

CASE REPORT

von Recklinghausen 病に過誤腫, 肺癌が合併した 1 切除例

鈴木基弘¹・石橋洋則¹・高崎千尋¹・
藤原直之¹・明石 巧²・大久保憲一¹

von Recklinghausen Disease with Pulmonary Hamartoma and Lung Cancer

Motohiro Suzuki¹; Hironori Ishibashi¹; Chihiro Takasaki¹;
Naoyuki Fujiwara¹; Takumi Akashi²; Kenichi Okubo¹

¹Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan; ²Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** von Recklinghausen disease is an autosomal-dominant hereditary disorder sometimes accompanied by carcinoma but rarely by hamartoma. **Case.** A 66-year-old man with von Recklinghausen disease was found to have an abnormal shadow in the right upper lung field during a routine health check. The chest computed tomography demonstrated a 69 × 41 mm nodule invading the chest wall in the right upper lobe and a 20-mm nodule in the right S⁶. Transbronchial biopsy revealed non-small cell lung cancer which was classified as cT3N0M0. Resection of the right upper lobe with chest wall and partial resection of the right S⁶ was performed. Postoperative histological examination revealed the tumor in S⁶ was a hamartoma. Although von Recklinghausen disease is a risk factor for various malignant tumors and is often accompanied with pulmonary bullae, von Recklinghausen disease with lung cancer is rare. On the other hand, pulmonary bullae and hamartoma can be associated with lung cancer. To the best of our knowledge, no case of synchronous pulmonary hamartoma and lung cancer in patients with von Recklinghausen disease has been reported. **Conclusion.** We report a very rare case of von Recklinghausen disease with lung cancer and pulmonary hamartoma.

(JJLC. 2012;52:320-325)

KEY WORDS — Pulmonary hamartoma, Lung cancer, von Recklinghausen disease

Reprints: Motohiro Suzuki, Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan.

Received December 28, 2011; accepted May 28, 2012.

要旨 — **背景.** von Recklinghausen 病は悪性腫瘍をしばしば合併するが、過誤腫を合併することは稀である。**症例.** 66 歳、von Recklinghausen 病の男性。検診で右上肺野に胸部異常陰影を指摘された。胸部 CT 検査では右上葉に 69 × 41 mm の腫瘍、右 S⁶ に 20 mm の結節を認めた。経気管支生検により非小細胞肺癌の病理像を認め、原発性肺癌 cT3N0M0 と診断した。右上葉と胸壁合併切除および S⁶ 部分切除を施行した。病理診断の結果 S⁶ 腫瘍は肺過誤腫であった。今までに von Recklinghausen 病に原発性肺癌と肺過誤腫を合併した報告はない。von

Recklinghausen 病は悪性腫瘍発症の危険因子であるが、原発性肺癌を合併した報告は稀である。一方で、von Recklinghausen 病では気腫性嚢胞を合併することは多いが、気腫性嚢胞や肺過誤腫は原発性肺癌の発症に関与すると言われている。したがって、本症例は von Recklinghausen 病における悪性腫瘍発症機構を考える上で興味深い。**結論.** von Recklinghausen 病に原発性肺癌と肺過誤腫を合併した稀な症例を経験したので報告した。**索引用語** — 肺過誤腫, 肺癌, von Recklinghausen 病

¹東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科呼吸器外科学分野；
²東京医科歯科大学医学部附属病院病理部。
別刷請求先：鈴木基弘，東京医科歯科大学大学院医歯学総合研

究科呼吸器外科学分野，〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45。
受付日：2011 年 12 月 28 日，採択日：2012 年 5 月 28 日。

はじめに

von Recklinghausen 病 (以下 R 病) に、肺癌、肺過誤腫を合併した症例を経験した。これまで、R 病に肺癌が合併する報告、肺癌に肺過誤腫が合併する報告はそれぞれ散見されるが、三者が合併する症例は稀であり、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：66 歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

