

症例報告

von Recklinghausen 病に合併した多発性空腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

大阪医科大学一般・消化器外科, 同 第1病理学教室*

米田 浩二 平松 昌子 藤田 能久 西村 東人
辰巳 嘉章 田中 覚 江頭由太郎* 谷川 允彦

Von Recklinghausen 病 (以下, R 病) に合併した空腸 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) を経験したので報告する. 症例は 54 歳の男性で, R 病を有し, 全身にカフェオレ斑, 神経線維腫を認めた. 平成 17 年 4 月貧血で入院し, 上部消化管内視鏡検査で十二指腸に出血を伴う粘膜下腫瘍を認めた. 手術所見では, トライツ靭帯近傍に 2.5cm 大の粘膜下腫瘍を認め摘出した. 免疫組織学的には, CD34 (+), KIT (+) で GIST と診断されたが, *c-kit* の遺伝子異常はみられなかった. R 病に合併した GIST 症例には, *c-kit* 遺伝子・*PDGFR α* 遺伝子に突然変異のみられないものが報告されている. R 病は第 17 染色体に遺伝子異常がみられ, *NF1* 遺伝子の変異による neurofibromin の機能異常から腫瘍が発生してくるとされている. R 病を合併した *c-kit* 遺伝子・*PDGFR α* 機能獲得性突然変異を伴わない多発性空腸 GIST 症例を報告する.

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) は, *c-kit* 遺伝子変異と密接な関連があることが明らかにされ, 特異的なマーカーとして KIT が用いられるようになったことから, 消化管間葉系腫瘍の免疫組織による分類がほぼ確立された. 今回, 我々は von Recklinghausen 病 (以下, R 病) に合併した *c-kit* の遺伝子異常がみられない多発性空腸 GIST を経験したので報告する.

症 例

症例: 54 歳, 男性

主訴: 労作時息切れ

家族歴: 兄が R 病.

既往歴: R 病, 心筋梗塞

現病歴: 平成 17 年 4 月労作時息切れを自覚し, 近医を受診したところ著明な貧血を指摘されたため, 精査加療目的にて入院となった.

入院時現症: 身長 153cm, 体重 53kg, 血圧 115/68mmHg, 脈拍 72 回/分, 眼瞼結膜に貧血あり,

腹部 平坦・軟, 全身に café au lait spot・皮下結節を多数認めた.

入院時血液検査: WBC 6,270/ μ l, RBC 2.92×10^4 / μ l, Hb 6.3g/dl, Ht 21.4%, PLT 31.7×10^4 / μ l, TP 6.4g/dl, Alb 4.1g/dl, AST 16IU/L, ALT 13 IU/L.

ガストログラフィンによる上部消化管造影検査: 十二指腸水平脚に長径 2cm 大の表面比較的平滑な隆起性病変を認めた (Fig. 1).

上部消化管内視鏡検査: 十二指腸水平脚に, 管腔内に発育する正常粘膜に被われた隆起性病変を認め, 周囲粘膜には血液の付着がみられた (Fig. 2).

腹部 CT: 臍部尾側の十二指腸に長径 2cm 大の管腔内に突出する high density mass を認めた (Fig. 3).

以上より, 出血を伴う十二指腸水平脚の粘膜下腫瘍に対し開腹手術を行うこととした.

手術所見: 術前に十二指腸水平脚に存在すると診断された病変は, トライツ靭帯すぐ肛門側の空腸に壁内および壁外性に発育する腫瘍性病変として確認されたため, 局所切除を行った (Fig. 4A).

<2006 年 6 月 28 日受理>別刷請求先: 米田 浩二
〒569-8686 高槻市大学町 2-7 大阪医科大学一般・消化器外科

Fig. 1 Gastrografen radiography of the duodenum showed protruded lesion on the third portion.



Fig. 2 Upper gastrointestinal endoscopy showed a submucosal tumor of the duodenal third portion with bleeding from the tumor.



その他にも空腸に数 mm 大の多発性病変を計 7 個認め、すべてに対し核出術を行った (Fig. 4B)。

摘出標本所見：最口側の病変は、壁内外に突出する 25×23mm 大の病変で、管腔側では腫瘍は正常粘膜で被われ、断面は黄白色・弾性軟・充実性であった (Fig. 5A, B)。他の病変は、数 mm 大で充実性の腫瘍であった (Fig. 5C)。

病理組織学的検査所見：HE 染色では、核異型性の強い紡錘系の腫瘍細胞が索状に配列して増殖し、nuclear palisading pattern を示していた (Fig. 6A)。免疫染色ではいずれの腫瘍も KIT (Fig. 6B)・CD34 陽性 (Fig. 6C) で、S-100 蛋白・desmin

Fig. 3 Computed tomography images of the abdomen.



