

壊死型虚血性大腸炎の1 治験例 CEA 高値を考察

川崎市立井田病院外科

櫻井 孝志 立松 秀樹 山高 浩一
山本 貴章 有澤 淑人 川原 英之

症例は84歳の女性。平成14年2月腹痛・嘔吐・下痢・血便を主訴に入院。既往歴として高血圧・狭心症・糖尿病があり内服治療中であった。便細菌培養にて病原性大腸菌O-1を検出、CT・下部消化管内視鏡検査にて下行結腸に壊死を伴う炎症を認め、細菌性腸炎による脱水を誘因とした虚血性大腸炎と診断した。入院翌日のCEAが106.1ng/mlと異常高値を示し、悪性腫瘍の検索を行ったが病変を認めず、26日後のCEA再検査では正常化していた。3月13日下行結腸切除術および人工肛門造設術施行した。病理診断上悪性所見を認めず、免疫組織化学染色によるCEA局在も正常であった。検索上、虚血性腸炎におけるCEA上昇は、今の1例報告のみであった。CEA高値を呈した機序は不明であった。発症時に細菌性腸炎に罹患していたことによるCEA産生活性化の可能性や、膿瘍腔内に便汁が多量に貯留した可能性などの複合的な要素の関与が考えられた。

はじめに

悪性腫瘍術後の経過観察において、定期的なCEAの測定は有用である¹⁾。

CEAは喫煙や肝硬変、炎症性腸疾患などの良性疾患によっても上昇するが、一般的には10から12ng/ml程度で、24ng/mlを超えることは非常にまれとされており²⁾⁻⁴⁾、腹部疾患のスクリーニングにおいてこれが高値を示す場合、悪性疾患の存在を強く疑いながら精査・治療することが必要となる。

我々はCEA異常高値を示した虚血性大腸炎の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：84歳，女性

主訴：腹痛，嘔吐，下痢，血便

既往歴：50歳時より，高血圧・狭心症・糖尿病にて内服治療中。

現病歴：平成14年2月11日夕方より腹痛，嘔吐を認め，夜間11時より水様下痢も出現。便中に

は少量の赤い血液の混入を認めた。翌日某内科医院受診し，感冒疑いにて点滴投薬受け帰宅するも症状軽快せず，14日に当院紹介され入院となった。発症前に生ものの摂取などはなかった。

入院時現症：左側腹部から下腹部にかけ軽度の圧痛を認めた。腹膜刺激症状・筋性防御は認めなかった。発熱なく，嘔吐・下痢は軽快していた。

入院時血液検査：白血球の左方移動，CRP上昇，栄養状態不良，腎機能悪化などを認めた (Table 1a)。

入院時診断：ウイルスまたは細菌性の急性胃腸炎および嘔吐・下痢による脱水と診断。補液およびfosfomycin 1日2g投与を開始した。

翌日には嘔気・腹部膨満感も軽快，脱水も改善したが，腫瘍マーカーを測定したところCEA 106.1ng/mlと異常高値を示した (Table 1b)。

また，便細菌培養にて病原性大腸菌O-1が，後日検出された。

下部消化管内視鏡検査：SD屈曲部付近に潰瘍を伴う発赤・浮腫を，またその口側下行結腸に全周性の白苔付着を伴う粘膜壊死を認めた (Fig. 1 a, b)。下行結腸は壁が脆弱な印象で，それ以上口

<2002年11月27日受理>別刷請求先：櫻井 孝志
〒211 0035 川崎市中原区井田2 27 1 川崎市立
井田病院外科

側の観察は危険と判断し施行しなかった。

腹部 CT 検査：下行結腸全長にわたり、壁の不整な肥厚および周囲脂肪織への炎症の波及を認めた。一部に膿瘍形成も認めた (Fig. 2)。

細菌性腸炎による脱水を誘因とした、虚血性大腸炎と診断。全身状態安定しており、腹痛も左側腹部に限局しているため、保存的治療を続行し、悪性腫瘍の検索を行った。

しかしながら、各種画像検査にて悪性腫瘍を疑わせる所見を認めず。入院 25 日目より熱発、左背部痛が出現。翌日の腹部 CT 再検査にて、左後腹膜の

膿瘍形成増悪を認めた。また、同日の CEA 再検査では 1.9ng/ml と正常化していた。悪性腫瘍存在の可能性は低いと判断、3 月 13 日手術施行した。

手術所見：左側腹部から骨盤腔内に向け、癒着および膿瘍形成を認めた。下行結腸は壊死となり周囲組織とともに炎症性に硬く、正常な剝離層は求められなかった。色調の良い横行結腸および S 状結腸にて切断、下行結腸切除術施行した。左上腹部に単孔式の横行結腸人工肛門造設し、S 状結腸はリニアステープラーにて閉鎖後、後の再建に備え挙上した横行結腸に腹腔内で逢着した。

