

高プロスタグランディン血症を伴った 甲状腺髄様癌の一症例

川崎医科大学 内分泌外科

西本 隆重, 原田 種一, 谷口 達吉
高橋 達雄, 平塚 正弘, 大久保茂樹
妹尾 亘明

(昭和60年3月30日受付)

A Case of Medullary Carcinoma of the Thyroid with Hyperprostaglandinemia

Takashige Nishimoto, Tanekazu Harada
Tatsukichi Taniguchi, Tatsuo Takahashi
Masahiro Hiratsuka, Shigeki Ohkubo
and Tsuneaki Senoo

Department of Endocrine Surgery
Kawasaki Medical School

(Accepted on March 30, 1985)

発病後20年の緩慢な経過をとり、頸部所属リンパ節転移、多発性骨転移、肝転移を来し、古典的症状と言われる頑固な慢性水様性下痢を主訴とした **amyloid struma** を伴う甲状腺髄様癌の一症例を経験した。本症例ではサイロカルシトニン以外にプロスタグランディンが高値を示した。腫瘍が分泌するプロスタグランディンに下痢症状の原因を求め、プロスタグランディン合成阻害剤にて症状を認めた。

A 51-year-old female with a medullary carcinoma of the thyroid who presented with distinctive clinical features is described. She had undergone thyroidectomy with left neck dissection 20 years previously and was referred to our division complaining of severe watery diarrhea. A neck biopsy showed medullary carcinoma of the thyroid. Excessive amounts of calcitonin and prostaglandin were detected in serum. Roentgenograms, including a CT scan, revealed liver and lumbar spine metastasis. Since diarrhea was thought to be due to excessive secretion of prostaglandin from the metastasis, fenbufen-napamol was given and a noticeable effect on the diarrhea was observed.

Key Words ① Medullary carcinoma of the thyroid ② Prostaglandin

はじめに

甲状腺髄様癌は1959年 Hazard¹⁾が、①腫瘍細胞の充実性増殖、②間質のアミロイド沈着、③高頻度のリンパ節転移、④中等度の悪性度などの臨床病理学的特徴を有する一つの独立疾患として提唱したものである。その頻度は甲状腺癌中、外国では6～9%程度といわれているが、^{2)~4)}本邦では1～2%といわれており^{5)~7)}1977～1980年の甲状腺外科検討会の登録では全甲状腺癌3742中髄様癌は57例1.52%で本邦では稀なものである。

我々は発病後20年の緩慢な経過をとり、頸部所属リンパ節転移、多発性骨転移、肝内多発性転移を来し、内分泌学的に高カルシウム血症および高プロスタグランジン血症を来し主訴が慢性水様性下痢である甲状腺髄様癌の一症例を経験した。近年、臨床において急速にプロスタグランジンの薬理・病態学的作用が注目され今後もその解明が期待されており、それらについての若干の考察を加え報告する。

症 例

症例：青○和○，51歳女性，主婦

主訴：下痢，右側腹部痛

既往歴：昭和54年に子宮筋腫の手術を受けた。

家族歴：父親と、父親の兄弟3人が結核により死亡。

現病歴：昭和37年9月初旬(32歳)，左側頸部に腫瘤を自覚し，11月某大学病院耳鼻科を受診し，甲状腺癌の診断にて甲状腺左葉摘出術及び同側リンパ節廓清術を受けた。病理学的所見

の詳細は不明であるが術後⁶⁰Co照射と化学療法を受けている。その後順調に日常生活を送っていたが，昭和54年頃より腰部脊椎が膨隆してきたのを自覚するも放置していた。

昭和56年9月頃より時々水様性下痢が出現し，10月頃より1日3～4回となった。12月11日誘因無く右側腹部痛が出現し，その後腹痛と下痢は増強し12月30日より昭和57年1月4日までは1日7～8回の黒色水様下痢便となった。その後便色は正常に復したが下痢と腹痛は軽快せぬため本院を受診した。

入院時所見：栄養状態不良，眼瞼結膜に貧血を認めるが黄疸は認めず。左側頸部に手術瘢痕を認め，同側甲状腺及び胸鎖乳突筋は触知せず。右側頸部に硬いリンパ節を縦に数個触知する。腹部所見は，臍の右側に4cm×5cmの内容空虚な腫瘤を触知し，同部の圧迫により激しい疼痛を来し，腸のグル音を聴取した。

背部では腰椎の変形膨隆を認めた。

検査所見：一般検査では血液学的に炎症反応を認めず，軽度の貧血と便潜血が強陽性を示すのみであった。

Table 1のごとく特殊検査では血中CEA，サイロカルシトニン，プロスタグランジンは共に高値を示した。血中セロトニン及び尿中VMA，HVAは共に正常範囲であった。

