Multiple endocrine adenomatosis type II の一家系例

千葉大学医学部第二内科（指導 熊谷 朗教授）

山田 研一◇ 水谷 早苗 尾世川正明 西川 哲男
田村 泰 山本 昌弘 熊谷 朗

CLINICAL STUDIES ON FAMILIAR MULTIPLE ENDOCRINE ADENOMATOSIS TYPE II

Kenichi YAMADA, MD, Sanae MIZUTANI, MD, Masaaki OSEGAWA, MD, Tetsuo NISHIKAWA, MD,
Yasushi TAMURA, MD, Masahiro YAMAMOTO, MD and Akira KUMAGAI, MD
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University

概要 Multiple endocrine adenomatosis (MEA) type II は比較的希な疾患である。家族性 MEA type II を経験し、内分泌学的検討を行なったので報告する。症例 1 は、10 年前に甲状腺腫の摘出術を施行し、アミロイド沈着を認めた 36 才の女性で、冷汗・動悸発作にて入院。入院時、高 Ca 血症低 P 血症を呈し、副甲状腺機能亢進症および高カルシトニン血症を認めた。症例 2 は、同様に 10 年前に甲状腺腫摘出術を施行、当時より冷汗・動悸発作も認めた 32 才の女性で、症例 1 の妹である。入院時、血中 Ca、P は正常、甲状腺腫も認めなかったが著明な高カルシトニン血症を呈していた。両症例に Ca 負荷試験を施行し、顕著な血中カルシトニンの増加反応を認めた。又尿中カテコラミン特にアドレナリンとその代謝物の増加が認められた。母親も両側甲状腺腫および冷汗・動悸発作を認め、約 11 年前に甲状腺腫摘出術を施行していた。両症例に、甲状腺全摘および郭清術を施行し症例 1 は甲状腺髄様癌および副甲状腺腺腫、症例 2 は甲状腺髄様癌を認めた。症例 1 は、術後 5 カ月目に頸部リンパ節腫脹を認め、Ca 負荷試験で血中カルシトニンの増加反応を示したので、再手術を施行、以後再発をみていない。

I. 緒 言

Multiple endocrine adenomatosis (MEA) は、内分泌ホルモン産生腫瘍が、二つ以上の内分泌腺において認められるものを指す。MEA は、内分泌腺腫瘍の発生を考える上で重要な疾患モデルであり、現在、type I と type II に分けられている。

Type I は、副甲状腺・下垂体・脾ランゲルハンス島におけるホルモン産生腫瘍を合併したもので、家族性に発生する事が多い。

一方、type II は、甲状腺髄様癌に、褐色細胞腫、又は副甲状腺の過形成あるいは腺腫を伴った

もので、家族性のものと散発性のものがある。

今回、我々は、家族性 MEA type II を経験し、種々の内分泌学的検索を行なったので、文献的考察を含めて報告する。

II. 症 例

症例 1. ■■■■, 36 才, 女性。

主訴: 左側頸部腫瘍および冷汗, 動悸。

既往歴: 昭和 42 年, 左側頸部の小豆大の腫瘍に気づき, 信州大学第二外科にて, 摘出術を施行した。術前 PBI = 5.0 μ g/dl, 血中 Ca, P は不明であつた。腫瘍は, 甲状腺左葉上極にあり, 0.8 × 0.8 cm, 1 g で限局性, 被膜に包まれ容易に核出した。リンパ節転移はなく, 組織学的にアミロイ

