

症例報告

## 十二指腸 gastrointestinal stromal tumor と上行結腸癌を併存した von Recklinghausen 病の 1 例

岩手県立釜石病院外科, 岩手医科大学病理学講座病理病体学分野<sup>1)</sup>, 同 分子診断病理学分野<sup>2)</sup>

吉田 徹 小原 眞 石黒 保直  
遠藤 秀彦 佐藤 孝<sup>1)</sup> 菅井 有<sup>2)</sup>

症例は von Recklinghausen 病 (以下, VRD 病) の 57 歳の男性で, 検診で便潜血陽性と指摘され下部消化管精査を施行したところ, 上行結腸癌に内腔 2/3 を占める 2 型腫瘍を認め, 生検にて中分化型腺癌と診断された. 腹部 CT では十二指腸水平脚に鶏卵大の腫瘍を認め, 右半結腸切除と十二指腸部分切除を施行した. 病理組織学的検査にて十二指腸腫瘍は gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) と診断されたが, *c-kit* 遺伝子に突然変異は認めなかった. VRD 病に合併する GIST の組織発生は, 非 VRD 症例とは異なる可能性が示唆され, imatinib mesylate (IM) の有効性についても今後, 症例の集積が必要である. VRD 病は神経原性腫瘍の合併が多いが, 近年上皮性腫瘍の合併に加えて小腸多発性 GIST を併発した報告例が増加している. VRD 患者の診察に当たっては小腸を含めた消化管病変の合併を常に留意して検索する必要があると思われた.

### はじめに

von Recklinghausen 病 (以下, VRD) には神経原性の非上皮性腫瘍が比較的高頻度に合併するが, 上皮性腫瘍の合併は少ないとされてきた<sup>1)2)</sup>. 近年, 消化器癌や gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) との合併報告例が増加するとともに遺伝子異常との関連からも注目されている<sup>3)~6)</sup>. 今回, 我々は VRD に大腸癌と十二指腸 GIST が合併した症例を経験したので遺伝子検索の結果も加えて報告する.

### 症 例

患者: 57 歳, 男性

主訴: 検診で便潜血を指摘

既往歴: 幼少時より皮膚の色素斑と結節を認め VRD と診断されている. 家系内に VRD の発症はない.

現病歴: 2006 年 6 月の検診で便潜血を指摘され, 当院消化器内科を受診. 大腸内視鏡検査にて

上行結腸に 2 型腫瘍を認め, 生検にて中分化型腺癌と診断された. また, CT にて十二指腸横行部に充実性腫瘍を認め手術目的入院となった.

入院時現症: 身長 158cm, 体重 58kg, 栄養状態良好, 理学的に胸腹部に異常所見認めず, 全身に大小不同の柔らかい皮膚結節と café-au-lait-spots を認めた. 腹部は平坦で腫瘍触知せず, 圧痛は認めなかった.

血液生化学検査: RBC  $384 \times 10^4$ , Hb 11.8g/dl と軽度の貧血を認めた以外は腫瘍マーカーを含め異常を認めなかった.

下部消化管造影検査: 上行結腸に狭窄を認めた (Fig. 1).

下部内視鏡検査所見: 内腔 1/2 を占める易出血性の 2 型腫瘍を認め, 生検の結果中分化型腺癌であった (Fig. 2).

上部内視鏡検査所見: 十二指腸 2nd portion に静脈瘤を認める以外は異常を認めなかった.

CT 所見: 十二指腸 3rd portion に造影効果を認める充実性腫瘍を認めた (Fig. 3).

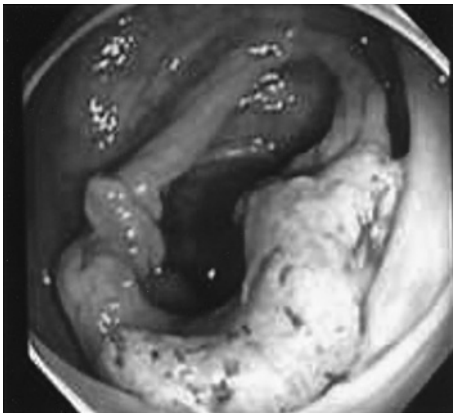
以上より, VRD に十二指腸腫瘍を合併した上行

<2009 年 7 月 22 日受理>別刷請求先: 吉田 徹  
〒026-8550 釜石市甲子町 10-483-6 岩手県立釜石病院外科

Fig. 1 Barium meal examination showed stricture of ascending colon.



