

AMCoR

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

日本泌尿器科学会雑誌 (1997.12) 88巻12号:1032～1035.

原発性上皮小体機能亢進症,プロラクチン産生下垂体腺腫,十二指腸ガストリン産生カルチノイドの三病変を確認し得たMultiple endocrine neoplasia Type Iの1例

徳光正行、山口 聡、野田 剛、沼田 篤、森川 満、宮田
昌伸、八竹 直

原発性上皮小体機能亢進症, プロラクチン産生下垂体腺腫,
十二指腸ガストリン産生カルチノイドの三病変を確認し得た
Multiple endocrine neoplasia Type I の1例

旭川医科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

徳光 正行 山口 聡 野田 剛 沼田 篤
森川 満 宮田 昌伸 八竹 直

A CASE OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE I WITH PRIMARY
HYPERPARATHYROIDISM, PROLACTIN SECRETING PITUITARY
MICROADENOMA AND GASTRIN SECRETING
DUODENAL CARCINOID

Masayuki Tokumitsu, Satoshi Yamaguchi, Tsuyoshi Noda, Atsushi Numata,
Mitsuru Morikawa, Masanobu Miyata and Sunao Yachiku
Department of Urology, Asahikawa Medical College
(Director: Prof. S. Yachiku)

A case of MEN type I in a 64-year-old man is reported. He had undergone partial duodenectomy because of gastric ulcer and multiple duodenal polyps (gastrin secreting carcinoid). Blood examination revealed hypercalcemia, hyperPTHemia, and hyperprolactinemia. Neck US and CT showed enlargement of 4 parathyroid glands. Brain MRI revealed the microadenoma in left pituitary gland. Total parathyroidectomy with auto-transplantation in the left forearm were performed. Histological examination showed the hyperplasia of the parathyroid. Three and a half year after parathyroidectomy, there was no evidence of recurrence of gastrin secreting tumor and hyperparathyroidism, and enlargement of pituitary microadenoma. This is the first MEN type I case in Japan which have detected 3 endocrine tumors clinically with gastrin secreting duodenal carcinoid.

Key words: MEN type I, primary hyperparathyroidism, gastrin secreting duodenal carcinoid

要旨: 症例は64歳男性。近医での胃潰瘍, 高ガストリン血症の経過観察中, 十二指腸多発性ポリープが確認され, 当院外科にて十二指腸部分切除術を施行し, ガストリン産生カルチノイドと診断された。術後, 高カルシウム血症精査目的に当科紹介。諸検査にて4腺の腫大した原発性上皮小体機能亢進症と診断した。以上よりMEN I型を疑い下垂体病変を検索すると, プロラクチン産生性と考えられる微小腺腫が確認された。上皮小体病変に対し全摘除術および自家移植術を施行した。病理診断は過形成であった。術後3.5年経過したが, ガストリン産生腫瘍や移植腺再発はなく, 下垂体微小腺腫は経過観察中である。十二指腸ガストリン産生カルチノイドを含み, 三病変が臨床的に確認し得たMEN I型は本邦初と思われた。

キーワード: MEN I型, 原発性上皮小体機能亢進症, 十二指腸ガストリン産生カルチノイド

緒 言

Multiple endocrine neoplasia Type I (以下MEN I型と略す)は, 下垂体前葉, 上皮小体, 膵ランゲルハ

ンス島を中心とする複数の内分泌臓器に過形成ないし腫瘍を生じる症候群であるが¹⁾, 三病変すべてが臨床的に確認されることは比較的稀である²⁾。今回われわ

これは、原発性上皮小体機能亢進症、十二指腸ガストリン産生カルチノイド、さらにプロラクチン産生性と考えられる下垂体微小腺腫の三病変を確認し得た1例を経験し、上皮小体全摘除および左前腕自家移植術を施行したので、その上皮小体病変に関する検討を中心に報告する。

症 例

患者：64歳、男性。

主訴：高カルシウム血症精査。

家族歴：両親、3人の兄弟、および2人の子息を含め、既往歴及び採血検査結果にMENを疑わせる所見は認められなかった。

現病歴：1989年11月より近医で胃潰瘍、十二指腸ポリープ、高ガストリン血症の診断にて経過観察されていた。1993年4月、多発性十二指腸ポリープが見られ、内視鏡的治療は困難と判断。当院外科にて十二指腸部分切除術を施行し、免疫組織化学的にガストリン産生カルチノイドと診断された (Fig. 1A)。術後、高カルシウム血症精査目的に当科に転科した。

