

症例報告

術後5年以上経過後に骨・骨髄転移再発を来した胃癌3症例

国立がんセンター東病院上腹部外科

三重野浩朗 木下 平 小西 大
中郡 聡夫 高橋進一郎 後藤田直人

我々は術後5年を経た後に骨・骨髄転移を来した胃癌の3症例を経験した。症例1は49歳の女性で、噴門直下のtype3病変に対し胃全摘+臍体尾部切除術を施行。病理組織学的にはss, n2, Stage IIIAであった。術後5年7か月後に高度の貧血を指摘され紹介。血液・画像検査より、骨髄転移と診断された。症例2は44歳の男性で、胃体中部のtype3病変に対して胃全摘+脾摘術を施行した。病理学的にはss, n2, Stage IIIAであった。術後6年10か月後に腰背部痛を主訴に精査を行い多発骨転移と診断された。症例3は58歳の男性で、胃前庭部のtype3病変に対し幽門側胃切除術を施行。病理組織学的にはmp, n1, Stage IIであった。術後7年4か月に腰背部痛出現し、精査にて多発骨転移と診断された。胃癌術後5年以降での骨、骨髄転移再発の報告は極めて少ないが、頻度は低いものの認識すべき晩期再発の1形態と考え、報告した。

はじめに

胃癌の術後再発のうち、骨/骨髄転移再発はまれであるが、5年以上経過後での再発は極めてまれである。我々は進行胃癌術後5年以上を経て骨髄転移再発を来した3症例を経験したので文献的考察を併せ報告する。

症 例

症例1: 49歳, 女性

胃噴門部小彎前壁のtype2進行癌, また臍尾部の4cm大の粘性性嚢胞性腫瘍に対し, 1997年5月胃全摘, 臍体尾部, 脾臓, 左副腎合併切除, D2郭清術を施行した (Fig. 1a)。

病理組織学的検査結果: Poorly diff. adeno. Ca. (por2>por1), 4.5×3.5cm, type3, ss, ly1, v2, n2 (+) であり, Stage IIIAであった。臍臓の嚢胞性腫瘍は悪性所見を認めない粘性性嚢胞腺腫であった。術後補助化学療法は施行せず, 術後5年間は無再発にて経過し, 外来経過観察も終了となっていた。

術後5年目での腫瘍マーカーはCEAが6.3と

微増を示していたものの画像上再発所見は認められず, ALP/LDHは正常値であった。

術後5年7か月経過後の2002年12月, 近医での採血にて高度の貧血, 血小板減少を認めたため再紹介となった。血液検査にて高度の貧血, 血小板減少, ALP/LDHおよび腫瘍マーカーの上昇を認めた (Table 1)。末梢血液像では芽球の出現は認めないものの, PT 16.7秒と延長しFbg 52mg/dl, FDP 86.9μg/dl, DICスコア11点であり, 播種性血管内凝固症候群 (以下, DIC) と診断された。骨髄転移を疑い全身画像検査を行ったが, 腹腔内, 他臓器に原発巣, 転移巣を認めず, 脊椎MRIにて広範な斑状の信号強度変化を認めたため (Fig. 1b), 胃癌術後骨髄転移と診断された。

症例2: 44歳, 男性

胃体中部大彎前壁のtype3進行癌に対し1997年7月胃全摘, 脾摘, D2郭清術を施行した。

病理組織学的検査結果: Poorly diff. adeno. Ca. (por2>por1), 4.0×4.0cm, type3, ss, ly1, v0, n2 (+) であり, Stage IIIAであった (Fig. 2a)。術後補助化学療法は施行せず, 術後5年間, 再発兆候は認められなかったが, 術後6年10か月後の2004年5月頃より腰背部痛と微熱が持続するよ

Fig. 1 a : Resected specimen of the primary tumor. Type3 tumor was found on the just below the cardia (arrow heads).
b : MR image showed abnormal low-density in the thoracic and lumbar vertebra.

