

## 巨大膀胱憩室による排尿症状を契機に 診断された神経線維腫症 I 型の 1 例

前阪 郁賢<sup>1</sup>, 大森 千尋<sup>1</sup>, 中濱 智則<sup>1</sup>, 松本 吉弘<sup>1</sup>  
岸野 辰樹<sup>2</sup>, 辻本 賀洋<sup>2</sup>, 百瀬 均<sup>1</sup>

<sup>1</sup>独立行政法人地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター泌尿器科

<sup>2</sup>高の原中央病院泌尿器科

### A CASE OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 PRESENTING VOIDING SYMPTOMS CAUSED BY GIANT BLADDER DIVERTICULUM

Fumisato MAESAKA<sup>1</sup>, Chihiro OHMORI<sup>1</sup>, Tomonori NAKAHAMA<sup>1</sup>, Yoshihiro MATSUMOTO<sup>1</sup>,  
Tatsuki KISHINO<sup>2</sup>, Shigehiro TSUJIMOTO<sup>2</sup> and Hitoshi MOMOSE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology,

Japan Community Health-Care Organization Hoshigaoka Medical Center

<sup>2</sup>The Department of Urology, Takanohara Central Hospital

A 40-year-old man complaining of voiding symptoms was referred to our hospital for further examinations and treatment of giant bladder diverticulum and possibly underlying neurogenic bladder dysfunction. Because computed tomography and magnetic resonance imaging revealed the presence of a tumorous lesion covering the bladder diverticulum, transurethral biopsy was performed to elucidate its pathological characteristics. Through the histopathological examination of the biopsy specimens the tumorous lesion was diagnosed as ganglioneuroma which was benign. The whole diverticulum with the concomitant tumor lesion was surgically excised. Full examination of the surgical specimen concluded the final histopathological diagnosis of the tumor to be plexiform neurofibroma. As multiple café-au-lait spots were found on the patient's skin, he was clinically diagnosed with neurofibromatosis type 1.

(Hinyokika Kyo 65 : 513-517, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_65\_12\_513)

**Key words :** Plexiform neurofibroma of the bladder, Bladder diverticulum, Neurofibromatosis type 1

#### 緒 言

蔓状神経線維腫は主に皮膚に発生する良性腫瘍であり膀胱での発生は非常に稀である。今回われわれは、蔓状神経線維腫に覆われた巨大膀胱憩室のために高度な排尿障害を呈する症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

患 者：40歳，男性

主 訴：排尿困難

既往歴：特記事項なし

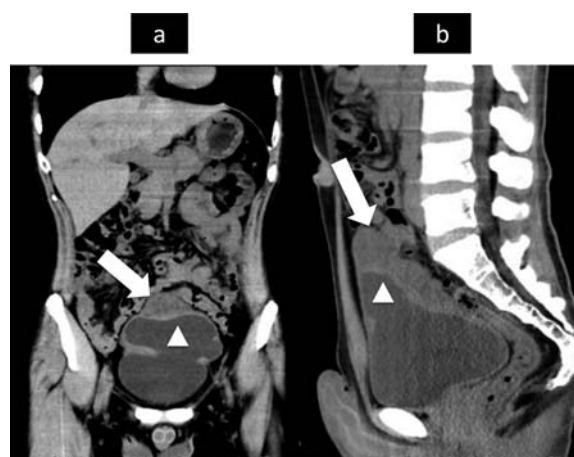
家族歴：特記事項なし

現病歴：数年前より排尿困難を認め、3カ月前より症状が増悪したため前医を受診した。多量の残尿と単純CTで巨大な膀胱憩室および膀胱壁の肥厚が認められたため、神経因性膀胱の疑いと診断され、精査加療目的で当科紹介受診となった。

