

本邦における多発性内分泌腺腫瘍症1型の実態調査

徳島大学医学部第一内科¹⁾, 臨床分子栄養²⁾

吉本勝彦¹⁾²⁾, 斎藤史郎¹⁾

Clinical Characteristics in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: A review of 106 patients

Katsuhiko YOSHIMOTO^{1,2}, Shiro SAITO¹

1. The First Department of Internal Medicine
2. Otsuka Department of Clinical and Molecular Nutrition,
School of Medicine, The University of Tokushima,
Tokushima, Japan

A review of 106 patients with multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 reported between 1966–1989 in Japan was conducted in order to clarify the natural history of this disease. Sporadic MEN 1 was found in 61 patients, and familial MEN 1 was found in 45 patients from 15 families. The mean ages at diagnosis of the two groups were 46.2 and 41.3 years, respectively, and the male to female ratio was 3:4.

With regards to the involvement of the pituitary, parathyroid and endocrine pancreas, the combination of three endocrine glands was 31%, and that of two was 48%, in which the pituitary, parathyroid and endocrine pancreas had tumorous lesions in 60%, 88% and 63%, respectively.

The first clinical manifestations of MEN 1 were the symptoms of hyperparathyroidism (32%), pituitary tumors (26%), peptic ulcer (28%) and hypoglycemia (13%). These symptoms appeared between 6 and 57 years of age (mean 34 years). The main clinical symptoms of the pituitary tumors were acromegaly and gigantism (37%), galactorrhea-amenorrhea syndrome (20%), Cushing's disease (10%) and visual disturbance due to compression of the tumor (20%). The clinical manifestations of hyperparathyroidism were mainly asymptomatic hypercalcemia (41%), nephrolithiasis (42%) and osteitis fibrosa (5%). In the patients with pancreatic tumor, Zollinger-Ellison syndrome (52%) and hypoglycemic symptoms (42%) were found. Tumors in the adrenal cortex, thyroid, carcinoid and lipoma were detected in association with MEN 1 in the frequencies of 28%, 21%, 9% and 5%, respectively.

Death was reported in 37 patients between 9 and 86 years of age (mean 50.0 years). The cause of death was gastrointestinal bleeding and perforation (45%), surgery (24%) and disseminated carcinomatosis (18%).

Recently, the gene predisposing to this syndrome has been assigned to chromosome 11 (11q13) in non-Japanese cases but not yet in Japanese MEN 1 patients.

結 言

多発性内分泌腺腫瘍症 multiple endocrine neoplasia (MEN) は複数の内分泌腺に特定の組合せて腫瘍性病変を生じる疾患で、しばしば家族性に発症し、その場合は常染色体優性遺伝の形式をとる。本症は腫瘍性病変の組合せにより1型、2A型、2B型に分類され、1型は下垂体・副甲状腺・膵内分泌細胞に過形成ないし腫瘍を生じるものをいう。

近年、ホルモン測定法や画像診断法の進歩により本症の報告例は年々増加しているが、まだ稀な疾患である。従って本疾患の原因の解明と、診断法および治療法の開発には、その実態を調査し、病態を把握することが重要である。本症については欧米と本邦には幾つかの報告があり、臨床像が調査されている²⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁶⁾²⁰⁾。我々は1966年～1989年までに報告されたMEN 1型の症例について臨床所見、予後などを詳細に検討したので報告する。

対象及び方法

1966年から1989年までに本邦の原著論文や学会抄録により報告されたMEN 1型症例を集めた。その中で不明な点や報告後の経過を知るため、60施設にアンケート用紙を発送し、半数の施設から回答が得られた。アンケート未回答の施設には転帰について電話による聞き取り調査を行った。MEN 1型の診断基準は、(1) 2つまたは3つの内分泌腺の腫瘍性病変が手術または剖検により確認されている。(2) 1つの内分泌腺の腫瘍性病変が手術により確認され、他の内分泌腺病変も内分泌検査や画像診断で、ほぼ間違いがないと診断された症例とした。さらに、(3) 家族性の場合には1つの内分泌腺の腫瘍性病変だけの症例も集計に加えた。しかし、家族に高カルシウム血症や、胃・十二指腸潰瘍の症例が認められても、手術や剖検で腫瘍性病変が確かめられていなければ、家族性MEN 1型からは除外した。

