

von Recklinghausen 病に合併せる前立腺癌の1例

公立小浜病院泌尿器科 (病院長: 田辺賀啓博士)

荒 木 勇 雄

公立小浜病院外科

樋 口 章 夫

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

川 村 寿 一

A CASE OF PROSTATIC CANCER ASSOCIATED WITH
VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE

Isao ARAKI and Akio HIGUCHI

*From the Department of Urology and Surgery, Obama General Hospital, Obama, Fukui Prefecture**(Director: Y. Tanabe, M.D.)*

Juichi KAWAMURA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director: Prof. O. Yoshida, M.D.)*

A case of a 65-year-old man with prostatic cancer associated with von Recklinghausen's disease (VRD) is reported. The coexistence of neural crest malignancies with VRD is well known. Recently, it has been reported that non-neural crest malignancies appear to occur with increased frequency in patients with VRD. The non-neural crest malignancies now known to be associated with VRD are Wilms' tumor, non-lymphocytic leukemia, rhabdomyosarcoma, and others. The relationship between VRD and non-neural crest malignancy (including carcinoma) is reviewed and briefly discussed.

Key words: von Recklinghausen's disease, Prostatic cancer, Neurofibromatosis

緒 言

von Recklinghausen 病 (以下 R 病と略す) は皮膚・神経・骨・内分泌腺などに多彩な病変をともなう遺伝性の系統的疾患であり, 悪性腫瘍の合併が多いこともよく知られている. R 病にともなう腫瘍は一般に神経堤 (neural crest) より分化した組織に関連して発生するとされているが, いっぽうで non-neural crest malignancy との関連が注目されている.

今回, われわれは前立腺癌の合併をみた R 病の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 65歳, 男性

主訴: 排尿困難, 肉眼的血尿

家族歴: 特記すべきものなし (R 病と思われる者なし)

既往歴: 小児期より皮膚腫瘍に気づいていたが放置, 漸次増加し 25 歳にて R 病と診断された. 48 歳より 10 年間, 慢性アルコール中毒にて某院精神科入院. 50 歳より約 2 年間, 肺結核にて化学療法を受けた.

現病歴: 排尿困難, 肉眼的血尿にて某院受診し, 1980 年 8 月 18 日前立腺凍結術を受けた (組織生検施行せず). 同年 9 月 17 日, 膀胱頸部に多発せる不規則な隆起性病変 (無茎性) に対し TUR を受けた (組織診断: 移行上皮癌, grade 2). その後抗癌剤の膀胱内注入を受けていたが 1981 年 1 月膀胱頸部に再発を認めた. 家族の都合により当院を紹介され, 1981 年 3 月 1 日当



Fig. 1. Front view of the patient showed multiple neurofibromas on trunk and extremities

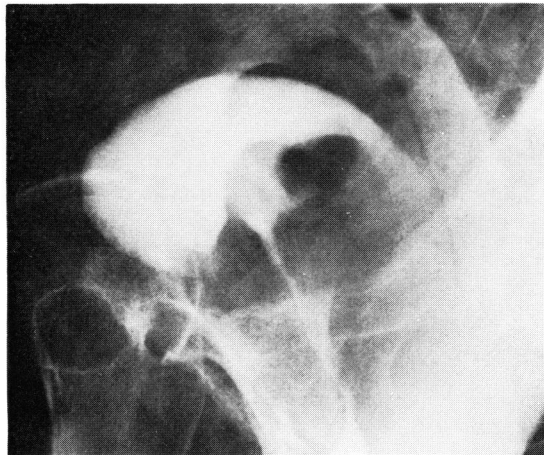


Fig. 2. Retrograde cystourethrography showed irregular narrowing of prostatic urethra and irregular protrusive lesion of bladder neck

院外科に入院した。同年6月1日当科開設にともない当科に転科入院した。

入院時現症：身長 146.4 cm, 体重 41.0 kg, 血圧 120/80 mmHg, 脈拍82/分で整。難聴を認めるものの意識は清明。眼瞼結膜はやや貧血様。全身に皮膚腫瘍を多数認め、café au lait spots も見られた (Fig. 1)。表在リンパ節は触知せず。胸腹部に異常所見なし。陰茎・陰嚢内容に異常なく、直腸指診にて石様硬、表面不整、境界不明瞭な鵝卵大の前立腺を触れた。

入院時検査成績：血液検査：赤血球 $263 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 8.5 g/dl, Ht 24.9%, 白血球 $5,700/\text{mm}^3$, 血小板 $15.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。血液化学：総蛋白 5.5 g/dl, Alb 3.0 g/dl, A/G 1.17, GOT 15 IU, GPT 10 IU, Al-P 13.5 KAU, LDH 283 IU, ZTT 11 KU, 総コレステ

