

Microangiopathic hemolytic anemia を併存した胃癌の2例

京都府立医科大学第2外科, 同第2内科¹⁾, 同第3内科²⁾

小林 雅夫 田中 承男 稲葉征四郎 山岸 久一
井口 公雄 宇根 郁夫 糸井 啓純 浜田 春樹
岡 隆宏 杉原 洋樹¹⁾ 彌重 博己²⁾

TWO CASES OF GASTRIC CANCER WITH MICROANGIOPATHIC HEMOLITIC ANEMIA

Masao KOBAYASHI, Tsuguo TANAKA, Seishiro INABA,
Hisakazu YAMAGISHI, Kimio IGUCHI, Ikuo UNE,
Hirosumi ITOI, Haruki HAMADA, Takahiro OKA,
Hiroyuki SUGIHARA and Hiromi YASHIGE

Kyoto Prefectural University of Medicine 2nd department of surgery,
2nd department of internal medicine and 3rd department of internal medicine

索引用語: microangiopathic hemolytic anemia (MHA), 胃癌の骨転移, 粘液産生胃癌

緒言

Microangiopathic hemolytic anemia (以下MHAと略す)は細小血管の障害により赤血球が破壊され, 溶血性貧血をきたす疾患であり, 1962年Brain¹⁾により最初に提唱された。末梢血中に奇形赤血球や破碎赤血球が出現するのを特徴とする溶血性貧血である。その原因疾患としては播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation 以下DIC), 溶血性尿毒症症候群, 血栓性血小板減少性紫斑病, 悪性腫瘍などがあげられる。悪性腫瘍に関するものでは, 広範な転移を伴う癌, なかでも粘液産生腺癌の骨髄転移によるものが多いとされている²⁾。また, 制癌剤であるMitomycin-C (以下MMC) 投与により発症したという報告もみられている³⁾。

今回われわれは, 広範な骨髄転移のみられる胃癌に併存したMHAの2症例を経験したので臨床経過を報告する。またその病理組織標本において, 産生粘液の性状について若干の検討を行ったので文献的考察を加え報告する。

症例

症例1: 60歳, 男性。

主訴: 左腰部痛, 食欲不振。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 40年前虫垂炎にて虫垂切除。20年前肺結核にて入院。

現病歴: 昭和59年4月初旬より, 左腰部痛出現。同時に食欲不振と体重減少が存在したため, 胃透視, 胃ファイバースコープを施行し, 胃体部に胃癌を指摘され当科入院となる。

入院時現症: 身長157cm, 体重52kg, 黄疸, 貧血なし。表在リンパ節腫張なし。腹部にも特記すべき所見なし。

検査所見: RBC: $379 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Hb: 12.4g/dl, Ht: 37.5%, PLT: $16.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$, WBC: 8,700/ mm^3 , GOT: 29KU, GPT: 28KU, LDH: 330WU, ALP: 17.5KAU, T. Bil: 0.9mg/dl, T.P: 7.5g/dl, A/G比: 1.0, 便潜血(卅)。以上のごとくアルカリフォスファターゼの軽度上昇および, 便潜血以外に特記すべき異常はなかった。

上部消化管X線, 内視鏡検査: 食道入口部直下より幽門に至るまでの小弯側の壁不整, 硬化がみられ, また小弯側後壁にバリウム貯留があり, 肉眼型3型の胃癌と診断。内視鏡検査でも同様の所見であった。生検にて腺癌の診断を得た。

Computed tomography (以下CT): 肝転移, リンパ節転移を疑わせる所見なし。

骨シンチ (^{99m}Tc): 胸椎, 腰椎, 骨盤に異常集積を

<1986年1月8日受理> 別刷請求先: 小林 雅夫
〒602 京都市上京区河原町通り広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学第2外科

