症例報告

ヒルシュスプルング病術後に発症した大腸癌の2例

関野 康¹⁾²⁾ 小出 直彦¹⁾ 石曾根 聡¹⁾ 得丸 重夫¹⁾
宮川 眞一¹⁾

¹⁾信州大学医学部消化器外科

²⁾長野県厚生連長野松代総合病院外科

ヒルシュスプルング病 (Hirschsprung's disease; 以下, HD と略記) は腸管壁内神経叢の先天性欠如により頑固な便秘を来す疾患で, 術後の大腸癌の報告はまれである. HD 術後の大腸癌2例を経験した. 【症例1】52歳女性で, 18歳時にHD手術を施行された. 不正性器出血を主訴に受診した. 直腸から膣に浸潤する腺癌と診断し, 後方骨盤内臓全摘術を施行した. 病理組織学的検査所見では吻合部に発生し, 嵌入した粘膜に沿って浸潤した腺癌と診断された. 術後局所再発を認め化学療法を施行している. 【症例2】56歳男性で, 4歳時にHD手術を施行された. 腰痛精査でのMRIで仙骨前面に腫瘤を認め, 内視鏡下生検で粘液癌と診断された. 仙骨浸潤のため切除不能であり, 化学療法を施行している. 2症例ともHDにDuhamel変法が施行されていた. 吻合部近傍に発生し, 大腸癌としては非典型的な壁外発育型の大腸癌症例であった.

キーワード: ヒルシュスプルング病, 大腸癌, Duhamel 変法

はじめに

ヒルシュスプルング病 (Hirschsprung's disease; 以下, HD と略記) は腸管の壁内神経叢の先天性欠如により, 生後直後から頑固な便秘を来す疾患である. 多くは幼児期に根治手術がなされ, 長期成績に関しては排便機能やQOLが問題とされることが多く¹⁾²⁾, 大腸癌の発生に関する報告はまれである. HDに対する根治手術は無神経節腸管を切除し, 口側の正常腸管と直腸/肛門と吻合することが基本とされ, 数多くの術式が報告されている. 現在は腹腔鏡下根治手術が主流であるが, 長らく本邦においてはDuhamel法³⁾, Swenson法⁴⁾, Soave法⁵⁾およびこれらの変法が主流であった. Duhamel法は直腸後壁の背側に正常腸管を引きおろして側々吻合を行うものである. 本邦ではDuhamel変法として1970年代に圧挫鉗子を用いたZ型吻合術が, 1980年代に自動縫合器を用いたZ型吻合術が広く普及し, 行われた. 今回, HDに対するDuhamel変法の術後に発症した大腸癌の2例を経験したので報告する.

症 例

症例1: 52歳, 女性

主訴: 不正性器出血

既往歴: 18歳時にHDに対してDuhamel変法が行われた. 27歳時と29歳時に帝王切開が行われた.

現病歴: 不正性器出血を主訴に近医婦人科を受診した. 膣後壁にびらんを認め, 同部位からの生検でadenocarcinomaと診断され精査加療目的に当院産婦人科および消化器外科に紹介となった.

Fig. 1 Colonoscopy (Case 1). Colonoscopy shows an irregular protruding lesion at the anastomosis (circle). The biopsy specimens taken from the lesion revealed adenocarcinoma.

Fig. 2 Abdominal CT and FDG-PET (Case 1). A: Abdominal CT shows the vaguely-outlined mass located between the rectum and vagina (circle). B: FDG-PET: F-18-FDG uptake (SUVmax 10.5) is seen in the mass (circle).

入院時身体所見：腹部は平坦，軟であり，右上腹部，左下腹部および下腹部正中に手術創を認めた．直腸診で HD 手術の残存直腸と口側結腸の吻合部に小さな硬結を触知した．

血液検査所見：CEA 7.6 ng/ml（基準値<3.5 ng/ml），CA19-9 1.6 U/ml と CEA の軽度高値を認めた．

下部消化管内視鏡検査所見：HD 手術の残存直腸と口側結腸の吻合部に 0-IIa 様の不整に軽度隆起した病変を認め，生検で adenocarcinoma と診断された（Fig. 1）．

腹部 CT 所見：膣と直腸の間に境界不明瞭な腫瘍（35×30 mm）を認めた（Fig. 2A）．

FDG-PET 所見：CT で指摘された腫瘍に一致して SUVmax 10.5 の集積を認めたが，リンパ節転移や遠隔転移を疑う集積を認めなかった（Fig. 2B）．

