

## 術後化学放射線療法により長期生存した 多発性骨転移を伴う胃癌の1例

福井医科大学第1外科

広瀬 和郎 玉木 雅人 千田 勝紀 廣野 靖夫  
飯田 敦 片山 寛次 山口 明夫

症例は57歳の男性。食欲不振、右腰・臀部痛、体重減少を訴え受診し、胃体部の4型胃癌、多発性骨転移と診断された。骨シンチで肋骨、腰椎、骨盤に多発性の異常RI集積を認め、骨X線写真で骨盤に多発性溶骨像を認めた。胃全摘、D1リンパ節郭清を行い、組織学的に低分化腺癌(中間型),se,ly1,v2,n1,H0,P0,cy0で、骨転移以外の癌遺残はないと判断した。術後早期の全身化学療法(mitomycin C, 5-FU)により疼痛は消失し、さらに全身化学療法(FAM変法:5FU, adriamycin, mitomycin C)と放射線治療(Linac, 3Gy, 12回)により、術後6か月で骨シンチの異常RI集積像は消失し、骨X線写真で溶骨像は硬化した。以後、外来で通院治療(UFT内服とレンチナン静注)を継続したが、臨床症状はなく、定期的なRI, X線検査でも再発はなく、術後9年8か月で他病死亡(心不全)した。本症例の長期生存には術後の化学放射線療法が骨転移に奏効したことが要因と考えられた。

### はじめに

骨転移を伴う胃癌患者の予後は不良で、多くは骨転移発症後早期に死亡するとされ、手術、化学療法あるいは放射線治療などを含む治療方針は確立していない<sup>1)~3)</sup>。我々は、多発性骨転移を伴う胃癌に対し、術後の化学・放射線療法が奏効し術後9年8か月生存した1例を経験したので、長期生存の要因と胃癌骨転移例の治療について考慮し報告する。

### 症 例

患者: 57歳, 男性

主訴: 食欲不振および右腰・臀部痛

家族歴: 父, 脳血管障害(54歳で死亡)。弟(50歳), 多発性嚢胞腎(透析治療中)。

既往歴: 55歳, 尿管結石症(保存的治療)。

現病歴: 1987年11月より食欲不振と右腰・臀部痛を認めた。88年2月26日, 地元の公立病院(整形外科, 内科)で入院精査を受け, 4型胃癌, 多発性骨転移と診断された。UFT(300mg/日), PSK(3.0g/日)の内服治療が行われ, 3月10日に当科へ転医入院した。疼痛に起因する跛行を認めた。体重減少(6kg/2週)。

入院時現症: 身長175cm, 体重62kg, 栄養中等度,

全身状態は良好。眼結膜に貧血, 黄疸なく, 表在リンパ節を触知せず。腹部では, 肝を正中で2横指触知し, 心窩部に圧痛と腫瘤様抵抗を認めた。右前上腸骨棘部付近から臀部・大腿部に強い自発痛と圧痛を認めた。

入院時検査成績: 貧血(RBC 338 × 10<sup>4</sup>/μl, Hb 10.5 g/dl, Ht 31.6%), ESR 亢進(15mm/1h, 34mm/2h), Fibrinogen 上昇(370mg/dl)を認めたが, Plt, PT, APTT は正常であった。検尿は異常なし。低蛋白血症(TP 5.9g/dl, Alb 3.4g/dl), BUN(24mg/dl)とs-creatinine(1.5mg/dl)の軽度上昇, s-ALP 上昇(608 IU/l: 正常値, 85~270)を認めた。腫瘍マーカーはtissue polypeptide antigen(TPA)が117U/ml(正常値, <100)と上昇していたが, CEA, CA19-9, hCG, AFP 値は正常であった。

胸部単純X線写真: 胸水はなく, 骨, 肺野, 縦隔リンパ節に転移所見を認めなかった。

上部消化管X線・内視鏡検査: 胃体上部から下部に広がる4型胃癌と診断した(Fig. 1)。

腹部CTスキャン: 両側の多発性嚢胞腎と多発性肝嚢胞を認めたが, 腹水, 肝転移, リンパ節転移を認めなかった。

骨X線写真: 右腸骨, 右仙腸関節部及び左坐骨に溶骨所見を認めたが(Fig. 2), 肋骨, 胸骨, 脊椎には異常を認めなかった。

Fig. 1 UGI X-ray examination shows type 4 cancer located from the upper to lower body of the stomach.