認め多発性骨転移の診断を得た。

以上の検査結果より胃癌の骨転移はあるものの、主病巣よりの出血、幽門狭窄の徴候があり、昭和59年5月17日胃全摘術施行した。

手術所見：胃体部小弯側を中心に胃癌が存在し、漿膜外浸潤はあきらか、一部横行結腸間膜に直接浸潤がみられた。

手術時診断：肉眼型3型胃癌，MAC，S₃，N₂，P₀，H₀，stage IV 中分化型腺癌（胃癌取り扱い規約による）。

術後経過：術後5日目にドレーンよりの出血があったが、ドレーンの短縮により止血し、ドレーンの刺激によるものと考えた。術後11日目の透視にて吻合部のもれもなく経口摂取を開始したが、術後14日目にRBC：245×10⁴/mm³，Hb：8.2g/dl，Ht：24.4%と急激に貧血をきたした。臨床所見より出血によるものとは考えられず、血小板数の減少もみられたため、DICが基礎にあるのではないかと考え、ヘパリンおよびFOYの投与を開始した。末梢血赤血球像にて破碎赤血球がみられたので、癌の骨髄転移によるMHA，DICと考え、術後20日目より、中心静脈栄養（intra vascular hyperalimentation，以下IVH）施行の上ヘパリン1,000U，FOY 1,000mg/dayの持続点滴およびMMC，5-FUによる化学療法を開始した。頻回の輸血にもかかわらず、貧血は改善せず、末梢血液像においても、破碎赤血球は消失しなかった。プレドニンの投与により一時貧血は改善するかにみえたが、その後のMMC投与により再び貧血著明となり、以後プレドニン増量によっても改善せず、術後63日目突然意識障害と片麻痺をきたし、64日目呼吸不全により死亡した。死因は、臨床上脳内出血によるものと考えられた（図1）。

剖検所見：①脳内出血およびテント切痕ヘルニアがあり直接の死因と考えられた。②腎盂粘膜，小腸粘膜に出血斑あり，③腹腔内腹水⊖，リンパ節転移の所見⊖，肝臓は両葉に散在性の転移巣が存在した。④胸椎，腰椎に広範囲の骨，骨髄転移が存在した。

症例2：52歳，男性。

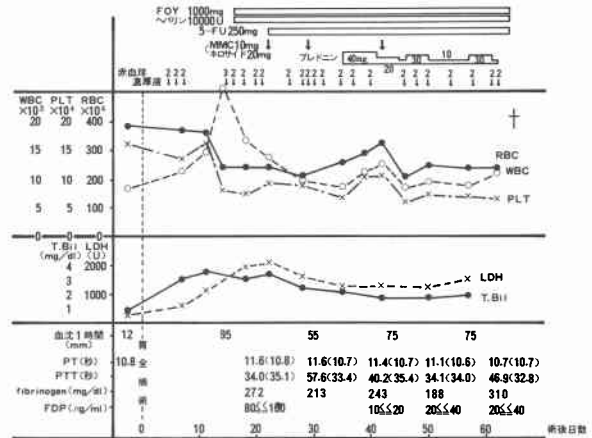
主訴：貧血。

家族歴：父親，胃癌。

既往歴および現病歴：昭和47年3月25日，肉眼型3型胃癌（MCA，ssy，n₁，P₀，H₀，stage II 低分化型腺癌）のため当科にて胃全摘術施行（R₂，絶対治癒切除），その後良好な経過をたどっていたが，昭和57年より心窩部腹壁に腫瘤出現，生検にて，腺癌と診断された。当時胃透視，CT，理学所見では，他の部位の再発はなかった。昭和58年7月7日腫瘤切除ならびに試験的開

図1 症例1. 臨床経過

WBC：白血球数，RBC：赤血球数，PLT：血小板数，PT：プロトロンビン時間，PTT：部分トロンボプラスチン時間，fibrinogen：線維素原，FDP：線維素分解産物



