

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

中澤 成晃¹, 米田 傑¹, 竹澤健太郎¹, 谷川 剛¹
 藤田 和利¹, 奥見 雅由¹, 細見 昌弘¹, 福原慎一郎²
 伏見 博彰³, 山口 誓司¹

¹大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科

²大阪大学医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科)

³大阪府立急性期・総合医療センター病理科

PLEXIFORM NEUROFIBROMA OF THE BLADDER ASSOCIATED WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: A CASE REPORT

Shigeaki NAKAZAWA¹, Suguru YONEDA¹, Kentaro TAKEZAWA¹, Go TANIGAWA¹,
 Kazutoshi FUJITA¹, Masayoshi OKUMI¹, Masahiro HOSOMI¹, Shinichiro FUKUHARA²,
 Hiroaki FUSHIMI³ and Seiji YAMAGUCHI¹

¹The Department of Urology, Osaka General Medical Center

²The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

³The Department of Pathology, Osaka General Medical Center

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant disease with multiple neurofibroma and café-au-lait spots. We report a case of plexiform neurofibroma of the bladder associated with NF1. A 34-year-old female was referred to our hospital for thickness of the bladder wall. Multiple café-au-lait spots and neurofibroma was found on her skin, and she was diagnosed with neurofibromatosis type 1. Ultrasound examination demonstrated bladder wall thickening, and cystoscopy revealed an irregular and erythematous mucosa. Transurethral biopsy of the bladder wall was performed. Histopathological diagnosis was plexiform neurofibroma of the bladder.

(Hinyokika Kiyō 58 : 215-218, 2012)

Key words : Neurofibromatosis type 1, Bladder

緒 言

Neurofibromatosis type 1 (以下 NF1 と略す) は皮膚の café-au-lait 斑と呼ばれる多発性色素斑と多発性神経線維腫を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である。

今回われわれは NF1 に合併した膀胱蔓状神経線維腫の 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 34 歳, 女性

主訴 : 膀胱壁肥厚

家族歴 : NF1 の家族歴はなし

既往歴 : 出生時より café-au-lait 斑を認めていたが NF1 とは指摘されていなかった。

現病歴 : 2009 年 9 月, 不妊を主訴に近医産婦人科を受診し腹部超音波検査で膀胱壁肥厚を指摘され 2009 年 12 月当院泌尿器科を紹介受診となる。

初診時現症 : 身長 155.0 cm, 体重 53.0 kg, 血圧 108/66 mmHg, 脈拍 68/min, 体温 36.8°C。

体幹に神経線維腫と café-au-lait 斑および雀卵斑様色素斑を認め (Fig. 1), 両眼に 4 個の虹彩結節を認め



Fig. 1. The patient have multiple neurofibromatosis and café-au-lait spots.

たため NF1 と診断した。血液, 生化学検査に特記すべき異常所見はなく, 尿沈渣では細菌 3+, 白血球 3+ と膿尿であったが, 排尿時痛や頻尿などの膀胱刺激症状は認めなかった。

画像検査 : 腹部超音波検査では膀胱左半周に膀胱壁肥厚を認め, MRI 検査では同部位が T1, T2 強調画像ともに低信号強度で描出された (Fig. 2)。



Fig. 2. T2-weighted magnetic resonance image showed diffuse bladder wall thickening of left side.

治療経過：膀胱壁肥厚精査のため経尿道的膀胱生検術を施行した。膀胱右側は正常粘膜であるのに対し、膀胱左側は微小毛細血管と白色状病変を認め、膀胱ロイコプラキアや経尿道的膀胱腫瘍切除後のような粘膜不整を認めた (Fig. 3)。

