3世代にわたり発症が確認された多発性内分泌腺腫瘍症 2A 型 (Sipple 症候群) の 1 家系

東北大学医学部第 2 内科¹⁾, 東北大学大学院情報科学研究科病態生理情報学²⁾

澁川 諭¹⁾, 野城 孝夫¹⁾, 清水 和政¹⁾, 渡辺 智也¹⁾

三浦 和歌子¹⁾, 阿部 圭志¹⁾, 三浦 幸雄²⁾

A family of multiple endocrine neoplasia type 2A (Sipple's syndrome)

Satoru SHIBUKAWA¹⁾, Takao NOSHIRO¹⁾, Kazumasa SHIMIZU¹⁾, Toshiya WATANABE¹⁾
Wakako MIURA¹⁾, Keishi ABE¹⁾, Yukio MIURA²⁾

¹⁾Second Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

²⁾The Department of Informatics on Pathophysiology, Tohoku University Graduate School of Information Science

We reported a family of multiple endocrine neoplasia type 2A (Sipple's syndrome) extending over three generations.

A 23-year-old man and his younger brother aged 19 visited to our hospital to take screening examination for multiple endocrine neoplasia (MEN) 2A because their grandmother, father and uncle had been diagnosed as MEN 2A and had undergone surgical removal of adrenal pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma (MTC) in our hospital ten years before.

The two patients had no symptoms, and blood counts and routine blood chemistry tests showed normal levels. The levels of serum calcitonin were high in both cases while carcinoembryonic antigen was increased only in the younger brother. Although we could not palpate a thyroid tumor in either case, computerized tomographic (CT) scans of the neck demonstrated a calcification in the right thyroid lobe in the elder patient and obvious bilateral thyroid tumors with calcifications in the younger.

Both urinary excretion and plasma concentration of catecholamines in either case remained normal. CT scans of their abdomen demonstrated normal adrenal glands. DNA sequence analysis of the *RET* proto-oncogene revealed a single point mutation, TGC(Cys) to TAC(Try), in codon 634 of exon 11, in each case.

They were diagnosed as MTC without pheochromocytoma, and total thyroidectomy was performed. The diagnosis of MTC was confirmed histologically.

The detection of missense mutations in the *RET* proto-oncogene is very sensitive and useful method for genetic diagnosis of MEN2A and predicting its onset in affected family members. In our two cases, this technique was very helpful to early diagnosis of MEN2A.

Keywords: multiple endocrine neoplasia type 2A, Sipple's syndrome, *RET* proto-oncogene

はじめに

多発性内分泌腺腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia, MEN) 2 型は、甲状腺髄様癌に褐色細胞腫や副甲状腺病変を合併する 2A 型 (Sipple 症候群) と、甲状腺髄様癌に粘膜神経腫や Marfan 様体形、巨大結腸症などを伴う 2B 型とに分類されている。甲状腺髄様癌の存在は 2A 型、2B 型の診断にともに必須で、これに褐色細胞腫と副甲状腺病変のどちらか一方もしくは両者が合併したものが 2A 型、口唇の肥厚や眼瞼結膜、口腔粘膜の神経腫、Marfan 様体形および脊柱側弯などの特徴ある臨床的異常を認め、褐色細胞腫の合併の有無は問わないが副甲状腺病変のないものが 2B 型と定義されるようになった¹⁾。また、家系内の最低 4 人に甲状腺髄様癌を認め、褐色細胞腫と副甲状腺病変が家系内に存在しない家族性甲状腺髄様癌も独立して分類されている¹⁾。これらはいずれも常染色体優性遺伝の形式をとり、臨床的には家系内におけるスクリーニングが重要となる。近年、MEN2A 型の原因が RET 原癌遺伝子の点突然変異であることが判明し²⁾、遺伝子診断が可能となった。本症候群の症例、家系を経験するにしがたい、次世代における早期診断および治療も現実の問題となってきている。今回われわれは、3 世代にわたり発症が確認された MEN2A 型の 1 家系を経験し、甲状腺髄様癌を早期診断、治療したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例 1

患 者：23歳男性。

主 訴：MEN2A 型の精査ならびに加療。

家族歴：患者の父親、伯父、父方祖母の 3 人が、昭和 59 年から 60 年にかけて、当科で MEN2A 型と診断されている。伯父（現在 56 歳、健康）が昭和 59 年 4 月（45 歳時）に、突然頭痛を伴う眩暈を自覚し、近医を受診した。この時の血圧は 240/130 mmHg と高値で、高血圧の精査ならびに加療のため当科に紹介され入院した。精査の結果、MEN2A 型と診断され、右副腎褐色細胞腫と甲状腺髄様癌の摘出術が施行された。血縁者のスクリーニングを施行したところ、母親（今回の症例の祖母）に両側副腎褐色細胞腫と甲状腺髄様癌、弟（今回の症例の父）に左副腎褐色細胞腫と甲状腺髄様癌、副甲状腺機能亢進症が発見され、それぞれ摘出術を受けた。Fig. 1 に家系図を示す。

