

## 症例報告

# von Recklinghausen 病に合併した小腸多発 GIST の1例

浜松赤十字病院 外科

遠藤佑介, 西脇 眞, 鈴木嵩弘, 代永和秀

伊藤 亮, 清野徳彦, 奥田康一

浜松赤十字病院 病理診断科\*

安見和彦\*

## 要 旨

症例は66歳男性. von Recklinghausen 病を有し, 全身に神経線維腫を認めた. 黒色便を主訴に前医を受診した. 上部消化管内視鏡を施行されたが, 出血性の病変は認められなかった. その後 Hb9.8g/dl と貧血の進行があり, 腹部 CT 検査にて境界明瞭で内部が不均一な腸管壁外に突出する小腸腫瘍が認められた. 貧血の原因と考えられ, 当科へ紹介となった. 画像所見上 GIST と診断し, 手術加療の方針とした. 術中所見で Treitz 靱帯から 45cm および 190cm に腫瘍を認め, 摘出した. また小腸に 1cm 大の小腫瘍を複数認め, 摘出した. 回腸末端に内腔に突出する腫瘍を認め, 摘出した. 免疫組織学的には c-kit(+), CD34(+) であり, GIST と診断した. 回腸末端の腫瘍は S-100(+) であり, 神経線維種と診断した.

von Recklinghausen 病と GIST の相関は高く, 症例報告は多数認められる. 今回我々は, von Recklinghausen 病に伴う小腸多発 GIST を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する.

## Key words

von Recklinghausen 病, Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)

## I. 緒 言

von Recklinghausen 病は, 全身に多発する皮膚色素斑や神経線維腫を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である. von Recklinghausen 病では, gastrointestinal stromal tumor (以下 GIST) を中心とする消化管間葉系腫瘍を合併することが報告されている. 今回, von Recklinghausen 病に小腸 GIST を合併した1例を経験したので報告する.

## II. 症 例

患 者: 66歳, 男性

主 訴: 黒色便

既往歴: von Recklinghausen 病 (皮膚腫瘍切除にて神経線維腫の診断あり), 高脂血症

家族歴: 家族内に von Recklinghausen 病なし

現病歴: 2017年11月に3日間持続する黒色便を自覚した. 近医で上部消化管内視鏡が施行されたが, 慢性胃炎のほか異常所見は認められなかった. 2017年12月に貧血の進行 (4月 → 12月: Hb 16.3 → 9.8g/dl) があり, 腹部 CT 検査で小腸腫瘍が認められた. 黒色便および貧血の原因精査目的で当科に紹介となった.

来院時現症: 身長148cm, 体重47kg, BMI: 21.6. 眼瞼結膜貧血軽度. 腹部平坦軟, 腸蠕動音正常, 圧痛は認めず, 腫瘍は触知しなかった. 直腸診では茶色便が付着した. 四肢体幹に弾性軟な小腫瘍と褐色斑が多数認められた.

血液検査所見: 軽度の貧血以外に異常所見を認めなかった (Table 1).

腹部造影 CT 検査所見: 小腸に腹腔内に突出する径4cm程度の境界明瞭平滑な充実性腫瘍を認めた. 腫瘍内部は不均一で, 早期より比較的強い造影効果を示した (Fig.1).

Table 1 血液検査

血算			生化学		
WBC	6620	/ $\mu$ l	TP	6.9	g/dl
RBC	3.82	$\times 10^3$ / $\mu$ l	ALB	4.2	g/dl
HB	10.2	g/dl	T.BIL	1.4	mg/dl
PLT	22.1	$\times 10^4$ / $\mu$ l	AST	25	IU/l
			ALT	26	IU/l
			LDH	141	IU/l
凝固			$\gamma$ GTP	26	IU/l
PT	101	%	BUN	12.9	mg/dl
PT-INR	1		Cr	0.73	mg/dl
APTT	21.9	sec	Na	137	mEq/l
Ddimer	0.6	$\mu$ g/ml	K	2.8	mEq/l
			CRP	0.05	mg/dl