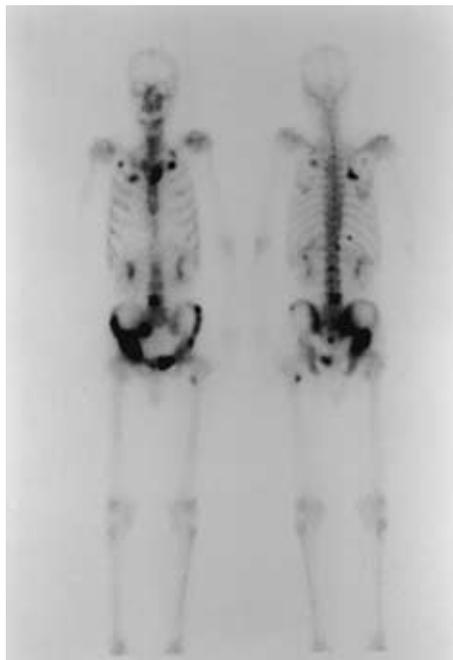


Fig. 2 On admission, plain X-ray examination of the pelvis revealed multiple osteolytic lesions in the right iliac bone and sacroiliac joint region, and left pubic bone (arrowheads)



全身骨シンチ：左右肋骨，第1,3,5腰椎，左右の腸骨，右仙骨及び左坐骨に多発性の radioisotope (RI) の異常集積を認めた (Fig. 3)。

Fig. 3 On admission, multiple areas of abnormal radioisotope (RI) uptake were observed in the pelvis, lumbar vertebra, and ribs on bone scintigraphy



T3N0P0H0M1(骨), Stage IV と診断した。入院後も UFT(400mg/日)と PSK の内服を継続し，3月20日に手術を行った。

手術所見：胃体上部から前庭部に4型腫瘍(11×10cm, Fig. 4)を認め，H0P0T3N1(No.3 Ad リンパ節)と診断した。胃全摘術(Roux-en-Y 再建)，D1(+No.7)リンパ節郭清(膵脾温存)を行い，mitomycin C(MMC)10mgを腹腔内投与した。

病理組織学所見：術中腹腔内洗浄細胞診は class II (cy0)で，胃原発巣は索状・胞巣状に発育する低分化腺癌 por1 intermediate type (Fig. 5)，INFβ，se，ly 1, 2 pm(-)，dm(-)，n1(7/22個：No1 β Ad)と診断された。

術後の経過と治療 (Fig. 6)：経過は良好で，第6病日より5-FU (250mg/日×23)を持続静注し，MMC 静注 (8mg/日)と OK432皮下注 (5K.E.)を週1回，計3回併用し，第2週より UFT 内服とレンチナン静注 (2mg/週)を開始した。第3週には疼痛は消失し，術前高値を示した TPA は正常化した，ALP は正常化せず，骨シンチの異常所見は不変であった。第5週

Fig. 4 Macroscopic finding of resected stomach shows Type 4 gastric cancer growing circumferentially from the upper body to the antrum of the stomach.

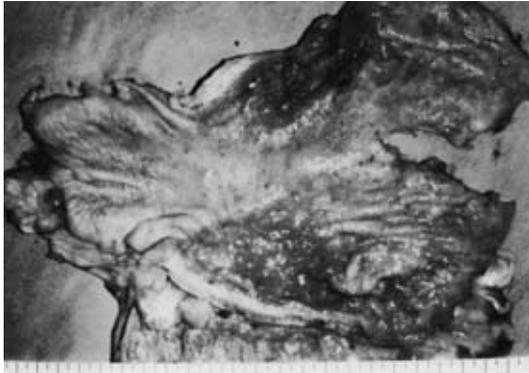


Fig. 5 Histological examination of the primary gastric tumor shows solid type of poorly differentiated adenocarcinoma growing accompanied with abundant fibrous stroma (H.E. Stain : original magnification, x 50)