現病歴：平成 8 年 2 月、体調を崩したのを契機に、スクリーニングのため来院した。自覚症状はなく、褐色細胞腫の存在を疑わせる発作性の頭痛や動悸、血圧上昇なども認めなかった。

入院時現症：身長 183 cm、体重 63 kg、血圧 120/60 mmHg。脈拍 56/min、整。甲状腺に腫瘤は触知されなかった。胸部、腹部にも異常所見は認められなかった。

入院時一般検査成績：心電図、胸部 X 線、末梢血、生化学、尿一般沈渣、炎症反応などに異常所見は認められなかった。

内分泌学的検査成績：Table 1 に示す如く（PTH を除きそれぞれ 2 回測定）、血清カルシトニン は 174 pg/ml と高値を示したが、血清 CEA は正常範囲内で、血漿カテコールアミン濃度、尿中カテコールアミン排泄量はともに正常範囲内の値を示した。副甲状腺機能、甲状腺機能、下垂体機能および睪ホルモンに明らかな異常所見は認められなかった。

画像診断：頸部 CT において、甲状腺右葉内に小結節状の石灰化を認めたが、腫瘤の存在は明らかではなかった (Fig. 2)。頸部超音波検査においても、右葉内に散発性の石灰化を認めたが、明らかな腫

Fig. 1 Pedigree of the family, showing individuals suffered from pheochromocytoma and/or medullary thyroid carcinoma.

Table 1 Endocrinological examination of case 1 and 2

	case 1	case 2	
Serum calcitonin (pg/ml)	171-174	414-494	[15-86]
Serum CEA (ng/ml)	4.3-5.0	15.0-17.9	[< 5]
Plasma catecholamine concentration			
Norepinephrine (pg/ml)	83-96	138-192	[<250]
Epinephrine (pg/ml)	11-19	7-33	[< 50]
Urinary catecholamine excretion			
Norepinephrine (μg/day)	65-74	81-110	[<150]
Epinephrine (μg/day)	13-17	11-17	[< 15]
Serum intact PTH (pg/ml)	40	24	[12-49]

[] : normal range, CEA : carcinoembryonic antigen,
PTH : parathyroid hormone.

瘤は指摘されなかった。腹部 CT では両側副腎部を含め異常所見は認められなかった。¹³¹I-MIBG シンチグラムでは甲状腺、副腎部を含め明らかな異常集積像は認められなかった。

経過：現時点では褐色細胞腫は存在せず、甲状腺髄様癌のみが存在していると考えられた。各種画像所見上甲状腺腫瘍は不明瞭であったが、血清カルシトニン値は中等度の上昇を示し、血清 CEA 値は正常範囲内の値を示したため甲状腺全摘術が施行された。

手術、病理所見：甲状腺全摘術が施行され、摘出された甲状腺両葉内に石灰化を伴った黄褐色の小結

Fig. 2 CT scan of the neck in case 1.

Fig. 3 Macroscopic view of the thyroid removed from case 1.

節が数個認められた (Fig. 3)。病理組織学的に甲状腺髄様癌と確認された。

症例 2

患 者：19歳男性（症例 1 の弟）。

主 訴：MEN2A 型の精査，加療。

現病歴：平成 8 年 2 月，スクリーニングを目的として兄とともに来院した。自覚症状はなく，褐色細胞腫の存在を疑わせるエピソードなども認めなかった。

入院時現症：身長 188 cm，体重 77 kg，血圧 130/50 mmHg。脈拍 72/min，整。甲状腺に明らかな腫瘍は触知されなかった。胸部，腹部に異常所見は認められなかった。

入院時一般検査成績：心電図，胸部レ線，末梢血，生化学，尿一般沈渣および炎症反応に異常所見を

示さなかった。

内分泌学的検査成績：Table 1 に示す如く (PTH を除きそれぞれ 2 回測定), 血清カルシトニンは 494 pg/ml, 血清 CEA は 17.9 ng/ml とともに著明な高値を示した。血漿カテコールアミン濃度, 尿中カテコールアミン排泄量や, 副甲状腺機能, 下垂体機能などに異常所見は認められなかった。

画像診断：頸部 CT 上甲状腺左葉に, 内部に粗大な石灰化を伴った境界不明瞭な径約 1 cm の腫瘤を認めた。右葉内にも粗大な石灰化を認めたが, 腫瘤の存在は明らかではなかった (Fig. 4)。頸部超音波検査では, 両葉に石灰化を含んだ低エコー域が認められた。腹部 CT では両側副腎部を含め異常所見は認められず, ^{131}I -MIBG シンチグラムでも頸部および腹部に異常集積像は認められなかった。

