

Sipple 症候群の2例

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室（主任：大川順正教授）

安川 修・中村 順・新家 俊明

小川 隆敏・森 勝志・大川 順正

国立大阪南病院泌尿器科（主任：三軒久義医長）

吉田 利彦・曾根 正典・三軒 久義

SIPPLE'S SYNDROME : REPORT OF TWO CASES

Shu YASUKAWA, Jun NAKAMURA, Toshiaki SHINKA,
Takatoshi OGAWA, Katsushi MORI and Tadashi OHKAWA*From the Department of Urology, Wakayama Medical College**(Chairman: Prof. T. Ohkawa, M.D.)*

Toshihiko YOSHIDA, Masanori SONE and Hisayoshi SANGEN

*From the Department of Urology, Osaka-minami National Hospital**(Chief: H. Sangen, M.D.)*

Two cases of Sipple's syndrome are reported. The first case, a 36-year-old woman, was admitted because of paroxysmal hypertensive crises, headache, palpitation and sweating. There was a thumb's head sized mass in the right lobe of the thyroid gland but no abdominal mass. Endocrine examination showed a conspicuous rise in serum calcitonin and in plasma and urinary catecholamine level. In addition, serum adrenocorticotrophic hormone, prolactin and parathormone values were high. CT-scan could detect a right large suprarenal mass lesion, and additional selective left inferior phrenic arteriography revealed left small suprarenal vascular mass. Based on these data, a diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland (MCT) and bilateral adrenal pheochromocytoma was made. Two months after bilateral adrenalectomy, total thyroidectomy was performed. Histologic examination showed pheochromocytoma and MCT in both lobes. The provocation test by gastrin revealed on elevated serum calcitonin level in one of her children.

The second case, a 26-year-old female, was admitted with right large abdominal mass. She noticed her abdominal mass in the third trimester, but had never had a history of hypertension. A right large abdominal mass and hypertension were found in her postpartum course. Physical examination revealed a hard mass in the left lobe of the thyroid gland. Findings from the hormonal studies, e.g., serum calcitonin, plasma and urinary catecholamine values, suggested MCT and pheochromocytoma. An aortogram demonstrated a large mass that occupied the right suprarenal region and CT-scan detected several masses on the left side. On trans-abdominal exploration, bilateral pheochromocytomas were found and removed. Total thyroidectomy was performed at an interval of four weeks. The pathology reports confirmed bilateral pheochromocytoma and MCT in both lobes of the thyroid gland.

42 cases of Sipple's syndrome in Japan were reviewed and discussed.

Key words: Sipple's syndrome, Multiple endocrine neoplasia, Type 2

緒 言

副腎髓質腫瘍である褐色細胞腫と甲状腺傍濾胞細胞由来の甲状腺髄様癌を合併する Sipple 症候群は、その病因、発生起原、臨床像、および遺伝型式などについて多くの報告がみられよく知られるところとなってきたが、本邦ではその報告例がまだ50例に満たず比較的まれな疾患といえる。

今回われわれの経験した2症例を記載するとともに本邦報告症例につき若干の検討をおこなった。

症 例 1

患者：36歳、女性

主訴：発作性の頭痛、動悸および発汗

家族歴：母方には高血圧症、急死などの症例なし
父方に関しては調査不能

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：約5年前より頭痛、動悸および発汗などの諸症状が発作性に出現するようになり次第に頻回となってきた。1981年10月17日、高血圧と糖尿病として近医にて加療をうけていたところ上記症状とともに意識消失をきたし、激しい動揺性の高血圧を示したため、褐色細胞腫の疑いにて翌18日、国立大阪南病院循環器科に紹介され入院、泌尿器科と共観になった。

入院時現症：体格中等度、栄養状態良、顔面蒼白、冷汗あり。脈拍 115/分、血圧 110/90 mmHg、不安様顔貌を示す。頸部では甲状腺右葉に拇指頭大の表面平滑で弾性硬な腫瘍が触知された。腹部では右季肋下は軽度膨隆するも腫瘍は判然としなかった。

検査所見：一般検血では血液濃縮状態を示す成績にくわえ、total cholesterol, CPK, BUN, 血糖および CEA の軽度上昇がみとめられた (Table 1)。心電図では一見心筋梗塞急性期を思わせる異常Q波とST-T の変化がみとめられた。

内分泌学的検査では catecholamine は血中、尿中の双方において異常高値を示し、OGTT は糖尿病型、血中 calcitonin も著明に上昇していた。同時に prolactin, ACTH も高値を示し、PTH レベルも上限をこえていた (Table 2)。

レ線学的所見：CT-scan では右副腎部に内部に嚢胞を有する大きな充実性腫瘍がみとめられたが左副腎は判然としなかった (Fig. 1)。腹部大動脈撮影では右下副腎動脈はいちじるしく拡張しその末梢に約 10 cm 径の血管に富む腫瘍陰影が認められた (Fig. 2)。また左側では選択的下横隔膜動脈造影により、左副腎部に約 2 cm 径の腫瘍を思わせる濃染像が得られた

(Fig. 3)。

以上より両側副腎褐色細胞腫と甲状腺髄様癌と診断された。

入院直後に激烈な高血圧発作のため意識消失、呼吸停止をきたしたが phentolamine の投与により回復。その後 labetalol 200-800 mg/day の内服投与がおこなわれ非発作時の血圧低下をみとめたが発作時の血圧上昇抑制効果はみとめられなかった。まず褐色細胞腫に対し 1981年12月2日両側副腎全摘術が施行された。

副腎摘除標本は右側 950 g (Fig. 4)、左側 7 g であり腫瘍細胞は類円形あるいは紡錘形の核と好塩基性あるいは好酸性の原形質を有し、大きな形態は変化に富むが核分裂像は乏しく、これらの細胞が索状あるいは小胞巣状に配列し線維血管性の間質を有する褐色細胞腫の像であった (Fig. 5)。

