症 例

胃癌術後10年で発症した播種性骨髄癌症の 1 例

浜松医科大学第 2 外科¹⁾, 同 病理部²⁾

宮 崎 真一郎¹⁾ 太 田 学¹⁾ 神 谷 欣 志¹⁾
馬 場 聡²⁾ 今 野 弘 之¹⁾

症例は62歳, 女性. 1999年, 52歳時に Stage III A の胃癌に対し胃切除術を施行された. 術後 5 年まで再発所見なく経過したが, 2009年12月, 右肩痛, 紫斑, 全身倦怠感が出現し, 他院で ALP 高値および凝固異常を指摘され当科に入院した. 血液検査で DIC の所見, 骨シンチで super bone scan を呈した. FDG-PET では他部位に異常集積がなく, 胃癌播種性骨髄癌症と診断した. MTX/5-FU 療法を 3 回施行したが DIC から離脱できず, 急性硬膜下血腫を併発し入院後31日目に永眠された. 剖検にて, 胃癌骨髄転移の確定診断を得た. 癌は骨髄以外の多臓器にもびまん性に認めた. 播種性骨髄癌症は, 固形癌が骨髄に転移をきたし DIC 等種々の血液学的異常を引き起こす予後不良な病態である. 術後長期経過した症例で, 剖検が得られた症例は稀少である. 過去の剖検例をまとめ文献的考察を加えて報告する.

索引用語: 胃癌, 播種性骨髄癌症, 剖検

はじめに

播種性骨髄癌症は, 固形癌が骨髄に転移をきたし DIC 等種々の血液学的異常を引き起こす予後不良な病態である¹⁾. 原因となる癌腫は胃癌が最も多いが, 根治手術を行ってから10年以上経過後の発症はまれである. 長期経過後の再発には, tumor dormancy の破綻が関与すると考えられている. しかし, 未だに発症機序については不明な点が多い. 本症例は, 胃癌術後10年目に播種性骨髄癌症を発症し, さらに剖検所見が得られた貴重な症例である.

症 例

患者: 62歳, 女性.
主訴: 右肩痛, 紫斑, 全身倦怠感.
既往歴: 1999年, 胃癌 (L-Less, 3 型) に対し幽門側胃切除術を施行した. 胃癌取扱い規約第13版で T2, N2, H0, P0, M0, Stage III A であり, 病理は印環細胞癌〜低分化腺癌であった. 間欠的5-FU/低用量 CDDP を 1 コース施行後, UFT (300mg/日) を 1 年間服用し術後 5 年まで再発所見なく経過した. 以後, 他

Fig. 1. Bone scintigraphy showed “so called” super bone scan.

2011年10月 3 日受付 2012年 6 月 5 日採用

〈所属施設住所〉

〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1

Fig. 2. Microscopic findings of the autopsy specimen. At low magnification, the bone marrow revealed proliferation of bone trabeculae, fibrosis and osteoplastic change (**a**, $\times 40$ H.E. staining). At high magnification, signet-ring cells were seen in the bone marrow (**b**, $\times 200$ H.E. staining). Signet-ring cells were seen in the gastroduodenal anastomotic site (**c**, $\times 200$ H.E. staining).

院にて経過観察されていた。

現病歴：2009年12月，右肩痛，紫斑，全身倦怠感が出現し他院より紹介され入院した。

入院時現症：腹部は平坦，軟で，呼吸音は正常であった。全身に散在する紫斑を認めた。Performance status は1であった。

入院時血液検査所見：ALP；4,267IU/l と高値，Hb；7.5g/dl，Plt； $5.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ と貧血，血小板低下を認め，PT；51%，Fibrinogen；96mg/dl であり血液凝固能低下を認めた。

