症例報告 III

大腸ポリポーシスと腸間膜デスマイド腫瘍に対して tamoxifen と sulindac が長期間奏効している Gardner 症候群の 1 例

向川 智英 藤井 久男 小山 文一 中川 正
内本 和晃 大槻 憲一 中村 信治 中島 祥介

奈良県立医科大学消化器・総合外科

症例は 50 歳代、女性。1995 年 10 月、前医で S 状結腸癌による腸閉塞と診断され緊急手術。術中にはじめて大腸ポリポーシス、また同時に微小肝転移を指摘され、S 状結腸切除、肝部分切除術を施行。術後精査の結果、Gardner 症候群と診断され、残存する大腸ポリープに対して定期的に内視鏡的治療が行われた。1997 年初旬、腹部腫瘍を指摘され当院に紹介。長径 7cm 大の腸間膜デスマイド腫瘍と診断され、同年 6 月、手術施行。腫瘍は小腸間膜内を浸潤性に発育し上腸間膜動静脈を巻き込んでいた。完全摘出には広範な小腸切除が必要で術後 quality of life の低下が予測されたため、切除不能と判断。術後 tamoxifen と sulindac による薬物治療を行った結果、デスマイド腫瘍は徐々に縮小、大腸ポリープの数も減少し、10 年以上経過した現在も PR を維持している。今回の経験から切除による欠落症状が大きくなる場合には無理に切除を行わず、本治療法を選択することも許容されると思われた。

索引用語：Gardner 症候群、デスマイド腫瘍、ホルモン療法

はじめに

デスマイド腫瘍は遠隔転移をおこさないため良性疾患の範疇に入られているが、周囲組織に浸潤性に発育する性格を有するため、外科的切除が困難な場合も多く、臨床的には悪性疾患として扱う必要がある。また、1923 年の Nicols¹⁾の報告以来、デスマイド腫瘍がしばしば家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis ; 以下 FAP) に合併することが証明された。一方、1951 年に Gardner²⁾は FAP に骨腫瘍、デスマイド腫瘍を含む軟部腫瘍を合併する疾患を Gardner 症候群と命名したが、後に APC 遺伝子の発見によりこの症候群は FAP の亜型であることが判明した^{3,4)}。今回、腸間膜デスマイド腫瘍が上腸間膜動静脈を巻き込み外科的切除が不能であった Gardner 症候群に対して、10 年以上の長期間にわたり tamoxifen と sulindac による薬物治療が奏効している症例を経験したので報告する。

症 例

患者：50 歳代、女性。

主訴：腹部腫瘍。

家族歴：息子が遺伝子検査で FAP と診断。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：1995 年 10 月、前医にて S 状結腸癌による腸閉塞と診断され、S 状結腸切除術が施行された。術中、肝 S4 表面に 5mm 大の転移巣が認められ、同時に肝部分切除術も施行された。また、術中大腸内視鏡検査で腫瘍口側の結腸に多数のポリープが確認された。最終病期は stage IV (ss, n1, P0, H1, M0) であった。

退院後外来でフォローされていたが、同年 12 月、左頸部に腫瘍が出現したため摘出生検を行った結果、頸部リンパ節転移と診断された。また、その後残存する大腸ポリープに対し定期的に内視鏡的切除が行われていた。

1997 年初旬から腹部腫瘍を触知するようになり、精査の結果、腸間膜デスマイド腫瘍と診断された。同年 6 月、残存する大腸ポリポーシスおよび腸間膜デスマイド腫瘍に対する手術目的に当院に紹介された。

初診時現症：身長 153cm。体重 50kg。右下腹部に

図 1 初診時大腸内視鏡所見：S 状結腸吻合部周囲に径 3～4mm 大の紅軍をともったポリープを多数認めた。

図 2 腹部 MRI 検査：左右の腹腔内に 7×4cm 大と 7×7cm 大の内部不均一な低信号腫瘍を認め、右側のものは上腸間膜動静脈を巻き込んでいた。

手拳大の可動性のある硬い腫瘍が触知された。

血液検査成績：末血，生化学検査上特に異常なし。

大腸内視鏡検査：肛門縁から約 20cm に吻合部を認め，その肛側の S 状結腸，直腸には径 3～4mm 大のポリープが多数みられた（図 1）。病理組織学的検査ですべて腺腫と診断された。

図 3 腹部 CT 像の経時的变化：1997 年 8 月当初腹腔内右側に存在した径 7×3cm 大の腸間膜デスモイド腫瘍は椎体前面に限局化しサイズも径 1.5×1cm 大に縮小している。（a：1997 年 8 月，b：2006 年 6 月）

