

症例報告

長期フォローアップ中の多発性内分泌腫瘍症1型の1例

上杉尚正, 松井則親¹⁾, 岩本圭亮, 佐藤正史, 神保充孝, 小林俊郎,
斎藤 聡, 高橋 剛, 郷良秀典

済生会山口総合病院外科 山口市緑町2-11 (〒753-8517)

松井クリニック¹⁾ 柳井市南浜1-8-3 (〒742-0023)

Key words : 多発性内分泌腫瘍症1型, 非機能性膵神経内分泌腫瘍, Zollinger-Ellison症候群

和文抄録

症例は54歳の男性で, 36歳時より胃潰瘍の診断で内服加療中であった。42歳時に多発性空腸潰瘍穿孔に対する手術歴がある。術後再穿孔を認めZollinger-Ellison症候群の診断で膵頭十二指腸切除術が施行された。病理組織学的に十二指腸粘膜下ガストリノーマ, 非機能性膵神経内分泌腫瘍が確認された。2007年4月, CT検査にて膵尾部腫瘍を指摘される。ホルモン過剰症状, 腫瘍マーカー値の上昇を認めず経過観察とされていた。2011年4月, 腰背部痛を主訴に近医を受診した。CT, PET検査で膵尾部に39×27mm大の腫瘍を認め, 悪性病変が疑われた。2011年7月, 脾合併膵尾部切除術を施行した。病理組織学的に, 非機能性膵神経内分泌腫瘍と診断された。MEN1遺伝子解析の結果, 変異を認め, 多発性内分泌腫瘍症1型と診断した。術後6年経過した現在, 無再発生存中である。長期フォローアップ中の多発性内分泌腫瘍症1型の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

諸 言

多発性内分泌腫瘍症1型 (multiple endocrine neoplasia type 1; 以下MEN1と略記) はがん抑制遺伝子であるMEN1遺伝子の機能喪失型変異が原因と

される。副甲状腺機能亢進症, 下垂体腺腫, 膵消化管神経内分泌腫瘍 (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor; 以下GEP-NETと略記) を主徴とし, その産生するホルモンによって特有の症状を引き起こす常染色体優性遺伝性疾患である¹⁾。MEN1では発症を予防することができないため遺伝子検査により保因者を発見し, 適切な時期に手術を行うことが治療成績の向上につながると考えられる。

十二指腸粘膜下ガストリノーマの診断で膵頭十二指腸切除術 (以下PDと略記) 施行後12年目に, 膵神経内分泌腫瘍 (pancreatic neuroendocrine tumor; 以下P-NETと略記) の残膵再発を認め, 膵尾部切除術を施行したMEN1の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 54歳, 男性。

主 訴 : 腰背部痛。

家族歴 : 母; Zollinger-Ellison症候群。

既往歴 : 胃・十二指腸潰瘍, 糖尿病。

生活歴 : 喫煙歴 : 20本/日×22年間, 飲酒歴 : 2合/日×22年間。

アレルギー歴 : ピリン系薬剤。

現病歴 : 1993年 (36歳時) より胃潰瘍の診断で, 投薬加療を受けられていた。1998年 (41歳時) より十二指腸潰瘍のため入院を繰り返す。1999年 (42歳時), 多発性空腸潰瘍穿孔の診断で空腸部分切除術

