

症例報告

Cronkhite-Canada 症候群に大腸癌を併存した 2 例

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科

小林久美子 飯合 恒夫 亀山 仁史 加納 恒久
松木 淳 岡本 春彦 須田 武保 畠山 勝義

症例 1 は 65 歳の男性。主訴は食欲不振，下痢，血便。内視鏡検査で胃と大腸にポリポージスを認め，Cronkhite-Canada 症候群 (CCS) と診断された。また，上部直腸に高分化型腺癌を認めた。ステロイド治療で症状が改善した後，Hartmann 式直腸切断術を施行した。症例 2 は 57 歳の男性。主訴は下痢，味覚異常。内視鏡検査で胃と大腸にポリポージスを認めた。直腸 S 状部の隆起性病変に対して内視鏡的粘膜切除術を施行したところ，組織学的には高分化型腺癌であり，周囲粘膜は CCS による粘膜病変であった。CCS のポリープは非腫瘍性ポリープとされているが，近年，消化器癌の併存例が多数報告されている。一般に予後は不良であるとされているが，治療法の改善に伴い多くの長期生存例を認めている。このような中で，当症例のように癌を併存する症例も増加することが考えられ，CCS に対しては注意深い経過観察が重要であると考えられた。

はじめに

Cronkhite-Canada 症候群 (以下，CCS) は消化管ポリポージスに皮膚色素沈着，脱毛，爪甲異常などの外胚葉系の異常を伴うまれな疾患である¹⁾。そのポリープは組織学的には腺管の囊胞状拡張，間質の浮腫と増生により形成される非腫瘍性ポリープである^{2,3)}。しかしながら近年，消化器癌の併存例が報告されており，今回我々も大腸癌に併存した CCS の 2 症例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

症例 1

患者：65 歳，男性

主訴：食欲不振，下痢，血便

既往歴：21 歳時に虫垂切除術

家族歴：妹に肝癌。家族に消化管ポリポージスは認めない。

現病歴：2001 年 5 月頃より食欲不振，味覚異常，頭部脱毛を認めた。7 月中旬より全身倦怠感，下痢を認めていたが放置していた。8 月より血便

を認めたため，他院を受診した。上部と下部消化管内視鏡を施行され，胃および大腸にポリポージスを認め，CCS と診断された。また，上部直腸に 40mm 大の腫瘍を認め，生検で高分化型腺癌と診断され，当院内科に紹介入院となった。ステロイド治療 (プレドニン total: 1,785mg) で症状が改善した後，直腸癌の手術目的に 11 月に当科に転科となった。

入院時現症：身長 166cm，体重 52.4kg，血圧 104/66mmHg，貧血，黄疸は認めなかった。表在リンパ節は触知しなかった。腹部は平坦で腫瘍を触知しなかった。直腸診では多数のポリープを触れ，肛門縁より 6cm の前壁に中央に陥凹を伴う硬い腫瘍を触知した。後頭部に脱毛を認めた。手掌と足底に色素沈着を認め，指趾に爪の変形を認めた (Fig. 1)。

入院時検査所見：白血球増多，低蛋白血症を認めた。腫瘍マーカーは CEA，CA19-9 とともに軽度上昇を認めた (Table 1)。

注腸造影 X 線検査：腸管全体にポリープを多数認めた。上部直腸前壁に辺縁が不整な隆起性病変を認めた (Fig. 2)。

Fig. 1 Atrophic finger nails.



Table 1 Laboratory data

Hematology	
WBC	11,490 / μ l
RBC	376×10^4 / μ l
Hb	12.8 g/dl
Ht	37.8 %
PLT	25.3×10^4 / μ l
Biochemistry	
TP	4.9 g/dl
Alb	2.9 g/dl
AST	17 IU/l
ALT	25 IU/l
LDH	142 IU/l
BUN	12 mg/dl
Cre	0.6 mg/dl
Na	140 mEq/l
K	3.2 mEq/l
Cl	105 mEq/l
Tumor markers	
CEA	6.3 ng/ml
CA19 9	44 U/ml

