

症例報告

多発性直腸微小カルチノイドと直腸癌を合併した潰瘍性大腸炎の1例

京都大学消化管外科

細木 久裕 長山 聡 川村純一郎 野村 明成
伊丹 淳 岡部 寛 長谷川 傑 佐藤 誠二
渡辺 剛 坂井 義治

症例は54歳の男性で、全大腸炎型の潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis ; 以下, UC) を約30年間罹患していた。2006年のサーベイランス大腸内視鏡検査にて直腸に dysplasia-associated lesion or mass (DALM) を指摘され、同部位より高分化型腺癌を認めたため、1期的に腹腔鏡補助下大腸全摘術および回腸囊肛門吻合術を施行した。切除標本の病理組織学的検査において直腸に多発性の微小カルチノイドを認めた。文献上, UC に大腸カルチノイドを合併した報告26例のうち多くは全大腸炎型であり(88%), 平均罹患期間は13.4年で、10症例ではさらに癌または dysplasia を合併していた。長期罹患例で全大腸炎型の UC に癌や dysplasia の発生が多いことは知られているが、UC に合併するカルチノイドの報告は少ない。長期間の粘膜での慢性炎症を背景に微小カルチノイドが発生する可能性も示唆され、文献的考察を加えて報告する。

はじめに

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis ; 以下, UC) の長期経過症例, 特に全大腸炎患者において大腸癌合併の頻度が高いことはよく知られている。また, UC での慢性炎症を背景とした dysplasia は前癌病変として colitic cancer の診断手がかりになりうるため, サーベイランス大腸内視鏡検査では特に留意すべき病変である。一方で, UC にカルチノイドを合併した症例は26例^{1)~22)}の報告のみであり, 両者の関連性については定説がない。今回, 我々は UC に早期直腸癌 (colitic cancer) と, 多発性の直腸微小カルチノイド (以下, microcarcinoid) を合併した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 54歳, 男性

主訴: 無症状

既往歴: 糖尿病, 高脂血症, 高血圧にて内服加療中。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 24歳時, UC と診断されるも症状が軽度であったため長期間未治療であった。50歳時, 腹痛, 下痢が出現し, 全大腸炎型 UC の再燃と診断され, ステロイド治療, ペンタサ内服にて症状緩解していた。2006年7月, サーベイランス大腸内視鏡検査にて直腸に dysplasia-associated lesion or mass (以下, DALM) を指摘され, 内視鏡の粘膜切除術にて colitic cancer と診断, 手術目的にて当科入院となった。

入院時現症: 特記すべきことなし。

入院時血液検査所見: 異常所見を認めず。

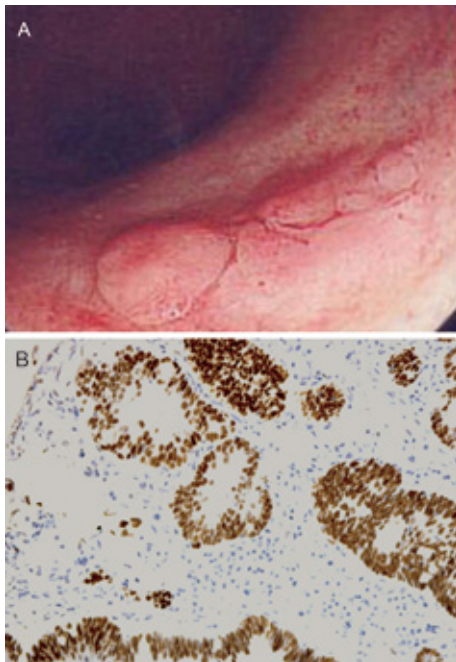
大腸内視鏡検査所見: 全結腸にわたり, びまん性の発赤, びらん, 潰瘍を認めた。直腸に DALM を認めた (Fig. 1A)。

DALM 切除標本: 高分化型腺癌, 深達度 m, ly0, v0であった。p53免疫染色は90%以上の癌細胞で陽性であった (Fig. 1B)。

以上より, 全大腸炎型 UC に合併した colitic cancer と判断し, 2006年10月, 腹腔鏡補助下大腸全摘術および回腸囊肛門吻合術を1期的に施行した。

<2007年11月28日受理>別刷請求先: 長山 聡
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学消化管外科

Fig. 1 A total colonoscopy revealed an irregularly elevated lesion in the rectum (A), which was suspected of being a dysplasia-associated lesion or mass (DALM) and was endoscopically resected. An immunohistochemical analysis for p53 against the resected DALM revealed that more than 90% of the tumor cells were positive for p53 staining, confirming the coincidence of colitic cancer (B: $\times 200$).