成績及び考察

1. 頻度・性別・年齢・病型

MEN 1型は本邦では、1966年から1989年までの24年間に106例報告されており、表1のように、男女比は3:4で女性にやや多い。Eberle と Grün⁵⁾ や Croisier ら⁴⁾によると、女性の割合はそれぞれ57%、45.5%であり、本邦例の結果と一致している。

診断時の年齢は9～86歳(平均44.2歳)で、家族性は散発性に比べ約5年早く診断されている。Ballard ら²⁾の集計では、年齢分布は15～77歳で、女性は30歳代に、男性は40歳代に多い。Eberle と Grün⁵⁾らによると、発症年齢は8～88歳で、30～50歳が最も多いが、122例中7例は8～14歳に発症している。

本邦では家族性は15家系45例、散発性は61例であったが、家族性発症を Eberle と Grün⁵⁾は56%、Croisier ら⁴⁾は45.5%と報告している。本症は、遺伝性の疾患で、浸透率も高いとされているが、散発性が約半数を占めた理由として、(1) 家族調査が不十分であること。(2) 子供が少数であること。(3) 新たな突然変異により発生した可能性。(4) 偶然に2つの内分泌腺病変が合併した場合などが考えられる。

2. 腫瘍性病変の組合せ

下垂体・副甲状腺・膵内分泌細胞に病変がみられる例は31%と少なく、2腺病変が48%と多い(表2)。しかし、診断時の平均年齢に差はない。家族性の21例では1内分泌腺病変を認めている。

表. 1 MEN1型の病理・性別・年齢

家族性		45例 (15家系)
男	19	41.8±13.1*歳(16~68歳)
女	25	40.9±16.2 歳(14~74歳)
不明	1	
	45	41.3±15.0 歳
散発性		61例
男	26	46.5±10.8 歳(29~66歳)
女	34	46.1±16.7 歳(9~86歳)
不明	1	
	61	46.2±14.5 歳
合計		
男	45例	
女	59例	
不明	2例	
	106例	44.2±14.9 歳

*平均値±標準誤差

表. 2 MEN1型の腫瘍性病変の組み合わせ

	3内分泌腺			2内分泌腺			1内分泌腺			不明	合計
	下・副・腺	下・副	腺	下・副	副・腺	副・腺	下	副	腺		
家族性	9	7	1	7			4	15	2		45 (1)
散発性	24 (4)	13* (2)	6 (1)	17* (2)						1	61 (9)
合計	33 (3)	20 (2)	7 (1)	24 (3)			4	15	2	1	106 (10)

*: ハラカソクテリオーマ合併例 1例を含む (): 加チノイト合併例
下, 下垂体; 副, 副甲状腺; 腺, 腺内分泌細胞

表. 3 MEN1型の腫瘍性病変とその出現率

病変	家族性45例	散発性61例	合計 106例
下垂体	21(47%)	43(70%)	64(60%)
副甲状腺	38(84%)	54(89%)	93(88%)
腺内分泌細胞	19(42%)	47(77%)	67(63%)
副腎皮質	3	27	30
甲状腺	3	19	22
その他			
加チノイト	1	9	10
脂肪腫	2	3	5
ハラカソクテリオーマ		2	2
不明		1	1

2腺病変のうち、下垂体・副甲状腺の組合せが19%（2腺以上では24%）、副甲状腺・膵内分泌細胞は23%（29%）、下垂体・膵内分泌細胞は7%（8%）であった。家族性と散発性の間では、病変の組合せには差がなかった。外国の報告²⁵⁾では3腺の組合せが33-44%と多く、下垂体・膵内分泌細胞の組合せは本邦例と同様に少ない。