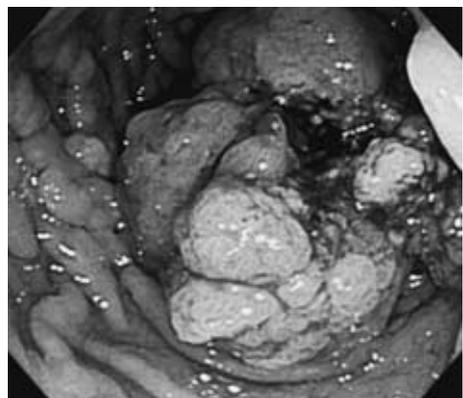
下部消化管内視鏡検査：腸管粘膜は浮腫状であり、上部直腸に 40mm 大の中央に陥凹を伴う隆起性病変を認めた (Fig. 3) .

入院後経過：低蛋白血症、ステロイドの使用歴、腸管粘膜の肥厚より腸管吻合は困難と考え、Hartmann 式直腸切除術、中枢方向 D3 郭清、腸管軸方向 D2 郭清を施行し、肛門縁 5cm の位置より計 32 cm の腸管を切除した。切除標本では 50×35 mm の 2 型の腫瘤を認め、周辺粘膜は浮腫が強くポ

Fig. 2 Barium enema study showing numerous polypoid lesions in the colon and the rectum.

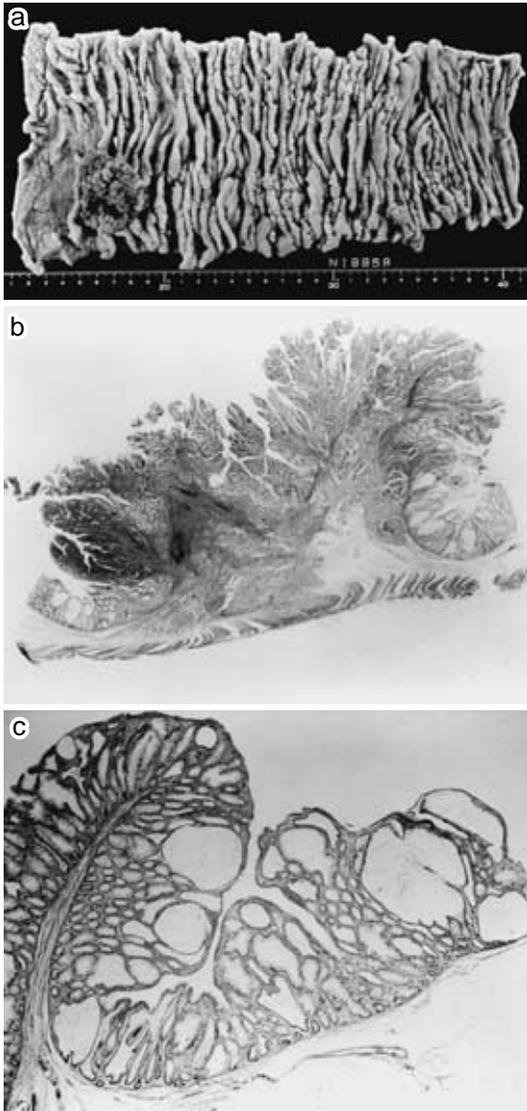


Fig. 3 Colonoscopic finding showing type 2 lesion at the rectum.



リープを多数認めた (Fig. 4a) . 組織標本では高分化型腺癌、ss, ly1, v0, n1 (+), ow (-), aw (-), ew (-) であり、腫瘍の一部に腺腫成分を認め、周囲にも腺腫を多数認めた (Fig. 4b) . また、ポリープと介在する粘膜には腺管の嚢胞状拡張と間質の浮腫を認め、CCS に伴う粘膜病変像を呈していた (Fig. 4c) . p53 免疫染色では癌部のみに

Fig. 4 a : Surgical specimen demonstrating numerous polyps and rectal cancer. b : Histological examination revealed well differentiated adenocarcinoma. c : Histology of the rectal polyp revealed cystically dilated glands with edematous and inflamed lamina propria.