病理所見：穿孔を伴う壊死型虚血性腸炎であり、悪性所見を認めなかった。健常部の免疫組織化学染色を施行したが、CEA の局在は粘膜最上部のみに認められ、正常所見であった (Fig. 3a, b)。

術後経過：挙上した横行結腸人工肛門粘膜の一部は壊死に陥り、スキレベルとなってしまった。第 41 病日にストーマ閉鎖術施行。5 月 12 日退院した。

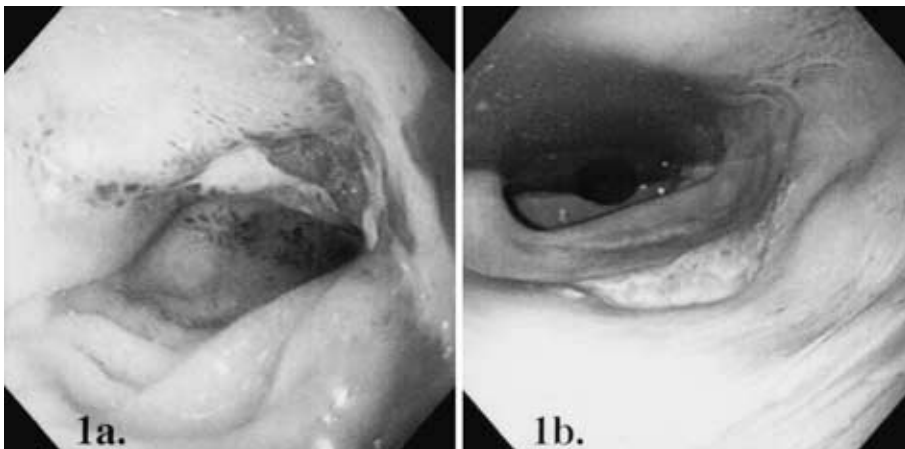
考 察

1965 年に Gold ら⁵⁾により臨床応用された CEA は、分子量約 18 万からなる糖蛋白質で、成人の正常組織においては、大腸や胃粘膜、気管上皮で産生され、細胞表面に存在し、外分泌される粘液様物質である。

Table 1 a. Laboratory data on admission b. Tumor marker on the next day

a.					
WBC	6.8	$\times 10^3 / \mu l$	TP	6.6	g/dl
RBC	448	$\times 10^4 / \mu l$	Alb	3.2	g/dl
Hb	13.8	g/dl	BUN	91.1	mg/dl
Ht	40.6	%	Cr	3.2	mg/dl
PLT	16.1	$\times 10^4 / \mu l$	Na	133	mEq/l
			K	4.0	mEq/l
Band	6	%	Cl	95	mEq/l
Seg	81	%	T.B	0.5	mg/dl
Eosino	1	%	GOT	46	IU/l
Baso		%	GPT	20	IU/l
Lympho	6	%	ALP	322	IU/l
Mono	6	%	LDH	484	IU/l
			AMY	100	IU/l
CRP	38.6	mg/dl	CK	484	IU/l
			BS	145	mg/dl
			HbA1c	5.9	%
b.					
CEA	106.1	ng/ml	CA19-9	2.6	U/ml

Fig. 1 Colorectal endoscopy showed redness and edema with ulceration at the sigmoid-descending colon junction (a) and necrosis with thick fur at descending colon (b)



正常大腸粘膜中の CEA 量は低値であるが、実は正常組織内においても癌組織に劣らず mRNA

Fig. 2 Abdominal CT scan showed thickening of descending colon and retroperitoneal abscess(arrow)



