

S状結腸癌を合併したCronkhite-Canada症候群の患者に対して 手術、ステロイドパルス療法、化学療法を施行した1例

洛和会音羽病院 外科

吉村 直生・竹本 晴彦・松村 泰光・水野 克彦
喜多 貞彦・松下 貴和・武田 亮二・高橋 滋

【要旨】

症例は66歳男性、腹痛と発熱症状を主訴に受診し、大腸穿孔および骨盤内膿瘍形成と診断された。同日他院にて腹腔鏡下ドレナージおよび回腸人工肛門造設術を施行された。術後精査にてS状結腸癌と単発肝転移を指摘された。経過中にS状結腸癌による大腸イレウスを発症し、大腸ステントが留置された。

栄養状態不良と肛門からの大量粘液便による脱水、ADL低下を来し当院に転院となった。栄養管理を行ったのちS状結腸癌に対してS状結腸切除術を施行した。消化管ポリポシス、慢性下痢症状、手指色素沈着からCronkhite-Canada症候群と診断した。術後11日目からステロイドパルス療法を施行したところ症状の著明な改善を認めた。その後症状再燃なく経過したが術後3カ月で多発肝転移を来し、化学療法を開始した。化学療法を継続し発症より2年6カ月経った現在も生存中である。Cronkhite-Canada症候群は稀な疾患であるが確立した治療方法は確立されていない。大腸癌を伴うCronkhite-Canada症候群に対してステロイドパルス療法が奏功し長期間化学療法を継続できた症例を経験したので文献的考察を踏まえて報告する。

Key words : Cronkhite-Canada症候群、ステロイドパルス療法、大腸癌、化学療法

【緒言】

Cronkhite-Canada症候群（以下、CCS）はタンパク漏出性胃腸症の一つであり、非遺伝性消化管ポリポシスや下痢、食欲不振、爪甲異常、脱毛、色素沈着などの症状を伴うとされている稀な疾患である。非遺伝性ポリポシスが消化管に発生し、時に胃癌や大腸癌を合併することもある。

今回S状結腸癌による大腸穿孔および骨盤内膿瘍を発症したCCSの症例を経験したので報告する。

【症例】

患者：66歳男性。

主訴：腹痛、発熱。

現病歴：

2018年2月頃から下痢および脱毛を自覚していた。

2018年3月に発熱、腹痛を訴え、当院に救急搬送となった。

下腹部中心に筋性防御伴う腹膜刺激徴候を認め、腹膜炎を疑い腹部単純CTを施行した。S状結腸穿孔および骨盤内膿瘍を指摘された。当院で緊急手術対応ができなかったため、他院へ搬送となり、同日腹腔鏡下ドレナージ術、回腸人工肛門造設術が施行された。腹膜炎の経過としては軽快傾向であったが入院中に大腸イレウスを発症し、その際にS状結腸癌による閉塞と診断された。内視鏡下で腫瘍狭窄部に大腸ステントを留置された。

その後も食欲低下により食事摂取ができず、肛門から大量の粘液性の排便（1L以上/日）を認めた。

食思不振による栄養状態の悪化、ADL低下、全身状態不良によりS状結腸癌の根治手術は困難と前医で判断され、2018年5月に当院に転院搬送となった。

既往歴：なし。 内服歴：なし。

喫煙歴：なし。 飲酒歴：なし。 アレルギー：なし。

入院時現症：身長182cm 体重44kg（2017年9月体重66kg）、意識清明、体温37.0℃、血圧93/58mmHg、心拍数56/min るいそう著明。頭部びまん性脱毛あり（図1）。手指色素沈着、爪萎縮あり（図2）。歩行困難。回腸人工肛門からの排便は水様便であった。肛門から1日1L以上の透明粘液排便を認めた。



図1 頭部びまん性脱毛



図2 手指色素沈着、爪甲萎縮

入院時血液検査所見：Hb 10.9/ μ lと軽度貧血あり、TP 5.4g/dl、Alb 2.3 g/dlと低蛋白血症および下痢に伴う低カリウム血症 K 2.1 mEq/lを認めた。CEA 2.9 ng/ml、CA19-9 13.9 U/mlと腫瘍マーカーは正常値であった。

