

CASE REPORT

von Recklinghausen 病に合併した肺癌の 1 家族例

寺本晃治<sup>1</sup>・川口 庸<sup>1</sup>・堀 哲雄<sup>1</sup>・  
北村将司<sup>1</sup>・花岡 淳<sup>1</sup>・手塚則明<sup>1</sup>

A Family Case of Lung Cancer Associated with von Recklinghausen's Disease

Koji Teramoto<sup>1</sup>; You Kawaguchi<sup>1</sup>; Tetsuo Hori<sup>1</sup>;  
Shoji Kitamura<sup>1</sup>; Jun Hanaoka<sup>1</sup>; Noriaki Tezuka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Shiga University of Medical Science, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** von Recklinghausen's disease (VRD) is an autosomal-dominant hereditary disorder that is rarely accompanied by malignant epithelial tumors. **Case 1 (Father).** A 74-year-old man was admitted to our hospital with hoarseness for 1 month. Radiographic examinations including X-ray films revealed a tumor in the left lung, swelling of the mediastinal lymph nodes, and a mass in the left adrenal gland. Based on mediastinoscopic biopsy, he was given a diagnosis of adenocarcinoma of the lung, cT4N2M1 stage IV, and received systemic chemotherapy. However, he then suffered repeatedly from ileus due to metastasis of the lung cancer to the ileum, and died of respiratory failure approximately 5 months after his first admission. **Case 2 (Son).** A 56-year-old man was referred to our hospital with cough for 1 month. Radiographic examinations showed a large tumor in the apex of the right lung, which was suspected to be lung cancer. The tumor was removed by right upper lobectomy and diagnosed pathologically as a pleomorphic carcinoma, pT3N0M0 stage IIB. He received adjuvant irradiation and chemotherapy, and is currently being followed-up. **Conclusion.** We report a rare family case of lung cancer associated with VRD, and review similar cases in the literature.

(JJLC. 2011;51:72-76)

**KEY WORDS** — von Recklinghausen's disease, Lung cancer, Family case

Reprints: Koji Teramoto, Department of Surgery, Shiga University of Medical Science, Seta-Tsukinowa, Otsu, Shiga 520-2192, Japan (e-mail: teramoto@belle.shiga-med.ac.jp).

Received September 8, 2010; accepted December 27, 2010.

**要旨** — **背景.** von Recklinghausen 病は常染色体優性の遺伝性疾患で悪性上皮性腫瘍の合併は稀である。 **症例 1 (父).** 74 歳, 男性. 約 1 ヶ月, 嗄声が持続するため当院を受診した. 胸部 X 線・CT で左肺腫瘍と縦隔リンパ節の腫脹を認め, 縦隔鏡検査で肺腺癌と診断した. 腹部 CT で左副腎転移を認め cT4N2M1 stage IV と診断し全身化学療法を施行したが, 経過中に小腸転移が出現しこれによるイレウスを繰り返した. 治療をゲフィチニブ内服やパクリタキセル単剤などに変更し継続したが効果なく, 呼吸不全より初診時より約 5 ヶ月後に死亡された.

**症例 2 (子).** 56 歳, 男性. 約 1 ヶ月, 咳嗽が持続するため近医より当院を紹介受診した. 胸部 X 線・CT で右肺尖部に径 10 cm 大の腫瘍を認め肺癌が疑われた. 右肺上葉切除術を施行し腫瘍は肺多形癌, pT3 (壁側胸膜浸潤) N0M0 stage IIB と診断した. 術後, 胸壁への放射線治療と全身化学療法を施行し, 現在, 経過観察中である. **結論.** 遺伝性の疾患に肺癌を合併した稀な 1 父子例を経験したので文献的考察とともに報告した.

**索引用語** — von Recklinghausen 病, 肺癌, 家族例

<sup>1</sup>滋賀医科大学呼吸器外科.  
別刷請求先: 寺本晃治, 滋賀医科大学呼吸器外科, 〒520-2192

滋賀県大津市瀬田月輪町 (e-mail: teramoto@belle.shiga-med.ac.jp).  
受付日: 2010 年 9 月 8 日, 採択日: 2010 年 12 月 27 日.

