

潰瘍性大腸炎の長期治療中に S 状結腸膀胱瘻を契機に 発見された S 状結腸原発悪性リンパ腫の 1 例

小河 孝輔¹, 清水 洋祐¹, 土橋 一成¹
木田 和貴¹, 金丸 聡淳¹, 田中 康博²
石原 美佐³, 橋本 公夫³, 伊藤 哲之¹

¹西神戸医療センター泌尿器科, ²西神戸医療センター免疫血液内科

³西神戸医療センター病理診断

A CASE OF PRIMARY SIGMOID COLON LYMPHOMA PRESENTING WITH SIGMOIDOVESICAL FISTULA IN A PATIENT WITH A LONG HISTORY OF ULCERATIVE COLITIS

Kosuke OGAWA¹, Yosuke SHIMIZU¹, Kazunari TSUCHIHASHI¹,
Kazunari KIDA¹, Sojun KANAMARU¹, Yasuhiro TANAKA²,
Misa ISHIHARA³, Kimio HASHIMOTO³ and Noriyuki ITO¹

¹The Department of Urology, Nishi-Kobe Medical Center

²The Department of Immunology and Hematology, Nishi-Kobe Medical Center

³The Department of Pathology, Nishi-Kobe Medical Center

A 73-year-old male patient with a 16-year history of ulcerative colitis presented to our hospital with a history of pneumaturia and fever. Cystoscopy and a computed tomography scan showed sigmoidovesical fistula. Colonoscopy showed a necrotic tumor along with sigmoidovesical fistula. A biopsy was not sufficient to make a definitive diagnosis of the tumor. Total colectomy with ileostomy and partial cystectomy were performed. A pathological examination showed diffuse large B-cell lymphoma of the sigmoid colon. On postoperative day 35, delayed dehiscence of the bladder wall was detected and a biopsy of the bladder wall showed lymphoma. Standard systemic chemotherapy (R-THP-COP) was administered and the defect of the bladder was closed. Three years and 2 months postoperatively, the patient has no local recurrence or distant metastasis.

(Hinyokika Kiyo 63 : 319-322, 2017 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_63_8_319)

Key words : Ulcerative colitis, Malignant lymphoma, Sigmoidovesical fistula

緒 言

炎症性腸疾患に腸管膀胱瘻を合併することはしばしば散見される。その原因のほとんどは Crohn 病で潰瘍性大腸炎はきわめて少ない。今回われわれは、潰瘍性大腸炎の長期治療中に S 状結腸膀胱瘻を契機に発見された S 状結腸原発悪性リンパ腫の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 73歳, 男性

主 訴 : 気尿, 発熱

既往歴 : 潰瘍性大腸炎, 高血圧, 糖尿病, 不整脈

現病歴 : 当院消化器内科にて潰瘍性大腸炎に対し16年間投薬治療中, 2013年9月の下部消化管内視鏡検査にて S 状結腸に全周性の潰瘍性病変と黒色の壊死性物質を伴った腫瘤を認めた (Fig. 1A)。S 状結腸癌が疑われ, 2 度生検が施行されたがいずれも確定診断には

いたらなかった。今後の治療方針を検討していたところ2013年10月, 気尿および発熱を認め当科紹介受診となった。膀胱鏡では膀胱後壁に瘻孔を認め (Fig. 1B), CT にて S 状結腸膀胱瘻と診断し (Fig. 2), 感染コントロール目的に入院となった。

入院時現症 : 身長 165 cm, 体重 60 kg, 血圧 136/60 mmHg, 脈拍 100 bpm, 体温 37.5°C

採 血 : WBC 8,700/ μ l, Hb 10.3 g/dl, Plt 20.3万/ μ l, CRP 9.4 mg/d, Cr 1.37 mg/dl

尿検査 : 赤血球 10~29/HPF, 白血球多数/HPF, 細菌 2+

尿培養 : *Escherichia coli* (4+), *Klebsiella oxytoca* (1+)

尿細胞診 : 陰性

入院後経過 : セフメタゾールナトリウム 4 g/day 点滴静注を11日間投与し全身状態は改善した。下部消化管内視鏡検査での生検では壊死組織のみが採取され S 状結腸癌の確定診断は得られなかった。しかし, 長期治

