

症例報告

Arterioportal fistula syndrome による大量腹水を伴った 胃 gastrointestinal stromal tumor の1例

筑波大学大学院人間総合科学研究科消化器外科, 同 放射線医学*

只野 惣介 寺島 秀夫 野崎 礼史
大河内信弘 椎貝 真成* 南 学*

Arterioportal fistula syndrome (以下, APFs) による大量腹水を伴った胃 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) の症例を経験したので報告する. 患者は85歳の男性で, 腹部膨満を主訴に来院した. 腹部造影CTにおいて著明な腹水貯留と胃小彎に約10cmの腫瘍を認め, 怒張したドレナージ静脈が門脈に合流していた. 動脈相で血管像を構築すると, ドレナージ静脈合流部より肝側の門脈が造影されており, 腫瘍が動静脈シャントとなり, 門脈血流の過負荷を引き起こし, 腹水貯留を来したことが推定され, APFsに相当した. 2006年2月, 胃全摘術を施行した. 病理組織学的検査所見では, 胃GIST, uncommitted type, 高リスク群と診断された. 術後12か月の現在, 腹水再貯留や再発を認めてない. Web検索上, GISTに合併したAPFs報告例は存在せず, 初の症例報告と考えられた.

はじめに

胃のgastrointestinal stromal tumor (以下, GIST)に多量の腹水貯留を伴う場合, その原因として出血や腹膜播種が第1に疑われることが多い. しかし, 我々が経験した症例では, 腫瘍に起因する特異的な門脈血行動態による腹水であった. 本症例は, arterioportal fistula syndrome¹⁾の病態に相当する胃GISTとして, 初の症例報告に該当する. 以下, 供覧するとともに, その病態生理について考察する.

症 例

患者: 85歳, 男性

主訴: 腹部膨満

既往歴: 白内障, 緑内障.

現病歴: 2005年1月, 近医にて胃に腫瘍を指摘されるも放置していた. 12月, 両下肢にむくみを自覚. 2006年1月, 腹部膨満を自覚, 大量の腹水を認め, 精査目的にて入院となった.

入院時現症: 腹部は著明に膨満し, 両下肢は浮

腫を呈していた. その他, 異常所見は認めなかった.

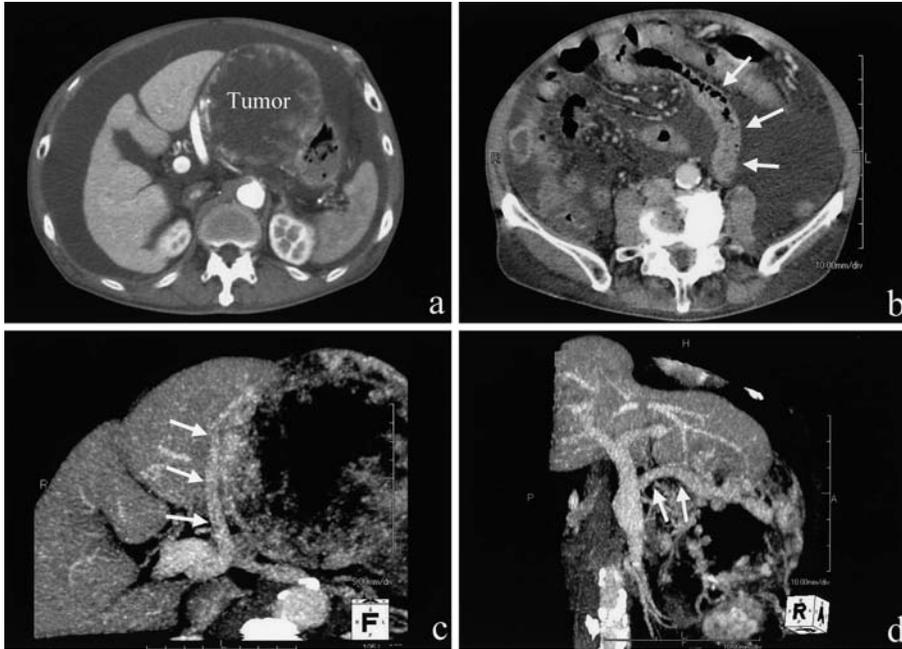
血液検査所見: 血算に異常なく, 肝機能, 腎機能に異常を認めなかった. B型, C型肝炎ウイルスとも陰性であった. CA125 (1,176U/ml)の著しい上昇が認められた. CEA, CA19-9は基準値以内であった.