FDP-DD；114.9 $\mu\text{g/ml}$ と上昇しており，腫瘍マーカーはCEA；11.2ng/ml と高値であった。

入院後経過：DIC と診断し，直ちに Nafamostat mesilate の投与を開始した。胃癌播種性骨髄癌症を疑い精査を行った。

骨髄生検：Dry tap で異型細胞を認めなかった。

骨シンチ：super bone scan の所見を呈した (**Fig. 1**)。

FDG-PET：骨以外に FDG の取り込み亢進を認め

なかった。

以上より，胃癌播種性骨髄癌症と診断した。化学療法として，入院5日目より MTX/5-FU 交代療法を開始した。Nafamostat mesilate の投与を継続し随時輸血を行ったが，DIC からの離脱を認めず入院27日目に急性硬膜下血腫を併発し，入院31日目に永眠された。家族より許可を得て剖検を行った。

剖検所見：骨髄の弱拡大では骨梁の増生，線維化を認め，造骨性変化を認めた (**Fig. 2a**)。骨髄の強拡大では10年前の手術時の組織と同じである印環細胞癌～低分化腺癌を認めた (**Fig. 2b**)。胃十二指腸吻合部には肉眼的に明らかな再発所見を認めなかったが，病理組織学的には壁全層性に印環細胞癌を認めた (**Fig. 2c**)。他にもリンパ節転移 (傍大動脈，右肺門，左鎖骨上窩) や，肺に関しては軽度の両肺癌性リンパ管症，脈管侵襲，脈管周囲の結合組織，胸膜への癌の浸潤を認めた。肝臓も結節性病変は認めないものの，肝門部の結合組織に癌の浸潤を認めた。

Table 1. Previous autopsy cases in the literature

Case	Author/Year	Age/ Sex	Onset of DCBM	Localization of carcinoma with the exception of bone marrow	Histological feature
Cases with the onset of DCBM at the same time as detection of primary lesion					
1	Onodera ⁷⁾ /1984	44/M	Concomitantly with the onset of primary lesion	Stomach, lung (lymphangitic carcinomatosis of the lungs)	Signet-ring cell carcinoma
2	Ueda ⁸⁾ /1984	39/F	Concomitantly with the onset of primary lesion	Stomach, ovary, lymph nodes, lung (lymphangitic carcinomatosis of the lungs), heart	Signet ring cell carcinoma~ moderately differentiated tubular adenocarcinoma
3	Kamiya ⁹⁾ /1985	39/F	Concomitantly with the onset of primary lesion	Stomach	Signet-ring cell carcinoma
4	Yasutake ¹⁰⁾ /1989	77/F	Concomitantly with the onset of primary lesion	Stomach, lymph node, lung, spleen, adrenal gland	Signet-ring cell carcinoma
5	Kato ¹¹⁾ /1990	63/F	Concomitantly with the onset of primary lesion	Stomach, lung (lymphangitic carcinomatosis of the lungs)	Signet-ring cell carcinoma
6	Nariyama ¹²⁾ /1995	42/F	Concomitantly with the onset of primary lesion	Stomach, lung, liver, spleen, adrenal gland, kidney, heart, pancreas, lymph nodes	Signet-ring cell carcinoma
7	Kinoshita ¹³⁾ /2010	57/M	Concomitantly with the onset of primary lesion	Stomach, lymph node	Poorly differentiated adenocarcinoma~ signet-ring cell carcinoma
Cases with the onset of DCBM after long period from resection of primary lesion					
8	Takeuchi ¹⁴⁾ /1983	43/M	12 years after subtotal gastrectomy	Remnant stomach	Poorly differentiated adenocarcinoma
9	Kato ¹¹⁾ /1990	51/M	4.5 years after subtotal gastrectomy	Lung	Signet-ring cell carcinoma
10	Nakano ¹⁵⁾ /1992	63/F	9 years after subtotal gastrectomy	Lung, pleura, spleen, adrenal gland, liver	Poorly differentiated adenocarcinoma
11	Mizuno ¹⁶⁾ /1998	44/M	11 years after subtotal gastrectomy	Remnant stomach, lung (lymphangitic carcinomatosis of the lungs)	Moderately differentiated tubular adenocarcinoma~ poorly differentiated adenocarcinoma
12	Shinohara ³⁾ /2000	69/F	8 years after distal gastrectomy	Lung, liver, spleen	Poorly differentiated adenocarcinoma~ signet-ring cell carcinoma
13	Shiozaki ¹⁷⁾ /2004	63/F	10 years after distal gastrectomy	Remnant stomach, lymph node, lung, liver	Signet-ring cell carcinoma
14	Sakai ¹⁸⁾ /2008	70/F	23 years after distal gastrectomy	Lymph node, lung (tumor emboli in pulmonary artery), gallbladder	Poorly differentiated adenocarcinoma
15	Maruta ¹⁹⁾ /2010	64/F	17 years after distal gastrectomy	Dural vein (tumor emboli), lung (tumor emboli in pulmonary artery), lymph node	Poorly differentiated adenocarcinoma
16	Our case	62/F	10 years after distal gastrectomy	Remnant stomach, lung (lymphangitic carcinomatosis of the lungs), pleura, lymph nodes (para-aorta, hilum of the right lung, Virchow), hilum of the liver	Poorly differentiated adenocarcinoma~ signet-ring cell carcinoma