ロール 200 mg/dl, BUN 25 mg/dl, クレアチニン 1.2 mg/dl。電解質：Na 148 mEq/L, K 2.9 mEq/L, Cl 117.2 mEq/L, Ca 7.3 mg/dl, P 3.8 mg/dl。赤沈 (1時間値) 60 mm (2時間値) 120 mm。酸フォスファターゼ 26.6 U, 前立腺性酸フォスファターゼ (酵素法) 23.5 KAU (RIA法) 43.2 ng/ml。CEA 2.4 ng/ml。CRP (-)。尿所見：pH 7, 蛋白 (+), 糖 (-), 赤血球多数/HPF, 白血球 4~5/HPF, 細菌 (+)。尿細菌培養：Pseudomonas aeruginosa, Morganella morganii。

レ線所見：胸部レ線にて両側肺尖部を中心に結核性と思われる線状陰影を認め、中下肺野には線維化を思わせる不整な陰影を強く認めた。DIPにて右腎よりの造影剤の排出なく、左腎は水腎症を呈していた。また、UGにて前立腺部尿道の延長および内腔の狭小

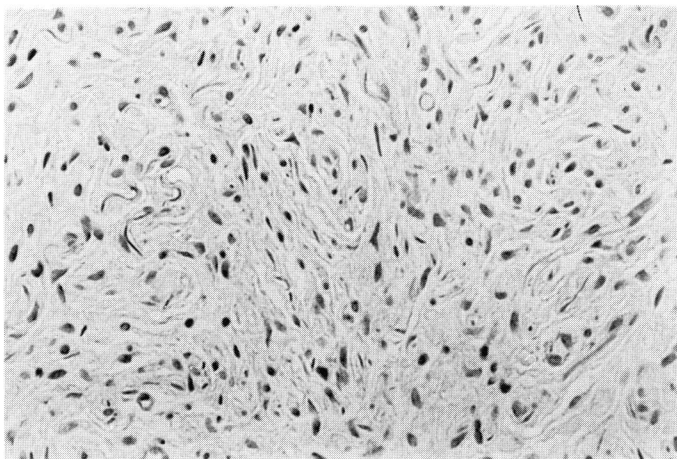


Fig. 3. Microscopic appearance of skin tumor ($\times 100$, H-E staining)

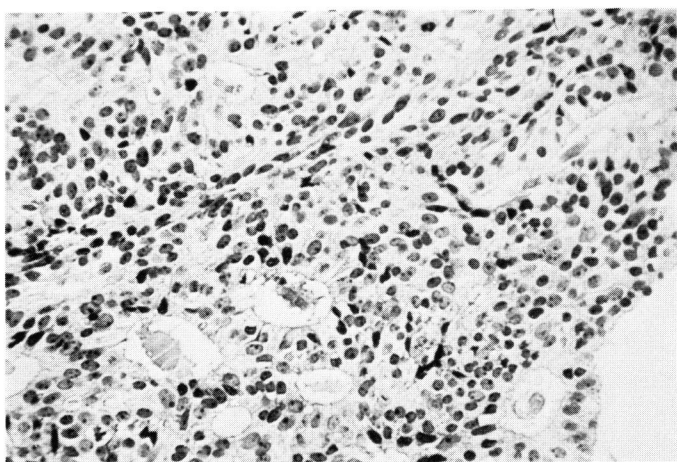


Fig. 4. Microscopic appearance of the specimen on prostatic needle biopsy ($\times 200$, H-E staining)

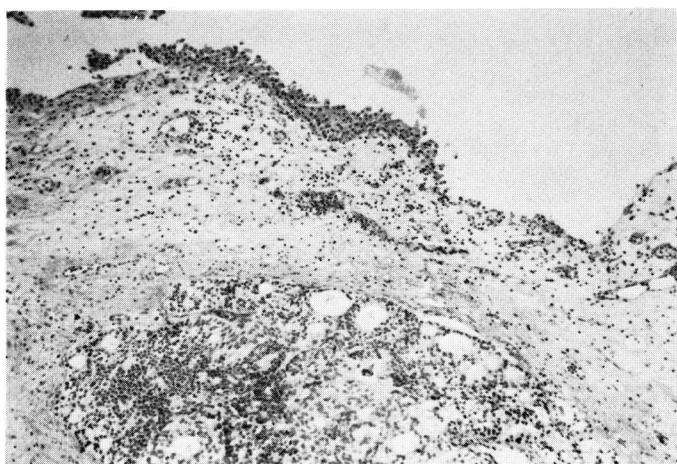


Fig. 5. Microscopic appearance of the specimen on TUR-biopsy. ($\times 50$, H-E staining) A cancer nest was found in submucosal stroma, but mucosa was intact (nonmalignant)

