

炎症性腸疾患に合併した消化管カルチノイドの2例

横浜州市市民病院外科

浜口 洋平 小尾 芳郎 和田 浄史 藤井 義郎
千葉 泰彦 山内 毅 高橋 利通 林 嘉繁
鬼頭 文彦 福島 恒男

炎症性腸疾患に消化管カルチノイドを合併した2例を報告する。症例1：36歳の女性。主訴：嘔気、嘔吐。1988年10月クローン病（小腸大腸型）の診断で、回盲部切除術を施行した。93年6月十二指腸狭窄を認め、94年8月11日術中迅速病理診断にてカルチノイドと診断し幽門側胃切除術を施行したが、以後肺、骨転移を認め、95年3月4日死亡した。症例2：67歳の女性。主訴：便秘。1990年7月より全大腸炎型潰瘍性大腸炎の診断で投薬治療中、94年1月便秘が出現し、直腸カルチノイドで3月3日直腸前方切除術を施行した。術中所見で肝転移、腹膜播種を認め、4月27日死亡した。炎症性腸疾患に合併した消化管カルチノイドの報告例は、自験例を含めクローン病16例、潰瘍性大腸炎20例あり、両疾患の病変部位は一致する症例が多く、潰瘍性大腸炎では10年以上の長期経過例が大半を占め、カルチノイド発生に炎症性腸疾患が関与している可能性が示唆された。

Key words: inflammatory bowel disease, gastrointestinal carcinoid

はじめに

炎症性腸疾患の大腸癌合併報告例は散見され、特に潰瘍性大腸炎では健常人に比べ大腸癌合併率が高いと言われている。しかし、その原因はいくつかの仮説があるものの、いまだ明らかではない。さらに、大腸癌以外の消化管原発腫瘍の合併報告例は非常にまれで、今回、我々はクローン病および潰瘍性大腸炎にカルチノイド腫瘍を合併した2例を経験したので報告する。

症例1

患者：36歳、女性

主訴：嘔気、嘔吐

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：27歳精神分裂病。31歳右乳癌で非定型的乳房切除術。

現病歴：1987年夏（29歳）より下痢、体重減少を認めた。1988年5月右下腹部膿瘍を認め切開排膿した。以後、盲腸皮膚瘻、回腸皮膚瘻が保存的に改善せず、10月回盲部切除術を施行し、病理診断にてクローン病（小腸大腸型）と診断した。1993年6月クローン病による十二指腸狭窄を認め、経腸栄養およびプレドニゾン内服を施行したが、嘔気、嘔吐が徐々に増悪した

め、1994年8月1日当科入院となった。

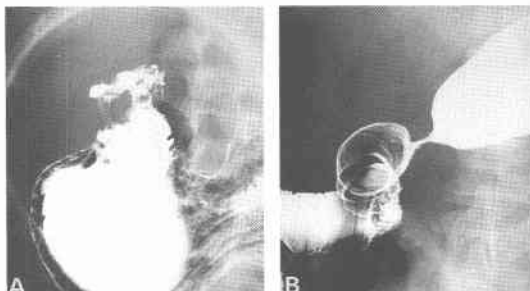
入院時現症：身長167cm、体重42kg、栄養状態やや不良。貧血、黄疸なし。腹部は平坦、軟で圧痛なく、腫瘍は触知しなかった。

血液生化学検査成績：CRP 3.3mg/dlと高値であった以外異常を認めず。

上部消化管造影検査所見：十二指腸球部で内腔の狭窄を認め、粘膜面は一部敷石状を呈していた（Fig. 1A）。

胃内視鏡検査所見：幽門輪は拡張不良で、十二指腸球部は敷石状を呈し、全周性の狭窄を認めた。

Fig. 1 Case 1. (A) Upper gastrointestinal series showed cobble stone appearance and complete occlusion of the duodenum. (B) Barium enema showed stenosis of ileocolostomy.



<1997年5月21日受理>別刷請求先：浜口 洋平

〒240 横浜市長土ヶ谷区岡沢町56 横浜州市市民病

院外科

注腸造影検査所見：前回手術の回結腸吻合部に狭窄像を認めた (Fig. 1B)。

以上よりクローン病による十二指腸狭窄および回結腸吻合部再発の診断で1994年8月11日手術を施行した。

手術所見：中下腹部正中切開で開腹すると、胃幽門部から十二指腸球部にかけて壁は硬く肥厚し漿膜面には直径約1cmの腫瘍浸潤を疑う部位があった。術中迅速病理診断でカルチノイドと診断し、幽門側胃切除 (D2)、Billroth II 法再建術を施行した。肝転移は認めなかった。Treitz 靱帯より約20cmの空腸および前回手術時の回結腸吻合部の漿膜面にも硬結を触知し切除した。

