異所性 adrenocorticotrophic hormone (ACTH), melanocyte
stimulating hormone (MSH), calcitonin (CT) 産生を
伴った Sipple 症候群の 1 例

新潟市民病院内科

田中 直史[◇] 山田 彬

新潟市民病院病理部 荒木 淑彦

国立ガンセンター内分泌 安達 勇 阿部 薫

国立ガンセンター病理部 亀谷 徹

A CASE OF SIPPLE'S SYNDROME WITH ECTOPIC PRODUCTION
OF ACTH, MSH AND CALCITONIN

Naoshi TANAKA, MD, Akira YAMADA, MD and Toshihiko ARAKI, MD

Niigata City Hospital, Niigata

Isamu ADACHI, MD Kaoru ABE, MD and Tohru KAMEYA, MD

National Cancer Center, Tokyo

概要 14年間糖尿病でインスリン治療を受けていた58才の患者が、特別な前駆症状もなく麻痺性腸閉塞、高血糖ケトosisで緊急入院し、間もなくショック症状となり盲腸瘻造形成術を行なったが、術後急性腎不全を併発し死亡した。死亡直前に褐色細胞腫の合併が診断されたが、種々の治療に奏効せず不幸な転帰をとった。剖検の結果、両側副腎に巨大な褐色細胞腫が存在したほかに、甲状腺髄様癌 (MCT) が認められ、典型的なSipple症候群であったことが確認された。内分泌検査で血中カルチトニン (CT) 12ng/ml, ACTH 305pg/ml, β -MSH 600pg/mlといずれも高値を示し、さらに腫瘍組織中の各種ホルモンを測定した結果、MCT組織中にCT 1.8mg/wet g, ACTH 9.9ng/wet g, β -MSH 57.1ng/wet g また、褐色細胞腫からもCT 215.8ng/wet g, ACTH 617ng/wet g, β -MSH 500ng/wet g の存在が証明された。一方蛍光抗体法でMCT組織中にCT抗体とACTH抗体に、褐色細胞腫組織中にもCT抗体に反応する陽性細胞が認められた。従つて、本症は異所性ACTH, β -MSH産生甲状腺髄様癌に異所性CT, ACTH, β -MSH産生褐色細胞腫を合併した非常に興味深い症例であつた。なお、生存中の家族についてCa負荷試験等で検索したところ、患者の次女にCTの異常反応が認められ甲状腺全摘術で両側葉に2~3mm大の微小MCTが発見され、術後3年を経過した現在まで再発、転移の所見は認められず健在である。

1. 緒 言

1961年にSippleが甲状腺癌と褐色細胞腫の合併率が高いことを初めて指摘し、1968年にいた

〔昭和51年10月17日 第59回信越地方会推薦〕

りSteinerらによりこの疾患をmultiple endocrine neoplasia (MEN), type 2 という概念でとらえ、以来Sipple症候群として知られるようになった。その後PearseによりAPUD (amine precursor uptake

and decarboxylation) の概念が確立され、1969年にSzijjがACTHを産生分泌する甲状腺髄様癌に初めてAPUDomaと名付けた。甲状腺髄様癌や褐色細胞腫はいずれもAPUDomaとしての共通の性格をもち、種々のアミンやポリペプチドホルモンを産生、放出することが報告されている。しかし、甲状腺髄様癌に褐色細胞腫を合併したSipple症候群において、おのおのの腫瘍についてACTH、MSHやCTが同時に産生されている事を検討した症例の報告は見当たらない。著者らは典型的なSipple症候群でおのおのの腫瘍からACTH、 β -MSH、CTを同時に異所性に産生していた非常に興味深い1例を経験し、これはmultiple endocrine neoplasia (MEN) および腫瘍の異所性ホルモン産生を考える上で貴重な症例と考える。

