

Crohn 病の直腸瘻に合併した進行癌の 1 例

桑原 明史・岡本 春彦

高久 秀哉・畠山 勝義

新潟大学医歯学総合病院・消化器一般外科

味岡 洋一

新潟大学医歯学総合病院・分子診断病理

Carcinoma Arising in Rectovaginal Fistulas Associated with Crohn's Disease — Report of A Case

Akifumi KUWABARA, Haruhiko OKAMOTO

Hideya TAKAKU and Katsuyoshi HATAKEYAMA

Division of Digestive and General Surgery, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

Yoichi AJIOKA

Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

症例は 38 歳の女性。17 年経過した小腸大腸型 Crohn 病症例で、13 年前から複雑痔瘻を合併していた。今回、瘻からの出血と会陰部痛で入院した。婦人科診察を含めた精査で直腸瘻、悪性所見無しと判断された。抗 TNF α 抗体治療が行われたが、症状は改善しなかった。難治性であり、再度婦人科的診察を受けたが、瘻からの生検で腺癌と診断された。入院後 4 か月目に骨盤後方全摘術が施行された。切除標本では瘻側に明らかな潰瘍を伴う直腸瘻部に癌を認めた。病理組織診断では、粘液成分を伴う中分化から低分化の腺癌であり、瘻孔上皮内進展を認めた。Crohn 病に合併した痔瘻を発生母地とした直腸瘻部癌と考えられた。左右の瘻動脈根部リンパ節外転移を 1 個ずつ認めた。術後補助化学療法を施行したが、肺転移、骨盤内局所再発が出現し、術後約 2 年 3 か月で原病死となった。Crohn 病の直腸瘻の合併は時に見られるが、癌合併の報告は少ない。診断に苦慮した自験例を供覧し、若干の文献的考察を加えて報告する。

キーワード：Crohn 病、直腸瘻、瘻孔癌、痔瘻癌

Reprint requests to: Akifumi KUWABARA
Division of Digestive and General Surgery
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通 1-757
新潟大学大学院消化器・一般外科 桑原 明史

緒 言

Crohn 病では、肛門病変としての痔瘻はまれな合併症ではないが直腸腔瘻など婦人科臓器に及ぶ病変もみられる¹⁾²⁾。また、Crohn 病では小腸、大腸癌の危険率が一般人口よりも高いことが知られている³⁾。しかし、実際は Crohn 病による瘻孔に起きる癌を診断することは困難であることが多い。今回、我々は Crohn 病の痔瘻に合併し診断に苦慮した直腸腔瘻部癌を経験したので報告する。

症 例

症例：38 歳、女性。

主訴：肛門部痛、性器出血。

既往歴：特記事項無し。

家族歴：母が骨肉腫。

現病歴：

1985 年、発熱、下痢で発症し、大腸内視鏡で小腸大腸型 Crohn 病と診断された。1989 年より肛門周囲膿瘍を繰り返し併発するようになり、肛門部皮膚の肥厚と肛門狭窄も著明となってきた。2000 年 9 月腸閉塞症で腸切除（回盲部、S 状結腸）と回腸狭窄形成術を施行した。2002 年 1 月膣からの排膿・出血が出現したため、婦人科を受診したが腔瘻は指摘されなかった。2002 年 2 月頃から会陰部痛が出現し、徐々に増悪した。2002 月 10 月、会陰部痛の精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長 158cm、体重 45kg。発熱はなかった。腹部は手術瘢痕を認めるほかに異常所見はなかった。肛門周囲皮垂形成を認め、右側に痔瘻瘢痕、左側前方に圧痛と自発痛を伴う硬結を認めた。粘液や膿の排出は認めなかった。

血液検査所見：入院時の検血生化学検査に異常所見はなかった。手術直前の腫瘍マーカーは CEA 49.4 ng/ml, CA19-9 200 U/ml, CA125 12 U/ml であった。

骨盤 MRI：T2 強調で索状の低信号領域内に液体と思われる高信号を示す 2 病変、外肛門括約筋レベルで直腸前壁から腔後壁にかけての瘻孔（図 1）と、外肛門括約筋の直下の高さから背側 6