生活歴：喫煙 30 本/日，20～56 歳。

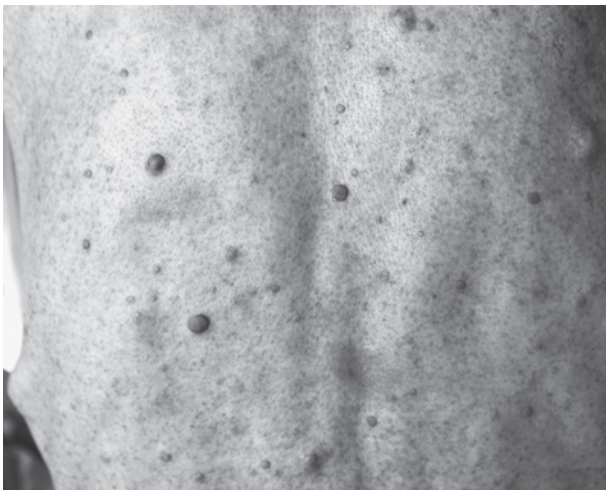


Figure 1. Numerous subcutaneous tumors and café-au-lait spots were noted.

家族歴：父 原発性肺癌。R 病の家族歴は不明。

既往歴：R 病 (40 歳ごろ皮膚病変で指摘)，高血圧 (57 歳より指摘)，脳出血 (56 歳)。

現病歴：2011 年 3 月に検診で胸部異常陰影を指摘され，近医にて胸部 CT 検査を施行し右上葉腫瘤を指摘された。7 月に胸部単純 X 線検査にて腫瘤の増大を認めたため，当院呼吸器内科にて精査され，手術目的で当科紹介となった。

入院時現症：身長 158 cm，体重 39 kg。胸部，腹部，腰部，上腕にかけて拇指頭大～小指頭大の多発性神経線維腫とカフェオレ斑を認めた (Figure 1)。

検査所見

末梢血・生化学検査では異常を認めなかった。腫瘍マーカーは CEA 1.7 ng/ml，CA19-9 2.6 U/ml，SLX 33 U/ml，SCC 0.5 ng/ml 以下，NSE 8.1 ng/ml，ProGRP 35.0 pg/ml，シフラ 1.0 ng/ml 以下と正常範囲内であった。

胸部 X 線所見：2011 年 2 月の胸部 X 線では，右上肺野に 20 mm 程度の辺縁不整な腫瘤影を認め (Figure 2A)，7 月には 48×46 mm まで増大を認めた (Figure 2B)。

胸部 CT 所見：2011 年 2 月の胸部 CT では，右肺尖部 S¹ 区域に辺縁不整，内部不均一で胸壁に広く接する 30×20 mm の腫瘤を認めた (Figure 3A)。同年 7 月には，腫瘤は 69×41 mm に増大し，第 2～4 肋骨に接し肋間筋浸潤を疑った (Figure 3B)。S⁶ に 20 mm ほどの辺縁整で均一濃度の結節影，右中肺野に気腫性嚢胞を認めた (Figure 3C)。

