

症例報告

クローン病合併小腸癌の1例

京都大学外科, 同 病理部¹⁾, 国立京都医療センター消化器科²⁾

肥田 侯矢 川村純一郎 長山 聡
桜井 孝規¹⁾ 水本 吉則²⁾ 坂井 義治

クローン病合併小腸癌の1例を報告する。症例は49歳の男性で、22歳時にクローン病を発症し、サラゾピリン治療を受け症状が軽快した。36歳時に消化管穿孔にて手術、以後イレウス症状を繰り返し、内視鏡的拡張術を受けていた。2006年4月(49歳)、狭窄症状が改善しないため手術。トライツ靭帯から130cmを超えた部分より複数か所の狭窄部分を認め、回腸末端10cmを温存し、長さ80cmの小腸を切除した。病理組織学的検査にて90mmにわたる dysplasia の広がりを粘膜内に認め、粘膜下層から固有筋層に至る癌部(T2 N0 M0)も確認された。我が国においてクローン病の罹患者数は年々増加傾向にあり、小腸癌の報告も増加してきている。クローン病の高度狭窄病変に対しては、悪性腫瘍の可能性を念頭においた治療が必要である。

はじめに

クローン病は主として若い成人に発生し、消化管のあらゆる部位で非乾酪性肉芽腫性炎症を特徴とする疾患であるが、本邦におけるクローン病患者数は食生活の欧米化と炎症性腸疾患に対する診断精度の向上により増加している。クローン病合併小腸癌の報告は大腸癌に比べ少ないが、近年その頻度は増加しているといわれ、これまでの報告は英文で200例を越える。

今回、我々はクローン病発症27年後、回腸狭窄部に発生した回腸癌の1例を経験したので報告し、自験例を含む本邦における小腸癌合併クローン病報告例22例を集計し検討した。

症 例

患者：49歳、男性

主訴：腹痛

現病歴：1979年(22歳)、クローン病発症。SASPと経腸栄養にて軽快。1993年(36歳)、イレウスによる小腸穿孔にて緊急手術。回腸末端部約20cmを切除し端々吻合を行ったが、切除標本には dysplasia や cancer は認められなかった。1997

年(40歳)、イレウスにて入院し、保存的治療にて軽快。2003年(46歳)、痔ろう手術。2005年6月、イレウスにて入院。インフリキシマブによる治療と並行して6月、7月、10月に内視鏡的拡張術を施行。2006年2月、3月に内視鏡的拡張術を試みるも狭窄症状の改善なく、外科手術目的に転院となった。

入院時現症：身長173.5cm、体重65.2kg、体温36.9℃、脈拍60回/分、血圧126/88mmHg、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、表在リンパ節触知せず、呼吸音・心音に異常を認めず。下腹部に正中切開創を認めた。臍下部正中に圧痛を伴う手拳大の腫瘤を触知。腫瘤はやや硬く、可動性があった。肛門周囲に活動性病変を認めず。内視鏡検査では大腸に病変を認めなかった。

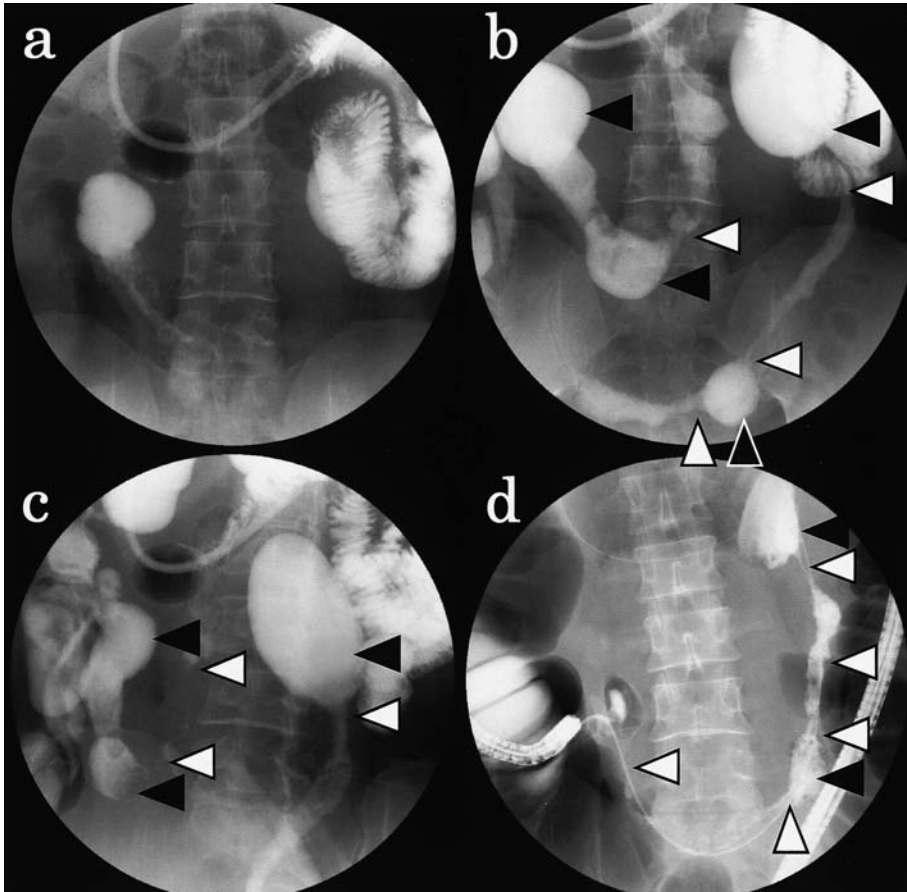
入院時検査所見：WBC 10,200/ml、CPK 313 IU/lと軽度の上昇を認めたが、その他に特に異常所見を認めず。腫瘍マーカーは測定しなかった。