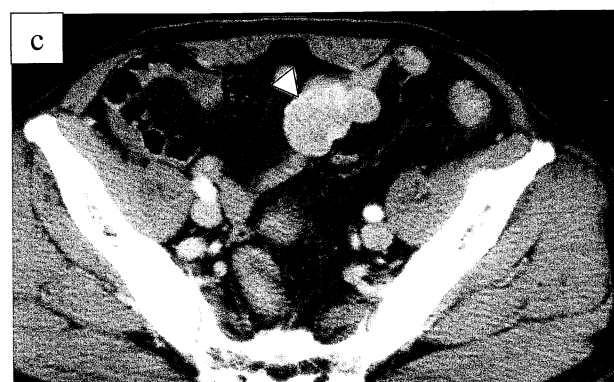
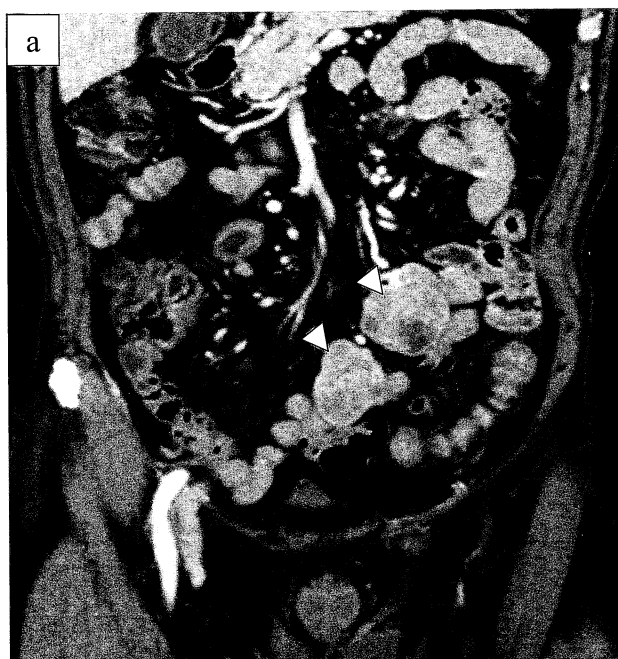


Fig.1 腹部造影 CT 検査

- a) 冠状断：小腸に径約4cmの腫瘍（矢頭）を2つ認めた。  
b) c) 水平断：内腔は一部不均一な低濃度域を呈しており（矢頭），腫瘍内の壊死変化が疑われた。

腹部造影 MRI 検査所見：小腸または腸間膜由来の径4.3cm 程までの腫瘍像を認めた。造影 CT 検査施行時と比較して位置の変化があり，可動性があることが示唆された。早期より強く造影され，壊死または変性と思われる造影不良域を認めた (Fig.2)。

入院後経過：画像所見と von Recklinghausen 病から，小腸 GIST と診断した。腫瘍の発育形式は壁外型と考えた。鑑別として，神経線維腫や腸間膜デスモイド，悪性リンパ腫，平滑筋腫等が挙げられた。全身精査の上，準緊急での手術を施行した。



Fig.2 腹部造影 MRI 検査

腫瘍は CT 検査からの時間経過において位置が変化していた。可動性のある腫瘍である。

手術所見および手術術式：全身麻酔下，腹腔鏡下で腹腔内を観察した．小腸を挙上すると，Treitz 靱帯から 40cm, 190cm に大きな腫瘤を認めたほか，小腸壁に小結節を複数認め（同靱帯より 35cm, 70cm, 90cm, 130cm），部分切除とした（Fig.3）．腹腔内には腹水の貯留や播種巣を認めず，腸管の多発小結節は腹膜播種とは異なるものと考えた．一部の小結節は切除しきれず，残す形となった．回腸末端に触診で粘膜面へ突出する腫瘍を認め，切除した．腫瘍性状からは，他の腫瘤と異なる印象であった．

切除標本肉眼所見：Treitz 靱帯から 40cm, 190cm に位置していた大きな腫瘤の断面は黄白色調の充実性のもので，内部に出血所見が認められた（Fig.4）．また一部は小腸粘膜に露出し，同部位からの出血で貧血，黒色便の原因となった可能性があると考えた．回腸末端の腫瘤は境界不明瞭で

