

## 臨床報告

## Recklinghausen 病および Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis (IHSS) を合併した乳癌の 1 例

東京女子医科大学 附属第 2 病院外科 (部長: 榊原 宣教授)

ヨシザワ シュウイチ ハ ガ シュンスケ シミズ タダオ イイダ トミオ  
吉澤 修一・芳賀 駿介・清水 忠夫・飯田 富雄マツモト ノリオ カジワラ テツロウ  
松本 紀夫・教授 梶原 哲郎

(受付 昭和60年 8 月21日)

## はじめに

Recklinghausen 病 (以下 R 病と略す) は、皮膚および神経組織に多発する神経線維腫と café-au-lait 斑をはじめとする特有な色素斑とを主徴とする遺伝性全身疾患である<sup>1)</sup>。また R 病では非上皮性悪性腫瘍の合併頻度が高いことが知られている<sup>2)</sup>。さらに上皮性悪性腫瘍が多発することを示唆する文献も散見される<sup>3,4)</sup>。IHSS は肥大型心筋症の一亜型で、左室流出路の異常筋束の発達により病態が形成される<sup>5)</sup>。R 病との合併報告は少ないが、近年の研究でその関連が示唆されている<sup>6)</sup>。今回われわれは、R 病および IHSS を合併するというまれな乳癌症例を経験したのでここに若干の文献的考察を加え報告したい。

## 症 例

患者: 牧○信○, 71歳, 女性。

主訴: 右乳房腫瘍。

既往歴: 幼少時より前胸壁、背部に拇指頭大の café-au-lait 斑を認めていた。55歳頃より前胸壁・背部に小豆～小指頭大の柔らかい無痛性の腫瘍 (神経線維腫) が散在性に多数出現し、R 病と診断された。61歳頃より夜間動悸、63歳頃より白色痰あり、心不全状態とのことで投薬をうけていた。

生活歴: 初潮14歳、閉経53歳、結婚歴はあるが、妊娠・授乳経験はない。

家族歴: 父親が胃癌、長兄が胃癌および直腸癌で死亡。母親は脳卒中で死亡。三親等以内に R 病および IHSS の徴候を示したものはいない。

現病歴: 約 1 年前より右乳房の腫瘍に気づいた。腫瘍は増大傾向にあり、約 4 カ月前より局所に熱感・疼痛を認めるようになった。さらに増大したため、昭和60年 1 月22日当科受診。触診、マンモグラフィ、超音波検査で乳癌と診断され、手術目的で 2 月 5 日入院した。

入院時所見: 体格小、肥満あり、身長143cm、体重53kg、血圧122/40、脈拍84、整、知能正常、両眼視力手動弁 (白内障のため)、両眼虹彩上に虹彩小結節が認められた。前胸部―背部に前述のような皮膚症状が認められた。胸部聴診で胸骨左縁第 4 肋間に最強点を有する Levine 3/VI の収縮中期駆出性雑音を認めた。腹部に著変なく、表在リンパ節は触知されず、浮腫はなかった。

局所所見: 乳癌取扱い規約<sup>7)</sup>にいう CD 領域に 3.0×2.5cm の可動性やや不良の硬い腫瘍を触知。辺縁不鮮明、表面凹凸不整で疼痛を認めた。皮膚・大胸筋・胸郭との固定はなく、腋窩リンパ節も触知しなかった (T<sub>2a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>: Stage II)。

入院時検査所見: 表 1 のごとく、血液、生化学、尿検査では異常なく、肺・腎機能も良好であったが、尿中カテコラミンが軽度上昇していた。胸部

Shuichi YOSHIKAWA, Shunsuke HAGA, Tadao SHIMIZU, Tomio IIDA, Norio MATSUMOTO and Tetsuro KAJIWARA (Department of Surgery (Director: Prof. Noburu SAKAKIBARA), Tokyo Women's Medical College Daini Hospital): A case of breast cancer with Recklinghausen's disease and idiopathic hypertrophic subaortic stenosis (IHSS).

