

消化管癌を合併したクローン病の2例

河内 修司*	蔵原 晃一	大城 由美**
高橋 郁雄***	八板 弘樹*	森下 寿文
長末 智寛	久能 宣昭	阿部 洋文
原田 英	岩崎 一秀	淵上 忠彦

要 旨

【症例1】39歳，女性．15歳時に大腸型クローン病（CD）と診断．注腸X線造影および大腸内視鏡検査で横行結腸に高度狭窄を認め，横行結腸部分切除術を施行．狭窄部は漿膜下層まで浸潤した粘液癌で，周囲には dysplasia を伴っていた．手術11ヶ月後に両側卵巣と腹膜に転移性病変を認め両側付属器切除を実施．初回手術より3.1年経過し化学療法継続中である．

【症例2】41歳，男性．27歳時に小腸型CDと診断．小腸X線造影検査で回腸終末部の高度狭小化と口側腸管に周堤様隆起を認めた．大網や腸間膜に多発する小結節が存在し病理組織所見で印環細胞癌を認め，小腸癌の腹膜播種と診断．術後1.3年で原病死した．本邦ではCDに合併する癌は痔瘻癌を含む直腸肛門管癌が多いと報告され，小腸癌や大腸癌合併の報告は稀であり，文献的考察を加えて報告する．

はじめに

近年，クローン病（Crohn's disease；CD）に合併した小腸癌・大腸癌に関するメタ解析が欧米から報告^{1)~3)}され，潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis；UC）と同様に発癌のリスクが高いことが示された．本邦でもCD有病率の上昇に伴い，

小腸癌・大腸癌合併例の報告が増加している⁴⁾．しかし，CDに合併した小腸癌・大腸癌は進行癌での発見が多く，現在も適切なサーベイランスプログラムが確立していない．今回，消化管癌を合併したCD2例（大腸癌1例，小腸癌1例）を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

症 例

【症例1】

39歳，女性

主 訴：便秘，腹部膨満感，食欲不振

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：15歳時に大腸型CDと診断され，1992年9月（20歳時）より当センターで加療を開始した．大腸および肛門病変のため頻回の入院加療（主に完全静脈栄養療法）を要したが，1995年以降は臨床的寛解を維持し経腸栄養療法を自己中止した．その後は不定期受診となりサラゾスルファピリジン内服を継続していた．2002年に実施した注腸X線造影検査で横行結腸に狭小化を認めたが，以後の検査は拒否された．2011年6月頃より便秘，腹部膨満感，食欲不振が出現し同年8月当センターに入院した．注腸X線造影検査で横行結腸脾彎曲部に高度の狭小化とその周囲に炎症性ポリープと思われる小隆起の多発（Fig. 1a）を認め，大腸内視鏡検査

*松山赤十字病院 胃腸センター

**松山赤十字病院 病理診断科

***松山赤十字病院 外科

では同部に上皮性変化を疑う所見を認めた(**Fig. 1b, c**) が、生検は残渣のため実施不可能であった。病変口側への造影剤流入や内視鏡通過は不可能であった。入院時検査成績では、Hb 10.6 g/dl, MCV 74.3 fl, 総蛋白 5.8 g/dl, Alb 2.8 g/dl, CRP 11.7 mg/dl と小球性低色素性貧血、低蛋白・低アルブミン血症、腸閉塞症状に起因すると思われる高度炎症所見を認めたが、その他に異常所見は認めず、腫瘍マーカーはCEA: 2.0 ng/ml, CA19-9: 21.6 U/ml と正常範囲内であった。腹部造影CTでは横行結腸の高度狭窄化と腸管壁肥厚、口側腸管の軽度拡張、周囲脂肪織混濁を認めたが、病的リンパ節腫大、遠隔転移巣、腹水は認めなかった。横行結腸の難治性腸管狭窄として相対的手術適応と判断し、横行結腸部分切除術を施行した。狭窄部には全周性に2型進行