以上より，非典型的な所見であるが直腸癌の膣浸潤と診断し，手術を施行した．

手術所見：後方骨盤内臓全摘術を施行した．HD 手術による仙骨前面の癒着のため手術は非常に難渋し，直腸授動の際に仙骨静脈叢より出血を来した．術後に骨盤死腔炎を認め，また，排尿障害に対する自己導尿導入により第 92 病日に退院となった．

切除標本肉眼所見：結腸直腸吻合部に 0-IIa 様の隆起性病変を認め，粘膜面から観察される腫瘍径は 15×7 mm であった（Fig. 3B）．

病理組織学的検査所見：adenocarcinoma, pap+tub1>tub2>muc, Ai（膣），ly1, v0, N0, M0: stage II（大

Fig. 3 Excised specimen (Case 1). **A:** Macroscopic appearance of the excised specimen. **B:** The tumor (circle) develops at the anastomosis line (dotted line) and appears to be superficial cancer. **C:** Adenocarcinoma invades deeply into the vagina along the impacted mucosa (circle).

腸癌取り扱い規約第7版). 結腸直腸吻合部に発生した腺癌がHD手術に伴う粘膜嵌入部に沿って深部に進展したと考えられた (Fig. 3C). しかし、口側結腸あるいは肛門側の直腸のいずれより発生したのかを明らかにすることは困難であった。

術後経過:術後8か月で骨盤内再発を認めた. 外照射 50.4 Gy の放射線療法施行後に XELOX・bevacizumab 併用療法を施行した. Grade 2 の末梢神経障害と grade 3 の白血球減少および好中球減少を認め、オキサリプラチンとカペシタビンの減量および休薬期間の延長で対応した. Progressive disease (PD) となったため 26 か月目から S-1・塩酸イリノテカン併用療法に変更したが、下痢・腹痛のため 30 か月目から S-1・オキサリプラチン併用療法にレジメンを変更し再発治療開始後 32 か月生存中である. 新たな遠隔転移を認めていない.

症例 2: 56 歳, 男性

Fig. 4 Colonoscopy (Case 2). Colonoscopy shows an atypical ulcerative tumor at the remaining rectum.

主訴：腰痛

既往歴：4歳時にHDに対してDuhamel変法が行われた。

現病歴：腰痛を主訴に整形外科を受診し、MRIで仙骨前面に腫瘍を指摘され当科紹介となった。

入院時身体所見：腹部は平坦・軟で、下腹部正中および右上腹部に手術創を認めた。直腸診では肛門縁より5cmの後壁に可動性不良・易出血性の腫瘍を触知した。

血液検査所見：CEA 3.5 ng/ml, CA19-9 1.6 U/mlとCEAの軽度高値を認めた。

下部消化管内視鏡検査所見：吻合部肛門側の残存直腸後壁に壁外からの浸潤様の非典型的な潰瘍性病変を認めた (Fig. 4)。生検で粘液癌と診断された。

腹部CT所見：仙骨腹側に80×57×56 mm大の腫瘍を認めた。腫瘍内部には石灰化を認め、造影では不均一な淡い造影効果を認めた。腫瘍は仙骨腹側と密に接していて浸潤が強く疑われた (Fig. 5)。リンパ節転移、他臓器転移を疑う所見を認めなかった。

骨盤部MRI所見：仙骨前面に77×62×45 mm大の類円型腫瘍を認めた。T1WIでは低信号を示し、T2WIでは高度高信号を示してその内部に線状・点状の低信号を認めた。粘液基質を有する腫瘍に一致した所見であり、背側で仙骨に広く接しており境界が不鮮明であった。

以上より、HD手術の吻合部肛門側の直腸に発生した粘液癌が仙骨に浸潤している病態と考えられた (Ai N0 M0: stage II)。腫瘍はS1仙骨まで浸潤しており、切除不能の診断にて化学放射線療法を施行した。化学放射線療法は臨床試験 Cancer and Leukemia Group B 89901⁶⁾を参考に以下のレジメンとした。外照射 45 Gy (1.8 Gy/fr×25 fr), 5-FU 少量持続 (225 mg/m²/day; day 1~33) +oxaliplatin 50 mg/m² weekly (day 1, 8, 15, 22, 29)。化学放射線療法開始後 day 14から38℃を超える発熱を認め、治療を中止し抗生剤投与を行った。Day 33に施行したCTでは腫瘍の造影効果の低下および腫瘍内部にガス像の出現を認め、膿瘍と判断した。また、腫瘍口側大腸が著明にガスで緊満した状態となり、狭窄による通過障害が疑われた。Day 58に人工肛門造設術を施行し、以後発熱は改善し治療を再開した。このように途中の中断はあったが day 81に予定していた化学放射線療法の最終投与を終えた。その後 FOLFOX・bevacizumab 併用療法を施行し、途中から XELOX・bevacizumab 併用療法に変更した。経過中 grade 2の末梢神経障害、手足症候群、血小

Fig. 5 Abdominal CT (Case 2). A: Abdominal CT shows a tumor, 80×57×56 mm in size, includes calcification (circle). B: The tumor directly invades the sacrum (circle).

