血清CEA値が異常値を示した小腸GISTの1例

安藤野赤十字院外科
野竹剛松下啓二高山寛人
島田良和原健彦

症例は55歳、女性、噴嚏と下血を主訴に救急外来を受診。血液生化学検査ではHb4.8g/dlと貧血を認め、CEA25.5ng/mlと高値を示していた。消化管出血を疑いGIFとCFを行ったが出血源は不明であった。経口的に小腸ファイバーを施行したが到達した上部空腸に異常なく、同時に施行した小腸造影で空腸に境界明瞭な隆起性病変を認めた。骨盤CTでは骨盤内側に45mm大の腫瘍が確認された。以上より原発地は特定不可の悪性腫瘍と考えられ開腹手術を施行した。Treat2鉱帯から160cmの空腸に4cm大の壁外発育型の腫瘍を認め、小腸を20cm部分切除した。病理組織診断では固有筋層由来のSMTでありc-kit(+)、CD34(+)で小腸GISTと診断した。CEA染色を行ったところ腫瘍本体は染色されなかったが腫瘍近傍の潰瘍を形成した小腸粘膜にCEAの発現がみられた。GISTと腫瘍マーカーの関連を示した報告は過去にほとんどみられず、貴重な小腸GIST症例と考えられた。

索引用語：gastrointestinal stromal tumor, 高CEA血症, リンパ節転移

緒言
Gastrointestinal stromal tumor (GIST)は、消化管の中胚葉由来間葉系腫瘍で、c-kit遺伝子の変異とc-kit蛋白（KIT）の発現が腫瘍の発生、進展に大きく関与していることが示されている。
各種癌においてもそれぞれ特異的な腫瘍マーカーが知られているが、小腸GISTと各種腫瘍マーカーとの関連は現在まで報告例が散見されるのみである。
今回われわれは、血清CEA値の上昇を伴った小腸原発のgastrointestinal stromal tumor（GIST）を経験したので報告する。

症例
患者：55歳、女性。
主訴：噴嚏、下血。
既往歴：30歳時、消化管出血（輸血施行）。53歳時、ラクナ狭塞（アスピリン内服）。
家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成16年7月下血にて当院内科入院。上部および下部消化管内視鏡を施行されたが異常を認めず小腸出血が疑われた。これ以上の精査を希望しなかったため保存的に加療された後、外来にて経過観察されていた。平成17年2月初旬より、自覚、外見での血便検査で貧血を認めためたため鉄剤の内服を開始。同年2月22日早朝より腹痛・嘔気を自覚し当院救急外来を受診。血液検査にてHb4.8g/dlと貧血が増悪していたため、精査加療目的当院消化器内科に入院した。

入院時現症：意識清明。顔色はやや蒼白、血圧91/41mmHg、脈拍104回/分、眼瞼結膜に貧血あり。腹部は平坦・軟で腫瘤を触れず、圧痛や腹膜刺激症状も認めなかった。直腸診では暗赤色の血液の付着を認めるが腫瘤は触れなかった。

血液生化学所見：Hb4.8g/dl, Hct14.9％と貧血を認めた、腫瘍マーカーではCEA値が25.5ng/mlと異常値を示していた。

上部消化管内視鏡検査所見：出血源となる病変を認めず。

下部消化管内視鏡検査所見：盲腸～回腸末端の粘膜面に暗赤色の血液が付着。しかし出血源となる病変は認めず。

2007年6月13日受付 2007年9月7日採用
<所属施設住所>
〒399-8205 安藤野市豊科5685
経口小腸内視鏡検査所見：上部空腸までしか到達できなかったが、この範囲では病変を認めなかった。

図1 小腸造影：骨盤内左側（矢印）に境界明瞭な隆起性病変を認めた。

小腸造影検査所見：小腸内視鏡検査に引き続き施行、骨盤内空腸に境界明瞭な陰影欠損を認めた（図1）。
腹部CT：骨盤内に45mm大の腫瘍を認めた。腸管壁に接しているように見えるが、腫瘍の拡張などの二次的な变化は認めなかった。

以上より小腸由来の膣瘡（GIST または小腸癌）からの出血が疑われたため、開腹手術を施行した。

手術所見：Treitz稜部から160cm肛門側の空腸に、腸間膜腫瘍の壁外に発育した腫瘍を認めた。腫瘍周辺の腸間膜には腫瘍したリンパ節が存在していた。腸膜播種を疑う所見は認めず、空腸動脈を結紮切離して腫瘍したリンパ節とともに20cmにわたって空腸を切除した（図2）。

