

胃カルチノイド・副腎皮質過形成・髄膜腫を 合併した多発性内分泌腺腫症 I 型の 1 剖検例

三ツ橋 雄之¹⁾ 荒川 和清¹⁾ 吉野さくら¹⁾
佐々木 徹¹⁾ 酒井俊彦²⁾ 坂口伸樹^{2)*}
中村智次³⁾ 発地雅夫²⁾

1) 信州大学医学部学生

2) 信州大学医学部第 2 病理学教室

3) 諏訪赤十字病院病理検査室

An Autopsy Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type I Associated with Gastric Carcinoid, Adrenocortical Hyperplasia and Meningioma

Takayuki MITSUHASHI¹⁾, Kazukiyo ARAKAWA¹⁾, Sakura YOSHINO¹⁾
Tohru SASAKI¹⁾, Toshihiko SAKAI²⁾, Nobuki SAKAGUCHI²⁾
Toshitsugu NAKAMURA³⁾ and Masao HOTCHI²⁾

1) *Students of Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

3) *Department of Pathology, Suwa Red Cross Hospital*

A rare case of multiple endocrine neoplasia (MEN, type I) associated with gastric carcinoid, adrenocortical hyperplasia and meningioma was reported.

A 54-year-old woman who had suffered from leg pain for several years was found to be hypercalcemic and a large mass was discovered in the right side of her neck. An emergency operation for parathyroidectomy was performed because of the marked hypercalcemia, but she died soon after surgery. The resected parathyroid tumor as well as three other glands showed the histological features of chief cell adenoma. In addition, autopsy revealed chromophobe adenoma of the anterior lobe of the pituitary gland, multiple minute adenomas of the pancreatic islets, gastric carcinoid and multiple hyperplastic nodules of the adrenal cortices. She also had a meningioma on the cerebellar vermis. The combination patterns of type I MEN and other neuroendocrine tumors as well as their genetic abnormalities were discussed together with the literature. *Shinshu Med J* 42: 61-67, 1994

(Received for publication September 21, 1993)

Key words: multiple endocrine neoplasia type I, carcinoid, meningioma, adrenocortical hyperplasia,
多発性内分泌腺腫症 I 型, カルチノイド, 髄膜腫, 副腎皮質過形成

I 緒 言

多発性内分泌腺腫症 (multiple endocrine neoplasia,

*別刷請求先: 坂口 伸樹

〒390 松本市旭町3-1-1 信州大学第 2 病理学教室

以下 MEN) は、複数の内分泌腺に腫瘍性病変を生じる症候群で、それらの多くは家族性に発症し、常染色体優性の遺伝形式を示す。本症候群は、腫瘍性病変の発生部位の組合せにより、下垂体前葉、膵ランゲルハンス島、副甲状腺に病変を生ずる I 型 (Wermer's

syndrome), 副甲状腺, 甲状腺, 副腎髄質に病変を生ずる II A 型 (Sipple's syndrome), 甲状腺, 副腎髄質, ニューロン系に病変を生ずる II B 型に分類される。

我々は, 胃のカルチノイド腫瘍と小脳の髄膜腫を合併した MEN I 型の 1 剖検例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

症 例: 54歳, 女性。

主 訴: 全身倦怠感, 全身疼痛, 食欲不振。

家族歴: 腫瘍性病変や糖尿病を含め特記事項なし。

既往歴: 小脳腫瘍 (34歳時。腫瘍摘出術および V-P シャント造設術を施行されたが, 腫瘍の組織型等の詳細は不明), 腎結石 (43歳時), 高血圧, 糖尿病 (40歳時頃より発症, 以後, 内科で治療を受けていた)。

現病歴: 昭和53年頃より腰痛, 左下肢痛があり内科で治療を受けていたが改善傾向がみられず, 昭和61年に入り疼痛が下肢全体から全身におよぶようになり歩行不能となった。また11月頃より食欲不振, 悪心および嘔吐を訴え, 経口摂取不能となったため, 11月17日浅間総合病院内科に入院した。