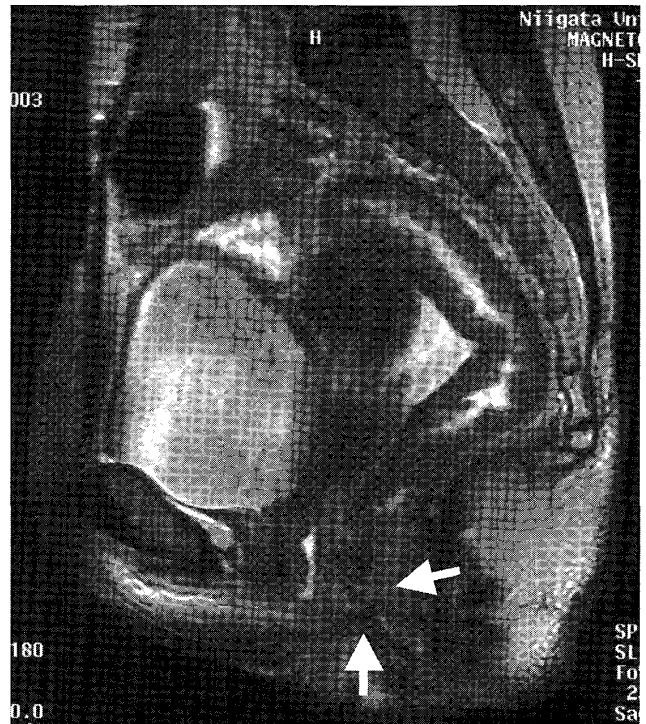


図 1 骨盤 MRI（T2 強調画像、矢状断）索状の低信号領域内に高信号を示す外肛門括約筋レベルでの直腸腔瘻（矢印）。

時方向に向かう太い痔瘻を認めた。その他に 4 時方向と 11 時方向に索状低信号の部分認め、痔瘻と診断した。

入院後経過：禁食、中心静脈栄養管理としたが、疼痛の軽減を認めず。10 月下旬婦人科での内診所見で腔後壁の潰瘍部と直腸間は皮薄状態で瘻孔の存在が疑われた。疼痛により十分な診察ができなため、11 月初旬腰椎麻酔下に会陰部観察を行った。腔口部後壁に硬結を触知し、潰瘍形成はあるが明らかな瘻孔開口部や出血・排膿は認めなかった。肛門管 12 時から 1 時にのびる硬結は腔の潰瘍部へ連続しており、同部を切開するも排膿はなく肉芽組織のみの瘻管と判断された。また、12 時方向から左側に伸びる硬結は複雑痔瘻の瘢痕部につながっており、同部を切開するも排膿は認めなかった。この時点では病変はすべて炎症性変化と判断したため、生検は行わなかった。明らかな膿を認めなかったことより、炎症は高度ではなく、