内分泌腺別では副甲状腺が最も高率（88%）で、膵内分泌細胞（63%）及び下垂体病変（60%）がこれに次ぐ（表3）。従来⁴⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁶⁾でも、副甲状腺病変が多いが、膵内分泌細胞病変は下垂体病変より頻度が高い⁴⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁶⁾。我々のデータとの差は診断基準の差によるのかもしれない。特にZollinger-Ellison 症候群の場合には、消化性潰瘍の存在と血漿ガストリン高値だけでは膵腫瘍と判定できないので、我々は膵に腫瘍が画像的に、あるいは手術で確認された例のみをMEN 1型の病変としている。この理由により我々の報告では膵内分泌細胞病変が少なく集計されているのかもしれない。また、十二指腸壁や腸間膜に発生したガストリノーマによる本症候群が、それぞれ2例、1例にみられたが、いずれも副甲状腺腫瘍のみとの組み合わせであった。今回の集計ではMEN 1型の膵腫瘍を膵内分泌細胞腫瘍と定義したため、これらの症例はガストリノーマが膵外病変であることにより除外した。下垂体病変が剖検例でも報告が少ないのは、開頭の許可が得られにくいことも影響していると思われる。その他の腫瘍は表3のように、散発例に多い。

3. 初発症状

副甲状腺機能亢進（高カルシウム血症）が最も多く、ついで消化性潰瘍あるいは関連症状、下垂体機能異常及びその腫瘍による圧迫症状、低血糖症状、水様性下痢の順であった（表4）。家族性と散発性では初発症状はそれぞれ平均34.4歳、33.3歳に出現している。副甲状腺病変が最も早期に発生するとする報告¹¹⁾もあるが、各種の症状の出現時期に明らかな差はない⁵⁾ともいわれている。我々の集計では副甲状腺機能亢進は30歳代半ばに、主に尿路結石の症状で出現しているが、実際には生化学的高カルシウム血症はより早い時期に出現していると思われる。本邦では、家族性で12歳時に低血糖症状が出現した例²¹⁾、散発性で6歳時に巨人症が出現した例¹⁾が最も若い発症である。初発症状の出現からMEN 1型と診断されるまでに家族性で平均7.2年、散発性で平均9.2年を要している。

表. 4 MEN1型の初発症状

初発症状の記載されているもの	家族性	散発性	合計
	25	51	76
1. 副甲状腺機能異常 によるもの（腺炎を含む）	9	15	24
2. 下垂体機能異常及び 腫瘍による圧迫症状	7	13	20
3. 消化性潰瘍あるいはそれに 関連した症状	4	17	21
4. 低血糖	5	5	10
5. 水様性下痢	0	1	1

表. 5 MEN1型における下垂体病変の症候・病理・治療

	家族性	散发性	合計
下垂体病変の症例数	22	43	64
男	8	16	24
女	14	27	42
症候の記載のあるもの	20	48	69
先端巨大症	4	13	17
巨人症	0	1	1
乳汁漏出・無月経症候群	4	6	10
クッシング病	1	4	5
下垂体機能低下症	1	0	1
尿崩症	0	1	1
視野障害	4	6	11
非機能性腫瘍	6	17	23
病理所見の記載のあるもの	11	25	36
腺腫(嫌色素性)	7	7	14
(好酸性)	1	8	9
(好塩基性)	0	1	1
(嫌色素性+好酸性)	0	1	1
(不明)	2	3	5
過形成	0	5	5
過形成+腺腫(嫌色素性)	1	0	1
治療の記載のあるもの	11	23	34
手術	4	8	12
手術+放射線	2	2	4
手術+薬物	1	2	3
放射線	0	2	2
放射線+薬物	0	1	1
薬物	4	6	10
手術+放射線+薬物	0	2	2

4. 下垂体病変

下垂体病変は表5のように男女比は1:1.8で女性に多く, Eberle と Grün⁵⁾の報告と同じである。その理由として, 無月経や乳汁漏出が女性の症状であることがあげられる。