下部消化管内視鏡所見（前医）：S状結腸に全周性病変を認め、生検でadenocarcinoma group5 tub1/tub2 と診断された。観察範囲では背景粘膜に異常は認めなかった。回腸人工肛門から原因検索目的に大腸内視鏡検査が施行されていたが難治性下痢の原因になるような病変は指摘されなかった（図3）。



図3 下部消化管内視鏡検査
全周性病変でスコープ通過不能のS状結腸癌を認める

上部消化管内視鏡所見：胃体部から幽門にかけて浮腫様で肥厚した結節様のひだが広がっており、ポリポーシスの所見であった。生検では炎症細胞を伴った過形成ポリープの診断であった（図4）。



図4 上部消化管内視鏡
胃内全体に過形成性ポリープを認める

入院時腹部骨盤造影CT検査：(2018年5月)

S状結腸の原発巣と思われる狭窄部にステントが留置されている。S状結腸および直腸RS領域に浮腫様の壁肥厚と液体貯留が目立つ(図5)。肝臓S7領域に早期相で辺縁造影効果を伴う不正な低吸収領域を認め、単発の肝転移を疑う。

【経過】

大腸ステントが留置されているS状結腸癌は単発の肝転移を合併しており、大腸癌取り扱い規約(第9版)で臨床病期cT4a, cN0, cM1(H1), cStageIVであった。生命予後としてはS状結腸癌が予後規定因子となると考えられたが、前医では全身状態の悪化により、手術や化学療法が困難と判断されていた。

当院入院時ははいそう著明で歩行すらできない状態であった。食事も全く摂取できず肛門から一日1L以上の透明

粘液排便による脱水状態であった。中心静脈栄養を開始し下痢による脱水の改善および電解質補正を施行した。術前検査で行った上部内視鏡検査所見でポリポーシスを指摘されてからCCSを疑っていたが、粘液産生大腸癌も鑑別として挙げていたため、まず原発巣切除を施行することとした。入院14日目にS状結腸切除術D3郭清を施行した。回腸人工肛門は閉鎖しなかった。摘出標本の背景粘膜にはポリポーシスが存在していた(図6)。

病理所見でS状結腸癌はModerately differentiated tubular adenocarcinoma, tub2>tub1>por2, of the S/C, resection. type 2, 65x45mm, INFb, sci, depth:ss,ly2, v0, ow(-), aw(-), ew(-), n(-; 0/23)であった。背景粘膜はびまん性浮腫、混合性炎症細胞浸潤を認め、腺管は過形成性で嚢胞状拡張が目立ち、不規則な大小のポリープ状隆起を示した。CCSに矛盾しない病理結果であった(図7)。