Fig. 2 Photograph of the colonoscopy showed a type-2 tumor located in the ascending colon.



結腸癌と診断し、全身麻酔下に手術を施行した。

手術所見：腫瘍は上行結腸に位置し、肝転移、腹膜播種を認めず、右半結腸切除および3群リンパ節郭清を施行した。十二指腸水平脚に壁外発育性の腫瘍があり、GISTが疑われたため楔状切除施行し、術中迅速診断でGISTであることを確認した(Fig. 4a, b)。大腸癌の規約はA, 2型, SS, N0, H0, M0, P0, Stage II, D3, PM0, DM0, RM0, R0, CurAであった。

病理組織学的検査：十二指腸腫瘍は被膜を有す

Fig. 3 Abdominal CT showed an enhanced solid tumor of the duodenum.



る充実性腫瘍で5×4cm、紡錘形細胞が索状に増殖し細胞分裂像数は<5/50HPFでありNCCN治療ガイドラインによるリスク評価分類によると中リスクに分類された(Fig. 5a, b)。大腸癌は tub2, SS, N0, H0, P0, M0, ly0, v0, int, INFb, Stage IIであった。

免疫組織学的染色検査：十二指腸腫瘍は *c-kit*, S-100, SMA が陽性, CD34, Desmin が陰性で GIST と診断された (Fig. 5c)。

遺伝子検索：患者の同意と当院倫理委員会の承認を得て、十二指腸 GIST の遺伝子検索を行った。パラフィン包埋標本の薄切切片 (10μ) から Dexpat (Takara Bio, Otsu, Japan) を用いて DNA を抽出した。*c-kit* 遺伝子 exon9, 11, 13, 17 領域の変異を、Genome database (National Center for Biothecnology information) を参考に設定したプライマーを用いて SSCP および direct sequence 法により検索したが、検索した領域には変異を認めなかった (Fig. 6)。

術後経過：順調に軽快し第19病日に退院した。

### 考 察

VRD は 17 番染色体の neurofibromatosis type 1 (NF1) 遺伝子に変異があり、その最も代表的な遺伝子産物である neurofibromin は ras 蛋白を不活性型に変換する機能がある<sup>7)</sup>。NF1 遺伝子の変異により neurofibromin の機能異常が起こり ras 蛋白の異常活性化が起こることが各臓器に腫瘍の

Fig. 4 a : Macroscopic finding of the resected specimen. Type-2 advanced colon cancer located in the ascending colon. b : A capsulated solid submucosal tumor located in the 3<sup>rd</sup> portion of the duodenum.

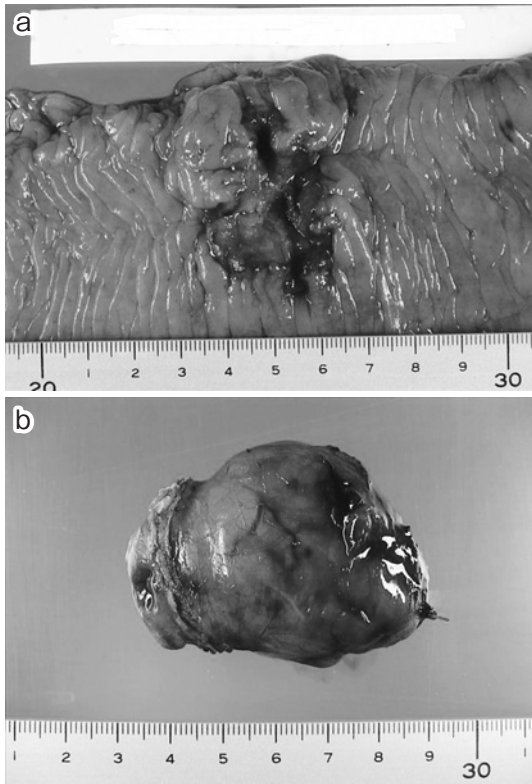
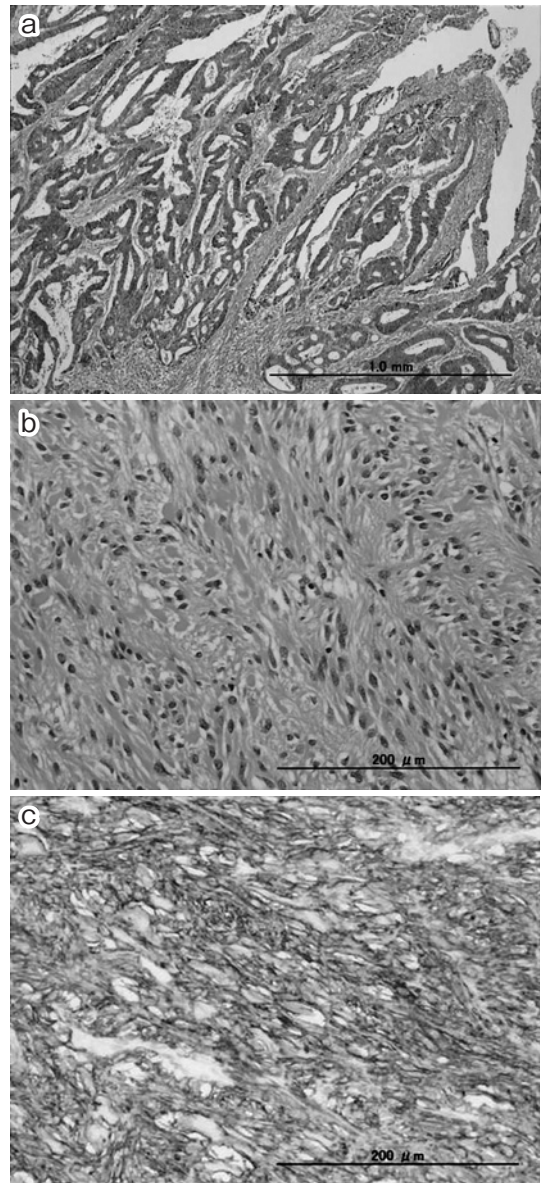