経 過：褐色細胞腫は存在せず, 甲状腺髄様癌のみが存在していると考えられた。各種画像所見上甲状腺腫瘤は明瞭であり, 血清カルシトニン値は著明な値を示し, 血清 CEA も上昇していたため甲状腺全摘術と頸部リンパ節郭清術が施行された。

手術, 病理所見：甲状腺全摘術と頸部リンパ節郭清術が施行された。摘出された甲状腺両葉内に, 石灰化を伴った黄褐色, 大結節様の腫瘍が左右にそれぞれ一個ずつ認められた (Fig. 5)。病理組織学的に甲状腺髄様癌と確認された。郭清したリンパ節の 1 個に転移が認められた。

RET 原癌遺伝子の検索：2 症例について RET 原癌遺伝子の検索を行った。患者の末梢血リンパ球から DNA を抽出し, エクソン 10, 11 を PCR 法で増幅した後, 直接シーケンス法により塩基配列を決定し, 点突然変異を検索したところ³⁾, とともに RET 原癌遺伝子のエクソン 11, コドン 634 に TGC (Cys) から TAC (Tyr) への点突然変異が認められた (Fig. 6)。今回の 2 症例のいどこである case 3 (Fig. 1) にも同様の検索を行ったが, RET 原癌遺伝子の点突然変異は検出されなかった。

考 察

今回われわれは, MEN2A 型の家族歴のある兄弟例において, 従来の内分泌学的検査に加えて RET 原癌遺伝子の点突然変異の検索により, 甲状腺髄様癌を早期診断し, 手術によりそれを確認できた。

Fig. 4 CT scan of the neck in case 2.

Fig. 5 Macroscopic view of the thyroid removed from case 2.

Fig. 6 A single point mutation, TGC (Cys) to TAC (Tyr), in codon 634 of exon 11 of the case 1 and 2.

MEN2A 型の原因として, *RET* 原癌遺伝子の点突然変異が明らかにされ²⁾, 本症候群の遺伝子診断が可能となった。*RET* 原癌遺伝子は, チロシンキナーゼ型の癌遺伝子で, 20個のエクソンからなり, MEN2A では97%の家系で, エクソン10または11でシステインをコードする5つのコドン (609, 611,

618, 620, 634) のいずれかに点突然変異が認められており¹⁾⁴⁾⁵⁾、特に634における変異が80%以上と高率であると報告されている¹⁾。この点突然変異を検出することにより、保因者と診断できるので、早期の治療が可能になるとされている。従来は MEN2A 型の家系における保因者のスクリーニングとして、ガストリンまたはカルシウム負荷時のカルシトニンの過大反応により甲状腺 C 細胞過形成もしくは髄様癌の存在を予測していたが、検査の煩雑さや診断基準の不明確さなどから、容易かつ確実な診断法とは言い難い面もあった。この RET 原癌遺伝子の点突然変異を証明することにより、保因者を確認し、予防的に甲状腺摘出を行った症例も諸外国では報告されている⁴⁾⁵⁾。RET 原癌遺伝子の検索による保因者診断は今後わが国でも普及すると予想されるが、遺伝子検査に関する患者や患者家族の理解と承諾、点突然変異の検出方法、また保因者の場合における甲状腺摘出術の施行年齢など、解決すべき問題も多い。本症例でも兄弟ともに RET 原癌遺伝子のエクソン11、コドン634における点突然変異が認められており、他の家系内未発症者についても遺伝子診断が望ましいと考えられ、本検査について理解を求めているところである。

本症例では、血漿カテコールアミン濃度、尿中カテコールアミン排泄量は正常範囲内で、副腎部画像診断にも異常所見はなく、現時点では甲状腺髄様癌のみが存在し、褐色細胞腫は発症していないと考えられた。しかしその家族歴からみると、今後の褐色細胞腫の発生率は高いものと考えられる。MEN2A 型においては、甲状腺髄様癌の発症が褐色細胞腫の発症に先行することが多いとされている⁶⁾。MEN2A 型の家系で、褐色細胞腫や副甲状腺病変が合併するの可否かを確実に予測し、診断する方法は確立されていないが、コドン634における何らかの変異が褐色細胞腫の合併と、コドン634の Cys から Arg の変異が副甲状腺病変の合併と有意に関係があるという報告もあり¹⁾、今後の点突然変異と表現型との関連の解明が期待される。本症例でもコドン634の変異を認めており、この点からも今後褐色細胞腫が発症する可能性は高率と考えられる。Shirahama らは、本邦での 8 家系、38 人の MEN2A 患者における RET 原癌遺伝子の点突然変異を検索し、8 家系中 5 家系でコドン634の変異を認め、そのうち 4 家系は今回の症例と同様の、TGC (Cys) から TAC (Tyr) への突然変異であったと報告している³⁾。