板減少を認め、適宜薬剤の減量および休薬期間の延長で対応した。Grade 3 の末梢神経障害のため 18 か月目からはオキサリプラチンの投与を中止し、29 か月目からはカペシタビン単独投与に変更した。腫瘍は著明に縮小し FDG-PET での集積も消失したため 33 か月目より一旦治療を中断したが、FDG-PET での集積が再燃したため 35 か月目より S-1 での治療を行っている。治療開始後 47 か月の時点で partial response（以下、PR と略記）の治療効果を維持しながら生存中である。他臓器への転移を認めていない。

考 察

HD 患者における悪性腫瘍のリスクに関して甲状腺癌の発生リスクの報告⁷⁾⁸⁾はあるが、大腸癌の発生リスクに関する報告は認められない。大腸癌の発生に関しては 1988 年の Vogelstein ら⁹⁾が多段階発癌説を提唱して以来、癌遺伝子の異常な活性化や癌抑制遺伝子の機能喪失の蓄積により癌化に至ると考えられている。大腸癌の発生に関する癌遺伝子として KRAS, EGFR, MYC, CTNNB1, MIR21, 癌抑制遺伝子として TP53, APC, MIR34A などがあげられるが、いずれも HD との関連は報告されていない。また、潰瘍性大腸炎やクローン病など炎症性腸疾患において大腸癌の発生リスクが高いと報告¹⁰⁾されているが、HD において根治手術後の手術部位に慢性的な炎症が発生するとの報告は確認できない。2012 年現在、HD と大腸癌の関連を示唆する evidence はない。PubMed で「Hirschsprung's disease」と「colorectal cancer」をキーワードに 1950 年～2012 年 10 月の範囲で検索すると、HD 術後に発生した大腸癌は 3 例の報告^{11)～13)}があり、自験例と同様に HD の直腸手術部近傍に発生した癌であった。また、医学中央雑誌で「ヒルシュスプルング病」と「大腸癌」をキーワードに 1983 年～2012 年 10 月の範囲で検索すると、1 例の大腸癌の報告¹⁴⁾を認めた。この報告例では HD に対する手術既往がなく、無神経節腸管より口側の拡張腸管に発生した通常の大腸癌であった。HD の直腸手術部位に発生した癌としては、自験例が本邦で初の報告である可能性がある。

自験例の 2 例を含む HD 手術部位に腺癌（直腸癌あるいは大腸癌）を認めた 5 例の報告例の平均年齢は 44 歳であり、初回手術からの大腸癌発見までの時間は平均 37 年であった（Table 1）。組織型は 5 例中 4 例が mucinous carcinoma であった。今回の症例 1 では分化型腺癌が主体であったが、mucinous の成分も認められた。大腸癌の組織型に関する報告では粘液癌の割合は 10%前後であるため^{15)～17)}、この 5 例に関しては通常より粘液癌の占める割合が高いと考えられた。また、症例 1 および 2 ではいずれも通常の大腸癌のような管腔側への発育ではなく、壁外へ発育する非典型的な形態を呈していた。Finck ら¹³⁾の症例は HD の手

Table 1 Reported cases of colorectal cancer with a previous operation for Hirschsprung's disease

No	Author	Year	Features of HD		Clinicopathologic features of cancer									
			Age at surgery	Surgery	Age/Sex	Size (mm)	Histology	T	N	M	Surgery	Cx	Rx	Outcome (month)
1	Finck ⁽¹³⁾	2001	3	Soave	35/M	?	muc	?	?	?	resection	?	?	dead (?)
2	Moreno-Villares ⁽¹¹⁾	2007	9	ilioanal PT	46/M	?	muc/sig	?	?	?	APR	5-FU/LV	(+)	dead (24)
3	Robert ⁽¹²⁾	2011	2	Soave	35/F	?	muc	?	?	?	resection	?	?	alive (24)
4	Our Case 1		18	mDuhamel	52/F	35×30	pap/tub/muc	Ai	0	0	PPE	XELOX/ Bmab	(+)	alive (36)
5	Our Case 2		4	mDuhamel	56/M	80×57	muc	Ai	0	0	(−)	XELOX/ Bmab	(+)	alive (41)

