

肝過誤腫と直腸癌を合併した Cowden 病の 1 例

小樽協会病院外科¹⁾, 同 内科²⁾, 小樽市立病院病理³⁾

北海道大学医学部癌研分子遺伝部門⁴⁾, 同 第 2 外科⁵⁾

矢野 諭¹⁾ 熱田 友義¹⁾ 渡辺不二夫¹⁾

直江 和彦¹⁾ 川村 健¹⁾ 斎藤丹羽子²⁾

上野 洋男³⁾ 古内 恵二⁴⁾ 加藤 紘之⁵⁾

症例は59歳の男性。下痢，排便時出血を主訴に近医を受診。直腸腫瘍と多発する直腸ポリープを指摘され当科を紹介された。右手指，右耳介後部の角化性丘疹，右下腹部の血管腫，および右扁桃の乳頭腫を認め Cowden 病と診断された。また下部食道，胃，大腸に多発する過形成性ポリープ，中部直腸に 3 型中分化腺癌，肝外側区に血管性過誤腫を認めた。遺伝子学的検索では，ras 遺伝子と P53 には変異は認められなかったが，PCR 法で癌部と肝過誤腫の部位からヒトパピローマウイルスが検出された。本症のような高い悪性腫瘍発生素因を有する遺伝性疾患においては遺伝子レベルでの研究の蓄積が発癌機序の解明の一助となり得ることが示唆された。

Key words: Cowden's disease, hamartoma, human papillomavirus

はじめに

Cowden 病は皮膚，口腔粘膜の多発性小丘疹を主徴とし，全身の諸臓器に過形成性あるいは過誤腫性病変が多発する遺伝性疾患であるが，その特徴的な皮膚病変のために主に皮膚科領域で注目されてきた。また本症は消化管ポリポーシスの合併と乳腺，甲状腺，卵巣などにおける高い悪性腫瘍発生素因も特徴の 1 つであるが，直腸癌の合併の報告は少ない。今回，われわれは肝過誤腫と直腸癌を合併した Cowden 病の 1 例を経験したので若干の遺伝子学的解析も加えて報告する。

症 例

患者：59歳，男性

主訴：下痢，排便時出血

既往歴：35歳時，右足背部血管腫切除，38歳時，背部血管腫切除。

家族歴：両親，実子に同様の疾病なし。

現病歴：1994年7月中旬頃より1日3～4回の下痢が生じ，排便時出血も認められたため近医を受診。直腸腫瘍ならびに多発する直腸ポリープを指摘され，8月2日当科を紹介された。

現症：身長147.5cm，体重47kg，血圧124/76mmHg，脈拍72/min，結膜に貧血，黄疸なし。甲状腺腫大なし。

胸部異常なし。肝，脾触知せず。顔面および四肢に多発性丘疹，右扁桃に乳頭腫，右下腹部に血管腫を認めた。また直腸指診で肛門から約8cmの部位に全周性の腫瘤を触知した。

入院時検査成績：末梢血液像，生化学検査，尿一般検査に異常は認めなかった。また腫瘍マーカーも CEA，CA19-9，AFP は正常であった。

皮膚口腔粘膜所見：右手指，右耳介後部の角化性丘疹，右下腹部の血管腫，ならびに右扁桃の乳頭腫を認め，Salem ら¹⁾の診断基準から Cowden 病と診断した (Fig. 1)。

上部消化管内視鏡所見：下部食道から胃幽門部にかけて山田-2型の多発するポリープを認めた。病理組織学的には過形成性ポリープであった。

大腸内視鏡所見：肛門から8cmの部位に全周性の3型腫瘍を認め，直腸全体に山田-2型のポリポーシスを認めた。生検により腫瘍は中分化腺癌，ポリープは過形成性ポリープの病理診断であった。

肝 CT 所見：肝外側区に最大径約4cmの low density area を認めた。内部がモザイク様に造影され肝細胞癌あるいは，転移性肝腫瘍を強く疑った。

以上より，直腸癌および肝腫瘍を合併した Cowden 病と診断し，1994年8月29日手術を施行した。

肝外側区腫瘍は中心に灰白色の結節を有し，肝部分切除術を施行，術中迅速病理診断により血管腫の診断

<1996年11月13日受理>別刷請求先：矢野 諭

〒047 小樽市住ノ江1-6-15 小樽協会病院外科

Fig. 1 A Careful orocutaneous examination revealed acral (below, right) and postauricular (above, right) keratotic papules, right lower abdominal hemangioma (below, left) and papilloma of right tonsilla (above, left).