Figure 1のごとく頸部軟線撮影にて右側頸部リンパ節に一致して砂粒腫様石灰化像が認められた。

胸部X線写真では肺野，縦隔に明らかな石灰化像，腫瘤陰影は証明されなかった。

Figure 2のごとく腹部単純X線写真にて腰椎特にL₂₋₄に骨破壊と反応性骨増殖，石灰化，及び肝門部近くの石灰化像を認めた。同様の骨変化は頭蓋骨，骨盤，両大腿骨にも認められた。

胃，十二指腸，小腸のバリウム造影では胃角部小彎側及び十二指腸球部前壁に潰瘍を認め，触診で認められた腹部の腫瘤は

Table 1. Laboratory data

C.E.A. (サンドウィッチ法)	33.2 ng/ml (正常2.5以下)
サイロカルシトニン	288 ng/ml (正常300 pg/ml以下)
プロスタグランジンE	1260 pg/ml (正常57～1144)
プロスタグランジンF _{2α}	910 pg/ml (正常55～292)
セロトニン	0.16 μg/ml (正常0.04～0.35)
尿中 V.M.A.	1.5 mg/day (正常11.8以下)
尿中 H.V.A.	1.5 mg/day (正常9.8以下)

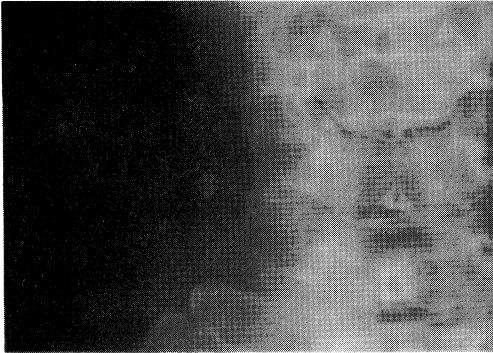


Fig. 1. Neck X-ray revealed psammoma body like calcification in the right cervical lymphnodes.



Fig. 3. On the 45-minutes exposure, no residue was visualized in the small intestine and the contrast medium was noted in the rectum.

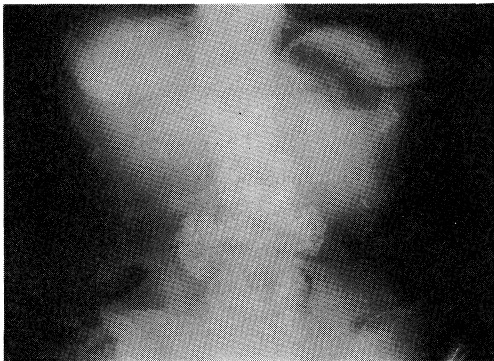


Fig. 2. Plain film of the abdomen disclosed bone destruction accompanying with reactive proliferation and calcification in the II-IV lumbar vertebra as well as calcification near portion of the hilus hepatis.

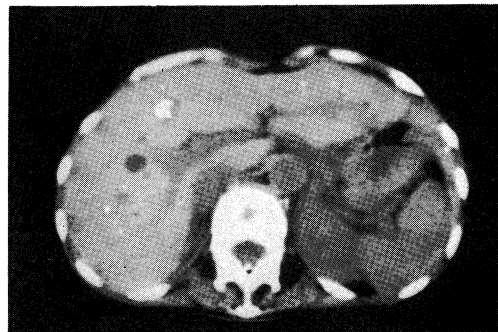


Fig. 4. CT examination of the abdomen showed multiple calcification in the liver metastatic lesion.

L₄ の骨腫瘍の前方に位置する十二指腸球部の潰瘍と一致した。また、**Figure 3**のごとくバリウム服用45分後にすでに小腸にはバリウムがほとんど無く、直腸にまでバリウムが達し、痙攣性大腸と診断された。

肝 RI シンチグラムでは肝両葉に多発性 SOL を認め、腹部 CT 検査にて **Figure 4**のごとく多発性の小石灰化を伴う肝転移を認め、**Figure 2**の腹部単純X線写真で認められた肝門部近くの石灰化像も肝転移巣であることが判明した。

その他、喀痰、胃液、尿、便の結核菌検索及び便の細菌培養、寄生虫検索を行ったがすべて陰性であった。

右頸部リンパ節摘出生検の病理組織学的所見

は **Figure 5**のごとく monotonous な腫瘍細胞の充実性増殖の間質にアミロイド沈着を認め、典型的な甲状腺髄様癌の所見であった。

臨床的に腰椎転移と認められた L₄ に対して骨生検を 2 回施行したが、いずれも石灰化を伴う線維脂肪組織の所見を得たのみで組織学的に腫瘍細胞は証明しえなかったが本腫瘍の転移であることは明らかである。