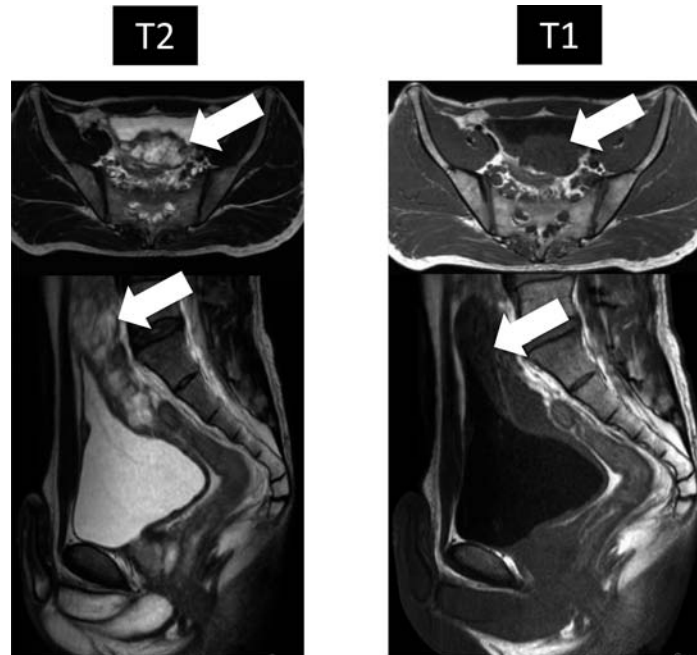
現 症：身長 166 cm，体重 56.4 kg，血圧 107/70 mmHg，体温 36.5℃，脈拍 70 bpm，顔貌正常。背部に大小不同の淡褐色の皮疹を認めた。

検査結果：血液生化学検査，尿沈渣に異常を認めなかった。尿細胞診検査は陰性であった。

骨盤単純 CT：膀胱頂部に 5×6×11 cm 大の膀胱憩



**Fig. 1.** Plain computed tomography images of coronal section (a) and sagittal section (b). White triangles show giant bladder diverticulum (5.0×6.0×11.0 cm). White arrows show tumorous lesion being located as covering the bladder diverticulum.



**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging. Tumors (white arrows) were demonstrated with hyperintensity in T2-weighted images and with hypointensity in T1-weighted ones.

室が存在し、憩室を包む形で、膀胱頂部から後壁にかけて連続する不整な腫瘍性病変を認めた (Fig. 1a, b).

膀胱超音波断層法：膀胱憩室周囲の腫瘍性病変には比較的豊富な血流が認められ、腫瘍性病変が疑われた。

尿道膀胱鏡検査：尿道には異常を認めず、膀胱頂部に明瞭な憩室口を伴う膀胱憩室が認められた。憩室内や他の部位の粘膜は正常であり、肉柱形成は認められなかった。

膀胱単純 MRI：膀胱の腫瘍は T2 強調像で高信号、T1 強調像で低信号を示した (Fig. 2)。また拡散強調画像では高信号を示したが、ADC map では明らかな低信号を示さず、腫瘍性病変である傍証は得られなかった。

排尿時膀胱尿道造影法：膀胱頂部に憩室が存在し、排尿時に憩室内への造影剤の流入が認められた。尿道の閉塞を示唆する所見は見られなかった。

尿流測定：最大尿流率 15.8 ml/s、平均尿流率 4.7 ml/s、排尿量 190 ml。尿流パターンは腹圧排尿型であり、残尿は 400 ml であった。

経過：腫瘍の組織診断確定を目的として、腰椎麻酔下に経尿道的生検を行った。粘膜面からの病巣同定が困難であったため、経腹の超音波断層法で確認しつつ、膀胱穿孔に注意して膀胱憩室内の粘膜および粘膜下の腫瘍性病変を切除した。切除面には白色調の大小不同の結節性病変が認められた。生検標本の病理組織学的検査では、紡錘形で先細り核を有する細胞が束状

