

〈症例報告〉

家族性甲状腺髄様癌として診断、 治療後38年で褐色細胞腫が発症したMEN2Aの1例

太田 裕介, 道田 希実子, 松本 築, 中村 有希, 岸野 瑛美
水藤 晶子, 土井原 博義, 中島 一毅, 山辻 知樹

川崎医科大学総合医療センター外科

抄録 家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid carcinoma : FMTC) と考えられていた甲状腺髄様癌 (medullary thyroid carcinoma : MTC) と診断してから38年後に褐色細胞腫 (pheochromocytoma : PCC) を発症した多発性内分泌腫瘍症2型 (multiple endocrine neoplasia type 2: MEN2) の1例を経験した。症例は58歳, 女性で他院にてMTCと診断され甲状腺全摘術を施行された。家族内に複数のMTCの発症を認めたためFMTCと考えられていた。術後に肝転移・頸部リンパ節再発があり, 化学療法および手術施行し, その後は骨および縦隔リンパ節再発に対して経過観察を行っていた。MTC発症から36年目に当院へ転院, 38年目にPCCを発症したことでMEN2Aと診断された。

FMTCはMEN2AのPCCや副甲状腺機能亢進症 (primary hyperparathyroidism : PHPT) の浸透率が低いMEN2Aの亜型と考えられている。本症例は, MTCの家族歴もありFMTCと考えていたが, MTC発症後38年でPCCを発症した稀な経過をたどった症例である。

doi:10.11482/KMJ-J202551027 (令和7年6月24日受理)

キーワード: 家族性甲状腺髄様癌, 多発内分泌腫瘍症2型, 甲状腺髄様癌, 褐色細胞腫,
RET 遺伝子

緒言

甲状腺髄様癌 (medullary thyroid carcinoma : MTC) は甲状腺癌の約1%とまれな疾患であり, 遺伝性 (30%) と散発性 (70%) がある。遺伝性髄様癌には, 多発性内分泌腫瘍症2型 (multiple endocrine neoplasia type 2: MEN2), 家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid carcinoma : FMTC) があり, 原因は*RET* 遺伝子病的バリエーションで常染色体顕性遺伝を示す。MENは遺伝子病的バリエーションの部位により出現病型は異なるが, 臨床上から2Aおよび2B

に分類され, 2Aは甲状腺髄様癌, 褐色細胞腫 (pheochromocytoma : PCC), 副甲状腺機能亢進症 (PHPT: primary hyperparathyroidism), 2Bでは甲状腺髄様癌, 褐色細胞腫を発症しMarfan症候群, 舌粘膜神経種, 腸管神経節腫, 角膜神経肥厚などを合併する。FMTCは甲状腺髄様癌のみを家系内に複数認めるとされているが髄様癌以外の疾患の浸透率が低いMEN2の亜型である可能性が高いともされている。

今回は, FMTCと考えられていたMTC症例が38年後に褐色細胞腫を発症したMEN2の稀な

別刷請求先

太田 裕介

〒700-8505 岡山市北区中山下2-6-1

川崎医科大学総合医療センター外科

電話: 086 (225) 2111

ファックス: 086 (224) 6821

Eメール: y.ohta@med.kawasaki-m.ac.jp

1例を報告する。

症例

患者：58歳 女性

既往歴：十二指腸穿孔，子宮筋腫

家族歴：母・祖母・叔母2人・大叔母に髄様癌，副腎腫瘍などの家族歴はなし（図1）

内服薬：チラーヂンS[®]（50 μg）1.5錠，ワンアルファ[®]（0.5 μg）4錠，アスパラCa[®]（200 mg）9錠

現病歴：X年（22歳時）に甲状腺腫瘍を認め，他院にて甲状腺全摘術を施行しMTCと診断された。実母がMTCで手術歴を有していたため，術前にRET遺伝学的検査が施行され，病的バリエーションが確認されたことから全摘を選択された。