HD, Hirschsprung’s disease; PT, pull-through; mDuhamel, z-anastomosis as modified Duhamel procedure; muc, mucinous carcinoma; sig, signet ring cell carcinoma; pap, papillary adenocarcinoma; tub, tubular adenocarcinoma; APR, abdominoperineal resection; PPE, posterior pelvic exenteration; Bmab, bevacitumab; Cx, chemotherapy; Rx, radiotherapy

術部位に barium enema で狭窄像を認めたが、粘膜面からの生検では大腸癌の診断がつかなかったと報告されている。CT 所見は記載されていないが、自験例と同様に吻合部から壁外へ発育したため診断が困難であったと思われる。さらに、Moreno-Villares ら¹¹⁾の症例では術前診断が“presacral abscess”であり、Robert ら¹²⁾の症例では CT で“cystic presacral mass”として描出された腫瘍を“dermoid cyst”と診断されていた。この2症例は膿瘍/嚢胞状の形態を呈し、あたかも良性腫瘍あるいは良性の病変を考慮させる所見を示していた。自験例の症例2においても石灰化を伴うなど通常の大腸癌とは異なる内部所見を呈していた。このように、HD 手術部に発生した大腸癌では、発育形態は壁外発育が主体で、腫瘍の内部性状も通常の大腸癌と異なることに注目する必要がある。

本邦における HD 手術は 1950 年代から施行されているが、手技などが確立されてきたのは 1960 年代とされる。1989 年の池田ら¹⁾の報告では、1988 年の全国アンケート調査で HD 術後 20 年以上経過した症例は 222 例が確認されている。現在、このアンケート調査から 20 年以上が経過しており、これらの症例は HD 術後 40 年以上経過していることになる。今後、幼児期に手術を受けた HD 患者が大腸癌発生リスクの高い年齢層に到達することになる。先に述べたように HD における直腸癌を含めた大腸癌の危険性を示す明確な evidence はないが、HD 患者も健常人と同等の大腸癌発生のリスクを有すると考えると、今後直腸癌を含めた大腸癌を発症する HD の術後症例の増加が予想される。

今回の2症例はいずれも局所的に進行した状態の癌であり、1例は仙骨への浸潤が認められ、切除不能であった。本疾患の病態を下部直腸癌と捉えた場合、やはり治療には根治的な切除が必要となる。しかし、HD 術後という特殊な病態であるという点、粘液癌という本来治療成績が比較的不良な組織型の大腸癌である点を考慮して治療に当たらなければならない。まず手術に関して、症例1では切除可能であったが、術中に HD 術後の強い癒着剥離の際に仙骨静脈叢よりの出血が認められたことより、術中の注意深い操作が必要であることに留意すべきと考えられた。症例2では仙骨直接浸潤を認め切除不能と判断し、局所治療としての化学放射線治療を行ったが、膿瘍の形成を認め人工肛門を作成し、膿瘍の鎮静化を計った。症例1でも、局所再発に対して放射線治療を追加した。そして、症例1および2ともに XELOX・bevacizumab 併用療法を施行して PR を継続し、3 年以上の長期生存中である。このように HD 術後の粘液癌は局所進展傾向が強いが、手術、放射線治療そして化学療法を含んだ集学的治療を行うことにより長期生存が得られる可能性が示唆された。

HD 術後に発生した吻合部近傍の直腸癌を含む大腸癌2例を文献的な考察を含めて報告した。粘液癌が多いという点と、壁外発育が主体である点において特徴的であった。しかし、HD と大腸癌発生の因果関係に関しては言及することができず、今後の症例の蓄積が待たれる。HD 術後に発生する吻合部近傍の大腸癌症例では、自験例や上記報告例のように非典型的な発育形態を示す可能性があり、診断・治療には十

分な注意が必要である。

稿を終えるにあたり、御協力いただいた信州大学医学部保健学科寺田克教授に深く感謝いたします。
なお、本論文の要旨は第 65 回日本消化器外科学会総会（2010 年 7 月，下関）にて発表した。