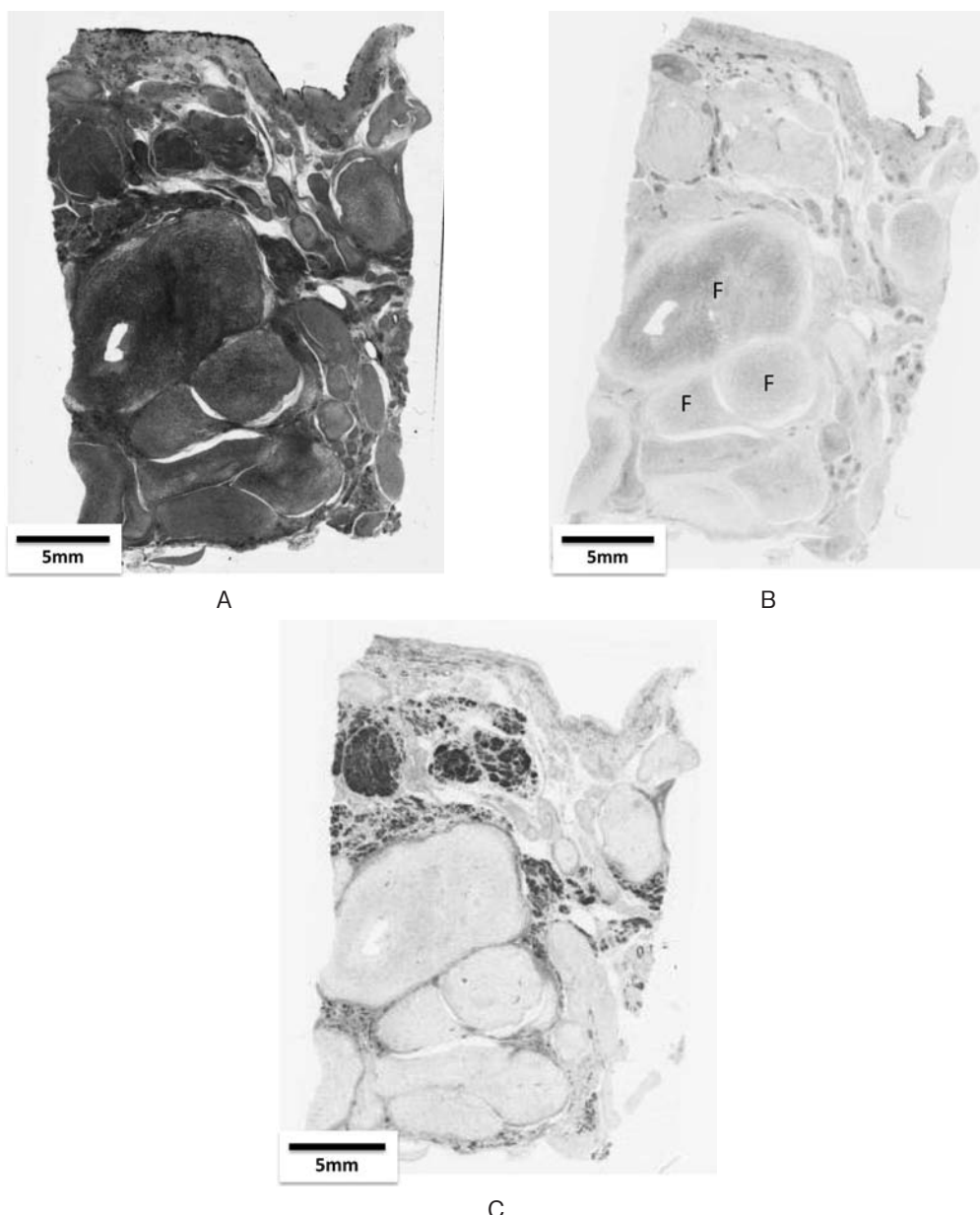
に配列して増生し、同時に少数の神経節細胞が見られることから、神経由来の良性腫瘍である ganglioneuroma (神経節細胞腫) と診断された。

以上より、ganglioneuroma を伴う巨大膀胱憩室の診断のもと、主訴である排尿困難の改善を主目的として、膀胱憩室切除術および腫瘍切除術を施行した。

手術所見：全身麻酔下、下腹部正中切開にて膀胱前腔に至り、弾性硬、白色調の腫瘍に覆われた膀胱憩室を剥離し一塊として切除した。膀胱憩室は完全に切除されたが、膀胱壁の切除断端には白色の小結節が多数認められ、腫瘍が残存した状態で手術を終了した。手



**Fig. 3.** Gross findings of the surgical specimen. Multiple tumor nodules (white arrow) appeared on the resected surface.



