

## 胃びまん性神経節腫症と早期胃癌を合併した von Recklinghausen 病の 1 例

陽明会小波瀬病院外科, 長崎大学第 1 病理\*

山家 仁 伊藤 俊哉 石津 要  
北岡 文生 青木 浩一 大谷 博\*

von Recklinghausen 病(以下, VR 病と略す)に胃神経節腫症と胃癌を合併した極めてまれな 1 例を経験した。症例は 63 歳の女性で, 全身倦怠感と貧血のため来院した。胃内視鏡検査ならびに胃 X 線造影検査により, 胃噴門領域に径 5cm 大の胃粘膜下腫瘍と胃幽門領域に径 7cm 大の円盤状の隆起性早期胃癌の併存を認め, 胃全摘術を施行した。病理組織学的検査により, 前者はびまん性神経節腫症, 後者は IIa 型高分化管状腺癌であった。皮膚腫瘍は神経線維腫であった。皮膚腫瘍と胃粘膜下腫瘍の生物学的特性を調べる目的で免疫組織化学的検索を行った。その結果, 両腫瘍とも S-100 蛋白が陽性, vimentin は一部陽性, C-kit, CD34, desmin,  $\alpha$ -SMA は陰性, NSE は胃腫瘍のみ陽性であった。すなわち, 両者は免疫組織学的に多くの共通項を持つ同系統の神経原性腫瘍であった。

### はじめに

VR 病は神経線維腫症 1 型 (NF1) と呼ばれ, カフェオレ斑, 多発性神経線維腫を特徴的所見とし, その他虹彩結節, 視神経膠腫, 骨病変などを合併することもある常染色体優性遺伝性疾患である。VR 病に胃の神経原性腫瘍を合併することは比較的まれであり<sup>1)2)</sup>, また胃癌を合併することもまれである<sup>3)4)</sup>。我々は VR 病患者の胃に比較的大きな孤立性びまん性神経節腫症と表面隆起型早期胃癌が併存した極めてまれな症例を経験した。そこで, VR 病における胃神経節腫瘍の生物学的特性ならびに臨床的特徴, さらに特異な形態を示した併存胃癌の問題点について検討した。

### 症 例

患者: 63 歳, 女性

主訴: 全身倦怠感

既往歴: 思春期頃より主に軀体と四肢に多くの 3~10mm 大の軟らかい皮膚結節が出現するのに気付く。

家族歴: 4 人の同胞のうち, 妹 1 人が VR 病に罹患している。

現病歴: 平成 12 年 8 月に全身倦怠感のために近医を受診し, 貧血と便潜血反応陽性を指摘された。そし

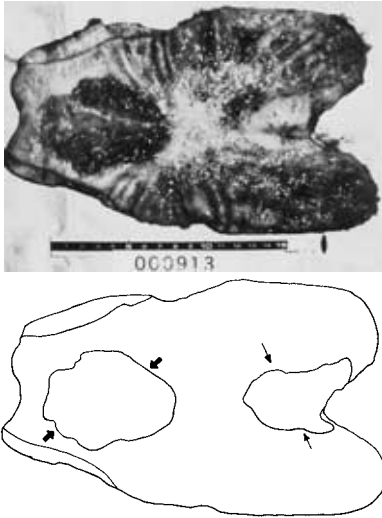
て胃内視鏡検査により胃腫瘍と診断され, 本院に紹介された。

入院時現症: 身長 150cm, 体重 33.2kg, 血圧 118/60

Fig. 1 Contrast radiography of the stomach showed a hemispheric tumor shadow ( ) protruding into the lumen of the upper part of the stomach at the lesser curvature and a large type IIa protruded lesion in the lower part of the stomach at the lesser curvature (➡)



Fig. 2 Photograph and schematic representation of the gastrectomy specimen. The cardiac tumor was a 5.5 × 5.5cm elastic soft, submucosal tumor with a yellowish surface ( ) The pyloric tumor ( → ) was an 8.2 × 6.4cm dark-red, type IIa early gastric cancer.



