

多内分泌腺腫症の2例（I型とIIb型）

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

江	左	篤	宣*
杉	山	高	秀**
朴		英	哲
片	岡	喜代	徳***
金	子	茂	男
郡		健二	郎
栗	田		孝

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA,
TYPE I AND TYPE II B: REPORT OF TWO CASES

Atsunobu ESA, Takahide SUGIYAMA, Young Chol PARK,
Kiyonori KATAOKA, Shigeo KANEKO, Kenjiro KOHRI
and Takashi KURITA

*From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine
(Director: Prof. T. Kurita)*

Multiple endocrine neoplasia (MEN) is rare. We report two cases of type I and type IIb MEN.

A 41-year-old female visited our clinic with a complaint of spontaneous discharge of urinary stones. Right lobe of the thyroid had been resected in previous operation for cancer. She was diagnosed to have hyperparathyroidism from hypercalcemia, hypophosphatemia and a small tumor in the neck. Left upper parathyroid and a lymphnode beside the left lower part of the thyroid were extirpated. Pathological examination revealed the former as adenoma and the later as metastasis of thyroid cancer. Since multiple pancreatic tumors and pituitary tumor were later detected, she was diagnosed to have type I MEN. Recently, her serum calcium level again elevated.

A 27-year-old male visited our clinic with complaints of multiple tongue tumors, malformation habitus and characteristic facies, such as lip hypertrophy, everted eyelids and prognathism. This characteristic subjective picture made type IIb MEN doubtful. Medullary thyroid cancer was discovered, but pheochromocytomas could not be found.

Key words: Multiple endocrine neoplasia

われわれは、比較的めずらしい疾患とされる多内分泌腺腫症 multiple endocrine neoplasia (以下 MEN と略す) の I 型に甲状腺乳頭腺癌を合併した症例と、現在までにまだ数例しか報告されていない IIb 型の 2 例を経験したので若干の考察を加え報告する。

*現：市立貝塚病院

**現：済生会富田林病院

***現：泉大津市立病院

症 例

症例 I

患者：41歳 女

初診：1976年9月6日

主訴：尿路結石の自然排石

既往歴：1972年8月，甲状腺乳頭腺癌にて甲状腺右葉摘出術

家族歴：特記すべきことなし

起始経過：この症例の当科初診時から最近までの経過の概略を 図に示す (Fig. 1)。1976年8月，右側腹部痛にて某病院受診し，入院加療中，尿路結石の自然排石 (分析結果：蔞酸カルシウム79%，磷酸カルシウム21%) があり当科外来を受診した。検査にて，高Ca血症および低P血症を認めたため，副甲状腺機能

亢進症を疑い，同年10月25日当科に入院した。入院時，甲状軟骨左下方に小指頭大の表面平滑，弾性軟なる腫瘤を触知した。入院時検査所見は，血清Ca 11.0 mg/dl, p 2.4 mg/dl, Ca⁺⁺ 5.14 mg/dl, Na 139 mEq/dl, Cl 109 mEq/dl, Mg 1.8 mg/dl, ALP 55 U/L (Bessey Loury 法), % TRP 78.7%，動脈血ガスでは代謝性アシドーシスを呈した。X線検査では KUBにて右腎内に砂粒状の小結石を認めた。また超音波検査にて甲状腺左葉上部に腫瘍影を認めた。以上から，副甲状腺機能亢進症の診断のもとに同年11月29日副甲状腺腫摘出術を施行した。左上副甲状腺部に小指頭大の表面不整な充実性腫瘍を認め，これを摘出した。甲状腺右葉は摘除されており，また右側の副甲状腺も認められなかった。甲状腺左葉下部に腫大した組織を認め，これを左下副甲状腺と思い摘出したが，病理組

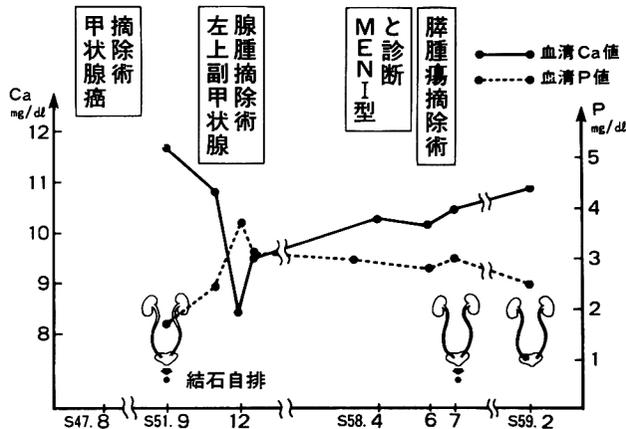


Fig. 1. Schema of clinical course (case 1).

