

巨大な後腹膜神経線維腫を合併した小児 von Recklinghausen 病の 1 例

北九州市立若松病院外科

末原 伸泰 青木 康明 伊藤 隆康
永井 英司 岸川 英樹

von Recklinghausen 病 (以下, R 病) の小児に, 後腹膜および馬尾神経から多発性に発生した巨大な腫瘍の 1 例を経験したので報告する。症例は 9 歳の男児。生下時よりカフェオーレ斑および頸部・軀幹に多発性の皮下腫瘍を認めていた。脱肛と肛門刺激症状のため受診。下腹部に巨大な腫瘍を触知し, 経直腸的針生検にて神経線維腫と診断された。CT, MRI の所見では骨盤から膀胱に至る後腹膜に巨大な腫瘍が認められ, 仙骨管腔を通じて馬尾神経腫瘍と連なっていた。手術はまず, 仙骨部の両側にわたる馬尾神経腫瘍を切除した後, 2 期的に開腹術を施行した。腫瘍は骨盤内から後腹膜を広範に占拠し, さらに神経に沿って S 状結腸や直腸, 膀胱壁にびまん性に広がっていた。手術は両親の希望により下部直腸と膀胱は残し, 腫瘍を S 状結腸とともに可及的に切除した。小児 R 病の患者で, 後腹膜に巨大腫瘍を形成することは極めてまれで, 類似症例は文献上 2 例しか見いだせなかった。

Key words: von Recklinghausen's disease, retroperitoneal neurofibroma, spinal tumor

はじめに

von Recklinghausen 病 (以下, R 病) は小児期のカフェオーレ斑と思春期以後に著明となる多発性神経線維腫を主徴とし, 主に常染色体優性の遺伝形式をとる疾患とされている。R 病が巨大な後腹膜腫瘍を形成することは極めてまれであるが¹⁾, 今回, 馬尾神経腫瘍とこれに連なる巨大な後腹膜腫瘍を伴った 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 9 歳, 男児
主訴: 脱肛, 肛門刺激症状
家族歴: 両親に R 病なし。
既往歴: 特になし。
生活歴: 特になし。
現病歴: 生下時よりカフェオーレ斑, 多発性の皮下腫瘍を認めていた。1993 年 7 月 27 日, 脱肛と肛門刺激症状のため当科を初診。下腹部に巨大な腫瘍を触知したため精査加療目的にて, 8 月 5 日入院となる。

入院時現症: 132cm, 28kg。軀幹を中心に大小さまざまな褐色のカフェオーレ斑と (Fig. 1a), 頭・頸部

および軀幹に米粒大から拇指頭大の多発性・弾性軟の皮下腫瘍を認めた。上腹部には特記すべき所見は認めなかったが, 下腹部に弾性軟の巨大な腫瘍を触知した。また, 肛門部に軽度の脱肛を認め, 直腸指診でも, 左前壁に腹部腫瘍と連なる腫瘍を触知した。

入院時検査成績: 血液, 生化学検査に異常を認めず,

Talbe 1 Laboratory data on admission

WBC	5800 /mm ³	TP	7.3 g/dl
RBC	502×10 ⁴ /mm ³	Alb	4.7 g/dl
Hb	14.0 g/dl	T.Bil	0.36 g/dl
Ht	41.1 %	D.Bil	0.03 g/dl
Plt	24.4×10 ⁴ /mm ³	GOT	19 U
		GPT	7 U
CRP	<0.3 mg/dl	LDH	310 U
		ChE	0.88 ΔpH
Urinalysis:	sugar (-)	ALP	16.0 KAU
	protein (-)	T-Chol	198 mg/dl
	keton (-)	AMY	108 Somogi
		BUN	16.1 mg/dl
CEA	<1.0 ng/ml	Cr	0.5 mg/dl
CA19-9	6.4 U/ml	Na	141 mEq/l
α-FP	<3.0 ng/ml	K	4.3 mEq/l
VMA	1.9 mg/day	Cl	104 mEq/l
HMA	2.6 mg/day	FBS	84 mg/dl

<1996年3月6日受理>別刷請求先: 末原 伸泰
〒812-82 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学医学
部第1外科教室

Fig. 1 (a) Multiple café-au-lait spots were seen on the trunk (arrow). (b) Barium enema examination showed wall irregularity at the left side of the rectum. (c) Pyelogram showed an irregular filling defect in the urinary bladder and the left ureter.