切除標本肉眼所見：腸間膜側の壁外に突出する4.3×3.3×3.2cm大で弾性硬の腫瘍を認めた。腫瘍は粘膜面にも発育し潰瘍を形成していた。潰瘍底には腫瘍に通じる瘻孔を形成していた。
病理組織学的所見：腫瘍は基底細胞より発生し圧排性に増殖していた。紡錘細胞が錯綜しており、核分裂像は1/10HPF未満であった。なお切除した腸間膜リンパ節に転移の所見を認めた（図3 a，b）。

免疫組織学的所見：腫瘍細胞はc-kit陽性、CD34陽性、α-SMA陰性、S100陰性、Vimentin陰性であり、以上からGISTと診断された。Ki67 labeling indexは20％であった。術前、血清CEAが高値を示していたためCEA染色も併せて行ったところ、腫瘍本体は染色されなかったが、腫瘍近傍の潰瘍周辺の小腸腸端上皮の一部が染色された（図3 c）。

術後経過：術後1年4カ月後には血清CEA値が1.1ng/mlに減少し、その後基準範囲内にて安定していた。しかし術後16カ月後に肝転移が出現し、現在メシル酸イマチニブ投与中である。

考察

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) とは、平滑筋層ないし粘膜筋層のある食道から直腸まで全消化管に発生する粘膜下腫瘍で、消化管間葉系細胞がKIT（細胞間毒素受容体）遺伝子やPDGFRA（platelet-derived growth factor receptor α）遺伝子の変異により増殖能を獲得して腫瘍化したものである。

解剖学的部位からみたGISTの発生頻度は胃が最も高く、次いで小腸、大腸と続き、欧米からの報告では胃40～70%，小腸25～36%，直腸5～7%，結腸5～10%，腸間膜および大網3～7%とされている。

胃腸管の進んだわが国では胃GISTの割合が欧米よりも高く7割を占め、小腸GISTはそれに次いで多く3割を占めるとされている。

小腸GISTは無症状のうちに診断されることはほとんど無く、腹痛、腹部腫瘤や今回われわれが経験した症例のような消化管出血のいずれかを呈している場
合がほとんどである。このため小腸 GIST は発見時には腫瘍径が比較的大きく、進行した症例が多いことが臨床的特徴といえる。藤川らは切除された直径 5 cm 以上の腫 GIST と小腸 GIST を比較検討し、10年生存率は胃 GIST の 80.4% に対して小腸 GIST は 42.4% と有意に不良であったと報告している。小腸原発であることはそれだけで予後不良因子になり得ると推察される。

GIST の臨床的悪性度を示唆する因子として現在もっとも広くコンセンサスが得られているのは腫瘍径と核分裂数である。米国 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) の GIST 診療ガイドラインはこの 2 つを組み合わせたリスク分類を採用している。これに照らし合わせると、自験例は腫瘍径 4.3 cm で核分裂像は 5/50 HPF 未満であり low risk group になる。しかし腫瘍出血、腫瘍壞死、細胞密度、異型度、Ki67 labeling index などのパラメーターも組織学的悪性度を反映することが示唆されており、自験例では Ki67 labeling index が高値であったため、組織学的な悪性度を否定できないと考えられる。

自験例では術前に血清 CEA 値が異常値を示していたが、術前のスクリーニングの結果、CEA 値が異常値を示すような悪性腫瘍は認めず、また悪性腫瘍以外では喫煙者、肺結核、肝疾患、胆道疾患、糖尿病で上昇する場合があるといわれているがいずれも含めてはなかった。術後に CEA 値が正常化したことからも腫瘍との関連で CEA が上昇したものと考えられる。GIST と CEA などの腫瘍マーカーとの関連についての報告は医学中央雑誌刊行会 (1983年～2006年) で検索した範囲で、術前の血清 CEA が異常値を示した GIST 症例は 2 例のみであった。自験例の切除標本を免疫染色した結果、CEA 染色において GIST 本体は比較されず、腫瘍近傍の腫瘍付近の小腸腔内上皮に発現を認め、同部での産生であることが確認された。免疫組織学的に粘膜再生・過形成などと関連し腸管局所で CEA 産生が亢進している例もあると報告されて
いる123). GIST の増大により小腸粘膜が管腔側に伸展されて破壊し、そこで上皮の再生が生じ、この結果局所で CEA の産生が亢進して血清 CEA 値が上昇したものと考えられる。粘膜が破壊のほど激的に腫瘍が増大したことで血清 CEA 値が上昇したということは、悪�性度の高い GIST であることを反映するのではないかと推察される。