## はじめに

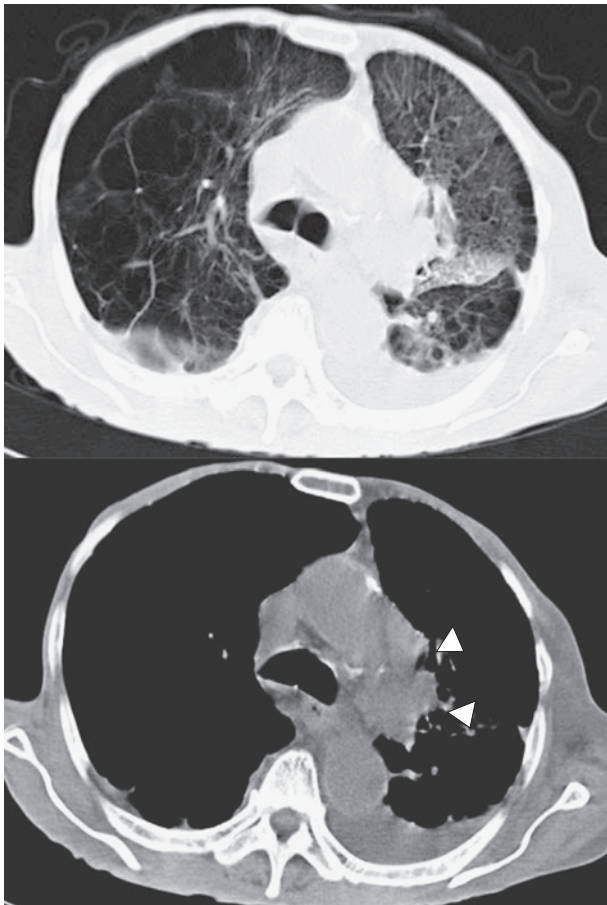
von Recklinghausen 病 (VRD) 神経線維腫症 (NF1) は多発神経線維腫と café-au-lait 斑を主徴とし、骨病変や眼病変などの多彩な症候を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。VRD には悪性腫瘍の合併が知られているが、それらの多くは非上皮性腫瘍であり上皮性悪性腫瘍の合併は稀である。今回、我々は VRD に合併した肺癌の 1 家族例 (父子例) を経験したので報告する。

## 症例 1 (親)

症例：74 歳，男性。

主訴：嘔声。

現病歴：約 1 ヶ月，嘔声と咳嗽が持続するため当院を受診した。胸部 X 線で左上肺野に腫瘤影を認め、胸部 CT (Figure 1) では気腫性変化を基礎として左肺上葉に上縦隔に浸潤する 3 cm 大の腫瘤と縦隔リンパ節の腫脹，また腹部 CT で左副腎の腫大を認めた。画像所見から肺癌が疑われ精査のため入院になった。



**Figure 1.** Chest CT scan shows a mass extending to the mediastinum and pulmonary emphysema.

既往歴：53 歳時に多発神経線維腫と特徴的な café-au-lait 斑から VRD と診断された。

家族歴：母親が VRD。

喫煙歴：B.I. 1000。

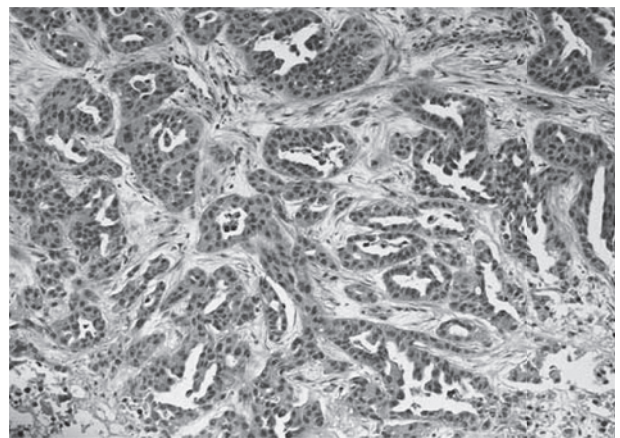
治療経過：当院初診より 1 ヶ月後に縦隔鏡検査を行い、縦隔リンパ節の生検の結果、肺腺癌と診断した (Figure 2)。臨床病期は T4 (縦隔浸潤) N2M1 (左副腎) stage IV と判断し、治療はネダプラチン+ドセタキセルによる全身化学療法を施行した。1 コース終了の時点での治療効果は SD であったが、2 コース目開始前にイレウスを発症した。ネダプラチン+ドセタキセル 2 コース目を断念し、イレウス改善後にゲフィチニブの内服を開始した。また同時に、縦隔への放射線治療を開始したが、治療開始 10 日目に再度、イレウスを発症した。イレウスは改善、再燃を繰り返し、当院初診より 4.5 ヶ月後に腹部 CT で小腸腫瘍を認めた。VRD による神経線維腫を疑ったが、繰り返すイレウスの治療のために小腸切除を施行し病理組織検査の結果、肺腺癌の小腸転移と診断された。その後、肺癌に対する治療はゲフィチニブ内服の継続やパクリタキセル単剤投与などを行ったが効果なく、左肺炎から呼吸不全に至り、初診時より約 5 ヶ月後に死亡された。

