

## 原発性アルドステロン症に甲状腺乳頭癌を合併した1例

医真会八尾総合病院消化器センター内科

辻本達寛, 飯岡弘伊, 浪崎正, 豊川泰勲,  
上野貴久美, 鶴藺卓也, 松村吉庸

医真会八尾総合病院泌尿器科

永吉純一, 黒岡公雄, 岩井哲郎

医真会八尾総合病院耳鼻咽喉科

小橋和雄

奈良県立医科大学第3内科学教室

岡本新悟, 福井博

### A CASE OF PRIMARY ALDOSTERONISM ASSOCIATED WITH PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID

TATSUHIRO TSUJIMOTO, HIROI IIOKA, TADASHI NAMISAKI, YASUNORI TOYOKAWA,  
KIKUMI UENO, TAKUYA TSURUZONO and YOSHINOBU MATSUMURA

*Department of Gastroenterology, Ishinkai Yao General Hospital*

JYUNICHI NAGAYOSHI, KIMIO KUROOKA and AKIO IWAI

*Department of Urology, Ishinkai Yao General Hospital*

KAZUO KOBASHI

*Department of Otolaryngology, Ishinkai Yao General Hospital*

SHINGO OKAMOTO and HIROSHI FUKUI

*Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received October 26, 2001

**Abstract:** A 44-year-old man with primary aldosteronism associated with papillary carcinoma of the thyroid is presented. He was admitted to our hospital for further evaluation of periodic paralysis, hypokalemia and hypertension. Laboratory data revealed low plasma renin activity, and elevated plasma aldosterone concentration. These data indicated that the patient had primary aldosteronism. Ultrasonography, dynamic-CT and magnetic resonance imaging demonstrated the existence of a hypovascular tumor in the right adrenal gland. During further examination, a calcified tumor was found in his neck and diagnosed as thyroid carcinoma. The adrenal tumor was removed and its histological diagnosis was aldosterone producing adenoma.

Furthermore, the thyroid tumor was removed, and it was diagnosed as papillary carcinoma in histology. Like this case, primary aldosteronism associated with papillary carcinoma of the thyroid is a rare complication. We discuss the relation between these two diseases with the relevant literature.

**Key words :** primary aldosteronism, papillary carcinoma, MEN

## はじめに

原発性アルドステロン症は、1955年にConn<sup>1)</sup>によって報告されて以来、数多くの症例が見い出され、その合併症も種々のものが報告されている。本邦においては熊谷ら<sup>2)</sup>は307例の調査を行い、その病態はかなり明らかとなった。しかしながら、本症と甲状腺乳頭癌の合併した報告例は極めて少ない。

今回、われわれは原発性アルドステロン症と甲状腺乳頭癌を合併した稀な1例を経験したので、両疾患の合併に関して若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者：44歳，男性。

主 訴：四肢麻痺。

既往歴：39歳時，高血圧症。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：39歳頃より高血圧症を指摘され近医にて降圧剤(Ca-blocker)による治療を受けていた。2000年9月20日、夕方より突然の四肢麻痺が出現し当院受診。低K血症と高血圧症を認め精査加療目的にて入院となる。

入院時身体所見：身長170cm，体重78kg，体温36.9℃，血圧250/150mmHg，脈拍84/分・整。意識は清明。結膜に貧血，黄染は認めない。頸部リンパ節触知せず。甲状腺腫大なし。胸腹部異常所見なし。浮腫なし。四肢麻痺あり。

入院時検査所見：入院時血液検査所見にて，CPKは1076IU/lと上昇し，Kは1.6mEq/lと著明な低下を認めた。高血圧症と四肢麻痺さらに低K血症を認めたことから原発性アルドステロン症を疑い血漿レニン活性，アルドステロンを測定したところ，それぞれ0.1ng/ml以下，380pg/mlであった(Table 1)。

腹部超音波検査所見：右副腎に20×15mm大の辺縁が整で，境界が明瞭，内部が均一な低エコー腫瘍を認め

Table 1. Laboratory data on admission.