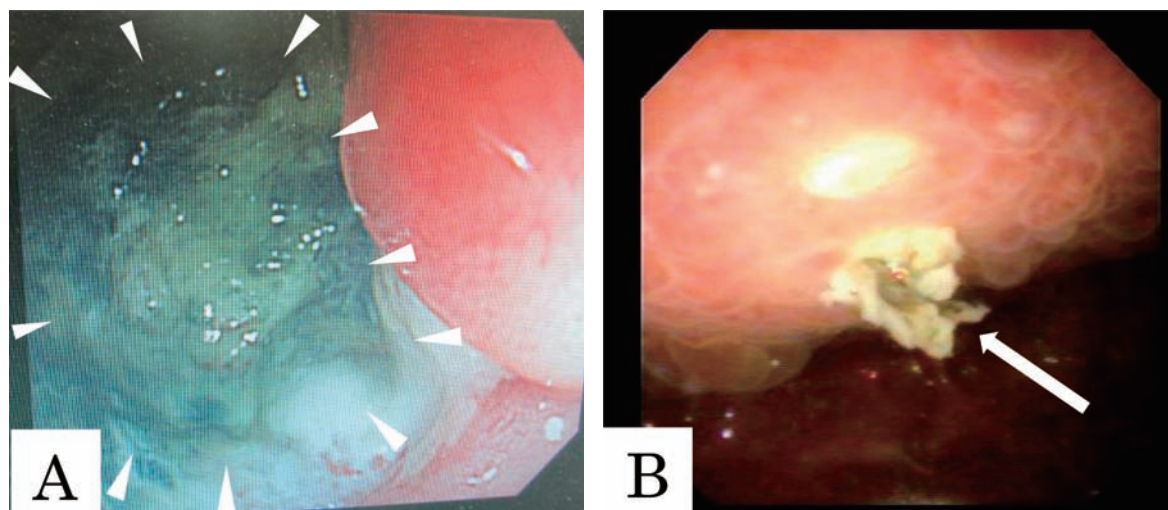


Fig. 1. A: Colonoscopy showed a necrotic tumor of sigmoid colon. B: Cystoscopy revealed a fistula.



Fig. 2. Abdominal enhanced computed tomography showed sigmoidovesical fistula.

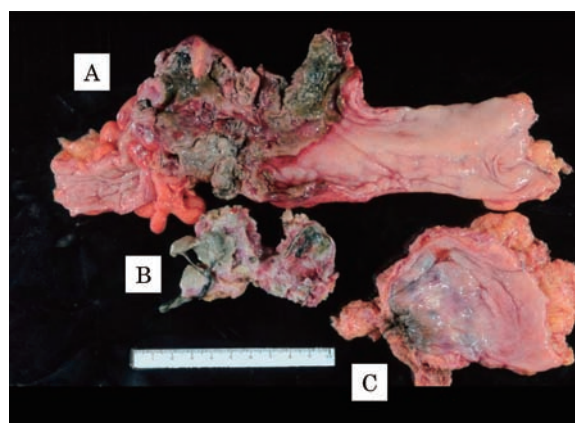


Fig. 3. Macroscopic findings of resected specimen. A: Sigmoid colon. B: Urinary bladder. C: Rectum.

療中の潰瘍性大腸炎では、大腸癌の発生頻度が高いこと^{1,2)}、潰瘍性大腸炎の症状の増悪および膀胱S状結腸瘻の治療の必要性を考慮し2013年11月、大腸全摘除術、回腸ストマ造設術、膀胱部分切除術を施行した。

術中所見：S状結腸は一部黒色に壊死し膀胱後壁と強固な癒着を認めたが、鈍的に剥離可能であった。癒着部の膀胱壁を全層性に膀胱部分切除施行したのち、回盲部からS状結腸まで摘出、続いて経肛門的に直腸を摘出し回腸ストマを造設し手術を終了した。S状結腸腫瘍の術中病理診断では壊死を伴う黄色肉芽腫性炎症所見を認め、明らかな悪性所見は認めなかった。手術時間は6時間42分、出血量は750 mlであった。摘除標本では、S状結腸に12×9.5 cmの壊死を伴った腫瘍性病変を認めた。別に提出された膀胱壁にも病変の浸潤が疑われた (Fig. 3)。

