

## 進行結腸癌と hamartomatous polyp の adenoma 様変化 を認めた Peutz-Jeghers 症候群の 1 例

広島県立広島病院第 1 外科

大段 秀樹    大城 久司    山本 泰次    田中 一誠  
稲垣 和郎    住元 一夫    前田 貴司    檜井 孝夫

症例は47歳の男性で、便潜血陽性を指摘され当科に受診した。幼児期より口唇に色素斑を認め、25歳時に小腸ポリープによる腸重積のため小腸切除され、Peutz-Jeghers 症候群（以下、P-J 症候群）と診断されていた。家族歴では、母、兄、弟、甥が P-J 症候群と考えられた。大腸内視鏡検査を施行したところ、大腸全体の多発性小ポリープ、横行結腸と上行結腸に径4cmの有茎性ポリープ、S 状結腸に Borrmann 2 型様病変を認めた。手術は S 状結腸切除術と可能なかぎりのポリペクミーを行った。組織学的には、S 状結腸腫瘍は mucinous carcinoma と診断された。切除ポリープは、すべて hamartoma であったが、横行結腸、上行結腸、直腸の hamartomatous polyp に adenoma の混在が認められた。

P-J 症候群における hamartomatous polyp に、異型性変化をとらえた報告例は少なく、その集計を加えて報告する。

**Key words:** Peutz-Jeghers syndrome, adenomas, carcinomas

### はじめに

Peutz-Jeghers 症候群（以下、P-J 症候群）における消化管ポリープは hamartoma であり、従来その悪性化については否定的であったが、癌発生報告例の増加に伴い再検討が要されている<sup>1)2)</sup>。発癌過程については、adenoma を介して発生するのか、hamartoma から直接発生するのか、または de novo に発生するのか議論の多いところである<sup>3)4)</sup>。

われわれは、同一症例に、進行結腸癌と hamartomatous polyp の adenoma 様変化を認め、発癌過程を推測するうえで興味深い症例と思われたので報告する。

### 症 例

患者：47歳、男性。

主訴：便潜血陽性。

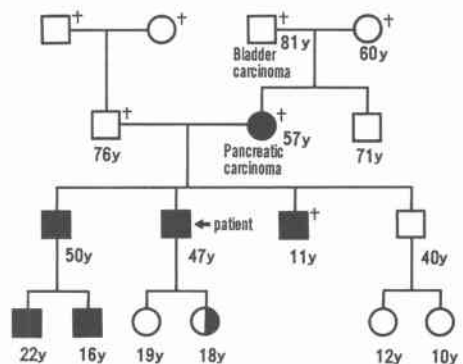
既往歴：幼児期より口唇に色素斑を認めた。25歳時に小腸ポリープによる腸重積のため小腸切除され、P-J 症候群と診断されていた。

家族歴：患者の母親、兄弟、甥に口唇の色素斑と消

化管ポリープが認められている。母親は膵臓癌、母方の祖父は膀胱癌で死亡している（Fig. 1）。

現病歴：1989年10月9日、検診で便潜血陽性を指摘され、10月27日、精査目的で当科に受診した。

**Fig. 1** A familial incidence of pigmentation and polyposis of P-J syndrome.



♂	♀	Polyp	Pigment
□	○	-	-
■	●	-	+
■	●	+	+

現症：身長173cm, 体重51kg, 脈拍74/min, 血圧138/72mmHg. 胸腹部理学的所見に異常なく, 表在リンパ節を触知しなかった。下口唇, 頬粘膜, 指腹, 足底に黒褐色色素斑を認めた。

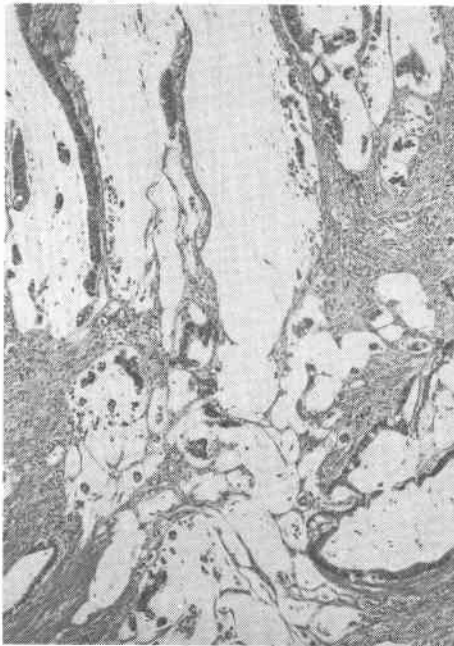
入院時検査成績：便潜血陽性で鉄欠乏性貧血を認めた。生化学検査, 心, 肺機能検査のいずれも異常所見を認めなかった。carcinoembryonic antigen (以下 CEA) は3.9ng/ml (normal<5ng/ml) と正常であった。