摘出標本所見：胃幽門部から十二指腸にかけて8×6cmの硬い腫瘤を形成し、十二指腸の粘膜は数石状を呈していた。漿膜面は発赤し一部白色の硬結を認め漿膜浸潤が疑われた。クローン病に合併したカルチノイドと考えられた (Fig. 2A)。また、空腸小結節 (直径1cm) および回結腸吻合部の硬結は白色調で粘膜面に異常はなかった。

病理組織学的所見：空腸小結節部は、粘膜下層を主体として全層性に多型性の少ない小型細胞が小胞巣を形成し密に増殖しておりカルチノイドと診断し、原発巣と考えられた (Fig. 2B)。胃十二指腸の腫瘤はクローン病による炎症性的変化であり、カルチノイドは漿膜面に局限し播腫性転移と考えられた (Fig. 2C)。リンパ節転移は認めなかった。回結腸吻合部は癒着性狭窄であった。

術後経過は良好で術後第27病日に退院した。以後、外来での全身検索で肺、骨および皮膚に多発性転移を認め、左大腿病的骨折により歩行不能となり、1995年3月4日死亡した。

症例 2

患者：67歳、女性

主訴：便秘

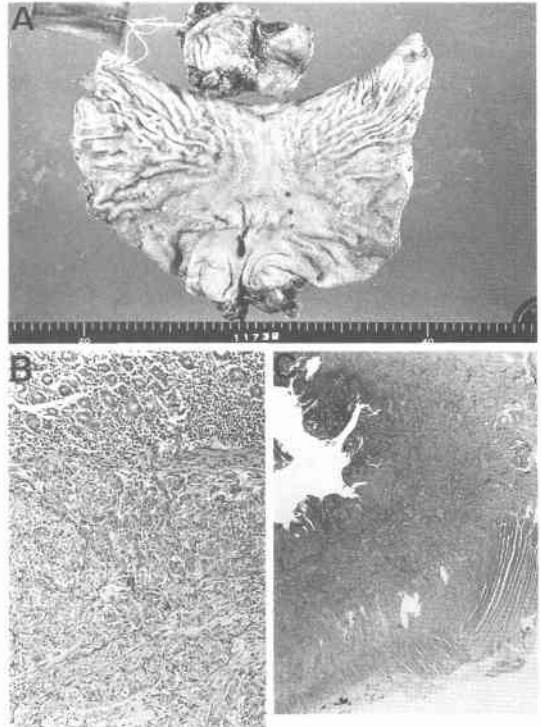
家族歴：母が直腸癌で死亡した。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1980年より下痢 (10回/日)、下腹部痛を認め、近医で経過観察されていた。1990年7月大腸内視鏡検査で全大腸炎型潰瘍性大腸炎と診断され、サラゾピリン内服開始し、1993年8月10日当科に転科した。1994年1月頃より便秘が出現し、直腸指診で直腸腫瘍を認め2月16日当科入院となった。

入院時現症：身長146cm、体重46kg、栄養状態良好。

Fig. 2 Case 1. (A) Macroscopic finding of the resected specimen showed 8×6cm firm tumor in the distal stomach and duodenum. (B) Microscopic finding of the ileal tumor showed solid nests of uniform cells mainly in submucosal layer. (Hematoxylin and eosin ×100) (C) The gastroduodenal tumor was mainly inflammatory pseudotumor and carcinoid tumor cells were found in serosal layer. (Hematoxylin and eosin ×40)



貧血、黄疸なし。腹部は平坦、軟で腫瘤および肝、脾、腎は触知せず。直腸指診では、肛門縁より約7cmの部位に全周性の可動性不良な硬い隆起性病変を認めた。

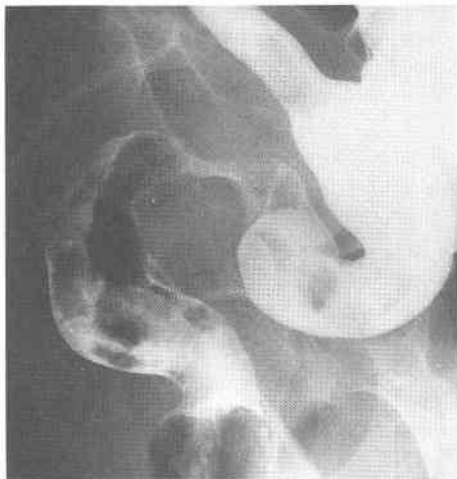
血液生化学検査成績：CRP 1.6mg/dl と高値であった以外、異常を認めず。

注腸造影検査所見：直腸から横行結腸にかけて Haustra が消失し鉛管状を呈しており、直腸 Rab に8cmの陰影欠損を認めた (Fig. 3)。

大腸内視鏡検査所見：肛門縁より5cmの部に中央に潰瘍を伴う境界不明瞭な全周性の隆起性腫瘍を認め、生検でカルチノイドと診断した。

以上より潰瘍性大腸炎に合併した直腸カルチノイドの診断で1994年3月3日手術を施行した。

Fig. 3 Case 2. Barium enema showed the filling defect in the rectum.