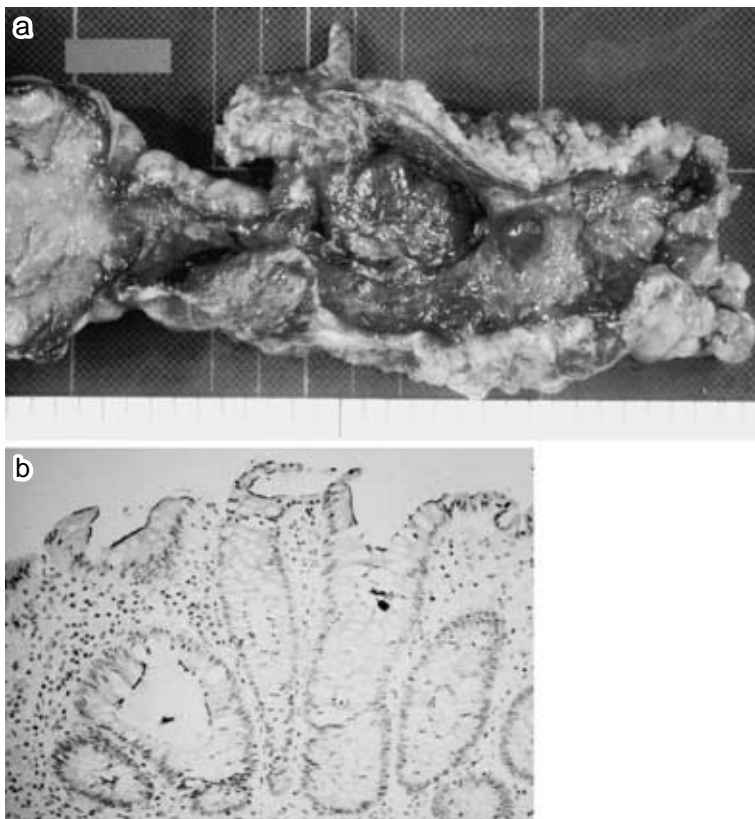
が発現し、CEA 合成を行っており、合成された CEA は速やかに消化管腔に遊離されるため低値を示すといわれている^{6,7)}。癌組織においては組織構築あるいは細胞内ソーティングシステムの乱れにより、CEA が組織内にとどまったり血中に放出され高値を示すと考えられている⁸⁾。

CEA の合成は遺伝子転写レベルおよび転写後のレベルで調整されており⁹⁾、CEA の発現を増加させる物質として、sodium butyrate¹⁰⁾や γ -Interferon¹¹⁾などがある。また、大腸粘膜の活発な炎症も CEA の発現を促進するであろうといわれている¹²⁾。

免疫組織化学染色にて CEA は、正常組織では粘膜表層上皮の細胞膜上のみ認められるが、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患においては粘膜表

Fig. 3 Pathological findings.

a. Macroscopic findings showed full thickness necrosis at descending colon. b. Immunohistochemical staining showed normal CEA localization (DAKO clone II -7)



層上皮の細胞膜上のみならず細胞質中にも一部認められるようになり、悪性腫瘍においては細胞膜や細胞質中に不均一に認められるようになる。血中のCEAは潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患によっても上昇するが、炎症性腸疾患や腺腫における組織異型度とCEAの免疫組織染色強度との間には、強い相関を認めたという報告から¹³⁾¹⁴⁾、全く相関がなかったとするもの^{15)~18)}までさまざまである。

虚血性腸炎におけるCEA値上昇についての報告は、Medlineおよび医学中央雑誌の検索にて、今らによるCEA 32.4ng/mlと高値を示した壊死型虚血性腸炎の1例報告を認めるのみであった¹⁹⁾。また、細菌性腸炎や今回服用されていた降圧剤や血糖降下剤などの薬剤によりCEA高値を示した報告は認められなかった。

今回の症例において、CEAが高値を示したメカニズムは不明であった。今らの症例は、発症時より排便を認めず、腹部膨満および病変部結腸の拡張と液体貯留を認めたとのことで、脱落した粘膜および便汁内に含まれる多量のCEAが血中に逸脱した可能性が考えられた。我々の症例は下痢が主体であり、腸液の貯留は軽度であった。このような状態下では、単純な細菌性腸炎または虚血性腸炎のみの病態では、消化管腔に遊離されたCEAは速やかに体外に排泄されてしまい、血清中のCEAは上昇しない可能性が高いと思われた。発症時に細菌性腸炎に罹患していたことによりCEAの産生および分泌が活性化され、虚血性腸炎によりCEAに富む粘膜が壊死脱落し、全層壊死により生じた膿瘍腔内に便汁が多量に貯留した、などの複合的な要因の関与が考えられた。