〔昭和 52 年 12 月 10 日 第 280 回 関東地方会推薦〕

ド沈着が認められた。当時、冷汗・動悸発作はあるも、下痢発作、潮紅はなかった。又、病的骨折の既往もなかった。

現病歴： 昭和52年4月、左側頸部腫瘍を指摘され、精査のため、当科を受診した。時々、冷汗・動悸発作もあるも、下痢発作はなかった。

又、振戦もなく、暑さ寒さに対する intolerance もみられなかった。

家族歴： III として後に述べる。

入院時現症： 身長159cm、体重46kg、体格栄養中等度。脈拍70/分整、血圧110/70左右差なし。貧血、黄疸なし。strumaは認めず。左側頸部、甲状腺左葉下部領域に、母指頭大の腫瘍を触れ、これは表面平滑、弾性硬で、皮膚や周囲組織との癒着はなく、圧痛もない。表在リンパ節は触知しない。胸部、腹部の理学的異常所見はなく、神経学的異常もない。

入院後検査成績

① 一般検査(表1)。血算、末梢血像、血沈は正常であつた。検尿、沈渣は正常。肝機能、脾機能、腎機能共に異常は認めなかった。血中Caは11.4mg/dl、Pは2.7mg/dlと高Ca血症低P血症を呈していた。アルカリフォスファターゼは72mU/ml

表1. 一般検査

	症例(1)	症例(2)	単位
血算			
WBC	6000	4800	
RBC	386×10^4	426×10^4	
Hb	11.7	12.4	
血液化学			
肝機能			
GOT	14	23	7~40 mU/ml
GPT	10	6	7~40 mU/ml
LDH	163	152	100~225 mU/ml
alk-P-ase	72	55	30~85 mU/ml
腎機能			
クレアチニン	0.6	0.5	mg/dl
BUN	16	20	mg/dl
尿酸	4.7	5.5	mg/dl
電解質			
Na	137	138	mEq/l
K	4.1	3.8	mEq/l
Cl	108	106	mEq/l
Ca	11.4	9.5	mg/dl
P	2.7	3.1	mg/dl
尿中 Ca	540	130	mg/day

表2. 内分泌学的検査

	症 例 (1)	症 例 (2)	単 位		
甲状腺					
T ₃ RSU	24	28	%		
T ₄	6.4	7.4	μg/dl		
TSH	3.9	2.1	μU/ml		
¹³¹ I up take 3時間	7	6	%		
24時間	23	18	%		
甲状腺スキャン	左薬下部より峡部にかけて取り込み薄く欠損あり。		左薬は幾分腫大し下極内外側に欠損あり。		
サイロイドテスト	(-)	(-)			
マイクロゾームテスト	(-)	(-)			
i-CT	250	1600	pg/ml		
副甲状腺					
i-PTH	<0.1	0.1	ng/ml		
% TRP	84	90	%		
副 腎					
尿中アドレナリン	43.5	16.1	μg/day		
ノルアドレナリン	68.4	47.2	μg/day		
メタネフリン	0.38	1.18	mg/day		
ノルメタネフリン	0.39	0.27	mg/day		
17 OHCS	4.53	5.3	mg/day		
17 KS	5.37	4.2	mg/day		
50g OGTT	血 糖	IRI	血 糖	IRI	血糖 IRI
前	84	12.5	74	11.4	mg/dl μU/ml
30分	92	142.4	144	78.1	
60分	58	23.3	124	81.2	
90分	94	33.6	106	36.8	
120分	82	18.3	108	53.6	
血中セロトニン	10	7.7			μg/ml
血中ガストリン	70	65			pg/ml
尿中 5HIAA	3.53	2.4			mg/day

と正常であつた。

② 内分泌学的検査(表2)

(i) 甲状腺; immunoreactive CT (i-CT) は、250pg/mlと高値を示していた(正常: 100 pg/ml以下)。又、T₃ RSU24%、T₄ 6.4μg/dl、TSH 3.9μU/mlで正常であつた。甲状腺スキャンでは、左葉下部より狭部にかけて取り込みが薄く欠損像が見られた。