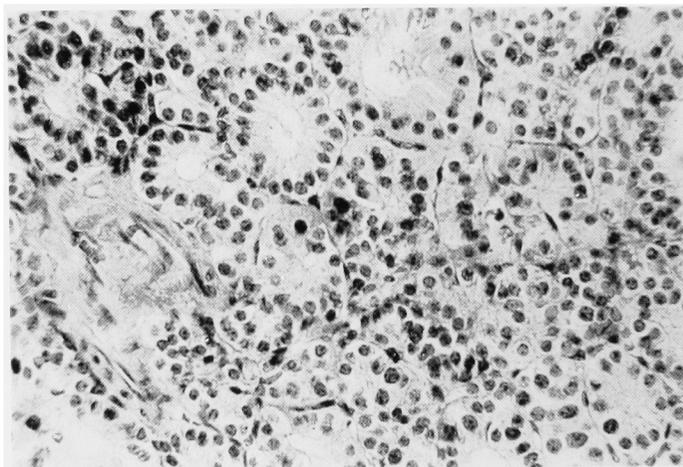


Fig. 2. Microscopic specimen reveals parathyroid adenoma. Hematoxylin and eosin. ×200

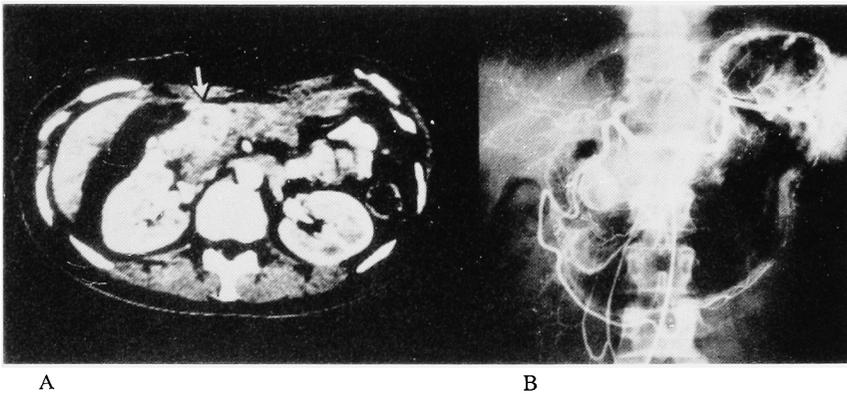


Fig. 3. A: Abdominal CT scan demonstrates an enhancement around the pancreatic tumor. B: Celiac arteriogram demonstrates multiple tumors of the pancreas.

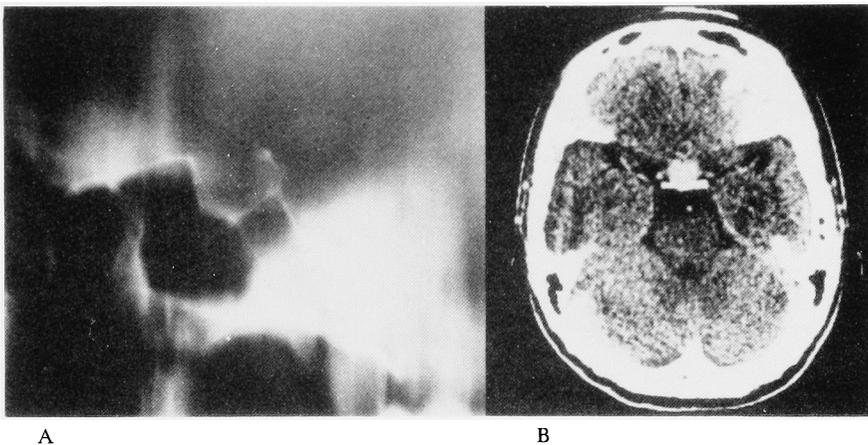


Fig. 4. A: Sellar tomography demonstrates destruction of the hypophyseal fossa. B: Brain CT scan demonstrates an enhancement above the sella.

