## 症例報告

# 小腸多発 gastrointestinal stromal tumor と虫垂平滑筋腫を合併した von Recklinghausen 病の 1 例

羽島市民病院外科

二村 直樹 松友 将純 丸井 努安村 幹央 立山健一郎

小腸多発 GIST と虫垂平滑筋腫を合併した von Recklinghausen 病の 1 例を経験したので報告する.症例は 63 歳の von Recklinghausen 病の男性で,2000 年 1 月に下腹部痛を主訴に受診した.腹部エコーと腹部 CT では中心に空洞をともなう約 11cm 大の腫瘤を下腹部に認めた.入院翌日に腹痛が増強し腹膜刺激症状を認めたために手術を行った.開腹するとダグラス窩に血性腹水を認めた.空腸腸間膜中心に空腸に接した小児頭大の腫瘤を認め,この腫瘤からの出血と考えられた.消化管の検索で空腸と虫垂にそれぞれ小指頭大の腫瘤を認めた.3 か所の病変部の切除を行った.摘出標本では空腸に壁外性に発育し深い潰瘍を形成した17cm 大の腫瘤,空腸に19mm 大の腫瘤,虫垂に21mm 大の腫瘤を認めた.病理組織検査ではいずれの腫瘍も紡錘形細胞の増殖を認め,免疫染色で空腸の2病変はGIST,虫垂腫瘍は平滑筋腫と診断した.肝再発,腹腔内再発をきたし,術後2年3か月で死亡した.

# はじめに

近年,間葉系細胞由来の消化管粘膜下腫瘍 gastrointestinal mesenchymal tumor;以下,GIMT)においてCD34 や c-kit が高率に陽性であることが報告され,その分類に免疫染色が用いられるようになった¹¹⁻¹'.今回われわれは,免疫染色によって空腸多発 gastrointestinal stromal tumor(以下,GIST)と虫垂平滑筋腫と診断した von Recklinghausen 病(以下,R病)の1例を経験したので報告する.

### 症例

患者:63歳,R病の男性

主訴:下腹部痛

家族歴:父,姉,長女がR病 既往歴:特記すべきことなし.

現病歴:1999年8月頃から下腹部痛があった. 12月に近医で便潜血を指摘され,精査を勧められ

< 2004 年 2 月 25 日受理 > 別刷請求先: 二村 直樹 〒501 4222 岐阜県郡上市八幡町島谷 1264 郡上市 民病院外科

ていた .2000 年 1 月中旬に下腹部痛 ,下痢があり , 当院を受診した . 精査のために入院した .

入院時現症:腹部は平坦で,下腹部に小児頭大の腫瘤を触知した.下腹部に圧痛を認めたが,腹膜刺激症状はなかった.皮膚に多数の皮膚腫瘤,色素班を認めた.

入院時血液検査所見:末梢血検査ではRBC  $360\times104/\mu l$ , Ht 31.5%, Hb 10.0g/d l と貧血を認め,白血球が $11,600/\mu l$  と上昇していた.生化学検査では CRP 10.1mg/d l と上昇していた.

腹部超音波検査:約9.5cm 大で中心に無エコーをともなう腫瘤を下腹部に認めた(Fig. 1).腹部 CT 検査:11×6cm 大で中心に空洞をともなう腫瘤を下腹部に認めた(Fig. 2).

入院翌日に下腹部痛が増強し, Blumberg 徴候, 筋性防御を認めたため,腹部腫瘤,腹膜炎の診断 で手術を行った.

手術所見:開腹すると空腸と癒着して空腸腸間 膜中心に小児頭大の腫瘤を認め,腫瘤周囲からダ グラス窩に血性腹水を認めた.腫瘤からの出血が

Fig. 1 Abdominal ultrasonography showed a tumor of about 9.5 cm in diameter and accompanied by aechoic area at the center ( arrows )



Fig. 2 Abdominal CT showed a tumor of 11 × 6cm in diameter with an indented center.

