

まれな小腸原発悪性神経鞘腫 (malignant schwannoma) を含む

異時性四重複悪性腫瘍の 1 例

国立奈良病院外科, 奈良県立医科大学第 1 病理学教室*

清水 健 中田 雅支 稲葉征四郎 松下 由紀
荒木 康伸 小山 拓史 荻野 敦弘 山田 英二*

今回、我々は非常にまれな小腸原発悪性神経鞘腫 (malignant schwannoma) を含む、異時性四重複悪性腫瘍の 1 例を経験したので報告する。症例は 79 歳の女性。既往歴として S 状結腸癌、甲状腺癌があった。強い腹痛と腹部膨満を主訴に受診、汎発性腹膜炎の診断で緊急開腹術となった。開腹時、小腸に穿孔性の腫瘍を認めたため小腸切除術を施行した。腫瘍は病理組織学的に非上皮性で、大小不同、多形性、不整分裂像をもった細胞より成り立ち、免疫染色上、S-100, NSE, vimentin が陽性、MSA, desmin, CD-34, c-kit が陰性であった。以上より小腸原発悪性神経鞘腫と診断した。術後経過中、食道癌 (第 4 癌) も発見されたが、全身状態悪化のため死亡した。本症例は異時性に S 状結腸癌、甲状腺癌、小腸悪性神経鞘腫、食道癌 (同時性) の四悪性腫瘍を重複した非常にまれな症例と考えられた。本症例における神経鞘腫の診断には免疫染色が有用であった。

はじめに

小腸腫瘍は比較的まれで、全消化管腫瘍に占める割合は 6% といわれている¹⁾。その中でも小腸原発神経原性腫瘍の頻度は低く、全消化管腫瘍の 1% 以下であるといわれている¹⁾。今回、我々は非常にまれな小腸原発悪性神経鞘腫 (malignant schwannoma) を含む、異時性四重複悪性腫瘍の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 79 歳, 女性

主訴: 腹痛と腹部膨満

既往歴: 65 歳時に S 状結腸癌に対し S 状結腸切除術。Well differentiated adenocarcinoma se, n₀, p₀, H₀, H₀, M(-), stage II, 治癒切除 (根治度 A) であった。

また、77 歳時に甲状腺癌に対し右葉切除術。papillary carcinoma, 手術時すでに上縦隔転移を認め非治癒切除であった。

家族歴: 特記すべきことはなかった。

現病歴: 平成 12 年 6 月はじめより、腹部膨満感を自

覚していたが放置していた。6 月 13 日から腹痛が増悪し、6 月 14 日当科入院となった。

入院時身体所見: 身長 150cm, 体重 40kg, 体温 38.7。頻脈・頻呼吸を認める以外 vital sign に異常はなかった。

腹部所見: 腹部は膨満が著しく、全体に反跳痛・筋性防御を伴う圧痛を認めた。腸蠕動音は低下していた。

血液学的所見: 白血球数, CRP の上昇, 貧血を認めた。腫瘍マーカーは CEA, CA19-9 とともに正常範囲内であった (Table 1)。

画像所見: 腹部単純 X 線では niveau 像を伴う小腸ガスを認め、腹部単純 CT 検査では大量の free air や腹水貯留と著しい腸管拡張を認めた (Fig. 1)。

以上より消化管穿孔による汎発性腹膜炎の診断で、緊急開腹術を施行した。

手術所見: 上中腹部正中切開で開腹。腹腔内に多量の膿汁を認めた (細菌培養: *Escherichia coli*)。Treitz 靱帯より 260cm の回腸に腫瘍を認め、その 30cm 肛側の小腸と癒着・穿通しており、癒着部位から腸内内容物が腹腔内に漏出していた (Fig. 2)。また、腸間膜リンパ節は腫大していた。癒着した部位を含めて小腸切除術を施行した。