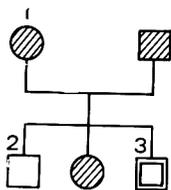


Fig. 5. Family history of case 2

1. 死亡(本症例と同様の顔貌)
2. 31歳(本症例と同様の顔貌)
3. 本症例

織にて甲状腺乳頭腺癌のリンパ節転移と診断された。摘出した副甲状腺組織は主細胞が腺腔を形成し、好酸性細胞の集団を認め、組織学的に副甲状腺腺腫と診断した (Fig. 2)。術後第1日目に血清 Ca は 8.4mg/dl と一過性に下降したが、第3日目には 9.3 mg/dl と正常に復し、その後安定した。同年12月7日特訴なく退院した。

その後、当科外来にて経過観察していたが1983年2

月初旬頃、嘔気、食欲不振、右季肋部および背部の重圧感が出現し当院第2内科を受診した。腹部 CT scan, 腹腔動脈造影を施行したところ、膵頭部から体部にかけて多発性の腫瘍を認め (Fig. 3 A B), 多発性膵腺腫と診断された。当院第2外科にて同年5月30日膵腺腫摘出術を施行した。組織診断は multiple islet cell tumor であった。また頭部断層撮影をおこなったところ、トルコ鞍部に異常を認め、頭部 CT scan にて下垂体腫瘍を認めた (Fig. 4 A B)。下垂体内分泌検査では Prolactin の軽度高値を認め、色素嫌性下垂体腺腫が疑われた。しかし機能的また眼科学的にも無症候であることから現在もなお経過観察中である。

症例 2

患者 27歳 男

初診：1981年5月11日

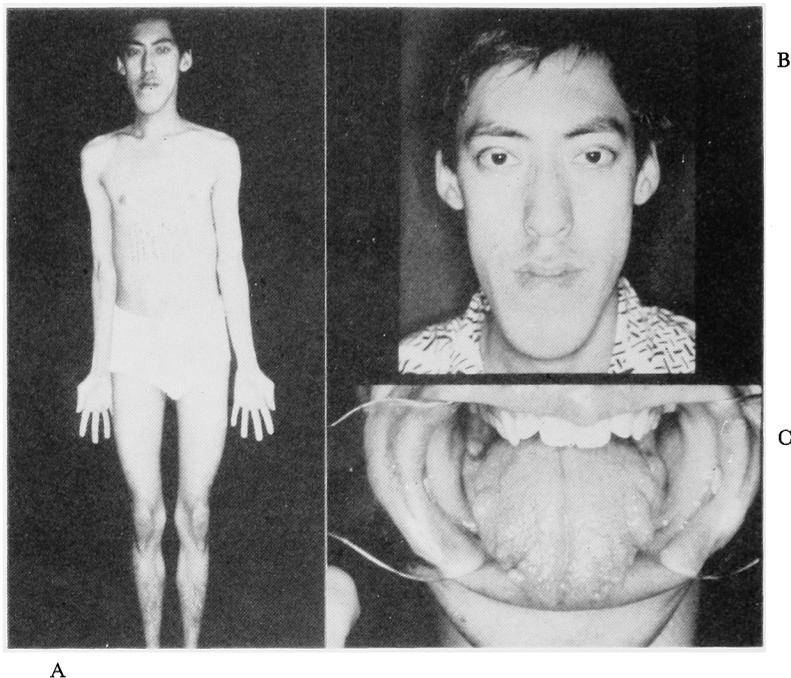


Fig. 6. Physical opinions of case 2. A: Marfanoid habitus. B: Characteristic facies such as lip hypertrophy, everted eyelids and prognathism. C: Multiple tongue tumors.

主訴：多発性舌腫瘍

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：Fig. 5 に示すごとく

現病歴：小児期からすでに舌の多発性腫瘍，上下口唇の肥厚，眼瞼の外反，下顎の前突などに気付いており，また中学生の頃に急速な身長伸びがあった。23歳時，舌の多発性腫瘍を主訴として当院皮膚科を受診し，生検にて神経腫との診断をうけた。同時に形成外科を受診し，特異的な身体所見から1982年10月4日精査目的で当院に入院となった。

