

症例報告

クローン病に合併した腹壁デスマイド腫瘍の1例

社会保険中央総合病院外科, 同 病理*

柴崎 正幸 万代 恭嗣 日下 浩二 北村 成大*

クローン病に合併した腹壁デスマイド腫瘍の1例を経験したので報告する。症例は29歳の男性で、1999年クローン病と診断され、食事療法および内服治療中であった。2000年クローン病変による狭窄のため回盲部切除術の既往がある。2002年5月右下腹部腫瘤を主訴に当院を受診した。CT, MRIにて右腹直筋を置換するような大きな腫瘤を認めた。経皮針生検にてデスマイド腫瘍と診断した。Wide local resectionにて腫瘍を切除し、腹壁欠損部を3層構造のメッシュシートにて再建した。クローン病には種々の腫瘍の合併がみられるがデスマイド腫瘍の合併はまれで、本例が文献上6例目の報告である。両疾患に共通の病因は認めないが、臨床的には、デスマイド腫瘍の発生部位により、大量腸管切除、poly surgery、腹壁再建における癒着回避等の問題があり、クローン病の経過観察においてはデスマイド腫瘍の発生も念頭におく必要があると考えられた。

はじめに

デスマイド腫瘍は線維腫症の1つでしばしば浸潤性発育をきたし、局所再発をきたす腫瘍であり、治療に際しその特性を理解しておく必要のある疾患である。今回、我々はクローン病患者の腹壁に発生したデスマイド腫瘍を経験した。両疾患の併存例はまれで、現在までの報告例を分析し、また両疾患の併存の意義、臨床的問題点を考察したので報告する。

症 例

患者：29歳、男性

主訴：右下腹部腫瘤

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1997年痔瘻にて手術、1998年急性虫垂炎にて手術、1999年2月クローン病と診断され以後食事療法および内服治療中（メサラジン、塩酸ロペラミド）、2000年2月回盲部のクローン病変による狭窄および腹壁膿瘍にて回盲部切除および膿瘍ドレナージ施行。

現病歴：2002年2月右下腹部に腫瘤を自覚、以

後徐々に増大したため5月当院受診した。腹部CT, エコーにて腹壁右腹直筋部位に径10cmを超える充実性腫瘍を認めた。デスマイド腫瘍を疑い、5月30日 core needle biopsy を行い、病理検査にてデスマイド腫瘍の確定診断を得た。8月2日手術的に入院した。

入院時現症：血圧132/92mmHg, 脈拍84, 体温37.0℃。下腹部正中と右傍正中にそれぞれ回盲部切除と虫垂切除の手術瘢痕あり。右下腹部は全体に膨隆しており、同部位に横径14cm, 縦径16cmのelastic hardな腫瘤を触知した。表面平滑、境界明瞭で可動性は無かった。

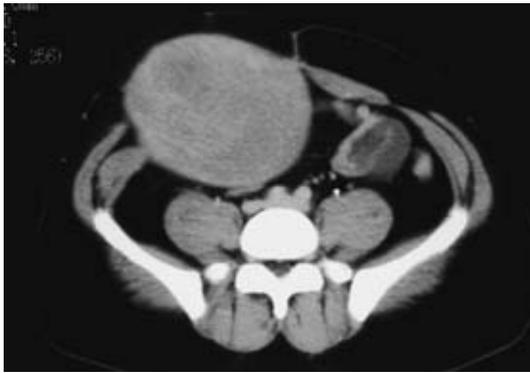
入院時検査所見：ALT57IU/l, γ GTP90IU/lの軽度の肝機能障害を認めた。他の血算, 生化学, 凝固, 尿検査, 胸部XP, 心電図に異常を認めなかった。

腹部エコー：右腹直筋部に皮下脂肪組織よりやや高エコーの内部エコー比較的均一、境界明瞭な腫瘍像を認めた。この腫瘍と腹腔内臓器は呼吸性にずれ、両者には癒着はないものと考えられた。

腹部CT：右腹直筋を置換するように存在する球形の横径10cmを超える腫瘍像を認めた。腫瘍は圧排性に発育し、周囲との境界は明瞭であった。

<2004年9月22日受理>別刷請求先：柴崎 正幸
〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1 社会保険中央総合病院外科

Fig. 1 Contrast-enhanced abdominal CT showed a large and clearly defined mass substituting a right rectus abdominis muscle.