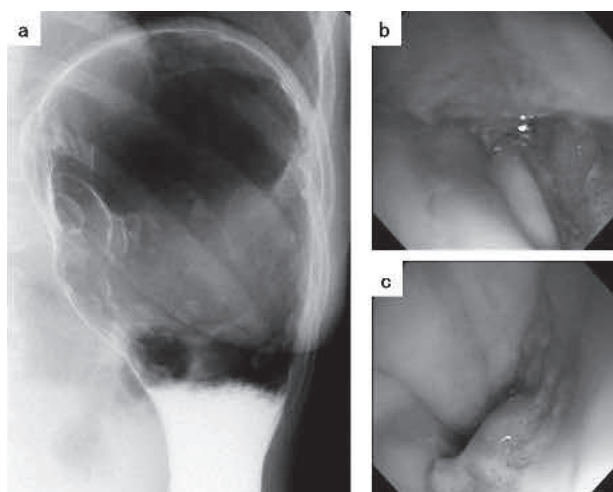


Fig. 1 注腸 X 線造影および大腸内視鏡検査所見

- a 横行結腸に高度狭窄とその周囲に炎症性ポリープと思われる多発小隆起を認める。
- b, c 同部では一部に上皮性変化を疑う所見を認める。

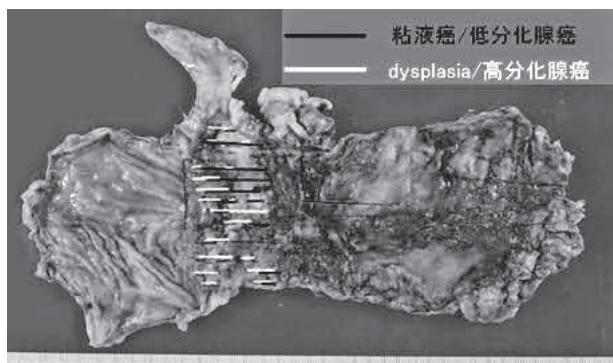


Fig. 2 大腸切除標本肉眼所見

癌を認めた (**Fig. 2**)。病理組織学的には、乳頭状隆起部では dysplasia・高分化腺癌、浸潤部では主に粘液癌・低分化腺癌を認め、漿膜下層まで浸潤していた (**Fig. 3a~e**)。また、印環細胞の増殖も認めた。腫瘍口側には fissuring ulcer やそれに伴う膿瘍と肉芽腫も散見され、CD の所見を認めた。リンパ管や神経周囲浸潤を介し漿膜下層からリンパ節周囲脂肪組織へ深く浸潤しており (**Fig. 3f**)、最終病理診断は、Adenocarcinoma, pSS, associated with Crohn's disease ; transverse colon, 8.0×3.5 cm, type 2, adenocarcinoma, muc>tub1>por2, pSS, int, INFc, ly2, v0, pPM0, pDM0. Metastasis of adenocarcinoma ; lymph nodes ; pN1b : # 221 (2/8), # 222L (1/3), # 222R (0/18), # 223 (0/3) であり、Stage III a (SS, N1, M0) と診断した。横行結腸部分切除、D3 リンパ節郭清、人工肛門造設術を実施し、術後より化学療法 (ホリナート・テガフル・ウラシル療法) を開始した。後日人工肛門閉鎖術を実施し、化学療法は6ヶ月 (5サイクル) で終了した。手術11ヶ月後の骨盤部造影MRI検査で濃染される充実成分に富んだ腫瘤 (**Fig. 4a**) を認め、両付属器由来の腫瘍が疑われた。腫瘍マーカーはCEA: 1.2 ng/ml, CA19-9: 15.7 U/ml, CA 125: 8.4 U/ml と正常範囲内であった。腹腔鏡補助下両側付属器切除術を実施したところ、播種と思われる小結節を腹膜、卵巣周囲、腸管表面の広範囲に認め、両卵巣 (**Fig. 4b**) と腹膜結節には大腸癌と同様の

