

Case33-2005: A 43-year-old man with lower gastrointestinal bleeding

(Volume 353;17 1836-1844)

今回の症例はかなり長い経過の主訴を持ち、また複数回の侵襲的治療がなされ、ポリープと血管拡張性病変の存在が重要であることはほぼ確定的であるので、鑑別診断の範囲としては以下になるだろう。

【鑑別診断】

メッケル憩室 消化管内視鏡検査より否定的

痔核 経過および消化管内視鏡検査より否定的

消化管悪性腫瘍 年一度の消化管内視鏡検査を何度も施行しているが進行した腫瘍を示唆する所見は無い。経過に合わない。

炎症性腸疾患

潰瘍性大腸炎 慢性の消化管出血をきたしうるが、すでに結腸全摘施行しており、現在の臨床症状に合わず否定的。

クローン病 やはり慢性の消化管出血をきたしうるが、これまでの内視鏡所見および現在の臨床症状に合わず否定的。

血管拡張性病変

青色ゴムマリ症候群 先天性の静脈奇形が多発する疾患であり慢性の消化管出血をきたすが、頭頸部を中心に押すとくぼむ青色の丘疹が多発する特徴がこの症例では見られない。

Kippel-Trenauney-Weber 症候群 症状として慢性消化管出血をきたしうるが、血管腫とその下の筋肉の発育異常を呈するという特徴が見られない。

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Osler Rendu Weber 病)

今回の症例では血管撮影にて鼻粘膜、口腔内に、CT にて肺、肝臓に血管奇形の存在が示唆されていた。この疾患は常染色体優性遺伝形式を示し、複数の臓器に毛細血管拡張性病変を生じるが、その本質は動静脈奇形である。全症例の 95% 以上に鼻病変があり、80% 以上で皮膚病変、約 30% で肺病変、約 10% で脳病変、約 30% で肝臓病変を認める。TGF β 及び 受容体と関連して血管内皮細胞に優先的に発現している endoglin の異常、activin receptor kinase の異常が知られている。

遺伝性出血性末梢血管拡張症における消化管出血は全症例の 30 ~ 40% でみられ、そして 40 代から 50 代ではっきりすることが多い。典型的には出血は胃もしくは小腸の近位部にみられる。今回の症例の経過、画像所見とよく符合する。

ポリポーシス

家族性大腸線種症 (Gardner 症候群、Turcot 症候群) 大腸に腺腫性ポリープが多発する疾患。病変上部消化管にも多発していること、また摘出ポリープが過誤腫様であったことから否定的である。また横紋筋肉腫などの骨軟部腫瘍、脳腫瘍などの合併が無いことより Gardner 症候群、Turcot 症候群も否定的。

Cowden 病 多発性過誤腫症候群の別名通り、過誤腫性ポリープを消化管に生じるが、それよりもむしろ毛根鞘腫、乳癌、甲状腺腫、甲状腺癌、の合併の頻度が高いとされ、それらは今回の患者に出現していない。

Bannayan-Ruvalcaba-Riley 症候群 過誤腫性ポリポーシスに加えて精神遅滞、小頭症、脂肪腫を合併する。今回の症例の精神遅滞は明らかに小児期の敗血症の後遺症と考えられ、またそのほかの所見も認めないため否定的。

Peutz-Jeghers 症候群 常染色体優性遺伝形式をとり、過誤腫性のポリポーシスを形成するが、特徴的な唇などの色素沈着がこの症例には見られず否定的である。

Cronkhite-Canada 症候群 Peutz-Jeghers 症候群とは異なる、皮膚が黒ずむような色素沈着、爪甲の萎縮、頭髮、眉毛、腋毛の脱毛が見られるが、本症例ではこれらの所見がないので否定的である。

若年性ポリポーシス 若年性ポリープは非腫瘍性の過誤腫性病変であり、小児の結腸ポリープとしてしばしば散発し通常孤発性であり今回の症例に合致しない。ところが多発しているような場合、以下の基準を満たせば若年性ポリポーシスとして扱うことができる。結腸、直腸に 5 個以上のポリープを認めた場合。消化管全域にポリープを認める 若年性ポリポーシスの家族歴を持つものに 1 個以上のポリープを認めた場合。今回の症例はこれらすべてを満たしていた。若年性ポリポーシスは常染色体優性遺伝形式を示すが、22% の症例では家族歴を持たない。

