症例

早期胃癌，多発性胃腺腫，小腸腫瘍を合併した Recklinghausen病の1例

横浜市立市民病院外科，同 病理*

藤井義郎 小尾芳郎 鬼頭文彦
福島恒男 中村宣生*

A Case of von Recklinghausen's Disease Associated with Early Gastric Cancer, Multiple Adenoma of Stomach and Stromal Tumor of Small Intestine

Yoshiro FUJII, Yoshiro OBI, Fumihiko KITO,
Tsuneo FUKUSHIMA and Norio NAKAMURA*

Departments of Surgery and Pathology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital*

患者は58歳の男性で，幼少時よりRecklinghausen病と思われる多発性皮膚腫瘍を認めていた。心窩部痛を主訴に胃内視鏡検査で早期多発胃癌と診断され，胃全摘術を施行した。手術中，多発性小腸腫瘍がみつきり合併切除した。病理組織学的には，胃病変は高分化腺癌と腺腫が混在し，小腸病変はstromal tumor with skeinoid fibersであった。同腫瘍は1991年，Min K-W.が提唱したもので，神経原性である可能性が指摘されている間質性腫瘍である。skeinoid fibersとは腫瘍細胞間の球状好酸性小体で，電顕的には糸玉状のcollagen類似線維としてみえるものである。本症例はRecklinghausen病患者で，腺腫と早期胃癌が混在し，また小腸腫瘍の診断について興味ある症例と思われたので報告する。

索引用語：神経線維腫症（neurofibromatosis），胃腫瘍（gastric tumor），小腸腫瘍（small intestinal tumor）

はじめに

Recklinghausen病は，神経原性の悪性腫瘍を合併する報告は多くあるが¹⁾²⁾，胃癌等の上皮性悪性腫瘍を合併する報告は少ない³⁾⁴⁾。また非上皮性の小腸腫瘍を合併する報告も多いが，その診断名は神経鞘腫⁵⁾，神経線維腫⁶⁾，平滑筋腫⁷⁾⁸⁾，あるいは組織診断が確定できない症例⁹⁾等様々である。今回著者らは，胃癌の小腸腫瘍を合併したRecklinghausen病患者で小腸腫瘍の診断に関して興味ある症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：58歳，男性。

主 訴：心窩部痛。

現病歴：1993年12月当院内科受診し，1994年1月胃内視鏡検査で，胃体上部より胃角部にかけて後壁小彎寄りに，2～3mmの発赤を伴う多発した小隆起性病変を指摘された。生検で1カ所で腺癌の診断であったため，胃癌の診断で3月29日手術的に当科を紹介され，4月6日入院となった。

既往歴：幼少時よりRecklinghausen病に一致する多発性皮膚腫瘍を認めていた。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：全身皮膚にカフェオレ斑と皮膚腫瘍をびまん性に認めたが，皮膚生検は施行しなかった（Fig. 1）。入院時血液検査では，白血球の軽度増加（ $7.5 \times 10^2/\mu\text{l}$ ）と，軽度の貧血（Hb 13.6

g/dl)をみられた以外，異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーは，CEA 3.4ng/ml，CA19-9 6 U/ml未満で正常範囲内であった。

胃内視鏡検査：胃体上部より胃角部にかけて，後壁から小彎に広範囲に，2～3 mmの小隆起性病変が多発していた (Fig. 2a)。隆起の丈は低く，表面には発赤を伴っていたが陥凹はなく，IIa病変と診断した (Fig. 2b)。10カ所生検を施行し，体下部小彎，体中部後壁の2カ所の病変で腺癌の疑いであった。

手術所見：胃体部の多発性腺癌の診断で4月18日，手術を施行した。胃切開をおき胃体部後壁の2カ所を迅速病理検査に提出し，腺癌であることを確認後，胃全摘術を行った。また十二指腸，空

腸に壁外性の小腫瘤が散在し，Treitz靱帯より60 cmの空腸を，長径3 cm 1個，8 mm 3個の腫瘤を含め部分切除した。

病理検査所見：胃病変はFig. 3に示すように7 mm長径のtubular adenocarcinoma，6 mm長径のsevere atypiaを伴ったadenoma，3 mm以下の微小なadenoma 3個が混在していた。Fig. 4aは核

Fig. 1 Numerous subcutaneous tumors and café au lait spots were noted over the entire body.

