症例報告 V

クローン病発症から 15 年を経て Colitic cancer を併発した 1 例

柴田 佳久¹⁾ 岡村 正造²⁾豊橋市民病院外科・肛門外科¹⁾, 同 消化器内科²⁾

クローン病に併発する悪性疾患の報告は増加している, しかしながら, クローン病に合併する腸管狭窄や瘻管形成のため, 癌発生の早期診断は困難である. 今回, クローン病の発症から 15 年を経て直腸癌を併発したと考える症例を経験した. 内科的治療が行われていたが, 発症後 15 年で直腸肛門周囲膿瘍を形成すると共に急速に直腸狭窄が進行した. 内視鏡的に狭窄拡張術を行ったが効果を認めなかった. 高度狭窄にて内視鏡観察が困難なため, colitic cancer を疑い透視下生検を行ったところ, 低分化腺癌と診断された. 腹会陰式直腸切断術を行い, 術後抗癌剤治療を加えたものの早期に再発し予後不良であった. クローン病患者に対するサーベイランスを含む, 併発癌に対し治療可能な早期での発見方法を考えることが必要である.

索引用語: クローン病, 診断と治療, colitic cancer

はじめに

炎症性腸疾患に悪性腫瘍の併発するリスクの高いことが報告され, クローン病での癌化例も近年増加しているが本邦では 150 例程度に過ぎない¹⁻⁶⁾. クローン病癌化例では, 治療切除可能な状態で診断できず予後不良であることが現在課題となっている. 今回, 小腸大腸型クローン病発症から 15 年を経て併発した直腸癌の 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者: 40 歳代の女性.

家族歴: 特記するものはない.

クローン病内科治療歴: 15 年前にクローン病発症し他医で Elemental diet 療法 (以下, ED 療法) がなされ寛解した. その後 ED 療法が中止され, 3 年後に再燃した. この時期の消化管造影検査 (図 1) で中部小腸に分節状に, また横行結腸から S 状結腸にかけて縦走潰瘍と敷石像を認めた. その後は他医での入退院を繰り返していた. 発症 8 年後には結節性紅斑の併発が見られた. 10 年後の大腸 X 線検査 (図 2A) では, 横行結腸から S 状結腸にかけての狭窄・硬化がすすむとともに直腸にも潰瘍性病変が出現し直腸肛門周囲膿瘍もみられた. 同時期の大腸内視鏡

検査 (図 2B) で直腸に潰瘍性病変が出現していた. この時から ED 療法 (エレantal[®] 1,200mg/day) と 5-ASA 製剤 (ペンタサ[®] 300mg/day) に加え, 治療としての TNF α 抗体治療が導入された. 発症 12 年後に当院内科へ紹介となり, 2005 年以降も同様な内科的治療が継続された.

現病歴: 発症 15 年後の 2008 年 6 月から腹痛と下痢が増悪したため免疫抑制薬の併用が導入された. 骨盤 CT 検査 (図 3) で直腸壁の肥厚と狭窄が顕著化し骨盤内膿瘍と肛門周囲膿瘍もみられた. 直腸狭窄に対して内視鏡的バルーン拡張術が 7 月・10 月・11 月と繰り返されたが, 短期間で狭窄が再燃進行した. 2008 年 12 月の大腸 X 線造影検査で直腸から S 状結腸にかけての狭窄が高度となった (図 4). 肛門周囲膿瘍もあり, 臀部は広範に硬く, 肛門から直腸にかけての狭窄解除ができず内視鏡観察も困難で (図 4), 直腸造影透視下に肛門から直腸内へ生検鉗子を挿入し, 直腸壁と判断できる部分からの生検を行ったところ低分化腺癌 (粘液とともに印環細胞癌を思わせる) の診断がなされた. 骨盤 CT (図 5) では直腸壁は強く造影され内腔は閉塞, 周囲膿瘍と瘻孔がみられるとともに直腸肛門周囲組織も硬化していた.

血液生化学検査: WBC 5,180/ μ l, Hb 10.9g/dl, Ht

図 1 1996 年時の消化管造影

- A：小腸に数カ所縦走潰瘍と狭窄病変を認める。
B：横行結腸から S 状結腸にかけて縦走潰瘍と敷石像をみる。

図 2 2003 年時の大腸検査

- A：大腸 Xp 写真。S 状結腸から横行結腸にかけて狭窄と硬化が見られる。直腸に潰瘍性病変と直腸周囲膿瘍（瘻孔）形成が出現。
B：直腸内視鏡写真。直腸に潰瘍性病変がみられる。

34.7%，総蛋白 6.4g/dl，アルブミン 3.1g/dl，血沈 60 分 61mm，CRP 7.49mg. dl，CEA 1.5ng/mL，CA19-9 0.4U/mL.

