

症例報告

薬物療法により良好な経過をたどった腹腔内デスマイド腫瘍の1例

東北大学大学院生体調節外科, 同 消化器外科*

小林 照忠 三浦 康 木内 誠 安藤 敏典
小山 淳 高見 一弘 金子 直征 唐澤 秀明
海野 倫明* 佐々木 巖

腹腔内デスマイド腫瘍に対して薬物療法で良好な経過をたどった1例を経験したので報告する。症例は72歳の男性で、直腸癌術後、異時性肺転移術後の経過観察中に腹腔内腫瘍が出現、直腸癌腹腔内再発と診断し開腹術を施行した。腫瘍は小腸間膜内にあり切除可能であったが、広範な小腸合併切除を要するため切除しなかった。病理組織学的検査で gastrointestinal stromal tumor と診断されメシル酸イマチニブを投与したが、治療抵抗性で有害事象も強かった。永久標本を再検討したところ β -カテニンの核内発現が認められデスマイド腫瘍と診断された。メシル酸イマチニブを中止し高用量タモキシフェン/スリダク併用療法を開始したところ、2か月後のCTで腫瘍の縮小が認められたが、5か月後には腫瘍径に変化は見られなくなった。手術を勧めたが患者が拒否したため、開始後2年経過した現在も継続中であり、これまでのところデスマイド腫瘍の再増大を認めていない。

はじめに

デスマイド腫瘍は遠隔転移をしないが広範に浸潤増殖して高率に局所再発するため、治療に難渋することがある¹⁾。とりわけ、腹腔内に生じたデスマイド腫瘍は切除の際に周囲臓器の合併切除を要することが多く、術後の quality of life 低下を来すこともある。我々は小腸間膜内に発生したデスマイド腫瘍に対し、高用量タモキシフェン/スリダク併用療法を行い良好な経過をたどった1例を経験したので報告する。なお、文献検索は医学中央雑誌で「腹腔内」「デスマイド腫瘍 (腸間膜線維腫症)」をキーワードに1983~2007年までの期間で検索した。

症 例

患者：72歳、男性

主訴：特になし

家族歴：父胃癌、同胞2人肺癌、同胞1人直腸癌。

既往歴：20歳時、虫垂切除術。

現病歴：2000年11月、下部直腸癌に対して当科で腹会陰式直腸切断術を施行した。2004年5月の定期検査で右肺腫瘍を指摘され、7月に当院呼吸器外科にて右肺中葉切除、上葉部分切除、リンパ節郭清術が行われ、直腸癌肺転移と診断された。術後に化学療法は行わずに経過観察していたところ、同年12月のCTで腹腔内腫瘍の出現を認め、2005年3月上旬のCTで腫瘍の増大を認めたため、直腸癌の腹腔内転移を疑い同月下旬に入院した。

入院時現症：身長161cm、体重69kg、体表のリンパ節は触知しなかった。左下腹部に単孔式結腸人工肛門が造設され、正中ならびに右下腹部に手術創痕を認めたが、腫瘍は触知しなかった。

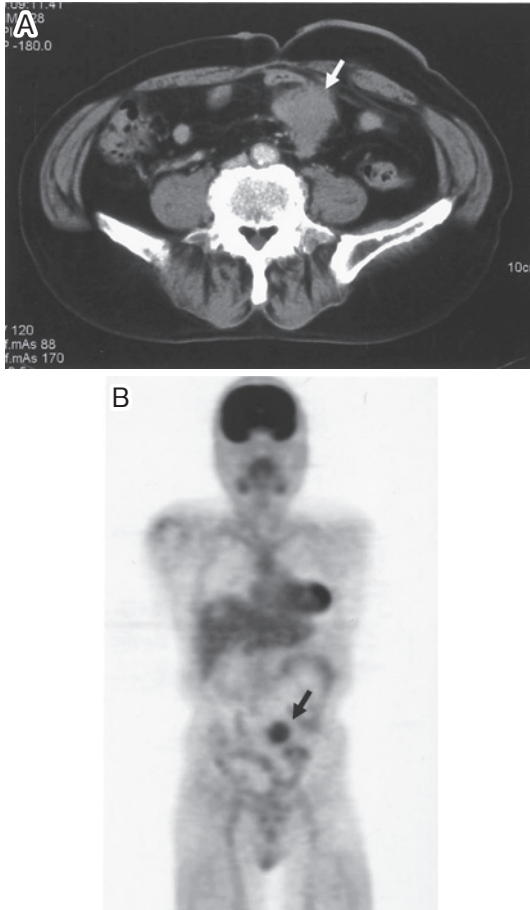
入院時検査成績：CEA 1.73ng/ml、CA19-9 22.0 U/ml と正常範囲内であった。その他の血液生化学検査でも特に異常を認めなかった。