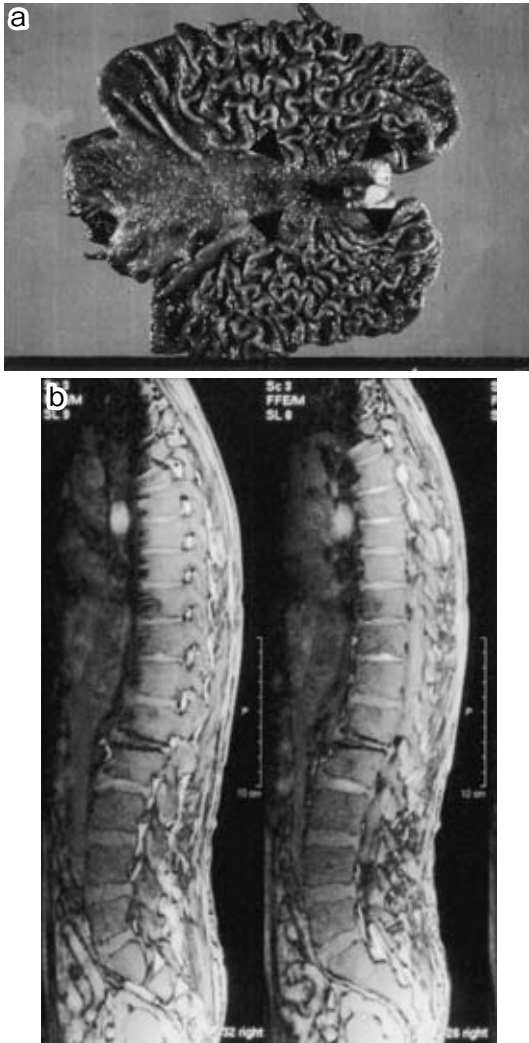


Fig. 2 a : Resected specimen of the primary tumor. Type3 tumor was found on the anterior wall of the gastric body (arrow heads).
b : Bone scintigram showed diffuse abnormal uptake.

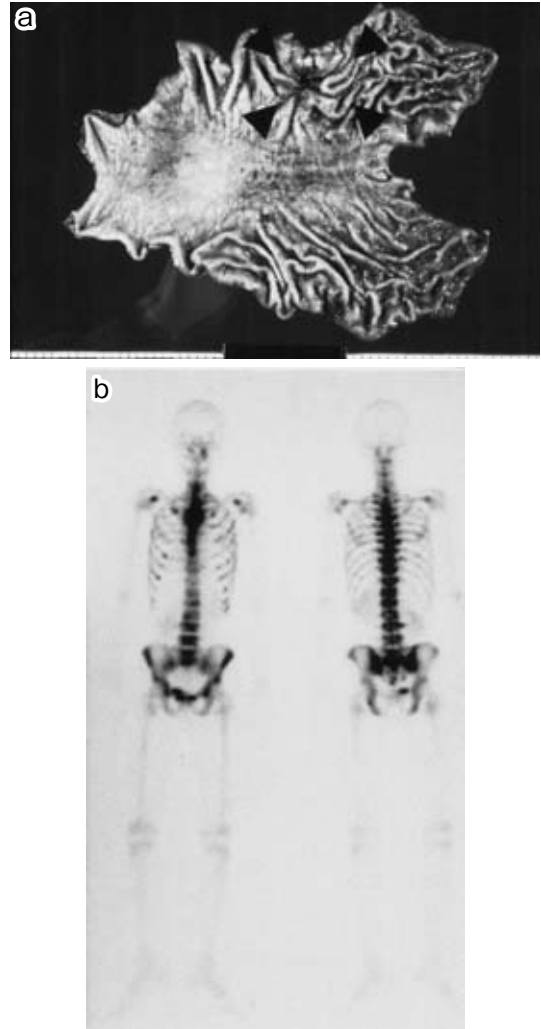


Table 1 Laboratory data at the time of a recurrence (case1)

WBC	6,300 / μ l	TP	6.5 g/dl	BUN	13 mg/dl
RBC	2.21×10^6 / μ l	ALB	3.8 g/dl	Cre	0.4 mg/dl
Hb	6.4 g/dl	AST	31 IU/l	Na	139 mEq/l
Ht	22.3 %	ALT	9 IU/l	K	3.2 mEq/l
Plt	2.0×10^4 / μ l	T-Bil	2.0 mg/dl	Cl	104 mEq/l
		LDH	689 IU/l	CEA	21.7 ng/ml
		ALP	6,046 IU/l	CA19-9	50 U/ml