Fig. 3 Pathological examination revealed multiple lesions of adenoma and a lesion of adenocarcinoma.

Fig. 2 a. Gastroendoscopy revealed multiple flat elevated lesions (IIa) at the posterior wall of upper part of the stomach. b. One of the lesions had smooth surface with redness.

Fig. 4 (HE staining×400)
a. Well differentiated adenocarcinoma
b. Adenoma with severe atypia
c. Adenoma

異型の強い高分化なadenocarcinomaの組織像で、深達度はm、リンパ節転移はなかった。**Fig. 4b**は異型性の強いpapillary adenoma、**Fig. 4c**は異型性のないadenomaの組織像を示した。小腸の壁外性腫瘍は、病理学的診断は全て、stromal tumor with skeinoid fibers^{10)~12)}であった。HE染色では、紡錘形の均一な核をもった細胞が束状に交錯し(**Fig. 5a**)、細胞間には多数の球状好酸性小体を含んでいた(**Fig. 5b**)。この小体は、PAS染色で濃染し、Masson染色で青く染色された(**Fig. 6a, b**)。免疫染色では、smooth muscle actinやdesminでnegative、S-100蛋白で一部positiveであったがほとんどはnegativeで、vimentinのみpositiveであった。電子顕微鏡写真では、糸玉状の集合体としてみられ、skeinoid fiberと診断した(**Fig. 7a, b**)。患者は、2000年4月現在、無再発生存中である。

Fig. 5 (HE staining)
a. Pathological examination of jejunum revealed spindle shaped cells interlacing bundles (×40).
b. Numerous intercellular eosinophilic globules (×400).

考 察

Recklinghausen病に非神経原性の悪性腫瘍を合併する報告は少なく、特に胃癌に関していえば、谷川らによると正常人の胃癌粗罹患率82.3に比べて、Recklinghausen病のそれは4.6ないし6.0と計算し低率であると指摘している³⁾。また本症例のように高分化の腺腫や異型性の強い腺腫が混在する報告はなかった。

Recklinghausen病が非上皮性の小腸腫瘍を合併する報告は多い^{5)~9)}が、その組織診断に関しては統一されていない⁵⁾⁹⁾。消化管原発非上皮性腫瘍のうち、免疫組織化学的にも電子顕微鏡的にも平滑筋や神経細胞の特徴を示さない分化度の低い腫瘍をgastrointestinal stromal tumor (GIST) と呼ぶ概念が存在するが¹³⁾、本邦でも同診断名が使

Fig. 6

- a. Strongly positive stain for PAS staining ($\times 200$).
b. Bluish stain for Masson staining ($\times 400$).

Fig. 7 a ($\times 1,500$), b ($\times 12,000$)

Electron microscopy showed the intercellular tangles of curvilinear fibers with cross bands simulating an appearance of skeins (skeinoid fiber).

用されることが多くなった¹⁴⁾¹⁵⁾。このGISTのうち、stromal tumor with skeinoid fibersという疾患名が、Min K-W.^{10)~12)}により提唱されている。skeinoid fibersとは電子顕微鏡的に糸玉状をしたcollagen類似線維のことで、光顕的には細胞間に好酸性小体として観察される。このskeinoid fiberが明らかな神経原性腫瘍内に確認されたこと¹⁰⁾¹¹⁾と、Recklinghausen病に多く合併していること¹²⁾からその腫瘍が神経原性である可能性を指摘している。本症例でも、初回の病理検査では平滑筋腫という診断であったが、電子顕微鏡写真で細胞質内にskeinoid fiberに一致する集合体が見られたため、上記診断に訂正された。本邦でも1976年に田中ら¹⁶⁾により、神経原性か筋原性腫瘍かについての詳細な検討の報告があり、神経原性腫瘍と診断した腫瘍細胞内に電顕写真で核周囲の空胞様構造を既に指摘し、これはskeinoid fiberの可能性が