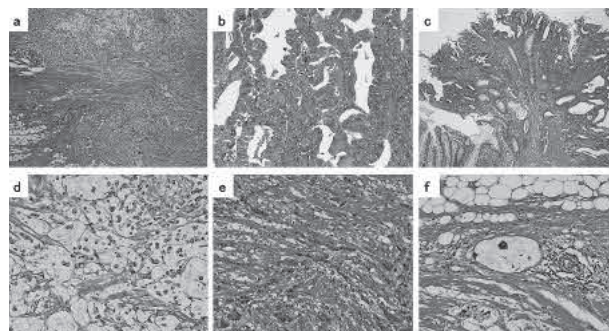


Fig. 3 病理組織所見

- a 漿膜下層浸潤 (HE, ×40)
- b tub1 (HE, ×200)
- c dysplasia (HE, ×40)
- d muc (HE, ×200)
- e por2 (HE, ×200)
- f リンパ管侵襲 (HE, ×200)

印環細胞の増殖 (**Fig. 4c**) を認め、免疫染色で染色態度が同様 (CK20(+), EMA(+), vimentin (-)) であり、大腸癌の転移による典型的な Krukenberg 腫瘍および腹膜播種と診断した。術後より TS-1/L-OHP/bevacizumab の化学療法を開始し、現在 (2014年11月)、初回手術より3.1年経過し、外来で化学療法を継続している。

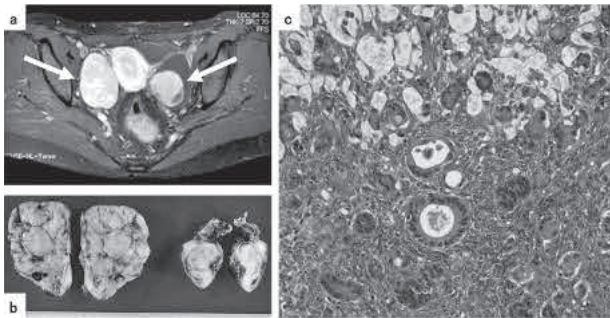


Fig. 4 両卵巣のMRI画像および切除標本の肉眼・病理組織所見

- a 造影MRI検査で濃染される充実成分に富んだ腫瘍 (矢印) を認める。
- b 切除後の両側付属器 (左: 右卵巣 10 cm, 右: 左卵巣 5 cm)。
- c 印環細胞の増殖を認める (HE, ×20)。

【症例2】

41歳, 男性

主訴: 腹部膨満感

既往歴: 25歳時に肛門周囲膿瘍の手術

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 27歳時に小腸型CDと診断され、主病変は回腸終末部であった。経腸栄養療法を実施し長

期に臨床的寛解を維持したため、2000年(39歳時)に経腸栄養療法を自己中止した。X線造影検査による定期的な経過観察を行っていたが、回腸終末部における狭窄の進展は明らかでなかった (**Fig. 5**)。2002年4月頃より腹部膨満感が出現し同年5月当センターに入院した。小腸X線造影検査で回腸終末部に全周性狭窄を認めた。同部には潰瘍と周堤様隆起を認め、口側腸管の拡張を伴っていた (**Fig. 6**)。CEAは2.2 ng/mlと正常範囲内であったが、CA19-9は62.2 U/mlと上昇していた。回腸終末部の難治性腸管狭窄として相対的手術適応と判断し、回盲部切除術の予定で手術を開始したところ、開腹時に大網、腸間膜、ダグラス窩に多発する