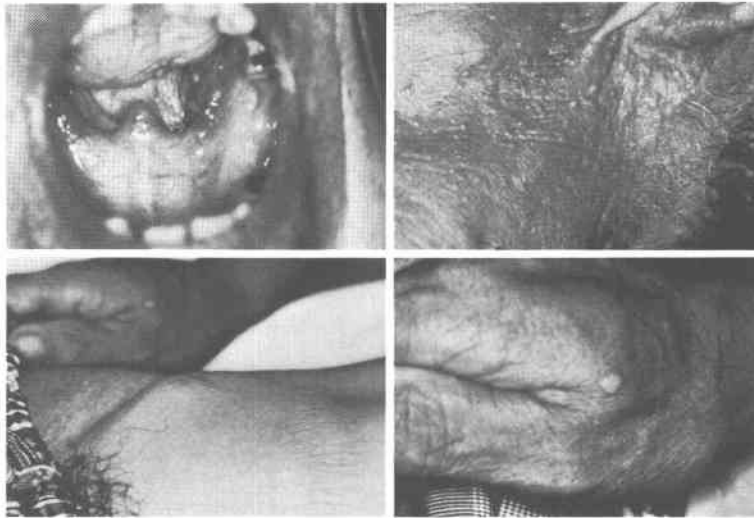


Fig. 2 Resected specimen showing type 3 rectal cancer and numerous small polypoid lesions in the colon and rectum.

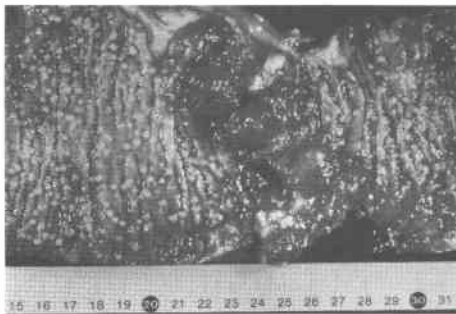


Fig. 3 Histological findings of the colonic polypoid lesions showing mild epithelial hyperplasia with low atypia unlike the usual polyposis; hyperplastic polyp.

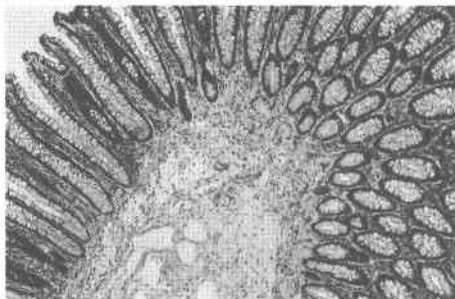
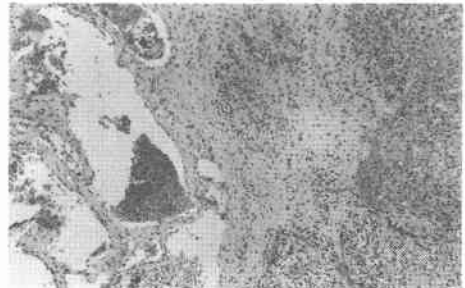


Fig. 4 Histological findings of the liver tumor forming numerous cavernae with a layer of endothelial proliferation, calcification and hyalination; cavernous hemangioma (hamartoma).



を得た。直腸癌は精囊への浸潤を認め、局所の進行度が強いことから腹会陰式直腸切断術を施行した。術前の内視鏡検査でポリープは下行結腸下部にまで存在していたため、口側切離線は腫瘍から約25cmとした。切除標本所見はRb, 全周性, 3型45×85mm, 肉眼的進行度はAi, N₂(+)P₁, H₀, M(-)Stage IV, CurCであった²⁾。また切除腸管全体にポリポーズを認め、個数は1,400個以上であった (**Fig. 2**)。