<b>【Hematology】</b>	BUN	11.0 mg/dl	Aldosterone	380 pg/ml	
WBC	7260 / $\mu$ l	Glu	98 mg/dl	PRA	<0.1 ng/ml
RBC	441 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Na	148 mEq/l	Cortisol	15.2 $\mu$ g/ml
Hb	13.3 g/dl	K	1.6 mEq/l	Adrenaline	24 pg/ml
PLT	24.5 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Cl	100 mEq/l	Noradrenaline	274 pg/ml
		Ca	8.2 mg/dl	Dopamine	10 pg/ml
<b>【Blood chemistry】</b>	P	1.9 mg/dl	ACTH	23 pg/ml	
TP	6.6 g/dl	CRP	0.4 mg/dl		
Alb	4.0 g/dl			<b>【Tumor marker】</b>	
ZTT	4.0 KU	<b>【Serology】</b>		CEA	1.7 ng/ml
ALP	143 IU/l	MCHA	(-)		
GOT	32 IU/l	TGHA	(-)	<b>【Urinalysis】</b>	
GPT	26 IU/l	ANA	(-)	17-KS	6.4 mg/day
LDH	434 IU/l	TSH	1.2 $\mu$ U/ml	17-OHCS	7.5 mg/day
CPK	1076 IU/l	T3	1.1 ng/ml	K	1.6 g/day
		T4	10.7 $\mu$ g/ml		

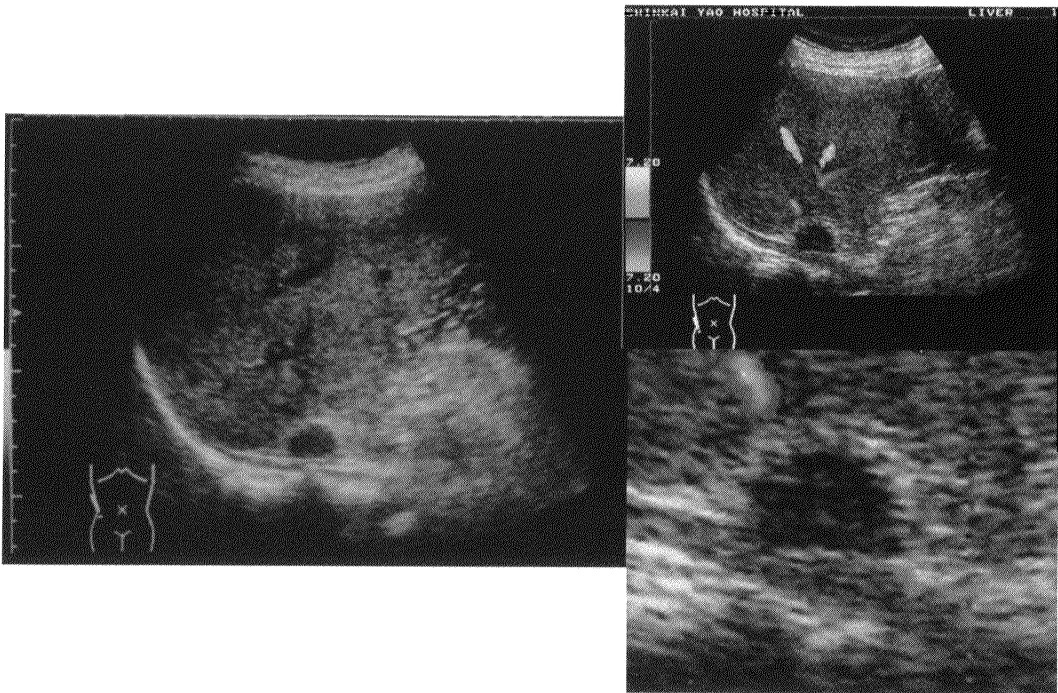


Fig. 1. The ultrasonography of adrenal on admission.

