

過形成性ポリープから進行小腸癌に進展したと 考えられる Peutz-Jeghers 症候群の 1 例

慶應義塾大学医学部外科, 同 病理診断部*

小林 直之 渡邊 昌彦 安井 信隆 石原 雅巳
奈良井 慎 立松 秀樹 徳原 秀典 寺本 龍生
北島 政樹 向井万起男*

Peutz-Jeghers (PJ) 症候群で小腸ポリープが悪性化し, 進行癌へと進展したと考えられる 1 例を経験した。症例は27歳の男性で, 主訴は食思不振, 下腹部痛。PJ 症候群と診断のもとに, 3歳と14歳時に結腸および小腸ポリープ切除。15歳時, 癒着性イレウスに対し癒着剝離術を施行。小腸造影にて Treitz 靱帯の近傍に狭窄が存在し, その口側および肛門側にそれぞれ径4cm と3cm の陰影欠損を認めた。小腸腫瘍の診断にて開腹術を施行した。Treitz 靱帯の肛門側に5×6cm 大の潰瘍ともなう不整な隆起性病変を全周性に認めた。その腫瘍に接して口側, 肛門側にそれぞれ径4cm と3cm のポリープが存在した。空腸部分切除術を施行した。組織学的診断は高分化腺癌で, PJ ポリープの過形成の腺管群と癌との混在が認められた。核異型を呈する腺管群は漿膜下層まで浸潤し, さらに壁にリンパ節に転移を認めた。PJ 症候群の癌化例でリンパ節転移を認める進行癌はきわめて少なく, ポリープの癌化を検討する上で貴重な症例と考えられ, 報告する。

Key words: Peutz-Jeghers syndrome, adenocarcinoma in the intestinal polyps, lymph node metastasis of intestinal adenocarcinoma

はじめに

Peutz-Jeghers 症候群 (以下, PJ 症候群と略記) の患者は発癌率が高いことが知られている。特に PJ 症候群の小腸ポリープの癌化率は高く, その報告が散見される。しかし, それらの多くは focal cancer など早期癌のものであり, 進行癌への進展についての詳細な報告はない。われわれは, リンパ節転移をきたした PJ ポリープの 1 癌化例を経験した。本症候群のリンパ節転移が陽性であった癌化例は内外に報告がなく, ポリープの癌化を検討する上で重貴な症例と考えられるので報告する。

症 例

患者: 27歳, 男性

主訴: 食思不振, 右下腹部痛

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 3歳時, 口唇指趾の色素沈着と直腸ポリープを認め, PJ 症候群と診断され, 直腸ポリープ切除。

14歳時に小腸および結腸ポリープ切除術施行。15歳時, 癒着性イレウスに対し癒着剝離術を施行。その後は症状を認めず, 受診していなかった。

現病歴: 1996年5月より食思不振, 右下腹部痛を認めた。様子を見ていたが軽快しないため, 7月8日, 当院受診, 精査加療目的で入院となった。

入院時現症: 身長166cm, 体重53kg, 血圧113/73 mmHg, 脈拍96/分整, 体温37.6°C, 眼瞼結膜に高度な貧血を認めるが眼球結膜に黄疸なし。上下口唇および両手掌に茶褐色の粟粒大の色素斑を数個散在性に認めた。腹部は平坦, 軟。上腹部正中に手術痕を認めた。右下腹部痛を軽度認めたが, 腹膜刺激症状は認めなかった。

入院時検査所見: 白血球は $4.8 \times 10^3/\text{mm}^3$, CRP は0.06mg/dl と陰性, Hb は4.1g/dl と高度の貧血を認めた。TP は5.9g/dl と低値, 血清 Fe は $31 \mu\text{g}/\text{dl}$ と低値, 便潜血は陽性であった。また, 腫瘍マーカーは CEA, AFP, CA19-9 とも正常範囲内であった。

臨床症状, 血液データより消化管からの出血を疑い, 禁飲食, 輸液を開始した。貧血に対し, 濃厚赤血球お

<1998年4月22日受理>別刷請求先: 小林 直之
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部外科

よび鉄剤の投与を行い、Hb 値は12.8g/dl まで増加した。また、腹部症状は徐々に軽快した。

腹部超音波検査：左上腹部に一部 hypoechoic lesion をともなう径5cm の辺縁が比較的整な hyperechoic mass を認めた (Fig. 1a)。

