

von Recklinghausen 病に併存した 原発性十二指腸癌の 1 例

長野県厚生連長野松代総合病院外科, 信州大学第 2 病理学教室*
中田 岳成 坂井 威彦 熊木 俊成 坂口 伸樹*

von Recklinghausen 病 (以下, R 病と略記) に併存した原発性十二指腸癌の 1 例を経験した。症例は 64 歳の女性。1999 年 4 月, 食欲不振, 心窩部痛にて来院, 精査にて原発性十二指腸癌と診断し, 膵頭十二指腸切除術を施行した。また特有の皮膚病変と脊椎側弯症から, R 病と診断された。摘出標本では, 腫瘍は十二指腸乳頭上部に位置し, 組織学的には, 中分化型腺癌と診断された。近年 R 病に合併する消化管悪性腫瘍の報告は増えているが, 発癌との関係については解明されていない。本症例のごとく乳頭部癌を除く狭義の原発性十二指腸癌合併 R 病としての切除例は極めてまれであり, 若干の文献的考察を加え報告した。

はじめに

von Recklinghausen 病 (以下, R 病) に併存する消化管悪性腫瘍はまれである。

今回, われわれは R 病に併存した原発性十二指腸癌の 1 切除例を経験したので報告する。

症 例

患者: 64 歳, 女性

主訴: 食欲不振, 体重減少

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1999 年 4 月食欲不振にて当院内科を受診, 精査にて十二指腸潰瘍と診断され, 投薬を受けたが, 症状は改善せず同年 7 月入院となった。

入院時現症: 身長 130cm, 体重 35kg。小児期に発症した脊椎側弯症と, 全身に広がる café au lait spots, 神経線維腫を認め R 病と診断された (Fig. 1a)。腹部所見では, 上腹部に軽度の圧痛を認めたが, 腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見: 貧血を認めるほかは異常所見は認められず, 腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) も陰性であった。

腹部 X 線写真: 著明な脊椎側弯を認めた (Fig. 1b)。

十二指腸内視鏡検査: 下行脚に, 腫瘍潰瘍型病変を認めた (Fig. 2)。乳頭部は確認されなかった。内視鏡下生検による病理組織学的検査では中分化型から低分

化型の腺癌が確認された。

腹部 CT 検査: 十二指腸内腔に突出する隆起性病変を認めたが, 十二指腸と膵実質との境界は不明瞭であった (Fig. 3)。

以上より, 原発性十二指腸癌の診断にて 1999 年 8 月 31 日手術が施行された。

手術所見: 十二指腸漿膜面には異常所見は認めなかった。膵頭部に腫瘍性病変は認めず, 原発性十二指腸癌と考えられ, 膵頭十二指腸切除術が施行された。郭清は胆道癌取扱い規約中の乳頭部癌の項¹⁾に基づき 3 群郭清 (リンパ節⑧a, p, ⑫a, p, b, c, ⑭b, ⑯a 2 ⑰a, b, を含む) を行った。また, その他の消化器臓器に平滑筋腫などの腫瘍組織は認めなかった。

摘出標本肉眼所見: 腫瘍は十二指腸球部から下行脚に Vater 乳頭より口側に存在する, 40 × 50mm の腫瘍潰瘍型病変であった (Fig. 4)。

病理組織学的所見: moderately differentiated adenocarcinoma, med, INFβ, ss, ly1, v0, pn0, panc0, ow (-), aw (-), bw (-), n3 (+) (リンパ節⑰a に 1/2 (胆道癌取扱い規約¹⁾) であった。膵実質への浸潤は認められなかった (Fig. 5)。Grimelius 染色, Fontana-Masson 染色はいずれも陰性で好銀性, 銀親和性はなく, 免疫染色では S-100, NSE, chromogranin, insulin, somatostatin はいずれも陰性で神経内分泌細胞への分化は確認されず, cytokeratin (CAM5.2) 陽性, CEA 陽性, EMA (epithelial membrane antigen) 陽性より上皮由来の癌細胞が示唆された。

< 2001 年 7 月 30 日受理 > 別刷請求先: 中田 岳成
〒381 1231 長野市松代町松代 183 長野県厚生連長
野松代総合病院外科

Fig. 1 a : Findings of the skin lesion. There are multiple cutaneous neurofibromas and café au lait spots.
b : Abdominal X-ray reveals scoliosis of spines.

