

卵巣腫瘍に対する腹腔鏡手術にて判明した神経線維腫症 I 型 関連消化管間質腫瘍 (GIST) の 1 例

村田 卓也・太田 博明・本郷 淳司

川崎医科大学 産婦人科学 2

Neurofibromatosis type I-related gastrointestinal stromal tumor revealed by a laparoscopic surgery for ovarian tumor: a case report

Takuya Murata · Hiroaki Ota · Atsushi Hongo

Department of Obstetrics and Gynecology 2, Kawasaki Medical School

神経線維腫症 I 型は全身に神経線維腫とカフェオーレスポットを特徴とする常染色体優性遺伝する疾患であり、最大約 7% が消化管間質腫瘍 (以下, GIST と略す) を発症する。GIST は充実性の線維腫像を示し、きわめてまれに卵巣腫瘍や子宮筋腫との鑑別を要することがある。今回、我々は右卵巣腫瘍の術前診断に対して腹腔鏡手術を行い、回腸 GIST であることが判明し、開腹手術に移行し、腫瘍摘出を行った症例を経験した。骨盤内の充実性腫瘍の疾患においては、卵巣腫瘍や子宮筋腫の MRI 診断であっても GIST を念頭において対応する必要がある。

Neurofibromatosis type I is an autosomal dominant disorder characterized by neurofibromas and café-au-lait spots throughout the body, and up to approximately 7% of patients develop gastrointestinal stromal tumors (GIST). In this study, we report a case in which laparoscopic surgery was performed for preoperative diagnosis of a right ovarian tumor, which turned out to be an ileal GIST. The patient underwent open surgery to remove the tumor. In diseases with substantial pelvic masses, even magnetic resonance imaging diagnosis of ovarian tumors or uterine fibroids should be performed with GIST in mind.

キーワード：神経線維腫症 I 型, GIST, 卵巣腫瘍, 腹腔鏡手術

Key words: neurofibromatosis, GIST, ovarian tumor, laparoscopic surgery

緒 言

神経線維腫症 I 型は全身に神経線維腫とカフェオーレスポットとよばれる黒色の色素斑を特徴とする常染色体優性遺伝する疾患であり、1882年にRecklinghausenが報告したことにより von Recklinghausen 病とも称される。原因遺伝子として NF-1 遺伝子のバリエーションであることが判明している¹⁾。今回我々は、神経線維腫症 I 型の患者が右卵巣腫瘍と診断され、腹腔鏡手術によって小腸間質腫瘍 (以下, 小腸 GIST と略す) と判明した症例を経験したので報告する。

症 例

年齢：64歳

主訴：腹部不快感

妊娠分娩歴：1 回経妊 1 回経産

身体所見：身長 146.7cm, 体重 41.2kg, BMI 19.1, 血圧 120/60mmHg, 脈拍 96bpm, PS 0

現病歴：近医の内科で実施した経腹超音波検査にて骨盤内に充実性腫瘍を認め当院へ紹介となり、骨盤造影 MRI

検査にて右卵巣線維腫 50×38×49mm を認め手術を勧められたが、その後受診しなくなった。4 年後に腹部不快感が出現し、再度近医を受診され、経腹超音波検査、骨盤単純 MRI を実施され 53×46×49mm の右卵巣線維腫像を認め、手術予定となった。

既往歴：神経線維腫症 I 型 (近医にて若年時に皮膚の叢状神経線維腫, カフェオーレスポット, 家族歴から診断された) 高脂血症 十二指腸潰瘍

手術歴：帝王切開 1 回

家族歴：神経線維腫症 I 型の家族歴があり、常染色体優性遺伝形式に矛盾のない家系図であった (図 1)。長男は頸部の神経線維腫を 2 回摘除しており、その摘出組織の遺伝子検査から NF-1 遺伝子のバリエーション陽性が確認されている。

薬剤：メバロチン, エゼミチブ, ゴルピデム

初診時診察所見：内診にて右付属器領域に可動性良好な腫瘍を触知した。子宮は異常なし。同領域からダグラス窩にかけての部位に経腹超音波検査にて約 5 cm 大の充実性腫瘍を認め、右卵巣充実性腫瘍を疑う所見であった。また、身体所見として、腹部、背中など全身の皮膚

