

症例報告

胃癌術後単独脳転移の1例

三豊総合病院外科, 同 病理*

久保 雅俊 枝園 和彦 小西 祐輔
脇 直久 葉山 牧夫 宮谷 克也*
宇高 徹総 水田 稔 白川 和豊

症例は75歳の男性で、急性骨髄性白血病のため当院血液内科で化学療法を受け、完全寛解状態であった。今回、貧血の精査のため行った上部消化管内視鏡検査にて胃体上部に進行胃癌を指摘され、D2郭清を伴う胃全摘術を施行した。術後1年5か月目に人格変化、嘔吐がみられ、頭部MRIを施行したところ、大脳半球に3個の転移性脳腫瘍を認めた。胸腹部CT、腹部超音波検査では転移を認めず、腫瘍マーカーも正常であった。白血病再燃による病変も否定できず、脳腫瘍生検を行った。病理組織学的診断は中分化型腺癌で、胃癌の病理組織学的検査所見とも一致しており、胃癌脳転移と診断した。脳転移に対し、サイバーナイフを行ったところ、臨床症状の改善を認め、通院治療が可能となった。5か月後、新たな2個の脳転移に対し、再度サイバーナイフの施行を要したが、脳転移発症後1年経過現在、胸腹部を含め無再発生存中である。

はじめに

胃癌からの脳転移は約0.5%と報告されており、比較的まれである¹⁾。脳転移が発見された時にはすでに多臓器転移を来している場合が多く、他臓器に遠隔転移のない単独脳転移は極めてまれである¹⁾²⁾。今回、我々は胃癌術後1年5か月目に発症した単独脳転移の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：75歳、男性

主訴：人格変化、嘔吐

既往歴：2年前発症の急性骨髄性白血病。現在、完全寛解状態で当院血液内科にて通院化学療法中。5コース目の維持強化療法：enocitabine (BHAC)250mg, Day 1~5, daunorubicin (DNR)70mg, Day 1, 2, mercaptopurine (6MP)100mg, Day 1~7が終了していた。

現病歴：貧血の精査のために施行した上部消化管内視鏡検査にて胃体上部から中部にかけて3型進行胃癌を指摘された。明らかな遠隔転移は認め

ず、D2郭清を伴う胃全摘、脾臓合併切除を行った (Fig. 1a)。病理組織学的検査所見は中分化型腺癌、pT3 (SE), ly2, v2, pN2 (stage IIIB)であった (Fig. 1b)。術後TS-1による補助化学療法を開始したが、1コース途中で高度の悪心、食欲不振にて中止し、以後外来にて経過観察のみを行っていた。術後1年5か月目に暴力的な言動を伴う人格変化ならびに嘔吐がみられるようになり、精査治療目的で入院した。

入院時現症：身長165cm、体重60kg、体重減少なし。意識清明で頭痛、神経学的異常なし。腹部は平坦、軟で圧痛はなく、腫瘍も触知しなかった。

入院時検査所見：一般血液検査、生化学検査では異常を認めなかった。腫瘍マーカー (CEA 2.6 ng/ml, CA19-9 29.8U/ml) も正常範囲内であった。

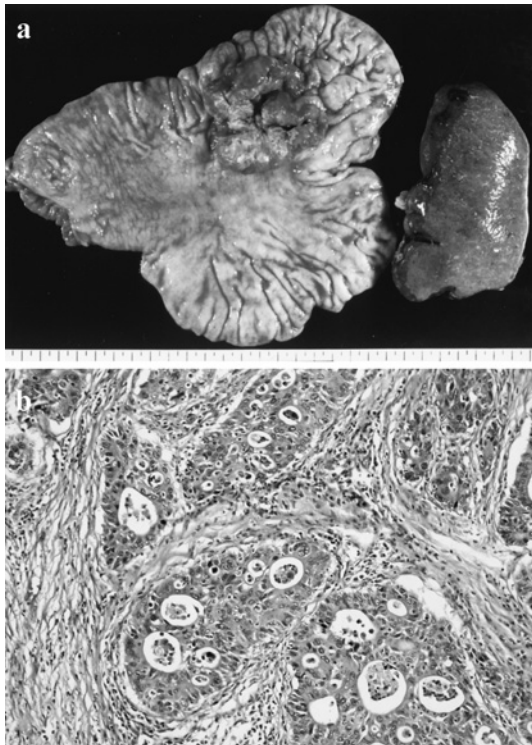
頭部単純CT：右大脳半球に広範な低濃度域を認め、脳転移による浮腫性変化が疑われた。