化を認め、その壁は不規則であった。また膀胱頸部にきわめて不規則に隆起する陰影欠損を認めた (Fig. 2)。CT にて前立腺部腫瘍は被膜外へ浸潤し、連続性に膀胱頸部より内腔に突出した腫瘍を形成しているものと思われた。なお、レ線側弯症・骨欠損などの骨変化は認めなかった。骨シンチグラフィにて恥骨および左大腿骨などに高い集積点を認めた。

耳鼻科的検査：聴力検査：両耳に高音域障害型の感音性難聴を認めた。頭蓋単純レ線：両側内耳道ともに拡大などの異常所見なし。

眼底所見：右眼：黄斑部の萎縮および出血，耳上動脈の1部血栓形成，乳頭辺部の脈絡膜萎縮。Kw2。左眼：硝子体混濁，乳頭辺部萎縮，銀線動脈形成。

膀胱尿道鏡所見：挿入にかなり抵抗あり，膀胱容量は100 ml程度であった。膀胱内には強度の肉柱・小憩室形成を認め，膀胱頸部を中心に三角部・側壁にかけ一面に凹凸不整な無茎性隆起病変を認めた。前立腺部尿道は内腔狭小で壁はきわめて不整であり，浸潤性病変を思わせた。なお，尿管口は確認できなかった。

入院後経過：6月5日経会陰的 前立腺針生検施行 (病理組織診断：前立腺管状腺癌)。6月8日皮膚腫瘍生検施行 (病理組織診断：神経線維腫)。6月11日経尿道的膀胱腫瘍パンチバイオプシー施行 (病理組織診断：膀胱移行上皮癌の疑い)。DIP にて右無機能腎，左水腎症を認め，BUN 35 mg/dl，クレアチニン 4.2 mg/dl と増悪してきたため6月15日左腎瘻術施行，その際傍大動脈リンパ節の腫大を認め，これを摘出した (病理組織診断：腺癌転移)。6月22日よりホンバン 500 mg/日静注開始。6月24日両側除辜術施行。6月29日 TUR-biopsy 施行 (病理組織診断：膀胱移行上皮癌，grade 2)。

以上より前立腺癌と膀胱癌との重複癌と考えられたが，臨床所見と食い違いがあり再度病理組織標本を検討した結果，前立腺癌の膀胱内浸潤がもっとも疑われ，R病に前立腺癌が単独に合併したものと最終的に判断した。

6月22日以来ホンバン投与継続していたが局所所見・生化学所見などに改善なく増悪傾向を示したため，7月27日より CDDP を中心とした多剤併用による全身的抗癌剤投与を開始した。局所所見に改善が見られたが，9月11日急性肺炎を併発し死亡した。剖検は施行できなかった。

病理組織所見：

1) 皮膚腫瘍生検：紡錘形の核を持つ裸核様の細胞群とその間を埋める豊富なコラーゲン線維よりなる真皮内良性腫瘍である。周囲皮膚組織との境界は明瞭で

あるが，被膜はみられない。腫瘍上の上皮は腫瘍による圧迫のため萎縮している。診断：神経線維腫 (Fig. 3)。

2) 経会陰的 前立腺針生検：構築は不明瞭なるも back to back な異型腺腔の増生がみられ，腺腔内には好酸性の分泌物を入れている。部位により adenoid cystic な構築を取っている。組織型より前立腺腺癌が強く疑われる (Fig. 4)。

3) TUR-biopsy (膀胱頸部腫瘍)：標本全体が癌細胞で占められ，粘膜面と間質との関係は必ずしも明瞭ではないが，一部標本にてあきらかに粘膜面は intact (no malignancy) であるにもかかわらず，粘膜下間質的に癌胞巣がみられ，これは前立腺でみられたのと同様な一部に adenoid cystic な構築をもった腺癌である。前立腺癌の浸潤がもっとも疑われる (Fig. 5)。

4) 傍大動脈リンパ節：ほとんど間質を伴わない medullary な腺癌の転移がみられる。back to back の腺増生，adenoid cystic lesion など前立腺癌の転移が強く疑われる。

