

多内分泌腺腫症 type 2A の1例： 免疫組織化学的，電子顕微鏡的検討

和歌山県立医科大学消化器外科（主任：勝見正治教授）

田伏 洋治，田伏 克惇，児玉 悦男，川口 富司，勝見 正治

和歌山県立医科大学第2解剖（主任：藤江君夫教授）

平 岡 純 一

和歌山県立医科大学第2病理（主任：斎藤晃治教授）

大 野 友 彦

〔原稿受付・昭和58年6月30日〕

A Case of Multiple Endocrine Neoplasia (MEN), Type 2A Immunohistochemical and Ultrastructural Study of Medullary Carcinoma of the Thyroid

YOJI TABUSE, KATSUYOSHI TABUSE, TOMIJI KAWAGUCHI, ETSUO KODAMA
and MASAHARU KATSUMI

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College, Wakayama
(Director: Prof. Dr. MASAHARU KATSUMI)

JUN-ICHI HIRAOKA

The 2nd Department of Anatomy, Wakayama Medical College, Wakayama
(Director: Prof. Dr. KIMIO FUJIE)

TOMOHIKO OHNO

The 2nd Department of Pathology, Wakayama Medical College, Wakayama
(Director: Prof. Dr. KOJI SAITO)

A 26-year-old woman demonstrating medullary carcinoma of the thyroid (MCT) and pheochromocytoma (PC) was treated. The family has been traced back through three generations, but no MCT or PC has been observed in her family.

Tumor tissue of MCT was studied histologically, immunohistochemically and electronmicroscopically. Calcitonin and carcinoembryonic antigen (CEA) activity were detected in the tumor

Key Words: Multiple endocrine neoplasia, type 2A, Medullary carcinoma of the thyroid, C-cell, ultrastructure, Carcinoembryonic antigen.

索引語：多内分泌腺腫症，タイプ2A，甲状腺髄様癌，C細胞，電子顕微鏡像，CEA.

Present address: Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College, Wakayama 640, Japan.

cells. CEA active cells and CEA negative cells were found in the tumor cells. Using electron-microscope two types of tumor cells were distinguished. These differences of CEA activity and cell types may be related to the differentiation of the tumor cells.

はじめに

甲状腺髄様癌と褐色細胞腫の合併例は多内分泌腺腫症 multiple endocrine neoplasia (MEN), type 2A に属するもので、臨床的に稀であるというだけでなく、APUD 系腫瘍として種々の面から研究され注目されている疾患である。

我々は分娩後に発見された本症において、甲状腺髄様癌の免疫組織化学的、電子顕微鏡的検討から興味ある知見をえたので報告する。

症 例

26才、女性、主婦

家族歴：家系は図1に示すとおりで甲状腺疾患をもつものではなく、血中カルチトニン測定でも異常値を呈するものはなかった。

既往歴：高血圧の指摘を受けたことはないが、22才時より時々顔面がそう白になることを家人にいわれている。

現病歴：昭和55年11月、妊娠（出産予定日は昭和56年6月20日）の診断をうける。昭和56年6月、定期検診では指摘されていなかった高血圧、蛋白尿が増強したため、6月4日吸引分娩が施行された。分娩後、子宮復古ともない右上腹部の腫瘤と、その急激な増大に気づき7月4日内科を受診した。

入院時現症：身長 160 cm、体重 49 kg、血圧 160/100 mmHg、脈拍 72/分、貧血黄疸なし、甲状腺左葉に一致し 4×3 cm 大の表面平滑、硬い腫瘤を触知し

た。頸部リンパ節は触れなかった。腹部は平坦で右上腹部に 15×10 cm 大の表面平滑、呼吸性に移動する腫瘤を触知した。可視粘膜腫瘤、外表奇形はなかった。

検査結果：血液、尿の生化学的、内分泌学的検査結果を表1に示す。尿中メタネフリン 34.4 mg/day、ノルメタネフリン 32.4 mg/day、また、血中カルチトニン 5174 pg/ml、血中 CEA 1600 ng/ml、といずれも異常高値を示した。頸部甲状腺X線検査では甲状腺左葉に粗大顆粒状の石灰化陰影がみられた。甲状腺シンチグラムでは甲状腺左葉の腫瘤に一致して、^{99m}Tc シンチグラムでは cold area を、²⁰¹Tl シンチグラムでは正常部とほぼ同程度の陽性像を示した。

