

症例報告**空腸GISTを契機に診断された神経線維腫症1型の1例**

神津慶多, 河越 環, 大塚泰弘, 藤嶋誠一郎, 上藤和彦

防医大誌 (2021) 46 (1) : 6 - 11

要旨：神経線維腫症1型(NF1)はcafé au lait斑や神経線維腫が特徴的な神経皮膚疾患で、小腸に多発する消化管間質腫瘍(GIST)を合併しやすいことが知られている。今回我々は、単発空腸GISTに対する手術後にNF1の診断を得た1例を経験した。症例は46歳男性。心窩部痛の精査でTreitz靭帯近傍の空腸に約19mmの腫瘍を指摘され、GIST疑いで待機手術となった。麻酔導入時にcafé au lait斑および神経線維腫を確認しNF1の合併を疑った。腫瘍摘出後は端側器械吻合で再建した。組織はlow-riskのGISTと判明し、術後に皮膚科の診察でNF1と確定診断された。吻合部狭窄を認めたものの内視鏡的拡張術で改善し、手術から3年経過した現在もNF1の他臓器症状の出現や、GISTの再発なく経過している。空腸GISTはNF1の随伴病変として現れることがあり、背景にNF1が存在する可能性を念頭におく必要があると考えられた。

索引用語： 消化管間質腫瘍 / 神経線維腫症1型 / von Recklinghausen病

緒 言

神経線維腫症1型(neurofibromatosis type1:以下NF1)はvon Recklinghausen病とも呼ばれる多発性神経線維腫やcafé au lait斑と呼ばれる皮膚色素斑を特徴とし、各種臓器に多彩な病変を生ずる常染色体優性遺伝の神経皮膚疾患である¹⁾。中枢神経系の神経線維腫を特徴とする神経線維腫症2型とは異なりNF1では心血管系や骨、消化管にも症候が出ることもあり、消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor:以下GIST)合併例の報告も散見される。NF1に特徴的なcafé au lait斑や皮膚の神経線維腫などの症状には個人差があり、成人でも診断がついていない症例がある。今回我々は、空腸GIST手術を契機に診断に至ったNF1の1例を経験したので報告する。論文掲載については患者本人より同意を得た。

症 例

患者：46歳，男性。

主訴：心窩部痛。

既往歴：半年前に大腸憩室炎入院歴があるの

みであった。全身の湿疹で過去1年以内に複数回皮膚科専門医を受診して体幹の診察が行われたが湿疹以外の指摘はなく、外用ステロイド剤で軽快し終診となっていた。

家族歴：父・前立腺癌で死去，母・交通事故で死去，姉・骨肉腫で死去，弟・白血病で死去。現病歴：1ヶ月間持続する間欠的な心窩部痛のため当院内科を受診された。心窩部痛の他に症状はなく，経口摂取や便通にも異常はなかった。

身体所見：体温36.4℃， 血圧135/94 mmHg， 脈拍80回/分。腹部は平坦・軟で，心窩部に自発痛を認めたが圧痛はなかった。

血液検査所見：特記すべき異常所見を認めなかった。

腹部超音波所見：十二指腸水平脚の近傍に，境界明瞭，辺縁整で，内部に均一な低エコーを示す19mm大の血流豊富な腫瘍を認めた。

上部消化管内視鏡検査所見：検査中に鎮静に用いたミダゾラムで脱抑制および過鎮静を来したため十二指腸下行脚までの観察となったが，特記すべき異常所見を認めなかった。

腹部造影CT所見：Treitz靭帯近傍の上部空腸

に、壁外へと突出する不均一な造影効果を有する約15mm大の充実性腫瘍を認めた (Fig. 1)。

腹部単純MRI所見：Treitz靭帯近傍の上部空腸に、T1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を示す約15mm大の腫瘤性病変を認めた。

治療経過：以上の所見から空腸GISTを疑い、主訴の原因と考えられたため切除の方針とした。手術で全身麻酔導入の際に、体幹部体表に最大で長径約8cmのcafé au lait斑および1cmに満たない神経線維腫と思われる結節を多数認め、NF1の合併を疑った (Fig. 2)。

手術所見：上腹部正中切開で開腹すると、Treitz靭帯から約2cm肛門側の空腸腸間膜対側に、壁外へと突出する約2cm大の弾性軟の腫瘍を認めた。検索の範囲内ではその他の腫瘍は明らかではなかった。空腸腫瘍は線維性被膜に覆われており、この被膜をTreitz靭帯まで切開したところ、腫瘍はTreitz靭帯から約5cm肛門側まで引き出すことができた (Fig. 3a)。最低限の切除marginを確保しながら腫瘍を局所全層切除したが空腸の欠損部はほぼ半周と比較的大きくなった。空腸長軸と垂直方向にAlbert-