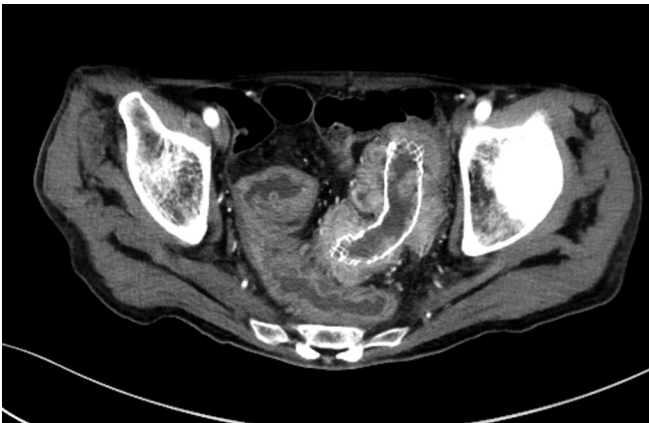


図5 造影dynamic CT

S状結腸の原発巣と思われる狭窄部にステントが留置されている。S状結腸および直腸RS領域に浮腫様の壁肥厚と液体貯留が目立つ。

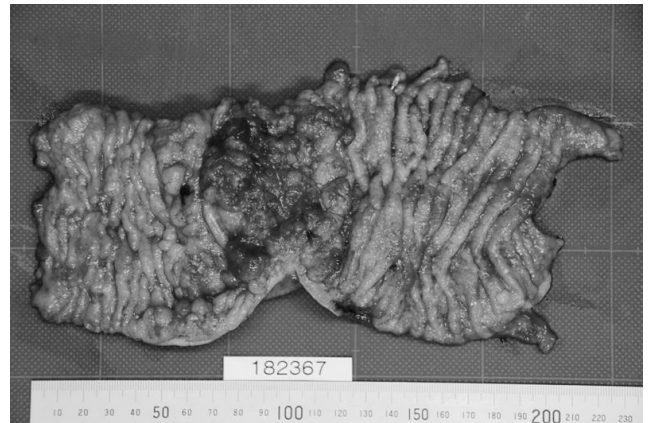


図6 S状結腸摘出標本

背景粘膜にポリポーシスを認める。

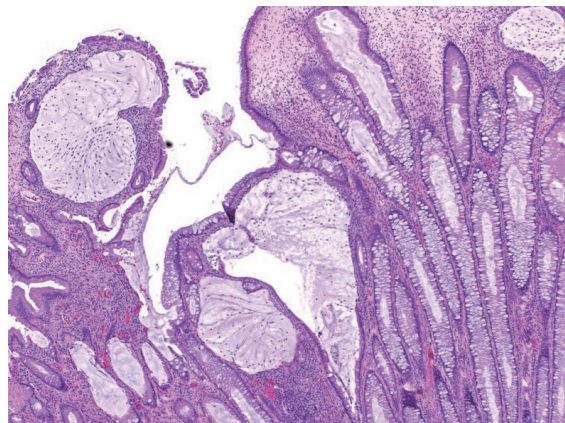


図7 背景粘膜の病理所見

びまん性浮腫、混合性炎症細胞浸潤を認める。腺管は過形成性で嚢胞状拡張が目立ち、不規則な大小のポリープ状隆起を示す。

頭部のびまん性脱毛や爪萎縮、下痢、低アルブミン血症、消化管ポリポース等の身体所見からCCSと診断した。

術後は合併症なく経過したが、食事摂取量は増加せず摂取量0.1割程度で肛門からの粘液の排液は継続した。術後11日目よりCCSに対してステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1,000mg/day 3日間）施行したところ、投与後4日目より食事摂取量が急激に増加し、肛門からの粘液便は完全に消失した。本人の活気も改善し、急激なADLの改善で歩行可能となった。

ステロイドパルス療法後はプレドニゾン10mg/日で14日間、以後プレドニゾン5mg/日で症状再燃することなく経過した。術後31日目に自宅退院となった。以後下痢などの症状再燃なく経過した。術後3カ月では体重が入院時に比して10kg増量した。ADLは改善し職場復帰を果たしたが、腹部CTにて多発肝転移を指摘された。治療は化学療法を中心として行う方針となった。術後109日目に回腸人工肛門閉

鎖術を行った。KRAS野生型であったため術後151日目から肝転移に対する化学療法としてmFOLFOX6+セツキシマブを開始した。途中メンテナンスのためのオキサリプラチンの休薬を挟みながら継続し、大きな有害事象はなく経過した。合計54コース施行した時点で肝転移の増大と骨転移が出現し病勢進行となったため、2ndラインとしてFOLFIRI+ベバシズマブに変更し、現在まで8コース施行中である。

【考 察】

CCSは稀な疾患であり、脱毛や味覚障害、食思不振、下痢、爪甲異常、消化管ポリポース等の症状を生じる。難治性疾患克服事業の研究班により診断基準（表1）が提唱されている。非遺伝性ポリポースが必須基準であり、皮膚症状や慢性下痢などの症状により確定診断される^{1) 2)}。

原因としては感染や免疫低下、消化吸収障害、精神的ストレスが考えられているが、明らかにはされていない^{3) ~5)}。

表1 クロンカイト・カナダ症候群（指定難病289）の診断基準

「腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違点から見た包括的研究」より
北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター 日比紀文