頭部造影MRI：右前頭葉、右側頭葉に合計3個 (最大径2cm) の周囲浮腫を伴い造影される腫瘍を認めた (Fig. 2)。

胸腹部造影CT、腹部超音波検査：異常所見を

<2008年5月21日受理>別刷請求先：久保 雅俊
〒769-1695 観音寺市豊浜町姫浜708 三豊総合病院
外科

Fig. 1 Resected specimen of the stomach showed a type 3 gastric cancer in the upper and middle of the gastric body (a). Histopathological examination (H.E.×100) revealed moderately differentiated adenocarcinoma (b).



認めなかった。

以上より、胃癌からの脳転移が疑われたが、白血病再燃による病変も否定できず、骨髄穿刺ならびに脳神経外科にて開頭腫瘍生検（側頭葉の最表層にある腫瘍の摘出術）を行った。

骨髄検査：低形成髄で異常細胞は認めなかった。

脳腫瘍病理組織学的検査所見：管状構造を認め、大部分で中分化型を示す腺癌の転移像を認めた（Fig. 3）。胃癌の病理組織学的検査所見とも一致しており、胃癌脳転移と診断した。

治療経過：胃癌の脳転移であり、予後不良と考えられたが、他臓器に明らかな転移がなく、全身状態も良好に保たれており、家族も積極的な治療を希望されたため、脳神経外科と連携し、イン

フォームド・コンセントの後、サイバーナイフ治療（cyberknife radiosurgery；以下、CK）を行うことになった。転移性脳腫瘍3か所に腫瘍周辺部照射線量22Gy、中心部最大線量30GyでCKを施行した。その後、臨床症状も消失し、CK後11日目に退院した。以後、外来にてドセタキセルによる全身化学療法を行ったが、食欲不振、グレード4の好中球減少のため、2コースで中止した。5か月後、経過観察目的にて行った頭部造影MRIにて新たに左右前頭葉に2個転移性脳腫瘍が出現し、再度CKを施行した（Fig. 4）。その後は、副作用もなく順調に経過し、脳転移発症後1年経過した現在、頭部、胸腹部ともに明らかな再発はなく、生存中である。

考 察

転移性脳腫瘍における原発巣は肺癌が最も多く、全体の52.3%と過半数を占めており、次いで乳癌が8.9%で、胃癌は5.2%で第3位である³⁾。しかし、本邦では胃癌の絶対数が多く、逆に胃癌の脳転移率は0.5%程度と報告されており¹⁾、比較的まれな病態と考えられる。他臓器に明らかな転移を認めない胃癌単独脳転移に関しては、笠倉ら¹⁾は胃癌2,322例の検討で、脳転移を認めた10例(0.4%)のうち他臓器に転移を認めなかったのは1例のみであったと報告している。また、Yorkら²⁾の報告では、胃癌3,320例のうち脳転移を24例(0.7%)に認め、そのすべての症例で他臓器転移を認めており、本症例のように明らかな他臓器転移を認めない胃癌脳転移症例は極めてまれと考えられる。医学中央雑誌(1983年～2007年)で「胃癌」、「脳転移」をキーワードに検索した結果、34例の報告^{4)～23)}があり、その中で他臓器転移を認めない単独脳転移と考えられる症例は17例^{5)6)8)11)～16)18)～21)}のみであった（Table 1）。

胃癌の脳転移における転移経路としては、門脈から肝臓、肺を経て脳にいたる経路、椎骨静脈叢から肝臓、肺を経ずに脳にいたる経路、リンパ行性に後腹膜リンパ節を介して脊髄くも膜下腔にいたる経路などが考えられている²⁴⁾。本症例では、髄膜炎症状もなく、大脳にのみ転移を認めており、いずれの経路でも説明はできない。しかし、一般

Fig. 2 MRI revealed three enhanced lesions (arrow) measuring 2 cm in their maximal diameter with massive edema in the right frontal lobe (b) and temporal lobe (a, c) of the brain.

