

家族性 Sipple 症候群の1家系

大阪府立病院泌尿器科（主任：新 武三）

高杉 豊・中野 悦次

新 武三・井上彦八郎

同第1内科（主任：目連英一郎）

内 藤 雅 敏

同第2内科（主任：上松一郎）

上松 一郎・井上 朗

中村 幸二・神田 勤

同第1研究検査科（主任：虎頭 廉）

田中 勲・虎頭 廉

兵庫医科大学泌尿器科

岡 谷 鋼

大阪厚生年金病院泌尿器科

北 村 憲 也

奈良県立医科大学第1病理学教室

村 田 吉 郎

FAMILIAL SIPPLE'S SYNDROME: REPORT OF A CASE

Yutaka TAKASUGI, Etuji NAKANO,

Takezo SHIN and Hikohachiro INOUE

*From the Department of Urology, Osaka Prefectural Hospital, Osaka, Japan**(Director: T. Shin M. D.)*

Masatoshi NAITO

From the 1st Department of Internal Medicine, Osaka Prefectural Hospital

Ichiro UEMATU, Akira INOUE,

Koji NAKAMURA and Tutomu KANDA

From the 2nd Department of Internal Medicine, Osaka Prefectural Hospital

Kaoru TANAKA and Kiyoshi KOTOH

From the Department of Pathology, Osaka Prefectural Hospital

Koh OKATANI

From the Department of Urology, Hyogo Medical College

Kenya KITAMURA

From the Department of Urology, Osaka Welfare Pension Hospital

Kichiro MURATA

From the 1st Department of Pathology, Nara Prefectural Hospital

A case of Sipple's syndrome is presented in this paper. A 35-year-old woman was admitted to our hospital with chief complaint of dyspnea and cloudy consciousness. Endocrine examination such as urinary catecholamine and thyrocalcitonin suggested pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma (MTC). Abdominal aortography revealed bilateral adrenal pheochromocytoma. Bilateral adrenalectomy were performed before total thyroidectomy. Histo-pathological findings showed pheochromocytoma and MTC. MTC was found in both lobes.

Familial study disclosed two patients with MTC, an uncle and her niece.

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

緒 言

甲状腺癌と褐色細胞腫との合併例は、1932年 Eisenberg¹⁾により最初に報告された。1961年 Sipple²⁾は、甲状腺癌と褐色細胞腫との合併について検討し、褐色細胞腫症例で甲状腺癌を合併している症例の比率は1万人に112人で、general population 内で甲状腺癌を合併している症例の比率(1万人に8人)に比べて14倍もあることを示した。1964年 Kaye³⁾は、この甲状腺癌と褐色細胞腫の合併例を Sipple 症候群と呼んだ。

1965年 Williams⁴⁾により、今までの症例が組織学的に再検討され、この合併した甲状腺癌は、ほとんどが、甲状腺癌の中でもまれな甲状腺髄様癌(MCT)であることが報告されるにおよんで、褐色細胞腫とMCTの合併が一般に Sipple 症候群と呼ばれるようになった。

Steiner ら(1968)⁵⁾は、褐色細胞腫、MCT および副甲状腺腫瘍の合併例は、下垂体・副甲状腺・副腎皮質・膵ラ氏島の内分泌腺に腫瘍の合併する multiple endocrine adenomatosis とは、遺伝学的に全く異なったものであり、前者を multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2 とし後者を MEN type 1 とした。

Sipple 症候群は単発的に発生するものと家族性に発生するものとがあり、家族性 Sipple 症候群のほうは常染色体性優性遺伝と考えられている。われわれは家族性 Sipple 症候群の1家族系を経験したので、症例およびその家族について報告するとともにわれわれの集めた本邦報告の25症例について若干の検討をおこなった。

症 例

患者：中○弘○：35歳 女性

主訴：呼吸困難、意識混濁

家族歴：あとで詳細に述べる。

既往歴：8年前第1子出産後よりときどき心悸亢進、肩こり、便秘、頭痛などの症状が発生し、同時に高血圧症を指摘されていた。5年前に腎疾患を疑われた。

現病歴：1974年12月12日突然呼吸困難となり、翌日腹痛・下痢・嘔吐を訴えた。17日夜より嘔吐頻発し翌日某病院に入院、異常高血圧とレギチンテスト陽性のため褐色細胞腫を疑われ、同25日当科に紹介され入院した。

入院時現症：体格中等度、やせ型。顔面やや紅潮し精神不穏状態で意識はもうろうとしていた。皮膚は乾燥していたが、異常色素沈着は認めなかった。眼瞼および眼球結膜に異常なく、頸部では、甲状腺右葉に指頭大の硬結を触知した。呼吸は促迫し浅いが、ラ音は聴取せず。腹部は著明に膨隆しているが腹水を証明せず、肝・腎は触知不能であった。四肢末端に軽度の浮腫を認めた。