腹部 MRI 検査：左右の腹腔内に径 7×4cm 大，7×7cm 大の内部不均一な低信号腫瘍を認め，小腸間膜内のデスモイド腫瘍と診断した（図 2）。

パントモグラフィー：右下顎部に骨腫と思われる高濃度の腫瘍陰影を認めた。

本症例は FAP に骨腫とデスモイド腫瘍が合併しており，Gardner 症候群と診断された。1997 年 9 月，残存する大腸ポリポーシスおよび腸間膜デスモイド腫瘍に対して手術を施行した。

術中所見：術前に指摘されていたデスモイド腫瘍以外にも，小腸間膜に径 3cm 大の腫瘍を 2 個認めた。最大のものは術前 MRI 像で想定していた以上に後腹膜への浸潤が広範囲で，境界不明瞭な硬い腫瘍が空腸間膜から後腹膜に連続しており上腸間膜動静脈が巻き込まれていた。

以上の術中所見から大腸ポリポーシスとデスモイド腫瘍の完全摘出には全大腸切除と広範な小腸切除

図4 腹部CT像の経時的変化：当初腹腔内左側に存在した径7×4cm大の腸間膜デスモイド腫瘍は境界不明瞭で混濁した腫瘤陰影として描出されていたが、経時的に混濁の程度が薄くなり、直近では腫瘤陰影はほぼ消失している。(a：1997年8月，b：2006年6月)

を要し、デスモイド腫瘍に関しては遺残の可能性も高いと考えられた。また切除による術後の quality of life (以下 QOL) 低下を考慮し、最終的に根治切除不能と判断した。

術後臨床経過：デスモイド腫瘍に対してホルモン療法⁵⁻¹⁶⁾や non-steroidal anti-inflammatory drugs (以下, NSAIDs)^{5,16)}が有効であるとの報告が散見され、また FAP 患者に NSAIDs を投与するとポリープの数が有意に減少することが報告されていたため¹⁷⁾、デスモイド腫瘍だけではなく大腸ポリポーシスへの治療効果も期待し、tamoxifen 30mg/day と sulindac 300mg/day の内服併用療法を開始した。

内服治療後の臨床経過：CT 上、初診時に存在した腹腔内右側の径7×3cm大の腸間膜デスモイド腫瘍は椎体前面に限局化しサイズも径1.5×1cm大に縮小している(図3)。左側の径7×4cm大の腸間膜

図5 腹部CT像の経時的変化：当初は存在しなかった右腹直筋に1999年8月のCTで径4×2cm大のデスモイド腫瘍が確認されたが、治療内容を変更しないまま、その後再び消失した。(a：1999年8月，b：2006年6月)

デスモイド腫瘍は境界不明瞭で混濁した腫瘤陰影として描出されていたが、経時的に混濁の程度が薄くなり、直近では腫瘤陰影はほぼ消失している(図4)。また、当初は存在しなかった右腹直筋に1999年8月のCTで径4×2cm大のデスモイド腫瘍が確認されたが、治療内容を変更しないまま、その後再び消失した(図5)。

また、大腸内視鏡検査の結果、治療前と比較して大腸ポリープの数は減少していた(図6)。

その後も外来で同様の治療を継続し、定期的にフォローしているが、腫瘍の増大や自覚症状なく、治療開始後10年PRを維持している。

考 察

デスモイド腫瘍は筋腱膜組織を発生母地とし、正常の核分裂を有する成熟した線維芽細胞の増殖とそれを取り巻く多量の膠原線維の増生から構成される腫瘍で、遠隔転移をおこさないため良性疾患の範疇

図 6 大腸内視鏡所見：通院加療中の 2002 年 11 月には初診時に比べ大腸ポリープは減少していた。

に入れられている。一方、周囲組織に浸潤性に発育する性格を有するため、外科的切除が困難な場合も多く、臨床的には悪性疾患として取り扱う必要がある¹⁸⁾。

また、デスモイド腫瘍は 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いで 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受けた症例ではデスモイド腫瘍によって死亡する頻度が最も高い¹⁹⁾。発生頻度は FAP では一般人口に比べ 852 倍の危険率があり²⁰⁾、その約 6～15% にデスモイドを合併する²¹⁾。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モイドの合併はまれである^{22,23)}。また、孤発性デスモイドの発生部位は腹部以外と腹部は同じ発生率で、腹腔内は 10% 以下であるのに対し、FAP では 80～95% が腹腔内で特に小腸間膜に多い²⁴⁾。本症例も S 状結腸癌の開腹歴があり、腸間膜を中心に複数のデスモイド腫瘍が認められた。