に神経線維腫（図2の黄色矢印）を認め、カフェオーレスポットも認められた（図2の黒色矢印）。

MRI検査：初診時に骨盤造影MRIを実施した。外陰部付近の皮下に4.2cm大、また臀部皮下にも2.3cm大のよく造影される内部均一な充実性腫瘤を認め、神経線維腫症I型疑いであった（図3、aの白色矢印）。子宮右側にT1強調画像にて淡い高信号で比較的良好に造影された内部不均一な49×34×49mmの腫瘤を認めた（図3、bの白色

矢印）。右卵巢静脈と連続しているように見え、右卵巢腫瘍疑いの診断であった（図3、cの白色矢印）。その後、4年が経過し、撮影した骨盤単純MRIでは腫瘍サイズの増大（52×50×48mm）を認めた（図3、d、e、f）。

治療経過：右卵巢線維腫の術前診断のもと腹腔鏡下右付属器摘出術を予定した。術前にGISTも鑑別点とし血管造影検査や造影CT検査も考慮したが、腹腔鏡による診

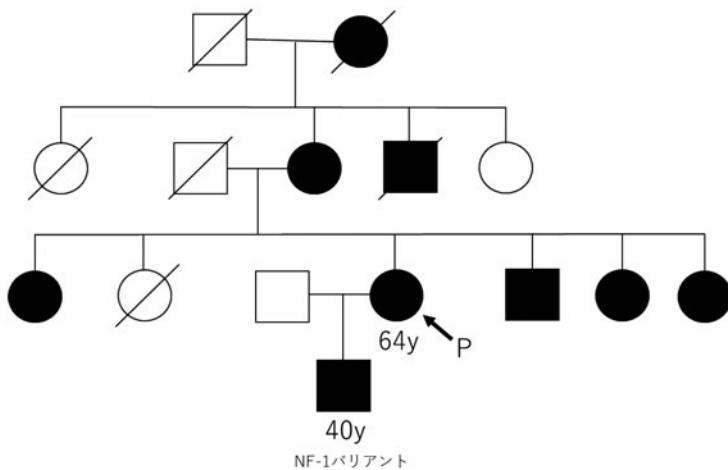


図1 家系図

矢印Pが本症例の患者である。家系内に多くの神経線維腫I型の発症者が認められる。長男は遺伝子検査を行っておりNF-1遺伝子の変異が認められている。

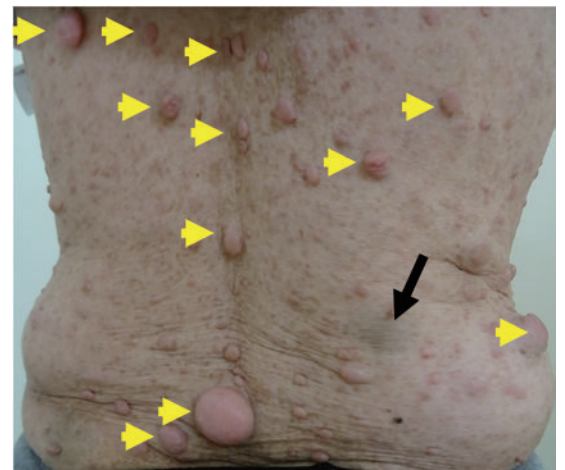


図2 本症例の身体所見

患者の背中中の皮膚所見を示す。大小不同の多くの腫瘤を認めており、神経線維腫である（黄色矢印）。カフェオーレスポットも認められる（黒色矢印）。

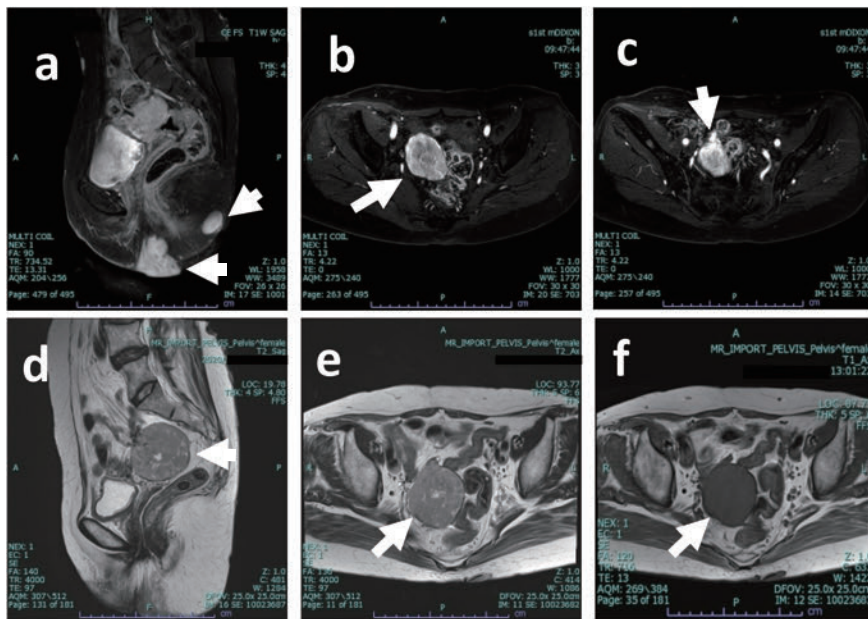


図3 MRI検査結果

a, b, cに当院初診時の骨盤造影MRI結果, d, e, fに手術直前の骨盤単純MRI結果を示す。a；よく造影された神経線維腫が臀部と外陰部に認められる（矢印）。b；不均一に造影されたGISTが認められる（矢印）。造影されない部分は液体貯留や壊死を示す。c；右卵巢静脈と連続しており右卵巢腫瘍と診断された（矢印）。d；T2強調画像の矢状断である。円形で内部に高信号の部分を持った中信号の腫瘤を認める（矢印）。e；T2強調横断面である。dと同様に円形で内部に高信号の部分を持った中信号の腫瘍を認める（矢印）。f；eの横断面のT1強調画像である。