X+24年に肝転移が出現したため肝左葉切除術を施行され，その後1年ほど化学療法を受けた。以降頸部リンパ節転移再発を繰り返し，そ

の都度摘出術を施行されていた。X+25年以降はCEA 400台 ng/mLと著明に上昇していたが骨転移・縦隔リンパ節転移に関してCT上はサイズ変化ないため無治療で経過観察されていた。前主治医退職に伴い，今後の加療継続目的にX+36年に当科紹介となった。

血液検査：TSH：<0.010 μIU/mL，FT3：4.92 pg/mL，Tg：0.61 ng/mL，抗Tg抗体：955.3 IU/mL，CEA：521.2 ng/mL，カルシトニン：30,400 pg/mL，intact PTH：16 pg/mL，Ca：9.2 mg/dL，Alb：4.8 g/dL

当院への転院後の経過：PET-CTで遠隔転移（頸部リンパ節，縦隔リンパ節，骨）を認めたため，マルチキナーゼ阻害薬の導入を提案したが，前医のもとで長期にわたり病変の増大がみられず経過観察されていたこと，ならびに金銭的負担の問題から，患者は無治療を希望した。

CEAおよびカルシトニンの推移も長期的には横ばいであり（図2），画像検査でも病勢安

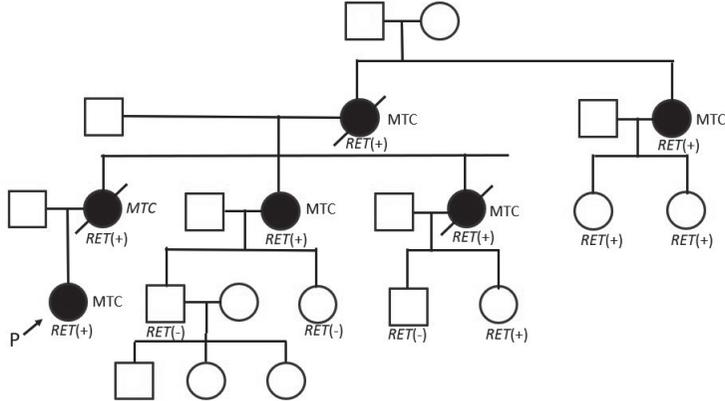


図1 家系図

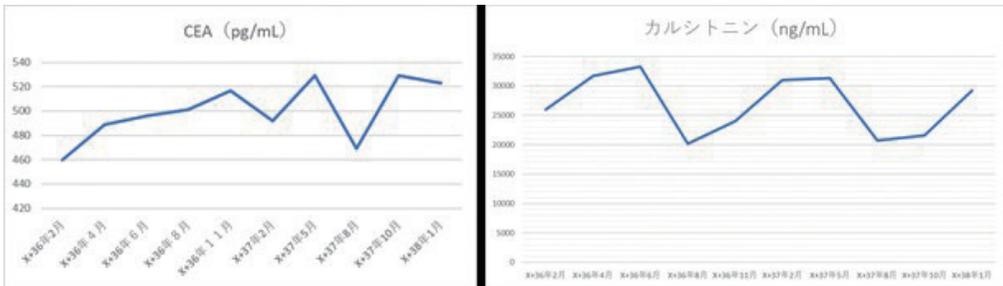
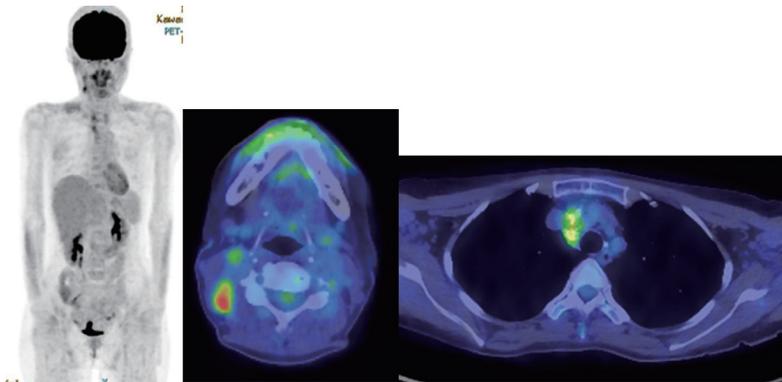


