

## 下顎部巨大デスマイド腫瘍を合併したガードナー症候群の1例

国立高知病院外科

西岡 将規 石川 正志 花城 徳一  
菊辻 徹 柏木 豊 三木 久嗣

開口障害の原因となった左下顎部の巨大デスマイド腫瘍を摘出し、術後に sulindac を経口投与して経過良好なガードナー症候群の1例を経験したので報告する。

症例は14歳の女性。左下顎部の腫瘍により開口障害が出現し来院。MRI 検査では左下顎部に T1で低信号、T2でやや高信号の巨大な腫瘍を認め、咽頭および舌根部は圧排されていた。大腸内視鏡検査ではポリープ5個のみ認めた。腫瘍摘出術を施行したが咽頭深部で腫瘍が残存したため術後 sulindac を投与した。開口障害は改善し、経過は良好である。

ガードナー症候群では大腸癌、十二指腸腫瘍、デスマイド腫瘍が大きな死因をしめるが、デスマイド腫瘍は術後の腹壁、腹腔内に生じることが多く、手術既往のない下顎部発症はまれである。sulindac による大腸腺腫の減少、デスマイド腫瘍の縮小が報告されており、腫瘍摘出術後の sulindac 投与により予後、QOL が向上する可能性があると思われる。

### 緒言

ガードナー症候群は adenomatous polyposis coli (以下、APC と略記) 遺伝子の異常による常染色体優性の遺伝子疾患であり、しばしばデスマイド腫瘍を合併し、治療に難渋することがある。デスマイド腫瘍が家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis ; FAP) に合併した最初の報告例は、Nicols (1923年) によりなされている<sup>1)</sup>。今回、われわれは開口障害の原因となった左下顎部巨大デスマイド腫瘍を摘出し、術後 sulindac を経口投与して経過良好なガードナー症候群の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症例

症例：14歳、女性

主訴：開口障害

家族歴：父、叔父、叔母、祖父がガードナー症候群。祖父は大腸癌で死亡。父は腹腔内デスマイド腫瘍を合併しており、sulindac にて加療中 (Fig. 1)。

既往歴：2歳時に腹部皮下腫瘍摘出術。

現病歴：平成8年8月頃に左下顎部に腫瘍が出現した。その後徐々に増大したが、外来で経過観察し、治療法に苦慮していた。平成10年4月頃より腫瘍は急速に増大し、開口障害、開口時の痛みを訴えるようにな

り再来院した。

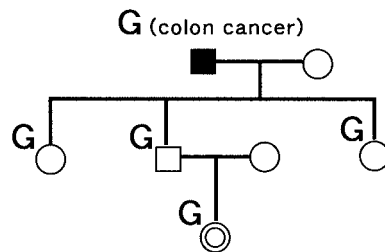
現症：左下顎部に手拳大の表面平滑で弾性硬、圧痛を伴う腫瘍を認め、左頬部、頭頂部、右側頭部にも2cm大の同様の腫瘍を認めた。腹部は平坦、軟で、腫瘍は触知しなかった (Fig. 2)。

一般検血・生化学検査所見：軽度貧血がみられた他、異常値は認めなかった。

頭頸部 MRI 所見：左下顎部に T1で低、T2でやや高信号の巨大な腫瘍を認めた。比較的腫瘍辺縁ははっきりしているが、耳下腺および咽頭から舌根部を圧排していた。左頬部、頭頂部、右側頭部にも2cm大の同様の腫瘍がみられた (Fig. 3)。

頭部側面 X 線所見：腫瘍に接していると思われる左下顎骨に spicular 様の骨の突出を認めた。

Fig. 1 Pedigree of the patient.



G; gardner's syndrome

<2000年2月23日> 別刷請求先：西岡 将規  
〒780 8507 高知市朝倉西町1 2 25 国立高知病院  
外科

Fig. 2 The fist-sized desmoid tumor in the submandibular region with smooth surface, elastic hardness and tenderness.