入院時検査成績：Table 1 に示したとおりであるが、脈拍 112/min、血圧 260/188 mmHg で左右差なく、頻脈と高血圧が著明である。また白血球増多と、軽度の赤血球増多を示し、尿では蛋白・糖ともに++であり、沈渣に赤血球を多数認めた。血清電解質では、低 Na および低 Cl 血症を示すほかは略々正常であった。胸部レ線撮影では両側大葉性肺炎および肺水腫の像を呈し、心電図では左室肥大を示した。眼底は両側とも出血と軽度の乳頭浮腫を認めた。

内分泌機能検査成績：Table 2 に一括したが、24時間尿中アドレナリン、ノルアドレナリン、メタネフリン、VMA は著明に増量し、レギチンテストも陽性。尿中 17-OHCS、および 17 KS は正常。基礎代謝は+42%と亢進しているが、triosorb、tetraborb 試験は正常、また血清 Ca、P ともにほぼ正常であった。GTT は糖尿病型で、耐糖能低下を示した。血清カルチニンは、2900 pg/ml と異常高値を示した。

レ線学的所見：静脈性腎盂造影では、両腎は、やや下方に圧排され、両腎軸の外転が認められた。後腹膜気体造影と大動脈造影を同時に施行したレ線像では、左右副腎動脈は、ともに著明に分葉化した腫瘍により圧排され変位している(Fig. 1)。頸部単純撮影では、甲状腺右葉内に砂粒状石灰化像を認めた(Fig. 2)。甲状腺シンチグラムにおいても、この腫瘍に一致して

cold nodule を認めた (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した。褐色細胞腫に関しては、1975年2月4日、甲状腺に関しては、同年3月4日手術を施行した。

褐色細胞腫に対する術前処置は、手術3日前より phenoxymepazine 1日 25 mg を投与し、前日に 200 ml の輸血をおこなった。

褐色細胞腫に対する手術所見：上腹部弧状切開により開腹し、まず左副腎に対して、左結腸曲外側の腹膜後葉を開き、左腎を露出した。その上方の腫瘍に対し、これにはいる細い多数の血管を結紮しつつ剥離し、腎静脈にはいる太い静脈を結紮切断し腫瘍を摘出した。右副腎に対しては、腹膜後葉を十二指腸下行部でこれと平行に切開し、腎上極を下方に圧排し、その上部の手拳大の腫瘍を慎重に結紮切断をくり返し摘出した。

甲状腺に対する手術所見：前頸部弓状皮膚切開にて甲状腺前面に達すると、甲状腺右葉に約 1 cm 大の硬結を触知した。まず右側上甲状腺動・静脈を結紮切断したのち、鈍的に周囲より剥離、ついで右下甲状腺動・静脈を結紮切断した。左側も同様に操作し、狭部を気管より剥離し、甲状腺全体を一塊として摘出した。周囲との癒着はほとんどなく、また副甲状腺の腫大は認めず、周囲リンパ節の腫大も認めなかった。

病理組織学的所見：副腎は右側 126 g、左側 88 g であり、その断面は暗赤褐色で両側とも嚢胞を形成していた。右残存副腎組織は上端に圧排されており、左側では下端辺縁に圧排されていた (Fig. 4)。腫瘍組織は血管に富み、細胞は多形性で、エオジン染色性の豊富な胞体を有する典型的な褐色細胞腫であった (Fig. 5)。胞体内には多量のクロム親和性顆粒を認め、電顕的観察では、胞体内に直径 80~400 m μ の円形~卵円形の限界膜を有する電子密度の高い分泌顆粒を認めた。大型のものは、ノルアドレナリン、小型のものはアドレナリンであると思われる (Fig. 6)。

甲状腺：右葉に指頭大 (6 g)、左葉に小豆大 (0.3 g) の腫瘍があり、境界鮮明な黄白色を呈している (Fig. 7)。組織像では、腫瘍細胞は線維性間質により分画され、索状・散在状あるいは管腔状に配列するところもみられ、異型性は乏しい (Fig. 8)。また胞体内にグリメリウス陽性顆粒を多数認めた。間質のアミロイド呈色反応は、コンゴール赤染色、同偏光顕微鏡観察、チオフラビン T 蛍光法とも弱陽性であり、髄様癌と診断された (Fig. 8)。電顕的観察では、胞体内に限界膜に囲まれた直径 100~300 m μ の類円形顆粒を認め、これらはカルチニンと考えられる (Fig. 9)。また間質には 150Å 幅のアミロイド細線維を認めた。肉眼的に正常にみえ

