

症例報告

S 状結腸癌を合併した von Recklinghausen 病の 1 例

洛和会音羽病院外科

高橋 裕 山口 哲哉 武田 亮二
坂田 晋吾 山本 道宏

症例は von Recklinghausen 病 (以下, R 病) の 35 歳の男性で, 小児期から母親とともに R 病と診断されていた。左下腹部痛にて当院を受診し, 大腸内視鏡検査で S 状結腸に進行癌が発見された。腹腔鏡補助下 S 状結腸部分切除術を施行した。R 病には非上皮性腫瘍が高頻度見られるが, 上皮性腫瘍の合併は少ないとされてきた。一方近年, 遺伝子的に R 病には大腸癌が発生しやすい可能性があるとの報告が散見されるため, 1983 年から 2004 年の本邦報告例について検討した。その結果, R 病の大腸癌合併例は自験例を含めて 28 例が確認でき, 平均年齢は 57.6 歳で当院の最近 2 年間の大腸癌手術症例の平均 68.4 歳に比較して有意に低かった。しかし, 我が国の最近の大腸癌増加に比べて報告例は年 1~3 例と変化なく, R 病に大腸癌が多発しているとは確認できなかった。

はじめに

von Recklinghausen 病 (以下, R 病) には神経原性の非上皮性悪性腫瘍が比較的高頻度に発生するが, 上皮性腫瘍の合併は少ないとされてきた。近年, 消化管腫瘍合併例の報告が増加し, R 病に合併した膀胱癌, 大腸癌, 胆嚢癌では若年性発生が多い¹⁾との指摘や, 大腸癌を合併する確率が高いとする報告^{2,3)}が見られ, 消化器癌と遺伝子異常の関連性の観点から注目される。今回, 比較的若年で S 状結腸癌を合併した R 病の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 35 歳 6 か月, 男性

主訴: 左下腹部痛

既往歴: 幼小児期から皮膚の色素斑と結節を認め R 病と診断されている。

家族歴: 母親が R 病の診断を受けている。上皮性悪性腫瘍の家族歴は無い。

現病歴: 平成 16 年 6 月中頃, 約 1 週間前からの左下腹部痛を主訴に当院内科を受診した。R 病が

認められるため腸管の神経線維腫を疑われて大腸内視鏡検査を行ったところ, S 状結腸に 2 型の腫瘍が認められ, 生検にて group V の診断となり手術を目的に平成 16 年 7 月中旬外科へ入院した。

入院時現症: 身長 161cm, 体重 60.6kg, 体温 36.7℃, 血圧 120/75mmHg。栄養状態良好, 眼瞼結膜に貧血を認めず。理学的に胸腹部に異常所見を認めず, 全身に大小不同の軟らかい皮膚の小結節と cafe-au-lai-spots が認められた。

入院時検査所見: 入院時血液生化学検査では, 特に異常値を認めず, CEA, CA19-9 はともに正常値であった。

大腸内視鏡検査: 肛門縁から約 30cm の S 状結腸に, 大腸壁の 2/3 周を占める 2 型の病変を認め生検で group V の結果であった (Fig. 1a)。

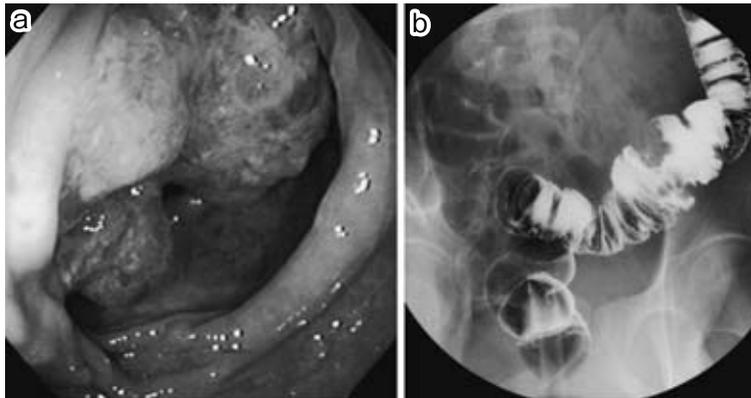
胃内視鏡検査: 異常を認めず。

注腸透視: S 状結腸に, 充盈欠損像が描出された (Fig. 1b)。

腹部 CT: 肝臓に SOL (-), S 状結腸の SD junction 部付近に壁肥厚を認めた (Fig. 2a)。明らかな壁外進展の所見・腫大リンパ節は認めなかった。皮下に結節多数存在し, 右腸腰筋内に径 2cm 大の低吸収域腫瘤影を認めた。