考 察

播種性骨髄癌症は、1979年に林らによって提唱された概念で、癌が骨髄にびまん性に転移し、DICなどの血液学的異常を引き起こす予後不良な病態である¹⁾。骨髄癌症の約90%は胃癌であるとされる¹⁾。

診断には、全身の骨シンチグラフィーが有用であり、四肢体幹骨への集積が亢進し、腎への集積が低下するいわゆる super bone scan が特徴的である²⁾。

本症発症後の平均生存期間は4.6カ月とされており、一度発症すると根治は不可能である³⁾。致死状況にいたらしめるのは骨髄転移に起因するDICであるため、本症に対する化学療法はDICからの離脱が目的である。確立した化学療法はないが、過去の報告ではMTX/5-FU交代療法が有用であったとする報告がある³⁾⁴⁾。近年は、S-1ペースのレジメンにより約1年の生存が得られた報告も散見される⁵⁾⁶⁾。本症は、DICによる汎血球減少があり、血液毒性を有する化学療法の選択には慎重にならざるをえないが、DICからの離脱を得るためには化学療法は必須であると考えられる。自験例は、過去報告例の多いMTX/5-FU交代療法を選択し、3回施行したがDICから離脱できずに急性硬膜下血腫を併発し永眠された。

自験例で見られた症状はDICに起因するものであり、他臓器への転移はFDG-PETでも明らかでなかったが、剖検では骨髄のびまん性癌細胞増殖以外に、胃十二指腸吻合部局所再発、癌性リンパ管症、さらにリンパ節、肺門部、胸膜、肝門部にも癌の浸潤を認めた。播種性骨髄癌症はその主病態がDICという致死状況に至らしめる病態であり、治療の対象は自ずと播種性骨髄癌症となり、他臓器の転移状況を考慮した検討はなされていない。林らの報告ではそれまでの報告40例について転移部位の検討がなされており、骨髄を含む多臓器の転移を認めると記載されているが、発症時期についての記載がなく、自験例のように術後長期経過した症例がどれだけ含まれているか不明である¹⁾。そこでわれわれは発症時期別に過去報告例に自験例を含めて骨髄以外の転移の頻度と部位、組織型について検討した。

医学中央雑誌で「胃癌」、「播種性骨髄癌症」をキーワードに1983年から2011年まで検索を行うと、剖検の詳細な記載がある報告は15例（会議録を除く）で、自験例を加え16例と少ない（Table 1）^{3)7)~19)}。その中で、術後長期経過しているものは自験例を含めて9例であった。