が施行された。トライツ靭帯直後の空腸初部に25mm大を最大に計4ヵ所の潰瘍穿孔を認めた。Zollinger-Ellison症候群(以下ZESと略記)の特異とされる症候は通常ではみられない部位に発生する消化性潰瘍であり、ZESを疑い血清ガストリン値を測定した。血清ガストリン値は3000pg/ml以上と異常高値であった。術後2日目に十二指腸潰瘍穿孔を併発し、臨床所見、家族歴よりZESと診断した。本症例は、穿孔性腹膜炎併発の緊急手術症例であり、術前に腫瘍の局在診断がなされていたわけではなかった。文献的にZESに発生するガストリノーマの多くは膵・十二指腸部に存在する事より²⁾、1999年5月にPDが施行された。病理組織学的に十二指腸粘膜下多発性ガストリノーマ、多発性非機能性P-NETが確認され、No. 13, 17リンパ節にガストリノーマの転移を認めた³⁾。術後膵液瘻を併発するも、保存的加療にて軽快した。血清ガストリン値は正常化し、残胃潰瘍も認めなかった。PD後8年目の2007年4月、CT検査にて膵尾部に境界明瞭、内部均一な20mm大の等濃度腫瘍を指摘された。血清ガストリン値は正常化したまま推移しており、ホルモン症状も認めなかった。腫瘍マーカー値(CEA, CA19-9)の上昇も認めず、非機能性P-NETが疑われ経過観察とされていた。以後も定期的な血液検査、CT検査でフォローアップされていた。2011年4月、腰背部痛を主訴に近医を受診した。CT検査で膵尾部腫瘍は辺縁平滑、境界明瞭であったが39×27mmと腫瘍径の増大を認め、新たに前縦隔腫瘍が確認され精査・加療目的で紹介された。

入院時現症：身長173cm, 体重87kg。右腋窩に弾性軟、可動性良好な腫瘍を触知した。腹部は平坦、軟で、上腹部正中に手術創痕を認めた。

血液検査所見：CRPの軽度上昇、耐糖能異常を認め

た。血清ガストリン値は正常範囲内であった。インタクトPTH, CA19-9の軽度上昇を認めた(表1)。胸腹部造影CT検査所見：膵尾部に39×27mmの膵実質より造影効果の乏しい腫瘍を認めた。主膵管との連続は認められなかった。前上縦隔に22×18mm大のわずかに造影される境界明瞭な充実性腫瘍を認めた。大動脈に接するが、浸潤を疑う所見は認められなかった(図1)。右腋窩に40×20mmの内部が

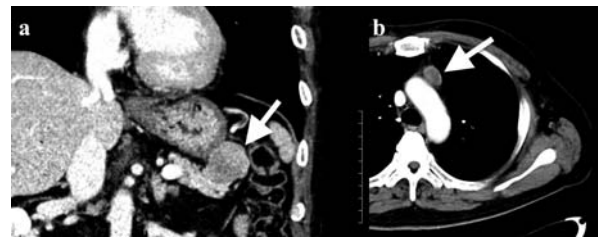


図1 CT findings.

Abdominal CT scan showed an enhanced mass measuring 39×27 mm in diameter in the tail of the pancreas (a, arrow). But it was hypo-vascular compared with the surrounding pancreatic parenchyma. Chest CT scan showed a scarcely enhancing tumor measuring 22×18 mm in diameter in the anterior superior mediastinum (b, arrow).

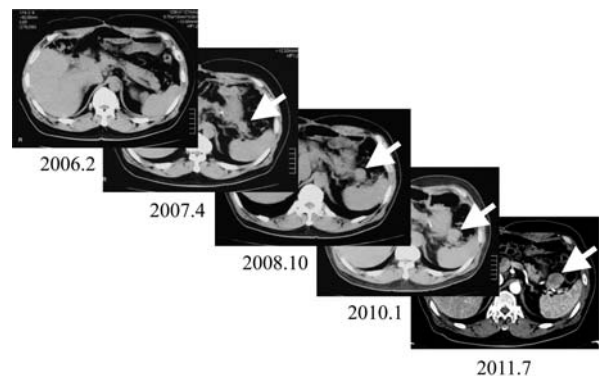


図2 Follow-up CTs findings.

In 2007, abdominal CT scan revealed a mass lesion in the tail of the pancreas (arrow). The tumor gradually enlarged after onset.

表1 Laboratory data on admission.