mmHg, 栄養状態やや不良, 躯幹と四肢の皮膚に多数の大小不同の軟らかい皮膚腫瘍とカフェオレ斑を認めた。視覚異常はなく, 神経系ならびに胸腹部の理学的検査では異常所見を認めなかった。

入院時検査所見: 軽度の低色素性貧血(赤血球数  $432 \times 10^4/\text{mm}^3$ , Hb 量 9.2g/dl)と低蛋白血症(血清総蛋白量 6.3g/dl)を認めるが, その他の肝機能, 腎機能検査には異常を認めず。また, CEA, CA19-9, CA72-4 はいずれも正常値範囲内であった。

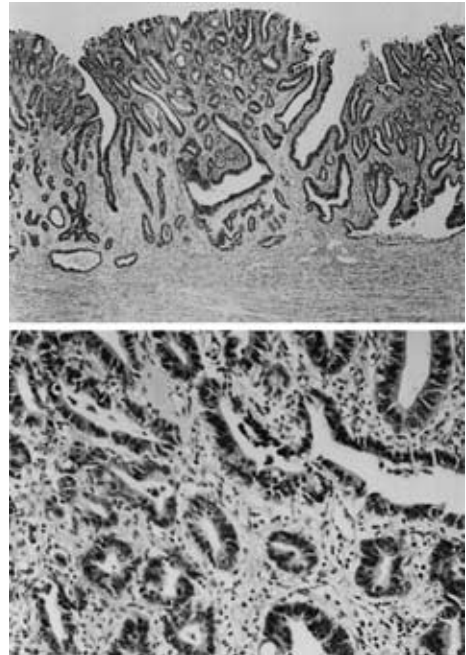
胃十二指腸 X 線造影検査: 胃噴門直下小彎側に, bridging fold を伴う粘膜下腫瘍を思わせる半球状隆起があり, その直径は約 5cm であった。また, 胃幽門領域小彎側に長径約 7cm 大の IIa 様の隆起性病変を認めた (Fig. 1)。

胃内視鏡検査: 胃上部の隆起性病変部の粘膜は褪色しており, 弾性軟であり, GIST と思われた。胃下部の病変は凸凹不整の平盤状隆起を認め, その粘膜面は粗雑で, 0.1% インジゴカルミン液による色素撒布で染色されず, 生検により腺癌と診断された。

画像検査: 胃上部の腫瘍は US 検査, CT 検査とも描出可能で, 胃壁内に占居する腫瘍像が得られた。

手術歴: 平成 12 年 9 月 13 日に胃上部の GIST なら

Fig. 3 Histopathologic examination of the pyloric tumor showed a well-differentiated tubular adenocarcinoma confined to the mucosa (HE stain, × 20 & × 200)



びに胃下部の IIa 型胃癌の診断のもとに, 胃全摘術を行った。リンパ節郭清は 1 群 + #7 までとし (D<sub>1</sub>), 根治度 A であった。

なお, 術後経過は順調であり, 補助化学療法は行っていないが, 9 か月後の現在, 術前に認めた貧血と低蛋白血症は改善し, 通常の日常生活を送っている。

病理学的所見: 切除胃標本の肉眼的所見では胃上部病変は黄色調で極めて軟らかく, 径 5.5cm 大の粘膜下腫瘍であった。胃下部病変は暗赤色調, 表面粗雑, 径 8.2 × 6.4cm 大の IIa 型胃癌であった (Fig. 2)。

組織学的所見では幽門部病変は IIa 型高分化型管状腺癌であり, m, INFA, ow(-), aw(-), ly0, v0, n0 であった (Fig. 3)。また, 同病変部粘膜は著しい充血を示した。噴門部病変は diffuse ganglioneuromatosis であり, 粘膜固有層深部から粘膜下組織にかけてびまん性に紡錘形細胞と成熟した神経節細胞の増生が見られる (Fig. 4)。皮膚腫瘍は神経線維腫であった。