胸腹部単純X線検査: 心拡大を認めず, 他の異常所見も認めなかった. 腹部は, 著明な腹水貯留により全体がすりガラス状の濃度を呈していた.

腹部造影CT: 多量の腹水貯留を認め, 相対的に肝臓が萎縮して見えた(Fig. 1, 2). 胃小彎側に15×10×10cmの境界明瞭, 卵形で中心壊死を伴う腫瘍を認めた. 腫瘍の基底部は胃の筋層であり, GISTが疑われた. 腫瘍はダイナミックCTにおいて多血流性で, 腫瘍表面に豊富な還流静脈が描出され, 左胃静脈に流入し, 同静脈は8mm程に怒張し門脈に合流していた. 動脈相に撮影したCTにおいて還流静脈の合流部より肝側の門脈に造影剤の流入を認め, 腫瘍自体が動静脈シャントとして作用し, 大量の血液が門脈へ早期に還流していることが示唆された. また, 空腸壁に浮腫が認め

<2007年9月26日受理>別刷請求先: 只野 惣介
〒305-8577 つくば市天王台1-1-1 筑波大学大学院人間総合科学研究科消化器外科

Fig. 1 a : Abdominal CT scan of the arterial phase showed a 15×10×10cm sized tumor originating from the muscle layer of the lesser curvature of the stomach. b : Jejunal wall was edematous on the delayed phase of CT. c, d : Left gastric vein gathering increased blood flow from the tumor was enlarged about 8mm in diameter, and flowed in the portal vein.



られた。腹水とわずかな腹膜肥厚は認めるものの、播種を疑わせる結節は明らかではなかった。このような動静脈シャントを伴う GIST はまれであり、鑑別診断として、グロームス腫瘍、カルチノイド腫瘍、傍神経節腫、血管周囲細胞腫、異所性睥由来のラ氏島腫瘍なども考えられた。

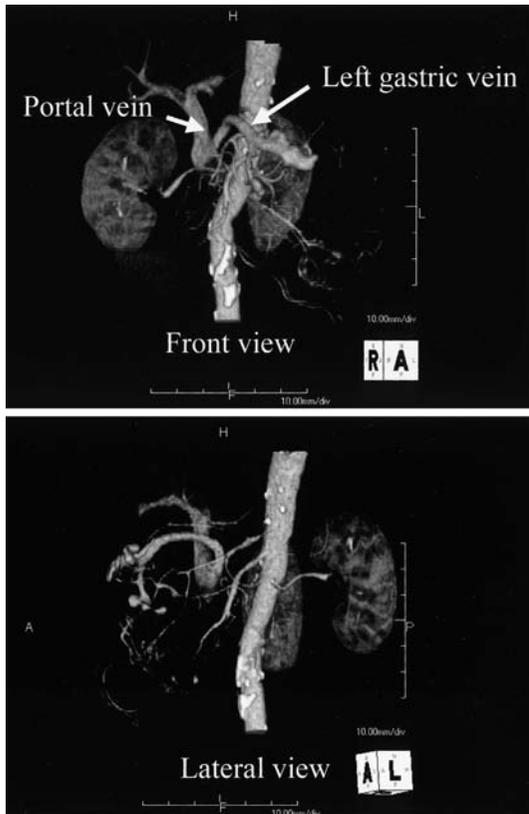
上部消化管内視鏡検査：壁外性の圧排は著明であったが粘膜面に病変は認めなかった。

腹水の原因として以下の3点が鑑別診断として考えられた。①腹膜播種による腹水、②腫瘍からの大量の還流血による門脈血流の過負荷に続発した漏出性腹水、③肝硬変による腹水、である。腹水の原因を特定するため、腹水細胞診検査を2回行ったが、いずれも classII の結果であった。腹水の性状は TP 2.6g/dl(血清値 7.4g/dl)、Alb 1.3g/dl(血清値 3.4g/dl)と蛋白濃度は低く、漏出性腹水が強く示唆された。また、adenosine deaminase は上昇しておらず (7.1U/l)、結核性の腹水貯留も否定