腹部CT所見：下腹部傍正中の腹腔内に腫瘤陰影を認め、腫瘍性病変が疑われた (Fig. 1A)。

Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomo-

<2008年11月19日受理>別刷請求先：三浦 康
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学大
学院生体調節外科

Fig. 1 A: Computed tomography revealed an intra-abdominal tumor (arrow) near the sigmoid colostomy. B: In the lower abdomen, the signal accumulation with tumor-like appearance (arrow) was observed by FDG-PET (SUVmax 3.9).



graphy (以下, FDG-PET) 所見: 腹部正中やや左側に腫瘤状の高集積を認め(SUVmax 3.9), 腸間膜リンパ節の集積が疑われた (Fig. 1B).

以上の検査所見と直腸癌術後, 肺転移術後の臨床経過から, 腸間膜リンパ節転移や腹膜転移などの直腸癌の腹腔内再発と考えたが, 他に再発所見を認めなかったため2005年3月下旬に開腹術を施行した。

手術所見: 小腸間膜内に弾性硬, 超手拳大の腫瘍を認めた。腫瘍は大動脈近傍にまで及んだが大動脈周囲リンパ節との連続性は認めなかった。腹

腔内洗浄細胞診では腫瘍細胞は検出されなかった。腫瘍は切除可能であったものの大量の小腸合併切除を要すると考えられたため, まず切除生検を行った。腫瘍の剖面は白色充実性であった。術中迅速組織診では腫瘍は好酸性紡錘形細胞の増生した組織からなり上皮性悪性腫瘍の転移像を認めなかったことから, gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) と判断し切除せずに閉腹した。

生検組織検査所見: 組織学的には紡錘形細胞が錯綜配列をとって増生し, 腫瘍細胞の核異型は軽度で核分裂像も目立たず, 悪性を示唆する所見はみられなかった (Fig. 2A)。免疫組織化学検査ではKIT陽性で (Fig. 2B), ビメンチンと α SMAも陽性, CD34, AE1/AE3は陰性であった。以上より, 腸管外GISTと診断された。

術後経過: 術後の経過は良好で2005年4月上旬に退院し, 5月上旬からメシル酸イマチニブ400mg/日を投与した。投与後, 腫瘍の増大傾向はやや鈍化したものの (Fig. 3A), 全身の掻痒感, 浮腫, 嘔気などの有害事象のために継続困難であった。メシル酸イマチニブに治療抵抗性であったため免疫組織化学検査を追加して病理組織学的診断を再検討したところ, 腫瘍細胞の核内に β -カテンンの存在が認められ (Fig. 2C), 改めてデスモイド腫瘍と診断された。メシル酸イマチニブを11月上旬に中止し, 文献上有効例が報告されている薬物療法 (高用量タモキシフェン・スリダク併用療法: タモキシフェン120mg/日, スリダク300mg/日) を12月上旬より開始した。投与開始2か月後のCTでは腫瘍の縮小が認められたため (Fig. 3B), さらに治療を継続した。投与開始5か月後のCTでは腫瘍の縮小は見られなくなり, 小腸大量切除を要せずに腫瘍切除可能と思われたために手術を勧めた。しかし, 患者が手術を拒否して薬物療法継続を強く希望したため, 手術から2年9か月, 投与開始より2年経過した現在も薬物療法を継続中であり, これまでのところデスモイド腫瘍の再増大はみられず (Fig. 3C), 直腸癌の再発も認めていない。

考 察

デスモイド腫瘍はギリシャ語の desmos (腱) に

Fig. 2 A : Microscopic findings showed a tumor of spindle type cells with little mitosis. B : Immunohistochemical analysis revealed that the tumor was positive for KIT. C : Additional immunohistochemical staining showed nuclear accumulation of β -catenin.