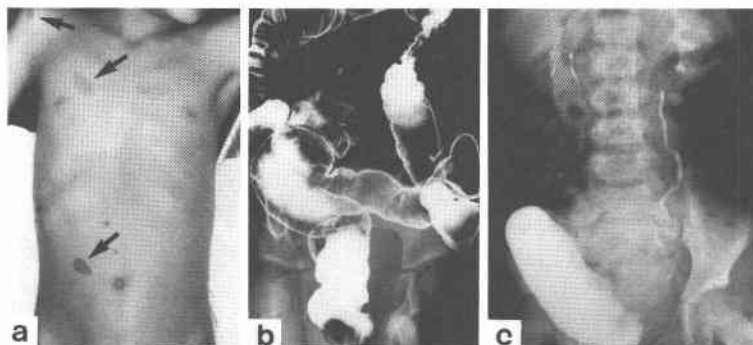


Fig. 2 Abdominal CT showed a large low density mass of the retroperitoneum. A tumor developed from the pelvic cavity and extended to the dorsal space of the pancreas. A tumor occupied the most part of the pelvic cavity and involved the urinary bladder and the rectum.



腫瘍マーカーの上昇も認めなかった (Table 1). なお、血液型で Rh (-) であった。

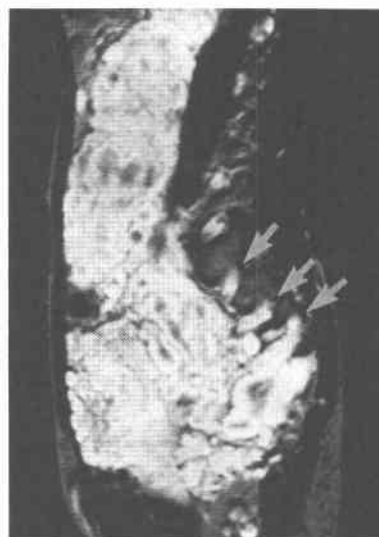
腹部単純 X 線検査：腸管ガス像の右上方への圧排が認められた。

注腸造影検査：直腸壁の左側は伸展不良で、直腸壁への浸潤が示唆された (Fig. 1b).

点滴静注腎盂造影検査：腫瘍の圧排浸潤によると思われる膀胱の右方への偏位と、膀胱・左尿管壁の不整を認めた (Fig. 1c).

腹部 computed tomography 検査 (以下, CT)：腹部の左後腹膜から骨盤腔の大部分を占拠する巨大腫瘍が認められ、尾側は膀胱および直腸壁へ連続しており、

Fig. 3 Abdominal MRI demonstrated a retroperitoneal tumor continued to a spinal tumor through the sacral canal (arrow).



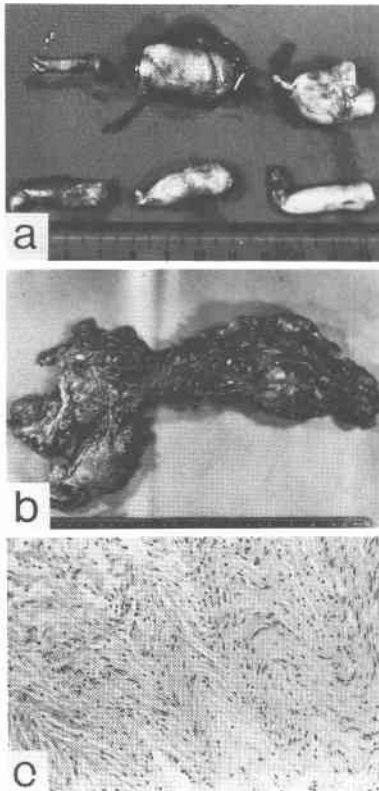
頭側は臍臓背部まで達していた (Fig. 2).

腹部 magnetic resonance imaging 検査 (以下, MRI)：第 2～4 仙骨神経本幹が約 6cm の脊髓腫瘍を形成し、前仙骨管腔を通じて骨盤内の後腹膜腫瘍と連なっていた (Fig. 3).