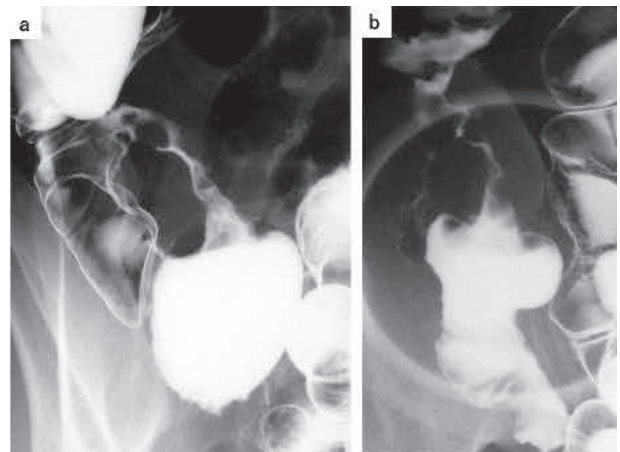


Fig. 6 小腸X線造影検査所見 (診断より11年7ヶ月後)
a, b 回腸終末部に全周性狭窄像と潰瘍を認め、周堤様隆起と口側腸管の拡張を伴っていた。

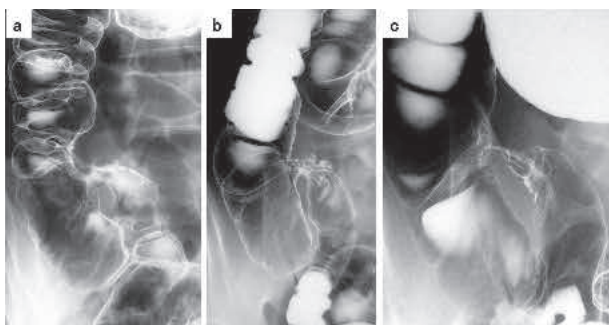


Fig. 5 回腸終末部の狭窄部の経時的变化

- a 診断時
- b 2年5ヶ月後
- c 8年3ヶ月後

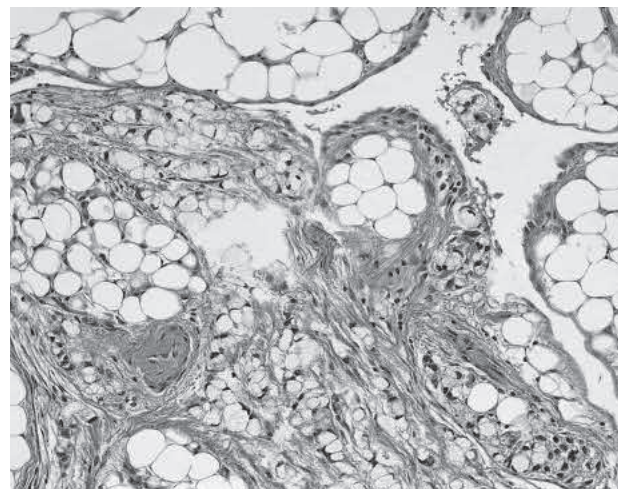


Fig. 7 病理組織所見

大網に存在する白色調隆起に印環細胞癌を認めた (HE, ×20)。

白色調小結節を認めた。同部位の術中迅速病理組織所見および腹水細胞診で印環細胞癌を認め (Fig. 7), 回腸終末部の小腸癌による腹膜播種 (Stage IV) と診断した。切除不能と判断し, 狭窄部口側の回腸と横行結腸のバイパス術を実施後, 術後化学療法 (TS-1/CDDP) を行ったが術後1.3年で原病死した。

考 察

CDでは小腸・大腸を併せた癌の合併率が高く²⁾, 特に長期経過例は肛門部癌を含む小腸癌・大腸癌の高危険群と認識されている。

欧米のCD患者を対象としたメタ解析では, CDにおける大腸癌の相対危険度 (relative risk; RR) は2.5と一般人口と比べ有意に高く²⁾, 大腸型CDに限るとRRは4.5とさらに高くなり, 累積発生率は10年:2.6%, 20年:5.6%, 30年:8.3%であり, UCと同等の発癌リスクを有している¹⁾。大腸癌を合併したCDの特徴として, 若年発症^{1), 2)}, CD長期罹病 (10年以上)^{1), 2), 5)}, 広範な結腸病変⁵⁾, 右側大腸に癌発生が多い^{2), 6)}, などがあげられている。

一方, CDに合併する小腸癌は大腸癌と比べ頻度は低いが, 癌合併のRRは高く²⁾, 危険因子は狭窄・瘻孔を伴う慢性炎症^{7), 8)}, 長期罹病^{7)~9)}, 小腸型 (好発部位は回腸)^{9)~11)}と報告され, 術前診断が困難な場合が多い⁹⁾。