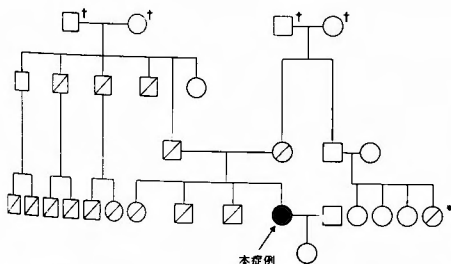
手術：

1) 副腎褐色細胞腫：内分泌学的、X線、RI等の諸検査にて MEN, type 2A の診断のもとに手術が施行された。褐色細胞腫に対し昭和56年9月1日泌尿器科にて両側副腎腫瘍摘除が施行された。摘出標本は写真 1-A のごとく、右側は 15×15×20 cm 大の巨大な腫瘤を、左側には大小多数の多発する小腫瘤を認め摘出された。組織学的には褐色細胞腫であり、術中術後の経過は良好であった。

表1 入院時検査成績

(標準値)		
* 尿中 metanephrine	34.4 (↑)	(0.01~0.13 mg/day)
* " normetanephrine	32.5 (↑)	(0.04~0.38 mg/day)
* " VMA	222.3 (↑)	(47~11.4 mg/day)
" 17KS	1.8	(1.5~6.5 mg/day)
" 17OHCS	4.1	(1.5~5.8 mg/day)
TSH	2.2	(< 10 μU/ml)
T ₄	6.7	(5.0~13.7 μg/dl)
T ₃	1.3	(0.8~1.8 ng/ml)
サイロイドテスト	< 100	(< 100)
マイクロゾームテスト	< 100	(< 100)
PTH	0.2	(< 0.5 ng/ml)
* 血中カルチトニン	5174 (↑)	(< 100 pg/ml)
* " CEA	1600 (↑)	(< 2.5 ng/ml)
α-Fet	9.0	(0~20 μg/ml)
セロトニン	0.25	(0.04~0.35 μg/ml)
カストリン	74	(40~140 pg/ml)
GH	1.64	(< 5 ng/ml)
ACTH	36	(10~100 pg/ml)

t-Prot 8.2, A/G 1.5, GOT 18, GPT 16, ALP 59,
t-Chol 432, Na 143, K 4.4, Cl 107, Ca 5.3, Pi 4.2,
空腹時血糖 184, OGTT 糖尿病型