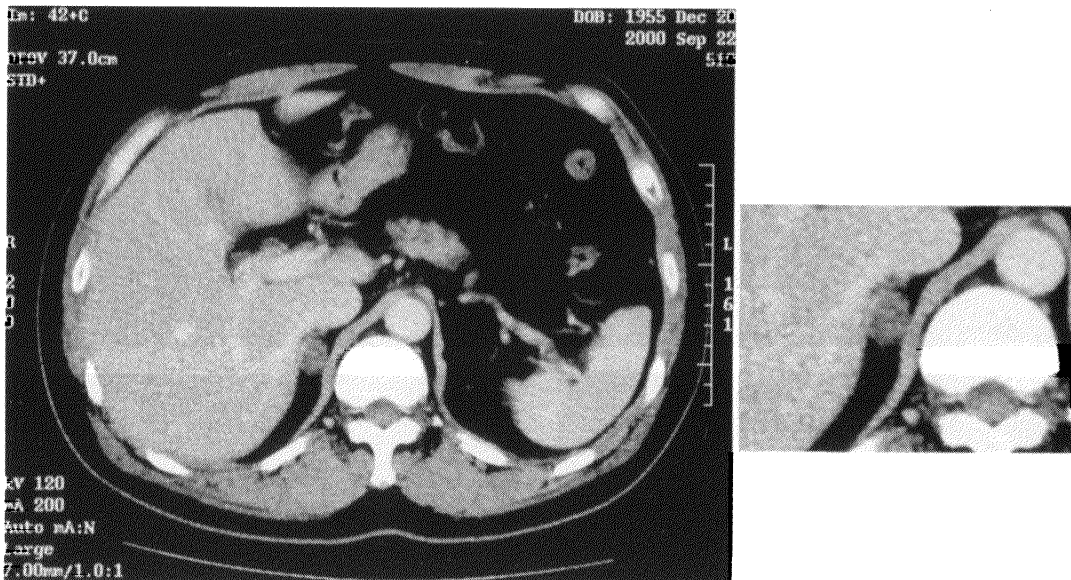


Fig. 2. The enhanced CT scan of adrenal on 3rd hospital day.

た。カラードプラ像では血流は乏しく、右副腎腺腫が疑われた (Fig. 1)。

甲状腺超音波検査所見：甲状腺右葉上極に 8 mm 大の辺縁不整で内部に微小な石灰化を伴う低エコー腫瘍を認めた。

腹部造影 CT 検査所見：右副腎に 20 mm 大の腫瘍を認めた。造影 CT では血流は乏しく右副腎腺腫が疑われた (Fig. 2)。

腹部 MRI 検査所見：右副腎に T1, T2 強調像で低信号, out-of-phase 像では著明な低信号を示す腫瘍を認め、右副腎腺腫が疑われた (Fig. 3)。

副腎静脈血サンプリング所見：右副腎静脈血のアldステロン値は 380 pg/ml, レニン活性は 0.1 ng/ml 以下で、左副腎静脈血のアldステロン値は 150 pg/ml, レニン活性は 0.2 ng/ml と左右差を認めた。また、コルチゾール値は右副腎静脈血は 13.0 μg/ml, 左副腎静脈血は 13.2 μg/ml と左右差を認めなかった。

入院後経過：以上より、甲状腺腫瘍を合併した原発性アldステロン症と診断し、まず 2000 年 11 月 1 日に右副腎腫瘍摘出術を施行した。摘出標本は 25 × 20 mm 大

で、境界が明瞭で内部が均一な黄色腫瘍であった。病理組織では N/C 比は低く、核異型もほとんど認めず、胞体の明るい細胞が索状配列を示していた。膠原線維性の被膜を有しており、周囲への浸潤像も認めず、アldステロン産生副腎腺腫と診断した (Fig. 4)。次に 2001 年 2 月 22 日、甲状腺右葉切除術を施行した。甲状腺右葉上極に 8 mm 大の内部に石灰化を伴う腫瘍を認めた。病理組織では乳頭状の増殖を認め核異型を伴い甲状腺乳頭癌と診断した (Fig. 5)。