Hematology		Hormones		Normal range	
WBC	5380 / μ l	BS	\uparrow 154 mg/dl	Glucagon	142 pg/ml (50-150pg/ml)
RBC	496×10^3 / μ l	HbA1c	\uparrow 7 %	Gastrin	81 pg/ml (42-200pg/dl)
Hb	15.3 g/dl	TC	98 mg/dl	Prolactine	7.15 ng/ml (2.58-18.12ng/ml)
Ht	45.3 %	TG	51 mg/dl	ACTH	42.4 pg/ml (7.2-63.3pg/ml)
PLT	13.9×10^4 / μ l	BUN	12 mg/dl	IntactPTH	\uparrow 145 pg/ml (11.0-67.0pg/ml)
		Cre	0.56 mg/dl	growth hormone	0.15 ng/ml (0.13-9.88ng/ml)
		CRP	\uparrow 2.74 mg/dl	Calcitonin	18 pg/dl (15-86pg/ml)
Blood Chemistry					
TP	6.8 g/dl	Na	140 mEq/l		
ALB	3.9 g/dl	K	4.2 mEq/l		
TB	0.5 mg/dl	Cl	105 mEq/l		
LDH	160 IU/l	Ca	2.44 mmol/l		
AST	21 IU/l	IP	0.81 mmol/l		
ALT	27 IU/l				
ALP	347 IU/l				
γ -GTP	46 IU/l				
P-Amy	14 IU/l				
		Coagulation			
		PT	107.3 %		
		APTT	27.8 sec		
		Tumormarkers			
				CEA	2 ng/ml (<5ng/ml)
				CA19-9	\uparrow 103.1 U/ml (<37U/ml)
				SCC	1 ng/ml (<1.5ng/ml)
				sIL-2R	451 U/ml (145-519U/ml)
		Immunological findings			
				Anti-AchR antibody	0.2 nmol/m (<0.2nmol/ml)

均一な低吸収を呈する造影効果のない境界明瞭な、脂肪と同一のdensityをもつ腫瘤性病変を認めた。膵尾部腫瘍は2007年より確認されており、経時的に増大傾向を認めていた(図2)。

FDG-PET検査所見：膵尾部に経41.2×28.4mm大の腫瘤を認め、FDG高集積(早期SUV_{max}=4.4)で、遅延像で集積が亢進することより悪性腫瘍が疑われた(遅延SUV_{max}=5.2)。他に腹腔内腫瘤性病変は認めなかった。胸部では、前上縦に26×15mm大の境界平滑な類円形腫瘤を認めた。FDG集積度は低く(SUV_{max}=2.2)浸潤性胸腺腫や胸腺癌などの悪性疾患は否定的と診断された(図3)。大脳、小脳、甲状腺、肝臓、副腎に占拠性病変は認めなかった。

臨床所見：画像所見より、膵尾部腫瘍はガストリノーマのリンパ節転移、もしくは非機能性P-NETと診断した。ガイドライン上、P-NETの診断は、超音波内視鏡下穿刺吸引組織診(Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, 以下EUS-FNAと略記)が推奨されるが⁴⁾、本症例は古典的な幽門側広範胃切除を伴ったPD後でPD-II(Child法)による再建がなされており、膵尾部への内視鏡的なアプローチが困難であったためEUS-FNAは行っていない。右腋窩腫瘍、縦隔腫瘍に関しては、MEN1関連腫瘍の脂肪腫、カルチノイドを疑った。年齢を考慮して残膵機能を温存しつつ目標の病変を切除する方針とした。膵腫瘍に対して膵尾部切除術を、右腋窩腫瘍に対して腫瘍摘出術を、縦隔腫瘍に関しては手術侵襲を考慮し二期的手術の予定とした。2011年7月、手術を施行した。

手術所見：腫瘍は膵尾部に存在し、弾性軟であった。肉眼的に膵と腫瘍との境界は不明瞭であった。脾合併膵尾部切除術を施行した。本症例はPD後であったため、リンパ節郭清範囲はNo. 10, 11リンパ節のみとした。

右腋窩腫瘍に対し腫瘍摘出術を併施した。腫瘍は弾性軟で、全周性に被膜様結合織に被われた境界明瞭な充実性腫瘍であった。

摘出標本肉眼所見：膵尾部腫瘍は径50×35mm大で、割面は灰白色～赤褐色髓様であった(図4)。

病理組織検査所見：膵腫瘍は、小型類円形の核を有し細胞質の乏しい腫瘍細胞の充実性、リボン状または索状配列を呈する増生よりなり、毛細血管が豊富であった。免疫組織化学染色法ではクロモグラニン

A, シナプトフィジンが陽性で、ガストリン、インスリン、ソマトスタチン、Islet amyloid polypeptideは陰性であった。MIB-1 Indexは2～3%で非機能性P-NET, Grade 1(WHO

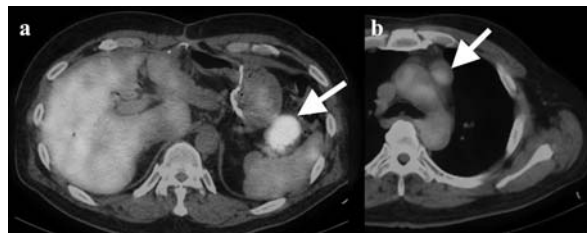


図3 FDG-PET findings.

