

Gardner 症候群に合併し治療に難渋した desmoid 腫瘍の 1 例

日本医科大学第 1 外科

野村 務 恩田 昌彦 徳永 昭 山下 精彦
田中 宣威 古川 清憲 伊藤 誠二 松倉 則夫
横井 公良 岡崎 滋樹 木山 輝郎 横山 滋彦

Gardner 症候群の患者に発生した desmoid 腫瘍に対して、外科治療、内分泌療法、免疫療法、放射線療法など集学的治療を行ったので報告する。患者は昭和35年生まれ男性。昭和49年、14歳の時に、大腸腺腫症、下顎骨腫を指摘され、Gardner 症候群と診断された。昭和59年11月、ポリープに癌化が認められ全結腸切除術施行。昭和61年5月、腹部手術創直下の desmoid 腫瘍を摘出。昭和62年2月同腫瘍再発、新たに後腹膜にも desmoid 腫瘍を認め、同4月、腹壁腫瘍の摘出および後腹膜腫瘍へ谷連菌製剤 OK-432 を局注した。術後、抗 estrogen 剤の toremifene を投与、画像診断にて後腹膜腫瘍の縮小を認めた。昭和63年6月、腹壁腫瘍の再発および後腹膜腫瘍の増大を認め、腹壁腫瘍は再摘出、後腹膜腫瘍に対しては放射線照射を行った。

治療に難渋した desmoid 腫瘍に対する集学的治療成績について報告し考察を加える。

Key words: Gardner's syndrome, desmoid tumor, toremifene

大腸腺腫症に合併する desmoid 腫瘍は、aggressive fibromatosis の名称でも呼ばれ、組織学的には良性であるが臨床的に悪性の経過をとりその治療に難渋する。今回われわれは、Gardner 症候群に合併した desmoid 腫瘍を経験し、種々の治療を試みたのでその経過を報告する。

症 例

昭和35年1月生まれ30歳男性。昭和49年、14歳時、排便時下血のため近医受診、注腸造影で大腸腺腫症、頭部 X 線撮影検査で下顎骨腫を指摘され、精査のため当院に入院した。

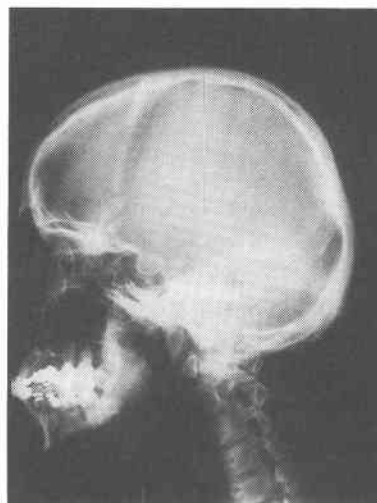
第1回目入院(昭49. 4. 9~5. 13)

入院時身体所見：身長157.0cm、体重41.0kg 軽度やせ型、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、左乳房に腫瘤を認める。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

入院時検査所見：頭部 X 線検査で下顎骨に約1cmの紡錘形の骨腫を認めた(Fig. 1)。なお、骨腫は他に認めなかった。注腸造影検査にて大腸全域にわたるポリープを認めた。大腸内視鏡検査で山田のII~III型、大小不同、表面平滑なポリープの密生が観察され、同

Fig. 1 Lateral view of skull. Osteoma of mandible is seen.



時に二頭性のポリープも認められた。生検の結果 adenoma であった。乳房腫瘤は摘出の結果 gynecomastia であった。血液生化学的検査では異常なかった。以上の結果から Gardner 症候群と診断された。

昭和54年、血便と貧血のため来院したが特別な治療は受けなかった。昭和57年、高度の貧血のため再入院

<1992年3月11日受理>別刷請求先：野村 務
〒113 東京都文京区千駄木1-1-5 日本医科大学第1外科

(昭57. 6. 25~8. 6), 輸血, 鉄剤の投与により軽快退院した。昭和59年8月, 貧血, 腹痛のため他医に入院。大腸内視鏡検査でS状結腸ポリープの癌化を指摘され, 手術の目的で当院に入院した。

第3回目入院(昭59. 10. 26~60. 8. 25)

入院時軽度貧血あり, 腹部単純X線検査にて大腸および小腸ガスが多量に認められ, いわゆる大腸イレウスの状態であった。注腸造影ではS状結腸に不規則な狭窄が認められた。大腸内視鏡検査では, 肛門輪より約15cmの部分に潰瘍を形成する全周性の腫瘤が認められ, 易出血性であった。中心静脈栄養による全身状態の改善後, 昭和59年11月21日, 全結腸切除および回腸直腸吻合術を施行した。大腸癌取り扱い規約に従え

Fig. 2 Resected specimen shows polyposis coli and cancer of sigmoid colon (arrow).