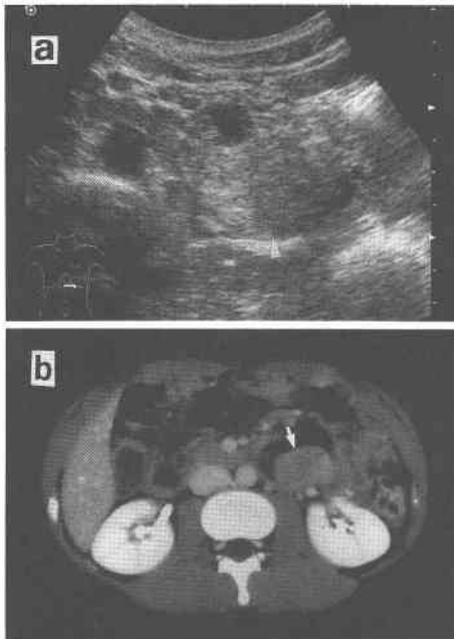
腹部造影 CT 検査：腹水はなく、肝臓に不整な陰影を認めなかった。左上腹部に腸管の内腔を占める辺縁整な径5cm の充実性の腫瘤を認めた (Fig. 1b)。

小腸造影 X 線検査：充影像で Treitz 靱帯の近傍に狭窄が存在し、その肛門側に辺縁が不整な径3cm の陰影欠損を認めた (Fig. 2a)。また、二重造影像でその口側に腸管の内腔を占める4cm 大の陰影欠損が明らかになった (Fig. 2b)。

さらに回腸末端より口側約10cm の部位に径3cm のポリープ様陰影欠損を認めた。

注腸造影 X 線検査：下行結腸に径4×3cm、横行結腸に径3.5×2cm の表面顆粒状の有茎性ポリープを認めた。他にも直腸から盲腸に径数 mm 大のポリープが多数存在した。

Fig. 1 a: Ultrasonography shows hyperechoic mass 5cm in diameter with hypoechoic lesion in upper abdomen (△). b: Abdominal CT shows a solid mass which size is 5cm in diameter located in the entire lumen of the small intestine in left upper abdomen (↓).



下部消化管内視鏡検査：直腸から盲腸にかけて径数 mm 大の Isp および Ip ポリープを多数認めた。下行結腸に径4cm の Ip ポリープおよび横行結腸に径3cm 大の Ip ポリープを認めた。これらに対し piece meal にポリペクトミーを施行した。

内視鏡的切除ポリープ標本病理所見：いずれの標本においても、ポリープ先端近傍まで伸びる粘膜筋板の細かい樹状増生と過形成性腺管構造の密在がみられた (Fig. 3)。出血はこれらのポリープからのものがもつとも考えられた。

上部消化管内視鏡：噴門部～体下部にかけ径数 mm 大の無茎性ポリープを多発性に認めた。体上部後壁に径8mm 大のポリープを認め、生検の結果、chronic

Fig. 2 a: Radiographic study of the small bowel shows a stenosis near Treitz ligament and irregular filling defect which size is 3cm in diameter in the anal side of the stenosis (▽). b: Double contrast study shows a polyp which size is 4cm in diameter in oral side of stenosis (↓).

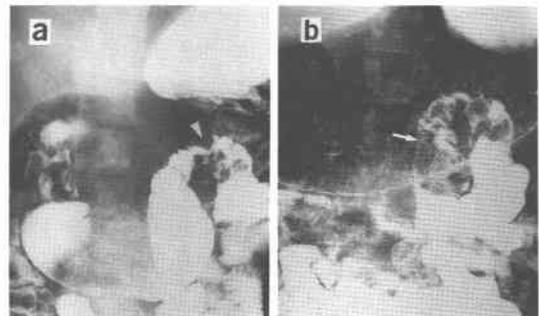
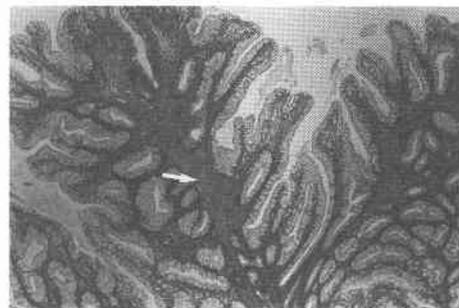


Fig. 3 A Ip polyp of the descending colon shows the characteristic features of P-J polyp. Branching of the smooth muscle (↑) of the stalk extending into the hyperplastic mucosa is noted (H-E, ×25).