切除標本肉眼検査所見：全結腸にわたって皺襞の消失を認め、特にS状結腸から直腸にかけて著明であった。

病理組織学的検査所見：粘膜筋板の肥厚、複層化を広範に認めたが、活動性の炎症は不明瞭であった。肛門管より4cmから10cmの間の直腸粘膜下層に巣状に数個の胞巣からなるendocrine cell micronestや、2mm大までのmicrocarcinoidを多発性に認めた(Fig. 2A, B)。これらの細胞集塊はchromogranin A免疫染色にて陽性でありcarcinoidと確定されたが(Fig. 2C, D)、Ki-67およびp53免疫染色では陰性であった。切除標本内にリンパ節転移を認めなかった。

術後経過：経過良好にて術後第25病日退院。

考 察

大腸癌を合併したUCに関する、多施設研究報

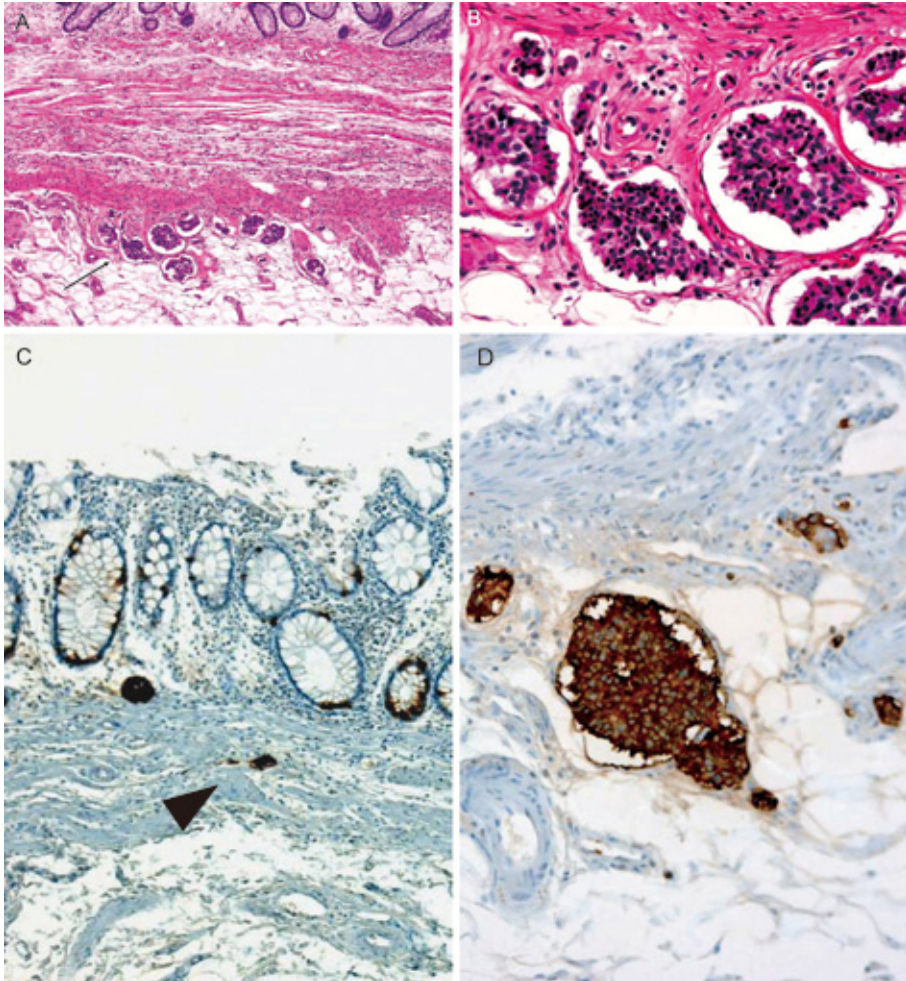
告のメタアナリシス²³⁾によると、UC全症例中の大腸癌合併頻度は3.7%であり、累積癌発生率は10年で1.6%、20年で8.3%、30年で18.4%と罹患期間が長期になるほど発癌リスクが高くなることが示されている。また、UCの罹患範囲と癌合併に関しては、全大腸炎型が83%と高く、次いで左側大腸炎型が16%を占めると報告されている²⁴⁾。