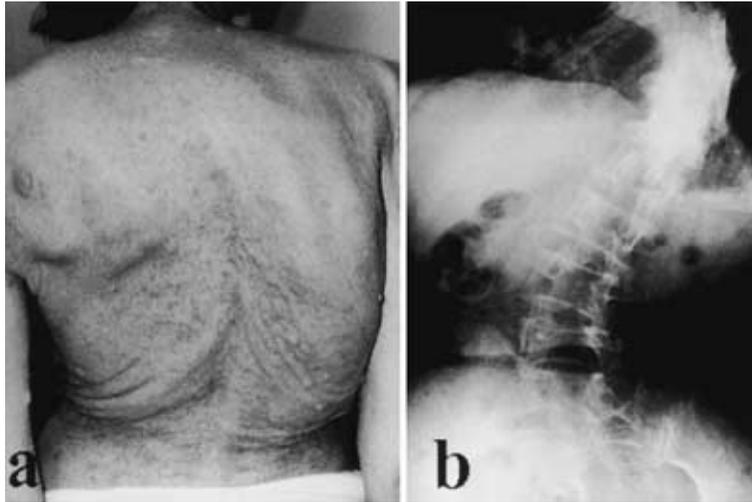


Fig. 2 Endoscopic findings shows an irregular elevated and ulcerative lesion on the duodenum.

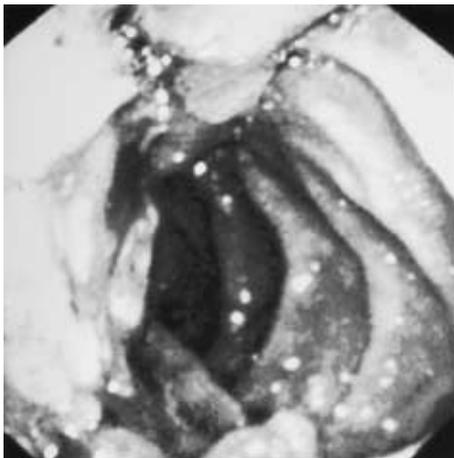


Fig. 3 Enhanced CT scan revealed elevated lesion on the duodenum (arrow)



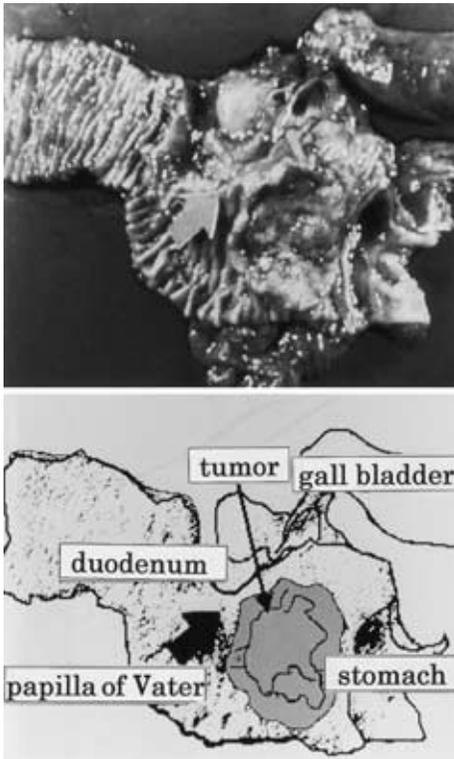
術後2か月にはCEA 3.4ng/ml(正常5.0以下)であったが術後4か月にCEA 92.6ng/mlと急激に上昇し,腹部CT検査では胸水,腹水,大動脈周囲リンパ節の腫大を認めた.対症療法を行ったが術後第128病日永眠された.