3D-CT 所見：X 線所見と同様に左下顎骨に骨の隆起を認めた。

骨シンチ所見( $^{99m}\text{Tc}$ ): 上下顎骨部で著しく RI 集積が亢進していた。腫瘤には集積はみられなかった。

大腸内視鏡所見：小さなポリープを盲腸, Bauhin 弁上にそれぞれ 1 個, S 状結腸に 2 個認めた。下行結腸に径 1cm 大のポリープを認め、ポリペクトミーした。ポリープは 5 個のみであった。病理組織学的所見は中等度異型を示す鋸歯状腺腫であり, carcinoma 相当の像はみられなかった。

APC 遺伝子スクリーニング所見：大塚製薬にて PTT 法 (Protein Truncation Test) を用いてスクリーニング検査を施行したが, exon 15, codon 1099~1700 の間に APC 遺伝子変異を認めた。

以上より, 左下顎部デスマイド腫瘍を合併したガードナー症候群と診断し, 平成 11 年 4 月 14 日左下顎部腫瘍摘出術を施行した。

手術所見：開口障害のため挿管困難であり, 緊急気管切開後に左下顎骨下縁に沿って皮切を加え手術を開始した。腫瘤は下顎骨と胸鎖乳突筋の間に存在し, 周囲との剥離は比較的容易であったが, 外頸静脈を一部巻き込んでいたために, これを結紮切離した。下顎骨と接した部分では, 下顎骨はザラザラとしており spicular 様の突起を数個認めた。剥離は比較的容易であった。咽頭から喉頭部へ腫瘍は連続しており, 完全摘出は困難と思われた。耳下腺との境界も不明瞭であ

Fig. 3 Magnetic resonance imaging showed the mass of 11cm x 10cm in size.



り, ほぼ摘出できたが咽頭および喉頭部の深部でわずかに腫瘍が残った。リンパ節の腫大はみられなかった。

病理組織学的所見：摘出標本は径 11 x 10 x 8 cm, 黄白色で被膜を有し, 内部には壊死が散在性にみられた。組織学的には線維芽細胞が不規則に増殖しており, 膠原線維の増生を伴っていた。増殖した細胞は腫大した核, vesicular な核質, 明瞭な核小体, 比較的豊富な細胞質の像を示す myofibroblast 様細胞から, 両端がとがった細く長い核を持つ紡錘形の fibrocyte 様細胞までさまざまであり, 核分裂像はほとんどみられなかった。以上の fibromatosis の所見はデスマイド腫瘍と考えられた (Fig. 4)。

術後経過：術後 7 日目より sulindac 200mg/日を経口投与開始し, 経過は良好で術後 13 日目に退院した。開口障害は徐々に改善し, 痛みもほぼ消失した。術後 8 か月現在 sulindac は 100mg まで暫減できており, 遺

Fig. 4 A ; Cut surface of the resected specimen.  
B ; The histological findings of the resected tumor .  
( H.E. stain × 100 )

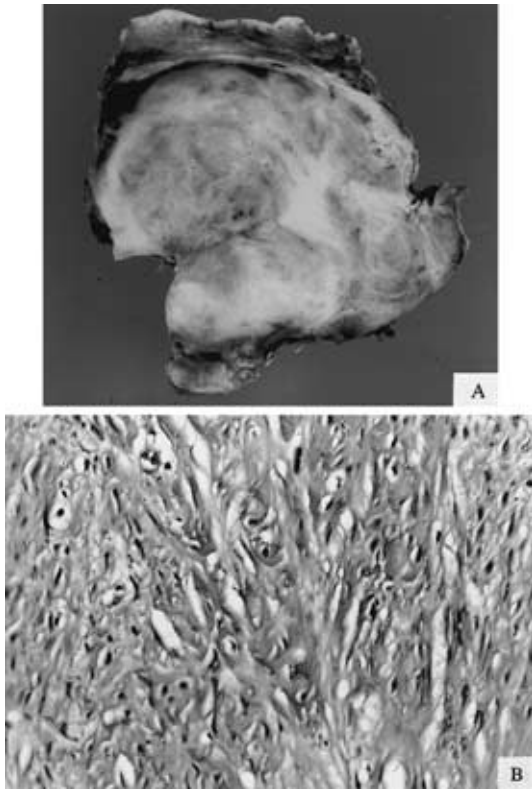


Fig. 5 She has been gradually improving lockjaw after the operation.



残腫瘍の増大はみられない ( Fig. 5 ).