## 症例 2 (子)

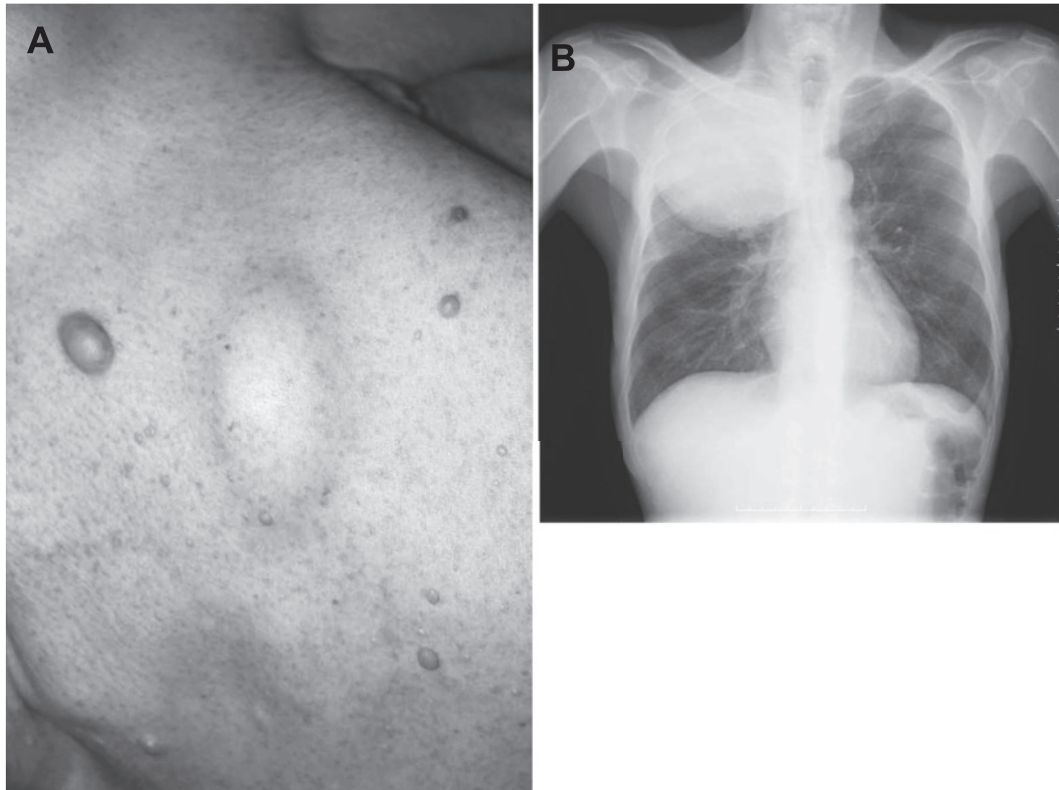
症例：56 歳，男性。

主訴：咳嗽。

現病歴：約 1 ヶ月，咳嗽が持続するため近医より当院内科を紹介受診した。胸部 X 線 (Figure 3B)・CT (Figure 4) で気腫性変化と右肺尖部に径 10 cm 大の腫瘍を認め肺癌が疑われた。気管支鏡検査を施行されたが、確定診断が得られなかったため、診断および治療のために当



**Figure 2.** Microscopic findings of the resected specimen show adenocarcinoma of the lung (hematoxylin-eosin (HE) stain).



**Figure 3.** A. Numerous subcutaneous tumors and café-au-lait spots were noted. B. Chest X-ray film shows a huge mass in the right lung.

