

性腺・その他

家族性多発性内分泌腺腫瘍症1型の1家系2症例

横井健治*¹ 吉本勝彦*^{1,2} 鈴木まどか*¹ 板東 浩*¹
 張 辰宇*¹ 佐野寿昭*³ 山崎柳一*¹ 斎藤史郎*¹

*¹徳島大学医学部第一内科 *²同 臨床分子栄養 *³同 第一病理

はじめに

多発性内分泌腺腫瘍症1型(MEN1型)は、下垂体、副甲状腺、膵内分泌細胞に過形成もしくは腫瘍を発生する疾患で、家族性の場合には常染色体優性遺伝の形式をとる。最近MEN1型の原因遺伝子は第11染色体長腕の11q12-q13に存在することが明らかにされたが¹⁾、それ以外の染色体にも異常が報告されている²⁾。我々は、MEN1型の母娘例を経験し、娘例の下垂体腫瘍と副甲状腺過形成に第11染色体の欠失をみいだしたので報告する。

症 例

症例1 T.N. 36歳, 主婦

主 訴 乳汁漏出, 無月経, 体重増加

家族歴(図1) 母方の叔父は胃潰瘍で高ガストリン血症を伴っていたほか, 兄にも無症状ながら高ガストリン血症を認めた。

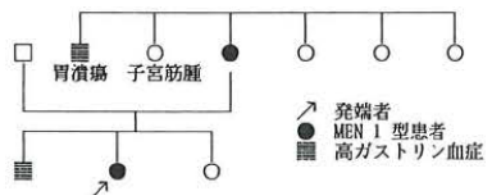


図1 家系図

既往歴 昭和51年より意識消失発作を繰り返していたが, 昭和54年11月, 意識消失時の低血糖と血漿インスリンの高値よりインスリノーマと診断され, 腺体尾部切除術を受けた。

現病歴 昭和62年から乳汁漏出, 無月経が出現し, 平成1年には1年間に体重は8kg増加し, 平成2年4月, 当科に入院した。

入院時現症 身長162cm, 体重65kg. 貧血・黄疸なし, 前額・下顎部は突出, 乳汁漏出と四肢末端の肥大あり, 腹部正中部に手術痕。

入院時検査成績(表1) 血清カルシウム, 血漿副甲状腺ホルモン, 成長ホルモンおよびプロラクチンは高値を示した。

画像診断 頭部MRIで2×1.7cmのトルコ鞍外に進展する下垂体腫瘍を, 頭部MRIで直径8mmに腫大した左上部の副甲状腺を認めた。

入院後経過 下垂体腫瘍, 原発性副甲状腺機能亢進症, 膵インスリノーマの組み合わせよりMEN1型と診断し, 平成2年6月副甲状腺4腺摘出術および1腺の自家移植を行い, 同年7月に経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術を施行した。