2. 症 例

患者： 俵○春○、58才、男、公務員。

主訴： 全身倦怠、悪心、嘔吐、便秘。

家族歴： 後述する。

既往歴： 25才のとき胃潰瘍で内科的治療を受けたが、高血圧や甲状腺腫の既往はなかった。

現病歴： 13年前(45才)に、糖尿病の診断を受けて以来インスリン療法を続けていた。5年前頃から多汗傾向が出現していたが、入院1週間前より動悸を自覚し、特に入浴時に強く感じるようになり、数日前からは悪心、食後嘔吐や便秘を訴えるようになった。まもなく経口摂取が不可能となり、インスリン治療も中断していたところ、糖尿病と腸閉塞症状が増悪し、昭和51年1月20日当院に紹介されて緊急入院した。

入院時所見： 身長168cm、体重49kg、体温36.6℃、脈拍96/分 整、微弱で血圧は右154/112mmHg、左164/124mmHgであった。意識は清明であったが全身のやせと衰弱が著明で、皮膚は湿潤し四肢の冷感があった。また、全身の皮膚、眼、口腔内に結節や色素沈着は認めず、甲状腺は全体に弾性硬で、両葉に2.0×2.5cm大の腫瘍を触知できたが頸部など表在性リンパ節の腫大はなかった。打聴診上、心、肺に異常所見はなく、腹部は全体に

膨満し圧痛はなかつたが、上腹部に糞塊様の腫瘍が触知された。神経学的に異常はなく下肢に浮腫は認めず、その他Cushing症候や先端巨大等の内分泌疾患を思わす異常所見もなかつた。

入院後経過： 腹部X線撮影などの検査により麻痺性腸閉塞と糖尿病の増悪によるケトースス、脱水と診断し、生食水と糖分を主体にした輸液にレギュラーインスリンによる治療を試みたが、腸閉塞が増悪しショック状態となり緊急に盲腸瘻造成術を行なった。術前VMAが定性で陰性であったが、術後尿中アドレナリン3400、ノルアドレナリン5283 μ g/日と非常な高値であったことがわかり褐色細胞腫と診断された。phenoxybenzamineやpropranololなどの治療を行なったが、末梢循環不全の改善が認められず腎不全状態となり入院18日目に死亡した。

入院時一般検査成績： 表1に示したように空腹時血糖は500mg/dlと高値で尿蛋白、尿糖と尿アセトン体はいずれも陽性であった。脱水のため血液が濃縮され白血球増加が認められたが、その分類にはとくに異常所見を認めなかつた。またGOT 55単位、LDH 745単位と軽度上昇し、総コレステロール352mg/dl、中性脂肪155mg/dl、 β -リポ蛋白1000mg/dlと脂質代謝の異常がみられた、一方、血清電解質はCa 9.0mg/dl、無機P 2.9mg/dl、K 5.3mEq/lと正常で特に低K血性アルカローシスの所見はなかつた。尿素窒素52mg/dl、クレアチニン1.3mg/dlであったが、1日尿量平均2270、24時間内因性クレアチンクリアランス61l/dと特に強い腎機能障害は認めなかつた。

内分泌検査成績(表2)： 急な転帰をとつたため充分な検索がなされなかつたが、24時間尿中アドレナリン3400 μ g、ノルアドレナリン5283 μ gとともに著増しており、中間代謝産物のメタネフリン1.21mg、ノルメタネフリン1.22mg、終末代謝産物のVMAは16.1mgと軽度の上昇を認めた。血中各種ホルモンをradioimmunoassayで測定したところ、CT 12ng/ml、ACTH 305pg/ml、 β -MSH 600pg/ml、PTH 0.92ng/mlと異常な高値を示し