考えられた。またSchaldenbrandらによる報告¹⁷⁾で、Recklinghausen病患者の空腸腫瘍に、光顕で細胞間の好酸性小体を認め、電顕でコラーゲン類似線維の集合体であったという記述があり、これはskeinoid fiberと考えられた。Min K-Wの報告以後、同腫瘍はMcDonnell¹⁸⁾やIshidaら¹⁹⁾の報告があるのみで、間質性腫瘍で光顕的に細胞間に好酸性小体を認めた場合、同腫瘍を鑑別する必要があると思われた。またこれまで報告された小腸腫瘍合併例の中にも、S-100蛋白染色陰性等により平滑筋腫と診断されていた腫瘍が同腫瘍であった可能性が示唆された。

GISTのうち自律神経叢由来と考えられるgastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumorと呼ばれる腫瘍がある²⁰⁾。GAN tumorは電顕的に神経分泌顆粒、神経管、未発達な細胞間結合部、複雑な細胞突起を有すること、予後は不良なこと等が特徴で、本症例では否定的と考えられた。

参考文献

- 1) 児玉 憲, 横井秀樹, 田上 豊他: Von Recklinghausen病の悪性化について. 外科44: 115-122, 1982
- 2) 尾崎行男, 水沢清昭, 牧野正人他: Von Recklinghausen病と悪性病変. 外科診療25: 119-122, 1983
- 3) 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
- 4) 熊原 正, 鳥澤英紀, 高村敦子他: Recklinghausen病に合併した早期胃癌の1例. 癌の臨34: 1590-1594, 1988
- 5) 平野達雄, 鳥越敏明, 國崎忠臣他: von Recklinghausen病に生じた小腸神経鞘腫の2例. 胃と腸18: 91-96, 1983
- 6) Cosgrove JM, Fischer MG: Gastrointestinal neurofibroma in a patient with von Recklinghausen's disease. Surgery 103: 701-703, 1988
- 7) 早坂 隆, 渡辺 豊, 石坂富美雄他: 大量下血で発見された多発性小腸平滑筋腫を合併したvon Recklinghausen病の1例. 胃と腸27: 827-831, 1992
- 8) 田中 稷, 高橋宏明, 矢嶋幸浩他: Recklinghausen病に合併した多発性小腸平滑筋腫の1例. 日臨外医会誌56: 2641-2645, 1995
- 9) 田口 潤, 今村和之, 池田幸紀他: von Recklinghausen病に合併した小腸腫瘍の1例. 消内視鏡71: 1785-1788, 1995
- 10) Min K-W: Skeinoid Fibers. An ultrastructural marker of neurogenic spindle cell tumors. Ultrastruct Pathol 15: 603-611, 1991
- 11) Min K-W: Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, immunocytochemical, and ultrastructural investigation. Am J Surg Pathol 116: 145-155, 1992
- 12) Min K-W, Balaton AJ: Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers in neurofibromatosis. Report of four cases with ultrastructural study of skeinoid fibers from paraffin blocks. Ultrastruct Pathol 17: 307-314, 1993
- 13) Mazur MT, Clark HB: Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 7: 507-519, 1983
- 14) Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, et al: A clinicopathologic and immunochemical study of gastrointestinal stromal tumors. Cancer 69: 947-955, 1992
- 15) 秋濱 玄, 折居政之, 佐藤公彦他: Gastrointestinal stromal tumorの1例. 胃と腸31: 1432-1434, 1996
- 16) 田中貞夫, 坂江清弘, 徳永正義: Von Recklinghausen病に合併した消化管神経原性腫瘍と筋原性腫瘍について—2例の報告並びに本邦報告例の検討—. 鹿児島大医誌28: 1-18, 1976
- 17) Schaldenbrand JD, Appleman HD: Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in Vocklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. Human Pathol 15: 229-232, 1984
- 18) McDonnell L: Skeinoid fibers (letter). Am J Surg Pathol 17: 954-955, 1992
- 19) Ishida T, Wada I, Horiuchi H, et al: Multiple small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers in association with neurofibromatosis 1 (von Recklinghausen's disease). Pathol Int 46: 689-695, 1996
- 20) Walker P, Dvorak AM: Gastrointestinal autonomic nerve tumor—ultrastructural evidence for a newly recognized entity. Arch Pathol Lab Med 110: 309-316, 1986