表1 入院時検査成績

白血球	4300 /mm <sup>3</sup>	肺活量	2328ml(108%)
赤血球	404×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	一秒率	84 %
ヘモグロビン	13.4 g/dl	PSP15分値	23 %
血小板	14.8×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	total	77 %
出血時間	1'00"	CEA(サンドイッチ法)	1.4 ng/ml
凝固時間	9'00"	AFP	4.9 ng/ml
総蛋白	6.4 g/dl	IAP	340 μg/ml
BUN	224 mg/dl	TPA	150 u/ml
GOT	18 K.U	CA19-9	19 u/ml
GPT	11 K.U	尿中カテコラミン	
総コレステロール	235 mg/dl	総カテコラミン	198.0(29.0—136.0)
Na	147 mEq/l	アドレナリン	33.8(3.0—15.0)
K	4.8 mEq/l	ノルアドレナリン	164.2(26.0—121.0)
Cl	108 mEq/l	ドーパミン	782.5(190.0—290.0)
総ビリルビン	0.4 mg/dl	VMA	20.2(4.7—11.4)
血清アミラーゼ	117 S.U	単位：VMAのみmg/day, 他はμg/day	
CPK	22 Iu/l		

X-PではCTR 57%と拡大していたが、肺野に異常なく、腹部X-Pでは右季肋部に胆石陰影、腰椎

の軽度側弯と骨粗鬆症が認められた。心電図では右軸偏位、不完全右脚ブロック、II, III, aVL, aVF, V<sub>4-6</sub>に異常Q波(Septal Q)が認められた(図1)。心エコーでは、心室中隔、大動脈弁の肥厚、収縮中期僧帽弁前尖の前方運動(SAM)が認められ、心室中隔/左室後壁比は1.54で中隔の肥厚(1.3以上)が認められた(写真1, 2)。左室腔の拡大、心機能の低下はなかった。

診断：右乳癌(T<sub>2</sub>aN<sub>0</sub>M<sub>0</sub>: Stage II)にR病およびIHSS(New York Heart Association 標準のII度)を合併した症例で、心不全はよくコントロールされていた。