表1. 入院時検査成績

空腹時血糖	500mg/dl	血液化学		血清総蛋白	7.1g/dl
尿蛋白	(#)	Na	133mEq/l	{ Alb.	62.0%
糖	(#)	K	5.3mEq/l	{ Gl.	5.5%
アセトン体	(+)	Cl	90mEq/l	{ a ₁	10.8%
VMA定性	(-)	Ca	9.0mg/dl	{ β-a	4.1%
末梢血		無機P	2.9mg/dl	{ β	8.6%
赤血球数	529×10 ⁴ /mm ³	BUN	52mg/dl	{ γ	8.7%
ヘモグロビン	17.7g/dl	Cr	1.3mg/dl	免疫グロブリン	
ヘマトクリット	54%	GOT	55U	IgG	800mg/dl
白血球数	12000/mm ³	GPT	20U	IgA	266mg/dl
桿状球	1%	Alk-P-ase	8.8U	IgM	53mg/dl
分葉核	88%	LDH	745U	胸部X線像	異常なし
好酸球	0%	LAP	176U	腹部X線像	鏡面形成 ガス像(+)
好塩基球	0%	γ-GTP	18U	頸部X線像 (軟線撮影)	石灰化像(+)
単球	5%	ch.E.	ΔpH 0.95	心電図	洞頻脈
リンパ球	6%	Bil.	0.95mg/dl		
血小板	22.8×10 ⁴ /mm ³	TTT	0.7U		
血沈	6mm 1時間値 20mm 2時間値	ZTT	1.5U		
血液ガス		CCLF	(-)		
pH	7.423	CRP	(-)		
PO ₂	82.4mmHg	T.chol.	352mg/dl		
PCO ₂	36.5mmHg	T.G.	155mg/dl		
HCO ₃	22.4mEq/l	β.L.	1000mg/dl		
B.E.	±0	アミラーゼ			
		血清	86U/dl		
		尿	86U/dl		

表2. 内分泌検査成績

urinary	adrenaline	3400 μg/d	(normal ≤ 20)
	noradrenaline	5283 μg/d	(10 ≤ n ≤ 90)
	metanephrine	1.21 mg/d	(0.01 ≤ n ≤ 0.03)
	normetanephrine	1.22 mg/d	(0.05 ≤ n ≤ 0.40)
	VMA	16.1 mg/d	(2 ≤ n ≤ 8)
plasma	calcitonin	12 ng/ml	(normal ≤ 0.05)
	cortisol	80 μg/dl	(7 ≤ n ≤ 16)
	PTH	0.92 ng/ml	(n ≤ 0.5)
	ACTH	305 pg/ml	(n ≤ 100)
	β-MSH	600 pg/ml	(n ≤ 100)
	GH	2.1 ng/ml	(n ≤ 5)
	TSH	4.3 μU/ml	(n ≤ 10)
serum	TBC index	0.98	
	T ₄	5.7 μg/dl	
	thyroid test	(-)	
	microsome test	(-)	

たが、その他の下垂体前葉ホルモンであるGH、TSHはいずれも正常範囲内の値であつた。また、午前中コルチゾールは80μg/dlと高値であつたが、甲状腺機能は特に異常を認めなかつた。

剖検所見：

1) 甲状腺； 重量35gで腫大はなく、両葉の中央やや上部に对称性に腫瘍が存在した。腫瘍は剖面で右1.8×2.6cm、左2.0×2.5cm大で境界鮮明

図1. 甲状腺の肉眼写真、両葉にはほぼ等大の腫瘍を認める。

かつ灰白色充実性の肉眼所見を示していた(図1)。病理組織所見は典型的な髄様癌で、多角形ないし円形の細胞が充実性に増殖しており、一部では索状構造を呈し核分裂像はみられず、硝子化の

図2. 甲状腺髄様癌の組織像。アミロイドを伴う線維性間質の中に腫瘍細胞が充実性ないし索状配列を示す。H&E×250.

図3a. 副腎の内眼所見, 両側表面を示す。

強い間質を有していた(図2)。さらにcongo-red染色でアミロイドの沈着が確認された。付近のリンパ節に転移の所見が認められた。

2) 副腎; 両側に腫瘍を認め、左右いずれの副腎もほとんど全体が腫瘍で占められており、右側110g、左側60gの重量であつた。断面では腫瘍が大部分を占めその中心は壊死に陥つていた。皮質は腫瘍により圧排され菲薄化していた(図3)。組織学的には腫瘍は充実性で、間質は毛細血管様の細い血管のみから成り、腫瘍細胞は索状ないし腺房様構造をとつていた(図4)。個々の細胞は胞体豊富でクロマチン量が多く明るい核をもち、核分裂像はみられなかつた。腫瘍細胞は凍

図3b. 右副腎の断面。大部分腫瘍で占められ、中心部に出血・壊死が強い。副腎皮質は菲薄化し、ほとんどみえない。

図4. 副腎褐色細胞腫の組織像。H&E×250.