FDG-PET 所見：右肺尖部の 58×43 mm の腫瘤は

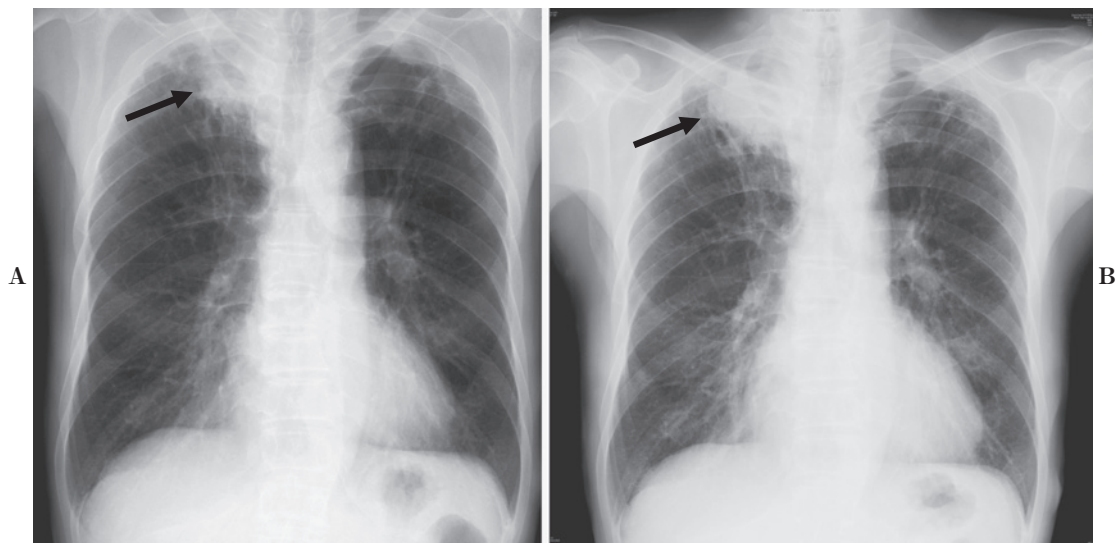


Figure 2. Chest X-ray. Chest X-ray film shows a 20×20 mm mass in the right lung at admission (A) and a 48×46 mm mass 5 months after admission (B).

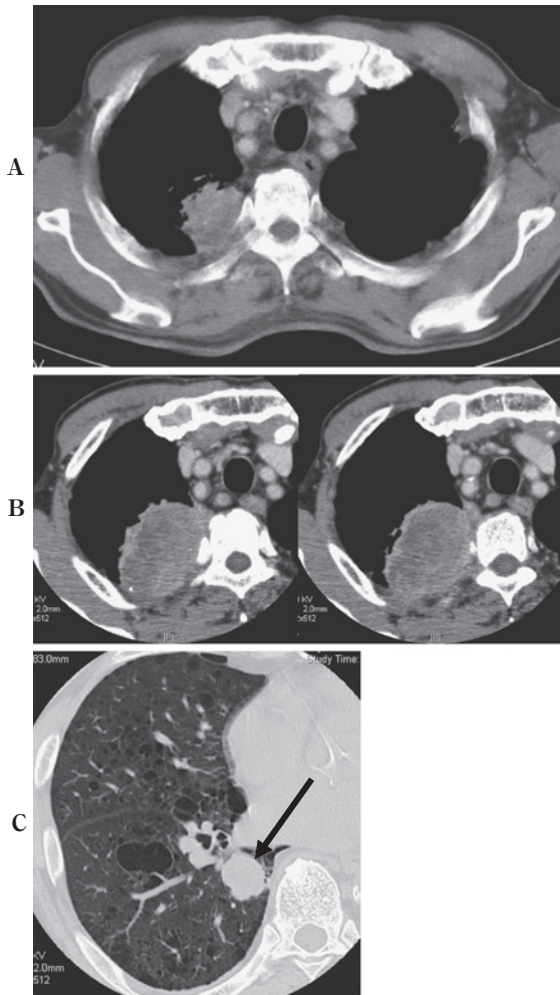


Figure 3. Chest CT. Chest CT scan shows pulmonary emphysema and a 30×20 mm mass in the right S¹ lung (A), and a 20×20 mm mass in the right S⁶ lung (C), on admission. It increased to a 69×41 mm mass invading the chest wall, 5 months after admission (B).



Figure 4. FDG-PET shows a 58×43 mm mass with SUVmax 13.9 in the right S¹ tumor.

SUVmax 13.9 と FDG の集積を伴っていた (Figure 4). 右 S⁶ の結節には FDG 集積は認められなかった. 全身皮下に境界明瞭, 辺縁平滑な低濃度結節が多発し, 左大腿近位外側の 25×15 mm の結節には SUVmax 1.2 の淡い FDG 集積を伴っていた.

また, 脳 MRI 検査では明らかな転移は認めず, 右上葉肺腫瘍に対し気管支鏡検査を施行し, 経気管支生検により低分化非小細胞肺癌と診断された.

以上より, 胸壁浸潤を伴う原発性肺癌 (右 S¹, 非小細胞肺癌, cT3N0M0, stage IIB) と, 右 S⁶ 腫瘍に対して右上葉, 第 2~4 肋骨合併切除, リンパ節郭清および右 S⁶ 肺部分切除を予定した.