手術後の経過は、術後 1 週間には、K は 4.1 mEq/l, アldステロンは 39 pg/ml, レニン活性は 0.5 ng/ml, 尿中 K 排泄量は 0.7 g/day といずれも改善を認めた。また、血圧も正常となった。

### 考 察

原発性アldステロン症は Conn<sup>1)</sup>によって報告された副腎皮質球状層に腺腫あるいは過形成が生じ鉱質コルチコイドであるアldステロンが過剰に産生分泌される疾患である。高血圧症の 0.5~1% を占め、20~40 歳に多く、男性より女性に多い。

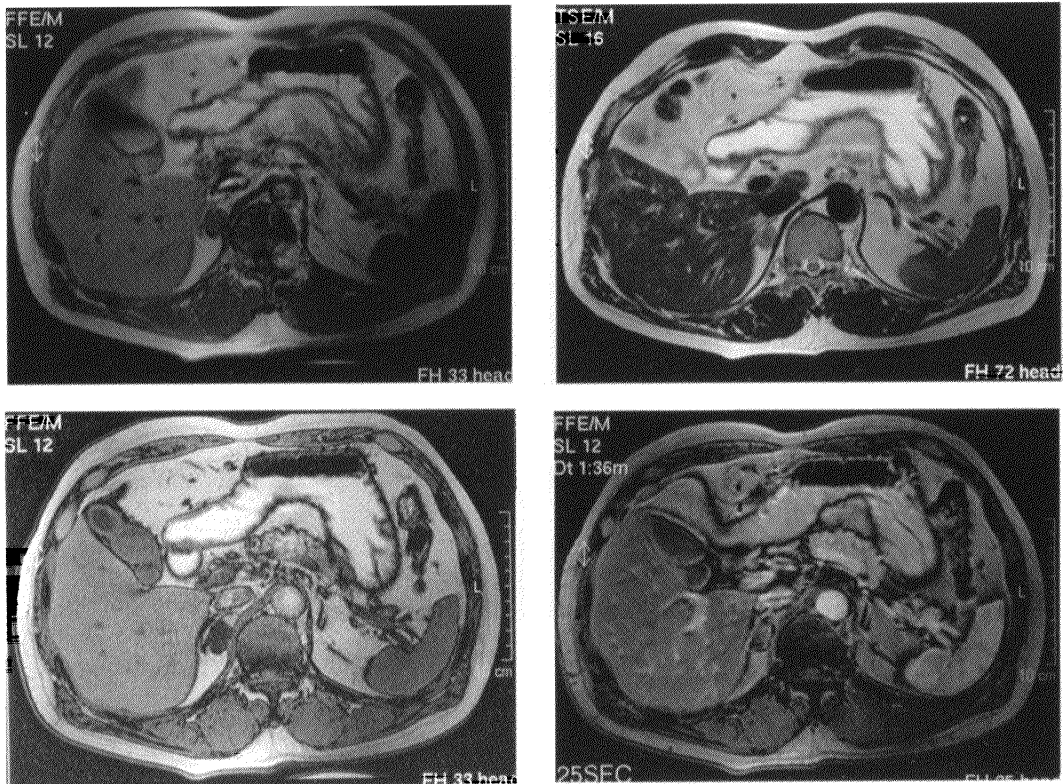


Fig. 3. The MRI of abdomen.