Table 1. Laboratory data

1	Blood examination	
	RBC	540x10 ⁴
	Hb	16.2 g/ml
	Ht	48.4 %
	WBC	21400
	Bleeding time	1.5 min.
	Total coagulation time	10.5 min.
	platelets	252x10 ³ /ml.
	prothrombin time	7.3 sec.
	PTT	36 sec.
	ESR	54 mm/hr.
2	Blood chemistry	
	Total protein	5.8 g/dl.
	alb.	3.4 g/dl.
	A/G	1.4
	Total bilirubin	0.6 mg/dl.
	TTT	0.6 u.
	GOT	32 u.
	GPT	25 u.
	Alk. P-ase	5.9 u.
	LDH	118 u.
	cholesterol	225 mg/dl
	uric acid	3.6 mg/dl
	BUN	35 mg/dl
	Na	135 mEq/L
	K	4.1 mEq/L
	Cl	87 mEq/L
	Ca	3.8 mEq/L
	P	3.1 mEq/L
	Fe	68 r %
3	Urinalysis	
	pH	7.5
	Protein	±
	sugar	+++
	sediment	
	RBC	50~60/F
	WBC	1~2/F
	epithel.	(-)
	cast	(-)
4	EKG	LVH
5	Blood gas analysis	
	So ₂	85.0 %
	pH	7.570
	Pco ₂	43.7 mmHg
	Po ₂	30.0 mmHg

た他の甲状腺組織内にも、光顕的に微小癌巣の多発を認めた (Fig. 10)。

術後経過：術後経過は順調で、血圧 120/80 mm Hg 前後、血清カテコールアミン、サイロカルチニンともに正常となり、現在甲状腺末 80 mg/日、コートン 25 mg/日 の補充療法をおこなっている。本患者は退院後間もなく妊娠し、1975年9月4日、妊娠7ヵ月目