断的な意味合いを考え、これらの検査は行わなかった。ポート配置はダイヤモンド配置とし、臍下部 5 mm のカメラポート、左右の下腹部に 5 mm、そして下腹部正中部に 12 mm のトロカールを挿入し、約 5 cm 大の腫瘍は袋内で細切して正中部の 12 mm の切開部から体外に搬出する計画であった。手術を開始し臍下部の 5 mm のカメラポートからカメラを挿入し、左右の下腹部に 5 mm のトロカールを挿入し、腹腔内を観察した。その結果、右卵巣腫瘍と思われた骨盤内腫瘍は回盲部より約 13 cm 口側の回腸より外向性に発育した腫瘍であった。両側付属器には異常を認めなかった。そのため、外科医の応援のもと小腸端々吻合術を実施し腫瘍を摘出した。病理マクロ所見は、55×54×40 mm の表面平滑な楕円形の腫瘍であり、断面は褐色調充実性であり、腸管壁から発育した腫瘍であった (図 4, a, b の黒色矢印)。断面には一部に出血を疑う黒色調の領域が見られた (図 3, b の青色矢印)。HE 染色結果は、核の延長した紡錘形細胞が束状に増殖し腫瘍を形成していた (図 3, c, d)。核分裂像は 1 個/50HPF であった (図 3, d の黒色矢印)。これらの紡錘形細胞は免疫染色にて c-kit 陽性、CD34 陽性であった (図 4, e および f)。また、DOG-1 陽性、

S-100 陰性、 α -SMA 一部陽性、Ki-67 陽性細胞は約 5.8% であった。以上より病理診断は GIST であり、Modified-fletcher 分類では高リスク相当であった。c-kit 遺伝子変異解析では exon 9, 11 に変異を認めなかった。術後経過は Hb 8 g/dL 台の貧血が 1 週間程度続いたが、その後正常化した。また手術部位感染 (以下、SSI と略す) なく経過した。術後治療に関してはイマチニブの投与は行わず、経過観察しており、術後 1 年 11 カ月経過したが GIST の再発なく経過している。

考 案

神経線維腫症 I 型は NF-1 遺伝子異常により発病することが知られており、その発生頻度は出生 3,000 から 4,000 人に対して 1 人と報告されている¹⁾。そして神経線維腫症 I 型の 1.5 から 7% に GIST が発症することが報告されている^{2) 3)}。こうした神経線維腫症 I 型に合併した GIST は神経線維腫症関連 GIST と呼ばれており、本邦でもいくつかの case report が報告されている^{4) 5) 6) 7) 8)}。それらによると神経線維腫症 I 型関連 GIST は c-kit や PDGFRA 遺伝子のバリエーションが多く、イマチニブなどの分子標的薬が効きにくい、