皮膚腫瘍と胃粘膜下腫瘍に対して, 免疫組織化学的染色を行った。その結果, 両腫瘍とも S-100 蛋白が陽性, vimentin が一部陽性であり, その染色状態も類似

Fig. 4 The histopathologic diagnosis of the cardiac tumor was diffuse ganglioneuromatosis. Under high-power magnification, tumor cells were observed to proliferate through the lamina muscularis mucosae ( HE stain,  $\times 20$  &  $\times 200$  )

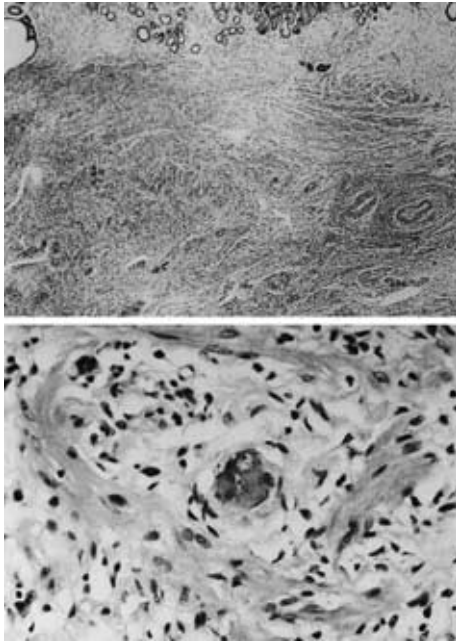
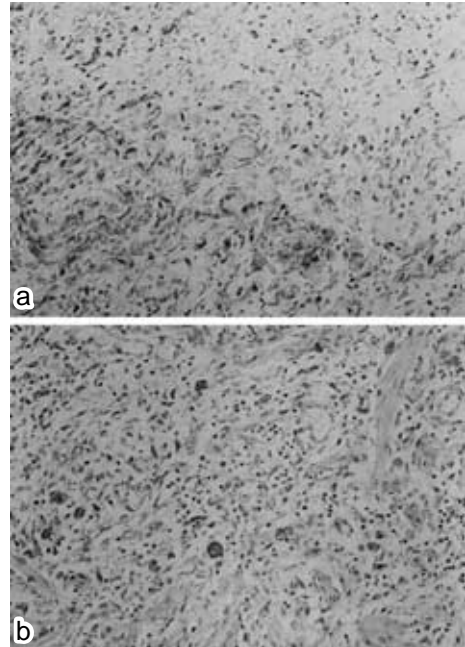


Fig. 5 Diffuse ganglioneuromatosis in the gastric cardia. a ) Spindle-shaped cells showed a positive immunostaining for S-100 protein. b ) Ganglion cells showed positive immunostaining for NSE ( Immunostain  $\times 40$  )



していた。NSE は胃腫瘍のみ陽性 ( Fig. 5-a, b )。C-kit, CD34, desmin,  $\alpha$ -SMA は陰性であった。なお、紡錘形細胞に S-100 蛋白, vimentin は陽性, 神経節細胞に NSE は陽性であった。C-kit は肥満細胞に交叉反応を示し陽性を示したが、紡錘形細胞や神経節細胞には陰性であった ( Table 1 )。

### 考 察

VR 病に消化管病変が合併することは古くから認識されている。Ghrist<sup>6)</sup>によると、一連の剖検例 27,149 例中に VR 病が 12 例存在し、そのうちの 3 例に消化管の神経線維腫または神経線維肉腫の合併を認めた。VR 病における消化管合併病変の発生頻度は 10 ~ 25% との報告がある<sup>1,6)</sup>。しかし、発生頻度は、調査対象が剖検例が臨床例かによっても、また光顕鏡に鑑別困難な筋原性腫瘍を含めるか否かによっても、また神経叢組織の過形成や異形成の取り扱い方によっても異なる。さらに、消化管病変が先行して、その経過観察中に VR 病が診断されることもある。Fuller<sup>7)</sup>によると、VR 病の消化管合併病変には 3 つの基本型が存在するという。すなわち、腸管神経叢組織の過形成ならびに胃腸