虚血性大腸炎は1963年にBoleyらが主幹動脈の閉塞なしに腸管虚血を来す疾患概念として報告した²⁰⁾。その本態は腸管壁内の微小循環障害であり、全身的要因として、心不全やショックなど、局所要因として、血栓や動脈硬化などの脈管側因子と、便秘などによる腸管内圧の亢進などの腸管側因子があげられている²¹⁾²²⁾。基礎疾患、とくに何らかの動脈硬化性疾患を有する症例が84%を占めるとされている²³⁾。

壊死型の場合、急速に敗血症からDIC、MOFなどに進展することがあり、緊急手術の適応とされている。我々の症例では大腸ファイバーや腹部CTスキャンの所見などからは緊急手術の適応であったが、全身状態は安定しており、腹部所見、炎症所見なども軽快していたため、悪性腫瘍の検索を優先した。もちろん全身状態悪化時には速やかに手術を施行しなければならない。

手術時の大腸の切除範囲については、局所血流の良好な部位まで十分大きめに切除することが重要である。この際、腸管外側の所見は血流状態をあまり反映していないため、切断端の粘膜面の色調を参考にするのが良いとされている²⁴⁾。

再建であるが、手術中に腸管の血流状態を完全に把握する方法はないとされており²⁵⁾、人工肛門とし、2期的に再建するのが望ましいとされている²⁶⁾²⁷⁾。

今回の症例は入院から28日目に手術が施行されており、粘膜面の虚血範囲は肉眼的に明確なことから、1期的再建も考えられたが、術後横行結腸人工肛門の粘膜が一部壊死に陥りスキンレベルとなってしまったことを考慮すると、やはり2期的再建が安全であると思われた。

文 献

- 1) 山本浩文, 三宅泰裕, 能浦真吾ほか: 大腸癌の腫瘍マーカー 存在診断と悪性度診断 . 癌と化療 28 : 1299 1305, 2001
- 2) Lowenstein MS, Zamcheck N : Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease states. *Cancer* 42 : 1412 1418, 1978
- 3) Martin EW, Kibbey WE, DiVecchia L et al : Carcinoembryonic antigen : clinical and historical aspects. *Cancer* 37 : 62 81, 1976
- 4) Shapiro M, Scapa E : Elevated carcinoembryonic antigen (CEA) levels in a patient with no malignancy. *Hepatogastroenterology* 47 : 163 164, 2000
- 5) Gold P, Freedman SO : Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121 : 439 462, 1965
- 6) Sato C, Miyaki M, Oikawa S et al : Differential expression of carcinoembryonic antigen and non-specific crossreacting antigen genes in human colon adenocarcinomas and normal colon mucosa.

