

膠芽腫を合併した Muir-Torre 症候群の 1 例

市川英幸¹⁾* 村上真基¹⁾ 長田佳郎¹⁾
池川修一²⁾ 外間政信³⁾ 川口研二⁴⁾

- 1) 長野県厚生連篠ノ井総合病院外科
- 2) 長野県厚生連篠ノ井総合病院皮膚科
- 3) 長野県厚生連篠ノ井総合病院脳神経外科
- 4) 長野県厚生連篠ノ井総合病院病理検査科

Muir-Torre Syndrome Associated with Glioblastoma. A Case Report and a Review of the Literature

Hideyuki ICHIKAWA, Maki MURAKAMI, Yoshiro OSADA
Shuuichi IKEKAWA, Masanobu HOKAMA and Kenji KAWAGUCHI

- 1) *Department of Surgery, Nagano Koseiren Shinonoi General Hospital*
- 2) *Department of Dermatology, Nagano Koseiren Shinonoi General Hospital*
- 3) *Department of Neurosurgery, Nagano Koseiren Shinonoi General Hospital*
- 4) *Department of Pathology, Nagano Koseiren Shinonoi General Hospital*

A case of Muir-Torre syndrome in a 55-year-old man is reported. His mother and sister had colon cancer and his second daughter had thyroid cancer. The patient had surgery for colon cancer on 19 May 1994 and for gastric cancer on 23 June 1995. On 3 September 1997, a keratoacanthoma was excised. Multiple sebaceous hyperplasia was present on his face at this time. On 28 February 1997, he had an operation for glioblastoma. On the basis of the above, the patient was diagnosed as having Muir-Torre syndrome.

This syndrome is rare, but is inherited in an autosomal dominant pattern. Family members should therefore be kept under lifelong surveillance and be observed carefully to detect visceral carcinoma at an early stage. *Shinshu Med J* 46: 273-279, 1998

(Received for publication March 26, 1998)

Key words: Muir-Torre syndrome, multiple colon carcinoma, gastric cancer, glioblastoma, keratoacanthoma

Muir-Torre 症候群, 多発性結腸癌, 胃癌, 膠芽腫, ケラトアカントーマ

I はじめに

Muir-Torre 症候群は多発性の脂腺系腫瘍に内臓悪性腫瘍を合併する症候群である。欧米では数多くの報告¹⁾があるが、本邦においては多田と井上の報告²⁾以来

12例を数えるにすぎない。著者らも本症候群の1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

II 症 例

症例: 55歳, 男性。

主訴: 便秘, 腹痛。

家族歴: 母親が大腸癌, 兄が慢性関節リウマチ, 肺線維症で死亡。妹が直腸癌で手術。二女が12歳時, 甲状

* 別刷請求先: 市川 英幸

〒388-8004 長野市篠ノ井会666-1

厚生連篠ノ井総合病院外科

腺癌の手術を受けている。

現病歴：1994年1月頃から便秘、腹痛があり、4月27日当院外科を受診、入院した。入院時血液、生化学的検査で白血球数 $19,900/\mu\text{l}$ 、CRP 15.78mg/dl と高い以外異常値はなく、CEA 2.6ng/ml 、CA19-9 18.4ng/ml と腫瘍マーカーも正常であった。

5月の大腸内視鏡検査で横行結腸右側にはほぼ全管腔を占拠する中分化型腺癌からなる1型の癌があり、同部から口側への内視鏡挿入は不可能であった。同部から肛門側には10個の腫瘍が認められ、内視鏡的に横行結腸：有茎型（ $15\times 12\times 9\text{mm}$ 、腺腫内腺癌）、S状結腸：有茎型（ $13\times 12\times 9\text{mm}$ 、腺管腺腫）、上部直腸：

亜有茎型（ $14\times 12\times 10\text{mm}$ 、腺管絨毛腺腫）のポリペクトミーを行った。5月19日右側横行結腸癌に対し、右半結腸切除を施行した。病理学的に $40\times 50\text{mm}$ 、1型、一部粘液癌を伴う中分化型腺癌（図1）で、ss, no, ly(+), v(+）の他に、2個の有茎型でsm, mで中分化、高分化型腺癌が認められた。また、その他に4個の腺腫が併存していた。同時に低位前方切除を行ったが、切除標本の中には肛門側より1型（ $28\times 30\text{mm}$ 、mp）の中分化型腺癌、有茎型（ $10\times 15\text{mm}$ 、m）、有茎型（ $30\times 25\text{mm}$ 、m）、有茎型（ $15\times 9\text{mm}$ 、m）、有茎型（ $30\times 20\times 15\text{mm}$ 、sm）の4個の高分化型腺癌が併存していた（図2）。術後経過良好で退院、



