症例

血中CEA値が軽度の上昇を示した 胃原発gastrointestinal stromal tumorの1例

公立阿伎留病院外科, 日本大学外科学講座外科1部門*

堀井 有 尚 矢 嶋 幸 浩 遠 藤 和 伸
宮 田 剛 永 田 靖 彦 福 澤 正 洋*

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach with Slightly Increased Cealevel in Blood Serum

Arihisa HORII, Yukihiro YAJIMA, Kazunobu ENDOU,
Takeshi MIYATA, Yasuhiko NAGATA and Masahiro FUKUZAWA*

Department of Surgery, AKIRU Municipal General Hospital

**First Department of Surgery, Nihon University school of Medicine*

症例は76歳, 男性。約2.0cmの胃粘膜下腫瘍を指摘され経過観察されていた。平成13年12月, 血液検査にてCEA 3.0ng/mlと軽度の上昇を示したため, 胃の精査加療目的にて入院となった。入院時, LDH 1,848u/lと著明な上昇がみられた。上部消化管内視鏡検査では, 胃体上部小彎側に径約3.0cm大の表面平滑な隆起性の腫瘍病変が確認され直ちに生検術を施行した。結果はGroupIII, Consistent with GISTであったため, 全身麻酔下胃部分切除術を施行した。病理組織学的検査では, 免疫染色法を施行した結果c-kit(+), CD34(+)であり, s-100 protein, SMA, EMAは全て陰性でありGISTとして矛盾しない所見であった。術後特に合併症を引き起こすことなく, 血中CEA値も1.7ng/mlに低下し経過良好にて退院となった。

索引用語: gastrointestinal stromal tumor (GIST), 血中CEA値 (CEA level), 免疫染色 (immunohistochemical stain)

はじめに

消化管臓器に発生する間葉系腫瘍の総称は, gastrointestinal stromal tumor (GIST) と提唱されてきたが, 今日腫瘍の特性を免疫組織学的および生物学的に検討された結果, それらのなかで筋原性, 神経原性のいずれにも属さない腫瘍は狭義のGISTとして扱われることが多い。

今回われわれは, 特に消化管の腺癌などを合併することなく, 血中CEA値の軽度上昇をともなった胃原発の gastrointestinal stromal tumor (GIST) の1症例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 76歳, 男性。

主 訴: 消化管精査加療目的。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 67歳時に直腸ポリープ (腺腫内癌) にて内視鏡下ポリペクトミーを受けている。

現病歴: 高血圧で当院内科に通院中, 平成10年1月より径約2.0cm大の胃粘膜下腫瘍を指摘され経過観察されていた。平成13年12月, 血液検査にてCEA 3.0ng/mlと軽度の上昇を示したため, 胃粘膜下腫瘍の精査加療目的にて入院となった。

入院時現症：体温36.4℃，血圧140/80mmHg，脈拍65/分，黄疸，貧血はなく，腹部は平坦，軟であり特に圧痛なども認められなかった。

入院時検査所見：血算では特に異常はみられなかったが，生化学検査のなかでLDH 1,848u/l(正常値285～516)と著明な上昇がみられた。また前述のごとく，腫瘍マーカーのうちCEAが3.0ng/ml(正常値<2.5)と軽度の上昇を示した。

上部消化管造影検査：胃体上部小彎側に，径約3.0cm大の辺縁整な腫瘍陰影がみられた(**Fig. 1**)。

腹部CT検査：胃の前壁と思われる部位に，隆起性病変がみられた。その他に肝転移，リンパ節の腫脹などは認められなかった(**Fig. 2**)。

上部消化管内視鏡検査：胃体部前壁に，径約3.0cm大の表面平滑な隆起性病変が確認され，直ちに粘膜下生検術を施行した(**Fig. 3**)。生検組織診の結果は，GroupIII，Consistent with GISTであったため，平成14年2月1日手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開で開腹した。腹腔内を検索すると肝転移，腹膜播種はみられなかった。腫瘍は胃体部前壁に存在し，明らかなリンパ節転移も認められなかったため胃部分切除術を施行した。

切除標本では，径3.0×2.5×2.0cm大の充実性腫瘍が確認された(**Fig. 4**)。

病理組織学的所見：H. E. 染色においては核，

細胞質がともに紡錘形の腫瘍細胞が，密な束状増殖を認めた(**Fig. 5**)。

免疫組織染色を行うとc-kit，CD34は陽性，SMA，EMA，S-100は全て陰性であり胃原発のGIST，uncommitted typeと診断した(**Fig. 6**)。なお最大腫瘍径は3.0cmであり，組織学的にも多数の核分裂像はみられなかったため，あくまでも悪性度の低いGISTと診断された。

術後経過：特に合併症を起こすことなく，経過良好にて退院となった。なお血中CEA値も1.7ng/mlに低下するとともに，血中LDHの値も355u/lと正常化した。

Fig. 2 Abdominal CT scan showed the torous tumor in the middle of the stomach.

Fig. 1 Barium examination showed 3.0 cm tumor with smooth surface in the middle stomach.

Fig. 3 Gastrointestinal fibroscope revealed the torous tumor with an ahaustral surface in the anterior wall of the middle stomach.

Fig.4 Resected specimen showed the solid tumor located at body of the stomach.

Fig.5 Histopathological findings revealed infiltrated growth of spindle cells in the stroma (H. E. staining a:×50 b:×100).