手術所見：中下腹部正中切開で開腹すると、肝および腹膜反転部付近に多数の小結節を認め肝転移、腹膜播腫と判定した。腫瘍はRabに位置し明らかに漿膜面に露出していた。以上より根治手術不能と判断し、狭窄解除の目的で直腸前方切除術(D1)を施行した。

摘出標本所見：直腸に9.0×9.0cmの全周性及び浸潤型腫瘍を認め、広範な潰瘍を伴っていた。漿膜面には明らかに腫瘍が露出していた (Fig. 4A)。

病理組織学的所見：腫瘍部；均一な小型の腫瘍細胞が小胞巣を形成し索状、島状に配列し増殖しておりカルチノイドと診断された (Fig. 4B)。非腫瘍部粘膜；クリプトの減少、粘膜固有層の線維化を認め、リンパ球浸潤が肥厚した粘膜筋板に結節状に認められ緩解期の潰瘍性大腸炎の像であった (Fig. 4C)。

術後経過：術後経過は良好で術後第15病日に退院した。以後外来経過観察中、第52病日より腹痛、嘔吐が出現し、再入院となり、第56病日に癌性腹膜炎で死亡した。

考 察

クローン病に合併したカルチノイドの報告例は、1942年 Stout らの報告を初めとして、文献上検索した限りでは自験例を含めて16例であった (Table 1)¹¹⁻¹³⁾。年齢は14~71歳、平均41.8歳であり、性別は男性8例、女性8例であった。カルチノイド発生までの経過期間は同時~25年、平均8.7年であった。病変部位記載のある15例中12例でクローン病とカルチノイドの病変部位は一致していた。一般に小腸、回盲部カル

Fig. 4 Case 2. (A) Macroscopic finding of the resected specimen showed a diffuse invasive tumor in the rectum. (B) Microscopic finding of the rectal tumor showed solid nests and rosettes of small cells typical of carcinoid tumor. (Hematoxylin and eosin ×100) (C) The rectal mucosa was compatible with ulcerative colitis in remission stage. (Hematoxylin and eosin ×100)

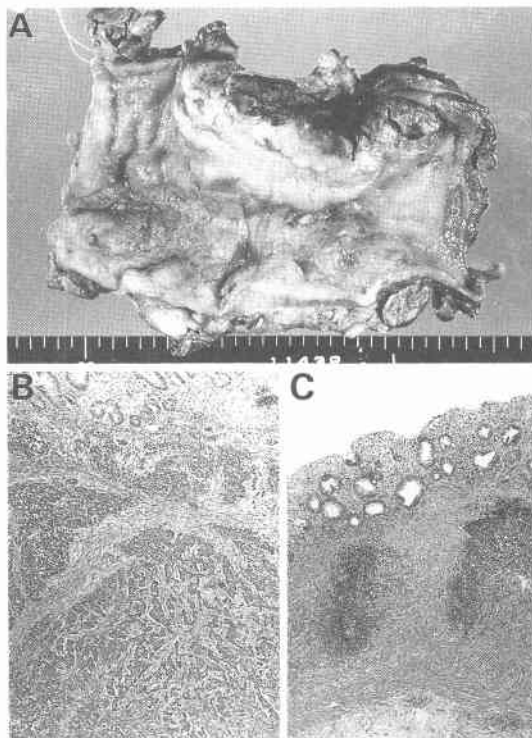


Table 1 Summary of reported cases of inflammatory bowel disease associated with carcinoid tumor

	Crohn's disease	Ulcerative colitis
No. of patients (male/female)	16 (8/8)	20 (8/7) (unknown; 5)
Age (years)	14~55 (mean 41.8)	15~67 (mean 47.7)
Duration of IBD (years)	0~25 (mean 8.7)	0~42 (mean 17.3)
Carcinoid location	Ileum; 7 Appendix; 5 Ileocecal; 2 Jejunum; 1 Rectum; 1	Rectum; 13 Splenic flexure; 2 Sigmoid; 2 Cecum; 1
No. of carcinoid cases located in IBD	12/15 (80%)	12/12 (100%)