手術所見

高位後側方, 第 4 肋間で開胸した. 腫瘍は肉眼的に第 2, 3 肋間筋に浸潤しており, 腫瘍より 2 cm 離して肋骨を切離し, 右上葉, 第 2~4 肋骨合併切除, リンパ節郭清を施行した. 右下葉 S⁶ の腫瘍は部分切除を施行し, 術中迅速診断にて過誤腫と診断された.

手術時間は 2 時間 42 分, 出血量は 252 ml であった.

病理所見

1. 右肺上葉腫瘍

S¹ に広がる境界比較的明瞭, やや不規則形の最大径 7

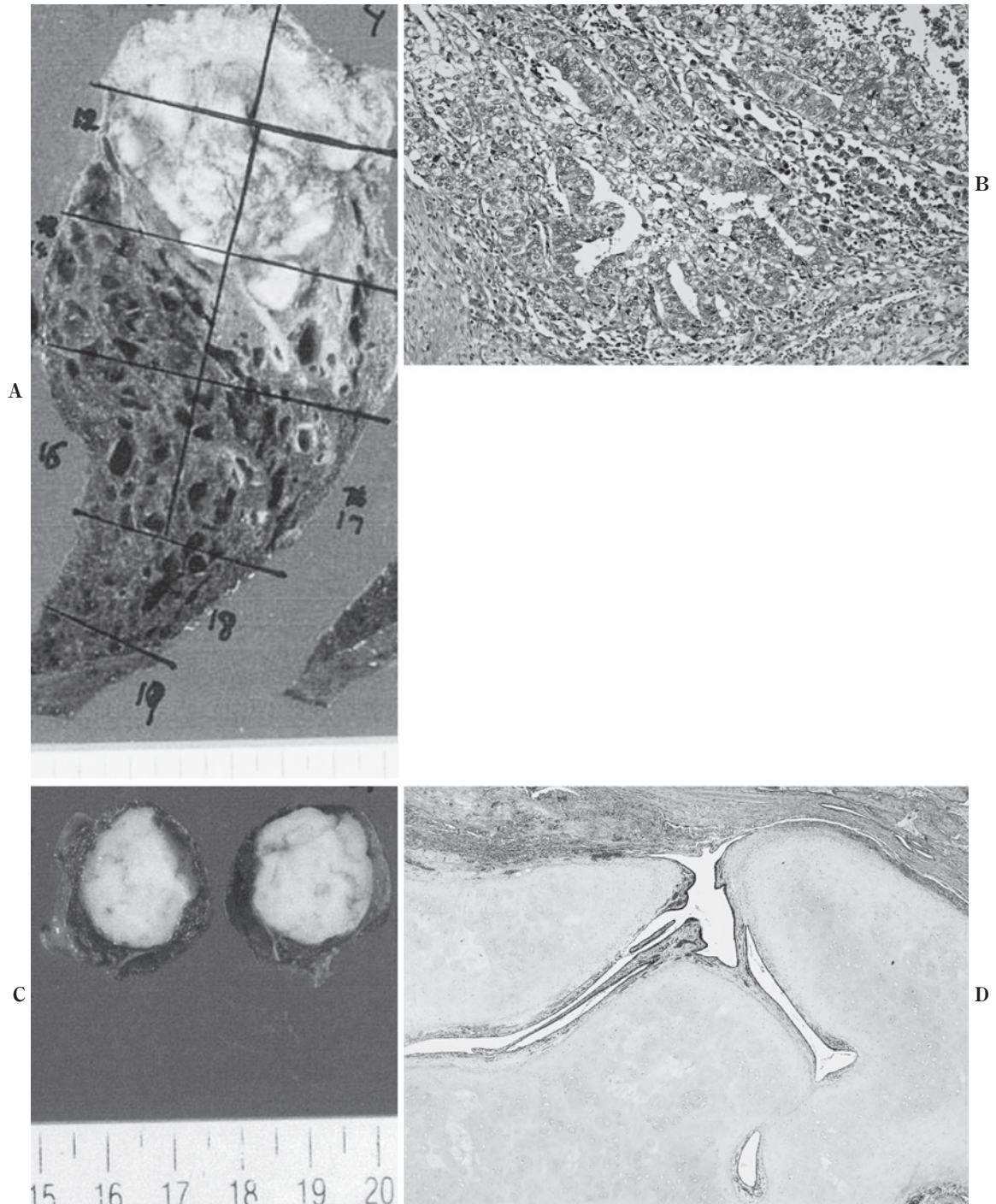


Figure 5. The right S¹ white tumor measures 70 mm with 2nd and 3rd ribs (A) and microscopic findings show adenocarcinoma (B) ($\times 200$). The right S⁶ white and elastic hard tumor measures 17 mm (C) and was diagnosed as pulmonary hamartoma (D) ($\times 20$).

cmの乳白色調充実性腫瘤 (Figure 5A) で、腫瘍細胞は淡明～好酸性の円形の胞体を持ち、部分的に軽度の多形性があり、核分裂像が目立ち、solid adenocarcinoma と診断された (Figure 5B)。腫瘍は臓側胸膜を越え、壁側胸膜に一部浸潤していたが、肋間筋や肋骨への浸潤は見られ

なかった。

2. S⁶部分切除腫瘍

17 mm 大の白色、境界明瞭な腫瘍で、組織学的に分葉状の軟骨組織と、気管支上皮に裏打ちされた管腔を認め、過誤腫と診断された (Figure 5C, 5D)。

以上より、右上葉原発性肺腺癌、pT3N0M0 stage IIBと診断され、現在術後抗腫瘍治療（carboplatin + paclitaxel 4 コース）を施行し無再発、経過観察中である。

考 察