UCにおいて慢性炎症性粘膜を背景に発生する大腸癌(colitic cancer)は通常の大腸癌(sporadic cancer)と比べ、dysplasiaを高頻度に合併する、多発例が多い、などの臨床的特徴をもつ。病理組織学的には低分化、粘液癌が多く、生物学的悪性度が高いとされている。分子生物学的メカニズムに関して最も高頻度に認められるp53の変異は、colitic cancerにおいて約80~95%に、dysplasiaの約65%に認められ、癌発生の初期に起こっている可能性が示唆されている²⁵⁾。Dysplasiaは形態学的にDALMと呼ばれる隆起性病変と平坦な病変に大別し、両者を臨床的に区別して取り扱うことが提唱された²⁶⁾。その理由は、DALMの半数以上に浸潤癌の合併を認め、一方平坦なdysplasiaでは4%のみの合併であったためである。本症例でもDALMの切除標本からcolitic cancerと診断され、大腸全摘の適応であると判断した。

UCにカルチノイドが合併する頻度は3~5%であり、一般の発症率の約10倍高率であると報告されている¹⁾。医学中央雑誌にて「潰瘍性大腸炎」「カルチノイド」をキーワードとして、同様にPubMedにて「ulcerative colitis」「carcinoid」をキーワードとして1979年以降2007年2月までについて検索したところUCに合併したカルチノイドの報告は、自験例を含め本邦にて7例、欧米で27例の報告がある。うち、回腸、虫垂に発生したものを除き、UCの罹患腸管内に発生したカルチノイド26例^{1)~22)}をTable 1に示した。平均年齢は45歳、UCの平均罹患期間は13.4年、15例が10年以上経過例であった。罹病範囲は全大腸炎型20例、左側大腸炎型4例であった。カルチノイドの発生部位は直腸22例、S状結腸2例、脾彎曲部2例であり、10例に癌またはdysplasiaを合併していた。

カルチノイドの大きさに関する明確な定義はさ

Fig. 2 A detailed examination of the entire laparoscopically extirpated colon showed extensive alterations in the structure of the mucosal layer, including hypertrophy and multi-stratification of the muscularis mucosae, indicative of persistent, chronic inflammation. Furthermore, multiple small nests of neoplastic cells (arrow in A) were noted (HE, A: $\times 100$, B: $\times 400$). Immunohistochemical staining for chromogranin A disclosed multifocal proliferations of endocrine cells in microvilli crypts. The multiple small nests were positive for chromogranin A staining (arrowhead in C), suggesting the development of multifocal microcarcinoids associated with ulcerative colitis (C: $\times 100$, D: $\times 400$).



れていないが、Abeら²⁷⁾は、直径3mm以上の肉眼的に確認できるものをカルチノイド腫瘍 (carcinoid tumor), 0.5mm~2.9mmの顕微鏡的に確認できるものを microcarcinoid, 0.5mm以下のものを endocrine cell micronest としている。UCに合併する microcarcinoid 症例は1990年代より報告数の増加を認め、自験例を含めた1991年以降のUCとカルチノイドの合併症例12例のうち10例

は microcarcinoid であり、それ以前の14例中1例しか報告のなかったことと対照的である。Microcarcinoid 症例のほとんどは外科的切除後の病理組織標本より診断されており、炎症粘膜を背景とする dysplasia や colitic cancer の併存の有無を検討するために詳細に解析した結果、microcarcinoid の発見率が増加したものと推測される。