入院時諸検査成績: Table 1 に示すとおり, 高血圧 (BP 154/96mmHg), 末梢白血球増多 ($18,000/\mu\text{l}$) があり, 生化学検査では, 高血糖 (162mg/dl), 高カルシウム血症 (12.8mEq/l), および低磷血症 (1.9mEq/l) があった。

内分泌機能検査では, 血中 C-PTH (25,600pg/ml, normal < 1,000pg/ml) の高値がみられた。また, 副甲状腺シンチグラフィで右下極への集積像と, 頸部 CT で同部に一致した結節状病変を認めた。胸部 X 線写真では右肺下葉に塊状の異常陰影がみられ, 肺腫瘍が疑われた。

入院後経過: 入院後から, 胸部 X 線写真にて右肺野の透過性の低下が進行し, 呼吸不全に陥ったため呼吸管理を優先させた。呼吸機能改善後に副甲状腺切除を予定したが, 血中カルシウム値が上昇を続け, 入院 3 週間後には 26.6mg/dl となり心停止の危険があるため, 右下副甲状腺腫瘍摘出術を施行した。術後 20 時間頃より血性泡沫状の痰が多量に出現し, 胸部 X 線写真にて両肺野の透過性が減少し adult respiratory distress syndrome (以下 ARDS) の発生を疑った。12月14日, ARDS がさらに進み, 著明な低アルブミン血症, 腎不全傾向も合併し, 無尿となった。12月15日より血圧が低下し始め, 昇圧剤などの薬剤にも反応せず 15 日後永眠された。

III 病理解剖学的所見

体格, 栄養状態は良好な女性死体。副甲状腺は左上が $25 \times 8 \times 8\text{mm}$, 左下が $17 \times 8 \times 10\text{mm}$ に腫大していた。これらは, 組織学的に, 円形の核と好酸性の細胞質を有する細胞の充実性増殖像であった。一部に嚢胞状に拡張した腺腔様の構造が見られ, やや大型の異型

Table 1 入院時検査成績

BP: 154/96mmHg			
CBC:			
RBC	$433 \times 10^4/\mu\text{l}$	Ch-E	5.43 Δ pH
Hb	14.3g/dl	T-Cho	233mg/dl
Hct	44.0%	BUN	18.5mg/dl
WBC	$18000/\mu\text{l}$	Cr	1.39mg/dl
Blood chemistry:			
TP	7.8g/dl	UA	6.1mg/dl
Alb	3.5g/dl	Na	140mEq/l
A/G	0.81	K	4.0mEq/l
T-bil	1.3mg/dl	Cl	107mEq/l
D-bil	0.3mg/dl	Ca	12.8mEq/l
GOT	18U/l	P	1.9mEq/l
GPT	13U/l	Amylase	54U/l
LDH	427U/l	FBS	126mg/dl
ALP	330U/l	C-PTH	25,600pg/ml
γ -GTP	36U/l	Serology:	
		CRP	(6+)

核も散見されたが、核分裂はみられなかった (Fig. 1)。これらの像は手術材料とほぼ同様の所見であったが、手術材料の一部には被膜浸潤を疑わせる像があった。なお手術で摘出された副甲状腺は35×30×20mmに腫大していた。

下垂体は重さ1.35g、大きさ17×14×9mmで椀状に変形し、トルコ鞍には、鞍隔膜の中央部に直径7mmの欠損が認められた。また前葉には、直径3mmの白色で一部に出血を伴う境界明瞭な結節が認められた (Fig. 2)。組織学的には、紡錘型から類円型の核で、微細顆粒を有する好酸性の胞体からなる細胞が、腺様ないし索状に増殖していた。免疫組織化学的にこれらの細胞は、follicle stimulating hormone (FSH), growth hormone (GH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyroid stimulating hormone (TSH), luteinizing hormone (LH) のいずれに対しても陰性であり、色素嫌性腺腫と考えられた (Fig. 3)。

膵臓は、重さ320gで著しく腫大し、脂肪浸潤と壊死が強く、急性膵炎の像であった。膵頭部には、直径7mmの境界明瞭な暗赤色病巣があり、組織学的に、異型性の少ないラ氏島腺腫と考えられた。この病変の他にも腺腫性と考えられる大型のラ氏島が膵内に多発していた。非腫瘍性のラ氏島には、アミロイドの沈着とそれによる内分泌細胞の減少が目立った (Fig. 4)。腺腫は、免疫組織化学的に、グルカゴンおよびインシュリンは陽性、ガストリンは陰性であったが、ソマトスタチンは、陽性と陰性の両方の腺腫が存在した。