腹術施行。腹腔内再発所見はなかった。病理検査により前回手術時の胃癌と同様の組織像を示し、胃癌の腹壁再発と考えられた。昭和59年5月ごろより頸部，腋窩リンパ節の腫張，胸骨痛が出現，リンパ節は生検により腺癌と判明し，骨シンチにて多発性骨転移を指摘された。このためFT-207 600mg/day，MMC 10mg，one stot 静注×2回を行った。この後6月4日の血液検査にてRBC：214×10⁴/mm³，Hb：7.8g/dl，Ht：23.9%と強い貧血が出現し入院となった。

入院時現症：身長164cm，体重54kg，貧血著明，軽度黄疸あり，頸部，腋窩リンパ節腫張，胸骨に圧痛，叩打痛を認めた。

入院時検査：RBC：192×10⁴/mm³，Hb：6.8g/dl，Ht：21%，PLT：8.6×10⁴/mm³，WBC：9,700/mm³，GOT：44KU，GPT：21KU，ALP：26.1KAU，LDH：1,320WU，T. Bil：2.0mg/dl，T.P：6.2g/dlと著明な貧血とLDH，T. Bilの高値を示した。当初MMCによる骨髄抑制による貧血と考え大量の輸血により経過をみていたが，輸血の中止により再び貧血強度となり，またFDP値の上昇，末梢赤血球像で破碎赤血球がみられたためMHA，DICと考えIVH施行の上ヘパリン，FOYの投与を行った。しかし貧血は全く改善せず，また胸部レントゲンにて両肺野に転移によるびまん性の肺陰影が出現し，7月10日呼吸不全により死亡した（図2）。

病理組織標本の検討：症例1の主病巣は，tubular，papillary，muconodularな部分が混在するとともに，

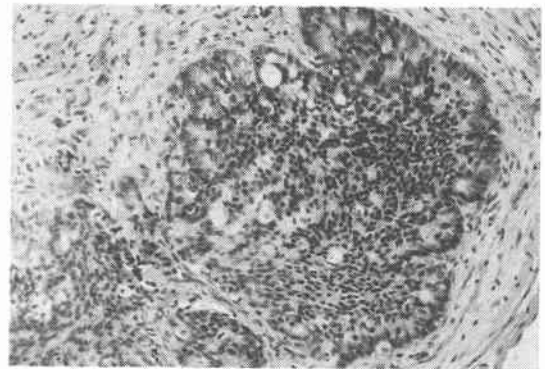
大小不同の癌細胞のピマン性浸潤がみられた (図 3)。症例 2 の腹壁腫瘤は、muconodular な部分と poorly differentiated adenocarcinoma の部分が混在しており、胃癌原発巣の組織所見と類似していた。

主病巣 (症例 2 では、腹壁腫瘤) および、剖検により得られた転移巣を Alcian Blue (A-B) 染色, Periodic Acid Shiff (PAS) 染色, High Iron Diamine (HID) 染色, Carcinoembryonic antigen (CEA) 染色で染色し、その染色度を、(+): 病巣の一部が染色されている、(##): 病巣のほとんど全域が染色されている、(H): (+) と (##) の中間、として表わした。表 1 のごとく症例 1, 2 とともに A-B, PAS 染色にて主病巣、骨髄転移巣ともに染色されており、特に骨髄転移巣では、転移巣のほぼ全域にわたり、染色されていた

表 1 主病巣, 各転移巣における Alcian Blue (A-B), Periodic Acid Shiff (PAS) High Iron Diamine (HID) 染色の染色度

	A-B		PAS		HID		CEA	
	症例 1	症例 2	症例 1	症例 2	症例 1	症例 2	症例 1	症例 2
主病巣	##	+	##	+	-	-	+	-
転移リンパ節	/	##	/	##	/	-	/	-
転移肝	-	/	-	/	-	/	-	/
転移骨髄	##	##	##	##	-	-	-	-

