

骨形成不全症に依存した膀胱浸潤 S 状結腸癌の 1 切除例

大阪警察病院外科, 同 病理*

福 五月 仲原 正明 城戸 哲夫 今分 茂
赤松 大樹 黒住 和史 木村 一隆 福井 伸哉
中尾 量保 辻本 正彦*

先天性骨形成不全症に依存した S 状結腸癌の 1 例を経験した。症例は49歳の女性。身長110cm, 体重26kg。5歳時より受動的仰臥位で, 脊柱および四肢の著明な変形を認めた。平成10年4月より腹痛, 腹部腫瘍を自覚した。8月, 当院にて膀胱浸潤をともなった S 状結腸癌と診断のもと, S 状結腸切除, 膀胱部分切除および子宮付属器切除術を施行した。挿管を含め麻酔上の問題を認めなかった。病理組織所見は, 中分化腺癌, si, n2, stage 3b であった。第2病日に右無気肺を来すも理学療法にて改善した。創傷治癒遅延もなく経過は良好であった。骨形成不全症患者における5-FU 中毒が報告されており, DPD 活性や血中5-FU 濃度を測定下に, 5-FU を経口投与した。術後10か月目に膀胱局所再発と肝転移再発を認め, 術後1年7か月目に死亡した。骨形成不全症に依存した上皮性悪性腫瘍の報告は乳癌2例, 卵巣癌1例のみで, 大腸癌の報告を認めない。

はじめに

骨形成不全症はコラーゲン形成の異常により生じ, 骨の脆弱性を主徴とする疾患である¹⁾。われわれは骨形成不全症に併存し, 膀胱に浸潤した S 状結腸癌に対し, 手術を施行した1例を経験した。文献上, 骨形成不全症に併存した消化器癌は報告されておらず, 術中の留意点など若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 49歳, 女性

主訴: 腹痛, 腹部腫瘍

家族歴: 家系内に骨形成不全症なし。癌家族歴なし。

既往歴: 出生直後, 骨形成不全症と診断され, 5歳頃より受動的仰臥位となった。

現病歴: 平成10年4月頃より腹痛と腹部腫瘍を自覚した。近医を受診し, 超音波検査にて卵巣腫瘍が疑われたため, 4病院を受診するも確定診断にいたらず, 当院紹介入院となった。

入院時現症: 身長110cm, 体重26kg。四肢の著明な短縮と変形および全身の筋肉の萎縮が認められ, 受動的仰臥位であった。知能は正常で, 頭部は体部に比べ大きく4頭身であった。眼底, 結膜, 角膜, 聴力に異常は認められず, 歯牙の脆弱, 下顎骨の発育不全が認

められた。頸部は短縮し, 可動域は低下していた。胸郭運動は胸腹式であり, %VCは80%, FEV1.0%は64%で, 動脈血ガス分析は正常であった。胸部 X 線では, 胸郭は変形し肋間は狭小化していた (Fig. 1a)。心電図, 心超音波検査では異常は認められなかった。腹部に臍下部を中心に径5cmの弾性硬の腫瘍を触知し, 同部に圧痛が認められた。

入院時血液検査: 貧血 (Hb 9.9g/dl, Ht 30.4%) が認められ, 腫瘍マーカーは CEA 値が379.0g/ml と上昇していた (Table 1)。

大腸内視鏡検査: 肛門縁より15cmの S 状結腸に 2 型病変が認められ, 同部位の生検にて中分化腺癌と診断された。

注腸造影 X 線検査: S 状結腸は長さ約6cm にわたり全周性に不整に狭窄していた (Fig. 1b)。

腹部超音波検査: 腫瘍は膀胱に接し, 境界が一部不明瞭で, 膀胱浸潤が疑われた。

腹部 CT 検査: 下腹部に膀胱との境界が不明瞭な5cm 大の腫瘍あり, S 状結腸癌の膀胱浸潤が疑われた。

以上より, S 状結腸癌, 膀胱浸潤の診断にて, 8月25日手術を施行した。

手術所見: 下顎の発育不全および頸部の後屈制限から挿管困難が予想されたため気管支鏡および Laryngeal Mask を準備したが, 喉頭展開は容易で直視下に6 Fr の気管チューブを経口挿管しえた。全身麻酔下に膀胱

<2001年5月23日受理> 別刷請求先: 福 五月
〒565 8565 吹田市藤白台5 7 1 国立循環器病センター心臓血管外科

Fig. 1 (a)Chest X-ray film showed severe deformity of the thorax and the spinal column.
(b) Barium enema showed apple-core sign at the sigmoid colon.