図2 CEA，カルシトニンの推移

3A



3B

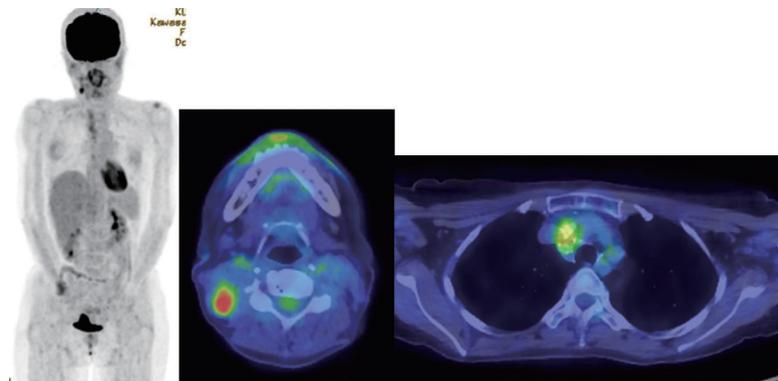


図3 PET/CT

(A) 当院初診時 (X + 36年) PET/CT

右頸部リンパ節転移あり. 縦隔の石灰化を伴うリンパ節にも高集積を認め, 転移疑い.

(B) 1年後 PET/CT

右頸部リンパ節転移はほぼ不変. 縦隔の石灰化を伴うリンパ節転移はごく軽度集積増加

定 (SD) であったことから, 引き続き無治療による経過観察を継続する方針となった (図 3A, 3B).

RET 遺伝学的検査を当院で再施行し, *RET* 遺伝子病的バリエーション (p.Cys618Arg) を確認した.

X + 38年, 無症状であったが, 定期検査においてアドレナリン152 (基準値: 0-100) pg/mL, ノルアドレナリン1,182 (110-450) pg/mL, ドーパミン23 (0-20) pg/mL といずれも高値を示した. 血圧は100/60mm Hg 台でありバイタルチェックを行い高血圧クリーゼに対応可能な準備の下, 造影CT施行し両側副腎に腫瘍性病変を認めた (図4, 矢印). さらに



図4 造影CT
両側副腎に腫瘍性病変を認める (矢印).

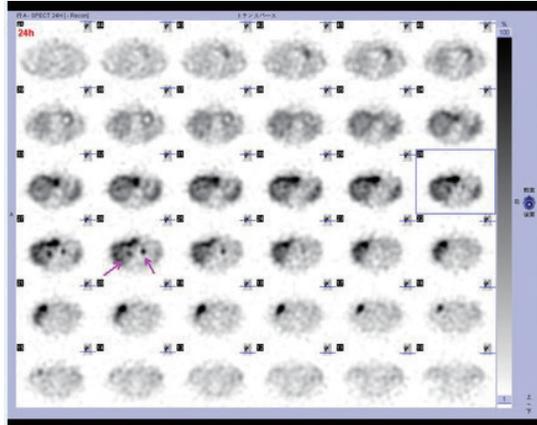


図5 MIBG シンチグラフィ
両側副腎に結節状の集積亢進を認める。(矢印)

MIBG シンチグラフィを施行し、両側副腎に結節状の集積亢進を認めた(図5, 矢印)。これらの所見より、両側副腎褐色細胞腫と考え、MEN2と診断した。泌尿器科・内分泌内科へ紹介したが、経済的理由から精査は希望されず、 α 遮断薬の内服を開始し経過観察中である。今後は甲状腺髄様癌の転移巣の経過を慎重に観察し、病変の増大や新規病変出現時には薬物療法の導入を再提案する予定である。