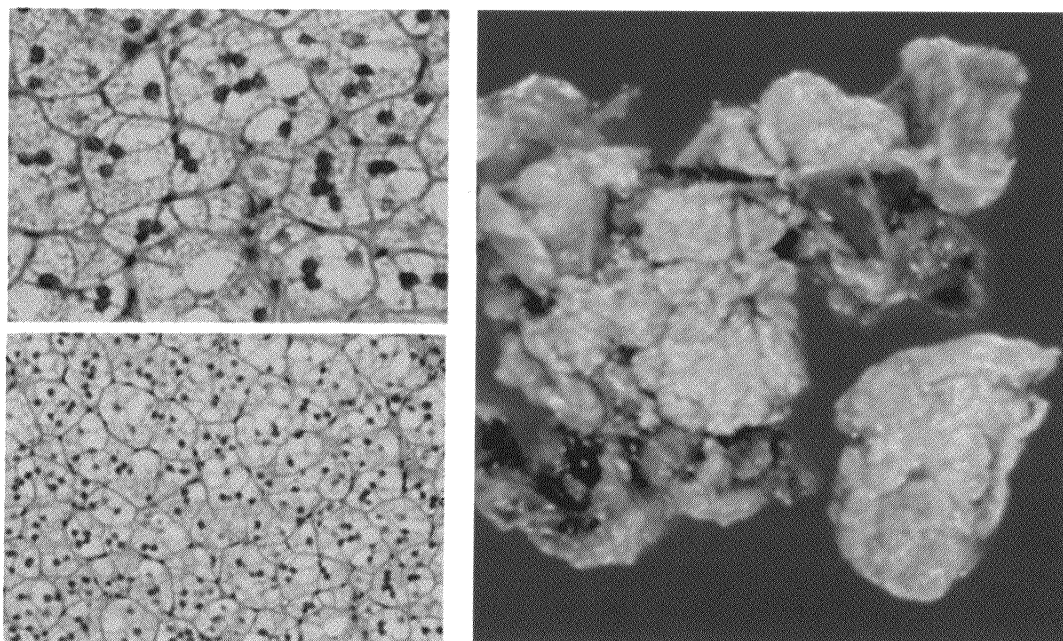


Fig. 4. Macroscopic view of the resected specimen and histological features of resected specimen of adrenal.

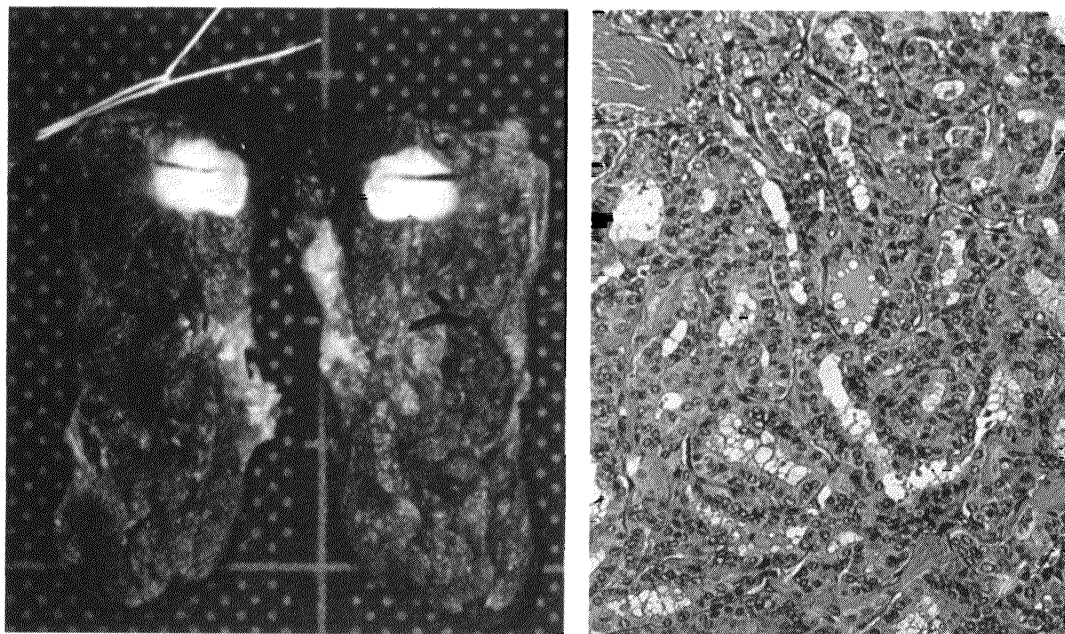


Fig. 5. Macroscopic view of the resected specimen and histological features of resected specimen of thyroid.