- Jpn J Cancer Res 79 : 433-437, 1988
- 7) Kuroki M, Arakawa F, Yamamoto H et al : Active production and membrane anchoring of carcinoembryonic antigen observed in normal colon mucosa. *Cancer Lett* 43 : 151-157, 1988
 - 8) 黒木 求, 松岡雄治 : 腫瘍マーカーの新展開 分子レベルの最新知見と病理・臨床応用の現状 1 癌胎児性抗原 CEA 病理と臨床 8 : 32-39, 1990
 - 9) Thomas P, Toth CA, Saini KS et al : The structure, metabolism and function of the carcinoembryonic antigen gene family. *Biochim Biophys Acta* 1032 : 177-189, 1990
 - 10) Saini K, Steele G, Thomas P : Induction of carcinoembryonic-antigen-gene expression in human colorectal carcinoma by *sodium butyrate*. *Biochem J* 272 : 541-544, 1990
 - 11) Toth CA, Thomas P : The effect of interferon treatment on 14 human colorectal cancer cell lines : Growth and carcinoembryonic antigen secretion in vitro. *J Interferon Res* 10 : 579-588, 1990
 - 12) Smithson EJ, Warren FB, Young S et al : Heterogenous expression of carcinoembryonic antigen in the normal colon and upregulation in active ulcerative colitis. *J Pathol* 180 : 146-151, 1996
 - 13) Pavelic ZP, Pavelic L, Pavelic K et al : Expression of carcinoembryonic antigen in ulcerative colitis, tubular adenomas and hyperplastic polyps : Correlations with the degree of dysplasia. *Anticancer Res* 11 : 1671-1676, 1991
 - 14) Tappeiner G, Denk H, Eckersdorfer R et al : Vergleichende untersuchungen uber auftreten und lokalisation des carcinoembryonalen antigens (CEA) und eines normalen perchlorsaureextrahierbaren dickdarmschleimhaut-antigens (NC) in carcinomen und polypen des dickdarmes. *Virchows Arch Abt A Path Anat* 360 : 129-140, 1973
 - 15) Friedman CJ, Mills SE : Immunoperoxidase staining for CEA in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 5 : 453-459, 1983
 - 16) Burtin P, Martin MC, Sabine MS et al : Immunological study of polyps of the colon. *J Natl Cancer Inst* 48 : 25-32, 1972
 - 17) Rognum TO, Fausa O, Brundtzaeg P : Immunohistochemical evaluation of carcinoembryonic antigen, secretory component and epithelial IgA in tubular and villous large bowel adenomas with different grades of dysplasia. *Scand J Gastroenterol* 17 : 341-348, 1982
 - 18) Skinner JM, Whitehead R : Tumor-associated antigens in polyps and carcinoma of the human large bowel. *Cancer* 47 : 1241-1245, 1981
 - 19) 今 裕史, 川村秀樹, 佐治 裕ほか : 高CEA血症を呈した壊死型虚血性腸炎の1例. *北海道外科誌* 45 : 79-80, 2000
 - 20) Boley SJ, Schwartz S, Lash J et al : Reversible vascular occlusion of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 116 : 53-60, 1963
 - 21) Greenwald DA, Brandt LJ : Colonic ischemia. *J Clin Gastroenterol* 27 : 122-128, 1998
 - 22) 渡辺昌彦, 長谷川博俊, 北島政樹 : 虚血性大腸炎の病態. *日外会誌* 100 : 347-351, 1999
 - 23) 加瀬 肇, 寺本龍生 : 虚血性大腸炎. *日臨* 60 : 174-178, 2002
 - 24) Gandhi SK, Hanson MM, Vernava AM et al : Ischemic colitis. *Dis Colon Rectum* 39 : 88-100, 1996
 - 25) Robert JH, Mentha G, Rohner A : Ischaemic colitis : two distinct patterns of severity. *Gut* 34 : 4-6, 1993
 - 26) Toursarkissian B, Thompson RW : Ischemic colitis. *Surg Clin North Am* 77 : 461-470, 1997
 - 27) Guivarc'h M, Rouillet-Audy JC, Mosnier H et al : Colites ischémiques. Une série chirurgicale de 88 cas. *J Chir* 134 : 103-108, 1997

A Case of Gangrenous Ischemic Colitis
Speculation of the Mechanism behind Elevated Serum CEA

Takashi Sakurai, Hideki Tatematsu, Kouichi Yamataka, Takaaki Yamamoto,
Yoshito Arisawa and Hideyuki Kawahara
Division of Surgery, Kawasaki Municipal Ida Hospital

An 84-year-old woman admitted on February 14, 2002, for abdominal pain, vomiting, diarrhea, and hematochezia. She had a history of hypertension, ischemic heart disease, and diabetes mellitus. We detected *Escherichia coli* O-1 in her stool. Abdominal computed tomography and colorectal endoscopy showed severe inflammation and necrosis of the descending colon, leading to a diagnosis of gangrenous ischemic colitis induced by bacterial enterocolitis dehydration. Laboratory data showed elevated serum CEA at 106.1 ng/ml. We suspected a malignancy, but found no obvious disease, and her CEA returned to the normal range 26 days later at > 5.0 ng/ml.

Descending colectomy and temporarily transverse colostomy were done on March 13. Resected specimens showed no malignancy and normal CEA localization with immunohistochemical staining. Only 1 case of ischemic colitis with elevated CEA has been reported to our knowledge. The mechanism behind elevated serum CEA is unknown, but we surmise possible activation of CEA synthesis by prior bacterial enterocolitis or the collection of stool in the retroperitoneal space.

Key words : ischemic colitis, carcinoembryonic antigen, bacterial enterocolitis

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 234 239, 2003]

Reprint requests : Takashi Sakurai Division of Surgery, Kawasaki Municipal Ida Hospital
2 27 1 Ida, Nakahara-ku, Kawasaki-city, 211 0035 JAPAN
