

症例報告

巨大腹腔内デスマイド腫瘍を合併した Gardner 症候群の 1 例

千葉県がんセンター消化器外科

齋藤 徹 滝口 伸浩 早田 浩明 浅野 武秀
永田 松夫 山本 宏 渡辺 一男

Gardner 症候群に伴う再発性巨大デスマイド腫瘍に対し、病変の広がり、術後 quality of life (以下、QOL)の観点から手術を回避すべきと考えた症例に手術を行い、良好な結果を得たので報告する。症例は51歳の女性で、噴門側胃切除術、結腸垂全摘術、3度の腹部腫瘍摘出の既往がある。腹部腫瘍の再発増大で腸閉塞となり入院。手術リスク、大量小腸切除による短腸症候群、術後 QOL 低下を考慮し摘出術は回避すべきと判断したが、下血によるショックで手術施行した。巨大な腸間膜腫瘍が大量の小腸、右尿管、下大静脈を巻き込んでいた。大量の出血を余儀なくされたが、腫瘍完全摘出により残存小腸は約 100cm となった。術後は在宅高カロリー輸液併用により短腸症候群の栄養障害に対応したが、4か月後には食事摂取量、下痢のコントロールが良好となり、現在は止痢剤内服で静脈栄養は必要としていない。術後 20 か月が経過したが、腫瘍再発は認めず良好な術後 QOL が得られている。

はじめに

Gardner 症候群は家族性大腸ポリポーシス (Familial adenomatous polyposis ; 以下、FAP)、骨腫、軟部腫瘍を 3 徴とした常染色体優性遺伝疾患である。軟部腫瘍の一つであるデスマイド腫瘍は細胞学的には良性であるが再発を繰り返すことが多く、治療に難渋することが多い。

今回、Gardner 症候群に伴う再発性巨大デスマイド腫瘍に対して治療方針決定に苦慮し、最終的に手術により切除しえた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：51 歳、女性

主訴：腹部腫瘍

現病歴：平成 2 年に腹壁腫瘍摘出。腹壁デスマイドと診断され (Fig. 1)、精査の結果 Gardner 症候群の診断。平成 5 年に消化管ポリポーシスの癌化により噴門側胃切除術、結腸垂全摘術を施行。以後、平成 7 年に腹部腫瘍 (腹腔内デスマイド) の

増大により摘出術施行 (Fig. 2)。平成 8 年にも腹腔内腫瘍が再発増大し、腫瘍摘出術と小腸部分切除術を施行し、methotrexate (MTX) 投与により経過観察となった。

平成 14 年 8 月、デスマイド腫瘍の再発増大により腸閉塞を発症、入院となった。

既往歴：特になし。

家族歴：兄が Gardner 症候群、直腸癌。

入院時現症：腹部膨満。巨大な腫瘍を触知。

入院時検査所見：CRP が 7.9mg/dl と上昇。それ以外特記事項なし。

入院時 CT：平成 14 年 8 月、腹腔内腫瘍が再発増大しイレウス症状出現し当科入院。腹部 CT で肝下面から骨盤までの径 20cm の腫瘍が認められ、右水腎症を呈していた (Fig. 3)。

治療経過：当初、手術難度が高く高リスクなこと、大量小腸切除による短腸症候群や術後 quality of life (以下、QOL) の低下を考慮し摘出術は回避すべきと判断。完全静脈栄養法 (total parenteral nutrition ; 以下、TPN) を行い在宅静脈栄養法 (home parenteral nutrition ; 以下、HPN) に切り替えて管理した。平成 14 年 10 月下旬、下血出現。

Fig. 1 Abdominal CT shows a low density mass with 5cm in size in the right abdominal wall.