手術：昭和60年2月13日、Halsted 皮膚切開で

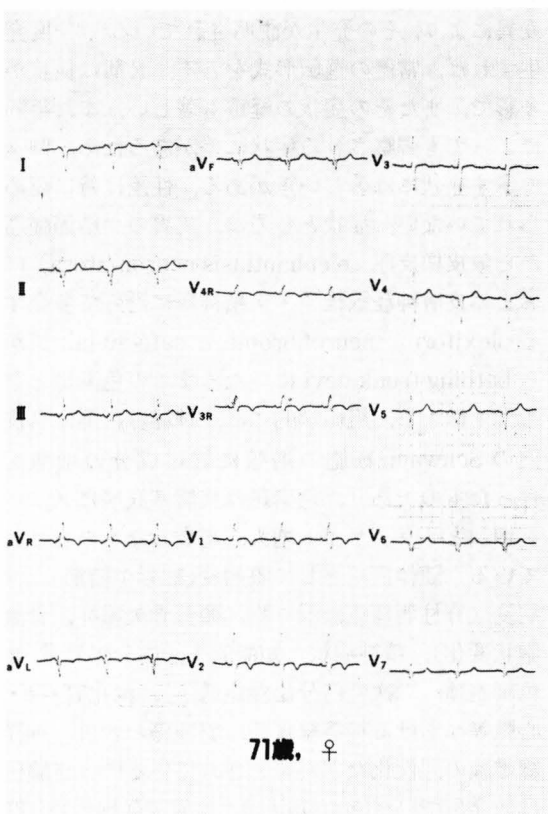


図1 心電図。II, III, aVL, aVF, V<sub>4,5,6,7</sub>で異常Q波がみられる。不完全右脚ブロック。

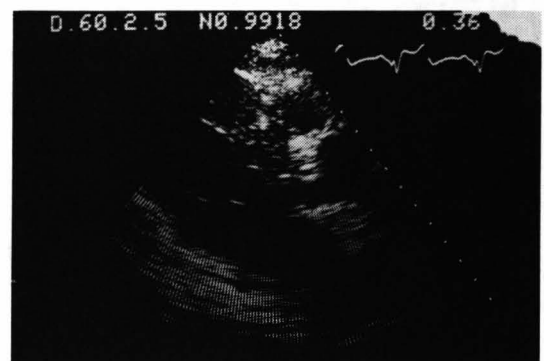


写真1 心エコー図。心室中隔の肥厚、大動脈弁下の肥厚がみられた。

定型的乳房切断術 (Ax+Br+Mj+Mn) を行なった。

**病理所見：**癌腫は $2.5 \times 2.0 \times 3.0$ cm で、組織学的に浸潤型充実腺管癌であった(写真3)。リンパ管、血管への浸潤、脂肪織内への浸潤は認められ

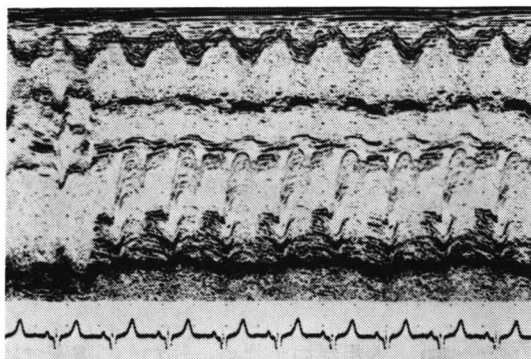


写真2 心エコー図、大動脈弁の異常運動、心室中隔の肥厚、僧房弁のSAMが認められる。

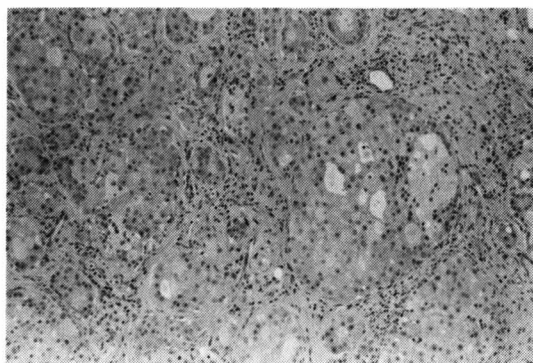


写真3

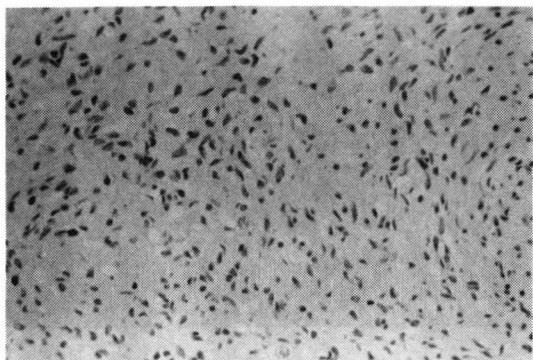


写真4

なかった。リンパ節転移も認められなかった。すなわち、乳癌取扱い規約にいう  $t_2n_0m_0$ : stage I であった。同時に皮膚腫瘍の生検を行ない、神経線維腫であることが病理学的に確認された(写真3)。