直腸癌の病理組織像：癌部の組織像は通常のもの、とくに変わったところはなく、中分化型腺癌で精囊に浸潤していた。

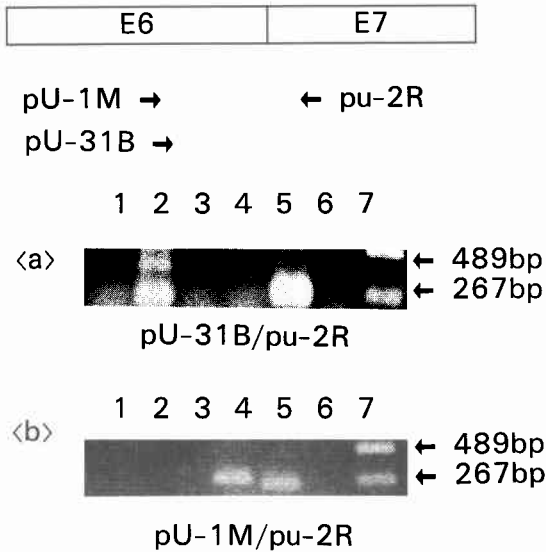
非癌部のポリープの病理組織像：通常の腺腫性ポ

Fig. 5 HPV PCR analysis: human papilloma virus was detected in the site of rectal cancer and liver hamartoma.

Amplification of genomic DNA
 (lane 1) peripheral blood
 (lane 2) liver hamartoma
 (lane 3) polyp
 (lane 4) colon cancer
 (lane 5) positive control
 (HPV plasmid type 31<a>type 6)
 (lane 6) negative control<no template>
 (lane 7) Mr standard<pHY marker>

Primer sequences
 pU-1M; 5'-TGTCAAAAACCGTTGTGTCC-3'
 pU-31B; 5'-TGCTAATTCGGTGCTACCTC-3'
 pU-2R; 5'-GAGCTGTCGCTTAATTGCTC-3'

HPV genomic DNA.



リープと異なり、異型性の乏しい腺窩上皮の延長とともに、その下の粘膜筋板は破壊され、fibrosisをみた。過形成性ポリープの診断であった (Fig. 3)。

肝腫瘍の病理組織像：一部で有壁の硝子化をきたした大小血管の海綿状増殖で、海綿状血管腫ないし一種の血管性過誤腫と考えられた (Fig. 4)。

つぎに本症例について血清、直腸癌部、肝過誤腫部、ポリポーズ部についての以下に述べる遺伝子学的解析を行った。

遺伝子学的解析：染色体異常は認められなかった。また ras 遺伝子の異常や p53の変異もみられなかった

が、PCR 法による解析で、癌部と肝過誤腫の部位からヒトパピローマウイルスが検出された (Fig. 5)。

考 察

Cowden 病は1963年、Lloyd と Dennis ら³⁾により、アデノイド顔貌、高口蓋、口腔内の乳頭腫症、甲状腺腫、乳房の fibrocystic disease と乳癌、肝、骨の異常を有する20歳の女性と名をとって命名され、新しい症候群として記載された。

本症はこれまでに、その存在が十分に認識されておらず、Salem と Steck により1983年に提唱された診断基準⁴⁾は皮膚病変が中心となっているため、主に皮膚科領域で関心をもたれてきた。Cowden 病は全身の臓器 (内中外胚葉由来) にさまざまな過誤腫を生ずることから、multiple hamartoma syndrome とも呼ばれている。本邦における過去の皮膚科領域以外の報告例では、消化管以外の過誤腫性病変について詳細に検討した論文は比較的少ない。その中で皮膚の血管腫が比較的多く、乳房、肺、子宮などの過誤腫が散見される^{4)~6)}。自験例にみられた肝血管腫は3例のみであった。その他本症では甲状腺、乳腺、子宮、卵巣などに腺腫、嚢腫、筋腫などの良性腫瘍が高率に認められる。また、近年になり、報告例の増加とともに本症に特徴的ないくつかの知見が得られ、詳細な検討がなされるようになった。

本症に消化管ポリポーズが高率に合併することはすでに諸家^{4)~7)}により報告されているが、さらにその発生部位や形態にも種々の特徴が認められることが示されている。とくに隅岡⁴⁾は本邦報告例50例に対する詳細な検討を行い、消化管のいずれかにポリポーズを認めたものは95.8%、部位別発生頻度では食道85.7%、胃84.8%、十二指腸51.4%、小腸63.0%、大腸79.5%と食道で最も頻度が高かったと述べている。自験例では食道、胃、直腸にポリポーズを認め、組織学的にはいずれも過形成性ポリープであった。Cowden 病の消化管ポリポーズの多くは、病理組織学には過誤腫性と過形成性変化であり、一般に組織像のみで本症と診断することは困難であると考えられている⁸⁾。