現症：身長172.5cm、体重52.0kg。頭頸胸腹部いずれにも異常を認めなかった。

検査所見：検尿・末梢血液所見上は異常なく、血生化学検査にて血清Ca 11.3mg/dl (8.0~10.0)、Ca⁺⁺ 3.27mEq/l (2.3~2.6)、P 1.7mg/dl (1.9~4.7) と異常を認めた。ホルモン学的検査では、Intact-PTH

142pg/ml (10~60)、C末端PTH 1.2ng/ml (0.2~1.0)、高感度PTH 5,260pg/ml (150~500) と高値を示した。ガストリン値は124pg/ml (30~140)で、十二指腸部分切除前840pg/mlに比較し、正常域に復しており、他の消化管ホルモン異常はなかった。ガストリン産生腫瘍、上皮小体機能亢進症の存在よりMEN I型を疑い、下垂体ホルモンを検索した。血清プロラクチン値のみが56.3ng/ml (<20)と日内変動なく高値を、またTRH負荷試験においても反応なく持続高値を示した。

頸部超音波・CT検査にて、5~17mmに腫大した上皮小体4腺が確認された (Fig. 2)。TI-Tcシンチグラムでは異所性上皮小体の存在は否定された。骨塩定量検査 (SPA法) では橈骨・尺骨の骨塩量低下が見られた。KUB・IVP、CT検査では尿路結石の存在は認められなかった。頭部MRI検査上、下垂体茎の右方変位と下垂体左側の腫大が見られ、微小腺腫の存在が確認された (Fig. 3)。

以上より、本症例を十二指腸ガストリン産生カルチノイド、原発性上皮小体機能亢進症、プロラクチン産生性と考えられる下垂体微小腺腫を合併したMEN I型と診断した。1993年6月7日、上皮小体全摘および左前腕自家移植術を施行した。摘出腺総重量は3,300mgで、病理組織学的に4腺とも、主細胞・好酸性細胞のびまん性過形成であった (Fig. 1B, C)。術後、低カ

Fig. 1 A: Microscopic view of duodenal carcinoid stained by anti-gastorin serum ($\times 200$). B: Gross appearance of the parathyroid glands. C: Microscopic specimen of parathyroid glands reveals hyperplasia of chief and oxyphil cells (H & E, $\times 200$).

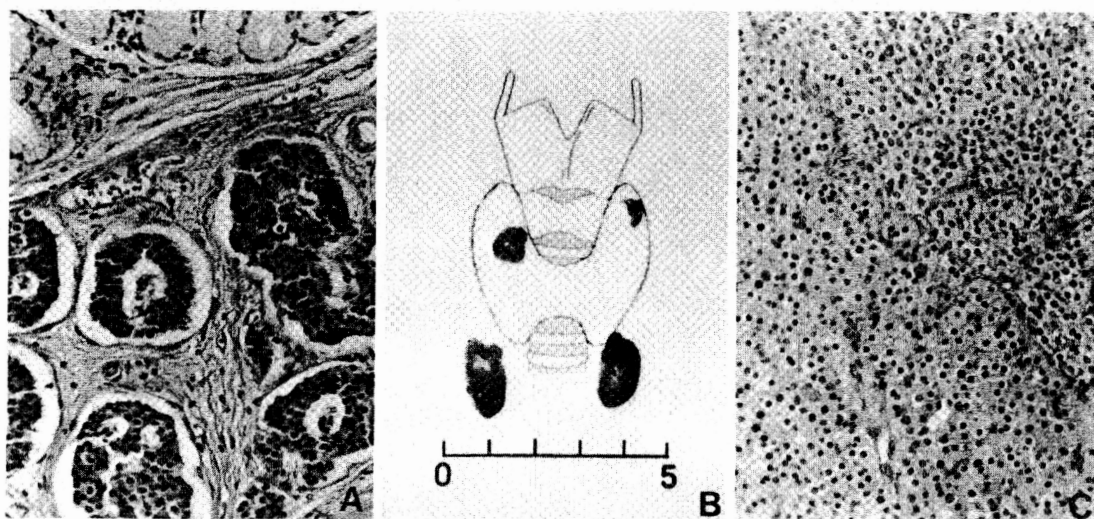


Fig. 2 Neck ultrasonography demonstrates four enlarged parathyroid glands clearly.