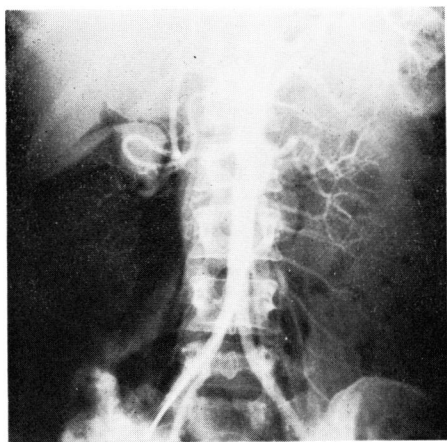


Fig. 1. 左右副腎動脈は下方に圧排され、左右副腎に一致して大きな腫瘤を認める。



Fig. 2. 頸部レ線：甲状腺右葉内に砂粒状石灰化像を認める。

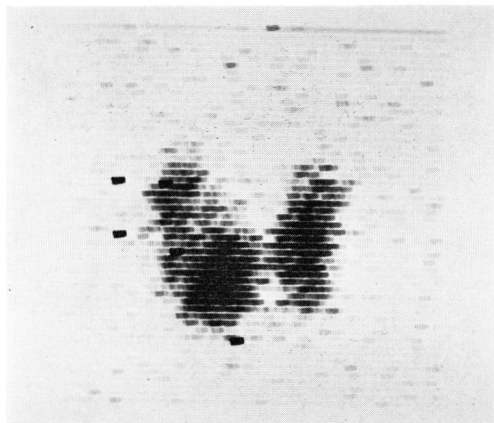


Fig. 3. 甲状腺シンチグラム：右葉に cold nodule を認める。

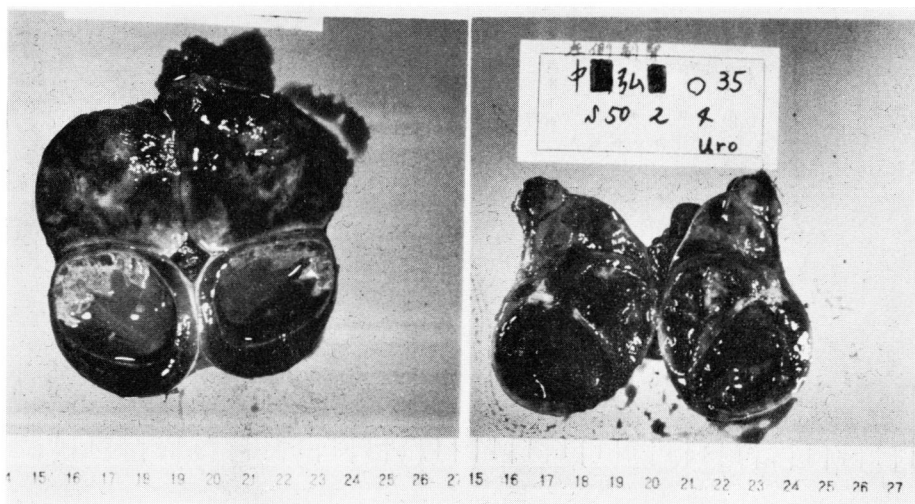


Fig. 4. 褐色細胞腫
右側 126 g 左側 88 g

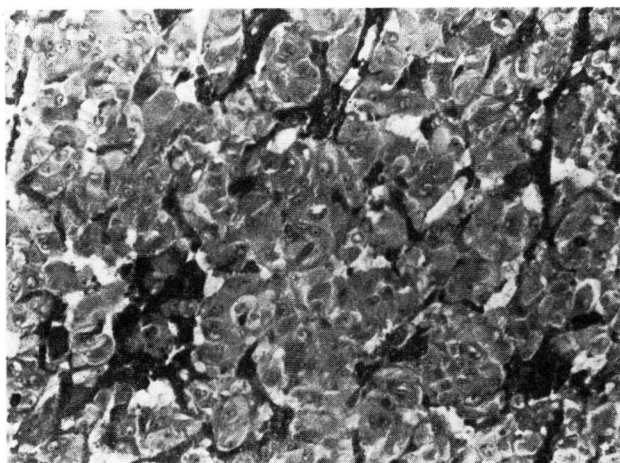


Fig. 5. 褐色細胞腫：H.E. 染色像

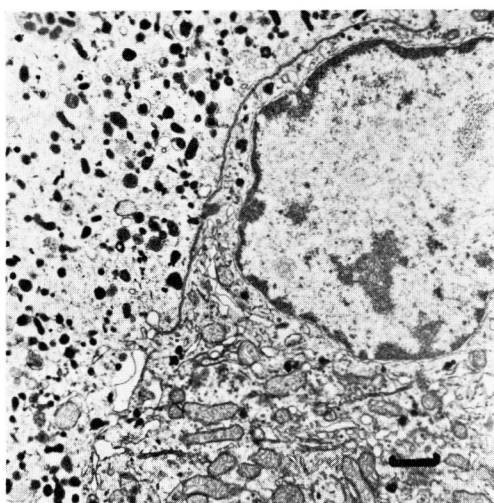


Fig. 6. 褐色細胞腫電顕像

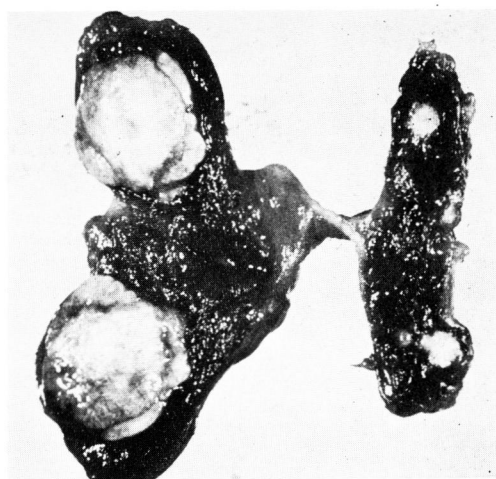


Fig. 7. 甲状腺：右葉 6g., 左葉 0.3g の腫瘍を認める.