あった．見返すと，CT 検査で低濃度域として描出されていた．

病理組織学的所見：Treitz 靱帯から 40cm と 190cm の漿膜側に突出した腫瘤では，境界明瞭な紡錘形細胞の充実性の増殖を認めた．免疫染色では c-kit(+), CD34(+), S-100(-), desmin(-) であり，小腸 GIST と診断した（Fig.5）．回腸末端の腫瘤では，小腸粘膜下組織脂肪内に境界不明瞭な紡錘形細胞と線維の増生を認めた．免疫染色では S-100(+) であり，神経繊維腫と診断した．

術後経過：良好で，合併症なく術後第 18 病日に退院した．本症例においては小病変が残存していることを考慮し，術後 imatinib の服用を行ったが，食思不振と重度の肝障害を認め，中止した．1 年以上経過した現在も健在であり，明らかな再発徴候や微細病変の増大を認めていない．

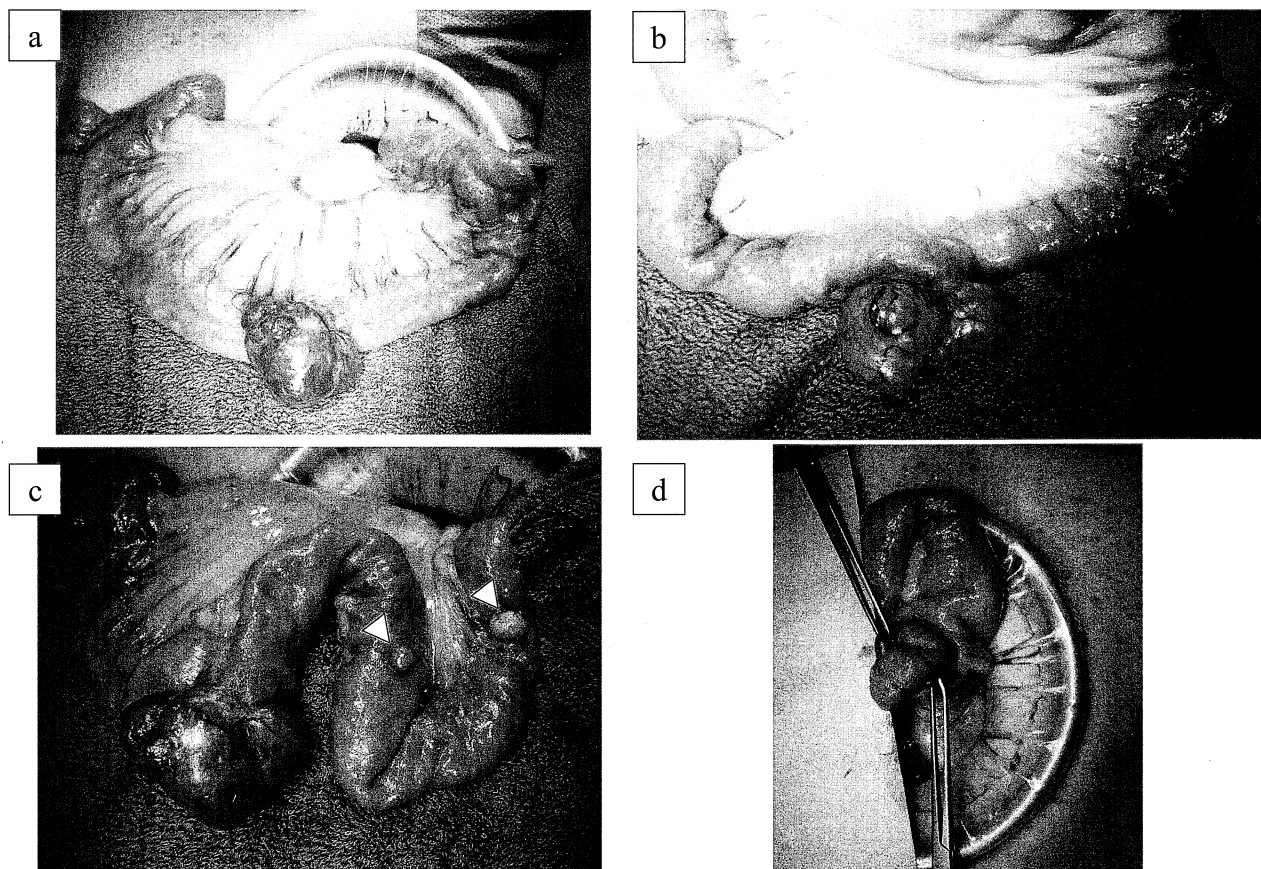
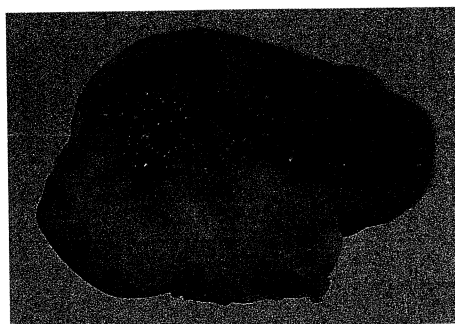
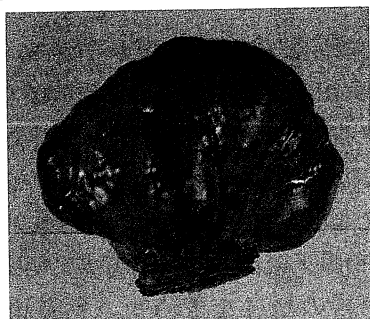