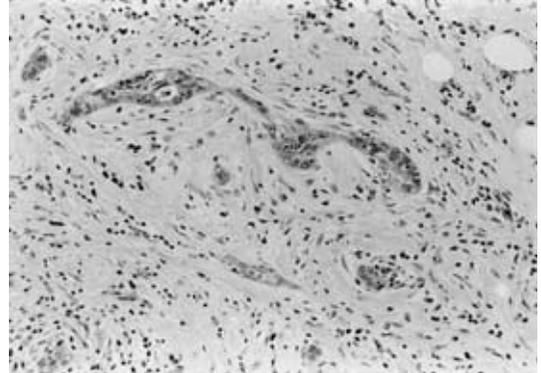
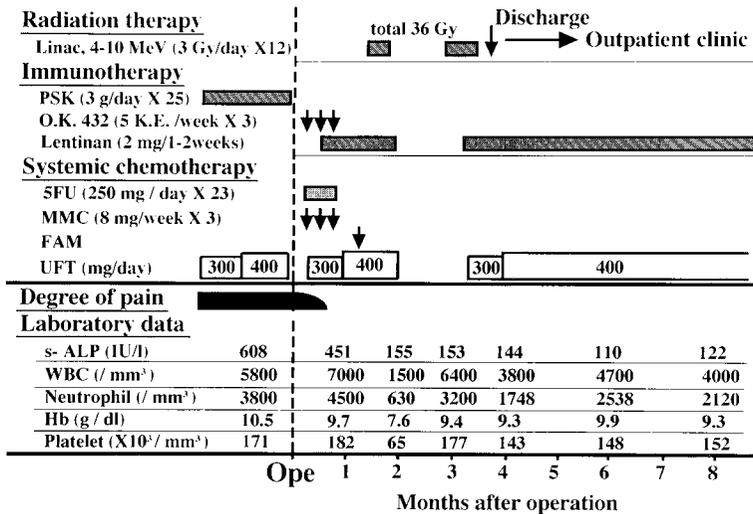


Fig. 6 The multidisciplinary treatment course of the patient over a 9-months period before and after the operation, including the changes in laboratory data and degree of pain, MMC, mitomycin C ; FAM, chemotherapy with 5-FU ( 500mg ) adriamycin ( 60mg ) and mitomycin C ( 8mg ) ; Ope, operation.



より化学療法を FAM 変法 ( 5FU 500mg , adriamycin 60mg , MMC 8mg ) に変更し , 第 6 週より右腸骨 , 左右坐骨を含む照射野 ( 12 x 16cm ) で放射線治療 ( 計 36 Gy ) を行った . その結果 , ALP は正常化した , grade 3 の骨髄障害 ( WBC , 好中球 , Hb , Plt の減少 ) を生じ , 治療を一時休止した . UFT 内服とレンチナン投与 ( 2 mg / 2 週 ) を第 12 週より再開し , 退院後も外来で継続し

た . 術後 6 か月には骨盤単純 X 線写真で術前の溶骨像は硬化像となり ( Fig. 7 ) , 骨シンチで骨盤 , 第 5 腰椎 , 肋骨の異常 RI 集積は消失した ( Fig. 8 ) . 術後 5 年まで UFT-レンチナン療法を続けたが , 定期的精査 ( 血液 , 単純 X 線 , 骨シンチ , 腹部 US・CT ) では骨 , リンパ節 , 肝臓 , 肺に再発所見を認めなかった . 患者は 1990 年春より多発性嚢胞腎による腎機能障害が進行し慢性

Fig. 7 After the postoperative chemoradiotherapy, the metastatic bone lesions of the pelvis on plain X-ray examination changed to osteosclerotic shadows (arrowheads)