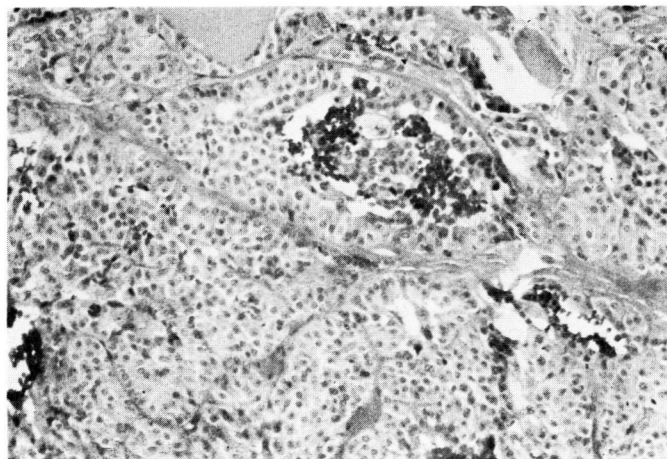


Fig. 8. MCT 組織像

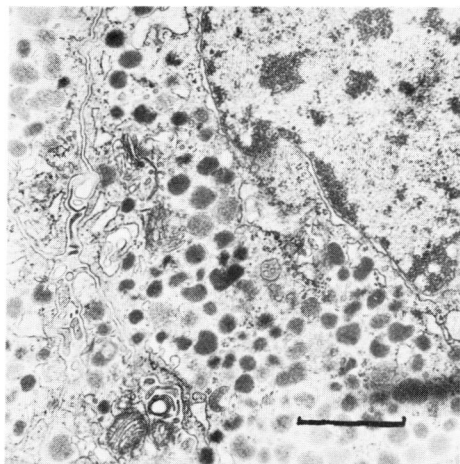


Fig. 9. MCT 電顕像
直径 100~300 m μ の顆粒はカル
チトニン

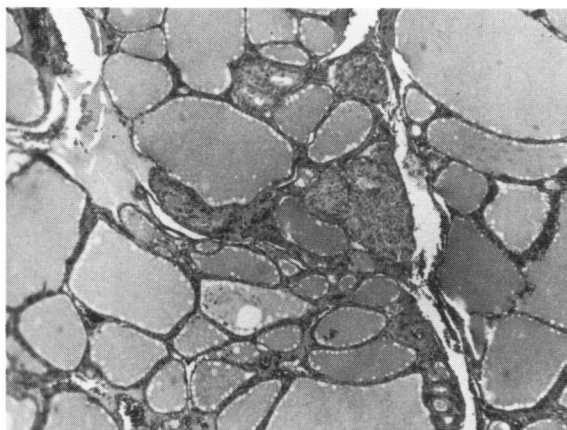


Fig. 10. 肉眼的に正常と思われた甲状腺組織：多発
性微小癌巣を認める。

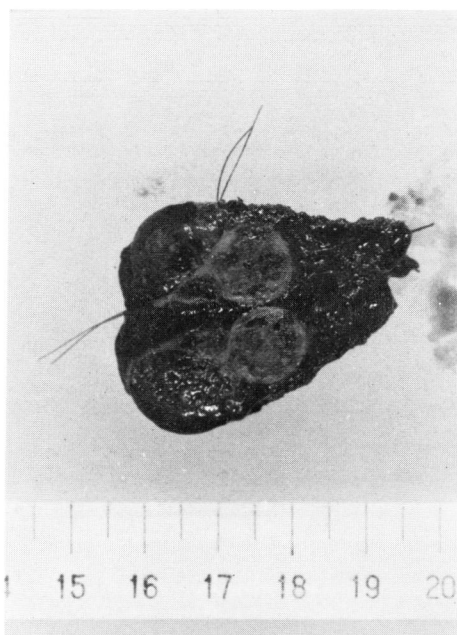


Fig. 11. 叔父（48歳）甲状腺左葉に母指頭大
腫瘍を認める。

で腹式帝王切開術をおこなった。740 g男児であったが、死産のため病理解剖を施行したが、甲状腺・副腎には異常を認めなかった。現在2年6カ月を経過しているが、再発の徴候もなくきわめて健在で家事に服している。

家族内発生：Sipple 症候群においては、家族内発生を考慮して、慎重に調査をおこなうことが必要である。われわれは本症例の近縁者について3世代に亘る

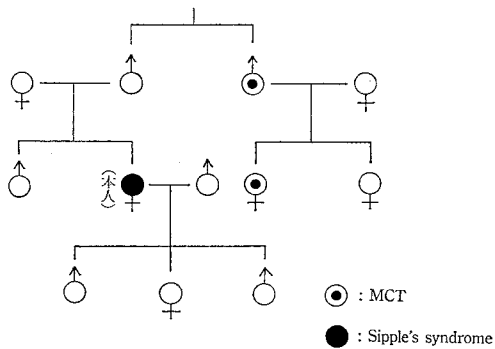
全員の尿中メタネフリンの測定、および甲状腺腫瘍を有する者のサイロカルチトニン測定を施行して、Fig. 12 に示す家系図を得た。

叔父48歳は20年まえ甲状腺腫瘍にて右甲状腺切除術を受けている。今回触診にて、甲状腺左葉に母指頭大の硬結を触れ、レ線にて典型的な石灰化像を認めた。尿中 VMA は、950 γ /l と正常であったが、血清カルチトニンは 9120 pg/ml と異常高値を示したため、甲

Table 2. Endocrine function studies

Test	before operation	after removal of pheochromocytoma and thyroid cancer
B.P. mmHg	260~188, 155~94	120~80, 124~82
Function of the adrenal medulla		
urinary adrenalin	255.4 r/day	12.5 r/day
urinary noradrenalin	671.2 r/day	18.3 r/day
urinary metonephrine	7500 r/day	280 r/day
urinary VMA	46.5 r/day	
Function of the adrenal cortex		
urinary 17 OH-CS	3.7 mg/day	6.9 mg/day
urinary 17KS	6.1 mg/day	0.3 mg/day
Function of the thyroid		
BMR %	+42	+4
T ₃ %	25.1	26.2
T ₄ (μg/dl)	13.9	7.2
thyroid test	(-)	
microsome antigen	(-)	
thyrocalcitonin (pg/ml)	2900	32.9
Function of the parathyroid		
serum Co (mEq/L)	4.2 4.1 4.2	3.9 4.1
serum P (mEq/L)	4.3 4.1 3.9	4.1 4.3
Function of the pancreas		
GTT FBS (mg/dl)	143	87
30' min.	217	124
60' min.	291	117
120' min.	243	86
Plasma Renin Activity	2.45 ng/ml/hr.	