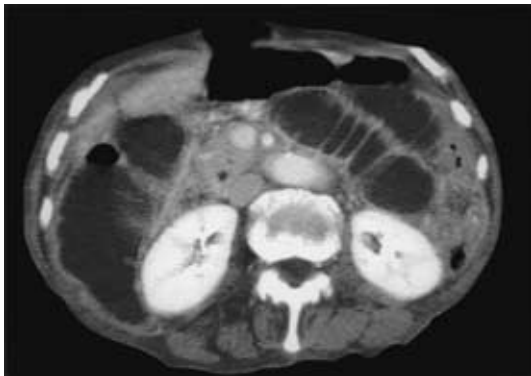
切除標本肉眼所見: 腫瘍は長径 47mm・全周性で円形の潰瘍病変で腸管外へ穿孔・穿通していた。また、

<2002 年 5 月 1 日受理 > 別刷請求先: 清水 健
〒630 8305 奈良市東紀寺町 1 50 1 国立奈良病院外科

Table 1

WBC	10,600 / μ l	T-P	5.5 g/dl
Ht	22.0 %	T-bil	0.74 mg/dl
Plt	38.3×10^4 / μ l	BUN	13.8 mg/dl
		Cre	0.47 mg/dl
CRP	9.74 mg/dl	Na	135 mmol/l
GOT	14 IU/dl	K	3.8 mmol/l
GPT	11 IU/dl	Cl	98 mmol/l
LDH	171 IU/dl	Glu	93 mg/dl
CK	50 IU/dl	CEA	1.4 ng/ml
Amy	44 IU/dl	CA19-9	35 U/ml

Fig. 1 Abdominal CT showed the free air, accumulation of ascitic fluid, and the dilated small intestine.



腫瘍の内部は壊死・出血を一部でおこしていた (Fig. 3).

病理組織学的所見：HE染色では、筋層部分を中心に多形性をもった腫瘍細胞が増生していた。腫瘍細胞は一部では柵状に配列しているが概して不規則に存在しており、細胞の大小不同・異型性・壊死出血像を含んでいた (Fig. 4)。免疫染色では S-100, neuron specific enolase (以下, NSE), vimentin が陽性で (Fig. 5a~c), muscle specific actin (以下, MSA), desmin が陰性であることから、神経原性と考えられた。また、CD34, c-kit は陰性であった。以上より、小腸原発の神経鞘腫 (schwannoma) と考えられ、肉眼形態や組織学的な腫瘍細胞の大小不同・異型性などから小腸悪性神経鞘腫 (malignant schwannoma) と診断した。

術後経過：術後数日間は順調に経過、術後6日目より経口摂取開始するも、唾液内の血液混入や誤嚥・咳

Fig. 2 Intestinal tracts were adhered at the site of the tumor.

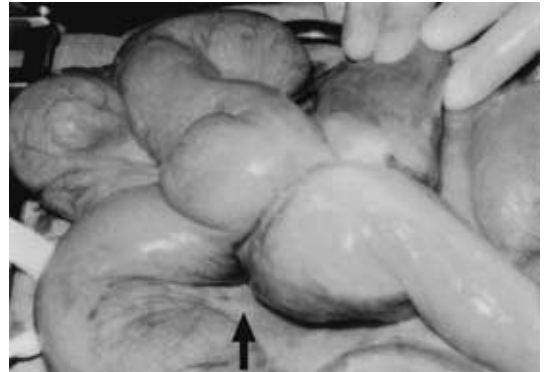
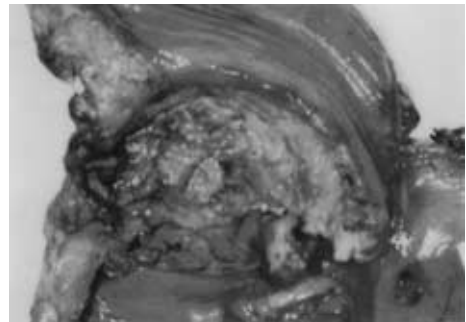


Fig. 3 a) The tumor was ruptured and adhered to the nearby intestinal tract. b) The tumor had ulceration in the center, with bleeding and necrosis.



