家族歴とCEA高値を契機に発見された多発性 内分泌腫瘍症 2A型 (MEN2A) の 1 症例

都立駒込病院消化器内科

児玉ひとみ 屠 聿揚 石渡淳一

同 内分泌内科

篠原義政 片柳直子 久保田憲 村上 徹

同 外科

黒井克昌 林 和雄 戸井雅和

概要 症例は49歳、女性。胆石症の精査のため入院した際、CEAの異常高値と甲状腺の硬い腫瘤に気づき、姉が甲状腺癌で死亡していることから、髄様癌、さらに多発性内分泌腫瘍症 2 型を疑い精査をすすめた。血中カルシトニンが高値で、穿刺吸引細胞診で甲状腺髄様癌と診断。腹部CTでは左右副腎の腫大を認め、尿中カテコラミンも高値で褐色細胞腫と診断。遺伝子検査でret癌遺伝子に点突然変異を認め、MEN2Aと最終的に診断した。遺伝性腫瘍を念頭にいった家族歴聴取の重要性を示唆する症例であった。

〔日内会誌 90：683～686，2001〕

Key words：MEN2A，CEA，ret癌遺伝子

はじめに

多発性内分泌腫瘍症2A型 (MEN2A) は、家族性に甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺過形成をきたす遺伝性腫瘍性疾患である。今回、胆石症で入院し、家族歴とCEA高値を契機に診断し得たMEN2Aの1症例について報告する。

症 例

患者：49歳、女性。既往歴：48歳時に椎間板ヘルニア、糖尿病。家族歴：姉が25歳時発症の甲状腺髄様癌で40歳時に死亡。現病歴：1998年5月上旬より胸部不快感が出現。近医を受診して胆道系酵素の著明な上昇を認めたため当院消化器内科へ紹介され、超音波断層検査から胆石症の診断で治療目的に入院した。入院時現症：

身長156.5cm、体重72.2kgと肥満した中年女性で、血圧137/82mmHg、脈拍78/分、貧血、黄疸などを認めず、特記すべき異常所見はないと思われた。入院時検査所見：血液検査で、胆道系酵素の上昇 (ALP 179IU/l, γ GTP 804IU/l) と高血糖 (Glu 217mg/dl, HbA1c 8.3%) の他、CEAの高値 (119.1ng/ml) を認め、悪性腫瘍の合併が考えられた。頸部の触診で、甲状腺左葉に弾性硬で可動性に乏しい母指頭大の結節が認められた。また、頸部エコーでは甲状腺左葉に縦径3.3cmの境界明瞭で内部やや不均一な低エコー領域を認める他、右葉にも小さい低エコー領域を認めた。CTでも同様のlow density areaを認めた (図 2a)。同時に姉が甲状腺癌で死亡していることが分かり、当時の姉の主治医

〔平成11年7月17日 日本内科学会関東地方会推薦〕

MEN2A incidentally detected by high level of CEA and family history

Hitomi Kodama, Ituyou To, Juniti Ishiwata, Yoshimasa Shinohara*, Naoko Katayanagi*, Ken Kubota*, Tooru Murakami*, Katumasa Kuroi**, Kazuo Hayashi** and Masakazu Toi**

Department of Gastroenterology, *Endocrinology, **Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo

図1. 家系図をしめす。姉が25歳時発症の甲状腺髄様癌で40歳で死亡している

から髄様癌であったことが確認されたが、褐色細胞腫の合併については不明であった。カルシトニン $2,820\text{pg/ml}$ と著増しており、穿刺吸引細胞診によって、甲状腺髄様癌の診断を得た。遠隔転移は認められなかった。副腎についても検索を行い、尿中のアドレナリン $(45.1\mu\text{g/day})$ 、ノルアドレナリン $(203\mu\text{g/day})$ 、ドーパミン $(1831\mu\text{g/day})$ 、メタネフリン (1.03mg/day) 、ノルメタネフリン (0.47mg/day) の上昇を認めた。腹部CTでは、両側副腎に腫瘤影を認め(右 $3\times 2\text{cm}$ 、左 $2\times 1\text{cm}$) (図2b)、MIBGシンチグラフィーでも甲状腺結節に加えて右副腎へのとりこみを認め、褐色細胞腫の合併が強く示唆された。Ca 9.2mg/dl 、P 3.7mg/dl 、副甲状腺機能に異常はなかった。また、末梢血白血球の遺伝子解析により、ret癌遺伝子のexon11 codon 634においてTGC (Cys) からCGC (Arg) への点突然変異が確認された。以上の所見から、本症例はMEN2Aと診断された。臨床経過：1998年8月13日、両側副腎摘出術を施行。手術前後でアドレナリンは 0.07ng/ml から 0.01ng/ml へ、ノルアドレナリンは 0.32ng/ml から 0.09ng/ml へと低下した。又、糖尿病は食事療法のみでコントロール良好となった。9月2日、甲状