(ii) 副甲状腺; immunoreactive PTH (i-PTH) は0.1ng/ml以下で正常であつた(正常: 0.5ng/ml以下)又、Ca、P制限食における%TRPは84%で、正常人に比べてやや低値を示した。全身の骨X線では、骨吸収像および転移像は認められなかった。又、DIPにて、腎・尿管に結石は認めなかった。しかし、歯のlamina duraは正常人よりやや薄かった。

(iii) 副腎； ④髄質．尿中アドレナリンは3日平均 $43.5\mu\text{g/d}$ (正常: $10\mu\text{g/d}$ 以下), ノルアドレナリンは $68.4\mu\text{g/d}$ (正常: $10\sim 50\mu\text{g/d}$), メタネフリンは 0.38mg/d (正常: $0.04\sim 0.18\text{mg/d}$), ノルメタネフリンは 0.39mg/d (正常: $0.1\sim 0.28\text{mg/d}$) で, 共にやや高値を示したが, アドレナリン系がノルアドレナリン系より高値を呈する傾向にあつた．又, グルカゴン負荷試験において, 血圧は $100/70$ より $170/106$ まで著明に上昇し, 冷汗・動悸発作が起こつた．⑤皮質． 17OHCS , 17KS は各々3日平均 4.53mg/d , 5.37mg/d と正常であつた．⑥ ^{131}I -adosterol による副腎スキャンでは, 右副腎uptakeは左より多く大きさも $3\times 5\text{cm}$ で大きい, irregularityは認められなかつた．

(iv) Ca負荷試験； $2\%\text{CaCl}_2$ 0.6ml/kg に生食を加え 50ml にして, 10分間で静注した．血中i-CTの著明な上昇が静注直後よりみられた(図1)．

(v) 50g OGTT； 血糖, IRI共に正常反応を示した(表2)．

(vi) 尿中5HIAA； 3.53mg/d (正常: $2\sim 9\text{mg/d}$) で正常であつた．又血中serotoninは $10\mu\text{g/ml}$ (正常: $10\sim 30\mu\text{g/ml}$) 血中immunore-

図1. Ca負荷試験 ($2\%\text{CaCl}_2$ 0.6ml/kg を10分間で静注) — 症例1 症例2

active-gastrinは 70pg/ml (正常: $40\sim 140\text{pg/ml}$) といずれも正常であつた．

③ その他．上部消化管造影, 胸部X線像は正常であつた．

手術所見および術後経過； 手術は, 甲状腺全摘および左側頸部リンパ節郭清術が行なわれた．術前の腫瘤は, カプセル化された副甲状腺腺腫(図2-A)で重さ 1.5g であり, 他の副甲状腺は正

2-A. 症例1の副申甲状腺腺腫

2-B. 症例1の甲状腺髄様癌
図 2

2-C. 症例2の甲状腺髄様癌

常であつた。甲状腺組織は、アミロイド沈着を伴つた髓様癌（図2-B）であつた。組織的にリンパ節転移は認めなかつた。術後、軽度の低Ca血症を来したが、Ca薬投与にて症状軽快し、血中Ca、Pは正常化した。術後5カ月目に、右側頸部リンパ節1個の腫脹を認めた。大きさは5×5mmで癒着はなかつた。Ca負荷試験を施行した所、前値20pg/ml以下であつたi-CTは、負荷直後323pg/mlと高値を示したため、転移を疑い、右側頸部リンパ節郭清術を施行した。

症例2. ■■■, 32才, 女.

主訴: 左前頸部腫瘤およびその精査.