p53 陽性細胞を認め、腺腫や CCS ポリープ、正常粘膜には認めなかった。

症例 2

患者：57 歳，男性

Table 2 Laboratory data

Hematology	
WBC	7,130 / μ l
RBC	434×10^4 / μ l
Hb	15.2 g/dl
Ht	42.5 %
PLT	34.0×10^4 / μ l
Biochemistry	
TP	5.9 g/dl
Alb	3.3 g/dl
AST	14 IU/l
ALT	8 IU/l
LDH	162 IU/l
BUN	10 mg/dl
Cre	0.7 mg/dl
Na	134 mEq/l
K	4.6 mEq/l
Cl	95 mEq/l
Tumor markers	
CEA	3.0 ng/ml
CA19 9	26 U/ml

主訴：下痢，味覚異常

既往歴：13 歳時に虫垂切除術

家族歴：母に胃癌。家族に消化管ポリポーススは認めない。

現病歴：2000 年 11 月頃より下痢，味覚異常が出現し，近医で内服治療を受けたが症状は改善しなかった。2001 年 1 月に上部，下部消化管内視鏡を施行し，胃および大腸にポリポーススを認め，経過観察を行っていたところ，10 月頃より症状が悪化し，経口摂取が困難となったため 12 月に当科に入院となった。

入院時現症：身長 163cm，体重 42kg，血圧 96/76 mmHg，貧血，黄疸は認めなかった。表在リンパ節は触知しなかった。腹部は平坦で腫瘤を触知しなかった。

入院時検査所見：低蛋白血症を認めた。腫瘍マーカーは CEA，CA19 9 とともに正常範囲内であった (Table 2)。

入院後経過：禁食とし，中心静脈栄養を行ったところ，症状は改善した。入院後に施行した上部消化管内視鏡では胃体部から幽門輪にかけて壁の肥厚と多数のポリープを認めた (Fig. 5)。下部消

Fig. 5 Endoscopic finding showing small numerous polyposis at the gastric body.

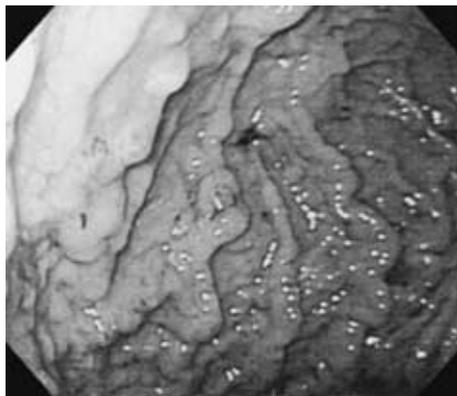
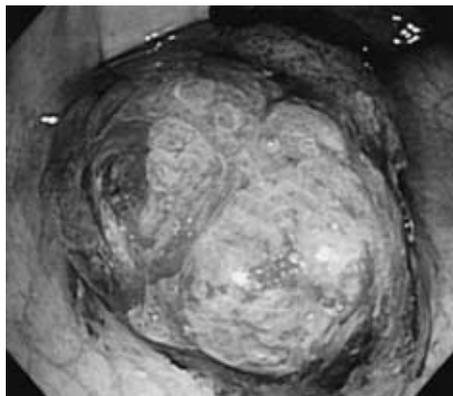


Fig. 6 Colonoscopic finding showing lp lesion of the rectum.



化管内視鏡では終末回腸から直腸にかけて5mmから15mm大の多数のポリープを認め、直腸S状部に30mm大の隆起性病変(Fig. 6)を認めたため、後者に対して内視鏡的粘膜切除術を施行した。病理組織診断では高分化型腺癌(腺腫内腺癌)、深達度、ly0, v0, ce(-)であった。また、周囲粘膜には腺管の嚢胞状拡張と間質の浮腫を認め、CCSによる粘膜病変であると考えられた。P53免疫染色では癌部だけに陽性細胞を認め、腺腫、CCSポリープ、正常粘膜には認めなかった。

考 察

CCSは1955年にCronkhiteとCanadaにより初めて報告された消化管ポリポーシスに外胚葉の異常を伴う非遺伝性の疾患である¹⁾。

症状としては下痢が最も多く、その他、脱毛、爪の萎縮変形、皮膚色素沈着、食欲不振が認められ、特に先行症状として味覚の消失、鈍麻が約60%に認められると報告されている⁴⁾。今回、我々の経験した2症例ともに下痢、味覚異常を認めており、症例1に関しては脱毛、爪の変形、皮膚色素沈着も認めている。