的であった。先に述べたように、心機能、腎機能は正常であった。また、肝臓の体積は CT より定量したところ 859.5ml と正常範囲を示し、蛋白合成能も正常であることから、非代償性肝硬変の可能性は否定的となった。以上の所見より、大量腹水の主因は②であり、①は完全には否定できない要因と判断した。インフォームドコンセントの後、手術の方針となった。

手術所見：開腹すると腹腔内に約 4,500ml の漿液性腹水を認めた。肝転移、播種性転移は認めなかった。腫瘍は胃小彎側から発生する 15cm 大卵円形の腫瘍で、還流静脈の怒張領域で明瞭な thrill を触知した (Fig. 3)。胃全摘により腫瘍を摘出した。還流静脈が収束する左胃静脈は 1cm 前後に著しく拡張しており、自動吻合器 (Endo-GIA® グレー, 30mm) を用いて一括処理を行った。再建は Roux en Y 法にて行った。術後、腹水の再貯留はなく、順調に経過し、第 13 病日に退院した。

Fig. 2 On the arterial phase of contrast-enhanced CT scan, only the portal vein proximal to the liver was filled with contrast medium flowed from tumor drainage vein. On the other hand, superior mesenteric vein and splenic vein were not enhanced.



病理組織学的検査所見：腫瘍は13×9×9cmで、内腔に壊死を伴っていた。胃小彎側固有筋層外側から発生しており、紡錘形の細胞が錯綜しながら増殖していた。核異型度は軽度から中等度認められ、核分裂像は2個/50HPFであった (Fig. 4)。免疫染色では *c-kit*(+)、*CD34*(+)、*Vimentin*(+)、 α -SMA(-)、*S100*(-)、*Desmin*(-)であった。以上の所見により、uncommitted typeのGIST²⁾と診断され、径が10cmを超えることからhigh risk³⁾に分類された。シャント血管は筋性血管が弾性繊維の輪郭を有する静脈に短絡する像(arteriovenous malformation)として同定されるが、今回作成された標本切片上では指摘しえな

Fig. 3 A huge tumor was presented at the lesser curvature of the stomach.

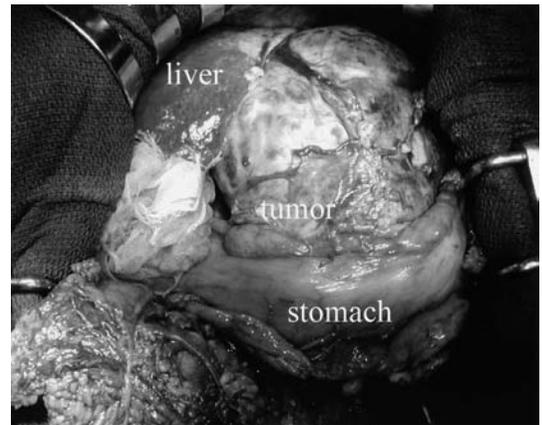
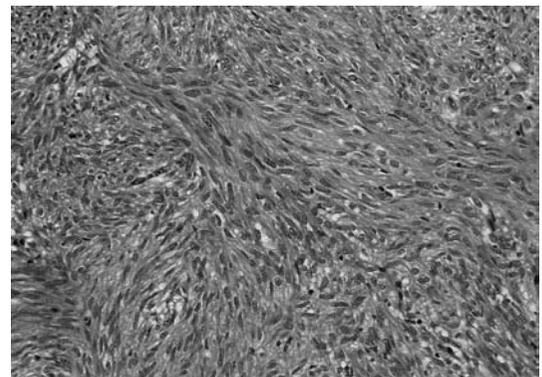


Fig. 4 Histological finding of the resected specimen showed interlacing bundles of spindle cells. (HE×200)



かった。

現在、術後約10か月が経過したが、GISTの再発および腹水の再貯留なく、患者は健在である。

考 察

1983年、Mazurら⁴⁾は平滑筋、神経に分化傾向を示さない、紡錘形細胞を主体とする消化管非上皮性腫瘍をGISTと総称した。その後、Rosai²⁾は平滑筋、神経への分化傾向を示すものも視野に入れ、① smooth muscle type (SM型)、② neural type (N型)、③ combined smooth muscle-neural type (CSMN型)、④ uncommitted type (U型)の四つのカテゴリーに分類した。現在では、GISTの名称は

主に狭義の GIST, すなわち Rosai の分類の U 型に用いられるのが一般的である. その起源は Cajal の介在細胞であるとされる⁵⁾.