副腎は、大きさ、形は正常であったが、左右とも皮質には直径約7mmまでの過形成の結節が多発していた (Fig. 5)。

胃の噴門部後壁には、直径1.5cmで中央部に陥凹を有する円形で境界明瞭な白色の粘膜下腫瘍が認められた。組織学的には、核が楕円または円形で、好酸性の胞体を持つ細胞の索状増殖像であり、カルチノイドと考えられた (Fig. 6)。腫瘍細胞は、グリメリウス染色で陽性であったが、Fontana-Masson 染色、グルカゴン、インシュリン、ソマトスタチン、ガストリンに対して全て陰性であった。

第4脳室後方虫部に、直径2.5cm、境界明瞭な白色腫瘍が存在し、小脳を圧迫していた。組織学的には、紡錘型細胞の渦巻状の増殖が主体で、その中心に点状の石灰沈着を伴っていた。間質には膠原線維も多く、線維腫性髄膜腫であった (Fig. 7)。

その他、高カルシウム血症によると考えられる随伴

所見として、骨粗しょう症、肺、腎臓および膵臓への石灰沈着、急性膵炎 (Fig. 8) がみられた。肺には、びまん性に肺水腫と出血があり、急性炎症性細胞浸潤も目立った。肺胞腔内には硝子膜が広範に認められ、びまん性肺胞障害の像を呈していた (Fig. 9)。また右肺のS10に3×4×5cmの膿瘍が1個認められた。

その他高血圧症に関連して心肥大があり、大動脈と冠状動脈の粥状硬化が高度で、動脈硬化性の腎硬化症も認められた。

IV 診 断

以上の所見より多発性内分泌腺腫症 I 型 (multiple endocrine neoplasia, type I) と胃カルチノイド、小脳髄膜腫の合併例と診断した。

