

・経過

受診 3 週間前～：間欠的腹痛と発熱が出現。嘔吐・下痢なし。血便あり。定期的排便あり。

受診 2 日前：前医受診。血液検査で異常なく、Celiac 病や EB ウイルス感染症のスクリーニング検査は陰性。造影 CT で、肝湾部結腸壁の広範囲な中等度壁肥厚、腸間膜リンパ節腫脹を認めた。

受診時：乳糖不耐症が原因と思われた。体重減少なく経過観察。

受診後 10 日間：腹痛徐々に増悪。臍下部に間欠的な鈍痛～疝痛あり、時々心窩部や背側下部へ放散した。食事で増悪し、数週間で約 3 kg の体重減少、血便頻度は増加、間欠的な発熱と夜間の盗汗が出現した。

受診後 11 日目：微熱を伴ういつもとは違う腹痛あり。ジフェンヒドラミン投与。

受診後 2 週間目：フォローアップ外来。血液検査異常なし。

・プロブレムリスト

- # 発熱（間欠熱）、盗汗
- # 腹痛、下痢、血便→徐々に増悪
- # 頭痛（時々）
- # 体重減少
- # 反復性扁桃炎の既往（扁桃摘出術後）
- # 幼少期の腹痛（乳糖不耐症？）の既往
- # 高血圧、高脂血症、糖尿病、心臓病の家族歴
- # クロウン病の家族歴
- # 大腸癌の家族歴
- # 炎症反応の上昇
- # 腹部 CT で結腸の壁肥厚、腸間膜リンパ節腫脹
- # エコー：壁肥厚部の血流増加

■小児の腹痛、発熱での鑑別診断→非常に多岐にわたる

この症例では、腹痛は1か月以上の経過で、中等度の腹痛が繰り返し起こり、部位は下腹部あることから、「慢性の反復性の下腹部痛」として鑑別。下図のようなものが挙げられる。

慢性の腹痛は機能性腹痛と器質的腹痛に大別される。**大部分は機能性腹痛**である。

機能性	器質性			
	消化管	肝・胆道系	腎・尿路・生殖器系	その他
機能性ディスぺプシア	逆流性食道炎	胆石症	尿路感染症	アセトン血性嘔吐症
過敏性腸症候群	胃・十二指腸潰瘍	総胆管拡張症	尿路結石	起立性調節障害
腹部偏頭痛	胃炎	膵胆管合流異常症	間欠性水腎症	Henoch-Schonlein 症候群
小児機能性腹痛	潰瘍性大腸炎	胆管炎	多発性嚢胞腎	膠原病
慢性機能性便秘症	クローン病	慢性膵炎	月経困難症	結節性動脈周囲炎
Oddi 括約筋障害	腸管パーチェット病		子宮内膜症	急性間欠性ポルフィリン症
	腸間膜リンパ節炎		卵巣嚢腫	遺伝性血管性浮腫
	上腸間膜動脈症候群		付属器炎	自己炎症性疾患
	腸回転異常症		陰閉鎖	家族性地中海熱
	重複腸管			腹性てんかん
	ポリープ・ポリポーシス			虚血性心疾患
	消化器腫瘍			
	Meckel 憩室炎			
	寄生虫症			
	細菌性腸炎			
	好酸球性胃腸症			
	好酸球性食道炎			
	消化管食物アレルギー			
	虫垂炎			
	Microscopic colitis			
	乳糖不耐症			
	セリアック病			

・器質性疾患を疑わせる所見

臍周囲以外の痛み（特に右上腹部、右下腹部）	顔色不良、貧血
体重増加不良、体重減少を伴う	発疹（紅斑、結節など）、口腔内アフタ
繰り返す嘔吐、 長引く下痢、消化管出血	腹部膨隆、肝腫大、脾腫、腫瘤触知
発熱・関節痛	肛門周囲病変（膿瘍、痔瘻）