経直腸的針生検にて神経線維腫との診断を得た。以上より脊髓腫瘍と、それに連なる巨大な後腹膜腫瘍を形成した R 病と診断した。

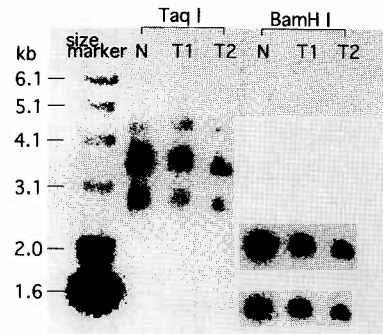
手術所見：腫瘍が巨大なため、まず脊髓腫瘍に対し手術を行った。9月8日、仙骨後方より入り観察した

Fig. 4 (a) Gross appearance of the resected spinal tumor showed a smooth whitish surface and elastic soft consistency. (b) Gross appearance of the retroperitoneal tumor showed a nodular brownish surface and elastic soft consistency, measuring $41 \times 10 \times 5$ cm by size, 575 g by weight. The cut surface showed an uneven, nodular, and whitish solid tumor. (c) Microscopic view of the retroperitoneal tumor shows interlacing bundles of elongated Schwann cells having wavy nuclei which are intimately associated with wire-like collagen fibrils and thick collagen bundles. There was no evidence of malignancy (H & E, $\times 50$).



ところ、腫瘍は第 2～4 仙骨神経根そのものが両側とも腫瘍化した馬尾神経腫瘍であり、可及的にこれらを切除した。髄液の漏出が止まったところで、同月 28 日、2 期的に開腹術を施行した。腫瘍は上部では境界は明瞭であったが S 状結腸から下部にかけては、腸間膜からの神経線維、血管に沿ってはい上がるようにびまん性に発育し、大腸壁や膀胱壁に広く浸潤していた。根治手術を行うには直腸切断術、膀胱全摘術が必要であったが、両親の強い希望もあり下部直腸と膀胱は残

Fig. 5 Autoradiograms from Southern blot analysis of DNAs, hybridized with pYZN22, the VNTR marker of 17p13 at the locus of the p53 gene, demonstrated retained constitutional heterozygosity in DNAs from normal (N) tissue, retroperitoneal tumor (T1) and spinal tumor (T2) in this patient. Each DNA sample was digested with an appropriate restriction enzyme indicated on the above. kb, kilobases.



し、腫瘍を S 状結腸・上部直腸とともに可及的に切除した。下部直腸や膀胱では壁に沿って切離をすすめ、周囲の腫瘍を可及的に切除したが、壁内に広く浸潤した腫瘍は遺残することとなった。再建は端々吻合で行い、骨盤底の広範な腹膜欠損部には授動した回盲部を縫着して手術を終了した。

切除標本：脊髄腫瘍は灰白色で表面平滑、境界明瞭な腫瘍であった (Fig. 4a)。後腹膜腫瘍は大きさ $41 \times 10 \times 5$ cm、重さ 575 g で弾性軟を呈し、断面は灰白色で結節状に発育していた (Fig. 4b)。なお腫瘍は馬尾神経部を含め肉眼的に多発性に発生していたが、脊髄腫瘍が仙骨管腔から後腹膜に進出し、それがさらに大きく発育進展したものと推察された。

病理組織学所見：均一な小型の紡錘形細胞と繊細な線維とが同一方向に配列した神経線維腫であり、各所の多数切片において組織内に悪性所見は認められなかった (Fig. 4c)。

また、将来の悪性化の可能性をみるために 17 番染色体上の p53 遺伝子の異常を調べた。腫瘍組織、正常組織よりそれぞれ、SDS-プロテアーゼ法により genomic DNA を抽出し、制限酵素 Taq I および BamH I で切断した。次いで、0.8% アガロースゲル上で電気泳動し、17 番染色体短腕の VNTR (variable number of tandem repeat) プロブである pYNZ22 を用いてサザンプロットングを行ったが、明らかな LOH (loss of heterozygosity) は認められなかった (Fig. 5)。

考 察

1882年 von Recklinghausen は、皮膚腫瘍と多発の神経腫瘍とが合併することが多いことを指摘し、それらを神経線維腫症 (neurofibromatosis : 以下, NF) と命名した。その後さらに皮膚色素斑を合併することが知られて以来、これら3症候を呈する疾患を広く、R病と称するようになった。

