

Sipple 症候群の 1 例

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）
高羽 夏樹，小林 義幸，高原 史郎，奥山 明彦
大阪大学医学部第三内科学教室（主任：岸本 進教授）
原田 博，佐藤 文三
大阪大学医学部第二外科学教室（主任：森 武貞教授）
吉田 哲也，高井新一郎

SIPPLE'S SYNDROME: A CASE REPORT

Natsuki Takaha, Yoshiyuki Kobayashi, Shiro Takahara
and Akihiko Okuyama

From the Department of Urology, Osaka University School of Medicine

Hiroshi Harada and Bunzo Sato

From the Third Department of Medicine, Osaka University School of Medicine

Tetsuya Yoshida and Shin-ichiro Takai

From the Second Department of Surgery, Osaka University School of Medicine

A 41-year-old woman was hospitalized for evaluation of diabetes mellitus and hypertension. The hormonal and radiological examinations revealed that she had pheochromocytoma of bilateral adrenal gland and medullary carcinoma of thyroid gland. Therefore, she was diagnosed as having Sipple's syndrome. She had no definite familial history, but her two sisters, already dead, had been strongly suspected of having had pheochromocytoma. First, bilateral adrenalectomy was performed and secondly, total thyroidectomy, excision of parathyroid and cervical lymph node dissection were performed. Histopathological diagnosis was pheochromocytoma of bilateral adrenal gland, medullary carcinoma of thyroid gland and chief cell hyperplasia of parathyroid gland.

We report a case of Sipple's syndrome, which probably is the 88th case in Japan, with the review of the previous Japanese literature.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1309-1312, 1990)

Key words: Sipple's syndrome, Intrafamilial occurrence, Medullary carcinoma of thyroid gland, Pheochromocytoma

緒 言 症 例

Sipple 症候群は褐色細胞腫と甲状腺髄様癌の合併であり1961年 Sipple により最初に記載された¹⁾。上皮小体の異常を伴うこともあり、Multiple Endocrine Neoplasia Type II a に分類されている。本邦においても比較的稀な疾患であるが、近年の報告例では、家系内発生を認める例が増加している。

われわれは今回、家系内発生を強く疑わせる Sipple 症候群の 1 例を経験したので、これを報告するとともに家系内発生を中心に若干の文献的考察を行った。

患者：41歳，女性
主訴：糖尿病，高血圧の精査・加療の目的
家族歴：父は頸部リンパ肉腫で死亡。曾祖母は甲状腺腫発病後20年で死亡。父の従姉妹は甲状腺腫を有する。同胞5人のうち1人は虫垂摘除術中に死亡，1人は妊娠中（8ヶ月）に突然死（Fig. 1）。
既往歴：37歳時 マイコプラズマ肺炎
現病歴：1987年健康診断にて高血圧，糖尿病を指摘され，1988年4月その精査・加療の目的にて当院第三内科入院。精査の結果血中カテコラミン高値，尿中

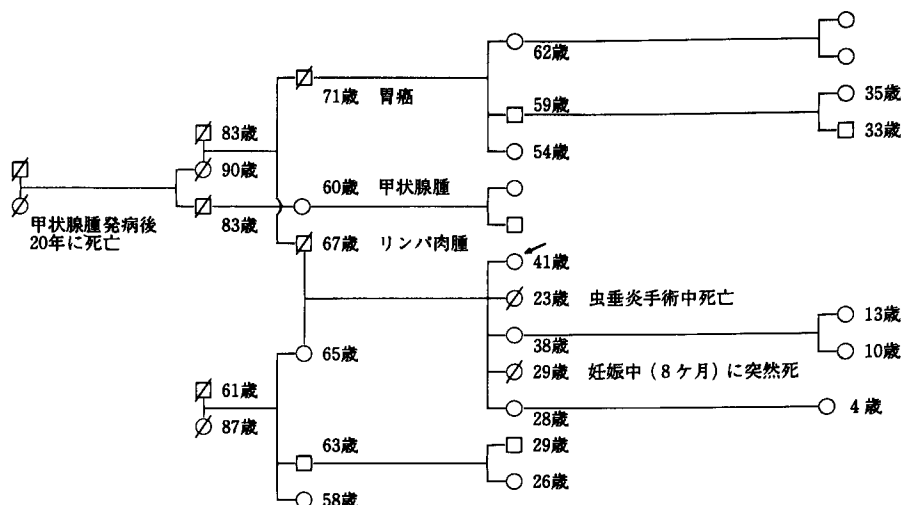


Fig. 1. History of the family under study, consisting of five generations
 □: male, ○: female, ∅: dead