GIST のリンパ節転移は文献的に 0～6 % 程度と低く、特に小腸 GIST では稀である。切除後のリンパ節再発もきわめて稀であることから系統的なリンパ節郭清を行わないことが一般的であるとされている123)。また、組織学的にリンパ節転移を診断されたものの中には、真のリンパ管転移ではなく腹膜播種や直接浸潤所見、血管侵襲をリンパ節転移と誤認している場合があることが指摘されている123)。自験例ではリンパ節の辺縁部内より腸管にかけて増殖する腫瘍細胞が認められ、明らかにリンパ節転移と考えられる像を呈していた。

自験例は NCCN ガイドラインによると low risk に分類されたが、術後 2 年 4 カ月後に肝転移をきたしている。①小腸原発である点、②血清 CEA 値が異常値を示した点、③リンパ節転移陽性、という 3 点において臨床的な悪性度は高かったと考えられた。

結語

今回われわれは、血清 CEA 値が異常値を示し、かつリンパ節転移を伴うという悪性度の高い小腸 GIST を経験したので報告した。

なお、本論文の要旨は第 67 回日本臨床外科学会総会（東京）にて発表した。

文 記

7) 藤田淳也, 塚原康生, 菅 和臣; GIST の外科治療: 十二指腸、小腸、大腸、大網、腸間膜、海外 29: 187−194, 2006
8) 藤田淳也, 塚原康生, 菅 和臣: 胃および小腸 gastrointestinal stromal tumor 53例の臨床病理学的検討, 日腸外会誌 39: 1−8, 2006
9) 金井正光, 奥村伸生, 川 茂幸也: 臨床検査法提出, 第32版, 金原出版, 東京, 2005, p632−633
10) 高橋孝夫, 佐野 文, 慶尾博司: 腸前診断診断を行なった直腸 Gastrointestinal stromal tumor の例, 日外科系連会誌 27: 893−897, 2002
12) 谷内 昭, 有村佳昭: CEA (carcinoembryonic antigen), Medicina 26: 1838−1840, 1989
14) 今井哲也, 高橋英樹, 魚津隆威也: リンパ節転移を伴った胃 gastrointestinal stromal tumor の1例, 日腸外会誌 65: 2908−2912, 2004
15) 大山繁和, 大山寛一郎, 山口敏晴也; 胃 GIST のリンパ節転移例, 臨と腸 36: 1183−1186, 2001
A CASE REPORT OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR WITH
HIGH VALUE OF SERUM CEA

Tsuyoshi NOTAKE, Keiji MATSUSHITA, Hiroto TAKAYAMA,
Ryo SHIMADA and Michihiko OGAWARA
Department of Surgery, Azumino Red Cross Hospital

A 55-year-old woman admitted to our hospital because of melena and palpitation showed almost
normal laboratory results except Hb of 4.8g/dl and serum value of CEA of 25.5ng/ml. To search the
origin of hemorrhage, upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy were performed, but the origin
of hemorrhage was unknown. Radiography of the small intestine showed a mass on the jejunum. Pelvic
CT scan showed a 45mm mass in the left side of the pelvis, when no connection between the mass and
the bowel was clearly seen. Because the mass was considered to be origin of hemorrhage, laparotomy
was performed. A submucosal tumor was found in the jejunum 160cm apart from the ligament of Treitz.
Partial resection of the jejunum by 20cm in length was performed. The pathological findings revealed
that the submucosal tumor had arisen from the proper muscle, and gastrointestinal stromal tumor (GIST)
with mesenteric lymph node metastasis was diagnosed because an immunohistochemical study revealed
c-kit, CD34 and vimentin positive. CEA stain performed additionaly resulted in that the tumor cells were
not stained, but the jejunum mucosa near the tumor were stained. This case is considered to be precious
in suggesting that GIST is related to a rise of a tumor marker that has not been reported so far.