**術後経過：**良好で、3月11日退院。現在外来でOK432とMMCによる免疫化学療法を行い、経過観察中である。

### 考 察

R病は、全身各臓器に症状発現し、「皮膚および末梢神経に多発する神経線維腫と特有の大小の色素斑とを主徴とする常染色体優性遺伝性疾患」と定義されている<sup>8)</sup>。R病の発生頻度は、報告により多少異なるが、10万人に40～50人とされ、それほどまれな疾患ではない<sup>1)</sup>。また常染色体優性の遺伝型式をとり、浸透率はほぼ100%であるので、R病を片親に持つ場合、子供の半分がR病になる。他方、散発例も多く、報告例の60%を占め、突然変異により、その発生が説明されている<sup>1)</sup>。一度発生すれば、常優の遺伝形式をとる。R病は症状が多彩で、またその症状の軽重も著しい。また年齢によっても観察される症状に差があるため、個々の示す症状には著しい差がある。性差は特に認められていない。症状としては、皮膚の小結節腫瘍から象皮様皮厚 (elephantiasis neuromatosa) におよぶ皮膚神経線維腫・末梢神経に沿って多発する plexiform neurofibroma と café-au-lait 斑から bathing trunk nevi にいたるまでの色素斑とを二大主徴とし、組織学的には、神経線維腫は真皮内の Schwann 細胞の増殖に線維成分の増殖を伴ったものであり、色素斑は皮膚基底層にメラニン増加とメラノサイト増大、増数したものとされている。随伴症状として眼病変(虹彩小結節)、骨病変(脊柱側弯症、漏斗胸、頭蓋骨欠損症、骨嚢胞状変化)、精神症状、知能低下、内分泌異常(褐色細胞腫、二次性内分泌機能低下)、消化管・肺・心臓等における神経線維腫、脳腫瘍の合併、神経線維腫の悪性化などが報告されている<sup>1)6)</sup>。自験例は散発例で、café-au-lait 斑、皮膚神経線維腫、虹彩小結節、軽度の脊柱側弯は認められたが、他の病変は特に認められなかった。R病は、遺伝形式、

散発例の存在、モザイク例などの体細胞突然変異でその発生が説明されるものの存在<sup>1)</sup>により、常染色体の遺伝子異常 (genetic disorder) が原因であることは明らかである。この遺伝子異常をもとに発生学的な異常が生じ、種々の症状が発現するものと思われる。Schwann 細胞、メラノサイトの共通発生母地である神経嚢 (neural crest) の分化異常が考えられるが、骨病変などの間葉系組織の形成異常もあり、一元的にはまだ説明されていない。

R 病と悪性疾患との関係は、R 病の症状の多彩さからも以前よりも注目されていた<sup>3)</sup>。R 病特に皮膚症状の著しくない中枢神経型 (central neurofibromatosis) では、聴神経腫瘍をはじめとする脳腫瘍、皮膚、末梢神経、内臓の神経線維腫の悪性化 (malignant schwannoma) の頻度が著しく高いことが知られている<sup>2)</sup>。一方、R 病においては、非神経原性悪性腫瘍の発生しやすい素因があるとの報告がある<sup>3,4)</sup>。新村<sup>2)</sup>、梶原<sup>4)</sup>、山本<sup>8)</sup>の報告にわれわれが検索しえた報告例<sup>10)~19)</sup>を加えた本邦非神経原性悪性腫瘍合併 R 病症例の集計をみれば (表 2)、年々 R 病に合併する悪性腫瘍の報告例が増加しているように見える。近年、R 病に対

する概念が広く認められるようになり、自験例のような軽症型 R 病も診断されるようになったこと、わが国が高齢化社会となり、癌罹患率自体が増加してきたことを考えれば当然のことと思われる。また絶対数に関しても、R 病の発生頻度 (10 万人に 40~50 人) から全国に 5 万人もの R 病患者があり、R 病自体は良性疾患で寿命は正常人とほぼ同じと考えられるから、この 5 万人に癌の発生頻度をかけあわせれば、例えば、乳癌では女子 10 万人に 15.5 人である<sup>20)</sup>から、年間約 4 例の乳癌合併 R 病患者の発生が、両疾患の間に何の関連がなくともみられるはずである。同様の計算から、肺癌は 9 例、胃癌は 32 例もの合併症例が毎年発生するはずである。これは明らかに報告より大きい数字であり、新村<sup>2)</sup>も述べているように、R 病には非神経原性悪性腫瘍が合併しやすいとはいえないのではなかろうか。ただ、R 病の多くを占める軽症例では、悪性病変の重大性に R 病が隠れたり、無視されたりすることが多いように思われる。また理論的に R 病自体が genetic disorder であり、DNA の一次構造の変化が癌形質の獲得・発生に影響を及ぼすことは十分に考えられるので<sup>21)</sup>、R 病と癌腫との関連に結論を出すのには、今後の研究によらねばならないのであろう。

