

症例報告

## 多発性直腸カルチノイドを合併した神経線維腫症1型の1例

独立行政法人国立病院機構京都医療センター外科, 同 研究検査科病理\*

山口 高史 南口早智子\* 大和 俊夫  
植弘奈津恵 畑 啓昭 小木曾 聡  
大谷 哲之 土屋 宣之 小泉 欣也

症例は神経線維腫症1型の43歳の女性で, 排便時出血があり下部内視鏡検査を施行したところ, 内痔核に加え下部直腸に米粒大の粘膜下腫瘍を4個認めた. 経肛門的に腫瘍摘出を行ったところ, カルチノイドの病理組織学的診断であった. CT, MRIにて直腸後壁に3cm大の腫瘍を, 回結腸間膜にも同性状の3.5cm大の腫瘍を認めたため, 直腸超低位前方切除, 回結腸間膜腫瘍摘出を行った. 組織学的検査ではいずれの腫瘍も蔓状神経線維腫であった. 直腸を全割して検索したところ, 径1~6mmのカルチノイドを合計10個認め, 直腸間膜内リンパ節に転移を伴っていた. 神経線維腫症1型では消化管や後腹膜など腹腔内にも神経線維腫は発生しうる. カルチノイドは合併しやすいとされるが十二指腸乳頭部領域に多く直腸カルチノイドの合併はまれである. 今回, 多発性直腸カルチノイドを伴った神経線維腫症1型の症例を文献的考察を加えて報告する.

### はじめに

神経線維腫症1型 (Neurofibromatosis typel ; 以下, NF1) = von Recklinghausen 病は皮膚のカフェ・オ・レ斑と多発神経線維腫を特徴とする遺伝性疾患であり, 腹腔内にも神経線維腫は発生しうる<sup>1)</sup>. 消化器カルチノイドの合併も報告されているが多くは十二指腸乳頭部領域に存在し<sup>2)</sup>, 直腸カルチノイド合併の報告はまれである. 今回, 直腸筋層と小腸間膜の神経線維腫に加え多発性直腸カルチノイドを合併したNF1の症例を経験したので報告する.

### 症 例

患者: 43歳, 女性

主訴: 排便時出血

既往歴: NF1と診断されている. てんかんにてバルプロ酸ナトリウム内服中. 後頭部皮下神経線維腫にて摘出手術. 高血圧.

家族歴: 母, 姉がNF1と診断されている.

現病歴: 排便時出血にて, 2007年8月に全大腸内視鏡検査を施行した. 内痔核に加え下部直腸に米粒大の粘膜下腫瘍を4個認めた (Fig. 1).

身体検査所見: 全身にカフェ・オ・レ斑が多数見られた. 肛門鏡検査にて内痔核を認め, 直腸診では下部直腸に米粒大の硬結を触れた. 顔面紅潮や下痢などの症状は認めなかった.

血液検査: Ht 22.2%, Hb 6.6g/dlと貧血を認めた.

手術: 2007年10月に痔核根治術, 肛門管直上の粘膜下腫瘍摘出を施行した. 腫瘍の病理組織学的検査所見はカルチノイドであった.

CT, MRI: 転移検索のため2007年11月造影CT, MRIを施行した. 下部直腸後壁にMRIのT2強調画像で不均一に高信号を呈する長径3cmの腫瘍を (Fig. 2), また, 回結腸間膜にも同様のMRI信号を呈する長径3.5cmの腫瘍を認めた. 神経線維腫やカルチノイドの転移性腫瘍などが考えられた.

手術: 2007年12月に開腹手術を施行した. 回結腸間膜内に3.5cm大の境界明瞭で平滑な弾性

<2009年6月18日受理>別刷請求先: 山口 高史  
〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1 国立病院機構京都医療センター外科

Fig. 1 Colonoscopy revealed a few small submucosal nodules in the lower rectum.