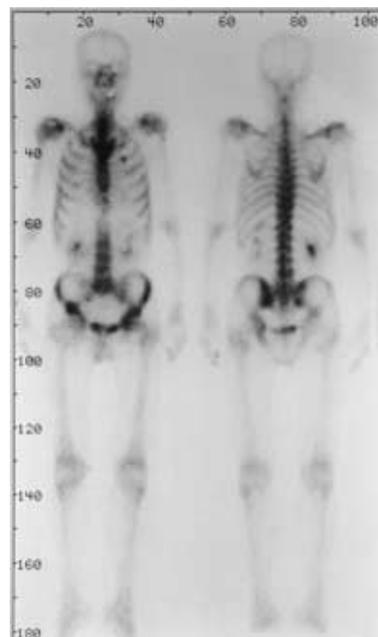


腎不全となり、97年11月27日(術後9年8か月)、地元公立病院でうっ血性心不全で死亡した。剖検は行われなかった。

### 考 察

術前より骨転移が診断される胃癌に対しては延命効果を含む手術の意義は確立していない<sup>1)~3)</sup>。特に microangiopathic hemolytic anemia や播種性血管内凝固症(DIC)などの血液学的異常を生じる播種性骨髄癌症を併発した患者は、急速に病状が増悪し2~3か月以内に死亡するため、通常は手術適応から除外される<sup>4)</sup>。しかし、このような骨髄癌症を発症し早期に死亡する全身性・びまん性骨転移の患者は胃癌骨転移例の20~34%に過ぎないとされ、骨転移が比較的限局性で血液学的異常を伴わない症例もしばしば経験され、その経過は比較的緩徐で生存期間中央値が11か月であったという報告もある<sup>5)6)</sup>。自験例では、骨転移は全身性ではなく血液学的異常を認めなかった。また、骨以外の遠隔転移を認めず、所属リンパ節を含む原発巣が手術によりコントロール可能で、6か月程度の生命予後は期待できると判断し手術を行った。手術所見でも局所癌巣がほぼ遺残なく切除されたと判断され、術後早期より化学療法により遺残病巣である骨転移に対するコントロールを試みた。これまで、術後化学療法が胃癌骨転移例の生命予後を有意に改善したという報告はない<sup>7)8)</sup>。ただし、骨転移に併発したDICに対しては、5FUにCDDP、Methotrexateやadriamycinを併用す

Fig. 8 After postoperative chemoradiotherapy, areas of abnormal RI uptake on bone scintigraphy disappeared.



る多剤化学療法が奏効したという報告が散見されるが、1年以上の長期生存例はない<sup>7)8)</sup>。自験例では術後早期の化学療法(5FU-MMC)と免疫療法(OK432)の施行後に疼痛は消失したが、骨シンチでは骨盤に異常所見が残存したため、疼痛再発の可能性が高いと考えて放射線治療を行った。さらに、肋骨や椎体など他の部位の骨転移巣の増大、DIC発症あるいは骨以外の遠隔転移を防ぐ目的で、FAM変法化学療法を追加した。その結果、化学・放射線療法が奏効し、日本癌治療学会の骨転移治療効果判定基準(案<sup>9)</sup>)に基づく判定では、画像検査(骨シンチと単純X線写真)と疼痛・麻痺に対する効果の双方でCRの効果を得られた。インターネットにより医学中央雑誌とMEDLINEで過去10年間の本邦と欧米の文献を検索したが、術後骨再発を含む胃癌骨転移例で5年以上の長期生存例を認めなかった。したがって、自験例は極めてまれな長期生存例と考えられる。長期生存の要因を考察すると、最も重要な因子は、化学療法が放射線照射野以外の肋骨や腰椎などに散在する骨転移巣に奏効した結果、全身性骨転移やDICへの進展を阻止しえたことであると推察される。また、胃癌の肉眼型は4型であったが、組織学

的には por1, 中間型, INF $\beta$ , cy0 であり, 腹膜再発を生じやすく予後の極めて悪いスキルス癌ではなかったことも長期生存の一因と考えられる。さらに, 併用された免疫療法の意義について考察すると, 術前の PSK と術早期の OK432 の投与は, 手術侵襲や周術期の化学療法により低下する免疫能を保持・賦活化し, 化学療法の続行を可能としたと推測される。また, 術後に長期間継続されたレンチナンは, 宿主の helper T cell や natural killer cell などの抗腫瘍免疫エフェクター系を活性化し, さらに癌細胞が産生する免疫抑制性サイトカインを抑制することにより遺残癌巣の増殖・再燃を阻止して患者の長期生存に寄与した可能性が示唆される<sup>10)</sup>。