つづいて1981年2月3日、甲状腺全摘除術と頸部リンパ節廓清術が施行された。

甲状腺摘除標本は右葉の境界明瞭な腫瘍のほか左葉にも小結節が1個みとめられた (Fig. 6)。腫瘍細胞は過染色性の類円形の核と好酸性の顆粒状、あるいは明るい空胞化を示す多角形の原形質を有し、充実性増殖を示し間質には amyloid がみとめられた (Fig. 7)。また、リンパ節転移も確認された。

以上より組織学的にも Sipple 症候群と診断された。

Table 1. 一般検査成績

	Case 1	Case 2
RBC	662×10 ⁴	475×10 ⁴
WBC	13,800	7,200
Hb (g/dl)	18.5	12.6
Ht (%)	52.3	39.6
Platelets	21.5×10 ⁴	42.6×10 ⁴
Total protein (g/dl)	8.4	8.2
Total cholesterol (mg/dl)	303	432
GOT (mU)	51	18
GPT (mU)	50	16
ALP (mU)	123	59
LDH (mU)	335	313
CPK (mU)	268	32
CES (u/l)		6462
Na (mEq/l)	136	143
K (mEq/l)	3.6	4.4
Cl (mEq/l)	90	107
Ca (mEq/l)	5.0	5.3
P (mg/dl)	3.5	4.2
BUN (mg/dl)	36	10
Creatinine (mg/dl)	1.5	0.9
Blood sugar (mg/dl)	165	201
CEA (ng/ml)	7.0	1600

Table 2. 内分泌学的検査

		Case 1	Case 2
Plasma adrenaline	(0.12ng/ml以下)	3.91	4.3~25.5
Plasma noradrenaline	(0.06~0.45ng/ml)	4.04	22.5~93.1
Urinary adrenaline	(3.0~15.0μg/day)	100以上	100以上
Urinary noradrenaline	(26.0~121.0μg/day)	1000以上	1000以上
Urinary VMA	(4.7~11.4mg/day)		222.3
Urinary HVA	(1.3~6.6mg/day)		18.9
Urinary metanephrine	(0.01~0.13mg/day)		34.41
Urinary normetanephrine	(0.04~0.38mg/day)		32.55
Serum cortisol	(106.6±44.0ng/ml) (6~25ng/ml)	31	183
Serum calcitonin	(300pg/ml以下)	2700	5174
BMR		+14%	+17%
Serum T ₃	(0.8~1.8ng/ml)	0.3	1.1
Serum T ₄	(4.5~13.0μg/dl)	4.3	6.7
RT ₃ U	(23.2~32.6%)	34	24.9
Serum PTH	(0.5ng/ml以下)	0.7	0.5
OGTT		DM type	DM type
Plasma ACTH	(10~100pg/ml)	385	
Serum prolactin	(30ng/ml以下)	108	
Serum GH	(5ng/ml以下)	1.4	1.64
Serum gastrin	(40~140pg/ml)	55	74

()内は正常値

術後経過は順調であったが術後8日目に gastrin 負荷試験をおこなったところ、血中 calcitonin 値は負荷前 255 pg/ml に対し負荷5分後 3,700 pg/ml と著明に上昇し髄様癌の残留が示唆された。また家族に対し同様の gastrin 負荷をおこなったところ11歳の長女が異常反応を示し家族性髄様癌の発生が疑われた。

現在患者は hydrocortisone 20 mg/day, 乾燥甲状腺末 80 mg/day にて経過観察中である。

症 例 2

患者：26歳、女性

主訴：右腹部腫瘍

家族歴：調査しうる範囲では高血圧、糖尿病、心疾患、甲状腺疾患なく、突然死したものなし

既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：21歳頃より月に2、3度急な嘔気とともに顔面蒼白となり横になることがあったが高血圧を指摘されたことはなかった。結婚後3年を経過するも子供に恵まれず月経不順もあるため1980年6月以降某産婦人科にて加療をうけ同年11月妊娠。妊娠中上述した発作はほとんどみられず、また頻回に血圧測定をうけて

いるが高血圧はみとめられていない。ところが妊娠末期になり胎児が左方に片よっていることおよび右上腹部に腫瘍があることを自覚し、同じころより血圧上昇傾向があり尿蛋白増加がいちじるしいため妊娠37週で吸引分娩にて3,970 gの女児を出産した。分娩後の子宮復元にともない右上腹部腫瘍は顕著となり精査のため1981年7月8日当院循環器内科受診、Sipple 症候群の疑いにて当科紹介され共観となった。

入院時現症：身長 160 cm, 体重 47.0 kg, 体重は妊娠前と比較して約 9 kg の減少をみとめ血圧は 220/160 mmHg~120/80 mmHg と日内変動が激しく体位による変動もみとめられた。頸部では甲状腺左葉に 4×2 cm の表面平滑な可動性に富む硬い結節が触知された。呼吸音は正常、心音は Levine II 度の収縮期雑音が聴取された。腹部では正中にて肝が3横指触知され、右季肋部は半球状に膨隆し、表面平滑呼吸性移動を有する 15×10 cm の腫瘍が、さらにその下方に圧排されたと思われる右腎が触知された。

検査所見：一般検血、腎機能および肝機能に著変はみとめられず、高 cholesterol 血症をみとめ、cholinesterase が高値を示し、また CEA は著明に上昇していた。尿蛋白は 2~5 g/day, 尿糖は(-), 沈渣

