

## RET 遺伝子変異による多発性内分泌腫瘍症 2A 型 (MEN2A) の 1 例

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 内藤克輔教授)  
石津 和彦, 白石 晃司, 河村 英文, 内藤 克輔

山口大学医学部第 3 内科学教室 (主任: 岡 芳知教授)  
高 橋 徹

山口大学医学部第 2 外科学教室 (主任: 岡 正朗教授)  
吉村 清, 丹黒 章

株式会社エスアールエル遺伝子染色体解析センター  
白 濱 秀 也

### A CASE OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2A (MEN2A) WITH A MUTATION IN THE RET GENE

Kazuhiko ISHIZU, Koji SHIRAISHI, Hidefumi KAWAMURA and Katsusuke NAITO  
*From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine*

Toru TAKAHASHI  
*From the Third Department of Medicine, Yamaguchi University School of Medicine*

Kiyoshi YOSHIMURA and Akira TANGOKU  
*From the Second Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine*

Syuya SHIRAHAMA  
*From Center for Molecular Biology and Cytogenetics, SRL, Inc.*

A 44-year-old woman complained of headache and palpitation. Magnetic resonance imaging showed bilateral adrenal tumors 10×9 cm in size on the left side and 8×4 cm in size on the right side. CT scan revealed a 0.7×0.7 cm mass in the thyroid. Hormonal examinations showed high values of urinary catecholamines and serum calcitonin. DNA sequence analysis of peripheral white blood cells revealed that codon 634 in exon 11 of the RET gene was mutated from TGC (Cys) to TAC (Tyr). From these findings, a diagnosis was made of MEN2A with bilateral adrenal pheochromocytomas and medullary thyroid carcinoma. Bilateral adrenalectomy and thyroidectomy were performed.

The same mutation of the RET gene was detected in all her 3 children, in two of whom, early stage medullary thyroid carcinoma was detected and thyroidectomy was performed. DNA analysis of the RET gene was useful for the diagnosis of carriers of MEN2A and the early detection of medullary thyroid carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 407-410, 1999)

**Key words:** Multiple endocrine neoplasia, RET gene

#### 緒 言

多発性内分泌腫瘍症 2A 型 (MEN2A) は甲状腺髄様癌, 副腎褐色細胞腫および上皮小体機能亢進症を特徴とする常染色体優性の遺伝性疾患である<sup>1)</sup> 近年, RET 遺伝子の変異が本疾患の原因として解明されており<sup>2,3)</sup>, DNA の検査により保因者の診断が可能となってきた<sup>4,5)</sup> 今回, われわれは RET 遺伝子変異の検索を契機に家族に早期甲状腺髄様癌が発見された

多発性内分泌腫瘍症 2A 型の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

#### 症 例

患者: 44歳, 女性  
主訴: 頭痛, 動悸  
既往歴: 特記事項なし  
家族歴: 祖父 (父方), 父, 従姉妹が甲状腺髄様癌 (Fig. 1).

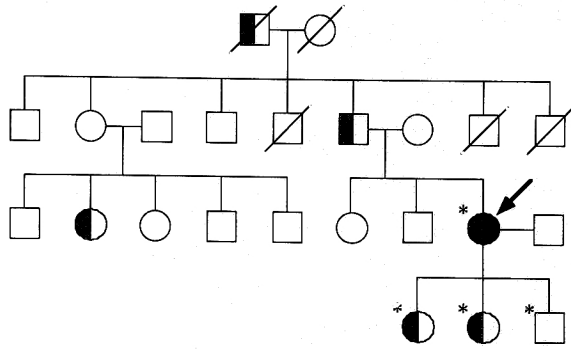


Fig. 1. The pedigree of family (■, ●; Medullary thyroid carcinoma, □, ○; Pheochromocytoma, ▨, ∅; died, \*; carrier of MEN2A).

現病歴：1995年より頭痛および動悸を自覚。近医にて高血圧症の診断にて投薬を受けていた。1998年12月に超音波断層法を施行したところ両側腎上方に腫瘤を認めため当院に紹介された。

入院時現症：血圧 193/114 mmHg (仰臥位), 94/78 mmHg (立位)。マルファン様体型なし。口腔粘膜, 舌, 皮膚は正常で, 腫瘍や色素沈着などを認めなかった。

入院時検査成績：1日尿中ノルアドレナリン 3,234 μg/日 (正常値: 9.4~42.8), アドレナリン 1,890 μg/日 (正常値: 1.0~9.0), ドーパミン 1,561 μg/日 (正常値: 113~343), バニールマンデル酸 156 mg/日 (正常値: 1.3~5.1)。空腹時血糖 134 mg/dl, 尿糖 3+。カルシトニン は 335 pg/ml (正常値: 0~110) と高値を示したが, CEA は正常であった。血中カルシウム, リンおよび高感度 PTH は正常範囲内であった。