内部構造は均一で、造影剤による染まりはみられなかった (Fig. 1).

腹部MRI：腫瘍はT1強調画像で低信号、T2強調画像で低信号、一部結節状に高信号を示した (Fig. 2A). 矢状断像 (脂肪抑制, 造影T1強調画像) では腫瘍全体の淡い染まりと結節状部分の強い染まりが認められた。また腫瘍の頭側、尾側ともに境界が明瞭であることが確認された (Fig. 2B).

手術所見：腹壁筋層は腫瘍に置換されておりかつ術前にデスマイド腫瘍と診断されていたため、腫瘍の遺残を防ぐため腫瘍の外縁1cmの部位にて腹壁筋層全体を切除した。腹腔内には前2回の手術による大網の癒着が認められたため、これらの剥離を要した。約20×10cm大の腹壁欠損となったためメッシュシート (Bard Composix Mesh, Polypropylene 2層と expanded Polytetrafluoroethylene : ePTFE1層の3層構造のシート, DAVOL inc.) にて腹壁再建を行った。

摘出標本肉眼所見：21×17×11cm大の腹壁腫瘤、表面は線維性被膜を有し平滑。剖面では黄色充実性で出血や壊死を認めず、一部に結節状部分を有していた (Fig. 3).

病理組織学的所見：腫瘍細胞は長紡錘形の線維芽細胞が豊富な膠原線維を伴って増生していた。個々の細胞に異型性はみられず、分裂像も認めなかった。既存組織との境界部では圧排された筋組織が菲薄化しているが筋内への浸潤性発育はみら

Fig. 2A T2 study of MRI showed a low intensity mass with a nodular high intensity portion.

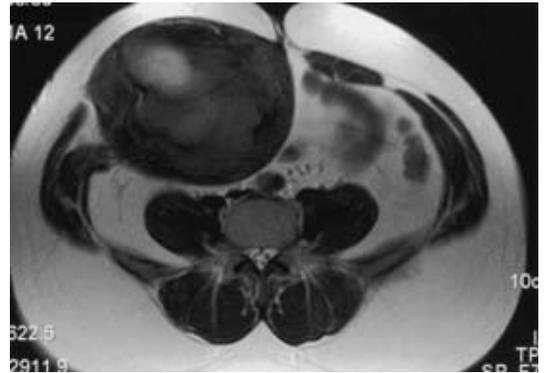
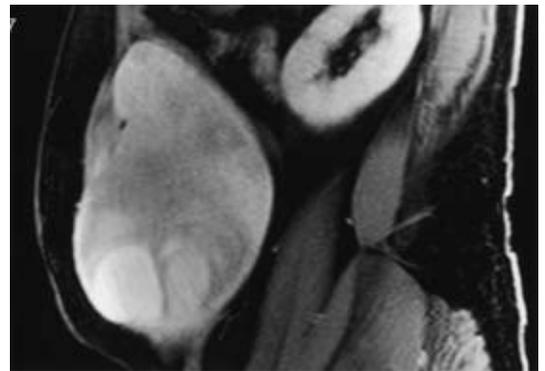


Fig. 2B A sagittal section of MRI demonstrated that the mass was weakly enhanced with nodular and strong enhancement and clearly defined in craniocaudal direction.



れなかった (Fig. 4)。以上の所見より腹壁デスマイド腫瘍と診断した。

術後経過：術後経過は順調で第16病日に退院した。術後2年経過した現在再発なく経過している。

考 察

デスマイド腫瘍 (以下、本腫瘍と略記) は欧米では aggressive fibromatosis とも呼ばれ、線維腫症の一つである。Stout ら¹⁾は本腫瘍の特徴を組織学的に分化した線維芽細胞と膠原線維からなり、悪性所見は欠くがしばしば浸潤性に発育し、遠隔転移はないが局所再発しうる腫瘍としている。発

Fig. 3 Photograph of a cross section of the resected specimen : A 21×17×11cm-sized mass was solid and yellow with no hemorrhage or necrosis.