利益相反：なし

文献

- 1) 池田 恵一，後藤 誠一．ヒルシュスプルング病の長期遠隔成績 術後 20 年以上の経過例を中心として．日本小児外科学会雑誌．1989;25(6):901-8.
- 2) 田口 智章，家入 里志．小児外科疾患術後患者の長期予後—成人期における諸問題— ヒルシュスプルング病．日本外科学会雑誌．2009;110(4):184-90.
- 3) Duhamel B. A new operation for the treatment of Hirschsprung's disease. Arch Dis Child. 1960 Feb;35:38-9.
- 4) Swenson O, Bill AH Jr. Resection of rectum and rectosigmoid with preservation of the sphincter for benign spastic lesions producing megacolon; an experimental study. Surgery. 1948 Aug;24(2):212-20.
- 5) Soave F. A new surgical technique for treatment of Hirschsprung's disease. Surgery. 1964 Nov;56:1007-14.
- 6) Ryan DP, Niedzwidcki D, Hollis D, Medema BE, Wadler S, Tepper JE, et al. Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. J Clin Oncol. 2006 Jun;24(16):2557-62.
- 7) Skába R, Dvoráková S, Václavíková E, Vlcek P, Frantlová M, Bendlová B. The risk of medullary thyroid carcinoma in patients with Hirschsprung's disease. Pediatr Surg Int. 2006 Dec;22(12):991-5.
- 8) Pakarinen MP, Rintala RJ, Koivusalo A, Heikkinen M, Lindahl H, Pukkala E. Increased incidence of medullary thyroid carcinoma in patients treated for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg. 2005 Oct;40(10):1532-4.
- 9) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med. 1988 Sep 1;319(9):525-32.
- 10) Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2008 Jan 21;14(3):378-89.
- 11) Moreno-Villares JM, Manas-Rueda A, Leon-Sanz M. Peritoneal mucinous carcinomatosis in a patient with a history of Hirschsprung's disease. The role of home parenteral nutrition. Nutr Hosp. 2007 Jul-Aug;22(4):507-8.
- 12) Robert E, Piessen G, Besson R, Triboulet JP. Late malignancy within rectal duplication and Hirschsprung's disease. Colorectal Dis. 2011 Oct;13(10):e357.
- 13) Finck CM, Nicolette L, Baesl T, Strumpf KB, Chandler JC, Ratner M. Presentation of carcinoma in a patient with a previous operation for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg. 2001 Jun;36(6):E5.
- 14) 岩佐 敏，田中 裕志，山田 美香．S 状結腸癌を合併した成人 Hirschsprung 病の 1 例．神奈川県立保健福祉大学誌．2011;8(1):111-5.
- 15) Sundblad AS, Paz RA. Mucinous carcinomas of the colon and rectum and their relation to polyps. Cancer. 1982;50(11):2504-9.
- 16) Yamamoto S, Mochizuki H, Hase K, Yamamoto T, Ohkusa Y, Yokoyama S, et al. Assessment of clinicopathologic features of colorectal mucinous adenocarcinoma. Am J Surg. 1993;166(3):257-61.
- 17) Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2005;48(6):1161-8.

CASE REPORT

Two Cases of Colorectal Cancer in Patients Who Underwent a Previous Operation for Hirschsprung's Disease

Yasushi Sekino¹⁾²⁾, Naohiko Koide¹⁾, Satoshi Ishizone¹⁾, Shigeo Tokumaru¹⁾ and
Shinichi Miyagawa¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

²⁾Department of Surgery, Nagano Matsushiro General Hospital

Hirschsprung's disease (HD) is a congenital disease caused by absence of ganglion cells of the neural plexuses in the wall of the intestinal tract, and is characterized as stubborn constipation. Colorectal cancer after a radical operation for HD has been rarely addressed. Here, we report two cases of colorectal cancer after surgery for HD. <Case 1> A 52-year-old woman was admitted because of vaginal bleeding. She had a medical history of an operation for HD at the age of 18. Based on the diagnosis of adenocarcinoma of the anastomosis infiltrating into the vagina, posterior pelvic exenteration was performed. The pathological examination showed that the adenocarcinoma developed at the anastomosis site and invaded deeply along the impacted mucosa. She had local recurrence in the pelvis, and has received chemotherapy. <Case 2> A 56-year-old man was admitted because of lumbar pain. He had a medical history of an operation for HD at the age of 4. MRI showed a tumor in the presacral space, and the biopsy specimens through colonoscopy histologically revealed mucinous carcinoma. The tumor was unresectable due to extensive contact with the sacrum, and the patient has received chemoradiotherapy. Both patients had a medical history of modified Duhamel's operation and adenocarcinoma of the anastomosis of the previous operation for HD. These tumors showed extramural progression, which is an atypical growth pattern of colorectal cancer.

Key Words: Hirschsprung's disease, colorectal cancer, Duhamel procedure

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2013;46(8):618-625]

Reprint requests: Yasushi Sekino Department of Surgery, Nagano Matsushiro General Hospital
183 Matsushiro, 381-1231 JAPAN

Accepted: March 27, 2013