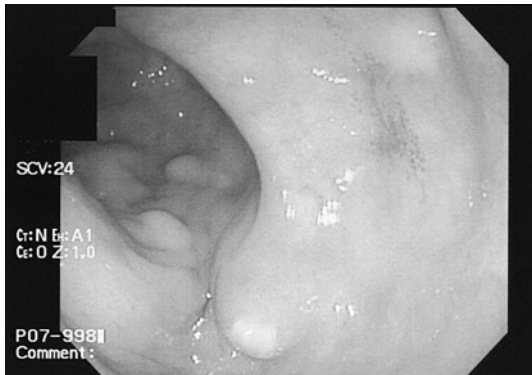
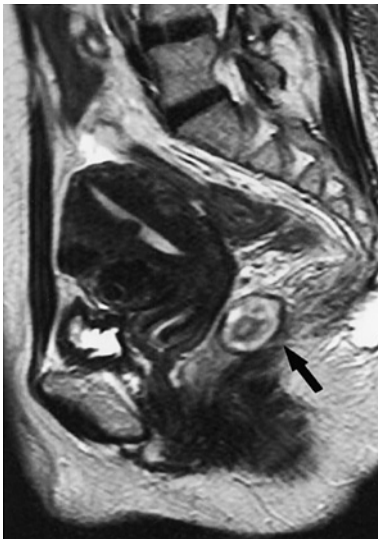


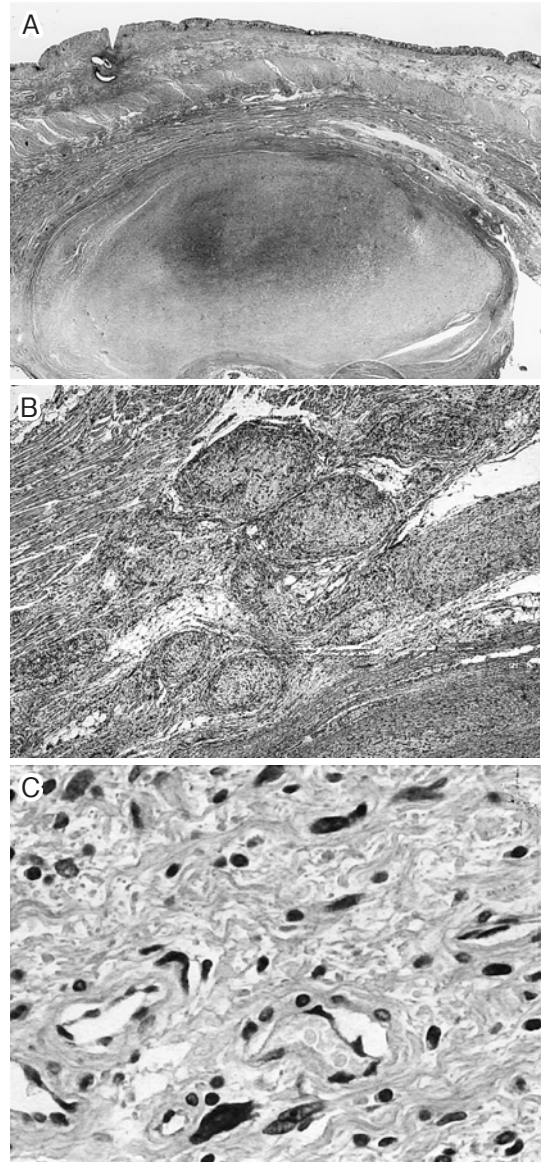
Fig. 2 MRI (T2 weighted) showed a tumor 3cm in diameter in the rectal posterior wall, (arrow).



