

## HRPT2 遺伝子変異を認めた 家族性孤発性副甲状腺機能亢進症(FIHP)の一例

札幌医科大学 第一内科<sup>1)</sup> 同 第一外科<sup>2)</sup> 野口病院<sup>3)</sup> 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部<sup>4)</sup>

水越 常德<sup>1)</sup> 佐藤 裕信<sup>1)</sup> 高橋 裕樹<sup>1)</sup> 今井 浩三<sup>1)</sup> 鈴木やすよ<sup>2)</sup>  
内野 眞也<sup>3)</sup> 首藤 茂<sup>3)</sup> 野口 志郎<sup>3)</sup> 吉本 勝彦<sup>4)</sup>

### はじめに

家族性副甲状腺機能亢進症は他の内分泌腺の異常を伴うことなく、原発性副甲状腺機能亢進症のみが家系内に発生することを特徴とする家族性腫瘍である。現在のところ、病型としては MEN1, MEN2A, familial isolated primary hyperparathyroidism (FIHP) (家族性孤発性副甲状腺機能亢進症), hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) (副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍) 症候群, FHH (家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症) の5つに分類されるが、MEN1/FIHP/HPT-JTの鑑別は難しいことが多い。

2002年に第一染色体長腕 1q25-q32 上にHPT-JTの原因遺伝子とされ、パラフィロミンをコードする遺伝子(HRPT2)が positional cloningにて単離され報告されたが、今回、HRPT2 遺伝子をsequenceしたところ germline mutationを認めたsporadic parathyroid adenomaの症例を経験したので報告する。

### 1. 症 例

【患者】37歳 男性 トラック運転手。

【主訴】なし。

【既往歴】24才 十二指腸潰瘍。HCV(+)により他院でインターフェロン療法を受けた。

【家族歴】父方の祖母が頸部手術を繰り返していた。父は不明(離縁のため)(図1)。

【現病歴】1993年(28才)に左大腿骨骨折にて手術。更に左下極の副甲状腺に腫大を認め当院にて左副甲状腺腫瘍摘出(病理組織所見は parathyroid adenoma)。その後の受診はなし。2002年5月に無症状であるが、整形外科を受診、intactPTH が198(Pg/ml)であり、当科を紹介され、精査加療目的にて同年7月9日入院となった。

【現症】身長 160 cm、体重 57.5 kg、体温 36.6 °C、血圧 140-90 mmHg、脈拍 90 /min

意識清明、栄養状態良好、眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸なし。胸部に異常なく、腹部に手術痕を認めるが平坦で整であった。他に異常所見を認めなかった。

【入院時検査所見】入院時の一般検査では、血算に著変なし、Na、Kの異常はなかったが、Caが12.6(mg/dl)と高値でPが1.6(mg/dl)と低値であった。(表1)

Table 1. Laboratory data on admission

<CBC>	<Biochemistry>	<Parathyroid related Data >
WBC 8500 / $\mu$ l	TP 6.3 g/dl	Gastrin 96.6 Pg/ml
RBC $437 \times 10^4$ / $\mu$ l	Alb 4.2 g/dl	1,25(OH) <sub>2</sub> VD 62.9 Pg/ml
Hb 14.1 g/dl	T.Bil 1.1 mg/dl	NTx 52.5 N/Mcre
Ht 42.0 %	GOT 17 IU/l	U-DPD 5.7 N/crc
Plt $26.4 \times 10^4$ / $\mu$ l	GPT 28 IU/l	
	LDH 233 IU/l	<Thyroid function >
<Urinalysis >	T-cho1 151 mg/dl	FT3 3.02 pg/ml
Protein (-)	TG 94 mg/dl	FT4 1.54 ng/dl
Glucose (-)	BUN 12 mg/dl	TSH 1.60 $\mu$ IU/ml
Hematuria (+)	Cr 0.6 mg/dl	Anti TPO Ab (-)
24Ccr 79.1 ml/min	Na 142 mEq/l	Anti TG Ab (-)
U-Ca 306 mg/day	K 3.9 mEq/l	
	Ca 12.6 mg/dl	
	P 1.6 mg/dl	