以上の所見により本症は甲状腺髄様癌で、頸部所属リンパ節転移及び遠隔転移として多発性

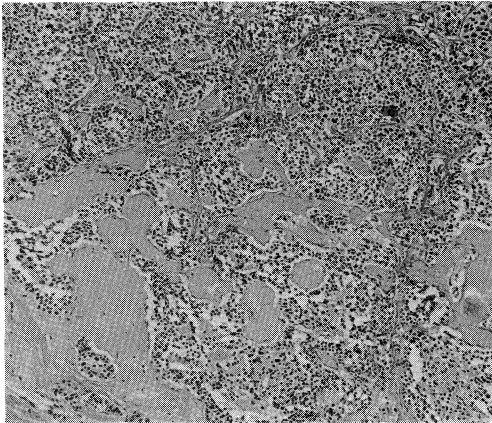


Fig. 5. Biopsy revealed monotonous proliferations of cancer cells with amyloid deposition. (6×6, H-E stain)

骨転移及び肝転移を有するものと診断された。そして主訴である慢性の水様性下痢は腫瘍より分泌されたプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ による腸管収縮作用に基因する痙攣性大腸によるものと推測された。

本症の治療として、非常に緩慢な発育をする髄様癌であるため化学療法、放射線療法の効果は期待し難く、主訴である水様性下痢に対して対症的にプロスタグランジン合成阻害剤を投与することとし、本症例が胃・十二指腸潰瘍を有するために、プロスタグランジン合成阻害作用を持ち胃腸障害の少ないプロドラッグである非ステロイド系酸性抗炎症剤 (fenbufen-Napanol®) を投与したところ、1日7~8回であった水様性下痢は0~2回の軟便となり、胃・十二指腸潰瘍の再発も認めず快適な日常生活が可能となったが、現在なお経過観察中である。

考 察

甲状腺髄様癌は1959年 Hazard¹⁾ がそれまで未分化癌とされていた症例の中に比較的予後良好な一群があることに着目し記載したのが最初である。その後本症は神経堤 neural crest 由来の甲状腺傍濾胞細胞より発生し、サイロカルトニンを分泌することが解明された。^{9)~11)} その他、ACTH,^{2), 3), 12)} プロスタグランジン,¹³⁾

セロトニン¹⁴⁾ 等を分泌するものも報告されている。

本症例は発症後20年を経過した悪性度の低い甲状腺髄様癌であり、正常値の1,000倍に近い高カルトニン血症に加えてプロスタグランジンが極めて高値であり、組織学的にもアミロイド沈着を伴う充実性癌で、典型的な甲状腺髄様癌であった。

本症例の腫瘍発育速度は今後も緩慢であると考えられ、化学療法、放射線療法は行わず主訴である水様性下痢に着目した。

本症の古典的症状として頑固な慢性水様性下痢は国外でも多く報告されており、^{13), 15), 16)} ほぼ30%の頻度で認められるという。本邦でも多くの報告がある。^{6), 17)~20)} 下痢症状は癌切除にて軽快し、転移が起これば下痢は増悪することや、下痢を伴う本症の多くは広範な転移が認められる^{6), 15)~20)} ことなどから下痢の原因は癌細胞から何らかの物質が放出されていると考えられてきた。^{15)~19)} Williams¹³⁾ は腫瘍組織中及び腫瘍近傍静脈血中のプロスタグランジン測定を行い、下痢の原因物質として他の物質の可能性も否定できないがプロスタグランジンが下痢症状を起こす主役であると述べている。

Ferreira と Vane²¹⁾ はプロスタグランジンは肺に存在するプロスタグランジン脱水素酵素によって1回の肺循環で約90%が不活性化されると述べており、本症例の末梢静脈血中のプロスタグランジンが高値であることより腫瘍の分泌しているプロスタグランジンは実際にはかなり大量であると思われる。プロスタグランジンは主として炎症の場においてアラキドン酸に cyclooxygenase が作用した後種の代謝を受けて生合成されることは周知の事実であるが、本症例では血中プロスタグランジンは高値であるにもかかわらず血液学的に炎症反応を認めないことや臨床的にプロスタグランジン製剤 (プロスタルモン F® 及びプロスタンジン®) を投与中の患者にも炎症反応を認めないことなど、プロスタグランジン単独では炎症を引き起こすことはなく、プロスタグランジンの代謝を考える上で興味深いと思

われる。

アスピリンやインドメサシンが cyclooxygenase を阻害し抗炎症作用を持つこともよく知られており、その副作用としての胃腸障害も広く知られている。本症例ではプロスタグランディン合成阻害剤であり、胃腸障害等の副作用が少なく長期連用が可能である非ステロイド系酸性抗炎症剤 (fenbufen-Napanol®) の投与を行い胃・十二指腸潰瘍の増悪もなく下痢症状の軽快を認めた。