図 4 腹壁腫瘤の H-E 染色 (200倍) poorly differentiated adenocarcinoma の構造を呈している。



(図 4)。

図 2 症例 2. 臨床経過

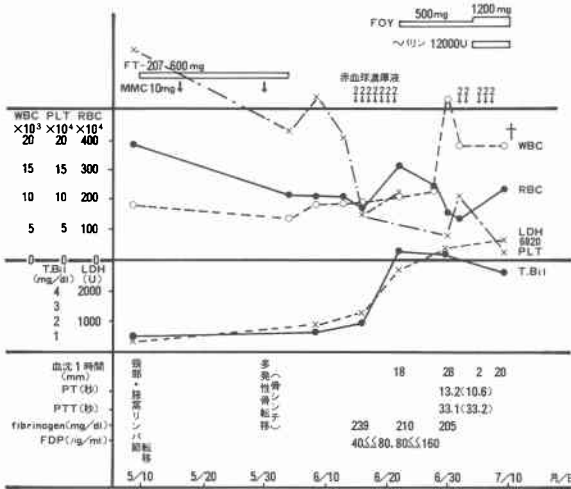
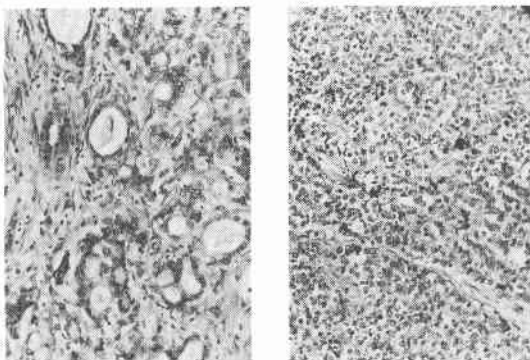


図 3 症例 1. 主病巣の H-E 染色 (200倍) 左: tubular adenocarcinoma の構造を呈している。右: muconodular の構造を呈している。



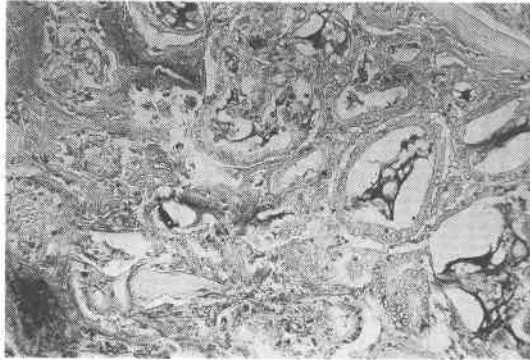
考 察

胃癌の骨転移の頻度は、1.2%~25%の報告があり、低分化腺癌の頻度が高いといわれている⁴⁾⁵⁾。MHA は、胃癌の骨転移に併存することが多く、Antman⁶⁾によれば、MHA を併発した癌の 55 例中 30 例が胃癌であったと報告されている。また Brain²⁾によれば骨転移は粘液産生腫瘍と関係が深いとされている。

MHA の原因としては、第 1 に、血管内皮の連続性と安定性が破壊され、ここに fibrin や血小板が沈着し、赤血球が通過する際に、赤血球破碎がおこることがあげられる。この原因として、腫瘍栓⁷⁾や MMC⁸⁾による血管内皮の損傷が報告されている。第 2 に、DIC の存在がある。DIC の結果、血管壁に付着した fibrin 網を赤血球が通過する際に赤血球破碎がおこる⁸⁾。多発転移をとともう末期癌では、DIC の診断基準を満たす凝固因子の低下や、血小板減少、線溶亢進がなくても、亜急性、あるいは、軽度慢性の DIC の状態にある⁹⁾と考えられる。今回の 2 症例とも、発症時には、DIC の診断基準は、満たされなかったものの、その基礎には、DIC

図5 症例1 骨髄転移巣の Alcian Blue (A-B) 染色 (200倍)