結乾燥ホルマリン蒸気処理によるカテコールアミン蛍光およびクローム親和性を示し、褐色細胞腫であることが確かめられた。なお、副腎皮質は腫瘍に圧排されている部分が大部分で、過形成の有無を適確に判断することは困難であつた。

3) 下垂体; コルチゾール過剰分泌時にみられるCrooke変性を認めたが、腺腫は存在していなかつた。

4) 脾臓; 重量50gと小さく脾ラ島も萎縮性であつた。なお、脾臓周囲に甲状腺髄様癌の小さな転移巣を認めた。

5) 副甲状腺; 肉眼的に腫大した腺腫は見出しえず、少なくとも肥大、過形成などは認めら

れなかった。

その他消化管には機械的腸閉塞をおこす原因となる器質的变化はなく、肝、腎、心、肺、骨、前立腺、睪丸などにも転移や特別な異常所見は認めなかったが、脾臓が7 gと非常に小さかった。

腫瘍の免疫組織化学的検索： 腫瘍を含む甲状腺組織への多数の切片を蛍光抗体法で検索したところ、腫瘍蜂巣内細胞の大半の胞体がCTが陽性であった(図5a)。一方、腫瘍部からかなり離れた甲状腺内にCT陽性細胞群が一部は集簇し、一部は傍汭胞部分に一致して散在性に認められ、C細胞過形成巣の所見が存在していた(図5b)。ま

図5a. 甲状腺髄様癌。カルチトニン陽性細胞を示す蛍光抗体法写真。ほとんどの細胞の胞体内が陽性所見を示す。×400

図5b. 主腫瘍から離れた甲状腺内C細胞過形成巣。カルチトニン陽性細胞を示す蛍光抗体法写真。各陽性細胞は汭胞上皮の一部を置換している。×260

図6. 甲状腺髄様癌。ACTH陽性細胞を示す蛍光抗体法写真。汭胞細胞を置換する如く陽性細胞が増生している。×260。

た、ACTH抗体を用いた蛍光抗体法では、汭胞構造を保存したまま増生せる腫瘍細胞にACTH陽性所見を認めた(図6)。褐色細胞腫組織も同様の操作を行ないヒトCT抗体に対し多くの細胞が陽性であったが、ACTH抗体に対しては蛍光は認められなかった。

腫瘍組織中のホルモン測定：

1) 測定方法； 死後1時間後に剖検された各臓器組織を、直ちにドライアイスで凍結させ抽出時まで -20°C に保存した。抽出方法はすでに報告したPayneの方法に準じて組織湿重量約1 gを用いて行なつた¹⁾。この抽出物を用いradioimmunoassayでCT, ACTH, β -MSH, PTHを測定した。この場合非特異的反応を避けるため、抽出物を3用量以上にわたり希釈し、2点以上においてdose responseが認められたものについてのみ当該ホルモンが存在すると判定した。

2) 測定結果； 表3に甲状腺髄様癌、副腎褐色細胞腫組織中のCT, ACTH, β -MSH, PTHの測定成績を示した。髄様癌組織中CT含有量1800

表3. 腫瘍組織中のホルモン

Organ	tissue CT	contents ACTH	(ng/wet g) β -MSH	PTH
thyroid medullary ca.	1800 $\times 10^3$	9.9	57.1	ud
pheochromocytoma	215.8	617.1	500	ud
normal liver	ud	ud	ud	nm

ud: undetectable nm: not measured

$\mu\text{g/wet g}$ と異常な高値を示した。またACTHが 9.9ng/wet g , $\beta\text{-MSH}$ が 57.1ng/wet g とACTHと $\beta\text{-MSH}$ が同時に産生されていた。一方、褐色細胞腫組織中にもCT 215.8ng/wet g , ACTH 617.1ng/wet g , $\beta\text{-MSH}$ 500ng/wet g と同様にこれら3種のホルモンが同時に産生されていた。しかしPTHはこれら腫瘍中には存在していなかった。さらにコントロール用の患者肝臓組織についてこれら3種のホルモンを測定したが、いずれも測定限界以下の値を示した。