小腸造影X線検査：下部空腸から回腸末端にかけて拡張・狭窄が連続していた(Fig. 1)。

腹部造影CT：回腸を中心にかなり広範囲にわたり、壁の強い造影効果を伴う肥厚を認め、周囲脂肪組織への炎症の波及も認めた。狭窄に伴い、口側の小腸の拡張所見を認めた(Fig. 2)。

<2007年9月26日受理>別刷請求先：肥田 侯矢
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学外科

Fig. 1 Antegrade (a ~ c) and retrograde (d) small bowel series showed multiple strictures (\triangle) and dilatations (\blacktriangle) between lower jejunum and the terminal ileum.



手術：2006年4月，開腹小腸部分の切除を施行。トライツ靭帯より130cmまではほぼ正常。130, 135, 140, 150, 160cmに短い狭窄部があり，これより肛門側は回腸末端から10cmの所まで長い狭窄と数か所の拡張腸管が連続していた。回腸末端10cmを温存し，全狭窄部を含め約80cmの小腸を切除し端々吻合を行った（残存小腸約140cm）。

切除標本所見：腸間膜側に，口側から15mm長，130mm長，150mm長の非連続縦走潰瘍病変（狭窄部分）を認めた（Fig. 3）。

病理組織学的検査所見：背景小腸には粘膜下層から漿膜下層にまで全層性にリンパ濾胞の形成が

見られ，epithelioid cell granulomaも散在していた。150mm長の狭窄部分内90mmの範囲にわたり粘膜面にdysplasiaを認め，一部で固有筋層までの浸潤を示す癌の合併が（ileitis cancer）見られた（Fig. 4）。

本症例ではdysplasia部分も，cancer部分もp53染色は陰性であった。

Well differentiated adenocarcinoma，MP，ly0，v0，n0，stage I。

術後経過：術後経過は良好で，術後11日目に合併症なく前医に転院となった。

術後補助療法は施行せず。15か月経過した現在，無再発で外来通院中である。

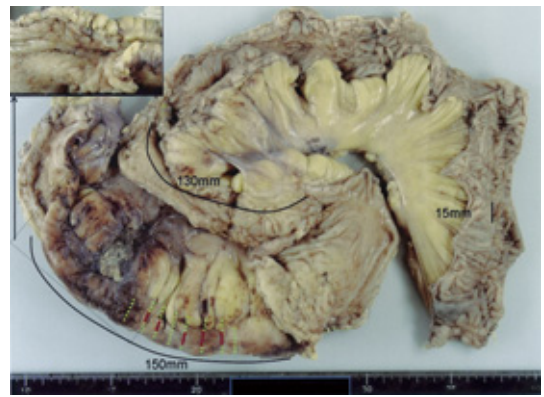
Fig. 2 Abdominal CT showed highly enhanced thickened wall of the ileum (Δ).