治療法としては、外科的切除が最も根治が期待できる第 1 選択の治療ではあるが、特に FAP に多い腸間膜デスモイド腫瘍の場合、上腸間膜動静脈などの主幹血管が巻き込まれて根治切除が不可能なことが多い。仮に切除し得たとしても広範な小腸切除を要することが多く、その欠落症状として術後短腸症候群や排便障害など著しい QOL の低下を招くことも少なくない。また、FAP に合併する腹腔内デスモイドの再発率は 57～86%²⁵⁾ と高率で、また手術侵襲

によって腫瘍増殖が刺激され、急速に増大して死の転帰をとることもあるため、手術に否定的な意見^{19,23,24,26,27)}もある。したがって、手術適応は遺残なく確実に完全摘出できることが必要条件と考えられる。

非手術療法としては、薬物療法や放射線療法がある。放射線療法は合併症の問題から初回治療として選択するより薬物療法が有効でない場合や外科的切除後の再発に適応され、また主に胸壁、四肢など腹部以外で用いられることが多い。薬物療法ではホルモン療法、化学療法、ステロイドや NSAIDs などが選択されるが、確立された治療法はない。近年、デスモイド腫瘍の増殖に estrogen の関与が示唆され、tamoxifen や toremifen などの抗 estrogen 剤を first-line とするホルモン療法の報告が多数みられる⁵⁻¹⁶⁾。その奏効率は約 50～60% とされ¹⁴⁾、また単剤では十分な奏効期間が得られないことから、複数のホルモン剤や NSAIDs との併用療法が行われることが多い。本症例でも切除不能であった腸間膜デスモイド腫瘍と残存する大腸ポリープに対する効果を期待し、tamoxifen と sulindac の併用療法を選択した結果、デスモイド腫瘍が縮小しただけでなく、大腸ポリープの数も減少した。医学中央雑誌、Pub Med にて 1983 年から 2008 年の範囲で「デスモイド」「ホルモン療法」「NSAIDs」をキーワードとして検索した結果、デスモイド腫瘍に対してホルモン剤と NSAIDs の併用療法が施行され、症例について詳細に記載されていたものを表 1 に示す。このほかホルモン療法単独で最長 96 カ月の奏効期間の報告¹⁵⁾もみられたが、本症例のように 10 年以上の長期にわたる奏効が確認された報告はこれまでにない。

薬物治療が奏効した場合、治療をいつまで継続するのは未解決の問題で、ホルモン療法中止後急速に腫瘍が増大し、死亡したとの報告もみられる^{5,14)}。また、一般に tamoxifen の副作用として血栓症、頭痛、子宮内膜癌の発生などが予測されるが、それ以外に Hansmann ら²⁸⁾は tamoxifen と sulindac の併用療法において、卵巣嚢腫が発生し経皮的穿刺吸引術を要した、あるいは全身倦怠感、体重増加のため tamoxifen の減量や他のホルモン剤への変更を要したと報告しており、治療継続中も慎重なフォローが必要である。本症例に対しては薬物中止により腫瘍が急速増大することが危惧され、また治療による副

表 1 Reports of the combination therapy with the anti-oestrogenic agent and the non-steroidal anti-inflammatory drugs for the intra-abdominal desmoid tumor

No.	Year	Author	Age	Sex	FAP/ sporadic	Location	Previous surgery	Treatment	Follow- up pe- riod (m)	Clinical outcome
1	1987	Klein ⁵⁾	26	F	FAP	Abdominal wall, mesentery, retroperitoneum	(-)	T, I	7	PD
2	1987	Klein ⁵⁾	31	F	FAP	Abdominal wall, pelvis	(-)	T, I → T → T, S	42	SD → PD
3	1987	Klein ⁵⁾	34	F	FAP	Pelvis	(-)	T, I → T, S → T, I	36	SD → PD
4	1987	Klein ⁵⁾	20	M	FAP	Abdominal wall	(-)	T, S	20	PD
5	1987	Itoh ⁶⁾	21	F	FAP	Abdominal wall	(+)	T, S, ascorbic acid	8	PD
6	1988	Balducci ⁷⁾	50	M	Sporadic	Abdominal wall	(+)	Progesteron, ascorbic acid → T, S	24	PR
7	1975	Waddell ⁸⁾	23	F	FAP	Pelvis	(-)	T, S	18	PR
8	1996	Izes ⁹⁾	54	M	Sporadic	Pelvis	(-)	T, S	54	PR
9	1999	Tagami ¹⁰⁾	36	M	FAP	Mesentery	(+)	T, S, ascorbic acid	6	PR
10	2001	Bulow ¹¹⁾	34	M	FAP	Mesentery	(+)	T, S	48	PR
11	2001	Bulow ¹¹⁾	70	F	FAP	Mesentery	(+)	T, S	54	PR
12	2004	Kawashima ¹²⁾	72	F	Sporadic	Pelvis	(-)	T, I	24	PR
13	2004	Hibino ¹³⁾	62	M	Sporadic	Pelvis	(+)	T, S	15	PR
14	2009	Our case	56	F	FAP	Mesentery	(+)	T, S	140	PR