うになり当センター外来を受診した。血液検査にてALP/LDH および腫瘍マーカーの上昇を認め (Table 2), 骨髄転移を疑われ全身画像検査を行った。腹腔内、他臓器に原発巣、転移巣を認めず、骨シンチ検査にて脊椎、骨盤を中心に高度集積を認めた (Fig. 2b)。

症例3 : 58 歳, 男性

胃前庭部後壁の type3 進行癌の診断にて1997

Table 2 Laboratory data at the time of a recurrence (case2)

WBC 16,600 / μ l	TP 7.4 g/dl	BUN 21 mg/dl
RBC 4.13×10^6 / μ l	ALB 3.9 g/dl	Cre 0.7 mg/dl
Hb 13.0 g/dl	AST 15 IU/l	Na 132 mEq/l
Ht 39.5 %	ALT 15 IU/l	K 4.1 mEq/l
Plt 23.0×10^4 / μ l	T-Bil 0.6 mg/dl	Cl 95 mEq/l
	LDH 241 IU/l	CEA 11.8 ng/ml
	ALP 1,441 IU/l	CA19-9 95 U/ml

Table 3 Laboratory data at the time of a recurrence (case3)

WBC 5,400 / μ l	TP 6.3 g/dl	BUN 15 mg/dl
RBC 2.96×10^6 / μ l	ALB 3.4 g/dl	Cre 0.5 mg/dl
Hb 8.2 g/dl	AST 31 IU/l	Na 142 mEq/l
Ht 39.7 %	ALT 9 IU/l	K 3.3 mEq/l
Plt 25.0×10^4 / μ l	T-Bil 0.6 mg/dl	Cl 104 mEq/l
	LDH 200IU/l	CEA 3.1 ng/ml
	ALP 4,244 IU/l	CA19-9 923 U/ml

年9月幽門側胃切除，D2郭清術を施行した。

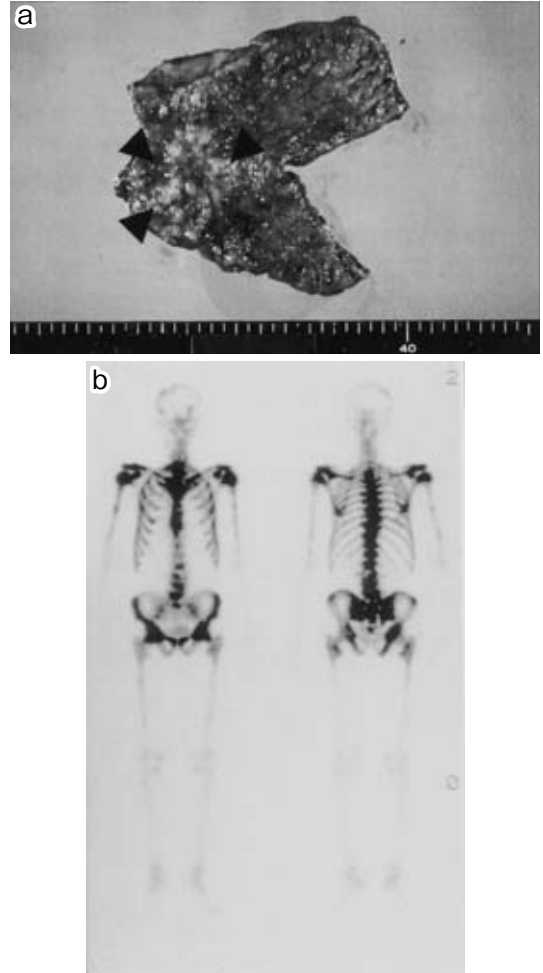
病理組織学的検査結果：Poorly diff. adeno. Ca. (por2>sig), 5.1×3.2cm, type3, mp, ly0, v0, n1(+)であり，Stage IIであった(Fig. 3a)。

退院後，補助化学療法としてUFT 1,000mg/day・5日内服2日休薬を16か月間継続した。術後5年間再発兆候は認められなかったが，術後7年2か月経過後の2004年11月腰背部痛が出現し近医を受診した。血液検査にてALPの上昇を認めたため骨転移を疑われ同年12月再紹介となった。当センターでの血液検査にて著明な貧血およびALPと腫瘍マーカーの上昇を認めたため(Table 3)，骨髄転移を疑い全身画像検査を行った。画像検査にて腹腔内，他臓器に原発巣，転移巣を認めず，骨シンチ検査にて脊椎，骨盤を中心とした強い集積を認め多発骨，骨髄転移と診断された(Fig. 3b)。