**Fig. 4.** Whole mount of the surgical specimen revealed numerous smooth-contoured, toughly ovoid and elongated structures in the wall of the bladder diverticulum (a: HE stain). They were identified as distorted enlarged nerve fascicles (F) by S-100 protein (b: S-100P stain). Fascicles involved the deep muscle layer of the bladder diverticulum (c:  $\alpha$ -SMA stain).

術時間は185分、出血量は225 mlであった (Fig. 3).

病理組織診断: 粘膜固有層から外膜にかけて進展する大小無数の結節状病変を認め、各結節はうねった核をもつ紡錘形細胞の増殖からなり、免疫染色で S-100 タンパク陽性であった (Fig. 4a, b)。一部で少数の神経節細胞が見られたが、腫瘍由来のものではなく、既存の膀胱由来の細胞であると考えられ、以上を総合して plexiform neurofibroma (蔓状神経線維腫) と診断された。なお、 $\alpha$ -SMA 染色では、憩室壁における平滑筋組織の存在と、腫瘍細胞が筋層内の神経繊維に沿って進展する所見が確認された (Fig. 4c)。

術後経過: 術後14日目に施行された尿流測定では、

最大尿流率 24.5 ml/s, 平均尿流率 8.5 ml/s, 残尿量 0 ml であり、排尿状態は著明に改善していた。

Plexiform neurofibroma が神経線維腫症 I 型に合併することが多いことから、背部の皮疹について皮膚科医師に診察を依頼したところ café-au-lait 斑であると指摘された。なお、皮膚には神経線維腫を疑わせる腫瘤性病変は見られなかった。以上から神経線維腫症 I 型と診断し、随伴病変の有無について画像検査で全身検査を行ったが、明らかな異常は指摘されなかった。なお、単純 CT でフォローアップを行っているが術後13カ月経過した時点で、残存腫瘍と思われる腫瘤は認められるが、その腫瘤の増大を示唆する所見は見られて

いない。

## 考 察

神経線維腫症 I 型は café-au-lait 斑と呼ばれる特有の皮膚の色素斑や皮膚の神経線維腫を主症状とする常染色体優性遺伝疾患で、1882年に Friedrich Daniel von Recklinghausen が最初に報告したためにレックリングハウゼン病とも呼ばれている。出生約3,000人に1人の割合で見られ、本邦での患者数は約40,000人と推定されている<sup>1)</sup>。近年ではその病態も明らかになりつつあり、17番染色体長腕に位置する原因遺伝子の産物である neurofibromin が ras タンパクの機能を負に制御することで、細胞増殖が惹起され<sup>2)</sup>、同時に mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) の活性化による細胞死の抑制も加わって様々な病変を生じるものと考えられている<sup>3)</sup>。

日本皮膚科学会では本疾患の臨床的診断基準として、6個以上の café-au-lait 斑、2個以上の神経線維腫またはびまん性神経線維腫、腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑、視神経膠腫、2個以上の虹彩小結節、特徴的な骨病変、家系内に同症の存在、の7項目中2項目以上を満たすことを定めている<sup>4)</sup>。自験例で確認された蔓状神経線維腫はびまん性神経線維腫と同義であり、café-au-lait 斑も見られることでこの診断基準を満たしており、神経線維腫症 I 型と診断した。