以上より、プロスタグランディンの代謝及び薬理作用を考える上で本症例は非常に興味ある症例と思われる。今後とも本症例の詳細な経過

観察を行い甲状腺髄様癌ならびにプロスタグランディンの本態を探求する予定である。

おわりに

発病後20年の緩慢な経過をとり、頸部所属リンパ節転移、所発性骨転移、肝転移を来し、古典的症状と言われる頑固な慢性水様性下痢を主訴とした amyloid struma を伴う甲状腺髄様癌の一症例を経験した。腫瘍が分泌するプロスタグランディンに下痢症状の原因を求め、プロスタグランディン合成阻害剤にて症状の軽快を認めた。

文 献

- 1) Hazard, J. B., Hawk, W. A. and Crile, G., Jr.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: A clinicopathological entity. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 19: 152—161, 1959
- 2) Chong, G. C., Beahrs, O. H., Sizemore, G. W. and Woolner, L. H.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 35: 695—704, 1975
- 3) Fletcher, J. R.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland—A review of 249 cases. *Arch. Surg.* 100: 257—262, 1970
- 4) Hill, C. S. S., Ibanez, M. L., Samaan, N. A., Ahearn, M. J. and Clark, R. L.: Medullary (Solid) carcinoma of the thyroid gland: An analysis of M. D. Anderson Hospital experience with patients with the tumor, its special features, and its histogenesis. *Medicine* 52: 141—171, 1973
- 5) 伊藤淳一, 野口秋人, 村上信夫; 甲状腺癌 769 例の統計的観察—予後を左右する因子と外科的治療の問題点—, *癌の臨床* 21: 73—82, 1975
- 6) 小原孝男: 甲状腺髄様癌および多内分泌腫瘍症第 2 型の内分泌学的並びに臨床病理学的研究, 第 1 編. 甲状腺髄様癌の術前診断, とくに理学的, X線学的検査と血漿カルシトニン測定について. *日癌治* 11: 745—757, 1976
- 7) 宮内 昭: 甲状腺髄様癌 33 例の臨床病理学的, 内分泌学的研究, 第 1 編臨床的事項ならびに血漿カルシトニン, CEA 値. *日外会誌* 78: 177—187, 1978
- 8) 甲状腺悪性腫瘍白銀症例. 甲状腺外科検討会, 1981
- 9) Williams, E. D.: Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J. clin. Pathol.* 19: 114—118, 1966
- 10) Cunliffe, W. J., Hall, R., Hudgson, P., Gudmundsson, T. V., Williams, E. D., Galante, L., Black, M. M., Johnston, I. D. A., Shuster, S., Joplin, G. F., Woodhouse, N. J. Y. and Mac Intyre, I.: A calcitonin secreting thyroid carcinoma. *Lancet* 2: 63—66, 1968
- 11) Tashjian, A. H., Jr. and Melvin, K. E. W.: Medullary carcinoma of the thyroid gland: Studies of thyrocalcitonin in plasma and tumor extracts. *N. Engl. J. Med.* 279: 279—283, 1968
- 12) Melvin, K. E. W., Tashjian, A. H., Jr., Cassidy, C. E. and Givens, J. R.: Cushing's syndrome caused by ACTH and calcitonin—secreting medullary carcinoma of the thyroid. *Metabolism* 19: 831—838, 1970

- 13) Williams, E. D., Karim, S. M. M. and Sandler, M.: Prostaglandin secreted by medullary carcinoma of the thyroid. *Lancet* 1: 22—23, 1968
- 14) Kaplan, E. D., Jaffe, B. M. and Peskin, G. W.: A new provocative test for the diagnosis of the Carcinoid Syndrome. *Am. J. Surg.* 123: 173—179, 1972
- 15) Williams, E. D.: Diarrhea and thyroid carcinoma. *Proc. R. Soc. Med.* 59: 602—603, 1966
- 16) Ibanez, M. L., Cole, V. W., Russell, W. O. and Clark, R. L.: Solid carcinoma of the thyroid gland: Analysis of 53 cases. *Cancer* 20: 706, 1967
- 17) 日和田邦男, 森田慶治, 国府達郎, 西村道彦: 甲状腺髄様癌. *日臨* 26: 3501—3510, 1968
- 18) 藤本吉秀, 岡 厚, 福光正行, 関口守正, 井上毅一: 頑固な下痢を伴った甲状腺髄様癌の2例. *外科* 31: 1163—1168, 1969
- 19) 岡 厚, 藤本吉秀: 甲状腺髄様癌. *臨外* 25: 299—309, 1970
- 20) 多米英介, 山田兼松, 北村 宏, 佐藤正毅, 石樽秀勝, 服部龍夫, 中島伸夫, 山口晃弘, 三浦 馥: 甲状腺髄様癌の臨床診断, 外科治療について. *外治* 41, 377—384, 1979
- 21) Ferreira, S. H. and Vane, J. R.: Prostaglandins: Their disappearance from and release into the circulation. *Nature* 216: 868—873, 1967