근은 췌장의 완전한 노출과 자세한 관찰 및 측진이 필요하다. 특히 췌장의 두부나 구상돌기 부위는 수술 중 초음파를 시행함으로써 작은 종양의 발견에 도움을 받을 수 있다.(4) 작은 양성 인슐린종의 경우 적출술을 시행할 수 있다. 다발성 내지는 악성의 가능성이 있는 경우는 췌장의 부분적 절제술이 시행된다. 만약에 췌장 전체를 완전히 찾아보아도 종양을 발견할 수 없는 경우 췌장의 아전절제술은 추천되지 않는데 절제 후에도 고인슐린혈증이 지속될 수 있기 때문이다.

부갑상선 기능항진증은 *MEN-1*에서 가장 많이 나타나는 증상이며, 가장 먼저 나타나는 증상이다.(1) 평균 50세에 거의 100%에서 부갑상선 기능항진증을 나타낸다.(1) *MEN-1*과 연관된 부갑상선 기능항진증은 20대에 많이 발생하여 호발연령이 낮으며 선종보다는 과증식을 나타낸다.(1) 반면 *MEN-1*과 연관되지 않는 원발성 부갑상선 기능항진증에서는 20%정도에서 부갑상선의 과증식이 관찰된다. 생화학 검사상 과칼슘혈증이 처음으로 발견되나 *MEN-1*과 연관되지 않는 원발성 부갑상선 기능항진증보다 정도는 덜하다. *MEN-1*에서 부갑상선 기능항진증의 치료 목적은 고칼슘혈증의 재발을 줄이면서 영구적인 부갑상선 기능저하를 최소화하는 것이다. *MEN-1*은 다발성으로 발생하기 때문에 부갑상선 절제 후에 부갑상선 기능항진증이 지속되거나 재발할 가능성이 산발성인 경우보다 높다. 따라서 부갑상선 아전절제술을 시행하거나 부갑상선 전절제술을 시행하고 전완 근육에 부갑상선을 자가이식 하는 수술이 시행된다.(1) 후자의 경우 재발할 경우 국소마취 하에 부갑상선 조직을 제거할 수 있어 재수술이 용이하다는 장점이 있다. 대부분 양측 경부탐색(bilateral exploration)으로 네 개의 부갑상선 및 이소성 부갑상선을 발견할 수 있기 때문에 수술 전 부갑상선 위치에 대한 검사는 필요하지 않으나, 재발성 부갑상선 기능항진증에서는 MIBI 스캔이나 초음파와 같은 위치 검사가 유용하게 이용될 수 있다. 본 증례에서는 아직 부갑상선 기능항진증의 증상이 나타나지 않았고, 칼슘수치가 정상 수치보다 1 mg/dL 이하로 증가되었지만, 나이가 50세 미만이기 때문에 미국 국립보건원의 수술 적응(5)에 해당하며 향후 초음파 및 전산화 단층촬영 검사 후 수술 예정이다.

지금까지 *MEN1* 유전자의 배선돌연변이는 459개 이상이 알려져 있다.(6) 돌연변이 중 약 41%는 틀어돌연변이(frameshift mutation), 23%는 무의미돌연변이(nonsense mutation), 20%

는 과오돌연변이(missense mutation), 9%는 잘라이염부위돌연변이(splicing site mutation), 6%는 in-frame deletion or insertion, 1%는 whole or partial gene deletion으로 보고되고 있다.(6) 돌연변이는 인트론-엑손이음부위(intron-exon junction)를 포함한 코드화(coding) 부위 전체에 걸쳐 나타난다. 특별한 호발부위는 없으나 반복되어 보이는 돌연변이로는 엑손2의 c.249\_252delGTCT, 엑손3의 c.628\_631delACAG, 엑손10의 c.1378C>T 및 c.1546\_1547insC 등이 있으며 이 4가지 돌연변이가 전체돌연변이의 약 12.3%를 차지한다.(6) 본 증례의 c.326\_341del16는 국내 연구(7) 및 외국 연구(6)에서도 보고되지 않은 새로운 돌연변이이다.