病理組織学的所見：S状結腸病変部には、大型の異型リンパ球様細胞のびまん性増生を認め、同様の腫瘍細胞が膀胱壁にも浸潤していた。免疫組織化学的に腫

瘍細胞はCD20 (+)、CD3 (-)、cytokeratin (-)、EBER (+) で diffuse large B-cell lymphoma と診断した (Fig. 4A~C)。切除された膀胱断端には、リンパ腫細胞の浸潤を認め、断端陽性であった。

術後経過：¹⁸F-FDG PET/CT で他に FDG の集積を認めず、また骨髓穿刺にてリンパ腫細胞の浸潤を認めなかったことよりS状結腸原発の悪性リンパ腫と診断した。術後10日目の膀胱造影では軽度の造影剤の膀胱外への溢流を認めた。さらに術後35日目の膀胱造影および膀胱鏡にて縫合部の離開の進行を認め (Fig. 5)、悪性リンパ腫の残存の可能性が疑われた。そのため術後73日目に腰椎麻酔下で縫合部の生検を施行した。病理学的には膀胱筋層間に大型異型リンパ球の浸潤を認め (Fig. 4D)、diffuse large B-cell lymphoma の残存と診断した。再手術は困難と思われ、また縫合不全状態での放射線治療も不適切と判断し、治療としては化学療法を選択した。化学療法のレジメとしてはR-THP-COP療法を選択し、術後93日目よりTHP-COP療法

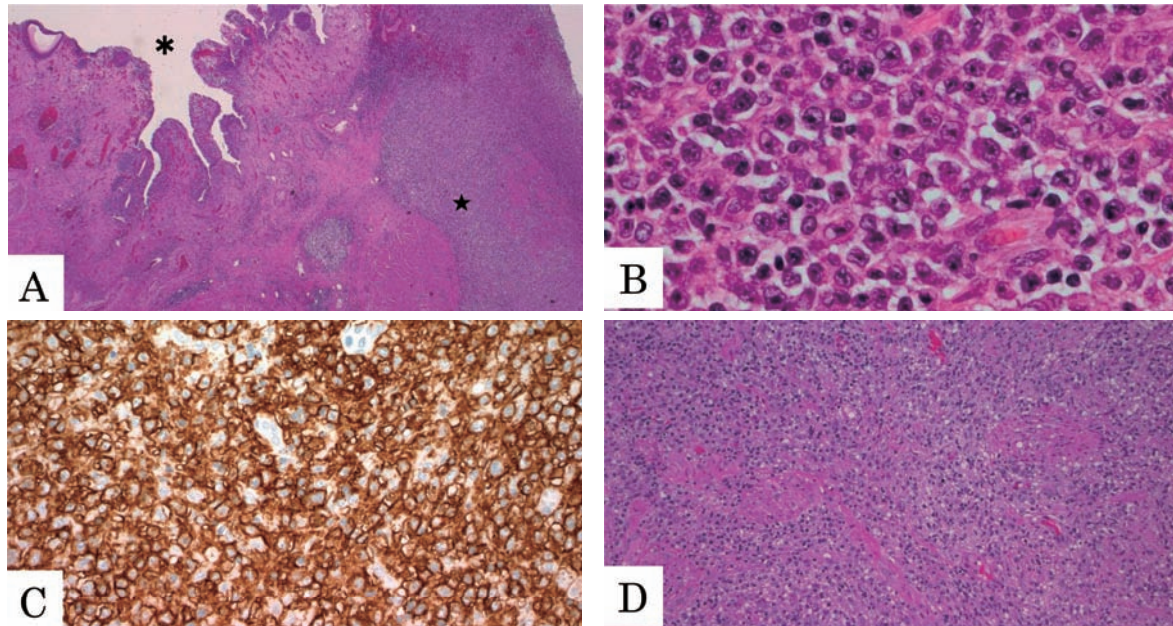


Fig. 4. A: Resected bladder wall specimen. The tumor tissue invaded into the bladder wall (*: mucosal surface, ★: tumor tissue) (HE, $\times 2$). B: The tumor composed of large atypical lymphoid cells (HE, $\times 40$). C: Tumor cells are diffusely positive for CD20 immunohistochemically ($\times 20$). D: Lymphoma cells remain in the muscle layer of the bladder in TUR-BT specimen (HE, $\times 20$).