褐色細胞腫と同様の症状を呈し、副腎髄質にびまん性過形成を認める副腎髄質過形成の症例が報告されている⁷⁾。MEN2A 型での褐色細胞腫発症例では、この副腎髄質過形成の段階を経て褐色細胞腫に成長するといわれている⁸⁾。Gagel らは、MEN2A 型の家系において、甲状腺髄様癌摘出後長期間経過観察し、尿中エピネフリン排泄量ならびに尿中エピネフリン排泄量の尿中ノルエピネフリン排泄量に対する比は、褐色細胞腫の予測および早期診断に有効であったが、副腎髄質過形成の段階における診断には有用ではなかったと報告している⁹⁾。現時点では、内分泌学的検査または腹部 CT スキャンや ¹³¹I-MIBG シンチグラムなどの画像診断法で、副腎髄質過形成の段階をどの程度正確に把握できるかは不明である。したがって、MEN2A 型の褐色細胞腫には悪性例は少ないとされており⁶⁾、内分泌学的にも画像診断学的にも褐色細胞腫の存在が明らかになった時点で摘出術を施行するのが現実的であろう。甲状腺髄様癌を発症してから、褐色細胞腫を発症するまでの期間は 2 年から 17 年の間とされているが、5 年以内の発症が頻度的には多いとされている⁶⁾。本症例でも、今後数年の間に褐色細胞腫が発生してくる可能性は極めて高いと考えられ、定期的にカテコールアミンの測定や画像診断を行う必要があると考えられる。

結 語

3 世代にわたり発症が確認された MEN2A 型の 1 家系を経験したので報告した (本論文の要旨は第69回日本内分泌学会秋季学術大会にて発表した)。

文 献

- 1) Mulligan, L.M., Eng, C., Healey, C.S., Clayton, D., Kwok, J.B.J., Gardner, E., Ponder, M.A., Frilling, A., Jackson, C.E., Lehnert, H., Neumann, H.P.H., Thibodeau, S.N., Ponder, B.A.J.: Specific mutations of the *RET* proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN and FMTC. *Nature Genet.*, 1994; 6: 70-74
- 2) Mulligan, L.M., Kwok, J.B.J., Healey, C.S., Elsdon, M.J., Eng, C., Gardner, E., Love, D.R., Mole, S.E., Moore, J.K., Papi, L., Ponder, M.A., Telenius, H., Tunnacliffe, A., Ponder, B.A.J.: Germline mutations of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A). *Nature*, 1993; 363: 458-460
- 3) Shirahama, S.T., Koyama, K., Miyauchi, A., Wakasugi, T., Oishi, S., Takami, H., Hikiji, K., Nakamura, Y.: Germline mutations of the *RET* proto-oncogene in eight Japanese patients with multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A). *Hum. Genet.*, 1995; 95: 187-190
- 4) Wells, S.A., Chi, D.D., Toshima, K., Dehner, L.P., Coffin, C.M., Dowton, B., Ivanovich, J.L., DeBenedett, M.K., Dilley, W.G., Moley, J.F., Norton, J.A., Donis-Keller, H.: Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann. Surg.*, 1994; 220: 237-250
- 5) Lips, G.J.M., Landsvater, R.M., Hoepfner, J.W.M., Geerdink, R.A., Blijham, G., Jansen-Schillhorn van Veen, J.M., Vangils, A.P.G., Dewit, M.J., Zewald, R.A., Berends, M.J.A., Beemer, F.A., Brouwers-Smalbraak, J., Jansen, R.P.M., van Amstel, H.K.P., van Vroonhoven, T.J.M.V., Vroom, T.M.: Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331: 828-835
- 6) Modigliani, E., Vasen, H.M., Raue, K., Dralle, H., Frilling, A., Gheri, R.G., Brandi, M.L., Limbert, E., Niederle, B., Forgas, L., Rosenberg-Bourgin, M., Calmettes, C., The European Study Group.: Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. *J. Int. Med.*, 1995; 238: 363-367
- 7) Rudy, F.R., Bates, R.D., Cimorelli, A.J., Hill, G.S., Engelman, K.: Adrenal medullary hyperplasia: A Clinicopathologic study of four cases. *Hum. Pathol.*, 1980; 11: 650-657
- 8) Carney, J.A., Sizemore, G.W., Tyce, G.M.: Bilateral adrenal medullary hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 2: The precursor of bilateral pheochromocytoma. *Mayo Clin. Proc.*, 1975; 50: 3-10
- 9) Gagel, R.F., Tashjian, A.H., Cummings, T., Papathanasopoulos, N., Kaplan, M.M., Delellis, R.A., Wolfe, H.J., Reichlin, S.: The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2A. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 318: 478-484

(受付日: '96, 12, 4)

(採択日: '97, 1, 21)