CDに合併する小腸癌・大腸癌の病理組織学特徴として, 欧米・本邦ともに通常の大腸癌と比較し低分化腺癌・粘液癌・印環細胞癌の割合が多く, dysplasiaの合併が多い^{9), 12)~14)}。

一方, 本邦におけるCDに合併した消化管癌110例 (大腸癌62例, 小腸癌18例, 瘻孔癌28例, 分類不能2例)の報告⁴⁾では, 癌診断年齢は中央値46歳, 10年以上の長期罹病例が61%であった。大腸癌は55%が直腸・肛門に存在し, 右側大腸に癌が多いとする欧米の報告²⁾と異なっており, 本邦では痔瘻癌を含む直腸肛門管癌が多いのが特徴とされている^{4), 13), 15)}。小腸癌は12例中11例が回腸癌であった。進行したstageの症例が多く, 観察期間の中央値10.5ヶ月で生存例30例 (担癌例を含む), 死亡例23例と予後不良であった。本邦における単一施

設の解析¹⁶⁾では, CDにおける大腸癌発生の標準化罹患比は3.2であり, 本邦でもCDの大腸癌発生リスクが高いことが示されている。

また, 本邦におけるCDに合併した小腸癌35例の報告¹⁴⁾では, 癌診断時年齢は中央値50歳, CD罹病期間は中央値13.5年とCDに合併した大腸癌症例と同様の傾向であり, 罹患範囲は小腸大腸型8例, 小腸型7例, 発生部位は空腸4例, 回腸20例で, 17例が腸閉塞症状を呈していた。術前診断が可能であった症例は8例, 術中・術後の診断確定は27例であった。dysplasiaは8例で証明されていた。

江崎らは¹⁷⁾, 本報告2例を含む小腸・結腸腫瘍を合併したCD7例のX線・内視鏡所見を遡及的に検討している。CD関連腫瘍は3例が小腸に, 4例が大腸に発生していた。腸閉塞症状を契機に診断された4例全例で腫瘍はX線下に全周性狭窄の像を呈し, 3例 (うち1例は本報告の症例1)は病変肛門側, 1例 (本報告の症例2)は病変口側に周堤様隆起が認められた。一方, CD経過観察目的の消化管検査が診断契機となった3例では, 腫瘍はX線下に境界明瞭な無茎性ないし扁平隆起の像を呈し, 内視鏡下に絨毛状様の表面模様を認めたと報告している。

CDでは腸管狭窄や難治性肛門病変が存在するため, サーベイランスが容易でないのが現状であり, 欧州・米国の診断・治療ガイドラインにもCDに合併する小腸癌・大腸癌に対する有効なサーベイランス法についての言及は乏しい。1980年6月から2014年8月現在まで当センターで治療経験のあるCD246例中, 本報告2例 (0.8%)に小腸癌ないし大腸癌の合併を認めた。CD罹病期間は症例1が24年, 症例2が14年と長期であり, 腸閉塞症状が検査契機となり, 以前よりCDに伴う狭小化と判断していた部位に癌の発生を認めた。CDにおける小腸・大腸の高度狭窄病変においては, 狭窄病変の辺縁の性状に着目し, 腫瘍性変化の有無を注意深く読影する必要がある¹⁷⁾。CDにおける定期的なX線・内視鏡検査は小腸・結腸腫瘍の早期診断に寄与する可能性があり, 特にCDの長期経過例では腫瘍合併の可能性を念頭に置いた厳重な経過観察を行い, 本症における消化管腫瘍の特徴と至適診断法を検討する必要がある¹⁷⁾。