本症の病態は不明であり、確立された治療法はないが、近年、中心静脈栄養法、蛋白製剤、ステロイド剤や抗プラスミン剤などの有効性が多数報告されている⁵⁾⁻⁸⁾。また、NSAID服用により著明なポリープ減少を認めたという報告⁹⁾や自然消失

したという報告¹⁰⁾もある。

CCSのポリープについては、初期には腺腫または腺腫性ポリープとされていたが、現在では腺管の嚢胞状拡張と間質の浮腫をともなう非腫瘍性ポリープであるとされている²⁾³⁾。しかし近年、治療法の進歩による予後改善に伴い、腺腫や癌の併存例の報告が増加してきており、約13%に大腸癌の併存を認めるといわれている³⁾⁹⁾¹¹⁾⁻¹⁴⁾。著者らが医学中央雑誌で検索した限りでは、本邦における大腸癌が併存したCCS報告例は自験例を含め38例であり、年齢は49歳から78歳、平均62.2歳で、男性35例、女性3例と男性が多かった。大腸における癌発生部位は直腸が15例、S状結腸が9例、上行結腸が5例、横行結腸が3例、下行結腸が1例、不明が5例であった。深達度に関しては、不明であった4例を除いた34例中28例(82%)がmp以深であり進行癌が多かった。組織型は記載のなかった16例を除いた22例中17例(77%)が高分化腺癌、中分化腺癌であった。

現在、CCSに併存した大腸癌の癌発生母地として①CCSポリープ、②CCSポリープと併存する腺腫、の2つが挙げられており、後者が多いと報告されている³⁾⁷⁾³⁾。今回、症例1に関しては、病理標本で腫瘍の一部に腺腫成分を認めており、周囲にも腺腫を多数認めていることよりCCSポリープと併存する腺腫からの癌発生が考えられた。症

状の発現から 3 か月で進行癌として発見されている点からも, CCS 発症前から癌が存在していたものと思われた. 症例 2 に関しては, 腺腫内腺癌の診断であり, こちらも CCS ポリープと併存する腺腫から癌が発生したと考えた.

大腸癌の発生経路は APC (adenomatous polyposis coli), K-ras, p53 などの遺伝子異常による adenoma-carcinoma sequence と 腺腫を介さず扁平な粘膜から直接癌化する de novo 癌の 2 つが考えられている¹⁵⁾. CCS に併存した大腸癌に対して p53 免疫染色を行ったところ, 癌と接する CCS ポリープは全く染色性を示さないのに対して, 腺腫や癌部では p53 陽性細胞を認めたとする報告もある^{13,14)}. 本症例でも癌部では p53 陽性細胞を認めたが, CCS ポリープには認めなかった. このことより, CCS ポリープに何らかの遺伝子変化が加わり, 腺腫や癌へ進展していく可能性が推測される.

以前は, CCS は clinical malignancy といわれ, ほとんどの症例は全身衰弱や肺炎, 心不全などで死亡していた. しかし, 最近治療により長期生存している例も多数あり, またポリポーススが消失した後の癌発生の報告もあることより, CCS に関しては厳重な経過観察が必要と考えられた.