多発性 microcarcinoid の発生機序に関しては、

Table 1 Reports of carcinoid tumors in UC patients

No.	Author/Year	Age at surgery	Morbidity period of UC (yr)	Range of the affected UC colon	Location of carcinoids	Size of carcinoids	Multifocality of carcinoids	Synchronous adenocarcinoma or dysplasia	Pathological features of carcinoids
1	Hay/1979 ¹⁾	54	20	entire colon	sigmoid	NS	no	no	invasive
2	Lyss/1981 ²⁾	32	15	entire colon	splenic flexure	7cm	no	adenocarcinoma	invasive
3	Owen/1981 ³⁾	32	16	entire colon	cecum, rectum	9cm	yes	no	invasive
4	Barki/1981 ⁴⁾	33	10	entire colon	cecum, rectum	NS	NS	NS	invasive
5	Miller/1982 ⁵⁾	25	13	entire colon	splenic flexure	8cm	no	no	invasive
6	Dodd/1986 ⁶⁾	55	42	entire colon	rectum	minute	yes	dysplasia	invasive
7	Gledhill/1986 ⁷⁾	53	19	entire colon	rectum	1.5cm	yes	adenocarcinoma	non-invasive
8	Gledhill/1986 ⁷⁾	66	26	entire colon	rectum	5cm	no	adenocarcinoma	invasive
9	Ajoka/1986 ⁸⁾	63	3 months	entire colon	rectum	3mm	no	adenocarcinoma	microcarcinoid
10	Provera/1989 ⁹⁾	58	4 months	entire colon	rectum	NS	no	no	invasive
11	Farr/1990 ¹⁰⁾	38	5	rectosigmoid	rectum	NS	no	no	invasive
12	Sauven/1990 ¹¹⁾	< 35	NS	entire colon	rectum	NS	NS	NS	non-invasive
13	Sauven/1990 ¹¹⁾	< 35	NS	entire colon	rectum	NS	NS	NS	invasive
14	Sauven/1990 ¹¹⁾	< 35	NS	entire colon	rectum	NS	NS	NS	invasive
15	Tomita/1991 ¹²⁾	38	21	distal colon	rectum	2mm	no	adenocarcinoma	microcarcinoid
16	Haider/1992 ¹³⁾	28	4	entire colon	rectum	NS	no	no	microcarcinoid
17	McNeely/1992 ¹⁴⁾	50	1	entire colon	sigmoid	< 2mm	yes	adenocarcinoma	microcarcinoid
18	Kortbeek/1992 ¹⁵⁾	56	13	distal colon	rectum	NS	no	no	invasive
19	Hamaguchi/1997 ¹⁶⁾	67	4	entire colon	rectum	9cm	no	no	invasive
20	Matsumoto/2004 ¹⁷⁾	35	17	entire colon	rectum, colon	> 0.5mm	yes	no	microcarcinoid
21	Aoki/2004 ¹⁸⁾	42	13	entire colon	rectum	small	no	adenocarcinoma	microcarcinoid
22	Osawa/2004 ¹⁹⁾	31	12	entire colon	rectum	5mm	no	no	microcarcinoid
23	Quinn/2004 ²⁰⁾	46	1 month	rectosigmoid	rectum	small	yes	no	microcarcinoid
24	Nascimbeni/2005 ²¹⁾	36	9	NS	rectum	small	no	no	microcarcinoid
25	Stewart/2005 ²²⁾	44	18	NS	rectum	< 2.5mm	yes	adenocarcinoma	microcarcinoid
26	Present case	56	30	entire colon	rectum	~2mm	yes	adenocarcinoma	microcarcinoid

NS : Not stated

本症例のような UC に伴う慢性炎症が誘引になっている可能性が挙げられる。持続的な炎症による粘膜損傷がカルチノイド発生に関与していることを示唆する複数の報告⁵⁾⁶⁾²⁰⁾がある。Miller ら⁵⁾および Dodd⁶⁾は、UC に合併するカルチノイドは、癌発生と同様に、慢性的な粘膜損傷により pancellular dysplasia を介してカルチノイドの発生母地である enteroendocrine cell の増殖を来すと述べている。また、UC に合併した直腸の microcarcinoid が炎症のコントロールとともに消失したという報告²⁰⁾もあり、背景にある慢性炎症がカルチノイドの発生に関与していたことが推測される。その他の機序として、高ガストリン血症を伴う A 型胃炎や悪性貧血では、胃底腺領域に多発性に、ガストリン依存性の endocrine cell micronest や microcarcinoid が形成されるという報告²⁸⁾がある。これらの病変は、胃前庭部切除による血中ガストリン

値の正常化に伴い消失することが示されている。本症例では血中のホルモンレベルは調べられていないので断言できないが、本症例に合併した microcarcinoid は多発性であり、さらに endocrine cell micronest も散見されることから、全大腸炎型 UC における約 30 年間の持続的な慢性炎症がカルチノイド発生の誘因となっていた可能性が示唆される。