画像診断：CT scan にて右腎上方に 49×51 mm の, 左腎上方に 82×91 mm の腫瘤を認めた。左腎上方の腫瘍の内部には嚢胞状病変を認め, その壁の一部は石灰化していた。T2 強調 MRI 画像で右腎上方の腫瘍は結節状で, 両腫瘍の内部には嚢胞状病変を認め

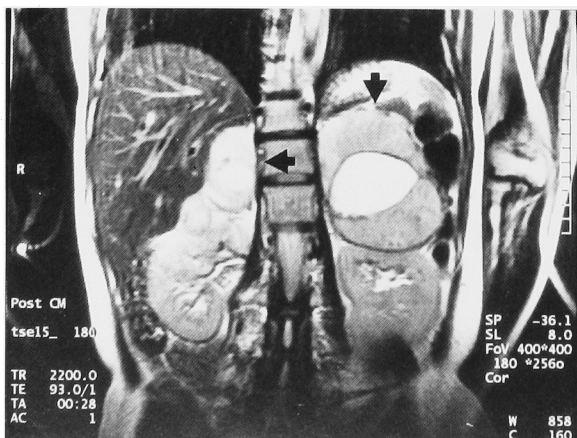


Fig. 2. MRI showed bilateral adrenal tumors (arrows).



Fig. 3. CT scan revealed a mass in the thyroid (arrow).

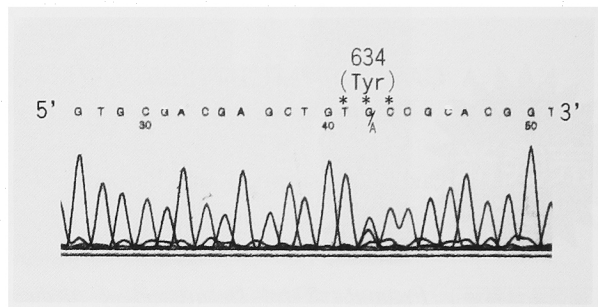


Fig. 4. DNA sequence analysis revealed that codon 634 in exon 11 of the RET gene was mutated from TGC (Cys) to TAC (Tyr).

た (Fig. 2)。<sup>131</sup>I-MIBG シンチグラフィーにて両側腎上方の腫瘍に異常集積を認めた。頸部 CT scan にて, 甲状腺左葉の内部に石灰化を伴う直径 7 mm 大の低吸収領域を, 右葉に直径 3 mm の石灰化病変を認めた (Fig. 3)。

遺伝子検査：末梢白血球を用いて RET 遺伝子エクソン10および11の遺伝子変異の検索<sup>5)</sup>を施行した。シーケンス解析にて, エクソン11 コドン634において TGC (Cys) から TAC (Tyr) への点突然変異を認めた (Fig. 4)。なお, 本検査は株式会社エスアールエル遺伝子染色体解析センターに依頼し行った。

以上の所見から両側副腎褐色細胞腫, 甲状腺髄様癌および MEN2A と診断した。

入院後経過：塩酸プラゾシン 6 mg/日およびメタプロロール 60 mg/日にて血圧をコントロールし, 循環血液量が正常であることを確認した後に, 1998年2月5日両側副腎腫瘍摘除術を施行した。摘出した左副腎は 10×10×11 cm で, 内部に黄赤色の液体が貯留した嚢胞を認めた。左副腎は 6.5×4×5 cm および 9×6×7.5 cm 大の2個の腫瘍として摘出した。摘出した両側副腎腫瘍は組織学的には褐色細胞腫と診断した (Fig. 5a)。術後よりステロイドを補充し, ハイドロコルチゾン 20 mg/日を維持量とした。

甲状腺腫瘍に対して同年3月30日に甲状腺摘除術を

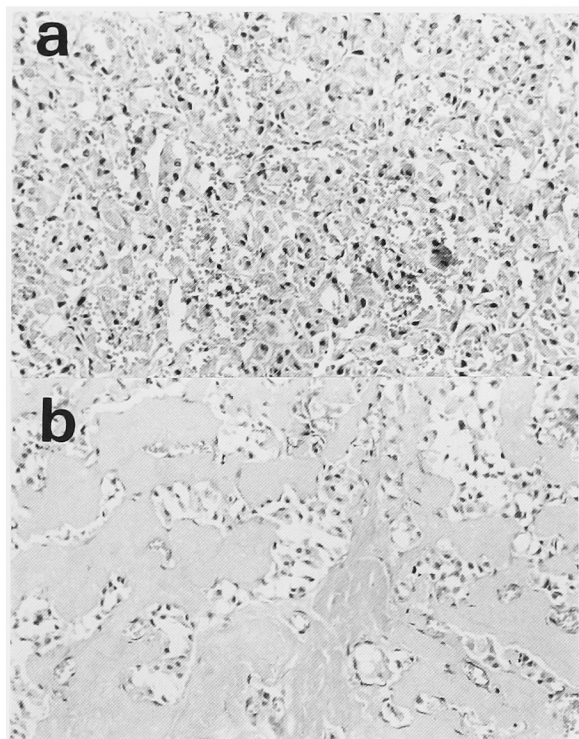


Fig. 5. Histological findings showed bilateral adrenal pheochromocytomas (a) and medullary thyroid carcinoma (b).