Fig. 12 Sipple's syndrome とその家系



甲状腺様癌を疑い、当院外科にて甲状腺摘除術を受けた。腫瘍は指頭大、境界鮮明で、著明に石灰化を伴っていた (Fig. 11)。組織学的にも髄様癌で、前例よりも間質に多量のアミロイド沈着があり、呈色反応は強陽性を示した。術後も血清カルチトニン₁₋₂₈は 4118 pg/ml と高値のため転移を疑い再入院をすすめたが、家が遠隔地であり、名大第2外科にて再手術を受け、MCTの頸部リンパ節転移を認めたという報告を受けている。この叔父の娘 (18歳) は、甲状腺右葉に一致して

小指頭大の硬結を触れ、カルチトニンも異常高値を示した。尿中カテコールアミンは正常であるため、MCTのみと診断した。本人と弟、子ども2人に染色体検査を施行したが、形態的には異常は認めなかった。その他の家族については、現在のところ病的所見を認めない。

考 察

本邦における Sipple 症候群の症例は、Table 4 に一括したが、1960年吉永ら¹⁰⁾の報告が最初であり、現在までに、われわれの調べたところでは自験例を含め25例を数える。欧米においては、1975年までに105例の報告がなされている (Khairi ら)⁶⁾。これら本邦例について若干の考察を試みた。

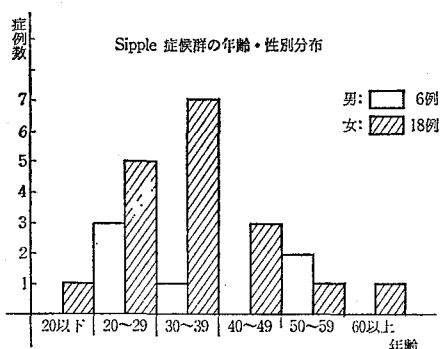
25例中明らかに家族性 Sipple 症候群と思われるものは、15例12家系であり、われわれの症例もこの中にはいる。他は記載がはっきりしないものもあるが、sporadic type とと思われる (Table 4)。

年齢および性別 (Fig. 13)：年齢は20~30歳代に発見されるものが多く、全体の67%を占める。20歳以下の症例は No. 20 のみであるが、甲状腺の手術を受け

Table 4. 本邦における Sipple 症候群の報告例

No	患者	年齢	性別	甲状腺腫瘍様癌		副腎褐色細胞腫		副甲状腺異常	手術の順序	備考	報告者
				左葉 (g)	右葉 (g)	左 (g)	右 (g)				
1	A. I.	24	男	患側不明大豆大		鶏卵大	鶏卵大		副腎術後死亡	剖検 MCT	吉永ら ¹⁹⁾
2	A. I.	29	女	+	+	3コ	42		副腎→甲状腺		Satoら ²¹⁾
3		26	男	両葉多発		30	120		副腎→甲状腺		渡辺ら ²²⁾
4	H. U.	37	女	甲状腺腫		40	230		術前死	姉妹	三浦ら ²³⁾
5	E. K.	30	女	2コ	1コ	2コ	860		副腎→甲状腺		三浦ら ²⁴⁾
6	S. H.	44	女	大きさ不詳		110	366		甲状腺→副腎	姉妹	佐藤 ²⁵⁾
7	M. M.	25	女	+	+	18	1180	腺腫様過形成	甲状腺→副腎→甲状腺		佐藤ら ²⁵⁾
8		51	女	鶏卵大	クルミ大	1	60		甲状腺術後死亡	剖検 pheo.	稲垣ら ²⁶⁾
9	T. I.	38	女	1コ	なし	59	7		甲状腺→副腎		近衛ら ²⁷⁾
10		27	女	+	+	62	423		副腎→甲状腺	マルファン様	中野ら ²⁸⁾
11	K. M.	32	女	1コ	1コ	363	27	腺腫	副腎→甲状腺	弟が pheo.	高井ら ²⁹⁾
12	M. N.	58	男	1コ	1コ	417	2コ	腺腫	副腎→副甲状腺→甲状腺		高井ら ²⁹⁾
13		28	女	鶏卵大			162		甲状腺→副腎	兄・従姉 MCT	林正ら ³⁰⁾
14		52	男	+	+	1	2		副腎→甲状腺	次男 MCT	中野ら ³¹⁾
15	H. K.	24	女	+	+	6	3			姉弟	小原ら ³²⁾
16		22	男	上中部の腫瘍		2	5				小原ら ³²⁾
17	N. H.	35	女	0.3	6	88	126			叔父・姪 MCT	高杉ら
18		38	女	甲状腺腫		50	母指頭大				高橋ら ³³⁾
19				甲状腺腫					甲状腺術後3年で死亡	剖検に pheo. 家系に MCT	村松ら ³⁴⁾
20	R. T.	13	女	+	+	+	+		甲状腺→副腎	家系に MCT	宮内ら ²⁰⁾
21	S. H.	42	女	+	+	+	+		甲状腺→副腎	家系に MCT	宮内ら ²⁰⁾
22		38	女	なし	+	11	140			家系に pheo.	坂本ら ³⁵⁾
23	I. T.	38	男	なし	+	100	数コ			母が Sipple	小原ら ³⁶⁾
24		46	女	甲状腺腫		+	+			Cushing 合併	長木ら ³⁷⁾
25		60	女	+	+	500					額田ら ³⁸⁾