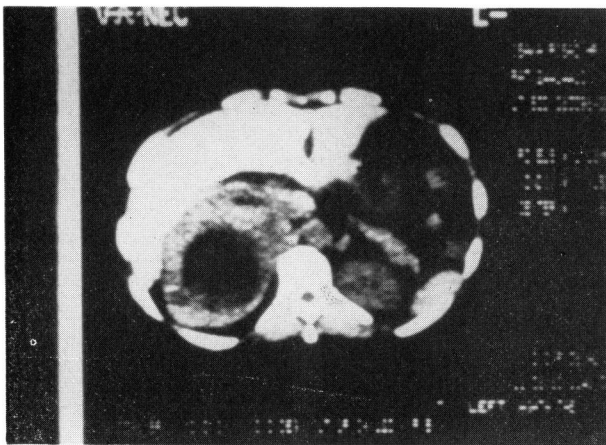


Fig. 1. 症例1のCT像. 右副腎部に内部に嚢胞を有する大きな充実性腫瘍を認める

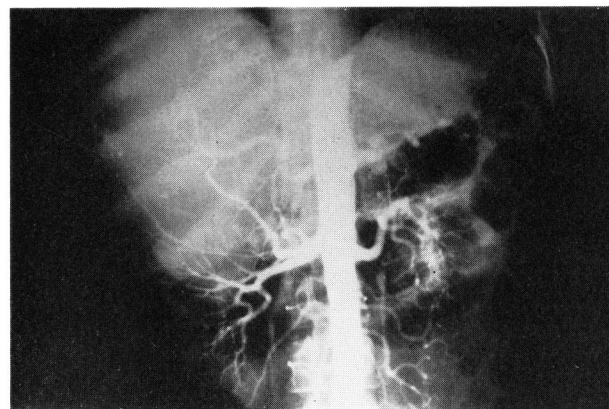


Fig. 2. 症例1の腹部大動脈撮影像



Fig. 3. 症例1の左下横隔膜動脈撮影像. 小さな血管に富む腫瘍陰影をみとめる

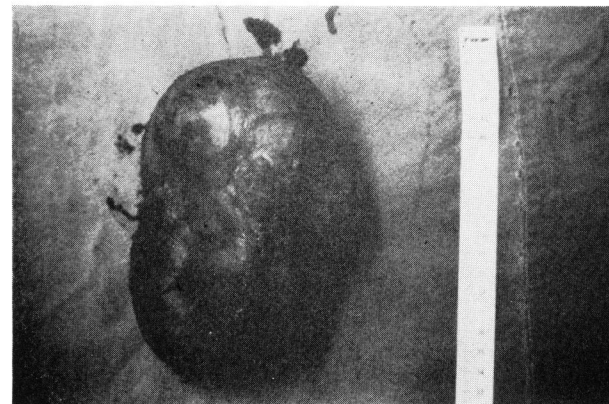


Fig. 4. 症例1の右副腎摘除標本 950g

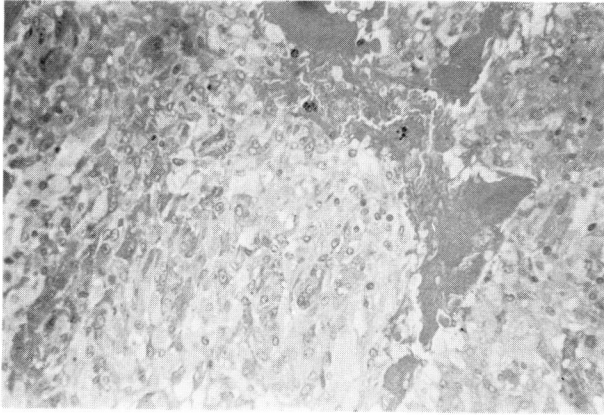


Fig. 5. 症例 1. 褐色細胞腫組織像 (HE 染色)

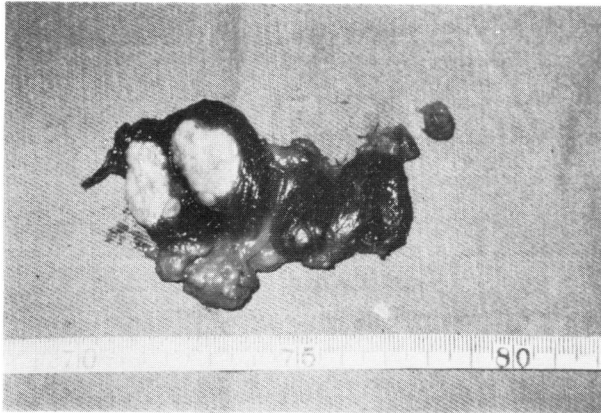


Fig. 6. 症例 1 の甲状腺摘除標本

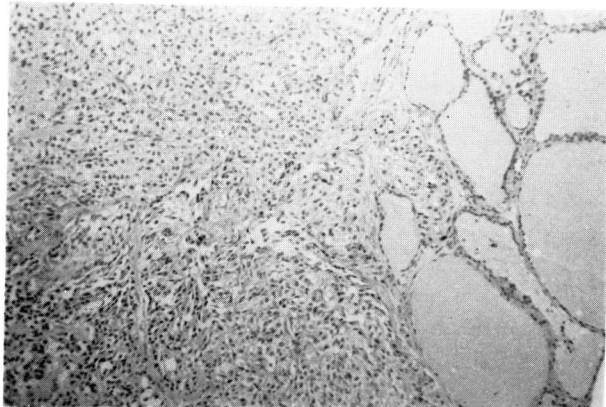


Fig. 7. 症例 1. 甲状腺髄様癌組織像 (HE 染色)