本症例において重要な論点は大量腹水の成因である. 鶴田ら⁶⁾は, 腫瘍の破綻による腹腔内出血や腹膜播種を合併せずに, 大量の腹水貯留を来した GIST 症例を文献的に収集し, 報告している. 彼らは腹水貯留の機序として, 増大した腫瘍内の出血による内圧上昇が誘引となって緩徐な血性滲出が起り, 反応性に腹水が貯留し, 加えて低アルブミン血症がその病態を助長する可能性を指摘している. 本症例の腹水は血性ではなく漏出性であり, 上記とは異なる機序が関与していることが推定され, 術前検査所見および術後経過から, 以下に示すような考察を行った. 腫瘍から怒張した還流静脈が左胃静脈を介し門脈に流入しており, 造影 CT 動脈相において門脈内に造影剤の流入が認められ, 腫瘍が実質的に動静脈シャントとして機能していることがうかがわれた. さらに, 空腸に浮腫を生じていた. 以上の血行動態から, 腫瘍からの大量の還流血により門脈血流量および圧の過負荷が生じ, その結果, 腸管レベルで門脈血流の還流障害を続発することになり, 漏出性腹水が産生されたことが推定された. 手術後, 腹水の再貯留なく経過している. 本症例では術中に門脈圧の測定を行えなかったが, この経過こそが, 腫瘍摘除による門脈血流の正常化により腹水の原因が解除されたことを論証しており, 門脈血流の過負荷が腹水の原因であったことを強く示唆している. 本症例の病態は, 以下に述べる arteriportal fistula syndrome (以下, APFs) に相当すると考えられる. APFs とは, 文字通り, systemic arteries と portal circulation の間に vascular communications が発現した病態と定義される. Vauthey ら¹⁾は, APFs について, 自験例の 12 症例と過去の報告例 76 症例を総括し, review として報告している. 原因は, 外傷が 28% と最も多く, 次いで医原性 (16%), 先天性 (15%), 腫瘍 (15%), 動脈瘤 (14%) とされる. APFs に関与する動脈の特徴は門脈 (または門脈に流入する静脈) との距離が近接していることであり, その頻度は肝動脈 65%,

脾動脈 11%, 上腸間膜動脈 10% と, 肝動脈が最多である. 腫瘍による APFs の場合, 肝細胞癌などの肝内腫瘍がほとんどであり, 腫瘍が周囲の脈管を浸潤していく過程で動脈, 門脈瘻を腫瘍内部に形成し, APFs を呈することになる. 肝外腫瘍による APFs はまれである. その理由は, 肝外の場合, 解剖学的に動脈と門脈間の距離が肝内ほど近接していないためと推察できる. 症状は門脈圧亢進に伴うものが主体で, 消化管出血 (33%), 腹水 (26%), 心不全 (4.5%), 下痢 (4.5%) の順であった. 理学検査所見として, 血管雑音の聴取や thrill 触知が記載されており, 本症例でも手術時に腫瘍に明確な thrill が触知された. APFs の症状は, fistula の解剖学的な位置, シャント血流量, 増大した門脈血に対する肝臓の許容能により規定されるため一律ではなく, 症例により多様である. 本症例が APFs の病態に相当することは, 以下の状況証拠により支持されると考える. 第 1 に, 術前画像所見により vascular communications の存在が実証されている. 第 2 に, 術中所見において, 還流静脈の怒張が目立つ領域で, シャント存在を示唆する明瞭な thrill が触知された. 第 3 に, 腫瘍摘出後に腹水が消失した臨床経過は, 腫瘍自体が腹水の原因であったことを裏付ける. 故に, 本症例の病態は, 胃 GIST を介し, 流入血管が左胃動脈, 還流静脈が左胃静脈である APFs と考えられた. 典型的な門脈圧亢進症の特徴は呈さなかったが, 多量の漏出性腹水の産生により門脈圧の均衡が保たれていた可能性がある. 1983 年から 2007 年 1 月末までで医学中央雑誌ならびに PubMed において, 「GIST」, 「arteriportal fistula」のキーワードを用いて Web 検索を行ったが, 該当する報告例はなく, 本症例が APFs を呈した GIST の第 1 例目の報告と考えられた.

