

治療に難渋した Cronkhite-Canada 症候群の一例

消化器内科 松尾 陽子, 玉置美賀子, 増尾 謙志
山賀 雄一, 田中 淳也, 鍋島 紀滋

Cronkhite-Canada 症候群(CCS)は過誤腫や過形成性ポリープが多発する非遺伝性疾患で、蛋白漏出性胃腸症などを生じるまれな疾患である。副腎皮質ホルモン(PSL)投与が有効とされるが、PSL 抵抗性の症例に対する治療法は一定の見解が得られていない。今回、PSL の減量が困難な CCS に対しアザチオプリン(AZA)を併用して、胃ポリポーシスによる貧血のコントロールが可能となった症例を経験したため報告する。

keywords:Cronkhite-Canada 症候群(CCS), 副腎皮質ホルモン(PSL), アザチオプリン(AZA)

1. 症 例

患 者：60 歳代女性。

主 訴：ふらつき。

既往歴：萎縮性胃炎にてヘリコバクター・ピロリ菌除菌後、大腸過誤腫を内視鏡的粘膜切除術(EMR)後。

現病歴：2015 年 10 月にふらつきを自覚して近医を受診。Hb 7.8g/dL と貧血を認め、上部消化管内視鏡検査(EGD)を施行したところ胃皺壁の腫大があり、type 4 進行胃癌疑いで当院に紹介受診となった。

現 症：腹部・表在リンパ節に明らかな所見を認めないが、眼瞼結膜は蒼白で軽度の頭髮脱毛があり、手指に軽度の色素沈着を認めた。

認めたが、送気による壁の伸展は良好で、narrow band imaging (NBI)でも、腺管の腫大はあるものの異型血管の増生は認めず、胃上皮性腫瘍は否定的と考えられた。

表 1. 血液検査

WBC	3310 / μ L	TP	5.9 g/dL
RBC	361 $\times 10^4$ / μ L	Alb	3.2 g/dL
Hb	7.8 g/dL	T-Bil	0.6 mg/dL
Ht	27.5 %	AST	23 IU/L
MCV	76.2 fl	ALT	15 IU/L
MCH	21.6 pg	LDH	224 IU/L
MCHC	28.4 %	BUN	10.1 mg/dL
Plt	20.6 $\times 10^4$ / μ L	Cre	0.50 mg/dL
CEA	3.0 ng/mL	CRP	0.10 mg/dL
CA19-9	2.0未満 U/mL	T-Cho	164 mg/dL
HBs抗原	陰性	Glu	160 mg/dL
HCV抗体	陰性	TSH	0.61 μ IU/mL
H. Pylori IgG抗体	陰性	FT4	1.08 Ng/dL

2. 検査所見

(1) 血液検査所見(表 1)

RBC $361 \times 10^4 / \mu\text{L}$, Hb 7.8g/dL と貧血があり、TP 5.9g/dL, Alb 3.2g/dL と低蛋白血症を認めた。ヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体は陰性で、CEA 3.0ng/mL, CA19-9 2.0U/mL 未満と胃癌における腫瘍マーカーは陰性であった。

(2) 内視鏡検査所見(図 1)