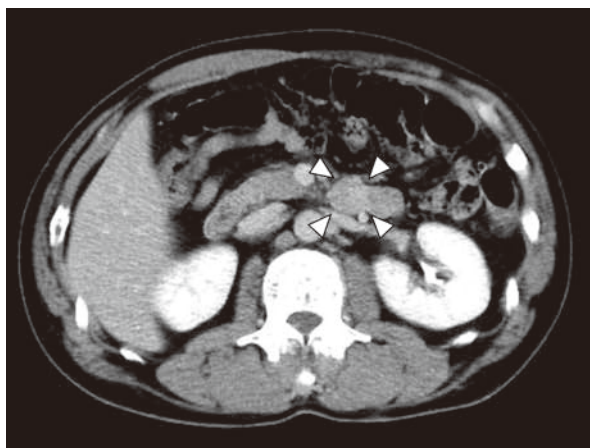


Fig. 1. 腹部造影 CT

Treitz 靭帯近傍の上部空腸に壁外へと突出する不均一な造影効果を有する約15mm大の充実性腫瘍を認めた (矢頭)。



Fig. 2. 術前背部体表写真

体幹部体表に1～5cmほどのcafé au lait斑および神経線維腫を多数認めた。

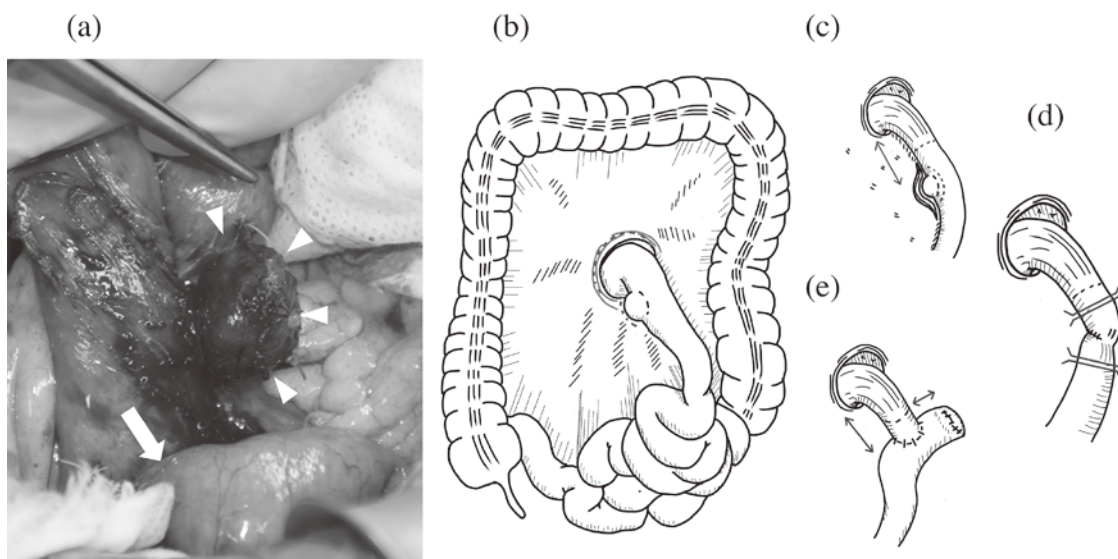


Fig. 3. (a) 術中写真。腫瘍 (矢頭) は Treitz 靭帯 (矢印) と近接していた。(b-e) 手術シエマ。腫瘍は Treitz 靭帯から約 2 cm 肛門側に位置していたが (b) 線維性被膜を切開し約 5 cm まで延長し得た (c)。局所切除したのち手縫い縫合したが狭窄を来したため (d) 端側吻合で再建し直した (d)。

Lembert縫合で単純閉鎖したところ縫合部が狭窄を来したため同部位は部分切除して再建し直すこととした。口側空腸切離線はTreitz靭帯からの距離が短くなったため手縫い端々吻合は困難で、サーキュラーステープラーを用いた端側器械吻合を選択した。吻合操作にはやや難渋したが口径を確保したEEA™25（コヴィディエンジャパン，東京）による再建が可能で、肛門側空腸切離線はEndo GIA™ Ultra（同上）を用いて閉鎖した（Fig. 3b-e）。最終的な切離腸管長は約10cmで、空腸の端側吻合部はTreitz靭帯の剥離端から約2cm肛門側となった。出血量112g，手術時間160分であった。