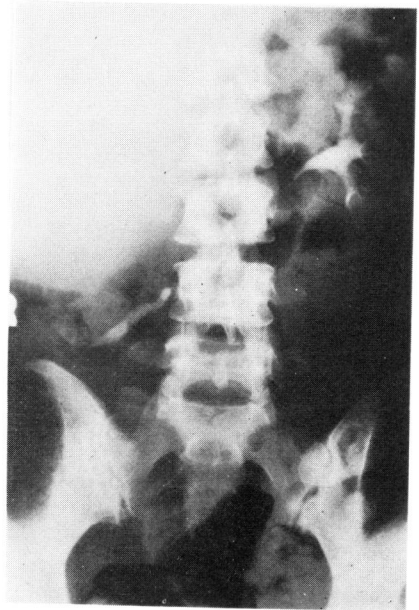


Fig. 8. 症例 2 の IVP 像. 右腎は著明に下方へ圧排され, 右上腹部は均一性陰影を呈している

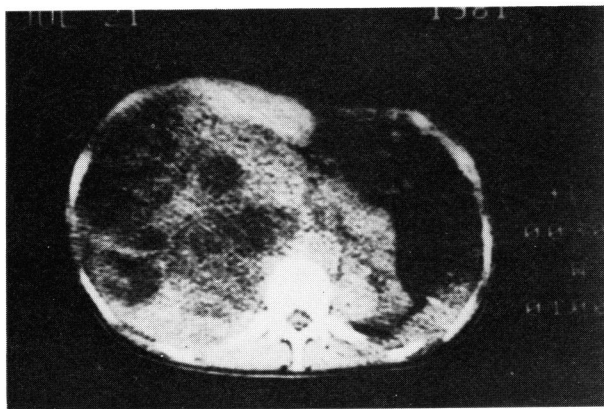


Fig. 9. 症例2のCT像. 右副腎部の大きな充実性腫瘍に加え, 左副腎部に数個の円形陰影をみとめる

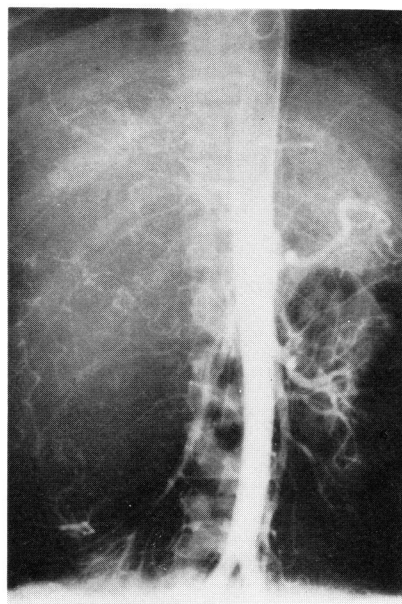


Fig. 10. 症例2の腹部大動脈撮影像

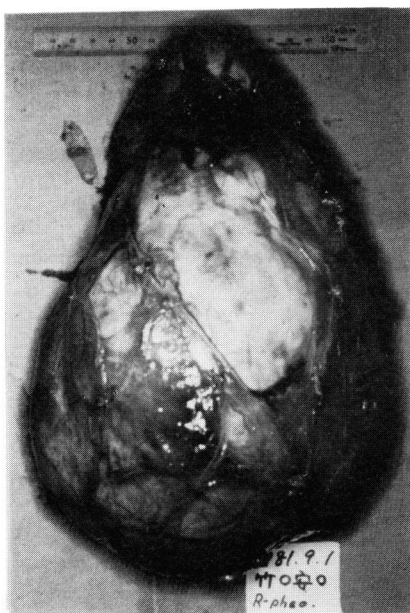


Fig. 11. 症例2の右副腎摘除標本
31×20×20 cm, 2,700g

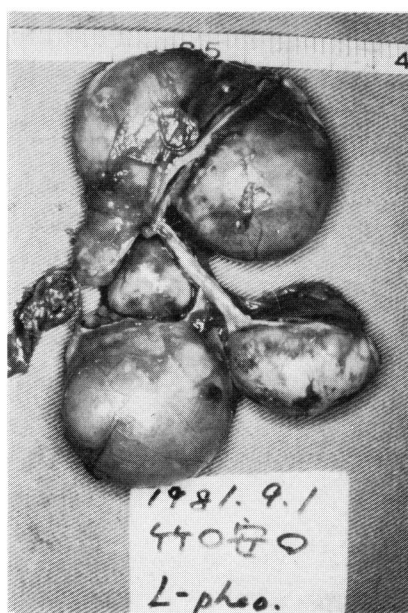


Fig. 12. 症例2の左副腎摘除標本
計94g

Table 3. 症例2の血中 catecholamine と血圧の推移

	adrenaline (ng/ml)	noradrenaline (ng/ml)	血圧 (mmHg)
正常値	0.12以下	0.06~0.45	
術 前			
非発作時	6.2	21.4, 25.8	130 / 70
発 作 時		16.7, 40.0	210 / 150
術 中			
開 腹 時	6.6	10.9	150 / 100
右腫瘍操作中	10.0以上	50.0以上	100 / 70
右腫瘍摘除後	10.0以上	10.3	90 / 50
左腫瘍操作中	10.0以上	8.4	180 / 110
左腫瘍摘除後	1.2	3.0	100 / 60
閉 腹 後	0.5	2.2	90 / 60
術後2週間	0.01以下	0.18	100 / 60

は異常をみとめなかった。心電図上、Ⅱ、ⅢおよびV₁~V₅誘導でT波の逆転をみとめ、眼底はKeith-Wagener分類のⅡ~Ⅲ度、BMRは+17%であった。内分泌学的検査では血中、尿中のcatecholamineは著明に上昇し、OGTTは糖尿病型であった。血中calcitoninは5174 pg/mlと異常高値を示したがPTHは全期間を通じて正常範囲であり甲状腺機能などに著変はみとめられなかった。以上の概要はTable 1, 2に示した。

レ線学的所見：頭部、胸部レ線は異常を認めず。腹部単純撮影では右腹部全体にわたり均一性陰影を示し、IVPでは右腎盂の著明な下方への変位と圧排変形がみとめられた(Fig. 8)。腹部CTでは右腹部を占める大きな充実性腫瘍がみとめられ、同時に左側にも数個の円形の充実性腫瘍がみとめられた(Fig. 9)。腹部大動脈撮影では右腎を著明に下方へ圧排する腫瘍がみとめられた(Fig. 10)。左副腎部には腫瘍血管や濃染像はみとめられなかったが、同時に施行された静脈血samplingでは右副腎静脈流入部にくわえ、左腎静脈血中catecholamineが異常高値を示し、左側にも内分泌活性をもつ腫瘍の存在が疑われた。頸部単純撮影では甲状腺部に砂粒状石灰化像をみとめた。以上より両側副腎褐色細胞腫と甲状腺髄様癌と診断した。

