

褐色細胞腫と甲状腺髄様癌を合併した MEN-type IIa : Sipple 症候群の 1 例

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

増田 安政, 妻谷 憲一, 植村 天受, 大園 誠一郎
岡島 英五郎, 平尾 佳彦

奈良県立医科大学第 3 内科学教室

中谷 敏也, 岡本 新悟

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

山中 敏彰, 家根 旦有

A CASE REPORT OF MEN-TYPE IIA : SIPPLE SYNDROME ASSOCIATED WITH PHEOCHROMOCYTOMA AND MEDULLARY CARCINOMA OF THE THYROID GLAND

YASUMASA MASUDA, KENICHI TSUMATANI, HIROTSUGU UEMURA, SEIICHIRO OZONO,
EIGORO OKAJIMA and YOSHIHIKO HIRAO
Department of Urology, Nara Medical University

TOSHIYA NAKATANI and SHINGO OKAMOTO
Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

TOSHIAKI YAMANAKA and KATSUNARI YANE
Department of Otorhinolaryngology, Nara Medical University

Received December 18, 1998

Abstract : Here we report the details of a 53-year-old male patient with MEN-type IIa (multiple endocrine neoplasia type IIa). He underwent extirpations of thyroid gland and bilateral adrenaal glands. Pathological diagnosis revealed medullary carcinoma of the thyroid gland and pheochromocytoma. Pathogenesis and management for this rare condition is discussed. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 50, 55~61, 1998)

Key words : pheochromocytoma, medullary carcinoma of the thyroid gland, MEN-type IIa, sipple syndrome

緒 言

甲状腺 C 細胞由来の悪性腫瘍 (medullary carcinoma), 副腎髄質由来の褐色細胞腫 (pheochromocytoma), さらに

副甲状腺機能亢進症 (primary hyperparathyroidism) の 3 者あるいは 2 者を併発する内分泌の多発性腫瘍を多発性内分泌腫瘍症 IIa 型 (multiple endocrine neoplasia type IIa : MEN-type IIa) という。

この褐色細胞腫と甲状腺髄様癌を合併したMEN-type IIa: Sipple 症候群の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例: 53歳, 男性, 製材業

主 訴: 不整脈

家族歴: 弟, 慢性腎不全. 家族に高血圧, 心臓病, 脳血管障害などを認めない。

既往歴: てんかん様発作(20-30歳に数回あり)

現病歴: 1993年12月, 会社検診にて不整脈を指摘され, 精査目的にて1994年1月近医を受診し, 腹部・頸部

超音波検査およびCTにて両側副腎腫瘍, 甲状腺腫瘍を指摘された. 内分泌学的検査では, カルシトニンおよび尿中カテコールアミンが高値を呈し, MEN type IIaが疑われたため当科へ紹介され1994年3月入院した。

入院時現症: 身長155cm, 体重53.5kg, 血圧118/60mmHg, 脈拍80/min, 体温36.4℃, 意識清明, 眼球・眼瞼結膜に貧血および黄疸原めず. 右頸部に直径5cm, 表面平滑, 弾性硬の無痛性腫瘍を触知した. 表在性リンパ節は触知せず. 胸腹部理学的所見に異常なし。

入院時検査: 末梢血, 血液生化学, 一般尿検査に明らかな異常は認めなかった。

内分泌学的検査では, 血中のメタネフリン, ノルメタネフリン, カルシトニンおよび尿中のアドレナリン, メタネフリン, ノルメタネフリンが高値を示し, またCEAも39.9ng/mlと上昇していた. 甲状腺, 副甲状腺機能検

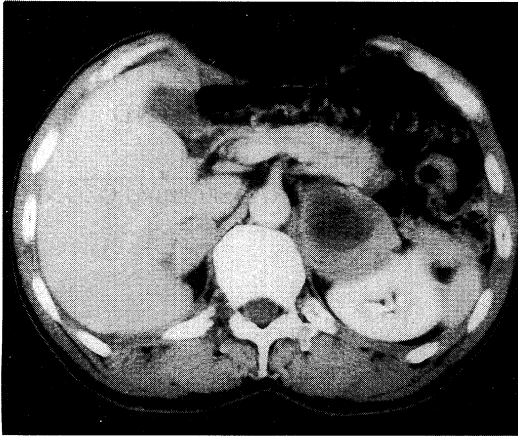


Fig. 1. Abdominal CT scan.



Fig. 2. Cervical CT scan.