排尿障害、尿の異常	思春期遅発症
家族歴（消化性潰瘍、炎症性腸疾患、大腸癌）	症状が進行する

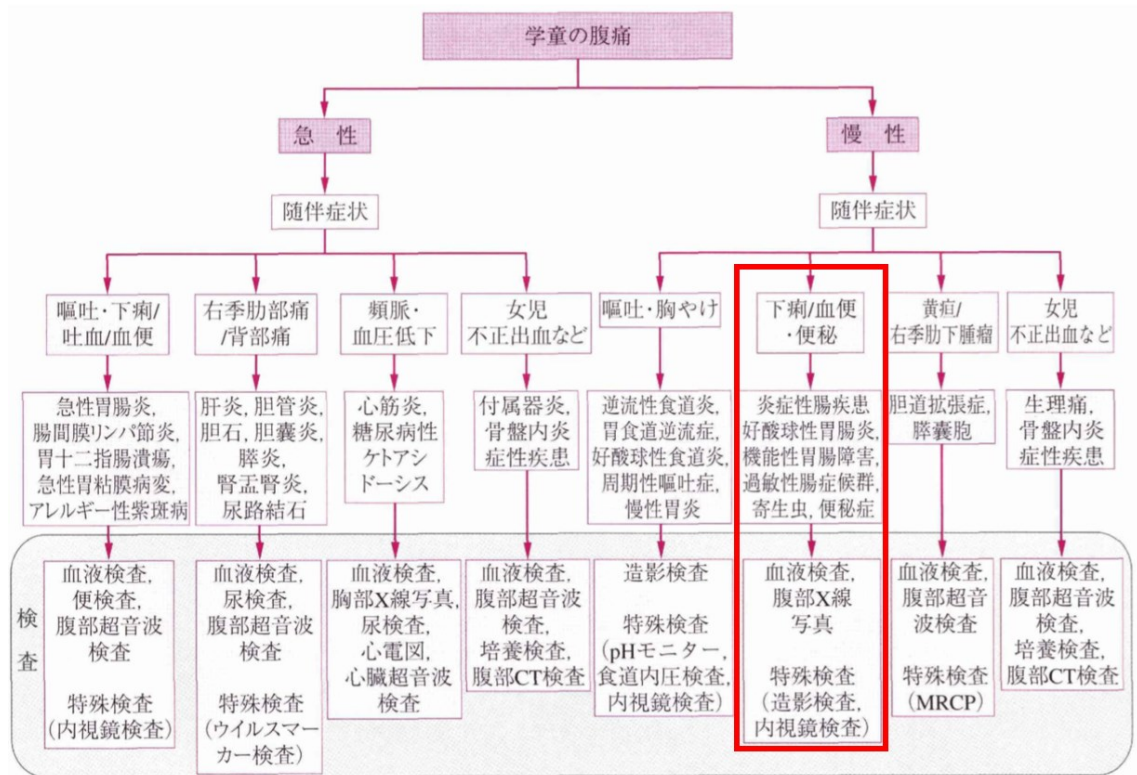


図3 学童の腹痛のフローチャート

■鑑別診断

急性発症の腹痛、間欠熱、体重減少での鑑別疾患は非常に多岐にわたる。肝炎、膵炎、溶血性尿毒症症候群といった疾患は身体所見や血液検査から除外できる。腹痛の場所と尿検査で異常がないこと、CT やエコーの所見から、消化性疾患、泌尿器疾患、胆嚢炎は否定的であった。虫垂炎を考慮すべきだが、画像所見での虫垂が正常であること、周囲の炎症所見や液体貯留がないことから、やはり除外できる。Henoch-Schonlein 紫斑病（IgA 関連血管炎）もこの児では考慮すべきである。Henoch-Schonlein 紫斑病での腹痛には紫斑や関節炎、腎炎を伴うが（この患者ではいずれも認めなかった）、腹痛が紫斑に先行することも30%程度あり、紫斑のないものも報告されている。メッケル憩室で症状が出る場合には、痛みのない直腸出血を認めることが多いが、一部では急性の炎症を生じ、急性虫垂炎類似の症状を示すことがある。以上から憩室炎はこの症例で考慮すべきものである。

腹部画像の所見より、鑑別診断を絞ることができる。CT と超音波検査でリンパ節腫脹を伴う肝湾部に限局した腫瘤状の結腸壁肥厚を認めた。発熱、腹痛の症状とこの画像所見を