1987年 National Institutes of Health Consensus Development Conference²⁾の専門委員会において、R病の明確な診断基準の設定が行われ、以下の2つ以上をもつ場合と提唱されている。すなわち、①1.5cmを越えるカフェオーレ斑 (小児では0.5cm以上) 6個以上、②腋窩または鼠径部の色素沈着、③神経膠腫、④複数の神経線維腫、とくに蔓状神経線維腫、⑤虹彩のLisch結節2個以上、⑥家族発生、⑦蝶形骨形成異常、長管骨皮質の菲薄化。なお、本症例では上記の診断基準のうち、①、④を満たしている。

R病は、最も頻度の高い常染色体優性の遺伝性疾患の1つとされているが、遺伝的には、両親に問題のな

い突然変異が約60%位あり、その突然変異率は1~1.4×10⁻⁴程度であると考えられている³⁾。また、3,000~5,000人に1人の率で発生し、人種差や性差はみられない⁴⁾。なお現在、R病はNF1型に分類され、両側聴神経腫瘍を特徴とするNF2型とは臨床的にも遺伝的にも異なる疾患と考えられている。

1990年、17番染色体長腕に存在し、R病の責任遺伝子と考えられるNF1遺伝子がクローニングされた⁵⁾⁶⁾。腫瘍発生におけるこのNF1遺伝子の役割として、現在のところ2つの可能性が考えられている⁷⁾。まず第1の可能性は、NF1蛋白の異常によって活性化型ras蛋白が増加し、増殖シグナルとして働くというものである。もう1つの可能性は、R病患者細胞の遺伝子的不安定状態 (genomic instability) が基盤となって、他の重要な遺伝子の損傷を引き起こし、腫瘍化に向かうという考え方である。

R病では、学童期以後になると皮膚腫瘍が発現してくるが、悪性化は青年期に達してからが多く、四肢・軀幹の深部神経や諸臓器に分布する神経に発生した神経腫瘍の2~29%に悪性化が生じるといわれている⁴⁾。新村ら³⁾は、本邦R病2,513例を集計し、悪性疾患の合併については、悪性Schwann腫が158例 (6.3%)と最も多く、以下胃癌14例 (0.6%)、平滑筋肉腫10例 (0.4%)と報告しているが、悪性Schwann腫以外の悪性疾患の合併はまれである (Table 2)。

腫瘍発生を防止する手段は今のところなく、腫瘍に対しては適切な手術にふみきることが重要である。脳腫瘍や悪性化がなければ、生命予後は一般人と大差はないようである⁴⁾。

ところで後腹膜腫瘍は比較的まれな疾患であり、全腫瘍の0.2%を占めるにすぎない⁸⁾。しかも後腹膜における神経線維腫の報告は極めて少なく、Braaschら¹⁾は、Lahey Clinicにおける後腹膜腫瘍の30年の再調査で、3例だけ神経線維腫を報告した。また、小川ら⁹⁾が、

Table 2 Malignant tumor complicated with von Recklinghausen's disease reported in Japan³⁾

Malignant tumor	Number of case	Percentage
Malignant schwannoma	158	6.3%
Gastric cancer	14	0.6%
Leiomyosarcoma	10	0.4%
Lung cancer	6	0.2%
Intestinal cancer	6	0.2%
Leukemia	6	0.2%
Myeloma	4	0.2%
Malignant melanoma	3	0.1%
Other carcinoma	8	0.3%
Other sarcoma	6	0.2%
No malignancy	2,292	91.3%
Total	2,513	100.0%

Table 3 Reported cases of retroperitoneal neurofibroma with von Recklinghausen's disease in a child in the literatures

No.	Author	Year	Age	Sex	Tumor size & weight	Therapy	Prognosis (Length of Follow-up Period)	Pathological diagnosis
1	Pimentel ¹¹⁾	1982	9	F	12×14cm	Exploratory laparotomy	Unknown	Neurofibroma
2	Freud ¹²⁾	1987	0	M	8×10cm	Exploratory laparotomy	Death (6M)	Neurofibroma
3	Our case	1993	9	M	41×10×5 cm 575g	Resection	No recurrence (28M)	Neurofibroma