病理所見 下垂体腫瘍はchromophobe adenomaで, 免疫組織化学染色でPRL産生細胞が90%以上を占め, GH産生細胞はわずかだった。

副甲状腺は4腺とも腫大し(45~1900mg), 主細胞過形成の所見であった。

表1 症例1の入院時検査成績

1. 尿	糖 (-)			7. 内分泌学的検査		
	蛋白 (-)				GH	14.8 ng/ml
2. 赤沈	2 mm/hr				(TRH 試験で上昇 (213%))	
3. 末梢血	RBC	432×10 ⁴	/μl		(酢酸オクトレオチド試験で抑制 (38%))	
	Hb	13.3	g/dl		(bromocriptine 試験で抑制 (22%))	
	WBC	7400	/μl		PRL	232 ng/ml
	Plt	49.4×10 ⁴	/μl		(bromocriptine 試験で抑制 (30%))	
4. 血液化学	蛋白	6.7	g/dl		ACTH	32.7 pg/ml
	T-bil	0.8	mg/dl		TSH	3.3 μU/ml
	GOT	15	IU/L		LH	0.7 mIU/L
	GPT	16	IU/L		FSH	3.2 mIU/L
	ALP	416	IU/L		T ₃	0.97 ng/ml
	(isozyme 肝性2、骨型優位)				T ₄	5.5 μg/dl
	FBS	116	mg/dl		PTH-intact	130 pg/ml
	(75 g 糖負荷試験で境界型)				PTH-M	0.7 ng/ml
5. 腫瘍マーカー	CEA	2.7	ng/ml		PTH-C	1.68 ng/ml
	CA 19-9	48.2	ng/ml		calcitonin	25 pg/ml
6. Ca 代謝	血清 Ca	11.2	mg/dl		cortisol	11.4 μg/dl
	血清 P	4.0	mg/dl		glucagon	210 pg/ml
	尿中 Ca	258.6	mg/day		gastrin	107.4 pg/ml
	尿中 P	917.7	mg/day		VIP	5.0 pg/ml 以下
	FECa	5.42	%		IRI	5.1 μU/ml
	Tmp/GFR	1.65	mg/dl		GHRH	16 pg/ml
	1.25(OH) ₂ D ₃	100	pg/ml		Sm-C	2.9 U/ml

*註 負荷試験の成績の割合は前値に対する頂値の割合

なお、昭和54年に切除された膵腺腫は膵体尾部に5個散在していた。retrospectiveに免疫組織化学染色を行ったが、インスリンは染色されず、腺腫によりpancreatic polypeptideとソマトスタチンに染色されるものと染色されないものがみられた。

症例2 S.M. 59歳、主婦

既往歴 特記すべきことはない

現病歴 娘がMEN1型の発端者であったため、家族調査を施行した。本人は無症状であったが、血清カルシウムと血漿PRLの高値を指摘され、平成2年4月当科に入院した。

入院時現症 身長142cm、体重53kg。乳汁漏出は認められず、頸部・腹部腫瘍も触知しない。

入院時検査成績(表2) 血清Ca、血漿PTH、PRLおよびガストリンは高値であった。

画像診断 頭部MRIで2×2cmの下垂体腫瘍を認め、頭部MRIでは右上部の副甲状腺が直径2cmに腫大していた。

表2 症例2の入院時検査成績

1. 尿	糖 (-)		
2. 赤沈	3 mm/hr		
3. 末梢血	RBC	426×10 ⁴	/μl
	Hb	13.6	g/dl
	WBC	8200	/μl
	Plt	21.4×10 ⁴	/μl
4. Ca 代謝	ALP	261	IU/L
	血清 Ca	11.2	mg/dl
	血清 P	3.0	mg/dl
	FECa	11.89	%
5. 内分泌学的検査	GH	1.7	ng/ml
	PRL	968.7	ng/ml
	(bromocriptine 試験で抑制(9%))		
	ACTH	29.1	pg/ml
	TSH	2.8	μU/ml
	PTH-M	12.7	ng/ml
	PTH-C	2.87	ng/ml
	calcitonin	25	pg/ml 以下
	glucagon	165.3	pg/ml
	gastrin	264.9	pg/ml
	(secretin 試験で奇異性上昇(245%))		
	IRI	14.3	μU/ml

*註 負荷試験の成績の割合は前値に対する頂値の割合

入院後経過 下垂体腫瘍，原発性副甲状腺機能亢進症より MEN 1 型と診断し，平成 2 年 6 月，副甲状腺 4 腺摘出術および自家移植を行い，下垂体腫瘍については経過観察中である。なお，高ガストリン血症については胃十二指腸潰瘍を認めず，腹部 CT にも異常が認められないので，経過観察中である。