硬腫瘤を、加えて空腸間膜内にも 1cm 大の同性状の腫瘤を認めた。いずれも腸間膜血管を温存して腫瘤を摘出した。直腸腫瘤と直腸カルチノイドに対して直腸超低位前方切除、経肛門的結腸肛門管吻合を施行した。

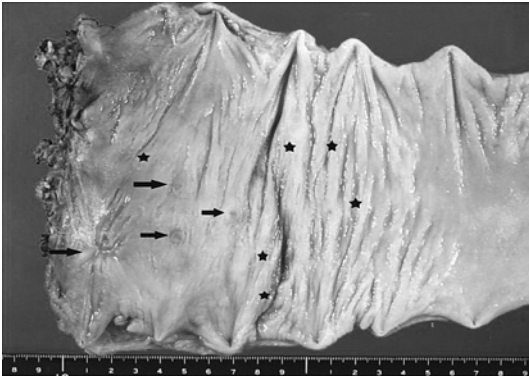
病理組織学的検査所見：直腸、回結腸間膜、空腸間膜の腫瘤はいずれも同様の性状で、断面は黄色調、浮腫状であった。組織像は紡錘型核を持つ細胞が不規則に増殖し、腫瘤のみならず腫瘤周囲の神経組織にもびまん性に広がっており蔓状神経

Fig. 3 Plexiform neurofibroma of the rectum (A) There was a main tumor in the rectal posterior wall (H.E. loupe). (B) Neurofibromas were diffusely present around the main tumor (H.E.  $\times 40$ ). (C) High power view (H.E.  $\times 400$ ).



線維腫 (plexiform neurofibroma) と診断した (Fig. 3)。核異型や p53 陽性細胞を部分的に認め、MIB-1 陽性細胞は多いところで 5~10% 見られたが、悪性末梢神経鞘腫瘍 (malignant peripheral nerve sheath tumor; 以下、MPNST) と診断されるほど

Fig. 4 There were macroscopically four rectal carcinoids, including a scar after local excision (arrow). Histological examination revealed additional six carcinoids (asterisk).



の細胞密度の増加や逸脱した核異型はみられなかった。直腸の粘膜面にはカルチノイド局所切除後の癒痕がみられ、さらに3~6mmの粘膜面にやや発赤を伴うカルチノイドが3個認められた。直腸を全割して検索したところ、肉眼的に腫瘍と認識できない部位にも腫瘍径1~2mmのカルチノイド病変を6か所に認めた。肉眼的に診断した4病変と合わせて合計10か所にカルチノイドが存在した (Fig. 4)。組織学的検査所見は粘膜から粘膜下層にかけて小型円形で均一な核を有する細胞が索状、胞巣状、リボン状に増生するカルチノイドであり、ChromograninA(+), CD56(+), p53(-), MIB-1 index<1%であった (Fig. 5)。一部の腫瘍では grimelius 染色検査にて好銀性陽性であったが銀還元性は明らかではなかった。また、最大径である6mmのカルチノイド一つにD2-40染色検査にてリンパ管侵襲を認めた。検索した直腸間膜内リンパ節25個中の1個にカルチノイドの転移を認めた。

経過：術後1年目の検査ではカルチノイドの再発や新たな神経線維腫を認めていない。

### 考 察

NF1は神経堤起源細胞由来の疾患で、カフェ・オ・レ斑に代表される母斑、皮膚の神経線維腫や種々臓器の神経系腫瘍を特徴とする。人種や性別によらず3,000人に1人の割合で生じる常染色体

優性遺伝疾患であるが半数は新規の突然変異による孤発例であり、病状の程度は個々によりさまざまである<sup>1)</sup>。NF1の診断はnational institutes of health (NIH)の診断基準<sup>2)</sup>により行われ、本症例においては多数のカフェ・オ・レ斑と皮膚の多発神経線維腫、第1親等(母、姉)が本疾患という点でNF1と診断されていた。