*MEN1* 유전자 돌연변이의 30% 이상이 가족력 없이 발생되는데, 본 증례도 가족 중에 내분비종양의 병력이 없어 새로운 돌연변이(de novo mutation)으로 생각되나, 가족구성원에 대한 유전자 검사는 거부하여 확진은 불가능하였다.

*MEN-1*은 상염색체 우성으로 유전되므로 자녀의 50%에서 유전자 돌연변이를 가지고 있다. 만약 *MEN-1* 자녀 중 유전자의 검사를 통하여 돌연변이가 없음을 확인되면 이들에서는 종양의 발생가능성이 없기 때문에 향후 반복적인 생화학적 검사를 시행할 필요가 없게 된다. *MEN1* 유전자의 돌연변이가 확인된 경우 즉각적인 치료가 요하지 않지만 향후 관련 종양의 발생가능성이 높기 때문에 정기적인 생화학적 검사와 영상검사가 필요하게 된다. 이는 *MEN-1*종양이 대부분 다발성, 양측성으로 발생하기 때문에 예방적 수술로도 종양의 발생을 완전히 방지할 수 없기 때문이다. 유전자 검사 시에는 검사에 대한 동의서와 함께, 검사 결과가 환자 및 보인자에게 미치는 영향과 유전자 검사의 결과에 대한 비밀 보장 등 유전자 검사에 대한 상담이 반드시 필요하다.

다발성내분비종양2형(multiple endocrine neoplasia type 2, *MEN-2*)에서는 *RET* 유전자의 호발 돌연변이 부위가 한정되어 있고, 유전형과 표현형에 상관관계(genotype phenotype correlation)가 있어서 임상상에 따라 돌연변이를 예측할 수 있고, 반대로 돌연변이 형태에 따라 임상상을 예측할 수 있다. 칼시토닌(calcitonin) 검사를 통하여 C 세포 과증식을 조기에 검출할 수 있기 때문에 *MEN-1*에 비하여 검사가 용이하다는 장점이 있

다. 또한 갑상선 전절제술을 통하여 예방 또는 완치할 수 있다. 하지만 *MEN-1* 경우 호발 돌연변이 부위가 없어 검사가 상대적으로 힘들고, 유전형과 표현형에 상관관계가 없다고 알려져 있어서, 돌연변이 형태로 임상상을 예측하기 어렵다. 또한 *MEN1* 유전자의 돌연변이가 발견되어도 수술로서 완치를 이룰 수 없으므로 정기적인 호르몬 또는 영상검사를 통하여 종양을 조기에 발견할 수밖에 없다. 따라서 *MEN-1*에서의 유전자 검사는 *MEN-2*와 비교하여 임상적 적용에 제한이 많다. 하지만 젊은 연령에서 다발성으로 내분비 종양이 발생되어 *MEN-1*의 의심되지만 진단 기준에 해당하지 않는 환자에서 *MEN1* 유전자 검사는 진단에 유용하게 이용될 수 있다.

## REFERENCES

1. Romei C, Pardi E, Cetani R, Elisei R. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *J Oncol* 2012; 2012:705036.
2. Bergman L, Teh B, Cardinal J, Palmer J, Walters M, Shepherd J, et al. Identification of *MEN1* gene mutations in families with *MEN 1* and related disorders. *Br J Cancer* 2000;83:1009-14.
3. Cohen MS, Picus D, Lairmore TC, Strasberg SM, Doherty GM, Norton JA. Prospective study of provocative angiograms to localize functional islet cell tumors of the pancreas. *Surgery* 1997;122:1091-100.
4. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, Miller DL, Eastman RC, Gorden P, et al. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery* 1991;110:989-96; discussion 996-7.
5. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-9.
6. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008;29: 22-32.
7. Lee SC, Min JW, Kim YM, Chang MC. Characteristics of the germline *MEN1* mutations in Korea: a literature review. *Korean J Endocr Surg* 2014;14:7-11.