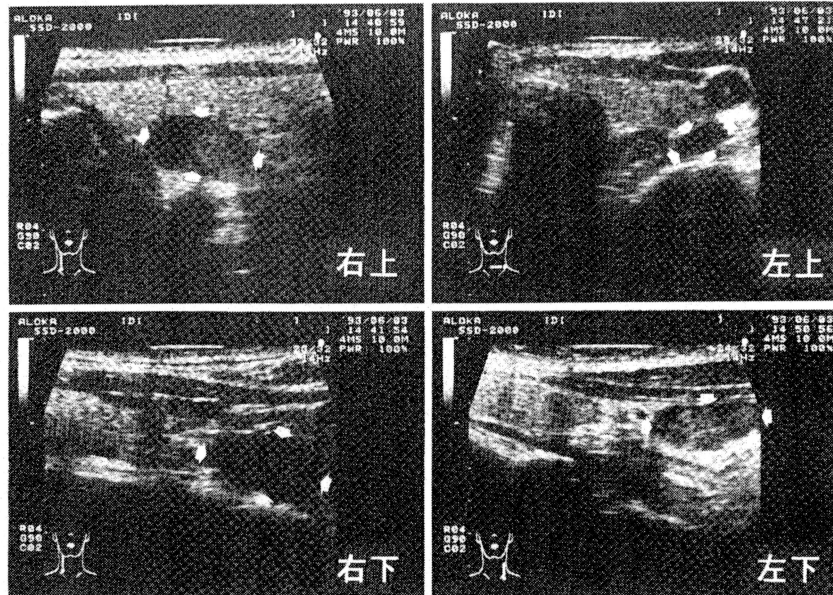
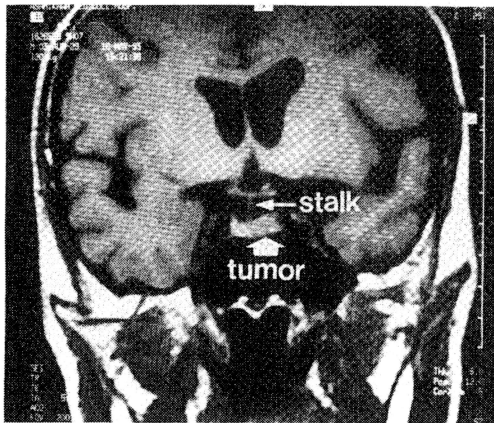


Fig. 3 Brain MRI demonstrates the shift of pituitary stalk to the right side and enlargement of left of pituitary gland.



ルシウム血症に対し、活性型ビタミンDおよびカルシウム製剤の補充を行ったが、移植腺機能の発現が確認され、現在漸減している。また、移植腺の再発は認められていない。消化管については定期採血・内視鏡検査を施行しており、胃潰瘍・カルチノイドの再発を認めていない。下垂体腺腫については、異常を示している血清プロラクチン値の著しい変動、他のホルモン値の変化、MRI検査での腺腫の増大、明らかな症状など

認められず、当院脳神経外科にて観察中である。

考案

Multiple endocrine neoplasia は、複数の内分泌腺に腫瘍性病変を生じる疾患であり、I型は下垂体・上皮小体・腺に、II型は甲状腺・副腎髄質・上皮小体等を中心に病変を認めるものである。近年のホルモン測定・画像診断法の進歩により報告例は年々増加しているもののいまだ稀な疾患である²⁾。MEN I型の診断基準としては、吉本ら²⁾は、散発性のものは2腺以上、また家族性のものは1腺以上の病変が確認されたものと定義している。

その報告によると、1966～1989年に本邦で報告されたMEN I型は、家族性15家系45例、散発性61例、あわせて106例で、やや女性に多く、初発年齢は平均44歳であった。

十二指腸壁に発生したガストリン産生腫瘍を含むMEN I型はこれまで3例の報告²⁾³⁾があるが、2例²⁾は上皮小体病変のみとの合併であり、本症例と同様に上皮小体病変に加え下垂体腫瘍合併も証明された例は1例報告されているのみである³⁾。

一方、カルチノイドの合併は吉本ら²⁾により10例集計されているが、ACTH産生十二指腸カルチノイド1例以外はいずれも非機能性であった。ガストリン産生十二指腸カルチノイド症例である点に関してわれわれ

の調べ得たかぎりでは本症例が1例目と考えられた。

MEN I型における腫瘍性病変の臓器別出現率の検討では、下垂体・膵内病変が各々約60%に見られるのに対し、上皮小体病変は家族性・散発性のいずれにおいても約90%と、最大の出現頻度を示していると報告されている¹⁾²⁾。上皮小体病変を有する症例においては全例で高カルシウム血症が認められているが、その内訳を見ると、自覚症状に乏しい化学型が約40%を占めている点²⁾は特徴的である。

初発症状の出現からMEN I型と診断されるまでの期間は非常に長く、家族性で平均7.2年、散発性で平均9.2年を要している²⁾。本症例も初発から三病変確認まで3.6年経過していた。