考 察

R病は1882年に von Recklinghausen によって初めて報告された,皮膚の多発性神経線維腫,色素沈着を

主徴とし,皮膚所見以外では骨格異常などを特徴とする常染色体優生遺伝の疾患である.発生頻度は,2,500~3,300人に1人であるとされている²⁾.しかしながら自験例を含め家族内に同疾患患者の見られない場合もあり,Croweら³⁾はこれらの症例を自然突然変異によるものとしている.R病自体は,一般に生命予後は良好で,神経線維肉腫,悪性神経鞘腫以外の合併は比較的稀と考えられていたが⁴⁾,近年,神経原性以外の悪性腫瘍の合併例が多く報告され何らかの関連が考えられている.新村ら⁴⁾,梶原ら⁵⁾,小野田ら⁶⁾の集計にその後の報告例を加えると本邦におけるR病への消化器癌の合併は54例ありその内訳は食道癌2例⁷⁾,胃癌20

Fig. 4 Macroscopic findings of the specimen shows a tumor with 40 × 50mm in diameter at oral side of the papilla of Vater (arrow)



例⁸⁾, 十二指腸癌10例⁹⁾, 膵癌6例⁶⁾, 結腸癌7例⁷⁾, 直腸癌6例¹⁰⁾, 胆嚢癌1例⁸⁾, 胆管癌1例⁸⁾, 肝癌1例⁸⁾である。高分化～中分化腺癌, 進行癌が多く¹⁰⁾, 膵癌, 結腸癌, 胆嚢癌症例では比較的若年での発症が指摘されている⁵⁾。消化器癌一般の発生頻度に比べ十二指腸乳頭部, 膵周囲における発癌合併が多いのは, この部位は一般の消化管上皮と異なり, 複雑な神経支配を受け, 内分泌腺としての性格を有しているためではないかと推測されているが⁶⁾, 本症例では組織特殊染色, 免疫染色において神経内分泌細胞の関与は証明されなかった。小野田ら⁶⁾はR病と消化器癌との直接の因果関係を示唆する所見に乏しく偶然の合併例が考えられる報告例も多いと指摘しているが, 消化管神経線維腫あるいは平滑筋腫を伴った消化器癌症例の報告もあり, R病と消化器癌の因果関係は一概には説明できず今後の検討が必要である。

一方, 原発性十二指腸癌の発生頻度は全消化器癌の0.04～0.3%¹¹⁾といわれており, 消化管悪性腫瘍の中では比較的にまれな疾患である。原発性十二指腸癌については乳頭上部, 乳頭部, 乳頭下部と発生部位別に分類されるが, 乳頭部には膨大部, 膵管, 胆管上皮からの発生もあり, これを厳密に十二指腸粘膜から発生して乳頭部に浸潤した原発性十二指腸癌と区別することは困難なことが多いため, Resnik ら¹²⁾, Santoro ら¹³⁾は乳

Fig. 5 Histopathological examination demonstrated moderately differentiated adenocarcinoma of the duodenum. Cancer cell were proliferating in the subserosal layer. (a ; HE staining, ×20, b : HE staining, ×50)

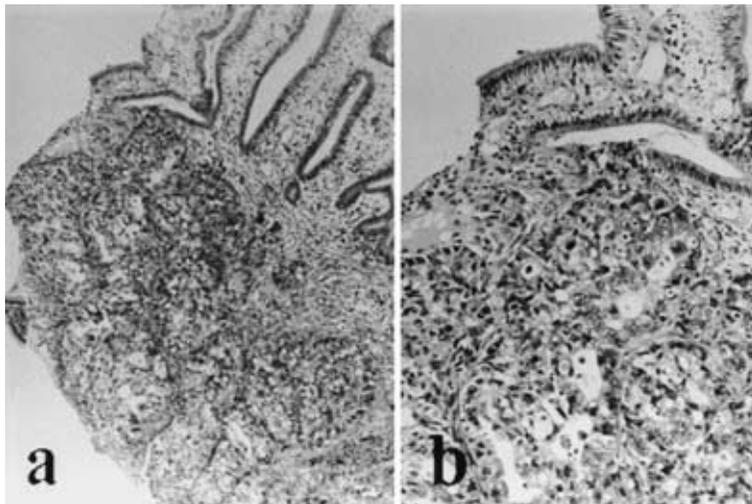


Table 1 Reported cases of duodenal cancer associated with von Recklinghausen's disease in the Japanese literature

