

症例報告

# X連鎖性低ガンマグロブリン血症に合併した多発性大腸癌の1例

大阪府済生会中津病院外科

西口 慶子 小野山 裕彦

症例は31歳の男性で、4歳時より先天性免疫不全症候群と診断されていた。家族歴では、母方の3名の叔父が幼少時に感染症で死亡し、兄にも同疾患が指摘されている。細胞性免疫能は正常であるが、液性免疫能低下のため免疫グロブリン製剤補充にて加療されていた。下血と腹痛のため近医を受診し、大腸内視鏡検査で直腸からS状結腸にかけての3個の癌が診断された。他に5mm大の3個の腺腫も存在した。手術は低位前方切除術を施行した。切除標本の病理組織学的検査所見では深達度はss、高から中分化型腺癌、n0、stage IIであった。術後は免疫グロブリン製剤の補充療法を追加した。術後4日目にβ-Dグルカンが114.2pg/mlと上昇したが臨床的には問題なく経過した。家族歴とメチルピロニン染色よりX連鎖性無γグロブリン血症と考えたが、先天性免疫不全症候群に合併する大腸癌は極めてまれであり、興味ある1例を経験したので報告した。

## はじめに

先天性免疫不全症候群には悪性リンパ腫をはじめとする悪性疾患の合併がしばしばみられている。しかし、消化器癌の合併は極めてまれとされている。今回、我々は家族性の先天性免疫不全症候群に合併した多発性大腸癌の興味ある1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：31歳、男性

主訴：下血、腹痛

既往歴：5～13歳の間、髄膜炎を繰り返していた。20歳、肺炎。

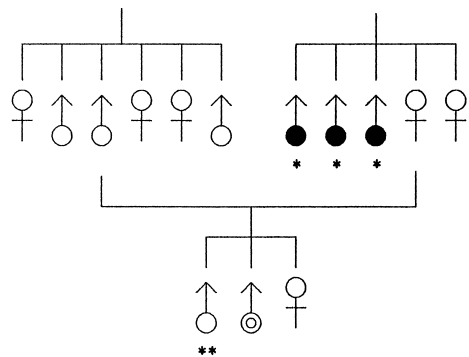
家族歴：母方の3名の叔父が幼少時に感染症にて死亡しており、兄が低γグロブリン血症を指摘されている (Fig. 1)。

現病歴：4歳時、先天性免疫不全症候群と診断された。5歳時の血清免疫グロブリン検査ではIgG 270mg/dl, IgM 8mg/dl, IgA 5mg/dl 未満であった。20歳時より免疫グロブリン製剤の補充療法が施行されていた。平成16年1月下旬より、下

Fig. 1 A family tree

\* Death of infection in infancy

\*\* Hypogammaglobulinemia



血・腹痛がみられるようになり精査したところ、直腸～S状結腸の多発性大腸癌と診断された。なお、先天性免疫不全症候群に対する補充療法として、免疫グロブリン製剤を2週ごとに5g静注し、血清IgG値が400mg/dlに保たれるようにコントロールしていた。

入院時検査所見：白血球 11,900/mm<sup>3</sup>, CRP 2.31 mg/dl と炎症所見を認めた。腫瘍マーカーはCEA 10.8ng/ml, CA19-9 209U/ml と高値を示した。免

<2005年10月19日受理>別刷請求先：小野山裕彦  
〒530-0012 大阪市北区芝田2丁目10-39 大阪府済生会中津病院外科

Fig. 2 Endoscopy revealed 1' cancer at rectum (Fig. 2a) and 2 lesions of 2' cancer at sigmoid colon (Fig. 2b, 2c).

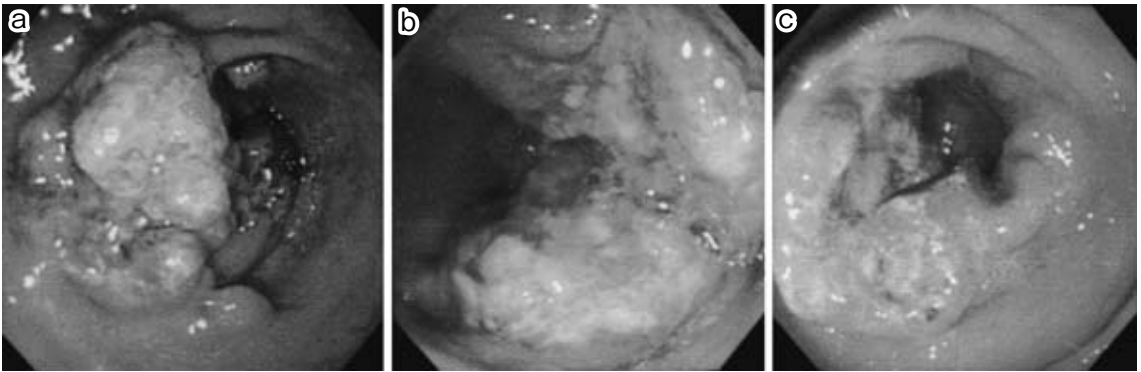
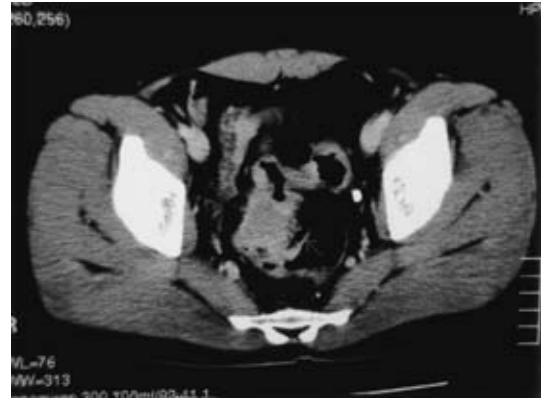