科を受診した。

既往歴：49歳時に多発神経線維腫と特徴的な café-au-lait 斑から VRD と診断された (Figure 3A)。

家族歴：父親と祖母が VRD。

喫煙歴：B.I. 400。

治療経過：当院初診 1 ヶ月後に右肺上葉切除術およびリンパ節郭清 (ND2a) を施行した。腫瘍は壁側胸膜に浸潤していたが筋層や肋骨への浸潤は認めなかった (Figure 5A)。病理組織検査の結果、肺多形癌と診断し (Figure 5B)、病理病期は T3 (壁側胸膜浸潤) NOMO stage IIB と診断した。術後、胸壁への放射線治療 (60 Gy) を施行したが、治療終了の時点 (術後 2 ヶ月) で右胸腔内胸壁の非照射領域に 2 ヶ所の再発転移巣が出現した。その後、シスプラチンと CPT-11 による全身化学治療を計 4 コース施行したところ、右胸腔内の再発巣に対する治療効果は PR (縮小率 30%) であった。貧血が出現したためにさらに治療は行わずに、経過観察中である。

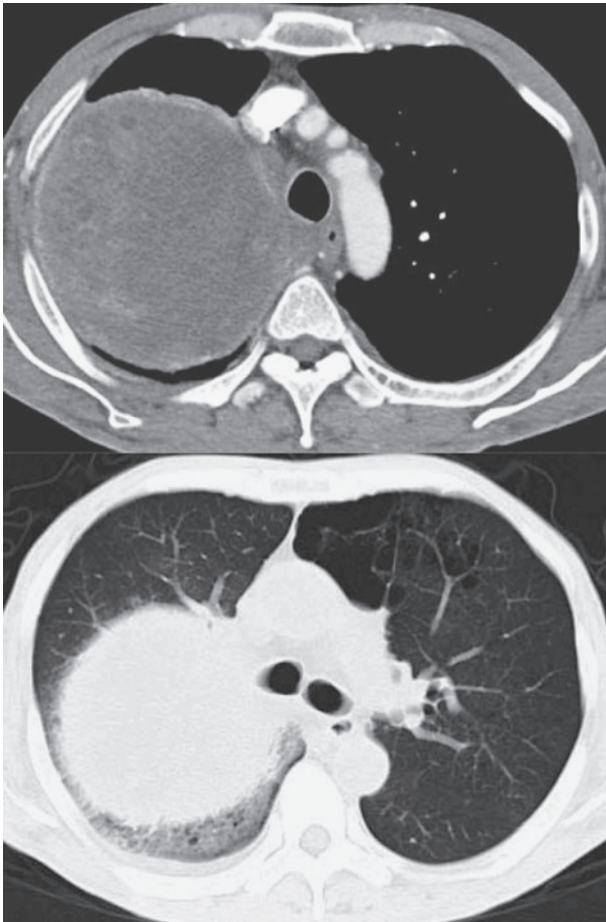
## 考 察

VRD に合併する悪性腫瘍は非上皮性悪性腫瘍が主体で、それらの頻度は神経線維肉腫や悪性神経鞘腫などの末梢神経由来の悪性腫瘍が約 2%、硬膜腫や星細胞腫な

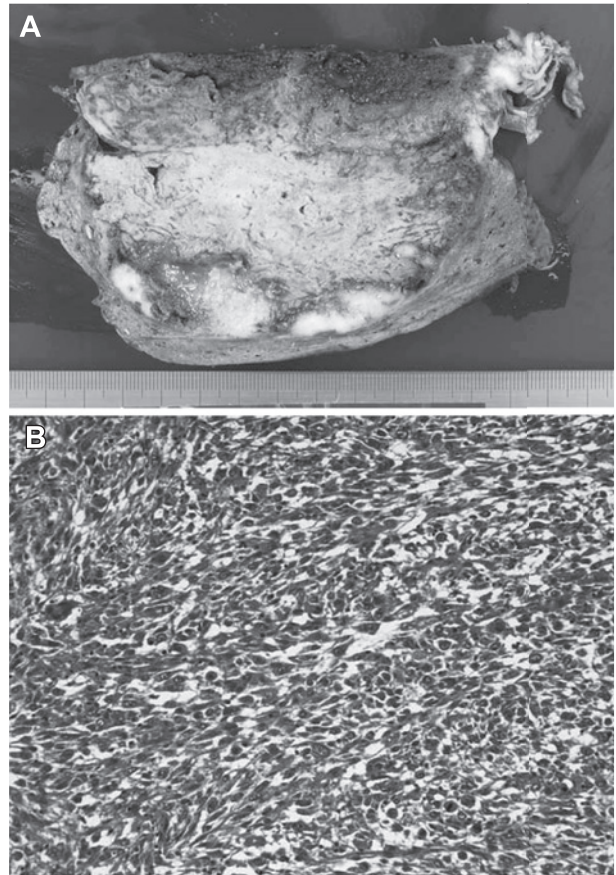
どの脳腫瘍が数%以下と報告されている。<sup>1</sup> 一方で上皮性悪性腫瘍の合併は稀で、中でも VRD に肺癌を合併する頻度は 0.26~0.9% と極めて稀である。<sup>2,3</sup> 今回、検索し得た範囲では 1983~2010 年の間に VRD に合併した肺癌症例は 59 例 (論文発表 29 例、会議録 30 例) であった。<sup>4,8</sup> これに自験例 2 例を加えて検討を行った (Table 1) が、家族例は自験例が初めての報告であった。

