

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道外科雑誌 (1989.06) 34巻1号:37～41.

多発性内分泌腺腫症1型の1手術例

羽賀將衛、坂本尚、武山聡、郷仁、藤森勝、関下芳明、塩野恒夫、黒島振重郎、山口潤、山口俊和

# 多発性内分泌腺腫症 I 型の 1 手術例

羽賀 将衛 坂本 尚 武山 聡 郷 仁  
 藤森 勝 関下 芳明 塩野 恒夫  
 黒島振重郎 山口 潤<sup>1)</sup> 山口 俊和<sup>2)</sup>

## 要 旨

多発性内分泌腺腫症 I 型の症例を経験した。病変は副甲状腺腺腫と睪ラ氏島腫瘍であり、臨床的には、ガストリノーマによる Zollinger-Ellison 症候群を呈した。副甲状腺腺腫および睪腫瘍の摘出により、術前に高値を示したホルモン (PTH, インスリン, グルカゴン, ガストリン) および酵素 (アルカリフォスファターゼ) の血中濃度は、術後速やかに低下。胃潰瘍に対して、胃全摘を行わず H<sub>2</sub> ブロッカーによりコントロールした。

**Key Words** : 多発性内分泌腺腫症 I 型, Zollinger-Ellison 症候群, H<sub>2</sub> ブロッカー

## はじめに

多発性内分泌腺腫症 I 型 (MEN I 型) は下垂体前葉, 副甲状腺, 睪ラ氏島のうちの 2 ケ所以上を含む異なる内分泌腺に過形成, 腺腫, 癌, などの腫瘍性病変が存在する非常に稀な病態である。今回, 当科において, 副甲状腺腺腫と睪ラ氏島腫瘍 (ガストリノーマ, インスリノーマ, グルカゴノーマ) が存在し, 臨床的には Zollinger-Ellison 症候群を呈した MEN I 型の症例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者 : 47 歳, 女性

主 訴 : 心窩部痛

現病歴 : 昭和 58 年 3 月, 難治性胃潰瘍による吐血のため緊急手術 (胃亜全摘, B-II 法) 後, 内服治療を受けていたが, 次第に心窩部痛が増強。昭和 62 年 10 月, 当院放射線科にてエコー, CT により睪尾部および副甲状腺に腫瘍を認め, 精査の結果, MEN I 型と診断。

既往歴 : 昭和 35 年頃, 低血糖あり, インスリノーマの診断にて他医で手術 2 回。

帯広厚生病院外科

帯広厚生病院臨床病理<sup>1)</sup>

本別町国民健康保険病院内科<sup>2)</sup>

家族歴 : 父に胃潰瘍あり。弟がインスリノーマの診断にて手術 2 回。従兄弟 (男) の子供 (男) が低血糖症。

入院時現症 : 身長 151cm, 体重 42kg, 血圧 118/72mmHg, 脈拍 86/min 整, 心電図上 LVH。左前頸部に 4.5×2.5cm 大の甲状腺左葉, その上極に 3×2cm 大, 弾性軟の腫瘤を解知した。夜間, 心窩部痛あり。左季肋部に軽度の圧痛を認めた。

一般検査所見 : 小球性低色素性の貧血を認めた (表 1)。肝機能検査ではアルカリフォスファターゼのみ

表 1 入院時検査所見

血液像	WBC	3200 /mm <sup>3</sup>		
	RBC	392 万/mm <sup>3</sup>		
	Hb	7.9 g/dl		
	Ht	27.3 %		
	Plt	21.2 万/mm <sup>3</sup>		
	肝機能	T.P	6.2 g/dl	電解質
Alb		3.5 g/dl		K 4.1 mEq/l
ChE		351 IU		Cl 106 mEq/l
ALP		1137 IU		Ca 5.3 mEq/l
LAP		34 IU		P 1.2 mEq/l
μ-GTP		9 IU	FBS	92 mg/dl
GOT		14 IU	尿 糖	(-)
GPT		12 IU		
LDH		116 IU		

が異常高値を示した。血清カルシウム値は正常上限であったが、低リン血症を認めた。

内分泌学的検査所見：下垂体前葉，甲状腺に関しては，内分泌学的に異常を認めなかった。PTH およびインスリン，グルカゴン，ガストリンが明かな異常高値を示した（表2）。

放射線学的検査：頭部 CT にて，甲状腺左葉の背側に，甲状腺実質よりも density の低い腫瘍を認めた（図1）。腹部 CT では，脾門部の内側に腫瘍を認め，その内部にさらに density の異なる2つの部分がみられた（図2）。また，選択的脾動脈造影にて，背脾動脈から血流を受ける hypervascular な腫瘍を認めた（図3）。頭部 CT は下垂体には明かな病変は見られなかった。