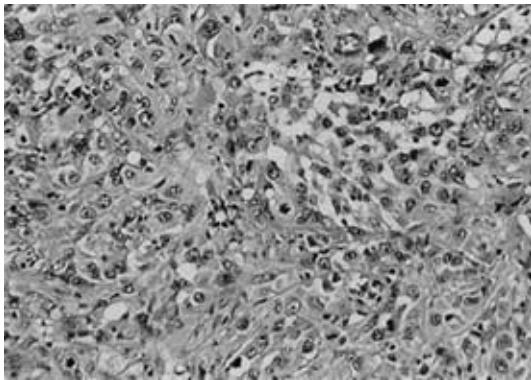
a



b

嗽を認めた。頸部・胸部 CT 上、平成 10 年に非治癒切除におわり残存していた甲状腺癌縦隔転移巣の増大と、上部消化管内視鏡で胸部上部食道癌 (poorly differentiated squamous cell carcinoma) を認めた。その後も全身状態は徐々に増悪、8月15日(術後63日目)死亡

Fig. 4 HE stain : The tumor cells showed a loose and irregular pattern with anisocytosis, pleomorphism and mitoses.(× 400)



した。剖検は施行しなかった。

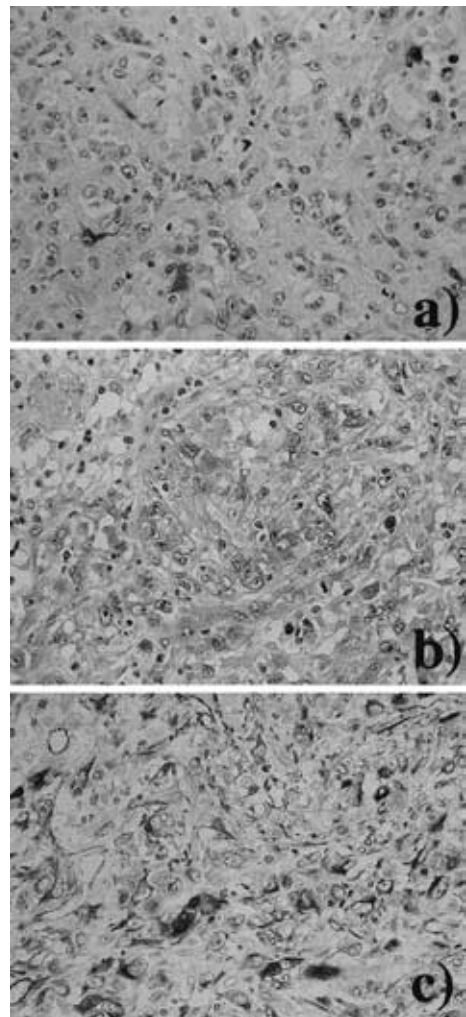
考 察

原発性小腸腫瘍は頻度としては比較的まれで、19万例の剖検例中0.45%²⁾、また全消化管腫瘍に占める小腸腫瘍の割合は6%といわれている¹⁾。そのなかでも神経鞘腫・神経線維腫といった非上皮性神経原性腫瘍は、良悪性を問わずさらに少なく、Sivakら³⁾は1,481例の小腸腫瘍中44例と報告、また本邦の集計では小腸良性腫瘍214例中21例(うち神経鞘腫8例)⁴⁾、小腸悪性腫瘍678例中5例(うち悪性神経鞘腫1例)⁵⁾などと報告されており、症例報告も非常に少ない。

小腸悪性神経鞘腫の臨床症状として特異的なものはなく、全身倦怠、体重減少や腹部膨満、腫瘤触知、腹痛などの腹部症状を訴えることが多い^{6,7)}。小腸悪性神経鞘腫を術前に診断することは困難で、特に他の小腸腫瘍との鑑別は難しいとされている^{6,7)}。治療法としては手術のみが有効で化学療法、放射線療法は無効であるとされており、予後は一般に不良で肝、肺、骨、中枢神経系への転移や腹膜播種を来すことが多いとされている⁷⁾。

神経鞘腫は病理組織学的には、HE染色で①紡錘形の細長い細胞が柵状に配列したAntoni-A型と、②類円形の細胞が粗く浮腫状に配列したAntoni-B型の2通りがみられる^{8,9)}が、HE染色のみでは他の非上皮性腫瘍と鑑別することは困難で、免疫組織学的染色が行われることが多い。神経鞘腫の場合、神経原性をしめすS-100, vimentin, NSEが陽性で、筋原性をしめすMSA, desminなどが陰性であるといわれてい

Fig. 5 Immunohistochemical stain : The tumor cells were positive for S-100 (a) NSE (b) and vimentin (c)(× 400), but negative for MSA, desmin, CD34, and c-kit.