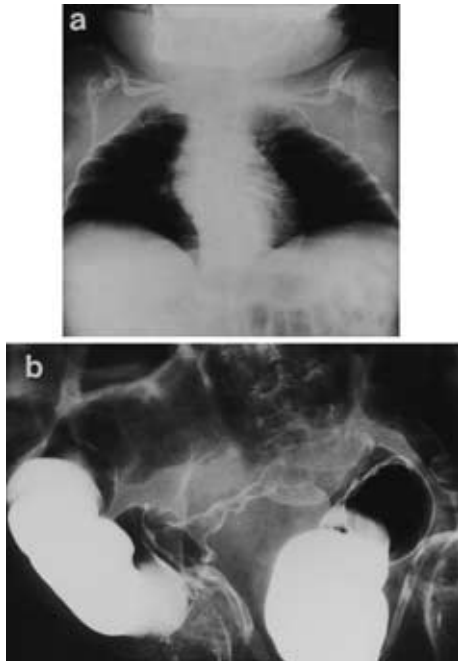


Fig. 2 Macroscopic findings : The tumor was type 3 (6 × 4 cm) and invaded to oral sigmoid colon.

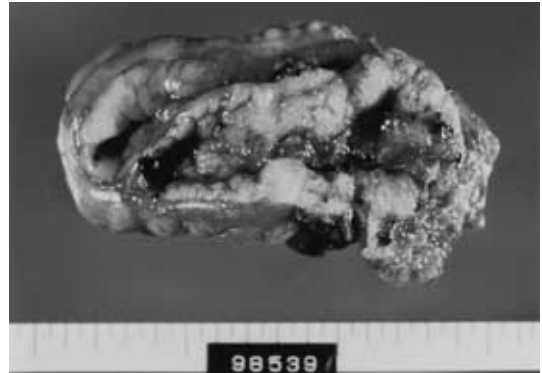


Table 1 Laboratory data on admission

WBC	7200 /ul	T-Bil	0.3 mg/dl
RBC	372X10 ⁴ /ul	TP	6.7 g/dl
Hb	9.9 g/dl	GOT	16 U/l
Ht	30.4 %	GPT	14 U/l
Plt	38.6X10 ⁴ /ul	ALP	290 U/l
		γ -GTP	42 U/l
bleeding time	1.5 min	LDH	277 U/l
PT-INR	1.00	CPK	9 U/l
APTT ratio	1.24	T. Cho.	189 mg/dl
fibrinogen	465 mg/dl	FBS	90 mg/dl
		BUN	7.9 mg/dl
CEA	379 ng/ml	Cr	0.3 mg/dl
CA19-9	282 U/ml	Na	140 mEq/l
		K	4.0 mEq/l
		Cl	105 mEq/l

Table 2 Classification of osteogenesis imperfecta by Sillence⁴⁾

Type	Major Groups	Inheritance
I	Osseous fragility, distinctly blue sclerae, presenile hearing loss	AD
II	Lethal perinatal OI	AD forms AR
III	Moderately severe to severe osseous fragility, normal sclerae, severe deformity of long bones and spine	AR
IV	Osseous fragility with normal sclerae, severe deformity of long bone and spine	AD
Unclassifiable		

AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessive

(1988, Sillence⁴⁾)

膀胱鏡を施行．膀胱粘膜は壁外性に圧排されるも内腔へ腫瘍は露出しておらず，粘膜の生検にて悪性所見は認められなかった．

中下腹部正中切開にて開腹した．腫瘍は手拳大で近傍のS状結腸，膀胱，右卵巣，子宮に癒着浸潤し一塊となっていた (Si, T4) ．S状結腸切除 (D2郭清) とともに，右卵巣を摘出し，子宮壁を部分切除した．膀胱壁剝離面の迅速病理診断にて癌細胞が認められたため，4×5cmの範囲で膀胱壁を全層部分切除した．術中，止血や麻酔上の問題もなく，手術室にて抜管し手術を終了した．

摘出標本：腫瘍は3型，大きさは6×4cmで，口側のS状結腸にも浸潤し一塊となっていた (Fig. 2) ．

病理組織検査：中分化腺癌，si, ly0, v0, n2 (+) # 252) , ow (-) , aw (-) , ew (-) , M0, H0, stage3 b.

