症 例

S 状結腸癌術後骨髄癌症による DIC に対し、 MTX-5FU 交代療法が有効であった 1 例

筑波大学附属病院消化器外科，筑波大学臨床医学系外科*

倉 田 昌 直 高 田 泰 次* 川 本 徹* 吉 田 貞 夫
谷 口 英 樹* 轟 健* 深 尾 立*

症例は53歳男性。下血と腰痛を主訴に，注腸造影検査および CT 検査で S 状結腸癌，肝尾状葉転移と診断され本院入院，低位前方切除および肝尾状葉切除術を受けた。病理学的には低分化腺癌，se，ly1，v2，n1(+)，ow(-)，aw(-)，ew(+)，根治度 B であった¹⁾。術後 DIC となり，メシル酸ガベキサートの投与を行ったが改善せず，骨髄生検と骨シンチグラフィの所見から S 状結腸癌骨髄癌症と診断。骨髄癌症に対して MTX-5FU 交代療法 (MTX 30mg/m²，5FU60mg/m²) を合計 7 クール施行したところ，血小板数の増加と，FDP 値の低下が認められた。S 状結腸癌術後骨髄癌症による DIC に対し，MTX-5FU 交代療法が有効であったと考えられた。

索引用語：大腸癌骨髄癌症，汎発性血管内血液凝固症候群 (DIC)，MTX-5FU 交代療法

結 言

大腸癌を原発とした骨髄癌症症例は稀で，われわれが調べた範囲では本邦では 7 例の報告しかない^{4)~10)}。これらの報告によると大腸癌骨髄癌症は胃癌の場合と同様に，臨床的には DIC を合併し急激な転機をたどることが多い。その治療法として，胃癌骨髄癌症では近年 MTX-5FU 交代療法の有効性が認められているが，大腸癌骨髄癌症では，化学療法を施行した報告は見られない。今回われわれは S 状結腸癌術後骨髄癌症，DIC 合併症例に対して，MTX-5FU 交代療法が有効であったと考える 1 症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：53歳，男性。

主訴：下血，腰痛。

既往歴：糖尿病。

現病歴：1997年5月より下血，腰痛が出現し持続するため近医受診し注腸検査で S 状結腸に apple core sign が認められたため11月本院紹介入院した。

入院時現症：血圧134/98mmHg，体温36.5℃，眼瞼結膜に貧血はなく眼球結膜にも黄染はなかった。腹部所見上異常は認めなかった。

入院時検査成績：血液検査では CEA が37ng/ml と上昇している以外特に異常は認められなかった (表 1)。

注腸造影検査所見：S 状結腸に周堤を伴う全周性の狭窄像を認めた (図 1)。

腹部 CT 検査：S 状結腸に壁肥厚と内腔に突出する腫瘍が認められ，周囲脂肪織の毛羽立ちがあり漿膜外へ浸潤が考えられた。肝尾状葉に 2 × 1 cm の low density area が存在した (図 2)。

以上画像所見と大腸内視鏡検査より S 状結腸癌，肝

表 1 入院時検査所見

WBC	9000/mm ³	TP	7.0 g /dℓ
RBC	436 × 10 ⁴ /mm ³	ALB	4.6 g /dℓ
Hb	14.4 g /dℓ	Ca	10.2mg/dℓ
Ht	43.7%	AST	17 U/ℓ
Plt	22.7 × 10 ⁴ /mm ³	ALT	10 U/ℓ
Reticulo	13%	LDH	322 U/ℓ
		ALP	263 U/ℓ
PT	96.2%	γ GTP	28 U/ℓ
APTT	27.6sec.	CHE	386 U/ℓ
		LAP	107 U/ℓ
		T-Bil	0.9mg/dℓ
CEA	37.0ng/ml	CRE	0.7mg/dℓ
CA19-9	28U/ml	CRP	0.2mg/dℓ
		FBS	96mg/dℓ

1999年6月18日受付 2000年3月3日採用

図1 注腸造影検査：S 状結腸に約 4 cm の周堤を伴う全周性の狭窄像を認めた。

図2 腹部 CT 検査：肝尾状葉に 2 × 1 cm の低吸収域を認めた。

尾状葉転移の診断で12月11日低位前方切除および肝尾状葉切除を併施した。

切除標本の病理：poorly differentiated adenocarcinoma. se, INF γ , ly1, v2, aw(-), ow(-), ew(+), n1(+).