<診断基準>

クロンカイト・カナダ症候群（指定難病289）の診断基準

主要所見

- ①胃腸管の多発性非腫瘍性ポリポースが見られる。とくに胃・大腸のポリポースが見られ、非遺伝性である。
- ②慢性下痢を主徴とする消化器症状が見られる。
- ③特徴的皮膚症状（Triad）が見られる。
脱毛、爪甲萎縮、皮膚色素沈着

参考所見

- ④蛋白漏出をともなう低蛋白血症（低アルブミン血症）が見られる。
- ⑤味覚障害あるいは体重減少・栄養障害が見られる。
- ⑥内視鏡的特徴：消化管の無茎性びまん性のポリポースを特徴とする。
胃では粘膜浮腫をともなう境界不鮮明な隆起
大腸ではイチゴ状の境界鮮明なポリープ様隆起
- ⑦組織学的特徴：過誤腫性ポリープ（hamartomatous polyps (juvenile-like polyps)）：粘膜固有層を主座に、腺の嚢状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤をともなう炎症像。介在粘膜にも炎症／浮腫を認める。

<診断のカテゴリー>

- ◎主要所見のうち1は診断に必須である。
- ◎主要所見の3つが揃えばDefiniteとする（1+2+3）。
- ◎1を含む主要所見が2つあり、4あるいは6+7があればDefiniteとする。
（1+2+4）（1+3+4）（1+2+6+7）（1+3+4+6+7）。
- ◎1があり、上記以外の組み合わせで主要所見や参考所見のうちいくつかの項目が見られた場合は疑診（Possible）とする。

ヘリコバクターピロリ感染を伴うCCSではHp除菌により胃のポリポーシスが消退し症状も改善したとの報告もあり、ヘリコバクターピロリ菌による胃の慢性炎症と関連があるとも考えられている^{6) 7)}。消化管粘膜に炎症が生じ、その修復反応に際してポリポーシスを形成するという見解が仮説としては有力である。この腸管炎症に伴い、消化・吸収障害、蛋白漏出、電解質異常が続発し、さらには皮膚症状などが生じるものと考えられている^{8) 9)}。

自験例は進行大腸癌を合併したCCSである。松井ら⁸⁾の研究によると1971年から2009年の間の報告でCCS 335例の報告を集計し、うち大腸癌の合併は56例（16.7%）であった。また56例のうち34例が進達度SM以深の進行癌であった。自験例においてもCSSの症状である下痢や食欲不振を自覚してから約1カ月後に大腸穿孔や大腸閉塞を来すような進行癌を指摘されているため、もともと癌が存在し、その後CCSが合併したと考えるのが妥当である。上に述べた原因に加えて大腸癌の存在そのものがCCSの原因のひとつとなっているのではないかと推測する。

CCSに対する治療について明確なエビデンスは確立されていないが一般的な内科的治療の選択肢としてはステロイドの他にTPNや抗プラスミン薬、メサラジンやPGE1等が報告されている^{4) 5) 11) 12) 13)}。ステロイドの奏率が約90%と高く、プレドニゾロン 30-40mg/dayで治療開始し、症状改善後は5-10mg/dayの少量維持が再発防止に有効であるという報告があったが、症状改善までに平均1-2カ月の治療期間が必要とされている¹³⁾。

S状結腸癌は肝転移を合併しており、S状結腸癌切除後に追加で肝転移巣に対して外科的手術や化学療法を施行する必要があったため、CCSの治療に難渋し栄養状態やADLの改善が遅れることになれば生命予後を短縮させてしまうだろうと考えた。ステロイド療法が不応であった症例に対してステロイドパルス療法を実施し改善した症例報告¹⁴⁾を参考にして、治療導入としてステロイドパルス療法を施行した。治療直後から食事摂取量の増加と下痢症状が消失したことより、通常のステロイド療法に比して治療効果発現の即効性があった。CCSに対してステロイドパルス療法を施行した報告は医学中央雑誌でキーワード「Cronkhite-Canada症候群」「ステロイドパルス療法」「会議録除く」で検索したところ、3論文合計7症例を検出したがいずれも著効した