下垂体病変では, 産生するホルモンの種類に応じて特徴的な症候が出現する。先端巨大症・下垂体性巨人症が37%と最も多く, ついで乳汁漏出・無月経症候群20%, クッシング病10%の順であった。興味あることに, クッシング症候を呈した MEN 1型患者のなかには, クッシング病のほかに, カルチノイドによる異所性 ACTH 産生, パラグングリオーマによる CRH-ACTH 産生, 膵内分泌腫瘍の肝転移巣の ACTH 産生などがそれぞれ1例認められている。一方, 腺腫の圧迫症状による視野障害を契機に発見された例は20%に認められた。他の報告では, 先端巨大症は30~31.3%²⁾⁴⁾⁵⁾, 乳汁漏出・無月経症候群は20~23%²⁾⁴⁾⁵⁾, クッシング病3%⁵⁾, 無症候性腫瘍27%⁵⁾, 腫瘍による局所症状14%⁵⁾, 下垂体機能低下症27%⁵⁾の頻度で見られる。本邦集計との大きな差は下垂体機能低下症が本邦例では2%と少ないのに対し, Eberle & Grün ら⁵⁾は27%に認めている点である。ただし, 腫瘍によって汎下垂体機能低下症がおこることはまれなので, 彼らの集計には部分的下垂体機能低下症をかなり含んでいる可能性が強い。本邦では汎下垂体機能低下症は1例しか報告されて

いない。先端巨大症、乳汁漏出・無月経症候群あるいは無月経のみと、腫瘍による圧迫症状の3つを合併したものは5例に認められた。プロラクチノーマはほとんど女性例であり、男性の1例は尿崩症を合併していた。

病理所見では、腺腫が84%で、そのうち嫌色素性が47%をしめた。過形成は14%に認められたが、いずれも剖検例で、このうち2例は先端巨大症の症候を示した。腺腫と過形成が混在した例も1例報告されている。Eberle と Grün⁹⁾、Grosier ら⁴⁾は6%と19%に過形成を、3%と2%に悪性所見を認めているが、本邦では悪性例は報告されていない。下垂体腺腫の多発例は非常に少ないが、本邦では1例あり、直径5mm 程度の腺腫が前葉内に数個存在していた¹⁹⁾。外国では Lips により1例報告されている¹⁰⁾。

治療に関しては、手術単独が最も多く、先端巨大症・プロラクチノーマでは薬物（プロモクリプチン）単独、または手術や放射線照射との併用が44%にみられた。放射線単独療法は1960年代の先端巨大症2例のみで、その後は腫瘍の摘出が不完全な例に行われている。経過観察は6例であった。

表. 6 MEN1型における副甲状腺病変の症候・病理・治療

	家族性	散发性	合計
副甲状腺病変の症例数	38	54	92
男	15	24	39
女	22	30	52
不明	1	0	1
症候の記載のあるもの	38	41	79
骨病変	2	2	4
尿路結石症	14	18	32
高カルシウム血症	16	16	32
副甲状腺機能亢進とのみ	5	2	7
膵炎	0	0	1
高カルシウム血症 [〜]	0	3	3
病理所見の記載のあるもの	33	48	81
過形成	28	30	58
過形成+嚢胞	0	1	1
過形成+腺腫	0	2	2
腺腫（単発）	0	8	8
（多数）	1	5	6
（数不明）	3	2	5
癌	1	0	1
手術の記載のあるもの	32	28	60
1腺摘出	2	5	7
2腺摘出	3	4	7
2腺2/3摘出	1	0	1
3腺摘出	2	4	6
3腺摘出+自家移植	2	0	2
3腺半摘出	13	6	19
4腺摘出+自家移植	7	7	14
手術とのみ記載	3	1	4
術後血清カルシウム値の記載のあるもの	13	23	36
正常	3	14	17
高値	3	5	8
低値あるいは カルシウム・ビタミンD剤服用中	7	4	11

5. 副甲状腺

高カルシウム血症が存在していても、79例中32例(41%)が無症候であった(表6)。外国例では42%⁵⁾、または70%⁴⁾に生化学的高カルシウム血症を認めている。副甲状腺機能亢進症が初発症状であるのは32%(表4)で、その大部分は尿路結石による。Marx¹²⁾は、副甲状腺機能亢進症の症状は、15歳まではあられせず、35歳前後で出現するとしており、我々の調査では最年少は19歳であった。血清カルシウム値の平均は、家族性で $12.0 \pm 1.1 \text{mg/dl}$ 、散発性で $11.8 \pm 1.1 \text{mg/dl}$ で差は認められなかった。