T: tamoxifen, S: sulindac, I: indomethacin, GA: Goserelin acetate, MPA: medroxyprogesterone acetate

作用もみられないとの理由から患者との十分な informed consent のうえ、現在も同様の治療を継続している。

万一、現在の治療中に腫瘍の増大がみられた場合には、他の薬物療法や放射線療法への治療方針の転換が必要となるであろうが、確立された治療法がないのが現状である。従来より Doxorubicin (DOX), dacarbazine (DTIC)²⁹⁾ などの抗癌剤が有用とされているが、柳ら³⁰⁾ は DOX と DTIC の併用療法後、COX-2 阻害剤である meloxicam を使用するレジメで全例に奏効 (7 例中 CR3 例, PR4 例) が得られたと報告している。また、最近では imanitib mesylate に代表される分子標的薬剤が有効であったとの報告もみられる³¹⁻³³⁾。

今後これらの薬剤を投与したデスモイド腫瘍に対する多数例の治療成績が集積され、有力な治療法が確立されることを期待したい。

結 語

Gardner 症候群に合併した外科的切除不能の腸間膜デスモイドに対して、10 年以上の長期間にわたり tamoxifen と sulindac による薬物治療が奏効している 1 例を経験した。FAP, Gardner 症候群では外科

的切除困難な腹腔内デスモイド腫瘍を合併することが多いため、切除後の欠落症状による QOL 低下や再発のリスクが大きい場合は、無理に切除を行わず、本治療法を選択することも許容されると思われた。

本論文の要旨は第 93 回日本消化器病学会総会 (2007 年 4 月, 青森) にて報告した。

文 献

- 1) Nicols RN: Desmoid tumors: A report of thirty one cases. Arch Surg 7: 227-236, 1923
- 2) Gardner EJ: A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. Am J Hum Genet 3: 167-176, 1951
- 3) Kinzler I, Nibert MC, Su LK, et al: Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. Science 253: 661, 1991
- 4) Nishisho I, Nakamura Y: Mutation of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. Science 253: 665, 1991
- 5) Klein WA, Miller HH, Anderson M, et al: The use of indomethacin, Sulindac, and Tamoxifen for the treatment of desmoids tumors associated with familial polyposis. Cancer 60: 2863-2868, 1987
- 6) Itoh H, Ikeda S, Oohata Y, et al: Treatment of desmoids tumors in Gardner's syndrome. Dis Colon Rectum 31: 459-461, 1987