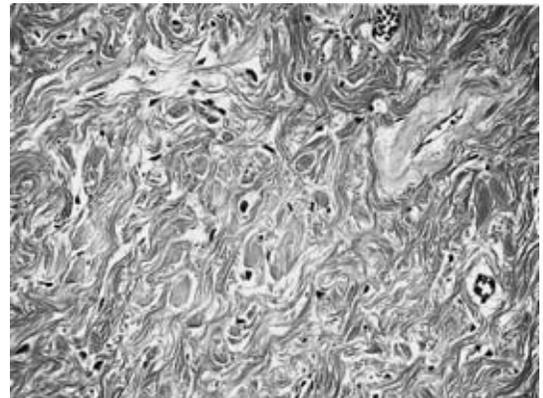


生頻度は Reitamo ら²⁾によると人口 100 万に対し年 2~4 人とまれで、発生部位により腹壁 (abdominal, 49%), 腹壁外 (extra-abdominal, 43%), 腹腔内 (intra-abdominal, 8%) に分類され、この順に頻度が高い。

本腫瘍の発生原因については手術、外傷、ホルモン、遺伝子異常などが挙げられている。手術、外傷については本腫瘍が手術瘢痕や外傷部位に発生しやすいことが知られている³⁾。ホルモンについては閉経とともに腫瘍の縮小する例がみられること⁴⁾、腫瘍にエストロゲンリセプターの存在が約 33% にみられること⁵⁾、タモキシフェンによる治療が奏効する症例がみられること⁶⁾より estrogen の関与が示唆されている。

本腫瘍は家族性大腸腺腫症 (FAP) の一亜型である Gardner 症候群に高率に発生することが知られており⁷⁾、古くから遺伝子の関与が指摘されていた。最近の研究にて Gardner 症候群以外の本腫瘍の多くの症例でも APC (adenomatous polyposis coli) 遺伝子や細胞内伝達物質である β -catenin 遺伝子の変異が存在することが報告された⁸⁾。いずれの遺伝子変異においても β -catenin のアミノ末端のリン酸化を受ける部分に変化し、結果として β -catenin の分解が阻害される⁹⁾。Cheon らは β -catenin の安定化を発現する遺伝子を導入した transgenic mouse を用いた実験にて

Fig. 4 Microscopic findings : The tumor was composed of differentiated fibroblasts and copious collagen fibers, without karyomitosis. (H.E. stain×200).



遺伝子導入 3 か月でデスマイド腫瘍が自然発生することを報告し、 β -catenin の安定化が本腫瘍の本質的な原因であることを示した¹⁰⁾。以上のように現在では遺伝子変異を有する症例に手術や外傷が誘因となって本腫瘍が発生し、その成長は estrogen などの環境因子の影響を受けると理解されている¹¹⁾。

クローン病における腫瘍の合併については結腸、直腸癌、ついで小腸癌のリスクが高まることが報告されてきた¹²⁾。癌周囲粘膜に高率に dysplasia を認めることから、クローン病における発癌は長期間持続する慢性炎症に起因する機序 (dysplasia to carcinoma sequence) が想定されている¹³⁾。その他では胃癌、胆管癌、悪性リンパ腫の合併の報告が比較的多くみられるがその意義は不明である。

クローン病とデスマイド腫瘍の合併の報告は検索しえた限り、欧米文献にて 3 報告、5 症例のみで本症例は 6 例目、本邦では初報告である (Table 1)。両疾患の合併を最初に報告した Israel ら¹⁴⁾は下顎部のデスマイド腫瘍に対して放射線照射、抗がん剤、タモキシフェンの投与にて 12 年間経過を追っているが、クローン病の炎症増悪にひき続いてデスマイド腫瘍の増大がみられたことから両者の合併は偶然とは言い切れないと述べている。Digiacomo ら¹⁵⁾の報告した 2 症例はクローン病変

Table 1 Reported cases of desmoid tumor associated with Crohn's disease

Year	Author	Age	Sex	Location of DT	Size (cm)	Duration of CD	Previous OPE	Treatment	Prognosis
1986	Israel	33	M	mandibular	6×5	2 years	none	radiation & chemotherapy	tumor growth
1994	Digiacomio	19	F	mesentery	15×13	simultaneous	none	resection	unidentified
1996	Slater	28	F	mesentery	5.1×4×3.6	simultaneous	none	resection	unidentified
		23	M	mesentery	unidentified	7 years	ileocecal resection	resection	no recurrence at 3 years
2004	Present case	27	M	mesentery	30×15×10	10 years	subtotal colectomy	resection & radiation	no recurrence at 3 years
		29	M	abdominal wall	21×17×11	3 years	ileocecal resection	resection	no recurrence at 2 years

Abbreviation : DT : desmoid tumor, CD : Crohn's disease, OPE : operation

Fig. 5 An abscess in the right rectus abdominis muscle at the previous operation in February 2000.