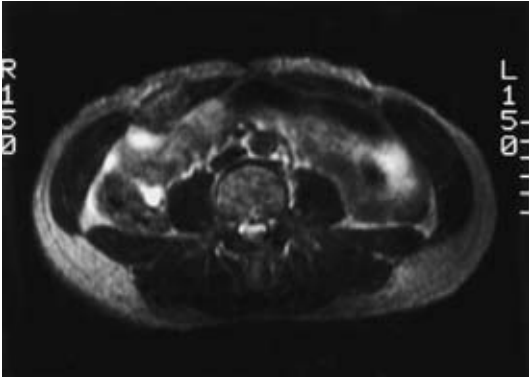
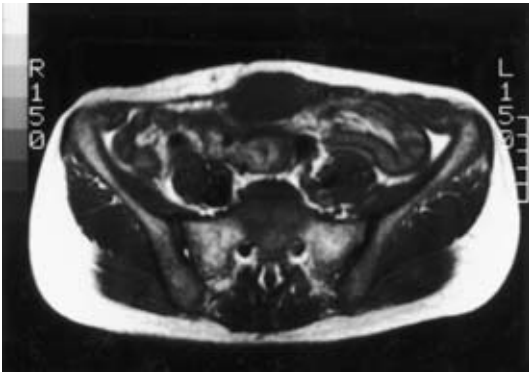


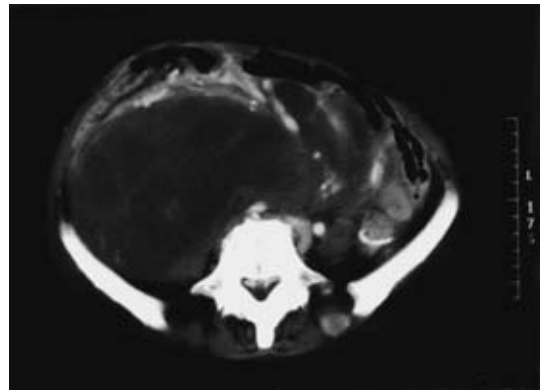
Fig. 2 Abdominal CT shows a low density mass with 6cm in size in the abdominal cavity.



11月上旬、消化管出血によるショックとなり緊急手術施行 (Fig. 4a, b). 手術所見では、肝下面から骨盤まで占居する巨大な腸間膜腫瘍が大量の小腸、右尿管、下大静脈、右総腸骨動脈を巻き込んでいた。小腸の一部に穿孔があり、出血源と考えられた。Treitz ligament より約 80cm 小腸が残る部位で口側腸管を切離し、上腸間膜動脈は分枝を2本温存し処理。肛門側は肛門から約 20cm の直腸で切離し、下大静脈を部分切除し腫瘍を摘出した。右腎摘出も行った。再建は空腸—直腸端々吻合で行った。出血量 8,445g であった。

病理所見：腫瘍は大きさ 23×18×12cm、重さ 3.2kg であった。病理診断は Mesenteric fibromatosis associated with Gardner syndrome であった (Fig. 5).

Fig. 3 Abdominal CT shows a low density mass with 20cm in size in the abdominal cavity. IVC was pressed by the tumor.



術後経過：腹部ドレーンからの血性浸出液の流出が続いたが、保存的に止血。40 病日に全粥摂取と HPN 併用により、退院となった (Fig. 6).

術後 4 か月目より HPN の併用を中止した。現在、排便はアヘンチンキ内服により 1 日 3~5 回の下痢がみられるが、経口摂取のみで管理している。

考 察

Gardner 症候群は 1958 年に Smith¹⁾により定義された常染色体優性遺伝性疾患である。APC 遺伝子の関与²⁾や、多形質発現性の遺伝子異常³⁾などが報告されている。

一方、デスマイド腫瘍は fibromatosis とも呼ばれ、1967 年に Stout ら⁴⁾は、1) 分化した線維芽細胞の増殖、2) 細胞間に膠原線維の存在、3) 浸潤性の発育形態、4) 悪性ではない、5) 転移がないが局所再発があると定義した。

浸潤性に増殖することより、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である。特に予防的大腸全摘術をうけた症例ではデスマイド腫瘍によって死亡する頻度が最も高い⁵⁾。Gardner 症候群合併例ではデスマイド腫瘍の 90% に再発を認め、非合併例では 11.3% で再発を認めたと報告されている⁶⁾。発生頻度は FAP では一般人口に比べて約 1,000 倍の危険率があり、その 15% にデスマイドを合併する。68~86% が開

Fig. 4 a : Intraoperative findings revealed mesenteric tumor involved small intestine, right ureter, IVC and right common iliac artery. b : After tumor was resected, jejunum-rectal end to end anastomosis was performed by using CDH 25mm.