gastritis with hyperplastic change であった。

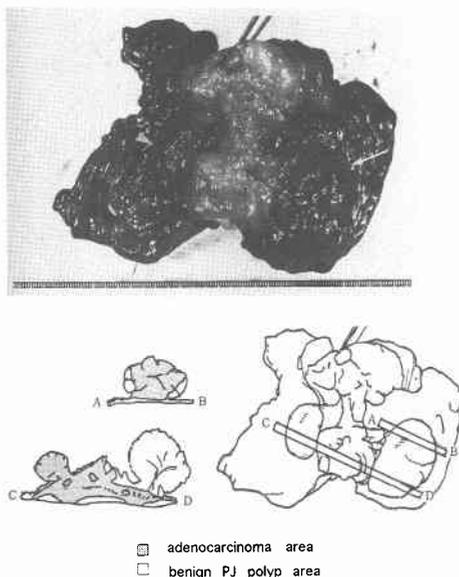
小腸腫瘍の診断にて1996年8月26日、開腹術を施行した。

手術所見：上腹部切開にて開腹した。腹水、腹膜播種、肝転移は認めなかった。小腸—小腸の高度の癒着が数か所存在した。Treitz 靱帯の肛門側に辺縁が不整な径7cmの硬結を認めた。壁在リンパ節は2cm大に腫脹していた。空腸部分切除術を施行し、器械吻合を行った。また、回腸末端より口側10cmの部位に径3cm大の隆起性病変を触知、回腸壁を縦切開し、直視下にポリペクトミーを施行した。

切除標本肉眼所見：5×6cm大の潰瘍をともなう不整な隆起性病変を全周性に認めた。その腫瘍に接して、口側、肛門側にそれぞれ2.5×4×3cmと3×2×2.5cmの比較的平滑な有茎性ポリープが存在した(Fig. 4)。漿膜側には径2.5cmのリンパ節を認めた。

切除標本病理所見：全周性の不整な隆起性病変部分では、増生した過形成性腺管の間に細かい粘膜筋板の樹状分岐を伴うPJポリープの像とともに、高度の核

Fig. 4 Gross appearance of resected small intestine. An irregular elevated lesion which size is 5×6 cm in diameter is recognised in the oral side of Treitz ligament. Polyps are seen in the oral side (↑) and the anal side (△) of that, each size are 2.5×4×3cm and 3×2×2.5cm respectively. Schematic presentation of the resected specimen showing the area of adenocarcinoma and benign PJ polyp.



異型が明らかな腺癌像が混在していた(Fig. 5)。腺癌部分は漿膜下層まで浸潤し、軽度のリンパ管侵襲がみられた。さらに壁在リンパ節転移を認めた(Fig. 6)。一方、回腸末端標本はPJポリープの典型像を示すのみで、悪性所見を認めなかった。

以上より、大腸癌取り扱い規約⁹⁾に準じた組織学的診断は高分化腺癌、INFβ, ss, ly₁, v₀, ow(-), aw(-), ew(-), P₀H₀n(+), M(-)であった。

術後経過：術後、吻合部近傍の部位に通過障害をきたしたが、イレウスチューブ留置にて保存的に軽快、第41病日に退院となった。1998年2月現在、再発の徴候を認めない。

考 察

PJ症候群は消化管のポリポーシス、口唇・頬粘膜・四肢の色素沈着、常染色体優性遺伝を3主徴とする症候群である。1996年までのポリポーシス腸疾患研究センターの集計によれば、180家系191例がPJ症候群として登録されている。男女比1:1.35で、診断時の平均年齢は25.3歳である²⁾。自験例では家族内に同様の疾患を認めなかった。

従来、PJ症候群は良性疾患であり、発癌と無関係とされていたが、PJポリープの癌化例および悪性腫瘍の合併例の報告が散見されるようになった。本症候群の発癌の相対危険率は、性、年齢をマッチさせた一般人口と比べ18倍と高率である³⁾。

須田ら⁴⁾は、PJポリープの癌化例においてポリープ径と癌化率には正の相関が認められ、小腸ポリープでは、径が1~3cmでは癌化率1.1%だが、3cm以上では12.5%に癌化が認められると報告している。自験例で癌化が認められたポリープは、最大径4cmおよび3cmであり、この説に合致していると考えられる。