は陰性であった。以上より、多発性空腸 GIST と診断した。

遺伝子解析：c-kit 遺伝子の exon 9, 11, 13, 17 はいずれも突然変異を認めなかった。

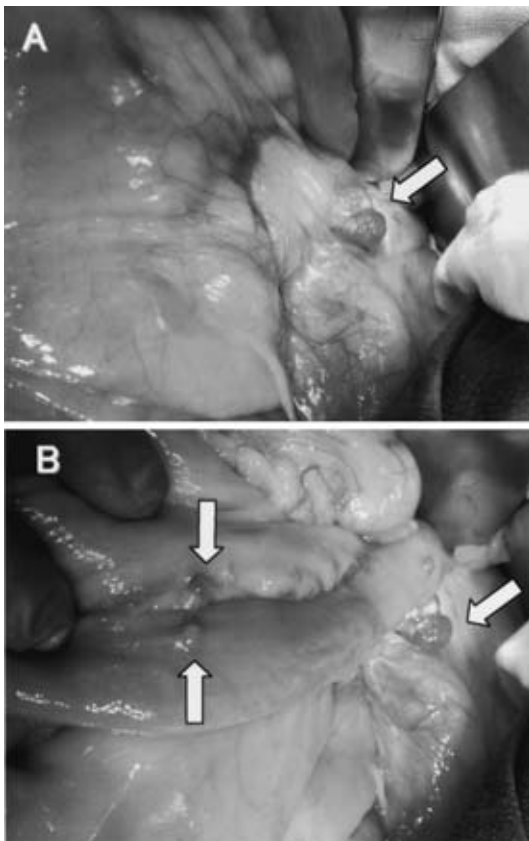
術後経過は良好で術後 18 日目退院となった。

考 察

R 病は、神経線維腫症 (neurofibromatosis；以下、NF) の 1 型であり、神経線維腫、café-au-lait spot などの特徴的皮膚病変や骨病変・眼病変・脳脊髄腫瘍など種々の臓器異常を伴う優性遺伝性疾患で、発生頻度は、2,000~3,500 人に 1 人とされている。責任遺伝子は、17 番染色体長腕上に座位しており、最も代表的な遺伝子産物は neurofibromin である。NF1 遺伝子は腫瘍抑制遺伝子と考えられており、neurofibromin には癌遺伝子産物である ras 蛋白を不活性型に変換する機能がある。この遺伝子異常により R 病に腫瘍が発生してくるものと推測されている¹⁾。

また、GIST は間葉系細胞由来の消化管粘膜下腫瘍の 70~80% を占める。KIT 蛋白質や CD34 蛋白質を発現し形態学的に消化管のペースメーカーとして機能するとされるカハールの介在細胞 (Interstitial cells of Cajal；以下、ICCs) に類似しており、c-kit 遺伝子の gain-of-function mutation は GIST 発生の原因の一つとされる。ICCs は、消化管に広く分布しているため、GIST は食道から

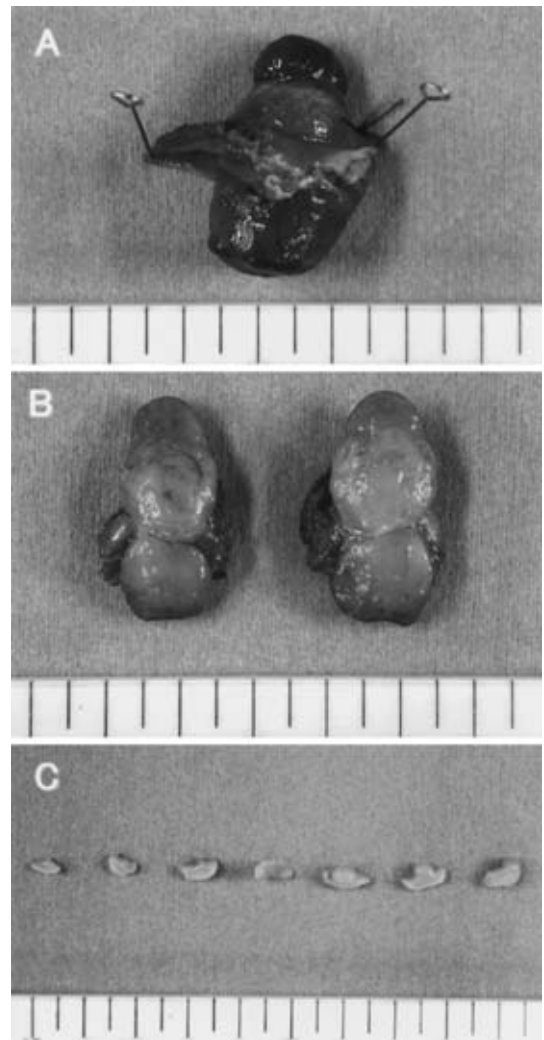
Fig. 4 A : Laparotomy showed submucosal tumors in the anal side of Treitz ligament. B : There are multiple submucosal tumors in the jejunum.