### 考 察

デスマイド腫瘍は筋腱膜組織由来の良性腫瘍で、転移することはないが局所において浸潤性に増殖発育する性格を有する腫瘍であり、臨床的には悪性の疾患と考えられる。デスマイド腫瘍はFAPに関連する死亡原因の中では上位であり、FAP全体では大腸癌に次ぎ2番目に死亡率が高い疾患として挙げられている。特に予防的大腸全摘術をうけた症例ではこのデスマイド腫瘍によって死亡する場合が最も多いと指摘されている<sup>2)</sup>。

発生頻度は、FAPでは一般人口に比べて852倍の危険率があり、その約15%にデスマイドを合併する<sup>3)</sup>。開腹術後に発生するものが68～86%と多く、開腹術の既往のないデスマイド合併は比較的まれである<sup>4,5)</sup>。Pennaら<sup>5)</sup>によればFAP 240例のうち29例(12%)にデスマイドを合併し、そのうち9例(3%)が開腹術の既

往がない発生であった。

FAPに伴うデスマイドの発生部位としては、80～95%が腹腔内で特に小腸間膜に多く<sup>6)</sup>、その他約15%が腹壁術創瘢痕部に発生する<sup>4)</sup>。本症例のようにFAPに伴って下顎部への巨大なデスマイド腫瘍合併は非常にまれである。FAPにおいて乳歯と永久歯の交代に伴う炎症や出血に伴う創傷の治癒機構の異常が、骨腫の発生に関与していたという報告がある<sup>7)</sup>。本症例も、骨シンチにて顎骨部で著しくRI集積が亢進していたことより、下顎骨の炎症などがデスマイド腫瘍発生に関与している可能性があると考えられた。

デスマイドとAPC遺伝子との関連性も研究されている。APC遺伝子変異の種類とデスマイド合併の有無との間の関連性については諸説が有り、Gurbuzら<sup>3)</sup>は関連性はないと報告している。しかし、Caspariら<sup>8)</sup>はFAP患者のgermline変異がexon 15のcodon 1445～1560にある場合にデスマイドを認めたと報告しており、今回の症例にもほぼあてはまると思われた。また、codon 1924に変異を認め、腺腫の発生よりデスマイド腫瘍が前景に現れた3代にわたる家系も報告されている<sup>9)</sup>。

デスマイド腫瘍は発生部位により治療方針が異なる。頭頸部に発生した場合、その解剖学的な特性のために腫瘍の姑息的な切除に留まらざるを得ないこともあり、再発率50%以上と他領域に発生するものに比べて再発の傾向が強いという報告もみられている<sup>10)</sup>。今回の症例でも、14歳女性の下顎部という美容的問題を

はらむ部位に発生しており、咽頭部にまで連続していたために完全摘出は困難であった。

非手術療法としては、X線療法や non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)、抗ホルモン剤、抗癌剤などの薬剤が使用されている。NSAIDとしては sulindac<sup>11)12)</sup>、抗ホルモン剤としては tamoxifen<sup>11)12)</sup>など、抗癌剤としては doxorubicin<sup>13)</sup>などの使用報告が散見されるが、今回のわれわれの症例の場合は14歳ということ considering、sulindac のみを術後の補助療法として使用した。

Sulindac の作用機序としては prostaglandin の合成阻害が主と考えられている。sulindac 投与により組織中の prostaglandin E<sub>2</sub>、F<sub>2α</sub> 濃度は有意に減少し、これはポリープの数の減少、大きさの縮小に相関することが報告されている<sup>14)</sup>。in vitro の実験では、sulindac は APC の mRNA を増加させ、細胞増殖、細胞数ともに抑制しており<sup>15)</sup>、細胞周期の G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期から S 期への移行を阻害し、apoptosis を来す作用があることも明らかにされている。また変異した p53 を減少させ、そのほかの癌抑制蛋白も変化するといわれている<sup>16)17)</sup>。

Sulindac の大腸腺腫に対する有用性も報告されており<sup>18)</sup>、今後は残存腫瘍および大腸病変などのその他の病変についても厳重な経過観察が必要と思われる。

本論文の要旨は、第54回国立病院療養所総合医学会(1999年11月、大阪)で発表した。

## 文 献

- 1) Nicols RN : Desmoid tumors : A report of thirty-one cases. Arch Surg 7 : 227 236, 1923
- 2) Rodriguez-Bigas MA, Mahoney MC, Karakousis CP et al : Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. Cancer 74 : 1270 1274, 1994
- 3) Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM et al : Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. Gut 35 : 377 381, 1994
- 4) Clark SK, Phillips RK : Desmoids in familial adenomatous polyposis. Br J Surg 83 : 1494 1504, 1996
- 5) Penna C, Tiret E, Parc R et al : Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. Surg Gynecol Obstet 177 : 263 268, 1993
- 6) Jones IT, Fazio VW, Weakley FL : Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis coli. Am Surg 204 : 94 97, 1986