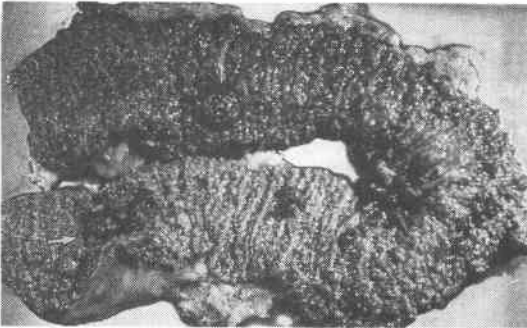


Fig. 3 A: Resected specimen measuring 8×8×3 cm and weighing 360g. B: Microphotograph of the desmoid tumor showing marked cellular proliferation of fibroblastic cells with abundant collagen (HE. ×100).

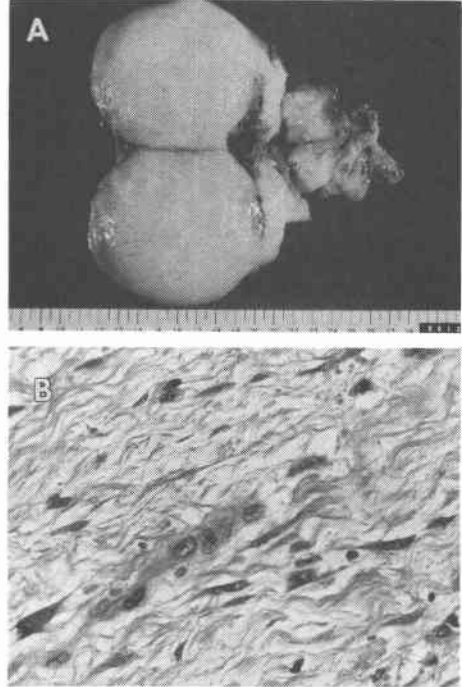
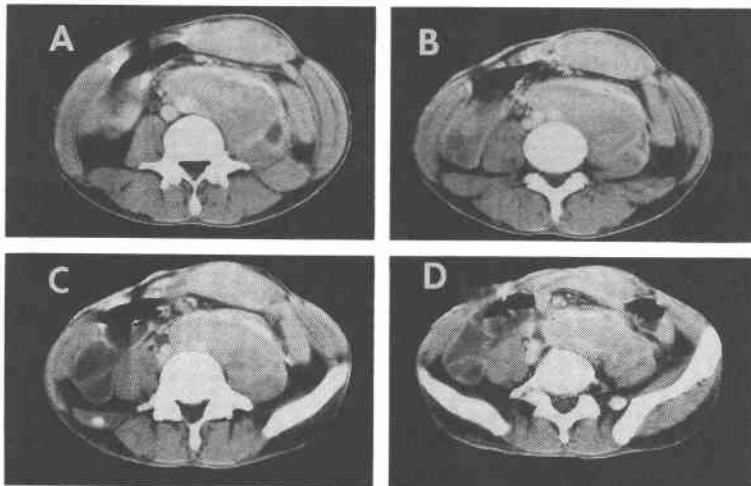


Fig. 4 Computed tomography of the desmoid tumor on March 2, 1987. A: level of middle L.4. B: level of lower L.4. C: level of upper L.5. D: level of middle L.5. Soft tissue mass, which is 10cm in diameter is seen.