図1 右側横行結腸癌の病理組織像（HE染色 $\times 2$ ）
粘膜病変を伴う中分化型腺癌でSS noly(+),v(+）であった。

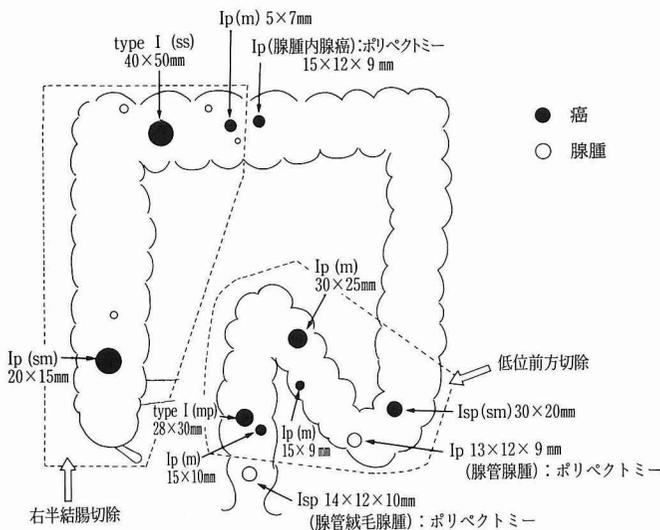


図2 症例の結腸、直腸の癌、腺腫の占拠部位及び肉眼的形態、大きさを示す。

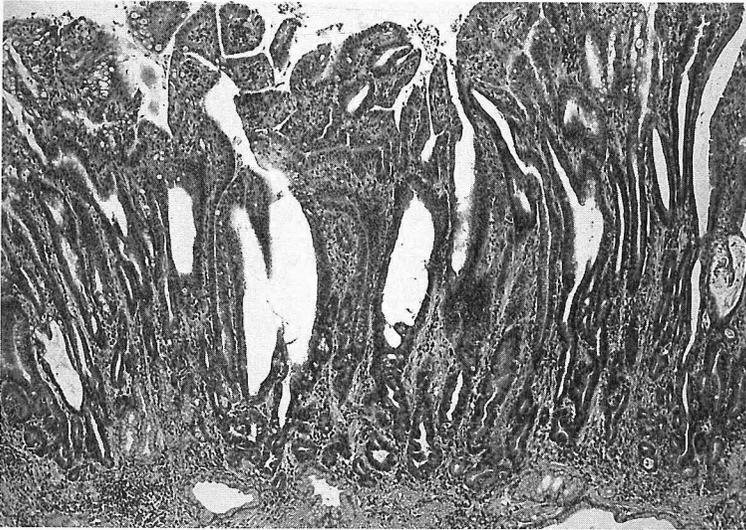


図3 胃癌の病理組織像(H&E染色×5)
15×15mmの高分化型腺癌で、粘膜内癌であった。



図4 顔面ケラトアカントーマの病理組織像(H&E染色×5)

腫瘍の辺縁は口唇状に菲薄化した表皮に覆われ、下方に中心角化の著しい有棘細胞の増殖が見られる。



図5 患者の顔面右頬部の脂腺増殖症
米粒大から小指頭大の正常皮膚色ドーム状の隆起した結節が多発している。

外来で経過観察中、貧血が出現したため1995年5月31日胃内視鏡検査を行ったところ、胃前庭部大弯にII a様の隆起性病変が集族性にあり、生検で高分化型腺癌の診断であった。6月23日幽門側胃切除を行った。15×15mmのII a早期癌で粘膜内癌であった(図3)。

以後外来で経過観察中であったが、1997年7月頃鼻前庭部に腫瘍が出現し、徐々に腫大したため8月28日皮膚科を紹介した。腫瘍はドーム状で弾性硬の角栓のある常色からやや黄色調の腫瘍で、10×8×2mmの大きさであった。9月3日局麻下に腫瘍摘出術を施行した。病理組織学的には腫瘍の辺縁は口唇状に菲薄化し