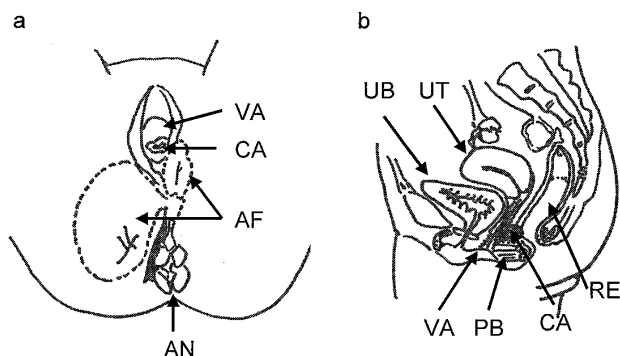


図2

a. 会陰部のシェーマ。VA：膣，CA：直腸肛瘻部癌，AF：痔瘻の癒痕部。

b. 骨盤腔矢状断シェーマ。UB：膀胱，UT：子宮，PB：会陰体，RE：直腸。

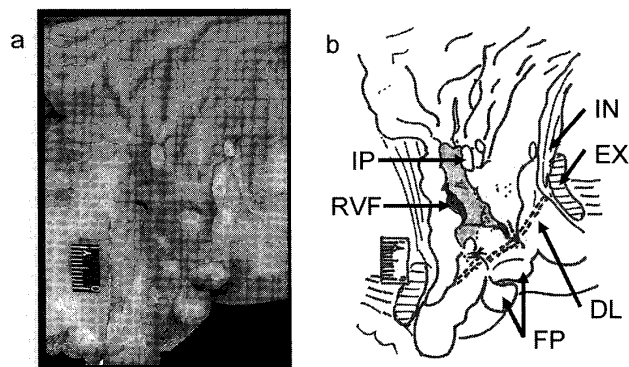


図3

a. 切除標本（直腸側）。b. シェーマ。

IP：炎症性ポリープ，RVF：直腸肛瘻，FP：線維性ポリープ，DL：歯状線，IN：直腸壁・肛門内括約筋，EX：肛門外括約筋。

肛門括約筋も正常な範囲は広いと判断し、保存的治療を継続した。12月上旬と下旬にそれぞれ抗TNF α 抗体 (Infliximab 235mg) を投与するも膣出血、会陰部の疼痛、および瘻孔の改善はみられなかった。MRIを再検したが、直腸前壁から膣後壁にかけて認められた瘻孔は不明瞭となっており、他の異常所見は認めなかった。炎症所見に乏しく難治性であることから瘻孔部の腫瘍の可能性を否定することができないことより、2003年1月初旬、婦人科を再受診した。膣（直腸肛瘻部）の擦過細胞診で Papanicolaou class III と診断されたため、2月初旬、膣潰瘍部の生検が行われ、腺癌と診断された。CT、MRIにて遠隔転移を認めなかったため手術の方針とした。

手術所見 (2003. 2.) (図2ab)：腹膜播種、肝転移は認めず、腹腔側からは原発巣・リンパ節転移とも確認できなかった。腹水も認めなかった。下部直腸手術に準じた自律神経温存D3リンパ節郭清を伴う後方骨盤内臓全摘術を行う方針とした。骨盤内操作において両側の側方靱帯を超え膣・膀胱に向かう線維・血管が含まれる肛門挙筋に近接した部位に小指頭大の硬いリンパ節を認め、両側腔動脈根部リンパ節転移と判断した。会陰からの観察で腫瘍は膣後壁半周を占め、左側の大陰唇へ浸潤しており、4か月前の腰椎麻酔下の観察時よ

り明らかに広範囲に進展している状態であった。腫瘍から1cm以上離れて皮切を加え、皮下脂肪組織・坐骨直腸窩の組織を可及的に広範囲に切除した。肛門挙筋を骨盤付着部近傍で切離し en-bloc に摘出した。術前は自律神経温存の側方郭清を予定していたが、小骨盤腔内への炎症の波及により神経温存での郭清が困難であること、触診上側方リンパ節転移を認めないことから側方郭清は行わないこととした。

切除標本：肛門管の狭窄と瘻孔周囲の炎症性ポリープを認めた。直腸肛門管前壁に粘膜下層以深から浸潤する限局性腫瘍を認めた。一部で粘膜への露出を認めた (図3)。膣側に潰瘍性病変を認め、潰瘍辺縁に瘻孔の開口部を認めた (図4)。47×40mm大の4型の直腸肛瘻部癌と診断した (図5)。左右の腔動脈根部に転移リンパ節を1個ずつ認めたが、ほかに転移を認めなかった。

病理組織所見：粘液癌成分を伴う中から低分化型腺癌で脈管侵襲は陽性 (ly1, v2) であった (図6)。口側・肛門側・切離断端は陰性、リンパ節転移は認めなかった (両側腔動脈根部の肉眼上の転移巣は病理組織ではリンパ節外転移巣と診断された)。直腸肛瘻の瘻孔上皮と直腸粘膜内に低異形度癌の粘膜内進展を認めた。

サイトケラチン20陽性、サイトケラチン7陰

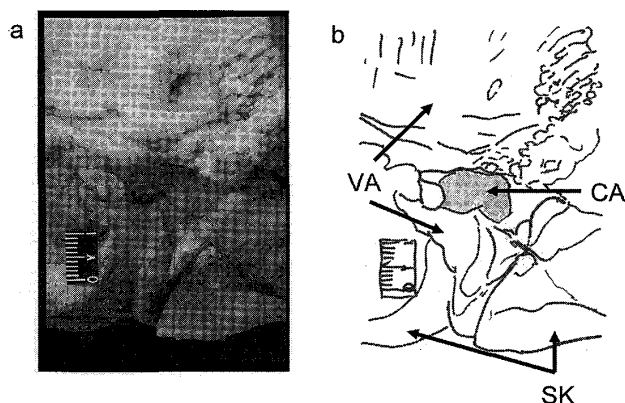


図 4

a. 切除標本（腔側）. b. シェーマ.