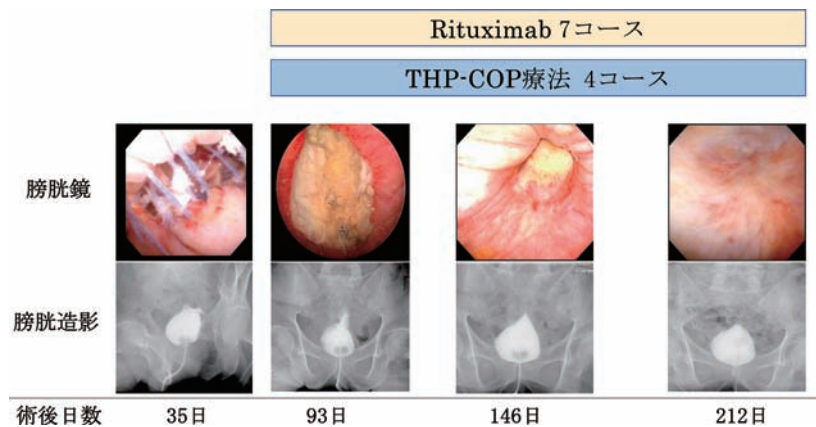


Fig. 5. Clinical course after the operation.

(pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) 4 コースと rituximab を 7 コース施行した。化学療法開始後より徐々に縫合部の離開は改善し、術後212日目によりやく離開は消失し尿道カテーテルを抜去した (Fig. 5)。化学療法前に測定した sIL-2R は 757 U/ml であり、術後 3 年 2 カ月が経過した現在 sIL-2R 946 U/ml と微増を示しているが、悪性リンパ腫の再発を認めていない。

考 察

S 状結腸膀胱瘻の原因は、浦川らの報告によると憩室炎が 69.7% と最も多く、次いで結腸癌 10.9%、Crohn 病 5.0%、その他に膀胱癌、医原性、外傷などが挙げられる³⁾。また芝木らが集計した 37 論文 55 例の S 状結腸膀胱瘻の原因は憩室炎・憩室炎 47%、S 状結

腸癌 16%、医原性 9%、炎症性腸疾患 7% であった⁴⁾。この報告の中の炎症性腸疾患はすべて Crohn 病であり潰瘍性大腸炎は報告されていない。Crohn 病は消化管外への瘻孔を形成し、消化管外進展をしやすいとされる。一方、潰瘍性大腸炎は大腸全域に広がる炎症性腸疾患ではあるが重症化しない限り消化管外への炎症が波及することは少ない⁵⁾。実際 Crohn 病における腸管膀胱瘻の頻度は 2 ~ 8% と報告されているが⁶⁾、潰瘍性大腸炎に腸管膀胱瘻を合併した報告は稀であり、医中誌で検索する限り該当する症例は 1 例のみで、その 1 例も潰瘍性大腸炎の増悪ではなく、合併した S 状結腸憩室炎による結腸膀胱瘻であったと結論付けている⁴⁾。

今回、われわれは長期間にわたる潰瘍性大腸炎の治

療中にS状結腸膀胱瘻を認めた。瘻孔付近に腫瘤を認め生検では確定診断にはいたらなかったが、潰瘍性大腸炎に大腸癌が合併するという報告が散見され^{1,2)}、また本症例のように罹患期間が10年以上であることが大腸癌合併のリスクファクターであるという報告もあることより⁷⁾、術前われわれは大腸癌を合併している可能性が高いと考えていた。

しかし、今回の症例では手術後の病理所見よりS状結腸潰瘍部に壁内から漿膜下層に貫壁性に増生する悪性リンパ腫であり、癒着部の膀胱壁にも浸潤していた。他部位に病変を認めなかったことよりS状結腸原発の悪性リンパ腫と診断した。術中迅速で悪性所見が見られなかった原因としては、提出された標本は高度な炎症と変性、壊死を伴っており凍結切片での悪性リンパ腫の診断が困難であったためと考える。腸管原発の悪性リンパ腫は腸管壁の組織と腫瘍細胞が置き換わることで壁の脆弱性が生じ壁の穿孔を招くと考えられており⁸⁻¹⁰⁾、本症例も同機序により膀胱壁に浸潤しS状結腸膀胱瘻を形成したものと考えられる。