FDG-PET revealed high FDG accumulation in the tumor of pancreatic tail. The SUV_{max} of the tumor in the early phase was 4.4, whereas that of the late phase was 5.2 (a). FDG-PET showed low accumulation in the tumor of the anterior superior mediastinum (SUV_{max}: 2.2) (b).

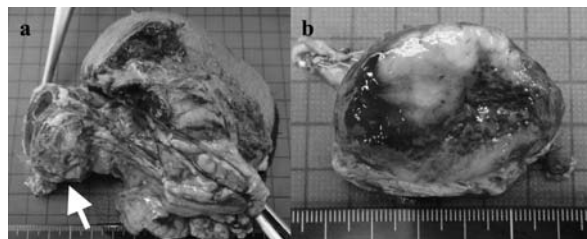


図4 Macroscopic findings.

The tumor is located on the tail of the pancreas (a, arrow). The cut surface of the tumor showed a well demarcated solid mass, and it contained greyish-white, heterogeneous, parenchymatous tumor tissue. It measured 50×35mm in diameter (b).

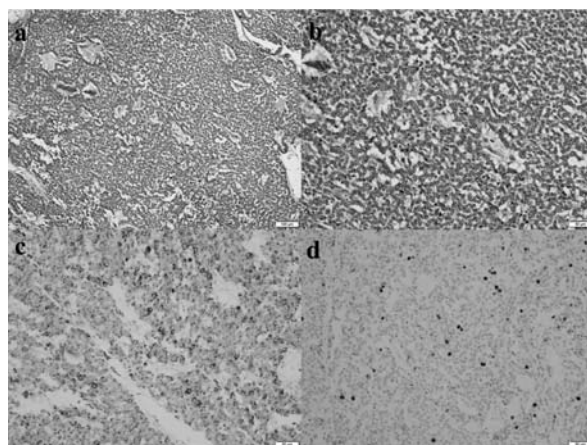


図5 Histopathological findings.

Tumor cells demonstrated round to oval nuclei and proliferated with ribbon-like and trabecular pattern by HE stain (a, b). Immunohistochemical findings revealed that tumor cells were positive for chromogranin A (c). The MIB-1 index was less than or equal to 3% (d).

classification 2010) と診断した (図5)。右腋窩腫瘍は成熟脂肪織の結節状増生がみられ、脂肪腫と診断された。

遺伝学的検査：MEN1遺伝子解析を行ったところ exon4codon253のコドンにTCG (Serine) からTGG (trypsin) への変異を認め、多発性内分泌腫瘍症1型と診断した。

MEN1関連腫瘍として頻度の高いものに下垂体腫瘍が、MEN1随伴症状として頻度の高いものに副甲状腺機能亢進症が挙げられるが、FDG-PET検査、CT検査で下垂体腫瘍、甲状腺腫瘍、副甲状腺腫瘍は認めず、各種血中ホルモン濃度を測定した所、インタクトPTHの軽度上昇を認めるのみであった (表1)。

術後経過：胆管炎、呼吸器感染症を併発したが、保存的加療により軽快した。前上縦隔腫瘍に対しては患者希望により経過観察としていた。2014年9月、胸腔鏡下腫瘍摘出術を施行し、病理組織学的に胸腺定型的カルチノイドの診断を得た。膵尾部切除術後6年経過した現在、再発所見なく生存中である。

