副甲状腺機能亢進症を共通症状とし,
Zollinger-Ellison 症候群, Prolactinoma などの
罹患者を含む MENI 型の一家系,

虎の門病院 内分泌代謝科¹⁾
消化器外科²⁾ 病理学科³⁾

丸 義 朗¹⁾, 立 川 幸 治¹⁾, 平 岩 望¹⁾
荻 野 良 郎¹⁾, 紫 芝 良 昌¹⁾
渡 辺 五 朗²⁾, 中 澤 英 樹²⁾, 鶴 丸 昌 彦²⁾
秋 山 洋²⁾, 松 下 央³⁾

A Family with Multiple Endocrine Neoplasia Type I Presenting
Prolactinoma, Zollinger-Ellison Syndrome and Hyperparathyroidism

Yoshiro MARU¹⁾, Koji TACHIKAWA¹⁾, Nozomu HIRAIWA¹⁾,
Yoshiro OGINO¹⁾, Yoshimasa SHISHIBA¹⁾, Goro WATANABE²⁾,
Hideki NAKAZAWA²⁾, Masahiko TSURUMARU²⁾,
Hiroshi AKIYAMA²⁾ and Hiroshi MATSUSHITA³⁾

Department of Endocrinology¹⁾
Department of Surgery²⁾ and
Department of Pathology³⁾
Toranomon Hospital
Tokyo 105, Japan

A family of multiple endocrine neoplasia type I with five confirmed cases in three generations is described. All of them have primary hyperparathyroidism in common. The proband is 51 year-old male. After a year of symptoms of gastroduodenal ulcer, he was found to have elevated levels of serum gastrin and PTH. The serial imaging studies revealed a tumor in pancreatic head, and Zollinger-Ellison syndrome was diagnosed. The gastrin level was reduced into normal range after extirpation of the tumor, but post surgical elevation of Calcium put the patient under parathyroidectomy, which normalized serum PTH and Calcium levels. His two sisters (I and II), the mother of them, and the daughter of sister I, had neither signs nor symptoms until family study showed hypercalcemia in all. Sister I is a 54 year-old female with enlarged parathyroid. The hyperparathyroidism is of chemical type, but no other endocrinological abnormality is found. The Calcium level decreased after parathyroidectomy. Sister II is a 56 year-old female. The only sign was galactorrhea. Serum PTH and Calcium decreased after parathyroidectomy. The prolactinoma was diag-

nosed by the increased prolactin levels and enhanced mass lesion in sella turcica. Her serum prolactin levels is now within normal range since she is on bromocryptine. The mother of the above three siblings and the daughter of the sister I are now under further study.

緒 言

多発性内分泌腺腫症I型はまれな遺伝性疾患で、わが国では約50例の報告があるにすぎない⁴⁾。かつ Prolactinoma 合併例は、1983年に Hershon らが一家系6人を報告するまで、世界でも約40例にみえない³⁾。今回我々は、副甲状腺機能亢進症を共通症状とし、Prolactinomaや Zollinger-Ellison 症候群などを伴う MENI 型家系を経験したので報告する。

症 例

発端者は51歳男性で自ら機械加工業を営む。主訴は心窩部痛、嘔吐および下痢である。既往歴では、35歳に慢性肝炎で近医へ2ヵ月間入院した。輸血・黄疸歴はない。

家族歴：三世代にわたる MENI 型家系の発端者である。(Fig. 1) 現病歴；昭和57年6月嘔吐が出現し、心窩部痛を伴った。市販胃腸薬で症状が軽快したため放置していた。昭和58年6月心窩部痛が増強し、食欲低下も認めた。8月下血のため近医を受診し、上部消化管内視鏡で胃潰瘍からの出血を認めたので入院した。内服薬治療で症状は軽快し、下血も一度のみであったが、精査を希望して昭和58年9月16日当院外来を受診した。その際の検査で血中 Gastrin 790 pg/ml と異常高値を示したため、Zollinger-Ellison 症候群の疑いのもとに昭和58年9月24日入院となる。