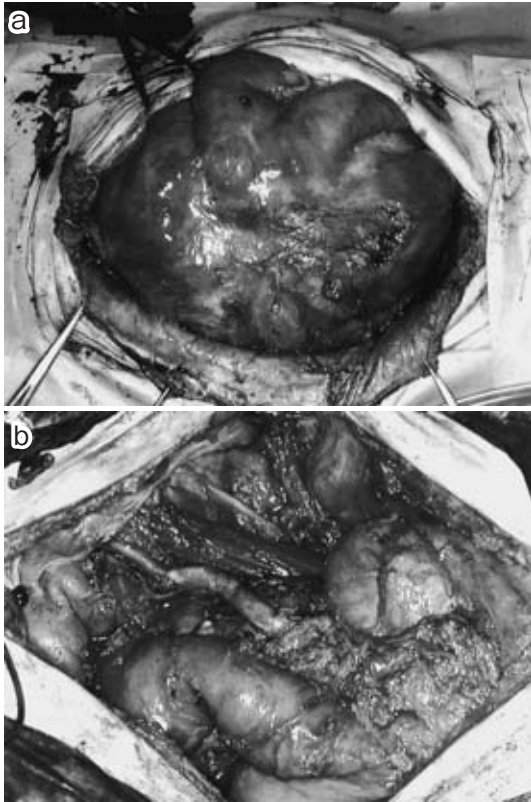


Fig. 5 Microscopic findings showed tumor was composed of proliferated spindle cells and collagen fiber. (H.E.stain)



Fig. 6 Postoperative intestinalgraphy shows no stenosis and no leakage.



腹術後に発生し、開腹既往のないデスマイド合併はまれである⁷⁾。FAP 合併デスマイドの発生部位は80~95%が腹腔内で、特に小腸間膜に多い⁸⁾。本症例では腹壁デスマイド腫瘍を契機に Gardner 症候群と診断され、開腹手術後に腹腔内デスマイドが発生した。

デスマイド腫瘍の治療は腫瘍の完全切除が第1選択である⁹⁾。しかし、切除後の局所再発率は57~85%と報告されている¹⁰⁾。腸間膜に生じるデスマイドは小腸合併切除となることが多い。perioperative mortalityは10~60%で、major morbidityは22~60%である。腸間膜での再発は他の部位に比べ多く、65~88%で見られる⁷⁾。

手術以外の治療法として抗エストロゲン剤、非

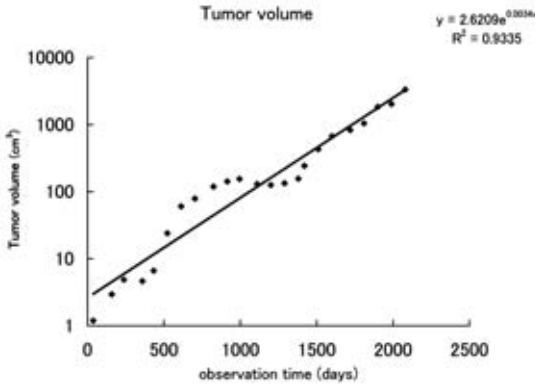
ステロイド性抗炎症剤、抗癌剤、ステロイド剤、放射線照射の報告がある。

FAP 合併のデスマイド腫瘍に対し、Brooks ら¹¹⁾は抗エストロゲン剤である toremifene や tamoxifen が65%に有効だと報告している。

非ステロイド性抗炎症剤としては sulindac を3人に投与し、1人に一部縮小を認めたと Waddell ら¹²⁾は報告した。木村らも sulindac の有効性を報告している¹³⁾。

抗癌剤では actinomycinD, cyclophosphamide, vincristine, MTX¹⁴⁾¹⁵⁾, doxorubicin, dacarbazine^{16)~18)}などの報告がある。Doxorubicin, dacar-