考 察

クローン病は原因不明の炎症性腸疾患の一つで、本邦におけるクローン病患者数は食生活の欧米化と炎症性腸疾患に対する診断精度の向上により、難病指定された1975年以降患者数は増加の一途をたどっている。厚生労働省開示の特定疾患医療受給者証交付件数・登録者証交付件数からみると、2006年には約2万5千人で、毎年約5%の患者数増加が見られている¹⁾。クローン病の合併症は多彩で、瘻孔、狭窄、膿瘍などの腸管の合併症や関節炎、虹彩炎、結節性紅斑、肛門部病変などの腸管外の合併症が多いが、癌の合併に関してはあまり注目されていない。小腸癌合併クローン病の報告は大腸癌に比べると少ないが、1956年のGinzburgら²⁾の報告に始まり、1999年Kogaら³⁾の集計によると世界で131例、Uesugiら⁴⁾の集計では1956~1997年に150例の報告がある。PubMed(検索用語「Crohn's carcinoma small bowel」)で検

Fig. 3 Macroscopic findings showed a longitudinal ulcer and thickened wall of the ileum. (dysplasia: “- -”, adenocarcinoma: “—”).

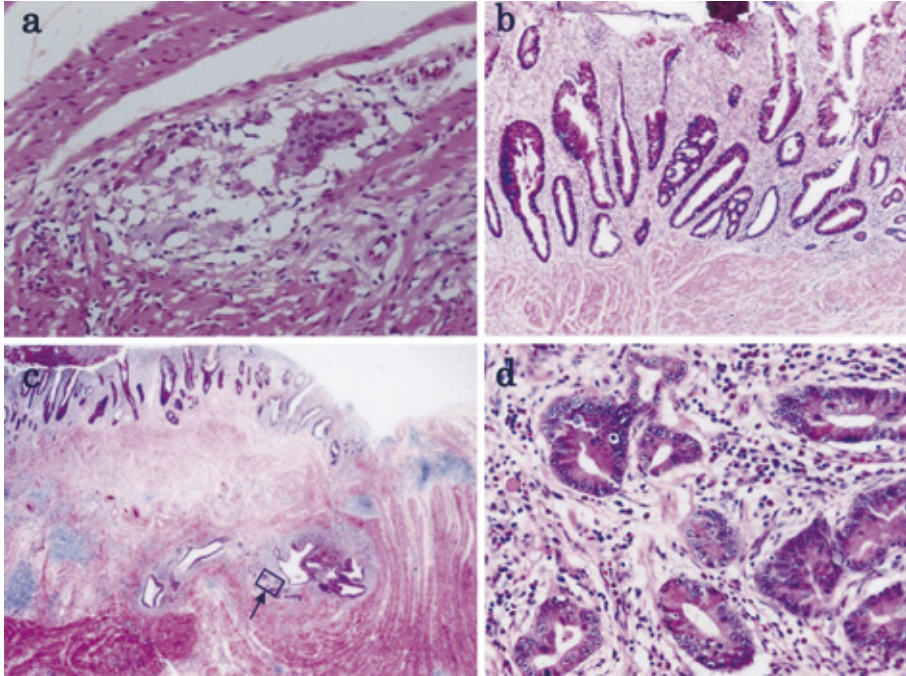


索したところ1999年から2006年5月までにさらに約70例の報告があり、これまでの報告は200例を越えると推察される。

本邦での小腸癌合併クローン病の報告は医学中央雑誌(検索用語「クローン病」「小腸癌」)による検索に欧文の報告を追加すると、1989年渡辺ら⁵⁾の報告から2007年7月までに会議録を含め21例の報告が存在し、本症例を加え検討をした(Table 1)。重複症例およびろう孔癌と考えられる症例は除外した。年齢は29~70歳で平均51.1歳、病期期間は0~40年で平均14.1年であった。これは欧米の報告にほぼ一致している⁶⁾。性別は男性14例、女性8例となっており、男性が多いという欧米の報告と一致していた。部位の記載のあるものは空腸が4例回腸が14例と、クローンの炎症がある回腸に多く発生しており、空腸に発生が多い原発性小腸癌とは異なる機序で発生することが推察される。深達度は記載のあった17例中mpが3例、mp以深14例で欧米の報告と同様に進行例が多い。組織学的には記載のある20例のうち・高分化が12例、低分化・粘液癌が8例で、dysplasia合併は有無の記載があった10例のうち7例に見られた。なお、dysplasiaやcancerで、p53蛋白などの強発現が報告されているが⁴⁾、本症例ではdysplasia部分も、cancer部分もp53染色は陰性であった。小腸癌合併クローン病の診断は極めて困難で、術

Fig. 4 Microscopic findings (HE stain)