若年性ポリポシスの患者の約 23%は第 18 染色体の癌抑制遺伝子である MADH4 の生殖細胞由来の変異をもつ。さらに約 20%の患者は骨形態発生タンパク 型受容体である BMPR1A の生殖細胞由来変異を持つ。両者は TGF のシグナル伝達にかかわっている。MADH4 遺伝子の変異を持つ患者に特徴的なことが 2 つあり、ひとつは胃のポリポシスで、86 例中 57 例に見られた。これに対し BMPR1A 遺伝子の変異を持つ症例ではその頻度は 10 から 20% であると報告されている。そして MADH4 遺伝子変異のポリポシスのもうひとつの特徴は遺伝性出血性毛細血管拡張症である。それゆえ、この患者および母親はどちらもおそらく MADH4 遺伝子変異による若年性ポリポシスと遺伝性出血性末梢血管拡張症があり、これが両者の臨床症状の原因であろうと推測された

【臨床的診断】

遺伝性出血性末梢血管拡張症および若年性ポリポシス

【診断的技法】

上部消化管内視鏡及び S 状結腸鏡検査でのポリープ生検及び MADH4 遺伝子解析。

【検査結果】

初めにこれまでの代表的なポリープの病理所見を示す (Fig1)

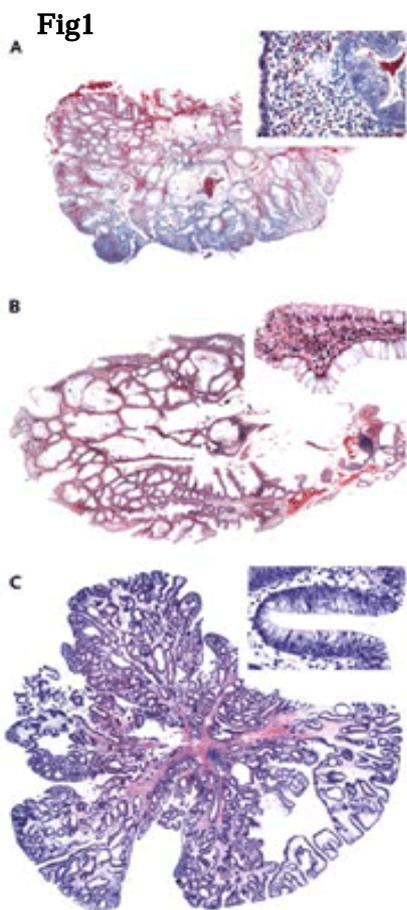


Fig1 この症例の経過上代表的な病理組織像を示す

A 5 歳のときの写真を示すと不整に拡張した腺をともなう炎症性的上皮性のポリープである。ポリープに異型性はなく明らかな間葉性成分も認めない。そして孤発性若年性ポリープの特徴である顕著に嚢胞状に拡張した腺や上皮下の顆粒状組織もみとめない。

B 年月が経ち、患者の消化管ポリープはより増殖性を強め最終的には異型性を伴う表現形となってきた。に示すように患者が 10 代のころに採られたポリープは不整な絨毛状の表面構造をもつ顕著な上皮細胞の増殖をみる。ポリープには炎症の顕著なものや間葉系の成分はなく、異型性もみとめない。

C 38 歳時に摘出されたポリープには小さく密に、軽度異形成を伴う腺が均等に並んでいる。生検標本、ポリープそのものにも血管病変は認めなかった。しかしながらいくつかの上部消化管内視鏡検査では胃粘膜の毛細血管拡張部位の存在が認められた

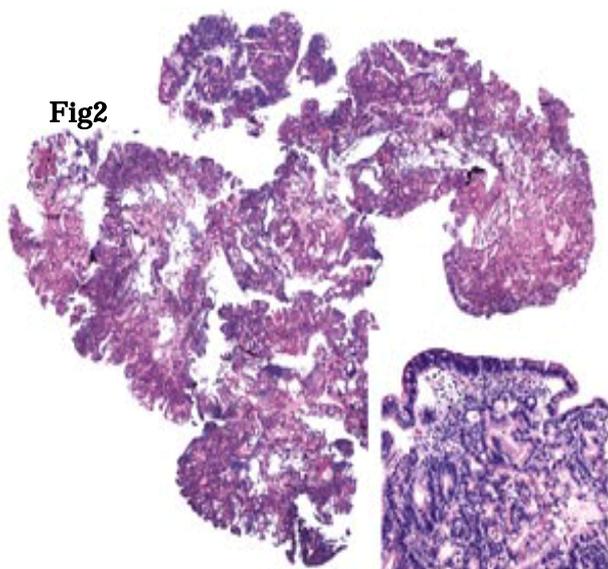


Fig2 今回入院時に切除されたポリープ

今回入院時の診断的検査はポリペクトミーを伴う上下部消化管内視鏡検査である。内視鏡的に切除された十二指腸のポリープは径 2.1cm の大きさで、びまん性に異形成を認めた。(Fig3) 総合的な増殖形態は Fig2 にしめした腺腫様の直腸ポリープに類似していたが、十二指腸ポリープの方は顕著な核の変異と高度異形成と粘膜内癌をふくむ不整な背中合わせの腺管をもつなど、より高度の異形成を示していた。多数のスライスを作成したが浸潤癌成分は認められなかった。