る^{6,10)-12)}。また、CD-34, c-kitも陰性であるといわれている¹¹⁾⁻¹⁴⁾。

鑑別を要する非上皮性腫瘍としては①gastrointestinal stromal tumor(以下、GIST)や、②leiomyomaなどが挙げられる。これらの非上皮性腫瘍との鑑別は免疫組織学的染色によることが多く、GISTではCD-34, c-kitが陽性であり^{12,13,15)}、S-100が陰性であるとされている¹⁵⁾。また、leiomyomaでは筋原性をしめすMSA, desminなどが陽性で^{12,13,15)}、S-100が陰性であるとされている¹⁴⁾。

神経鞘腫の良悪性の鑑別点として、悪性神経鞘腫の場合、肉眼的には被膜を有することが多く、出血・壊死を来している部分や、潰瘍形成がみられるなどとされている⁸⁾。また、病理組織学的には細胞の大小不同性・核分裂像の多少などから判断される。

本症例ではMSA, desminが陰性であることから筋原性の非上皮性腫瘍は否定的で、S-100, NSE, vimentinが陽性であることから神経原性腫瘍と考えられた。また、CD-34, c-kitがともに陰性であることからGISTも否定的であると考えられた。以上からWorld Health Organization (WHO)の消化器腫瘍病理分類^{12, 15)}を基に検討した結果、典型的な紡錘形細胞の柵状配列は乏しいものの神経鞘腫の診断で矛盾はないと考えられた。さらに、腫瘍の壊死・出血像や、細胞の大小不同性、不整分裂像などから悪性神経鞘腫と診断した。

次に本症例は、①S状結腸癌、②甲状腺癌、③小腸悪性神経鞘腫、④食道癌(③、④は同時性)を合併しており、まれな症例であると考えられた。重複癌の発生には遺伝・体質・環境(発癌物質)など種々の素因が考えられている。本症例でも家族歴・生活歴の詳細な聴取を行ったが明らかな因子は不明であった。悪性神経鞘腫と他癌の合併についてSordilloら¹⁶⁾は悪性神経鞘腫(小腸以外も含む)100例中18例に他癌を重複したと報告している。その18例の内訳は、悪性リンパ腫6例(うちHodgkin病1例)、基底細胞癌、悪性黒色腫、前立腺癌、子宮頸癌が各2例、皮膚類表皮癌、神経芽細胞腫、神経節細胞腫が各1例となっており、高齢であるほど悪性腫瘍を重複する頻度は増すとされている。しかし、本症例のような異時性に大腸癌・甲状腺癌・食道癌(同時性)と小腸悪性神経鞘腫を重複した例はまれであると考えられた。

また、悪性神経鞘腫をはじめとする悪性神経原性腫瘍にはvon Recklinghausen病(以下、R病)を基礎疾患として高率に合併することが知られており、その頻度は40~52%といわれている^{16, 17)}。Nozuら⁹⁾は本邦における小腸悪性神経鞘腫7例中2例にR病を合併していたと報告している。しかし、本症例には他の神経原性腫瘍の存在を疑わせる所見や、いわゆるcafé-au-lait spotも認めず、R病の合併はないと考えられた。