- a : (×200) Epithelioid cell granuloma in muscularis propria.
 b : (×40) Mucosal dysplasia.
 c : (×5) Well differentiated adenocarcinoma invades the muscularis propria.
 d : (×100) Adenocarcinoma in muscularis propria. (Enlarged figure of c (↑))



前(5例)・術中(1例)に診断可能だったものは明らかなSI症例と、術前に内視鏡検査の可能な症例に限られていた。海外の報告も術前診断されているものは3%、手術時診断が23%と、圧倒的に術後の診断が多い³⁾。本症例も術前診断はクローン病による小腸狭窄の診断であり、術後病理組織学的検査にて確定診断された。欧米ではクローン病合併小腸癌の発生はバイパス術後に多いとされ、バイパス手術を回避するよう勧められているが⁷⁾、本邦報告例ではバイパス術を既往に持つものはなく、22例のうちクローン病の手術既往のあるものは11例で、確認できたものはすべて腸切除であった。

本症例では、クローン病発症27年目に高度狭窄のため手術となった。手術までに合計5回の内視鏡的拡張術を施行しており、その時点で生検を施行されていれば術前診断できた可能性が否定でき

ない。また、手術中高度の狭窄のため切除術となったが、狭窄形成術を考慮するには術中の迅速な病理組織学的診断が望まれる。

小腸癌合併クローン病の予後に関しては長期観察症例が少なく評価は困難である。藤田ら⁸⁾によると欧米101例の2年生存率は11.7%、5年生存率は1.7%と極めて低いが、リンパ節転移・遠隔転移のない症例では3年生存率が75%であったとの報告もあり、今後の症例の集積が必要である⁹⁾。クローン病の治療に際して、常に小腸癌の合併を念頭におくことは困難であると思われるが、ダブルバルーンカテーテルなど内視鏡手技の発達が著しい昨今¹⁰⁾、狭窄拡張を繰り返す症例に対しては内視鏡下生検を、そして手術症例に対しては狭窄形成術施行前の生検を行うことで¹¹⁾、より早期の診断が可能となり予後の改善が期待される。

Table 1 Reported cases of small bowel carcinoma with Crohn's disease in Japan

No	Author	Year	Age	Sex	Duration of CD(y)	Location	Depth, N, H	Histology	Outcome	Diagnosis	Dysplasia	Site of CD	Previous ope of CD	Preoperating therapy
1	Watanabe ⁵⁾	1991 (1989)*	46	M	6	I	mp	muci	20m alive	post	+	SB	-	ASA
2	Hori	1992	50	M	0	I	?	well	?	post	?	SB	-	—
3	Fukano	1995	29	M	11	I	ss, n2, ly2, v1	well	?	post	?	LB/SB	-	PSL
4	Onodera ⁶⁾	1998	59	M	16	I	si, n+, H+	muci	9m died	pre	-	LB/SB	-	SASP EN IVH
5	Mitomi	1998	54	M	8	SB	se	por	?	post	+	SB	+	?
6	Takeuchi	1999	49	F	4	J	n+	mod	?	post	?	SB?	-	Steroid
7	Koga ³⁾	1999	59	F	16	J	ss	well-mod	?	post	-	SB	+	EN
8	Shibuya	1999	52	M	17	J	si, H+	mod	74d died	pre	?	SB	+	?
9	Uesugi ⁴⁾	1999	54	M	9	I	se	por	?	post	+	LB/SB	+	?
10	Takahashi	2000	49	M	23	I	se(ss), p+, cy+	sig(mod)	?	post	?	SB?	-	?
11	Odawa	2000	57	F	40	SB	si	?	?	ope	?	?	+	?
12	Narushima	2002	36	F	0	SB	?	?	died	post	-	SB?	-	—
13	Izumi	2002	55	M	11	I	ss, ly1, v, N0	por	?	post	?	SB	-	?
14	Okamoto	2002	38	M	11	I	mp m×2	mod	6m	post	+	LB/SB	-	?
15	Fujita ⁸⁾	2002	54	M	18	I	mp, n0	wel-mod	22m	pre	+	SB	-	5ASA
16	Uji	2002	70	F	13	J	ss	well	?	post	?	LB/SB	+	5ASA EN
17	Yokoyama	2003 (2006)*	58	F	26	I	ss, n0	well	38m	post	+	LB/SB	+	EN
18	Matsuyama ¹¹⁾	2004 (2001)*	59	M	0.5	I	si, n0	mod	36m alive	post	?	SB	-	?
19	Kawashima	2005	44	F	9	I	ss, n0	muci	11m alive	pre	?	SB	+	IVH 5ASA PSL AZA
20	Kurokawa	2006	37	F	21	I	ss, ly0, v0	mod	?	post	?	LB/SB	+	?
21	Kashimura	2007	66	M	23	D	P+	por	?	pre	?	SB	+	IVH PSL 5ASA 6MP INF
22	Our case		49	M	27	I	mp	well	15m alive	post	+	SB	+	SASP EN INF