VA：瘻, CA：直腸瘻瘻部癌, SK：皮膚.

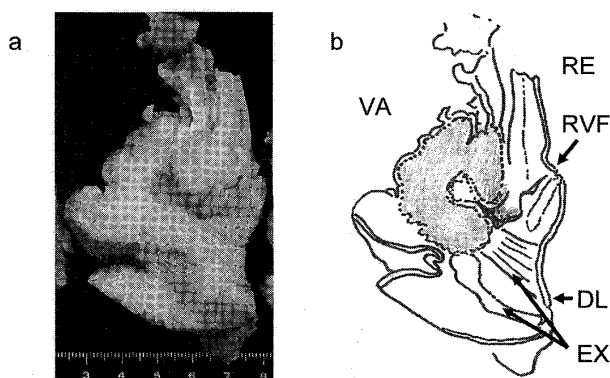


図 5

a. 切除標本（断面）. b. シェーマ.

VA：瘻, RE：直腸, RVF：直腸瘻瘻, DL：歯状線, EX：肛門外括約筋.

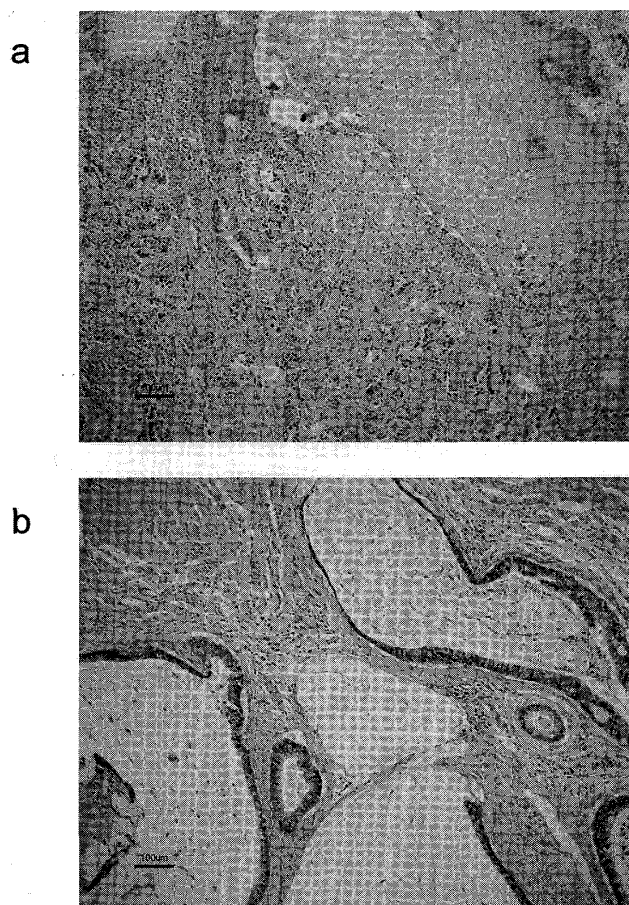


図 6 組織所見 (HE 染色, ×100)

a. 瘻潰瘍部における低分化～中分化型腺癌.

b. 高分化型腺癌部に一部粘液癌成分の合併を認める.

考 察

性, Vimentin 陰性であり, 痔瘻由来の腺癌として矛盾しない所見であった.

切除標本中に明らかな非乾酪性肉芽種などの Crohn 病の所見は認めなかった.

術後経過：術後経過は良好で, 補助化学療法として 5FU + levofofolinate calcium 投与を開始後退院した. 術後 9 か月目の CT 検査で局所再発と肺転移を認めたため, 5FU + levofofolinate calcium 内服療法, PMC (pharmacokinetic modulating chemotherapy) 療法を施行したが, 術後約 2 年 3 か月での原病死となった.

本症例は 17 年来の Crohn 病罹患歴と, 13 年来の痔瘻罹患歴を有する女性で, 瘻からの排膿と出血および会陰部痛の精査加療中に直腸瘻瘻部癌と診断された. 病歴と切除標本から, Crohn 病に合併した痔瘻を発生母地とした直腸瘻瘻部癌と考えられた. 直腸肛門部と瘻は癌組織で連続しており, 瘻孔上皮内進展があることから, 直腸原発でなく瘻孔癌 (痔瘻癌) と判断した.