という報告であった。ステロイドパルス療法後の低用量ステロイド内服の維持療法は著明な改善を早急に得られるだけでなく、易感染性や骨粗鬆症、糖尿病、消化管潰瘍といった高用量のステロイドを一定期間服用した際の合併症リスクを下げる可以考虑。

自験例において単発の大腸癌肝転移に対しては全身状態改善後の肝切除や化学療法を想定していた。しかしながら退院約3カ月で多発肝転移が出現した。次の治療に移行するまでにADLや全身状態の改善を図るため、3カ月の経過観察期間をおいたが、その間で癌の増悪を来した。プレドニゾロン 5mg 内服による免疫低下が癌の進行を助長させた一因となった可能性はある。この間にXelodaやTS-1など比較的副作用が少ない化学療法を開始しておいてもよかったかもしれない。

多発肝転移に対しての化学療法としてはmFOLFOX6+セツキシマブといった強力な治療を長期間施行することに耐えうる全身状態を維持することができた。その間CCSの再燃なく経過した。CCSの病態認識が広まってきており、CCSが原因で死亡することは少なくなってきているが、癌の合併したCCSに対してはCCSの治療と並行して、癌の治療を行うことが予後改善のために必要であると考え。迅速な改善を得られるステロイドパルス療法を用いた導入療法は有効であった。

CCSに対するステロイドパルス療法の治療報告が少なく、著効する機序などは明らかにされていないため、今後症例の蓄積が必要と考えるが、有効な治療の一つになりうると考える。

【参考文献】

- 1) 日比紀文：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性から見た包括的研究. 平成24～25年度. 分担研究報告書
- 2) Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, Hibi T, Kaunitz JD, Miura S. J Gastroenterol. : Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey.

- 3) 西野隆平、竹森康弘、野田八嗣：発症前後に内視鏡観察をしたCronkhite-Canada症候群の一例. Gastroenterol Endosc 42 : 1190-1197, 2000.
- 4) 二神浩司、春間 賢、吉原正治、他：ステロイドパルスを施行した Cronkhite-Canada 症候群の5症例. 消化と吸収. 21 : 151-154, 1998.
- 5) 松原明宏、原 健、松林 直：心理的ストレス後に味覚障害と食欲不振が出現した Cronkhite-Canada 症候群の1例. Jpn J Psychosom Med 57 : 272-281, 2017.
- 6) 上平晶一、吉田行雄、宮谷博幸、他：Helicobacter pylori 除菌療法を施行した Cronkhite-Canada 症候群の1例. Progress of Digestive Endoscopy 56 : 60-61, 2000.
- 7) Kim MS, Jung HK, Jung HS, et al : A Case of Cronkhite-Canada syndrome showing resolution with Helicobacter pylori eradication and Omeprazole. Korean J Gastroenterol 47 : 59-64 , 2006.
- 8) 後藤明彦：別冊日本臨床 領域別症候群 No6 消化管症候群（下）. 日本臨床社, 大阪, p23-24, 2004.
- 9) 後藤明彦：Cronkhite-Canada症候群：本邦110例の疫学的検討. 日外宝 64 : 3-14, 1995.
- 10) 松井佐織：同時多発性に早期大腸癌と腺腫を合併した Cronkhite-Canada症候群の1例：日消誌 108, 778-786, 2011
- 11) 平田一郎：Cronkhite-Canada症候群, 別冊新領域別症候群シリーズ 消化管症候群(下) p227-230, 日本臨床社, 2009.
- 12) 亀田梨栄子、矢吹法考、相馬節也：爪甲の変化を初発症状とし、PGE1が奏功したCronkhite-Canada症候群の1例, 臨皮, 59 : 267-269, 2005.
- 13) 西井 慎、清水基規、高城 健、他：治療経過を内視鏡で観察し得た Cronkhite-Canada 症候群の1例. Prog Dig Endosc, 83 : 144-145, 2013.
- 14) Yosuke Yamamoto, Toshiyuki Tahara : A case of Cronkhite-Canada syndrome treated by steroid pulse therapy Progress of Digestive Endoscopy Vol.84 No.1 /168-169, 2014.