肛門までの消化管，大網，腸間膜に発生する。発生部位としては，胃がもっとも多く全GISTの60～70%を占め，小腸20～30%，大腸5%，食道5%である²⁾。

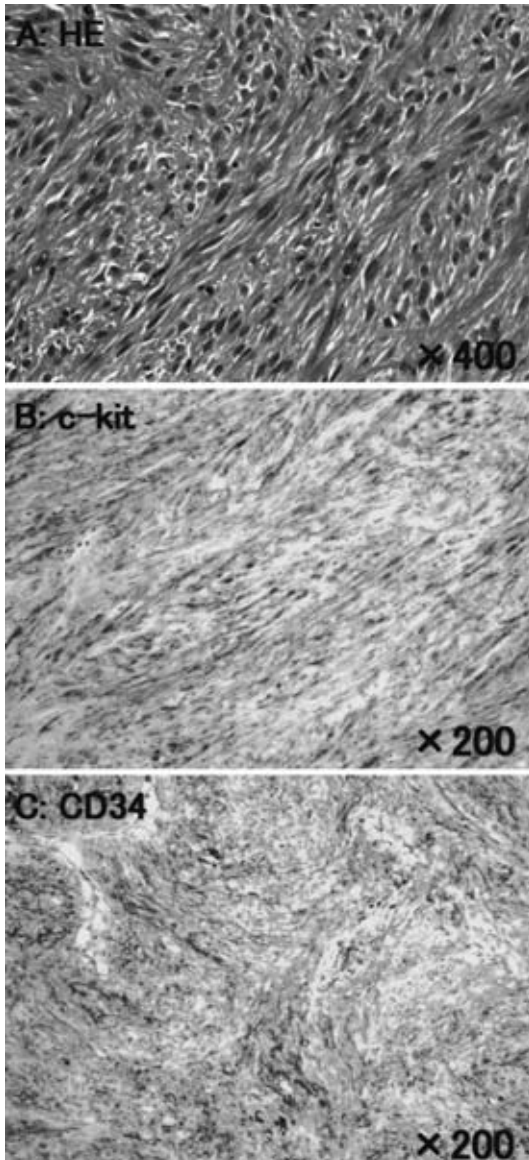
1983年以降の医学中央雑誌で，「von Recklinghausen's disease」「GIST」をキーワードとして2005年8月までについて検索したところ，自験例を含めて21症例（抄録は除く）であった^{1)3)～6)}。男性10例，女性11例で，年齢は22～75歳で平均52.9歳であった。発生部位は，空腸13例，十二指腸4例，回腸1例，胃・十二指腸・空腸1例，空腸・回腸2例と，胃に発生していた報告例は1例のみであった⁶⁾。また，21例中11例(52.4%)が多発していた。

Fig. 5 Resected specimens A, B: It was the solid tumor growing in the intestinal wall inside and outside. C : Multiple submucosal tumors.



また，Pub Medで，「von Recklinghausen's disease」「KIT」をキーワードとして2005年8月までについて検索した。NF1遺伝子異常を合併したGIST症例のうち遺伝子解析が行われた報告例は，Kinoshitaら⁷⁾の7症例，Yantissら⁸⁾の3症例，Takazawaら⁹⁾が9症例報告されており，これらに自験例を含めた20症例につき検討を行った（Table 1）^{7)～9)}。NF1関連GISTの発生部位は十二指腸・小腸が大半であり，胃に発生したものは20

Fig. 6 A : Microscopic findings of GIST : Histological examination revealed spindle shaped tumor cells forming palisades (H.E. $\times 400$). B: Tumor cells were positive for KIT ($\times 200$). C : Tumor cells were positive for CD34 ($\times 200$).