Fig. 1 本例の家系図。三世代にわたって罹患者を認める。死亡していない者については現在検索中である。

Table1. 発端者の入院時検査成績。

Propositus : Laboratory findings

Urine PH 6.5	Cl	106 mEq/L
Sug(-) Prot(-)	Ca	5.2 mEq/L
Sediment n.p.	P	3.6 mg/dl
Feces Occult bl.(-)	GOT	15 K.U.
ESR 16 mm/hr	GPT	15 K.U.
CRP (-)	ALP	8.9 K.A.U.
CBC :	CholE	1.9 Δ PH
RBC $403 \times 10^4/mm^3$	Total Bil	0.6 mg/dl
Hb 13.1 g/dl	Amylase	72 SU/dl
WBC $9600/mm^3$	LDH	128 Hill U
Plt $31.9 \times 10^3/mm^3$	AFP	2.0 ng/ml
ECG : WNL	CEA	1.0 ng/ml
X ray Films :	PTH	9.3 mIU/ml
Chest, Abdom. : n.p.	Gastrin	260 pg/ml
Blood chemistry :	IRI	46 μ IU/ml
Total Protein 7.2 g/dl		
Albumin 4.4 g/dl		
BUN 19 mg/dl		
Creatinine 1.0 mg/dl		
Uric acid 5.3 mg/dl		
Total chol 203 mg/dl		
Na 143 mEq/L		
K 4.4 mEq/L		

Table2. 発端者およびその姉 2 人の

内分泌学的検査成績。

Endocrinological data			
	Propositus	Sister I	Sister II
Ca mEq/L	5.2	5.8	5.6
P mg/dl	3.6	2.5	2.8
PTH mIU/ml	9.3	7.5	6.5
Calcitonin pg/ml	29 ↓	37 ↓	39 ↓
LowP UP	200 mg	500 mg	500 mg
HighP %TRP	—	72	42
Gastrin pg/ml	260	68	92
IRI μ IU/ml	47, 22	9	20
C peptide %	2.2	—	—
Glucagon pg/ml	2.3	—	—
GH ng/ml	0.7 ↓	1.9	0.9
ACTH pg/ml	74	27	25
TSH μ U/ml	0.9 ↓	0.8 ↓	1.7 ↓
PRL ng/ml	13.0	4.6	116.5
LH mIU/ml	21.3	70.9	—
FSH mIU/ml	12.8	94.8	—
T ₄ g/dl	7.9	6.4	6.0
T ₃ ng/dl	11.7	11.3	8.2
RT ₃ UI %	28.9	31.1	31.2
Cortisol 8*	16 μ g/dl	10	9
TRH test	normal	normal	normal
LH-RH test	normal	normal	normal
I.T.T.	normal	normal	normal

入院時現症：身長163cm, 体重72kg, 体温36°C, 脈拍数66/分, 血圧110/80, 左前頸部に小指頭大の腫瘤を触知する。又, 心窩部に圧痛を認めないが, 右季肋部正中側に径2cmの硬い腫瘤を触知する。入院時の検査所見では尿検査・便潜血, 末梢血に異常はない。胸部・腹部単純X線写真は正常である。血液生化学検査では, ALP 8.9 K.A.単位, Ca 5.2 mEq/Lと正常上限である。Pは3.6 mg/dlと正常である。血中ホルモン値では, Gastrin 260 pg/mlと増加を認めるほか, PTH 9.3 mIU/mlと著明な上昇をみた。(注; PTH測定は, ミドリ十字 PTH 1-125 kit (CIS) による。ブタ PTH MRC 71/324 を標準品としており, ヒト PTH MRC 75/549 に換算すると, 1 mU=5.0 ng に相当する。正常上限は4.4 mIU/mlである。), IRI も46 μ IU/ml と軽度の上昇をみた。(Table1, 2) 上部消化管造影では, 胃体部から前庭部にかけて多発性の niche を認める。上部消化管の内視鏡検査では, 胃底腺領域の粘膜の肥厚および12指腸球部から下行脚にかけて十数個の粘膜ひだ集中を伴う潰瘍瘢痕を認める。胃液検査は, Cimetidine の内服を2日前から中止して施行したが, BAO 0 mEq/h, MAO 4.4 mEq/h という結果である。血中 Gastrin は, Secretin 負荷テストで奇異の上昇を示す。(Fig. 2) 血中 Ca が高値であるので, Ca 負荷テストは危険と判断して施行していない。腹部の CT や超音波検査では, 膵頭部に径4cmの腫瘍を認めるが, 腹腔内リンパ節転移や下大静脈浸潤はない。(Fig. 3) 腹部血管造影では, 同部位に単発性で辺縁が比較的明瞭な stain を認める。以上の検査成績より, 膵頭部原発の Gastrin 産生腫瘍による Zollinger-Ellison 症候群と臨床的に診断した。低血糖による精神神経症状や心血管系症状は認められなかったが, 空腹時 IRI/FBS 比は0.8と高く腫瘍性インスリン産生の合併も臨床的に疑われた。さらに内分泌的負荷検査では, ITT, TRH LH-RH の各テストで下垂体機能は正常であった。昭和58年11月9日胃全摘, 胆摘, 膵頭部十二指腸切除術が施行された。(Fig. 4) 病理組織学的には腹腔内リンパ節転移を伴う多発性膵島癌であり,