Fig. 3. Abdominal MRI (A: T1-weighted image B: T2-weighted image).

Table 1. Endocrine data and tumor markers

	On admission	Post operation	Normal range		
Plasma	adrenaline	0.23	0.01	<0.12	ng/ml
	noradrenalin	0.24	0.087	0.05-0.4	ng/ml
	dopamine	0.10	0.013	<0.2	ng/ml
	PRA	0.19	0.5	0.5-2.0	ng/ml/hr
	cortisol	17	4.1	4.3-10.7	μg/dl
	aldosterone	56.3	78.5	56.9-150.3	pg/ml
	calcitonin	1600	50	<100	pg/ml
	CEA	39.9	1.8	<5.0	ng/ml
Urine	adrenaline	59.5	6.0	<15	μg/day
	noradrenalin	50.2	31.2	10-150	μg/day
	dopamine	441	494.4	100-700	μg/day
	VMA	9.4	1.14	1.9-5.9	mg/day
	metanephrine	704	6.0	<272	μg/day
	normetanephrine	1680	42	<356	μg/day

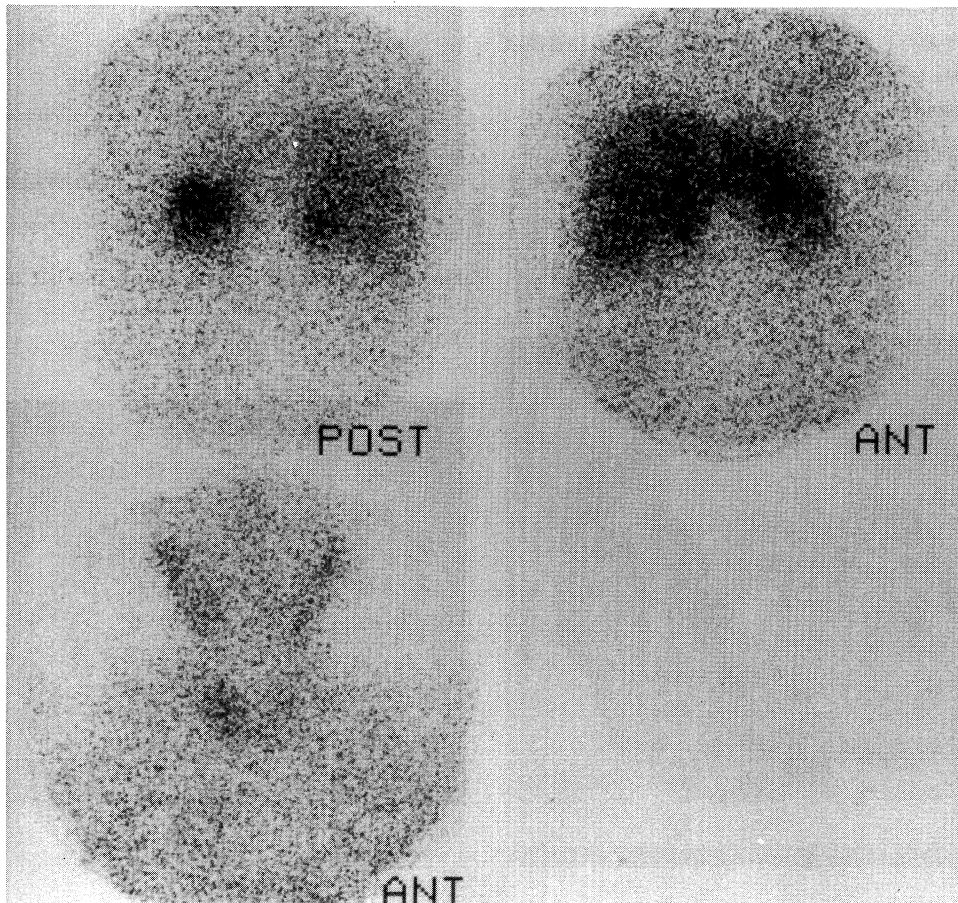


Fig. 4. ¹³¹I-MIBG scintigram.

査ではカルシトニンが1600 pg/mlと高値を示した (Table 1).

画像診断では、腹部CT像で右副腎に肝とほぼ同じ density の2×4 cm 大の腫瘤を認め、左副腎に内部に low density area を有する5×6 cm 大の腫瘤を認めた (Fig. 1).

頸部CTでは、甲状腺右葉に内部に石灰化を伴った2×3 cmの境界明瞭な腫瘤を認めた (Fig. 2).