Fig.3 手術所見

- a) b) Treitz 靱帯から 40cm, 190cm c) 小腸壁に多数の小結節（矢頭）を認めた．  
d) 回腸末端に内腔に突出する腫瘍を認めた．

Treitz靱帯から40cm



Treitz靱帯から190cm



Fig.4 切除標本

黄白色調の充実性腫瘍であり，内部には出血所見を認めた．

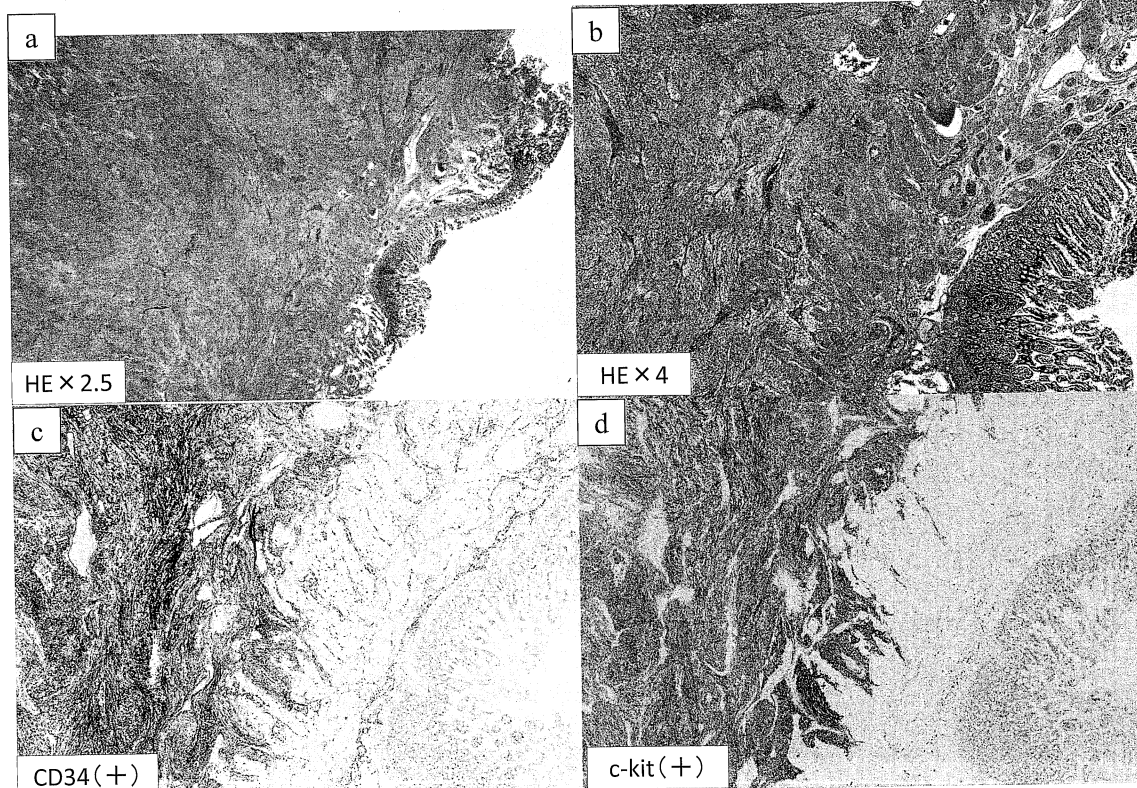


Fig.5 病理組織所見

a) b) 紡錘形細胞の充実性の増殖を認めた．  
c) CD34 (+) d) c-kit (+)