次いで, 術前に認められた CA125 の異常高値について考察する. 前述のように腫瘍径, 腫瘍マーカーより腹膜播種の存在を疑われたが, 結果的に CA125 の異常高値は播種巣によるものではなかった. 我々は, 腫瘍による CA125 産生の可能性についても考慮し, 免疫組織染色により検討を行ったが, 結果は陰性であった. CA125 は腹膜,

胸膜、心膜などの漿膜に存在が証明されており、腹水貯留の結果としてCA125が上昇しうる。Bergmannら⁷⁾は腹水貯留を伴う肝硬変患者において腹水、血清CA125は腹水優位でともに高値を示し、血清CA125の上昇と腹水の存在には関連があると報告している(特異度73%、感度100%)。さらに、CA125が病勢のマーカーとなる卵巣癌患者においても、播種巣の存在とCA125の関連は証明できず、腹水貯留とCA125の上昇の間に関連を指摘されている。腹膜中皮細胞はCA125産生能を有しており⁸⁾、腹水中から血中にCA125がspill overし、血中で高値を示すと考えられる。本症例においても、多量の腹水貯留がCA125上昇の原因であったと考えられる。実際、術後の腹水消失に連動して、CA125が正常値まで低下(17.1U/ml)している。

非常に血流の豊富なGISTの場合、腫瘍自体が肝外のArterioportal fistulaとして作用し、門脈血流の過負荷を来し、腹水が大量に貯留する病態を呈することがありうることを報告した。

文 献

- 1) Vauthey JN, Tomczak RJ, Helmberger T et al : The arterioportal fistula syndrome : clinicopathologic features, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* **113** : 1390—1401, 1997
- 2) Rosai J : Stromal tumors. Ackerman's surgical pathology. Eighth edition. Mosby-Year Book, StLouis, Chicago, 1996, p645—647, p691—693
- 3) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* **33** : 459—465, 2002
- 4) Mazur MT, Clark HB : Gastric stromal tumors. Rcappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* **7** : 507—519, 1983
- 5) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al : Gain-of-function mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* **279** : 577—580, 1998
- 6) 錦田博美, 濟陽高穂, 岡村 孝ほか : 大量の血性腹水を伴った胃壁外発育型 gastrointestinal stromal tumor の1例. *日消外会誌* **39** : 1586—1591, 2006
- 7) Bergmann JF, Bidart JM, George M et al : Elevation of CA125 in patients with benign and malignant ascites. *Cancer* **59** : 213—217, 1987
- 8) Epiney M, Bertossa C, Weil A et al : CA125 production by the peritoneum : in-vitro and in-vivo studies. *Hum Reprod* **15** : 1261—1265, 2000

A Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach with Massive Ascites secondary to Arteriportal Fistula Syndrome

Sosuke Tadano, Hideo Terashima, Reiji Nozaki,

Nobuhiro Ohkohchi, Masanari Shiigai* and Manabu Minami*

Department of Surgery and Department of Diagnostic Radiology*, Advanced Biomedical Applications,
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

We report a rare case of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach accompanied by massive serous ascites associated with arteriportal fistula syndrome (APFs). An 85-year-old man hospitalized with abdominal distension was found to have a gastric tumor with massive ascites. Cytological examination of ascites by abdominal puncture showed no evidence of malignancy. Contrast-enhanced computed tomography showed a 10cm mass closely contacting the lesser gastric curvature. Vascular reconstruction by three-dimensional modeling showed that a large amount of contrast medium had flowed into the portal vein proximal to the liver through a tumor-draining vein and left gastric vein during the arterial phase. This indicated that the tumor itself functioned virtually as an arteriovenous shunt and overloaded the portal venous flow, which may have induced massive ascites. Total gastrectomy was conducted in February 2006, yielding a pathological diagnosis of uncommitted high-risk GIST originating in the stomach. After surgery, ascites disappeared and no evidence of recurrence has been seen in the 12 months to date. The pathogenesis of massive ascites in this case was thought to be compatible with APFs. A Web search of the Japanese and English literature did not show any previous reports of GIST with APFs, making the presentation of this case significant and necessary.

Key words : GIST, massive serous ascites, arteriportal fistula syndrome

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 293—298, 2008]

Reprint requests : Sosuke Tadano Department of Gastroenterological Surgery, University of Tsukuba
1-1-1 Tennodai, Tsukuba, 305-8577 JAPAN

Accepted : September 26, 2007