に対する腸管切除の切除標本中にデスマイド腫瘍が合併していたものであるが、炎症の強い腸管の腸間膜に一致してデスマイド腫瘍が存在していることから炎症が誘因になった可能性を指摘している。Slaterら¹⁶⁾が報告した2症例は共に腸管切除の手術既往があり、surgical traumaの関与を示唆している。我々の症例も過去2回の開腹手術の既往があり、そのうちの1回は右腹直筋内に膿瘍形成を認め(Fig. 5)、ドレナージを行っており、今回の腫瘍はその右腹直筋を置換するように発生していた。本症例はFAPの家系ではなく、男性であることからこの手術が誘因になった可能性が示唆された。

クローン病患者におけるデスマイド腫瘍の発生にはどのような意義があるのか。クローン病の原

因はいまだ不明であるが、最近になり遺伝子異常が注目されている。NOD2/CARD15の変異がクローン病患者の30-50%に認められ、これがクローン病になりやすさに関係しているとするものである¹⁷⁾。この遺伝子に変異があると細菌の構成成分に対する免疫応答に障害をきたすとされている¹⁸⁾。このような遺伝的素因を持つ人に喫煙、腸内細菌などの危険因子が引き金となり腸管粘膜の免疫異常がもたらされクローン病が発症すると考えられている¹⁹⁾。以上のようにデスマイド腫瘍、クローン病共に遺伝子異常が素因にあり、危険因子にさらされることにより発症するという共通の機序があることが分かる。ただし、共通の病因とされるものは現在までのところ認められない。

臨床的にはクローン病とデスマイド腫瘍の合併には種々の問題が存在する。腹腔内デスマイドの頻発部位は腸間膜であるが、発生部位、大きさによってはsurgical marginを確保した切除のために大量腸管切除が必要な場合がある²⁰⁾。クローン病の場合狭窄や瘻孔形成によりしばしば腸管切除が必要であり、これに腸間膜デスマイドによる切除が重なった場合、short bowel(短腸症候群)になる可能性がある。また腹壁デスマイドの場合、今回報告した症例のように大きな腫瘍の切除後には腹壁再建が必要になる。クローン病の場合前述したようにpoly surgeryとなることがしばしばあるため次の手術が必要となるときに腹腔内の癒着ができるだけ少ない再建法を選択したい。自家筋膜による再建の報告もあるが²¹⁾、容易で確実である

ことから我々は3層構造のメッシュシートを再建に用いた。腹腔側に配置されるePTFEシートは癒着が発生したとしても、癒着部分は腺維素が多く簡単に切り離すことができるとされている。本症例にその後再手術はないが、再建に人工膜を使用する場合適した素材を使用する配慮が必要と考える。