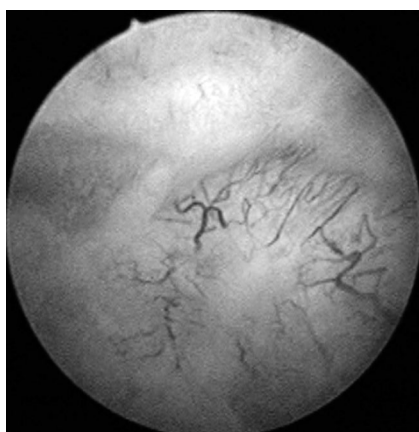
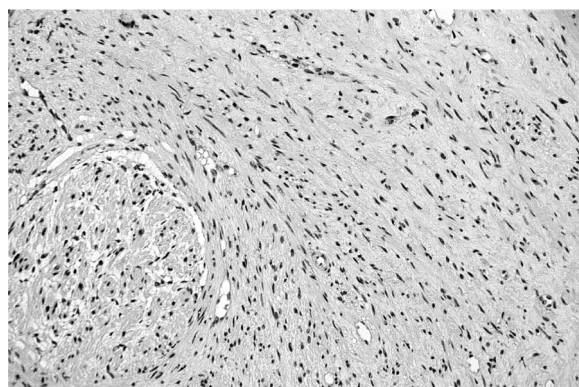
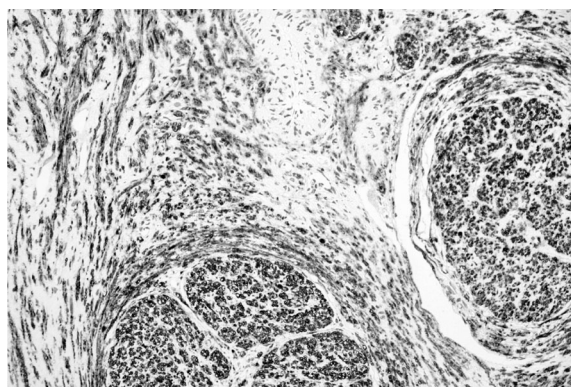


Fig. 3. Cystoscopy revealed irregular and erythematous mucosa of the bladder.



A



B

Fig. 4. (A) Plexiform neurofibroma of the bladder is shown. The tumor displays spindle cells with fibrillar cytoplasm and elongated nuclei characterizing plexiform neurofibroma (HE, stain $\times 20$). (B) S-100 protein immunostaining is diffusely positive.

病理所見：長円形の核を有する紡錘細胞が柵状に配列し、一部渦紋状を呈しており、これらの細胞は交錯するように増殖していた。核の不整や mitosis は認めず、免疫染色では S-100 蛋白染色で陽性であった (Fig. 4)。以上より膀胱に発生した蔓状神経線維腫 (plexiform neurofibroma) と診断した。

現在病変の進展なく経過観察している。

考 察

NF1 はもっとも頻度の高い常染色体優性遺伝疾患の 1 つで、3,000 出生に 1 人の割合で発症¹⁾し、本邦の患者数は約 40,000 人と推定されている。人種差、男女差はなく、50% が家族内発生し、50% は突然変異による孤立性発生である²⁾。浸透率は 100% であるが表現型は様々である³⁾。原因遺伝子は 17 番染色体長腕に存在し、遺伝子産物は neurofibromin と呼ばれ、病態に関与していると考えられている⁴⁾。

2008 年に日本皮膚科学会が発行した NF1 の診断基準 (Table 1) によると、7 項目中 2 項目以上を満たせば NF1 と診断される⁵⁾。本症例は café-au-lait 斑、神経線維腫、雀卵斑様色素斑の皮膚病変 3 項目と虹彩結節を認めたため NF1 と診断された。NF1 の家族歴はなく孤発例であると考えられる。

神経線維腫は末梢自律神経線維鞘から発生すると考えられており、主に皮膚に発生する。内臓に発生するのは 1% 以下で、多くは腸管に発生し、膀胱に発生することは稀である⁶⁾。膀胱に発生した神経線維腫は 1878 年に Gerhardt によって初めて報告され、現在までに 80 例ほどが報告されている⁷⁾。骨盤内の神経線維腫は、男性では膀胱前立腺神経叢、女性では膀胱腺神経叢から発生すると考えられており、これらの神経叢は尿管と膀胱の後外側に位置し、遠位尿管、膀胱頸部膀胱壁に達している。そのため膀胱神経線維腫は頸部から三角部にかけて好発しやすい^{8,9)}。本症例では三