【画像所見】頸部超音波では甲状腺右下極に甲状腺の背面に接して、ほぼcysticなtumorであるが、内部にiso-echoicでhomogeneousな領域を認めた(図2)。頸部MRI(T2W)では甲状腺右葉の下極背外側から長径2cm大の腫瘍を認め、内部は不均一な濃度を示すが、顕著に高信号を示していた(図3)。<sup>99m</sup>Tc-MIBI scinti graphyでは甲状腺右葉下極に軽度の集積亢進を認め、後期像ではやや残存傾向があり、腫大した副甲状腺に一致すると考えられた(図4)。骨scinti graphyでは明らかな brown tumor の所見は認めず、顎腫瘍も認めなかった。単純腹部CTでは右腎は水腎症を示し、右尿管に大きな結石を認め、左腎盂にも腎結石を認めた(図5)。

【入院後経過】腓腫瘍や下垂体腫瘍などを始め、他臓器の精査も平行して行ったが、特記所見を認めなかった。副甲状腺以外の臓器に腫瘍を認めなかったが、祖母の手術が副甲状腺の手術ではないかと思われたことや、今回が2回目の手術となることから遺伝子診断を検討した。術前に十分なインフォームドコンセントを行った上、MEN1遺伝子の解析を行ったが、MEN1遺伝子は wild type であり、変異を認めなかった。同年8月2日に当院にて手術を施行した。該当する右下副甲状腺を摘出、さらに右上副甲状腺を摘出し、左上副甲状腺を摘出の後に左上腹部に移植した。病理組織所見はparathyroid adenomaであり、薄い線維性被膜を有する病変で、小型でclearな細胞質を持つ細胞と好酸性の細胞質を持つ細胞が胞状に増殖、cystic changeを伴っている。辺縁に圧排された正常副甲状腺組織を認める、などの所見で

あった(図6)。術後はintact-PTHは低下し、Caも正常範囲内となり、退院となった。その後の外来でもintact-PTHの上昇はなく、Caも正常範囲を保っている(図7)。

【遺伝子検索】術後にHRPT2が単離されたため、再度同意を頂いた上でHRPT2遺伝子の解析を行うことにした。文献に従い、コード領域 exon1-17までを増幅し、直接シーケンスを行ったところ62del5のgermline mutationを認めた(図8)。

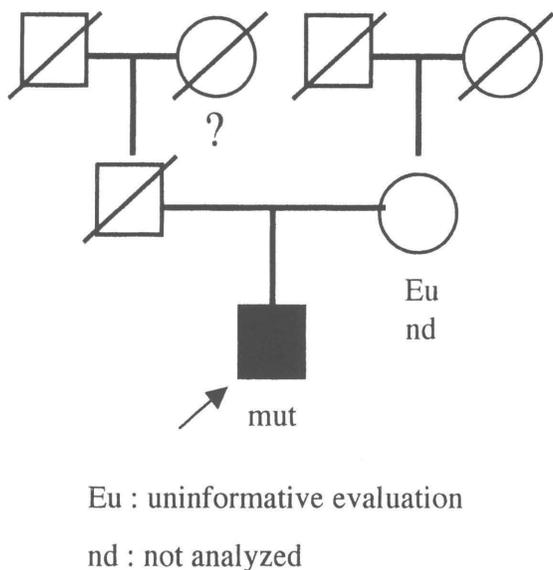


Fig. 1 Pedigree of family

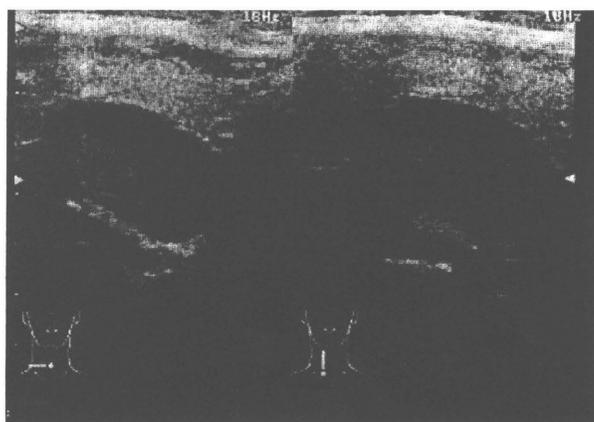


Fig. 2 Ultrasonography of the parathyroid gland.



Fig.3 Magnetic resonance imaging of the cervical region.



Fig. 4 <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintigraphy.



Fig. 5 CT of the abdomen.