Cowden 病はまた悪性腫瘍の合併頻度が高いことで知られており、欧米では Starink ら⁹⁾が31.0%、本邦では高尾⁷⁾は33.3%、隅岡⁴⁾は32.0%と報告している。男女別では女性に頻度が高いが、発生部位別の頻度では本邦と欧米では大きく異なり、特に本邦では消化管の悪性腫瘍の頻度が12.0%であるのに対して、欧

米では 2.2% である。しかし、乳腺、甲状腺については差はなく、良性、悪性腫瘍の頻度がともに高い。とくに乳癌では、両側乳癌の発生率が高い。高尾ら⁷⁾によれば、大腸癌は本邦では 3 例のみ報告されているが、2 例は腺腫内癌、1 例は粘膜癌である。また直腸カルチノイドが 1 例あるが自験例のような進行直腸癌の報告はない。この悪性腫瘍が過形成性大腸ポリポージスを発生母地としたという証拠はない。Cowden 病における消化管ポリポージスの高い合併頻度と消化器癌の発生頻度を考えると、この推論はむしろ否定的である。

消化管ポリポージスの中で遺伝性ものは家族性大腸腺腫性ポリポージスと家族性過誤腫性ポリポージスに分類される。前者は家族性大腸腺腫症（家族性大腸ポリポージスおよび Gardner 症候群）と Turcot 症候群であり、後者は Peutz-Jeghers 症候群、家族性若年性ポリポージス症候群、神経線維腫症に代表される。Cowden 病も後者に属し、遺伝形式は常染色体優性遺伝であるが、自験例のように家族内発症のない例もある。前者では高率に癌化が認められ、家族性大腸ポリポージス (familial polyposis coli 以下、FPC と略記) の大腸病変では、腺腫のなかに粘膜内癌から進行癌まで種々の段階の癌が単発または多発して存在することが多い。「FPC」では遺伝子解析により、主遺伝子 (APC gene) が第 5 染色体上に存在することや、発癌過程に複数の癌抑制遺伝子が存在することが明らかにされ¹⁰⁾、adenoma-carcinoma sequence が遺伝子レベルで解明されるに至った。後者では消化管ポリポージスの悪性化は比較的低率である。自験例における癌部と非癌部のポリポージスの部位の病理組織所見において、癌部が通常の中分化腺癌であるのに対し、非癌部が通常の大腸腺腫性ポリポージスと異なっていることは pathogenesis を考えるうえでも非常に興味深い。Cowden 病では FPC の場合と異なり、ポリポージスが癌の発生母地ではなく、別の発癌機序の介在が示唆される。

Cowden 病において遺伝子解析を行った報告は少ない。Willard ら¹¹⁾は Cowden 病患者で、HER-2/neu, ras, PS-2 遺伝子の異常が存在するので、頻回にサーベイランスを行うべきであると述べている。自験例では遺伝子解析として、染色体、ras 遺伝子および p53 についての検討を行ったが、染色体異常は認めず、ras 遺伝子にも異常は認められなかった。また p53 の変異も認められなかった。自験例で癌部と肝過誤腫の部位からヒトパピローマウイルス (以下、HPV と略記) が検出された。HPV は足底疣贅、扁平疣贅、尖圭コンジロー

マと関係が深い。特に悪性腫瘍では子宮頸癌、外陰癌、陰茎癌の発生に深く関与していることが知られている¹²⁾。このウイルスが本症において癌の成立にどのように関わっているかについては、遺伝子レベルでの研究の蓄積が必要であると考えられる。