<2005 年 1 月 26 日受理>別刷請求先: 高橋 裕
〒607-8062 京都市山科区音羽珍事町2 洛和会音羽病院外科

Fig. 1 a : Colonoscopy revealed Borr II tumor in sigmoid colon. b : Ba enema showed filling defect in the sigmoid colon.



胸部 CT：肺野，縦隔とも著明な異常所見は認めなかった。

腰部 MRI：S 状結腸に長さ 4cm にわたる不整な壁肥厚を認めた。漿膜外進展を示唆する所見はなかった。右腸腰筋内に高信号腫瘤影を認め，CT 所見と併せて神経線維腫と考えられた。皮下結節を多数認めた (Fig. 2b)。

手術：平成 16 年 7 月下旬，腹腔鏡補助下 S 状結腸部分切除術および D3 リンパ節郭清術を施行した。手術時所見は SE, P0, H0, N1, Stage IIIa であった。

切除標本：S 状結腸に，5.0×4.0cm の肉眼型 2 型病変を認めた (Fig. 3a)。

病理組織所見：腫瘍細胞と正常の腸粘膜との境界ははっきりと保たれており，病理組織診断は，mucinous adenocarcinoma (muc = >well>mod) ss, n0(0/12), ly1, v1, ow(-), aw(-), Stage II であった (Fig. 3b)。

術後経過：良好で，術後 9 日目に退院し，外来にて経過観察・治療中である。

遺伝子解析：本人の同意が得られず，施行しなかった。

考 察

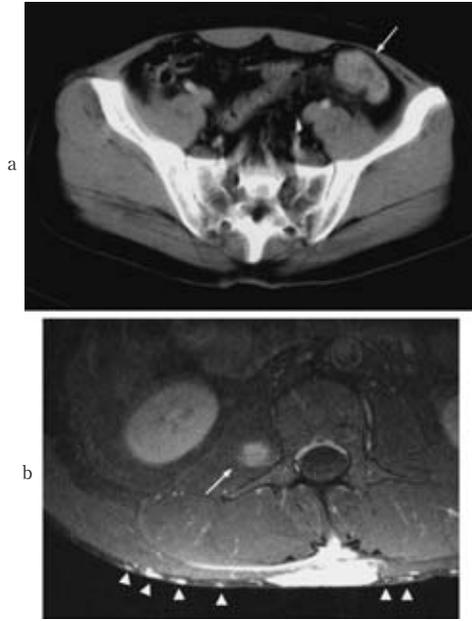
R 病は幼少期から出現する皮膚の色素斑 (cafe-au-lait-spots) と全身の末梢神経に発生する神経線維腫により診断される，常染色体性優性遺伝の形式をとる疾患である。その頻度は 2,500~3,000 人に 1 人で，人種間や性別に差はないとされる。平

成年の本邦全国調査では約 4 万人の罹患者が報告されている。家族内に R 病の患者が見られない場合もあるが，Crowe ら⁴⁾は自然突然変異によるものとしている。約 1 万人に 1 人の割合で新規の変異が生じているとされる⁵⁾。R 病には褐色細胞腫や神経鞘腫など神経性起源の腫瘍の合併が約 10% にみられ，神経線維腫，平滑筋腫，カルチノイドなどの非上皮性消化管腫瘍の合併も多く，長尾ら⁶⁾の報告では 25~27% に神経線維腫をみるという。

一方，上皮性腫瘍である癌や腺腫の合併頻度は少ないとされてきた⁷⁾。しかし，消化器癌合併例の報告が蓄積してくるにつれて，R 病の患者には神経原性以外の悪性腫瘍も合併しやすいのではないかとする報告もみられるようになってきている⁸⁾。さらに，癌遺伝子の研究から R 病の遺伝子異常そのものが発癌に関連を有しているとする報告^{9)~11)}もあり，消化器癌の発生機序を解明する観点からも，R 病における上皮性腫瘍の発生頻度が注目される状況になってきている。