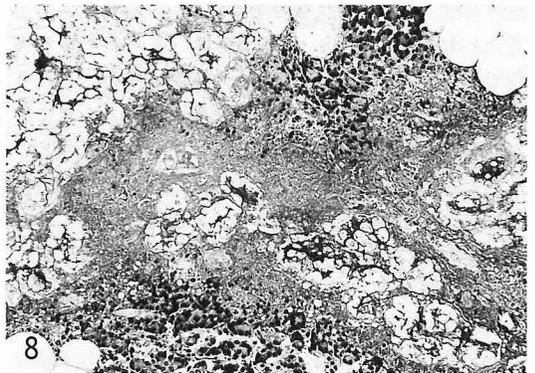
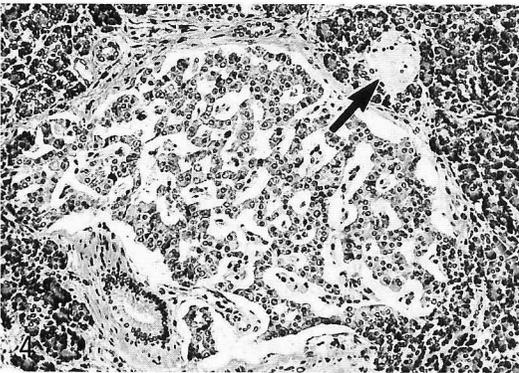
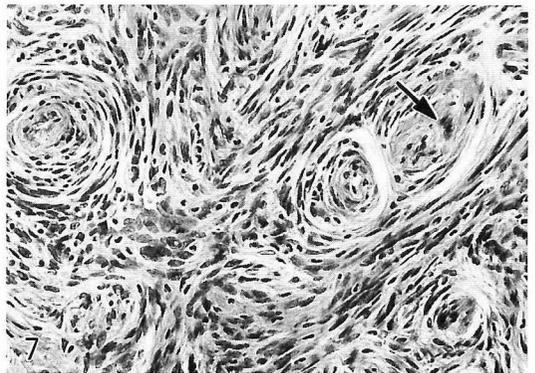
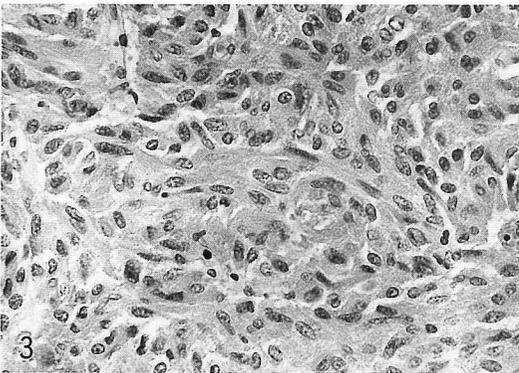
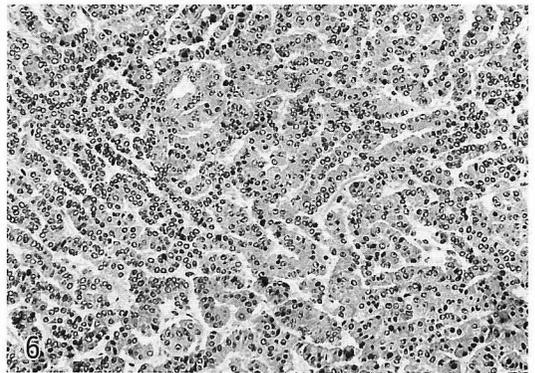
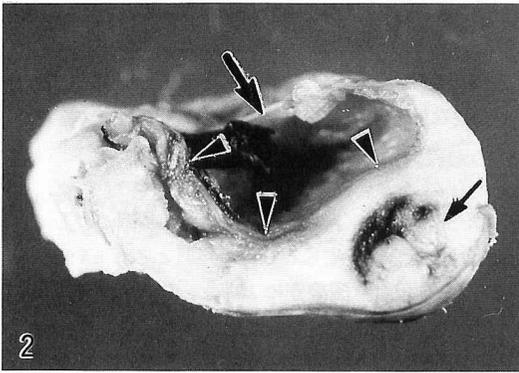
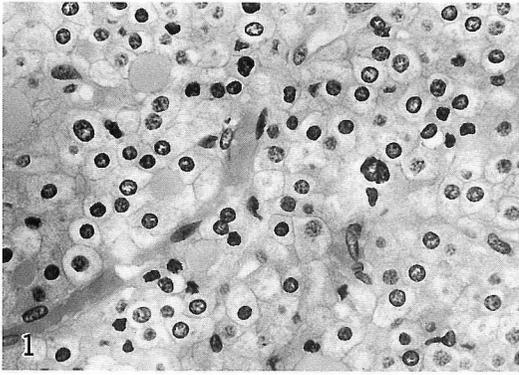
主要な病理解剖学的診断を Table 2 に示す。

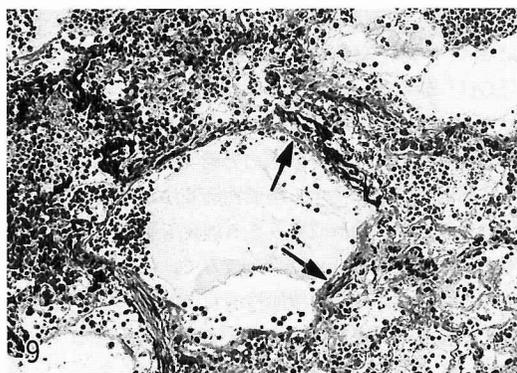
V 考 察

MEN I 型は、下垂体、副甲状腺、膵島の3腺に腺腫ないし過形成を生じるものが典型とされているが¹⁾、吉本と斉藤²⁾の全国調査によると、1966年から1989年までの106例の報告のうち3腺に病変がみられるものは31%に過ぎず、2腺病変が48%を占めている。また本症は常染色体優性遺伝とされているが、本邦におい