一方、甲状腺乳頭癌は、甲状腺濾胞上皮細胞由来の悪性腫瘍である。全甲状腺癌のうち乳頭癌の占める割合は最も高く<sup>3)</sup>、欧米では50~70%<sup>4)</sup>、本邦では70~90%と報告<sup>3,5)</sup>されている。好発年齢は30~60歳代の中老年<sup>6)</sup>にみられ、男女比では女性に2~6倍高い<sup>5,6)</sup>とされる。

今までに報告されている原発性アルドステロン症に甲状腺乳頭癌を合併した症例は本例を含め4例<sup>7-9)</sup>であった。その内訳は男性2例、女性2例で平均年齢は45.5歳だった。全例で高血圧症を認めた。また全例で低カリウム血症を認めたが、四肢麻痺が出現したのは本例が初めてであった。全例で甲状腺と副腎に対して手術が行われ、手術後、血圧や血中アルドステロン、レニン活性、Kの値は正常となった。

過去に報告されている症例では、3例ともMENの可能性があると考察している。MENは複数の内分泌腺に腫瘍性病変あるいは過形成を生じる疾患群であり、従来病変の発生する内分泌腺の組み合わせから、MEN1型、MEN2A型、MEN2B型と分類されてきた<sup>10)</sup>。MEN1型では主に下垂体、副甲状腺、膵臓に病変が生じる<sup>11)</sup>が、末端肥大症、甲状腺癌、原発性アルドステロン症の合併も報告<sup>12)</sup>されている。また、MEN2A型やMEN2B型では甲状腺髄様癌と褐色細胞腫が合併<sup>13,14)</sup>する。

しかし、近年MEN1型ではMEN1遺伝子変異<sup>15)</sup>が、MEN2型ではRET癌遺伝子<sup>16-18)</sup>がその原因遺伝子として同定されるようになり、MENの概念、病態ともに確立されてきた<sup>19)</sup>。原発性アルドステロン症と甲状腺乳頭癌との合併例は、従来のMENの一疾患としてとらえられる合併ではない。しかし、われわれの報告以外にも同様の合併例の報告があり、甲状腺乳頭癌に原発性アルドステロン症を合併した本症例は、両者の単なる合併の可能性は否定できないが、両者の合併に遺伝子レベルあるいは代謝レベルでなんらかの関連を有する可能性も考えられ、今後さらに同様の症例の集積、検討が必要と考えられた。