褐色細胞腫の手術にあたり循環赤血球量、循環血漿量、循環血液量を測定し、さらにprazosin 1.5 mg/day 1週間の投与後に再度測定しともに異常のないことを確認したが、2単位の術前輸血をおこなったうえで1981年9月1日、経腹膜に両側副腎摘除術を施行した。手術は上腹部弧状切開にて腹腔に達し右腎を下方に圧排する大きな腫瘍を確認、これの摘除にかかった。腫瘍は周囲より数本の血管が流入していたが強固な癒着はみとめられず剥離は比較的容易であっ

た。腫瘍操作中、著明な血圧変化はみとめられなかったが、右副腎静脈を遮断した直後より血圧は低下しはじめ、140前後と安定していた収縮期血圧は上記操作5分後には100前後、20分後には一時測定不能となり、血圧回復に急速輸血を必要とした。つづいて左副腎をみるとあきらかに正常の副腎組織とは異なる腫瘍をみとめ、これを周囲と剝離していくと、収縮期血圧は一時300近くまで上昇しphentolamineの投与を余儀なくされた。両側腫瘍摘除直後より心電図上前述した陰性T波は消失し、血圧は90/50 mmHg付近で安定となった。術中出血量は1,600 ccに対し輸血量は3000 ccであった。Table 3は術前、術中、術後のcatecholamineと血圧の推移を示したものである。

甲状腺に対する手術は、副腎摘除術後27日の間隔で当院外科において施行された。前頸部弧状切開にて甲状腺に達し、左右の順に上甲状腺動静脈、中甲状腺静脈、下甲状腺動静脈の順に結紮切断し、甲状軟骨から気管下部前面のリンパ節を廓清、最下甲状腺動脈を結紮切断後甲状腺を摘除し、ついで左右の深頸リンパ節の廓清をおこなった。

副腎摘除標本は右31×20×20 cm、2,700 gの表面平滑な腫瘍であり、断面は暗赤色、ところどころに嚢胞を有していた(Fig. 11)。左方は3~5 cm径の腫瘍が5個みとめられ計94 gであり、圧排菲薄化した副腎皮質が散見された(Fig. 12)。腫瘍組織はbasophilicないしeosinophilicの豊富な細胞質を有し核はおおむね円形の褐色細胞腫の像を呈していた(Fig. 13)。摘除標本中のcatecholamine含有量は右側2カ所、左側1カ所で測定され、noradrenalineは8.4, 3.8および4.3 mg/g、adrenalineはそれぞれ0.9, 3.2および2.2 mg/gといずれの部位でもnoradrenalineの含有量の方が高値を示した。

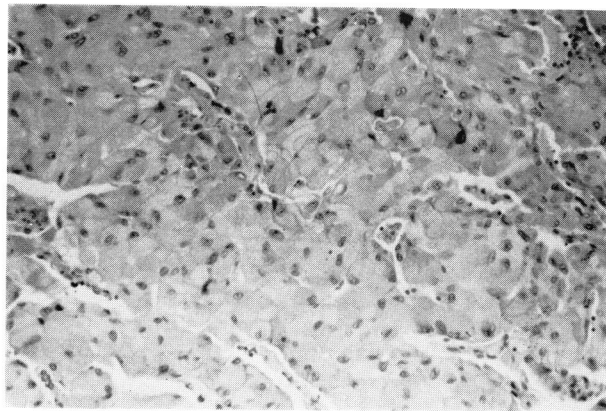


Fig. 13. 症例2の褐色細胞腫組織像 (HE 染色)

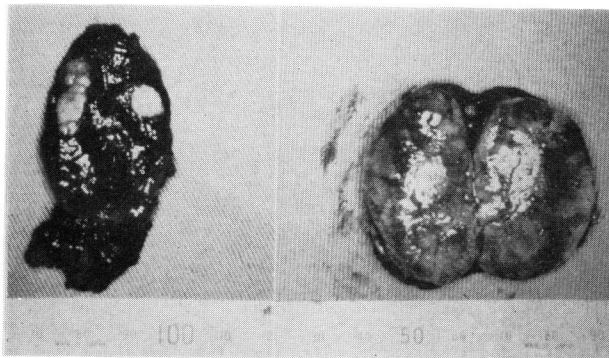


Fig. 14. 症例2の甲状腺摘除標本. 左葉のほとんどを占める腫瘍(写真右)のほかに, 右葉にも境界明瞭な腫瘍をみとめる(写真左)

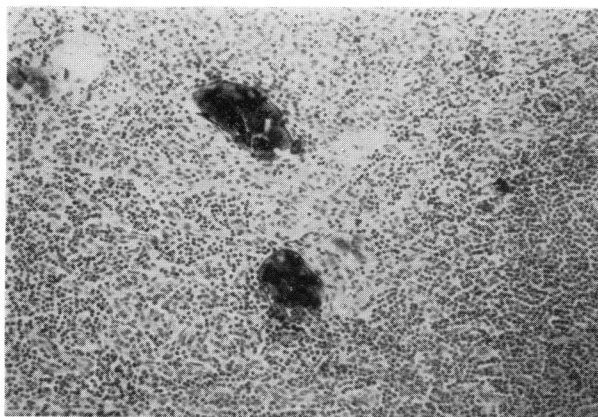


Fig. 15. 症例2の甲状腺髄様癌組織像, 石灰化像がみとめられる (HE 染色)