Table 2 病理解剖学的診断

主 診 断
1. 多発性内分泌腺腫症, I 型
1) 下垂体嫌色素性腺腫
2) 副甲状腺多発性主細胞性腺腫 (一部被膜浸潤を疑わせる像を含む)
3) 膵臓多発性ラ氏島腺腫
4) 副腎皮質多発性過形成性結節
2. 胃カルチノイド
副 診 断
1. 高カルシウム血症による随伴病変
1) 骨粗しょう症
2) 肺, 腎石灰沈着
3) 膵石灰沈着, 急性膵炎
2. 肺合併症
1) 肺 炎
2) びまん性肺胞障害
3) 肺膿瘍
3. 小脳髄膜腫
4. 高血圧性求心性心肥大
5. 大動脈, 冠状動脈粥状硬化症
6. 良性腎硬化症
7. 糖尿病性膵ラ氏島硝子化





て家族性の発症は半数程度であるといわれている²⁾。本症例では、3 腺全てに病変を生じており、典型例といえるが、家族歴はなく、散发例と考えられる。

臨床的には、副甲状腺機能亢進症を初発症状とするものが最も多く (32%)、次いで、消化性潰瘍やその関連症状、下垂体機能異常およびその腫瘍による圧迫症状、低血糖症状、水様性下痢などがある²⁾。副甲状腺病変は多発性であることが特徴であり、本邦報告例でもその84%が多発性である²⁾。下垂体に機能性病変が存在する場合、末端肥大症が最も多く、次いで乳汁漏出性無月経症候群、クッシング病の順である²⁾。組織学的には過形成よりも腺腫の症例が多く、そのうち嫌色素性腺腫が半数近くを占めている²⁾。膵内分泌腺の病変に関しては、Zollinger-Ellison 症候群 (ZES)

とインスリノーマの報告が多いが²⁾、特に ZES は、その20~25%が MEN I 型との合併としてみられる³⁾。本症例では、MEN I 型としての初発症状は多発性腺腫による副甲状腺機能亢進症であり、全身の痛み、慢性膵炎、腎結石等が認められた。また下垂体病変は嫌色素性腺腫であり、ACTH 弱陽性所見や副腎皮質過形成などから機能性病変と考えられたが、膵島腺腫は非機能性であった。

本症例では膵のラ氏島にアミロイドの沈着がみられたが、この現象は、非糖尿病の高齢者等にも約10%みられるものの⁴⁾、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) の膵所見として特徴的であり、NIDDM 患者の80%以上に認められる⁵⁾。ラ氏島へのアミロイドの沈着により B 細胞機能の障害やラ氏島内の神経支配に破綻が生じインスリンの分泌不全が起きる可能性が考えられているが⁵⁾、ラ氏島アミロイド沈着と糖尿病の発症、進展との直接の因果関係についての結論は得られていない。なお本症例ではラ氏島以外へのアミロイド沈着はみられなかった。

MEN I 型は、3 内分泌腺の病変以外にも多臓器の腫瘍性ないし腫瘍様病変を合併することがまれにあり、カルチノイド、副腎皮質過形成ないし腺腫、甲状腺腺腫ないし癌、脂肪腫などが報告されているが²⁾、本例においても胃カルチノイド、副腎皮質過形成および髄膜腫の合併がみられている。

MEN I 型とカルチノイドの合併は比較的報告例が

Fig. 1 Left upper parathyroid tumor showing chief cell adenoma including occasional, hyperchromatic atypical nuclei ($\times 250$, HE stain).

Fig. 2 Gross appearance of the pituitary gland, showing a nodular tumor (small arrow) in the anterior lobe and partial defect of the diaphragma sellae (large arrow) with cup-shaped deformation of the pituitary gland (arrow-heads).

Fig. 3 Chromophobe adenoma of the anterior lobe of the pituitary gland, showing small cells with relatively broad cytoplasm and oval or spindle-shaped nuclei ($\times 120$, HE stain).

Fig. 4 Adenoma of the Langerhans' islet of the pancreas. Arrow indicates a normal-sized islet with amyloid deposition, reflecting a clinical history of diabetes mellitus ($\times 92$, HE stain).

Fig. 5 Well-circumscribed nodule of the right adrenal cortex, showing nodular hyperplasia ($\times 9$, HE stain).