○□: 血中カルチトニン値正常
↑ 死亡、* Hypertension

図1 症例の家系図

右副腎腫瘍剖面

左副腎腫瘍

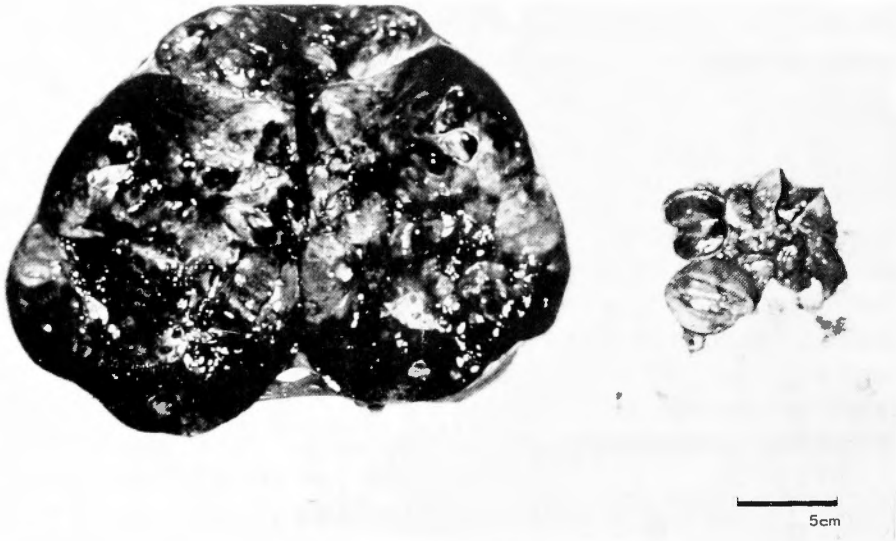


写真1-A 摘出副腎褐色細胞腫 剖面

右葉 剖面

左葉 剖面

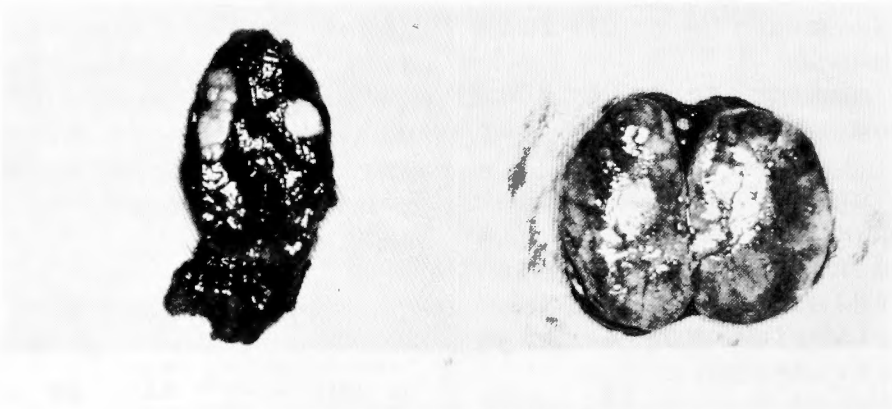


写真1-B 摘出甲状腺両葉の剖面

2) 甲状腺髄様癌：昭和56年9月28日当科にて甲状腺全摘術、リンパ部郭清を施行した。甲状腺左葉は血管に富む被膜でおおわれた境界鮮明な腫瘍で占められ、周辺臓器との癒着はなかった。右葉腺内に小結節を触知した。また、米粒大からあづき大の所属リンパ節の腫大を認めた。摘出標本の剖面は写真1-Bのごとく、左葉には4×2.5 cm大、右葉には0.8×0.4 cm大の黄白色、充実性の境界明瞭な腫瘍を認める。

術後経過：甲状腺髄様癌摘出術後、血中カルチトニン値は急激に、CEA値は徐々に低下し両者ともに正常値に復した。術後肝炎を併発したが現在改善し、血

中カルチトニン値、CEA値も正常で再発の徴候はなく、副腎皮質ホルモン製剤、甲状腺ホルモン製剤による補充療法にて日常生活に復している。

甲状腺髄様癌の組織学的検討

HE染色、Congo red染色、Grimerius染色、免疫組織化学、電子顕微鏡の面から検討した。免疫組織化学として、CEAの検索はPAP法¹⁾による酵素抗体法に準じ、第1抗体は富士臓器製のヤギ抗CEA抗体を使用した。カルチトニンの検索はアビジン・ビオチン法²⁾による酵素抗体法に準じ、第1抗体は Immune