カテコラミン代謝産物高値および CT, echo にて両側副腎に mass を認め褐色細胞腫と診断。血中カルシトニン高値, 血中 CEA 高値および CT, echo にて甲状腺に石灰化を伴う mass を認め甲状腺腫瘍と診断。1988年5月 Sipple 症候群の診断のもと当科と共同観察となる。

入院時現症: 血圧 180/144 mmHg, 脈拍 104/分, 整。甲状腺右葉に小指頭大無痛性の腫瘤を触知。表面平滑, 弾性硬, 周囲との癒着なし。

入院時検査所見: 末梢血, 血液生化学に異常なし。FBS 269 mg/dl, OGTT: 糖尿病型。内分泌学的検査では血中カテコラミン高値, 尿中カテコラミン代謝産物高値を認めたが, 他の副腎皮質由来のホルモンは正常値であった。血中カルシトニン高値, 血中 CEA 高値を認めたが, 血中 PTH, 血清 Ca, 血清 P, % TRP は正常であった (Table 1)。

X線学的所見: IVP では腎盂, 腎杯の圧排はなく正常であった。腹部 CT では, 副腎と思われる位置に右 6.0×3.2 cm, 左 9.3×5.9 cm の一部 cyst を伴う mass lesion を認めた (Fig. 2A)。¹³¹I-MIBG シンチでは同部位に uptake を認めた (Fig. 2B)。頸部 CT では甲状腺右葉に 13×19 mm, 左葉に石灰化を伴う 7.0×6.6 mm の腫瘤を認めたが, 上皮小体の腫大は同定できなかった。

入院後経過: 6月1日 経腹腔的両側副腎摘除術施行。左側に 9.0×7.0 cm, 5.0×3.5 cm, 3.0×2.5 cm, 右側に 5.0×3.5 cm, 4.5×4.0 cm の赤褐色, 表面凹凸不整の腫瘤を認めた。病理診断は pheochromocytoma

Table 1. Laboratory findings of endocrine data

		本症例	正常値
血中 NA	(pg/ml)	7,880	40~350
血中 AD	(pg/ml)	5,830	120以下
尿中 HVA	(mg/day)	5.0	1.5~6.6
尿中 VMA	(mg/day)	37.9	1.3~5.1
尿中 MN	(mg/day)	16.2	0.05~0.28
尿中 NMN	(mg/day)	2.95	0.07~0.26
血中 PTH	(pg/ml)	216	180~560
血中 calcitonin	(pg/ml)	136	100以下
血中 CEA	(ng/ml)	19.6	5以下

NA: noradrenaline AD: adrenaline
 HVA: homo vanillic acid
 VMA: vanillyl mandelic acid
 MN: metanephrine
 NMN: normetanephrine
 PTH: parathormone
 CEA: carcinoembryonic antigen

であった (Fig. 3)。術前 α -blocker, β -blocker にて血圧をコントロールした。術後, 血中カテコラミンは著明に減少し, 無投薬にて血圧は正常化した。術後, ハイドロコチゾンにて副腎皮質ホルモンの補充を行ったが, 副腎シンチにて副腎の存在が確認されたためこれを中止したが, withdrawal syndrome などなく経過良好であった。

9月1日 甲状腺全摘除術, 両側頸部リンパ節郭清術, 上皮小体切除術施行。甲状腺両葉に境界明瞭な黄白色の腫瘤を認めた。病理診断は medullary carcinoma であった (Fig. 4)。術前明らかな hyperparathyroidism は認めなかったが, 術中上皮小体下2腺

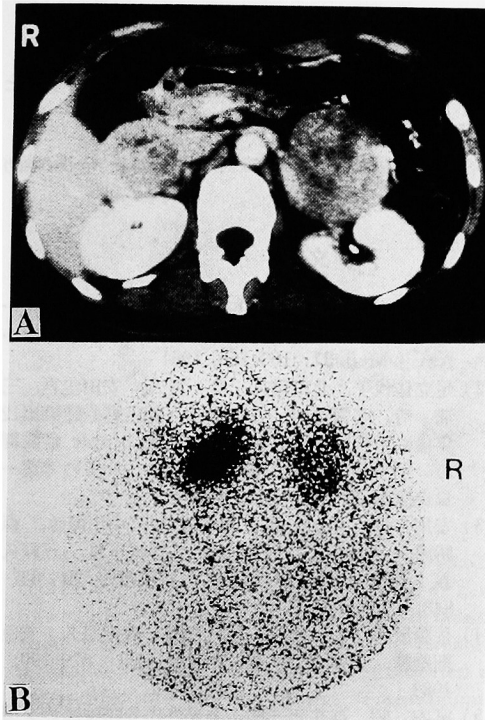


Fig. 2. A. Abdominal CT showed bilateral adrenal tumor.
2. B. ^{131}I -MIBG scintigram showed the uptake by bilateral adrenal gland.

