

# 甲状腺機能亢進症を伴った McCune-Albright 症候群の核医学検査

高山輝彦<sup>\*1</sup>, 樋口隆弘<sup>\*2</sup>, 竹谷良平<sup>\*3</sup>  
上田和彦<sup>\*4</sup>, 絹谷清剛<sup>\*2</sup>, 小野口昌久<sup>\*1</sup>  
利波紀久<sup>\*2</sup>

## 要 旨

3歳の男児が右眼瞼部腫張を主訴に受診し、甲状腺腫大と血中甲状腺ホルモン高値より甲状腺機能亢進症と診断された。X線CTでは線維性骨異形成症が疑われ、骨スキャンでは右眼瞼部の他に右上腕骨や右肘関節部にも異常集積を認めた。以上より性早熟や皮膚の色素沈着は認めないものの、McCune-Albright 症候群と考えられた。治療前のI-123甲状腺摂取率は血中甲状腺ホルモンの高値にも関わらず、3時間・24時間共に正常範囲内にあった。この不一致の原因はわからない。

## はじめに

McCune-Albright 症候群 (MAS)<sup>1)2)</sup> はホルモン受容機構異常症の範疇に属する疾患で、ホルモン受容体分子あるいは細胞内情報伝達系の因子に遺伝的異常をきたしたと考えられている<sup>3)4)</sup>。通常、これらの疾患は全身性のものだが、MASは機構異常が局所性に起こった稀なもので、近年の遺伝学および分子生物学の急速な進歩により病因が解明されつつある。今回、MASと思われる症例を経験したので、核医学検査の有用性について検討した。

## 症 例

症 例: 男児, 3歳。

主 訴: 右顔面腫張。

既往歴: (1) 肺炎 (1歳1ヵ月) 5日間入院。

(2) 麻疹 (1歳5ヵ月)。元気がないため4日間入院。

家族歴: なし

現病歴: 平成11年2月(3歳2ヵ月)の感冒罹患時に甲状腺腫大とFT3, FT4の高値とTSH低下を認め甲状腺機能亢進症と診断された。その後、抗甲状腺剤を投与せずに経過観察していたところ、一時的にFT3とFT4が軽快したが、再び上昇した。10月頃より両方の眼瞼部腫張が出現してきた。

理学的所見: 身長106.5 cm, 体重16.5 kg (3歳11ヵ月), 甲状腺腫2度, 右眼瞼部腫張を認めたが、眼球運動障害は指摘されなかった。

検査所見 (平成11年10月18日): WBC 5,800/mm<sup>3</sup>, RBC 467×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hb 12.9 g/dl, Ht 38.2%, PLT 27.8×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, TP 5.8 g/dl, GOT 31 IU, GPT 15 IU, LDH 516 IU, Alp 1,460 IU,  $\gamma$ GTP 10 IU, コレステロール 150 mg/dl, 中性脂肪 39 mg/dl FT3 7.51 (2.20-4.10 pg/ml), FT4 2.00 (0.82-1.67 ng/dl), TSH 0.01 以下 (0.35-3.73  $\mu$ IU/ml), サイロイドテス

## Nuclear Medicine Images in McCune-Albright Syndrome With Hyperthyroidism

Teruhiko Takayama<sup>\*1</sup>, Takahiro Higuchi<sup>\*2</sup>, Ryohei Takeya<sup>\*3</sup>, Kazuhiko Ueda<sup>\*4</sup>, Seigo Kinuya<sup>\*2</sup>, Masahisa Onoguchi<sup>\*1</sup>, Norihisa Tonami<sup>\*2</sup>.

<sup>\*1</sup>Department of Health Science, School of Medicine, Kanazawa University.

<sup>\*2</sup>Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University.