腺管を形成する転移巣管腔内に A-B 染色陽性粘液が染色されている。



が存在していたものと考えられる。

胃癌の骨転移が低分化腺癌に多く、また MHA の発生は、胃癌に多く、さらに mucin 産生腫瘍との関連が強いことは、すでに述べたが、その骨転移巣の病理組織像についての報告は少ない⁷⁾。今回われわれが報告した2例では、その主病巣は、tubular, papillary, muconodular, あるいは、poorly differentiated と muconodular な部位が混在しているにもかかわらず、その骨髄転移巣では、tubular な部位が、大部分を占め、しかも、A-B, PAS の粘液染色では、骨髄転移巣が、原病巣よりも強く染色された。このことは、これまで報告されたごとく、粘液産生腫瘍が MHA 発生と強く関連することを示すものと考えられる。さらに症例1の肝転移巣は、muconodular で PAS (-), A-B (-)であったことを考えると、polyclonal な主病巣の癌細胞群の中より、ある臓器に対しより親和性の高い癌細胞が、個々の臓器に転移巣を形成し、特に骨髄では、粘液産生能の高いものが転移しやすく、さらに粘液が、procoagulant の性質を有するために、MHA をおこすのではないかと想像される。

癌に併存した MHA の予後は、その病態を考えると不良であることはあきらかである。わずかに、広範な転移のみられない、MMC や 5-FU などの制癌剤によってひきおこされたと考えられる MHA に抗血小板薬などの投与にて改善がみられたという報告がある程度である³⁾。諸家の報告では、MHA 併存転移癌は、発症後3日～193日で死亡している⁸⁾¹⁰⁾。われわれの症例でも、輸血、ヘパリン、FOY 投与、基礎疾患である癌に

対する化学療法剤の投与にもかかわらず、病態は全く改善せず、ともに発症後約50日で死亡している。癌に併存した MHA に対する治療は、癌に対する化学療法剤の使用が、第一に考えられるが、化学療法剤による MHA の発症があることを考えると治療の困難さが伴う。したがって末期癌の治療に関しては、MHA や DIC に対する予防的な抗凝固療法を行いつつ、制癌化学療法を行う必要がある場合もあろう。

まとめ

胃癌の多発性骨髄転移に併発した MHA の2症例を報告した。

(1) ヘパリン、FOY などの抗凝固療法、輸血、プレドニン、癌に対する抗癌剤の投与などは、今回の2症例には全く無効であった。

(2) 骨髄転移巣では、主病巣に比べ、腺管構造を呈する病巣が優位であり、また粘液染色でよく染色され、粘液産生細胞と骨転移および MHA との関連が強く疑われた。

文 献

- 1) Brain MC, Dacie JV, Hourihane OB: Microangiopathic hemolytic anemia: The possible role of vascular lesions in pathogenesis. *Br J Haemat* 8: 358-374, 1962
- 2) Brain MC, Azzopardi JG, Baker LRI et al: Microangiopathic hemolytic anemia and mucine-forming adenocarcinoma. *Br J Haemat* 18: 183-193, 1970
- 3) 伊藤粹子, 広野 茂: 抗血小板薬にて急速に改善した抗腫瘍剤で発症した Microangiopathic hemolytic anemia の二例. *臨血* 23: 730-735, 1982
- 4) Yoshikawa K, Kitaoka H: Bone metastasis of gastric cancer. *Jpn J Surg* 13: 173-176, 1983
- 5) 瀬戸幹人, 利波紀久, 小泉 潔ほか: 胃癌の骨転移: 骨シンチグラフィによる臨床的検討. *核医* 20: 795-801, 1983
- 6) Antman KH, Sharin AT, Mayer RJ et al: Microangiopathic hemolytic anemia and cancer. *Medicine* 58: 377-384, 1979
- 7) 佐藤貞夫: Microangiopathic hemolytic anemia. *最新医* 38: 1300-1306, 1983
- 8) 吉賀正博, 宮永 一, 林 正則ほか: 急激な経過のための診断困難であった胃癌による MHA (microangiopathic hemolytic anemia) の1剖検例. *臨と病理* 37: 2195-2199, 1982
- 9) 神前五郎: DIC とその治療. *外科治療* 49: 398-407, 1983
- 10) Lohrman H, Adam W, Heymen B et al: Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. *Ann Intern Med* 79: 368-375, 1973