

症例報告

極めて短い病悩期間で発症した Crohn 病に合併した colitic cancer の 1 例

関西医科大学外科, 同 消化器内科¹⁾, 同 病理部²⁾

荒木 吉朗 吉岡 和彦 岩本 慈能 山木 壮
岩井 愛子 中根 恭司 松下 光伸¹⁾ 岡崎 和一¹⁾
植村 芳子²⁾ 権 雅憲

症例は 34 歳の男性で, 平成 19 年夏から痔瘻を認め, その後腸管皮膚瘻を認めたため Crohn 病の疑いで近医より紹介された. 精査の結果, 肛門管・S 状結腸と上行結腸に狭窄を認めた. 発症から約半年後 Hartmann 手術 (S 状結腸狭窄部ならびに瘻孔切除, 下行結腸人工肛門造設), 上行結腸狭窄部切除術を行った. 術後病理組織学的検査は Crohn 病の所見であったが, S 状結腸狭窄部から adenocarcinoma を認め, S 状結腸ならびに上行結腸から dysplasia を認めた. 本症例は若年であり, 偶然に大腸癌が合併したとは考えにくく, Crohn 病の炎症に起因したいわゆる colitic cancer と考えられた. しかし, colitic cancer は一般に長い病悩期間を経て発癌するとされており, 自験例のような短期間での発癌はまれであるが, 臨床症状を有さない潜在性の Crohn 病の炎症により発癌が起こったものと考えられた.

はじめに

近年, Crohn 病における大腸癌の合併の報告が増えてきている. しかし, 潰瘍性大腸炎ほどは広く受け入れられてはおらず, そのサーベイランスの是非も確立していない^{1)~3)}. 今回, 我々が経験した Crohn 病に合併した S 状結腸癌は colitic cancer と思われるが, 病悩期間が約半年と極めて短く, Crohn 病の自然史や発癌様式を考えるうえで興味ある 1 例と思われたので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 34 歳, 男性

主訴: 痔瘻, 腸管皮膚瘻

家族歴: 特記すべきもの (癌を含め) なし.

既往歴: アトピー性皮膚炎.

現病歴: 平成 19 年夏より難治性の痔瘻を認め, 平成 20 年 1 月になって左下腹部の腫瘍と皮膚の発赤・腫脹・排膿を認め, 近医を受診した. 切

開排膿したところ腸管皮膚瘻となった. Crohn 病の疑いで 1 月下旬当院消化器内科を紹介受診した. Hb 4.9g/dl と著明な貧血を認めており, 即日入院となった. なお, 平成 17 年頃より油物を食べた後に軽度の下痢や腹痛を認めることがあり, 今回の病歴と関係している可能性はある.

入院時現症: 身長 170.3cm, 体重 51.9kg, 血圧 96/51mmHg, 脈拍 76 回/分, 体温 37.3℃. 結膜貧血著明, 黄疸なし. 腹部は臍左下方に瘻孔あり, 左下腹部に腫瘍を触れる. 肛門部は痔瘻瘻痕を認め, 肛門狭窄のため示指の挿入は不能であった. 両下腿浮腫あり. IOIBD スコア 4 点.

入院時血液検査所見: 著明な貧血 (RBC $297 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 4.9g/dl, Ht 20.1%, Fe $10\mu\text{g}/\text{dl}$) と低栄養 (TP 7.4g/dl, Alb 3.0g/dl, ChE 131U/l, T-CHO 123mg/dl), 炎症反応の上昇 (WBC $7,200/\mu\text{l}$, Neutro 96%, Plt $55.7 \times 10^4/\mu\text{l}$, CRP 2.606mg/dl, ESR 82.6mm) を認めた.

腹部 CT: S 状結腸の浮腫・壁肥厚・狭窄ならびに周囲の脂肪織の炎症を認める. 腹壁を貫通する S 状結腸皮膚瘻あり. ダグラス窩に腹水貯留あ

<2009 年 2 月 18 日受理>別刷請求先: 荒木 吉朗
〒570-8507 守口市文園町 10-15 関西医科大学滝井病院

Fig. 1 CT scan showed sigmoid colon with edematous and thickened wall and sigmoid-percutaneous fistel (arrow), and ascites in the Douglas' pouch.