症例中の1症例のみであった。また、20例中19例が多発病変であった。すなわち、R病に合併するGISTは小腸に好発し多発病変であることが特徴的であった。また、免疫染色では、KITは95%が、

CD34は大半が陽性であった。

一方、散在性GISTの遺伝子解析では、突然変異は欠失や点突然変異・挿入などタイプはさまざまであるが、90%に*c-kit*遺伝子の突然変異が、5%に血小板由来増殖因子 α 遺伝子(platelet-derived growth factor receptor α ;以下、*PDGFR α*)の突然変異がみられるとされる。*c-kit*遺伝子では、傍細胞膜領域(exon11)に約80%、細胞外領域(exon9)に5~10%みられ、チロシンキナーゼ領域I(exon13)とチロシンキナーゼ領域(exon17)にもごくまれにみられる。*PDGFR α* 遺伝子では、傍細胞膜領域(exon12)とチロシンキナーゼ領域(exon18)にみられる¹⁰⁾。

また、散在性GISTの腫瘍化は*c-kit*遺伝子もしくは*PDGFR α* 遺伝子の突然変異が起ることにより細胞内シグナル伝達系(P13Kinase, MAP Kinaseなど)の活性化が起り、核に増殖のシグナルが入り腫瘍化が起るとされている¹¹⁾。

前述のPub Medで検索した20例の遺伝子解析結果を検討したところ、Kinoshitaら⁷⁾の報告では7症例29病変のいずれも*c-kit*遺伝子および*PDGFR α* 遺伝子に突然変異を認めず、Yantissら⁸⁾の報告では3症例10病変のうち3病変で*c-kit*遺伝子のexon11に突然変異を認めた。Takazawaら⁹⁾の報告では9症例34病変のうち5病変に突然変異を認め、その内訳は、*c-kit*遺伝子が3病変(exon11:1病変, exon13:2病変)・*PDGFR α* 遺伝子が2病変(exon12:1病変, exon18:1病変)に突然変異を認めただけで、散在性GISTのような遺伝子異常はほとんどみられなかった。

Nishidaら¹²⁾によると、*c-kit*遺伝子変異を伴わないGISTの再発率は低く、*c-kit*遺伝子変異を伴うGISTの再発率は高く予後不良であると報告している。また、近年imatinib mesylateが、tyrosine kinase inhibitorとして注目されているが¹³⁾、NF1関連GISTは、*c-kit*遺伝子や*PDGFR α* 遺伝子が突然変異を来す可能性が少ないため、imatinib mesylateの奏効率は低いと考えられる。

Hiattら¹⁴⁾のNF1遺伝子異常を伴うマウスのmast cellの研究によると、NF1遺伝子の変異によりneurofibrominの機能異常がみられる。それに

Table 1 Reported cases of GIST associated with von Recklinghausen's disease

Author/Year	No. of GIST (No. of Pt.)	Location	KIT (+) IHC	CD34 (+) IHC	<i>c-kit</i> or <i>PDGFRα</i> point mutation
Kinoshita ⁵⁾ 2004	29 (7)	Duodenum Small intestine	26/26	almost positive	0/29
Yantiss ⁶⁾ 2005	10 (3)	Duodenum Small intestine	10/10	10/10	3/10 (<i>c-kit</i> : exon11)
Takazawa ⁷⁾ 2005	36 (9)	Duodenum Small intestine ※ Stomach	33/36	25/36	5/34 (3: <i>c-kit</i> : exon11: 1, exon13: 2 2: <i>PDGFRα</i> exon12: 1, exon18: 1)
Present case	8 (1)	Small intestine	8/8	8/8	0/1

IHC: immunohistochemistry, ※ One case occurs simple case.

より、活性型の p21ras が増加し PI3Kinase などの細胞内シグナル伝達系を介して細胞増殖に至る経路と、活性型 p21ras の増殖により Fas antigen が減少し、apoptosis が抑制され腫瘍化が促進される経路があることが確認された。この実験結果をふまえると、NF1 遺伝子異常を伴う GIST は *c-kit* および *PDGFRα* 遺伝子の機能獲得性異常がなくても同様の機序で腫瘍化が起こるのではないかと考えられた。

NF1 関連 GIST で小腸病変が多いのは、文献的に検索したかぎりでは明確にされていなかった。ただ、家族性 GIST 患者の消化管では、ICC の過形成がみられると報告された¹⁵⁾。これらのことより、NF1 関連 GIST でも ICCs が慢性的に刺激され、過形成が起こり、多発病変が発生するのではないかと推測されたが、今後さらなる検討が必要かと思われる。