Fig. 5 a : Histological examination of colon carcinoma showed moderately differentiated adenocarcinoma (H.E. stain). b : Histologically, duodenal tumor was composed of spindle cells arranged in a bundle pattern (H.E. stain). c : The tumor cells were positive for c-kit.



合併が多い理由の一つと考えられる。

1998年に Hirota ら<sup>8)</sup>によって発見された *c-kit* 遺伝子産物が消化管間葉系腫瘍のある群に発現していることが報告され、これより GIST は KIT 陽性の消化管紡錘形腫瘍細胞からなる腫瘍と定義されるようになった。近年、GIST の完全切除後の再発率や、治療薬である imatinib mesylate (以下、IM) の奏効率は genotype によって大きく異なることが報告されている。全 GIST の 60~85% を占める exon11 の変異は IM が最も奏効しやすい変異であり病勢コントロール率は 9 割を超えることが以前より報告されており、術後の adjuvant 療法や、切除不能症例に対する neoadjuvant 療法としての有用性が報告されている。また、最近では IM の奏効率がよいとされてきた exon11 の変異でも

変異のパターンで完全切除後の再発率が大きく異なることも報告されており今後 genetic な検討も術後の治療方針決定の大きな要素になっていくと思われる<sup>9)</sup>。

Fig. 6 Mutation in exons 9, 11, 13 and 17 of the c-kit gene was examined by Single strand conformation polymorphism (SSCP). Arrows indicated wild-type alleles observed in normal tissues. No abnormal band was detected in any tumor samples (1, 2 and 3), compared to normal samples (N).

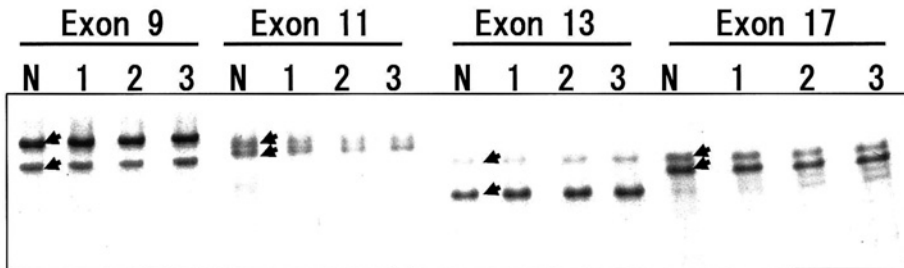


Table 1 Reported cases of epithelial and non-epithelial tumor associated with von Recklinhausen's disease in Japan (1983-2008)

