(MEN type 1) の 1 例

新潟大学医学部第一内科

鯨沢夏美◇ 高沢哲也 中村宏志 伊藤正毅 柴田 昭

新潟大学医学部第一病理 岩渕三哉

概要 症例は63才の女性で、52才時頸部リンパ節腫脹と右肺中葉のcoin lesionが発見されたが、種々の検査の結果、良性腫瘍として経過観察されていた。54才時、両側腎結石を来し、精査の結果副甲状腺機能亢進症と甲状腺嚢胞腺腫が発見され、副甲状腺3腺摘出術と甲状腺全摘術を受けた。62才時左肺下葉にもcoin lesionが出現したため、転移を疑い検索した。低血糖、脾腫瘍からinsulinomaが考えられ、MEN 1型と診断された。胸部腫瘍摘出術により、右側は軟骨肉腫であり左側は組織球の集簇であった。軟骨肉腫を合併したMENの報告はなく、又MENが内分泌器官のみならず諸器官に病変を発生しうる点において本症例は意味深く、諸臓器検索の必要性を示唆した。

〔日内会誌 78:826~830, 1989〕

はじめに

MEN (multiple endocrine neoplasia) は、下垂体前葉、膵ラ島、副甲状腺に病変を認める1型(Werner症候群)、副甲状腺、甲状腺C細胞、副腎髓質に病変をみとめる2a型(Sipple症候群)、副腎髓質、神経節腫、マルファン様体型を示す2b型に分類されている。

またMENには、十二指腸過誤腫¹⁾、膀胱癌²⁾等まれではあるが、他の内分泌腫瘍以外の腫瘍を合併することが知られている。今回我々は、肋骨骨膜から発生した軟骨肉腫を合併したMENの症例を経験したので報告する。

症 例

患者： 63才、主婦。

既往歴： 特記すべきことなし。

家族歴： 姉が老人性痴呆で精神科入院中。

現病歴： 昭和54年11月、頸部リンパ節腫脹にて当院内科を受診。胸部X線像で右中葉にcoin lesion (1.5cm) を指摘されたが生検でリンパ節、

胸部ともに悪性所見なく、良性腫瘍として経過観察されていた。昭和56年、両側腎結石にて当院泌尿器科を受診したところ、血中Ca 11.0mg/dlと高値、%TRP 73~80%と低下、PTH-C 0.7ng/ml(正常0.6以下)という異常値を発見された。また右頸部に1×2cmの腫瘍を触知した。さらに¹³¹Iシンチで右甲状腺下部欠損、同部に²⁰¹Tlで集積が認められ、副甲状腺機能亢進症、および甲状腺腺腫と診断され、昭和57年5月副甲状腺3腺摘出術(左下温存)、甲状腺全摘術が施行された。病理診断は、多発性副甲状腺腺腫、甲状腺嚢胞腺腫であった。以後チラージン1日60mgにて補充療法をうけていたが、胸部腫瘍は徐々に増大し、昭和61年右中葉のcoin lesion 2.0cm、また左下葉にも1.5cmのcoin lesionが出現したため、転移を疑われ精査をしたところ、腹部エコー・CTで脾腫瘍と低血糖(空腹時血糖46mg/dl)が認められ、多発性内分泌腫瘍1型が疑われ、昭和62年2月21日、精査のため当科に入院した。入院時まで特に自覚的な低血糖症

〔昭和63年3月12日受稿〕

A case of type 1 multiple endocrine neoplasia with chondrosarcoma in the right lung

Natsumi KAJIKAZAWA, Tetsuya TAKASAWA, Hiroshi NAKAMURA, Seiki ITO, Akira SHIBATA and Mitsuya IWAFUCHI*,
The First Department of Internal Medicine and *The First Department of Pathology, Niigata University
School of Medicine, Niigata