## 結 語

原発性アルドステロン症に甲状腺乳頭癌を合併した1例を経験したので若干の考察を加え報告した。

本論文の要旨は、第164回日本内科学会近畿地方会(2001年6月、大阪)において発表した。

## 文 献

- 1) Conn, J. W. : Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J. Lab. Clin. Med.* **45** : 3-17, 1955.
- 2) 熊谷 朗, 山本昌弘, 田村 泰, 西川哲男, 鈴木 豊, 松島保久: 本邦における過去10年間の原発性アルドステロン症307例の実際. *日内分泌会誌* **49** : 1362-1378, 1973.
- 3) 小池明彦: 甲状腺癌の病態生理と臨床. *日本医事新報* **3512** : 13-17, 1991.
- 4) Larsen, P. R. and Ingbar, S. H. : The thyroid gland. In : *Williams Textbook of Endocrinology* (Wilson. J. D., Foster. D. U., eds), W. B. Saunders, Philadelphia, pp 467-469, 1992.
- 5) 甲状腺外科検討会甲状腺悪性腫瘍登録委員会: 甲状腺悪性腫瘍登録統計集計(1977-1988). 第23回甲状腺外科検討会抄録 125-130, 1990.
- 6) McConahey, W. M., Hay, I. D., Woolner, L. B., van Heerden, J. A. and Taylor, W. F. : Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970 : initial manifestation, pathologic therapy, and outcome. *Mayo Clin. Proc.* **61** : 978-996, 1986.
- 7) 小林照宗, 大村昌夫, 堀江篤哉, 櫻井健一, 石塚俊治, 飯塚 孝, 西川哲男, 斐 紀典, 青木矩彦, 小杉眞司: 末端肥大症・甲状腺乳頭癌・原発性アルドステロン症を合併した多発性内分泌腺腫瘍症と考えられる2例, *日内分泌会誌特集号* **76** : 141-143, 2000.
- 8) 金子源吾, 千賀 脩, 足田仁志, 堀米直人, 神頭定彦, 桑江克樹, 広瀬 聡, 平栗 学, 宮川 信: 甲状腺乳頭癌に合併した原発性アルドステロン症の1例. *中部外科会31回総会号* **68** : 1995.
- 9) 石飛和幸, 斎藤 裕, 原田義道: 甲状腺乳頭癌を合併した原発性アルドステロン症. *総合臨床* **31** : 560-561, 1982.
- 10) 吉本勝彦: MENの遺伝子変異と疫学. *臨床検査* **42** : 751-757, 1998.
- 11) Wermer, P. : Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am. J. Med.* **16** : 363-371, 1954.
- 12) 木村建彦, 吉本勝彦: MEN1型の臨床と遺伝子異常. *病理と臨床* **15** : 670-677, 1997.
- 13) Steiner, A. L., Goodman, A. D. and Powers, S. R. : Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism. *Am. J. Med.* **45** : 100-104, 1968.



- dism and Cushing's disease : Multiple endocrine neoplasia, Type 2. *Medicine*. **47** : 371-409, 1968.
- 14) Iihara, M., Yamashita, T., Okamoto, T., Kanbe, M., Yamazaki, K., Egawa, S., Yamaguchi, K. and Obara, T. : A nationwide clinical survey of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **27** : 128-134, 1997.
- 15) Chandrasekharappa, S. C., Guru, S. C., Manickam, P., Olufemi, S. E., Collins, F. S., Emmert-Buck, M. R., Debelenko, L. V., Zhuang, Z., Lubensky, I. A., Liotta, L. A., Carbone, J. S., Wang, Y., Roe, B. A., Weisemann, J., Boguski, M. S., Agarwal, S. K., Kester, M. B., Kim, Y. S., Heppner, C., Dong, Q., Spiegel, A. M., Burns, A. L. and Marx, S. J. : Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science*. **276** : 404-407, 1997.
- 16) Mulligan, L.M., Kwok, J. B., Healey, C. S., Elsdon, M.J., Eng, C., Gardner, E., Love, D.R., Mole, S. E., Moore, J.K., Papi, L., Ponder, M.A., Telenius, H., Tunnacliff, A. and Ponder, B. A. J. : Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. **363** : 458-460, 1993.
- 17) Miyauchi, A., Futami, H., Hai, N., Yokozawa, T., Kuma, K., Aoki, N., Kosugi, S., Sugano, K. and Yamaguchi, K. : Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *Jpn. J. Cancer Res.* **90** : 1-5, 1999.
- 18) Lips, C. J., Landsvater, R.M., Hoppener, J. W., Geerdink, R. A., Blijham, G., van Veen, J. M., van Gils, A. P., de Wit, M.J., Zewald, R. A., Berends, M., Beemer, F. A., Brouwers-Smalbraak, J., Jansen, R., Kristian, H., van Amstel, H. K. P., van Vroonhoven, T. and Vroom, T.M. : Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med.* **331** : 828-835, 1994.
- 19) 櫻井晃洋, 池尾靖人, 橋爪潔志 : 多発性内分泌腺腫症の診断基準・病型分類. *内科* **85** : 1842-1844, 2000.