た表皮に覆われ、下方から乳頭腫状の有棘細胞増殖が見られ、中心角化物が充満していた。表皮には角化珠や異型細胞があり、基底部に不規則な表皮増殖島が見られ、一見浸潤をうかがわせる炎症反応を伴うくずれ

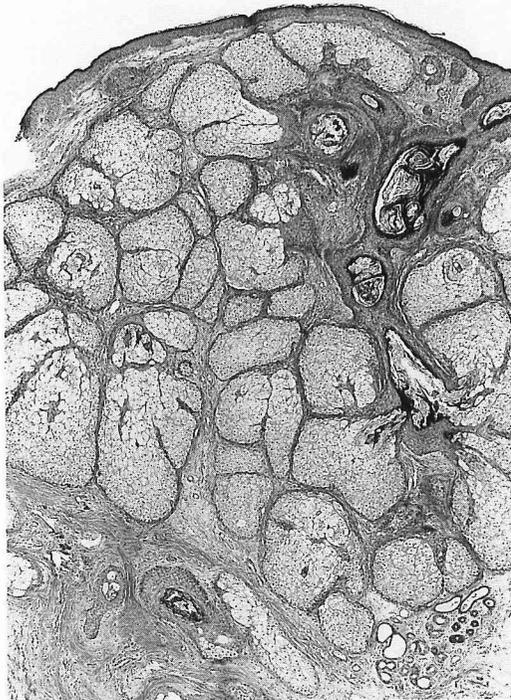


図6 脂腺増殖症の病理組織像 (HE 染色×10)
成熟した脂腺小葉の集合からなる過形成病変。

が認められた。病理学的診断はケラトアクトーマであった (図4)。また、患者の顔面には米粒大から小指頭大までの正常皮膚色ドーム状の隆起した結節が多発していた (図5)。これらは異型を示さない成熟した大小の脂腺小葉の集まりからなる脂腺増殖症 (図6) であった。1997年2月28日言語障害が出現、当院脳神経外科を受診した。CT, MRI で左 sylvian fissure を中心に腫瘍像 (図7) があり、3月13日開頭腫瘍摘出術を施行した。組織学的に糸球体様に小血管が増生する細胞密度の高い壊死を伴う非上皮性腫瘍であった。核細胞比大、核の多形性と異型が強く、時