考 察

多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia; MEN) は、複数の臓器に過形成・腺腫・癌を発生する遺伝性疾患である。MEN1はWermer症候群とも呼ばれ⁵⁾、40歳以上で大多数の患者にGEP-NETが発生する^{6, 7)}。その原因は、がん抑制遺伝子であるMEN1遺伝子に機能喪失型変異が生じ、神経外胚葉由来のAPUD (amine precursor uptake and decarboxylation) 系細胞が腫瘍化するとされる^{8, 9)}。多発性内分泌腫瘍症1型関連神経内分泌腫瘍 (MEN1 related neuroendocrine tumor: 以下MEN1-NETと略記) は全身諸臓器に発生しうるが、APUD stem cellsを起源とする腫瘍、APUDomaの概念がMEN1-NETの病態理解を容易にした¹⁰⁾。MEN1の原因遺伝子は、1997年にChandrasekharappaらが第11染色体長腕 (11q13) に存在することを報告した¹¹⁾。原因遺伝子が特定された事により、本症における診断法はそれまでの生化学的検査、画像診断から信頼度の高い遺伝学的検査へと進歩した。しかし、その発症メカニズムは、MEN1遺伝子変異の同定後20年を

経過してなお未解明のままである。

MEN1患者における非機能性P-NETの生涯発生頻度は約80%とされる¹²⁾。MEN1における腫瘍の発生を阻止する方法はなく、治療原則は定期的な画像診断により遅滞なく病変を発見し、外科的切除を行うことである。ガイドライン上、MEN1に伴う機能性NETは大きさに関わらず手術が推奨され、非機能性NETは腫瘍径2 cm以上で手術適応とされる⁴⁾。しかし、MEN1に伴うZollinger-Ellison症候群の手術成績は、5年無病生存率が4%との報告もあり、手術の役割についてはいまだに議論の残るところである¹³⁾。自験例では、初回手術時は十二指腸粘膜下に多発性ガストリノーマを認め、非機能性P-NETが併存していた。MEN1-NETは十二指腸ガストリノーマが最多で¹⁴⁾、十二指腸粘膜下に小腫瘍として多発するという臨床的特徴がある^{15, 16)}。再手術時はホルモン過剰症状を認めず、各種免疫染色陰性で非機能性P-NETのみの発生であった。P-NETの残存再発例は、他病変の制御が可能であれば手術適応とされる⁴⁾。また、カルチノイド腫瘍はMEN1患者の約10%に合併するとされる¹⁾。胸腺カルチノイドはMEN1関連疾患の中では遅い時期に現れる病変であり、完全切除により予後改善が期待し得るとされている¹⁷⁾。自験例では再発病巣切除により長期生存が得られており、MEN1-NET再発症例に対する外科的治療は、その生命予後を改善する可能性が示唆された。脂肪腫もMEN1関連腫瘍として比較的頻度の高い腫瘍とされ、罹患率は30%程度とされる¹⁾。生命予後に影響を及ぼすものではないが、MEN1を疑う手がかりの1つと考える。

NETの転移再発巣の検索に推奨される画像検査として、CT、MRI、US、FDG-PET、ソマトスタチン受容体シンチグラフィが挙げられる^{1, 4)}。今回、転移再発巣の検索に用いたFDG-PETはNETのように発育が遅い腫瘍の同定には向いていないとされるが⁴⁾、NETの不均一な病巣の生物学的な評価に有用で、他のモダリティと併用する事により相補的な診断的役割を果たし、患者の病態に即した治療方針の個別化・最適化に有用とされる¹⁸⁾。また、FDG-PETの陽性率は高分化型NET (Grade 1, 2) においては低く、低分化型NET (Grade 3) においては陽性率が高くなり神経内分泌癌の診断に有用と報告されている¹⁹⁾。自験例ではFDG高集積で悪性腫

瘍が疑われたが、最終診断は非機能性P-NET、Grade 1の診断であった。文献的にNETにおいてFDG陽性は予後不良を示唆する所見とされており¹⁹⁾、外科的治療の介入を考慮する際の一助となる診断法と考える。