3) ゲル濾過法によるsize heterogeneityについての検討；褐色細胞腫組織中に高濃度で存在したACTH, $\beta\text{-MSH}$, CTについてsize heterogeneityについて検討するため、抽出物をSephadex G50カラム ($1.6 \times 60\text{cm}$)を用いてゲル濾過した成績を図7に示した。各フラクションを $^{1-24}\text{ACTH}$, $^{11-24}\text{ACTH}$ に特異的に反応するACTH抗体を用い(N端側測定), また $^{1-39}\text{ACTH}$, $^{25-39}\text{ACTH}$ に特異的に反応する抗体を用いた(C端側測定) radioimmunoassayで測定した。ACTHはN端側測定, C端側測定いずれも V_0 直後に大分子ACTH存在を認め、さらにN端側測定では $^{1-39}\text{ACTH}$ の流出部位に一致した第2のピーク, またC端側測定で $^{1-39}\text{ACTH}$ と $\beta\text{-MSH}$ の流出部位に一致してさらに

図7. ゲル濾過法によるsize heterogeneityについての検討。●N端側測定, ○C端側測定

二つのピークが出現した。この事は腫瘍に特有な大分子ACTHが存在することが証明され、またC端側測定では $\beta\text{-MSH}$ に流出する部位に一致するCLIP (corticotrophin-like-intermediate lobe peptide) の存在が示唆された。一方、同一のフラクションを $\beta\text{-MSH}$ の radioimmunoassayで測定した結果では、 V_0 直後に大分子のピークがヒット、 $\gamma\text{-LPH}$ と $\beta\text{-MSH}$ に一致する部位に第2, 第3のピークが出現した。これらのピークは各々大分子LPH, $\gamma\text{-LPH}$, $\beta\text{-MSH}$ に相当するものと考えられた。またCTの測定では $^{1-39}\text{ACTH}$ の流出部位に単一のピークが出現し、特にsize heterogeneityの存在は認められなかった。

家族についての検索：

剖検の結果患者が典型的なSipple症候群であったことが分つたため、患者家族を3代にわたり調査したところ、図8に示したように同胞内に2人が高血圧のため脳卒中で急死しており褐色細胞腫の存在が疑われた。また妹が19才で紫斑病で死亡していたが、高血圧や甲状腺腫の有無は不明であった。さらに生存する患者の子供3人について検索を行なつたところ、3人とも甲状腺腫や高血圧は認めず一般臨床検査でも異常は認めなかった。尿中カテコールアミンは、第2子でアドレナリン(A) $2.5\mu\text{g/d}$, ノルアドレナリン(NA) $23.4\mu\text{g/d}$, 第3子でA 3.7 , NA 26.9 , 第4子でA 7.6 , NA

+は死亡、数字は年齢、■は褐色細胞腫、●は甲状腺腫瘍、◎は尿中カテコールアミン、血中カルシトニンを精査した例を示す。

図8. 家系図を示す。

34.2 μ g/dと3人とも正常値であつた。一方血中CT値は3人とも基礎値が20pg/ml以下と正常値を示したが、Ca, ガストリンによる刺激テスト¹⁾を行なつたところ、第2、4子はいずれも異常反応をしめさなかつたが、第3子が負荷直後に2500pg/mlと異常反応を示した。甲状腺に腫瘍は全く触知されなかつたが、甲状腺髄様癌の存在を強く疑い甲状腺全摘除術を施行したところ、甲状腺両葉中央部に対称性に径2~3mm大の髄様癌の存在を確認した(第61回日本内科学会信越地方会、1977年10月、長岡市にて発表)。

3. 考 案

Sippleが1961年にはじめて、甲状腺癌と褐色細胞腫の合併が高頻度であることを指摘し²⁾、1965年にWilliamsがこの場合、合併する甲状腺はすべて髄様癌であることを明らかにした。1968年にいたりSteinerらがこの両者の合併を一つの症候群として確立し、multiple endocrine neoplasia (MEN), type 2として分類し、家族性、常染色体性の優性遺伝型式をとることが多いことを指摘した。以来、Sipple症候群として知られ、現在までに世界で200例以上報告されており³⁾、本邦では1976年11月第9回の甲状腺外科検討会の全国集計で28例にいたつていた⁴⁾。