Table 4. Sipple 症候群 本邦報告例

No.	報告者	報告年	年齢	性別	褐色細胞腫		甲状腺髄様癌		備 考
					右	左	右	左	
1	吉 永	1960	24	男	鶏卵大	65g+鶏卵大	大豆大(詳細不明)		剖検時MCT発見
2	佐 藤	1967	29	女	42g	40g, 11g, 3g	1.3cm, 2cm径	4×3×3cm	他に0.5cm径のMCT、妊婦に発症
3	渡 辺	1968	26	男	120g	30g	両葉多発		MEN. type 3
4*	三 浦	1968	37	女	2300g	40g(4個)	確認できず		剖検にてPheo.確認
5*	三 浦	1969	30	女	860g	160g(2個)	2×1.6cm	1.2×1.0cm, 0.5×0.5cm	症例4の妹、母親も甲状腺腫
6*	佐 藤	1971	44	女	386g	110g	1個	+	症例7の姉
7*	佐 藤	1971	25	女	1130g	18g(数個)	0.95×0.8cm, 1×0.8×0.5cm	1個	副甲状腺腫
8*	福 垣	1971	51	女	60g	1g	クルミ大	鶏卵大	剖検時Pheo.発見、症例24の母
9	中 野	1973	27	女	403g, 20g	62g(5個)	3.4×2.8cm	3×2.8cm	MEN. type 3
10	近 衛	1974	38	女	7g	56g		3.5×2.5×2.5cm	
11*	小 原	1974	24	女	12g, 15g+1個	78g(2個)+4個	数個	2×2.5×3cm	症例16の姉
12	有 馬	1975	32	女	27g	363g	1cm大	1.5×1.0cm	副甲状腺腫
13*	中 野	1975	58	男	20g, 5g	417g	0.18cm	0.16cm	副甲状腺腫、弟がPheo.の疑いで死亡
14*	有 馬	1975	52	男	両側各1個、右腎上部に1個		1個	?	次男MCT
15*	村 松	1975							剖検にて確定診断、家系にMCT
16*	小 原	1975	22	男	5個	34g+1個	0.1cm	0.1cm	症例11の弟
17	高 橋	1975	38	女					
18*	林 正	1976	28	女	162g		詳細不明		兄、従姉にMCT
19*	宮 内	1976	13	女	詳細不明		+	+	家系にMCT
20*	宮 内	1976	42	女	詳細不明		+	+	家系にMCT
21*	坂 本	1976	38	女	140g		1個		家系にMCT. Pheo.
22	長 木	1976	46	女	+	+	甲状腺腫		ACTH産生性Pheo.
23	額 田	1976	60	女		500g	1個	1個	
24*	小 原	1976	38	男	+	2個	+	+	症例8の息子
25*	小 原	1977	30	女	血中カテコールアミン高値		+	+	家系にPheo.の疑い
26*	田 中	1977	23	女		160g	2×1.5×1.5cm	0.7×0.5×0.4cm	家系にMCT
27*	豊 田	1977	54	女	小指頭大		クルミ大	クルミ大	家系にMCT
28*	黒 川	1977	28	男	100g	80g	0.2cm	1.2×1.5cm	家系にPheo.の疑い、副甲状腺過形成、剖検
29*	高 杉	1978	35	女	126g	88g	6g	0.3g	家系にMCT
30	高 木	1978	45	女	75g	38g	+		
31*	渡 辺	1979		女	15g	15g	+	+	家系にMCT
32*	川 村	1979	39	男	110g	210g		+	家系に甲状腺腫の疑い
33*	田 中	1979	58	男	110g	60g	1.8×2.6cm	2.0×2.5cm	家系にMCT、異所性ACTH. MSH. CT産生
34	中 田	1979	59	男		85g	2cm径	2cm径	旁大動脈に4gのPheo.
35	安 達	1979	38	女	120g	225g	傍大動脈細胞過形成		副甲状腺腫、異所性ACTH産生、剖検
36	別 宮	1980	30	女	107g	1.5g, 3g	+	+	
37*	難 波	1980	41	男		800g	血清カルシトニン高値		
38*	難 波	1980	66	女	9g	28g	+	+	同一家系
39*	難 波	1980	33	男	80g	20g	+	+	
40*	中 村	1982	28	女	4個	3個	詳細不明		父がSippleで死亡
41*	自験例	1982	36	女	950g	7g	1個	1個	長女MCTの疑い
42	自験例	1982	26	女	2700g	94g(5個)	0.8×0.4×0.5cm	4×2.5×2.5cm	妊婦に発症

1 * : 家族性発生またはそれが疑われる症例

2 MCT : Medullary Carcinoma of Thyroid. Pheo. : Pheochromocytoma

甲状腺は左葉に $4 \times 2.5 \times 2.5$ cm, 35 g の腫瘍がみとめられ、さらに触診上異常をみとめなかった右上葉にも $0.8 \times 0.4 \times 0.5$ cm の白色境界鮮明な腫瘍をみとめた (Fig. 14). 腫瘍組織は比較的均一な小さな核を有する円形ないし多形性細胞が充実性に増殖しており、amyloid や石灰沈着もみとめられた (Fig. 15).