病理所見 副甲状腺は 4 腺とも腫大し (90～3144 mg)，主細胞過形成の所見であった。中にリンパ濾胞が混在し，多彩な組織像を呈した。

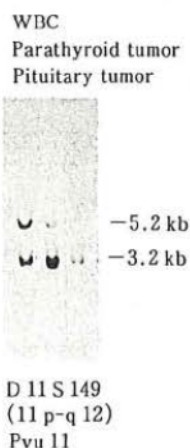


図 2 娘例の下垂体腫瘍および副甲状腺過形成組織における第 11 染色体の 11 p-q 12 部位の対立遺伝子の欠失

遺伝子解析 (図 2) 娘例の下垂体腫瘍，娘と母親例の各副甲状腺過形成組織および家族の白血球から DNA を抽出し，第 11 染色体動原体近傍に位置する D 11 S 149 (11 p-q 12) をプローブとして，サザンブロット法により遺伝子解析を行った³⁾。

娘例の下垂体腫瘍および副甲状腺過形成組織では対象とした白血球でみられる 5.2 kb のバンドが欠失していた。なお，母親例の副甲状腺過形成組織ではホモ接合性を示したため，欠失の有無は検討できなかった。家族の連鎖解析により，娘例で欠失のみられた 5.2 kb の対立遺伝子は健康な父親由来と考えられた。

考 察

多発性内分泌腺腫瘍症 1 型 (MEN 1 型) は，我々の全国調査⁴⁾によると 1966 年から 1989 年

での 24 年間に 106 例が報告されており，そのうち家族性の証明されているものは 15 家系 45 例，散発性のものは 61 例である。また初期症状出現時の平均年齢は 34 歳で，初期症状の多くは 40 歳前後までに出現しており，本報告例の 59 歳の母親例は，無症状のため家族調査によって初めて発見された症例としては最高齢である。

しかし，本邦例で散発性の症例が多くみられるが，突然変異例が本邦で多いというより家族調査が不十分である可能性がある。したがって本疾患患者を発見したときは家系員を調査して本症の早期発見に努める必要がある。

MEN 1 型の原因遺伝子は第 11 染色体長腕の動原体近傍 (11 q 12-q 13) に存在することが連鎖解析により明らかにされている。我々は MEN 1 型の腺腫瘍を用いて HRAS 2 (11 p 15) と D 11 S 151 (11 p 13) のヘテロ接合性の欠失をみいだし，Friedman⁵⁾らは副甲状腺腫瘍で D 11 S 147 (11 q 13)，D 11 S 149 (11 q 13) などの対立遺伝子の欠失を報告している。しかし，MEN 1 型の下垂体腫瘍の遺伝子異常についての報告はなく，本例により初めて第 11 染色体の対立遺伝子の欠失が証明されたことになる。また欠失を認めた側の染色体は健康な父親に由来していることも明らかになった。これらの事実は MEN 1 型では下垂体，副甲状腺および腺における腫瘍の発生には原因遺伝子のほか，第 11 染色体の近接した部位の欠失が関与していること，すなわち，これらの 3 内分泌腺の腫瘍性病変は共通の遺伝子異常を基盤にしていると推測される。しかし，腫瘍が下垂体，副甲状腺，腺という特定の組み合わせに発生する理由や過形成から腺腫，そして癌へ進展するメカニズムについては全く不明である。今後，本遺伝子が単離され，塩基配列の構造と遺伝子産物の生物活性が証明されれば，本症の発症機構の解明や治療に役立つものと思われる。

ま と め

MEN 1 型の母親例を経験し，娘例の下垂体腫瘍と副甲状腺過形成組織において第 11 染色体長腕 (11 p-q 12) の部位に対立遺伝子の欠失をみいだし，この欠失した遺伝子は健康な父親由来であることを明らかにした。

文 献

- 1) Larsson, C., et al.: Nature, 332 : 85, 1988.
- 2) Yoshimoto, K., et al.: Cancer Res., 49 : 2716, 1989.
- 3) Yoshimoto, K., et al.: Jpn. J. Cancer Res. in press
- 4) 吉本勝彦, 他: 日内分泌誌, 67 : 7, 1991.
- 5) Friedman, E., et al.: N. Engl. J. Med., 321 : 1989.