IBD=Inflammatory bowel disease

チノイドは消化管カルチノイドの4.6%を占めるにすぎないが¹⁴⁾、クローン病合併例ではカルチノイドの病変部位は小腸、回盲部が約7割を占めていた。

潰瘍性大腸炎に合併したカルチノイドの報告例は、1971年 Ponka らが報告して以来、自験例を含めて20例であった (Table 1)^{12)15)~28)}。年齢は15~67歳、平均47.7歳であり、性別は男性8例、女性7例であった。潰瘍性大腸炎の罹病範囲は、全大腸炎型9例、左側大腸炎型3例であり、病変部位の記載のある12例全例で潰瘍性大腸炎とカルチノイドの病変部位は一致していた。カルチノイド発生までの経過期間は1カ月~42年、平均17.3年で13例中11例が10年以上経過例であった。

カルチノイドは原腸系内分泌細胞由来の悪性性格を有する腫瘍であり、消化管カルチノイドは全体の約7割を占める。カルチノイドと炎症性腸疾患との合併例は少なく、その関連性についてもいまだ定説がないのが現状であるが、Miller ら²¹⁾は、カルチノイドを合併した潰瘍性大腸炎に argyrophilic cell hyperplasia を認めた1例を報告しており、また、Provera ら²⁵⁾は、潰瘍性大腸炎の持続的な大腸粘膜損傷が argyrophilic cell hyperplasia を惹起し、カルチノイド発生に寄与していると推測している。

今回の2症例では症例1ではカルチノイドの原発巣とクローン病の罹病範囲は一致しなかったが、症例2では全大腸炎型潰瘍性大腸炎の直腸にカルチノイドが発生した。過去の報告例でも炎症性腸疾患に合併したカルチノイドでは炎症性腸疾患の病変部位に一致する症例が多く、特に潰瘍性大腸炎では10年以上の長期経過例が大半を占め、大腸癌同様にカルチノイド発生に炎症性腸疾患が関与している可能性が示唆された。

文 献

- 1) Stout AP: Carcinoid tumors of the rectum derived from Erspamer's pre-enterochromic cells. *Am J Pathol* 18 : 993-1010, 1942
- 2) Vilotte J, Mouchet A, Martin E et al: Maladie de Crohn revelee par une fistule vesico-intestinale et associee a une tumeur carcinoide du grele. *Sem Hop Paris* 45 : 1620-1625, 1965
- 3) Wood WJ, Archer R, Schaefer JW et al: Coexistence of regional enteritis and carcinoid tumor. *Gastroenterology* 59 : 265-269, 1970
- 4) Tehrani MA, Carfrae DC: Carcinoid tumour and Crohn's disease. *Br J Clin Pract* 29 : 123-124, 1975
- 5) Feldman CH, Stavarosky MM, Schuman E, Gilat T: Regional enteritis, thymoma and multiple carcinoids: an unusual association. *Int Surg* 65 : 63-65, 1980
- 6) Janin Y, Schwartz D, Becker JM: Crohn's disease and carcinoid tumor of the appendix in a child. *Z Kinderchir* 32 : 376-379, 1981
- 7) Van Lindingham SB, Kluppel S, Symmonds R Jr: Coexisting carcinoid tumor and Crohn's disease. *J Surg Oncol* 24 : 310-314, 1983
- 8) Brown GA, Kollin J, Rajan RK: The coexistence of carcinoid tumor and Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 8 : 286-289, 1986
- 9) Kosakowski C, Thompson JE, Feinberg MJ: Coexistence of primary Crohn's disease and carcinoid tumor isolated to the appendix. *Acta Chir Scand* 152 : 233-236, 1986
- 10) Bauer T: Karcinoid og mb. Crohn i appendix. *Ugeskr Laeger* 148 : 1091-1092, 1986
- 11) Savoca PE, Ballantyne GH, Cahow CE: Gastrointestinal malignancies in Crohn's disease: a 20-year experience. *Dis Colon Rectum* 33 : 7-11, 1990
- 12) Kortbeek J, Kelly JK, Preshaw RM: Carcinoid tumors and inflammatory bowel disease. *J Surg Oncol* 49 : 122-126, 1992
- 13) Hock YL, Scott KWM, Grace RH: Mixed adenocarcinoma/carcinoid tumour of large bowel in a patient with Crohn's disease. *J Clin Pathol* 46 : 183-185, 1993
- 14) 曾我 淳, 鈴木 力, 八鍬靖子ほか: 消化管カルチノイド. *外科治療* 68 : 818-820, 1993
- 15) Ponka JL, Walke L: Carcinoid tumors of rectum. *Dis Colon Rectum* 14 : 46-56, 1971
- 16) Devroede GJ, Dockerty MB, Sauer WG et al: Cancer of the colon in patients with ulcerative colitis since childhood. *Can J Surg* 15 : 369-374, 1972
- 17) Hay DJ, Curt JRN: Carcinoid tumor as a complication of ulcerative colitis. *Postgrad Med J* 55 : 430-432, 1979
- 18) Lyss AP, Thompson JJ, Glick JH: Adenocarcinoid tumor of the colon arising in pre-existing ulcerative colitis. *Cancer* 48 : 833-839, 1981
- 19) Owen DA, Hwang WS, Thorlakson RH et al: Malignant carcinoid tumor complicating chronic ulcerative colitis. *Am J Clin Pathol* 76 : 333-338, 1981
- 20) Barki Y, Boulton I: Two uncommon malignancies complicating chronic ulcerative colitis. *J Can Assoc Radiol* 32 : 136-137, 1981
- 21) Miller RA, Sumner HW: Argyrophilic cell hyperplasia and an atypical carcinoid tumor in chronic ulcerative colitis. *Cancer* 50 : 2920-