神経線維腫症 I 型の95%で皮膚の神経線維腫を合併するが<sup>4)</sup>、内臓での発生は1%以下であり、膀胱に発生することはきわめて稀である<sup>5)</sup>。膀胱に発生した神経線維腫については、海外では1985年の Winfield らによる集計があるが<sup>6)</sup>、本邦では2012年に中澤らが18例をまとめている<sup>7)</sup>。これらのうち、巨大な浸潤性腫瘍による水腎水尿管のために腎不全を来していた症例<sup>8)</sup>など、いくつかの症例で膀胱全摘除術が施行されているが、ほとんどの症例では経尿道的な腫瘍切除のみが施行されており、基本的には組織診断で良性腫瘍であることが確認されたなら、無症状の場合は経過観察で良いと考えられる。

自験例では、約400mlの残尿を有する高度の排尿障害の原因精査中に、先ず壁肥厚を伴う巨大な膀胱憩室が見つかった。画像検査で膀胱壁肥厚が腫瘍性病変である可能性が得られたため、経尿道的生検を施行し、良性腫瘍である神経節細胞腫との診断に至った。この時点で、排尿障害の改善を治療の目標に定め、膀胱憩室を完全に切除することを目的とした手術を行い、憩室を覆っている腫瘍の残存は許容した。切除標本の病理組織検査では診断が神経線維腫に変わったが、組織学的に良性腫瘍であることに変わりなく、当初の方針通り追加切除は行わないこととした。術後に排尿状態は著明に改善し、当初の目的は達成された

が、残存している腫瘍の増大による影響を含めて、今後にも注意深い経過観察が必要であると考ええる。一方、皮膚病変における神経線維腫の13~29%に悪性化が見られるといわれており<sup>9,10)</sup>、その際の所見としては神経線維腫の急速な増大や腫瘍内への出血が報告されている<sup>11)</sup>。われわれが検索したところ、膀胱における神経線維腫がフォローアップ中に悪性化した症例は5例<sup>11-15)</sup>が報告されている。悪性化を疑った際の所見として肉眼的血尿が4例<sup>11-13,15)</sup>、腫瘍の急速な増大が4例<sup>12-15)</sup>であった。また、診断確定時の病理所見として細胞核の異型性・多型性、細胞密度の増加、壊死像を伴うことなどが報告されている。よって、本症例の今後のフォローアップに際しては悪性化の可能性も考慮し血尿の出現や画像上の残存腫瘍の増大に注意する必要がある。悪性化が疑われた場合には組織を採取し再度組織診断を行う必要があると考える。

本邦において中澤らが集計した18例にわれわれが検索しえた3例<sup>17-19)</sup>と自験例を加えた合計22例において、自験例以外で膀胱憩室の合併が記載されたものは見当たらない。自験例では蔓状神経線維腫が憩室を覆うように存在したことから、両者の間に何らかの因果関係がある可能性は否定できない。切除標本の組織学的検査では憩室に平滑筋層が見られたことから、自験例の膀胱憩室は続発性であると推察される。一方、尿道鏡検査や排尿時尿道膀胱造影で膀胱出口部閉塞の原因となりえる病態は見られず、また膀胱鏡検査で固有膀胱に肉柱形成も見られなかったことから、高圧排尿状態が持続した結果として生じたものである可能性は低い。笠巻らは神経線維腫症 I 型に小腸憩室穿孔を合併した症例を報告しており<sup>20)</sup>、切除した憩室部の病理組織所見に基づいて、腸管壁に発生した神経線維腫が發育する際に筋層を断裂させた結果、抵抗減弱部が生じて憩室を形成したと考察している。自験例においても、神経線維腫は広範囲かつびまん性に筋層内に進展しており、笠巻らの考察と同様の病態が存在した可能性が考えられる。さらに、神経線維腫が末梢自律神経線維鞘から発生することを考えると、膀胱壁内神経が腫瘍化することで本来の神経機能に障害が生じ、排尿筋の部分的な収縮不全を来した結果として憩室様の変化を生じた可能性も考えられるが、これに関しては先行研究が見当たらず、推察の域を出ない。