腹部MRI像では、右副腎にT1強調画像で肝よりやや low intensity, T2強調画像で high intensity の2×4 cm 大の腫瘤を認め、左副腎にT2強調画像で high intensity の5×6 cm 大の腫瘤を認めた (Fig. 3).

¹³¹I-MIBG シンチグラムでは、右甲状腺と両側副腎に集積像が認められた (Fig. 4).

以上の結果より、甲状腺右葉の髄様癌と両側副腎褐色細胞腫を合併するMEN-type IIaと診断した。

治療：血圧が正常域にあり、癌腫を強く疑われた甲状腺腫瘍の治療を優先して、1994年4月28日に甲状腺摘除術を施行し、Thyroxine 補充療法後、両側副腎摘除術を1994年5月31日に施行した。

手術所見：

1) 甲状腺摘除術

Kocher's 切開にて甲状腺に到達した。腫瘍は右葉に限

局しており、周囲組織との癒着は認めず、正常甲状腺との境界は明瞭であった。甲状腺全摘除および副甲状腺右上腺を摘除した。

2) 両側副腎摘除術

肋骨弓下上腹部横切開で経腹的に左右の副腎に到達した。両側副腎はともに周囲組織との癒着はなかったが、正常副腎との境界は不明瞭であった。両側腫瘤と副腎を一塊として摘除した後、腹腔・後腹膜腔内を検索したが、転移巣、リンパ節腫大は認めなかった。また、術中・術

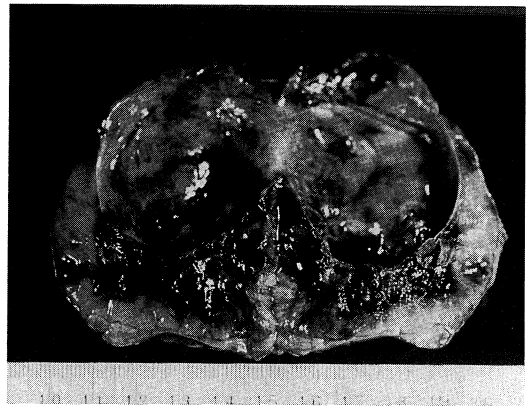


Fig. 6. Macroscopic appearance of the left adrenal tumor.



Fig. 5. Macroscopic appearance of the thyroid tumor.

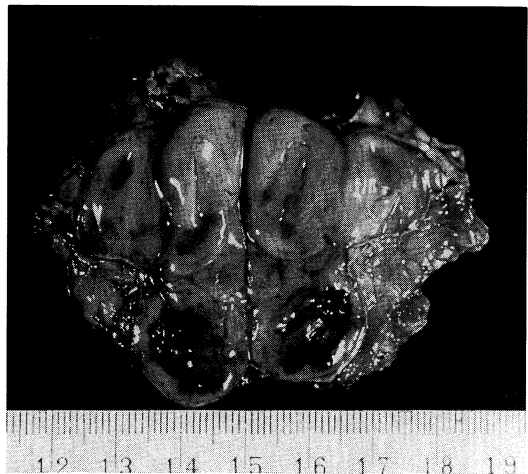


Fig. 7. Macroscopic appearance of the right adrenal tumor.

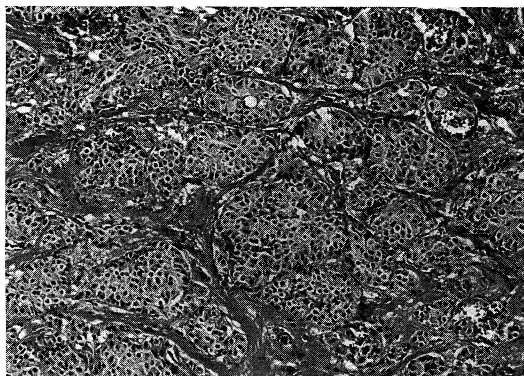


Fig. 8. Histopathological findings of the thyroid gland.

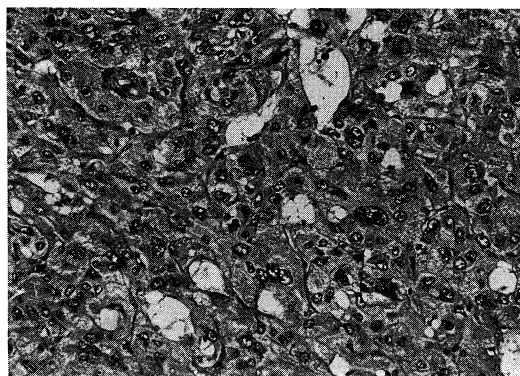


Fig. 9. Histopathological findings of the adrenal gland.