大腸内視鏡検査：大腸全体の多発性小ポリープ, 横行結腸と上行結腸に径4cm 大の有茎性ポリープ (ともに Group 2), S 状結腸に Borrmann 2型様病変(Group 4) を認めた。

手術所見：S 状結腸癌 (大腸癌取扱い規約<sup>9)</sup>によると, SS, N<sub>1</sub>, S<sub>1</sub>, P<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, M<sub>1</sub>, Stage III) と診断し, S 状結腸切除術と第 3 群までのリンパ節郭清を行った。横行結腸, 上行結腸のポリープは, 腫瘍の触れる部分で腸壁を切開し, ポリープを引き出して茎部で切断した。また, 腸翻転法により可能なかぎりの手術的ポリペクトミーを行った。

摘出標本所見：S 状結腸標本では, 5×3.5cm, 全周性の不規則な周堤を持ち, 潰瘍限局型の腫瘍を認めた。

**Fig. 2** Histological findings of tumor in sigmoid colon, showing mucinous carcinoma. (H.E. stain, ×40)



また10~15mm の多発性小ポリープを認めた。上行結腸のポリープは5×3.5cm, 横行結腸のポリープは4×3cm, 3.5×3cm で, いずれも分葉状であった。

病理組織所見：S 状結腸腫瘍の組織像は, 顕著な mucous lake の形成を伴う浸潤性腺癌の像を示し, 大

**Fig. 3** Histological findings of large polyp of transverse colon, showing branching bands of smooth muscle (arrows). (Masson-trichrome stain, ×2.5)



**Fig. 4** Higher power view of the area shown in Fig. 3 shows adenomatous glands on the left and hamartomatous glands on the right. (H.E. stain, ×40)



腸癌取扱い規約<sup>5)</sup>によると mucinous carcinoma, n<sub>1</sub>, ss, ly<sub>3</sub>, v<sub>1</sub>, stage III と診断された (Fig. 2). なお, 腫瘍周囲での adenoma の残存は指摘されなかった.

多発性ポリープ状病変は, 粘膜筋板の樹枝状の増生を伴うやや過形成な杯細胞の増殖からなり, hamartomatous polyp とみなされた.

横行結腸の4×3cmのポリープは, 粘膜筋板の樹枝状増生を伴い, かつ腫瘍辺縁の一部では hamartomatous な部分の残存も認められたが, そのほとんどは villous adenoma に相当する形態所見を呈していた (Fig. 3, 4). また, 上行結腸の5×3.5cmのポリープと直腸の小ポリープでも, 部分的に tubular adenoma 様の形態変化が認められた.

### 考 察

P-J 症候群は, 口唇, 口腔粘膜, 四肢末端の特有な色素斑と消化管ポリーポスを合併し, 常染色体優性遺伝形式をとる. 消化管ポリープは, 全消化管に散在し, 組織学的には, ポリープ内に向かって粘膜筋板の分枝

が樹枝状に増生し, 単純性過形成の粘膜がおおういわゆる hamartoma との見解が一般的である.

消化管ポリープの悪性化については, 本疾患の概念が確立されて以来, 多年にわたり議論されてきた. Utsunomiya ら<sup>1)</sup>は本症における消化管の癌合併率を12.7% (102例中13例), Giardiello ら<sup>2)</sup>は12.9% (31例中4例)と報告しており, 現在のところ, 本疾患のポリープにおける発癌リスクは少なくないとの考えが強いようである.