1882年、Friedrich Daniel Recklinghausenが、神経鞘結合組織細胞を起源とする腫瘍の症例を報告して以来、本症はvon Recklinghausen病（R病）と呼ばれている。R病は多発性の神経線維腫、皮膚のカフェオレ斑と呼ばれる特有な色素斑を主徴とし、骨病変、眼病変、神経鞘腫、脊髄腫瘍、貧血母斑、母斑性黄色内皮腫など多彩な症候を呈する。常染色体優性遺伝性の疾患で、発生頻度は10万人に30～40人とされ、悪性腫瘍との合併も多く、中でも神経線維肉腫との合併が最も頻度の高いものとされている。¹しかし、R病に合併する肺癌は少なく、BrasfieldらによればR病110例中1例（0.9%）に過ぎない。²我が国のR病合併肺癌の報告は、我々の調べた範囲内では本例を含め62例である。本例を除いた過去の61例では平均年齢58.5±11.6歳、男女比7:2、肺癌は右上葉に多く、病理組織型は腺癌が最も多かった。³本例は、66歳、男性、右上葉、腺癌であり、R病に合併する肺癌としては典型的な症例と言える。

近年、R病の原因遺伝子は17番染色体の17q11.2に位置するNF1遺伝子であることが明らかになっている。NF1遺伝子をコードする蛋白はGAP（GTPase activating protein）の触媒領域と相同性を有し、RAS蛋白と相互作用し細胞の成長の制御に関わると考えられている。⁴また、R病と悪性腫瘍が合併する分子遺伝学的背景としてMenonらは悪性神経線維腫の発生には17pの欠失、p53の遺伝子変異が関与していると述べている。⁵

一方、R病に気腫性嚢胞を合併する頻度は高く、Massaroらは、R病の76例中19例（25%）に合併したと報告している。⁶その要因としてR病では、nerve growth factorの増加によりエラスチンが分解され、その結果肺胞壁が脆弱化し気腫性変化を引き起こす可能性が指摘されている。⁷その一方で、一般に気腫性嚢胞は肺癌発生の危険因子であり、肺癌を発生する頻度は気腫性嚢胞のない場合の32倍であったと報告されている。⁸本例においても気腫性嚢胞を合併しており、R病での肺癌発症の主な病因背景として気腫性嚢胞が存在している可能性も考えられる。

本例では、さらに過誤腫を合併していた。肺過誤腫は上皮性成分と間葉性成分を含む良性腫瘍であり、14q24と6p21の組み換えが7例中3例で認められたとする報告がある。⁹肺過誤腫においては高い肺癌合併率が知られており、米山らは肺過誤腫の13.7%、Karasikは7.7%に肺癌を合併したと報告している。^{10,11}また、Ribetらは