後の急激な血圧の変化は認めなかった。

摘出標本：

1) 甲状腺の肉眼的所見は、右葉に4.5×2.6 cm、表面平滑な暗褐色の充実性の腫瘍を認め、摘出標本重量は23.4 gであった(Fig. 5)。

2) 副腎

左副腎にはサイズ7.5×5.5×3.8 cmで、内部に嚢胞状の変化を伴う充実性の腫瘍が認められ、摘出標本重量は133 gであった(Fig. 6)。右副腎には5×3.5×1.8 cmで、出血、壊死を伴う充実性の腫瘍がみられ、摘出標本重量は25 gであった(Fig. 7)。

病理組織学的所見：

1) 甲状腺

甲状腺腫瘍細胞は胞巣状構築を呈し、間質にアミロイドを含む硝子様組織が認められ、腫瘍細胞は多角ないし紡錘型で核の異型性は乏しく、細胞質は好酸性に染色され medullary carcinoma と診断した(Fig. 8)。

2) 副腎

両側腫瘍とも同様の性状で、多形性で basophilic な胞体に富む大型の細胞が胞巣状に増殖しており、また一部に多核の巨細胞が認められた(Fig. 9)。

術後経過：術後経過は良好で、1ヵ月後の内分泌学的検査では全て正常化した(Table 1)、術後1年8ヵ月で脳梗塞にて死亡した。

考 察

Sipple 症候群は副腎褐色細胞腫と甲状腺髄様癌の合併する多発性内分泌腫瘍症(MEN)のIIa型であり、1961

年 Sipple¹⁾により最初に報告された。本邦においては、1960年吉永ら²⁾により両側副腎に発生し、甲状腺に転移を伴った悪性褐色細胞腫として報告された症例が、その後詳細な検討により甲状腺転移と考えられた組織像は甲状腺の medullary cancer であったことを渡辺³⁾が報告しており、この症例が本邦1例目と考えられる。以後本邦報告例はわれわれが調べ得た限り、自験例を含め134例を数える。これらを検討すると、年齢は、平均42.6±14.1歳(12~73歳)であり、男女比は男性60例(44.8%)、女性72例(53.7%)、不明2例(1.5%)で若干女性が多かった。腫瘍の占拠部位をみると、甲状腺髄様癌では詳細の明らかな72症例中55例(76.4%)が両葉に発生し、褐色細胞腫では詳細の明らかな109症例中80例(73.4%)が両側に発生していた^{4,5)}。

家族内発生については、家族に血中カルシウムの測定および画像診断などをすすめたが同意が得られず、検索し得たのは患者の娘のみで、全ての検査において Sipple 症候群は否定された。

また、自験例において甲状腺癌組織の p16, p53, ras-family について検索したが、いずれも mutation は認められなかった。最近、MEN-type IIa および IIb において ret 遺伝子の germ line mutation が明らかにされ、ret が MEN-type II の原因遺伝子であると考えられるようになってきた^{6,7)}。

中山ら⁸⁾によると Sipple 症候群では、一般の褐色細胞腫と比べて発作型の高血圧を示すものが多く、尿中アドレナリン排泄量(U-Ad)と尿中ノルアドレナリン排泄量(U-NAd)の比が0.4を超えるものをU-Ad 優位群とす

Table 2. Relationship between blood pressure type and the concentration of catecholamine in the urine among patients with MEN type IIa

	Paroxysmal hypertension	Persistent hypertension	Normal	Unknown	Total
U-Ad dominant	11	1	3	25	40
U-Nad dominant	8	1	2	9	20
Unknown	13	0	9	52	74
Total	32	2	14	86	134

ると、U-Ad 優位群のほとんど全てが発作型を示し、一方持続型高血圧を呈する場合 U-Ad 優位な症例はほとんどないと報告している。われわれが集計した 134 例のうち、発作型は 32 例、持続型 2 例、正常 14 例、不明 86 例と、発作型高血圧を認めるものが多かったが、発作型が必ずしも U-Ad 優位群とはいえない結果であった (Table 2)。自験例では U-Ad 優位であったが血圧は正常であった。