術後経過：第2病日目より腹腔ドレーンから出血が見られ血小板数が7.6万と減少，FDP 値98.3 μ g/ml と線溶系の亢進も認められ厚生省 DIC 診断基準をみたし DIC と診断した。第8病日目に血小板数は4.6万ま

図3 骨シンチグラフィ検査：躯幹骨，長幹骨，頭蓋骨などに広く異常集積像を認めた。

で低下しメシル酸ガベキサート投与を開始し12病日と15病日には血小板を輸血したが DIC は改善しなかった。骨髓癌症を疑い骨髓穿刺および骨シンチグラフィ（図3）を施行したところ，塩基好性の細胞質を有する中型の非造血細胞が散在し骨髓癌症と診断された。骨髓癌症に合併する DIC を改善するため MTX-5FU 交代療法を16病日に開始し，以後約1週間毎に化学療法を合計7クール施行した（MTX 30mg/m²を静注後3時間後に5-FU 600mg/m²を1時間で静注）。その結果，CEA 値は959ng/ml が161ng/ml まで低下し第54病日には血小板の減少は抑制され輸血せずとも血小板値は6万以上を維持し FDP 値も24.5 μ g/ml と低下が認められた。DIC 診断基準では4点となり DIC を

図4 術後経過

離脱することが可能となった。しかしながら化学療法によると考えられる白血球減少が出現し、G-CSF投与をしたが白血球数の回復は見られず肺炎を併発し第70病日に死亡した(図4)。剖検では、骨髄に癌浸潤を認め、やや低細胞性の骨髄で、巨核球の減少を認めた。

考 察

播種性骨髄癌症は骨転移の中でも特異な病態として1936年 Jarcho²⁾が初めて報告し、本邦では西岡、林³⁾らが病態の確立を試みている。本症は原発巣が固形癌でありながら、原発巣および骨髄を中心とする転移巣における腫瘍増殖様式が、びまん性浸潤傾向を示すと定義される。また骨髄癌症は、大腸癌を原発とした報告例は本邦では7例に過ぎなく^{4)~10)}、ほとんどの症例が胃癌原発である。胃癌骨髄癌症の特徴は①若年者、②肉眼型は潰瘍浸潤型、びまん浸潤型、IIc 類似進行癌および早期癌 (IIc)、③組織型は印環細胞癌、低分化腺癌といったいわゆる浸潤傾向の強い癌、④初発症状は腰背部痛が多く、貧血、出血傾向が加わりDICの状態となる³⁾¹¹⁾。骨髄転移症例の生存期間はDICを合併することが多いため2~3カ月間と極めて短い¹²⁾。今回われわれが経験した症例はS状結腸癌であったが、

組織型は低分化腺癌であり初発症状として腰痛が見られ、術後ドレーンからの出血といった出血傾向が現れ、厚生省DIC診断基準で7点とDICを合併した。自験例を含む大腸癌骨髄癌症の本邦報告例8例を見ても、主訴は腰背部痛が多く、組織学的にも粘液癌、低分化腺癌が7例で、すべての症例がDICを合併していた。またその生存期間も発見時より2日から3カ月間と胃癌と同様な特徴があると考えられる。

治療としては、大腸癌骨髄癌症が非常に稀で発見が遅れるためと、たとえ診断がなされても診断時すでに重篤な病態を呈していることからDICに対する治療や血小板輸血といった対症療法で終わることが多い。胃癌においてはMTX-5FU交代療法 biochemical modulation の概念から理論的にも確立され、骨髄癌症に対しても有効であったとする報告がある¹³⁾¹⁴⁾。大腸癌においてはMTX-5FU交代療法の第3比較試験で5FU単独の奏効率3~16.9%に対して、MTX-5FUは5~29%で全体的にMTX-5FU交代療法が5FU単独より優れた効果を示している¹⁵⁾。大腸癌による骨髄癌症に対する化学療法の報告はないが、今回われわれは大腸癌骨髄癌症に対してMTX-5FU交代療法を合

計 7 クール施行した。生存期間は 70 日間と延命効果はなかったが、輸血無しでも血小板数の低下が抑制され、FDP 値の低下も認められ、厚生省 DIC 診断基準で 4 点と DIC から離脱できた。また Performance status も白血球減少に基づくと考えられる肺炎で亡くなる 2 日前まで grade 2 で過ごすことができた。

DIC 合併骨髓癌症症例は稀で、積極的な治療方法は未だ確立されていないが、本症例の様に重篤な状態においても早期診断に心掛け一般的な DIC の治療に加えて MTX-5FU 交代療法を試みる価値があると思われる。