Fig. 13



たのが13歳で、現在は30歳である。性別では男6例、女18例および不明1例であり女のほうが3倍の頻度で発生している。

甲状腺腫瘍様癌：記載の明らかな17例中14例82%が両葉性であり、このうち familial Sipple では記載の明らかな11例中8例73%が両葉性である。Ljunberg⁷⁾に

よれば、MCT の incidence of bilaterality は sporadic case 27%, familial MCT 48%, および familial Sipple 60%であると述べている。われわれの症例は、術前臨床的には右葉のみと診断したが、摘出摘本では両葉性であり、しかも正常と思われた甲状腺組織においても微小癌巣の多発をみたことは、MCT においては、甲状腺の全摘が必要なことを強く示すものであろう。

副腎褐色細胞腫：褐色細胞腫においても両側性が24例中22例92%を占めている。記載の明らかな家族性 Sipple 症候群においても14例中13例93%が両側性である。Sarosi⁸⁾は77%両側性であったと報告し、Steiner⁹⁾の review では familial case については48%が両側性であり、Pearson¹⁰⁾は10例中6例が両側性であったと報告している。Ljunberg⁷⁾は apparently sporadic case において両側性は86%ときわめて高く、familial case およびその家系内にみられる褐色細胞腫においては60%が両側性であるという。以上のように

に Sipple 症候群における褐色細胞腫の両側性の頻度は高く、両側副腎に対する検索はきわめて重要であると同時に、Catalona ら¹⁰⁾ も指摘するように multiple or periadrenal pheochromocytoma が高率にみられることより radical adrenalectomy が必要であろう。

副甲状腺の過形成あるいは腺腫：Sipple 症候群の本邦例で副甲状腺の過形成あるいは腺腫の合併記載のあるものは3例12%である。Catalona ら¹⁰⁾ は14例の MCT 中10例が褐色細胞腫、6例が副甲状腺の腺腫あるいは過形成を合併していたと報告しているように、欧米ではこの合併率が高い。とくに MCT 患者における合併は80%と高率である (Melvin ら¹¹⁾ Miller ら¹²⁾)。MCT より分泌されるカルチニンは骨吸収抑制により血清 Ca を低下させる作用を有するが、大多数の MCT 患者においては、血清 Ca は正常である。これは血清Ca低下により二次的に副甲状腺が刺激され、副甲状腺の機能亢進が起こっているためであり、これが過形成あるいは腺腫の原因であるとする説 (Steiner, ら⁵⁾, Catalona ら¹⁰⁾ Hill ら¹⁵⁾) である。仮説の真偽はともかくとしても、臨床的に副甲状腺機能亢進症の診断はむずかしく、組織診によらざるをえない。本邦の報告例では、副甲状腺に言及しているものは、上記3例のみで、他は異常あるいは正常であったのか不明である。組織診が実施されておれば、さらに高率に合併を認めるのではないだろうか。われわれの症例では副甲状腺の一つを切除したが、組織学的には全く正常であった。

病因：家族性 Sipple 症候群は autosomal dominant inheritance^{11, 13-15)} であるというのが通説であり、甲状腺と副腎という非常に隔った臓器に腫瘍が発生する原因について、Ljunberg ら¹⁶⁾ は chromaffin cell による単一細胞系の腫瘍と考え、Keiser ら¹⁷⁾, Schimke ら¹⁸⁾ は neural crest derivatives の系統的腫瘍病変とみなしている。しかしその病変の表われ方は、high penetrance and variable expressivity が特徴 (Steiner ら⁵⁾) であるが、家系を調べてみると、MCT を単独に有する者が多く (本邦では6家系)、MCT の penetrance のほうが高いように思われる。

予後：Sipple 症候群の予後は一般に良好で、Catalona ら¹⁰⁾ によれば、5年生存率80%である。本邦例では4例死亡しているが、褐色細胞腫に対する手術が近年非常に安全におこなわれるようになったことから、Sipple 症候群の予後は MCT の予後に一致すると思われる。宮内ら²⁰⁾ は、MCTの実測生存率は5年で87%、10年でも87%と良好な成績を示している。しかし、できるだけ早期に MCT を発見し治療すること

は、再発および予後にも好ましいことであり、Sipple 症候群を発見した場合、その家系調査において、血清・尿のカテコールアミンおよびサイロカルチニンの測定を日常化する必要がある。とくにカルチニンにおいては、calcium infusion test により、より正確に診断しようといわれている (Miller ら¹²⁾, Melvin ら¹¹⁾)。われわれも本症例の家系については、定期的検診をおこなって follow していきたいと考えている。

