Muir-Torre 症候群

Muir-Torre 症候群

多田 茂* 井上 勝平*

Summary

40歳の男性で顔面に1個の脂腺癌と7個の脂腺腫を伴い、結腸癌3個、結腸ポリープ2個を切除した既往があり、家族歴では母親に子宮癌と結腸ポリープのある Muir-Torre 症候群の1典型例を報告するとともに、本症の既報告30症例について、皮膚腫瘍の特徴、内臓悪性腫瘍の種類とその悪性度、皮膚腫瘍と内臓悪性腫瘍との時間的關係、遺伝様式などについて検討した。

緒 言

脂腺腫瘍を中心とする毛包脂腺系腫瘍が顔面を中心に多発し、消化器癌や泌尿生殖器癌の多発をみるが、予後が比較的良好で遺伝性が示唆される Muir-Torre 症候群の報告は、欧米ではすでに30例を越えているが本邦からは典型例の報告はまだない。今回われわれは本症候群の典型例と思われる1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：40歳，男性，基礎医学者

初 診：昭和60年10月11日

家族歴：64歳になる母親が40歳のとき、子宮癌，60歳のとき、結腸ポリープの指摘を受け手術を受けている。

既往歴：21歳のとき、下血があり精査の結果

S 状結腸のポリープを指摘され、S 状結腸の部分切除を受けた。38歳時の昭和58年1月、米国留学中に下血、腹痛が出現し、横行結腸癌の診断のもとに同年3月に結腸全摘術を受けた。患者本人が持参した手術記録によると、回盲弁から58 cm と14.5 cm の部位におおの8×5×5 mm 大、6×4×4 mm 大の adenomatous polyp、また16 cm の部位に粘膜癌を伴った adenomatous polyp (10×10×5 mm 大)、25 cm の部位に結腸周囲脂肪織に浸潤を示す adenocarcinoma (35×30×10 mm 大)、さらに31 cm の部位に adenomatous polyp から起こり筋層まで浸潤した adenocarcinoma (30×25×10 mm 大) が認められた。

現病歴：昭和60年春に左眉毛上方に小丘疹があるのに気づき、7月ころから徐々に増大し中心部から出血をみるようになったため当科を初診した。

現 症：左眉毛上方に径5 mm 大の淡紅色小結節があり、中心部は陥凹し血痂を付着していた(図1)。同時に右前額部に2 mm 大の淡黄色、中心臍窩状陥凹を示す小腫瘤を認めた。左

* Shigeru TADA, Shouhei INOUE: 宮崎医科大学皮膚科学教室

図 1. 左眉毛上方のケラトアkantoma様小結節

図 2. 前額部の伝染性軟属腫様丘疹

眉毛上方の腫瘍は keratoacanthoma の臨床診断のもとに外来で切除し、右前額の小腫瘍は放置していたところ、昭和61年6月ころから右前額の小腫瘍が急に大きくなり始め、易出血性となってきたため同年10月再診してきた。右前額部の腫瘍は径7mm 大の半球状紅色腫瘍で、中心部が噴火口状に陥凹し臨床的にケラトアkantoma様であった。

詳細に観察すると前額部に3個、左頬部に2個、右鼻翼部に1個、径1～3mm 大の中心臍窩状陥凹を示す常色の伝染性軟属腫様小結節を認めた(図2)。

病理組織像

1) 左眉毛上方のケラトアkantoma様腫瘍：炎症細胞の浸潤を伴った角栓を充填した哆開した毛包を囲繞して、正常脂腺の辺縁部にみられる基底細胞様細胞と、正常脂腺細胞に類似した明澄な大きな細胞質をもつ細胞の小葉状増殖がみられ脂腺腫と診断した(図3)。

図 3. 左眉毛上方の小結節の組織像(脂腺腫)