### Ⅲ. 考 察

von Recklinghausen 病は常染色体優性遺伝疾患であり、原因遺伝子は17番染色体長腕 (17q11.2) に存在するNF1遺伝子である。その産物はneurofibrominと呼ばれ、GTPaseを活性化させて活性型Ras蛋白を不活化することで腫瘍発生を抑える癌抑制遺伝子として機能している<sup>1)</sup>。しかし、von Recklinghausen 病では、neurofibrominの機能異常によりRas蛋白の機能を抑制できず、腫瘍が発生するとされている<sup>2) 3)</sup>。その中で、消化管病変は10~25%にみられ、発症頻度は空腸、胃、回腸、十二指腸、大腸の順に多い<sup>4)</sup>。消化管病変の41%が多発病変であり、通常のGISTでは小腸腫瘍が発生することは稀とされているのとは対照的に、von Recklinghausen 病では消化管病変の72%が小腸に発生している。組織型は神経線維腫 (52%)、平滑筋腫 (13%)、神経節神経線維腫 (10%)、Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) (7%) 等の非上皮性腫瘍のみでなく、腺癌 (23%) の合併も報告されている<sup>5)</sup>。

医学中央雑誌で「von Recklinghausen 病」と「GIST」をキーワードとして1995~2017年の範囲で検索し、小腸GISTに限定したところ、本症例を含め48例の報告があった(会議録を除く)<sup>6)</sup>。平均年齢は55.9歳(22-76歳)、男性19例女性29例であった。48例中33例(68.8%)が多発例であった。33例のうち本症例も含め11例が完全切除不能例であったが、観察期間内での再発所見は認められず、全症例が生存となっていた。また、主訴と診断方法につき検討を行った(Table 2)<sup>7)</sup>。主訴において最も多かったのは下血が22例(44%)であり、次いで腹痛・腹部不快感が13例(26%)、主訴は特になかったものが8例(16%)であった。主訴なしの理由は、検診で便潜血陽性や貧血を指摘されたもの、他疾患のフォロー中にCT検査で偶然指摘されたものであった。

小腸GISTの診断方法として最も多かったのはCT検査で23例(47.9%)、次いで術中所見の7例(14.9%)であった。7例のうち6例は他疾患の手術中に腹腔内検索において偶然認められたもので

Table 2 von Recklinghausen 病合併小腸GISTの48例

主訴(重複あり)	下血	22	44%
	腹痛・腹部絞扼感	13	26%
	なし	8	16%
	腫瘍触知	5	10%
	労作時呼吸困難	2	4%
診断方法(重複あり)	腹部CT	23	47.90%
	術中所見	7	14.9%
	小腸バルーン内視鏡	5	10.60%
	腹部超音波	4	8.50%
	小腸造影	3	6.40%
	血管造影	2	4.30%
	上部内視鏡検査	2	4.30%
	病理解剖	1	2.10%

あり、残りの1例は原因不明の汎発性腹膜炎の診断で開腹したところ、空腸GISTの穿孔を来していた症例であった<sup>8)</sup>。その他、超音波検査や小腸造影検査、バルーン内視鏡検査、血管造影、上部消化管内視鏡検査等での診断であったが、頻度は高くなかった。

治療に関しては、GIST診療ガイドライン第3版によると、切除可能な症例では外科的治療が第一選択であり、腫瘍を完全に切除することが推奨されている。c-kit(+)のGISTに対してimatinibによる化学療法を行う場合もある。食道、小腸、大腸、腸間膜由来のGISTは胃のGIST治療方針に準ずる事が多い。von Recklinghausen 病合併GISTは多くが多発例であり、かつ2cm以下の微小病変が多い。GISTに対する治療方針としては、腫瘍径毎に、①2cm未満で無症状かつ組織学的に未診断で、臨床的悪性所見がない場合は6-12か月ごとの経過観察。フォローアップで急速な増大傾向を示す、あるいは潰瘍形成や辺縁不整を呈し悪性病変が疑われる場合はCT検査、超音波内視鏡検査、超音波内視鏡下穿刺吸引検査による精査を行い、急速な増大傾向、潰瘍形成、出血などの悪性所見を認める際には外科的切除、②2-5cmは、CT検査、超音波内視鏡検査、超音波内視鏡下穿刺吸引検査により悪性所見が認められない場合は経過観察も可能であるが、悪性所見を認める際には外科的切除、③5.1cm以上は外科的切除とされている<sup>9)</sup>。外科的切除に関しては、GISTの外科的切除を腹腔鏡下で行う症例が増加している。5cm以下のGISTに関しては、腹腔鏡下手術が手