図2. a: 頸部CT. b: 腹部CT

腺全摘術を施行。甲状腺の手術数日後、CEAは 25.8ng/ml 、カルシトニンは 1310pg/ml と著明

図3. a: 甲状腺髄様癌 (HE染色400倍). b: 副腎褐色細胞腫 (HE染色400倍)

な低下を認めた。10月21日、胆嚢摘出術、総胆管切開、Tチューブドレナージ施行後、退院となった。術後の経過は良好で、現在まで再発の徴候は認めていない。病理組織学的に甲状腺腫瘍細胞はアミロイドの沈着を伴う間質に取り囲まれ、索状構造をとって増殖しており、甲状腺髄様癌と診断した(図3a)。副腎の腫瘍細胞は、胞体が好塩基性細顆粒に富み、細胞の大小不同を認め、両側共に褐色細胞腫の所見であった(図3b)。

考 察

多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2)は、近年、原因遺伝子であるret癌遺伝子が明らかになるにつれて、概念、病態ともに確立されてきた。ret癌遺伝子の変異が原因となる疾患にはMEN2A型、MEN2B型、家族性甲状腺髄様癌(FMTC)、腸管神経節細胞の分化異常によって発症するHirschsprung病などがある^{1,2)}。MEN2Aでは、システインリッチドメインのシステイン

残基(コドン609, 611, 620, 630, 634)が他のアミノ酸と置き換えられることによって、ret蛋白の活性化がおき、ret蛋白の存在する甲状腺傍濾胞細胞や副腎髄質細胞が腫瘍化し、甲状腺髄様癌や褐色細胞腫が生じると考えられている¹⁾。またMEN2Aでは本症例でも認められたエクソン11, コドン634における変異が80%以上と高率であることが報告されている³⁾。最近では新しい変異部位も見つかり、MEN2A, FMTCにおいては100%にret癌遺伝子変異が認められるようになってきた^{4,5)}。従来は保因者の検索にはカルシウムやガストリンによる負荷時のカルシトニンの上昇により、過形成や髄様癌の存在を診断していたが、診断基準が不明確であった。このret癌遺伝子の解析は極めて特異性が高く、発端者の確定診断のみならず、家族内の非発症保因者の発見に重要な意義を有し、我が国でも予防的甲状腺手術を施行する施設も増えている^{6,7)}。ただし遺伝子検査に関する患者や家族の理解、プライバシーの問題、社会的なコンセンサスの問題など解決すべき点も多い。本症例についても血縁者の遺伝子診断が望まれるので、本検査についての理解を求めているが、まだ同意が得られていない。

今回の症例は胆石症で入院し、悪性腫瘍の合併を検索する目的で測定した、CEAの異常高値を契機に偶然発見されたものである。鑑別診断をする過程で、姉の死因である甲状腺癌の可能性を念頭に、注意深く頸部の触診を行った結果、甲状腺の結節に気付いたが、肥満を伴い視診で見出す事は困難であった。遺伝性腫瘍の診断において、正確で詳細な家族歴の聴取と、データの蓄積の重要性を改めて認識させた症例であった。

文 献

- 1) Mulligan LM, et al: Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type2A. Nature 363: 458, 1993.

- 2) Ito S, et al: Biological properties of ret with cysteine mutations correlate with multiple endocrine neoplasia type2A, familial medullary thyroid carcinoma, and Hirschsprung's disease phenotype. *Cancer Reserch* 57: 2870-2872, 1997.
 - 3) Mulligan LM, et al: Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN2A and FMTC. *Nature* 368: 70, 1994.
 - 4) Miyauchi A, et al: Two germline mutation at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *Jpn J Cancer Res* 90: 1-5, 1999.
 - 5) Cornelis JML, et al: Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type2A. *N Engl J Med* 331: 828-835, 1994.
 - 6) Uchino S, et al: Presymptomatic detection and treatment of Japanese carriers of the multiple endocrine neoplasia type2A gene. *Surg Today* 29: 862-867, 1999.
 - 7) Katagiri M, et al: Familial non-multiple endocrine neoplasia medullary thyroid carcinoma: Report of a case confirming a new clinical entity in Japan. *Surg Today* 25: 822-826, 1995.
-