以上より，副甲状腺腫瘍あるいは過形成，および多ホルモン産生性の膵ラ氏島腫瘍をともなった MEN I 型と診断し，昭和63年1月26日，副甲状腺腫瘍及び膵

腫瘍の切除を行った。

手術所見：甲状腺左葉上極の背側に3.0×2.2×1.0cm大に腫大した副甲状腺を認め，甲状腺左葉とともに副甲状腺切除を行った。膵腫瘍は4.5×4.2×3.6cm大，脾門部に強く癒着しており，膵体尾部脾合併切除を施行した。

病理学的所見：副甲状腺の断面は，黄色，充実性，組織学的には明るい胞体を持つ主細胞を主体とする adenoma であった（図4）。

膵腫瘍の断面は灰黄色，充実性，組織学的には異型

表2 入院時内分泌学的検査

	(正常値)	測定値
GH	(<5 ng/ml)	16.7
PRL	(2~30 ng/ml)	23
ACTH	(<50 pg/ml)	20
TSH	(<6.0 μU/ml)	1.7
T <sub>4</sub> 摂取率	(23.2~32.6%)	23.2
T <sub>4</sub>	(70~180 ng/dl)	127
T <sub>4</sub>	(4.6~12.2 μg/dl)	8.0
PTH	(<120 pg/ml)	509
インスリン	(<12 mCU/ml)	87.2
グルカゴン	(70~160 pg/ml)	292
カストリン	(30~140 pg/ml)	414
セクレチン	(60~120 pg/ml)	74
VIP	(<100 pg/ml)	9



図2

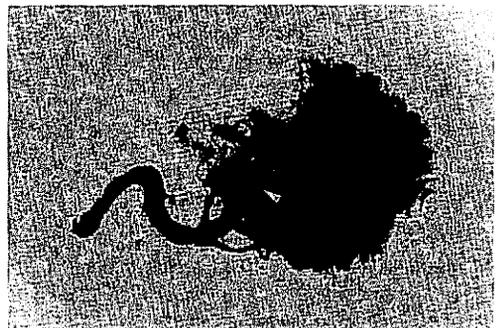


図3 矢印の部分に腫瘍を認める

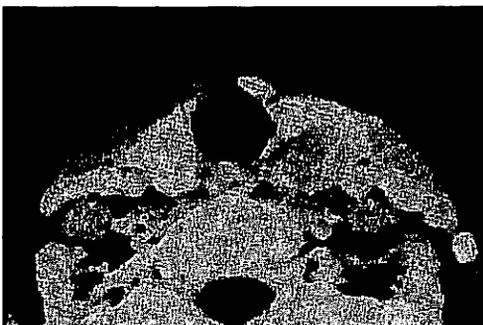


図1

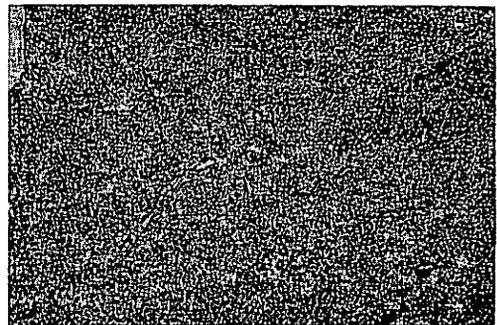


図4

表 3

		手術前	手術後 1 週	手術後 2 週	手術後 6 ヶ月
GH	(<5)	16.7	8.4	4.4	3.1
PRL	(2~30)	23	23	19.2	14.5
ACTH	(<50)	20	20	<10	
PTH	(<120)	509	58	153	100
インスリン	(<12)	87.2	30	27	10.0
グルカゴン	(70~160)	292	209	60	51
ガストリン	(30~140)	414	138	142	102
セクレチン	(60~120)	74	62	60	
VIP	(<100)	9	<5	<5	
ALP	(70~220)	1137	671	653	631
Ca	(4.2~5.7)	5.3	4.2	3.9	3.9
P	(2.7~4.4)	1.2	2.2	2.4	2.8