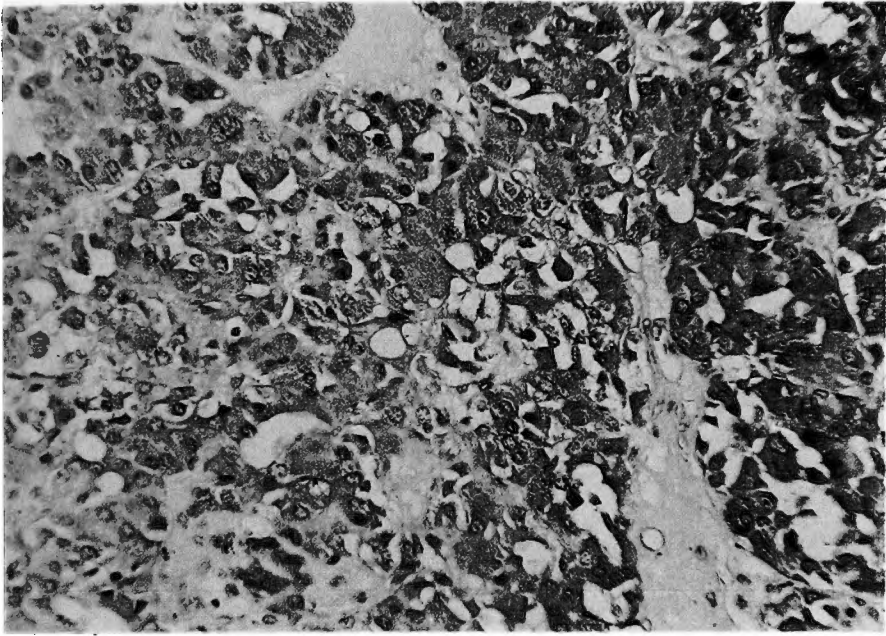


写真2 甲状腺髄様癌のカルチトニン染色像

Nuclear Corp. 製のウサギ抗カルチトニン抗体を使用した。いずれもホルマリン固定、パラフィン包埋標本を用いた。

電子顕微鏡による検索は、摘出腫瘍組織を直ちに細

切、2%グルタルアルデヒド、1%オスミウム酸で固定し、通常のごとくアセトン脱水後エホン812に包埋した。超薄切片はウランとレイノルド液による2重染色を行ったのち、日本電子 JEM-100C 型電子顕微