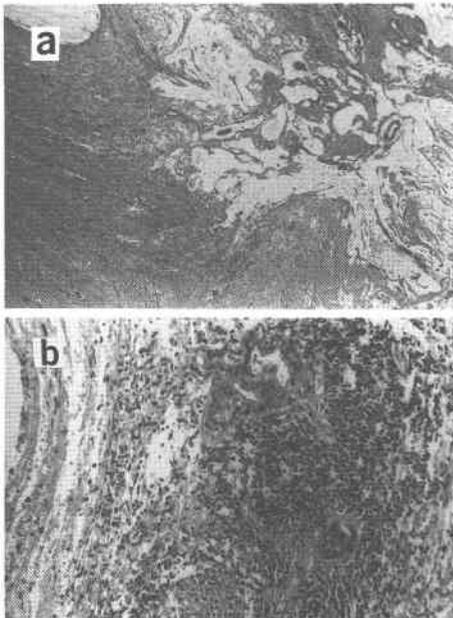
PJポリープの癌発生母地について、1. PJポリープ内に発生した腺腫、2. PJポリープそのもの、3. PJポリープとは独立に存在する腺腫、4. PJポリープ以外の正常粘膜、が考えられている⁴⁾。小腸ポリープの癌化の機序について、1の経路が有力であるが⁵⁾⁶⁾、2や4の経路を主張するものもある⁷⁾⁸⁾。PJポリープ内に生じた異型性変化の位置に関しては、異型細胞はポリープの表層に認められたとする報告が多い⁹⁾¹⁰⁾。自験例では、組織学的に、腺癌像とPJポリープ像とが同一隆起性病変内で混在する所見が得られ、PJポリープそのものから癌化した可能性が示唆される。しかし、本症候群の癌化例で小腸の進行癌は検索した範囲では詳細な報告はなく、きわめてまれな症例である。

Fig. 5 Microscopic findings of the resected specimen.

a: Low power view of the irregular elevated lesion shows branching of the smooth muscle extending into the mucosa, and the coexistence of benign P-J polyp area (Δ) and carcinomatous area (\uparrow) (H-E, $\times 5$). b: In benign P-J polyp area, there is hyperplastic glands without nuclear atypia (H-E, $\times 25$). c: The carcinomatous area shows nuclear atypia remarkably (H-E, $\times 25$).



Fig. 6 a: Microscopic findings of the resected specimen shows adenocarcinoma confined to the subserosa (H-E, $\times 5$). b: A small cluster of cancer cells is found in the paraintestinal lymph node (H-E, $\times 33$).



Miyaki ら¹¹⁾は DNA および RNA ウィルスによる線維芽細胞の transformation に対する感受性が、本症候群では正常人のそれに比べ5倍以上高いことを報告し、このことが消化管ポリープの癌化や悪性腫瘍の発生率が高いことと関連性を有するとしている。一方、Hemminki ら¹²⁾は、PJ ポリープに対して comparative genomic hybridization と loss of heterozygosity

解析を行い、染色体領域19p にヘテロ接合性の消失を認めた。さらに、同部に癌抑制遺伝子が存在すると推測されるため、この欠失が PJ 症候群における癌の発現に関係すると考えられている。

小腸癌の臨床症状として、腹部膨満感、食思不振などの不定愁訴が多く、腹痛、嘔吐などの腸閉塞症状や腫瘤触知、消化管出血などが出現して初めて診断される場合が多い¹³⁾。自験例の場合も、前回の手術後、無症状であったため、15年以上受診していなかった。PJ ポリープの doubling time は、110~179日とする報告があり¹⁴⁾¹⁵⁾、今後は半年に1回全消化管造影、内視鏡検査を施行し、予防的にポリープ切除を行うことが必要である。近年、小腸内視鏡の開発が進み直視下生検が普及しており、小腸ポリープの悪性化の診断に有用と考えられるが¹⁶⁾、造影検査で径3cm以上のポリープが認められたら、癌化、腸閉塞の可能性を念頭に入れ、外科的切除を考慮すべきであろう。腸切開、直視下でのポリープ切除¹⁷⁾あるいは開腹下に内視鏡を用いての切除が有用であるとの報告がある⁷⁾。また、大腸ポリープに対しては、内視鏡的切除を行い、30歳以上で多発性の症例は、癌化の高リスク群として結腸全摘、盲腸直腸吻合術を考慮すべきであるとする報告もみられる¹⁷⁾。術後化学療法についての報告はないが、自験例のような進行例では、予防的抗癌剤投与が必要かも知れない。いずれにせよ、PJ 症候群の癌化率は高く、自験例のように進行癌への移行もあるので、PJ 症候群は積極的な内視鏡的ポリープ切除と厳密な経過観察が必要であろう。