ば、手術所見は、 $S_2N_0P_0H_0$ で、組織診断は高分化型腺癌(ow(-), aw(-), s_1 , ly_{1-2} , v_0)および、種々の程度の tubular adenoma と villous adenoma であった。切除標本を示す(Fig. 2)。術後第7病日に吻合部縫合不全併発、その後、保存的治療を続けたが軽快せず、翌7月回腸瘻造設し軽快、8月25日退院した。退院時、手術創直下に硬い腫瘤を触知、computed tomography (CT) にて腹壁腫瘍と診断した。

第4回目入院(昭61. 2. 13~7. 23)

昭和61年2月、腹壁腫瘍の急速な増大を認め、大腸癌の腹壁転移または desmoid 腫瘍の疑いで入院、5月19日同腫瘍を摘出した。腫瘍は腹直筋筋膜の直下、腹膜の直上に位置し、腹膜からは剝離可能であったが、筋層内に強く浸潤し、鼠径部の方向に増殖していた。腫瘍を摘出した後、筋膜と筋肉の欠損部位には、人工硬膜をパッチングした。切除標本は8cm×8cm×3cm、重量360gで充実性の灰白色の腫瘤であった(Fig. 3A)。組織学的所見は、線維芽細胞など、豊富な膠原線維を伴う線維成分の増生した、desmoid 腫瘍であった(Fig. 3B)。

第5回目入院(昭62. 3. 23~9. 28)

昭和62年3月、左腹壁に3cm×8cm大の腫瘍が再発、同時にCTで左後腹膜にも10cm×5cm大の desmoid 腫瘍を認め(Fig. 4)、腫瘍の圧迫による両側水腎症のため入院した。4月13日、手術施行。腹直筋下の腫瘍は摘出したが、後腹膜腔の腫瘍は周囲臓器への浸潤

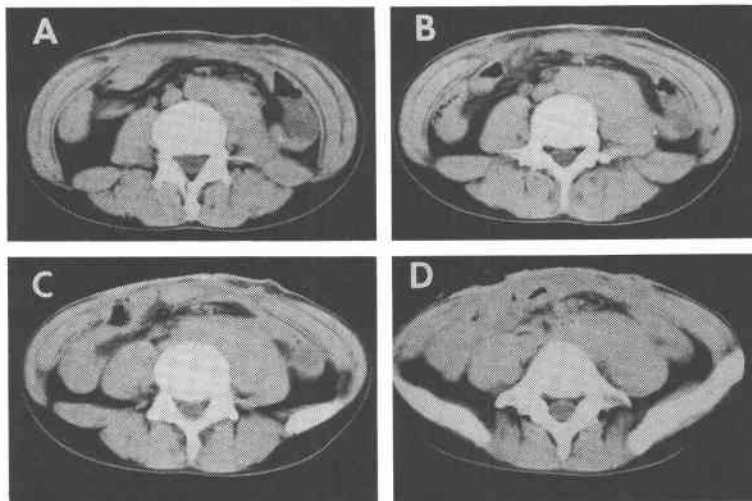
が著明で摘出不能のため、腫瘍内に溶連菌製剤であるOK-432 20KEを局注し閉腹した。術後2週のCTでは術前と比較して後腹膜 desmoid 腫瘍は全体的に縮小、腫瘍内部には低吸収域が認められた。術後1カ月目より、当時 Finland で抗 estrogen 剤として開発された toremifene(日本化薬より供与)200mg/dayを試みた。同剤の服用直後、一過性の全身倦怠感、紅斑が認められたが、投薬を続行した。術後2か月目のCTでは前回に比べて、腫瘍内の低吸収域が著明に拡大した(Fig. 5)。その後、腹壁創の下端から膿の流出がみられ、腫瘍の壊死による排膿と考えられたため、術後4か月目、開腹ドレナージ術を施行した。後腹膜には、腫瘍の壊死によって形成されたと思われる空洞が確認された。なお、術後 toremifene の服用は中止した。退院後8か月目ころより腹壁腫瘍が再発した。

第6回目入院(昭63. 6. 9~平1. 12. 19)

昭和63年6月、腹壁腫瘍を再切除した。CTで増大が確認された後腹膜腫瘍に対して今回は放射線治療を選択した。術後3か月目より、1回1.5Gy、総量50Gyを照射した。放射線照射前と直後とでは、CT上での後腹膜 desmoid 腫瘍の大きさにほとんど変化を認めなかった。

患者は、平成1年12月退院した。その後、腹壁および後腹膜 desmoid の増大を認めなかった。平成2年4月、右肺に coin lesion が認められ、精査の結果、大腸癌の肺転移と診断、4月17日、右肺全摘術を施行した。

Fig. 5 Computed tomography of the desmoid tumor on June 16, 1987. The tumor became smaller than that of fig. 4.