#### 文 献

- 1) Yoshikawa K, Kitaoka H : Bone metastasis of gastric cancer. *Jpn J Surg* 13 : 173-176, 1983
- 2) 山村義孝, 紀藤 毅, 山田栄吉 : 胃癌の骨転移および骨髄転移に関する臨床的検討. *日消外会誌* 18 : 2289-2293, 1985
- 3) 大山繁和, 米村 豊, 谷屋隆雄ほか : 胃癌の骨転移の検討. *日消外会誌* 20 : 2516-2520, 1987
- 4) 林 英夫, 春山春枝, 江村芳文ほか : 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 について. *癌の臨* 25 : 329-343, 1979

- 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) Etoh T, Baba H, Taketomi A et al : Diffuse bone metastasis with hematologic disorders from gastric cancer : clinicopathological features and prognosis. *Oncol Rep* 6 : 601-605, 1999
- 7) 東野義信, 中村 隆, 加藤真史ほか : 術後化学療法が有効であった胃癌播種性骨髄癌症の 1 例. *癌の臨* 31 : 1456-1462, 1985
- 8) 藤井秀則, 谷川允彦, 青竹利治ほか : メソトレキセート・5FU 交代療法が有効であった胃癌骨髄癌症の 1 例. *J Jpn Soc Cancer Ther* 32 : 288-293, 1997
- 9) 大川智彦, 赤座英之, 安達 勇ほか : 日本癌治療学会 骨転移治療効果判定基準(案). *J Jpn Soc Cancer* 32 : 883-888, 1997
- 10) 須賀哲也, 羽室淳爾 : レンチナンの最近の研究動向と新しい適用法. 塚越 茂, 栗原 稔編. *これからの癌免疫療法~21世紀に向かって~*. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1998, p122-142

#### A Gastric Cancer Patient with Multiple Bone Metastasis Who Survived for Long term Period with Postoperative Combined Chemoradiotherapy

Kazuo Hirose, Masato Tamaki, Katsunori Senda, Yasuo Hirono, Atsushi Iida,  
Kanji Katayama and Akio Yamaguchi

First Department of Surgery, School of Medicine, Fukui Medical University

A 57-year-old man with anorexia, right lumbar and hip pain, and weight loss was admitted and diagnosed with type 4 gastric cancer with multiple bone metastasis. Bone scintigraphy disclosed multiple areas of abnormal radioisotope (RI) uptake in the pelvis, lumbar vertebra, and ribs. Plain bone X-ray examination showed multiple osteolytic shadows in the pelvis. Total gastrectomy with D1 lymph node dissection was done. Histological examination of resected specimens showed poorly differentiated adenocarcinoma, intermediate type, se, INF $\beta$ , ly1, v2, n1, H0, P0, cy0, M1 (oss). We speculated that all cancer lesions except bone metastases had been resected. Pain was relieved and disappeared after early postoperative systemic chemotherapy with 5-FU and mitomycin C (MMC). Combined systemic chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and MMC (modified FAM), and radiotherapy (Linac, 3Gy  $\times$  12) for the pelvis resulted in the disappearance of abnormal RI uptake in bone scintigraphy and change of the metastatic lesions to osteosclerotic shadows on plain X-ray film. The patient continued to undergo immunochemotherapy with oral UFT and intravenous lentinan as an outpatient, and remained in good general condition with neither symptoms nor findings on X-ray or bone scintigraphy examination. He died of heart failure 9 years and 8 months postoperatively. Multidisciplinary therapy including gastrectomy and postoperative combined chemoradiotherapy, thus, resulted in long-term survival  
Key words : gastric cancer, bone metastasis, chemoradiotherapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 34 : 1732-1736, 2001]

Reprint requests : Kazuo Hirose First Department of Surgery, School of Medicine, Fukui Medical University  
23-3 Shimoaizuki, Matsuoka, Fukui, 910-1193 JAPAN