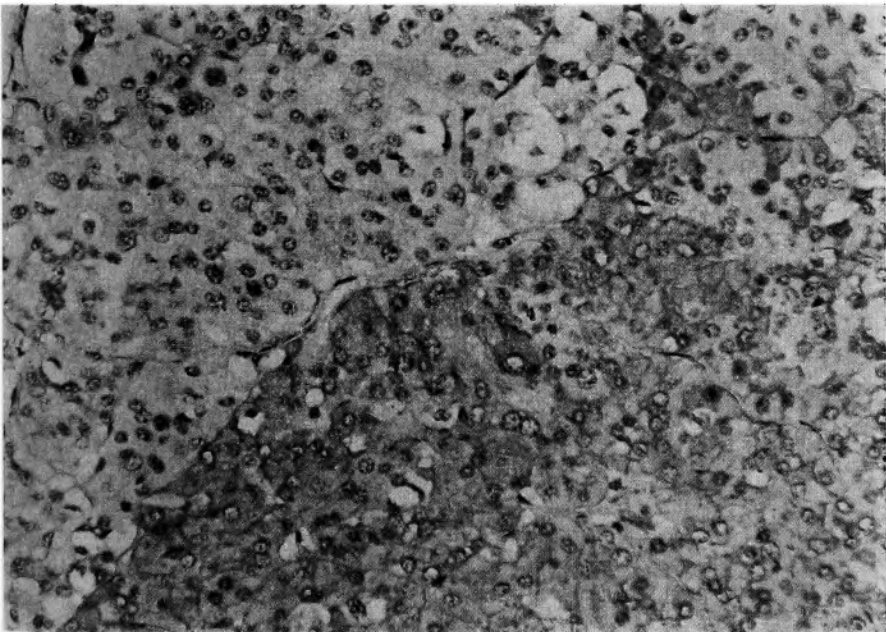


写真3 甲状腺髄様癌のCEA染色像

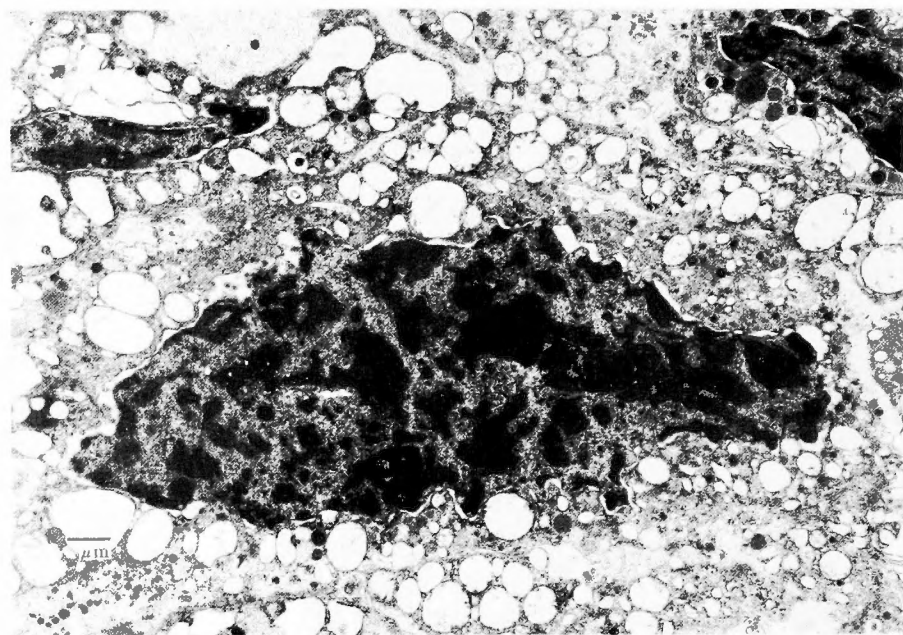


写真 4-A

鏡で観察し直接倍率1000~5000倍の範囲で撮影を行った。

(HE 染色): 腫瘍組織は類円形, 多角形の細胞で構成される部分, 紡錘形の細胞が充実性あるいは流れるような配列をとる部分, また濾胞様パターンをとる部分など甲状腺髄様癌に特徴的な多彩な組織像が認められた。リンパ節の検索では転移は全く認められなかった。

(Congo red 染色): 腫瘍細胞は陽性所見を示した。

(免疫組織化学): 酵素抗体法によるカルチトニンの検索では, 大部分の腫瘍細胞の細胞質内にカルチトニンの存在を示す褐色顆粒状の発色を認めた (写真2)。CEA の検索では, 類円形, 多角形の腫瘍細胞の細胞膜表面に CEA の存在を示す褐色の発色を認めることが多く, 紡錘形の細胞においては, ほとんど認められず, また, 前者においても部位により量的差異がみられた (写真3)。

(電子顕微鏡): 腫瘍細胞は3種類の細胞が認められた。第1の細胞においては核は細長く, 多形性を示し, クロマチンに富み, 細胞質の分泌顆粒ははなはだ少なく, また, 細胞境界は密に入り組み非常に不明瞭であった (写真4-A)。第2の細胞は核は球形で, 細胞質には分泌顆粒に富み, 細胞境界は明瞭で非常に整った形態をしていた (写真4-B)。第3の細胞は核は多形性を示し, 細胞境界は不明瞭で第1の細胞に類似する

が, 細胞質には分泌顆粒が多く認められる細胞であった (写真4-C)。そして腫瘍の数ヶ所から取った切片の観察において, これら3種類の細胞は同一切片においては1種類のみが比較的均一に, あるいは混在して存在していた。

考 案

甲状腺髄様癌は甲状腺未分化癌とされていたもののなかから組織学的に特徴のある独立疾患として, 1959年 Hazard ら³⁾により分類されたもので, 傍濾胞 (C細胞) 由来の癌であることが明らかにされた⁴⁾。甲状腺髄様癌には褐色細胞腫や上皮小体の腫瘍または過形成を伴う場合があり, 1968年 Steiner ら⁵⁾は, これを多内分泌腺腫症2型 Multiple Endocrine Neoplasia, type 2 (以下 MEN, type 2) とし, それまで知られていた Wermer 症候群 (下垂体, 上皮小体, 膀ラ氏島の腫瘍を合併) を MEN, type 1 と呼ぶことを提唱した。さらに MEN, type 2 には粘膜神経腫を合併する一群があり, これを伴わないものを MEN, type 2A, 伴うものを MEN, type 2B と呼び⁶⁾, あるいは MEN, type 2, MEN, type 3 と区別して呼ぶことがある⁷⁾。1961年 Sipple⁸⁾は褐色細胞腫と甲状腺癌の合併が特殊な意味をもつことを指摘し, 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫の合併例は Sipple 症候群と呼ばれ