MEN 1型の副甲状腺病変は多発性であることが特徴で、Ballard らは53%²⁾、Eberle と Grün は81.5%⁵⁾、Croisier らは66%⁴⁾と報告している。我々の調査では病変の数が正確に記載されていない例があり、厳密には検討できないが、単発性腺腫あるいは数不明の腺腫がそれぞれ10%、6%であったので、残りの84%が多発性ということになる。一方、手術の記載から1腺摘出、手術のみがそれぞれ11%、7%であるので、82%が多発性ということになる。特に初期の症例では手術時に副甲状腺全部が確認できてはいないので、多発性の頻度もっと高いと考えられる。

病理所見を表6に示したが、まれな例として過形成として手術された9年後、腎癌で死亡の際の剖検で副甲状腺癌の転移が確認された例がある¹⁵⁾。MEN 1型の副甲状腺病変は主細胞過形成が多く、4腺(時に5腺)のすべてに病変があると考えられている。しかし、Eberle と Grün⁵⁾は腺腫及び多発性腺腫が62%、過形成が8%、腺腫+過形成が10%、Croisier ら⁴⁾も腺腫78%、過形成21%と報告しており、腺腫の多いことが本邦例と異なる。

治療は、本邦では3腺半摘出が32%、4腺摘出+一部自家移植が23%、1腺ないし2腺のみ摘出が23%であった。術後、血清カルシウムが高値のものが22%あるが、これは1-2腺に局限した病変と誤診し、不十分な摘除に終わったことに原因があると考えられる。Eberle と Grün⁵⁾は20%に再発を認め、異所性副甲状腺の割合は少ないとしている。Rizzoli ら¹⁷⁾も術後再発が26%、低カルシウム血症が18%と報告している。治療上興味深い点は、原発性副甲状腺機能亢進症と Zollinger-Ellison 症候群の合併例で、副甲状腺手術後に胃酸分泌が減少し、H₂ ブロッカーの使用量も減少したという症例である⁶⁾。本邦では術後血漿ガストリン値と胃酸分泌量が正常化したものが3例報告されているが、そのうちの2例ではセクレチンに対するガストリンの奇異性分泌反応は残存していた。

表. 7 MEN1型における腺病変の症候・病理

	家族性	散発性	合計
腺病変の症例数	19	47	66
男	6	20	26
女	13	27	40
症候の記載のあるもの	18	32	50
Z-E症候群	7	19	26
ワリナー	9	12	21
WDHA症候群	0	1	1
異所性GHRH症候群	2	0	2
病理所見の記載のあるもの	16	44	60
過形成	0	5	5
過形成+腺腫	3	3	6
腺腫(単発)	0	8	8
腺腫(多発)	8	20	28
(数不明)	1	2	3
癌	1	3	4
癌+過形成	0	1	1
癌+腺腫+過形成	0	2	2
加ナド	1	0	1
腫瘍とのみ	2	0	2

Z-E症候群、Zollinger-Ellison症候群

6. 膵内分泌細胞

Zollinger-Ellison 症候群とインスリノーマが高率にみられ、まれに異所性 GHRH 症候群や WDHA 症候群を生じる(表7)。また多発性腺腫のうち3例にインスリノーマとガストリノーマの合併がみられた。これは MEN 1型と関連のない膵内分泌腫瘍ではインスリノーマ70%、Zollinger-Ellison 症候群10%の頻度であることから¹⁴⁾、MEN 1型では Zollinger-Ellison 症候群が多いことがわかる。本邦では Zollinger-Ellison 症候群の割合が外国例⁴⁾⁵⁾に比べ少ないのは、膵ガストリノーマを手術・剖検あるいは画像的に確認することが必要という基準で MEN 1型症例を選択したことが理由の一つと考えられる。免疫組織化学的に証明されたグルカゴン産生腫瘍が4例、pancreatic polypeptide 産生腫瘍が2例報告されているが、いずれも特異的な症状を呈していない。