表 1. 入院時検査成績

ESR: 8 mm 1 時間値		CRP: (—)	
検 尿: 尿蛋白・尿糖陰性 尿沈渣異常なし			
末梢血液像: RBC		411×10 ⁴ /cmm	
Hg		12.5 g/dl	
Ht		37.9 %	
WBC		7000 /cmm	
Plt		23.6×10 ⁴ /cmm	
生化学: FBS	47 mg/dl	Na	144 mEq/l
TP	6.3 g/dl	K	4.9 mEq/l
Alb	3.8 g/dl	Cl	110 mEq/l
GOT	17 IU/l	Ca	10.2 mg/dl
GPT	13 IU/l	IP	2.9 mg/dl
LDH	332 IU/l	BUN	19 mg/dl
Alp	152 IU/l	Crn	0.6 mg/dl
T cho	273 mg/dl	UA	5.0 mg/dl
TG	64 mg/dl		
β-Lip	562 mg/dl		

表 2. 特殊検査成績

尿中5-HIAA	: 1.8~5.0	mg/l
尿中Ca	: 210~420	mg/d
% TRP	: 75.2~83.2	%
C-PTH	: 0.3~0.5	ng/ml
HS-PTH	: 1100~1300	pg/ml(160~520)
尿中17-OHCS	: 4.2~4.6	mg/d
尿中17-KS	: 3.8~4.9	mg/d
尿中C-peptide	: 49.5~184.5	ng/ml
Glucagen	: 120	pg/ml
VIP	: 5	pg/ml以下
Somatostatin	: 19	pg/ml
Secretin	: 59	pg/ml
Gastrin	: 190~200	pg/ml
Calcitonin	: 84	pg/ml

状はなかった。

現症: 身長146.5cm, 体重50.5kg (特に体重に著明な変化を認めず), 体温36.0℃, 脈拍76/分整, 血圧130/78mmHg, 意識清明。顔貌, 腋毛, 恥毛に異常を認めず。体幹性肥満なし。手指振戦や発汗を認めず。眼球運動, 対光反射正常, 左右瞳孔に不同を認めず。前頸部に昭和57年の手術瘢痕あり。体表リンパ節触知せず。胸部, 腹部ともに異常なく肝, 脾, 腎ともに触知せず。また腫瘍も触知せず。四肢の腱反射正常, 病的反射や知覚障害は認められない。浮腫なし。

一般検査成績(表1): 検尿, 末梢血液像炎症反応に特に異常なし。FBS 47mg/dlと低値。生化学検査では軽度低蛋白血症を示すが分画に異常なし。GOT, GPT, LDH, Al-P異常なし。血清電解質検査では, Caが10.2mg/dl (アルブミン補生値10.3) と軽度高値。入院中経過をみても, 持続的に軽度高値を示していた。無機Pは正常。BUN, クレアチニン, 尿酸正常。T₃, T₄は1.1ng/ml, 5.8 μg/dlと正常。ECGにも異常所見なし。胸部X線像では, 右胸部前胸壁に接し22mm大, 左胸部(S₈)に径17mm大のcoin lesionを認めた。腹部X線像では, 径10mm大の左腎結石を1個みとめた。