前に述べた Cowden 病における消化管ポリポージスの高い合併頻度に対して、比較的低い消化器癌の発生頻度を考えると、ウイルスによる直接的なトランスフォーメーションを含めた de novo 発癌の可能性も示唆される。本症は皮膚、口腔粘膜所見がそろえば診断はさほど困難ではない。これまで本症が単一の癌やポリポージスとして処理されていた可能性を考えると今後ますます報告例は増加していくと思われる。本症を消化管ポリポージスの鑑別診断として、常に念頭におくとともに癌のハイリスクグループとして全身の検索を実施することが重要である。また本症のような高い悪性腫瘍発生素因を有する遺伝性疾患においては、可能な限り遺伝子学的解析を実施することが発癌機序の解明のために有用であることを強調したい。

本論文の要旨は第 46 回日本消化器外科学会総会 (1995 年 7 月 20 日、福井) において発表した。

文 献

- 1) Salem OS, Steck WD: Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome). *J Am Acad Dermatol* 8: 686-696, 1983
- 2) 大腸癌研究会編: 臨床, 病理, 大腸癌取扱い規約, 第 5 版. 金原出版, 東京, 1995
- 3) Lloid KM, Dennis M: Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 58: 136-142, 1963
- 4) 隅岡正昭, 渡辺千之, 山田博康ほか: Cowden 病の 2 例. *日消病会誌* 91: 2219-2224, 1994
- 5) 板倉 滋, 浅田備之, 五石宏和ほか: Cowden 病の 1 例と本邦報告例の検討. *Gastroenterol Endosc* 35: 1038-1047, 1993
- 6) 河原郁夫, 稲吉康治, 田淵絵美ほか: 全消化管にポリポージスを認めた Cowden 病の 1 例. *胃と腸* 27: 1069-1076, 1992
- 7) 高尾雄二郎, 平田一郎, 村野実之ほか: 大腸癌を合併した Cowden 病の 1 例. *Gastroenterol Endosc* 36: 1433-1438, 1994
- 8) 片倉重弘, 藤田力也: Cowden 病. *消化器科* 10: 689-693, 1989
- 9) Starink TM, Veen JPW, Arwert F et al: The Cowden's syndrome, a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 29: 222-233, 1986

- 10) Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y et al: Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 253 : 665—669, 1991
- 11) Williard W, Borgen P, Bol R et al: Cowden's disease: a case report with analyses at the molecular level. *Cancer* 69 : 2969—2974, 1992
- 12) Macnab JCM, Walkinshaw SA, Cordiner JW et al: Human papillomavirus in clinically and histologically normal tissue of patients with genital cancer. *N Eng J Med* 315 : 1052, 1986

A Case of Cowden's Disease Accompanied by Hamartoma of the Liver and Rectal Cancer

Satoshi Yano¹⁾, Tomoyoshi Atsuta¹⁾, Fujio Watanabe¹⁾, Kazuhiko Naoe¹⁾,
Takeshi Kawamura¹⁾, Niwako Saito²⁾, Hiroo Ueno³⁾,
Keiji Furuuchi⁴⁾ and Hiroyuki Kato⁵⁾

Department of Surgery¹⁾ and Medicine²⁾, Otaru Kyoukai Hospital
Department of Pathology, Otaru City Hospital³⁾

Section of Genetice, Institute of Cancer Research, Hokkaido University, School of Medicine⁴⁾
The Second Department of Surgery, Hokkaido University, School of Medicine⁵⁾

A case of Cowden's disease is reported. A 59-year-old man sought medical treatment for diarrhea and anal bleeding. A series of endoscopic examinations showed multiple Yamada type 2 esophageal, gastric and colonic polyps, as well as type 3 rectal cancer. A careful orocutaneous examination with biopsy revealed acral and postauricular keratotic papules, cutaneous hemangioma on the lower right side of the abdomen and a papilloma of the right tonsillar area. These findings were sufficient to diagnose as Cowden's disease. On abdominal CT scan, we also found a hepatic tumor in the lateral segment. Miles' operation and partial resection of liver were performed. Histological findings showed that all the polyps were of hyperplastic types, and the liver tumor was a cavernous hemangioma (hamartoma), and the rectal cancer was a moderately differentiated adenocarcinoma. In addition, human papillomavirus was detected at both of the sites of rectal cancer and liver hamartoma. There are many problems needed to be solved in the pathogenesis of Cowden's disease. That may be helped by the accumulation of more detailed genetic studies.

Reprint requests: Satoshi Yano Department of Surgery, Otaru Kyoukai Hospital
1-6-15 Suminoe, Otaru, 047 JAPAN