GHRH 産生膵腫瘍の本邦の2例は家族性で、1例の下垂体病変は嫌色素性腺腫であり、我々の経験した他の1例も、GH 産生細胞の腫瘍性変化が疑われている。

病理所見(表7)では、多発性の腫瘍が多く、外国例⁴⁾⁵⁾とほぼ同じ頻度である。本邦では癌(転移あるいは浸潤のみられる腫瘍を癌と定義している)が12%に認められたが、Eberle と Grün⁵⁾の25%、Croisier ら⁴⁾の35.7%に比べると少ない。本邦例ではガストリノーマ、インスリノーマともに欧米例⁴⁾⁵⁾に比べ癌の頻度が低い。膵病変の治療には、手術と薬物療法(H₂ ブロッカー)が行われている。術後の再発例はインスリノーマで3例、ガストリノーマで2例に認められた。

7. 副腎皮質病変

表3に示したように30例(28%)に認められ、頻度は外国例²⁾⁴⁾⁵⁾と同じである。組織学的には、過形成は57%で、このうち29%が両側性であった。腺腫43%、癌、myelolipoma は各3%であった。

8. 甲状腺病変

22例(21%)(家族性3例、散発性19例)に認められ、外国の報告²⁾⁴⁾⁵⁾と同様の頻度である。内訳は腺腫7、腺腫様甲状腺腫5、癌(主に乳頭癌)5、その他5で、甲状腺機能亢進症の合併が2例に認められた。

9. カルチノイド

カルチノイドは10例(9%)で、欧米の報告²⁾⁴⁾⁵⁾と同様の頻度であり、これは一般の剖検例よりも高い。一般のカルチノイドは腸管下部(回腸、虫垂、直腸)に発生することが多いが、MEN 1型では前腸由来の臓器に多い⁵⁾。本邦の10例では気管支1例、十二指腸6例、腸、胃、胆道各1例で3例に悪性所見をみとめた。ACTH 産生十二指腸カルチノイドの1例を除き、他は非機能性であった。

10. 脂肪腫

多くは皮下にみられるが、時に内蔵にも脂肪腫が生じる。本邦では5例報告されている。

11. 非内分泌腫瘍

胃癌、大腸ポリープ、卵巣嚢腫各2例、乳癌、腎癌、直腸癌、膀胱腺癌、軟骨肉腫、網膜芽細胞腫、胸腺腫、胃粘膜腺腫、大腸腺腫、皮膚線維腫、肝血管腫、皮様嚢腫、乳腺腫瘍、耳下腺腫瘍各1例の合併がみられ、偶然の合併と考えられる。

12. 手術順序

一般的には最も重篤な症状を示す病変から手術を行うのが原則とされている。最も多い副甲状腺、膵の組み合わせでは副甲状腺に続いて膵を手術したものが13例中9例と多く、逆は4例と少ない。複数回の手術に要した期間は1年以内が23例中12例、10年以上が3例あり、最長は下垂体腫瘍の手術(14歳)をうけたあと、26年後に副甲状腺と膵の手術をうけた例がある¹⁸⁾。

13. 死因

107例中37例が死亡し、33例で死因が記載されている。内訳は消化性潰瘍による出血、穿孔が15例、術後死8例、他の悪性腫瘍によるものが6例、肺炎2例、高カルシウムクリーゼ及び脳血管障害各1例であった。Eberle & Grün⁵⁾も消化性潰瘍33%、術後死27%、悪性腫瘍11%、高カルシウムクリーゼ11%、下垂体腫瘍8%、感染6%、低血糖性昏睡3%と報告している。本邦例の死亡年齢の平均は、50.0歳であった。H₂ ブロッカーの登場後、1985年の1例を最後に、消化性潰瘍による死亡例は報告されていない。したがって、最近では、MEN 1型は比較的予後良好な疾患と考えられている。

14. 剖検報告例及び生存中の症状出現頻度

剖検例は31例が報告されており、家族性(3例)にくらべ、散発性(28例)の方が多。このうち、剖検時2~3腺に病変が認められたが、生存中にMEN 1型の症状を示さなかったものが31例中7例あり、6例は散発性であった。

15. 長期予後

長期予後を決定するのは膵内分泌腫瘍とされているが、これは消化性潰瘍による出血、穿孔死が多いことによる。Öberg¹⁶⁾は膵内分泌腫瘍の生存期間は孤発性では診断時から平均5.8年であるが、MEN 1型では平均15.1年で、その約70%は20年生存すると報告している。しかし我国では本症の長期予後に関するデータはほとんどなく、1990年12月の時点で、生存が確認されているものは56例、死亡37例、転帰不明13例であった。また生存者で観察されている期間の最長は15年で、長期にわたる追跡例は少ない。