$\frac{a}{b}$

考 察

消化管における非上皮性腫瘍のうち大部分は、筋原性あるいは神経原性の平滑筋腫、平滑筋肉腫、神経鞘腫といったいわゆる間葉系腫瘍であると考えられてきた。近年、腫瘍の特性を免疫組織学および生物学的に検討された結果、それらのなかで筋原性、神経原性のいずれにも属さない間葉系腫瘍の存在が解明され、gastrointestinal stromal tumor (GIST) という概念が提唱された。Rosai¹⁾の免疫組織学的検索による分類によると、① α -smooth muscle actinなどのmuscle markerが陽性となり筋原性に分化するmuscle type、②S-100 proteinが陽性となり神経原性に分化するneural type、③筋原性、神経原性の両方に分化するcombined smooth muscle neural type、④双方のどちらへの分化も示さないuncommitted typeとの4種類に分けられる。最近では、このうち④が狭

義のGISTとして扱われることが多い。われわれの症例では、H. E. 染色標本においては紡錘形の腫瘍細胞の密な束状増殖が認められ、免疫組織染色を行うとc-kit、CD34は陽性、SMA、EMA、S-100は全て陰性でありuncommitted typeのGISTと診断した。

GISTの良悪性の診断基準は、他臓器への転移や直接浸潤の有無に加えて、病理組織学的には腫瘍径が5 cmを越えるもの、高倍率10視野で5個以上の核分裂像を認めるものに悪性例が多いとされている²⁾。さらにc-kit mutationの有無が悪性度を反映するとの報告より³⁾、良悪性の診断の際に重要視されている。

GISTの臨床症状としてはLauraら⁴⁾の報告によると、腫瘍の潰瘍部分からの出血による消化管出血が39%と最も多く、次いで腹痛、全身倦怠感、腫部膨満感となっている。自験例では、腫瘍病変

Fig. 6 Immunohistochemical findings revealed tumor cells positive for c-kit (c) and CD34 (d).

c
d

が3.0cmと小さく潰瘍形成なども伴っていなかったため、腹痛、貧血症状などはみられなかった。

一般にGISTの治療は局所の完全切除とする報告例がほとんどである。しかし、悪性の臨床経過をたどり死亡にいたる病因としては肝転移、腹膜播種によるものが多く⁵⁾⁶⁾、リンパ節転移によるものは稀であるがリンパ節転移を伴った症例も報告されており⁷⁾、自験例では術前に強く悪性を示唆する所見は認められず、生検組織診の結果がGroupIIIであったが、病変部周囲のリンパ節を含めた胃部分切除術を施行した。

また高野ら⁸⁾の報告によると、すでに腹膜播種を来していた小腸原発のGISTに対して、アドリアシン、オンコビン、エンドキサン(CYVADIC療法)により抗腫瘍効果が得られたとの報告や⁸⁾、Demetriら⁹⁾によると、切除不能例や既に転移がみられたGIST症例に対して、メシル酸イマチニブ

(Glivec)を投与したところ著効したとの報告もあり⁹⁾、今後GISTに対しての化学療法が期待されている。GISTの診断に重要な免疫組織学的因子のうち、CD34は血管内皮細胞、interstitial cells of Cajal (ICC)に発現するマーカーであるが、一方in vivoでの血管新生に関与していることが証明されている¹⁰⁾。また主に上皮性悪性腫瘍の発育形態に不可欠な血管新生因子(VEGF)とCEAの発現が、正の相関関係にあることも事実である¹¹⁾。よって自験例において血中CEA値の軽度上昇がみられたことは、非上皮性腫瘍であるGISTの発育増殖に少なからず血管新生が関与しているのではないかと強く疑われた。

最後に本邦において、GISTとCEAなどの腫瘍マーカーとの関連性について述べた報告例はなく、自験例において予後に関しては全く不明確ではあるが、悪性疾患において腫瘍マーカーやLDHの上昇を認める症例は一般に予後が悪いことより、今後慎重な経過観察が不可欠であると考えられた。

結 語

今回われわれは、稀な胃原発のgastrointestinal stromal tumor (GIST)の1症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

なお本論文の要旨は、第27回日本外科系連合学会(平成14年6月、岡山)において発表した。

参考文献

- 1) Rosai J: Stromal tumors. Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed., Mosby-Year Book Inc, St Louis, 1996, p616-666
- 2) Franquemont DW: Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. Am J Clin Pathol 103: 41-47, 1995
- 3) Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al: Effect of c-kit mutation of prognosis of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 59: 4297-4300, 1999
- 4) Laura S, Mark S, Ricardo R, et al: Gastric smooth muscle tumors. Diagnostic dilemmas and factors affecting outcome. World J Surg

20:992-995, 1996

- 5) Goldblum JR, Appleman HD: Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 19: 71-80, 1995
- 6) 村岡恵一, 田島秀浩, 福島 亘他: 術後3年6カ月で腹膜再発をきたした空腸gastrointestinal stromal tumorの1例. *日消外会誌* 63: 1244-1248, 2002
- 7) 平田静弘, 川本雅彦, 中島 洋他: リンパ節転移を伴った十二指腸stromal tumorの1例. *日消外会誌* 31: 2085-2089, 1998
- 8) 高野 学, 小野 要, 宮本 修他: 腹膜播種を伴う小腸GISTに対して化学療法が有効と考えられた1例. *日消外会誌* 35: 659-662, 2002
- 9) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347: 472-480, 2002
- 10) 浅野孝之, 増田治史: 血管内皮前駆細胞と血管形成について. *最新医* 53: 2594-2601, 1998
- 11) Süleyman E, Nerbil K, Gudrun Z, et al: CEA-Related cell adhesion molecule 1: A potent angiogenic factor and a major effector of vascular endothelial growth factor. *Molecular Cell* 5: 311-320, 2000