<sup>\*3</sup>Department of Pediatrics, and <sup>\*4</sup>Radiology, Kaga Central Hospital

<sup>\*1</sup>金沢大学医学部保健学科 〒920-0942 金沢市小立野5丁目11-80

<sup>\*2</sup>金沢大学医学部核医学教室 〒920-8640 金沢市宝町13-1

<sup>\*3</sup>加賀中央病院小児科, <sup>\*4</sup>同放射線科 〒922-0057 加賀市大聖寺八間道65

ト、マイクロゾームテスト、抗 TSH レセプター抗体 (TRAb)、抗サイログロブリン抗体はいずれも陰性であった。

**画像診断:** 眼瞼部腫張の検査のために施行した X 線 CT 検査 (Fig. 1) では、密度の均一な骨硬化像を認め、線維性骨異形成症 (FD) 疑われた。 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP による骨シンチグラフィでは右頭部から顔面にかけて、および下顎骨に著明な異常集積を認め、さらに右上腕骨や右肘関節部にも異常集積を認め、多骨性の FD が疑われた (Fig. 2)。

超音波検査では、甲状腺は腫大し、内部エコーは不均一で、中央が結節様であった (Fig. 3)。I-123 による甲状腺摂取率の測定 (平成 11 年 10 月 13 日) では、左葉は腫大し、右葉に比べ集積は増加していた。しかし 3 時間値 3.9% (正常 4-15%), 24 時間値 15.7% (正常 7-35%) は共に正常であった (Fig. 4)。

**経過観察:** Fig. 5 に血中甲状腺ホルモン値の変化を示す。すなわち平成 11 年 2 月 8 日より 10 月 18

日まで FT 3, FT 4 の高値が持続し、この間 TSH は 0.01 以下と低値であった。10 月 29 日よりメルカゾール 10 mg の投与を開始した。12 月 2 日には

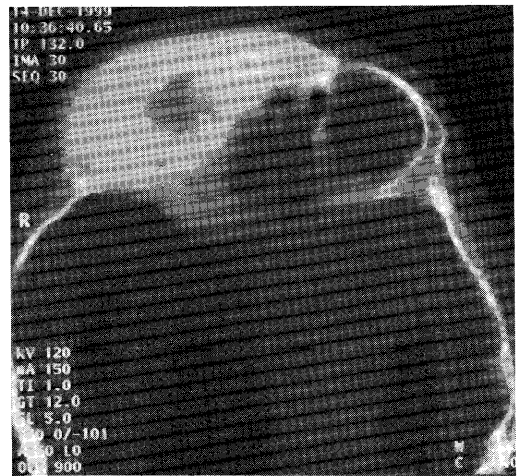


Fig. 1 Brain CT shows sclerotic changes in the right facial bones.

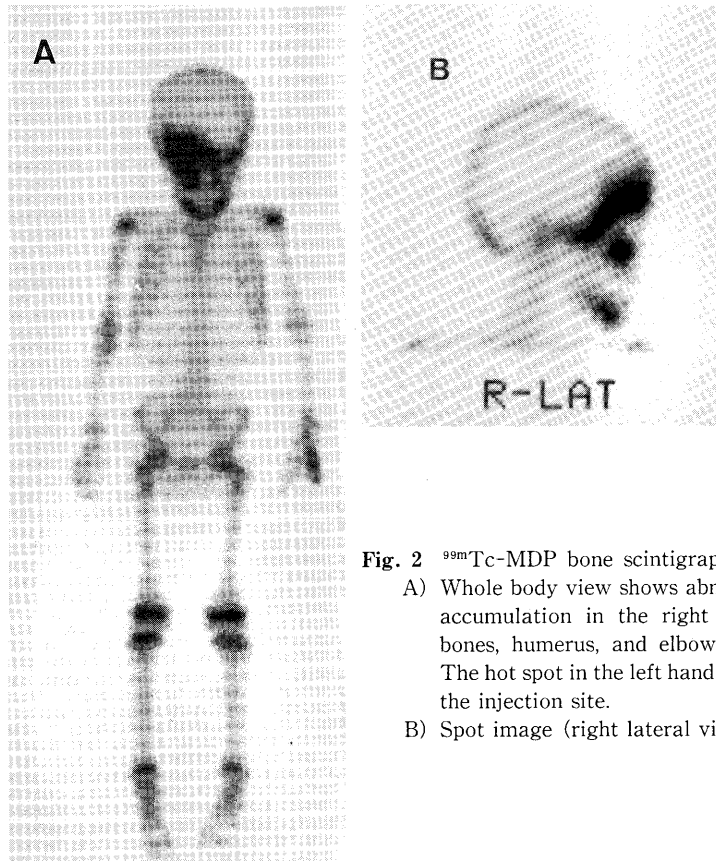


Fig. 2  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scintigraphy.