結 語

35歳女子にみられた Sipple 症候群とその家系にみられた2例の MCT について報告し、本邦報告25症例について若干の考察をおこなうとともに、本症候群の病変発生にぞについて文献的考察をした。

稿を終るに当たり、カルチニン測定をお願いした大阪市立大第2内科森井浩世先生、カテコールアミン測定をお願いした大阪成人病センター山本智英先生に対し、心から謝意を表します。(なお本論文の要旨は、1975年11月、第25回泌尿器科中部連合地方会、同年11月、第23回日本内分泌学会西部部会総会において発表した。)

文 献

- 1) Eisenberg, A. A. and Wallenstein, H.: Arch. Path., 14: 818, 1932.
- 2) Sipple, J. H.: Amer. J. Med., 31: 163, 1961.
- 3) Kaye, R. H. and Zak, F. G.: J. Mt. Sinai Hosp., 31: 476, 1964.
- 4) Williams, E. D.: J. Clin. Path., 18: 288, 1965.
- 5) Steiner, A. L., Goodman, A. D. and Powers, S. R.: Medicine, 47: 371, 1968.
- 6) Khairi, M. R., Dexter, R. N., Burzynskie, N. J. and Johnston, C. C.: Medicine, 54: 89, 1975.
- 7) Ljunberg O.: Act. Path. Microbiol. Scand. Section A. Supplement, No. 231, 1972.
- 8) Sarosi, G. and Doe, R. P.: Ann. Int. Med., 68: 1306, 1968.
- 9) Pearson, K. D., Wells, S. A. and Keiser, H. R.: Diag. Radiol., 107: 249, 1973.
- 10) Catalona, W. J., Engelman, K., Ketcham, A. S. and Hammond, W. G.: Cancer, 28: 1245, 1971.
- 11) Melvin, K. E. W., Tashjian, A. H., Jr. and Miller, H. H.: Recent Prog. Hormone Res., 28: 399, 1972.
- 12) Miller, H. H., Melvin, K. E. W., Gibson, J. M. and Tashjian, A. H.: Amer. J. Surg., 123: 438,

- 1972.
- 13) Schimke, R. N. and Hartmann, W. H.: Ann. Intern. Med., **63**: 1027, 1965.
- 14) Block, M. A., Horn, R. C. Jr., Miller, J. M., Barrett, J. L. and Brush, B. E.: Ann. Surg., **166**: 403, 1967.
- 15) Hill C. S., Ibanez, M. L., Sarmaan, N. A., Ahearn, M. J. and Clark, R. L.: Medicine, **52**: 141, 1973.
- 16) Ljunberg, O., Coderquist, E. and Von Stundnitz, W.: Brit. Med. J., **1**: 279, 1967.
- 17) Keiser, H. R., Beaven, M. A., Doppman, J., Wells, S. and Buja, L. M.: Ann. Int. Med., **78**: 561, 1973.
- 18) Schimke, R. N., Hartmann, W. H., Prout, T. E. and Rimoin, D. L.: New Engl. J. Med., **279**: 1, 1968.
- 19) 吉永 馨・ほか：総合臨床, **9**: 2147, 1960.
- 20) 宮内 昭・ほか：外科治療, **34**: 574, 1976.
- 21) Sato, T. et al.: Jap. Heart J., **8**: 433, 1967.
- 22) 渡辺岩雄・ほか：日内分泌会誌, **44**: 281, 1968.
- 23) 三浦幸雄・ほか：日臨, **27**: 1866, 1969.
- 24) 三浦幸雄・ほか：日内会誌, **58**: 243, 1969.
- 25) Sato, T. et al.: Jap. Heart J., **12**: 405, 1971.
- 26) 稲垣秀生・ほか：外科診療, **13**: 1445, 1971.
- 27) 近衛晃賢・ほか：医学のあゆみ, **88**: 107, 1974.
- 28) 中野 博・ほか：日泌尿会誌, **68**: 294, 1977.
- 29) 高井新一郎・ほか：外科治療, **31**: 222, 1974.
- 30) 林正健二・ほか：泌尿紀要, **22**: 83, 1976.
- 31) 中野 裕・ほか：日内分泌会誌, **51**: 261, 1975.
- 32) 小原孝男・ほか：日内分泌会誌, **51**: 439, 1975.
- 33) 高橋清之・ほか：日病理会誌, **64**: 247, 1975.
- 34) 村松 昭・ほか：日内分泌会誌, **51**: 438, 1975.
- 35) 坂本安弘・ほか：内科, **38**: 513, 1976.
- 36) 小原孝男・ほか：第9回甲状腺外科検討会, 大阪, 1976.
- 37) 長木淳一郎・ほか：日内会誌, **65**: 519, 1976.
- 38) 額田 協・ほか：第9回甲状腺外科検討会, 大阪, 1976.

(1977年12月14日受付)