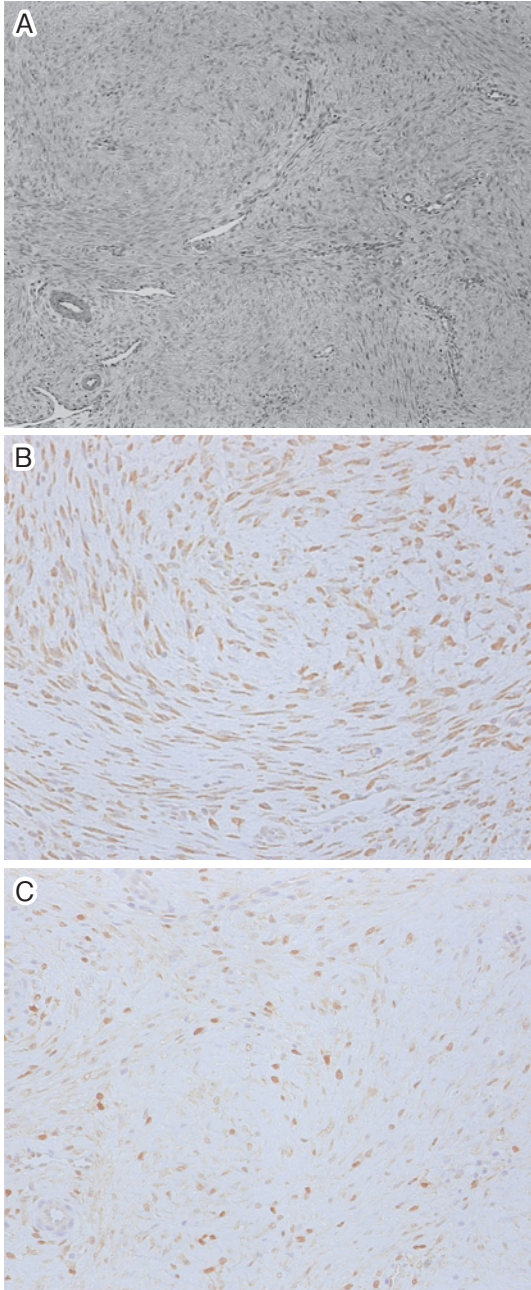
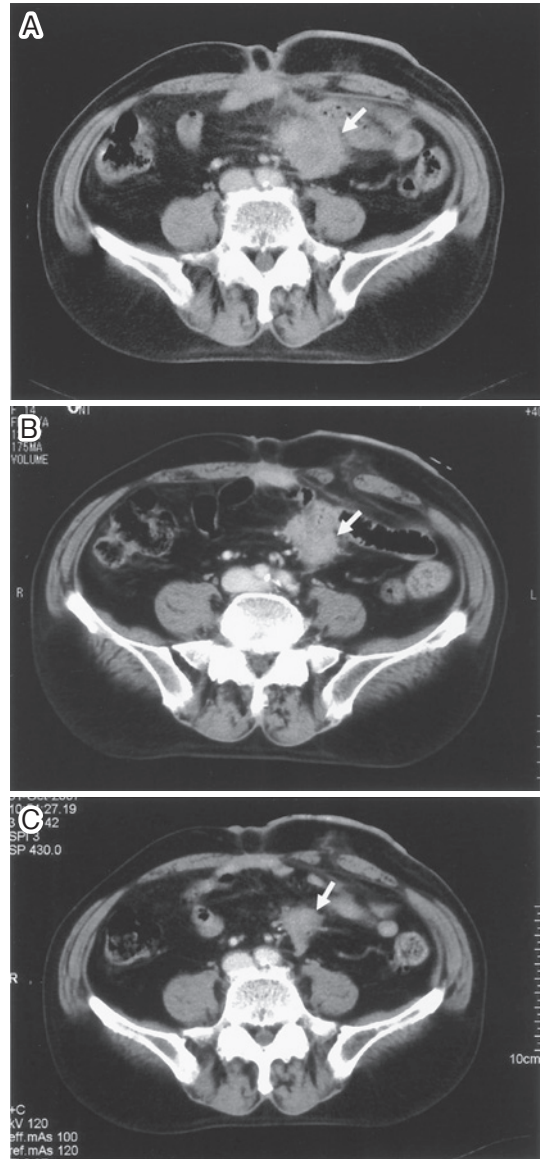


Fig. 3 Evaluation of an intra-abdominal desmoid tumor (arrow) after medical therapy. A : Two months after starting the imatinib mesylate therapy, the tumor was larger than that before excisional biopsy (max 4.9cm). B : Partial regression of the tumor was observed two months after starting the high-dose tamoxifen and sulindac therapy (max 4.1cm). C : The assessment of stable disease continued for two years after endocrine therapy (max 3.7cm).