説明しうる疾患として、クローン病、腸重積、感染症、腫瘍が挙げられる。

#クローン病

クローン病の約 1/4 は 18 歳までに診断され、そのほとんどは年長児や思春期でなされる。クローン病患者には、腸管のどこかに限局した炎症性病変が生じることもあるが、結腸のみに限局するものは 10%ほどである。画像所見では、全層性の炎症であるため、腸管はしばしば肥厚する（この症例で認めたのと同様）。瘻孔や蜂巣炎性腫瘤に進展することもあり、急性や慢性の腹痛や腸閉塞症状を来す可能性がある。この症例では、腹痛、腸間膜リンパ節腫脹を伴う腸管壁肥厚や炎症反応の上昇がクローン病と一致するが、通常クローン病に認めるような腸管内腔の狭小化や、周囲脂肪織濃度上昇がない、肝湾部に単独で存在するような結腸壁肥厚は非典型的と考えられた。

#腸重積症

小児の腸重積では、腹部疝痛、血便、腸管の腫瘤状病変を認めうる。回盲部の腸重積が最も頻度が高い。しかし、Henoch-Schonlein 紫斑病や小腸壁の浮腫に関連した症例の 50%以上では、空腸-空腸重積や回腸一回腸重積を生じる。この症例は、腸重積の好発時期よりも年長である。6 カ月～36 か月の間で約 80-90%の症例が診断される。この年齢層ではほとんどの例が特発性であるが、ウイルス性または細菌性腸炎でも生じ、時には celiac 病でも生じることがある。6 カ月未満や 36 カ月以上の小児腸重積症例では、次のポイント（メッケル憩室、ポリープ、小腸リンパ腫、脂肪腫、重複嚢胞）や基礎疾患（Henoch-Schonlein 紫斑病、嚢胞性線維症、celiac 病、クローン病）の確認を詳細に行うべきである。今回の 10 歳の症例では、空腸や回腸は正常で、肝湾部のみに限局した腸管壁肥厚を CT で認めることから、腸重積は否定的である。腹部疝痛や腸閉塞症状、CT における典型的な target sign を認めないことも同様である。

#感染症

消化器感染症の中には、下痢のない腹痛を来すものがある。小児のエルシニア腸炎（汚染された豚肉の摂取で感染する）では、血便、腹痛、発熱、嘔吐の症状が典型的である。しかし、この疾患は右下腹部痛と発熱が特徴的で、急性虫垂炎との鑑別は困難である。アメーバ症（*Entamoeba histolytica* という原虫により生じる）では、腹痛、血性下痢、発熱を来するのが通常であるが、稀に、結腸内肉芽腫（アメーバ腫）に進展し腹部腫瘤として触知する場合があります。画像では癌類似の所見を呈する。結核性腸炎では、腹痛、発熱、倦怠感の症状を呈する可能性があり、回盲部に炎症性腫瘤を生じることがある。この症例では、こうした感染症に対する明らかな疫学的リスクファクターはなく、肝湾部に限局した結腸壁肥厚からはこれらの疾患は否定的と考えられた。

#消化管腫瘍

成人の非ホジキンリンパ腫において、消化管は節外性病変の好発部位である。結腸の原発性非ホジキンリンパ腫は小児においては非常に稀であるが、空腸-空腸腸重積を生じる可能性がある。この症例のように、CT では右下腹部に腫瘍類似病変やリンパ節腫脹を呈することがある。

結腸直腸カルチノーマは小児では非常に稀である。潰瘍性大腸炎の全大腸炎型の一部は、癌のリスクファクターであるが、この症例では潰瘍性大腸炎の既往は認めなかった。遺伝性腫瘍症候群では、結腸直腸カルチノーマの素地になることがある。家族性大腸腺腫症は個体発生段階での 5 番染色体 APC 遺伝子変異が原因で発症し、多数の結腸や小腸の腺腫性ポリープが生じる。家族性大腸腺腫症における大腸腺癌の発症リスクは、50 歳までで 90% に達し、小児期においても腺癌の発症が報告されている。リンチ病（遺伝性非ポリポーシス性大腸がん）では、成人の大腸直腸がんの 3% を占め、生殖細胞系列での DNA ミスマッチ修復遺伝子変異が原因となる。リンチ病では、濃厚ながんの家族歴をしばしば認め、小児期や思春期を含め似たような年齢で発症する。さらに、ホモの MLH1 DNA ミスマッチ修復遺伝子変異を持った若年小児での消化器がん（大腸癌含む）の症例も報告されている。こうした小児では、カフェオレ斑を含む神経線維腫症 1 型を考えさせる所見を呈するものがある。2 か所の遺伝性 DNA 修復遺伝子変異があるものは、体質性ミスマッチ修復欠損症候群 (CMMRD) として知られている。