おわりに

消化管癌を合併したCDの2例を報告した。

文 献

- 1) Canavan C. *et al.*: Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* **23**: 1097-1104, 2006.
- 2) Von Roon AC. *et al.*: The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* **50**: 839-855, 2007.
- 3) Laukoetter MG. *et al.*: Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* **15**: 576-583, 2011.
- 4) 篠崎 大: クロウン病と下部消化管癌 本邦の現況. *日本大腸肛門病学会雑誌* **61**: 353-363, 2008.
- 5) Maykel JA. *et al.*: Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum* **49**: 950-957, 2006.
- 6) Stahl TJ. *et al.*: Crohn's disease and carcinoma: increasing justification for surveillance? *Dis Colon Rectum* **35**: 850-856, 1992.
- 7) Partridge SK, Hodin RA: Small bowel adenocarcinoma at a strictureplasty site in a patient with Crohn's disease: report of a case. *Dis Colon Rectum* **47**: 778-781, 2004.
- 8) Lashner BA.: Risk factors for small bowel cancer in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* **37**: 1179-1184, 1992.
- 9) 藤田 穰ほか: 小腸型 Crohn 病に合併し回腸 S 状結腸瘻からの生検で術前診断しえた回腸癌の1例. *胃と腸* **37**: 1067-1075, 2002.
- 10) Greenstein AJ. *et al.*: A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* **48**: 2742-2745, 1981.
- 11) Jess T. *et al.*: Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* **19**: 287-293, 2004.
- 12) Choi PM, Zelig MP.: Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* **35**: 950-954, 1994.
- 13) 杉田 昭: 潰瘍性大腸炎, Crohn 病に合併した小腸, 大腸癌の特徴と予後-第3報-. *厚生科学研究費補助金 難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班. 平成19年度業績集*: 87-89, 2008.
- 14) 野口篤志ほか: 再発を来した Crohn 病関連小腸癌の1例. *胃と腸* **49**: 1339-1345, 2014.
- 15) 杉田 昭ほか: Crohn 病に合併した消化管悪性腫瘍. *胃と腸* **47**: 1537-1544, 2012.
- 16) Yano Y. *et al.*: Risks and clinical features of colorectal cancer complicating Crohn's disease in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol* **23**: 1683-1688, 2008.
- 17) 江崎幹宏ほか: 消化管悪性疾患の特徴 小腸・結腸悪性疾患. *胃と腸* **47**: 1545-1557, 2012.

Cancer of the small and large intestine associated with Crohn's disease ; Report of two cases

Shuji KOCHI*, Koichi KURAHARA, Yumi OSHIRO**, Ikuo TAKAHASHI***, Hiroki YAITA*,
Toshifumi MORISHITA, Tomohiro NAGASUE, Nobuaki KUNOU, Hirofumi ABE, Akira HARADA,
Kazuhide IWASAKI and Tadahiko FUCHIGAMI

*Division of Gastroenterology, Matsuyama Red Cross Hospital

**Department of Pathology, Matsuyama Red Cross Hospital

***Department of Surgery, Matsuyama Red Cross Hospital

Cancer of the small and large intestine associated with long-standing Crohn's disease (CD) are known to occur with high incidence, especially anorectal cancer including cancer with anal fistulae in Japan. However, it is difficult to make an early diagnosis for CD-associated cancer and surveillance programs of cancer for patients with CD have not yet been established. We herein report on two cases of cancer of the small and large intestine that were associated with CD.

CASE 1: A 39-year-old woman, with a 24-year history of colonic CD was admitted with intestinal obstruction due to the stenosis of transverse colon. She underwent partial resection of the transverse colon. Histological examination of the resected specimen showed mucinous adenocarcinoma invading the subserosa with dysplasia. We diagnosed the patient as having advanced colonic cancer associated with CD. After 11 months of the surgery, metastatic lesions of bilateral ovaries and peritoneum were found. She underwent a laparoscopy-assisted bilateral ovariectomy. During 3.1 years of follow up, she has been alive and has received outpatient chemotherapy.

CASE 2: A 41-year-old man, with a 14-year history of small intestinal CD was admitted with intestinal obstruction due to the stenosis of the terminal ileum. Histological examination of whitish nodules of greater omentum during surgery showed signet-ring cell carcinoma. We diagnosed the patient as having peritoneal dissemination due to ileal carcinoma associated with CD. He died of cancer after 1.3 years of surgery.