運動障害を引き起こす神経節腫症、種々の程度の分化度を示す GIST、十二指腸と膨大部領域に発生する内分泌細胞腫瘍である。これらの病型を正しく診断することは、VR 病に合併する消化管病変の臨床像を理解する上で、また治療方針を決定する上でも重要である。

一方、胃に発生する神経原性腫瘍は臨床的に神経線維由来の神経鞘腫 ( schwannoma ) と神経線維腫が主なものである。神経鞘腫はもっとも頻度が高く、約 70% を占め、通常線維性被膜を有し、孤立性、ほぼ球形の腫瘍である。神経線維腫は約 25% を占め、被膜はなく、多発性のこともあり、しばしば VR 病に合併する<sup>1,8)</sup>。残り 5% が交感神経系、クローム親和性腫瘍などであり、神経節細胞由来の神経節腫もこのカテゴリーに含まれる。

さて、胃腸管のびまん性神経節腫症は神経叢を含む神経節細胞、神経線維、その支持細胞の旺盛な結節性乃至びまん性の壁内増殖を特徴とするものである。ただし、神経節細胞がごくわずかで散在性に見られる場合は、びまん性神経線維腫症として扱われている<sup>9)</sup>。Shekitka<sup>ら</sup><sup>10)</sup>による胃腸管のびまん性神経節腫症 8 例

の分析では、8例中7例が他の腫瘍を合併しており、うち1例が胃腸管の神経原性肉腫、4例が多発性皮膚または胃腸管の神経線維腫、1例が胃腸管の叢状神経線維腫、1例がMEN IIbであった。また、D'Amoreら<sup>11)</sup>による腸管の神経節腫症6例の分析では、病変が腸管全層に及ぶ3例はすべてMEN IIb例であり、粘膜層に限局した3例はそれぞれVR病、結腸癌、多発性結腸腺腫を合併したという。すなわち、消化管のびまん性神経節腫症は本例を含め高率に非上皮性腫瘍または腫瘍性疾患を合併しており、注目すべき疾患といえる。なお、びまん性神経節腫症の好発部位は結腸、直腸であり、そのほか胃ならびに虫垂突起にそれぞれ1例の報告が見られた<sup>10)12)</sup>。これに対して、限局性神経節腫はポリープを形成し、大腸に多発するが、重篤な合併疾患は見られない<sup>10)</sup>。

胃の神経線維腫は漿膜下のアウエルパッハ神経叢の交感神経線維から発生することが多いが<sup>13)</sup>、本例のびまん性神経節腫は粘膜下層を中心に進展していることより噴門部のマイスナー神経叢より発生したものと思われる。免疫染色ではS100蛋白、vimentinの抗体に紡錘形細胞成分が染色され、NSEは神経節細胞に陽性である。そして皮膚の神経線維腫との間に免疫組織化学的に多くの共通項があることより、VR病では合併する諸臓器の神経系腫瘍の発生には何らかの関連性を有することが示唆された。さらに、VR病疾患では消化管のアウエルパッハ神経叢の過形成<sup>7)</sup>やその支持細胞中に神経成長因子が観察される<sup>14)</sup>との報告もあり、VR病患者では神経細胞増殖の素因を有することを示唆している。

一方、VR病患者における消化器癌の合併は非上皮性腫瘍の合併に比べ少なく、我が国の1960年から1999年までの40年間で、52例の報告があるが、そのうち胃癌が19例であった<sup>4)</sup>。この数値は非VR病症例における癌発生率に比べ低く、VR病と消化器癌の発生の関連性は神経性腫瘍の場合よりも低い<sup>4)</sup>。VR病合併早期胃癌の3報告例の病型はIIa型1例、IIa+IIc型2例といずれも隆起性病変を伴う<sup>15)-17)</sup>が、本例のように8.2×6.4cm大の巨大なIIa型m癌という異常な発生様式を示したものではない。したがって、この発育様式がVR病に特徴的なものとは言えなかった。また、胃びまん性神経節腫症と胃癌の合併例の報告は見当たらなかったが、両者は別個に独立して存在していることより、びまん性神経節腫症の存在が癌発生の危険因子とは考え難い。大腸びまん性神経節腫症と大腸