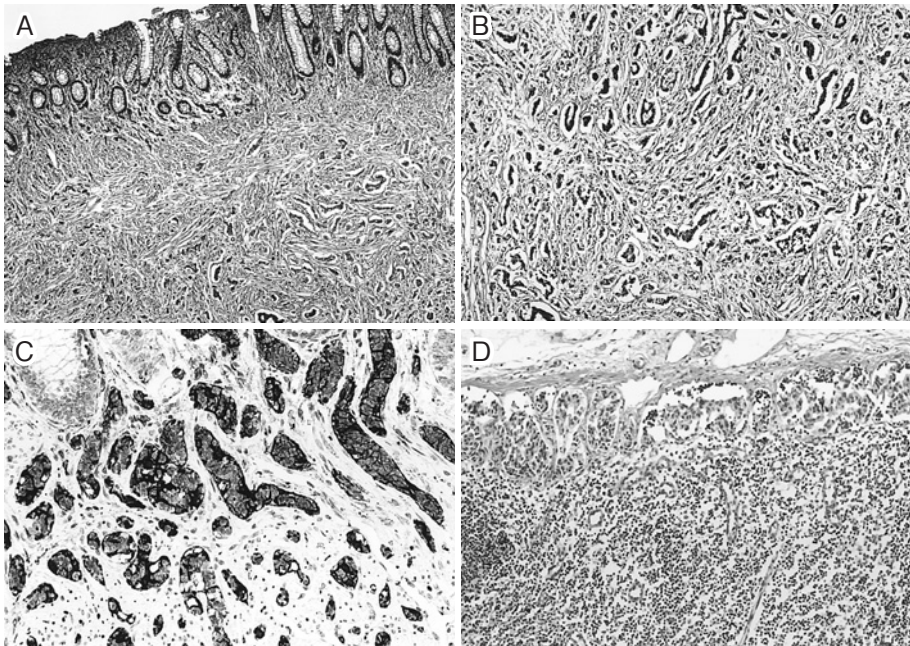
NF1には全身にわたり種々の良性、悪性腫瘍が随伴する頻度が一般に比べて高い<sup>4)5)</sup>。四肢、頭頸部、後腹膜など軟部組織の蔓状神経線維腫やMPNST、また視神経膠腫や星細胞種などの中枢神経系腫瘍が代表的である。本症例では、後頭部皮下神経線維腫の切除歴があり、また痙攣発作の経験にてバルプロ酸ナトリウム内服を続けているが中枢神経病変は認めていない。

NF1に腹腔内病変を合併するのは25%以下と見られている。傍脊椎や仙骨前の神経幹由来の後腹膜神経線維腫をはじめとして、腸間膜や空腸、胃などの消化管に神経線維腫が発生することもある<sup>1)6)~8)</sup>。本症例は直腸固有筋層の神経叢と空腸間膜、回結腸間膜の神経叢から発生した蔓状神経線維腫であった。NF1に伴う蔓状神経線維腫からMPNSTへの悪性転化が5~8%に見られるため<sup>9)~11)</sup>、痛みなど症状の出現、急速な腫瘍径の増大などを認める症例ではMPNSTを念頭におく必要があるが、本症例では該当する臨床所見はなく組織学的検査でもMPNSTとするほどの細胞密度の増加や核異型は認めなかった。

NF1に合併する神経線維腫以外の腹腔内腫瘍としてカルチノイド、gastrointestinal stromal tumor (以下、GIST)の頻度が一般より高いと考えられている<sup>1)12)13)</sup>。合併するカルチノイドは報告例の多くが傍乳頭領域の十二指腸カルチノイドである<sup>2)14)</sup>。一方、直腸カルチノイドの合併は本邦からの報告のみであり、論文1例(多発カルチノイド)<sup>15)</sup>、会議録2例(ともに単発)<sup>16)17)</sup>と非常にまれである。医学中央雑誌にて「神経線維腫症またはvon Recklinghausen病」、「カルチノイド」をキーワードとして、PubMedにて「Neurofibromatosis type1 (NF1)」または「von Recklinghausen's disease」、「carcinoid」をキーワードとして1983年1



**Fig. 5** Carcinoid tumor of the lower rectum (A) Submucosal mass 6mm in diameter (H.E.  $\times 40$ ). (B) High power view (H.E.  $\times 100$ ). (C) Immunohistochemical stain of CD56 was positive ( $\times 200$ ). (D) Lymph-node metastasis (H.E.  $\times 100$ ).