- 7) Balducci L, Little DD, Spencer R, et al: Desmoid tumors: Report of a case responsive to antiestrogen and review of the literature. *J Miss State Med Assoc* 29: 227-229, 1988
- 8) Waddell WR: Treatment of intra-abdominal and abdominal wall desmoids tumors with drugs that affect the metabolism of cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate. *Ann Surg* 181: 299-302, 1975
- 9) Izes JK, Zinman LN, Larsen CR: Regression of large pelvic desmoid tumor by tamoxifen and sulindac. *Urology* 47: 756-759, 1996
- 10) 田上誉史, 石川正志, 豊田 剛ほか: 大腸ポリポースとデスモイド腫瘍に対し sulindac が有効であった Gardner 症候群の 1 例. *消化管の臨床* 5: 63-67, 1999
- 11) Bulow S: Sulindac and tamoxifen in the treatment of desmoids tumours in patients with familial adenomatous polyposis. *Colorectal Disease* 3: 266-267, 2001
- 12) 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モイド腫瘍の 1 例. *日臨外会誌* 65: 1715-1718, 2004
- 13) 日比野茂, 藤岡 進, 加藤健司ほか: 薬物療法が奏効した腹腔内デスモイド腫瘍の 1 例. *日消外会誌* 37: 590-594, 2004
- 14) 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モイド腫瘍の 1 例. *日臨外会誌* 61: 3060-3065, 2000
- 15) Wilcken N, Tattersall MHN: Endocrine therapy for desmoids tumors. *Cancer* 68: 1384-1388, 1991
- 16) Waddell WR, Gener RE, Reich MP: Nonsteroid anti-inflammatory drug and tamoxifen for desmoids tumors and carcinoma of the stomach. *J Surg Oncol* 22: 197-211, 1983
- 17) Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al: Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 328: 1313-1316, 1993
- 18) 馬場正三, 小里俊幸: 家族性大腸腺腫症における長期経過からみたデスモイド腫瘍の取り扱い. *胃と腸* 32: 577-584, 1997
- 19) Rodringuez-Bigas MA, Mahoney MC, Karakousis CP, et al: Desmoid tumors in oatients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 74: 1270-1274, 1994
- 20) Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM: Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Gut* 35: 377-381, 1994
- 21) Ramos R, Carrel A, Herrera L: Current treatment of desmoids in familial adenomatous polyposis. In Herrera L, ed. *Familial Adenomatous Polyposis*. New York. Alan Liss, 1990, p133-146
- 22) Clark SK, Phillips RK: Desmoids in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 83: 1494-1504, 1996
- 23) Penna C, Tired E, Parc R, et al: Operation and abdominal desmoids tumors in familial adenomatous polyposis. *Surg Gynecol Obstet* 177: 263-268, 1993
- 24) Jones IT, Fazio VW, Weakley FL: Desmoid tumors in familial polyposis coli. *Am Surg* 204: 94-97, 1986
- 25) Berk T, Cohen Z, McLeod RS, et al: Management of desmoids tumors in familial adenomatous polyposis. *Can Surg* 35: 393-395, 1992
- 26) Caspari R, Olschwang S, Friedl W, et al: Familial adenomatous polyposis; desmoids tumours and lack of ophthalmic lesion (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1441. *Hum Mol Genet* 4: 337-340, 1995
- 27) Jagelman DG: Extracolonic manifestations of familial polyposis coli. *Semin Surg Oncol* 3: 88-91, 1987
- 28) Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al: High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer* 100: 612-620, 2004
- 29) Patel SR, Evans HL, Benjamin RS, et al: Combination chemotherapy in adult desmoids tumors. *Cancer* 72: 3244-3247, 1993
- 30) 柳 秀憲, 池内浩基, 山村武平ほか: 大腸がんに対する化学療法/潰瘍性大腸炎に対する外科治療/家族性大腸腺腫症 Desmoid 腫瘍症例に対する化学療法. *外科治療* 94: 335-337, 2006
- 31) Joseph M, J.Sybil B, Vernon S, et al: Response of extra-abdominal desmoids tumors to therapy with imatinib mesylate. *Cancer* 95: 2373-2379, 2002
- 32) 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モ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
- 33) Heinrich MC, Mc Arthur GA, Demetri GD, et al: Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoids tumor). *J Clin Oncol* 24: 1195-1203, 2006

Long-term Use of Tamoxifen and Sulindac for the Treatment of Mesenteric Desmoid Tumors and Polyposis in Gardners' Syndrome

Tomohide Mukogawa, Hisao Fujii, Fumikazu Koyama, Tadashi Nakagawa, Kazuaki Uchimoto,
Kenichi Ohtsuki, Shinji Nakamura and Yoshiyuki Nakajima

Department of Surgery, Nara Medical University

A 56-year-old female was operated on for advanced sigmoid colon cancer and a metastatic liver tumor at another hospital in October 1995. Intra operative colonoscopy revealed the colorectal polyposis for the first time. After the operation, an endoscopic resection was performed for the remnant polyps. She had the intra-abdominal tumors since early 1997 and was introduced to our hospital. She was diagnosed as having mesenteric desmoid tumors with Gardner's syndrome and was operated on in June 1997. Because the operative findings revealed that the mesenteric desmoid tumors had invaded the superior mesenteric artery and extensive surgical resection was expected to cause a low quality of life, we judged them as unresectable. Therefore, the tumors were treated with Tamoxifen and Sulindac, after which the largest tumor gradually decreased in size from 7 cm to 1.5 cm on computed tomography. We have maintained partial response in treating the desmoid tumors using this combination therapy for more than 10 years. There have been no other reports of long-term regression of a desmoid tumor such as in this case.

(2009 年 6 月 26 日受付)

(2009 年 9 月 3 日受理)