J : Jejunum, I : Ileum, D : duodenum, SB : Small Bowel, LB : Large Bowel, CD : Crohn's Disease
 ASA: Aminosalicylate, PSL: prednisolone, SASP: salazosulfapyridine, EN: enteral nutrition, IVH: Intravenous Hyper alimentation, AZA: azathioprine, INF: infliximab,
 6MP: 6-mercaptopurine,
 * : report of same case

文 献

- 1) 厚生労働省：平成 17 年度保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例）結果の概況。厚生労働省。
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/eisei/05/kekka6.html.2007/07/27>
- 2) Ginzburg L, Schneider KM, Dreizin DH et al : Carcinoma of the jejunum occurring in a case of regional enteritis. *Surgery* **39** : 347—351, 1956
- 3) Koga H, Aoyagi K, Hizawa K et al : Rapidly and infiltratively growing Crohn's carcinoma of the small bowel : serial radiologic findings and a review of the literature. *Clin Imaging* **23** : 298—301, 1999
- 4) Uesugi H, Mitomi H, Sada M et al : A case of adenocarcinoma of the small intestine in a Japanese patient with Crohn disease : a report with immunohistochemical and oncogenic analyses. *Scand J Gastroenterol* **34** : 1162—1167, 1999
- 5) 渡辺 真, 中野 浩, 高野映子ほか：クローン病に合併した小腸癌の 1 例. *日消誌* **86** (臨) : 2143, 1989
- 6) 小野寺真智, 森田雅範, 秋澤洋介ほか：小腸膀胱ろうを契機に回腸癌合併を診断し得た Crohn 病の 1 例. *消化管の臨* **3** : 73—87, 1997
- 7) Bernstein D, Rogers A : Malignancy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* **91** : 434—440, 1996
- 8) 藤田 穰, 古賀秀樹, 飯田三雄ほか：小腸型 Crohn 病に合併し回腸 S 状結腸瘻からの生検で術前診断しえた回腸癌の 1 例. *胃と腸* **37** : 1067—1075, 2002
- 9) Ribeiro MB, Greenstein AJ, Heimann TM et al : Adenocarcinoma of the small intestine in Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet* **173** : 343—349, 1991
- 10) 大宮直木, 荒川大吾, 中村正直ほか：Crohn 病に対する小腸内視鏡の有用性. *胃と腸* **41** : 1661—1667, 2006
- 11) 松山隆生, 角 泰廣, 山田卓也ほか：Crohn 病に合併した回腸癌の 1 例. *日消外会誌* **37** : 329—333, 2004

A Case of Small Bowel Carcinoma with Crohn's Disease

Koya Hida, Junichiro Kawamura, Satoshi Nagayama,
Takaki Sakurai¹⁾, Yoshinori Mizumoto²⁾ and Yoshiharu Sakai

Department of Surgery and Department of Pathology, Graduate School of Medicine¹⁾, Kyoto University
Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center²⁾

We report a case of Crohn's disease associated with small bowel carcinoma that developed in a 49-year-old Japanese man. He was diagnosed to have Crohn's disease at the age of 22 years, and the symptoms resolved following treatment with salazosulfapyridine at that time. At the age of 36 years, he had an operation because of small bowel perforation. Since then, he has had repeated episodes of bowel obstruction and balloon dilatation. Because the obstructive symptoms were persistent, he was admitted for a second operation to our hospital. There were many obstructed segments, therefore, small-bowel resection up to the terminal ileum was performed. Pathologic examination of the resected specimen revealed dysplasia spreading over a length of 90mm with focal cancer (T2 N0 M0). In Japan, the number of Crohn's disease patients continues to grow yearly, and reports of small bowel carcinoma in association with Crohn's disease have also been increasing. In cases of Crohn's disease with significant obstruction, the probability of carcinoma should be considered.

Key words : Crohn's disease, carcinoma, small bowel

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **41** : 329—334, 2008]

Reprint requests : Koya Hida Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University
54 Shogoinkawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507 JAPAN

Accepted : September 26, 2007