3症例ともに骨，骨髄転移再発の診断を得た後，速やかにMTX/5-FUによる化学療法を開始した(MTX 100mg/m² + 5-FU 600mg/m²・every week・各症例に8コース，2コース，10コース施行)。治療開始後，症例1ではDIC離脱はできなかったが，腰背部痛や発熱といった臨床症状の改

Fig. 3 a : Resected specimen of the primary tumor. Type3 tumor was found on the posterior wall of the antrum (arrow heads).

b : Bone scintigram showed diffuse abnormal uptake (super bone scan).



善が得られ，症例2および3では外来通院も可能となったものの，治療開始後それぞれ65日後，125日後，149日後に死亡した。いずれの症例も病理解剖は行われていない。

考 察

胃癌の術後再発の多くは5年以内に生じ，進行癌では91.1%，早期癌では65～77%が5年以内での再発であったと報告されている¹⁾²⁾。また，胃癌の骨・骨髄転移の頻度は臨床例において1.2～1.5%と報告されている³⁾⁴⁾。山村⁵⁾は胃癌骨転移の

Table 4 Reported case of bone and bone marrow recurrence of gastric cancer more than post operative five years

No.	Author	Year	Age	Sex	Type	Histology	Duration (year)
1	Takada ⁶⁾	1975	47	F	Type3	tub	8
2	Matsubuchi ⁷⁾	1977	31	M	?	por	8
3	Terashi ⁸⁾	1979	32	M	IIc	tub	15
4	Obana ⁹⁾	1980	47	F	Type3	sig	6
5	Miura ¹⁰⁾	1980	53	M	?	?	6
6	Kagawa ¹¹⁾	1980	40	F	IIc	sig	9
7	Tsuji ¹²⁾	1982	23	M	IIc	sig	12
8	Watanabe ¹³⁾	1982	34	M	IIc	sig	11
9	Takeuchi ¹⁴⁾	1983	32	M	?	por	11
10	Yamamura ⁵⁾	1985	40	M	Type3	por	8
11	Nakano ¹⁵⁾	1992	54	F	early	por	9
12	Hirano ¹⁶⁾	1992	42	M	Type3	por	9
13	Oomori ¹⁷⁾	1993	56	M	early	tub2 ~ por1	6
14	Hashimura ¹⁸⁾	1994	44	M	early	por	10
15	Kobayashi ¹⁹⁾	1996	63	M	early	?	7
16	Noda ²⁰⁾	1996	47	M	IIc	sig	9
17	Mizuno ²¹⁾	1998	33	M	Type3	tub2	11
18	Maetani ²²⁾	1998	35	M	?	sig	18
19	Anzai ²³⁾	1998	41	F	?	sig	6
20	Shinohara ²⁴⁾	2000	69	F	early	por	8
21	Kammori ²⁵⁾	2001	40	F	Type3	por	9
22	Oumi ²⁶⁾	2003	34	M	early	por	20
23	Wakiyama ²⁷⁾	2003	46	M	(ss)	por	5
24	Shiozaki ²⁸⁾	2004	53	F	IIc	sig	10
25	Our case		49	F	Type3	por	5
26	〃		44	M	Type3	por	6
27	〃		53	M	Type3	por	7

tub1 : Well differentiated tubular adenocarcinoma

tub2 : Moderately differentiated tubular adenocarcinoma

por : Poorly differentiated adenocarcinoma

sig : Signet-ring cell adenocarcinoma

high risk group として、比較的若年者、type3 を中心とした肉眼型、por を中心とした組織型、壁深達度 mp/ss、リンパ節転移が高度なものを挙げている。当院において1997年から2002年の間に行われた胃癌根治術症例908例のうち、2005年までに骨・骨髄転移再発の形式をとったものは13例であり、再発症例全体の7.9%を占めていた。術後5年以内に骨・骨髄転移再発を来した10例の再発時期は術後平均2.1年であった。早期再発症例も2例認められたが、組織型は全例 por または sig を含んでいた。n2以上が9例、ly2以上が7例とリンパ系の侵襲が高度のものが過半数を占めていたが、その他の病理組織学的検査所見と再発時期に