食道胃接合部(EGJ)直下から胃前庭部にかけてほぼ胃全域に、多発する発赤調の半球状の隆起性病変および皺襞肥厚様に腫大した粘膜を

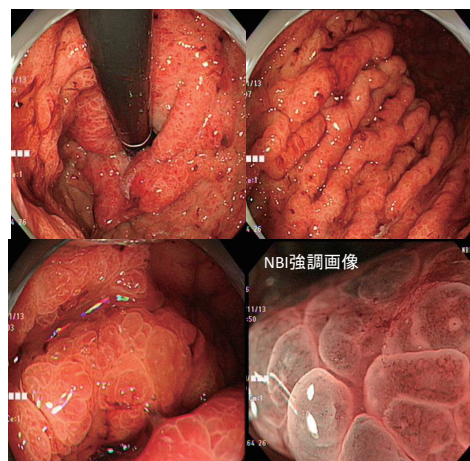


図 1. 上部消化管内視鏡検査

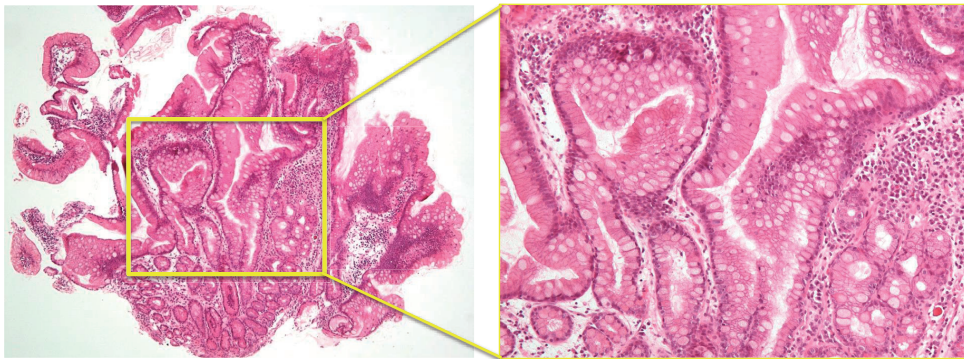


図2. 胃生検 病理組織

胃の粘膜組織生検(図2)でも腫瘍性病変はなく、間質に浮腫・炎症細胞浸潤を伴う腺管の拡張を認めるのみであった。

(3) 造影CT・¹⁸F-FDG-PET/CT 検査所見(図3)

胃噴門直下より胃全域に著明な壁肥厚を認めるが、PET/CTでは同部に中等度のFDG集積を認めるものの生理的集積の範囲内と考えられた。

3. 臨床経過

画像・病理所見から腫瘍性病変は否定的と考えられた。既往に大腸過誤腫があること、また血液検査で低蛋白血症があり身体所見で爪甲萎縮は軽度だが軽度の頭髮脱毛・手指の色素沈着も認めることからCCSを疑った。大腸病変の評価目的に下部消化管内視鏡検査(TCS)を施行したところ、盲腸～直腸に発赤調の隆起性病変を散見し、病理組織診断にて腺管の嚢胞状拡張・間質の浮腫と炎症細胞浸潤を認めることから、胃腸管の多発性非腫瘍性ポリポースに合致すると考えられた。

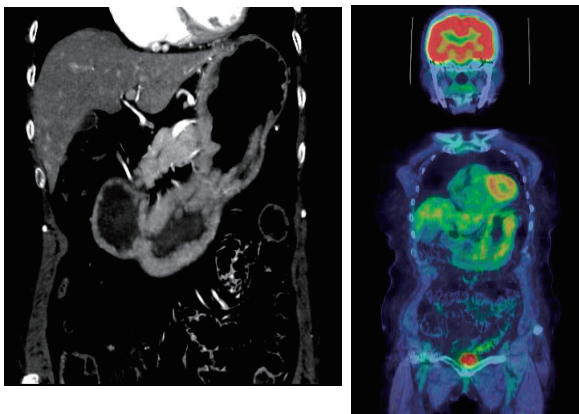


図3. 造影CT, PET-CT 検査

CCSの診断基準(図4)に照らし合わせたところ、1・3の主要所見と4・6・7の参考所見を認めることから、CCSの確診例と考え、プレドニゾン(PSL)15mg/日の内服加療を開始した。

その後5カ月かけてPSL5mgまで漸減するもHb7.9g/dLまで貧血が進行したため、輸血を行いPSL20mgに増量した。再度6カ月かけてPSL5mgまで漸減するもHb8.7g/dLまで貧血が進行した。

PSL抵抗性のCCSに対して免疫調整剤の併用が有用^{3,8)}であったとの報告もあることから、PSLの減量が困難な本症例に対し、PSLを15mgに増量してアザチオプリン(AZA)25mgの併用を開始した。その後5カ月かけてAZAを100mgまで漸増しながらPSLを10mgに漸減して18カ月が経過するが、貧血の進行はなく現在に至っている。EGDでも粘膜の発赤・腫脹は消失してはいないが、改善傾向にある(図5)。

<主要所見>

1. 胃腸管の多発性非腫瘍性ポリポース。とくに胃・大腸のポリポースが見られ、非遺伝性
2. 慢性下痢を主徴とする消化器症状
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：消化管の無蓋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
- 主要所見の3つが揃えばDefinite
- 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
- 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)