Fig. 3 Barium enema showed polypoid cancer lesion of rectosigmoid region.



Fig. 4 CT showed that the wall of the sigmoid colon and rectum were thickened and irregular.



疫学的検査はリンパ球数の低下があり，血清免疫グロブリンはIgG 425mg/dl，IgA 9mg/dl，IgM 9mg/dl，IgE 191U/mlと低下が見られた．リンパ球表面グロブリン陽性細胞SmIg総6.0%と液性免疫の低下がみられた．また，Tリンパ球サブセットではCD3 82.0%，CD4 61.7%，CD8 20.9%，CD4/CD8 2.95と細胞免疫能の軽度の亢進を認めた．

大腸内視鏡検査：S状結腸から上部直腸にかけて多発性病変がみられた．上部直腸Rs(Fig. 2a)に1'型病変を，S状結腸中部(Fig. 2b)と上部(Fig. 2c)に2'型病変を認めた．

注腸造影検査：内視鏡検査と同様にS状結腸から上部直腸にかけて多発性の隆起性病変がみら

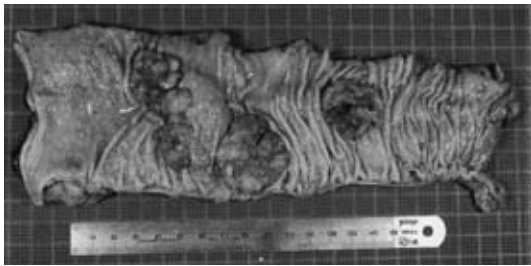
れた(Fig. 3)．

腹部CT：直腸からS状結腸にかけて半周性の不均一な壁肥厚像を認めたが，リンパ節転移はみられなかった．肝転移も認めていない(Fig. 4)．

以上より，先天性免疫不全症候群に合併したS状結腸～直腸の多発性大腸癌(SM～SS)と診断し，手術を施行した．

手術所見：肝転移，腹膜播種性転移はなく腫瘍はS状結腸から直腸に多発性に存在していた．手術は低位前方切除術を施行した．切除標本所見ではS状結腸に1型(25×25mm大)および2型(70×20mm大)の2つの腫瘍と，5mm大の3個のIs病変を認めた．直腸には，集簇型の1型(55×25mm大)の病変を認めた(Fig. 5)．

**Fig. 5** Resected specimen included double cancer in the sigmoid colon. One was type1 (25×25mm) and the other was type2 (70×20mm). Furthermore, there was collection of type1 lesion at rectum.



病理組織学的検査所見：S状結腸口側の腫瘍（Fig. 6a）は中分化型腺癌であり，mp，ly0，v0であった。S状結腸肛門側の腫瘍（Fig. 6b）は中分化型腺癌であり，ss，ly0，v0であった。直腸Rsの腫瘍（Fig. 6c）は高分化型腺癌で，sm，ly0，v0であった。また，5mm大のpolypはすべて腺腫であった。

形質細胞を同定する目的で，リンパ節のメチルピロニン染色（形質細胞を赤く染色する）を行ったところ，対照リンパ節（Fig. 7a）では胚中心周囲に赤く染色された多数の形質細胞を認めた。しかし，本例のリンパ節（Fig. 7b）では形質細胞をほとんど認めなかった。

### 考 察

本例は家族歴から，またリンパ節のメチルピロニン染色で形質細胞をほとんど認めないことから先天性免疫不全症候群のうちX連鎖性低 $\gamma$ グロブリン血症（以下，XLA）と考えられる。これは，WHOの分類では原発性免疫不全症（以下，PID）の1分類とされている。PIDに合併する悪性腫瘍の頻度は米国におけるPID約500例の統計では4%であり，本邦の統計では3.4%とされている<sup>1)</sup>。これは，免疫不全でない健常人での悪性腫瘍の合併頻度と比べると，50～100倍と考えられている。PIDに合併する悪性腫瘍として最も多いのは，非Hodgkinリンパ腫（以下，NHL）（50.7%）であり，続いて白血病（12.6%），腺癌（9.2%），Hodgkinリンパ腫（8.9%）となっている<sup>1)</sup>。