author	year	age	sex	FH	chief complaint	tumor		operation
						histology	invasion	
1. Numa ¹⁴⁾	1965	58	M	(-)	jaundice	ND	ND	CD
2. Sawai ¹⁵⁾	1979	54	M	(-)	lumbar pain	well	ND	(-)
3. Tsukada ¹⁶⁾	1981	74	F	(-)	jaundice	well	SM	(-)
4. Imamura ¹⁷⁾	1983	57	F	(+)	jaundice	adeno	P	ST
5. Harada ¹⁸⁾	1983	52	F	(-)	jaundice	vill tub	MP	PD
6. Matumoto ¹⁹⁾	1984	43	F	(+)	epigastralgia	well	MP	PD
7. Hashimoto ²⁰⁾	1985	77	F	(+)	jaundice	well	V	PD
8. Yoshimine ²¹⁾	1989	64	F	(+)	appetite loss	por	L	GJ
9. Shinbo ²²⁾	1990	61	F	ND	epigastralgia	ND	ND	PD
10. Nagayama ⁹⁾	1997	40	F	(+)	jaundice	mod	SM	PD
11. our case	2001	64	F	(-)	appetite loss	mod	SS	PD

Abbreviations: ND: not described, FH: family history, well: well differentiated adenocarcinoma, mod: moderately differentiated adenocarcinoma, por: poorly differentiated adenocarcinoma, adeno: adenocarcinoma, Vill tub: villous tubular adenocarcinoma, P: peritoneal dissemination, L: liver metastasis, V: vascular invasion, SM: submucosal layer, MP: muscular layer, SS: subserosal layer, CD: cholecysto/cholecho duodenectomy, ST: simple tumor resection, GJ: gastrojejunostomy, PD: pancreatoduodenectomy.

頭部癌は原発性十二指腸癌から除外して分類している。十二指腸癌のR病への合併は自験例を含め本邦報告例は11例¹⁴⁾⁻²²⁾であるが(Table 1), 乳頭癌を除外した狭義の原発性十二指腸癌の報告例は、吉峯ら²¹⁾の乳頭癌上部癌1例(非切除)と自験例のみであった。近年R病の原因遺伝子としてNF1が同定され、R病患者におけるneurofibrominの機能異常およびras蛋白質活性が高いことの発癌への関与が示唆されており²³⁾、今後の解明が待たれる。

文 献

- 1) 日本胆道外科研究会編:胆道癌取扱い規約.第4版.金原出版,東京,1997
- 2) 新村真人:神経線維腫症.皮膚科MOOK 9:101-114,1987
- 3) Crowe FW, Schull WJ, Neel JV: A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. Neurology 24:1144-1151,1974
- 4) 新村真人:レックリングハウゼン病に合併してみられた悪性腫瘍.皮膚臨 14:365-379,1972
- 5) 梶原英二,赤木公博,村井宏一郎ほか:胆嚢癌および星細胞腫を合併した von Recklinghausen 病の1剖検例.日消病会誌 78:2189-2192,1981
- 6) 小野田尚佳,前田 清,石川哲郎ほか: von Recklinghausen 病に合併した直腸癌の1例.日臨外医会誌 50:756-760,1989
- 7) 打出啓二,柏崎正樹,間狩洋一ほか:上行結腸癌を合併した von Recklinghausen 病の1例.日臨外会