- A) Whole body view shows abnormal accumulation in the right facial bones, humerus, and elbow joint. The hot spot in the left hand shows the injection site.
- B) Spot image (right lateral view).

FT 3, FT 4 は共に正常範囲内にあるものの、TSH は低値であった。1月7日には TSH は 4.67 に増加し、その後正常化した。平成 12 年 2 月 4 日

よりメルカゾールは 5 mg に減量された。この間、ALP (正常 50-270 IU/l) は、942 IU/l (平 11 年 2 月 8 日), 1,460 (10 月 18 日), 1,580 (12 月 2 日), 1,260 (1 月 7 日), 1,110 (2 月 28 日) と高値が持続した。

骨病巣について組織検査は行われていない。

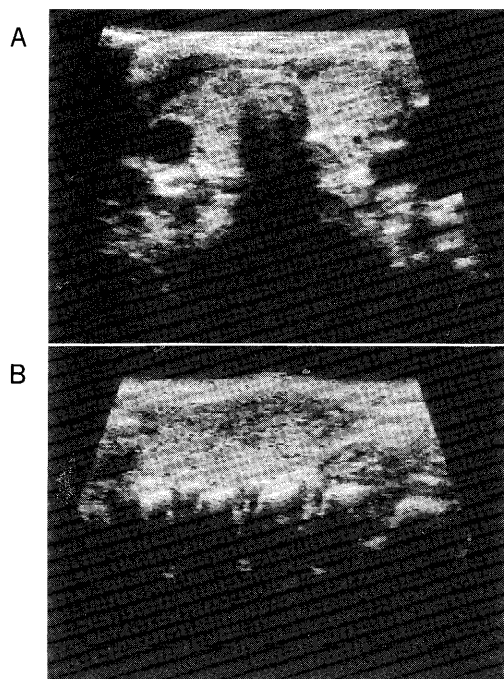


Fig. 3 Ultrasonography shows inhomogeneous echo in the thyroid.

A) transversal scan  
B) sagittal scan.

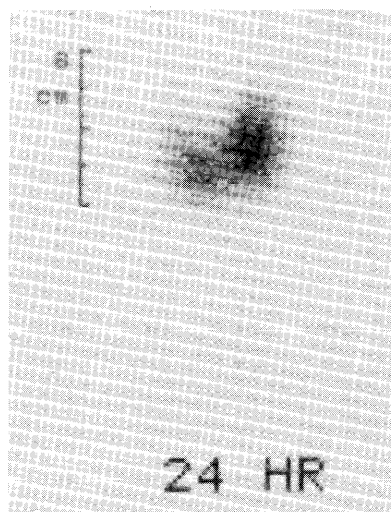


Fig. 4  $^{123}\text{I}$ -thyroid image shows high uptake in the enlarged left lobe of thyroid, with normal uptake of 3.9% and 15.7% after 3 hr and 24 hr, respectively.

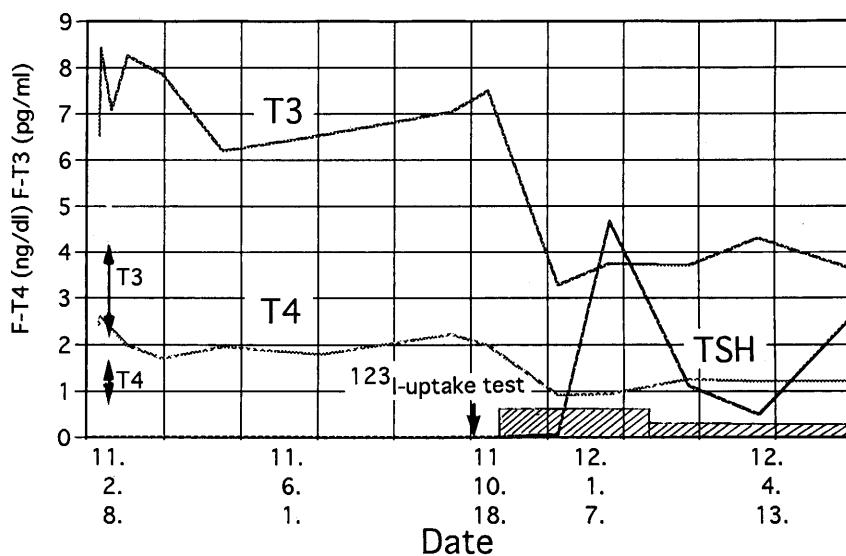


Fig. 5 Follow-up of thyroid function.