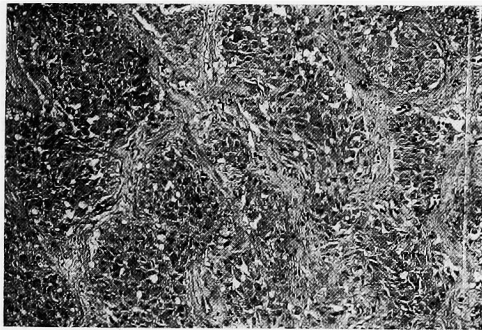


Fig 3. Microscopic appearance of resected adrenal tumor. Histopathological diagnosis was pheochromocytoma. H.E. stain $\times 30$

の腫大を認めたため、これらを切除した。病理診断は hyperplasia であった (Fig. 5)。頸部リンパ節には病理検査にて medullary carcinoma の転移を認めた。術後血中 PTH、血中カルシトニン低下した。

考 察

足立ら²⁾、安川ら³⁾の本邦報告例を参考にわれわれが集計しえた限りでは、自験例は Sipple 症候群の本

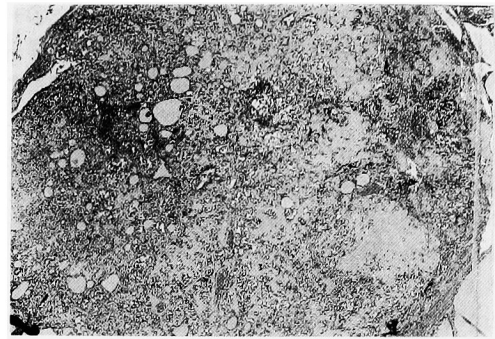


Fig. 4. Microscopic appearance of thyroid tumor. Histopathological diagnosis was medullary carcinoma. H.E. stain $\times 12$

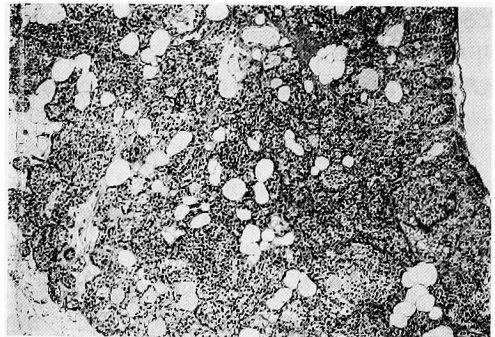


Fig. 5. Microscopic appearance of parathyroid gland. Histopathological diagnosis was chief cell hyperplasia. H.E. stain $\times 30$

Table 2. Intrafamilial occurrence of Sipple's syndrome, medullary carcinoma of thyroid and pheochromocytoma

Sipple 症候群	甲状腺髄様癌	褐色細胞腫	家系数	症例数
① ○			14	24
② ○	○		16	16
③ ○		○	4	4
④ ○	○		2	2
⑤ ○		○	2	2
⑥ ○	○	○	0	0
⑦ ○	○	○	1	3

邦88例目である⁴⁾

性に関しては、男性37例、女性51例と女性に多い。年齢に関しては、13~73歳、平均42.1歳、20~30歳代が45例 (51%) と比較的若年者に多い。

Table 2 に示す様に家族歴については、Sipple 症候群、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫の家系内発生の有無について検索した。家系内に Sipple 症候群があるのは19家系31症例 (①+④+⑤+⑦) であった。家系内