骨髄以外の転移の頻度と部位：同時性発症の症例（Case 1～7）において6例（86%）で骨髄以外の転移を認めた。術後長期経過例では、9例全例に骨髄以外の組織に癌を認めた。術後長期経過例を転移部位別にみると、切除局所が4例（44%）、肺（血管腫瘍栓・癌性リンパ管症を含む）が8例（89%）、リンパ節が4例（44%）、肝が4例（44%）であった。その他、副腎、脾、胆嚢、胸膜などにも転移が見られた。

組織型：全例（Case 1～16）において、高分化型腺癌はなく、低分化型腺癌～印鑑細胞癌が主体であった。

このように、骨髄のみならず実際には切除局所や他部位にも癌が広範に認められる。組織型は過去の報告同様、低分化型が多い¹⁾。

以前より、癌治療長期経過後の再発には、tumor dormancyの破綻が関与していると考えられている²⁰⁾。骨髄以外の転移が骨髄転移と同時に成立し、ともにdormancy stateを維持していたのか、あるいは骨髄のみに転移しdormancy stateを維持していた癌細胞が、その破綻とともに血中に動員されて他臓器の組織に生着したのかは、自験例を含めて過去剖検例から証明することは困難である。

本症は比較的なまな病態で、未だに発症機序に関しては不明点が多い。基礎研究においては、近年抽出が可能となった血中遊離癌細胞や、様々な分子生物学的手法を用いて、きわめて予後不良な本症の発症機序解明、新規治療開発および予後向上がもたらされることに期待したい。臨床においては、手術時のStageのみならず、組織学的分化度にも注意を払い本症を念頭に置いて診療にあたるべきと思われる。

結 語

今回われわれは、胃癌術後10年後に発症した播種性骨髄癌症の1剖検例を経験し、過去報告剖検例をまとめ報告した。

文 献

- 1) 林 英夫, 春山春枝, 江村芳文 他: 播種性骨髄癌症—転移癌の一病型としての考察ならびに microangiopathic hemolytic anemia または disseminated intravascular coagulation との関連について—。癌の臨 1979; 25: 329—343
- 2) 西本竜史, 塚本泰徳, 浅野雅敏 他: 骨シンチグラフィーにて super bone scan を呈した胃癌原発の播種性骨髄癌症。中部整災誌 2004; 47: 691—692
- 3) 篠原健太郎, 国崎主税, 黒沢治樹 他: 早期胃癌術後8年目に播種性骨髄癌症を来した1例。日外科