解析の結果 MADH4 遺伝子変異による、若年性ポリポースと遺伝性出血性末梢血管拡張症であることがわかった。MADH4 の遺伝子解析でコドン 534 に変異が見つかった。

【治療に関する討論】

遺伝性出血性末梢血管拡張症の患者のケアは原則的には動静脈奇形の合併症を予防することと、消化管出血と鼻出血にたいして適切な対応を行うことになる。この症例のように遺伝性出血性末梢血管拡張症で肺の動静脈奇形を伴う場合は脳血管障害、脳膿瘍、呼吸困難などをさまざまな合併症を起こす可能性がある。

侵襲的な手術を避けて肺の奇形部位を塞栓するために interventional radiology の手法が用いられようになり、造影エコーでスクリーニング検査が効果的に行うことができ、感度は約 70%とされている。これにより径 3mm 以上の血管奇形については治療のために血管撮影及び塞栓術を行えるとしている。

肝臓の血管奇形についてであるが、全症例の約 30%にみられるとされている。しかし臨床的に問題となるケースはずっと少なく、その中では高拍出量によるうっ血性心不全、胆道系の多発性の狭窄、門脈圧亢進症が重要である。経カテーテルでの血管奇形の閉塞手技は低い成功率と高い合併症、死亡率に終わっている。結果として肝臓に重大な合併症をもつ遺伝性出血性末梢血管拡張症の患者にすすめられる治療は肝移植である。

ポリポースの治療はそのサイズ個数、存在箇所に依存して変わる。孤発型と違い、腺腫成分を次第に含むようになるため、長期的に考えると腺癌の発生が問題となる。若年性ポリポースの患者の大腸癌の生涯リスクは 17% ~ 38%と見積もられている。大腸癌と診断された年齢の平均は 34 歳である。また上部消化管癌の生涯リスクは 15 ~ 21%と見積もられている。すべての消化管癌のリスクの総和は 46 ~ 55%となる。

患者が 15 歳になるのを目安として大腸内視鏡検査による探索と全てのポリペクトミーを行うべきである。全てのポリープを切除したとしても 2,3 年間隔での検査を繰り返すべきである。ポリープの根元が切除可能であるうちはポリペクトミーでよいが、さもなければこの患者のように結腸切除が勧められる。術式は直腸にポリープがない状態にできるならば結腸全摘術がよいだろう。

上部消化管病変についてのケアはより問題となり、やはり患者は 15 歳までに全てのポリープの切除を伴う上部消化管内視鏡検査を受けるべきで、ポリープがなくなっても 2,3 年間隔での検査を繰り返すべきである。ポリープの基部が拡大して異形成や癌への進展を認めたら、胃の部分あるいは全摘出が必要となる。

患者の母親が 40 歳代なかばでポリープ部位から浸潤性の十二指腸癌が発生し、所属リンパ節転移をきたしたことは非常に重要であり、患者の親族への遺伝カウンセリングも視野に入れる必要がある。

【経過】

今回の症例では肺病変による今後の合併症予防に肺血管撮影とカテーテルによる塞栓術が勧められた。二箇所の十二指腸病変からは粘膜内癌が見つかったため、臍頭十二指腸切除術を行うべきと強く検討された。患者は初め、手術を拒否していた。この患者の肝臓病変は幸いにして治療を要するものではなかった。

今回入院の 8 ヶ月後、肺動静脈奇形の最大のものに対して塞栓術と血管撮影が成功裡に行われた。同時におこなわれた内視鏡検査では大腸、回腸遠位、胃にポリープと毛細血管拡張は認めなかった。

2 ヶ月後、(今回入院 1 年後)臍頭十二指腸切除術が施行され十二指腸病変は摘出された。検体には多数のポリープが認められ異形成と粘膜内癌を伴っていたが、浸潤癌は認めなかった。患者はいまも鼻出血をくり返し、鉄欠乏性貧血の状態が続いている。

【最終診断】

MADH4 遺伝子の germ-line 変異に基づく、粘膜内癌と異形成を伴った非定型若年性ポリポースおよび遺伝性出血性末梢血管拡張症