本邦におけるR病に合併した後腹膜神経原性腫瘍の22例を集計しているが、16例が悪性であり、良性例は本症例を含めて7例である。一方、小児R病で後腹膜に神経線維腫を合併したものは、本邦で角田ら¹⁰⁾の1例があるが、臨床的には肺転移をきたした悪性例であり、良性例は我々が調べた限りでは、欧米でPimentelら¹¹⁾による無症候性の腹部腫瘤を呈した1例、Freudら¹²⁾による原発性播種性の神経線維腫症を呈した1例以外に認められなかった (Table 3)。

本症例は、組織学的に悪性像を認めなかったが、肉眼的な腫瘍の残存があり、今後、腫瘍の悪性化を含め、嚴重な経過観察が必要である。現在、術後約2年4か月経過しているが、CTおよびMRIにて特に腫瘍の増大を認めていない。なお、術後に尿失禁および便失禁を認めていたが、その後自然に軽快している。

文 献

- 1) Braasch JW, Mon AB: Primary retroperitoneal tumors. *Surg Clin North Am* 47: 663—678, 1967
- 2) Stumpf DA, Alksne JF, Annegers JF et al: Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 45: 575—578, 1988
- 3) 新村真人, 市原 隆: Malignant schwannoma を合併したレックリングハウゼン病. *日医新報ジュニア版* 236: 3—6, 1984
- 4) Huson SM, Harper PS, Compston AS: von Recklinghausen neurofibromatosis. *Brain* 111: 1355—1381, 1988
- 5) Cawthon RM, Weiss R, Xu GF et al: A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene. *Cell* 62: 193—201, 1990
- 6) Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB et al: Type 1 neurofibromatosis gene. *Science* 249: 181—186, 1990
- 7) Armstrong JR, Cohn I: Primary malignant retroperitoneal tumors. *Am J Surg* 110: 937—943, 1965
- 8) 西 徹, 望月 廣, 佐谷秀行: NF1遺伝子の構造と機能. *実験医* 10(増): 2202—2208, 1992
- 9) 小川明臣, 高野正博, 高木幸一ほか: von Recklinghausen 病に合併した巨大後腹膜神経線維腫の1例. *日臨外医会誌* 56: 2472—2476, 1995
- 10) 角田和之, 中山 健, 加治木邦彦: Recklinghausen 氏病に伴った後腹膜神経線維腫の1例. *西日泌尿* 35: 57—60, 1973
- 11) Pimentel AE, Rivera RL, Toro SM: Neurofibromatosis presenting as an asymptomatic abdominal mass. *Bol Asoc Med P R* 74: 229—230, 1982
- 12) Freud E, Mares AJ, Bar-Ziv J et al: Congenital disseminated neurofibromatosis. *Z Kinderchir* 42: 378—380, 1987

A Huge Retroperitoneal Neurofibroma in a Child with von Recklinghausen's Disease

Nobuhiro Suehara, Yasuaki Aoki, Takayasu Itoh,
Eishi Nagai and Hideki Kishikawa

Department of Surgery, Kitakyushu City Wakamatsu Hospital

We report on a 9-year-old boy with von Recklinghausen's disease who developed a huge retroperitoneal tumor continuous with spinal tumors. He had a history of café-au-lait spots and multiple subcutaneous tumors on his entire body from birth. He was admitted to our hospital with complaints of anal prolapse and anal discomfort. A large lower abdominal tumor was detected by palpation. The tumor was diagnosed as a neurofibroma based on transrectal needle biopsy. CT scan and MRI demonstrated a large retroperitoneal tumor occupying the pelvic cavity. The tumor communicated with spinal tumors through the sacral canal, and extended to the dorsal space of the pancreas. First we excised the bilateral caudal spinal tumors. Laparotomy was performed secondarily. The tumor invaded to the urinary bladder and the colon along the nervous system and vessels. We resected the tumor together with the sigmoidal colon, but preserved the lower rectum and the urinary bladder at his parents' request. The noteworthy feature of this case is the rarity of a huge retroperitoneal tumor in a child with von Recklinghausens disease. Except for two cases, similar cases have not been reported in the literature.

Reprint requests: Nobuhiro Suehara Department of Surgery I, Faculty of Medicine, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-82 JAPAN