本邦例の検討では，PIDに合併する腺癌の中では胃癌が最多であり，年齢は他のPID合併腫瘍の発症年齢（10歳以下）と比べ54歳と高くその3/4近くが分類不能型免疫不全症に合併している。XLAに合併する悪性腫瘍は74%がNHLであり発症の危険率は2～6倍と報告されているが，消化器癌の合併は極めてまれである<sup>2)</sup>。Kerseyら<sup>3)</sup>は145例のPID症例について検討したが，XLAに合併した上皮性腫瘍はみられなかったと報告していた。

医学中央雑誌およびmedlineにて先天性免疫不全症候群（X連鎖性低ガンマグロブリン血症）および大腸癌（colorectal cancer）で検索したところ，関係するものは6件のみであった。

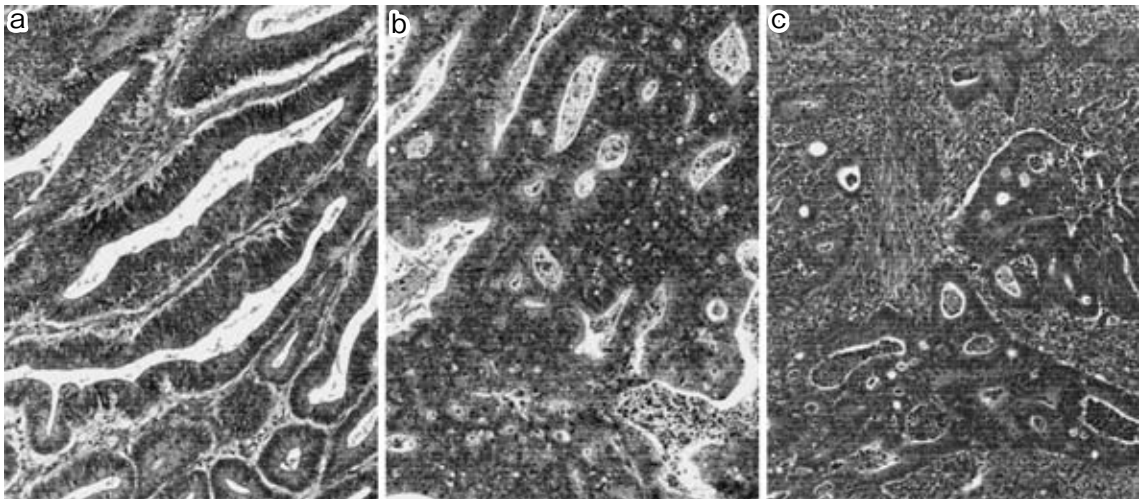
今回，我々はXLAに合併した31歳，男性のS状結腸と直腸に3個の癌および3個の腺腫を有する1例を経験した。本例は比較的若年で多発性であるという特徴を有するが，Adachiら<sup>4)</sup>は22歳，男性のS状結腸と直腸に9個の癌と20個の腺腫を有するXLAの1例を経験し報告しているが，XLAに合併する大腸多発性腺腫および癌の症例は他に報告はみられていない。それに近い症例では，Kinlenら<sup>5)</sup>はXLAに合併した単発の結腸癌の1例を報告しており，これも若年発症であった。

他のPIDに合併する大腸癌の報告も極めて少なく，Kerseyら<sup>3)</sup>は4例を報告し，3例がIgA欠損症であった。また，Spectorら<sup>6)</sup>は4例の小腸，大腸癌を報告しているが，いずれも40歳以上であった。