Fig. 6 Carcinoid tumor in the posterior wall of the cardia of the stomach, consisting of trabecular or anastomosing bands of tumor cells with round or oval nuclei ($\times 36$, HE stain).

Fig. 7 Meningioma of the cerebellar vermis, showing onion-skin-like whorls with scattered foci of calcification (arrow) ($\times 140$, HE stain).

Fig. 8 Acute pancreatitis with marked fat and parenchymal necrosis ($\times 73$, HE stain).

Fig. 9 Diffuse alveolar damage of the right lung with marked edema, hemorrhage and hyaline membrane formation (arrows) ($\times 92$, HE stain).

多く、本邦例で約9%に認められている²⁾。一般にはカルチノイドは中腸あるいは後腸由来の臓器に多いとされているが³⁾、MEN I型との合併ではむしろ前腸由来の臓器に多い⁴⁾。頻度の高い臓器としては、胸腺・気管支・十二指腸などがあり²⁾⁶⁾、胸腺カルチノイドは甲状腺腫瘍との合併が、気管支カルチノイドは副甲状腺腫瘍との合併率が高いとされている⁶⁾。一方胃カルチノイドとの合併例の報告は3%と少なく⁹⁾、本邦の106例中には1例のみであった²⁾⁷⁾。胃カルチノイドは、ZESとの関連が深く、散発性のZESと、MENに合併したZESとの比較検討によれば、散発性のものでは胃カルチノイドの合併が認められなかったのに対し、MENとの合併例では、17例中5例(29.5%)に胃カルチノイドとの合併が認められている⁸⁾。しかし本症例においては、ZESの合併はなく、膵島の腺腫、胃カルチノイドとも非機能性と考えられた。

副腎皮質ないし甲状腺病変はMEN I型に合併することがよく知られているが、このうち副腎皮質病変は、本邦では28%に認められており、組織学的には、過形成と腺腫がほぼ同数である。本症例でみられた副腎の結節は、組織像や下垂体腺腫のACTH弱陽性の所見からも、反応性過形成の可能性が考えられた。また甲状腺病変は21%に認められ、このうち腺腫が31%、腺腫様甲状腺腫が23%、癌が23%である²⁾。一方Duhら⁹⁾の報告では、カルチノイドを合併したMEN I型の65例のうち、22%に副腎病変が、そして26%に甲状腺病変が認められている。

内分泌系腫瘍以外でMEN I型に合併することの多いものとして脂肪腫が最近注目されているが²⁾、髄膜腫とMEN I型との合併は文献上報告がなく、偶発的な合併かどうか、さらに検討の必要がある。

これらの多発性病変の発生機序については、近年の遺伝子分析の発達によりMEN I型の原因遺伝子が第11染色体長腕(11q13)にあることが判明しているが¹⁰⁾、

下垂体¹⁰⁾・副甲状腺¹¹⁾・膵島¹¹⁾⁻¹³⁾の各腺腫のそれぞれにおいて第11染色体上のloss of heterozygosity (LOH)がみられることから、3腺の病変はおののちに内在する共通の遺伝子異常(癌抑制遺伝子の不活化)が基盤になっているものと考えられている¹⁴⁾。遺伝子異常を背景に生ずる増殖性病変は単クローン性増殖であり、一見過形成にみえる病変も腺腫の可能性を考えなければならないが¹⁴⁾、一方で、多発性内分泌腫瘍の場合には、他腺の機能性病変の刺激による、多クローン性の過形成性病変を生ずる可能性がある¹⁵⁾。したがって、MENでは、組織学的検討のみならず、各臓器の病変についてホルモン産生異常や遺伝子異常の有無を検討したうえでその性格を明らかにする必要があるものと考えられる。今回の症例ではこのような検討は行い得なかったが、組織学的には3腺の病変はいずれも腺腫と思われた。また、MEN I型に合併するカルチノイドについては、第11染色体のLOHがみられないとする報告もあり¹⁶⁾、多彩な病変の発生には、11q13の異常のほかには各内分泌組織特異的な腫瘍化機構や遺伝子異常の関与も考えられるが¹⁷⁾、この点に関してもさらに症例を重ねて検討することが必要と思われる。