Author (year)	Age/gender	Other tumor Localization	
		Other epithelial tumor	Other non-epithelial tumor
Nakamura <sup>14)</sup> (2002)	57/F	Sigmoid ca.	Duodenal GIST
Katoh <sup>15)</sup> (2005)	63/F	Breast ca.	Pheochromocytoma
Ikuta <sup>16)</sup> (2007)	71/M	Duodenal ca.	Jejunal GIST (multiple)
Suzuki <sup>12)</sup> (2008)	64/F	Duodenal ca.	Jejunal GIST (multiple)
Tokumoto <sup>17)</sup> (2008)	73/M	Gastric ca. Transverse colon ca.	Jejunal leiomyoma
Ikeda <sup>18)</sup> (2008)	59/F	Duodenal carcinoid	Duodenal GIST (multiple)
Our case	57/M	Ascending colon ca.	Duodenal GIST

ca : carcinoma, GIST : Gastrointestinal stromal tumor

一方で、VRDに合併したGISTは散発性のものとは異なる特徴を有するとのことで注目されている。米田ら<sup>3)</sup>、Kinoshitaら<sup>4)</sup>、Yantissら<sup>5)</sup>、Takasawaら<sup>6)</sup>は、NF-1遺伝子異常を合併したGIST症例はそのほとんどの症例がKITあるいはCD34の免疫染色検査においてoverexpressionを示すにもかかわらず、KITおよびPDGFR $\alpha$ の突然変異を認めないことを報告している。本症例も免疫染色検査ではKITの発現を認めたが、KIT遺伝子の突然変異を認めなかった。この結果は散発性GISTで高頻度に認められるexon9, 11, 13, 17以外の領域での変異の可能性が示唆される一方で、NF1の変異がKITやPDGFR $\alpha$ のoverexpressionを促すとの可能性も指摘されており<sup>10)</sup>興味深い。

KIT遺伝子に突然変異がなければ薬物治療に関してはIMが奏効しない可能性があるが、その点に言及した報告はなく、今後の症例の集積が望まれる。

VRD合併GISTの臨床的な問題点として、小腸に多発する頻度が高いこと、出血、穿孔で発症する症例も多いこと、散発性GISTに比べてlow risk症例が多いこと<sup>11)</sup>、などがあげられる。小腸に多発することに関する報告の一つに非腫瘍部小腸にカハールの介在細胞の過形成を多発性に認めた報告がある<sup>10)</sup>ことから、VRD合併GISTの組織発生は散発性GISTとは異なり多中心性発生する可能性が示唆された。また、鈴木ら<sup>12)</sup>は十二指腸乳頭部癌と小腸多発GISTに合併したVRDの症例報

告のなかで、切除した正常十二指腸壁内に多発する紡錘形細胞が増生する小腫瘍を「GISTの前駆病変」と述べている。このような病変とカハール介在細胞の過形成病変との組織発生上の関連性を今後検証する必要があると思われた。また、小沢ら<sup>13)</sup>は大腸に多発する粘膜下腫瘍様隆起の所見を呈した神経線維種を報告しており、組織発生が小腸のGISTと同じくNF-1の異常に起因する可能性が考えられた。

VRDに上皮性、非上皮性腫瘍が併存した報告例も少なく、1983年以降の医学中央雑誌で「von Recklinghausen病」、「GIST」をキーワードとして1983年～2008年12月まで検索すると38件の報告があった。その中で、上皮性腫瘍を併発した症例は自験例を含めて7例のみで、そのうちの上皮性腫瘍は2例が十二指腸癌、1例が十二指腸カルチノイド、非上皮性腫瘍は5例が十二指腸GISTで、十二指腸が好発部位であった<sup>12)14)～18)</sup>(Table 1)。VRDの中には、回腸に腺癌を多発し穿孔した症例や<sup>19)</sup>、小腸に多発する憩室から出血した症例もあり<sup>20)</sup>、比較的癌の発生頻度が少ない小腸にGIST以外の合併疾患を有する症例も報告されている。VRDの合併疾患の追跡調査がスウェーデンでZollerら<sup>2)</sup>により行われている。それによると、悪性腫瘍の合併は24%であり、一般人口に比較して高い罹患率であり、悪性腫瘍のなかでは大腸癌の頻度が5.7%と最も高く、GISTの合併も7%と高率であった。以上より、VRD症例では消化管病変の存在を念頭においた検索および検診が、また手術の際には病変のみならず十二指腸を含んだ小腸全体にわたる検索が重要と思われる。

VRD合併GISTの治療方針の確立のために今後症例を蓄積して、散発性GISTとの組織発生の違いを検索し、進行再発症例に対するIMの奏効率をgenotypeごとに検討することが今後の課題と思われる。