<難病情報センター HPより一部改変>

図4. CCS・診断基準

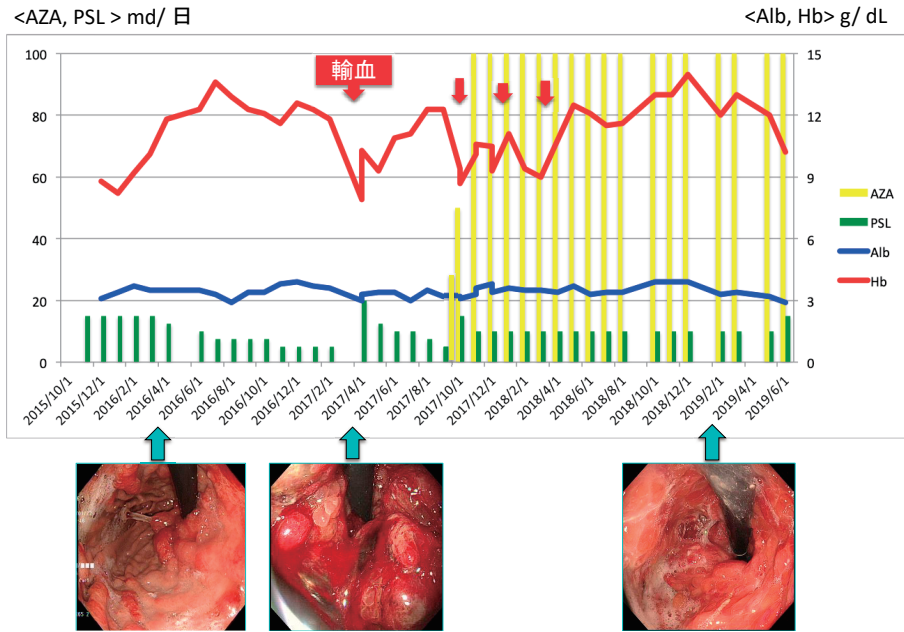


図5. 臨床経過

4. 考 察

CCSは、1955年に Cronkhite と Canada によって初めて報告¹⁾された疾患で、中年以降に発症し、男女比が3：2と男性にやや多い、原因不明の非遺伝性疾患で、精神的ストレスや甲状腺機能低下症、自己免疫疾患(IgG4 関連疾患)^{2, 3)}、感染・ビタミン欠乏などとの関与が示唆されている。本症例は明らかな誘因が不明であったため胃組織に対する免疫組織学的検査(図6)を行ったところ CD138 染色にて間質に

多数の形質細胞が染色されるが、IgG-4 染色での陽性細胞は極わずかであり、本症例での関与は明らかではないと考えた。

CCSは脱毛、爪甲萎縮・皮膚色素沈着などの外胚葉系異常と共に、食道以外の全消化管に無茎から垂有茎性の癒合傾向のあるポリープが多発し、介在粘膜にも浮腫性変化を生じる⁴⁾。組織学的には腺管の嚢胞状拡張・間質の浮腫と炎症細胞浸潤などの像を示し、味覚・摂食障害・消化吸収障害により体重減少や低蛋白血症をきたす。また消化管ポリポーシスにより貧血が生じることもある。