以上より痔瘻を有してはいるが，クローン病に併

発し直腸肛門周囲浸潤を疑う直腸原発癌と診断し手術を施行した。

手術所見：会陰部には痔瘻の影響から肛門外へ硬結が広がる（図 6）。排膿も見られた。直腸周囲を剥

離していくと、骨盤底直腸外に癌の直腸外進展か膿瘍形成によると思われる変化がみられた。腹会陰式直腸切断術（D2）＋臀部皮膚皮下脂肪臓合併切除とし、会陰部の閉鎖には臀部組織フラップ形成術を付加した。癌取り扱い規約第 7 版により Rba 4 型 T3（A）N1H0P0M0（図 6）。

図 3 2008 年 6 月の骨盤 CT 写真
直腸壁は肥厚し内腔狭窄もみられる。直腸周囲は膿瘍が形成されている。

病理組織診断（全標本切り出し）：粘液癌と診断。癌病変部分の免疫染色（CK7（-）CK20（+）MUC-1（-）MUC-2（+）N-CAM（-）クロモグラニン（-））（図 7）にて腸型癌腫と判断された。痔瘻管内には癌細胞がみられないことから、痔瘻癌ではなくクローン病に併発した直腸粘膜から発生した colitic cancer と診断した（図 7, 8）。T3（pA）ly3 v2 n2 PM0 DM0 RM1。

術後経過：2 群リンパ節転移陽性および RM1 であったことから、mFOLFOX6 療法を施行した。その後 FOLFIRI 療法を追加施行したが、術後 1 年で腹膜播種を含む遠隔転移をきたし癌死した。

考 察

炎症性腸疾患は罹患期間が長期となる症例が増加し、経過中に炎症を繰り返す症例も多い。それにともない癌の合併報告も増加している。クローン病の癌併発率は 0.5%～3.1% で普通の人との 2.5 倍の危険率とされる¹⁻⁶⁾。病悩期間による癌発生率に有意差はないとされるが、10 年以上経過した症例に多い傾向（診断 10 年後の癌発生率は 2.9%²⁵⁾）はある。また癌診断年齢は大腸癌罹患年齢より若年である⁶⁾。本邦に

図 4 手術時（2008 年 12 月）大腸検査

A：大腸 X 線造影：直腸から S 状結腸にかけて高度で不整な全周性狭窄がある。肛門周囲への造影剤の漏出を認める。

B：内視鏡観察は狭窄のため不十分であった。

においてクローン病にともなう colitic cancer の報告は痔瘻癌を含めても 150 数例と少ない⁴⁻⁶⁾。性別では男性に多く、罹病期間は中央値が 13 年と長期が多い。また小腸大腸型に多くみられ、欧米の報告では右側結腸に多いが、本邦では左側大腸、特に直腸肛

図 5 手術時（2008 年 12 月）骨盤 CT 写真
直腸壁は強く造影され内腔は閉塞となっている。骨盤膿瘍を形成するとともに直腸周囲組織も硬化している。

門癌が多い傾向にあり痔瘻癌も多く報告されている⁶⁻⁹⁾。

今までの報告ではクローン病病状変化による腸管狭窄のために内視鏡検査によるサーベイランスが困難となり、より進行した状態でしか診断がなされないことが多いとされる。本例も直腸狭窄がみられ、内視鏡的拡張術を行ったが改善せず、透視下生検にて癌の診断を行う状況にあった。CT 検査でも直腸肛門周囲膿瘍と思われた変化のため癌の質的診断は困難であった。このように急激に壁肥厚をとまって狭窄が進行しかつ拡張術を行っても容易に改善しないような症例では、癌の発生を強く考慮し、麻酔下での観察や今回のように生検に工夫をする必要があると思われる。本例では、狭窄に対する拡張術が無効であった時点で、すでに癌が進行していたと考える。

病理組織学的には、低分化もしくは粘液癌の報告が多く、周囲粘膜の dysplasia は本邦報告例では目立たない（欧米の報告は多くが随伴している）。癌化は潰瘍病変からではなく狭窄や慢性炎症が高度なびらん部からの発生が示唆されている¹⁰⁻¹⁵⁾。本例は狭

図 6 手術時陰部所見・切除標本

A：術中陰部写真。会陰部には痔瘻の影響から肛門外へ硬結が広がっている。数カ所に痔瘻の 2 次口がみられる。

B：切除標本。肛門から上部直腸にかけ粘膜に硬化肥厚変化とびらん・潰瘍形成をみる（矢印）。

図 7 直腸癌部分の病理組織写真
A (弱拡大)・B (強拡大) (H.E. 染色): 癌病変は粘液癌を呈する。
C: CK20 染色陽性 (+), D: MUC 染色陽性 2 (+).