このことはMEN I型における各々の腫瘍性病変が異時に出現する特徴があること⁴⁾⁵⁾のみならず、病変が無症候性である可能性が高いことが原因と考えられる。すなわち、前述の如く全症例のうち9割に認められる上皮小体病変のうち約40%が無症候性であること、また全症例のうち6割に認められる下垂体病変においても非機能性腫瘍が多数を占めることもその要因であろう。また、MEN I型に伴う下垂体病変におけるプロラクチノーマの頻度が高い可能性も示唆されているが⁶⁾、症状の現れにくい男性、閉経後の女性に多いことも診断を難しくしているものと推定される。

MEN I型における上皮小体病変に対する治療は、上皮小体垂全摘、もしくは上皮小体全摘および自家移植術が全体の半数に行われていた²⁾。上皮小体病変に関しては吉本ら²⁾やEberleら⁷⁾は全体の約80%が、Ballardら⁸⁾は全体の約50%が多発性であったと報告している。また、Eberleら⁷⁾は全体の約20%、Rizzoliら⁹⁾も全体の26%に術後再発が起きると報告もなされている。したがって手術に際しては、多発性腺腫や過形成の可能性を常に念頭に置き、十分な検索が必要と考えられる。

近年、上皮小体機能亢進症の診断精度の改善、および下垂体病変に対するMRIをはじめとする画像診断法の進歩により、無症候性病変・微小病変の検索が簡便となってきている。MEN I型はいまだ稀な疾患ではあるものの、内分泌腺腫瘍を有する症例、特に上皮小体機能亢進症症例に対して、その存在の可能性を常に念頭に置き、十分な問診と注意深い検索が必要と考えられた。さらに、その遺伝学的背景⁴⁾から、再発もしくは他の内分泌臓器の腫瘍性病変の発生する可能性も高

いと考えられる。本症例においても上皮小体に限らず他の内分泌臓器病変も含め、定期的ホルモン学的・画像診断学的検査の長期継続の必要性が重要と考えられた。

結 語

原発性上皮小体機能亢進症、プロラクチン産生下垂体微小腺腫、さらに十二指腸ガストリン産生カルチノイドの三病変を確認し得たMEN I型の1例を経験し報告した。ガストリン産生十二指腸カルチノイドを合併したMEN I型症例は、われわれの調べ得たかぎりでは本症例が本邦1例目と考えられた。

本論文の要旨は、第322回日本泌尿器科学会北海道地方会(札幌市、1994年)において発表した。

文 献

- 1) 宮内 昭, 高井新一郎: 多発性内分泌腺腫症. 癌と臨床, 別冊, 癌診断・治療マニュアル, p663-671, 篠原出版, 東京, 1989.
- 2) 吉本勝彦, 斎藤史郎: 本邦における多発性内分泌腺腫症1型の実態調査. 日内分泌会誌, 67, 746-774, 1991.
- 3) 土井孝志, 佐々木敏, 内藤広郎, 舟山裕士, 神山泰彦, 高橋道長, 福島浩平, 柴田 近, 瀬上秀雄, 大谷典也, 岩附昭広, 海野倫明, 松野正紀, 大平誠一: 十二指腸microgastrinomaと膵頭部indulinomaを伴った多発性内分泌腺腫症1型の1例. 日消外会誌, 28, 850-854, 1995.
- 4) 吉本勝彦, 斎藤史郎: 多発性内分泌腺腫症の診断基準・病型分類. 内科, 75, 1625-1628, 1995.
- 5) 宮内 昭, 高井新一郎: 多発性内分泌腺腫瘍一本邦症例の集計一. 内分泌外科, 3, 433-439, 1986.
- 6) 丸 義朗, 立川幸治, 平岩 望, 荻野良郎, 紫柴良昌, 渡辺五朗, 中澤英樹, 鶴丸昌彦, 秋山 洋, 松下 央: 副甲状腺機能亢進症を共通症状とし, Zollinger-Ellison症候群, Prolactinomaなどの罹患者を含むMEN I型の一家系. 日内分泌会誌, 61, 872-881, 1995.
- 7) Eberle, F. and Grun, R.: Multiple endocrine neoplasia, type I (MEN I). *Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd*, 64, 75-149, 1981.
- 8) Ballard, H.S., Frame, B. and Hartsock, R.J.: Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine*, 43, 481-516, 1964.
- 9) Rizzoli, R., Green, J. III and Marx, S.J.: Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type 1. Long-term follow up of serum calcium levels after parathyroidectomy. *Am. J. Med.*, 78, 467-474, 1985.
(1996年11月25日受付, 1997年7月31日受理)