術時間の短縮, 安全性の面からも推奨されている。しかし, 画像上血流が豊富な場合, 偽被膜が脆弱な場合, 臨床的に悪性度の高い GIST の場合は開腹術が推奨されている。5.1cm 以上の GIST では, 腹腔鏡下の機能温存手術では偽被膜損傷を来す可能性が高く, 臨床的に悪性度の高い腫瘍の可能性が高いことから, 腹腔鏡手術は積極的には推奨されていない。本症例においては, 約4cm の GIST であり, 消化管出血と貧血の進行を認めたため, 外科的治療の方針となった。術前画像検査では腫瘍が複数認められたことから, 腹腔鏡下にて腹腔内全体を観察し, 腫瘍を腹腔外へ挙上して腫瘍摘除術を施行した。

一般的な GIST は c-kit 遺伝子や PDGFRA 遺伝子に変異を有するため, imatinib の服用が高い治療効果を発揮する。このため, 通常の GIST の高度進行再発例や不完全切除例に対しては, 同剤の服用が第一選択とされる。一方 von Recklinghausen 病に合併する GIST では, 前記の変異はほとんど認められないことが多く, 効果が期待できないとされている<sup>10)</sup>。本症例においては, 効果が乏しいことも考慮したが, 小病変が残存していることから, imatinib の服用を行った。重度の肝障害を認め中止としたが, 再発増大を認めず経過している。

#### IV. 結 語

von Recklinghausen 病に小腸 GIST が合併し, 消化管出血をきたした症例を経験した。von Recklinghausen 病における小腸 GIST の頻度は比較的高く, 消化管出血における鑑別の一つとして重要である。また術前画像検査にて認めていなくても多発病変が多いことを念頭において, 治療戦略を立てることが必要である。

本論文の要旨は静岡県外科医会第238回集談会(2018.3)において発表した。

#### V. 文 献

- 1) Li Y, Bollag G, Clark R, et al. Somatic mutations in the neurofibromatosis 1 gene in human tumors. *Cell* 1992;69:275-281.
- 2) DeClue JE, Papageorge AG, Fletcher JA, et al. Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell* 1992;69:265-273.
- 3) 妹尾恭司, 横山義文, 藤田史岳ほか. 皮膚疾患 von Recklinghausen 病. *胃と腸* 2003 ; 38 : 481-485.
- 4) Benharroch D, Sion-Vardi N, Goldstein J. Neurofibromatosis involving the small bowel associated with adenocarcinoma of the ileum with a neuroendocrine component. *Pathol Res Pract* 1992;188:959-963.
- 5) Bakker JR, Haber MM, Garcia FU. Gastrointestinal neurofibromatosis an unusual cause of gastric outlet obstruction. *Am Surg* 2005;71:100-105.
- 6) 中村信治, 小山文一, 中川 正ほか. von Recklinghausen 病に合併した多発性小腸 GIST の 1 例. *日本消化器病学会雑誌* 2011 ; 108 : 1222-1230.
- 7) 郷右近祐介. von Recklinghausen 病に合併し下血を繰り返した空腸 GIST の 1 例. *日本腹部救急医学会雑誌* 2016 ; 36(5) : 993-996.
- 8) 矢野智則, 山本博徳, 砂田圭二郎ほか. 小腸出血の診断と治療. *日本消化器病学会雑誌* 2013 ; 110 : 1198-1204.
- 9) 日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST 研究会. 外科治療. *GIST 診療ガイドライン* 2014 年 4 月改訂. 東京, 金原出版, 2014, pp41-66.
- 10) Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K, et al. Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients. *J Pathol* 2004;202(1):80-85.