誌 62:722-725,2001

- 8) 伊東文明,福島 駿,広津 明ほか: von Recklinghausen 病に合併した同時性胃膵重複癌の1例.癌外 43:549-553,1988
- 9) 永山和宣,泉 並木,斎藤一典ほか:十二指腸癌を合併した von Recklinghausen 病の1例.日消病会誌 94:123-128,1997
- 10) 鈴木 晃,亀山仁一,坂井庸祐ほか: von Recklinghausen 病に合併した乳癌と結腸癌の同時性重複癌の1例.日臨外医会誌 58:1396-1400,1997
- 11) 村山英樹,笠原小五郎,宮田道夫:十二指腸癌の1自験例.外科 43:271-274,1981
- 12) Resnik HLP: Carcinoma of the duodenum. Am J Surg 95:946-952,1958
- 13) E. Santoro, M Sacchi, F Scutari et al: Primary adenocarcinoma of the duodenum. Hepatogastroenterology 44:1157-1163,1997
- 14) 沼 正三,田口 孟,西脇郁三ほか:閉塞性黄疸と皮膚線維腫を伴った小腸平滑筋腫に1症例.日内会誌 54:387-388,1965
- 15) 沢井冬樹,本庄 昭,松本善孝ほか: von Recklinghausen 病に十二指腸腺癌と横紋筋肉腫を伴った1剖検例.日内会誌 68:115,1979
- 16) 塚田豊弘,杉山博通,間下信昭ほか: von Recklinghausen 病に十二指腸乳頭癌と穿通性十二指腸球部潰瘍を伴った1剖検例.共済医報 30:450-453,1981
- 17) 今村鉄男,鈴木 稔,佐田正之ほか:十二指腸乳頭癌と平滑筋腫を合併した von Recklinghausen

- 病の1例. 日消外会誌 16 : 332, 1983
- 18) 原田一道, 林 英樹, 永島和雄ほか: Vater 乳頭部癌を伴い複雑な病態を呈した Recklinghausen 病の1例. 胃と腸 18 : 475 479, 1983
- 19) 松本伸二, 吉本英夫, 田中雅夫ほか: Vater 乳頭部癌と空腸迷入腺を合併した von Recklinghausen 病の1例. 胆と膵 5 : 1695 1699, 1984
- 20) 橋本雅夫, 杉本恵洋, 榎本光伸ほか: von Recklinghausen 病に十二指腸乳頭部癌と小腸平滑筋腫を伴った1症例. 日臨外医会誌 46 : 826 831, 1985
- 21) 吉峯研二, 富松久信, 古賀俊彦ほか: 十二指腸癌と消化管平滑筋腫を合併した von Recklinghausen 病の1例. 内科 63 : 775 777, 1989
- 22) 新保雅宏, 宗像周二, 南村哲司ほか: von Recklinghausen 病に合併した十二指腸乳頭部癌の1症例. 信州医誌 38 : 197, 1990
- 23) DeClue JE, Papageorge AG, Fletcher JA et al : Abnoal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in vonRecklinghausen (type1)neurofibromatosis. Cell 69 : 265 273, 1992

A Resected Case of the Primary Duodenal Adenocarcinoma Associated with von Recklinghausen's Disease

Takenari Nakata, Takehiko Sakai, Toshinari Kumaki and Nobuki Sakaguchi*

Department of Surgery, Nagano Matsushiro General Hospital

Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

We report a primary duodenal adenocarcinoma associated with von Recklinghausen's disease (VRD). A 64-year-old woman visiting our hospital due to appetite loss and epigastralgia in April 1999 was diagnosed with nonampullary primary duodenal cancer in radiological studies, upper gastrointestinal endoscopy and histological diagnosis. We conducted pancreatoduodenectomy. Histological examination showed moderately differentiated adenocarcinoma. Tumors of the neural crest origin are known to occur frequently in patients with VRD. The concurrence of intestinal cancer in this present case, however, is very rare in the Japanese literature.

Key words : von Recklinghausen's disease, primary duodenal adenocarcinoma

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 1611 1615, 2001]

Reprint requests : Nakata Takenari Department of Surgery, Nadano Matsushiro general hospital
183 Matsudhiro, Matsushiro-town, Nagano-city, 381 1231 JAPAN