VI 結 語

胃カルチノイド、副腎皮質過形成および髄膜腫を合併したMEN I型の剖検例を報告し、多彩な病変の組合せについて考察した。本症は腫瘍のうちでも分子遺伝的解析が最も進歩しているものの1つで、症例の積み重ねにより今後一層の進歩が期待できるものと思われる。

本論文は平成4年度信州大学医学部2年次基礎演習の過程において作製された。

文 献

- 1) Caruso DR, O'Dorisio TM, Mazzaferri EL: Multiple endocrine neoplasia. *Curr Opin Oncol* 3: 103-108, 1991
- 2) 吉本勝彦, 斉藤史郎: 本邦における多発性内分泌腺腫瘍症 I 型の実態調査. *日本内分泌学会雑誌* 67: 764-774, 1991
- 3) Solcia E, Capella C, Fiocca R, Rindi G, Rosai J: Gastric argyrophil carcinoidosis in patients with Zollinger-Ellison syndrome due to type I multiple endocrine neoplasia. A newly recognized association. *Am J Surg Pathol* 14: 503-513, 1990
- 4) Bell ET: Hyalinization of the islets of Langerhans in nondiabetic individuals. *Am J Pathol* 35: 801-807,

1959

- 5) Westermarck P, Wilander E: The influence of amyloid deposits on the islet volume in maturity onset diabetes mellitus. *Diabetologia* 15: 417-123, 1978
- 6) Duh QY, Hybarger CP, Geist R, Gamsu G, Goodman PC, Gooding GA, Clark OH: Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Am J Surg* 154: 142-148, 1987
- 7) 佐藤博文, 小島道久, 高井昌彦, 針金三弥, 鈴木亮一, 源 利成, 龍村俊樹, 山本恵一: 多発性内分泌腺腫症 I 型を伴った残胃カルチノイドの 1 例. *癌の臨床* 32: 421-425, 1986
- 8) Lehy T, Cadiot G, Mignon M, Ruzzniewski P, Bonfils S: Influence of multiple endocrine neoplasia type I gastric endocrine cells in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* 33: 1275-1279, 1992
- 9) Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjold N: Multiple endocrine neoplasia type I gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 332: 85-87, 1988
- 10) Yoshimoto K, Iwahana H, Kubo K, Saito S, Itakura M: Allele loss on chromosome 11 in a pituitary tumor from a patient with multiple endocrine neoplasia type I. *Jpn J Cancer Res* 82: 886-889, 1991
- 11) Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimering MB, Weinstein LS, McBride WO, Nakamura Y, Brandi ML, Norton JA, Aurbach GD, Spiegel AM, Marx SJ: Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type I. *N Engl J Med* 321: 213-218, 1989
- 12) Yoshimoto K, Iizuka M, Iwahana H, Yamasaki R, Saito H, Saito S, Sekiya T: Loss of the same alleles of HRAS1 and D11S151 in two independent pancreatic cancers from a patient with multiple endocrine neoplasia type I. *Cancer Res* 49: 2716-2721, 1989
- 13) Teh BT, Hayward NK, Wilkinson S, Woods GM, Cameron D, Shepherd JJ: Clonal loss of INT-2 alleles in sporadic and familial pancreatic endocrine tumours. *Br J Cancer* 62: 253-254, 1990
- 14) 佐野寿昭: 下垂体腺腫の腫瘍化と遺伝子異常. *代謝* 28: 515-521, 1991
- 15) Sano T, Asa SL, Kovacs K: Growth hormon-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocr Rev* 9: 357-373, 1988
- 16) Bale AE, Norton JA, Wong EL, Fryburg JS, Maton PN, Oldfield EH, Streeten E, Aurbach GD, Brandi ML, Friedman E, Spiegel AM, Taggart RT, Marx SJ: Allelic loss on chromosome 11 in hereditary and sporadic tumors related to familial multiple endocrine neoplasia type I. *Cancer Res* 51: 1154-1157, 1991
- 17) 吉本勝彦: 腺内分泌腫瘍の遺伝子異常. *代謝* 28: 535-542, 1991

(5. 9. 21 受稿)