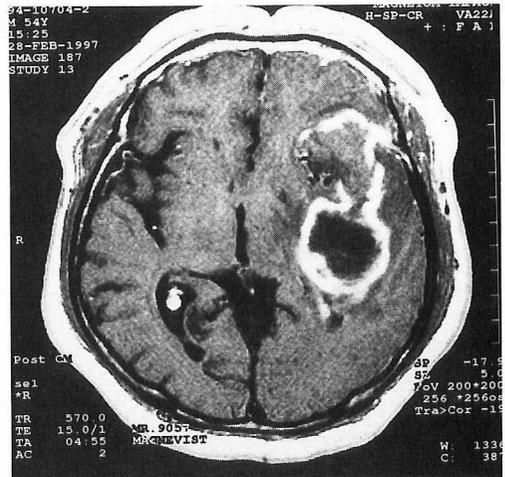


図7 頭部 MRI
左シルヴィウス裂を中心に腫瘍像が認められる。

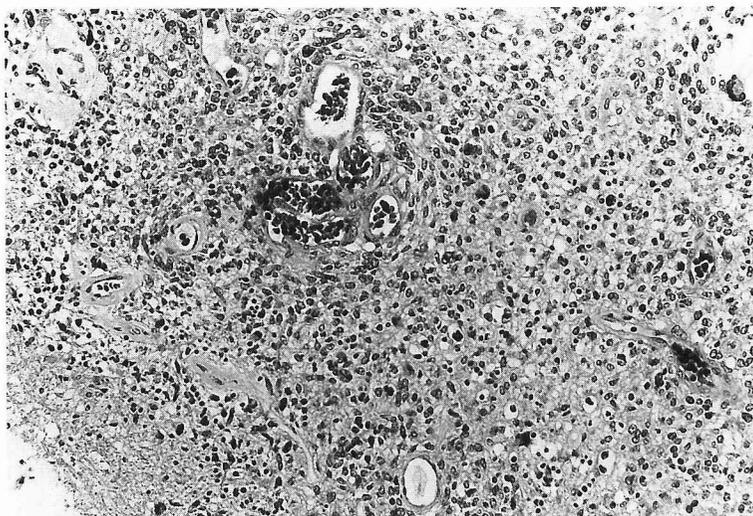


図8 膠芽腫の病理組織像
(HE 染色×50)
小血管が増生し、壊死を伴う細胞密度の高い核の多形性の強い腫瘍で、辺縁に巣状の壊死を示す。

表 1 Muir-Torre 症候群の本邦報告例

No	報告者	年齢	性	内 蔵 腫 瘍		発症時期	皮 膚 腫 瘍		転 帰	家 族 歴	文 献
				発 生 部 位	発 症 時 期		種 類	部 位			
1	多田ら	40	M	横行結腸癌	2年前	脂腺腫(7個) 脂腺癌(1個)	顔面	約3年生存	母：子宮癌 結腸ポリープ	皮膚病診療 10: 419, 1988	
2	竹崎ら	52	M	結腸癌	1年前	脂腺増殖症(3個) 脂腺上皮癌(1個)	前額2個 背部1個 顔面	7年生存	不明	西日皮膚 51: 595, 1989	
3	市来ら	45	M	右結腸癌	4年前	脂腺腫(1個)	顔面	5年生存	父：結腸癌	皮膚臨床 32: 199, 1990	
4	沼原ら	62	M	右結腸癌	10年前	脂腺上皮腫(1個) 基底細胞癌(1個)	顔面	13年生存		皮膚臨床 33: 285, 1991	
5	Naritaら	69	M	前立腺癌 結腸癌 咽頭癌 十二指腸癌	12年前	脂腺腫(2個) ケラトアカントーマ(2個) 日光角化症(多数)	顔面	14年生存	母：胃癌 長女：結腸癌・膀胱癌 次女：胃癌 長男：脳腫瘍	J Dermatol 19: 105, 1992	
6	西ら	37	F	子宮内腺癌 左卵巢癌	4ヵ月後	脂腺癌	臀部	不明	母：脳腫瘍	東北整炎外紀 30: 447, 1987	
7	山本ら	64	M	直腸癌 転移性肝癌	8ヵ月前	ケラトアカントーマ(多数)	顔面 上背・手 背	8ヵ月観察 生存	父：膀胱癌	日皮会誌 104: 1050, 1994	
8	川合ら	71	M	膀胱癌 早期胃癌 結腸ポリープ	10年前 4年前 2年前	脂腺腫(1個)	顔面	5年生存	兄：胃癌	日皮会誌 104: 1185, 1994	
9	栗田ら	64	M	多発性胃癌 多発性結腸癌	不明	脂腺腫(5個)	顔面4個 頸部1個	不明	不明	日皮会誌 105: 763, 1995	
10	岡田ら	60	M	右結腸癌	2年前	脂腺腫(1個)	顔面	3年生存	父：胃癌	皮膚臨床 38: 1875, 1996	
11	市原ら	71	M	膀胱癌 胃癌 上行結腸ポリープ(2個)	10年前 4年前 4年前・2年前	脂腺腫(1個)	顔面	10年生存	兄：胃癌	皮膚臨床 38: 1871, 1996	
12	市原ら	61	M	回盲部結腸癌 結腸ポリープ	7年前 1年前・2年前	ケラトアカントーマ(3個)	左鼠径部	7年生存	母：消化器癌 兄：肺癌 姉：結腸癌	皮膚臨床 38: 1871, 1996	
13	自録例	55	M	結腸癌(多発性) 結腸ポリープ 胃癌 脳腫瘍	3年5ヵ月前 3年4ヵ月前 6ヵ月前	ケラトアカントーマ(2個) 脂腺増殖症	顔面 頸部	3年10月死	母：大腸癌 妹：直腸癌 次女：甲状腺癌		

に多核巨細胞の混じった腫瘍細胞は突起を持つものが多く、胞体も好酸性であった。間質はところどころ浮腫性、嚢胞状な変性も加わっていた。血管周囲、壊死に沿った核の柵状配列もみられ、膠芽腫であった(図8)。