肺過誤腫合併例の肺癌発生率は肺過誤腫を認めない症例と比較し6.6倍高いと報告している。¹²肺過誤腫と肺癌が合併する理由として、米山は癌家族歴、肺、胸壁形成異常の併存の関与を指摘しているが、本例ではいずれも認められなかった。肺過誤腫の治療としてGuoらは、過誤腫は増大、再発の傾向があり、慢性的な炎症が悪性腫瘍の発達に寄与しうるため、径2.5 cm以上、または悪性腫瘍が除外できない症例においては、手術を行うべきであると提案している。¹³本例は2.0 cmであるが治療的診断の意味もあり、部分切除を行った。

英文にてR病に肺過誤腫が合併した報告例はあるが、邦文では、我々の検索した範囲において、R病と肺過誤腫合併の報告例はなかった。¹⁴一方、R病では、高率に淡蒼球、脳幹、小脳白質に過誤腫を合併する報告もあり、R病に肺過誤腫は十分合併しうると言える。¹⁵本例のように肺過誤腫、肺癌とR病の合併した報告は稀な例であると考えられるが、肺過誤腫、肺癌、R病はそれぞれ関連が報告されており、症例の集積によりR病における肺癌発症の遺伝学的背景、器質的機序が明らかになることが期待される。

まとめ

R病に肺癌、肺過誤腫を合併した1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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—特に神経線維肉腫について—. 皮膚臨床. 1972;14:365-379.
2. Brasfield RD, Das Gupta TK. Von Recklinghausen's disease: a clinicopathological study. *Ann Surg.* 1972;175:86-104.
3. 寺本晃治, 川口 庸, 堀 哲雄, 北村将司, 花岡 淳, 手塚則明. von Recklinghausen 病に合併した肺癌の1家族例. 肺癌. 2011;51:72-76.
4. 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.
5. Menon AG, Anderson KM, Riccardi VM, Chung RY, Whaley JM, Yandell DW, et al. Chromosome 17p deletions and p53 gene mutations associated with the formation of malignant neurofibrosarcomas in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87:5435-5439.
6. 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.
7. 永井英明, 倉島篤行, 米田良蔵, 小松彦太郎, 高橋健一. 多発性気腫性嚢胞及び肺癌を合併したRecklinghausen

- 病の1例. 日胸疾会誌. 1989;27:625-629.
8. Stoloff IL, Kanofsky P, Magilner L. The risk of lung cancer in males with bullous disease of the lung. *Arch Environ Health*. 1971;22:163-167.
 9. Johansson M, Dietrich C, Mandahl N, Hambræus G, Johansson L, Clausen PP, et al. Recombinations of chromosomal bands 6p21 and 14q24 characterise pulmonary hamartomas. *Br J Cancer*. 1993;67:1236-1241.
 10. 米山武志, 小池 薫, 江口研二, 野守裕明, 児玉哲郎, 西山祥行. 肺癌の bed side epidemiology—肺過誤腫合併症例の検討—. 日胸. 1986;45:199-206.
 11. Karasik A, Modan M, Jacob CO, Lieberman Y. Increased risk of lung cancer in patients with chondromatous hamartoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;80:217-220.
 12. Ribet M, Jaillard-Thery S, Nuttens MC. Pulmonary hamartoma and malignancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:611-614.
 13. Guo W, Zhao YP, Jiang YG, Wang RW, Ma Z. Surgical treatment and outcome of pulmonary hamartoma: a retrospective study of 20-year experience. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27:8.
 14. Poyrazoglu H, Tor F, Avşar MK, Bayraktar I, Ulus T. Endobronchial hamartoma in a case with neurofibromatosis. *Adv Ther*. 2008;25:245-248.
 15. 田実謙一郎, 時村 洋, 笠毛静也, 馬場好一, 平原一穂, 朝倉哲彦. von Recklinghausen 病に合併した hypothalamic hamartoma の1例. 小児の脳神経. 1992;17:123-128.