Table 1. Diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1

1. 皮膚の6個以上の cafe-au-lait 斑
2. 皮膚の2個以上の神経線維腫
3. 腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑 (freckling)
4. 視神経膠腫 (optic glioma)
5. 2個以上の虹彩小結節 (Lisch nodule)
6. 特徴的な骨病変の存在 (脊柱・胸郭の変形, 四肢骨変形, 頭蓋骨・顔面骨の骨欠損)
7. 家系内に同症
7項目中2項目以上で NF1 と診断

角部から左側壁, 左前壁に発生しており, 三角部から発生したものが前壁へと進展していったと推測される. 孤立性膀胱神経線維腫として発生する場合と, び慢性に増殖する蔓状神経線維腫 (plexiform neurofibroma) として発症する場合の2種類があり, 本症例は蔓状神経線維腫の形態を呈していた. 画像所見は広基性腫瘤を認める場合や, 本症例のように膀胱壁肥厚を認めることが多い¹⁰⁾.

神経線維腫の悪性化の頻度は13~29%と言われており, 多くは皮膚神経線維腫の悪性化である^{11,12)}. 膀胱神経線維腫の悪性化は, 現在までに6例報告されている¹³⁻¹⁸⁾. 悪性化した場合は化学療法や放射線療法はほぼ無効であり, 手術療法しかないが, 予後はきわめて不良である. 転移は多くが2年以内に起こり, 部位は肺, 肝臓が主である.

本邦における膀胱神経線維腫は検索した限り自験例を含めて18例あり, このうち NF1 を合併した症例が11例であった (Table 2). 男性11例, 女性7例で, 年

齢は5歳から79歳までであった. 無症状もあるが, 下腹部痛や排尿困難, 肉眼的血尿などの症状を呈することもある. 治療の多くが経尿道的に腫瘍切除が行われている. 4例で膀胱全摘, 尿路変向術が行われているが, 発生部位より腫瘍のみの切除が困難であったり, 悪性疾患が否定できなかったことなどが術式選択の理由として挙げられている¹⁹⁻²⁰⁾. いずれも摘出標本の病理結果は良性の神経線維腫であった.

膀胱神経線維腫に対しては無症状の場合経過観察でよいが, 悪性化を念頭におく必要がある. 神経線維腫が増大し, 排尿障害や水腎症などの機能障害を来した場合には外科的治療を考慮しなければならない. しかし蔓状神経線維腫はび慢性浸潤性に進行するため完全切除が困難であり, 腫瘍が残存する場合には障害が発生するたびに手術が必要となる.

NF1 には膀胱神経線維腫だけでなく, 腎動脈狭窄症や褐色細胞腫が合併する. 腎動脈狭窄は腎動脈周囲に神経線維腫が生じることと, 血管中膜と内弾性板の欠損を伴う神経内細胞の内膜増殖による2つの機序が考えられている²¹⁾. また褐色細胞腫は NF1 患者の0.1~5.7%に発症するとされており²²⁾, NF1 患者が高血圧を呈しているときには注意が必要である. NF1 のフォローに関しては1年に1回の定期受診を勧めているが, 泌尿器科疾患を合併した際のフォローに関しては記載されていない⁵⁾. 3カ月に1度の腹部超音波検査と1年に1度のCT検査を行い, これらの疾患を念頭に置きながら経過観察, 治療していくことが妥当かと思われる.