施行した。左葉に直径 0.6 cm および右葉に直径 0.3 cm の腫瘍を認めた。腫瘍は病理組織学的に甲状腺髄様癌 (pT1bpN0M0: stage I) と診断された (Fig. 5b)。術後、レボチロキシン 50  $\mu$ g/日およびアルファカルシドール 0.5  $\mu$ g/日を補充した。

家族の同意を得て、3人の子供の RET 遺伝子エクソン11の遺伝子変異の検索を施行した。3人の子供すべてに本症例と同一の RET 遺伝子の変異を認めた。3人のうち、長女 (18歳) および次女 (16歳) に甲状腺髄様癌を発見し、副腎褐色細胞腫のないことを確認した後に、甲状腺摘除術を施行した。髄様癌の病期は、長女では pT2bpN0M0; stage II, 次女では pT1bpN0M0; stage I であった。長男 (15歳) には副腎褐色細胞腫および甲状腺髄様癌は認められなかったために経過観察することにした。3人の子供には上皮小体機能亢進症は認められなかった (Fig. 1)。

## 考 察

RET 遺伝子は第10染色体長腕 (10q11.2) に存在する癌遺伝子である<sup>1)</sup>。MEN2A では RET 遺伝子のエクソン10および11に種々の変異が認められたと報告されており<sup>2)</sup>、RET 遺伝子の変異が本疾患の原因遺伝子と考えられている<sup>2,3)</sup>。RET 遺伝子の変異により RET 蛋白が活性化されることにより、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<sup>3)</sup>。また、甲状腺髄様癌から分泌されるカルシトニンによる低カルシウム血症が上皮小体を刺激して腫瘍化させると推定されている<sup>6)</sup>。本邦の集計では、MEN2Aにおいては甲状腺髄様癌がほぼ100%、褐色細胞腫が約80%、上皮小体病変が約20%の頻度で発生すると報告されている<sup>7)</sup>。本症例では RET 遺伝子エクソン11 コドン634において TGC (Cys) から TAC (Tyr) への点突然変異が認められ、この変異が本疾患の原因と考えられた。

また、RET 遺伝子の検査により本疾患の保因者の発見が可能となった<sup>3,4)</sup>。本症例の子供の RET 遺伝子を検索したところ、3人すべてに本症例と同一の RET 遺伝子変異を認めた。3人の子供を検査したところ2人に早期甲状腺髄様癌が発見されたために手術を行った。MEN2Aにおける甲状腺髄様癌は発症頻度が高く、かつ早期にリンパ節転移を生じることもあるために RET 遺伝子変異陽性の保因者は6歳までに甲状腺全摘除術を施行することを奨める意見もある<sup>8)</sup>が、甲状腺髄様癌の発見されなかった保因者では予防的手術は行わずに経過観察することにした。

## 結 語

RET 遺伝子変異による多発性内分泌腫瘍症 2A 型の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は第65回日本泌尿器科学会山口地方会で発表した。

## 文 献

- 1) 岩田洋介, 高橋雅英, 高見 博: 多発性内分泌腫瘍症 2型 (MEN2): RET 遺伝子. *Mol Genet Med* **35** (別冊): 262-267, 1998
- 2) Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, et al.: Germline mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* **363**: 458-460, 1993
- 3) 黒川 景, 高橋雅英: 原因遺伝子 RET. *臨検* **42**: 739-744, 1998
- 4) Lips CJM, Landsvater RM, Höppener JWM, et al.: Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* **331**: 828-835, 1994
- 5) 白濱秀也, 小倉健二, 引地一昌, 末梢白血球を用いた遺伝子変異の検索. *臨検* **42**: 758-764, 1998
- 6) Vaughan ED and Blumenfeld JD: The adrenals. In: *Campbell's Urology*. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al. 7th ed., vol. 3, pp. 2915-2972, W.B. Saunders, Philadelphia, 1998
- 7) 高見 博, 亀山香織, 細田泰弘: MEN 2 型の集計: 第28回甲状腺外科検討会アンケート集計結果

- より, 内分泌外科 **13** : 1-8, 1996
- 8) Wells SA, Chi DD, Toshima K, et al. : Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg* **220** : 237-250, 1994  
(Received on December 21, 1998)  
(Accepted on March 17, 1999)