術後フェロン300万単位5日間連続投与を5クール施行した。また、5月22日より総計60Gyの放射線治療を行ったが、失語症、尿便失禁があり、膠芽腫の再発も確認されたため、外来で観察中であったが、1998年3月20日、脳腫瘍のため死亡した。

なお、脳外科入院中前頸部に8×5mmの桃色調の腫瘍が出現し、切除した。病理組織学的にケラトアkantomaであった。

以上のことから Muir-Torre 症候群と診断し、染色体検査を行ったが正常男性核型で異常はなかった。

III 考 察

Muir-Torre 症候群は脂腺腫、ケラトアkantoma及び皮膚癌等の多発性皮膚腫瘍と大腸癌をはじめとする多発あるいは重複する内臓悪性腫瘍を合併する遺伝性疾患である。自験例では2年7カ月、3年5カ月後に発生した多発のケラトアkantomaと脂腺増殖症がみられた。単発のケラトアkantomaを本症候群に含めることには賛否両論があるが、SchwartzとTorre⁹⁾の診断基準によると多発性ケラトアkantomaと多発性内臓癌の合併も含まれている。さらに、家族歴において癌多発家系であることも合わせ、本症候群の特徴に合致するものであり、診断に関して Muir-Torre 症候群とすることに問題はないと考えられる。

本邦における Muir-Torre 症候群は著者が調べた限り自験例を含め13例の報告があるにすぎない(表1)。しかし、本症候群は欧米では多数の報告例があり、CohenとKohn³⁾が集計した120例では発症年齢が23歳から89歳で、男女比が3:2と男性に優位であった。本邦の13例の報告例では女性は1例で、男性が12例であった。年齢分布は37歳から71歳で、平均57.7歳と比較的若い年齢層に多い傾向を示した。

本症候群における内臓悪性腫瘍は、CohenとKohn³⁾によると120例中235個の内臓悪性腫瘍の発生臓器は結腸105個、直腸14個で大腸癌が51%を占めていた。次いで膀胱癌19個、子宮癌12個で泌尿生殖器癌が多かった。本邦報告例でも13例23個の内臓悪性腫瘍のうち、大腸癌は10個と最も多く、泌尿生殖器癌5個、胃癌4個と多かった。自験例のように重複癌発生例は

6例で、脳腫瘍合併例はなかった。

一般に多発性大腸ポリポシスに脳腫瘍を合併する場合は Turcot 症候群と診断される。しかし、Turcot 症候群の大腸病変の特徴¹⁾として①大腸ポリリーブの数は100個程度。②大腸全域に散在性に最大径3cm以上の大きなポリリーブが存在する。③若年のうちに大腸癌が発生する。以上の3点を挙げている。自験例の大腸ポリリーブは5個と少なく、最大径も14mm程度で小さく、年齢も55歳と若年ではないことから Turcot 症候群とするには問題がある。

皮膚腫瘍と内臓悪性腫瘍の発症時期を検討すると、本邦例では内臓悪性腫瘍が6月から10年の期間で皮膚腫瘍に先行し、症例6の1例が皮膚腫瘍が悪性腫瘍に先行している。自験例では大腸癌発見より2年7カ月、3年5カ月後にケラトアkantomaが発生している。また、CohenとKohn³⁾の集計では、皮膚腫瘍の先行13例、結腸癌の先行31例、同時発見4例、Banse-Kupinら¹⁰⁾の18例の報告では、皮膚腫瘍先行7例、内臓悪性腫瘍先行9例、同時発見2例であった。以上のように皮膚腫瘍の先行例が少ないことから、内臓悪性腫瘍のデルマトロームとしての意義はそれほど高くないと主張する報告者⁶⁾もいる。

皮膚腫瘍の発生部位は顔面が13例中11例と圧倒的に多く、8例が多発性で、5例が単発であった。種類も様々で、脂腺腫6例、脂腺癌2例、脂腺増殖症2例、ケラトアkantoma4例、脂腺癌2例、基底細胞癌、脂腺上皮腫、日光角化症各1例などであった。CohenとKohn³⁾によると脂腺腫62例、脂腺上皮腫25例、脂腺癌27例とほぼ本邦例と同様な傾向にある。自験例は表皮系の腫瘍であるケラトアkantomaが多発し、脂腺増殖症も伴っていた。本症候群にみられる皮膚腫瘍は皮脂腺腫が多いが、自験例のような脂腺増殖症の合併の報告もある⁷⁾。