浸潤、転移などの病理組織学的特性に関しては、UC に合併したカルチノイドのうち、孤立性の、数 cm 以上の症例には肝臓、リンパ節への転移例が含まれるが、UC に合併した microcarcinoid に転移症例は報告がない。ただし、直腸カルチノイド全体としては、腫瘍サイズ 6~10mm の粘膜下浸潤例においてリンパ節転移、肝転移を約 9.7% に認めるという報告²⁹⁾もあり、早期のカルチノイドでも高悪性度の場合がありうることを認識し、mi-

crocarcinoidの進展にも留意した厳重なフォローアップが必要ではないかと考えられる。

カルチノイド腫瘍の悪性度、転移能の指標として、腫瘍径、深達度以外に、組織学的指標(核分裂像、多形性・異型性、脈管・神経周囲浸潤像)やKi-67、PCNAなどの細胞増殖マーカーや、p53蛋白の過剰発現などが有用という報告³⁰⁾もあり、これらを用いて総合的に悪性度評価を行う必要があると考えられる。自験例におけるmicrocarcinoidは上記の組織学的指標はいずれも認めず、Ki-67、p53の発現も認めなかったことから、低異型度、低悪性度の腫瘍と判断できた。

自験例のような、慢性炎症を背景として発生したと考えられるmicrocarcinoidが真の腫瘍性病変かどうか、つまりmicrocarcinoidが浸潤・転移能力のあるcarcinoid tumorに進展していくかどうかに関しては、結論には至っていない。しかし、carcinoid tumorも同様に慢性炎症を背景に発生することから、両者は延長線上に位置する可能性が高いと考えられ、UC合併carcinoid tumorの先駆病変としてのmicrocarcinoidの位置付けも考慮に入れる必要がある。サーベイランス大腸内視鏡検査において、特に多発性microcarcinoidが発見された場合、手術も含めた治療方針に関しては今後のさらなる検討が必要であろうが、少なくともこの病変の存在は、粘膜構築を破綻させうる長期間の慢性炎症が持続していることを意味していると考えられる。したがって、UCにmicrocarcinoidが合併していることの臨床的意義は、microcarcinoidそのものの進展に留意するだけでなく、dysplasiaやcolitic cancerがさらに併存しうるハイリスクグループであると認識すべき点であり、これらの患者群には通常よりも綿密なサーベイランスが必要であろうと考えている。

文 献

- Hay DJ, Curt JRN : Carcinoid tumor as a complication of ulcerative colitis. *Postgrad Med J* **55** : 430—432, 1979
- Lyss AP, Thompson JJ, Glick JH : Adenocarcinoma tumor of the colon arising in preexisting ulcerative colitis. *Cancer* **48** : 833—839, 1981
- Owen DA, Hwang WS, Thorlakson RH et al : Malignant carcinoid tumor complicating chronic ulcerative colitis. *Am J Clin Pathol* **76** : 333—338, 1981
- Barki Y, Boulton I : Two uncommon malignancies complicating chronic ulcerative colitis. *J Can Assoc Radiol* **32** : 136—137, 1981
- Miller RR, Sumner HW : Argyrophilic cell hyperplasia and an atypical carcinoid tumour in chronic ulcerative colitis. *Cancer* **50** : 2920—2925, 1982
- Dodd SM : Chronic ulcerative colitis complicated by atypical carcinoid tumour. *J Clin Pathol* **39** : 913—916, 1986
- Gledhill A, Hall PA, Cruze JP et al : Enteroendocrine cell hyperplasia, carcinoid tumor and adenocarcinoma in longstanding ulcerative colitis. *Histopathology* **10** : 501—508, 1986
- 味岡洋一, 渡辺英伸, 洪水 論ほか : 潰瘍性大腸炎に大腸の癌, 腺腫, およびカルチノイドを合併した1例. *胃と腸* **21** : 951—956, 1986
- Provera P, Provaggi A : Un caso di carcinoma maligno insorto in colite ulcerosa cronica. *Patologica* **81** : 447—452, 1989
- Farr CM, Rajala W : Carcinoid tumor complicating ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* **36** : 315—316, 1990
- Sauven P, Ridge JA, Quan SH et al : Anorectal carcinoid tumors : Is aggressive surgery warranted? *Ann Surg* **211** : 67—71, 1990
- 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
- Haider A, Dixon MF : Solitary microcarcinoid in ulcerative colitis. *Histopathology* **21** : 487—488, 1992
- McNeely B, Owen DA, Pezim M et al : Multiple microcarcinoids arising in chronic ulcerative colitis. *Am J Clin Pathol* **98** : 112—116, 1992
- Kortbeek J, Kelly JK : Carcinoid tumor and inflammatory bowel disease. *J Surg Oncol* **49** : 122—126, 1992
- 浜口洋平, 小尾芳郎, 和田浄史ほか : 炎症性腸疾患に合併した消化管カルチノイドの2例. *日消外会誌* **30** : 2039—2043, 1997
- Matsumoto T, Jo Y, Mibu R et al : Multiple microcarcinoids in a patient with long standing ulcerative colitis. *J Clin Pathol* **56** : 963—965, 2003
- Aoki S, Watanabe M, Hasegawa H et al : Rectal carcinoid arising in ulcerative colitis associated with rectal adenocarcinoma. *J Gastroenterol* **39** : 697—699, 2004
- 大澤智徳, 石田秀行, 猪熊滋久ほか : 潰瘍性大腸炎に対する surveillance colonoscopy にて偶然発見された直腸微小カルチノイドの1例. *日外科系連会誌* **29** : 902—906, 2004
- Quinn P, Platell CFE : Resolving microcarcinoids in ulcerative colitis : report of a case. *Dis Colon Rectum* **47** : 387—391, 2004
- Nascimbeni R, Villanacci V, Di Fabio F et al : Solitary microcarcinoid of the rectal stump in ulcerative colitis. *Am J Clin Pathol* **76** : 333—338, 1981