癌共存の報告例においても、発生部位が同一であるという点を除き、両者の関連性を支持する所見に乏しい<sup>18)19)</sup>。逆に、NF1はp53と同様に染色体17番に位置する癌抑制遺伝子であるが、比較的高い確率で転座を生じるといふ。その結果、GTPase activity protein機能が損なわれて、ras蛋白の異常活性化により腫瘍が発生しやすいとの報告もあり<sup>20)</sup>、この事実より発癌ともリンクするとの考えもある<sup>21)22)</sup>。今後の分子遺伝子学的解析によって明らかになるであろう。

本例の臨床所見は貧血と全身倦怠感であるが、その原因は胃神経節腫よりも胃癌によりと思われた。胃びまん性神経節腫症を含む神経原性腫瘍の臨床症状は早期には無症状に経過し、腫瘍の増大につれ、腹痛、消化管出血、消化管通過障害、貧血、腫瘤触知などが現れる<sup>7)9)13)</sup>。診断は消化管X線造影検査、消化管内視鏡検査、内視鏡的US検査、CT検査であるが、神経原性腫瘍は粘膜下腫瘍であるので、生検による病理組織学的診断は容易ではない。むしろ、診断の窓口はVR病の病歴聴取であり、VR病患者で消化器症状を訴える場合は神経性腫瘍の存在を考慮して全消化管の精査を行う必要がある。逆に、消化管の神経性腫瘍、特にびまん性神経節腫を発見した場合には、VR病やMEN IIbの1分症の可能性が大であるので、その事を念頭に入れて対処することが肝要である。治療法は適切なマージンをとった腫瘍の完全切除である。なお、びまん性神経節腫自体の悪性化の報告は見当たらないが、VR病に合併する消化管神経節腫症に併存した神経線維腫が肉腫に悪性化して死亡した報告例があり<sup>10)</sup>、長期にわたる集学的検索の必要性を示唆するものである。

## 文 献

- 1) Cosgrove JM, Fischer MG: Gastrointestinal neurofibroma in a patient with von Recklinghausen's disease. *Surgery* 103: 701-703, 1988
- 2) Beck DE, Wheeler RA, Smith MD: Gastric neurofibroma in an adolescent. *South Med J* 79: 359-361, 1986
- 3) 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 特に神経線維肉腫について. *皮膚の臨* 14: 365-379, 1972
- 4) 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
- 5) Ghrist TD: Gastrointestinal involvement in neurofibromatosis. *Arch Intern Med* 112: 111-116, 1963
- 6) Hochberg HF, Dasilva AB, Galdabini J et al: Gastrointestinal involvement in von Recklinghaus-