本来、自験例のごとく髄様癌と褐色細胞腫を合併した症例に対し、高血圧発作の誘発を避けるために、副腎摘除術を優先すべきという意見もある^{9,10}。自験例では血圧は正常であり、また両側副腎全摘を余儀なくされると、術後に hydrocortisone, frolinof の補充が必要で、このような状況下で甲状腺摘除を行う場合、Addison's disease に準じた手術が必要である。このことから、甲状腺摘除を行い安定したところで両側副腎全摘を行う方がホルモン補充療法を初めとする術後の管理が安易であるため副腎摘除術に先行して甲状腺摘除術を施行した。また、榎田ら¹¹は褐色細胞腫のほとんどが良性であり、甲状腺髄様癌の早期診断、早期治療が予後を決定する重要な因子であり、褐色細胞腫の症状の軽いものでは甲状腺髄様癌の手術を先行させるべきであると報告している。

また、自験例においては副腎摘除後に際して、正常副腎と褐色細胞腫の境界が不明瞭であったため両側副腎全摘除術を施行したが、谷村ら¹²は全摘除術後に副腎皮質のみを自己移植する方法により以後ステロイド補充療法を必要としない症例を、有本ら¹³は正常副腎部を温存し、ステロイド補充は必要とせず経過している症例を報告している。また、小林ら¹⁴は MEN 症例ではできる限り副腎を温存すべきであるとしており、本症における副腎温存手術については今後とも検討を要する課題であると考えられる。

結 語

53 歳男性の 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。

(本論文の要旨は第 148 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 thyroid gland. *Am. J. Med.* 31: 163-166, 1961.
- 2) 吉永 馨, 小林 勇, 石田 望, 三浦 清, 塩路隆治, 小林啓起, 佐藤辰男, 福地総逸, 浜住吉郎, 渋川直次, 舟生富寿, 杉田篤生, 鈴木麒一, 鈴木好雄, 村上 衛, 笹野伸昭, 今井 大, 高瀬貞夫, 梶田昭, 出村 博: 悪性 pheochromocytoma の 1 例. *総合臨床* 9: 2147-2154, 1960.
- 3) 渡辺 決: 日内分泌会誌. 44: 281-282, 1968.
- 4) 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.
- 5) 梅田裕之, 森田雅也, 田端正己, 島村栄員, 吉村明文, 日高直昭, 新谷宇一郎: Sipple 症候群の 1 例. *日臨外会誌*. 50: 284-289, 1989.
- 6) 辛 栄成, 西庄 勇, 高井新一郎: 多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の遺伝子診断. *ホルモンと臨床* 40: 1229-1235, 1992.
- 7) 高井新一郎: MEN 2 型と RET 遺伝子の変異. *医学のあゆみ* 171: 434-438, 1994.
- 8) 中山智祥, 相馬正義, 影浦博信, 阿部好伸, 伊藤みき, 渡辺昌司, 渡辺吉康, 泉 洋一, 波多野道信: Sipple 症候群における高血圧型と尿中カテコラミンについて. *日内分泌会誌*. 68: 39-50, 1992.
- 9) 高羽夏樹, 小林義幸, 高原史郎, 奥山明彦, 原田博, 佐藤文三, 吉田哲也, 高井新一郎: Sipple 症候群の 1 例. *泌尿紀要* 36: 1309-1312, 1990.
- 10) 黒田 淳, 町田豊平, 大石幸彦, 田代和也, 小寺重行: 同一家系内にみられた Sipple 症候群の 2 例. *臨*

- 泌. 41:985-988, 1987.
- 11) 楠田隆久, 秦 温信, 川崎和雄, 佐藤裕二, 吉本正典, 真鍋邦彦, 平良健康, 内野純一, 森田 穰: Sipple症候群の1例. 北外誌 30:38-43, 1985.
- 12) 谷村 弘, 小林展章, 日笠頼則: 副腎全摘術と副腎自家移植. 外科治療 46:193-199, 1982.
- 13) 有本裕一, 山田靖哉, 西口幸雄, 李 在都, 李 龍彦, 冬広雄一, 馬場 満: 巨大な褐色細胞腫を伴ったSipple症候群の1例. 日臨外医学会誌. 52:448-452, 1991.
- 14) 小林哲郎, 田中規文, 辛 栄成, 馬場将至, 玉木康博, 宮内啓輔, 芝 英一, 高井新一郎, 森 武貞: MEN 2型の褐色細胞腫: 一側副腎摘出の選択. 内分泌外科 8:407-410, 1991.