図 4. 核分裂像、腫瘍細胞の浸潤増殖が認められる(脂腺腫)。

図 5. 伝染性軟属腫様小結節の組織像

2) 右前額部のケラトアkantoma様腫瘍：左眉毛上方部の組織像とはほぼ同様であるが、その一部に核分裂像がみられ、周囲結合組織へ浸潤性に増殖している像が認められ脂腺癌と診断した(図4)。

3) 顔面の6個の伝染性軟属腫様小腫瘍：いずれも類似の組織像を呈した。被覆表皮に直

接,あるいは哆開した毛包上部に開口して脂腺組織塊が局在しているのが特異的である。その構成細胞は基底細胞類似の細胞から,正常脂腺細胞に近い細胞まで種々の成熟段階までの細胞が,種々の割合で増殖している(図5)。

検査所見:血液一般,血液生化,尿一般などの検査所見はすべて異常なく,血清 CEA 値も正常範囲であった。遅延型皮膚反応は5種類中4種類に陽性を示し, DNCB 皮膚反応も感作成立した。NK 活性, ADCC 活性も正常であり免疫能の低下は認められなかった。消化器, 泌尿生殖系を中心に悪性腫瘍の有無を精査したが, 胃十二指腸透視, フェイバー, 直腸鏡, 腹部エコー, 腎盂造影, 腎エコー, 肝シンチグラフィのいずれにも異常所見は発見されなかった。

経過:昭和63年3月現在, 一般状態は良好であり, 皮疹の新生, 内臓悪性腫瘍の再発, 併発は認めない。

考 按

1967年, 外科医の Muir ら¹⁾は顔面に多発性腫瘍(ケラトアkantoma, 脂腺腫)があり, 結腸癌4個, 十二指腸癌2個, 直腸ポリープ2個, 喉頭癌を合併した37歳の男性例を記載し, 同年皮膚科医の Torre²⁾は顔面, 頭部, 軀幹部に多数の脂腺腫を伴い, 直腸と Vater 乳頭に腺癌を合併した57歳の男性例を報告した。それ以後, 多発性毛包脂腺系腫瘍に多発性内臓悪性腫瘍を合併する疾患は Muir-Torre 症候群, あるいは単に Torre 症候群か Muir 症候群として発表され, 現在までに欧米ではすでに30数例の報告を集計できたが, わが国では奥ら⁴⁾が類似症例を1例記載しているのみで, まだ典型例の報告は少ない。

Banse-Kupin らの, 本症候群30例を集計し詳細に分析した総説³⁾を主体とし, これに諸家の示唆に富む見解を引用しながら, 皮膚腫瘍の特徴, 内臓悪性腫瘍の種類とその悪性度, 皮膚病

変と内臓病変との時間的關係, 遺伝性などに焦点を合わせて検討した。

1) 皮膚腫瘍の特徴

本症候群にみられる皮膚腫瘍の特徴は, 脂腺腫を中心とした広いスペクトラムを呈する脂腺腫瘍と, ケラトアkantomaが多発性に認められることとされている。しかし本症候群30例の分析³⁾では, ケラトアkantomaがみられた12例のうち単独例は2例にすぎず, ほかはすべて脂腺腫瘍を併発している点から, 多発性脂腺腫瘍が本症候群の特異的皮膚腫瘍と考えられる。

脂腺腫瘍の特徴であるが, Banse-Kupin ら³⁾は30例を検討し種々の亜型を伴っているものの脂腺腫が基本型であると強調した。しかし Torre²⁾は脂腺腫, 脂腺癌, 脂腺分化を伴った基底細胞上皮腫と記載し, また明らかな浸潤増殖を示した例⁵⁾やリンパ節転移をきたした症例⁶⁾の報告もあることから, 本症候群における脂腺腫瘍は, 脂腺増殖症から脂腺癌まで幅広いスペクトラムを示すものとして把握されている⁶⁾⁷⁾。