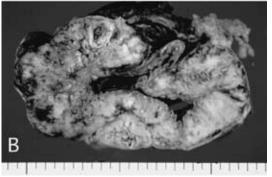


腹膜刺激症状の原因と考えられたが,開腹時には 止血していた.トライツ靭帯から約30cmの部位 から約60cmの空腸を切除して腫瘤を摘出した. 消化管を検索するとトライツから約10cmの空腸 と虫垂にそれぞれ小指頭大の腫瘤を認め,空腸壁 の部分切除と虫垂切除を行って摘出した.

摘出標本所見:腫瘤は空腸に接して主に空腸の腸間膜に存在し,17×13×6.5cm大で弾性硬であった(Fig. 3A).空腸と腫瘤が強固に癒着した部位で割をいれると,腫瘤の中心に腸管内腔と交通した空洞があり,空腸腫瘍が壁外性に発育して潰瘍をともなったものと診断した(Fig. 3B).トライツから約10cmの空腸腫瘤は約19mm大,虫垂腫瘤は約21mm大でともに弾性硬であった(Fig.

Fig. 3 The large tumor mainly occupied in the mesenterium of the jejunum and contacted the jejunum. It was 17 x 13 x 6.5cm in size and elastic hard (A) Cross section of the tumor showed yellowish-white mass with an indentation intersecting with the jejunal lumen (B)



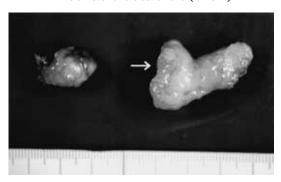


4).

病理組織検査:それぞれ紡錘形の腫瘍細胞が増殖していた(Fig. 5).空腸の大きな腫瘍では細胞密度が高く、出血、壊死が認められ、分裂像が強拡大5視野に1個みられた.空腸の小腫瘍、虫垂腫瘍では分裂像はみられなかった.Smooth muscle actin(以下,SMA)、desmin、S-100、NSE、vimentin、CD-34、c-kitを用いた免疫染色では、空腸の大きな腫瘍でc-kit、CD34、vimentinが陽性、小さな腫瘍でc-kit、vimentinが陽性、虫垂腫瘍でSMA、vimentinが陽性であった.2か所の空腸腫瘍はGIST、虫垂腫瘍は平滑筋腫と診断した.

術後経過は良好で術後第 18 病日に退院した . 1 年後に多発性肝転移を認め, CDDP, 5-FUの肝動 2004年 8 月 103( 1465 )

Fig. 4 The jejunal tumor existing at about 10 cm from the Treitz & ligament was 19 mm in diameter and elastic hard ( left ) The appendiceal tumor was 21 mm in diameter and elastic hard ( arrow )

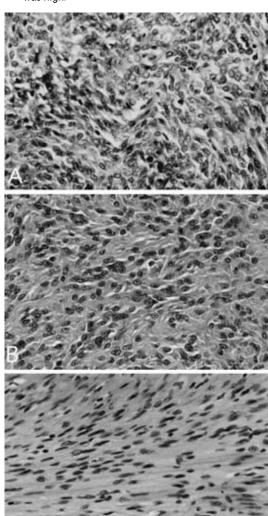


注による化学療法を約8か月間行った.肝動注にて肝転移は変化なかったが,下腹部に腹腔内腫瘤が出現して増大した.術後2年3か月で死亡した.空腸の大きな腫瘍が悪性で再発したものと判断した.