月から2008年12月まで検索した。NF1にカルチノイドが合併しやすい理由は明らかにされていない。神経線維腫とカルチノイドはともに発生学的に共通した神経外胚葉由来であることに起因すると考察をしている論文もみられるが定説は得られていない<sup>18)</sup>。また、一般的には十二指腸より直腸カルチノイドの頻度が高いにもかかわらず、NF1では多くは十二指腸カルチノイドが合併する理由も明らかではない。本症例では直腸神経線維腫と直腸カルチノイドはともに下部直腸に存在し、さらに直腸カルチノイドは多発しているため発生起源としてNF1との関連性が推察される。しかし、両者の背景に連続性はなく別病変であり、組織学的には関連性は見いだせなかった。

NF1との関連にかかわらず多発性直腸カルチノイドはまれな病態であり頻度は直腸カルチノイドの14%とされているが<sup>19)</sup>、本邦では33例の既報告があるにすぎない<sup>20)21)</sup>。そのうち、10個以上の多発例の報告は6例であった。多発例のなかには0.5mm以下の内分泌細胞微小胞巣 (endocrine cell

micronest; 以下, ECM)を背景粘膜に無数に有する症例があり、腺管基底部の内分泌細胞が基底膜を破って増殖してできた多数のECMが多発カルチノイドに発達したと推察されている<sup>22)</sup>。本症例では、組織学的検査ではじめて発見された微小カルチノイド6個を含め合計10個の病変を認めたが、ECMは認められなかった。また、カルチノイドの最大腫瘍径は6mmと小さかったがリンパ節転移を認めた。10mm以下の単発直腸カルチノイドのリンパ節転移率は2.8%と報告されている一方<sup>19)</sup>、最大径10mm以下の多発性直腸カルチノイドは22.7%にリンパ節転移が認められ、多発カルチノイドでは単発よりリンパ節転移のリスクが高い<sup>23)</sup>。その理由として多発例では個々が小さくても全体の腫瘍量が多くなり転移の可能性が増大すると考察している報告もある<sup>24)</sup>。本症例においては、多発例であることに加えてリンパ管侵襲を伴うカルチノイドが存在したことがリンパ節転移の原因と考えられる。

本症例の今後のフォローアップは、直腸カルチ

ノイドの遠隔転移再発の検索に加えて、十二指腸をはじめとする上下部消化管の新たなカルチノイドの出現や神経線維腫, GIST, 褐色細胞腫などのNF1に合併しやすい腹腔内病変のサーベイランスに努める必要がある。