以上より Recklinghausen 病に合併せる前立腺癌と診断した。

考 察

R病にともなってみられる腫瘍は一般に神経堤 (neural crest) より分化した組織に関連して発生し，その悪性変化は約3～16%に見られる¹⁾。悪性腫瘍としては，本症にもっとも特異的な神経線維肉腫をはじめ多形性神経膠芽腫・星状細胞腫などの脳脊髄腫瘍，悪性褐色細胞腫，悪性黒色腫などがよく知られている。R病における神経線維肉腫の発生に関しては多くの報告があり，本邦では津田ら²⁾が159例中20例 (12.5%) 新村³⁾が1,657例中70例 (4.2%) の神経線維肉腫の合併を集計報告しており，いずれも剖検材料における神経線維肉腫発生率0.034%に比較してきわめて高率である。

また最近 non-neural crest malignancy として腎芽腫⁴⁾，非リンパ球性白血病⁵⁾，横紋筋肉腫⁶⁾，脊索腫⁷⁾などの合併が注目されている。これら non-neural crest malignancy とR病との関連はおもに次のように説明されている。

- 1) 原始 neural crest との近接性^{4,7)}
- 2) 共通の gene の異常 (common genetic bond)⁴⁾ 素因 (癌に対する risk が高まる)^{6,8)}
- 3) neural crest 派生組織あるいはその産生物による誘発・刺激⁶⁾
- 4) neural crest cell の pluripotency (これらの腫瘍ホルモンの異常^{8,9)}

も neural crest origin である)⁶⁾

いっぽう、癌腫の合併は一般に偶然であるとされてきたが、荒木¹⁰⁾は 140 例中 16 例、新村³⁾は 1531 例中 18 例、増田¹¹⁾は 147 例中 22 例の癌腫合併例を集計報告しており、その合併率はかなり高率であるといえ、なんらかの関連性の存在を疑わせる¹²⁾。本邦における癌腫合併例は自験例を含め 53 例が報告されており、Table 1 のごとくである。

また泌尿器系の合併病変としては膀胱神経線維腫¹³⁾が有名であるが、悪性腫瘍としては国内外を通じ 11 例が散見されるのみである (Table 2)。

R 病の本態ないしは組織発生に関しては諸説あり、神経外胚葉起源説・中外胚葉起源説・視床下部ホルモン説・神経成長因子説⁶⁾などがおもだったものである。

Willis¹⁴⁾は「本質的には神経外胚葉組織の過剰増殖であるが、しばしば他組織成分の過剰発達をともない發育部分の奇形を生ずるような遺伝的過誤腫である」と述べ、さらに Crowe¹⁵⁾は病理学的に中外胚葉成分の混在を結論している。また Fialkow¹⁶⁾は A および B 型の glucose-6-phosphate dehydrogenase が共存することより多細胞起源であるとしている。さらに Riccardi¹⁷⁾は「局所の細胞間相互作用 (neural crest cell と non-neural crest cell とを含む) により neural crest と関連しているとされている Golgi complex や endoplasmic reticulum の secretory-membrane system の異常が表出される」とし、その細胞間相互作用には mast cell とその分泌物が重要な役割を演じていると述べ、新たな視点を提供している。

以上のごとく、かつて優位であった神経外胚葉起源説に対し異を唱えるものが多いが、いっぽう Nozue¹⁸⁾は MMC による処理によりマウスにおける neural crest 起源の細胞の体内分布を調べてその著明

な pluripotency を示し、これまで non-neural crest origin と考えられていた組織 (細胞) にもその分布を証明して神経外胚葉起源説に論拠を与えている。

しかし、やはり R 病の多彩な病変の原因を神経外胚葉成分にのみ求める (neurocristopathy) ことには無理がある。癌腫を含む悪性腫瘍との関連においても、R 病と関連した遺伝子あるいは突然変異がなんらかの機序により neural crest, non-neural crest cell に対してともに悪性化への risk を高めるものと思われる。

ともあれ R 病の解明 (とくに悪性腫瘍との関連) は今後に残された課題であり、その解明は cancer genetics の発展に寄与するものと思われる。

Table 1. Carcinoma complicating von Recklinghausen's disease in Japan

胃癌	13例
肺癌	5例
乳癌	4例
甲状腺癌	4例
肝癌	4例
胆嚢癌	3例
十二指腸癌	3例
十二指腸カルチノイド	2例
直結腸癌	3例
食道癌	1例
小腸癌	1例
上顎癌	1例
喉頭癌	1例
扁平上皮癌	3例
有棘細胞癌	2例
基底細胞癌	1例
前立腺癌 (自験例)	1例
不明	1例
計	53例

Table 2. Genitourinary malignant neoplasms complicating von Recklinghausen's disease