既往歴: 昭和42年, 信州大学第二外科にて struma nodosa の診断のもとに甲状腺腫摘出術を行なつた。術前PBI=5.2μg/dl, ¹³¹I-uptake (24時間値) 12.3%であつた。血中Ca、Pは不明であつた。腫瘍は、右葉中極に2個(0.1g, 0.7g) 左葉中極に1個(1.0g) あり、いずれも被膜に包まれ、容易に核出された。術後、組織は索状腺腫という診断であつた。又、当時より、冷汗・動悸発作があつた。

現病歴: 昭和52年6月, 姉(症例1)のMEA type II の精査に伴つて精査し、i-CT=1600pg/ml と高値を示したため、入院精査する事になつた。症例1と同様、左側頸部に米粒大の腫瘤を触れ、時々、冷汗・動悸発作が起こつていた。潮紅・振戦はなく、寒さ暑さに対するintoleranceもなかつた。

入院時現症: 身長164cm, 体重45.3kg, 血圧100/60左右差なし。脈拍48/分整, strumaは触れず、左側頸部、甲状腺左葉下部領域に、米粒大の腫瘤を触れた。表在リンパ節は、触知しなかつた。胸部、腹部の理学的異常所見はなく、神経学的異常も認められなかつた。

入院後検査成績

① 一般検査(表1)。血算、末梢血像、血沈は正常であつた。検尿・沈渣には異常を認めず、肝機能、脾機能、腎機能も正常であつた。血中Ca、P共に正常値を示し、アルカリフォスファターゼも、55mU/mlと正常であつた。

② 内分泌学的検査(表2)。

(i) 甲状腺; i-CTは1600pg/mlと著明な高値を示した。又、T₃RSU28%, T₄7.4μg/dl TSH 2.1μU/mlで正常であつた。甲状腺スキャンでは、左葉が幾分腫大し、左葉下極内側および外側に欠損を認めた。

(ii) 副甲状腺。i-PTHは0.1ng/mlと正常であり、レントゲン上骨吸収像、骨転移像は認めなかつた。

(iii) 副腎; ⑧髓質。1日尿中アドレナリン排泄は、16.1μg/d, ノルアドレナリン47.2μg/d, メタネフリン1.18mg/d, ノルメタネフリン0.27mg/dと、アドレナリン、メタネフリンが軽度高値を呈した。グルカゴン負荷にて、血圧は、前値102/50より166/110まで著明に上昇し、冷汗・動悸発作が起こつた。⑨皮質。17OHCS, 17KSは各々3日平均5.3mg/d, 4.2mg/dと正常であつた。⑩腹部単純X線像。左腎の下方偏位を認め上極は不鮮明であつた。又、¹³¹I-adosterolによる副腎スキャンでは、右副腎に著明なRI集積を認め、左副腎は辺縁が不整でRI集積を認めず、左側褐色細胞腫の存在が疑われた。

(iv) Ca負荷試験; 症例1と同様、負荷直後よりi-CTの著明な上昇がみられた(図1)。

(v) 50gOGTT; 血糖, IRIは共に正常反応であつた(表2)。

(vi) 尿中5HIAAは2.4mg/d血中serotoninは7.7μg/ml, 血中immunoreactive gastrinは65pg/mlといずれも正常値を示した。

手術所見および術後経過; 甲状腺は、外見的には異常を認めなかつたが、断面にて、左葉下極と右葉上極に大豆大の腫瘍を認め、そのまわりに粟粒大の腫瘍が散在していた。組織学的にはアミロイド沈着を伴つた髓様癌であつた(図2-C)。又、周囲のリンパ節に転移を認め、郭清術を施行した。副甲状腺は1個に肉眼的に軽度の腫脹がみられた。術後経過は良好である。

III. 家族査調

図3に症例1, 2の家系図を示した。

図 3. 家系図

母親 (II-2) は昭和41年に最初の手術を行なっているが、これより約35年前に既に頸部腫瘤に気付いていたと言う。術前PBI=5.5 μ g/dl, 131 I-uptake (24時間値) 13.1%, Triosorb 29.8%, で血中Ca, Pは不明であつた。当時の手術時診断は, struma nodosaとされ, 腫瘤は甲状腺腫で両側性であつた。右葉のものは中部にあり6.0 $\times$ 5.0cmで48g, 左葉のものは左葉全体にわたり7.5 $\times$ 5.5cmで88g, いずれも被膜があり, 限局性で容易に摘出出来た。術後診断はtubular adenomaで, アミロイド染色は行なっていない。又, 母親も, 時折冷汗・動悸発作が起こっていた。