文 献

- 1) Stout AP : Juvenile Fibromatoses. *Cancer* **7** : 953—978, 1954
- 2) Reitamo JJ, Hayry P, Nykyri E et al : The desmoid tumor (1) : Incidence, sex, age and anatomical distribution in the finnish population. *Am J Clin Pathol* **77** : 665—673, 1982
- 3) Hayry P, Reitamo JJ, Totterman S et al : The desmoid tumor (2) : Analysis of factors possibly contributing to etiology and growth behavior. *Am J Clin Pathol* **77** : 674—680, 1982
- 4) Enzinger FM : Fibromatoses. *Soft Tissue Tumors*. CV Mosby, St Louis, Tront, London, 1983, p 136—163
- 5) Lim CL, Walker MJ, Mehta RR et al : Estrogen and antiestrogen binding sites in desmoid tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol* **22** : 583—587, 1986
- 6) Wilcken N, Tattersall MH : Endocrine therapy for desmoid tumors. *Cancer* **68** : 1384—1388, 1991
- 7) Allen PB, Leslie HS, Kris MS et al : Intraabdominal Fibromatosis. *Am J Surg Pathol* **14** : 335—341, 1990
- 8) Alman BA, Li C, Pajerski ME et al : Increased beta-catenin protein and somatic APC mutations in sporadic aggressive fibromatoses (desmoid tumors) . *Am J Pathol* **151** : 329—334, 1997
- 9) Miller JR, Hocking AM, Brown JD et al : Mechanisms and function of signal transduction by the Wnt/beta-catenin and Wnt/Ca2+ pathways. *Oncogene* **18** : 7860—7872, 1999
- 10) Cheon SS, Cheah AY, Turley S et al : β -Catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds. *Proc Natl Acad Sci USA* **99** : 6973—6978, 2002
- 11) Tolg C, Poon R, Fodde R et al : Genetic deletion of receptor for hyaluronan-mediated motility (Rhamm) attenuates the formation of aggressive fibromatosis (desmoid tumor) . *Oncogene* **22** : 6873—6882, 2003
- 12) Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al : Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* **105** : 1716—1723, 1993
- 13) Richard ME, Rickert RR, Nance FC : Crohn's disease associated carcinoma. *Ann Surg* **209** : 764—773, 1989
- 14) Israel KJ, Nissenblatt MJ : Association of inflammatory bowel disease (IBD) with indolent soft-tissue sarcoma : report of two cases and review of literature. *J Surg Oncol* **32** : 125—130, 1986
- 15) Digiacoimo JC, Lazenby AJ, Salloum LJ : Mesenteric fibromatosis associated with Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* **89** : 1103—1105, 1994
- 16) Slater G, Greenstein AJ : Mesenteric fibromatosis in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* **22** : 147—149, 1996
- 17) Hugot JP, Zouali H, Lesage S : Lessons to be learned from the NOD2 gene in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **15** : 593—597, 2003
- 18) Bonen DK, Cho JH : The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **124** : 521—536, 2003
- 19) Hugot JP, Alberti C, Berrebi D et al : Crohn's disease : the cold chain hypothesis. *Lancet* **362** : 2012—2015, 2003
- 20) 岡田健一, 清水壮一, 黒田浩章ほか : 腸間膜デスマイド腫瘍の1例. *日臨外会誌* **64** : 1489—1492, 2003
- 21) 西村 理, 柏原貞夫, 松末 智ほか : 自家腹直筋前鞘で腹壁再建をした腹壁 Desmoid Tumor の1治療例. *日臨外医会誌* **45** : 1215—1218, 1984

A Case of Desmoid Tumor of the Abdominal Wall Associated with Crohn's Disease

Masayuki Shibasaki, Yasutsugu Bandai, Kouji Kusaka and Shigehiro Kitamura*
Departments of Surgery and Pathology*, Social Insurance Chuo General Hospital

We report a case of desmoid tumor of the abdominal wall associated with Crohn's disease. A 29-year-old man diagnosed with Crohn's disease in 1999 and treated with diet therapy and medication underwent ileocecal resection for stricture of Crohn's disease in 2000. He was seen for a mass in the right lower abdomen in May 2002. Abdominal CT and MRI showed a large tumor substituting for a right rectus abdominis muscle. Percutaneous core needle biopsy showed a desmoid tumor, for which he underwent wide local resection. The defect in the abdominal wall was repaired with mesh sheet of 3 layers. Although Crohn's disease is associated with a variety of neoplasms, coexist once with a desmoid tumor is rare, with this being only the sixth reported world wide, to our knowledge. These 2 diseases have no common pathogenesis, although, depending on the location of the desmoid tumor, clinical problems may include massive bowel resection, polysurgery, and avoidance of adhesion in abdominal wall repair. The possibility of a desmoid tumor should thus be considered in the follow-up of patients with Crohn's disease.

Key words : desmoid tumor, Crohn's disease, pathogenesis

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 38 : 214—219, 2005]

Reprint requests : Masayuki Shibasaki Department of Surgery, Social Insurance Chuo General Hospital
3-22-1 Hyakuninchou, Shinjuku-ku, Tokyo, 169-0073 JAPAN

Accepted : September 22, 2004