- tive colitis. *Neuroendocrinology* **81** : 400—404, 2005
- 22) Stewart CJ : Multifocal microcarcinoid tumours in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* **58** : 111—112, 2005
- 23) Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF : The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis : a meta-analysis. *Gut* **48** : 526—535, 2001
- 24) 鈴木公孝, 渡邊聡明, 畑 啓介ほか : Colitic cancer の疫学—内外報告の比較. *消内視鏡* **16** : 1135—1140, 2004
- 25) Brentnall TA, Crispin DA, Rabinovitch PS et al : Mutations in the p53 gene : an early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **107** : 369—378, 1994
- 26) Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH et al : Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis : an indication for colectomy. *Gastroenterology* **80** : 366—374, 1981
- 27) Abe H, Kubota K, Oka T et al : A rare case of multiple carcinoids and endocrine micronests in a patient with chronic duodenitis. *Cancer* **89** : 963—969, 2000
- 28) Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D et al : Rapid regression of enterochromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology* **102** : 1409—1418, 1992
- 29) Soga J : Carcinoids of the rectum : an evaluation of 1271 reported cases. *Surg Today* **27** : 112—119, 1997
- 30) 岩淵三哉, 渡辺 徹, 草間文子 : 大腸内分泌細胞腫瘍 カルチノイド腫瘍と内分泌細胞癌. *外科治療* **91** : 49—58, 2004

A Case of Multifocal Microcarcinoids and Rectal Adenocarcinoma in Long-Standing Ulcerative Colitis

Hisahiro Hosogi, Satoshi Nagayama, Junichiro Kawamura, Akinari Nomura,
Atsushi Itami, Hiroshi Okabe, Suguru Hasegawa, Seiji Satoh,
Go Watanabe and Yoshiharu Sakai

Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University

A 54-year-old man with a 30-year history of ulcerative colitis (UC) involving the entire colon underwent total surveillance colonoscopy, which showed the presence of a dysplasia-associated lesion or mass (DALM) in the rectum. Since the endoscopically resected DALM was found to be well-differentiated adenocarcinoma, the man underwent total laparoscopic proctocolectomy with an ileal pouch and anal anastomosis in 2006. Pathological examinations including chromogranin A staining of the resected specimen showed multifocal proliferation of endocrine cells in the crypts and multifocal microcarcinoids in the rectal mucosa. The literature contains 26 case reports of pathologically documented carcinoid tumors or microcarcinoids in colons of UC patients. These carcinoids are frequently found in total-colon UC (88%) and in long-term UC patients, whose average morbidity is 13.4 years. Of the 26 patients, 10 (38.5%) developed dysplasia or adenocarcinoma of the colon. It is well documented that long-term UC, especially total-colon UC, is complicated by the development of colorectal adenocarcinoma or dysplasia due to field injuries involving pluripotential stem cells of the colorectal lining induced by chronic mucosal inflammation. Although the incidence of carcinoid tumors or microcarcinoids arising in UC-affected colons is relatively low, microcarcinoids may develop due to reactive phenomena induced by persistent chronic mucosal inflammation, a mechanism similar to that seen in colitic cancer development.

Key words : microcarcinoid, colitic cancer, ulcerative colitis

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **41** : 558—563, 2008]

Reprint requests : Satoshi Nagayama Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University

54 Kawaharacho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507 JAPAN

Accepted : November 28, 2007