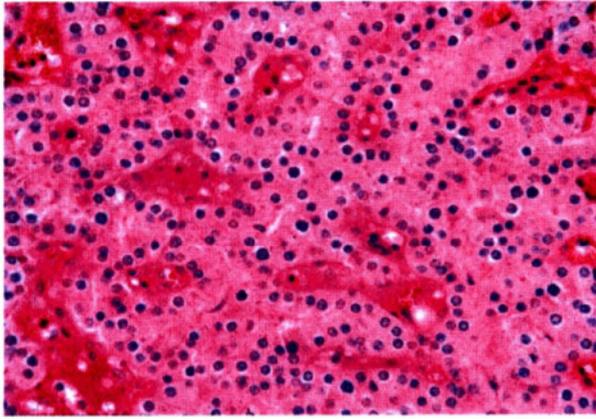


Fig.6 Histopathology of the resected parathyroid adenoma. HE staining

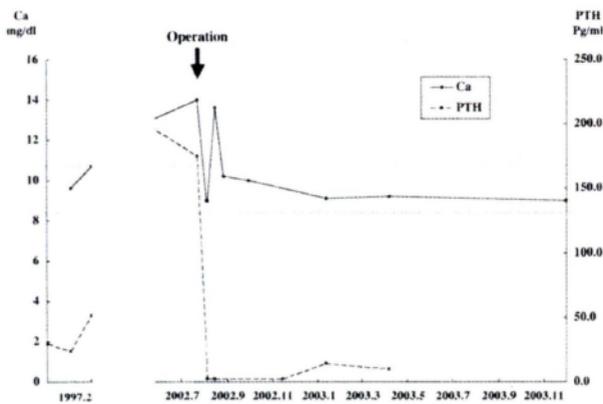


Fig.7 Clinical course

GT GGT G A N A N G A N A N G

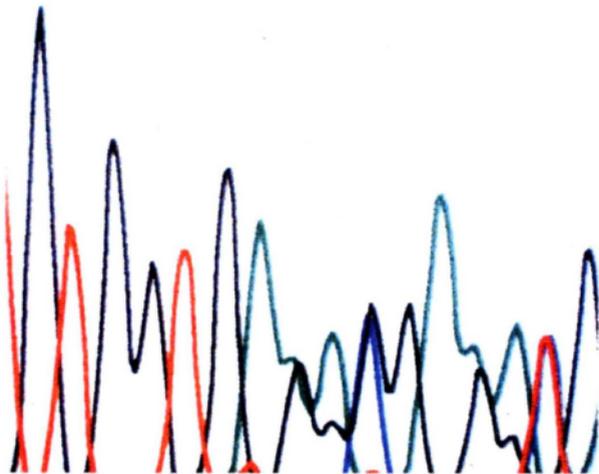


Fig.8 DNA sequence analysis a mutation consisted of a 5bp deletion in exon1.  
Wild type; ... GTG GTG A(AG GGA) GAC GAA ...  
( ) ; 5bp deletion

## 2. 考察

HPT-JT症候群は常染色体優性遺伝であり、家族性副甲状腺機能亢進症は当初は孤発性で副甲状腺機能亢進症のみを呈し、経過と共にbrown tumorが見られたり、MEN1症候群を呈したりすることがある。HPT-JT家系では副甲状腺機能亢進は90%に(その中で癌は約15%)と顎腫瘍を30%に認めることを特徴とする。更に10%に両腎のう胞やさらにWilms腫瘍などを含む腎腫瘍などを呈する。HRPT2 遺伝子については2002年にHPT-JT症候群の家系から、Carptenら<sup>1)</sup>によりポジショナルクローニングにより単離された。17exonsから成り、531アミノ酸によりparafibrominをコードする。

自験例は今回の入院については高カルシウム血症や尿管結石も明らかであり、副甲状腺の腫瘍も著明に腫大していたことなどから再発したと判断するのは容易であった。術前に口腔外科への受診も含めて顎腫瘍について検索しているが、顎腫瘍を指摘することは出来なかった。

HPT-JT症候群の症例においては以下の特徴について指摘されている<sup>2)</sup>。aggressiveであること、繰り返すadenomaであること、adenomaの場合はcystic changeを作っていることが多いことである。自験例はこれらを全て満たしている。また、FIHP家系における副甲状腺癌の症例においてはHRPT2 のgermline mutationを認めることもあり、それらはHPT-JT症候群のoccult formあるいはvariantである可能性が考えられている<sup>3,4)</sup>。これより自験例も臨床症状では典型的なHPT-JT症候群では無いものの、HPT-JT症候群として顎腫瘍の発症には要フォローアップである。