視点を变えて、同じ経過でも成人の場合ではどう考える？

腹痛と発熱を訴える 65 歳男性の症例

・経過

5 週間前から間欠的腹痛と発熱が出現。血便あり。

2 週間前の血液検査では異常なし。造影 CT で、肝湾部結腸壁の広範囲な中等度壁肥厚、腸間膜リンパ節腫脹を認めた。

10 日間前から腹痛徐々に増悪し、数週間で約 3 kg の体重減少、血便頻度は増加、間欠的な発熱と夜間の盗汗が出現した。

・家族歴

父：高血圧症、高脂血症

父のいところ：クローン病

父方叔父：大腸癌（60 歳時）

曾祖父：大腸癌（65 歳時）

父方/母方祖母：糖尿病

その他の親戚：心臓病

○どんな鑑別があるか？

○どんな検査をするか？

■成人における慢性腹痛

慢性腹痛の定義は、社会生活を損なうような腹痛エピソードが少なくとも3ヵ月にわたり3回以上起こることであり、臨床的には一般に1~2ヵ月以上続く腹痛は慢性とみなされている(明確な基準はない)。

慢性腹痛において最初にすべきは、**器質性疾患と良性の機能性疾患とを鑑別すること**につきる。器質性疾患を疑う特徴は、不安定なバイタルサイン、体重減少、発熱、脱水、電解質異常、消化管出血、貧血、栄養失調等である。50歳以上では悪性疾患のリスクが上昇するので、超音波検査やCT、上・下部消化管内視鏡検査を要する。

まずは、大腸癌をはじめとする消化器の癌ならびに炎症性腸疾患を鑑別・除外する。その他、腸管癒着症、薬剤性腸炎、子宮内膜症、慢性膵炎、乳糖不耐症、欧米では celiac 病などが挙げられる。甲状腺疾患をはじめとする全身性の疾患も早期の鑑別が必要である。

この症例では、増悪する腹痛、発熱、体重減少、鮮血便、肝湾部に限局した直腸壁肥厚を認め、消化器がん（非ホジキンリンパ腫や腺癌など）が最も考えられる疾患であった。この診断を確定するために、上部消化管内視鏡と大腸内視鏡を施行した。上部消化管内視鏡では異常所見は認めなかった。大腸内視鏡では直腸から横行結腸の中央にかけて粘膜に多数の結節を認めた。内腔の50%以上を占める巨大な、潰瘍化した腫瘤を肝湾部に認めたため、生検を行った。

・内視鏡的生検の結果

鏡検：浸潤性低分化型腺癌

組織化学的な染色：CDX2 陽性（原始腸管由来のものと考えられる）

次に、結腸亜全摘が行われた。

肉眼的な評価：外方増殖性の壊死部分のある腫瘍が確認。最大径は8.2 cm (Fig. 2A)

組織学的検討：浸潤性で核異形成のある細胞が層状構造を形成し、一部で巣状の腺管形成を認めた (Fig 2B、Fig2C)。1 個のリンパ節で腺癌の転移があり、腫瘍は漿膜下組織へ浸潤していた。以上より、結腸腺癌は American Joint Committee on Cancer staging system において stage IIIA (pT3N1a) に分類された。加えて、10 個の小さな結節状の腺腫を残存結腸全体に認めた。

小児において結腸の腺癌は非常に稀であることから、二対立遺伝子変異の可能性を考え、家族性大腸腺腫症、MUTHY 関連ポリポーシス、リンチ症候群まで鑑別を進めた。結腸直腸腺癌の病理標本で、リンチ症候群に対する一般的なスクリーニング検査を行った。