VRD に合併した肺癌症例の平均年齢は記載のあった 52 例で解析でき、 $58.5 \pm 11.6$  歳 (36~80 歳) であり、肺癌一般より比較的若い年齢で発症する傾向が見られた。性別の報告例は 54 例で男性 42 例、女性 12 例であった。男女比は 3.5 : 1 で肺癌一般と概ね同程度であった。家族歴については 30 例で記載があり、そのうち、13 例が VRD の家族歴を有していた。そのうち、親が VRD であった症例は 9 例 (9/30 = 30%) に過ぎなかった。これとは逆に VRD の家族歴がなかった症例は 17 例 (17/30 = 56.7%) であった。VRD は常染色体優性の遺伝性疾患であるが、患者の 70% 以上は原因遺伝子の突然変異により生じる孤発例である。<sup>1</sup> 我々が調査した 30 例の肺癌症例においても、その家族歴が 30% と同様の傾向が認められた。肺癌の発生部位に関しては 52 例 54 病変について解析できた。このうち右肺が 36 病変 (上葉 25、中葉





**Figure 4.** Chest CT scan shows a huge mass in the upper lobe of the right lung and pulmonary emphysema.



**Figure 5.** A. Macroscopic and B. microscopic (HE stain) findings show pleomorphic carcinoma of the lung.

**Table 1.** Summary of Reported Cases of VRD with Lung Cancer

Age (52)	Average (median)	36-80 (58.5 ± 11.6)
Gender (54)	Male/Female	42/12
Family history of VRD (30)	Yes/No	13/17
Location of lung cancer (54)	R (U/M/L/H/UN)	36 (25/2/6/1/2)
	L (U/L/H)	18 (10/7/1)
Pathology (56)	Ad/Sq/La/AdSq/Pleo/Sm	30/12/8/1/1/4

R: right lung, L: left lung, U: upper lobe, M: middle lobe, L: lower lobe, H: hilum, UN: unknown, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, La: large cell carcinoma, AdSq: adenosquamous cell carcinoma, Pleo: pleomorphic carcinoma, Sm: small cell carcinoma.

2, 下葉 6, 肺門部 1, 不明 2), 左肺が 18 病変(上葉 10, 下葉 7, 肺門部 1)と右肺上葉に多い傾向にあった。肺癌の組織型は 55 例 56 病変で解析でき, 内訳は腺癌 30 病変 (53.6%), 扁平上皮癌 12 病変 (21.4%), 大細胞癌 8 病変 (14.3%), 腺扁平上皮癌 1 病変, 多形癌 1 病変, 小細胞癌 4 病変 (7.1%) で肺癌一般の組織型の割合と概ね同程度であった。肺癌とその他の悪性腫瘍を合併した症例は 13

例あり, このうち肺癌とその他の上皮性悪性腫瘍を合併した症例は 6 症例 (甲状腺癌 2 例, 副甲状腺癌, 乳癌, 腎癌, 十二指腸カルチノイド, 各 1 例) と通常の肺癌より多い傾向であった。治療は肺癌一般と同様に行われているが, 治療後の経過・予後については 29 例で記載があった。このうち死亡例は 18 例あり, 1 年以内の死亡例は 14 例 (14/18 = 77.8%) があった。IIIB 期 + IV 期での平