術後経過：第2病日に右無気肺が認められたが，理学療法にて改善した．以降，創傷治癒遅延もなく経過は良好であった．血清 CEA 値は第6病日93.2ng/ml，

第30病日23.5ng/mlと低下した．

術後化学療法として，自宅療養の希望が強いことから経口投与可能な5-Fluorouracil (5-FU) を選択した．骨形成不全症患者における dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 活性低下の報告を考慮し^{2,3)}，尿中ジ

Table 3 Cases of cancer accompanied with osteogenesis imperfecta

Authors	Age (Yr)	Sex (M/F)	OI type	accompanied malignancy	operative procedure	stage	prognosis
Lyss 1993 ¹¹⁾	59	F	I	Breast Cancer	unknown	II	unknown
Beuzeboc 1995 ¹²⁾	45	F	I	Breast Cancer	unknown	II	unknown
Nishida 1993 ¹³⁾	32	F	III?	Ovarian Cancer	hysterectomy	IIIb	no residual tumor on second look operation
Fukushima 2000	49	F	III	Colon Cancer	sigmoidectomy	IIIb	dead in 19 months after operation due to recurrence

ヒドロウラシル/ウラシル比を測定した。これが0.748と正常であることから DPD 活性は正常と考え^{4,5)}、投与量を4mg/kg/日として第31病日より100mg/日を経口投与した。下痢、発熱、汎血球減少などの副作用は出現せず、投与後2時間の血中5-FU濃度は5日間いずれも4ng/ml以下であった。第38病日の血清CEA値は14.7ng/mlと低下しており、第39病日に退院した。

術後10か月目に血尿が出現し、入院精査したところ膀胱に局所再発および肝S7に転移再発を認めた。腫瘍マーカーもCEA 54ng/ml, CA19-9 176U/mlと上昇していた。5-FU 250mg/日およびCisplatin (CDDP) 2.5 mg/日を経動脈的に3週間投与するも効果を認めなかった。外来にて経過観察中の平成12年3月1日(術後1年7か月目)、水腎症に伴う腎不全および肺炎を来し死亡した。部検所見にて、多発肝転移と膀胱に局所再発を認めた。

考 察

コラーゲンはI型からIV型までであるが、骨形成不全症は骨や腱に多く含まれるI型コラーゲンの異常が原因と考えられている⁶⁾⁻⁸⁾。すなわち、I型コラーゲンは $\alpha 1(I)$ 鎖2本と $\alpha 2(I)$ 鎖1本の3本からなっており、いずれかの遺伝子変異により本症が生じ、その変異がC末端に近いほど重症になると言われている⁷⁾。Silence⁸⁾は骨形成不全症を臨床症状および遺伝形式からI~IV型および分類不能型に分類している(Table 2)。発生頻度はI型が30,000人に1人で最も多く、II型が40,000人に1人と推定されており、III型およびIV型は極めてまれである。I型およびIV型は軽症であり骨の変形なども比較的少なく、その自然予後は良好である。II型は子宮内での多発骨折により周産期致死が多く、III型は劣性遺伝で、生後早期より頻回の骨折を繰り返し、著しい四肢の変形、発育障害を来す⁸⁾。自験例は、著明な骨の変形と家族歴のないことからIII型と

考えられた。

骨形成不全症の症状としては、易骨折性、四肢脊柱変形などの骨病変以外に、青色強膜、難聴、歯牙形成不全、関節弛緩性、出血傾向などがある¹⁾。その他、特にSilence I型では僧帽弁逸脱、大動脈弁逆流、上行大動脈拡張といった心血管病変併存例の報告が散見される^{9,10)}。

骨形成不全症患者に対する全身麻酔下手術として開心術、開頭術、整形外科手術などの報告が見られるが、消化器手術の報告はわれわれが検索しえた限りでは見られない。市川ら¹¹⁾は骨形成不全症患者に対する心血管手術は組織が脆弱であるため手術成績は悪く、より慎重で愛護的な手術が必要と述べている。岡村ら¹²⁾は開頭術を行い本症の術中問題点として特に体位変換、マスク換気、挿管の際の易骨折性に対する配慮の必要性を述べている。また全身麻酔上の問題点として術中の異常な体温上昇が言われている^{13,14)}。升田ら¹³⁾は本症麻酔中の悪性高熱の発症を経験し、前投薬のアトロピンと吸入麻酔薬の使用に十分な注意が必要と述べている。自験例では麻酔導入および維持にプロポフォルを使用し、体位変換などにも細心の注意を払うことにより骨折を来さず、術中の異常な体温上昇はなく、術中出血の問題もなく切除しえたが、術後喀痰喀出困難によると思われる無気肺を来した。本症の術後管理として低肺機能による肺合併症に対する注意が必要と考えられた。