16. 家系員のスクリーニング

本邦ではスクリーニングで発見された患者の最年少者は、発端者の41歳の母親の息子で、16歳時に原発性副甲状腺機能亢進症と診断されている。一方、年長者では56歳、58歳まで無症状であったが、スクリーニングによりそれぞれ副甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症とプロラクチノーマの合併が明らかとなった症例が報告されている。最近、我々も36歳の女性がMEN 1型と診断され、家系員のスクリーニングでそれまで無症状であった59歳の母親に、副甲状腺機能亢進症及びプロラクチノーマが発見された例を経験した。

おわりに

MEN 1型の原因遺伝子は、連鎖分析により第11染色体長腕(11q13)にあることが判明したが⁹⁾、このことは、本邦の家系ではまだ確認されていない。これは外国に比べて、多世代にわたり検索されたMEN 1型の家系が非常に少ないためで、実際に我国では3世代以上確認されている家系はない。現在、原因遺伝子を単離するための努力が米国や日本のグループにより続けられているが、この原因遺伝子は癌抑制遺伝子としての機能を有すると考えられており、単離されればMEN 1型の早期診断や腫瘍発生の予防・治療にも役立つと思われる。また、なぜ特定の3つの内分泌腺に腫瘍性病変が発生するのか、原因遺伝子の異常だけで過形成、腺腫、癌などの多彩な病変を説明できるのかなどの点も不明であり、今後の検討が必要である。

アンケート及び電話による聞き取り調査に御強力頂いた下記の施設の先生方に深謝いたします。

愛知医科大学中央臨床検査部、池田市立池田病院内科、宇和島市立宇和島病院内科、大分医科大

学第1内科, 大阪市立大学第2内科, 大阪大学第2内科, 金沢大学第2外科, 同第2内科, 鹿児島大学第1内科, 北里大学内分泌・代謝内科, 近畿大学第2内科, 京都市立病院放射線科, 京都第2赤十字病院消化器科, 京都大学第2内科, 九州大学第3内科, 神戸大学第1外科, 国立がんセンター研究所細胞増殖因子研究部, 埼玉医科大学第1内科, 佐久総合病院内科, 自治医科大学大宮医療センター外科, 島田市民病院内科, 社会保険中京病院内分泌・代謝科, 信州大学老年科, 同第2内科, 諏訪赤十字病院内科, 千葉大学第2内科, 東海大学第7内科, 東京厚生年金病院泌尿器科, 東京女子医科大学内分泌外科, 東京大学第4内科, 同第2外科, 東北大学第2内科, 長崎大学第1内科, 長野赤十字病院外科, 名古屋大学泌尿器科, 同第1外科, 名古屋第2赤十字病院内分泌内科, 奈良県立医科大学第3内科, 同泌尿器科, 新潟県立がんセンター新潟病院内科, 新潟大学第1内科, 浜松医科大学第1内科, 兵庫医科大学核医学科, 福島県立医科大学第3内科, 宮崎医科大学第3内科, 横浜栄共済病院, 和歌山県立医科大学第1内科, 同消化器外科

(五十音順)