文 献

- 1) 妹尾恭司, 横山義文, 藤田史岳ほか: von Recklinghausen 病. 胃と腸 **38**: 481—485, 2003
- 2) 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
- 3) 菊地健司, 大野耕一, 藤森 勝ほか: von Recklinghausen 病に合併した小腸多発 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. 日臨外会誌 **66**: 1362—1366, 2005
- 4) 二村直樹, 松友将純, 丸井 努ほか: 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. 日消外会誌 **37**: 1463—1468, 2004
- 5) 野口 肇, 杉谷通治, 西村和彦ほか: von Recklinghausen 病に合併し卵巣腫瘍と鑑別困難であった嚢胞性回腸 gastrointestinal stromal tumor

の 1 例. 日消外会誌 **37**: 716—720, 2004

- 6) 福島暁子, 島田純子, 大城戸健二ほか: von Recklinghausen 病に合併した十二指腸 gastrointestinal stromal tumor の一例. 日大医誌 **62**: 67—70, 2003
- 7) Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K et al: Absence of *c-kit* gene mutations in gastrointestinal stromal tumors from neurofibromatosis type I patients. J Pathol **202**: 80—85, 2003
- 8) Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L et al: Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study. Mod Pathol **18**: 475—484, 2005
- 9) Takazawa Y, Sakurai S, Sakuma Y et al: Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis Type I (von Recklinghausen's Disease). Am J Surg Pathol **29**: 755—763, 2005
- 10) 廣田誠一: GIST と *c-kit* 遺伝子変異. 血腫瘍 **47**: 111—117, 2003
- 11) 西田俊朗, 廣田誠一: GIST Educational Book. メディカルレビュー社, 東京, 2003, p16—95
- 12) Nishida T, Nakamura J, Taniguchi M et al: Clinicopathological features of gastric stromal tumors. J Exp Clin Cancer Res **19**: 417—425, 2000
- 13) Dematto RP, Heinrich MC, El-Rifai WM: Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. Hum Pathol **33**: 466—477, 2002
- 14) Hiatt K, Ingram DA, Huddleston H et al: Animal model-loss of the NF1 tumor suppressor gene decreases fas antigen expression in myeloid cells. Am J Pathol **164**: 1471—1479, 2004
- 15) Hirota S, Nishida T, Isozaki K: Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of KIT gene. Gastroenterology **122**: 1493—1499, 2002

A Case Report of Multiple Gastrointestinal Stromal Tumors of the Jejunum with von Recklinghausen's Disease

Koji Komeda, Masako Hiramatsu, Yoshihisa Fujita, Haruto Nishimura,

Yoshiaki Tatsumi, Satoru Tanaka, Yutaro Egashira* and Nobuhiko Tanigawa

Department of General and Gastroenterological Surgery and First Department of Pathology*, Osaka Medical College Hospital

We report a case of multiple gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the jejunum associated with von Recklinghausen's disease (R's disease). A 54-year-old man with R's disease had multiple neurofibromas and pigmented macules over the entire skin surface and was admitted to our hospital for anemia. Gastrointestinal fiberscopy revealed a hemorrhagic submucosal tumor on the third portion of the duodenum. At laparotomy a submucosal tumor was observed distal to the ligament of Treitz' and multiple submucosal tumors were found in the small intestine. We performed local resection and enucleations of the jejunum. These tumors were immunohistochemically positive for KIT and CD34, and negative for desmin and S100. However, genomic analysis of *c-kit* did not show any mutations. In sporadic GIST, 90% of the cases have been found to be caused by a gene mutation of *c-kit* and 5% by a gene mutation of *PDGFR α*. Recent studies have demonstrated the absence of the *c-kit* gene or a *PDGFR α* mutation in GISTs from NF1 patients. R's disease is caused by a mutation of the *NF1* gene on chromosome 17q11.2 that encodes the tumor suppressor gene neurofibromin. Disorders of neurofibromin due to mutations of *NF1* cause tumorigenesis. We report multiple GISTs of the jejunum in a patient with R's disease in whom no functional mutations were found in *c-kit* or *PDGFR α*.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, von Recklinghausen's disease, *c-kit* gene mutation

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 209—214, 2007]

Reprint requests : Koji Komeda Department of General and Gastroenterological Surgery, Osaka Medical College Hospital
4-3 Daigakumachi, Takatsuki, 569-8686 JAPAN

Accepted : June 28, 2006