術後経過：切除検体は病理学的に紡錘形細胞の増殖を認め、免疫染色ではKIT(+), CD34(+), vimentin(+), desmin(-), S-100(-)であったことから空腸GIST（強拡大50視野当たり核分裂数5以下，modified Fletcher分類very low-risk, Miettinen分類low-risk）と診断した（Fig. 4）。皮膚科の診察でも皮膚病変はcafé au lait斑および神経線維腫と判断され，NF1と確定診断した。また，眼科へコンサルトしたところ両眼に虹彩結節を認めた。神経症状，骨病変は明らかでなかったことから，DNB分類によるNF1の

重症度はStage 2と判断した。改めて家族歴を聴取したところ，明確にNF1と診断された家族はいなかったが，交通事故で死去された母にもcafé au lait斑と思われる茶色の色素斑を認めていたことがわかった。上記の精査を終え，経口摂取も問題なく行っていたため退院を予定していたが，術後12日目に突然の嘔吐を来し，透視造影から吻合部通過障害が判明した。保存的治療では軽快せず，術後27日目に全身麻酔の上で透視下に上部消化管内視鏡を施行した。吻合部近傍に腸管の強い屈曲は認めず，吻合部狭窄が原因と考え内視鏡下に吻合部バルーン拡張を施行した。その後は良好に経過し，術後38日で退院となった。現在術後3年経過しているが，GISTの再発や狭窄症状の再燃を認めず外来通院されており，NF1については他臓器病変を指摘されていない。

考 察

NF1は本邦では指定難病，小児慢性特定疾病の対象となっている常染色体優性遺伝の神経皮膚疾患である¹⁾。視神経膠腫や脳脊髄腫瘍などの神経症状やcafé au lait斑などの皮膚症状のみでなく，骨欠損や脊椎変形，発達障害など多彩