自験例でも組織学的検討を行った8個の腫瘍中脂腺腫が7個, 脂腺癌が1個であった。脂腺腫も脂腺増殖症に近いもの, 基底細胞様細胞が腫瘍辺縁にあり中心部は脂腺細胞への分化が認められるもの, 基底細胞様細胞が大多数を占めるものなど種々の段階のものが認められた。また皮膚腫瘍の臨床像も特徴的である。初期の1~3mm大のものは常色ないしやや黄色味を帯び, 中心臍窩のある伝染性軟属腫様小結節であるが, 増大するにつれて中心部陥凹はクレーター状となりケラトアkantomaに酷似してくる。Torre²⁾, Banse-Kupin ら³⁾, Fahmy ら⁶⁾, Finan ら⁷⁾も同様の臨床像を記載している。発症部位は顔面を中心とした頭頸部に多いが, 軀幹部にも30%程度発生するとされ, 大多数が多発している³⁾。

次に本症候群にみられるケラトアkantomaについてであるが, 先述したように本症候群30例中12例に多発性ケラトアkantomaの発症を

みたと報告³⁾されているが、多くは多発性脂腺腫瘍を併発しており、ケラトアkantoma単独例は2例のみである。また本症候群の脂腺腫瘍は臨床的にケラトアkantomaに酷似していること、多発性であるため組織検査が一部にしか実施されていないこと、またMuirら¹⁾の論文でケラトアkantomaの初期像として掲載されている組織写真が明らかに脂腺腫であることなどを勘案すると、報告されたものすべてがケラトアkantomaであったかには疑問が残る。しかし1986年にBurgdorfら⁵⁾は本症候群5症例から採取した50個の皮膚腫瘍を検討し、脂腺腫49%、ケラトアkantoma26%、両者の性格を示すもの25%と報告しており、本症候群の特徴的皮膚腫瘍を脂腺腫瘍と限定するよりも、広く毛包脂腺系腫瘍が発症しうると把握しておく方が実地診療に即しているといえよう。Poleksicら⁸⁾、Stewartら⁹⁾はケラトアkantoma単独例をTorre症候群として報告し、また最近多発性ケラトアkantomaに内臓悪性腫瘍を合併し、免疫能の低下を認める症例の発表¹⁰⁾¹¹⁾もある。これら症例が本症候群の亜型なのか、それとも別の疾患概念であるのか、今後の症例の集積と分析が待たれる。

2) 内臓悪性腫瘍の種類と悪性度

本症候群の内臓悪性腫瘍の特徴をみると、まず原発巣が多発し、重複癌が多いことである。Banse-Kupinら³⁾による内臓悪性腫瘍の発生部位別頻度は結腸21例、直腸4例、子宮3例、胃、十二指腸、腎、尿管、喉頭におおの2例であり、Vater乳頭、卵巣、胆管、肝、子宮内膜、骨、軟骨、食道、前立腺、絨毛、盲腸、リンパ節が各1例と報告され、結腸を主体とする消化器、泌尿生殖系の脂癌が多いことがわかる。さらに直腸、直腸のポリープ症が10例に認められ、自験例において結腸ポリープを発生母地として結腸癌が起こったと推察されることを勘案すると、本症候群におけるポリープ症の存在は消化器癌の前癌症としての認識が必要と思われる。本症候群における内臓悪性腫瘍の発生

年齢は一般集団よりも若年に傾き、早い人では30歳代であり、しかも多発性、重複癌も多い。しかし術後の経過は予想外によく、すでに10年以上も生存している人があり、予後は比較的良好であり、low grade malignancyの腫瘍とされている。自験例でも結腸の腺癌3個のうち1個はすでに筋層まで、他の1個は腸壁を通して結腸周囲脂肪織まで浸潤していたにもかかわらず、術後4年半経過した現在でも再発、転移を認めていない。