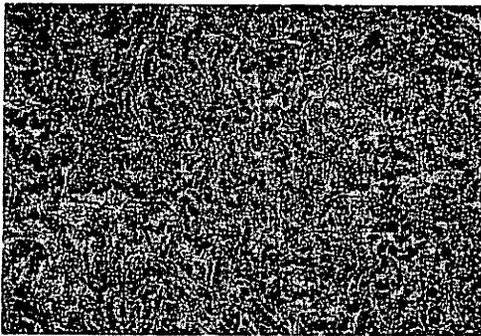


図 5

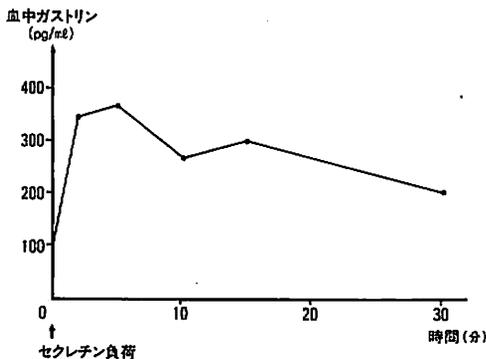


図 6

性のない細胞がリボン状に配列した睪ラ氏島腫瘍であった (図 5)。

術後経過: 術前に高値を示した PTH, インスリン, グルカゴン, ガストリンの血中濃度は, 術後速やかに低下した (表 3)。また, PTH の低下にともない, 血

清アルカリフォスファターゼは明かに低下, 血清カルシウムはやや低下, 血清リンは上昇した。

術後 3 週間頃から再び心窩部痛が出現, 4 週目に施行した胃カメラで残胃に小潰瘍とびらんを認めたが, H<sub>2</sub> ブロッカー (ロキサジンアセテート) の内服により心窩部痛は消失した。術後 6 ヶ月目にガストリンのセクレチン負荷試験を行ったところ, ガストリンの基礎値は正常範囲であったが, セクレチン負荷により奇異性の上昇が見られ (図 6), ガストリノーマの残存が疑われた。この時点でも, 心窩部等の自覚症状はなかった。

## 考 察

2 つ以上の内分泌腺病変の合併は, 1903 年に Erdheim が最初に報告, 1954 年には Wermer<sup>6)</sup> が常染色体優性遺伝の形式をとる遺伝疾患であることを報告し, Wermer 症候群または MEA (multiple endocrine adenomatosis) と呼ばれるようになった。その後, 1961 年に Sipple 症候群が報告<sup>7)</sup>され, 1968 年に Steiner ら<sup>8)</sup>が Wermer 症候群を MEN (multiple endocrine neoplasia) I 型, Sipple 症候群を MEN II 型と呼んでは, この呼称が一般的である。

MEN I 型患者における各臓器の病変の出現頻度は, 副甲状腺 88-97%, 睪ラ氏島 81-84%, 下垂体 51-65%, 副腎皮質 36-41%, 甲状腺 18-27%, と報告されている<sup>1)9)10)</sup>。長沼ら<sup>5)</sup>による本邦における 1960 年から, 1981 年までの集計によれば, MEN I 型は 45 例報告されており病変の頻度は副甲状腺 80%, 睪ラ氏島 73.3%,

下垂体66.7%であった。Eberle と Grün<sup>10)</sup>によれば、副甲状腺、睪ラ氏島、下垂体の3つ全てに病変のあるものはMEN I型の33%に見られ、副甲状腺と睪ラ氏島の方に病変のあったものが46%と量も多くみられた。今回の我々の症例では副甲状腺と睪ラ氏島に病変を認め、最も頻度の高い組合せであった。

MEN I型における副甲状腺病変は、主細胞過形成が特徴的であると言われていたが、実際の報告例では<sup>9)10)</sup>、腺腫62%、過形成28%と腺腫が多く、今回の我々の症例も病理組織学的には腺腫であった。本症例では、血中PTHが正常上限の5倍近い高値を示し、低リン血症を認めたが、血清カルシウムは正常範囲内、尿路結石や骨病変は認められず、副甲状腺機能亢進症は比較的軽度であったと言える。

MEN I型に限らず睪ラ氏島腫瘍の多くはホルモン産生性であると言われ<sup>1)4)</sup>、その頻度の高いものはインスリン、ガストリン、グルカゴン、VIP、ソマトスタチン等である<sup>9)10)</sup>。

症候発現の有無は、ホルモンの産生量ばかりでなく、その生物学的活性、生体内での代謝などによって変わってくる。本症例では、ガストリン、インスリン、グルカゴンが高値を示し、また、インスリノーマの既往をもつが今回はガストリノーマによる Zollinger-Ellison 症候群として発現した。従って、治療の一番の対象は、ガストリノーマによる消化性潰瘍であった。