手術単独では本疾患の腫瘍発生を阻止する事はできず、その病態の解明、治療法の確立が望まれる。MEN1は、がん抑制遺伝子であるMEN1遺伝子の変異が病因とされ、核内蛋白meninの機能低下が腫瘍発生の原因と考えられている^{20, 21)}。しかし、meninの正確な機能は解明されておらずmeninの機能破綻による腫瘍発生機構の詳細は不明のままである。Canaffらはmutant meninが除去される機序にHSP70 (heat shock protein 70)、CHIP (Carboxyl terminus of HSP70 Interacting Protein) が関連していることを報告した²²⁾。このHSP70、CHIPの発現を抑制することによりmutant meninにおいてもwild-type meninと同等の機能を獲得できると述べており、MEN1の新規治療への可能性が期待される。

MEN1で発生してくる腫瘍は大半が良性であり、一般的に予後はよい。生命予後に影響するのは、悪性NETのガストリノーマおよび胸腺カルチノイドであり、遠隔転移の有無が生命予後の最大決定要因である^{1, 4, 20)}。自験例はpoly-surgery症例であり、本疾患の特異性により再発を繰り返していくうちに将来的に外科的治療の限界が訪れることが危惧される。切除不能の場合は、標準化学療法としてストレプトゾトシンとドキシソルビシンあるいは5-FUとの併用が有効とされ、分子標的薬のエベロリムス、スニチニブが生存期間の延長に、臨床症状の改善と腫瘍増殖抑制にオクトレオチドが有効であることがPROMID試験で明らかにされた^{1, 4, 23, 24)}。また、CLARINET試験²⁵⁾の結果を受けてランレオチドが本邦初のP-NETを適応症にもつソマトスタチンアナログ製剤として承認され、その治療効果が期待される。

今回、Zollinger-Ellison症候群の診断でPDを施行後12年目に残膵再発巣を切除し、15年目に縦隔腫瘍切除を行ったMEN1の1例を経験した。自験例では2007年より膵腫瘍が指摘されていた。PD施行時の病理組織検査結果がガストリノーマ、非機能性P-NETであったこと、膵腫瘍の再発が確認された時点でホルモン過剰症状を認めなかったことより非機

能性P-NETの再発が疑われた。当時、MEN1に伴う非機能性P-NETの手術適応に関してはコンセンサスがなかったため¹⁾経過観察とされていた。しかし、非機能性P-NETでも腫瘍径の増大に伴い遠隔転移のリスクが高まり、2015年に発刊されたガイドライン上、2 cm以上の非機能性P-NETに対しては定型的膵切除術が推奨される事より⁴⁾、その時点で手術を考慮すべきであったと反省させられる。手術は、NETに対して唯一根治を望むことができる治療法である。定期的な画像診断で遅滞なく再発腫瘍を拾いあげ、適切な手術のタイミングを逃さない事が肝要と思われる。一方で、他臓器転移を併発している場合でも、減量手術による機能性症状の緩和や予後の延長が期待できる場合もある。再発巣に対しても外科的切除で長期生存が得られることもあるが、手術単独では本疾患の腫瘍発生を阻止する事はできない。その再発、切除を繰り返す中で切除困難となることが予想され、より効果的な治療法の出現が待たれる。

結 語

腫瘍切除により長期生存が得られているMEN1の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

謝 辞

本症例の病理組織学的所見について、ご教授いただきました山口大学医学部附属病院病理診断科星井嘉信診療教授に深謝いたします。

引用文献

- 1) 今村正之, 田中雅夫, 平田公一. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診断・治療実践マニュアル. 第1版. 総合医学社, 東京, 2011.
- 2) Soga J, Yakuwa Y. The gastrinoma/Zollinger-Ellison syndrome: Statistical evaluation of a Japanese series of 359 cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 77-85.
- 3) 上杉尚正, 松井則親, 西健太郎, 他. 空腸潰瘍穿孔を契機に診断されたZollinger-Ellison症候