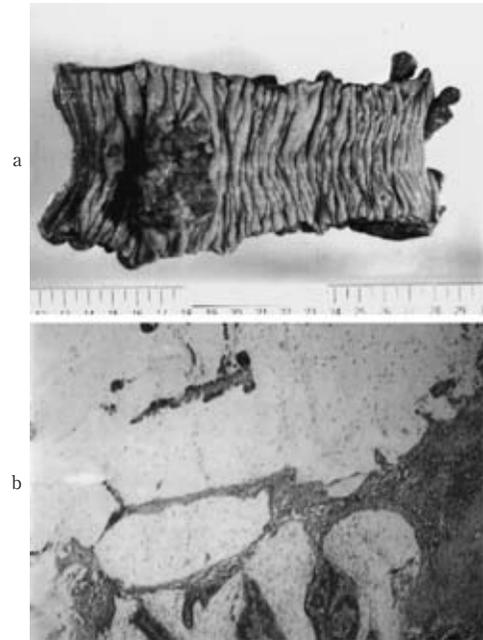
R 病の原因遺伝子である NF1 gene は，染色体 17 番の長腕 11.2 に存在する巨大な遺伝子であることが知られている。この遺伝子がコードするタンパク質は neurofibromin と呼ばれ，GTP アーゼ活性化タンパク質 (GTPase activating protein；以下，GAP) と類似の触媒領域に存在する⁹⁾。GAP あるいは GTP アーゼ活性化因子としての neurofibromin は，癌原遺伝子産物として知られ

Fig. 2 a : Enhanced CT scan showed the left lower abdominal mass (arrow). b : T2 weighted MRI showed the high intensity mass in the right psoas muscle (arrow). Neurofibromas of the skin were visualized (▲).



ている Ras タンパク質 (以下, Ras) が GTP 結合活性型 Ras から GDP 結合非活性型 Ras に分解される反応を促進し, Ras が細胞の増殖シグナルを伝達し続けるのを制御する癌抑制蛋白の役割を持つとされる¹⁰⁾. R病患者では癌抑制遺伝子である NF1 gene の欠失, 転座, 点突然変異などの各種の変化がみられることが知られている. 変異した NF-1 gene から作られる異常 neurofibromin が Ras の活性を十分に抑制できないことが R 病における癌発生に関与している可能性があると考えられている¹¹⁾. 一方, ヒトの腫瘍では, Ras に GTP の加水分解速度を抑制する体細胞変異が起きていることが多いとされ, その突然変異率は腫瘍の種類によって異なり, 膵癌で 90%, 大腸癌で 50% が Ras 変異を伴っているとされる⁵⁾. R 病における neurofibromin の異常は, こうした Ras 突然変異がすでに起きている状態といえ¹²⁾, 膵癌や大腸癌の発生要因を遺伝子の内部に内包しているとも考えられる. また, 大腸癌の発生に関係する遺伝子異常には Ras 以外に, P53, APC, β -カテニン, erb

Fig. 3 a : The resected specimen showed the Borr II tumor of the sigmoid colon. b : Histopathological findings revealed mucinous adenocarcinoma. (H.E. $\times 100$)



B-2, c-myc などがあげられる. このうち p53 の変異は多くの大腸癌で認められ, microsatellite instability (MIN) と呼ばれる遺伝的不安定性を来し癌発生に関与していると考えられている⁵⁾. この p53 は R 病遺伝子に近い染色体 17 番短腕 13.1 に, また癌遺伝子である erb B-2 は染色体 17 番長腕上にあり, これらの染色体上の近接した部位にある一連の遺伝子異常が R 病における大腸癌の発癌に関連性を有している可能性も疑われている¹³⁾.