3) 皮膚腫瘍と内臓悪性腫瘍との時間的關係

Leonard and Peaton¹²⁾は本症候群の10例中8例が、内臓悪性腫瘍が脂腺腫瘍に先立って診断されていると記載している。しかしBanse-Kupinら³⁾によると、30症例のうち腫瘍発生時期が明らかであった15症例では、皮膚腫瘍先行7例、内臓悪性腫瘍先行9例、同時発見2例であり、毛包脂腺系腫瘍の存在が内臓悪性腫瘍潜在を知らせる警告症状になりうるように思われる。Finan and Connolly⁷⁾は脂腺腫瘍(adenoma, epithelioma, carcinoma)の59例を再検索したところ25例(42%)に内臓悪性腫瘍、さらにそのうち15例(25%)にポリープ症を合併していたと報告し、脂腺腫瘍の存在は重要なskin marker of internal malignancyであるという重要な指摘を行った。さて自験例では結腸癌切除後は癌の再発、新生が認められないにもかかわらず脂腺腫瘍が発症、増大した点から、Worretら¹³⁾が推測したような、内臓悪性腫瘍細胞の産生する物質に刺激され毛包脂腺系が腫瘍性変化をきたすとするよりも、皮膚と内臓(とくに腺組織)とに同時に増殖性変化を及ぼす因子の存在を推察する方が妥当のように思われる。

4) 遺伝様式

本症候群30例³⁾のうち18例の家族に内臓癌(とくに結腸癌)の発症がみられるがTorre症候群の家族発生は3例^{14)~16)}のみである。1976年Reifferら¹⁵⁾は本症候群は常染色体優性遺伝であると推定した。Anderson¹⁷⁾は本症候群の1例を4代にわたって検討し、浸透率が高く男

性よりも女性に表現型に差異の強い常染色体優性遺伝であると強調した。また cancer family syndrome (癌家系症候群) なる概念を提唱した Lynch ら¹⁸⁾ は 5 代にわたる cancer family syndrome の 1 家系を精力的に調査し、そのうち数人が 4 代にわたって Muir-Torre 症候群に該当する症状を示したことから、本症候群を cancer family syndrome の完全表現型とみなすべきであると推定した。したがって本症候群については患者を定期検診するだけでなく、血族の消化器、泌尿生殖系を中心とした内臓検査を行う必要があり、子どもは 30 歳をすぎれば検査の対象とすべきであろう。自験例の母親には子宮癌、結腸ポリープの既往があるが、遠隔地在住のため皮膚腫瘍の有無は確めていない。

文 献

- 1) Muir, E.G., et al.: Br. J. Surg., 54: 191-195, 1967.
- 2) Torre, D.: Arch. Dermatol., 93: 549-551, 1968.
- 3) Banse-Kupin, L., et al.: J. Am. Acad. Dermatol., 10: 803-817, 1984.
- 4) 奥 知三, 山田瑞穂: 臨皮, 30: 697-702, 1976.
- 5) Burgdorf, W.H.C., et al.: Am. J. Dermatopath., 8: 202-208, 1986.
- 6) Fahmy, A., et al.: Cancer, 49: 1898-1903, 1982.
- 7) Finan, M., et al.: Medicine, 63: 232-242, 1984.
- 8) Poleksic, S.: Br. J. Dermatol., 91: 461-463, 1974.
- 9) Stewart, W.M., et al.: Ann. Dermatol. Venerol., 104: 622-626, 1977.
- 10) Fathizadeh, A., et al.: Arch. Dermatol., 118: 112-114, 1982.
- 11) 伊藤達也, 岡本昭二: 臨皮, 38: 455-458, 1984.
- 12) Leonard, D.D., et al.: Arch. Dermatol., 110: 917-920, 1974.
- 13) Worret, W., et al.: Hauterzt 32: 519-524, 1981.
- 14) Jakobiec, F.A.: Am. J. Ophthalmol., 78: 952-960, 1974.
- 15) Reiffers, J., et al.: Dermatologica, 153: 23-33, 1976.
- 16) Bart, R.S., et al.: J. Dermatol. Surg. Oncol., 8: 834-836, 1982.
- 17) Anderson, D.: Cancer, 45: 1103-1107, 1980.
- 18) Lynch, H., et al.: Arch. Intern. Med., 141: 607-611, 1981.