は一定の傾向を認めず、早期再発症例の中にはTS-1による術後補助化学療法を行った症例も3例含まれていた。術後補助療法や再発後の化学療法の効果については、再発時期による一定の傾向を認めなかった。

胃癌術後5年以上を経過し、骨、骨髄転移を来した症例は非常にまれであり、自験例3例を含め渉猟しえた本邦報告は27例であった^{5)~28)} (Table 4) (医学中央雑誌で「胃癌」「骨髄癌症」「骨転移」「骨髄転移」をキーワードとして1983~2005年4月までについて検索、またその論文より検索)。

初発時の年齢中央値は43歳、男女比は19:7で胃癌全体の発生比率とはほぼ同様であった。初発

時の肉眼型、深達度は不明なものを除き20例中12例(60%)が早期癌または0-IIcであり、この再発形態が進行癌に限ったものではないことが示唆された。組織型では、明らかにされている25例中21例(84.0%)がporまたはsigの低分化型であり、骨髄転移例に関する諸家の報告と同様の結果であった。

再発後の化学療法に関し、Hironakaら²⁹⁾によれば、胃癌骨、骨髄転移症例18例(9例がDICを発症)に対しMTX/5-FU療法を施行し、奏功率64%、9人中8人がDICより離脱し、2人が1年以上の生存を得たとしている。最近ではTS-1などの新規抗癌剤の出現により、多発性骨転移に対する有効例も報告されているが多数例の報告はなく、今後の症例集積に期待される。

胃癌手術時に骨髄液を採取し、サイトケラチンを用いて腫瘍細胞の有無を検討すると、進行癌の62%、早期癌においても35%に陽性細胞が見られるとする報告がある³⁰⁾。

サイトケラチン陽性細胞の有無が予後因子となるかについては一定の見解を見ず³⁰⁾³¹⁾、viableな腫瘍細胞としてとらえることは疑問視されるが、骨髄に生着した腫瘍細胞がdormancy stateとも呼ぶべき長期の休眠期間を経た後に増殖するその機序に関しては、今後の解明が待たれる。

我々の経験した症例のように、術後5年以上を経過し外来での観察期間を終了している場合、腰痛やALP/LDH上昇といった所見は見過ごされる可能性がある。

文 献

- 1) Sano T, Sasako M, Kinoshita T et al : Recurrence of early gastric cancer : follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature. *Cancer* **72** : 3174—3178, 1993
- 2) Katai H, Maruyama K, Sasako M et al : Mode of recurrence after gastric cancer surgery. *Dig Surg* **11** : 99—103, 1994
- 3) Yoshikawa K, Kitaoka H : Bone metastasis of gastric cancer. *Jpn J Surg* **13** : 173—176, 1983
- 4) 西土井英昭 : 胃癌の骨転移. *整外MOOK* **63** : 198—203, 1992
- 5) 山村義孝 : 胃癌の骨および骨髄転移に関する臨床的検討. *日消外会誌* **18** : 2288—2293, 1985
- 6) 高田賢蔵 : 術後8年目に汎発性血管内凝固症候