## 結 語

巨大膀胱憩室による排尿障害を契機に膀胱蔓状神経線維腫が発見され、神経線維腫症 I 型と診断された症例を経験したので、腫瘍と膀胱憩室形成との関係についての考察を加えて報告した。

## 文 献

- 1) 高木廣文, 稲葉 裕, 高橋月容, ほか: レックリングハウゼン病と結節性硬化症の2次調査の重複性と全国患者数. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究 昭和62年度研究報告書, pp 11-15, 東京, 1988
- 2) Xu GF, Lin B, Tanaka K, et al.: The catalytic domain of the neurofibromatosis 1 gene product stimulate ras GTPase and complements ira mutations of *S. cerevisiae*. *Cell* **63**: 835-841, 1990
- 3) Gottfried ON, Viskochil DH and Couldwell WT: Neurofibromatosis type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implication. *Neurosurg Focus* **28**: E8, 2010
- 4) 吉田雄一, 倉持 朗, 太田有史, ほか: 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**: 17-31, 2018
- 5) Riccardi VM: Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* **305**: 1617-1627, 1981
- 6) Winfield HN and Catalona WJ: An isolated plexiform neurofibroma of the bladder. *J Urol* **134**: 542-543, 1985
- 7) 中澤成晃, 米田 傑, 竹澤健太郎, ほか: 神経線維腫症1型に合併した膀胱蔓状神経線維腫の1例. 泌尿紀要 **58**: 215-218, 2012
- 8) 田淵陽子, 青山興司, 岩村喜信, ほか: 膀胱全摘・代用膀胱作成にて管理を行っている von Recklinghausen 病の1例. 日小児泌会誌 **8**: 145-149, 1999
- 9) Torres H and Bennett MJ: Neurofibromatosis of the bladder: case report and review of the literature. *J Urol* **96**: 910-912, 1966
- 10) Kaefer M, Adams MC, Rink RC, et al.: Principles in management of complex pediatric genitourinary plexiform neurofibroma. *Urology* **49**: 936-940, 1997
- 11) Ross JA: A case of sarcoma of the urinary bladder in von Recklinghausen's disease. *Br J Urol* **29**: 121-126, 1957
- 12) Hulse CA: Neurofibromatosis: bladder involvement with malignant degeneration. *J Urol* **144**: 742-743, 1990
- 13) Rober PE, Smith JB, Sakr W, et al.: Malignant peripheral nerve sheath tumor (malignant schwannoma) of urinary bladder in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Urology* **38**: 473-476, 1991
- 14) Dahm P, Manseck A, Flossel C, et al.: Malignant neurofibroma of the urinary bladder. *Eur Urol* **27**: 261-263, 1995
- 15) Kalafatis P, Kavantzias N, Pavlopoulos PM, et al.: Malignant peripheral nerve sheath tumor of the urinary bladder in von Recklinghausen disease. *Urol Int* **69**: 156-159, 2002
- 16) 片瀬七朗, 土屋一洋: 【Tumor syndromes】[第2章] 遺伝性母斑症(神経皮膚症候群; neurocutaneous syndrome) IMAGING Findings 神経線維腫症1型(NF1)(図説/特集). 臨画像 **31**: 55-58, 2015
- 17) 鹿島 剛, 伊関 亮, 中島 淳, ほか: 膀胱に発生した Atypical neurofibroma の1例. 泌尿器外科 **27**: 902, 2014
- 18) 吉村孝一, 道家哲哉, 中川富夫, ほか: 膀胱神経線維腫の1例. 放線医物理 **33**: 90, 2015
- 19) 吉田 賢, 足立康久, 浅野桐子, ほか: 神経線維腫症1型患者に見られた膀胱壁隆起性病変により両側閉塞性腎盂腎炎を来した1例. 日泌会総会 **103**: 681, 2015
- 20) 笠巻伸二, 川瀬吉彦, 野口 肇, ほか: Recklinghausen 病に合併した小腸憩室穿孔の1例. 日臨外会誌 **60**: 120-123, 1999

(Received on June 10, 2019)

(Accepted on August 29, 2019)