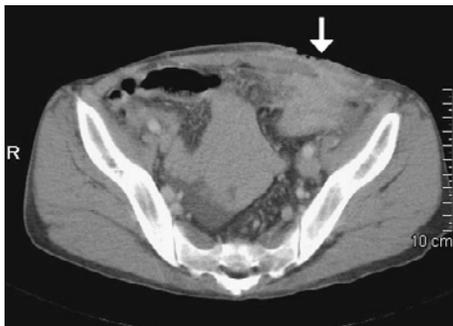
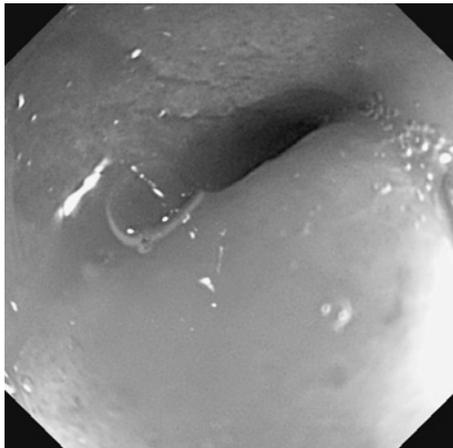


Fig. 2 Colon fiber examination showed a stricture at sigmoid colon.

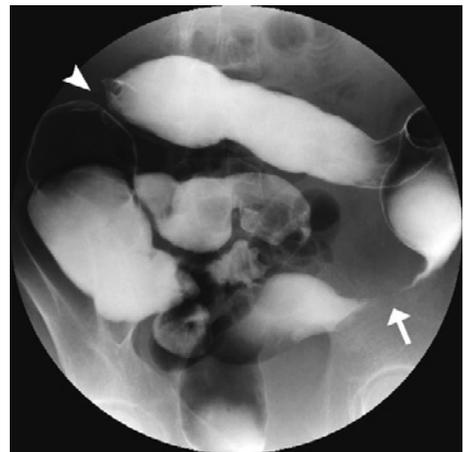


り、腹腔内リンパ節腫脹や肝内の腫瘤性病変は認めない (Fig. 1).

大腸内視鏡検査：[1回目] 複雑痔瘻による肛門管狭窄が著明なため大腸ファイバーが通過できず断念した。[2回目] 肛門管狭窄部のバルーン拡張を行い、大腸ファイバー検査を行った。S状結腸に狭窄を認め、びらん・浮腫が著明であった (Fig. 2)。生検は Group 2 であった。その先はファイバー通過不能のためそこから注腸造影検査を行った。

注腸造影検査：S状結腸に3cm程、また上行結腸肝彎曲部に2cm程の狭窄あり。その間は明らか

Fig. 3 Gastrografen enema showed the strictures of sigmoid (arrow) and ascending (arrow head) colon (hepatic flexure) with skip lesion between them.



な病変は認めない (skip lesion) (Fig. 3).

上部消化管内視鏡検査：軽度の表層性胃炎と十二指腸炎を認めた。

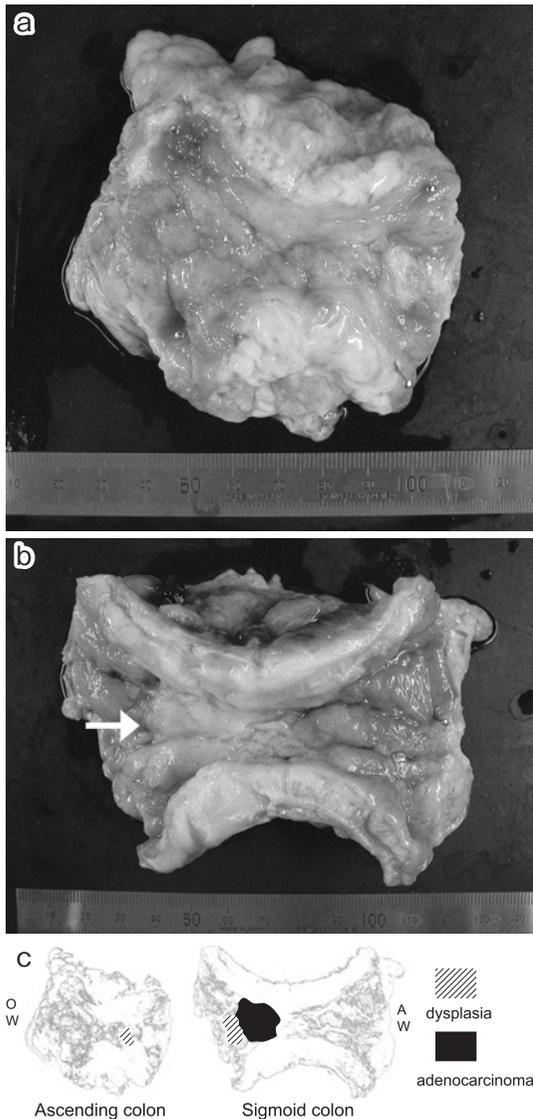
小腸ゾンデ2重造影検査：特に異常なし。

入院後絶食にて中心静脈栄養を行った。また、鉄剤ならびに抗生剤を投与した。以上の検査結果から肛門管・S状結腸・上行結腸の狭窄ならびにS状結腸皮膚瘻を伴った大腸型の Crohn 病と診断した。狭窄に対して手術が必要なため外科に転科となった。2月下旬に手術を施行した。

手術所見：腹腔内はダグラス窩に淡血性の腹水を認めた。明らかなリンパ節腫脹や播種性病変は認めなかった。小腸には病変は認めなかった。S状結腸は著明に浮腫・肥厚し、腹壁と癒着し、瘻孔を形成していた。S状結腸を剥離授動し、自動縫合器で単純切除 (D1 郭清) を行った。口側断端の下行結腸で人工肛門を造設し、肛門側の断端はそのままにした (Hartmann 手術)。腹壁の瘻管部は搔破し、開放とした。上行結腸肝彎曲の狭窄部は単純切除 (D1 郭清) して、吻合した。

切除標本所見：[上行結腸] 全層性の浮腫、肥厚あり。粘膜面は縦走潰瘍、敷石像を認める (Fig. 4a)。[S状結腸] 全層性の浮腫・肥厚・狭窄あり。粘膜面は不整形潰瘍、出血あり。直径3cm

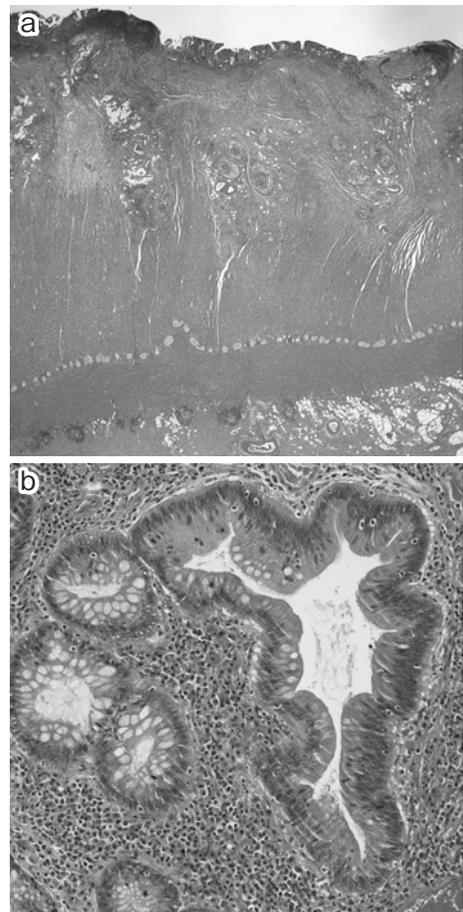
Fig. 4 a : Edematous and thickened wall, cobblestone appearance and longitudinal ulcer were seen in the ascending colon. b : White and slightly elevated lesion was seen in the sigmoid colon, which had been revealed as adenocarcinoma (arrow). c : Schema shows the areas of dysplasia and adenocarcinoma on the ascending and sigmoid colon.



の周囲の粘膜とは異なる乳白色の扁平隆起 (S状結腸癌) を認める (Fig. 4b).

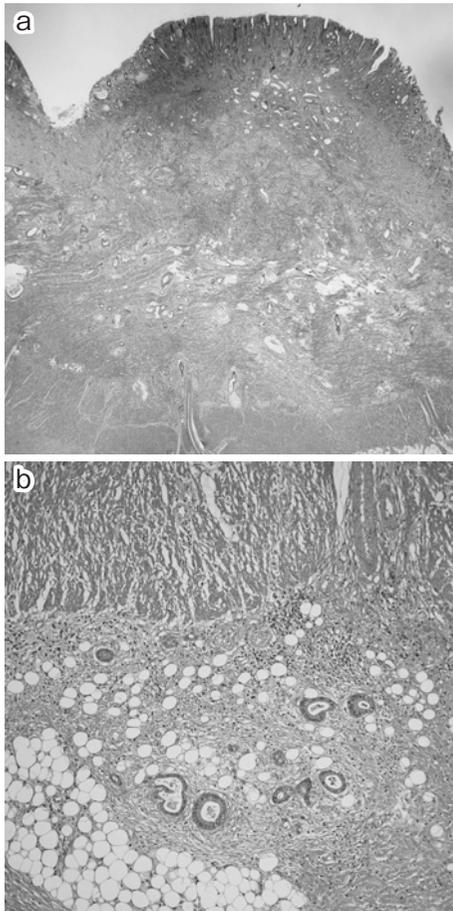
病理組織学的検査所見 : [上行結腸]全層性にリンパ濾胞の形成を伴う炎症性細胞浸潤を認める.

Fig. 5 a : Severe inflammation among all layers with lymph nodules in the ascending colon (HE $\times 12.5$) b : Dysplasia in the ascending colon (HE $\times 200$)



一部粘膜が漿膜下脂肪組織まで彎入し、好中球の集簇による膿瘍形成、神経叢の過形成を認め、Crohn病として矛盾のない所見であった。クロマチンの増量した異形な核の重層化を伴い不整形腺管を形成する dysplasia を認めた (Fig. 4c, 5a, b). [S状結腸] well differentiated adenocarcinoma, Type 3, 35 \times 75mm, pSS, intermediate type, INFb, ly2, v2, PM0, DM0, n0, pStage II. 高分化型腺癌の筋層や漿膜下に及ぶ散在性の浸潤を認める。全層性にリンパ濾胞の形成を伴う炎症性細胞浸潤を認める。また、dysplasia も認めた (Fig. 4c, 6a, b).

Fig. 6 a : Well differentiated adenocarcinoma in the sigmoid colon (HE×12.5) b : The infiltration of the adenocarcinoma into subserosal layer (HE×100)



術後経過：術後は経口摂取ならびに成分栄養剤の内服を再開した。瘻孔痕は肉芽が増殖し、徐々に治癒した。貧血も改善した。術後病理組織学的検査でS状結腸癌が発見されたため、追加リンパ節郭清を検討したが、今後人工肛門閉鎖などの再手術を行う可能性、本人の体面などを考慮し、壁在リンパ節に転移はなかったため、今回は追加リンパ節郭清は行わず、慎重に経過観察を行うことにした。3月下旬退院となった。退院後も経過は問題なかったが、残念ながら同年5月自宅にて急性心筋梗塞で急死した。

考 察

Crohn 病に合併した大腸癌（結腸癌または直腸癌）の報告は1948年のWarrenら⁴⁾によるものが最初とされている。疫学的研究としては1973年にWeedenら⁵⁾が大腸癌発生の相対危険度が20倍という結果を発表しており、他の研究でも2.5～6.9倍と報告されている^{6)～9)}。一方で、Crohn 病合併による大腸癌の危険度は変わらないとの報告もあるが¹⁰⁾¹¹⁾、現在ではCrohn 病の大腸癌合併の危険度は高いとの認識が広まってきている¹⁾。Colitic cancerとは長期に渡る炎症性腸疾患の刺激によりdysplasia-carcinoma sequenceを経て発症する大腸癌とされている。ちなみに、colitic cancerという用語は主に本邦で使用され、欧米では使用されず、colitis-associated colorectal cancerと呼ばれている²⁾。

Crohn 病に合併した colitic cancer の risk factor としては以下のものがあげられている。まず、Crohn 病の診断（発症）年齢が若いこと⁸⁾⁹⁾、そしてCrohn 病の病悩期間の長さ³⁾¹²⁾¹³⁾があげられる。平均15～20年との報告がある¹³⁾¹⁴⁾。発症年齢も通常の大腸癌に比べると若い¹⁵⁾。また、病変が広範囲（extensive colitis）なものは発癌の危険性が高いとされる³⁾⁶⁾⁹⁾。Crohn 病の炎症の強い狭窄部や瘻孔部に発癌が多いとされる¹²⁾。病理組織学的には粘液癌の割合が高く¹⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、肉眼型は3型・4型・5型が多い¹⁾。Dysplasia を癌の近傍または遠隔部に伴っていることが多い^{3)13)15)17)～19)}。Sigelら¹⁹⁾がCrohn 病の colitic cancer の手術標本を検討したところ、86% (19/22例) が癌の近傍に、41% (9/22例) が遠隔部に dysplasia を認めていた。Dysplasia の存在は潰瘍性大腸炎と同様に dysplasia-carcinoma sequence が存在することを証明する colitic cancer たる重要な所見である^{16)～19)}。しかし、潰瘍性大腸炎と同様の大腸ファイバーによるサーベイランスを行うことの是非は意見がわかれている^{3)12)～15)18)19)}。診断時期も術前に診断できるのは半分ほどで、術中や自験例のように術後病理で初めて診断されることも少なくない¹⁾¹⁴⁾。予後に関しては5年生存率は44～46%と潰瘍性大腸炎に合併したものや通常の大腸癌と比べて特に悪いも

のではない¹³⁾¹⁴⁾。

まず、自験例が本当に Crohn 病であるか検証しなければならない。切除標本にて縦走潰瘍ならびに敷石像を認めていることから Crohn 病診断基準²⁰⁾の確診例に相当する。また、skip lesion、痔瘻や S 状結腸皮膚瘻を認め、病理組織にて全層性炎症を認めることから Crohn 病であると考えられる。

Crohn 病に合併した大腸癌においては、通常の大腸癌が偶然合併した場合 (sporadic cancer) と、Crohn 病から発生したと考えられる colitic cancer の場合を区別しなければならない。Sporadic cancer は発癌年齢が比較的高齢で病期期間も短く、colitic cancer は発癌年齢は若く、病期期間は長い¹⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾。自験例は発癌年齢は 34 歳と若いので、sporadic cancer は考えにくい。病理学的所見については、直腸から S 状結腸・上行結腸に及ぶ extensive colitis であること、外瘻と狭窄を伴った S 状結腸の炎症の強いところに発癌していること、また肉眼型も通常の進行大腸癌に多い 2 型ではなく 3 型 (もしくは 5 型) であること、そして S 状結腸と上行結腸に dysplasia を伴っていること、以上の所見から考えて colitic cancer であると思われる。しかし、病期期間がわずか半年であり、この 2 種類の分類では説明がつかないため、以下のような 3 種類の分類も報告されている^{13)~15)21)22)}。すなわち、① Crohn 病と癌の偶然の合併、② 臨床症状を有する Crohn 病性炎症に長期間さらされることによる癌の発生、③ 臨床症状を有さない潜在性 Crohn 病の炎症による癌の発生であり、自験例は③に当てはまるタイプと考えられる。発癌機序から考えて colitic cancer と呼んでよいと思われる。本邦においても、医学中央雑誌 (1983 年～2008 年) にて「Crohn 病」、「大腸癌」のキーワードで検索した文献のうち、報告者自らが潜在性の Crohn 病による発癌であるとしている 2 例²¹⁾²²⁾ と、発癌年齢や病期期間からこのタイプであると考えられる 2 例²³⁾²⁴⁾ のあわせて 4 例の報告がみられた。これらの報告は Crohn 病における長い潜伏期とその間の発癌刺激の存在を示唆しており、自験例も Crohn 病の自然史を考えるうえで貴重な症例であると考えられた。自験例を含む 5 例はいずれ

も進行癌での発見であり、肉眼型は 3 型もしくは 4 型であるが、組織型はいずれも高分化腺癌であった。Crohn 病の colitic cancer 全体における高分化腺癌の割合は 36～56% であり¹²⁾¹⁹⁾、高分化腺癌の多いことは潜在性 Crohn 病の colitic cancer の特徴と思われる。

Crohn 病の手術においては、たとえ見かけ上の病期期間が短くても、colitic cancer の存在も念頭におき、丹念な摘出標本の観察と術中迅速病理の活用により、癌の手術に変更する可能性もでてくるものと考えられた。

本論文の要旨は第 70 回日本臨床外科学会総会 (2008 年 11 月、東京) において発表した。

文 献

- 1) 篠崎 大：クローン病と下部消化管癌—本邦の現況—。日本大腸肛門病会誌 61：353—363, 2008
- 2) 松井敏幸, 矢野 豊, 平井郁仁：Crohn 病と腸癌。日消誌 103：797—804, 2006
- 3) Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF et al：Crohn's colitis：the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. Dis Colon Rectum 49：950—957, 2006
- 4) Warren S, Sommers SC：Cicatrizating enteritis (regional enteritis) as a pathologic entity：analysis of one hundred and twenty cases. Am J Pathol 24：475—501, 1948
- 5) Weeden DD, Shorter RG, Ilstrup DM et al：Crohn's disease and cancer. N Engl J Med 289：1099—1103, 1973
- 6) Gyde SN, Prior P, Macartney JC et al：Malignancy in Crohn's disease. Gut 21：1024—1029, 1980
- 7) Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H et al：A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. Cancer 48：2742—2745, 1981
- 8) Ekobom A, Helmik C, Zack M et al：Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. Lancet 336：357—359, 1990
- 9) Gillen CD, Andrews HA, Prior P et al：Crohn's disease and colorectal cancer. Gut 35：651—655, 1994
- 10) Gallop JH, Phillips SF, Melton LJ et al：Epidemiologic aspects of Crohn's disease：a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943—1982. Gut 29：49—56, 1988
- 11) Persson PG, Karlen P, Bernell O et al：Crohn's disease and cancer：a population-based cohort study. Gastroenterology 107：1675—1679, 1994
- 12) Bernstein D, Rogers A：Malignancy in Crohn's

- disease. *Am J Gastroenterol* **91** : 434—440, 1996
- 13) Choi PM, Zelig MP : Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis : implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* **35** : 950—954, 1994
- 14) Ribeiro MB, Greenstein AJ, Sachar DB et al : Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Ann Surg* **223** : 186—193, 1996
- 15) Hamilton SR : Colorectal carcinoma in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* **89** : 398—407, 1985
- 16) Kyle J, Ewen SWB : Two types of colorectal carcinoma in Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* **74** : 387—390, 1992
- 17) Craft CF, Mendelsohn G, Cooper HS et al : Colonic "precancer" in Crohn's disease. *Gastroenterology* **80** : 578—584, 1981
- 18) Simpson S, Traube J, Riddell RH et al : The histologic appearance of dysplasia (precarcinomatous change) in Crohn's disease of the small and large intestine. *Gastroenterology* **81** : 492—501, 1981
- 19) Sigel JE, Petras RE, Lashner BA et al : Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease. A report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *Am J Surg Pathol* **23** : 651—655, 1999
- 20) 八尾恒良 : Crohn 病診断基準改定案. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成6年度報告書. 厚生労働省, 東京, 1995, p63—66
- 21) 加賀谷正, 島村善行, 石井正則ほか : クロウン病を背景に発生したと考えられた大腸癌の1例. *日消外会誌* **34** : 637—641, 2001
- 22) 鹿野敏雄, 越川克己, 谷口健次ほか : Crohn 病が発生母地と考えられた大腸癌の1例. *日臨外会誌* **67** : 382—386, 2006
- 23) 原 均, 後藤 司, 福本 進ほか : 大腸癌を併存した Crohn 病の1例. *日消外会誌* **22** : 2130—2133, 1989
- 24) 長尾宗紀, 舟山祐士, 福島浩平ほか : 下行結腸癌を合併した Crohn 病の1手術例. *日消外会誌* **37** : 1497—1502, 2004

A Case of Colon Cancer associated with Crohn's Colitis, Appeared in a Very Short Disease Duration

Yoshiro Araki, Kazuhiko Yoshioka, Shigeyoshi Iwamoto, So Yamaki,
Aiko Iwai, Yasushi Nakane, Mitsunobu Matsushita¹⁾, Kazuichi Okazaki¹⁾,
Yoshiko Uemura²⁾ and A-Hon Kwon

Department of Surgery, Department of Gastroenterology¹⁾ and Department of Pathology²⁾,
Kansai Medical University

A 34-year-old man with anal and cutaneointestinal fistulas since summer 2007 referred in late January 2008 was found in gastrointestinal tract examination to have the strictures of the anal canal and sigmoid and ascending colon (hepatic flexure). Diagnosed with Crohn's disease, he underwent Hartmann's operation involving sigmoid and ascending colon resection, sigmoid-percutaneous fistulectomy and descending colon colostomy in late February 2008. His postoperative course was uneventful. Postoperative pathological examination showed adenocarcinoma in the resected sigmoid colon and dysplasias in the sigmoid and ascending colon. Given the man's age and rather short symptom duration, he may have had colitis-associated colon cancer possibly due to latent long-term Crohn's disease well before symptom onset.

Key words : Crohn's disease, colon cancer, colitic cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **42** : 1597—1602, 2009]

Reprint requests : Yoshiro Araki Department of Surgery, Kansai Medical University Takii Hospital
10-15 Fumizono-cho, Moriguchi, 570-8507 JAPAN

Accepted : February 18, 2009