No.	報告年	報告者	年齢・性	臓器	組織	文献
1	1954	Klerk et al	39M	Bladder	Neurogenic sarcoma?	J Urol 72:1167~1173
2	1954	Klerk et al	29M	Bladder	Neurogenic sarcoma?	J Urol 72:1167~1173
3	1957	Ross JA	54M	Bladder	Fibrosarcoma	Br J Urol 29:121~126
4	1963	D'Agostino et al	49F	Kidney	Hypernephroma	Cancer 16:1015~1027
5	1971	Siegelman et al	54M	Kidney	Hypernephroma	New York J Med 71:2431~2433
6	1975	Tishler PV	38F	Kidney	Renal cell carcinoma	Neurology 25:840~844
7	1976	Belman et al	32ヵ月M	Prostate	Rabdomyosarcoma	Urology 8:31~34
8	1977	Poleksic S	66M	Bladder	Leiomyosarcoma	Urology 10:341~342
9	1980	横山ら	6ヵ月M	Bladder	葡萄状肉腫	日泌尿会誌 71:510
10	1980	横山ら	2 F	Bladder	葡萄状肉腫	日泌尿会誌 71:510
11	1982	自験例	65M	Prostate	Adenocarcinoma	

*excluding Wilms' tumor

結 語

Recklinghausen 病に前立腺癌を合併した1例(65歳, 男性)を報告するとともに, R病と悪性腫瘍との関連につき若干の文献的考察をおこなった. なお, R病の前立腺癌合併例は本邦では自験例が第1例目であり, 海外文献にも見当たらなかった.

稿を終るにあたって, ご校閲賜わった恩師吉田修京都大学泌尿器科教授に深謝する.

文 献

- 1) D'Agostino AN, Soule EH and Miller RH: Sarcoma of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Cancer* **16**: 1015~1027, 1963
- 2) 津田多加良・村岡徳保: Recklinghausen 病の本邦159例の統計的観察. *臨床外科* **21**: 1141~1144, 1966
- 3) 新村真人: Recklinghausen 病自験150例および本邦報告例について (6)一内分泌・知能, 脳波・悪性変化一. *皮膚臨床* **16**: 15~21, 1974
- 4) Stay EJ, Vawter G: The relationship between nephroblastoma and neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Cancer* **39**: 2550~2555, 1977
- 5) Bader JL, Miller RW: Neurofibromatosis and childhood leukemia. *J Pediatr* **92**: 925~929, 1978
- 6) McKeen EA, Bodurtha J, Meadows AT, Douglass EC and Mulvihill J: Rhabdomyosarcoma complicating multiple neurofibromatosis. *J Pediatr* **93**: 992~993, 1978
- 7) Nix SL, Steuber CP, Hawkins EP, Stenbach WA, Pokorny WJ, Fernbach DJ: Sacrococcygeal chordoma in a neonate with multiple anomalies. *J Pediatr* **93**: 995~998, 1978
- 8) Hall JG: Possible maternal and hormonal factors in neurofibromatosis. *Adv Neurol* **29**: 125~131, 1981
- 9) Menkes JH: Neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Textbook of child neurology*, p.406, Lea & Febiger, Philadelphia, 1974
- 10) 荒木千里: v. Recklinghausen 病と脳グリオーム. *日本臨床* **29**: 1938~1943, 1971
- 11) 増田弘毅・馬淵基樹・原田昌興・近藤慶明: 多発性神経線維腫症(多発性髄膜腫および聴神経鞘腫を併い, 迷走神経にそって発生)と上行結腸癌の合併した一剖検例. *日病会誌* **65**: 294, 1976
- 12) Bader JL, Meadows AT, Lemerle J, Voute PA, Morris-Jones P, Newton WA, Banfi A and Baum ES: Neurofibromatosis (NF) and other genetic defects associated with childhood cancer. *Am J Genet* **32**: 97A, 1980
- 13) Kramer SA, Barret DM and Utz DC: Neurofibromatosis of the bladder in children. *J Urol* **126**: 693~694, 1981
- 14) Willis RA: The borderline of embryology and pathology, 2nd ed., p.387, Butterworth, Inc., Washington, 1962
- 15) Crowe FW, Schull WJ and Neel JV: A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, 1956
- 16) Fialkow PJ, Sagebiel RW, Gartler SM and Rimoin DL: Multiple cell origin of hereditary neurofibromas. *New Eng J Med* **284**: 298~300, 1971
- 17) Riccardi VM: Von Recklinghausen neurofibromatosis. *New Eng J Med* **305**: 1617~1627, 1981
- 18) Nozue T and Tsuzaki M: Further studies on distribution of neural crest cells in prenatal development in mice. *Okajimas Fol anat* **51**: 131~160, 1974

(1982年11月5日受付)