- 系連会誌 2000; 25: 887—891
- 4) 小林健彦, 佐々木常雄, 井深田鶴子 他: 全身骨転移, 骨髄癌症を認め, DIC を来たした胃癌に対するメソトレキセート・5-FU Sequential 療法, 癌と化療 1992; 19: 69—74
 - 5) 西岡清訓, 小林研二, 青木太郎 他: S-1+CDDP 療法により DIC から離脱し得た胃癌播種性骨髄癌症の2例, 癌と化療 2007; 34: 2135—2137
 - 6) 片山和久, 沖津 宏, 木村 秀他: S-1により DIC から離脱し得た胃癌術後播種性骨髄癌症の1例, 癌と化療 2008; 35: 1201—1204
 - 7) 小野寺秀記, 小林 裕, 赤荻照章 他: 肺・癌性リンパ管症 (LACL) と播種性骨髄癌症 (DCBM) を呈した胃癌の1剖検例, 京都第二赤十字病医誌 1984; 5: 183—191
 - 8) 上田 恵, 佐々木正道, 奥井克治 他: 剖検により胃にびまん性癌初期像と思われる原発巣が確認された, いわゆる播種性骨髄癌症の1例, 日赤医 1984; 36: 147—153
 - 9) 神谷知至, 本田孝也, 木崎昌弘 他: 胃癌の転移による播種性骨髄癌症の臨床病理学的検討, 癌の臨 1985; 31: 819—826
 - 10) 安武晃一, 松下健次, 今村諒道 他: 播種性骨髄癌症をきたした高齢者早期胃癌の1例, 日消誌 1989; 86: 1304—1309
 - 11) 加藤 勝, 菅野健太郎, 名富仁美 他: 播種性骨髄癌症にびまん性造骨性骨転移を伴った進行胃癌の2症例, 癌の臨 1990; 36: 551—556
 - 12) 成山 硬, 山下英丸, 横田直人 他: 播種性骨髄癌症にて発症し剖検により初めて診断された早期胃癌の1例, 南大阪医誌 1995; 43: 183—193
 - 13) 木下晃吉, 穂刈厚史, 中尾 裕他: IIc 型早期胃癌に伴う播種性骨髄癌症の1例, Gastroenterol Endosc 2010; 52: 44—50
 - 14) 武内令子, 久藤 真, 片山直之 他: 胃癌術後12年目に発症した Microangiopathic Hemolytic Anemia (MHA)/Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) 併発骨髄癌腫症, 臨血 1983; 24: 1423—1429
 - 15) 中野稔雄, 横田直人, 小泉直人 他: 早期胃癌切除後9年を経過し播種性骨髄癌症を呈した1例, 南大阪医誌 1992; 40: 111—121
 - 16) 水野石一, 井関 治, 中原尚子 他: 胃癌手術後11年目にみられた播種性骨髄癌症, 臨血 1998; 39: 670—675
 - 17) 塩崎道明, 石田久美, 長谷川稔他: 著明な高 ALP 血症を呈し早期胃癌術後10年後に発症した播種性骨髄癌症の1例, 日消誌 2004; 101: 879—884
 - 18) 酒井章裕, 辻 喜久, 菊池 理他: 脾臓癌または胆嚢癌骨転移の疑いで用いた S-1/GEM 併用が著効, 剖検にて胃癌術後23年の播種性骨髄癌症と診断された1例, 癌と化療 2008; 35: 529—532
 - 19) 丸田恭子, 脇本譲二, 園田至人 他: 播種性骨髄癌症 (骨髄癌腫症) にともなう硬膜血管のびまん性腫瘍塞栓によって硬膜肥厚を生じた1例—臨床病理学的検討—, 臨神経 2010; 50: 232—240
 - 20) Aguirre-Ghisso JA: Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. Nat Rev Cancer 2007; 7: 834—846

A CASE OF DISSEMINATED CARCINOMATOSIS OF THE BONE MARROW (DCBM), MANIFESTED 10 YEARS AFTER RESECTION OF GASTRIC CANCER

Shinichiro MIYAZAKI¹⁾, Manabu OHTA¹⁾, Kinji KAMIYA¹⁾,
Satoshi BABA²⁾ and Hiroyuki KONNO¹⁾

Second Department of Surgery¹⁾ and Department of Pathology²⁾, Hamamatsu University School of Medicine

The case involved a 62-year-old woman who underwent distal gastrectomy for gastric cancer at the age of 52. She had been free from recurrence until December 2009, when she noticed right shoulder pain and general fatigue. Then, she was referred to our hospital by a nearby doctor because laboratory data showed marked elevation of serum alkaline phosphatase and coagulopathy. Bone scintigraphy showed “super bone scan”. Blood examination showed findings of DIC. We diagnosed the case with disseminated carcinomatosis of the bone marrow (DCBM) as postoperative recurrence of gastric cancer. MTX/5-FU sequential therapy was unsuccessful. She developed acute subdural hemorrhage and died at the 31st hospital day. An autopsy revealed DCBM of gastric cancer. The autopsy cases of DCBM after long postoperative survival period are rare. We report an autopsy case of DCBM, together with a review of the previous autopsy cases in the literature.

Key words : gastric cancer, disseminated carcinomatosis of bone marrow (DCBM), autopsy