考 察

本症例は、*RET* コドン618病的バリエントを有する遺伝性甲状腺髄様癌患者において、発症から38年を経て褐色細胞腫を新たに認めた稀な経過をたどった症例である。MTCは、甲状腺傍濾胞細胞(C細胞)由来の稀な神経内分泌腫瘍であり、全甲状腺癌の約1-2%を占める。MTCは孤発性と遺伝性に分類され、約70%が孤発性、30%はMEN2型(MEN2A・2B)またはFMTCとして遺伝性に発症する。遺伝性MTCはいずれも*RET* 遺伝子の胚細胞変異が関与しており、発症予測および家族スクリーニングの観点から遺伝学的検査が推奨される^{1, 2)}。MEN2Aには、MTCに加えてPCCおよびPHPTを認める。なかでも*RET* コドン634および918の病的バリエントはPCC合併率が高い一方、コドン618病的バリエントではPCCの

浸透率は低いとされている。*RET* 遺伝子病的バリエントを有する130家系のうち、コドン618病的バリエントでPCCを発症したのは4家系のみであったとの報告もある³⁾。また、コドン618病的バリエントはFMTCとMEN2Aの両者にまたがって確認されているがPCCの浸透率は低いため、PCCやPHPTを伴わない場合はFMTCとの鑑別が困難となる。

PCCは、カテコラミンを産生する副腎髄質由来の腫瘍であり、一般的には副腎に限局し、典型的には片側性に発生するがMEN2では両側性に認められることが多い。発症時期は、孤発性に比較して遺伝性の方が若年での発症が多く30~40代に最も多く認められるが、10歳代や70歳代での発見例も報告されている⁴⁾。MTCとPCCの発症順序に関しては、MTC先行が約48%、同時発症が40%、PCC先行は約10%との報告があり⁵⁾、MTCとPCCの発症間隔に関する報告は見られなかった。本症例は、MTC発症から38年後にPCCを新たに発症したという点で稀な経過を示しており、また家族歴にPCCの既往がなかったことから、当初はFMTCと判断されていたが、最終的にMEN2Aと再診断された。本症例のように、長期経過を経てPCCを発症する症例も存在することから、定期的なサーベイランスの重要性が再認識される。またPCCは高血圧、頭痛、動悸、発汗な

どの症状で発見されることが多いが、無症候性のことも少なくない。時に高血圧性クレーゼや不整脈、心不全をきたすこともあり、早期診断と治療介入が不可欠である。1995年の報告では、MEN2A における死亡例の約60%がPCCに起因していたとされ⁶⁾、その臨床的意義は極めて大きい。一方で、MEN2におけるPCCの悪性化率は3~4%とされ、比較的low率であることが報告されている⁶⁻⁸⁾。本症例では無症候であり腫瘍径も小さく、現時点で悪性を疑う所見は乏しい。

RET 遺伝子病的バリエーション陽性の進行・再発 MTC に対しては RET 受容体型チロシンキナーゼ阻害剤である selipencatinib の有効性が示されており⁹⁾、本症例においても転移巣の進行が認められた場合には、第一選択薬としての導入を検討する予定である。

副甲状腺機能亢進症に関しては、甲状腺全摘術時の詳細が不明であり、副甲状腺の温存状況は確認できていない。しかし、intact PTH および血清カルシウム値はいずれも正常範囲内であり、現時点では副甲状腺機能に明らかな異常は認められていない。本症例のようにコドン618 病的バリエーションでの PHPT の発症頻度は低いとされているが、今後も経過観察と定期的なサーベイランスを継続する。

以上より、RET コドン618 病的バリエーションを有する MTC においても、PCC や PHPT の晩期発症が起こりうることを念頭に置き、生涯にわたる臓器特異的なサーベイランスの継続が重要である。また、RET 遺伝子病的バリエーション部位に基づいた個別化医療と長期フォローアップが、予後の改善において極めて重要である。