母親の両親については, 甲状腺腫の既往は不明である。

又, 症例2の子供 (IV-5) については, i-CTは20pg/ml以下, 血中Ca, Pは共に正常であつた。

IV. 考 案

甲状腺癌と褐色細胞腫の合併例は, 1932年にEisenbergら¹⁾によつて最初に発表されたが, 髄様癌というentityが確立されたのは1959年Hazardら²⁾によつてであつた。1962年にSippleは, 甲状腺癌と褐色細胞腫の合併について検討した結果³⁾, 褐色細胞腫をもつ症例では, 甲状腺癌の合併がgeneral populationに比べて, 14倍も高いと報告している。又彼は, 自験例の1剖検例において, 副

甲状腺の肥大を確認している³⁾。1962年にはCushman⁴⁾が, 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫に高Ca血症を合併した症例を報告しているが, この症例の家系には, 甲状腺髄様癌が多発していた。

1964年, Kayeら⁵⁾によつて, 甲状腺癌と褐色細胞腫の合併を, Sipple症候群と呼ぶ事が提唱され, 現在でも, 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫の合併したものを, Sipple症候群と呼んでいる。

このSipple症候群では, 副甲状腺腺腫又は過形成を合併する事が多く, 家族発症例では甲状腺髄様癌と, 褐色細胞腫と, 副甲状腺腺腫又は過形成の3つがそろつて合併するというより, このうちの1ないし2者のみが見られる症例がしばしばある。従つて1968年, Steinerら⁶⁾はmultiple endocrine adenomatosis (or neoplasia), (MEA or MEN) type II という概念を提唱し, 現在ではSipple 症候群より幅広い概念として広く用いられている。

今日, 欧米では200例以上のMEA type IIの報告があるが, 本邦でも既に27例, 17家系の報告がある。ホルモン測定法の進歩により, この疾患の全様が解明されつつある。

小原⁷⁾, 宮内⁸⁾らの報告によると, 家族性髄様癌は, 若年発症であり, 散発性髄様癌が大部分一側単発性であるのに対し, 必ず両側性多中心性に発生し, 比較的悪性度の低い癌であると考えられている。

本症例は2例とも, 過去に1度腫瘍核出を行なっている。症例1は昭和42年には左葉上極に腫瘍があり, 今回は右葉上極に多発性に存在した。症例2は, 昭和42年には両葉に病巣があり, 今回は, 癌は表面からは認められなかつたが両葉に多発性に存在した。以上の事は, 早期に発見し, 術前に正しく診断すれば再発も防げたものと考えられ, i-CTの測定および, 臨床的に簡単なCa負荷試験が, いかに診断およびそのfollow upに重要であるかを物語っている。

褐色細胞腫においても, 両側性か又は多発性である率は, 散発性のMEA type II では86%, 家

族性のものは60%と、高率であるとの報告⁹⁾があり、小原⁷⁾も両側多中心性である事が多いと報告している。さらに、高血圧も、単発性の褐色細胞腫に比べ、持続性高血圧は非常に少なく^{6) 10) ~12)}、時には無症状のものもあり、グルカゴンにも反応しない症例がある事も報告されている^{10) 12)}。

本症例2例共、臨床症状、尿中カテコラミン量、グルカゴン負荷試験および副腎スキャンより、褐色細胞腫の存在が十分考えられた。尿中カテコラミン量から考えて、手術を後回しにしたが今後十分の経過観察が必要と考えている。