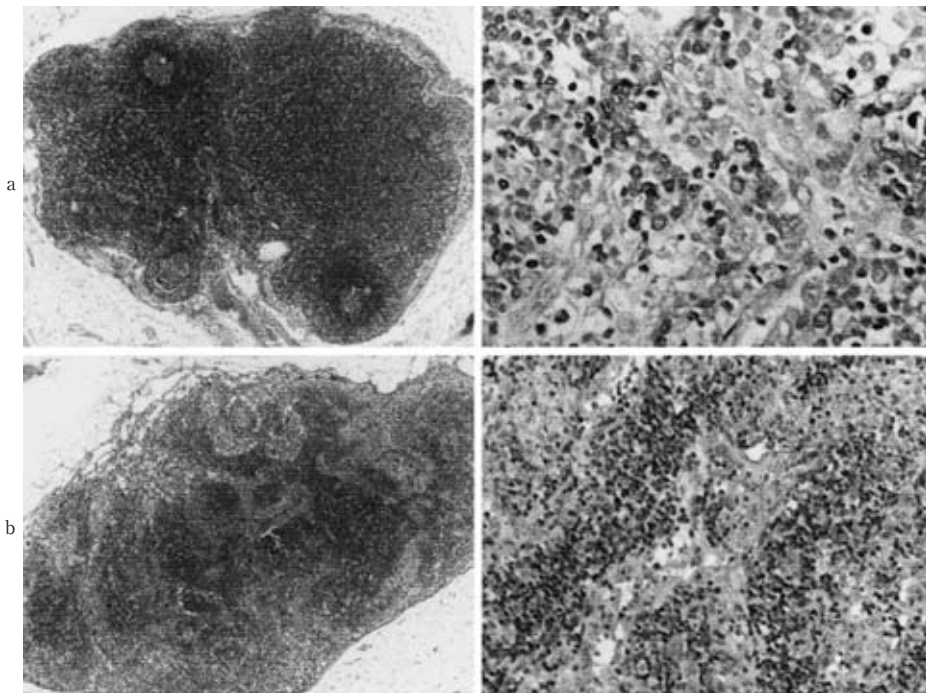
一般に癌の発症年齢は免疫不全の診断からの期間に強い相関関係があるとされている<sup>4)</sup>。XLAに合併する大腸癌の他の報告例<sup>4)5)</sup>は免疫不全から癌発症までの期間がそれぞれ18年と15年であったが，本例は免疫不全の診断から癌の診断までの期間が27年と長く，さらに多発性の腫瘍のほとんどが癌であり，極めて興味ある1例と考えられたので報告した。他の発癌の可能性も考慮し，注意深い経過観察が必要と考えられる。

なお，本論文の要旨は，第66回日本臨床外科学会（平成16年10月，盛岡）で報告した。病理組織学的御指導を頂いた仙崎英人博士に深謝いたします。

**Fig. 6** a : Oral side tumor of sigmoid colon was moderately differentiated adenocarcinoma. b : Anal side tumor of sigmoid colon was also moderately differentiated adenocarcinoma. c : Rectal tumor was well differentiated tubular adenocarcinoma



**Fig. 7** To identify plasma cell, methyl pylonine staining was examined. In control plasma all were found around gern cell. However, they not existed in patients of hypo gamma gulo-bulinemia.



## 文 献

- 1) Filipovich AH, Mathur A, Lamat D et al : Primary immunodeficiencies ; generic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* **52** : 5465s—5467, 1992
- 2) 笠原善仁, 小泉晶一 : 原発性免疫不全症に合併する悪性腫瘍. *臨検* **43** : 452—454, 1999
- 3) Kersey JH, Spector BD, Good RA : Primary immunodeficiency diseases and cancer : the immunodeficiency-cancer registry. *Int J Cancer* **12** : 333—347, 1973
- 4) Adachi Y, Mori M, Kido A et al : Multiple colorectal neoplasms in a young adult with hypogammaglobulinemia. *Dis Colon Rectum* **35** : 197—200, 1992
- 5) Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG et al : Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinemia. *Lancet* **1** : 263—266, 1985
- 6) Spector BD, Perry GS III, Kersey JH : Genetically determined immunodeficiency diseases (GDID) and malignancy : report from the Immunodeficiency-Cancer Registry. *Clin Immunol Immunopathol* **11** : 12—29, 1978

## A Case of Multiple Corectal Cancer with X-Linked Hypogammaglobulinemia

Keiko Nishiguchi and Hirohiko Onoyama

Department of Surgery, Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka

We report on a 31-year-old man with X-linked hypogammaglobulinemia who developed multiple colorectal cancer. An immunodeficiency had been diagnosed in the patient since four years of age. On family history, his three uncle had died in infancy due to infection, and one brother was also diagnosed as hypogammaglobulinemia. He had visited a family doctor due to abdominal pain and anal bleeding. Three cancers of the rectosigmoid region were detected by barium enema and low anterior resection was performed, and resected specimen revealed tumors lesions, including 3 cancers and 3 adenomas. Immnogurobulin was supplied intra venously after operation. However,  $\beta$ -D glucan was elevated to 114.2pg/ml, post operative course was uneventful. Considering family history and Methyl pyronne staining of the specimen, the hypogammaglobulinemia of the patient was considered as X-linked disease. We reported a rare case of colorectal cancer combined with hypogammaglobulinemia.

**Key words** : congenital immunodeficiency, multipl colorectal cancer, X-linked hypogammaglobulinemia

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 401—405, 2006]

**Reprint requests** : Hirohiko Onoyama Department of Surgery, Saiseikai Nakatsu Hospital  
2-10-39 Shibata, Kita-ku, Osaka, 530-0012 JAPAN

**Accepted** : October 19, 2005