- 7) 牛尾恭輔 : 大腸ポリポーシス . 市川平三郎 , 山田達哉監 . 大腸疾患診断の実際 II 腫瘍性疾患・消化管ポリポーシス . 2版 . 医学書院 , 東京 , 1990, p185 206
- 8) Caspari R, Olschwang S, Friedl W et al : Familial adenomatous polyposis ; desmoid tumors and lack of ophthalmic lesions ( CHRPE ) associated with APC mutations beyond codon 1444. Hum Mol Genet 4 : 337 340, 1995
- 9) Eccles DM, van der Luijt R, Breukel C : Hereditary desmoid disease due to a frameshift mutation at codon 1924 of the APC gene. Am J Hum Genet 59 : 1193 1201, 1996
- 10) Fashing MC, Saleh J, Moods JE et al : Desmoid tumors of the head and neck. Am J Surg 156 : 327 331, 1988
- 11) Waddell WR, Gener RE, Reich MP : Nonsteroid antiinflammatory drug and tamoxifen for desmoid tumors and carcinoma of the stomach. J Surg Oncol 22 : 197 211, 1983
- 12) Waddell WR, Kirsch WM : Testolactone, sulindac, warfarin, and vitamin K1 for unresectable desmoid tumors. Am J Surg 161 : 416 421, 1991
- 13) Patel SR, Evans HL, Benjamin RS : Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. Cancer 72 : 3244 3247, 1993
- 14) Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK : Tissue prostaglandin levels in familial adenomatous polyposis patients treated with sulindac. Dis Colon Rectum 39 : 659 662, 1996
- 15) Schnitzler M, Dwight T, Robinson BG : Sulindac increases the expression of APC mRNA in malignant colonic epithelial cells : An in vitro study. Gut 38 : 707 713, 1996
- 16) Goldberg Y, Nassif II, Pittas A et al : The anti-proliferative effect of sulindac and sulindac sulfide on HT-29 colon cancer cells : alteration in tumor suppressor and cell cycle-regulatory proteins. Oncogene 12 : 893 901, 1996
- 17) Piazza GA, Rahm AL, Krutzsch M et al : Antineoplastic drugs sulindac sulfide and sulfone inhibit cell growth by inducing apoptosis. Cancer Res 55 : 3110 3116, 1995
- 18) Winde G, Schmid KW, Schlegel W et al : Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patient with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Dis Colon Rectum 38 : 813 830, 1995

Gardner's Syndrome Associated with Giant Desmoid Tumor in the  
Submandibular Region, Report of a Case

Masanori Nishioka, Masashi Ishikawa, Norikazu Hanaki, Toru Kikutsuji,  
Yutaka Kashiwagi and Hisashi Miki  
Department of Surgery, National Kochi Hospital

It has been reported that desmoid tumors usually develop in the abdominal wall or cavity after prophylactic colectomy in most cases of Gardner's syndrome. We describe a rare case of desmoid tumor that developed in the submandibular region in a young female with Gardner's syndrome. A 14-year-old woman came to our hospital with a complaint of lockjaw caused by a giant tumor in the submandibular region. Magnetic resonance imaging showed that the mass, 11cm × 10cm in size, was a hypointense area on the T1W1 image and slightly hyperintense area on the T2W1 image. It pressed against the pharynx and larynx. Colonoscopic examination revealed five small polyps in the colon. Because the tumors adhered to the surrounding organs through rigid connective tissue and bones, complete extirpation of the tumor was impossible, and the patient was treated with sulindac postoperatively. The tumor was diagnosed as a desmoid tumor by pathological examination. The patient's lockjaw has been gradually improving since the operation. Colon cancer and desmoid tumor are the most common causes of death in Gardner's syndrome. The number and size of adenomas and desmoid tumors have been reported to be reduced by sulindac therapy. Sulindac chemoprevention is important for managing patients with polyposis and unresectable desmoid tumors.

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

[ Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 740-744, 2000 ]

Reprint requests : Masanori Nishioka Department of Surgery, National Kochi Hospital  
2-25 Asakuranishimachi, Kochi City, 780-8507 JAPAN

---