しかし患者は、結腸切除後 6 年 7 か月目、転移性肺瘍のため死亡した。なお、剖検は許可されなかった。

考 察

Gardner 症候群は大腸腺腫症、骨腫瘍、軟部組織腫瘍を主徴とし、常染色体優性遺伝の疾患である。本疾患の 3.5~17.5% に desmoid 腫瘍が合併し、一般人に比べて(人口 100 万人に対して 2.4~4.3 人²⁾³⁾) きわめて高頻度である。また本腫瘍は女性に多く発生し、性ホルモンとの関係が示唆されている²⁾。

本腫瘍は aggressive fibromatosis の名前の通り、臨床的には悪性の経過をたどり、その治療法はまだ完全には確立されていないといっても過言ではない。現在、手術療法、薬物療法、放射線療法などが行われ外科的切除が一選択されている。切除範囲と再発率に関しては、広範囲切除の場合 5 年以内の再発率は約 15% であるが、腫瘍のみの切除の場合、50% の再発率と報告され⁴⁾、術式としては広範囲切除が妥当されている。しかし本腫瘍自体が Gardner 症候群患者に手術を契機に腹壁や腹腔内に発生することや、腫瘍が主要臓器に浸潤癒着しているため切除不能例も少なくなく、しかも、広範囲切除後にも再発する例があることは、外科療法の限界を物語っているともいえる。本腫瘍に対する薬物療法の 1 つに内分泌療法がある。本腫瘍の 75% は腫瘍組織内の estrogen receptor (ER) が陽性と報告され²⁾、estrogen 優位な症例では、腫瘍の増大が早く、estrogen の腫瘍増殖促進作用が指摘されている。この観点から本腫瘍に対して抗 estrogen 剤の使用が推奨されており、その成績は報告者により多少異なるが、腫瘍の縮小効果があるという点では一致している⁵⁾⁶⁾。Toremifene は抗 estrogen 剤である tamoxifen の誘導体で、estrogen 非依存性マウス子宮肉腫への抗腫瘍効果を持ち⁷⁾、desmoid 腫瘍に対しての抗腫瘍効果も示すことが Baum らにより報告されている⁸⁾。本症例では、腫瘍内の ER が陰性であったため、toremifene を選択した。他の薬物療法として抗腫瘍剤⁹⁾、非 steroid 系消炎鎮痛剤の効果が報告されている¹⁰⁾。さらに放射線療法も有効な治療法の一つである¹¹⁾¹²⁾ が、奏効率の低いことが問題で、最適の照射条件の確立が望まれる。

本患者には外科療法を第 1 に選択した。切除不能の腫瘍に対しては、OK-432 の腫瘍内局注療法を行い、その後 toremifene による内分泌療法、さらに放射線療法を加えた。これら治療に平行して indomethacin, sulindac などの消炎鎮痛剤の内服療法も併用した。これら

の治療の評価について、腹壁腫瘍が切除後 2 回の再発があったという点、また後腹膜腫瘍が切除不能であった点から考えると手術療法は腫瘍の reduction については最も優れていたが、限界があったとも思われる。切除不能部位への OK-432 の局注は、腫瘍に対する壊死縮小効果をあげたが、局注後、熱発、疼痛の副作用が観察され、さらにドレナージ術を必要とした点から、患者の quality of life を満たしたとは断言出来ない。toremifene による内分泌療法に関しては、本腫瘍の ER は陰性であったが本剤服用中の CT 検査で、腫瘍の縮小が認められ、しかも再開腹にて腫瘍の壊死を認めていることから、本剤の抗腫瘍効果を実証するものと思われる。しかし、その効果は OK-432 と併用で得られたもので、今後は本腫瘍に対する有効性をさらに確認する必要があると思われる。さらに、後腹膜 desmoid 腫瘍に対する放射線療法の腫瘍縮小効果は明らかではなかったが、放射線照射後は腫瘍がそれまでの増大傾向を失い、大きさの変化を認めなくなった点は、放射線照射による増大抑制効果として評価されるべきかもしれない。

本例の経験からは最適の治療法を指摘することは容易でないが、採用した種々の治療はまさに desmoid 腫瘍に対する集学的治療と見なすことができる。頻度は多くないが、治療に難渋する desmoid 腫瘍の発生メカニズムの解析とともに治療法の確立の必要性が痛感させられる。