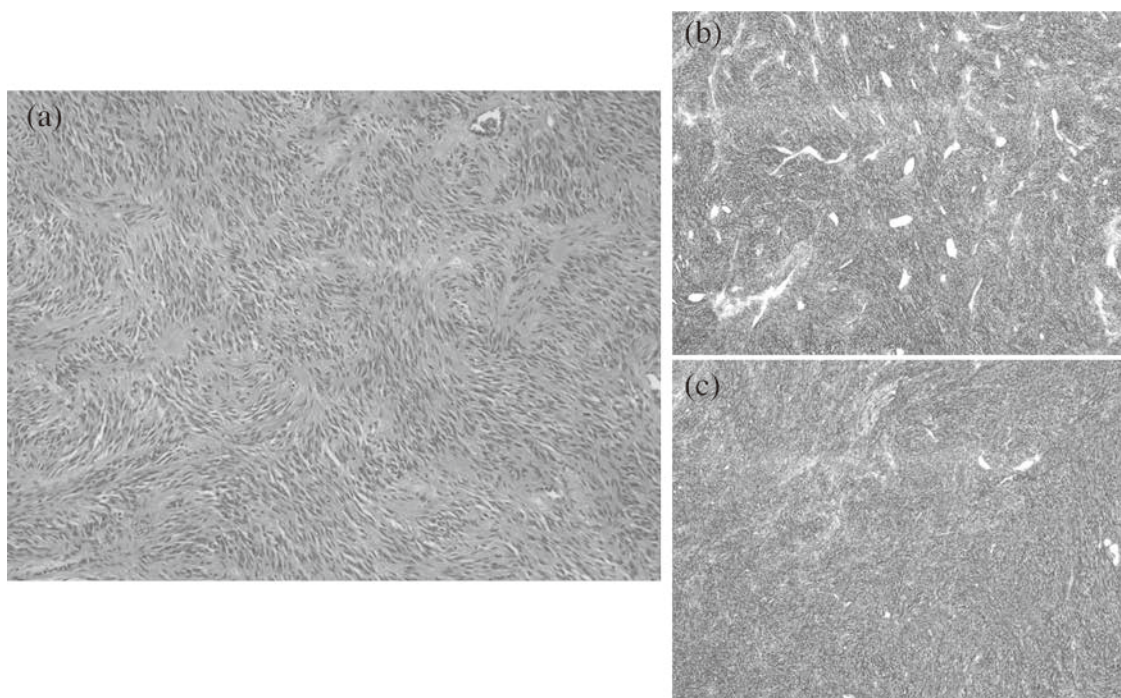


Fig. 4. 検体組織像

(a) 病理学的に紡錘形細胞の増殖を認め，小腸GISTの診断となった。免疫染色において (b)c-kit陽性，(c) CD34陽性であった。

な症候を合併する²⁻⁴⁾。17番染色体に存在するNF1遺伝子に変異を持ち、Ras 蛋白を不活化するneurofibromin の産生が低下するため腫瘍の原因になるとされている。NF1の発生頻度は出生3000から4000人に対し1人程度である⁵⁾。一方、GISTの頻度は10万人に1~2人と比較的稀であるが、NF1全体の1.5~7%にGISTが伴うとされ両者が合併することは決して稀ではない⁶⁻⁸⁾。一般的なGISTは単発例が多く胃が60~70%を占めるのに対し、NF1に合併するGISTは多発性のものが多く96%が小腸とされるのが特徴である⁹⁾。

本邦においてもNF1に合併した小腸GISTの症例報告は散見され、医学中央雑誌で、「神経線維腫症1型 or “von Recklinghausen” and GIST」をキーワードに1977年から2019年までを対象に検索（会議録は除く）したところ、十二指腸を含む小腸GISTに関する症例報告は90件100症例であった。大半は既にNF1の診断がついており、先の100症例のうち、記載により小腸GISTの診断や精査を契機にNF1の診断に至ったと考えられたのは23例であった。いずれもNF1を疑った原因は皮膚病変で、本症例のような単発GISTは23例中5例であった¹⁰⁻¹⁴⁾。

NF1患者の95%以上に共通して生じるのがcafé au lait斑および皮膚の神経線維腫であるが、これらは乳児期では小さく、家族歴がない場合診断が難しいことがある¹⁾。また本疾患は症状の程度や出現時期の個人差が大きいことが知られ¹⁵⁾、他の臓器病変を伴わない、または無症状の場合、成人になっても受診契機がなく診断がついていないことがある。本症例も他の臓器病変がこれまで指摘されず、皮膚病変は患者にとっては整容的に問題ではなかったため直近の皮膚科受診の際にも湿疹の治療のみで終診となっており、麻酔導入時に皮膚所見を詳細に確認するまでNF1は未診断であった。小腸GISTを疑う症例においてはそれが単発であってもNF1が背景に存在する可能性を考慮して全身の皮膚診察を行い、café au lait斑や神経線維腫がないか確認する必要がある。なお、本症例は既に血縁者がいないため遺伝子学的検索は行っていない。

NF1に合併するGISTはc-kitやPDGFRA遺伝子

の変異がないことが多く、イマチニブなどの分子標的薬は効きにくい一方でlow-riskの症例が多いため予後は良好とされる¹⁶⁾。そのため通常は原発GISTに対しては外科切除が第一選択であるが、NF1患者に多発GISTを生じた場合は嚴重な経過観察とすることもある。本症例は単発で腫瘍は2cmに満たず、術前にNF1の合併が疑われたことからGISTであっても経過観察可能と思われたが有症状のため手術を行った。病理学的にlow-riskであり、根治切除後は経過観察のみとしているが3年無再発を維持している。現在は患者本人に自覚症状や精神的苦痛の訴えはないが、引き続きGISTのフォローを行いながら必要に応じて心理カウンセリングによる対応を考慮したい。

自験例では器械吻合部に狭窄を来した。強い嘔吐反射のため無鎮静では上部消化管内視鏡を行えず、ミダゾラムの効果量と過鎮静との調整が極めて困難な症例であったことからやや過大侵襲な全身麻酔下での内視鏡的拡張術を要した。手術では当初は局所切除し、欠損部が大きくなったが単純閉鎖を選択した。しかし明らかな狭窄のため部分切除の追加と腸管再建を余儀なくされ、それが結果的に術後狭窄を招いたやや窮屈な吻合操作に繋がったと考えている。局所切除では合併切除した正常腸管の面積が狭くても結果的に欠損が大きくなることもあり、局所切除や単純閉鎖にこだわらず最初から部分切除を行って手縫い端々吻合ができた可能性があり、切除範囲と再建方法の選択に課題を残した。Treitz靭帯の近傍でもサーキュラステープラーを用いた再建で良好に経過した報告があるが、その症例はTreitz靭帯から約7cm肛門側の空腸癌で、口側10cmの腸管切離を行うためTreitz靭帯を十分に切離していた¹⁷⁾。今回の我々の経験からは、吻合部がTreitz靭帯に近くなる症例では手縫い端々吻合が有力な選択肢である他、器械吻合ではTreitz靭帯を出来る限り切離して余裕を持った再建操作に留意する必要があると思われた。