## 考 察

McCune-Albright 症候群 (MAS) は、1936 年に McCune<sup>1)</sup> が、翌年に Albright<sup>2)</sup> が発表した報告に由来する。前者は 1 人の患者について報告したに対し、後者は 5 人について X 線検査、組織結果など、詳細な報告をしている。それ以後も沢山の報告がなされている<sup>5)~11)</sup>。現在は線維性骨異形成、皮膚の色素沈着 (カフェオレ斑)、内分泌異常 (女兒では性早熟を伴う) を主徴とする症候群と考えられている。典型的な症例では性早熟を含め 3 徴を備えているが、3 徴のうち 2 つがあれば MAS と診断して良いとされている<sup>5)</sup>。Pfeffer ら<sup>6)</sup> はカフェオレ斑は診断のために必ずしも必要でないと記載しており、本例では皮膚の色素沈着を認めなかったものの、MAS と診断して問題はない。色素沈着は多形性で骨病変 (片側性が多い) と同側に生じやすい特徴がある。

これまでに報告された症例は圧倒的に女性が多く、95% は女性であったと云われる<sup>6)</sup>。男児の症例も報告されているが数は少なく、Albright<sup>2)</sup> も男児の性早熟は明らかでないと記述している。検査値は正常であるが、時に ALP やエストロゲンの増加がみられる<sup>7)</sup>。

線維性骨異形成症 (FD) は骨腫瘍の 2.5% を占め、男女比は 1:3 で女性優位である。Ramsey の分類では、FD は 3 つの型に分けられる: 単骨性 (65%, 30 歳以下, 男女比 1:1), 多骨性 (30%, しばしば 10 歳以下, 男女比は 1:3 と女性優位), 播種型 (10%, MAS で認めるもの)<sup>8)</sup>。MAS と呼ばれる以前には osteitis fibrosa cystica, osteodystrophia fibrosa, osteofibroma 等と呼ばれてきた<sup>7)</sup>。MAS における多骨性の FD では骨折や長管骨の変形をきたしやすい。特に大腿骨の骨折や変形 (shepherd's crook deformity) をきたしやすく、彎曲に伴い足の長さに左右差が生ずる<sup>9)</sup>。FD の X 線写真の特徴は、髄質腔の拡大と皮質の菲薄化で、いわゆる “ground-glass” 状の様相を呈することである。MAS の骨病変と鑑別すべきものには、副甲状腺機能亢進症、ヒストサイトーシス、多発性骨髄腫、ペジエツト病、若年性ペジエツト病、神経線維腫症、骨転移、骨折等がある<sup>7)</sup>。本例でも X 線 CT 画像から FD が第一に疑われ、鑑別疾患としてペジエツト病等があげられた。

MAS と関係した FD は良性疾患であるが、骨肉腫などの悪性変化の例が報告されている<sup>9)</sup>。

FD における骨シンチグラフィの有用性については、これまでに沢山報告されている<sup>10)11)</sup>。その理由として全身の検索が容易であることや、病巣部が異常集積となるため評価が容易であること、したがって早期の病巣の検出感度が高いことがあげられる。Pfeffer<sup>6)</sup> は 22 症例の MAS について検討し、FD で障害された部位の頻度は頭蓋 (82%), 下顎骨 (50%), 顔面骨 (45%), 大腿骨 (59%), 脛骨 (64%) に多くみられたが、手や手首、足首 (いずれも皆無), 足 (5%), 仙骨 (5%), 椎体 (9%) では少なかったと述べている。成書にも一般に良く障害される部位は、頭蓋骨、顔面骨、大腿骨、脛骨、肋骨とされている。本例でも顔面部の異常集積は極めて著明で、FD に特徴的であった。MAS における典型的な FD は一側性に認められる。本例でも病巣はすべて右側に存在し、FD を強く示唆した。一方、両側に異常を認める症例も存在する。Fig. 6 に 29 歳男性の典型的な FD 像を示す。このような症例では多発性の異常集積を認めても骨転移と間違えることはないが、時には骨転移と間違いやすい症例もみられる。Hardoff ら<sup>12)</sup> は多発性骨転移に似た FD の症例を報告している。