腫瘍は大小あわせて15個確認した。(Fig. 5) 術前確認された膵頭部の径4 cmの腫瘍を含めて15個中4個の島腫瘍がPAP法にてGastrin陽性ないし弱陽性を示した。また前記のGastrin陽性腫瘍とは別の4個の島腫瘍はPAP法にてInsulinが陽性であった。(Fig. 6) リンパ節に転移した腫瘍はGastrin弱陽性であり、組織学的には膵頭部の径4 cmの腫瘍と同一のものと考えられた。術後2週間で血中Gastrinは69pg/mlまで低下した。一方、術後8日目から血中Ca濃度の上昇を認め、17日目には最高7.7mEq/Lまで上昇した。しかし、血中PTHは9.6mIU/mlと増加を認めなかった。頸部CTで両側上副甲状腺の腫大を認めた。同年11月29日副甲状腺を四腺とも摘出し、一部を左前腕筋に移植した。四腺の重量はそれぞれ1090mg, 584mg, 110mg, 20mg(これのみ部分切除)であり、病理組織学的には過形成であった。術後2日目で血中Ca濃度は4.4mEq/L, PTHは4.1mIU/mlとともに正常化した。血中Ca濃度は更に低下し、3.3mEq/Lとなったので、Ca-lactate 10g, 1,α(OH)VitD 3μgを内服せしめ血中Ca濃度は正常に維持されるようになった。

Secretin test

Fig. 2 発端者を絶食安静のもと、セクレチンを6U/kg one shotにて静注した前後での血中Gastrin値を示す。

Fig. 3 発端者の腹部CT。膵頭部に約4 cmの腫瘍を認める。(barの下)

副甲状腺機能亢進症を共通症状とし、Zollinger-Ellison 症候群、Prolactinoma などの罹患者を含む MEN1 型の一家系(丸, 他 9 名)

Fig. 4 発端者の手術前後における血中 Ca, P, PTH, Gastrin 及び Calcitonin の値を示す。

Fig. 5 切除標本の病理組織像。楕円形の核を有する腫瘍細胞が索状に配列し、悪性島細胞腫の所見を示す。 HE, $\times 180$

Fig. 6 a - 腫瘍組織中のGastrin陽性細胞。腫瘍細胞の胞体内にびまん性に陽性所見を認める。 PAP × 430

b - 腫瘍組織中のInsulin陽性細胞。腫瘍細胞の基底側に陽性所見を認める。 PAP × 430

姉 I ; 54歳女性で主婦である。弟がMENI型の発端者であったことから、家族調査を施行された。高Ca血症を認めたため精査と治療のため入院となる。既往歴では40歳に子宮筋腫の手術を施行されている。

入院時現症 ; 身長152cm, 体重56kg, 血圧110/70, 左頸部に母指頭大の柔かい結節を触知し, 腫大した副甲状腺と思われた。検査成績では, 血中Ca 5.8mEq/L, P 2.5mg/dl, PTH 7.5mIU/ml, と副甲状腺機能亢進症を呈した。一日600mgの低リン食に水酸化アルミニウムゲルを加えてリン吸収を最小限とした状態で, 尿中リン排泄は500mg/日と増加しており, 一方%TRPはリン3g負荷の状態で72%である。頭蓋骨, 上腕骨の骨単純写真では, densityが低く, osteoporosisの所見を示す。