- 2925, 1982
- 22) Soga Y: Carcinoids of the rectum: Tumors of the carcinoid family-urgut endocrinoma. *Acta Med Biol* 29: 157-501, 1982
- 23) Dodd SM: Chronic ulcerative colitis complicated by atypical carcinoid tumour. *J Clin Pathol* 39: 913-916, 1986
- 24) Gledhill A, Hall PA, Cruse JP: Enteroendocrine cell hyperplasia, carcinoid tumours and adenocarcinoma in longstanding ulcerative colitis. *Histopathology* 10: 501-508, 1986
- 25) Provera P, Provaggi A: Un case di carcinoid maligno insorto in colite ulcerosa cronica. *Pathologica* 81: 447-452, 1989
- 26) Farr CM, Rajala WP: Carcinoid tumor complicating ulcerative colitis (letter). *Gastrointest Endosc* 36: 315-316, 1990
- 27) Sauven P, Ridge JA, Quan SH: Anorectal Carcinoid tumors. Is aggressive surgery warranted? *Ann Surg* 211: 67-71, 1990
- 28) 富田富士夫, 高島茂樹, 後藤田治公ほか: 潰瘍性大腸炎に合併した直腸癌および直腸カルチノイドの1例. *日臨外医会誌* 52: 2145-2150, 1991

Two Cases of Inflammatory Bowel Diseases Associated with Gastrointestinal Carcinoids

Yohei Hamaguchi, Yoshiro Obi, Johji Wada, Yoshiro Fujii, Yasuhiko Chiba,
Takeshi Yamanouchi, Toshimichi Takahashi, Kazushige Hayashi,
Fumihiko Kito and Tsuneo Fukushima
Department of Surgery, Yokohama Municipal Hospital

We report here two cases of inflammatory bowel diseases associated with gastrointestinal carcinoids. Case 1: A 36-year-old woman developed abdominal pain. She was diagnosed as having small and large bowel Crohn's disease, and an ileocecal resection was performed in October, 1988. Duodenal occlusion was found in June, 1993. Diagnosed with a carcinoid tumor by frozen section analysis during the operation, she underwent distal gastrectomy on August 11, 1994. She died of multiple metastases of the lungs and bones on March 4, 1995. Case 2: A 67-year-old woman presented with constipation. She had been treated with salazopyrin since she was diagnosed with ulcerative colitis (total colitis type) in July, 1990. She developed constipation in January, 1994, and was diagnosed as having a rectal carcinoid. Low anterior resection was performed on March 3. Laparotomy revealed that she had peritoneal and hepatic metastases, and she died on April 27, 1994. Including the cases described here, a total of 16 subjects have been reported with coexisting Crohn's disease and carcinoid tumors and 20 subjects with coexisting ulcerative colitis and carcinoid tumors. Most carcinoid tumors occur in bowel segments with inflammatory bowel diseases, and in the cases of ulcerative colitis in particular, patients predominantly endure ulcerative colitis for more than 10 years. It is suggested that inflammatory bowel disease may have played a part in the pathogenesis of carcinoid tumors.

Reprint requests: Yohei Hamaguchi Department of Surgery, Yokohama Municipal Hospital
56 Okazawa-cho, Hodogaya-ku, Yokohama, 240 JAPAN