## 文 献

- Fuller CE, Williams GT : Gastrointestinal manifestations of type I neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Histopathology* **19** : 1—11, 1991
- Zoller ME, Rembeck B, Oden A et al : Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type I in a defined Swedish population. *Cancer* **79** : 2125—2131, 1997
- 米田浩二, 平松昌子, 藤田能久ほか : von Recklinghausen 病に合併した多発性空腸 gastrointestinal stromal tumor の1例. *日消外会誌* **40** : 209—214, 2007
- 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
- Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarraf L et al : Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis : a pathologic and molecular study. *Mod Pathol* **29** : 755—763, 2005
- Takasawa 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
- Li Y, Bollag G, Clark R et al : Somatic mutations in the neurofibromatosis 1 gene in human tumors. *Cell* **69** : 275—281, 1992
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al : Gain of function mutations of kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* **279** : 557—580, 1998
- Dematteo RP, Gold JS, Sarraf L et al : Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* **112** : 608—615, 2008
- Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM et al : NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am J Surg Pathol* **29** : 1170—1176, 2005
- Stewart DR, Corless CL, Rubin BP et al : Mitotic recombination as evidence of alternative pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors in neurofibromatosis type I. *J Med Genet* **44** : 61, 2007
- 鈴木哲太郎, 小倉直人, 荒瀬 勉ほか : 十二指腸乳頭部癌と小腸多発GISTが同時に認められた von Recklinghausen 病の1例. *日臨外会誌* **69** : 1285—1289, 2008
- 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 氏病の1例. *Gastroenterol Endosc* **41** : 2413—2419, 1999
- 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. *日消誌* **99** : 1339—1344, 2002
- 加藤雅也, 李 哲柱, 栗岡英明ほか : 乳癌と副腎褐色細胞腫を合併した von Recklinghausen 病の1例. *日臨外会誌* **66** : 963—967, 2005
- 生田真一, 安井智明, 相原 司ほか : 十二指腸乳



- 頭部癌と空腸多発 gastrointestinal stromal tumor を合併した von Recklinghausen 病の 1 例. 日消外会誌 **40** : 599—604, 2007
- 17) 徳本伸行, 青山博道, 石川千佳ほか : von Recklinghausen 病に胃癌, 大腸癌, 小腸平滑筋腫を合併した 1 例. 日臨外会誌 **69** : 1964—1968, 2008
- 18) 池田博斉, 河本和幸, 朴 泰範ほか : von Recklinghausen 病に十二指腸乳頭カルチノイドおよび多発生十二指腸 GIST を合併した 1 例. 日臨外会誌 **69** : 1668—1672, 2008
- 19) 細川 洋, 丸山 敦, 亀井茂男 : 回腸に腺癌を同時多発した Recklinghausen 病の 1 例. 日臨外会誌 **69** : 2301—2304, 2008
- 20) 中右雅之, 宮下 正, 前田賢人 : von Recklinghausen 病に合併した多発小腸 GIST が憩室を介して出血した 1 例. 日臨外会誌 **69** : 390—394, 2008

### A Case of von Recklinghausen's Disease with Gastrointestinal Stromal Tumor of Duodenum and Ascending Colon Carcinoma

Toru Yoshida, Shin Obara, Yasunao Ishiguro,  
Hidehiko Endo, Takashi Sato<sup>1)</sup> and Tamotsu Suga<sup>2)</sup>  
Department of Surgery, Iwate Prefectural Kamaishi Hospital  
Department of Pathology<sup>1)</sup> and Department of Diagnostic Pathology<sup>2)</sup>,  
Iwate Medical University, School of Medicine

A 57-year-old man with von Recklinghausen's disease (VRD) admitted for occult blood, examination was found in colonoscopy to have an ascending colon tumor, confirmed to be adenocarcinoma by the biopsy specimen. Abdominal computed tomography (CT) showed a solid tumor on the third portion of the duodenum, necessitating partial duodenal resection and right hemicolectomy. The duodenal tumor was immunohistochemically positive for KIT and CD34, but genomic c-kit gene analysis showed no apparent mutations. These results suggest that the pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in VRD patients differs from that in non-VRD patients. Although VRD is often complicated by neurogenic tumors, GIST has been recently reported to occasionally occur in VRD patients, who should therefore be systemically examined with special attention paid to the gastrointestinal tract.

**Key words** : gastrointestinal tumor (GIST), c-kit gene mutation, von Recklinghausen's disease (VRD)  
[Jpn J Gastroenterol Surg **43** : 241—246, 2010]

**Reprint requests** : Toru Yoshida Department of Surgery, Iwate Prefectural Kamaishi Hospital  
10-483-6 Kashi-cho, Kamaishi, 026-8550 JAPAN

**Accepted** : July 22, 2009