由来する代表的な成人型線維腫症 (fibromatosis) で、骨格筋をよく侵すため筋腱膜線維腫症とも呼ばれている¹⁾。デスマイド腫瘍は、1. 分化した線維芽細胞の増殖、2. 増殖細胞間に多量の膠原線維が存在、3. 浸潤性の発育、4. 細胞学的悪性所見や著明な核分裂像を認めない、などの特徴を持つ²⁾。遠隔転移はしないものの浸潤性に発育するため、しばしば局所での再発を来し、臨床的には良悪性の中間的疾患と位置づけられている。その発生頻度は100万人中2.4~4.3人と報告され比較的まれな疾患であるが、発生部位により腹壁、腹壁外、腹腔内に分類される²⁾。Reitamoら³⁾によれば、89例のデスマイド腫瘍中、腹壁44例(49%)、腹壁外38例(43%)で、腹腔内は7例(8%)と最も発生頻度が低かった。腹腔内デスマイドは発生部位によって腸間膜デスマイドと骨盤内デスマイドに分けられ、前者の好発部位は小腸間膜で、十二指腸間膜や胃脾間膜に発生した報告もある⁴⁾⁵⁾。

デスマイド腫瘍の病因は不明であるが、familial adenomatous polyposis (以下、FAP) 患者では腸間膜デスマイドを高率に合併することが知られており、中でもGardner症候群では約20%に合併してみられるといわれる¹⁾。手術や外傷などの機械的刺激は誘因になると考えられており、柴田ら⁶⁾は腸間膜デスマイドの47%に開腹手術の既往があったと報告している。

腸間膜腫瘍の中にはGIST、悪性リンパ腫、平滑筋肉腫などの悪性腫瘍も含まれ、腸間膜デスマイドとの鑑別診断が必要である。山本ら⁷⁾は390例の腸間膜腫瘍を集計し、良性腫瘍194例のうちデスマイド腫瘍は59例(30%)と報告している。本症例では臨床経過とFDG-PETでの集積像から直腸癌の腸間膜リンパ節転移を疑って開腹手術を行い、術中所見からGISTを疑ったが、最終的にはデスマイド腫瘍と診断された。FDG-PETでは、デスマイド腫瘍に軽度から中等度の集積がみられ、腫瘍の状態により集積が変化することから、腫瘍の活動度や治療効果の判定に有用という報告がある⁸⁾。本症例は、紡錘形細胞で構成される腸間膜原発の腫瘍性病変であること、KIT陽性、CD34陰

性、 β -カテニンの核内発現を認めたことからデスマイド腫瘍と診断したが、近年デスマイド腫瘍と他の軟部腫瘍との鑑別診断における β -カテニンの核内発現の有用性が多数報告されている^{9)~12)}。デスマイド腫瘍におけるKIT陽性率は文献により異なり75%との報告もあるが⁹⁾、CD34の免疫組織化学検査ではGISTは陽性、デスマイド腫瘍は陰性と報告されている¹⁰⁾。

デスマイド腫瘍に対する治療法としては、一般に外科的切除が第1選択とされており、局所再発予防のために健常組織を含めた十分な切除が必要とされている¹⁾。このため、腸間膜デスマイドにおいては腫瘍の摘出のみでなく、腸管の合併切除を要することが多く、術後に短腸症候群を来すこともある⁵⁾¹³⁾。しかし、局所再発率の高さ³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾と合併切除による機能喪失が大きいことから、FAPに合併した腸間膜デスマイドでは外科手術を第1選択にすべきではないという報告もある¹⁶⁾。手術療法以外では放射線照射、化学療法、内分泌療法、分子標的治療、nonsteroidal anti-inflammatory drug (以下、NSAID)などが試みられているがいまだ確立された治療法はない³⁾¹⁴⁾。放射線治療が局所コントロールに有効という報告もあるが¹⁷⁾、胸壁や四肢などの腹部外に対して行われることが多い。化学療法についても報告があるが効果は定まらず一定のレジメンもないのが現状である。デスマイドにおいてKIT陽性率が比較的高率との報告もあることから⁹⁾、KIT陽性GISTと同様にチロシンキナーゼ活性を阻害する分子標的薬であるメシル酸イマチニブも試みられてきたが¹⁵⁾¹⁸⁾、臨床効果を評価できるまでの症例数が集積されていない。本症例でも当初試みたが、藤江ら¹⁸⁾の報告と同様に腫瘍の増大速度が緩徐になった程度であった。内分泌療法はデスマイド腫瘍の増殖にエストロゲンが関与していることに注目し¹⁹⁾、単独あるいは併用療法が試みられ、本邦からも報告がある^{17)20)~22)}。抗エストロゲン薬であるタモキシフェンを用いた症例が多いが奏効率は50~60%、平均奏効期間は約15か月で、大半は経過観察中に腫瘍の再発や増大を認めたとされる²⁰⁾。一般に、タモキシフェンは成人女性患者に対して有効とされているが²³⁾、男性