スクリーニングでは、DNA ミスマッチ修復蛋白の免疫化学染色またはマイクロサテライトの不安定性の PCR アッセイが行われる。免疫化学染色は4つの主要な DNA ミスマッチ修復蛋白 (MLH1、PMS2、MSH2、MSH6) に対して行われる。これらの蛋白はヘテロ 2 量体を形成するので、片方の蛋白に変異が存在すると、通常それと対になる蛋白の機能も失われてしまう。この患者においては、腫瘍組織の免疫化学染色で MSH2、MSH6、MLH1 の欠損は認めなかったが、PMS2 については腫瘍組織、正常組織ともに完全欠損を認めた (Fig. 2D、Fig. 2E)。正常組織は典型的には DNA ミスマッチ修復蛋白の染色性は保たれ、染色過程において内在的コントロールとして示されるので、免疫化学染色での PMS2 欠損は生殖細胞レベルのものと考えられた。

免疫化学染色の結果では確定診断できないため、マイクロサテライト不安定性の検査も施行した。腫瘍細胞と正常組織から DNA を抽出し、10 個のマイクロサテライト遺伝子座を用いて PCR アッセイを行った。腫瘍組織のマイクロサテライト反復回数が、正常組織と異なることで不安定性が分かる。この患者では、評価された10の遺伝子座のうち5個で不安定性を認め、腫瘍組織では30%以上のマイクロサテライト不安定性があり高度のマイクロ

サテライト不安定性と考えられた。こうした検査結果は結腸腺癌の素因となるミスマッチ修復の異常を裏付けるものである。

患者には、遺伝カウンセリングとリスク評価が行われた。多世代にわたる家族歴が得られた (Fig. 3)。両親に血縁関係はなく、この患者が唯一の子供であった。患者の皮膚病変について母親に尋ねると、背中や大腿に 2 個の褐色皮疹があることが分かった。皮膚生検の同意は得られなかった。母方の血縁には結腸癌の家族歴はなかった。父方の血縁には父方叔父と 曾祖父がそれぞれ 60 歳、65 歳時点で大腸癌に罹患していた。

この症例では若年発症の結腸癌と 10 個の腺腫を認め、近い血縁者には同様の所見は認めなかった。こうした事実からは、孤発性の家族性大腸腺腫症や LI-Fraumeni 症候群、MUTHY 関連ポリポーシスなどの常染色体劣性遺伝疾患、DNA ミスマッチ修復遺伝子のうちの一つの二対立遺伝子変異を伴う CMMRD 症候群が考えられた。

患者の両親にインフォームドコンセントを行い、可能性のある疾患に関連する遺伝子変異の検査が行われた (Table 2)。免疫化学染色の結果から、PMS2 の解析を他の DNA ミスマッチ修復遺伝子よりも優先的に行った。両方の遺伝子コピーから PMS 2 遺伝子変異が発見され、CMMRD 症候群と診断した。

診断：CMMRD 症候群

・その後の経過

通常の S 状結腸内視鏡と上部消化管内視鏡、腹部画像検査、CBC 検査、一般身体診察にて長期フォローアップが行われた。内服治療としてアスピリンが処方された。成人領域のガン専門の大学へコンサルトを行い、用量調整を行った FOLFOX6 レジメン (fluorouracil と oxaliplatin 併用を 12 サイクル) で化学療法を受けた。1.5 年後に化学療法を終了し、元気に暮らしている。

最初この患者とその両親は、家族歴について多くは知らなかったが、この児の診断に影響されて、母方祖母がスクリーニング検査を受けた。一か所異常が検出されたため、結腸切除術を行った。児の診断は残りの家族に明らかな反響を起こした。