本研究の一部は厚生省特定疾患調査研究分担研究費によるものである。

文 献

- 1) Amano, S, Hazama, F., Haebara, H., Tsurusawa, M. and Kaito, H.: Ectopic ACTH-MSH producing carcinoid tumor with multiple endocrine neoplasia in a child. *Acta Path. Jap.*, 28: 721-730, 1978.
- 2) Ballard, H.S., Frame, B. and Hartsock, R.J.: Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine*, 43: 481-516, 1964.
- 3) Benson, L., Ljunghall, S., Åkerström, G. and Öberg, K.: Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Am. J. Med.*, 82: 731-736, 1987.
- 4) Croisier, J.-C., Azerad, E. and Lubertzki, J.: L'adenomatose polyendocrinienne (syndrome de Wermer). *Sem. Hôp. Paris*, 47: 494-519, 1971.
- 5) Eberle, F. and Grün, R.: Multiple Endocrine Neoplasia, Type I (MEN I). *Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd*, 64: 75-149, 1981.
- 6) Fitzpatrick, L.A.: Hypercalcemia in the Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 18: 741-752, 1989.
- 7) 笠原 洋, 中尾柿一, 上田省三, 山田幸和, 竹本雅彦, 田中 茂, 須原俊章, 梅村博也, 白羽 誠, 久山 健, 中野和郎, 松井洋勝, 辻村大次郎, 浅川 隆, 川合秀治: 多内分泌腺腫瘍症第1型. *近大医誌*, 9: 177-193, 1984.
- 8) 金 信和, 三橋慎一, 日景高志, 樹鏡年清, 武官三三: 多発性内分泌腺腫瘍症 (MEN) type 1 の1例. *代謝*, 23: 77-80, 1986.
- 9) Larsson, C., Skogseid, B., Öberg, K., Nakamura, Y. and Nordenskjöld, M.: Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature*, 332: 85-87, 1988.
- 10) Lips, C.J.M., Vasen, H.F.A., Lamers, C.B.H.W.: Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes. *CRC Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2: 117-184, 1984.
- 11) Marx, S.J., Spiegel, A.M., Levine, M.A., Rizzoli, R.E., Lasker, R.D., Santora, A.C., Downs, R.W. and Auerbach, G.D.: Familial hypocalciuric hypercalcemia. The relation to primary parathyroid hyperplasia. *N. Eng. J. Med.*, 307: 416-427, 1982.

- 12) Marx, S.J.: Familial multiple endocrine neoplasia type 1. Mutation of a tumor suppressor gene. Trends in Endocrinology and Metabolism, 1: 76-82, 1989.
- 13) 宮内 昭, 高井新一郎: 多内分泌腺腫瘍症一本邦症例の集計. 内分泌外科, 3: 433-439, 1986.
- 14) 中村卓次, 笹野伸昭, 黒田 慧: 第19回日本消化器外科学会総会アンケート調査報告 主題: 膵島細胞腫瘍 p259-265 膵島細胞腫瘍(中村卓次監修), 医学図書出版 1983.
- 15) 小原孝男, 福内 敦, 飯原雅季, 伊藤公一, 児玉孝也, 伊藤悠基夫, 藤本吉秀, 河上牧夫, 相羽元彦, 平山 章: 下垂体および膵ラ島の不顕性多発性腺腫と副甲状腺癌転移を認めた多内分泌腺腫瘍症(MEN)第1型の症例. 日内分泌誌(第62回日内分泌学会抄録集), 65: 992, 1989.
- 16) Öberg, K., Skogseid, B. and Eriksson, B., Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN 1). Clinical, biochemical and general investigations. Acta Oncologica, 28: 383-387, 1989.
- 17) Rizzoli, R., Green III, J. 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.
- 18) 曾山信彦, 山本正博, 大柳治正, 斉藤洋一, 千葉 勉: インスリノーマを伴った多発性内分泌腺腫瘍症1型(MEN type 1)の1手術例. 日消誌, 85: 1312-1316, 1988.
- 19) 山田 繁, 市川英彦, 夏川周平, 寺島重信, 三島 濟, 船崎善三郎, 石井善一郎, 羽毛田牧夫, 山口 建, 阿部 薫, 亀谷 徹: 多発性内分泌腺腫瘍症(MEN)を伴った多発性膵ラ島腫瘍によるWDHA症候群の1例. 医学のあゆみ, 106: 792-803, 1978.
- 20) 吉江 貫, 植村天受, 田畑尚一, 松本 尚, 平尾佳彦, 岡島英五郎, 岡本新吾, 山田全啓, 藤本正男, 西田師子, 辻井 正: 多発性内分泌腺腫瘍症(MEN) type 1の1例. 奈医誌, 36: 614-625, 1985.
- 21) 吉田靖仁, 新川一雄, 竹内慎, 赤羽太郎, 丸山雄造: Type I Multiple Endocrine Adenomatosis (MEA)の一家系. Diabetes Journal, 4: 31-36, 1976.

(受付日: '90.12.18)

(採択日: '91. 3.11)