結 語

空腸GISTによる心窩部痛を契機に診断に至ったNF1の症例を経験した。空腸GISTはNF1

に合併することが多く、単発であっても背景に診断のついていないNF1が存在する可能性を念頭におく必要がある。また、Treitz靱帯近傍の空腸GISTでは、吻合部狭窄等の術後障害を回避するための切除範囲の検討や再建方法の選択も重要と考えられた。

利益相反

本論文に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはない。

文 献

- 1) 吉田雄一, 倉持 朗, 太田有史, 他. 神経線維腫症1型診療ガイドライン改定委員会: 日本皮膚科学会ガイドライン 神経線維腫症1型 (レックリングハウゼン病) 診療ガイドライン2018. 日皮会誌. 128: 17-34, 2018.
- 2) Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, et al.: Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell*. 62: 187-192, 1990.
- 3) Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, et al.: Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science*. 249: 181-186, 1990.
- 4) Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, et al.: A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell*. 62: 193-201, 1990.
- 5) Brems H, Beert E, de Ravel T, et al.: Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol*. 10: 508-515, 2009.
- 6) 日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST研究会 (編): GIST診療ガイドライン第3版. 金原出版, 東京, 2014.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Miettinen M, Lasota J.: Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 130: 1466-1478, 2006.
- 10) 佐藤太一, 久保田 仁, 鈴木秀昭, 他: von Recklinghausen病に合併した空腸gastrointestinal stromal tumor穿孔の1例. 外科. 67: 847-850, 2005.
- 11) 山下省吾, 山本英明, 山田幸太, 他: von Recklinghausen病に小腸GIST (gastrointestinal stromal tumor) を合併した1例. 聖隷三方原病誌. 9: 79-83, 2005.
- 12) 柏原 元, 笹島耕二, 丸山 弘, 他: von Recklinghausen病に合併し大量下血をきたした空腸gastrointestinal stromal tumorの1例. 外科. 70: 1129-1133, 2008.
- 13) 渡部智雄, 木原 晃, 小見山博光, 他: von Recklinghausen病に合併した空腸gastrointestinal stromal tumor (GIST) の1例. *Gastroenterol Endosc*. 45: 162-167, 2003.
- 14) 金澤真作, 金澤順子, 小池淳一, 他: S状結腸癌と小腸GISTを合併した家族歴を有するvon Recklinghausen病の1例. 日臨外会誌. 71: 1673-1676, 2010.
- 15) Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al.: Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 44: 81-88, 2007.
- 16) Salvi PF, Lorenzon L, Caterino S, et al.: Gastrointestinal stromal tumors associated with neurofibromatosis 1: a single centre experience and systematic review of the literature including 252 cases. *Int J Surg Oncol*. 2013: 398570, 2013.
- 17) 大嶋陽幸, 山崎有浩, 谷島 聡, 他: Treitz靱帯に近接する空腸癌に対して切除後EEAによる十二指腸空腸端側吻合を行った1例. 手術. 63: 1361-1364, 2009.

A case of neurofibromatosis type 1 diagnosed after the surgical resection of a single jejunal gastrointestinal stromal tumor

Keita KOUZU, Tamaki KAWAGOE, Yasuhiro OTSUKA,
Seiichiro FUJISHIMA and Kazuhiko UEFUJI

J. Natl. Def. Med. Coll. (2021) 46 (1) : 6 – 11

Abstract: Neurofibromatosis type 1 (NF1), which often exhibits several disorders including gastrointestinal stromal tumor (GIST), is an autosomal dominant neurocutaneous disease characterized by multiple café au lait spots and the cutaneous neurofibromas. We report a case of NF1 that was finally diagnosed after surgical resection of a single jejunal GIST. A 46-year-old man experiencing a stomachache was found to have a jejunal submucosal tumor next to the Treitz ligament. We estimated the tumor, approximately 19 mm in size, to be a single jejunal GIST and planned to remove it. When the patient underwent general anesthesia, we noticed a large number of café au lait spots and neurofibromas on his skin and suspected NF1. The tumor was totally removed, and the jejunum was reconstructed by end-to-side anastomosis using a circular stapler. The excised specimen was pathologically described as a low-risk GIST. Postoperatively, he was diagnosed with NF1 by a dermatologist. Although anastomotic stenosis occurred, it was resolved by endoscopic balloon dilatation. There was no reported appearance of NF1 symptoms and recurrence of GIST in recent 3 years. It is necessary to include the possibility of NF1 occurrence in the work-up of patients with small intestinal GISTs.

Key words: Gastrointestinal stromal tumor / Neurofibromatosis type 1 /
von Recklinghausen disease