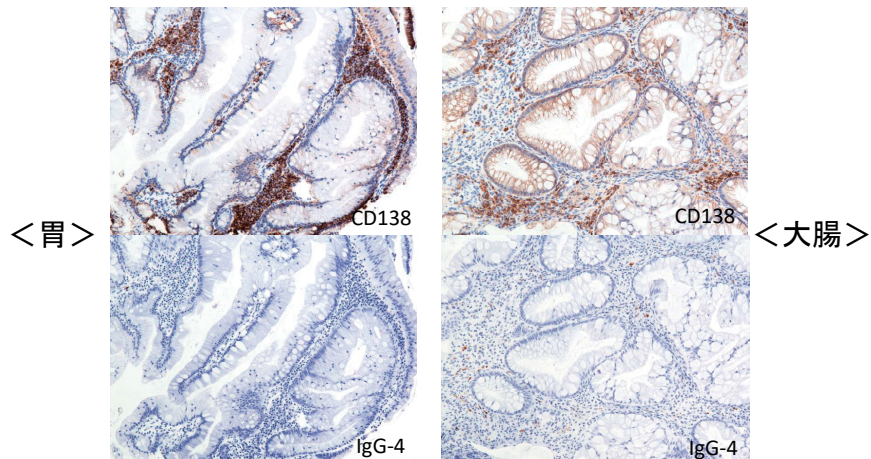


図6. 生検 免疫染色

治療としてはPSLが抗炎症作用・抗アレルギー作用や血管透過性抑制により90%以上の症例に有効^{3, 5)}であり, PSL 30~50mg/日で開始することが多く, その後は臨床経過をみながら慎重にPSLを漸減していくが, PSL中止によりCCSの再燃リスクがあるため5~10mg/日の少量維持療法が有効とされている⁶⁾.

PSL抵抗例に対してAZA³⁾やシクロスポリン⁷⁾の併用が報告されており, ステロイドを減量すると貧血が増悪する本症例でもAZAを併用して貧血の改善を認めた. 免疫調整剤抵抗例に対しては, 抗TNF- α 抗体⁸⁾や手術療法^{9, 10)}の報告があるものの, 現時点では一定の見解がない.

5. まとめ

本症例ではAZA併用後に貧血や輸血頻度が改善されてPSLの減量が可能となり, AZAが有用であったと評価した.

CCSの症例数は少なく, 将来的に免疫調整剤が抵抗性となった際の治療が問題となっており, 難治症例の蓄積および治療方針の検討が必要と考えられる.

6. 結 語

PSLの減量が困難なCCSに対し, AZAを併用して貧血のコントロールが可能となった症例を経験した.

文 献

- 1) Cronkhite LW Jr, Canada WJ: Generalized gastrointestinal polyposis; an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia. *N Engl J Med* **252**(24): 1011-1015, 1995.
- 2) Riegert-Johnson DL, Osborn N, Smyrk T, et al.: Cronkhite-Canada syndrome hamartomatous polyps are infiltrated with IgG4 plasma cells. *Digestion* **75**(2-3): 96-97, 2007.
- 3) Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, et al.: Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: support for autoimmunity. *Dig Dis Sci* **57**(2):496-502,2012.
- 4) 向克巳, 長崎裕, 山脇弘二 他: Cronkhite-Canada 症候群の1例. *三重医学* **39**(3-4): 247-250, 1996.
- 5) 堀井城一朗, 浦岡俊夫, 加藤順 他: NBI 拡大観察が治療方針決定に有用であった Cronkhite-Canada 症候群の1例. *Gastroenterological Endoscopy* **52**(1): 64-70, 2010.
- 6) 後藤明彦: 特殊な消化管ポリープ, ポリポーシス 臨床と本邦症例の集計 その他 Cronkhite-Canada 症候群. *日本臨床* **49**(12): 2955-2960, 1991.
- 7) Watanabe C, Komoto S, Tomita K, et al.: Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* **51**(4): 327-336, 2016.
- 8) Yamakawa K, Yoshino T, Watanabe K, et al.: Effectiveness of cyclosporine as a treatment for steroid-resistant Cronkhite-Canada syndrome; two case reports. *BMC Gastroenterol* **16**(1): 123, 2016.
- 9) Watanabe D, Ooi M, Hoshi N, et al.: Successful treatment of Cronkhite-Canada syndrome using anti-tumor necrosis factor antibody therapy. *Endoscopy* **46**(Suppl1 UCTN): E476-E477, 2014.
- 10) 河野眞吾, 宮野省三, 町田理夫 他: 結腸狭窄をきたした Cronkhite-Canada 症候群に対し外科的治療を施行した1例. *日本外科学系連合学会誌* **40**(2): 281-285, 2015.
- 11) 古川聖太郎, 檜崎肇, 中山智英 他: 内科的治療の奏効しない貧血と低蛋白血症に対して胃全摘術が有効であった Cronkhite-Canada 症候群を疑う1例. *日本消化器外科学会雑誌* **49**(7): 608-616, 2016.