図 8 肛門管部分の病理組織写真
痔瘻開口部付近の直腸粘膜および粘膜下に癌がみられる (矢印).
瘻管内には癌細胞は見られない

窄をきたし広範な炎症と瘻孔を生じた直腸粘膜から癌が発生したが、周囲粘膜に dysplasia は見られなかった。標本を全割して検討したところ、肛門粘膜は炎症が強く複雑痔瘻も有していたが、瘻孔内や肛門部に癌が存在しなかった点と免疫染色の検討から腸型の粘液癌であったことから、痔瘻癌ではなく直

腸粘膜から発生した癌 (colitic cancer) と診断した。

過去の報告では、クローン病に併発した colitic cancer は診断時に進行癌であるものが多い。また組織型も粘液癌や低分化腺癌が多いと報告され抗癌剤に対する感受性に乏しいことから予後不良である。クローン病治療経過中に併発する悪性腫瘍に対し早期発見・治療が今後重要であり、サーベイランスの方法・期間に再考が求められる。一方、内科的治療期間が長期となり、難治性の直腸肛門病変を有した症例では、薬物治療や外科的処置 (シートンなど) でも患者の QOL 改善がみられず、また内視鏡検査が困難となった時点でインフォームドコンセントを十分に行った上で直腸切断術を考慮することも必要となるであろう。

病理組織診断に多大なご協力・ご指導を賜りました当院病理検査科 前多松喜先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al: A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* 48: 2741-2745, 1981
- 2) Hamilton SR: Colorectal carcinoma in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 89: 398-407, 1985

- 3) Gillen CD, Andrew HA, Prior P, et al: Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut* 35: 651-655, 1994
- 4) 平井 孝, 加藤知行, 金光幸秀: 炎症性腸疾患と大腸炎. *胃と腸* 37: 887-898, 2002
- 5) Yano Y, Matsui T, Uno H, et al: Risks and clinical features of colorectal cancer complicating Crohn's disease in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 23: 1683-1688, 2008
- 6) 篠崎 大, 畑 啓介, 釣田義一郎: Crohn 病に合併した大腸癌. *外科* 71: 1571-1575, 2009
- 7) Sjødahl RI, Myrelid P, Soderholm JD, et al: Anal and rectal carcinoma in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 5: 490-495, 2003
- 8) 池内浩基, 内野 基, 松岡宏樹ほか: クローン病直腸肛門部における癌合併. *IBD Research* 4: 107-112, 2010
- 9) Laurent S, Barbeaux A, Detroz B, et al: Development of adenocarcinoma in chronic fistula in Crohn's disease. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 18: 98-100, 2005
- 10) 岡本欣也, 岩垂純一, 北村成大: Crohn 病の癌化例の検討. *胃と腸* 37: 1023-1030, 2002
- 11) 八尾哲史, 岩下明德, 西村 拓ほか: Crohn 病に合併した大腸癌 4 例の臨床病理学的検討. *胃と腸* 37: 1047-1057, 2002
- 12) Sigel JE, Petras RE, Lashner BA, et al: Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease. A report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *Am J Surg Pathol* 23: 651-655, 1999
- 13) 荒木吉朗, 吉岡和彦, 岩本慈能ほか: 極めて短い病歴期間で発症した Crohn 病に合併した colitic cancer の 1 例. *日消外会誌* 42: 1597-1602, 2009
- 14) 松井敏幸, 矢野 豊, 平井郁仁: Crohn 病と腸癌. *日消誌* 103: 797-804, 2006
- 15) Korelitz BI, Lauwers GY, Sommers SC: Rectal mucosal dysplasia in Crohn's disease. *Gut* 31: 1382-1386, 1990

A Case of Rectal Cancer Associated with a 15-year History of Crohn's Disease

Yoshihisa Shibata¹⁾ and Shouzou Okamura²⁾

¹⁾Department of Surgery and Proctology, ²⁾Department of Intestinal Medicine, Toyohashi Municipal Hospital

We describe our experience with a 47-year-old woman in whom rectal cancer developed 15 years after the onset of Crohn's disease. Lesions of Crohn's disease increased, and rectal stricture and fistula appeared. Endoscopic dilatation was performed for rectoanal stenosis, but was ineffective, and the stenosis progressed rapidly. Adenocarcinoma was diagnosed on a blind biopsy under radiographic guidance. She underwent abdominoperineal resection and post-operative chemotherapy, but recurrence soon developed. Long-term surveillance is mandatory for patients with Crohn's disease, but carcinoma may be difficult to diagnose because of concurrent severe stenosis or fistula. Early diagnosis and surgical treatment of cancer are essential in patients with Crohn's disease.

(2010 年 12 月 6 日受付)

(2011 年 6 月 5 日受理)