# 老 窓

間葉系細胞由来の消化管粘膜下腫瘍を総称し て、GIMT、あるいはRosai®の広義のGISTとされ ている .Rosai®は広義の GIST を 、①平滑筋細胞へ の分化を示すもの,②神経系細胞への分化を示す もの,③平滑筋細胞と神経系細胞への両方への分 化を示すもの、④それらいずれへの分化もみられ ないものと分類し、④を狭義のGISTとした. GIST では免疫染色で CD34 や c-kit が高率に陽性 であることが報告されてきた .GIST における CD 34の陽性率は68~82%, c-kitの陽性率は85~ 94% と報告されている<sup>1)~3)</sup>. Miettinen ら<sup>4)5)</sup>は消 化管間葉系腫瘍を筋原性腫瘍 (c-kit や CD34 が陰 性で平滑筋マーカーのみを発現), schwannoma (c-kit やCD34が陰性で神経マーカーのみを発 現), それら以外を GIST(ほとんどで c-kit や CD 34 が陽性 )と分類し, Nishida ら<sup>6y)</sup>は kit 蛋白質や CD34蛋白質を発現しているものをまとめて GIST と考え, kit 蛋白質や CD34 蛋白質を発現せ ず平滑筋マーカーにのみを発現しているものを筋 原性腫瘍 ,kit 蛋白質や CD34 蛋白質を発現せず神 経マーカーのみを発現しているものを神経原性腫

Fig. 5 Microscopic findings of the three tumors showed fascicular proliferation of spindle shaped cells respectively (H.E., × 100. A: large jejunal tumor, B: small jejunal tumor, C: appendiceal tumor). In the large jejunal tumor, the cell density was high.



瘍としている. Miettinen ら<sup>45)</sup>, Nishida ら<sup>67)</sup>らの 分類に従い, 本症例は2か所の空腸腫瘍はGIST, 虫垂腫瘍は平滑筋腫と診断した.

GIMT の悪性の指標として,大きさ,細胞分裂像,高い細胞密度,壊死や出血の存在などが挙げられている.悪性を示唆する所見として,大きさ

No.	Author	Year	Age Sex	Chief complaint	Size ( cm )	Location	Multiplicity	Immunohistochemical findings						
								C-kit	CD34	SMA	Desmin	S-100	NSE	Vimentin
1	Ito <sup>12</sup> )	1998	53F	Abd. pain	10	I	Multiple	ND	+	-	-	-	ND	ND
2	Nakamura <sup>13</sup> )	2000	36F	TS, fatigue	1.5	J	Single	+	-	+	ND	-	ND	ND
3	Uehara <sup>14</sup> )	2000	68M	None	2	J	Multiple	+	+	-	ND	-	ND	ND
4	Tarumi <sup>15</sup> )	2001	22F	Anemia	2	J	Single	+	+	+	-	-	ND	+
5	Mori <sup>16</sup> )	2002	54M	Abd. pain, fever	6.5	ı	Multiple	-	+	+	ND	-	ND	ND
6	Takamura <sup>17</sup> )	2002	46M	Abd. pain, melena	3	J and I	Multiple	+	+	-	-	-	-	+
7	Nishijima <sup>18</sup> )	2003	46F	Abd. mass	9	J	Multiple	+	+	-	-	-	ND	ND
8	Our case	2004	63M	Abd. pain	17	J	Multiple	+	+	-	-	-	-	+

Table 1 GIST of the small intestine with von Recklinghausen's disease

Abd.: abdominal, TS: tarry stool, I: ieum, J: jejunum, ND: no description, +: positive, -: negative, SMA: smooth muscle actin

は 5cm 以上がしばしば用いられており ,細胞分裂数は 1 以上/50HPF や 5 以上/50HPF などが用いられており ,特に 5 以上/10HPF は特に悪性度が高いとされている⁴⁵ッッ゚.本症例では空腸の大きな腫瘍において大きさ ,分裂像 ,細胞密度 ,出血 ,壊死の点で悪性と考えられる所見が得られており ,この腫瘍の再発死亡と判断した .