甲状腺機能亢進症の合併は McCune の最初の報告例で既に指摘されており、合併症として良く知られている。Feuillan ら<sup>13)</sup> は MAS の患者 19 人 (全員女性, 平均 6.8 歳) の甲状腺を超音波検査で検討した。検査時に血中甲状腺ホルモン値は正常であったが、19 人中 7 人に甲状腺の異常を認めた。すなわち不均一なもの 5 例、小さな (8 mm 以下) 低エコー領域をもつもの 3 例、経過観察で大きな (9 mm 以上) 低エコー領域をもつもの 2 例、境界明瞭な高エコー領域をもつもの 2 例であった (重複例あり)。したがって彼らは、MAS において甲状腺機能障害は良くみられるが、臨床的には潜在的で急速には進行しないと結論した。一般に MAS でみられる甲状腺は多結節を示す傾向がある。本例の超音波検査では甲状腺は腫大し、内部エコーは不均一で、中央が結節様であった。他方、整形外科の手術後に MAS の子供に甲状腺ストームが生じた例も報告されている<sup>14)</sup>。本症例では TSH の低下、FT 3 と FT 4 の増加を認め、甲状腺機能亢進症と診断された。サイロイドテスト、マイクロゾームテスト、抗

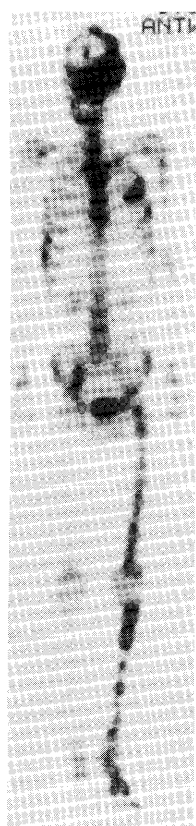


Fig. 6  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scintigraphy in a 29-yr-old man with fibrous dysplasia.

TSH レセプター抗体, 抗サイログロブリン抗体はいずれも陰性であった。抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (抗ミクロゾーム抗体) は測定されなかったが, 慢性甲状腺炎の可能性は低いと思われた。抗 TSH レセプター抗体 (TRAb) は繰り返し測定されたが, いずれも陰性であり, この所見からはバセドウ病よりも亜急性甲状腺炎, あるいは無痛性甲状腺炎の可能性も考慮する必要がある。しかし亜急性や無痛性甲状腺炎における機能亢進症は一過性であることから考え難い。Fig. 5 に示すように, I-123 による甲状腺摂取率の測定は, メルカゾール 10 mg の投与開始 (10 月 29 日) よりも早い 10 月 13 日に行われた。10 月 18 日の採血では FT 3 7.51 pg/ml と FT 4 2.00 ng/dl と高値であり, TSH は 0.01 以下であったにもかかわらず, I-123 摂取率は 3 時間値, 24 時間値とも正常範囲内であった。この不一致の理由はわからない。

近年, 遺伝学および分子生物学の急速な進歩によ

Table 1 Diseases with abnormal hormone receptors

(文献 (3) より引用)

- |                        |
|------------------------|
| 1. 先天性異常によるもの          |
| 遺伝性高ゴナドトロピン性卵巣不全       |
| Laron 型小人症             |
| 家族性グルココルチコイド低下症        |
| 偽性副甲状腺機能低下症 Ia 型, Ib 型 |
| Jansen 症候群             |
| インスリン抵抗性 A 型           |
| 腎性尿崩症                  |
| 甲状腺ホルモン不応症             |
| アンドロゲン不応症              |
| 家族性男性早熟症               |
| ビタミン D 依存症 II 型        |
| コルチゾール不応症              |
| 偽性アルドステロン低下症 I 型       |
| McCune-Albright 症候群    |
| 2. 後天性異常によるもの          |
| 成長ホルモン産生腺腫             |
| 中毒性甲状腺腺腫               |
| 3. 自己免疫によるもの           |
| インスリン抵抗性 B 型           |
| 特発性甲状腺機能低下症            |
| バセドウ病                  |