患者の中にも有効例はある²⁴⁾。NSAIDは、プロスタグランジンの免疫抑制作用を妨げることで腫瘍増殖を抑制し、ornithine decarboxylaseの誘導阻害による細胞の増殖抑制効果が期待され、繊維肉腫の治療やポリープの発生予防目的に使用される¹⁵⁾²²⁾²³⁾。本症例に対して行った高用量タモキシフェン/スリンダク併用療法は、FAP合併腹腔内デスマイドに対して13例中10例に有効であったと報告されている¹⁷⁾。本邦においては低用量タモキシフェン/スリンダク併用療法での奏効例の報告もあるが²²⁾²³⁾、長期奏効例が少ないことから他の内分泌療法薬を併用されることも多く²²⁾、本症例ではタモキシフェンを高用量使用した。本症例は人工肛門の再造設や腸管の大量切除を伴うことなく腫瘍切除可能になり、腫瘍のさらなる縮小も認められないことから外科手術の適応と考えているが、手術拒否のために薬物療法を継続している。内分泌療法の平均奏効期間を超えていることから、今後も引き続き定期的な観察が必要と考えている。

本稿を終えるに当たり、病理標本所見の御高診、御教示を頂きました東北大学病院病理部渡辺みか先生、石田和之先生に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 松下一之, 坂本 薫, 横山健郎: 腸間膜デスマイド, 腹膜・後腹膜・腸間膜・大網・小網・横隔膜症候群, 別冊 日本臨床, 日本臨床社, 大阪, 1996, p181—183
- 2) Stout AP: Juvenile Fibromatoses. *Cancer* 7: 953—978, 1954
- 3) Reitamo JJ, Häyry P, Nykyri E et al: The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age- and anatomical distribution in the Finnish population. *Am J Clin Pathol* 77: 665—673, 1982
- 4) Sanders R, Bennett M, Walton JN: A multifocal extra-abdominal desmoid tumour. *Br J Plast Surg* 36: 337—341, 1983
- 5) 鍋谷圭宏, 中村 宏, 今野秀次ほか: 回腸粘膜下腫瘍を呈した腹腔内デスマイド腫瘍による成人腸重積症の1例. *日消外会誌* 24: 2471—2475, 1991
- 6) 柴田康行, 桑原義之, 篠田憲幸ほか: 腸間膜デスマイド腫瘍の2例. *日臨外会誌* 63: 2558—2563, 2002
- 7) 山本誠己, 勝部有二, 奥 勝次ほか: 原発性腸間膜血管腫の1例. *臨外* 34: 285—290, 1979