消化管の瘻孔形成は Crohn 病の重要な合併症の一つである. 腸管の全層性炎症から 2 次的に派生する瘻孔は腹膜, 外陰部, 卵巣, 子宮を含むすべての骨盤内臓器に報告されている¹⁾. とくに,

直腸膿瘍, 肛門膿瘍は Crohn 病女性の約 4 分の 1 に起こりうるとされるが, 膿からの便汁・放屁, 繰り返す雑菌の混入と感染症状により診断される²⁾. 消化管膿瘍があっても軽度から中等度の症状の場合は内科的治療で管理できることが多い. 抗生剤と抗 TNF α 抗体 (Infliximab) 投与により, 55 % の瘻孔が閉鎖すると報告されている⁴⁾. 自験例では抗 TNF α 抗体を使用したが無効であったため, 腫瘍性病変の存在を強く疑う結果となった.

欧米の報告によると, Crohn 病患者の癌罹患危険率は通常の 4 ~ 20 倍とされ, また Crohn 病合併大腸癌の特徴として, ①年齢が若い, ② Crohn 病の罹患期間が長い, ③ Crohn 病の病変部に癌が発生しやすい, ④組織型は粘液癌が多いことがあげられている³⁾. Crohn 病女性の直腸膿瘍部癌の報告は海外からの 3 文献 4 例が確認できた [Pub-Med (1972 ~ 2006 年)/医中誌 (1983 ~ 2006 年): キーワードは「Crohn's disease/クローン病」「rectovaginal fistula/直腸膿瘍」「carcinoma/癌」]. 報告例では 8 から 21 年間の長期に及ぶ肛門部の膿瘍あるいは瘻孔を認めていたが, その期間の症状が乏しかったものの, 癌の診断の直前には明らかな症状を訴えていた. 症状として膿からの出血と排膿, 会陰部痛の増悪があり, 長期にわたる無症状瘻孔に症状が出現したときは癌合併を考慮すべきであるかもしれない. 診断方法が不明の 1 例を除き 3 例は膿からの生検で確定診断が下されていた^{5)~7)}. 自験例も 17 年間の Crohn 病罹患歴がある比較的若い女性で, 13 年間の再発する膿瘍と難治性瘻孔を合併していた. 膿からの排膿と出血, 会陰部痛を訴えていたが, 直腸肛門からは診断に至らず, 経膿的生検で直腸膿瘍部癌と診断された. 手術時点ではすでにリンパ節 (外) 転移を伴う癌で, 5FU + levofofolinate calcium を中心とした化学療法を行ったが, 肺転移, 骨盤内局所再発をおこし, 術後約 2 年 3 か月で原

病死した.

Crohn 病の女性における直腸膿瘍の発癌はまれではあるが, 難治性痔瘻症例では直腸膿瘍の合併や癌化の可能性を含め慎重な経過観察が重要と考えられた.

文 献

- 1) Feller E, Ribaud S and Jackson N: Gynecologic aspects of Crohn's disease. *Am Fam Physician* 64: 1725 - 1728, 2001.
- 2) Heyen F, Winslet MC, Andrews H, Alexander-Williams J and Keighley MR: Vaginal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 32: 379 - 383, 1989.
- 3) Hamilton SR: Colorectal carcinoma patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 89: 398 - 407, 1985.
- 4) Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF and van Deventer SJ: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Eng J Med* 340: 1398 - 1405, 1999.
- 5) Buchmann P, Allan R, Thompson H and Alexander-Williams J: Carcinoma in a rectovaginal fistula in a patient with Crohn's disease. *Am J Surg* 140: 462 - 463, 1980.
- 6) Moore-Maxwell CA and Robboy SJ: Mucinous adenocarcinoma arising in rectovaginal fistulas associated with Crohn's disease. *Gynecol Oncol* 93: 266 - 268, 2004.
- 7) Laurent S, Barbeaux A, Detroz B, Detry O, Louis E, Belaiche J and Meurisse M: Development of adenocarcinoma in chronic fistula in Crohn's disease. *Acta Gastroenterol Belg* 68: 98 - 100, 2005.

(平成 19 年 3 月 26 日受付)

[特 別 掲 載]