りホルモン受容機構異常症の範疇に属する疾患が歴大なものとなっている。Table 1 に主なホルモン受容機構異常症を示す。これらの疾患は受容体分子あるいは細胞内情報伝達系の因子の遺伝的異常による全身性のものが主であるが, MAS は局所性に起こった稀なものである<sup>15)</sup>。受容体が細胞膜にあるものでは, この自己抗体によっても起こる<sup>3)</sup>。小児科学の成書<sup>4)</sup>には以下のように記載されている。「MAS は発生が散発性で症状が多様であることから, 個体発生の初期に生じた優性体細胞突然変異によると推測される。Adenylcyclase-cAMP 系を介する細胞内情報伝達に参与する G 蛋白の  $\alpha$  サブユニットに変異が起こり, G 蛋白が持続的に活性化されることによって発生することが明らかとなった。活性化された組織は自律的に機能亢進状態となる。卵巣, 甲状腺, 副腎, 下垂体, 副甲状腺の機能亢進が報告されている。」

最近, Chen ら<sup>16)</sup> は, MAS の患者に  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用いてソマトスタチン受容体シンチグラフィを行い, FD の骨病変に異常集積を認めたことを報告している。ソマトスタチンは G 蛋白結合の受容体を介して作用することが知られている

ものの、その役割については未だ解明されておらず、今後の研究を待たねばならない。

今回の症例では、甲状腺機能亢進症の他には明らかな内分泌異常は指摘されていないが、将来みられる可能性もあり、FDの骨病変と同様に経過観察が必要である。

#### 参考文献

- 1) McCune DJ: Osteitis fibrosa cystica: the case of a nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. *Am J Dis Child* **52**: 743-747, 1936
- 2) Albright F, Butler AM, Hampton AO, et al: Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of five cases. *N Engl J Med* **216**: 727-746, 1937
- 3) 高久史磨, 尾形悦郎編: ホルモン受容機構異常症. 新臨床内科学, pp975-977, 医学書院, 1998
- 4) 白木和夫, 前川喜平編: McCune-Albright 症候群. 小児科学, p1334, 医学書院, 1997
- 5) Lee PA, Van Dop C, Migeon CJ: McCune-Albright syndrome. Long-term follow-up. *JAMA* **256**: 2980-2984, 1986
- 6) Pfeffer S, Molina E, Feuillan P, et al: McCune-Albright syndrome: the patterns of scintigraphic abnormalities. *J Nucl Med* **31**: 1474-1478, 1990
- 7) Gurler T, Alper M, Gencosmanoglu R, et al: McCune-Albright syndrome progressing with severe fibrous dysplasia. *J Craniofac Surg* **9**: 79-82, 1998
- 8) Avril MF, Eloy JP, Panosetti E: Fibrous dysplasia of the maxillary: a case report. *Acta Otorhinolaryngol Belg* **53**: 133-136, 1999
- 9) Hall MB, Sclar AG, Gardner DF: Albright's syndrome with reactivation of fibrous dysplasia secondary to pituitary adenoma and further complicated by osteogenic sarcoma. *Oral Surg* **57**: 616-619, 1984
- 10) Edeburn GF, Mortensson W: Value of bone scan in the McCune-Albright syndrome. Report of a case. *Acta Radiol* **27**: 719-721, 1986
- 11) Kairemo KJ, Verho S, Dunkel L: Imaging of McCune-Albright syndrome using bone single photon emission computed tomography. *Eur J Pediatr* **158**: 123-126, 1999
- 12) Hardoff R, Eisenberg D, Gross B: Bone scintigraphy in polyostotic fibrous dysplasia resembling multiple bone metastases. *Clin Nucl Med* **14**: 928-929, 1989
- 13) Feuillan PP, Shawker T, Rose SR, et al: Thyroid abnormalities in the McCune-Albright syndrome: ultrasonography and hormonal studies. *J Clin Endocrinol Metab* **71**: 1596-1601, 1990
- 14) Lawless ST, Reeves G, Bowen R: The development of thyroid storm in a child with McCune-Albright syndrome after orthopedic surgery. *Am J Dis Child* **146**: 1099-1102, 1992
- 15) Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al: Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Eng J Med* **325**: 1688-1695, 1991
- 16) Chen CC, Czerwiec FS, Feuillan PP: Visualization of fibrous dysplasia during somatostatin receptor scintigraphy. *J Nucl Med* **39**: 238-240, 1998