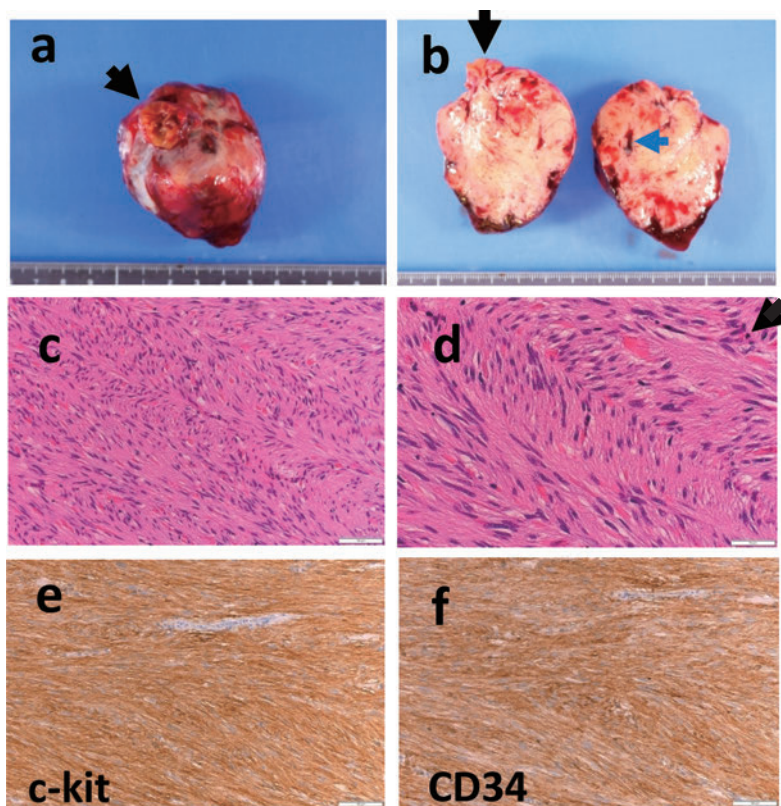


図 4 病理結果

a, b; 摘出腫瘍のマクロ像を示す。切除した回腸が認められる (黒色矢印)。断面には一部腫瘍内に暗赤色の出血を疑う所見を認めた (青色矢印)。c; 腫瘍の HE 染色像 (倍率 200) である。核の延長した紡錘形細胞が束状に増殖し腫瘍を形成している。d; 腫瘍の HE 染色像の強拡大である。核分裂像が右上に 1 個認められる (黒色矢印)。e, f; 免疫染色にて c-kit 陽性、CD34 陽性であり GIST と診断された。

低リスクの症例が多く予後が良好であるとされる。本症例においてもc-kitのexon9, 11に変異を認めず、イマチニブの効果が期待できない症例であった。また、単発性ではなく多発性である場合が多いことも報告されている。そのため、手術時には1つの病変があった場合でも他に病変がないか注意深く探索することが必要である。

術前にGISTと卵巣腫瘍を鑑別する必要性について考えてみると、1つは術後感染の問題がある。GISTである場合は腸管切除を伴うため、SSIのリスクを下げるために術前に腸管の下剤による機械的処置を行うことが広く行われている。卵巣腫瘍を想定した手術の場合は、この機械的処置は緩下剤を用いた軽度なものとなるため、術式が変更され腸管切除が行われると、SSIのリスクが高くなる可能性がある。もう1つの問題は、外科医師のマンパワーの問題である。外科医師の予定外の対応が必要となり、病院によってはすぐに対応できない場合があるかも知れない。そのため正しく術前診断をつけて手術に臨むことが望ましいと言えよう。

神経線維腫症I型に対する分子標的治療薬としてMEK阻害剤であるセルメチニブが効果を示すことが明らかとなった⁹⁾。そして、叢状神経線維腫に対する薬剤として、2020年に日本で使用できるようになった。神経線維腫症I型関連GISTの治療薬としても期待され第II相試験が行われたが、残念ながら効果がなく中止となった。本症例に見られたようなイマチニブに効果を示さないと考えられるc-kitバリエーション陰性のGISTに対する治療薬の開発は今後の課題となっている。