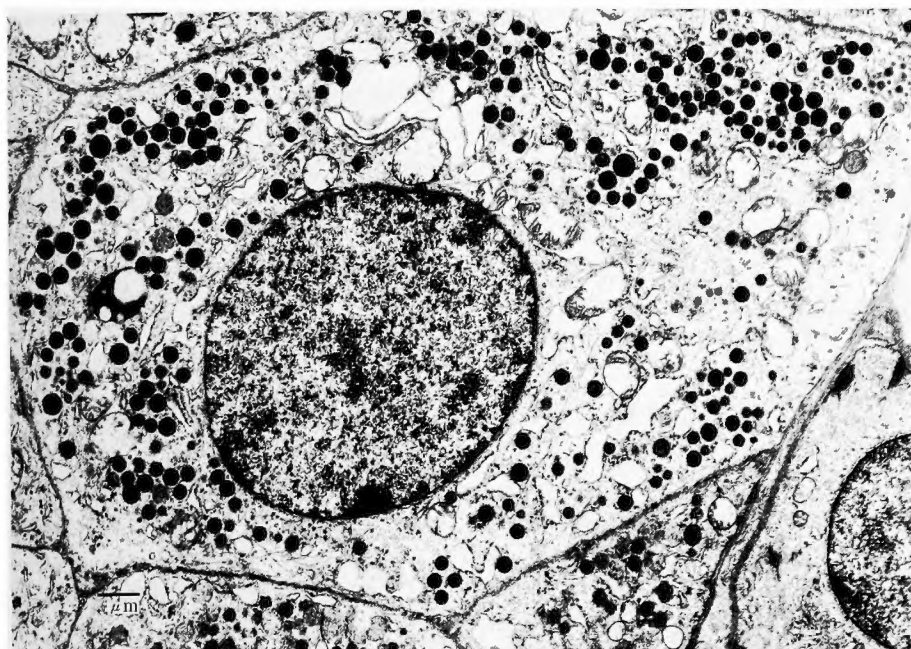


写真 4-B

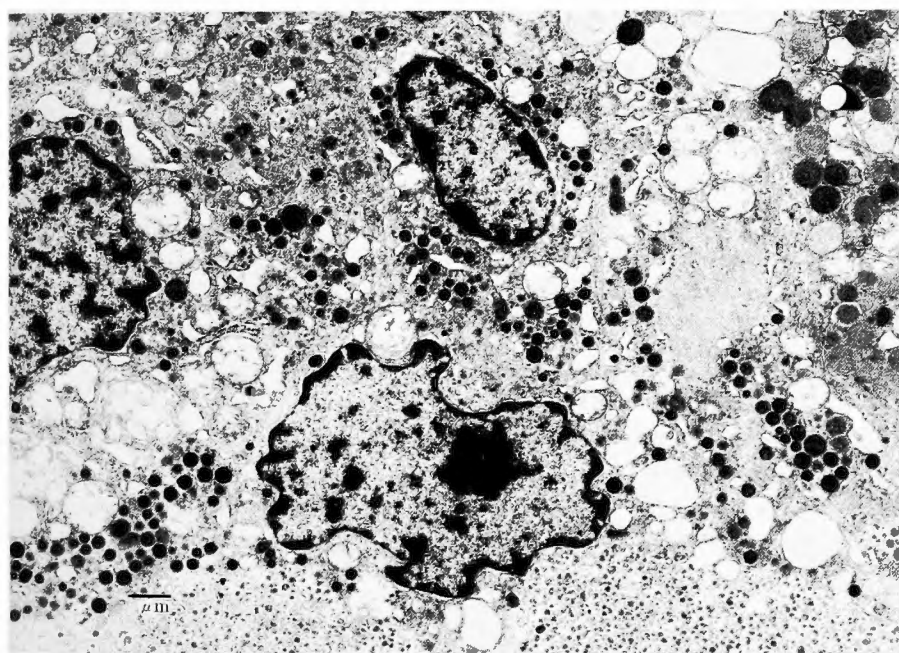


写真 4-C

写真 4 甲状腺髄様癌の電子顕微鏡像。(A) 核は多形性で分泌顆粒少ない。(B) 核は円形で細胞境界は明瞭。(C) 核は(A)に類似するが、分泌顆粒は多い。

注目されてきたが、この呼称が MEN, type 2 と同意に用いられていることもある。

本邦における報告例は少なく、1980年高井⁹⁾の全国集計では MEN, type 2A が40例、MEN, type 2B が6例であった。

MEN, type 2 においては、甲状腺髄様癌または褐色細胞腫の家族内発生があり、その遺伝様式は常染色体優性遺伝であるというのが通説である^{5,10)}。家族内発生がみあたらない孤発例の報告もあるが、これも未発見あるいは Gene mutation の考えから MEN, type 2 はすべて遺伝性疾患の範中に入れられている。

本症例は典型的な MEN, type 2A であることから、家系3代にわたり調査がなされたが図1のとおり家族内発生は確認できなかった。小原¹¹⁾、田中¹²⁾は血中カルチトニン値が正常であった MEN, type 2 の家系に Ca, Gastrin 刺激試験をおこない異常反応を示した症例において甲状腺全摘術を施行し、微小甲状腺髄様癌を発見している。患者家族のスクリーニングによる甲状腺髄様癌の早期発見のためにこのような刺激試験を応用すべきであるが、家族の協力を得るのに苦労することが多い。