IHSS は、異常な肥大心筋細胞による筋性肥厚が心室壁に生ずる肥大型心筋症の一亜型で、筋性肥厚が非対称性に生じ、左室流出路において狭窄を示す。病態としては、心筋の伸展性の低下と狭窄症状とが組み合わさったものであり、心筋収縮が強いと異常筋束収縮による左室流出路狭窄を生じ、かえって心拍出量を減少させ、収縮力が弱いと心筋の伸展性低下により拡張不全をきたし、やはり心拍出量が減少する。したがって症状をコントロールするには、心筋の興奮性を変動させないことが重要であり、手術時には心仕事量を一定に保つことが要求される。心不全時には、通常のジギタリス等の強心剤・ニトログリセリン等の狭心症薬は症状をさらに悪化させるため使用せず、心拍出量を落さないようにしながら  $\beta$ -blocker を用いる。IHSS には家族内発生が認められ、遺伝形式は常染色体優性とされる。R 病に IHSS を合併し

表 2 本邦非神経原性悪性腫瘍合併 R 病症例の集計

種類		年次	1888 —1971	1972 —1980	1981 —1983	計
上皮性悪性腫瘍 (癌腫)	消化器系癌					
	食道癌		0	0	1	1
	胃癌		9	5	4	18
	十二指腸癌		0	1	2	3
	結腸直腸癌		1	2	0	3
	膵胆道系癌		0	4	2	6
	肺癌		4	0	6	10
	乳癌		2	1	3	6
	有棘細胞癌		2	0	0	2
	悪性黒色腫		2	0	0	2
非上皮性悪性腫瘍	その他		0	1	2	3
	白血病		1	3	5	9
	悪性リンパ腫		0	1	0	1
	骨髄腫		1	3	0	4
	横紋・平滑筋肉腫		6	5	5	16
	その他		0	3	2	5
計			28	27*	32	87

注：重複癌症例 2 例あり

た報告例は検索した限りでは本邦に報告はなかった。しかし、IHSS の成因にカテコラミン・交感神経系が重要な役割を果していることが示唆され、カテコラミン異常を示す、pheochromocytoma, lentiginosis, Friedreich's disease, neurofibromatosis (R病)などに肥大型心筋症が合併するという<sup>6)</sup>。Elliott ら<sup>22)</sup>は IHSS の異常筋束は交感神経線維分布の障害によって生じ、その原因は、発生学的な母体である神経外胚葉 neuroectoderm の異常であり、R病の発生学的な成因と一致し、遺伝形式がともに常染色体優性であることもその傍証となる、と述べている。自験例においては、家族歴は認められなかったが、尿中カテコラミンは高値であり、R病と IHSS の関連を疑わせた。

乳癌と IHSS の合併につき報告しているものはなく、両疾患の間には因果関係はないと思われる。

R病は多彩な症状と随伴症を示し、その多彩さゆえに、他疾患の合併、特に悪性疾患の初発症状を見逃しやすい。乳癌は、体表の症状が中心となるので、皮膚症状を主徴とするR病に合併する場合は、発見が遅れる恐れがある。また症状の多彩さゆえに、臨床各科を訪れる可能性があり、各科における注意深い観察と、各科間の連係とが重要となる。さらに治療の際には、随伴合併症の十分な検索を全身にわたって行なうことが、思わぬ合併症を防ぐために必要である。自験例においても IHSS という重大な疾患を合併していた。R病自身は、悪性疾患ではなく、十分天寿を全うすることが可能であり<sup>1)</sup>、他疾患との合併が予後を左右する大きな因子となるので、癌腫の早期発見を含めた全身の定期健診が、一般人と変わらず必要であろう。