こうした遺伝子学的考察に対して, 臨床的に興味深い報告がある. 小沢ら²⁾は R 病 112 例を検討し, 非上皮性腫瘍が 75 例 (67%), 上皮性腫瘍が 37 例 (33%) あり全体では非上皮性優位であるが, 大腸腫瘍 19 例に限ってみると上皮性が 16 例 (84%) を占め, 非上皮性 3 例 (16%) より多かったと報告している. Zoller ら³⁾はスウェーデンにおいて R 病 70 例を検討し, 17 例 (24%) に悪性腫瘍を合併し一般人口に比較して高い罹患率であり, そのうち大腸癌の合併が 4 例 (5.7%) ともっとも多かったと報告している.

Table 1 Reported cases of cancer of colon and rectum associated with von Recklinghausen's disease in Japan (1983–2004)

No.	Author	Year	Age	Sex	Chief complaint	Site	Pathological stage	Histology	Associated tumor or disease
1	Taniguchi	1983	37	f	abdominal discomfort	sigmoid	Borr II	moderately *	jejunal neurofibroma
2	Chin	1985	65	f	—	sigmoid	carcinoma in adenoma	—	—
3	Hiramatsu	1986	61	f	melena	rectum	Borr II	—	—
4	Kimura	1987	/	/	/	/	/	/	/
5	Niiyama	1989	64	m	lower abdominal pain	rectum	Borr I m	well **	—
6	Onoda	1989	58	m	anal bleeding	rectum	Borr III se n2	moderately	—
7	Ishiduka	1989	56	m	lower abdominal mass, fever	cecum, rectum	cecum-advanced rectum-in adenoma***	—	acute myeloblastic leukemia
8	Inoue	1989	46	m	melena	sigmoid	carcinoma in adenoma	—	—
9	Tanigawa	1990	74	m	abdominal pain, melena	hepatic flexure	se	moderately	—
10	Shimada	1990	57	m	epigastralgia	sigmoid	Polyp sm	—	retroperitoneal neurofibroma
11	Satoh	1991	66	m	anal bleeding	rectum	Borr II mp n2	well	—
12	Ikeda	1992	53	m	tenesmus	rectum	apple core n4	well-moderately	—
13	Takagi	1993	53	f	melena, bloody stool	descending	carcinoma in adenoma	well	—
14	Mimura	1994	55	m	anal bleeding	rectum	Borr III mp n1	well	—
15	Tone	1994	63	m	general weakness	sigmoid	carcinoma in adenoma	well	—
16	Okuse	1994	67	m	occult blood in stool	rectum	Borr II a1 n1	moderately	—
17	Murakami	1995	54	f	bloody stool	rectum	Borr II a1 n1	moderately	—
18	(2 cases)		51	m	left upper abdominal pain	rectum	Borr II a2 n1	moderately	—
19	Nakazato	1997	78	f	right lower abdominal pain	ascending	Borr I	moderately	—
20	Suzuki	1997	60	f	high level of CEA	sigmoid	Borr II	moderately	breast cancer
21	Kamiji	1998	39	m	melena	rectum	Ip sm	signet ring cell carcinoma	carcinoid, neurofibroma, ganglioneuroma of rectum
22	Satoh (2 cases)	1998	/	/	/	/	/	/	/
23									
24	Matsuda	1998	75	f	none	sigmoid	Isp sm	—	neurofibroma, leiomyoma, ectopic pancreas of small intestine
25	Itoh	2000	66	f	—	sigmoid	stage II	—	breast cancer
26	Uchide	2001	51	m	admission on trauma	ascending	Ic + IIa sm3	well	—
27	Nakamura	2002	57	f	abdominal mass	sigmoid	carcinoma in adenoma	—	duodenal GIST
28	Takahashi ****	2004	35	m	melena	sigmoid	stage II ss n1	mucinous adenocarcinoma	tumor mass in right psoas muscle

*moderately differentiated adenocarcinoma **well differentiated adenocarcinoma ***carcinoma in adenoma ****our case /detail unknown

さて、本邦における1983年から2004年の範囲で医学中央雑誌などにより、今回我々が確認できたR病の大腸癌合併例は自験例も含めて28例で

あった (Table 1)。詳細不明の3例を除いた25例の年齢は35歳から78歳で自験例が最も若年発症例であり、平均57.6歳であった。2003~2004

Table 2 Incidence rates of cancer in Japan per 100,000 population

	year	1983	1999
Colon	male	14.7	31.2
	female	10.7	18.5
Rectum	male	12.7	18.7
	female	7.2	8.7