一般に骨盤内に充実性腫瘍を認めた場合は子宮筋腫、卵巣線維腫、転移性卵巣がんとともにGISTが鑑別点として挙げられる。GISTのMRI像の特徴としては、T2強調像にて中程度の信号強度を示す腫瘤であり、造影にて内部が出血や壊死に伴い不均一となること、腸管内の腫瘍であり浸潤像がないこと、サイズが5cmを超えて大きい場合は内部にしばしば嚢胞が見られる、などが挙げられる^{10) 11) 12)}。本症例の造影MRI像を後方視的に検討した結果、腫瘍サイズは5cmを超えていたが嚢胞は目立たず、また造影不均一性も乏しかった。当院放射線科医によると、腸管から発生している像も見られず、GISTを積極的に疑う所見に乏しいとの結論であった。腫瘍に入る血管像が認められていたことから、造影CTを撮影していれば血管支配が判明し、それが鑑別点となった可能性があるとの意見であった。

結 論

骨盤内の充実性腫瘤では卵巣腫瘍や子宮筋腫疑いであってもGISTであることを念頭に対応する必要がある。

文 献

- 1) Reynolds RM, Browning GG, Nawroz I, Campbell IW. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2003; 361: 1552-1554.
- 2) Zöller ME, Rembeck B, Odén A, Samuelsson M, Angervall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997; 79: 2125-2131.
- 3) Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 90-96.
- 4) 神津慶多, 河越環, 大塚泰弘, 藤嶋誠一郎, 上藤和彦. 空腸GISTを契機に診断された神経線維腫症1型の1例. *防医大誌* 2021; 46: 6-11.
- 5) 野口肇, 杉谷道治, 西村和彦, 落合匠, 岡田豪, 北島政幸, 神山博彦, 岡野匡雄. Von Recklinghausen病に合併し卵巣腫瘍と鑑別困難であった嚢胞性回腸gastrointestinal stromal tumorの1例. *日本消化器外科学会誌* 2004; 37: 716-720.
- 6) 母里淑子, 重安邦俊, 吉岡貴裕, 永坂岳司, 原賀順子, 香川俊輔, 寺石文則, 豊岡伸一, 平沢晃, 藤原俊義. 多発小腸GISTに対し手術を施行した神経線維腫症1型の1例. *家族性腫瘍* 2019; 19: 77-82.
- 7) 船水尚武, 尾崎貴洋, 峯田章, 大村健二, 若林剛. von Recklinghausen病に伴う出血性十二指腸GISTの1例. *日本腹部救急医学会雑誌* 2020; 40: 781-785.
- 8) 大塚裕之, 橋本泰司, 二宮基樹, 横山雄二郎, 坂下吉弘, 小林弘典, 迫田拓弥, 木建薫, 嶋本文雄, 宮本勝也. von Recklinghausen病に十二指腸gastrointestinal stromal tumorとソマトスタチン産生十二指腸神経内分泌腫瘍および神経鞘腫を合併した1例. *日本消化器外科学会雑誌* 2018; 51: 573-581.
- 9) Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, Whitcomb P, Martin S, Aschbacher-Smith LE, Rizvi TA, Wu J, Ershler R, Wolters P, Therrien J, Glod J, Belasco JB, Schorry E, Brofferio A, Starosta AJ, Gillespie A, Doyle AL, Ratner N, Widemann BC. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2016; 375: 2550-2560.
- 10) Nougaret S, Nikolovski I, Paroder V, Vargas HA, Sala E, Carrere S, Tetreau R, Hoeffel C, Forstner

- R, Lakhman Y. MRI of tumors and tumor mimics in the female pelvis: Anatomic pelvic space-based approach. *Radiographics* 2019; 39: 1205-1229.
- 11) Yu MH, Lee JM, Baek JH, Han JK, Choi BI. MRI features of gastrointestinal stromal tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203: 980-991.
- 12) Jiang ZX, Zhang SJ, Peng WJ, Yu BH. Rectal gastrointestinal stromal tumors: imaging features with clinical and pathological correlation. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3108-3116.

【連絡先】

村田 卓也

川崎医科大学産婦人科学 2

〒700-8505 岡山県岡山市北区中山下二丁目6番1号

電話：086-225-2111 FAX：086-232-8343

E-mail：tmurata@med.kawasaki-m.ac.jp