R病は皮膚色素班と多発性神経線維腫を特徴と する常染色体優性遺伝疾患であり, R 病では悪性 腫瘍の合併が多いとする報告もみられる100110. 1983 年以後の医学中央雑誌による検索で, R 病に 合併し CD34 や c-kit の免疫染色が行われた小腸 GIST の本邦報告例は7例(抄録は除く)<sup>12)~18)</sup>と少 なく,本例を含めて8例で検討を行った(Table 1). 性別は男性 4例, 女性 4例で, 年齢は 22~68 歳,平均48.5歳であった.主訴は腹痛や消化管出 血に伴う症状が多かった.腹膜炎症状を認めた症 例が3例あり,腫瘍の口側腸管穿孔が1例,腫瘍 穿孔が1例,本例の腹腔内出血が1例であった. 手術は全例に切除が行われていた.部位は空腸5 例,回腸2例,空腸から回腸に1例であった.病 変数は単発2例,多発6例で多発した症例が多 かった. 多発した腫瘍では大きさ, 分裂像, 免疫 染色について最も大きな腫瘍で記載した.大きさ は 1.5~17cm で平均 6.4cm であった . 免疫染色の 陽性例は ,c-kit が 7 例中 6 例 ,CD34 が 8 例中 7 例 であり、全例で c-kit あるいは CD34 が陽性であっ た .平滑筋マーカーは8例中3例で陽性 神経マー カーは全例陰性であった.本症例では紡錘形細胞

から成る腫瘍が3病変認められたが,それぞれの免疫染色の結果は異なるものであった.多発した腫瘍の免疫染色結果については2例<sup>12 x7</sup>に明らかな記載があり,これらでは多発した腫瘍は同じ結果であった 転帰は5例で記載がなく 不明であった.

本症例は,腹腔内出血をきたしたこと,消化管に3病変を認めたことが特徴であった.腹腔内出血は小腸平滑筋肉腫269例中5例(1.9%)\*\*)と報告されており,まれな症状であった.本症例は消化管に間葉系腫瘍3病変を認め,空腸にGISTが2病変,虫垂に平滑筋腫が1病変であった.小腸のGIMTの多発症例の頻度について,平滑筋腫48例中5例(10%)\*\*),平滑筋肉腫156例中0例\*\*1),GIST90例中9例(10%)\*\*2),平滑筋肉腫132例中6例(4.5%)\*\*2と報告されており,単発の症例が多い.一方,R病において多発例の頻度は小腸平滑筋腫26例中19例(73.1%)\*\*3),小腸平滑筋肉腫18例中5例(27.8%)\*\*1),今回の検討で小腸GIST8例中6例(75%)であり,R病では多発例が多いことを念頭において診療することが必要である.

### 文 献

- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al: Gain-offunction mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279: 577 580, 1998
- Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD et al: Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. Am J Surg Pathol 23: 377 389, 1999

2004年 8 月 105( 1467 )

 Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM et al: C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors (tumors of interstitial cells of Cajal). Jpn J Cancer Res 90: 1321 1328, 1999

- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding their biology. Hum Pathol 30: 1213 1220, 1999
- 5 ) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH et al: Gastrointestinal stromal tumors and leiomyoosarcomas in the colon. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. Am J Surg Pathol 24: 1339 1352, 2000
- Nishida T, Hirota S: Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. Histol Histopathol 15: 1293 1301, 2000
- 7) 西田俊朗, 廣田誠一: c-kit 遺伝子と消化管粘膜下腫瘍. 臨消内科 16:283 291,2001
- Rosai J: Stromal tumors. Ackerman s Surgical Pathol. 8th ed, Mosby-Year Book, Chicago, 1996, p 645 647
- 9 ) Amin MB, Ma CK, Linden MD et al: Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. Am J Clin Pathol 100: 428 432, 1993
- Brasfield RD, Das Gupta TK: von Recklinghausen s disease: a clinicopathological study. Ann Surg 175: 86 104, 1972.
- 11 ) Zoller ME, Rembeck B, Oden A et al: Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined swedish population. Cancer 79: 2125 2131, 1997
- 12) 伊藤慶則, 林 周作, 石川雅一ほか: Recklinghausen 病に合併した小腸の stromal tumor の 1 例. 日臨外会誌 59: 2305 2309, 1998
- 13) 中村英明, 佐藤幸彦, 池田 健ほか: von Recklinghausen 病にみられた gastrointestinal stromal tumor (GIST)の1例.日消病会誌 97:1385 1390, 2000
- 14) 上原圭介, 長谷川洋, 小木曽清二ほか: von Reck-