まとめ

当初 FMTC と考えられていた甲状腺髄様癌の再発症例において、経過観察中に褐色細胞腫を発症し、最終的に MEN2A と診断された 1 例

を報告した。

FMTC は、MEN2A のうち褐色細胞腫や副甲状腺機能亢進症の浸透率が低い亜型とされており、生涯にわたるサーベイランスの継続が重要であると考えられる。

引用文献

- 1) 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会 編: 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック 2013.
- 2) 日本内分泌外科学会 編: 甲状腺腫瘍診療ガイドライン2024年版. 日本内分泌外科学会雑誌 第41巻増刊号, 2024.
- 3) Raue F, Frank-Raue K.: Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)* 2009; 8: 23-28.
- 4) Jose M Rodriguez, Maria Balsalobre, Jose L Ponce, Antonio Rios, Nuria M. Torregrosa, Javier Tebar, Pascual Parrilla: Pheochromocytoma in MEN 2A syndrome. Study of 54 patients. *World J Surg*: 2008; 32 (11): 2520-2526.
- 5) Samuel A Wells Jr, Furio Pacini, Bruce G Robinson, Massimo Santoro: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Familial Medullary Thyroid Carcinoma: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*; 2013; 98 (8): 3149-3164.
- 6) E. Modigliani, H. M. VASEN, K. Raue, *et al.*: Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study: *J Intern Med*: 1995; 238 (4): 363-367.
- 7) Casanova S, Rosenberg-Bourgin M, Farkas D, *et al.*: pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type2A survey of 100 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*: 1993; 38: 531-537.
- 8) Welander J, Soderkvist P, Gimm O: Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytoma and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*: 2011; 18 (6): R253-276.
- 9) Julien Hadoux, Rossella Elisei, Marcia S. Brose, *et al.*: Phase 3 Trial of Selipencatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer: *N Engl J Med*: 2023; 389: 1851-1861.

〈Case Report〉

A Case of MEN2A Presenting with Pheochromocytoma 38 Years after the Diagnosis and Treatment of Familial Medullary Thyroid Carcinoma

Yusuke OHTA, Kimiko MICHIDA, Kizuki MATSUMOTO, Yuki NAKAMURA
Emi KISHINO, Akiko MIZUTOU, Hiroyoshi DOIHARA
Kazutaka NAKASHIMA, Tomoki YAMATSUJI

Department of Surgery, Kawasaki Medical School General Medical Center

ABSTRACT We report a case of multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A) in which pheochromocytoma (PCC) developed 38 years after the diagnosis of medullary thyroid carcinoma (MTC), which was initially considered to represent familial medullary thyroid carcinoma (FMTC). The patient was a 58-year-old woman who had undergone total thyroidectomy at another hospital following a diagnosis of MTC. Due to the occurrence of MTC in multiple family members, the condition was initially diagnosed as FMTC. Postoperatively, she experienced liver metastasis and cervical lymph node recurrence, both of which were treated with surgery and chemotherapy. Subsequent recurrences in the bone and mediastinal lymph nodes were managed with observation. She was transferred to our hospital 36 years after the initial MTC diagnosis, and developed PCC two years later, resulting in a definitive diagnosis of MEN2A.

FMTC is considered a subtype of MEN2A characterized by low penetrance of PCC and primary hyperparathyroidism. Although this patient had a family history of MTC and was initially diagnosed with FMTC, the development of PCC 38 years after MTC onset represents an uncommon clinical course.

(Accepted on June 24, 2025)

Key words : **Familial medullary thyroid carcinoma, MEN2A, Medullary thyroid carcinoma, Pheochromocytoma, RET mutation**

Corresponding author
Yusuke Ohta
Department of Surgery, Kawasaki Medical School
General Medical Center, 2-6-1 Nakasange, Kita-ku
Okayama, 700-8505, Japan

Phone : 81 86 225 2111
Fax : 81 86 224 6821
E-mail : y.ohta@med.kawasaki-m.ac.jp