入院時理学的所見：身長 175cm，体重 47 kg，筋肉の発達不良で，体型はマルファン様，顔面の長径は長く，舌の多発性腫瘍，上下口唇の肥厚，眼瞼の外反，下顎の前突を認めた (Fig. 6 A~C)。また軽度の嗝声があり，甲状腺骨左下方に表面不整，弾性硬の腫瘍を触知したが，圧痛はなかった。また性腺は小さく，性欲にも乏しかった。

検査所見：甲状腺の精査をおこなったところ，血清 C.E.A. が 318 ng/ml，calcitonin が 348 pg/ml と高値を示し，頸部軟 X 線像にて第5頸椎前方に粒状石灰化陰影を認め，頸部 CT scan では気管両側に腫瘍像を認め (Fig. 7 A B)，甲状腺 scintigram では両葉に cold nodule が存在した。以上から甲状腺

腫瘍と診断し，1983年11月30日甲状腺全摘出術および頸部リンパ節郭清術を施行した。組織は類円形の核を有する立方状の異型細胞が髄様に増殖し大小の巣を形成しており，一部に石灰沈着がみられた (Fig. 8)。

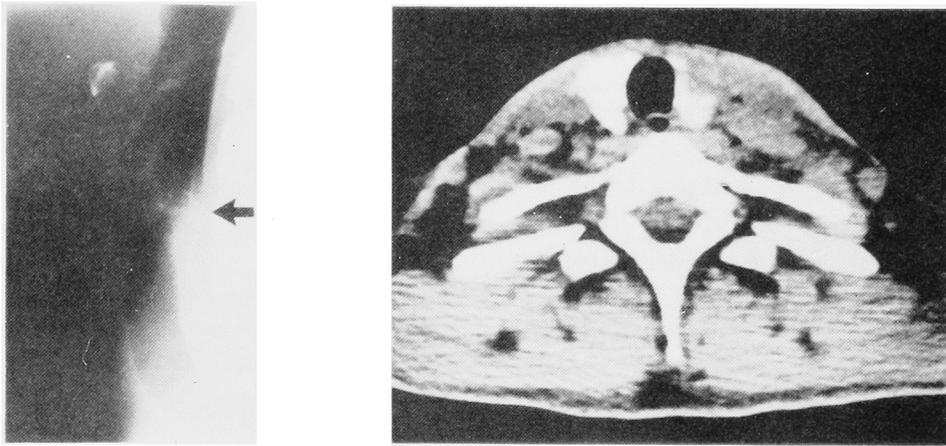
下垂体機能の精査では GH 値が 8.9 ng/ml とやや高値を示したが，LH-RH 分泌刺激試験では異常を認めなかった。

また注腸造影をおこなったところ，巨大結腸，巨大憩室を認めた。

血圧は最高値が 150/100 mmHg とやや高値を示したが，正常血圧を示すことが多かった。

副腎髄質機能の精査をおこなうべく血中 adrenalin, noradrenalin を測定したが，それぞれの値は 0.01 ng/ml, 0.27 ng/ml と正常であった。尿中 adrenalin, noradrenalin 排泄量は，それぞれ 4.4 mg/day, 294.1 mg/day と noradrenalin 排泄量の高値を認めたが，正常値を示すこともたびたびあった。尿中 V.M.A も 6.6 mg/day と正常値を示した。また腹部 CT scan，副腎 scintigram (Fig. 9 A B)，腹部動脈造影を施行したが褐色細胞腫の存在は確認できなかった。

その他 X 線的には脊柱側彎，歯芽の埋没を認め，精液検査では無精子症を認めた。なお，染色体は正常で



A
B
Fig. 7. A: Cervical radiography demonstrates the shadow of sandy calcifications
B: Cervical CT scan demonstrates masses around the trachea