## 結 語

比較的まれな遺伝性疾患である R病と IHSS とを合併した乳癌症例の定型的乳房切断術を経験したので、若干の文献的考察を加え、報告した。

## 文 献

- 1) 新村真人: Recklinghausen 病—自験150例および本邦報告例について, 皮膚臨床 15 433, 515, 635, 973, 1041 (1973) 16 15, 83 (1974)
- 2) 新村真人: Recklinghausen 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 14 356~379 (1972)
- 3) Brasfield, R.D., et al.: Von Recklinghausen's disease: A clinicopathological study. Am Surg 175(1) 86~104 (1972)
- 4) 梶原英二・他: 胆嚢癌および星細胞腫を合併した von Recklinghausen 病の一剖検例, 日消誌 78 2189~2192 (1981)
- 5) 上田英雄・武内重五郎: 内科学, 朝倉書店 250~256 (1980)
- 6) 戸嶋裕徳・他: 肥大型心筋症—最近の考え方, 呼と循 32(8) 789~795 (1984)
- 7) 乳癌研究会編: 乳癌取扱規程, (第7版) 7 (1984)
- 8) 山本俊二・他: 両側乳癌を合併した Von Recklinghausen 病の1例, 日臨外会誌 46(1) 43~48 (1985)
- 9) 尾崎行男・他: Von Recklinghausen 病と悪性病変, 外科診療 25(1) 119~122 (1983)
- 10) 金子安比古・他: JCML を合併した家族性 NF の女児例, 小児診療 46(6) 1009 (1983)
- 11) 蓮尾春高・他: Von Recklinghausen 氏病に合併した胆道癌の1例, 日消病会誌 80(3) 927(1983)
- 12) 西川 厚・他: Von Recklinghausen 病に AML を合併した1例, 小児臨 36(9) 2177 (1983)
- 13) 下村泰造・他: レックリングハウゼン氏病を伴った肺癌の1例, 肺癌 23(1) 108 (1983)
- 14) 中岡 康・他: Von Recklinghausen 氏病に合併した肺癌の1例, 肺癌 23(5) 675 (1983)
- 15) 加藤 収・他: Recklinghausen 病に合併した肺癌の3例, 日胸疾会誌 21(9) 873~878 (1983)
- 16) 大窪 豊・他: 間質性陰影を呈し肺癌を合併した Von Recklinghausen 氏病の1例, 日胸疾会誌 21(11) 1129 (1983)
- 17) 小島博美・他: フォン・レックリングハウゼン氏病に合併した空腸平滑筋肉腫の1例, 日消病会誌 80(10) 2315 (1983)
- 18) 梅原豊治・他: Recklinghausen 氏病と頭頸部腫瘍, 耳鼻臨 77(2) 543 (1984)
- 19) 今村鉄男・他: 十二指腸の乳頭部癌と平滑筋腫を合併した von Recklinghausen 病の1例, 日消病会誌 81(7) 1673 (1984)
- 20) 藤本伊三郎・他: 日本におけるがんの罹患, 癌の臨床 27(5) 517~533 (1981)
- 21) 黄 宏駿・他: Von Recklinghausen 病に子宮体癌を合併した1例, 癌の臨床 27(1) 1391~1394 (1981)
- 22) Elliott, C.M., et al.: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis associated with cutaneous neurofibromatosis. Am Heart J 92(3) 368~372 (1976)

- 1) 新村真人: Recklinghausen 病—自験150例および本邦報告例について, 皮膚臨床 15 433, 515, 635,