甲状腺髄様癌は1959年にHazardが初めて独立した臨床病理的疾患単位として確立し、甲状腺の他の癌と異なりC細胞由来の腫瘍で、カルチトニンの過剰分泌を伴うのが特徴である⁵⁾。また、C細胞は正常の場合、甲状腺側葉の中央部、中心線上に多く分布していて、髄様癌もこの部位に発生して来ることが多い。特に本症のようなSipple症候群の場合は、約70%の症例で側葉中央部付近に左右対称性に腫瘍が存在し、また多中心性にも腫瘍が出現してくる。本症においても蛍光抗体法で、主腫瘍巢の周辺部位に腫瘍化する前段階のC細胞過形成巢が濾胞上皮細胞間に認められ、癌化の問題を考えるうえで興味深い所見であつた。

一方、Pearseらは1968年に甲状腺C細胞や副腎髄質のクローム親和性細胞は、組織化学的にアミ

ン前駆物質を取り込み、アミノ酸の脱カルボキシル酵素を多量に含むなどの特徴を有すAPUD系細胞であると規定した⁷⁾。そして、1969年Szijsら⁸⁾は甲状腺髄様癌で異所性にACTHを産生する1例を報告し、APUD系細胞から発生した腫瘍をAPUDomaと総称することを提唱した⁹⁾。このように、甲状腺髄様癌の異所性ACTH, β -MSHの産生報告例は、Szijsら⁸⁾、Williamsら¹⁰⁾、Donahwer¹¹⁾らをはじめとして、本邦でも岩永ら、高井ら、宮内らと20数例報告されており、臨床的にCushing症候群を呈した例も認める。著者らの症例は臨床経過が急激であつたために、Cushing症候はなく、剖検した副腎皮質も巨大な褐色細胞腫のため、皮質の過形成は明らかでなかつたが、臨床高コルチゾール血症や血中ACTH, β -MSHの上昇を認め、髄様癌組織中にも大量のACTH, β -MSHが検出され、さらに、蛍光抗体法でもACTH陽性細胞が証明されたことを考えあわせ、異所性ACTH-MSH産生甲状腺髄様癌であることが確認された。

一方、褐色細胞腫の異所性ホルモン産生についてはLiddleら、Meloni、O'Nealら、Burmeisterらや平田らなど10数例でACTH, β -MSHの産生に関する報告がみられる¹²⁾。また、CT産生については1970年にKaplanが最初にadrenal medullary calcitonin-like factorの存在を指摘してから、1972年にMilhaudが2例¹⁴⁾、1973年にVoelkelが2例と計4例の報告がなされている。興味深いことに、うち3例がSipple症候群例であつた。本症例においては褐色細胞腫に髄様癌の転移が全く認められなかつたのに拘わらず、組織中に免疫活性のあるACTH, β -MSHとCTの存在が証明され、さらにゲル濾過法で大分子ACTH, LPHなど腫瘍によくみかけるsize heterogeneityを認めた。また、蛍光抗体法でCT陽性細胞が確認された。従つて、本症は褐色細胞腫からもACTH, β -MSHとCTが産生されていた。このように甲状腺髄様癌と褐色細胞腫から同時にACTH, β -MSH, CTが同時に産生された症例の報告は調べた範囲内では見当らなかつた。これはAPUD系細胞が腫瘍化すると、

その分化の程度によりAPUD系ホルモンが産生されてきたものとする。よつてこれを典型的なAPUDomaとするか、また藤田らが唱えるparaneuron系細胞由来の腫瘍としてparaneuromaとするか興味深い点である。

本症はMEN type 2 の特徴である副甲状腺の病変は認めなかつた。しかし、血中Ca, P値は正常値であつたが、PTHが0.92ng/mlと高値を示した。また、髄様癌や褐色細胞腫中にもPTHの存在は証明しえなかつた。ゆえに、血中PTHの上昇が高カルシウム血症によつて反応性に出現した可能性が強いが、その原因を十分に究明しえなかつた。

MEN type 2 では甲状腺髄様癌と同じく、副腎の褐色細胞腫は両側性、多発性が多く、発生して来る時も多中心性で、結節性過形成ないしび慢性過形成の状態から発生してくると言われている¹⁸⁾。しかし、本症の場合、両側性であつたが、巨大な腫瘍と化したためにその経緯を明らかにしえなかつた。