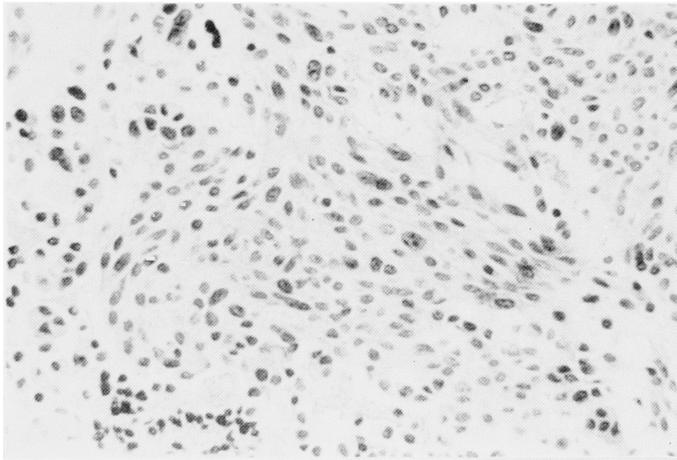
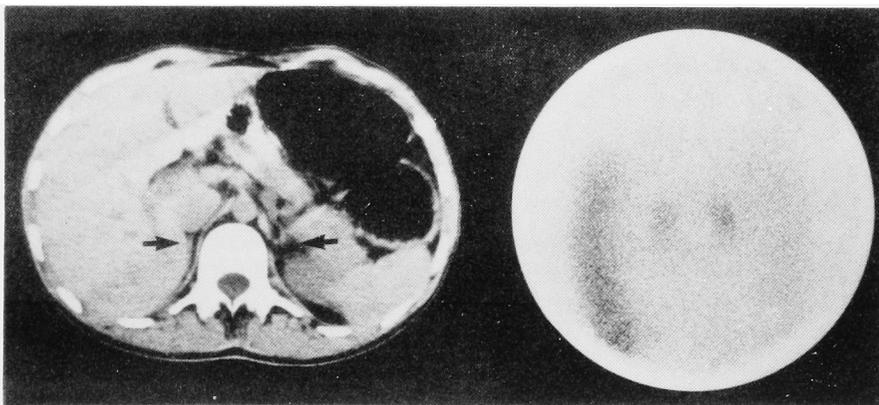


Fig. 8. Microscopic specimen reveals medullary thyroid carcinoma.
Hematoxylin and Eosin. $\times 200$



A
B
Fig. 9. A: Abdominal CT scan demonstrates normal adrenal glands
B: Adrenal scintigraphy demonstrates normal images

あった。

以上から MEN II b 型と診断した。

甲状腺全摘出術後の C.E.A. 値は、約 2 カ月後に約 150 ng/ml と下降したが、現在もなお約 140 ng/ml と高値である。現在、血圧も正常範囲内で、尿中 catecholamine 排泄量にも異常を認めていない。

なお本症例の兄も、血清 C.E.A. および calcitonin の高値を認め、頸部軟X線像にて石灰沈着を認め、さらに舌小腫瘍の生検の結果、神経腫と診断され、特異的な理学的所見も本症例と類似することからほぼ MEN II b 型であることは確実と思われる。

考 察

多内分泌腺腫症 (MEN) の歴史は浅く、その病因はいまだ確立されていない。Steiner ら¹⁾ (1968) は MEN の病態を分類し、下垂体・上皮小体および睪丸・卵巣の腫瘍の合併するそれまでに Wermer 症候群と言われていた疾患を MEN I 型とし、甲状腺髄様癌・褐色細胞腫・上皮小体の腺腫あるいは過形成の合併する Sipple 症候群と言われていた疾患を MEN II 型とした。Khairi ら²⁾ (1975) は、Williams³⁾ ら (1966) によって報告された甲状腺髄様癌・褐色細胞腫に粘膜神経腫をとまう疾患を MEN III 型と呼ぶことを提唱した。しかし Carney ら⁴⁾ (1976) は MEN はある異常な遺伝子の影響により、とくに amine precursor uptake and decarboxylation (APUD) 系細胞に過形成がおこることによって発生すると考え、MEN III 型は II 型の亜型にすぎないとし、MEN II b 型と分類し、III 型を今後新たな発見のために残しておこうと考えている。

以上に述べたように、現在 MEN は 3 型に分類されているが、MEN I 型に甲状腺癌を合併するなど MEN の病因が必ずしも単純なものではないことを物語っており、今後の研究が期待される。

症例 1 について興味深い点として Fig. 1 に示すように、最近徐々ではあるが血清 Ca が上昇傾向、P が低下傾向にある。副甲状腺ホルモンも正常範囲内ではあるが、0.48 ng/ml と上昇傾向にあるため、¹²³I-²⁰¹Tl-cloride subtraction parathyroid scintigram (Fig. 10) を施行したところ、摘除した左下副甲状腺部とは別の甲状腺左葉やや下方に hot nodule を認めた。これは 1976 年 11 月 29 日の副甲状腺腫摘除時に取り残された左下副甲状腺の過形成もしくは腺腫の再発と考えられる。今後この部の外科的治療を考えているが、本疾患の病態を知るうえに興味を持たれる。