特殊検査成績(表2): 副甲状腺では, ①Ca⁺⁺ 2.92~3.06mEq/lと高値。②尿中Ca 200~576

mg/日と高値。③%TRP 75~80%と低値。④C-PTH 0.4ng/ml (正常0.5以下), 高感度 PTH 1100~1300pg/ml(正常160~500)と高値。⑤骨ミネラル密度0.44g/cm²とほぼ63才女性としては正常。⑥骨膜下吸収, 齒槽硬膜の著明な消失を認めなかった。以上より, 現在も軽度ではあるが, 副甲状腺機能亢進症が存在すると考えられた。脳下垂体では, ①トルコ鞍1.4×0.8cmでballooning, double floorは認められない。②頭部CTでは, 異常所見なし。③LH-RH・TRH負荷試験(図1)ではTSHの基礎値は0.2μU/mlと低く, また反応はみとめられるも低反応(最高0.8μU/ml)。PRLも基礎値10.4ng/mlと低く, 反応も低反応(最高14.2 ng/ml)。LH・FSHの反応は閉経期としては正常。④インスリン負荷試験(図2)では, GHの基礎値0.75ng/ml, 最高5.8ng/mlと低反応。cortisolは無反応。以上より画像上は, 下垂体腺腫をみとめないが, 負荷試験においては, LH・FSHを除く下垂体ホルモンの分泌不全が疑われた。膵臓では, ①腹部CTで, 膵尾部を中心に辺縁凹凸のあるmass lesionあり, 中心部にlow density areaを認めた(図3)。②ERCPで膵尾部の主膵管に約2cmにわたり限局性の内腔の狭小化をみとめるが, 体位によってその狭小化の程度は変化し, また同部からの分枝管はよく示現された。③腹部血管像では, pancreatic magnaとcaudaより, 血流を受ける6×4.5cmの膵腫瘍(数個の結節よりなる)を尾部

図1. LH-RH・TRH負荷試験

に認めた。④VIP 5pg/ml以下(正常<100), somatostatin 19pg/ml(正常1.0~12.2), gastrin 120pg/ml(正常40~180)とほぼ正常範囲であった

図2. Insulin負荷試験・絶食試験

図3. 腹部CT. 膵尾部を中心にlow density areaを伴うmass lesionがみとめられる。

(somatostatinはやや高値なるも有意とはいえず)(表2)。⑤絶食試験(図2)では, Turner indexで176($\text{insulin}/(\text{BS}-30) \times 100$)と50以上を示すためinsulinomaが疑われた。insulin負荷試験では, 低血糖によるCPRの抑制がみられなかった。

胸部X線像所見では, 昭和54年右側に径1.5cmのcoin lesionが, 現在は2.2cmと増大。昭和61年には左側に径1.7cm大のmass lesion出現(図4)。胸部CTでは右胸壁に接した径1.5cmの石灰化を伴うmassが認められた。左側は径1.2cm大のmassで, 左胸壁に接してみとめられる(図5)。なお右側腫瘍は呼吸性移動がみられず。4月10日摘出術

図 4. 入院時胸部X線像. 右側肺野に径2.2cm, 左肺野に径1.7cmのcoin lesionを認める.

図 6. 右側胸部腫瘍組織像(×200). 肋骨骨膜より発生した軟骨肉腫像をみとめる.

図 5. 胸部CT. 右側に径1.5cmの石灰化を伴うmass, 左側に径1.2cmのmassがともに胸壁に接して認められる.

図 7. 左側胸部腫瘍組織像(×60). 組織球の集簇巣(炎症性偽腫瘍)をみとめる.

の長男において, 血中Ca 12.5mg/dl, 無機P 2.1 ng/dlと高Ca血症・低P血症がみとめられ, 副甲状腺機能亢進症が疑われた.

考 案

MENの患者においては, 多数の内分泌腺臓器に同時に, あるいは異なる時期に腫瘍性病変が出現する. 従ってMEN 1型においても最初に腺病変の治療をうけ, 10年後に下垂体病変が出現してくる症例も存在する. 本例においても, 副甲状腺腺腫による副甲状腺機能亢進症, insulinomaの存在は確実と考えられるが, 下垂体腺腫については現在のところ断定はできない. 本症例はインスリン負荷テストにより, ACTH-cortisol系, HGHの反応が低下していた. しかしこのことが, non-

施行. 右腫瘍は第6肋骨の骨膜より発生した軟骨肉腫であった(図6). 左側は組織球の集簇巣(炎症性偽腫瘍)であったが(図7), その原因は不明であった.