免疫組織化学的検索において、本症例の甲状腺髄様癌組織ではカルチトニンはいづれの腫瘍細胞にも認められたが、CEA は類円形、多角形の腫瘍細胞において認められ、紡錘形の細胞には認められなかった。児玉¹³⁾は、正常C細胞はカルチトニンを産生するだけでなく、この細胞に CEA が存在することを示し、甲状腺髄様癌における CEA 産生が癌化により初めて生じるものでなく、正常C細胞の機能を反映しているのだろうと述べているが、この考え方にたてば、類円形、多角形の細胞の方が紡錘形の細胞よりも正常C細胞の機能を反映している。また、Drevinko ら¹⁴⁾は、CEA 産生大腸癌の培養実験から CEA の産生は stationary phase にある non-proliferating cell に認められ proliferating cell では産生されない、と述べているが、この点からすると類円形、多角形の細胞は stationary phase にある non-proliferating cell であり紡錘形の細胞は proliferating cell である。

電子顕微鏡の面から Bordi ら¹⁵⁾は甲状腺髄様癌の腫瘍細胞を2種類に分類している。すなわち type 1 の細胞は分泌顆粒は少なく、細胞境界は不明瞭で、核はクロマチンに富み、多形性を有し、とくに腫瘍の周辺に位置する細胞ではこの傾向が著しい、type 2 の細胞は分泌顆粒は大きく、また数も多く、核は円形で細

胞境界は明瞭な整った形をとる細胞であるとしている。

本症例において写真4-A が Bordi らのいう type 1、写真4-B が type 2 の細胞にあたるものである。写真4-C は写真4-A の細胞よりも分裂後時間がたち、分泌顆粒が産生、蓄積された状態の細胞と考えることができる。写真4-A、C の細胞はあきらかに増殖細胞の形態を示しており、写真4-B の細胞は非常に分化した腫瘍細胞か、むしろ、もはや分裂増殖をおこなない程にまで分化してしまった非増殖細胞の特徴を示している。