Fig. 7 Single logarithmic graph shows the changes of tumor volume. The linear regression line is $y = 2.6209e^{0.0034x}$, and $R^2 = 0.9335$. The tumor progression remarkably increased in spite of administration of MTX.



bazine の投与はいずれも sulindac, tamoxifen 投与, resection 後の再発で 9 例中 4 例で腫瘍の完全縮小, 5 例で部分縮小を認めた。Weiss AJ ら¹⁵⁾は, MTX と vinblastine をデスマイド腫瘍 8 例に投与し 2 例での完全縮小, 4 例での部分縮小を報告した。

Prednisolone 単独投与により, CT で確認できないほどの腫瘍の縮小を認めたとの報告もある¹⁹⁾。

腹腔外や腹壁のデスマイドでは術後放射線治療により再発率が 20~40% に減少するという報告もあるが, 腹腔内デスマイドでの放射線治療は無効と考えられている⁷⁾。

経口抗線維化剤で cytokine 成長因子を抑制する pirfenidone という抗線維化剤が有用とする報告もある²⁰⁾。

本例では抗癌剤である MTX により再発予防してきたが, 結果的には無効であった。

本例の治療方針決定には術後の短腸症候群が大きな課題となった。結腸全摘状態での小腸大量切除は腸管の機能および栄養管理のうえで大きな問題である。

一般的に, 小腸大量切除の定義としては, 全小腸の 70% 以上の切除または残存小腸 170cm 以下とされている²¹⁾。

今回の症例では, 術後の短腸症候群と QOL を考慮し手術決定に苦慮し, 結果的に緊急手術という形で腫瘍および腸管切除右腎摘出術を行ったが, 現在は経口摂取単独での生活に復帰でき, 良好な術後 QOL が得られている。

今回の治療効果を評価するためにフォローアップ中の平成 8 年以降の腹腔内腫瘍増殖曲線を描いた (Fig. 7)。CT volume metry を用い, CT を元にした腫瘍体積を片対数グラフで示した。腫瘍体積の分析は, マッキントッシュ<モデル>コンピュータ上で, パブリックドメインソフトの NIH Image を用いて行った。(U.S. National Institutes of Health が開発, Internet を介して <http://rsb.info.nih.gov/nih-image/> から入手可能。)

平成 8 年の手術後は, 整形外科でフォローし, 月に 1 度の腹部 CT が行われていた。増大傾向が見られた平成 13 年 8 月から平成 14 年 8 月まで MTX が投与されていた。

腫瘍体積の最大値は $3,337.82\text{cm}^3$ (平成 14 年 10 月下旬) であった。また, 腫瘍の再増殖確認までに 4 年 6 か月を要した (平成 8 年から平成 13 年 6 月まで)。現在, 術後 20 か月が経過したが再発は認めていない。しかし, 今後も嚴重な follow up が必要と考えている。

文 献

- 1) Smith WG : Multiple polyposis, Gardner's syndrome and desmoid tumors. *Dis Colon Rectum* 1 : 323-332, 1958
- 2) Miyaki M, Konishi M, Kikuchi R et al : Co-existence of somatic and germ-line mutation of APC gene in desmoid tumors from patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 53 : 5079-5082, 1993
- 3) Haggi RC, Reid BJ : Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Am J Surg Pathol* 10 : 871-887, 1986
- 4) Stout AP, Lattes R : Tumors of the soft tissues. *Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, Fascicle 1*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1967, p17-22
- 5) Rodriguez-Bigas MA, Mahoney MC, Karakousis CP et al : Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 74 : 1270-1274, 1994
- 6) Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM et al : Mesenteric fibromatosis. A pathologic analysis of 130 tumors with comparison of clinical subgroups. *Arch Pathol Lab Med* 114 : 832-835, 1990
- 7) Clark SK, Phillips RK : Desmoids in familial ade-