Fig. 7 姉 I の頸部 CT である。左内頸静脈と気管にはさまれて約 3 cm の低吸収域を認める。

Fig. 8 姉 II における Bromocryptine 負荷試験。早朝空腹時に Bromocryptine 2.5mg を経口投与し血中プロラクチンの反応の時間的経過をみたものである。

他の内分泌学的検索では、下垂体機能、消化管ホルモンともに正常である。頸部CTで副甲状腺は四腺ともに腫大を認め、とくに左上極のものは 3×4 cmで最も大きくcysticである。(Fig. 7) 昭和59年2月1日四腺とも摘出し、一部を前腕筋に移植した。

四腺の重量はそれぞれ、877 mg, 836 mg, 235 mg, 10 mg (これのみ部分切除) で、病理組織学的には四腺とも過形成であった。術後血中Ca濃度は 3.8 mEq/L と低下を認めたため、Ca-lactate 14 g, $1, \alpha(\text{OH})\text{VitD}$ $2 \mu\text{g}$ を投与し正常域に維持している。

姉II; 56歳女性で主婦である。姉Iと同様、家族調査で高Ca血症を指摘され、入院となる。50歳で閉経するまで月経は正常である。薬物使用はない。入院時現症: 身長150cm, 体重49kg, 血圧130/80, 乳汁分泌を認める他に特記すべき所見はない。検査成績では、血中Ca 5.6 mEq/L , P 2.8 mg/dl PTH 6.5 mIU/ml と副甲状腺機能亢進症を示す。一日600mgの低リン食に水酸化アルミニウムゲルを加えてリンの吸収を最小限とした状態で、尿中リン排泄は 500 mg/日 と増加しており、一方%T-RPはリン3g/日負荷の状態では42%である。頸部CTでは、左上極の副甲状腺の腫大のみを認める。昭和59年2月24日副甲状腺を四腺とも摘出した。四腺の重量はそれぞれ1196mg, 133mg, 89mg, 46mg, (これのみ部分切除で、残りを左前腕に移植) であり、病理組織学的には過形成であった。術後血中PTHは 1.5 mIU/ml と低下した。この症例は副甲状腺機能亢進症の他に、血中Prolactinが 116.5 ng/ml と高値を示した。Prolactin高値は持続性で、sulpiride, TRHで上昇を認めずBromocryptine, L-dopa, Dopamineに反応して低下した。(Fig. 8) トルコ鞍のX線写真は正常であったが、頭部CTで鞍内にenhanceされるmass lesionを認め、Prolactinomaと診断した。(Fig. 9)

Fig. 9 姉IIの頭部CT像。鞍内(barの下)にenhanceされる直経約1 cmの腫瘍を認める。

他の内分泌学的検査では下垂体機能や消化管ホルモンの異常は認めない。治療を目的として、Bromocryptine 5mg/日を内服せしめたところ、血中Prolactinは 23.6 ng/ml と低下した。

三姉弟の母; 75歳女性で血中Ca 5.4 mEq/L , P 1.9 mg/dl , PTH 10.1 mIU/ml , 姉Iの娘: 23歳女性で血中Ca 5.2 mEq/L , P 2.1 mg/dl , PTH 4.3 mIU/ml とともに副甲状腺機能亢進症の所見を呈しているが、現在検索中である。

考 案

ここに報告した 5 症例は MENI 型に属する臨床症状、検査成績を示し、三世代に亘っているところから遺伝家系例であると考えられる。その遺伝形式は常染色体優性遺伝に一致する。一般に MEN I 型の罹患臓器は副甲状腺、膵島、下垂体前葉の順に多いとされるが、本家系では罹患者すべてに副甲状腺機能亢進症が共通していた。発端者は Gastrinoma を摘出後、血中 Ca 濃度の急速な上昇を認めた。手術前後で PTH の血中濃度に変化がないこと、尿中への一日内 Ca 排泄量は術後むしろ上昇していること、又血中 Calcitonin 濃度は手術前後をとおして正常範囲内であったことから、摘出された膵島腫瘍は、Calcitonin 以外の PTH 拮抗物質を産生していた可能性もある。発端者は姉 I、II に比して血中 PTH 濃度が高い割に血中 Ca 濃度が低い傾向がある。