に甲状腺髄様癌があるのは、19家系21症例(②+④+⑥+⑦)褐色細胞腫があるのは、7家系9症例(③+⑤+⑥+⑦)であり、甲状腺髄様癌が家系内に発生する率の方が高い。自験例では、明らかな家系内発生は認められないものの、曾祖母、父の従姉妹の甲状腺腫は甲状腺髄様癌の可能性を否定できず、また同胞の妊娠中の突然死、虫垂摘除術中の死亡は褐色細胞腫による可能性が疑われ、家系内発生が強く疑われた。このように Sipple 症候群では家系内発生の見られることが多く、潜在している患者の早期発見のためにも家族調査が重要である。家族調査に際しては、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、上皮小体機能亢進症のすべてについて調べられれば良いが、甲状腺髄様癌が最も出現率が高く、しかも年齢的に一番早く検出できるようになるため、実際的には血中カルシウム値⁶⁾や血中CEA^{6,7)}を調べるのが良いとされている。Sipple 症候群は常染色体優性遺伝であることが知られており、近年では家系内発生例の報告が増えている。

褐色細胞腫の部位については記載の明らかな80例のうち両側57例(71%)片側23例(29%)と、両側発生することが多く、部位診断に際しては、CT、¹³¹I-MIBG シンチが有用である。

治療に関しては、外科的切除であるが、その順序は、頸部手術時の高血圧発作の危険を避けるために、褐色細胞腫の摘除が優先されることが多い。本症候群の褐色細胞腫に対する治療については、術後の再発を考え両側全摘をすべきとする意見と、術後の副腎皮質ホルモンの補充の問題より副腎皮質を温存すべきとする意見とがある⁸⁾。自験例では明らかに両側副腎に褐色細胞腫が存在したと術後の再発の可能性とを考慮し両側副腎摘除術を施行した。甲状腺髄様癌の治療については、術後のホルモン補充療法が副腎に比し容易なため、甲状腺全摘除術と頸部リンパ節郭清術が必要であるという意見に反対はない様である。本症候群の上皮小体機能亢進症は軽症であることが多く腫大している腺の切除のみで充分であるとする意見が多い⁹⁾。

予後については、褐色細胞腫がほとんど良性であり、近年の麻酔、術中管理の向上により術中死がほとんどなくなったため、甲状腺髄様癌に影響されると言われており、諸家の報告では10年生存率は約90%と良好である^{8,10)}。今後、積極的な家族調査などで、早期発見される率が高まれば、予後はさらに向上するものと思われる。

結 語

41歳の女性の Sipple 症候群の1例を報告するとともに若干の文献的考察を行った。

なお、本論文の要旨は第125回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Sipple JH: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 31: 163-166, 1961
- 2) 足立佳代子, 北田雅久, 島 寛人, 安田圭吾, 三浦 清, 多羅尾信, 井戸豊彦: 褐色細胞腫摘出12年後に甲状腺髄様癌を発見された Sipple 症候群の一例—症例報告と本邦報告例についての考察—。日赤医学 37: 183-194, 1985
- 3) 安川 修, 中村 順, 新家俊明, 小川隆敏, 森勝志, 大川順正, 吉田利彦, 曾根正典, 三軒久義: Sipple 症候群の2例。泌尿紀要 29: 837-848, 1983
- 4) 佐藤辰男, 大石誠一, 岩岡大輔, 梅田照久: 褐色細胞腫。日本臨牀 41(春季増刊号): 879-890, 1983
- 5) 宮内 昭, 高井新一郎: 多発性内分泌腺腫症2型。ホと臨牀 32(秋季増刊号): 292-299, 1984
- 6) Calmettes S, Moukhtar MS and Milhaud G: Correlation between calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in medullary carcinoma of the thyroid. *Biomedicine* 27: 52-54, 1977
- 7) Nakada T, Shigematsu H, Nagayama T, Miyauchi T, Yoshida Y, Sakiyama S, Katayama T and Shimada F: Carcinoembryonic antigen and endocrine response in a patient with Sipple's syndrome following surgery. *Endocrinol Jpn* 28: 551-562, 1981
- 8) 高井新一郎, 宮内 昭, 小林哲郎, 松浦成昭: 多発性内分泌腺腫症Ⅱ型。図説臨床〔癌〕シリーズ No. 7 内分泌腺腫症, 末舛恵一, 阿部 薫編。pp. 133-144, メジカルビュー社, 東京, 1987
- 9) Block MA, Jackson CE and Tashjian AH Jr: Management of parathyroid glands in surgery for medullary carcinoma. *Arch Surg* 110: 617-624, 1975
- 10) Takai S, Miyauchi A, Matsumoto H, Ikeuchi T, Miki T, Kuma K and Kumahara Y: Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes in Japan. *Henry Ford Hosp Med J* 32: 246-250, 1984

(Received on December 28, 1989)
(Accepted on May 12, 1990)