Jpn J Clin Oncol 34 : 352-356, 2004

Table 3 Case numbers of cancer associated with von Recklinghausen's disease reported in Japan (1983-2004)

Breast	95	Pancreas	12
Lung	42	Small intestine	1
Esophagus	3	Colon & Rectum	27
Stomach	25	Liver	3
Duodenum	8	Bile duct	4
Papilla of Vater	19	Gallbladder	5

年に当院で施行した初回大腸癌手術症例 55 例 (22~93 歳) の平均年齢は 68.4 歳であり, R 病の大腸癌患者の平均年齢が有意 ($p < 0.01$) に低かった. 男女比は 15 : 10 とやや男性に多く見られた. 主訴は下血, 肛門出血が 10 例とほぼ半数を占めたが, No. 26 のように外傷で入院して R 病がゆえに精査が行われて発見された例も認められ, 不定愁訴のみの No. 1, 15, 症状の無い No. 24 など, 一般患者より詳しく検査を受けていることが窺われた. 発生部位は, 直腸 11 例と S 状結腸 10 例で大半を占めていた. その他, 肉眼型や組織型, 進行度などにも特に特徴は認められず, 一般の大腸癌の臨床像と明らかな相違点は認められなかった.

一方, 発生頻度については報告例数からみるかぎりでは, 1983 年から現在まで毎年 1~3 例にとどまっており, 1983~1993 で 13 例, 1994~2004 で 15 例とほとんど増加していなかった. 最近の大腸癌の罹患率は, 『厚生省がん研究助成金「地域がん登録」研究班による「全国がん罹患率の推計値 (1975~99 年)」』¹⁴⁾ (Table 2) を参照すると 1.5~2 倍の増加を示している状況にあり, こうした傾向を反映していないことが注目される. その他の消化器癌および乳癌, 肺癌の検索しえた報告例数 (1983~2004) は Table 3 に示したとおりであるが, R 病に合併した乳癌の報告例数は同期間で 95 例にのぼり, 症例数が多ければ報告例も多くなると考えられた. 以上の結果を考慮すると, 少なくとも報告例を対象とした今回の検討では, R 病に大腸癌が特異的に多発しているとは確認できなかった. 現在まで文献上でも, 遺伝子異常と R 病における大腸癌発生との間に明白な関連性は証明されておらず, 偶然の合併である可能性も否定できない状況にある¹⁵⁾.

その他の癌発生との関連についても, 打出ら¹⁶⁾ は本邦における 1960 年から 1999 年の R 病に合併した消化器癌 52 例中, 胃癌が 19 例ともっとも多く, 次いで膵・十二指腸が 14 例であったと報告しているが, 谷川ら¹⁷⁾ は, 一般人の胃癌粗罹患率 82.3 に対し R 病では 4.6 ないし 6.0 と計算し, むしろ低率であると指摘している. また一方, 十二指腸乳頭部, 膵周囲における癌合併が一般の発生数より多いとされ Ras タンパク異常が 90% を示す膵癌との関連性が注目される. しかし, その要因として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が強いためではないかと推測され¹⁵⁾, またこの点について中田ら¹⁸⁾ は, 原発性十二指腸癌を合併した R 病症例で組織特殊染色・免疫染色を施行し神経内分泌細胞の関与は認められなかったと報告している. 膵癌や十二指腸乳頭部癌と R 病の遺伝子異常との関連性についての報告は見あたらなかった.

R 病と消化器癌, 特に大腸癌との関連性が遺伝子学的に強く疑われているが, 臨床的にはいまだ不明であり, 今回の検索の手法では偶然の合併の可能性を排除できなかった. 最近では実施困難と考えられるが, Zoller ら³⁾ のように R 病罹患患者を対象としたマススクリーニングを施行できれば, 本邦の R 病における消化器癌の罹患率を正しく評価でき, 遺伝子学による理論的推論に対して, 臨床医学から実証論としての実態の報告が可能となり, 大腸癌の発生原因を解明する上で非常に重要な情報が得られる可能性があるものと思われた.