- 8) Basu S, Nair N, Banavali S: Uptake characteristics of fluorodeoxyglucose (FDG) in deep fibromatosis and abdominal desmoids: potential clinical role of FDG-PET in the management. *Br J Radiol* 80: 750—756, 2007
- 9) Yantiss RK, Spiro IJ, Compton CC et al: Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall: a clinically important differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 24: 947—957, 2000
- 10) Montgomery E, Torbenson MS, Kaushal M et al: β -Catenin immunohistochemistry separates mesenteric fibromatosis from gastrointestinal stromal tumor and sclerosing mesenteritis. *Am J Surg Pathol* 26: 1296—1301, 2002
- 11) Bhattacharya B, Dilworth HP, Iacobuzio-Donahue C et al: Nuclear β -Catenin expression distinguishes deep fibromatosis from other benign and malignant fibroblastic and myofibroblastic lesions. *Am J Surg Pathol* 29: 653—659, 2005
- 12) Carlson JW, Fletcher CD: Immunohistochemistry for β -Catenin in the differential diagnosis of spindle cell lesions: analysis of a series and review of the literature. *Histopathology* 51: 509—514, 2007
- 13) 伊藤一成, 富岡英則, 清水 亨ほか: 小腸・S状結腸・腸腰筋に浸潤した小腸間膜線維腫症の1例. *日臨外会誌* 68: 1317—1321, 2007
- 14) David WE, Nicholas AH: Recent trends in the management of desmoid tumors. Summary of 19 cases and review of the literature. *Ann Surg* 210: 765—769, 1989
- 15) Mace J, Sybil Biermann J, Sondak V et al: Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with imatinib mesylate. *Cancer* 95: 2373—2379, 2002
- 16) Hansmann A, Adolph C, Vogel T et al: High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer* 100: 612—620, 2003
- 17) 浜口洋平, 小尾芳郎, 和田浄史ほか: LH-RH agonist, 放射線療法の併用により縮小した腹腔内デスマイド腫瘍の1例. *日本大腸肛門病学会誌* 49: 574—579, 1996
- 18) 藤江裕二郎, 山本浩文, 池田正孝ほか: 切除後再発を繰り返す腹腔内デスマイド腫瘍に対してメシル酸イマチニブを使用した1例. *手術* 58: 1789—1792, 2004
- 19) 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
- 20) 寺山裕嗣, 山本康弘, 松田 年ほか: ホルモン療法により延命効果を認めた腸間膜デスマイド腫瘍の1例. *日臨外会誌* 61: 3060—3065, 2000
- 21) 日比野茂, 藤岡 進, 加藤健司ほか: 薬物療法が

- 著効した腹腔内デスマイド腫瘍の1例. 日消外会誌 37 : 590—594, 2004
- 22) 河島秀昭, 石後岡正弘, 原 隆志ほか : Tamoxifen と sulindac が奏効した骨盤壁デスマイド腫瘍の1例. 日臨外会誌 65 : 1715—1718, 2004
- 23) Häyry P, Reitamo JJ, Tötterman S et al : The desmoid tumor. II. Analysis of factors possibly contributing to the etiology and growth behavior. Am J Clin Pathol 77 : 674—680, 1982
- 24) 小野江為人, 川野充弘, 此下忠志ほか : タモキシフェンが著効した再発性腸間膜線維腫症合併 Wegener 肉芽腫症の1例. 中部リウマチ 30 : 169—170, 1999

A Case of Mesenteric Desmoid Tumor Successfully Treated with Tamoxifen and Sulindac

Terutada Kobayashi, Koh Miura, Makoto Kinouchi, Toshinori Ando,
Atsushi Oyama, Kazuhiro Takami, Naoyuki Kaneko, Hideaki Karasawa,
Michiaki Unno* and Iwao Sasaki

Division of Biological Regulation and Oncology and Division of Gastroenterological Surgery*,
Department of Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

We report a patient with a desmoid tumor arising from the mesentery and treated using high-dose tamoxifen and sulindac for about two years. A 72-year old man followed up after abdominoperineal resection for advanced rectal cancer followed by partial resection of the right lung for metachronous lung metastasis was found in CT to have an intraabdominal mass suggesting a metastatic tumor. Intraoperatively, we found that the tumor arose from the mesentery of the small intestines. Because resecting the tumor would have led to short bowel syndrome, we conducted only an excisional biopsy. Pathological diagnosis showed the tumor to be spindle-cell-like, but not metastatic carcinoma. Immunohistochemical analysis showed KIT (+), CD34 (-), and AE1/AE3 (-), leading us to start treatment for GIST using imatinib mesylate, but the tumor continued to progress. Additional immunohistochemical analysis showed β -catenin positive in the nucleus, so we have continued treatment with sulindac and high-dose tamoxifen under the diagnosis of a desmoid tumor, and the tumor has decreased significantly in size in the last two years.

Key words : desmoid, tamoxifen, sulindac

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 611—616, 2009]

Reprint requests : Koh Miura Division of Biological Regulation and Oncology, Department of Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine
1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, 980-8574 JAPAN

Accepted : November 19, 2008