結 語

今回われわれは S 状結腸癌術後骨髓癌症、DIC 合併症例に対し MTX-5FU 交代療法を行い一時 DIC の改善が認められた症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約，(改訂第 5 版)．金原出版，東京，1994
- 2) Jarcho S: Diffusely Infiltrative Carcinoma. A Hitherto Undescribed Correlation of Several Varieties of Tumor Metastasis. Arch Pathol 22: 674—696, 1936
- 3) 林 英夫，春山春枝，江村芳文他：播種性骨髓癌症—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 25: 329—343, 1979
- 4) 小野寺秀，川村詔導，三宅高義他：播種性骨髓癌症を呈した若年性大腸癌の 1 例。現代医療 22: 451—457, 1990
- 5) 住吉康史，貝原 淳，堀内彦之他：骨髓癌腫症を合併した結腸癌の 1 例。日本大腸肛門病会誌 51: 356, 1998
- 6) 家城和男，大久保靖，上原孝一郎他：DIC を伴ったびまん浸潤型大腸癌の一例。日消病会誌 82: 169—170, 1985
- 7) 秋山七千男，美甘晋介，関口守生他：骨髓癌腫症を呈した虫垂癌の 1 例。日臨外医会誌 48: 285—286, 1987
- 8) 志喜屋孝伸，玉城政弘，比嘉 司他：播種性骨髓癌症を呈した直腸癌再発の一例。沖縄医会誌 25: 54—55, 1988
- 9) 長谷川日出子，小林京子，岩橋和敏他：大腸癌(粘液癌)による播種性骨髓癌症の一例—本邦における播種性骨髓癌症報告例の統計的観察—。歯科学報 91: 193—198, 1991
- 10) 原武讓二，堀江昭夫：骨髓癌腫症の臨床病理学的検討。癌の臨 31: 168—178, 1985
- 11) 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髓癌症の臨床病理学的検討。癌の臨 31: 819—826, 1985
- 12) 辻 裕二，早川 滉，山本匡介他：早期胃癌切除後 11 年目に局所再発なく播種性骨髓癌症をきたした 1 例—播種性骨髓癌症本邦 43 症例(1977—1980) の検討—。最新医 37: 2243—2250, 1982
- 13) 佐々木常雄，太田和雄，井林 淳他：胃癌に対するメソトレキセート・5-FU 交代療法と 5-FU 単独療法の比較試験—メソトレキセート・5-FU 交代療法共同 Phase III Study—。癌と化療 16: 2545—2555, 1989
- 14) 小林健彦，佐々木常雄，井深田鶴子他：全身骨転移，骨髓癌症を認め，DIC を来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 19: 69—74, 1992
- 15) 前田義治，佐々木常雄：進行，再発大腸癌の化学療法。消病セミナー 58: 129—145, 1995

SUCCESSFUL MTX-5FU SEQUENTIAL THERAPY FOR DISSEMINATED
INTRAVASCULAR COAGULATION DUE TO SYSTEMIC BONE MARROW
METASTASIS AFTER OPERATION FOR CANCER OF THE SIGMOID COLON
—A CASE REPORT—

Masanao KURATA, Yasutsugu TAKADA*, Toru KAWAMOTO*, Sadao YOSHIDA,
Hideki TANIGUCHI*, Takeshi TODORORI* and Katashi FUKAO*

Department of Gastroenterological Surgery, University Hospital of Tsukuba

*Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

A 53-year-old man was admitted to the hospital because of anal bleeding and lumbago. Barium enema and colonoscopic examinations revealed sigmoid colon cancer, and computed tomography revealed metastasis to the caudate lobe of the liver. A low anterior resection and a resection of the caudate lobe of the liver were performed. Pathological diagnosis was poorly differentiated adenocarcinoma. (se, ly₁, v₂, ow(-), aw(-), ew(+)) After the operation that resulted in curability B, bleeding through the abdominal drains was observed, and severe thrombocytopenia and elevated fibrin/fibrinogen degradative products (FDP) were indicative of disseminated intravascular coagulation (DIC). Despite the treatment with gabexate mesilate, the bleeding tendency was not improved. Since a bone scintigraphy demonstrated diffuse abnormal uptake of isotope, a bone marrow biopsy was performed. As a results, DIC associated with systemic bone marrow metastasis was diagnosed. Sequential methotrexate and 5FU (MTX-5FU) therapy (MTX 30mg/m², 5FU 600mg/m²) was introduced. After 7 courses of the chemotherapy, he recovered from DIC accompanied by an increase in platelet count and decreases in FDP and CEA (carcinoembryonic antigen) levels. It is suggested that the sequential MTX-5FU therapy was effective for DIC due to systemic bone marrow metastasis in the present case of sigmoid colon cancer.