発癌過程についても議論が多く, いまだ結論を得ていない Estrada ら<sup>3)</sup>は, 本疾患のポリープを光顕および電顕的に検討し, 癌は hamartoma とは関係なく de novo に発生するものと述べている. 一方, Perzin ら<sup>4)</sup>は, 本疾患の小腸 hamartomatous polyp に adenoma 様変化を認めた最初の報告を行い, hamartoma より adenoma を介して carcinoma を生ずるものと推測している. われわれの症例では, 癌巣においては hamartoma との関連性を示しえなかったものの横行結腸と

**Table 1** Review of neoplastic changes in the polyps of reported cases with P-J syndrome

Case	Author	Age Sex	Familial inheritance		Neoplastic change	Site of change	Origin of polyp	Size (mm)
			P-J syndrome	Malignancy				
1.	Sakaguchi <sup>6)</sup> (1978)	26 F	+	-	Carcinoma Adenoma and carcinoma in situ	? Surface	Ileum Colon	35×30 30×30
2.	Ushio <sup>7)</sup> (1978)	12 F	+	+	Adenoma	Surface	Small intestine	?
3.	Ushio <sup>7)</sup> (1978)	30 F	+	?	Adenoma Carcinoma	?	Jejunum Duodenum	40×35 15×14
4.	Cochet <sup>8)</sup> (1979)	56 F	?	?	Adenoma	Surface	Rectum	?
5.	Yaguchi <sup>9)</sup> (1982)	35 M	+	?	Adenoma	Surface	Colon	21×15
6.	Perzin <sup>4)</sup> (1982)	31 M	-	?	Adenoma Carcinoma and adenoma	Surface Surface	Ileum Duodenum	? ?
7.	Yamana <sup>10)</sup> (1982)	20 F	+	-	Carcinoma	Surface	Small intestine	?
8.	Miller <sup>11)</sup> (1983)	37 M	?	?	Carcinoma	Surface	Rectum	?
9.	Lehr <sup>12)</sup> (1984)	39 F	+	+	Carcinoma	Surface	Duodenum	?
10.	Narita <sup>13)</sup> (1987)	35 M	+	+	Adenoma Adenoma and adenoma with focal carcinoma Carcinoma and adenoma	Surface Surface Surface	Colon Colon Colon	15×14 35×15 55×50
11.	Hoshika <sup>14)</sup> (1987)	26 M	-	-	Carcinoma	Surface	Rectum	28×15
12.	Ours (1991)	47 M	+	+	Adenoma Adenoma Adenoma	Most Surface Surface	Colon Colon Rectum	40×30 50×35 10×10

上行結腸さらに直腸の hamartomatous polyp に adenoma の混在が認められた。

Hamartoma の上皮は過形成性であり異型性はないという一般概念から考慮すると、前述のごとき所見は興味深い。そこで、本疾患の hamartomatous polyp に明らかな異型性変化を認めた報告例を文献的に検索し、詳細な記載がなされている12例<sup>4)6)~14)</sup>(自験例を含む)を検討した (Table 1)。

年齢は12歳~56歳、平均33歳であり、男性6例、女性6例で性差を認めなかった。家族歴では、記載の明確な7例のうち4例に癌家族歴を認め、発癌の遺伝的素因が示唆された。異型性変化を認めたポリープの局在は、十二指腸3例、小腸5例、結腸4例、直腸4例で、胃に存在した報告例はなかった。ポリープの大きさは、平均31×24mmで、本疾患のポリープは1cm未満~1cm台のものが90%を占めるとの報告からすると明らかに大きい<sup>15)</sup>。

最近、Narita ら<sup>13)</sup>は、自験例および文献的報告例より、本疾患のポリープ内に生じた異型性変化の位置を調査したところ、すべてポリープの luminal surface に認められたと報告している。本疾患のポリープは、上皮細胞の障害に対し遺伝的感受性を有し、その再生過程において adenoma や carcinoma が発生するものと考えている。

われわれの調査では、十二指腸、小腸、大腸に存在する比較的大きなポリープの luminal surface に異型性変化が認められていた。このことは、ポリープの過伸展や捻転による虚血性変化が、Narita ら<sup>13)</sup>のいう上皮細胞障害の一因であることを示唆する。しかし、epithelial misplacement もまた、出血や梗塞をきたしたポリープに認められることも指摘されており<sup>16)</sup>、より詳細な病理学的検討が必要と思われる。

P-J 症候群は、消化管以外の多臓器にも腫瘍性病変が合併しやすいことが知られている<sup>1)</sup>。われわれの症例においても、同一家系に膵臓癌と膀胱癌の合併を認めており、消化管のみならず多臓器にわたり、生涯にわたる定期的な観察が必要と思われる。

稿を終えるにあたり、当院病理部長福原敏行先生に感謝します。

#### 文 献

- 1) Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T et al: Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 136: 71-86, 1975
- 2) Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR et al:

- Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 316: 1511-1514, 1987
- 3) Estrada R, Spjut HJ: Hamartomatous polyps in Peutz-Jeghers syndrome. A light-, histochemical, and electron-microscopic study. *Am J Surg Pathol* 7: 747-754, 1983
- 4) Perzin KH, Bridge MF: Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps of the small intestine (Peutz-Jeghers syndrome): report of case and review of the literature. *Cancer* 49: 971-983, 1982
- 5) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1985
- 6) 坂口 潮, 原田貞美, 笹原寅夫ほか: ポリープの一部に悪性化像を認めた Peutz-Jeghers 症候群の1例. *胃と腸* 13: 1089-1096, 1978
- 7) 牛尾恭輔, 阿部荘一, 光島 徹ほか: Peutz-Jeghers 症候群の臨床および組織学的研究. *胃と腸* 13: 1543-1552, 1978
- 8) Cochet B, Carrel J, Desbaillets L et al: Peutz-Jeghers syndrome associated with a gastrointestinal carcinoma. Report of two cases in a family. *Gut* 20: 169-175, 1979
- 9) Yaguchi T, Ying-Wen L, Hasegawa K et al: Peutz-Jeghers polyp with several foci of glandular dysplasia. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 25: 502-506, 1982
- 10) 山名保則, 村上哲之, 神 雅彦ほか: 小腸ポリープに focal cancer を伴った Peutz-Jeghers 症候群の1例. *日消病会誌* 79: 1322-1325, 1982
- 11) Miller LJ, Bartholomew LG, Dozois RR et al: Adenocarcinoma of the rectum arising in a hamartomatous polyp in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 28: 1047-1051, 1983
- 12) Leheru P-A, Madarnas P, Devroede G et al: Peutz-Jeghers syndrome. Association of duodenal and bilateral breast cancers in the same patient. *Dig Dis Sci* 29: 278-282, 1984
- 13) Narita T, Eto T, Ito T: Peutz-Jeghers syndrome with adenomas and adenocarcinomas in colonic polyps. *Am J Surg Pathol* 11: 76-81, 1987
- 14) 星加和徳, 内田純一, 木原 彊: Peutz-Jeghers 症候群(非癌化例と癌化例). *綜合臨* 36: 713-721, 1987
- 15) 須田武保, 渡辺英伸, 畠山勝義ほか: 特殊な消化管ポリープ (Peutz-Jeghers 症候群). *臨科学* 24: 332-340, 1988
- 16) Shepherd NA, Bussey HJR, Jass JR: Epithelial misplacement in Peutz-Jeghers polyps. A diagnostic pitfall. *Am j Surg Pathol* 11: 743-749, 1987

**A Case of Peutz-Jeghers Syndrome Associated with an Advanced Carcinoma and Adenomas Arising in Hamartomatous Polyps of the Colon**

Hideki Ohdan, Hisashi Oshiro, Yasuji Yamamoto, Issei Tanaka, Kazuo Inagaki,  
Kazuo sumimoto, Takashi Maeda and Takao Hinoi  
First Department of Surgery, Hiroshima Prefectural Hiroshima Hospital

A 47-year-old male was referred to our hospital for evaluation of occult bleeding in the stool. Pigment spots were known to have been present on the lips since early childhood. At the age of 25, ilectomy was performed for intussusception due to intestinal polyps, and a diagnosis of Peutz-Jeghers (P-J) syndrome was made. Investigation of the family revealed similar mucocutaneous pigmentation and intestinal polyps in his mother, two brothers and a nephew. Fiberoptic colonoscopy revealed many polyps in the colon and advanced carcinoma of the sigmoid colon. The patient was treated by sigmoidectomy and R<sub>3</sub> lymphoidectomy. During the same operation, several colonic and rectal polyps were removed by colotomy and polypectomy. Histologically, the tumor in the sigmoid colon was mucinous carcinoma (n<sub>1</sub>, ss, stage III), and most resected polyps were hamartoma. Adenomatous epithelium, however, was identified in three hamartomatous polyps: in the ascending colon, transverse colon and rectum. This paper reports the occurrence, in a patient with P-J syndrome, of advanced carcinoma and of adenomas arising in hamartomatous polyps. The literature on the occurrence of neoplastic changes in hamartomatous polyps of the P-J syndrome is reviewed.

**Reprint requests:** Hideki Ohdan First Department of Surgery, Hiroshima Prefectural Hiroshima Hospital  
1-5-54 Ujinakanda, Hiroshima, 734 JAPAN

---