骨形成不全症に併存した上皮性悪性腫瘍の報告は自験例を含め4例であった^{2,3,15)}(Table 3)。Rosenstock¹⁶⁾は、骨形成不全症ではプロコラーゲン成長阻害因子が欠如しており、上皮の増殖が抑制されるため上皮癌は生じにくいと述べている。自験例を除いた報告の内訳は、乳癌2例、卵巣癌1例で、自験例の如く消化器癌併存例の報告は、われわれが調べた限りでは過去見

られない。自験例を含め全例が女性であるが、遺伝学的因子との関係は明らかでない。乳癌の2例^{2,3)}はいずれも Sillence 分類の I 型で乳癌の進行度は stage II であった。手術や予後に関する記載はなかった。卵巢癌の1例¹⁵⁾は低身長や青色強膜などから Sillence 分類の III 型と予想される。卵巢癌の進行度は腹膜播種を有する stage IIIb であったが、広範子宮全摘術および化学療法を行い、4週間後の second look operation では残存腫瘍を認めなかったとのことである。

骨形成不全症患者に5-FU を投与し、発熱、嘔吐、下痢、汎血球減少などの重篤な副作用が出現したとする報告が乳癌の2例に見られた^{2,3)}。化学療法を施行した骨形成不全症患者は上皮性腫瘍以外に、骨肉腫例などで見られ^{17,18)}、種々の薬剤が使用されているが、5-FU を投与した乳癌の2例^{2,3)}以外に、重篤な副作用が出現したという報告はない。乳癌の2例のうち、Lyss ら²⁾の報告では単核球中の DPD 活性を測定し、これが低下していることを確認し、これが重篤な副作用の原因と述べている。その後、Beuzeboc ら³⁾も、リンパ球中の DPD 活性の低下を確認している。DPD は thymidylate synthase の阻害を介して5-FU を分解する酵素であるが、この活性の低下により5-FU の血中濃度は上昇する。DPD の遺伝子は染色体上では 1p22 と 1q21 の間にあることが確認されているが、骨形成不全症の原因となる I 型コラーゲンの遺伝子は 17q21 - 22 と 7q22 とその近傍に存在し、これが DPD 活性の低下に關与する可能性を Beuzeboc ら³⁾は指摘している。

近年、尿中のジヒドロウラシルとウラシルの濃度を測定することによって、簡便に DPD 活性の低下が予想できることが知られている^{4,5)}。今回、われわれは上記測定法にて DPD 活性が正常であることを確認した後に、5-FU の血中濃度を測定しつつ5-FU を投与した。投与後、発熱、下痢、汎血球減少などは認められず、5-FU の血中濃度も正常範囲内であった。自験例では DPD 活性の低下はないと考えられた。

骨形成不全症を併存した膀胱浸潤 S 状結腸癌に対し、手術を施行した症例を経験した。自験例は、家族の温かい愛情のもとに育てられ、性格も明るく、患者と家族の強い希望のもとに手術を施行した。周術期の注意点として体位変換による骨折、全身麻酔による悪性高熱、低肺機能による肺合併症、5-FU 系抗癌剤による副作用などが挙げられる。術前の併存症の評価と術中・術後の厳重な全身管理、DPD や5-FU 血中濃度測定などにより骨形成不全症の消化器癌手術は安全に行