以上、腫瘍組織の CEA 同定と、電子顕微鏡による観察から、類円形ないし多角形の腫瘍細胞と、CEA 陽性細胞、電子顕微鏡における写真4-B の細胞を非常に分化した腫瘍細胞または非増殖細胞として、また、紡錘形の腫瘍細胞と CEA 陰性細胞、電子顕微鏡における写真4-A、C の細胞をはげしい増殖をおこなっている増殖細胞として結びつけて考えたい。組織学的所見と臨床経過との関係について、予後のよい症例は豊富な顆粒状の胞体をもつ多角形の腫瘍細胞が主体をなし、予後の悪い症例は紡錘形の腫瘍細胞が主体をなすとの報告があるが^{4,16,17,18)}、今回得た上記の考えは内分泌学的、電子顕微鏡の見地からこのことを説明するものとする。

ま と め

外科的治療をおこなった多内分泌腺腫症、type 2A の症例を経験し、甲状腺髄様癌組織の免疫組織化学的、電子顕微鏡的検討から、腫瘍細胞における CEA 染色性の相異、形態学的差異を見いだした。そしてこの差異との腫瘍細胞の分化度および甲状腺髄様癌の予後との関連について考察した。

参 考 文 献

- 1) Sternberger LA, Hardy PH, et al: The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry; preparation and properties of soluble antigenantibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem* **18**: 315-333, 1970.
- 2) Hsu SH, Raine L, et al: The use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABS) in immunoperoxidase techniques. A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* **29**: 577-580, 1981.
- 3) Hazard JB, Hawk WA, et al: Medullary (solid)

- carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* **19**: 152-192, 1959.
- 4) Williams ED: Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin. Path* **19**: 114-118, 1966.
 - 5) Steiner AL, Goodmann AD, et al: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing disease; multiple endocrine neoplasia type 2 Medicine **47**: 371-409, 1968.
 - 6) Chong GC, BMed Sc, et al: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* **35**: 695-704, 1975.
 - 7) Khairi MR, Dexter RN, et al: Mucosal neuro-ma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: Multiple endocrine neoplasia type 3. *Medicine*. **54**: 89-112, 1975.
 - 8) Sipple JH: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* **31**: 163-166, 1961.
 - 9) 高井新一郎 甲状腺髄様癌について. *日外会誌* **82**(9): 1130-1132, 1981.
 - 10) Hill CS, Ibanez ML, et al: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland: An analysis of the M.D. Anderson Hospital experience with patients with the tumor, its special features, and its histogenesis. *Medicine* **52**: 141-171, 1973.
 - 11) 小原孝男, 藤本吉秀, 他: Sipple 症候群の診断と治療. *外科* **39**(3): 217-223, 1977.
 - 12) 田中直史, 山田 彬, 他: 異所性 adrenocortico-tropic hormone (ACTH), melanocyte stimulating hormone (MSH), calcitonin (CT) 産生を伴った Sipple 症候群の 1 例. *日内会誌* **68**: 36-44, 1979.
 - 13) Kodama K, Fujino M, et al: Identification of carcinoembryonic antigen in the normal thyroid. *Cancer*, **45**: 98-101, 1980.
 - 14) Drewinko B and Yingyang: Restriction of CEA synthesis of the stationary phase of growth of cultured human colon carcinoma cells. *Exp Cell Res* **101**: 414-117, 1976.
 - 15) Bordini C, Anversa P, et al: Ultrastructural study of a calcitonin-secreting tumor. topology of the tumor cells and origin of amyloid. *Virchows Arch Abt A Path Anat* **357**: 145-161, 1972.
 - 16) 宮内 昭・甲状腺髄様癌33例の臨床病理学的, 内分泌学的研究. 第1編, 臨床事項ならびに血漿カルシトニン, CEA 値. *日外会誌* **79**(3): 177-187, 1978.
 - 17) 宮内 昭: 甲状腺髄様癌33例の臨床病理学的, 内分泌学的研究. 第2編, 病理学的検討. *日外会誌* **79**(4): 271-284, 1978.
 - 18) 多米英介, 佐橋清美, 他: 甲状腺髄様癌の臨床ならびに病理組織学的研究, 散発性の髄様癌と家族性髄様癌の差異について. *日外会誌* **82**(5): 441-455, 1981.