術後経過は順調で、血圧は 100/60 mmHg 前後で安定し、血中、尿中の catecholamine および血中の calcitonin はいずれも正常範囲となり OGTT も正常型となった。

患者は現在、prednisolone 5 mg/day と levo thyroxine 100 γ /day の補充療法がおこなわれている。

考 察

褐色細胞腫と甲状腺髄様癌、ときに副甲状腺の過形成あるいは腺腫を合併する Sipple 症候群はまったく隔った臓器に発生する腫瘍として諸家の注目を集めてきたが、現在は Steiner¹⁾ によって提唱された multiple endocrine neoplasia type 2 という広い概念のなかに含まれている。病因論としては、これらの発生母地となる細胞がいずれも神経外胚様由来であり共通の生化学的特徴をもつという Pearse and Polak²⁾ の APUD 系の提唱により、これらの遺伝的分化異常のための腫瘍化とする説が有力である。

本疾患は1932年の Eisenberg and Wallenstein³⁾ の報告が第1例とされているが、本疾患としての概念が確率されてきたのは1961年 Sipple⁴⁾ の報告以降で比較的新しいこと、褐色細胞腫と甲状腺髄様癌が必ずしも同時に発見されないこと、またその遺伝形質の表現率の多様性などから正確な患者数の集計は比較的困難であるが、本邦においては1960年の吉永ら⁵⁾ の報告にはじまり、川村ら⁶⁾ が27例を集計報告している。その後の報告に自験例を加えた42例を Table 4 に示す。症例4, 25および36は未確定症例であるが、検査所見、家族歴などを考慮しこれを加えた。また症例3および9は Khairi⁷⁾ の提唱した MEN type 3 に相当する症例で厳密に言えば Sipple 症候群とは別の範疇に入れられるべきものであるため以下の統計的考察からは除外している。

本邦症例においてその年齢は13~66歳と広い範囲にわたっているが、20~30歳代に比較集中する傾向があり全症例の63%を占め、平均年齢は37.8歳である。性別では男性11例、女性28例で男女比約1:2.5である。褐色細胞腫における性差が約1:1.2であること⁸⁾、甲状腺髄様癌では約1:2.4と報告されていることから考えると⁹⁾、本症の性差は後者と比較的類似し

ているようである。

本邦報告例中、家族性発生があきらかなもの、あるいはそれを疑わしめるものは22家系28症例と全体の70%にも達する。ほかに記載のあきらかでないもの、自験例を含め調査不十分なものの中に当然のことながら家族発生がおりうる可能性があり、本症の家系に褐色細胞腫、あるいは甲状腺髄様癌が発生する頻度は褐色細胞腫単独の家族発生率が約6~7.3%^{8,10)}、および甲状腺髄様癌単独では10~36%である^{9,10)} という頻度に比してきわめて高率であるといえる。また上述した記載のあきらかな家族内発生病例中、家系に褐色細胞腫がみとめられたものは10家系15症例に対し、甲状腺髄様癌がみとめられたものは19家系23症例と高率であるが、このことは甲状腺髄様癌の方が褐色細胞腫にくらべ表現率が高いとする Keiser¹¹⁾ の報告と一致する。

本症は妊孕性に関しては影響を与えないと思われるが妊婦に発生した本症はきわめてまれであり、欧米では1976年 Gilstrap III¹²⁾ が世界第2例目として報告しているが、この症例は MEN type 3 とされるべきもので、加えて褐色細胞腫の合併は証明されていない。また、1980年 Schroff and Deodhar¹³⁾ は妊婦に発生した両側副腎褐色細胞腫を世界第1例として報告しているが、これには甲状腺病変についての記載がみとめられない。他方、本邦では1967年に佐藤ら¹⁴⁾ の報告がみとめられ、最近では1982年中村ら¹⁵⁾ が妊娠中より catecholamine が高値を示した1例を報告しているのみである。自験例2は妊娠中には本症であることには気付かれておらず、したがって、本症診断のための特殊検査は施行されていないが、患者は妊娠中すでに右腹部腫瘤に気付いており、出産直後に他覚的にも大きな腫瘤が触知されていることから、妊娠中、あるいはそれ以前より本症が存在したことはあきらかであり、Schenker and Chowers¹⁶⁾ によれば未診断の褐色細胞腫をもつ妊婦と胎児の死亡率がそれぞれ48, 54.4%と高率であることから考えて幸運な case であったといえる。

本症における褐色細胞腫や甲状腺髄様癌が単独に発生するものとはいささか様相を異にするということとは広くみとめられているところであるが、Webbs¹⁷⁾ は単独に発生する褐色細胞腫においてはほとんどが片側性、単中心性であり、腫瘍をとりまく副腎髄質に異常をみとめないのにたいし、本症における褐色細胞腫では通常両側性、しばしば多中心性であり、肉眼では正常と思われる副腎髄質において、びまん性、あるいは結節性の髄質の hyperplasia がみとめられると報告し、また佐藤ら¹⁸⁾ は単独に発生する褐色細胞腫では、

たとえ家族性、両側性でもその腫瘍中の noradrenaline が adrenaline にくらべて高値なのに比して、本症では全例 adrenaline の方が高かったと述べ、もし褐色細胞腫にこれらの所見が得られたなら甲状腺髄様癌の検索が必要であることを示している。本邦報告症例をみても大部分が両側性発生であり、自験例2のごとく多発する症例も少なくない。また自験例2において腫瘍組織内の catecholamine 含有量が測定されたが、部位により若干の相違はみとめるもいずれも noradrenaline が高値を示し、これは佐藤らの報告とは一致しなかった。また、最近経験した単発性の褐色細胞腫中の catecholamine 含有量とも差をみとめなかった。

いっぽう、家族性の甲状腺髄様癌と非家族性のものとの差異は神前ら⁹⁾により詳細に検討され家族性発生群の年齢が低いこと、amyloid が豊富で石灰沈着のある例が多いこと、および両側性に発生することなどが報告されている。

本症の治療は外科的にこれらの腫瘍を摘除するにまさるものはなく、状態がゆるすかぎり手術がおこなわれるべきである。近年、降圧剤の進歩、術前の循環血液量などの測定とそれにもとづく過剰輸血法により褐色細胞腫の手術が比較的安全におこなわれるようになったこと、本症の褐色細胞腫がほとんど良性であること、さらに甲状腺髄様癌が比較的早期からリンパ節転移をおこす可能性があることなどから考えると甲状腺髄様癌の摘除を先におこなうという考え方も一理あるが、万全の準備をしても褐色細胞腫のような循環動態の不安定な患者に対する手術および術後管理は決して安易におこなわれうるものではなく、control 困難な hypertensive crisis をきたす可能性もあるため、本症の確定診断がつけば褐色細胞腫の手術が優先されるべきであると思われる。本邦報告例をみても甲状腺から手術されている症例のうち記載のあきらかなものではすべて、その時点では褐色細胞腫の存在があきらかではなかったもののみである。いっぽう、内科的治療では近年 α および β 両遮断作用をもつ labetalol の有用性が指摘されているが¹⁰⁾、自験例1においては非発作性時の血圧は比較的 control されたものの発作時には無効であった。