- linghausen 病に合併した gastrointestinal stromal tumor の 2 例.日 臨 外 会 誌 61:3227 3231, 2000
- 15) 垂水研一,飯田三雄,古賀秀樹ほか: von Recklinghausen 病に合併した空腸 gastrointestinal stromal tumor(GIST)の1例.胃と腸 36:934 935,2001
- 16)森 克昭,千葉斉一,山本 裕ほか: von Recklinghausen 病に合併した回腸穿孔 gastrointestinal stromal tumor の1例.日臨外会誌 63: 2980 2984,2002
- 17) 高村博之,永井 昇,長谷部健:小腸多発 gastrointestinal stromal tumor を 合 併 し た von Recklinghausen 病の 1 例.日消外会誌 35:668 672, 2002
- 18) 西島弘二, 伊藤 博, 黒阪慶幸ほか: von Recklinghausen 病に合併した小腸多発 gastrointestinal stromal tumor の1例. 日 臨 外 会 誌 64: 1920 1924, 2003
- 19) 松田一夫,細川 治,海崎泰治ほか:小腸平滑筋 肉腫9例の臨床病理学的検討 並びに過去10年 間(1980~1989)の本邦報告277例の検討 .癌 の臨 36:2079 2085,1990
- 20) 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. 良性腫瘍. 胃と腸 16:1049 1056, 1981
- 21) 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.悪性腫瘍.胃と腸 16:935 941,1981
- 22) 八尾恒良, 八尾建史, 真武弘明ほか: 小腸腫瘍.最近5年間(1995~1999)の本邦報告例の集計.胃と腸 36:871 881,2001
- 23)田中 穣,高橋宏明,矢嶋幸浩ほか:Recklinghausen 病に合併した多発性小腸平滑筋腫の1例. 日臨外医会誌 56:2641 2645,1995
- 24) 山村浩然,森田克哉,八木真悟ほか:von Recklinghausen 病に合併した十二指腸平滑筋腫および多発性空腸平滑筋腫の1例:日臨外会誌61:2070 2075,2000

A Case of von Recklinghausen's Disease with Multiple Gastrointestinal Stromal Tumors of the Small Intestine and Leiomyoma of the Appendix

Naoki Futamura, Masasumi Matsutomo, Tsutomu Marui, Mikio Yasumura and Ken-ichiro Tateyama Department of Surgery, Hashima City Hospital

We present a case of von Recklinghausen  $\pm$  disease with multiple gastrointestinal stromal tumors of the small intestine and leiomyoma of the appendix. A 63-year-old man with von Recklinghausen  $\pm$  disease seen for lower abdominal pain was found in abdominal US and CT examinations to have a tumor of about 11cm in diameter with an indented center. On the day following hospitalization, he reported increased abdominal pain and peritoneal irritation, necessitating surgery. Upon laparotomy, bloody ascites was found in Douglas  $\pm$  pouch. A 17  $\pm$  13  $\pm$  6.5cm tumor mainly occupied in the mesenterium of the jejunum and contacted the jejunum. A 19 mm tumor was present in the jejunum and a 21 mm tumor present in the appendix. The 3 lesions were excised. The large jejunal tumor cross-section showed a yellowish-white mass with an indentation intersecting with the jejunal lumen. Microscopic findings for the 3 tumors showed fascicular proliferation of spindle shaped cells. Two jejunal tumors were diagnosed as GIST and appendiceal tumor was diagnosed as leiomyoma according to immunohistochemical expression of marker proteins. The patient died of recurrece 2 years and 3 months after surgery.

Key words: von Reclinghausen's disease, gastrointestinal stromal tumor, gastrointestinal mesenchymal tumor

[Jpn J Gastroenterol Surg 37: 1463 1468, 2004]

Reprint requests: Naoki Futamura Department of Surgery, Gujo City Hospital

1264 Shimatani, Hachiman-cho, Gujo, 501 4222 JAPAN

Accepted: February 25, 2004

© 2004 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery

Journal Web Site: http://www.jsgs.or.jp/journal/