文 献

- 1) Cronkhite LW, Canada WJ: Generalized gastrointestinal polyposis, an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia. N Engl J Med 252: 1011-1015, 1955
- 2) Daniel ES, Ludwig SL, Lewin KJ et al: The Cronkhite-Canada syndrome: An analysis of clinical and pathologic features and therapy in 55 patients. Medicine 61: 293-309, 1982
- 3) 後藤明彦, 下川邦泰: Cronkhite-Canada 症候群における癌合併例の検討 とくに癌発生母地について. 日癌治療会誌 29: 1767-1777, 1994
- 4) 後藤明彦, 多羅尾信, 加納宣康ほか: 大腸腺腫症を除く大腸ポリポースス とくに Cronkhite-Canada 症候群について. 日本大腸肛門病会誌 40: 708-720, 1987
- 5) 水越英四郎, 大場 栄, 酒井美智子ほか: ステロイド治療によるポリポースス軽快後多発性大腸腺腫と直腸癌の合併が明らかになった Cronkhite-Canada 症候群の一例. 日消病会誌 95: 551-556, 1998
- 6) 大東誠司, 芳賀駿介, 高橋直樹ほか: 副腎ステロイド剤の著効した Cronkhite-Canada 症候群の 1 例. 日本大腸肛門病会誌 44: 494-499, 1991
- 7) 坂上博, 三木茂敬, 水上祐治ほか: 消化管粘膜線溶活性の亢進を認め抗線溶療法が奏効した Cronkhite-Canada 症候群の 1 例. Gastroenterol Endosc 32: 100-104, 1990
- 8) 藤森芳史, 赤松泰治, 宮原秀仁ほか: 大腸ポリポーススの所見を欠いた Cronkhite-Canada 症候群の 1 例. Gastroenterol Endosc 33: 1435-1441, 1991
- 9) 鈴木康夫, 中尾圭太郎, 菱川悦男ほか: NSAID 服用にて著明なポリポーススの減少を認めたが大腸癌の併発を認めた Cronkhite-Canada 症候群の 1 例. 胃と腸 35: 468-472, 2000
- 10) 橋本光司, 柏原 昶, 小谷 光ほか: 自然軽快した Cronkhite-Canada 症候群の 1 例. Gastroenterol Endosc 34: 2615-2620, 1992
- 11) 後藤明彦: Cronkhite-Canada 症候群. 別冊日本臨床 領域別症候群 6. 日本臨床社, 大阪, 1994, p 23-26
- 12) 今村哲理, 村島義男, 松村徹也ほか: Cronkhite-Canada 症候群の消化管ポリポーススの経過. 最近 10 年間の本邦経過観察例の文献的考察を含めて. 胃と腸 28: 1295-1303, 1993
- 13) 水腰英四郎, 大場 栄, 酒井美智子ほか: ステロイド治療によるポリポースス軽快後に多発性大腸腺腫と直腸癌の合併が明らかになった Cronkhite-Canada 症候群の 1 例 p53 免疫染色による癌発生母地の検討を加えて. 日消病会誌 95: 551-556, 1998
- 14) 森園周祐, 田中 晃, 西山正章ほか: 大腸癌に合併した Cronkhite-Canada 症候群 (CCS) の 1 例. 日消病会誌 97: 1155-1160, 2000
- 15) Vogelstein B, Fearon ER: Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 319: 525-532, 1988

Two Cases of Cronkhite-Canada Syndrome Associated with Colorectal Cancer

Kumiko Kobayashi, Tsuneo Iiai, Hitoshi Kameyama, Tsunehisa Kanou, Atsushi Matsuki,
Haruhiko Okamoto, Takeyasu Suda and Katsuyoshi Hatakeyama
Division of Digestive and General Surgery Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences

We report two cases of Cronkhite-Canada syndrome associated with rectal cancer. Case 1 : A 65-year-old man referred for anorexia, diarrhea, and bloody stool was found in endoscopic examination to have numerous polypoid lesions in the stomach, throughout the colon, and in the rectum, leading to a diagnosis of Cronkhite-Canada syndrome. Cancer of the rectum was detected, and Hartmann operation was done after steroid therapy. Case 2 : A 57-year-old man admitted for diarrhea and dysgeusia was found in endoscopic examination to have numerous polypoid lesions in the stomach and colon. We conducted endoscopic mucosal resection for a rectal tumor shown by histological examination to be well differentiated adenocarcinoma. Most of the polyps showed histological changes typical of the syndrome, were nonneoplastic. The coexistence of carcinoma of the gastrointestinal tract with this syndrome has been increasingly reported, probably due to improvements in treatment for the syndrome that have extended patient survival. This suggests that careful examination with close follow-up is required for patients of Cronkhite-Canada syndrome.

Key words : Cronkhite-Canada syndrome, colorectal cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 1658 - 1663, 2004]

Reprint requests : Kumiko Kobayashi Division of Digestive and General Surgery Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
1 757 Asahimachidoori, Niigata, 951 8510 JAPAN

Accepted : April 28, 2004