文 献

- 1) 大腸癌研究会：大腸癌取り扱い規約。改訂第5版。金

- 原出版, 東京, 1994, p9-13
- 2) Iwama T, Ishida H, Imajo M et al: The Peutz-Jeghers syndrome and malignant tumor. Edited by Utsunomiya J, Lynch HT. Hereditary colorectal cancer. Springer-Verlag, Tokyo, 1990, p331-336
 - 3) 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
 - 4) 須田武保, 渡辺英伸, 畠山勝義ほか: 特殊な消化管ポリープ. *臨科学* 24: 332-340, 1988
 - 5) 渡辺英伸, 梨本 篤, 石原法子ほか: 病理からみた消化管の悪性病変と皮膚病変. *胃と腸* 18: 465-473, 1983
 - 6) Perzin KH, Bridge MF: Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps of the small intestine. *Cancer* 49: 971-983, 1982
 - 7) 久米 真, 米沢 圭, 東 久弥ほか: 小腸ポリープに悪性化をきたした Peutz-Jeghers 症候群の 1 例. *日消外会誌* 27: 2181-2185, 1994
 - 8) Estrada R, Spjut HJ: Hamartomatous polyps in Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol* 7: 747-754, 1983
 - 9) 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
 - 10) Narita T, Eto T, Ito T: Peutz-Jeghers syndrome with adenomas and adenocarcinomas in colonic polyps. *Am J Surg Pathol* 11: 76-81, 1987
 - 11) Miyaki M, Akamatsu N, Rokutanda M et al: Increased sensitivity of fibroblasts of skin from patients with adenomatosis coli and Peutz-Jeghers' syndrome to transformation by murine sarcoma virus. *Gann* 71: 797-803, 1980
 - 12) Hemminki A, Tomlinson I, Markie D et al: Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet* 15: 87-90, 1997
 - 13) 森山重治, 木下尚弘, 宇高徹総ほか: 原発性小腸癌の 1 例と本邦129例の臨床病理学的検討. *外科* 55: 212-216, 1993
 - 14) 小林清典, 本間二郎, 鈴木 裕ほか: 長期経過観察し doubling time を測定しえた Peutz-Jeghers 症候群の 1 例. *消内視鏡の進歩* 32: 257-260, 1988
 - 15) 宮田義史, 南 寛之, 中村勇一ほか: 短期間に急速に増大した Peutz-Jeghers ポリープの 1 例. *Gastroenterol Endosc* 38: 353-358, 1996
 - 16) 岡村誠介, 矢野充保, 日比野真吾ほか: 術前小腸内視鏡にて診断し得た隆起型空腸癌の 1 例. *Gastroenterol Endosc* 38: 2436-2442, 1996
 - 17) Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T: Peutz-Jeghers syndrome: Its natural course and malignant. *Johns Hopkins Med J* 136: 71-82, 1975

A Case of Advanced Carcinoma Arising in Jejunum Polyps in Peutz-Jeghers Syndrome

Naoyuki Kobayashi, Masahiko Watanabe, Nobutaka Yasui, Masami Ishihara,
Shin Narai, Hideki Tatematsu, Hidenori Tokuhara, Tatsuo Teramoto,
Masaki Kitajima and Makio Mukai*

Department of Surgery and Pathology*, Keio University School of Medicine

We experienced a case of adenocarcinoma arising in jejunum polyps with lymph node metastasis in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. A 27-year-old man was admitted to our hospital with appetite loss and lower abdominal pain. He had a previous history of surgical resection of colon and jejunal polyps under the diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome at the ages of 3 and 14, and adhesiotomy for adhesional ileus at the age of 15. Small intestinal X-ray examination revealed a stenosis in the jejunum and polyps on the oral and anal side of that. An operation was performed. An irregular elevated lesion 5 × 6 cm in diameter was seen on the oral side of Treitz's ligament, and the small intestine was partially resected. Pathological findings showed the coexistence of well-differentiated adenocarcinoma confined to the subserosa and Peutz-Jeghers polyps. In this case paraintestinal lymph node metastasis was observed. He was discharged from the hospital without postoperative complications.

Reprint requests: Naoyuki Kobayashi Department of Surgery, Keio University School of Medicine
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-8582 JAPAN