HPT-JT症候群において、HRPT2 の不活性型生殖細胞系変異(inactivating germline mutation)について報告されているが、ヘテロ接合性の消失が証明されていることから癌抑制遺伝子(tumor suppressor gene)と考えられている<sup>1,7,9)</sup>。FIHPのHRPT2 遺伝子のmutantがある2家系のgenotypeとflanking領域をマイクロサテライトマーカーでタイピングしたhaplotypeの検索から、HRPT2 遺伝子のmutantがある場合でも発症していない保因者がいる。HRPT2 はいわゆる浸透率(penetrance)が低いのではないかと考えられているが、どの程度なのかは今後の検討を待たねばならない<sup>5,6)</sup>。MEN1においてはage-relatedの浸透率が40才までに98%以上であると言われているのは対照的である。

我が国では、自験例も含まれているがMizusawaら<sup>10)</sup>が11家系の家族性副甲状腺機能亢進症について報告している、自験例と他の1家系にHRPT2 変異を認めている。その1家系も顎腫瘍は認めていないが、その中にcarcinomaの症例とcystic changeを伴っていたadenomaの症例があった。自験例は祖母が頸部手術を繰り返していることは判明しているが、それ以上の詳細は不明であり、2人の子供の遺伝子検査も同意が得られていないため家族に関する情報の不足が指摘されるかもしれない。ただ、

*HRPT2* 遺伝子のgermline mutationを認めたという点については極めて貴重であると思われる。

### 結 語

副甲状腺機能亢進症以外に他の症候を伴わない家族性副甲状腺機能亢進症の遺伝子診断に対しては、まずMEN1遺伝子を検索して変異を認めなかった場合は*HRPT2*の検索も必要になってくるものと思われる。今後症例の蓄積が増えることにより新たな知見を得られることを期待したい。

### 文 献

1. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J. *HRPT2*, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet.* 2002; 32: 676-80
2. Mallette LE, Malini S, Rappaport MP, Kirkland JL. Familial cystic parathyroid adenomatosis. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 54-60
3. Simonds WF, Robbins CM, Agarwal SK, Hendy GN, Carpten JD, Marx SJ. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germ-line mutation in *HRPT2*, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 96-102
4. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, Wierman ME, Tojo K, Robbins CM, Carpten JD, Farnebo LO, Larsson C, Arnold A. Somatic and germ-line mutations of the *HRPT2* gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 2003; 349:1722-29
5. Cavaco BM, Guerra L, Bradley KJ, Carvalho D, Harding B, Oliveira A, Santos MA, Sobrinho LG, Thakker RV, Leite V. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome in Roma families from Portugal is due to a founder mutation of the *HRPT2* gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:1747-52
6. Cetani F, Pardi E, Borsari S, Viacava P, Dipollina G, Cianferotti L, Ambrogini E, Gazzero E, Colussi G, Berti P, Miccoli P, Pinchera A, Marcocci C. Genetic analyses of the *HRPT2* gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5583-91
7. Villablanca A, Calender A, Forsberg L, Hoog A, Cheng JD, Petillo D, Bauters C, Kahnoski K, Ebeling T, Salmela P, Richardson AL, Delbridge L, Meyrier A, Proye C, Carpten JD, Teh BT, Robinson BG, Larsson C. Germline and de novo mutations in the *HRPT2* tumour suppressor gene in familial isolated hyperparathyroidism (FIHP). *J Med Genet.* 2004; 41: e32
8. Bradley KJ, Cavaco BM, Bowl MR, Harding B, Cranston T, Fratter C, Besser GM, Conceicao Pereira M, Davie MW, Dudley N, Leite V, Sadler GP, Sellar A, Thakker RV. Parafibromin mutations in hereditary hyperparathyroidism syndromes and parathyroid tumours. *Clin Endocrinol.* 2006; 64: 299-306
9. Krebs LJ, Shattuck TM, Arnold A. *HRPT2* mutational analysis of typical sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5015-7
10. Mizusawa N, Uchino S, Iwata T, Tsuyuguchi M, Suzuki Y, Mizukoshi T, Yamashita Y, Sakurai A, Suzuki S, Beniko M, Tahara H, Fujisawa M, Kamata N, Fujisawa K, Yashiro T, Nagao D, Golam HM, Sano T, Noguchi S, Yoshimoto K. Genetic analyses in patients with familial isolated hyperparathyroidism and hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65: 9-16