本症における褐色細胞腫と甲状腺髄様癌は両側性かつ多中心性という特徴をもっており、このことより手術は両側あるいは両葉に対しての approach が必要と思われる。とくに神前ら⁹⁾によれば家族性甲状腺髄様癌の再発率は約70%と高率で、とくに腺葉切除以下では全例再発をみていることから、非家族性のものよ

り増殖がおそく予後も良好とみなされている本症の場合でも甲状腺全摘除術が絶対必要と思われる。

本邦報告例のうち死亡例の原因はすべて褐色細胞腫による hypertensive crisis とそれにとまらぬ循環不全によるものと思われるが、褐色細胞腫が良性であることがほとんどであることから長期的にみれば褐色細胞腫が摘除された後の予後は甲状腺髄様癌の予後と比較的よく一致すると思われる。

本症の高血圧発作は褐色細胞腫よりの大量の catecholamine の放出によるものと考えられるが、自験例2においては Table 3 に示すごとく血中 catecholamine 濃度と血圧の変動とは一致しておらず、通常より高い血中 catecholamine 濃度を示す症例では必ずしも腫瘍からの大量の catecholamine 放出が高血圧発作の原因とはならない可能性もあることが示唆された。

常染色体性優性という遺伝型式をよる本症にあたっではいうまでもなく同胞の調査がきわめて重要であり、とくに甲状腺髄様癌は血中 calcitonin 測定により比較的容易に screening がおこなえる今、可能なかぎり追跡することが望まれる。自験例1では tetragastrin 負荷により長女において血中 calcitonin の上昇がみとめられ、術後血中 calcitonin の低下が完全ではない患者とともに今後の追跡が必要と思われる。また自験例2においては同胞に本症を疑わせるものはみあたらなかったが、血中 calcitonin 測定はわずか3名にしかおこなわれておらず、あわせて今後の調査が必要なものとする。

結 語

- 1) 36歳女子と26歳女子にみられた Sipple 症候群の2例について記載した。
- 2) 本邦報告症例について統計的考察を加えた。
- 3) 本症における褐色細胞腫と甲状腺髄様癌の特徴につき若干の文献的考察をおこなった。

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) Pearse AGE and Polak JM: Endocrine tumours of neural crest origin: Neurolophomas, APUDomas and APUD concept.

- Medical Biology 52: 3~18, 1974
- 3) Eisenberg AA and Wallenstein H : Pheochromocytoma of suprarenal medulla (paraganglioma): A clinicopathological study. Arch Path 14: 818~836, 1932
 - 4) Sipple JH : The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Med 31: 163~166, 1961
 - 5) 吉永 馨・ほか: 悪性 Pheochromocytoma (クローム親和性細胞腫) の1例. 綜合臨牀 9: 255~262, 1960
 - 6) 川村直樹・高橋茂喜・富田 勝・秋元成太・川井博: Sipple 症候群の1例. 臨泌 33: 397~400, 1979
 - 7) Khairi MRA, Dexter RN, Burzynski NJ and Johnston CC Jr : Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: Multiple endocrine neoplasia type 3. Medicine 54: 89~112, 1975
 - 8) 吉植庄平: 褐色細胞腫. 日本臨牀 32・夏季増刊号: 590~598, 1974
 - 9) 神前五郎・ほか: 本邦における甲状腺髄様癌. 癌の臨床 24: 799~812, 1978
 - 10) Modlin IM and Lamers CBH: Multiple endocrine neoplasia part II. Sipple's syndrome. S Afr med J 56: 521~525, 1979
 - 11) Keiser HR, Beaven MA, Doppman J, Wells S Jr and Buja LM: Sipple's syndrome: Medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and parathyroid disease. Study in a large family. Ann Int Med 78: 561~579, 1973
 - 12) Gilstrap III MLC, Brekken CAL and Harris LCRE: Sipple syndrome and pregnancy. JAMA 235: 1136~1137, 1976
 - 13) Shroff CP and Deodhar KP: Bilateral adrenal phaeochromocytoma with pregnancy. Aust NZJ Obstet Gynaec 20: 185~186, 1980
 - 14) Sato T, Watanabe N, Oikawa A, Matoba N, Sato S, Sano S, Watanabe H and Namiki T: Pheochromocytoma associated with carcinoma of the the thyroid: Report of a case. Jap Heart J 8: 433~437, 1967
 - 15) 中村 章・安食悟朗・田中直史・山田 彬: Sipple 症候群の1例. 日泌尿会誌 73: 670, 1982
 - 16) Schenker JG and Chowders I: Pheochromocytoma and Pregnancy. Obstet Gynec Surv 26: 739~747, 1971
 - 17) Webb TA, Sheps SG and Carney JA: Differences between sporadic pheochromocytoma and pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia, type 2. Am J Surg Pathol 4: 121~126, 1980
 - 18) Sato T, Kobayashi K, Miura Y, Sakuma H, Yoshinaga K and Nakamura K: High epinephrine content in the adrenal tumors from Sipple's syndrome. Tohoku J exp Med 115: 15~19, 1975
 - 19) 徳江章彦・高田格郎・米瀬泰行・海老原昭夫: 褐色細胞腫におけるラベタロールの使用経験. 臨泌 34: 457~460, 1980

(1983年1月26日受付)