Toremifene の使用にあたり懇切丁寧なアドバイスを下さった Dr. Baum (Kings Collage Hospital, England), Dr. Kanges (Farmos Group LTD, Finland) ならびに日本化薬に深甚な謝意を表します。

なお、本症例報告の要旨は第 34 回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：臨床・病理。大腸癌取扱い規約。改訂第 4 版。金原出版，東京，1985
- 2) Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P et al: The desmoid syndrome. *Am J Surg* 151: 230-237, 1986
- 3) Reitamo JJ, Hayry P, Nykyri E et al: The desmoid tumor. I. *Am J Clin Patol* 77: 665-673, 1982
- 4) Posner MC, Shiu MH, Newsome JL et al: The desmoid tumor. *Arch Surg* 124: 191-196, 1989
- 5) Klein WA, Miller HH, Anderson M et al: The use of indomethacin, sulindac, and tamoxifen for the treatment of Desmoid Tumors associat-

- ed with familial polyposis. *Cancer* 60 : 2863—2868, 1987
- 6) Kinzbrunner B, Ritter S, Domingo J et al: Remission of rapidly growing desmoid tumors after tamoxifen therapy. *Cancer* 52 : 2201—2204, 1983
- 7) Kangas L, Nieminen AL, Blanco G et al: A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. *Cancer Chemother Pharmacol* 17 : 109—113, 1986
- 8) Baum M, Kangas L, Wilson AJ et al: Antiestrogen therapy of pure mesenchymal tumor. *Lancet* Feb 28 : 508, 1987
- 9) Weiss AJ, Lackman RD: Low-dose chemotherapy of desmoid tumors. *Cancer* 64 : 1192—1194, 1989
- 10) Waddell WR, Gerner RE: Indomethacin and ascorbate inhibit desmoid tumors. *J Surg Oncol* 15 : 85—90, 1980
- 11) Kiel K, Suit H; Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Cancer* 54 : 2051—2055, 1984
- 12) Bataini JP, Belloir C, Mazabraud A et al: Desmoid tumor in adults: The role of Radiotherapy in their Management. *Am J Surg* 155 : 754—760, 1988

Multidisciplinary Treatment of Persistent Desmoid Tumor in a Patient with Gardner Syndrome

Tsutomu Nomura, Masahiko Onda, Akira Tokunaga, Kiyohiko Yamashita, Noritake Tanaka,
Kiyonori Furukawa, Seizi Ito, Norio Matsukura, Kimiyoshi Yokoi,
Shigeki Okazaki, Teruo Kiyama and Shigehiko Yokoyama
First Department of Surgery, Nippon Medical School

We report multidisciplinary treatment including surgery, immunotherapy, endocrine therapy, radiation and medication for a desmoid tumor in a Japanese patient with Gardner's syndrome. The patient was found to have polyposis coli with osteoma of the mandible at the age of 14 yr. syndrome. The patient was found to have polyposis coli with osteoma of the mandible at the age of 14 yr, and was diagnosed as having Gardner's syndrome. In 1984 he underwent total colectomy because of cancer of the sigmoid colon and polyposis coli. A mass removed from the left lower rectal sheath of the abdominal wall 2 years after colectomy was found to be a desmoid tumor histologically. In 1987, he underwent re-excision of a recurrent tumor in the abdominal wall and intratumor injection of OK-432, an immunostimulant bacterial preparation, for a retroperitoneal tumor which could not be removed because of infiltration into neighboring tissues. Postoperatively, he was given toremifene, an anti-estrogen, orally daily for 6 months. A CT series revealed that the retroperitoneal tumor had become small after treatment with OK-432 and toremifene. In 1988, he underwent re-excision of the recurrent tumor in the abdominal wall and radiation treatment for the retroperitoneal tumor. Thereafter no marked change in the abdominal and retroperitoneal tumors was observed for 2 years until metastatic lung cancer was revealed by chest X-ray in April 1990. The patient died 7 years after the colostomy. The multidisciplinary treatment employed might have contributed to the control of the desmoid tumor in this patient, although attempts to control the spread of cancer derived from polyposis coli failed.

Reprint requests: Tsutomu Nomura First Department of Surgery, Nippon Medical School
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN