

症 例

8年間空置した小腸・大腸に多発した Crohn病合併炎症性腸疾患関連癌の1例

JCHO 東京山手メディカルセンター大腸肛門病センター¹⁾, 牧田総合病院肛門外科²⁾

古 川 聡 美¹⁾ 佐 原 力三郎²⁾ 西 尾 梨 沙¹⁾

岡 本 欣 也¹⁾ 山 名 哲 郎¹⁾

症例は36歳，女性．18歳時にCrohn病を発症し，痔瘻を含む大腸病変の増悪のため28歳時に回腸人工肛門造設を施行されている．8年後，大腸病変および直腸周囲膿瘍の再燃のため大腸全摘術を施行したところ，回腸断端～結腸・直腸全域にわたって無数に重複する同時多発性のCrohn病関連癌が診断された．Crohn病の長期経過に伴い炎症性病変を母地とした癌が発生することは周知されているが，潰瘍性大腸炎の場合のように多発癌に関しては本邦ではまだ議論がなされていない．本邦におけるCrohn病関連癌の疫学が著しく欧米と異なるため，癌に対するサーベイランス方の確立途上であることも一因と思われる．疫学や治療法に対する欧米と本邦の差異を考察に加え報告する．

索引用語：Crohn病，炎症性腸疾患関連癌，多発癌

はじめに

罹病期間が長期化したCrohn病（CD）では，潰瘍性大腸炎（UC）と同様に炎症性病変を母地として，消化管に異型性病変・癌が発生することが周知されるようになってきている．UCにおいては小腸のいずれかにおいて高度異型性病変（high grade dysplasia：HGD）および癌の診断が生検で診断された場合，大腸全摘術が推奨されている．同時性・異時性にHGDおよび癌が発症するという理由である．しかしCDにおいては，本邦では同時性・異時性多発癌に対する報告がほとんどなく議論が充分にはなされておらず，非CD患者の大腸癌と同様の術式を選択している．

しかし今回，大腸全摘術（直腸切断術を含む）を施行したところ，術後病理診断において切除した回腸末端～大腸全域にわたる無数の多発癌を認めた症例を経験したので報告する．

症 例

患者：36歳，女性．

主訴：肛門部痛．

既往歴・家族歴：特記すべきことなし．

経過：18歳時，近医で潰瘍性大腸炎の診断をされた．

20歳より肛門周囲膿瘍を繰り返し痔瘻となった．23歳時，当科紹介となり痔瘻手術を行ったが，浮腫性肛門皮垂の存在と痔瘻原発口の所見よりCDが疑われ当院内科で精査を施行し小腸大腸型CDへ診断の変更となった．5-アミノサリチル酸製剤を中心とした内科治療が開始，継続された．28歳時，発熱・下痢症状悪化などがあり，注腸造影で大腸全体の深い縦走潰瘍と直腸腔瘻，小腸造影で回腸末端にも20cm長の縦走潰瘍を認めた．回腸病変の口側（回腸末端から約25cm）で双口式回腸人工肛門を造設された．その後不定期通院となり治療も断続的になったが，体調はよかった．36歳時，直腸肛門部の鈍痛が出現，徐々に疼痛が強くなり肛門からの血性粘液が多量に出現，発熱も出現したため，精査・加療のため入院となった．

入院後，抗菌薬の経静脈投与で解熱した．肛門は完全に閉塞していたため大腸内視鏡・注腸造影はできず，Computed Tomography（CT）とMagnetic Resonance Imaging（MRI）のみ可能であった．

腹部骨盤CT：横行結腸肝曲から直腸にかけての著明な壁肥厚あり．直腸では周囲脂肪織の濃度上昇があり液体貯留も認められ，直腸周囲膿瘍を疑う．他に，傍ストマヘルニアが認められた．

骨盤部MRI：CTとほぼ同様，直腸周囲膿瘍の所見

2021年9月30日受付 2022年3月16日採用

〈所属施設住所〉

〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1



Fig. 1 MRI T2 強調画像矢状断像：直腸後方の直腸間膜内に炎症波及を疑う滲出物（矢印）がある。軸位断（非提示）を参考にする、炎症が原因と思われる直腸壁肥厚がみられる。

であるが腫瘍性病変の否定はできず、肛門は閉塞している（Fig. 1）。

治療方針：横行結腸～直腸にかけてのCD病変の再燃であり、直腸肛門周囲膿瘍を併発したものと診断された。炎症病変に対して内科的な加療は困難であり、下部直腸～肛門の膿瘍はドレナージのみでは根治には至らないと思われたため、大腸全摘術となった。

手術所見：右下腹部の双口式回腸人工肛門は傍ストマヘルニアが著明であったため閉鎖し、ヘルニア修復を行った。大腸全摘術（直腸切断術を含む）を施行した。開腹所見では下部直腸は著しい壁硬化を認め、同部位の発癌を懸念してリンパ節郭清をNo.251～253のみ行った。人工肛門は回腸末端から約20cmの部分にあり、空置されていた回腸に炎症所見は認められなかったため切除せず、それまでの双口式人工肛門は閉鎖したまま回腸末端で新たに単孔式人工肛門を再造設した（Fig. 2）。

摘出標本肉眼所見：結腸直腸全域にわたり2～3 cm大の隆起性病変が数十個多発・集簇し、壁の肥厚と狭窄が著明であった。腸管長は著明に短縮していた。下部直腸では壁肥厚と狭窄がさらに強く、粘膜は脱着しており5型腫瘍様であった（Fig. 3）。

病理組織学的所見-1：個々の隆起性病変に低分化腺癌を認め、一部印環細胞の混在も認めた（Fig. 4）。

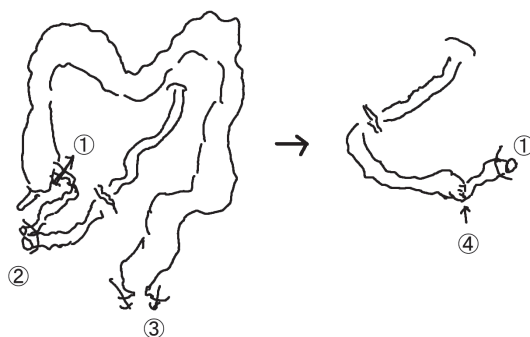


Fig. 2 手術シエーマ：①回腸末端を切離、②回腸の双口式人工肛門を閉鎖し、回腸末端～直腸まで切除（③直腸は切断術）。①の回腸末端を新しく人工肛門とした。①～④閉鎖縫合部までが後日再狭窄をきたしたが、この部分は最初に人工肛門を造設した際には炎症が存在していた。

直腸病変が最も深達度が深く、漿膜下層までの癌の浸潤を認めるが、他の病変の深達度は粘膜下層あるいは固有筋層までであった。個々の癌病変に連続性は認められなかった。壁にリンパ節に転移が1個あり、pSS, ly2, v1, pN1（大腸癌規約第7版）であった。免疫染色ではCK20陽性、CK7一部陽性であった。Adenoma carcinoma sequenceは確認できず、腫瘍性病変の間ではUL-Ⅱ～Ⅲの潰瘍を認め、炎症性腸疾患であることは確認されたが、腫瘍以外の炎症粘膜が少なくCDとUCの区別はできなかった。腫瘍性病変は炎症性腸疾患関連癌と思われ、また腫瘍間に時相の不一致がないことから壁内転移ではなく同時多発癌と推測された。

術後経過-1：StageⅢであるため補助化学療法を勧めたが拒否されたため、外来でCDに対する内科的加療を継続し、癌に対しては経過観察した。12カ月後のCTで骨盤内局所再発が指摘され、他院で重粒子線治療を施行された。治療経過中に人工肛門周囲の壊死性膿皮症を起こし、重粒子線治療終了後、当科へ再受診し精査を行った。人工肛門に続く回腸末端に約20cm（前回手術時まで空置されていた部分）の狭窄病変を認め、腸閉塞を併発したため、回腸病変の切除と人工肛門再造設を施行した。

病理組織学的所見-2：肉眼的には回腸の切除標本に縦走潰瘍を認めた（Fig. 5）。組織学的には開放性潰瘍とリンパ球集簇を伴う腸管壁全層性の炎症を認め、CD病変と診断。前回と同様の低分化腺癌の残存を人工肛門部の回腸に認めた。Dysplasiaは確認され

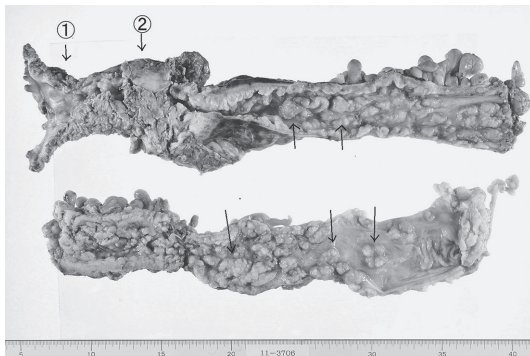


Fig. 3 切除検体（ホルマリン固定後）：①歯状線，②直腸腫瘍。直腸下部～上部にかけて著明な壁肥厚があり，5型腫瘍②を認める。その口側の結腸直腸全域にわたり矢印（番号なし）のような2～3cm大の隆起性病変が数十個多発し，個々の病変に癌細胞が確認された。

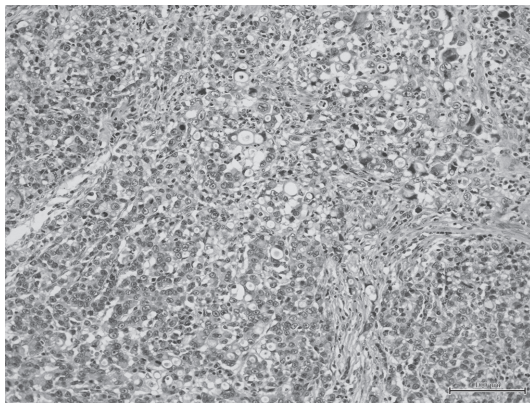


Fig. 4 病理組織図（H.E. 染色，×200）：低分化腺癌を認め，一部印環細胞も認める。

なかったが，近傍に類上皮肉芽腫を認め，CDに伴う炎症性腸疾患関連癌の診断であった。

術後経過-2：補助化学療法を再度勧めたが，拒否された。その後2回目の手術から5年以上を無再発で経過し，さらにCDの再燃もなく経過している。

考 察

1回目の病理組織検査において，回腸末端から上部直腸までの多数の小結節癌病変が，最も深達度の進んだ下部直腸癌の壁内転移かどうかを問題としたが，小病変同士の進行度に時相の不一致が見られないために同時多発癌であると診断された。つまり，壁内転移であれば下部直腸に近い病変の方において進行しているはずであるが，下部直腸以外の大腸におけるいずれの

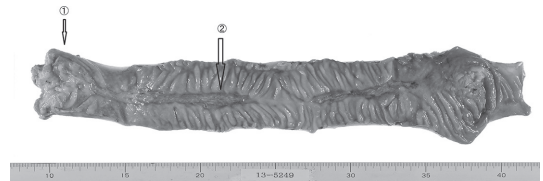


Fig. 5 切除検体（ホルマリン固定後）：①単孔式人工肛門であった回腸部分。同部位からもFig. 4と同様の低分化腺癌が検出された。②縦走潰瘍。

癌病変も深達度は粘膜内もしくは固有筋層内までで，同程度の進行であった。2回目の回腸病変における病理組織検査では，1回目と同様の癌病変を認めたが，癌病変の周囲に縦走潰瘍を認め，腸管壁全層の炎症が確認され，CDによる炎症性疾患関連癌の診断がなされた。結果として，今回の症例はCD関連の同時多発癌と診断した。

当施設では1990年後半からCD患者における発癌患者の集積を行っている。2020年6月までに炎症性腸疾患関連癌としての大腸癌61例，小腸癌16例を経験している。うち大腸と小腸の同時性・異時性多発癌が4例，大腸のみの異時性多発癌が1例あったが，この症例以外に3箇所以上のHGDを含む多発癌を認めた症例はなかった。

近年CD患者の増加に伴い，炎症性腸疾患関連癌としての大腸癌・小腸癌の報告が増加している。2008年に篠崎が本邦におけるCD患者における癌の文献報告のメタ解析を行ったのが，本邦における最初のまとまった報告であった¹⁾。近年では厚生労働省班会議（難病指定・鈴木班）において2018年に施行された大腸癌症例に関するアンケート調査があり，本邦におけるCD関連消化管癌の傾向が示された²⁾。しかし，いずれにおいても多発癌に関しては触れられていない。本邦におけるCD炎症性腸疾患関連癌の多発癌に注目した論文の報告は医中誌検索では確認できず，2例の会議録を見るのみであった。

海外ではCD関連大腸癌のため大腸全摘された手術検体において主病変以外の癌あるいはHGDが10%に検出され，また主病変を中心とする大腸部分切除を施行した場合では術後の経過観察中に新たな癌もしくはHGDが14.3%に検出されたという報告がある³⁾。同様の報告が複数認められるため，欧米においてはCDにお

いて大腸いずれかの部位にHGDもしくは癌が診断された場合、他部位にも高率に同様の病変を発症するという理由から、UCと同様、大腸全摘術を施行することが外科手術ガイドライン上で推奨されている⁴⁾⁵⁾。UCにおける発癌の場合には、本邦でも大腸全摘+回腸囊肛門吻合（肛門管内の直腸粘膜を抜去し、歯状線と回腸囊を吻合する術式）が選択される。しかし、CDにおいてはもともと肛門病変、特に痔瘻・肛門周囲膿瘍を有することが多く、術後にも肛門病変が出現する可能性を考慮すると、本邦においてこの術式を選択する外科医は稀であると思われる。「大腸全摘術」を施行するとなると多くの場合、直腸切断術、つまり肛門を温存しない術式の選択を行うことになる。本邦のガイドライン⁶⁾においても大腸全摘術は推奨されていない。理由の一つとして、欧米とのCDにおける大腸癌発症の疫学的差異が挙げられると思われる。欧米では直腸肛門部における発癌は少なく、右側結腸に多いとされるが、日本では直腸肛門部の癌が欧米に比して圧倒的に多く、欧米とは全く異なる。前述の2018年のアンケート調査では、部位別に結腸39例、直腸肛門228例、不明1例という症例数の結果が報告されている。多発癌に関してはまだ症例の集積がなく詳細不明であるが、上記の統計を考慮すると1箇所のみHGDもしくは癌病変に対して大腸全摘を施行するのはover surgeryの感が否めない。逆に下部直腸癌あるいは痔瘻癌であれば、直腸切断術のみ施行し、結腸は温存して、細かな経過観察を行っているのが現状と思われる。

今回の症例では若年期に病変を人工肛門により空置したまま、内科的治療も精査もほとんど行われずに長期間経過した特異なケースと思われる。CDの直腸肛門病変を切除せずに人工肛門により空置した場合、多くの症例では症状が改善するが、症状が改善せず、あるいは再燃して最終的に直腸切断術となる率は少ない⁷⁾。今回の症例では人工肛門造設後に内科的治療を継続しておらず、病変の炎症が消退しなかった可能性があり、長期経過によって発癌したと推察される。このような症例が他にも報告されるようであれば、本邦でもCD病変腸管の多発癌は起こりうるものと考えなければならない。本邦ではまだCDに伴う炎症性腸疾患関連癌に対する症例の集積と、本邦独自のサーベイランスの確立を目指している最中であるので、多発癌に対する集積はその後になると思われるが、炎症病変が多発している以上UCと同様、HGDや癌も多発す

る可能性があるので、今後留意していかなければならないと思われる。

結 語

本邦では稀である、Crohn病を母地とした無数の回腸～大腸の炎症性腸疾患関連同時多発癌を経験したので報告する。

謝 辞

稿を終えるにあたり、当院病理診断部 阿部佳子先生、児玉真先生、国際医療福祉大学成田病院放射線科 桐生 茂先生に深謝いたします。

利益相反：なし

文 献

- 1) 篠崎 大：クローン病と下部消化管癌—本邦の現状—。日本大腸肛門病会誌 2008；61：353-363
- 2) 二見喜太郎，東大二郎，平野由紀子：クローン病に関連する癌サーベイランス法の確立に向けて—大腸肛門癌のアンケート調査— 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 分担研究報告書（平成29年度）。厚生労働省，東京，2017，p142-144
- 3) Kiran RP, Nisar P, Goldbium J (R), et al : Dysplasia associated with Crohn's colitis segmental colectomy or more extended resection? Ann Surg 2012；256：221-226
- 4) Strong S, Steele SR, Boutrous M, et al : Clinical practice guideline for the surgical management of Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2015；58：1021-1036
- 5) Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al : ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. J Crohns Colitis 2018；12：1-16
- 6) 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針，厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松斑）令和3年度分担研究報告書。厚生労働省，東京，2021
- 7) 小金井一隆，杉田 昭，木村英明：クローン病人工肛門造設例の経過と合併症。日臨 2012；70（増刊号1）：443-451

A CASE OF CROHN'S DISEASE ASSOCIATED WITH SIMULTANEOUS
MULTIPLE SMALL AND LARGE BOWEL CANCERS

Satomi FURUKAWA¹⁾, Rikisaburo SAHARA²⁾, Risa NISHIO¹⁾,
Kinya OKAMOTO¹⁾ and Tetsuo YAMANA¹⁾
Coloproctology Center, JCHO Tokyo Yamate Medical Center¹⁾
Department of Proctology, Makita General Hospital²⁾

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease, and long disease duration leads to a high risk of cancer-associated inflammation. It is known that ulcerative colitis is associated with multiple cancers or high-grade dysplasia. However, few reports of multiple cancers in Crohn's disease have been published in Japan. A rare Japanese case of Crohn's disease associated with synchronous multiple cancers, which was found by total proctocolectomy, is presented. The clinical presentation, treatment, and epidemiology of multiple cancers in Crohn's disease are discussed in this case report with consideration of the differentiation of those in Japan and in other countries.

Key words : Crohn's disease, inflammatory bowel disease-associated cancer, multiple cancer