均生存期間は6.5ヶ月と、進行例での予後は不良であると考えられた。

VRDは遺伝性の全身性母斑症であるが、本疾患に悪性腫瘍が合併する機序としてはVRDの原因遺伝子であるNF-1の関与が考えられている。NF-1は17番染色体長腕上(17q11.2)に座位しているが、VRDにおいてはNF-1の遺伝子変異が考えられている。<sup>9,10</sup> NF-1の遺伝子産物であるneurofibrominはRas癌遺伝子産物であるRas蛋白を不活性型にするGTPase-activating proteinとしての機能を有し、癌化の抑制に関与している。<sup>11</sup> VRDにおいてはNF-1の変異のためにneurofibrominの機能異常を生じてRas蛋白の抑制作用が低下するために、癌化が促進されるものと考えられる。特に自験例では家族内発生という点から、肺癌の発症に変異したNF-1の関与が考えられる。

もう1点、VRDに肺癌が合併する機序として考えられていることは、VRDに比較的高率に合併する気腫性肺嚢胞や間質性肺炎の関与である。MassaroらはVRD症例76例中19例(25.0%)に気腫性肺嚢胞を合併したと報告している。<sup>12</sup> 今回の我々の文献的考察では気腫肺の合併の有無については自験例2例を含む61例中19例で記載があり、このうち気腫性肺嚢胞を合併していた症例は15例であった。この15例のうち、喫煙歴の記載のあった12例でのB.I.の平均は940であった。このことから喫煙が気腫性肺嚢胞を母体とした肺癌の発症を促進させている可能性、また逆に気腫性肺嚢胞の発生をさらに促進させ肺癌の発症を高めている可能性も考えられる。

VRDに合併する肺癌は比較的若い年代で発症し、進行例では予後不良であることを考慮すると、VRDにおいては肺癌の合併を念頭に置いた経過観察が重要であると考えられる。

## まとめ

VRDに合併した肺癌の1家族例について文献的考察を加えて報告した。VRDに合併する肺癌は稀であるが、

家族例は自験例が初めての報告であった。VRDに合併する肺癌の特徴を理解し、VRDにおいては肺癌の合併を念頭に置いた経過観察が必要であると考えられた。

## REFERENCES

1. 新村真人. レックリングハウゼン病. 皮膚臨床. 2004;46:1011-1020.
2. 新村真人. レックリングハウゼン病に合併してみられた悪性腫瘍. 皮膚臨床. 1972;14:365-379.
3. Brasfield RD, Das Gupta TK. Von Recklinghausen's disease: a clinicopathological study. *Ann Surg.* 1972;175:86-104.
4. 糸井和美, 柳原一広, 大久保憲一, 桑原正喜. Recklinghausen病に合併してみられた肺癌の1症例. 日胸疾会誌. 1992;30:317-321.
5. 笠島 学, 杉山茂樹, 北川正信, 津田基晴, 龍村俊樹, 山本恵一. 胸腔内迷走神経神経線維腫を伴う von Recklinghausen病に合併した肺癌の1例. 肺癌. 1994;34:417-422.
6. 四方裕夫, 上田善道, 土島秀次, 野中利通, 渡邊洋宇, 松原純一. von Recklinghausen病に合併した肺扁平上皮癌の1例. 日臨外会誌. 2001;62:2896-2899.
7. 龍田眞行, 古河 洋, 今村博司, 石田秀之, 榎谷誠三, 星田義彦. Recklinghausen病に肺癌および腎癌が重複合併した1例. 日臨外会誌. 2001;62:2570-2573.
8. 佐藤未来, 若林 修, 荒谷義和, 地主英世, 吉田史彰. von Recklinghausen病に肺癌・胃 gastrointestinal stromal tumor・十二指腸カルチノイドを合併した1剖検例. 日呼吸会誌. 2009;47:798-804.
9. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell.* 1990;62:187-192.
10. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science.* 1990;249:181-186.
11. Xu GF, O'Connell P, Viskochil D, Cawthon R, Robertson M, Culver M, et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell.* 1990;62:599-608.
12. Massaro D, Katz S. Fibrosing alveolitis: its occurrence, roentgenographic, and pathologic features in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Am Rev Respir Dis.* 1966;93:934-942.