本症候群は内臓悪性腫瘍に多発性脂腺腫瘍が合併することが強調されているが、単発性脂腺腫瘍でも内臓悪性腫瘍との合併例も決して少なくなく、たとえ単発であっても本症候群の可能性のあることを推測し、内臓悪性腫瘍の検査を行うべきであろう⁸⁾。

本症候群の内臓悪性腫瘍の特徴として、多発あるいは重複癌が多いこと、また結腸癌の特徴¹⁾として、50歳代を中心に発生の傾向があり、脾彎曲部より近位側の大腸に多いこと、転移が少なく、高率に結腸ポリリーブを合併すること、予後は良好であることが挙げられ、自験例は本症候群の結腸癌の特徴に合致していた。表

1に示すように、本邦報告例の転帰として自験例を除いて悪性腫瘍切除後8カ月から14年生存しており、予後は良いことがわかる。しかし、唯一死亡した自験例は大腸癌の再発はなく、膠芽腫再発による死亡であり、本例の大腸癌の予後の良いことには変わりはない。

自験例では染色体検査で異常は認めず、過去の報告でも異常は両症候群ともに報告されていない。本症候群と近縁疾患である遺伝性非ポリポーシス性大腸癌⁹⁾は、DNAのミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞変異が、遺伝性非ポリポーシス性大腸癌患者において確認され、原因遺伝子と考えられている。ミスマッチ修復遺伝子には、現在までのところ、hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, GTBPの5種のものが単離同定されている。一方、Muir-Torre症候群でも同じく、hMSH2, hMLH1が同定され、本症候群は、分子遺伝学的特質にheterogenousであるが、その一部は、遺伝性非ポリポーシス性大腸癌の亜型と考えられるよう

になった。さらに、Turcot症候群では、APC遺伝子またはミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞変異が明らかにされており、本症候群も遺伝性非ポリポーシス性大腸癌の亜型と考えられるようになった。

以上から、遺伝性非ポリポーシス性大腸癌、Muir-Torre症候群、Turcot症候群は、近縁の疾患であり、表現型の差であると考えられる。今後、さらに分子生物学のアプローチにより本疾患の病態が解明されるものと思われる。

IV 結 語

内臓悪性腫瘍の家族歴があり、多発性大腸癌、胃癌、膠芽腫に顔面、頸部にケラトアカントーマ、脂腺増殖症を合併した52歳男性のMuir-Torre症候群の1例を報告した。また、現在までに本邦で報告されているMuir-Torre症候群12例と合わせて文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Schwartz RA, Torre DP: The Muir-Torre syndrome, A 25-year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 33: 90-104, 1995
- 2) 多田 茂, 井上勝平: Muir-Torre症候群. *皮膚病診療* 10: 419-422, 1988
- 3) Cohen PR, Kohn SR: Association of sebaceous gland tumors and internal malignancy: The Muir-Torre syndrome. *Am J Med* 90: 606-613, 1991
- 4) Ito H, Osato K: Turcot's syndrome and its characteristic colonic manifestations. *Dis Colon Rectum* 28: 399-402, 1985
- 5) Banse-Kupin L, Morales A, Barlow M: Torre's syndrome, report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 10: 803-817, 1984
- 6) 岡田知善, 原 弘之, 本庄三知夫, 森嶋隆文, 高野祐策: Muir-Torre症候群. *皮膚臨床* 38: 1875-1879, 1996
- 7) 竹崎伸一郎, 浅井俊弥, 音山和宣, 西山茂夫, 山尾哲彦, 大谷剛正, 比企能樹: Muir-Torre症候群. *西日本皮膚* 51: 595-596, 1989
- 8) Finan MC, Connolly SM: Sebaceous gland tumors and systemic disease: a clinicopathologic analysis. *Medicine (Baltimore)* 63: 232-242, 1984
- 9) 富田尚裕, 関本貢嗣, 大植雅之, 辻江正樹, 川端雄一, 門田守人: 遺伝性非ポリポーシス性大腸癌. *臨床科学* 34: 307-315, 1998

(10. 3. 26 受稿)