MENは家族内発生がよくみられるので, 家族調査をしたところ, 本症例においても, 現在38才

functioningの下垂体腺腫によって引き起こされた可能性は少ないように思われる。すなわち、本症例はCTによる画像上、下垂体にtumorは証明されず、microadenomaがあったとしても、そのtumorの圧排によるACTH、HGH分泌細胞の障害は考えにくいからである。本症例は腹部CTでadrenal glandの著明な腫大もなく、副腎への転移などによる副腎不全は考えにくい。インスリン負荷テストによるACTH-cortisol系、HGH系の反応性低下はinsulinomaによる慢性的低血糖のため、施行したインスリン負荷が、十分な刺激とならなかったと考えるのが妥当と思われる。TRH testによるTSHの低反応も、thyradin 60mgの投与によるTRH-TSHが抑制されていた可能性と年齢による反応の低下によって説明される。

MENの特質の一つとして、多中心性病変という点があげられる¹⁴⁾。山口、阿部によるとMEN 1型に属する膵ラ島腫瘍の80%には多発性病変が存在し、病理的には、ラ島過形成、微小腺腫、腺腫、癌が混在するという³⁾。またこれら混在した病変のホルモン産生能は異なっていることが多い。本例においても、腹部CT上、膵にdensityの異なる二つのtumorの存在が明らかになっている。しかしVIP, somatostatin, glucagon(PPは検索していないが)、gastrinの基礎値からは、他の膵内分泌ホルモンを分泌する腫瘍の存在を明らかにすることはできなかった。この点に関しては、手術材料の組織学的検索で明らかにしていきたいと考える。

MENはまれな疾患であり、1982年笹野らの集計では、本邦では家族歴を有するMEN 1型が6家系(25症例)散発例は34例存在するという⁶⁾。病因としては、家族調査で常染色体優性遺伝を示すこと^{3)6)~8)}から遺伝子異常を有し、これが一定の内分泌腺に腫瘍を引き起こすと推測されているが、しかしそれがどのような遺伝子によるものかは今も明らかではない。

MEN 1型では下垂体、副甲状腺、膵ラ島の病変

と頻度は少ないが、他臓器の病変が出現することが知られている。例えば、内分泌腺では、甲状腺腫瘍(腺腫、癌等)、副腎皮質の腺腫、過形成、カルチノイド腫瘍、内分泌以外の臓器では、十二指腸過誤腫、食道線維腫、食道・回腸・直腸の腺腫、膀胱癌、肝血管腫等³⁾が報告されている^{1)~3)}。本例でも甲状腺腺腫と軟骨肉腫を合併していた。甲状腺腺腫については、甲状腺が内分泌器官である点から、内分泌細胞の幹細胞の異常にMENの病態を求める説を想定させるが、軟骨肉腫がMENの発生と関係したものであるとすれば、本症例は内分泌器官のみならず、諸器官に病変を発生するという点において意味深く、又、MENの症例の場合、内分泌臓器のみならず、他の部位の病変をも積極的に検索する必要があることを示唆するものである。

結 語

軟骨肉腫とMENとの合併例を報告した。両者の合併例は我々の調べたところ前例がなく、初めての症例と思われる。

文 献

- 1) Ballard HS, et al: Familial multiple endocrine adenomaspeptic ulcer complex. *Medicine* 43: 481, 1964.
- 2) 高土宗久, 他: MEN1型に発生した原発性膀胱腺癌の1例. *泌尿紀要* 31: 499, 1985.
- 3) 山口 建, 他: 多発性内分泌腫瘍症1型. *内分泌外科* 3: 135, 1986.
- 4) 加藤 譲: 脳下垂体腫瘍. *癌と化学療法* 7: 1520, 1980.
- 5) 福島孝徳: 下垂体腺腫のCT像. *CT研究* 2: 161, 1980.
- 6) Schimke R: Multiple endocrine neoplasia—Search for the concogenic trigger. *New Engl J Med* 314: 1315, 1986.
- 7) 高井新一郎: 多発性内分泌腫瘍症2型に関する遺伝的研究の現症. *内分泌外科* 3: 167, 1986.
- 8) 橋爪潔志: MEN type 1. *日本臨床* 41: 143, 1983.