- nomatous polyposis. *Br J Surg* **83** : 1494—1504, 1996
- 8) Jones IT, Fazio VW, Weakley FL : Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis coli. *Am Surg* **204** : 94—97, 1986
 - 9) Kulaylat MN, Karakousis CP, Keaney CM et al : Desmoid tumor : a pleomorphic lesion. *Eur J Surg Oncol* **25** : 487—497, 1999
 - 10) Berk T, Cohen Z, McLeod RS et al : Management of mesenteric desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Can J Surg* **35** : 393—395, 1992
 - 11) Brooks MD, Ebbs SR, Colletta AA et al : Desmoid tumors treated with triphenylethylenes. *Eur J Cancer* **28A** : 1014—1018, 1992
 - 12) Waddell WR, Kirsch WM : Testolactone, sulindac, warfarin, and vitamin K1 for unresectable desmoid tumors. *Am J Surg* **161** : 416—421, 1991
 - 13) 木村正美, 山口祐二, 松下弘雄ほか : ポリペクトミンと大腸部分切除および sulindac 投与にて観察中の Gardner 症候群の 1 例. *日臨外会誌* **60** : 3224—3227, 1999
 - 14) Weiss AJ, Lackman RD : Therapy of desmoid tumors and related neoplasms. *Compr Ther* **17** : 32—34, 1991
 - 15) Weiss AJ, Lackman RD : Low-dose chemotherapy of desmoid tumors. *Cancer* **64** : 1192—1194, 1989
 - 16) Lynch HT, Fitzgibbons R Jr, Chong S et al : Use of doxorubicin and dacarbazine for the management of unresectable intra-abdominal desmoid tumors in Gardner's syndrome. *Dis Colon Rectum* **37** : 260—267, 1994
 - 17) Hamilton L, Blackstein M, Berk T et al : Chemotherapy for desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis—a report of three cases. *Can J Surg* **39** : 247—252, 1996
 - 18) Patel SR, Evans HL, Benjamin RS : Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. *Cancer* **72** : 3244—3247, 1993
 - 19) Umemoto S, Makuuchi H, Amemiya T et al : Intra-abdominal desmoid tumors in familial polyposis coli : a case report of tumor regression by prednisolone therapy. *Dis Colon Rectum* **34** : 89—93, 1991
 - 20) Lindor NM, Dozois R, Nelson H et al : Desmoid tumors in adenomatous polyposis : a pilot project evaluating efficacy of treatment with Pirfenidone. *Am J Gastroenterol* **98** : 1868—1874, 2003
 - 21) 畠山勝義, 山寺陽一, 酒井靖夫ほか : 短腸症候群と栄養. *最新医* **44** : 2308—2313, 1989

A Case of the Successful Surgical Treatment for Gardner's Syndrome Associated with the Recurrent Giant Desmoid Tumor

Toru Saito, Nobuhiro Takiguchi, Hiroaki Soda, Takehide Asano,
Matsuo Nagata, Hiroshi Yamamoto and Kazuo Watanabe

Department of Gastroenterological Surgery, Chiba Cancer Center Hospital

We successfully treated Gardner's syndrome associated with recurrent giant desmoid tumor involving the massive intestine, right ureter, and IVC. A 51-year-old woman suffering from ileus due to a recurrent abdominal tumor and admitted in August 2002 had already undergone proximal gastrectomy, subtotal colectomy, and resection of abdominal tumors three times. First, we tried conservative treatment, because we considered the risk of difficult surgery, postoperative short bowel syndrome, and lowered quality of life. Despite conservative therapy, emergency surgery was required due to hypovolemic shock caused by melena. After the tumor was extirpated, the length of remnant small intestine was about 100cm. In postoperative nutrition, she consumed gruel and home intravenous hyperalimentation for three months postoperatively, because of short bowel syndrome. Given nutritional status and diarrhea control, she stopped hyperalimentation and began normal eating with antidiarrheic drugs every day four months after operation. Now she is free from the disease and maintains a high quality of life.

Key words : Gardner's syndrome, desmoid tumor, short bowel syndrome

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1485—1489, 2005]

Reprint requests : Toru Saito Department of General Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba, 260-8670 JAPAN

Accepted : March 30, 2005