### 文 献

- 1) Levy SD, Patel N, Dow N et al : From the archives of the AFIP : abdominal neoplasms in patients with neurofibromatosis type 1. Radiologic-pathologic correlation. Radiographics **25** : 455—480, 2005
- 2) 森山 仁, 川村統勇, 川村 武ほか : Von Recklinghausen 病に十二指腸カルチノイドを合併した1例 本邦報告例18例の文献的考察. 日消外会誌 **38** : 306—311, 2005
- 3) Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC et al : The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA **278** : 51—57, 1997
- 4) Walker L, Thompson D, Easton D et al : A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. Br J Cancer **95** : 233—238, 2006
- 5) Gutmann DH : Recent insights into neurofibromatosis type 1 : clear genetic progress. Arch Neurol **55** : 778—780, 1998
- 6) 佐藤元孝, 小森和彦, 申 勝ほか : 神経線維腫症1型 (von Recklinghausen 病) に合併した後腹膜悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) の1例. 泌紀 **50** : 417—420, 2004
- 7) Hartley N, Rajesh A, Verma R et al : Abdominal manifestations of neurofibromatosis. J Comput Assist Tomogr **32** : 4—8, 2008
- 8) 豊田泰弘, 西篤準一, 伊豆蔵正明ほか : 盲腸神経線維腫により盲腸捻転をきたした von Recklinghausen 病の1例. 臨外 **60** : 1445—1448, 2005
- 9) Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG et al : Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. Cancer **57** : 2006—2021, 1986
- 10) McGaughran JM, Harris DI, Donnai D et al : A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. J Med Genet **36** : 197—203, 1999
- 11) Zöller ME, Rembeck B, Odén A et al : Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. Cancer **79** : 2125—2131, 1997
- 12) Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH et al : Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1 : a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. Am J Surg Pathol **30** : 90—96, 2006
- 13) 妹尾恭司, 横山善文, 藤田史岳ほか : 【全身性疾病と消化管病変】皮膚疾患 von Recklinghausen 病. 胃と腸 **38** : 481—485, 2003
- 14) Dayal Y, Tallberg KA, Nunnemacher G et al : Duodenal carcinoids in patients with and without neurofibromatosis. A comparative study. Am J Surg Pathol **10** : 348—357, 1986
- 15) 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
- 16) 永田武士, 木村政人, 小林靖幸ほか : von Recklinghausen 病に合併した直腸カルチノイドの1例. 日消外会誌 **41** : 1376, 2008
- 17) 服部晋司, 近藤 成, 上田裕華ほか : von Recklinghausen 病経過観察中に直腸神経線維腫と直腸カルチノイドの双方を合併した1例. 日本大腸肛門病会誌 **61** : 885, 2008
- 18) Klein A, Clemens J, Cameron J et al : Periampullary neoplasms in von Recklinghausen's disease. Surgery **106** : 815—819, 1989
- 19) 固武健二郎, 米山桂八, 宮田潤一ほか : 直腸カルチノイド—自験5例と本邦報告例の集計. 日本大腸肛門病会誌 **37** : 261—266, 1984
- 20) 炭田知宜, 永田信二, 大越裕章ほか : 内視鏡的粘膜切除術を施行した多発直腸カルチノイドの1例. Gastroenterol Endosc **47** : 1419—1424, 2005
- 21) 細木久裕, 長山 聡, 川村純一郎ほか : 多発性直腸微小カルチノイドと直腸癌を合併した潰瘍性大腸炎の1例. 日消外会誌 **41** : 558—563, 2008
- 22) 加藤真史, 米村 豊, 杉山和夫ほか : 多発性直腸カルチノイドの1例 その組織発生に関して. 癌の臨 **32** : 1894—1900, 1986
- 23) 田中浩紀, 奥田博介, 野島正寛ほか : 31病巣を認めた多発直腸カルチノイドの1例. 胃と腸 **38** : 1193—1199, 2003
- 24) Kanter M, Lechago J : Multiple malignant rectal carcinoid tumors with immunocytochemical demonstration of multiple hormonal substances. Cancer **60** : 1782—1786, 1987

### A Case of Neurofibromatosis Type 1 with Multiple Rectal Carcinoids

Takashi Yamaguchi, Sachiko Minamiguchi\*, Toshio Yamato,  
Natsue Uehiro, Hiroaki Hata, Satoshi Ogiso,  
Tetsushi Otani, Nobuyuki Tsuchiya and Kinya Koizumi

Department of Surgery and Department of Pathology\*, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

A 43-year-old woman with neurofibromatosis type 1 (NF1) reporting hematochezia was found in colonoscopy to have a few small submucosal nodules in the lower rectum, confirmed from a locally resected specimen to be carcinoid tumor. Abdominal computed tomography (CT) showing a 3cm mass in the rectal posterior wall and a 3.5cm mass in the ileocolic mesentery, necessitated low anterior rectum resection and ileocolic tumor excision. Histological diagnosis showed both tumors to be plexiform neurofibromas. Ten carcinoids 1 to 6mm in diameter were found in the resected rectum with lymph-node metastasis. In patients with NF1, neurofibromas may be present in the abdominal cavity. Carcinoid tumors may arise in the periampullary area but rarely in the rectum. We present a case with NF1 accompanying abdominal plexiform neurofibromas and multiple rectal carcinoids.

**Key words** : neurofibromatosis type1, carcinoid, rectum

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 43 : 202—207, 2010]

**Reprint requests** : Takashi Yamaguchi Department of Surgery, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

1-1 Mukaihata-cho, Fukakusa, Fushimi-ku, Kyoto, 612-8555 JAPAN

**Accepted** : June 18, 2009