- 群の1例. 日臨外会誌 2002 ; 63 : 2453-2457.
- 4) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会編. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン. 第1版. 金原出版. 東京, 2015.
 - 5) Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954 ; 16 : 363-371.
 - 6) Majewski JT, Wilson SD. The MEA- I syndrome : an all or none phenomenon? *Surgery* 1979 ; 86 : 475-484.
 - 7) Skogseid B, Öberg K, Eriksson B, et al. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1996 ; 20 : 872-876.
 - 8) Weichert RF 3rd. The neural ectodermal origin of the peptide-secreting endocrine glands. A unifying concept for the etiology of multiple endocrine adenomatosis and the inappropriate secretion of peptide hormones by nonendocrine tumors. *Am J Med* 1970 ; 49 : 232-241.
 - 9) Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969 ; 17 : 303-313.
 - 10) Delcore R, Friesen SR. Embryologic concepts in the APUD system. *Semin Surg Oncol* 1993 ; 9 : 349-361.
 - 11) Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type I. *Science* 1997 ; 276 : 404-407.
 - 12) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, Jensen RT, 他. 日本における膵内分泌腫瘍の現状と治療戦略. 福岡医学医誌 2012 ; 103 : 131-137.
 - 13) Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 635-644.
 - 14) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan : establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol* 2012 ; 76 : 533-539.
 - 15) Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010 ; 45 : 234-243.
 - 16) Imamura M, Kanda M, Takahashi K, et al. Clinicopathological characteristics of duodenal microgastrinomas. *World J Surg* 1992 ; 16 : 703-710.
 - 17) de Montpréville VT, Macchiarini P, Dulmet E. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) : a clinicopathologic study of fourteen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 111 : 134-141.
 - 18) Basu S, Sirohi B, Shrikhande SV. Dual tracer imaging approach in assessing tumor biology and heterogeneity in neuroendocrine tumors : its correlation with tumor proliferation index and possible multifaceted implications for personalized clinical management decisions, with focus on PRRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014 ; 41 : 1492-1496.
 - 19) 窪田和雄. 神経内分泌腫瘍のPET・SPECT. 内分泌甲状腺外会誌 2015 ; 32 : 112-115.
 - 20) 小杉真司. 多発性内分泌腫瘍症1型-疫学, 診断, 遺伝医療. 内分泌甲状腺外会誌 2013 ; 30 : 98-101.
 - 21) 櫻井晃洋. 多発性内分泌腫瘍症1型の原因遺伝子MEN1とその翻訳産物meninの機能. 信州医学雑誌 2005 ; 53 : 193-201.
 - 22) Canaff L, Vanbellinthen JF, Kanazawa I, et al. Menin missense mutants encoded by the *MEN1* gene that are targeted to the proteasome : restoration of expression and activity by CHIP siRNA. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : 282-291.
 - 23) 鈴木真一. 多発性内分泌腫瘍症1型-治療, サーベイランス. 内分泌甲状腺外会誌 2013 ; 30 : 102-105.
 - 24) Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et

al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors : a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 4656-4663.

- 25) Capin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 224-233.

A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 During Long-term Follow-up.

Naomasa UESUGI, Norichika MATSUI¹⁾,
Keisuke IWAMOTO, Masafumi SATO,
Mitsutaka JIMBO, Toshiro KOBAYASHI,
Satoshi SAITO, Tsuyoshi TAKAHASHI and
Hidenori GOHRA

Department of Surgery, Saiseikai Yamaguchi
General Hospital, 2-11 Midori-Cho, Yamaguchi,
Yamaguchi 753-0078, Japan 1) Matsui Clinic, 1-8-3
Minamihama, Yanai, Yamaguchi 742-0023, Japan

SUMMARY

The case was a 54-year-old male patient. He had a medical history of gastric ulcer. At the age of 42, he was performed partial resection of the jejunum due to perforation of multiple jejunal ulcers. After the initial surgery, he was again diagnosed with gastrointestinal perforations. Zollinger-Ellison Syndrome was strongly suspected and pancreaticoduodenectomy was performed. Histological examination of the resected specimen revealed multiple duodenal submucosal gastrinomas and non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors. He visited a neighboring hospital because of a back pain in April 2011. Computed tomography (CT) and fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) revealed a tumor in the tail of the pancreas measuring 39×27mm in diameter, and suspected a malignant tumor. Distal pancreatectomy and splenectomy was performed in July 2011. The final pathological diagnosis was non-functional pancreatic neuroendocrine tumor. We performed genetic testing on him and mutation of the MEN1 gene was identified. The patient was therefore diagnosed as multiple endocrine neoplasia type 1. No recurrence was noted within the 6 years since undergoing the operation. We experienced a case of multiple endocrine neoplasia type 1 during long-term follow-up and report this case with some literature reviews.