家族内の検索で、患者の長女においてCa, ガストリン負荷テストで、血中CTが異常反応を示したことから、全く臨床的に異常症状がなかつたが、甲状腺全摘除により微小甲状腺髄様癌を早期に発見した。全摘した甲状腺の主病巣の周辺部に、電顕および蛍光抗体法でC細胞の過形成巣が多数散見された。これは、Wolfeらが報告した甲状腺C細胞過形成例よりさらに進行した症例と考えられる¹⁷⁾。このように髄様癌家族については、臨床的に症状の有無にかかわらず負荷テストを行ない、血中CT値の異常を検査すべきで、このことが髄様癌の早期診断、治療に大切なことであると痛感した。

4. 結 論

1) 14年間インスリン治療を受けてきた58才の糖尿病患者が麻痺性腸閉塞により急死し、剖検の結果、甲状腺髄様癌と副腎褐色細胞腫を合併したSipple症候群と判明した。

2) 臨床的にCushing症候群を伴っていなか

つたが、血中ACTH, β -MSHとCTが高値を示し、甲状腺髄様癌と褐色細胞腫の組織中からおののACTH, β -MSH, CTの産生が確認された。

3) 家族についてCa, ガストリン負荷テストで検索したところ、1例にCTの異常反応が認められ、甲状腺全摘術で微小な髄様癌が発見され、早期に治療し完治しえた。

本研究の一部は厚生省、文部省の癌研究助成金による。

文 献

- 1) 安達 勇: ヒト血中および腫瘍組織中のカルシトニンに関する研究. 日内会誌 66: 639, 1977.
- 2) Sipple JH: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid. Amer J Med 31: 163, 1961.
- 3) Williams ED: A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma. J clin Path 18: 288, 1965.
- 4) Steiner AL, 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.
- 5) 高井新一郎, ら: Multiple endocrine neoplasia. 外科治療 34: 630, 1976.
- 6) 神前五郎, ら: 本邦における甲状腺髄様癌. 癌の臨床 24: 799, 1978.
- 7) Pearse AGE: The APUD cell concept and its implications in pathology. Sommers, SC, ed. Endocrine Pathology Decennial, 1966~1975, Appleton-Century-Crofts, New York, 1975, p 147.
- 8) Szijj T, et al: Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercorticism. Cancer 24: 167, 1969.
- 9) Hazard JB: The C-cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. Amer J Path 88: 214, 1977.
- 10) Williams ED, et al: Thyroid carcinoma and Cushing's syndrome. A case report of two cases with a review of the common features of the "non-endocrine" tumors associated with Cushing's syndrome. J clin Path 21: 129, 1968.
- 11) Donahower GF, et al: Medullary carcinoma of the thyroid-a cause of Cushing's syndrome: Report of two cases. J chin Endocrinol Metab 28: 1199, 1968.

- 12) 佐藤辰男：副腎髄質腫瘍のホルモン異所産生，ホルモン産生腫瘍．石川七郎，他編．医学書院，東京，1977．
- 13) Kaplan EL, et al: Adrenal medullary calcitonin-like factor: A key to multiple endocrine neoplasia, type 2 Surgery 68: 146, 1970.
- 14) Milhaud G: Calcitonin disorders and therapeutic use. Talmage, RV & Munon, PL, ed. Calcium, Parathyroid Hormone and the Calcitonin, Excerpta Medica, Amsterdam, 1972, p 61.
- 15) Voelkel EF, et al: Concentration of calcitonin and catecholamines in pheochromocytoma, a mucosal neuroma and medullary thyroid carcinoma. J clin Endocr Metab 37: 297, 1973.
- 16) 藤田恒夫：パラニューロンと APUD 系．臨床科学 13: 1403, 1977.
- 17) Wolfe HJ, et al: C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. New Engl J Med 289: 437, 1973.
- 18) Carney JA, et al: Bilateral adrenal medullary hyperplasia in multiple endocrine neoplasia, type 2. The precursor of bilateral pheochromocytoma. Mayo Clin Proc 50: 3, 1975.