いうと考えられた。

文 献

- 1) 中村耕三,長野 昭,立花新太郎ほか:骨形成不全症,病態と治療上の問題点.伊丹康人編.骨系統疾患.整形外科MOOK.23.金原出版,東京,1982, p135
- 2) Lyss AP, Lilenbaum RC, Harris BE et al: Severe 5-fluorouracil toxicity in a patient with decreased dihydropyrimidine dehydrogenase activity. Cancer Invest 11: 239-240, 1993
- 3) Beuzeboc P, Peirga JY, Stoppa-Lyonnet D et al: Severe 5-fluorouracil toxicity possibly secondary to dehydrogenase deficiency in a breast cancer patient with osteogenesis imperfecta. Eur J Cancer 32: 370-371, 1995
- 4) Tuchman M, Stoeckeler JS, Kiang DT et al: Familial pyrimidinemia and pyrimiduria associated with severe fluorouracil toxicity. N Engl J Med 313: 245-249, 1985
- 5) 木戸内清,林 勝男,加藤敏行ほか:無症状ピリミジン代謝異常の尿スクリーニング.医のあゆみ 11: 179, 1996
- 6) Beighton P, Paepe AD, Hall JG et al: Molecular Nosology of Heritable Disorders of connective Tissue. Am J Med Genet 42: 431-448, 1992
- 7) Mroteaux P, Cohen-Solal L, Bonaventure J et al: Clinical and Genetical Heterogeneity of Osteogenesis Imperfecta. Ann N Y Acad Sci 543: 16-29, 1988
- 8) Sillence DO: Osteogenesis Imperfecta nosology and genetics. Ann N Y Acad Sci 543: 1-15, 1988
- 9) Hortop J, Tsiouras P, Hanley JA et al: Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. Circulation 73: 54-61, 1986
- 10) Wong RS, Follis FM, Shively BK et al: Osteogenesis Imperfecta and Cardiovascular Diseases. Ann Thorac Surg 6: 1439-1443, 1993
- 11) 市川秀昭,石川 進,大滝章男ほか:骨形成不全症に併発した大動脈弁および僧帽弁閉鎖不全症.胸部外科 49: 294-296, 1996
- 12) 岡村達憲,山本光夫,太田桂二ほか:骨形成不全症に合併した破裂脳動脈瘤及び椎骨動脈形成の1例.脳神経外科 23: 451-455, 1995
- 13) 升田好樹,原田有三,本間英二ほか:先天性骨形成不全症3例の麻酔経験.臨麻 39: 383-387, 1990
- 14) 小笠原英二,長尾博文,石原弘規ほか:骨形成不全症患者2例の麻酔経験.臨麻 16: 1321-1322, 1992
- 15) Nichida T, Oda T, Sugiyama T et al: Concurrent ovarian serous carcinoma and osteogenesis imperfecta. Arch Gynecol Obstet 53: 153-156,

- 1993
 16) Rosenstock HA : Osteogenesis imperfecta : Biochemical resistance? Family pedigree and review of literature. *Tex Med* 66 : 44-46, 1970
 17) Gagliardi JA, Evans EM, Chandnani VP et al : Osteogenesis imperfecta complicated by osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 24 : 308-310, 1995
 18) Lasson U, Harms D, Wiedemann HR : Osteogenic sarcoma complicating osteogenic tarda. *Eur J Pediatr* 129 : 215-218, 1978

A Case of Advanced Colon Cancer Associated with Osteogenesis Imperfecta

Satsuki Fukushima, Masaaki Nakahara, Tetsuo Kido,
 Shigeru Imabun, Hiroki Akamatsu, Kazushi Kurozumi,
 Ichitaka Kimura, Shinya Fukui, Kazuyasu Nakao
 and Masahiko Tsujimoto*
 Department of Surgery, Pathology*, Osaka Police Hospital

We report a case of advanced colon cancer with osteogenesis imperfecta. A 49-year-old woman admitted to our hospital with complaints of abdominal pain and an abdominal mass. Her height was 110 cm, and her weight was 26 kg. Endoscopic and histological examination of colon, and computed tomography revealed sigmoid colon cancer invading the bladder. We performed sigmoidectomy and partial resection of the bladder. Anesthesia was satisfactory, and no transfusions were necessary. The postoperative course was good except for atelectasis on the 2nd day after the operation. Because severe 5-fluorouracil toxicity has reported in a patient with osteogenesis imperfecta, we confirmed that the patient had normal dehydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity before starting 5-FU 100mg/day orally. The patient was discharged on the 39th day after the operation, but died 19 months later of liver metastasis and local recurrence in the remnant bladder. This is the first report of intestinal cancer associated with osteogenesis imperfecta.

Key words : osteogenesis imperfecta, colon cancer, bladder invasion

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 34 : 1466-1470, 2001]

Reprint requests : Satsuki Fukushima Department of Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center
 5-7-1 Fujishirodai, Suita-shi, 565-8565 JAPAN