文 献

- 1) 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
- 2) 小沢俊文, 長南明道, 安藤正夫ほか: 特異な大腸病変を呈した von Recklinghausen 病の1例. Gastroenterol Endosc 41 : 2413—2419, 1999
 - 3) Zoller MET, 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
 - 4) Crowe FW, Schull WJ, Neel JV : A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. Neurology 24 : 1144—1151, 1974
 - 5) Gomperts BD, Kramer IM, Tatham PER : GTP-binding proteins, G-proteins or GTPases. Signal transduction. Academic Press, San Diego Calif, 2002, p72—94
 - 6) 長尾俊彦, 重信雅春, 寺本 滋ほか: 腸間膜神経線維腫およびその悪性化を伴った von Recklinghausen 病の1例. 癌の臨 30 : 968—974, 1984
 - 7) 山家 仁, 伊藤俊哉, 石津 要ほか: 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. 日消外会誌 35 : 603—607, 2002
 - 8) 横山和之, 北上英彦, 須永道明ほか: von Recklinghausen 病に合併した多発小腸腺癌の1例. 日臨外会誌 64 : 1394—1397, 2003
 - 9) Xu G, O' Cornnell P, Viskochil D et al : The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. Cell 62 : 599—608, 1990
 - 10) Burt RW, Bishop DT, Cannon LA et al : Dominant inheritance of adenomatous colonic polyps and colorectal cancer. N Engl J Med 312 : 1150—1154, 1985
 - 11) DeClue JE, Papageorge AG, Fletcher JA et al : Abnormal regulation of Mammalian p21-ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (Type 1) neurofibromatosis. Cell 69 : 265—273, 1992
 - 12) 中村由貴, 宗村千潮, 八島一夫ほか: 十二指腸 Gastrointestinal stromal tumor (GIST) と大腸腺腫内癌を併発した von Recklinghausen 病の1例. 日消病会誌 99 : 1339—1344, 2002
 - 13) 村上三郎, 坂田秀人, 辻 美隆ほか: 大腸癌を伴った von Recklinghausen 病の2例. 癌の臨 41 : 1617—1621, 1995
 - 14) The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan : Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1999 : Estimates based on data from 11 population-based cancer registries. Jpn J Clin Oncol 34 : 352—356, 2004
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 谷川精一, 田代豊一, 柴田 昇: Recklinghausen 病に合併した胃癌の1例. 外科 44 : 1561—1563, 1982
 - 18) 中田岳成, 坂井威彦, 熊木俊成ほか: 原発性十二指腸癌の1例. 日消外会誌 34 : 1611—1615, 2001

A Case of Sigmoid Colon Cancer Associated with von Recklinghausen's Disease

Hiroshi Takahashi, Tetsuya Yamaguchi, Ryoji Takeda,
Shingo Sakata and Michihiro Yamamoto
Department of Surgery, Rakuwakai Otowa Hospital

We reported a case of von Recklinghausen's disease (VRD) associated with sigmoid colon cancer. A 35-year-old man diagnosed with VRD since childhood the same as his mother was seen for left lower abdominal pain. Colon fiberoscopy showed advanced sigmoid colon cancer, necessitating laparoscopy-assisted sigmoidectomy. Although nonepithelial tumors such as neurofibrosarcoma are known to occur frequently in patients with VRD, epithelial tumors are thought to be rare. It has been pointed out that VRD patients may possibly inherit cancers of the colon and rectum. We clinically considered this possibility by examining cases in Japan from 1983 to 2004. The result showed that the average age (57.6 y.o.) of VRD patients (28 cases including ours) with colonic and rectal cancers was significantly low compared with the average age (68.4 y.o.) of non-VRD patients with the cancers operated in our hospital these 2 years. However, the incidence of VRD patients with colonic and rectal cancers was low against recent increases of these cancers in Japan. We confirmed that there was no increase of colon and rectal cancers with VRD patients.

Key words : von Recklinghausen's disease, colon and rectal cancer, NF-1 gene

[Jpn J Gastroenterol Surg 38 : 1384—1389, 2005]

Reprint requests : Hiroshi Takahashi Department of Surgery, Rakuwakai Otowa Hospital
2 Otowachinji-cho, Yamashina-ku, Kyoto, 607-8062 JAPAN

Accepted : January 26, 2005