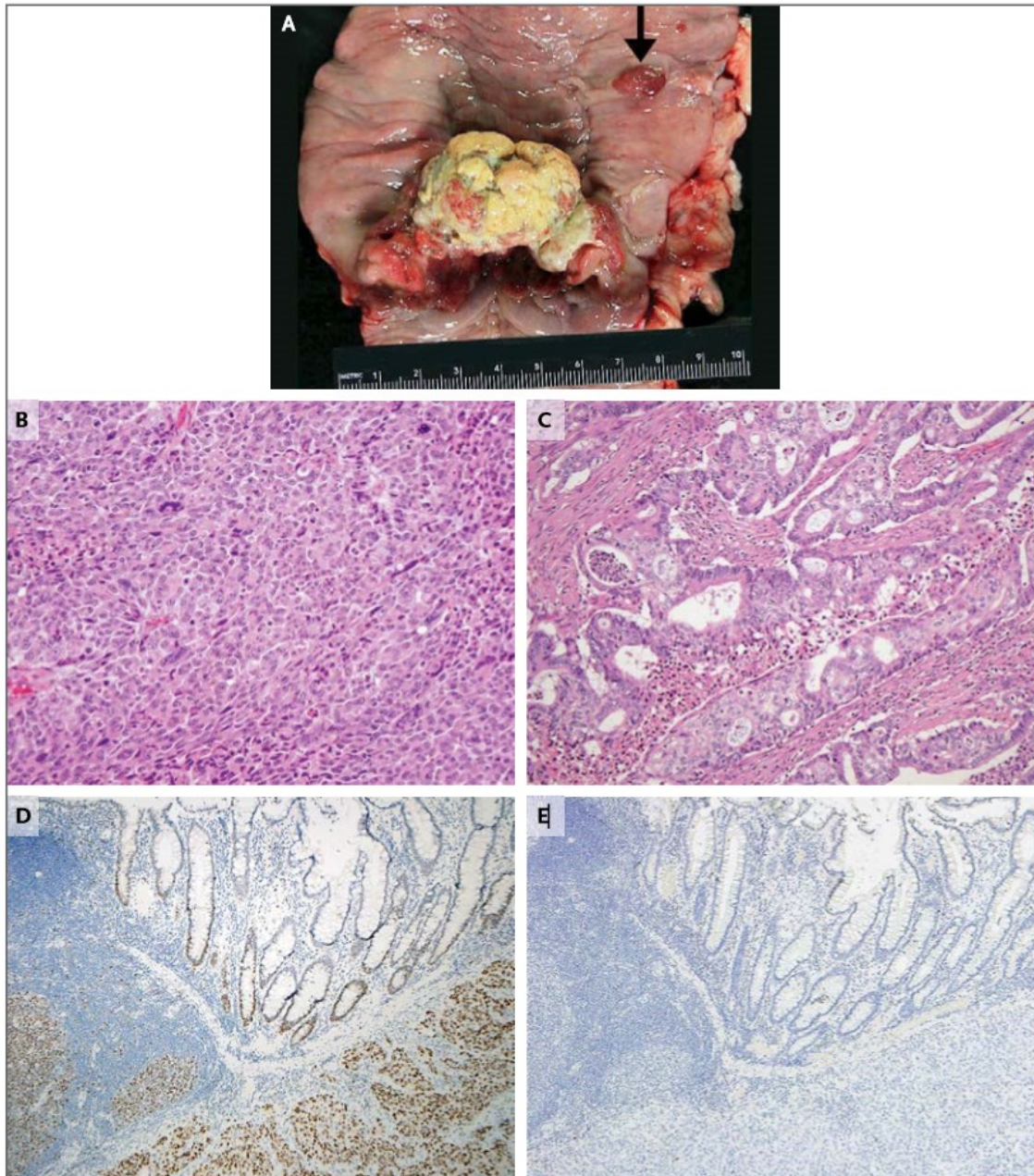


Figure 2. Colectomy Specimen.

On gross examination of the colectomy specimen (Panel A), a large tumor was visible centrally and a small tubular adenoma (arrow) was noted adjacent to the tumor. On hematoxylin and eosin staining, the tumor was histologically composed primarily of sheets of malignant, pleomorphic cells (Panel B), with only focal areas of discernible glandular formation (Panel C). On immunohistochemical staining, *MLH1* was intact in both the tumor tissue and the background normal tissue (Panel D), whereas *PMS2* was completely absent (Panel E).