ガストリノーマは多発性の頻度が約70%と高く<sup>3)4)</sup>、さらにMEN I型に伴う睪腫瘍はほとんどが多発性である<sup>1)3)4)10)</sup>といわれているため、本症例におけるガストリノーマも腹部CTで明かに認められた腫瘍以外にも微小腫瘍が多発している可能性は十分にあった。一般にガストリノーマに対する治療としては、その多発性のため腫瘍切除のみによる根治は困難と考えられ、標的臓器である胃の全摘が重要視されている<sup>1)3)4)10)</sup>。しかし、近年になってH<sub>2</sub>ブロッカーの有効性が確認され、また、腫瘍の部位診断の進歩にともない、必ずしも胃全摘の必要はないという意見もでてきた。すなわち、H<sub>2</sub>ブロッカーによって過酸症を抑え、状態を改善した後に腫瘍の部位診断を積極的に行えば、転移を伴う悪性腫瘍やび慢性の多発腫瘍の例をのぞき、腫瘍切除による根治の可能性もあると言われている<sup>3)4)</sup>。今回、我々は腹部CTにて限局性の睪腫瘍を認め、肝などの多臓器に転移が見られなかったため胃全摘はせず、腫瘍切除のみとした。これにより、術後、血中ガ

ストリンの基礎値は正常化したものの、3週間から胃潰瘍の再発が認められ、セクレチン負荷による奇異性の上昇が見られたため、ガストリノーマの残存が疑われた。これまでの諸家の報告<sup>1)3)4)10)</sup>のようにMEN I型に伴う睪腫瘍では画像診断で明らかにみられた腫瘍以外にも微小腫瘍が多発しているということが、本症例にも当てはまるものと思われた。しかし、本症例では再発した胃潰瘍はH<sub>2</sub>ブロッカーによりコントロールが可能であり、血中ガストリン値の正常化とも合わせて遺残腫瘍からのガストリン分泌は比較的少なく、H<sub>2</sub>ブロッカーにより過酸症は抑えられるものと思われ、今後十分に経過観察するつもりである。

### おわりに

副甲状腺腺腫と睪ラ氏島腫瘍を伴うMEN I型の症例を経験した。副甲状腺機能亢進症は比較的軽度であり、腫瘍切除により改善した。主たる臨床像はガストリノーマによる Zollinger-Ellison 症候群であり、睪腫瘍切除を行ったが、胃全摘は行わなかった。術後、微小腫瘍の遺残によると思われる胃潰瘍の再発を認めたが、H<sub>2</sub>ブロッカーによりコントロールが可能であった。

### 文 献

- 1) 山口 健, 阿部 薫: 多発性内分泌腺腫症 I 型, 内分泌外科, 3: 135, 1986.
- 2) 小原孝男, 藤本吉秀, 伊藤悠基夫, 他: 多内分泌腺腫腫瘍 I 型の上皮小体病変, 内分泌外科, 3: 145, 1986.
- 3) 杉原国扶, 羽生 丕: ガストリノーマ Zollinger-Ellison 症候群の診断と治療内分泌外科, 2: 439, 1985.
- 4) 中村卓次, 黒田 慧: 睪島細胞腫瘍の外科治療の現状, 内分泌外科, 2: 405, 1985.
- 5) 長沼 廣, 笹野伸昭, 小島元子, 他: 1960年から1981年までの本邦における MEN I 型集計, 日内分泌会誌, 59: 341, 1983.
- 6) Wermer, P: Genetic aspects of endocrine glands. Am. J. Med., 16: 363, 1954.
- 7) Sipple, J. H.: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am. J. Med. 31: 163, 1961.
- 8) Steiner, A. L., Goodman, A. D., Powers, S. R.: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushig's disease: Multiple endocrine neoplasia, type 2. Medicine. 47: 371,

1968.

- 9) Bellard, H. S., Frame, B., Hartsock, R. J. : Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine*, 43 : 481, 1964.
- 10) Eberle, F., Grün, R. : Multiple endocrine neoplasia, type I (MEN I). *Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd.*, 46 : 76, 1981.

### Summary

#### A case of multiple endocrine neoplasia (MEN) type I

Masae HAGA, Takashi SAKAMOTO, Satoshi TAKEYAMA, Megumi GOH, Masaru FUJIMORI, Yoshiki SEKISITA, Tsuneo SHIONO, Shinjuro KUROSHIMA, June YANAGUTI<sup>1)</sup> and Toshikazu YAMAGUCHI<sup>2)</sup>

Department of surgery and pathology\* Obihiro Kousei Hospital and Honbetsu Public Hospital\*\*

A 47-years old female with multiple endocrine neoplasia (MEN) type I is reported.

Her chief complaint was epigastralgia and symptom was expressed as Zollinger-Ellison syndrome.

Clinical examinations revealed parathyroid tumor and endocrine pancreatic tumor.

After resection of tumors, elevated values of hormones (PTH, insulin, glucagon and gastrin) and enzyme (AP) decreased rapidly.

For peptic ulcer, total gastrectomy was not choiced, but the lesions were well controlled with H<sub>2</sub> receptor blocking agents.