- 群を呈した胃癌の播種性転移の剖検例. *日内会誌* **65** : 640, 1976
- 7) 松淵登代子 : 骨髄転移とDICを来した胃癌の3例. *日血会誌* **40** : 388, 1977
 - 8) 寺師克洋 : 胃癌に合併したmicroangiopathic hemolytic anemiaの一症例. *最新医* **34** : 2003—2009, 1979
 - 9) 小花光夫 : 術後6年目に局所再発なくmicroangiopathic hemolytic anemiaをきたした胃癌の1例. *臨血* **21** : 1395—1400, 1980
 - 10) 三浦克朗 : 胃癌手術後6年目に骨髄転移を認めた1症例. *日消誌* **77** : 147, 1980
 - 11) 加川大三郎 : 術後9年目に再発して転移性骨髄癌症を呈した胃癌の1例. *日内会誌* **70** : 457, 1981
 - 12) 辻 裕二 : 早期胃癌切除後11年目に局所再発なく播種性骨髄癌症をきたした1例. *最新医* **37** : 2243—2250, 1982
 - 13) 渡辺騏七郎 : 粘膜胃癌術後11年目に転移による続発性骨髄線維症で死亡した1剖検例. *癌の臨* **28** : 1010—1015, 1982
 - 14) 武内令子 : 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* **24** : 1423—1429, 1983
 - 15) 中野稔雄 : 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. *南大阪府医誌* **40** : 111—115, 1992
 - 16) 平野 純 : 著明な貧血と血小板減少を来した転移性骨髄癌症の1例. *日臨外医会誌* **53** : 2263, 1992
 - 17) 大森明美 : 早期胃癌術後6年目に局所再発なく播種性骨髄癌症をきたした1例. *日消誌* **90** : 1014, 1993
 - 18) 橋村千秋 : 胃癌骨髄癌症の3例. *日臨外医会誌* **55** : 635—639, 1994
 - 19) 小林宏寿 : 術後7年目に著明な骨髄転移を来したIIc型粘膜内胃癌の1例. *日臨外医会誌* **57** : 3096, 1996
 - 20) Noda N, Sano T, Shirao K et al : A case of bone marrow recurrence from gastric carcinoma after a nine-year disease-free interval. *Jpn J Clin Oncol* **26** : 472—475, 1996
 - 21) 水野石一, 井関 治, 中原尚子ほか : 胃癌手術後11年目にみられた播種性骨髄癌症. *臨血* **39** : 670—675, 1988
 - 22) Maetani Y, Murakami M, Kuroda Y et al : Recurrence of advanced gastric cancer presenting bone marrow carcinosis 18 years after surgery : report of a case. *天理医紀* **1** : 79—87, 1998
 - 23) 安斎光昭, 沖永功太, 馬場靖雄ほか : 術後6年目に肋骨転移を認めた胃癌の1例. *日外科系連会誌* **21** : 91—95, 1996
 - 24) 篠原健太郎, 国崎主税, 黒沢直樹ほか : 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 25 : 887—891, 2000
- 25) Kammori M, Seto Y, Hanyuuda N et al : A case of bone metastasis from gastric carcinoma after a nine-year disease-free interval. *Jpn J Clin Oncol* 31 : 407—409, 2001
- 26) 近江 礼, 佐野博高, 笹治達郎ほか : 早期胃癌手術約 20 年後に全身性骨髄転移による super bone scan を呈した 1 例. *東北整災外紀* 47 : 88—92, 2003
- 27) 脇山博之, 佐野晋司, 近藤信彦ほか : 血清 ALP 上昇を契機に発見された胃癌術後骨転移の 2 例. *自衛隊札幌病研年報* 43 : 1—3, 2003
- 28) 塩崎道明, 石田久美, 長谷川稔ほか : 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* 101 : 879—884, 2004
- 29) Hironaka S, Boku N, Ohtsu A et al : Sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy for gastric patient with bone metastasis. *Gastric Cancer* 3 : 19—23, 2000
- 30) Jauch K, Heiss M, Gruetzner U et al : Prognostic significance of bone marrow micrometastases in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 14 : 1810—1817, 1996
- 31) Manzoni G, Pelosi G, Pavanel F et al : The presence of bone marrow cytokeratin-immunoreactive cells does not predict outcome in gastric cancer patients. *Br J Cancer* 86 : 1047—1051, 2002

Bone and Bone Marrow Recurrence from Gastric Carcinoma Developed more than Five Years After Operation : Three Cases

Hiroaki Mieno, Taira Kinoshita, Masaru Konishi,
Toshio Nakagouri, Shinichirou Takahashi and Naoto Gotohda
Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East

We present three cases featuring a very late and unusual recurrence of gastric cancer. As for the three cases, bone and bone marrow metastasis was observed 5.6 years and 6.8 years and 7.3 years after the initial curative surgery, respectively. In the three cases, common characteristics were a relatively younger age, the diffuse type adenocarcinoma and prominent lymphatic metastases. Gastric cancer recurs usually within 5 years after initial surgery. Even though metastasis to the bone/bone marrow is uncommon in patient with gastric carcinoma, the possibility of late recurrence of this type should be recognized.

Key words : gastric cancer, bonemarrow metastasis, late recurrence

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 1672—1677, 2006]

Reprint requests : Hiroaki Mieno Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East
6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577 JAPAN

Accepted : March 22, 2006