潰瘍性大腸炎と悪性リンパ腫の発症については、関連ありとする報告と関連なしとする報告があり見解の一致をみていないのが現状のようである¹¹⁻¹³⁾。しかし、炎症性腸疾患患者におけるアザチオプリンなどの免疫抑制剤の使用が悪性リンパ腫の発症に関与しているとする報告は散見される^{14,15)}。実際本症例も長期間にわたるアザチオプリンの投与歴があり、免疫抑制剤の使用に関連した悪性リンパ腫の発症である可能性は否定できない。

本症例のように、長期間にわたる潰瘍性大腸炎の治療中に腸管原発の悪性リンパ腫を発症した症例は散見されるが腸管膀胱瘻を形成するに至った症例は稀であり、われわれが検索した限りでは1症例のみであった¹⁶⁾。頻度は少ないものの、長期間にわたる免疫抑制剤による治療中の潰瘍性大腸炎患者において腸管膀胱瘻を形成するような腫瘍を認めた場合、大腸癌のみならず本疾患を念頭においておくべきと考えられた。

また本症例は膀胱の縫合部が離開したが、離開部の生検を施行したのが術後73日目となり、診断および治療開始に非常に時間を要した。そのため術後212日目によりやく尿道カテーテルが抜去可能となったが、縫合部の離開を認めた場合は悪性リンパ腫の残存を念頭に置き速やかに生検すべきであったと反省している。

結 語

長期間にわたる免疫抑制剤による治療中の潰瘍性大腸炎患者において腸管膀胱瘻を形成するような腫瘍を認めた場合、大腸癌のみならず悪性リンパ腫も鑑別診断として念頭においておくべきと考えられた。

文 献

- 1) Eaden JA, Abrams KR and Mayberry JF: The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* **48**: 526-535, 2001
- 2) 松本巻之, 樋田信幸: 潰瘍性大腸炎と大腸癌. *日消誌* **103**: 805-811, 2006
- 3) 浦川雅己, 花崎和弘, 古澤徳彦, ほか: 憩室炎に伴うS状結腸膀胱瘻の1例. *消外* **30**: 249-256, 2007
- 4) 芝木泰一郎, 森本典雄, 藤森文広, ほか: 潰瘍性大腸炎に発症したS状結腸憩室炎によると考えられる結腸膀胱瘻の1例. *日臨外会誌* **65**: 2153-2158, 2004
- 5) 湯村 寧, 太田純一, 藤川 敦, ほか: Inflammatory bowel disease (IBD) と尿路男性生殖器合併症との関連. *泌尿紀要* **55**: 677-683, 2009
- 6) Pechan J, Pindak D, Lutter I, et al.: Enterovesical fistulas in Crohn's disease. *Bratisl Lek Listy* **108**: 307-308, 2007
- 7) 馬場正三, 倉橋隆之: 本邦における報告例の解析. *日本大腸肛門病会誌* **43**: 1272-1279, 1990
- 8) Vaidya RTM, Habermann JH, Donohue KM, et al.: Bowel perforation in intestinal lymphoma: incidence and clinical features. *Ann Oncol* **24**: 2439-2443, 2013
- 9) Lagoutte NA, Doussot U, Leung O, et al.: Perforation of bowel lymphoma: beware of atypical presentations. *J Gastrointest Cancer* **5**: 1-5, 2014
- 10) Richards MA: Lymphoma of the colon and rectum. *Postgrad Med J* **62**: 615-620, 1986
- 11) Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, et al.: Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a danish population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* **108**: 1869-1876, 2013
- 12) Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, et al.: Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* **121**: 1080-1087, 2001
- 13) Askling J, Brandt L, Lapidus A, et al.: Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* **54**: 617-622, 2004
- 14) Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al.: Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* **374**: 1617-1625, 2009
- 15) Rasmussen SL and Thomsen C: Rectal hodgkin lymphoma in a patient with ulcerative colitis: a case study. *Diagn Pathol* **10**: 25, 2015
- 16) Khan A, Lloyd GM, Ihedioha U, et al.: Rectovesical fistula secondary to B-cell lymphoma of the rectum: a unique presentation of a rare disease. *Colorectal Dis* **14**: 358-359, 2012

(Received on February 20, 2017)

(Accepted on April 17, 2017)