一方、MEA type II の褐色細胞腫のアドレナリンとノルアドレナリン含量の比が、通常の副腎原発のそれと比べて、アドレナリン優位で正常副腎パターンに近いとの報告もあり^{13) 14)}、本症例のカテコラミン排泄パターンも同様の傾向にあつた。さらに我々は、本症例にMg負荷を行なった所、i-CTは散発性の甲状腺髄様癌と全く逆の反応を示し、正常人と同様の変化を呈した事を報告してきた¹⁵⁾。以上の事は本症候群は、通常の褐色細胞腫又は甲状腺髄様癌より、比較的分化の進んだ細胞群より構成されている可能性も考えられ、今後の研究が期待される。

本症例2例共、副甲状腺の腫脹が認められたが高Ca血症を来したのは症例1のみであつた。術後血中Caは正常化したため、高Ca血症は副甲状腺腫によるものと考えられるが、術前のi-PTHが正常であつた事は、興味ある所見であり、異常PTHが産生されていたのか、active fragmentとして存在していたのか、今後の研究課題でもある。

最後に、MEA type II は常染色体優性遺伝形式をとり、その浸達度も高い事が言われており、その潜在患者の早期発見のためにも、家族性に内分泌学的検討が必要と思われる。

V. 結 語

MEA type II の一家系例を経験し、その内分泌学的検討を行ない、考案を加え、ここに報告した。

謝辞：カルシトニンの測定をいただきました国立癌センターの安達勇・阿部薫両先生、貴重な資料をお貸し

下さいました千葉大第一外科の武田清一、小川清両先生に、深謝致します。

文 献

- 1) Eisenberg A A and Wallerstein H.: Pheochromocytoma of the suprarenal medulla (paraganglioma), A clinicopathologic study Arch Path 14: 818, 1932.
- 2) Hazard J B, et al: Medullary solid carcinoma of the thyroid-A clinico pathologic entity. J Clin Endocr 19: 152, 1959.
- 3) Sipple J H: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Amer J Med 31: 163, 1961.
- 4) Cushman P Jr: Familial endocrine tumors. Report of two unrelated kindred affected with pheochromocytomas, one also with multiple thyroid carcinomas. Amer J Med 32: 352, 1962.
- 5) Kaye R H and Zak F G: Co-existent pheochromocytoma and thyroid carcinoma (Sipple's syndrome). J Me Sinai Hosp 31: 476, 1964.
- 6) Steiner A L, et al: Study of a kindred with pheochromocytoma medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: Multiple endocrine neoplasia, type 2. Medicine, 47: 371, 1968.
- 7) 小原孝男: 甲状腺髄様癌 および 多内分泌腺腫瘍症 第2型の内分泌学的並びに臨床病理学的研究. 日本癌治療学会誌 11: 745, 1976.
- 8) 宮内 昭: 甲状腺髄様癌 33例の臨床病理学的. 内分泌学的研究. 日外会誌 3: 177, 1978.
- 9) Lungberg O: On medullary carcinoma of the thyroid Acta Pathol Microbiol Scand Supple 231: 1, 1972.
- 10) Chong G C, et al: Medullary carcinoma of the thyroid gland. Cancer 35: 695, 1975.
- 11) Keiser H R et al: Sipple's syndrome wedullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and parathyroid disease, Studies in a large-family, Ann Intern Med 78: 561, 1973.
- 12) Meliron K E W, et al: Studies in fauniliar (medullary) thyroid carcinoma Recent Prog Hormone Res 28: 399, 1972.
- 13) Carnery J A, et al: Bilateral adrenal medullary hyperplasia in multiple endocrine neoplasia, hyperplasia in multiple endocrine neoplasia, type 2 The precuros of bilateral pheochromocytoma. Mayo Clin Proc 50: 3, 1975.
- 14) 佐藤辰男, 他: 甲状腺髄様癌と Sipple 症候群. 臨床化学 11: 961, 1975.
- 15) 縄田泰史, 他: 甲状腺髄様癌並びに Sipple 症候群における Mg 負荷試験. 日内分泌学会東部部会講演要旨集 14: 76, 1977.