Table 2. Japanese reported cases of bladder neurofibromatosis

報告年	報告者	年齢	性別	症状	NF1 合併	治療
1941	山浦	22	F	下腹部腫瘍, 外陰部腫瘍	あり	腫瘍切除
1958	今村	46	M	皮膚結節	あり	剖検
1982	広川	29	F	下腹部腫瘍	あり	腫瘍切除
1983	堺	55	M	残尿感, 夜間尿失禁	なし	膀胱全摘, 尿路変更
1983	奥村	66	M	排尿困難	なし	腫瘍切除
1985	清家	32	M	発熱, 尿閉	あり	腫瘍切除
1986	高島	59	F	下腹部痛, 尿失禁	あり	腫瘍切除
1990	青木	26	M	血便	あり	腫瘍切除
1992	恩村	50	M	排尿困難, 肉眼的血尿	なし	膀胱全摘術, 一側合流尿管皮膚瘻
1998	桶之津	79	F	肉眼的血尿	なし	腫瘍切除
1998	伊沢	55	M	顕微鏡的血尿	なし	腫瘍切除
1999	田淵	10	F	下腹部腫瘍, 排尿排便異常, 両側水腎水尿管	あり	膀胱全摘, 腫瘍部分切除, 代用膀胱形成
2000	岩村	5	F	排尿障害	あり	膀胱, 子宮, 膣摘出, 代用膀胱形成
2001	天野	79	M	排尿困難	なし	腫瘍切除
2001	八尾	42	M	なし	なし	腫瘍切除
2003	風間	26	M	排尿困難	あり	腫瘍切除
2007	桑原	22	M	左下腹部痛	あり	腫瘍切除
2010	自験例	32	F	なし	あり	腫瘍切除

結 語

神経線維腫症 1 型に合併した膀胱蔓状神経線維腫の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, et al. : Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* **141** : 71-74, 2005
- 2) North K : Neurofibromatosis type 1 : review of the first 200 patients in an Australian clinic. *J Child Neurol* **8** : 395-402, 1993
- 3) Easton DF, Ponder MA, Huson SM, et al. : An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1) : evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* **53** : 305-313, 1993
- 4) Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, et al. : Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet* **44** : 20-24, 1989
- 5) 吉田雄一, 久保田由美子, 金田眞理, ほか : 神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼン病) の診断基準および治療ガイドライン. *日皮会誌* **118** : 1657-1666, 2008
- 6) Riccardi VM : Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* **305** : 1617-1627, 1981
- 7) Winfield HN and Catalona WJ : An isolated plexiform neurofibroma of the bladder. *J Urol* **134** : 542-543, 1985
- 8) Pessin JI and Bodian M : Neurofibromatosis of the pelvic autonomic plexuses. *Br J Urol* **36** : 510-518, 1964
- 9) Ghrist TD : Gastrointestinal involvement in neurofibromatosis. *Arch Intern Med* **112** : 357-362, 1963
- 10) Shonnard KM, Jelinek JS, Benedikt RA, et al. : CT and MR of neurofibromatosis of the bladder. *J Comput Assist Tomogr* **16** : 433-438, 1992
- 11) Torres H and Bennett MJ : Neurofibromatosis of the bladder : case report and review of the literature. *J Urol* **96** : 910-912, 1966
- 12) Kaefer M, Adams MC, Rink RC, et al. : Principles in management of complex pediatric genitourinary plexiform neurofibroma. *Urology* **49** : 936-940, 1997
- 13) Ross JA : A case of sarcoma of the urinary bladder in von Recklinghausen's disease. *Br J Urol* **29** : 121-126, 1957
- 14) Hulse CA : Neurofibromatosis : bladder involvement with malignant degeneration. *J Urol* **144** : 742-743, 1990
- 15) Mimata H, Kasagi Y, Ohno H, et al. : Malignant neurofibroma of the urinary bladder. *Urol Int* **65** : 167-168, 2000
- 16) Poleksic S : Leiomyosarcoma of urinary bladder in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Urology* **10** : 341-342, 1977
- 17) Dahm P, Manseck A, Flossel C, et al. : Malignant neurofibroma of the urinary bladder. *Eur Urol* **27** : 261-263, 1995
- 18) 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
- 19) 恩村芳樹, 松下鉛三郎 : 膀胱神経線維腫の 1 例. *臨泌* **46** : 860-862, 1992
- 20) 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
- 21) Blum MD, Bahnson RR and Carter MF : Urologic manifestations of von Recklinghausen neurofibromatosis. *Urology* **26** : 209-217, 1985
- 22) Walther MM, Herring J, Enquist E, et al. : von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* **162** : 1582-1586, 1999

(Received on June 20, 2011)

(Accepted on December 9, 2011)