本論文の要旨は第56回日本消化器外科学会総会(2001.7.26 秋田)において発表した。

なお、本稿を終えるにあたり御協力を頂いた国立奈良病

院検査科松山友彦氏に謝辞を申し上げます。

文 献

- 1) Gallo SH, Sagatelian MA: Benign schwannoma of the small intestine: An unusual cause of gastrointestinal bleeding. *J Ky Med Assoc* 93: 291-294, 1995
- 2) 川井啓市, 馬場忠雄, 赤坂裕三ほか: 我が国における小腸疾患の現況と展望. *胃と腸* 11: 145-155, 1976
- 3) Sivak MV, Sullivan BH, Farmer RG: Neurogenic tumours of small intestine: Review of the literature and report of a case with endoscopic removal. *Gastroenterology* 68: 374-380, 1975
- 4) 八尾恒良, 日吉雄一, 田中啓二ほか: 最近10年間(1970~1979)の本邦報告例の集計からみた空・回腸腫瘍II. 良性腫瘍. *胃と腸* 16: 1049-1057, 1981
- 5) 八尾恒良, 日吉雄一, 田中啓二ほか: 最近10年間(1970~1979)の本邦報告例の集計からみた空・回腸腫瘍I. 悪性腫瘍. *胃と腸* 16: 935-941, 1981
- 6) Nozu T, Takahashi A, Asakawa H et al: Malignant intestinal schwannoma: A case report and a review of the literature in Japan. *Intern Med* 34: 1101-1105, 1995
- 7) Eskelinen M, Pasanen P, Kosma VM et al: Primary malignant schwannoma of the small bowel. *Ann Chir Gynaecol* 81: 326-328, 1992
- 8) Hansen D, Pedersen A, Pedersen AM: Malignant intestinal schwannoma: case report. *Acta Chir Scand* 156: 729-732, 1990
- 9) Dah1 I: Ancient neurilemmoma (Schwannoma). *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A* 85: 812-818, 1977
- 10) 中島 孝: 神経組織特異蛋白(S-100ならびにNSE蛋白)による腫瘍の免疫組織化学的検索とその診断への応用. *病理と臨* 1: 115-124, 1983
- 11) Miettinen M, Virolainen M, Rikala MS: Gastrointestinal stromal tumor: Value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 19: 207-216, 1995
- 12) Miettinen M, Blay JY, Sobin LH: Mesenchymal tumours of the stomach. Edited by Hamilton SR, Aaltonen LA. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARCpress, Lyon, 2000, p62-65
- 13) Miettinen M, Rikala MS, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 30: 1213-1220, 1999

- 14) Rikala MS, Miettinen M : Gastric Schwannoma : A clinicopathological analysis of six cases. *Histopathology* 27 : 355-360, 1995
- 15) Miettinen M, Blay JY, Sobin LH : Mesenchymal tumours of the small intestine. Edited by Hamilton SR, Aaltonen LA. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARCpress, Lyon, 2000, p90
- 16) Sordillo PP, Helson L, Hadju SI et al : Malignant schwannoma-Clinical characteristics, survival, and response to therapy. *Cancer* 47 : 2503-2509, 1981
- 17) Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG et al : Malignant peripheral nerve sheath tumors : A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 57 : 2006-2021, 1986

A Case Report of Metachronous Quartet Malignant Tumors Including
Primary Malignant Schwannoma of the Small Intestine

Takeshi Shimizu, Masashi Nakata, Seishiro Inaba, Yuki Matsushita, Yasunobu Araki,
Hiroshi Koyama, Atsuhiko Ogino and Eiji Yamada*
Department of Surgery, National Nara Hospital
*Department of Pathology, Nara Medical University

Neurogenic tumors of the small intestine are rare. We present a case of metachronous quartet malignant tumors including primary malignant schwannoma of the small intestine. A 79-year-old woman admitted for severe abdominal pain and abdominal fullness, had a history of sigmoidectomy for sigmoid colon cancer and thyroid lobectomy for thyroid cancer. Peritonitis was clinically suspected, so emergency laparotomy was conducted, showing a ruptured tumor in the small intestine necessitating resection of the small intestine. The tumor was mesenchymal, consisting of cells with anisocytosis, pleomorphism, and mitoses. Immunohistochemically, cells were positive for S-100, NSE, and vimentin, but negative for MSA, desmin, CD-34, and c-kit, so the tumor was diagnosed as malignant schwannoma originating from the small intestine. The patient was found to have esophageal cancer during the postoperative course and died of an exacerbated general condition. This is a very rare case of metachronous quartet malignant tumors involving the sigmoid colon, thyroid, small intestine, and esophagus (sequential) Immunohistochemical staining was useful for accurately diagnosing malignant schwannoma.

Key words : malignant schwannoma, small intestine, quartet cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 1433-1437, 2002]

Reprint requests : Takeshi Shimizu Department of Surgery, National Nara Hospital
1-50-1 Higashikidera-cho, Nara-shi, 630-8305 JAPAN