症例 2 について、本症例は家族内発生した MEN

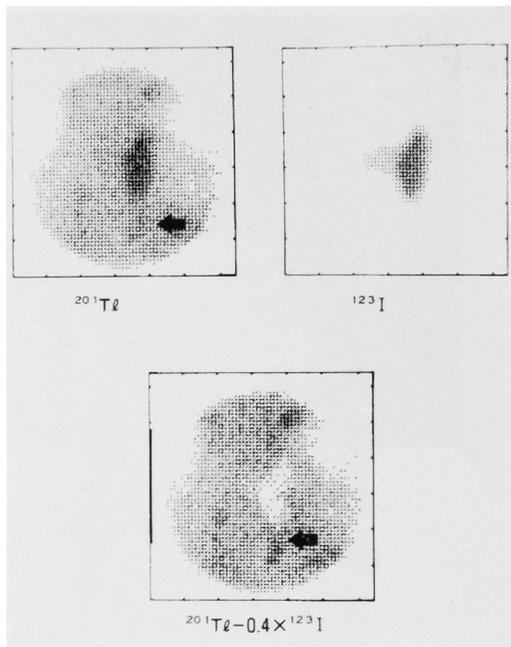


Fig. 10. Subtraction parathyroid scintigraphy demonstrates abnormal images (arrows).

II b 型であるが、褐色細胞腫の存在は否定された。

褐色細胞腫の年齢別発生頻度について宮内ら⁵⁾ (1983) によると MEN II b 型における褐色細胞腫の合併する頻度は 34~46% であり、また甲状腺髄様癌を有する患者のうち臨床的・生化学的あるいは放射線学的に褐色細胞腫をとまうものの平均年齢は 51.3 歳であると述べている。また彼らは尿中 adrenalin/noradrenalin 比が 0.3 以上のものを潜在性副腎髄質機能亢進症とし、この状態の出現する平均年齢は 42.5 歳であり、まったく副腎髄質機能に異常を認めないものの平均年齢はもっとも若く 28.5 歳であると述べている。本症例は現在副腎髄質機能に異常を認めないが、27 歳という若い年齢であることから今後なんらかの副腎髄質機能亢進症状を呈してくる可能性は十分に考えられる。

以上のことから、症例 1 および症例 2 ともに今後長期間にわたる経過観察が非常に重要であると考えられ、その時の症状に応じた適切な治療がなされなければならないと考えられる。

最後に MEN の外科的治療について簡単に述べる。高井ら⁶⁾ (1982) は MEN I 型の治療は、臨床症状の原因となっている腫瘍から順に手術をおこなうのがよく、MEN II a 型および II b 型では、褐色細胞腫の存在があきらかな患者では、この手術を優先する

のが常道であるが、きわめて軽症の副腎髄質機能亢進症を有するものに対しては、甲状腺の手術を施行するのが良いと考えている。また II b 型に特有な粘膜神経腫は外科的治療の対象ではなく、巨大結腸症や憩室症は、Hirschprung 病とは成因的にまったく異なるものであることから、手術的効果は少ないのではないかと述べている。

ま と め

われわれは、尿路結石症から発見された MEN I 型および特異的身体所見から診断された MEN II b 型の 2 例を若干の考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第 106 回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Steiner AL, Goodman AD and Powers SR: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: Multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine* **47**: 371~409, 1968
- 2) Khairi MRA, Dexter RN, Burzynski NJ and Johnston CC: Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: Multiple endocrine neoplasia type 3. *Medicine* **54**: 89~112, 1975
- 3) Williams ED and Pollock DJ: Multiple mucosal neuromata with endocrine tumors: A syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *J Pathol* **91**: 71~80, 1966
- 4) Carney JA, Sizemore GW and Sheps SG: Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia, type 2: Pheochromocytoma and its precursors. *Am J Clin Pathol* **66**: 279~290, 1976
- 5) 宮内 昭・高井新一郎: MEN type II a and type II b. *日本臨床* **41**: 150~155, 1983
- 6) 高井新一郎・宮内 昭・梶 正博: 多内分泌腺腫瘍症 (I, II A, II B 型). *外科治療* **46**: 186~192, 1982

(1985年1月18日受付)