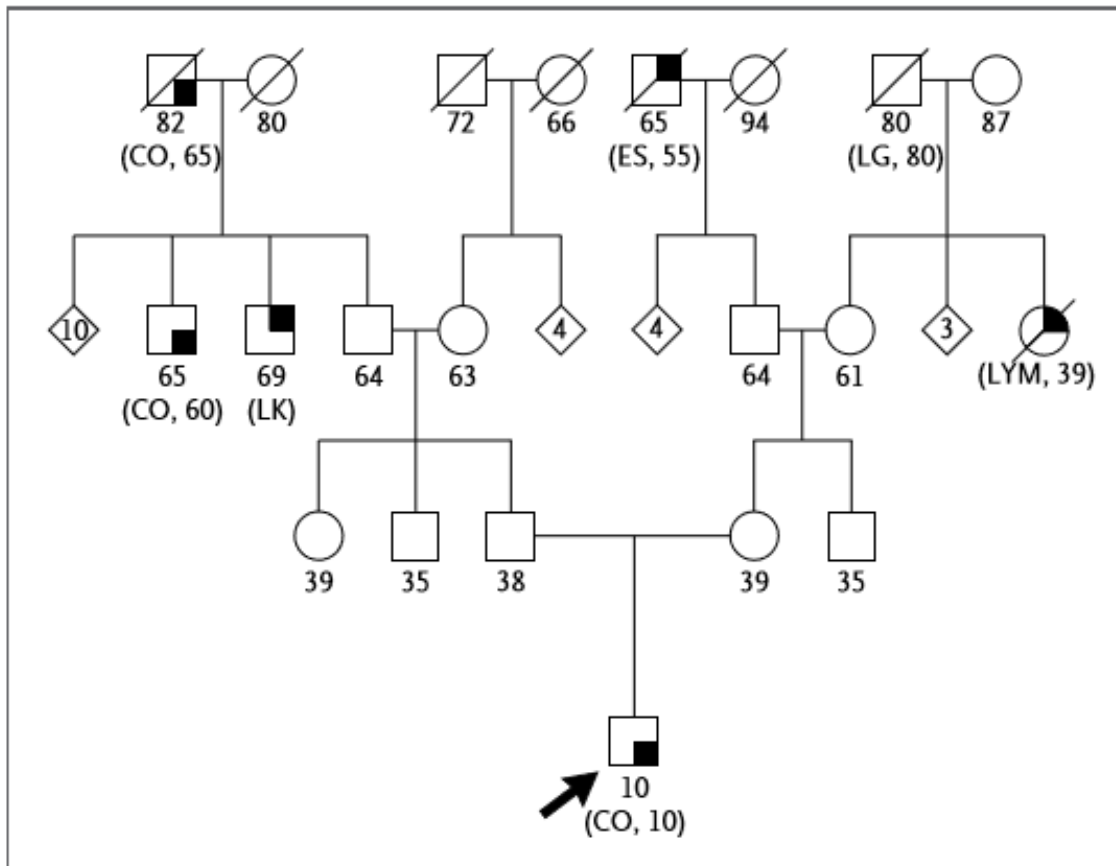


Figure 3. Family Pedigree.

A multigenerational family history of cancer was obtained. The patient's parents are of French-Canadian descent. Squares represent male sex, and circles female sex. The number below each circle or square reflects the current age in years; for family members who have died (indicated by a slash), the number reflects the age at death, when available. Diamonds represent family members whose sex was not recorded, and the numbers inside the diamonds represent the number of persons. Black shading in the right lower quadrant of a square or circle indicates that the family member had colon cancer; black shading in the right upper quadrant of a square or circle indicates that the family member had another type of cancer. In parentheses, the abbreviation and the number indicate the type of cancer and the age at diagnosis, when available. The arrow points to the patient under discussion. CO denotes colon cancer, ES esophageal cancer, LG lung cancer, LK leukemia, and LYM lymphoma.

Table 2. Results of Genetic Testing.				
Hereditary Cancer Syndrome	Gene	Patient's Result	Mother's Result	Father's Result
Familial adenomatous polyposis syndrome	<i>APC</i>	No mutation detected	Not tested	Not tested
Li–Fraumeni syndrome	<i>p53</i>	No mutation detected	Not tested	Not tested
<i>MUTYH</i> -associated polyposis	<i>MUTYH</i>	Negative for Y179C and G396D mutations	Not tested	Not tested
Lynch syndrome and CMMRD syndrome*	<i>PMS2</i>	Mutation 1: c.2117delA (deletion of one nucleotide causing a translational frameshift predicted to produce a premature or alternate stop codon) Mutation 2: EX9_15del (gross deletion spanning exons 9 through 15)	EX9_15del mutation	c.2117delA mutation

* CMMRD denotes constitutional mismatch-repair deficiency.