- sen 's neurofibromatosis. *Neurology* 24 : 1144-1155, 1974
- 7) Fuller CE, Williams GT : Gastrointestinal manifestations of Type 1 neurofibromatosis( von Recklinghausen 's disease ) *Histopathology* 19 : 1-11, 1991
  - 8) Condon RE, DeVito RV : Benign intramural tumors. Edited by Harkins HN, Nyhus LM. *Surgery of the stomach and duodenum*, Little, Brown and Company, Boston, 1969, p434-436
  - 9) Raszkowski HJ, Hufner RE : Neurofibromatosis of the colon : a unique manifestation of von Recklinghausen 's disease. *Cancer* 27 : 134-142, 1971
  - 10) Shekitka KM, Sobin LH : Ganglioneuromas of the gastrointestinal tract-relation to Von Recklinghausen disease and other multiple tumor syndromes . *Am J Surg Pathol* 18 : 250-257, 1994
  - 11) D 'Amore ES, Manivel JC, Pettinato G et al : Intestinal ganglioneuromatosis : mucosal and transmural types : a clinicopathologic and immunohistochemical study of six cases. *Hum Pathol* 22 : 276-286, 1991
  - 12) Lie KA, Lindboe CF, Kolmannskog SK et al : Giant appendix with diffuse ganglioneuromatosis. an unusual presentation of von Recklinghausen 's disease. *Eur J Surg* 158 : 127-128, 1992
  - 13) Perea VD, Gregory LJ : Neurofibromatosis of the stomach. *JAMA* 182 : 259-263, 1962
  - 14) DeSchryver-Kecsckemeti K, Clouse RE, Goldstein MN et al : Intestinal ganglioneuromatosis a manifestation of over production of nerve growth factor? *N Engl J Med* 308 : 635-639, 1983
  - 15) 大坪哲雄, 池田 肇, 川口 実ほか : Recklinghausen 病に合併した早期胃癌の 1 例 . *Prog Dig Endosc* 27 : 268-271, 1985
  - 16) 熊原 正, 鳥澤英紀, 高村敦子ほか : Recklinghausen 病に合併した早期胃癌の 1 例 . *癌の臨* 34 : 1590-1594, 1988
  - 17) 松倉知之, 池 秀之, 林 嘉繁ほか : Recklinghausen 病およびネフローゼ症候群に合併した早期胃癌の 1 例 . *神奈川医会誌* 18 : 347-348, 1991
  - 18) Snover DC, Weigent CE, Sumner HW : Diffuse mucosal ganglioneuromatosis of the colon associated with adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 75 : 225-229, 1981
  - 19) 上地一平, 北村宗生, 三沢篤志ほか : 直腸に adenocarcinoma, multiple carcinoid, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis を合併した von Recklinghausen 病の 1 例 . *日本大腸肛門病会誌* 51 : 485-489, 1998
  - 20) Xu G, O 'Connell P, Viskochil et al : The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 62 : 599-608, 1990
  - 21) 永井一毅, 山室 渡, 佐藤 隆ほか : 胆嚢癌を合併した von Recklinghausen 病の 1 例 . *日消病日誌* 90 : 1472-1479, 1993
  - 22) Basu S, Majumdar J, Mitra R et al : Primary adenocarcinoma of the stomach associated with peripheral neurofibromatosis : report of a case. *Surg Today* 27 : 57-59, 1997

#### von Recklinghausen 's Disease Complicated by Gastric Diffuse Ganglioneuromatosis and Early Gastric Cancer : A Case Report

Hitoshi Yamaie, Toshiya Ito, Kaname Ishizu, Fumio Kitaoka, Koichi Aoki and Hiroshi Ohtani\*  
 Department of Surgery, Youmeikai Obase Hospital, \*The First Department of Pathology,  
 Nagasaki University School of Medicine

We treated an extremely rare case of von Recklinghausen 's disease complicated by gastric ganglioneuromatosis and gastric cancer. The 63-year-old woman sought medical attention for general malaise and anemia. An upper gastrointestinal tract( GI )series showed a submucosal tumor 5 cm in diameter in the cardiac region and a discoid, protruding, early gastric cancer 7cm in diameter in the prepyloric region, necessitating total gastrectomy. Histopathologically, the cardiac tumor was diffuse ganglioneuromatosis and the prepyloric tumor was type IIa well-differentiated tubular adenocarcinoma. The cutaneous tumor was a neurofibroma. To determine the biologic properties of the cutaneous and gastric submucosal tumors, we conducted immunohistochemical examination and found that both were positive for S-100 protein, in focal positive for vimentin, and negative for c-kit, CD34, desmin, and  $\alpha$ -SMA. Only the gastric tumor was NSE-positive. Both were thus affiliated neurogenic tumors that had much in common.

Key words : von Recklinghausen 's disease, gastric ganglioneuromatosis, early gastric cancer

[ *Jpn J Gastroenterol Surg* 35 : 603-607, 2002 ]

Reprint requests : Hitoshi Yamaie Department of Surgery, Youmeikai Obase Hospital  
 1598 Kanda-cho, Miyako-gun, Fukuoka, 800-0344 JAPAN