又、血中 P 濃度も姉 I、II より高く、低リン食での一日尿中リン排泄量が 200 mg とそれほど高値を示さない。これらの点から、PTH 拮抗物質が腫瘍から産生され、PTH の骨および腎に対する作用に影響を及し、とくに後者においてより強い拮抗作用を示していた可能性もあると推測される。

従来 MENI 型に伴う下垂体病変は、Cushing 症候群や末端肥大症を呈するごくまれな症例以外は多くの場合嫌色素性腺腫による下垂体機能低下症を示すとされてきた。が、近年 Prolactin 測定法の普及および画像診断能力の昂上に伴って、MENI 型に合併する Prolactinoma の症例が増加している。

1983 年に Hershon らが Prolactinoma を合併した一家系を報告するまで、世界で確定例は 40 例に満たないという³⁾。日本では長沼らの集計によると、1960 年から 1981 年まで下垂体異常を合併した MENI 型は 30 例である⁴⁾。近年、遠藤ら¹⁾、渋谷ら⁵⁾、高槻ら⁷⁾が、それぞれ MENI 型の Zollinger-Ellison 症候群と Prolactinoma の合併例を報告している。Rieth らの報告によると、MENI 型 21 例に頭部 CT を施し、異常を認めたのは 15 例、うち 9 例に高 Prolactin 血症を認めたという²⁾。この頻度からすると、日本でも十数例の Prolactinoma 合併 MENI 型が存在すると推定される。Prolactinoma はとくに男性や閉経後の女性では無症状であることの方が多く、見のがされがちである。MENI 型の Prolactinoma 合併が、比較的頻度の高い可能性を強調したい。

文 献

- 1) 遠藤伸行, 平井康夫, 松島保久, 大島仁士, 高橋 誠, 高井 満, 小幡五郎, 浅沼勝美, 小坂橋和治: 多発性内分泌腺腫症 Type 1 と思われる 1 症例, 千葉医学, 59: 225-227, 1983.
- 2) Kenneth G. Rieth and Steven A. Brody. CT of the pituitary gland in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Syndrome A.J.N.R. 4(3): 813-815, 1983.
- 3) Kenneth S. Hershon, William A. Kelly, Cheng Mei Shaw, Robert Schwartz and Edwin L. Bierman. Prolactinoma as part of the Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome Type 1. Am. J. Med., 74: 713-720, 1983.
- 4) 長沼 廣, 笹野伸昭, 小島元子, 高井新一郎: 1960 年から 1981 年までの本邦における MEN の集計, 日本内分泌学会雑誌, 59(4): 341, 1983.
- 5) 渋谷 隆, 佐藤幸示, 筒井一哉, 小越和栄, 佐藤 宏, 横山元晴, 田中隆一: プロラクチン産生下垂体腫瘍を伴ったゾリンジャー・エリソン症候群の一例, 95(11): 746, 1981.
- 6) 白鳥敬子, 渡辺伸一郎, 土岐文武, 大井 至, 神津忠彦, 黒川きみえ, 竹内 正: 原発性副甲状腺機能亢進症を合併した Zollinger-Ellison syndrome (MEN type 1) の一例, 日臓臓病研究会プロシーディングス, 11(2): 280-281, 1981.
- 7) 高槻健介, 大磯ユタカ, 西川久和, 森瀬公友, 林 伸行: Zollinger-Ellison 症候群を伴う MENI 型に

おける Famotidine 使用の経験・基礎と臨床, 17(10): 3303-3308, 1983. 8) 吉永峰文,
 武井美智子, 前田芳夫, 神崎健至, 有山尊郎, 是枝文雄, 樺山泰弘, 川 明, 三浦正博, 中島泰広: 多
 発性内分泌腺腫症 (MEN type 1) と思われる一症例, 日内会誌, 70(9): 1308, 1981.
 (受付日: 59. 10. 15)