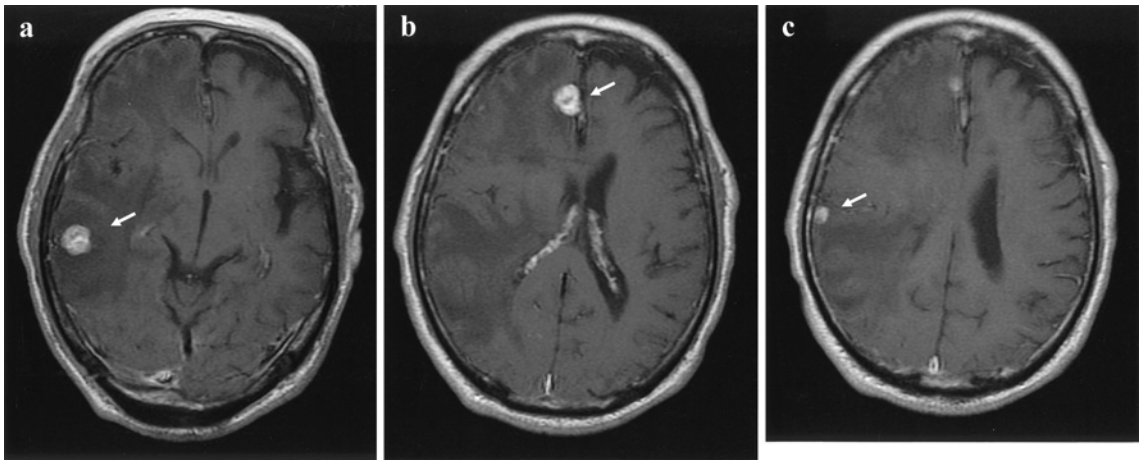
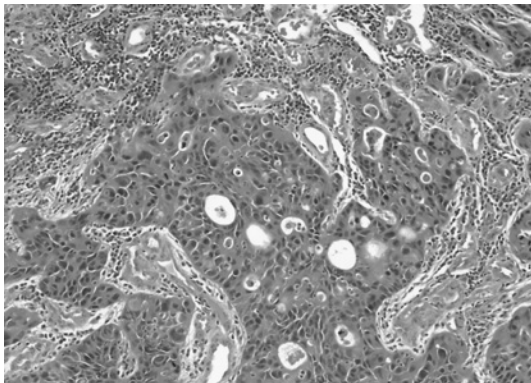


Fig. 3 Histopathologically, the tumor consisted of proliferating ducts, most of which showed moderately differentiated adenocarcinoma (H.E. × 100).



的に門脈系を介して遠隔転移を来すことが多く、本症例においても肝臓、肺などに微小転移がある可能性は否定できない。

胃癌脳転移の治療として、手術療法、放射線療法、化学療法が単独もしくは集学的に行われている¹⁾²⁾²⁰⁾²⁵⁾。しかし、多臓器転移を併発していることが多い胃癌脳転移では、対症療法を余儀なくされることが多く、予後は極めて不良で、診断時から1か月以内の死亡率は50%との報告もある³⁾¹⁷⁾。その一方で、積極的治療によって、1年以上の生存が

得られたとする報告も少数ながら存在する¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁸⁾。MD Anderson Cancer Center では胃癌脳転移に対し、①ステロイド治療のみ、②ステロイド治療＋全脳照射、③ステロイド治療＋全脳照射＋摘出術の3群に分けて治療成績を検討している²⁾。その結果、平均生存期間は、①7週間、②9週間、③54週間であり、ステロイド治療、全脳照射は予後改善には寄与せず、手術治療のみ生存期間の延長を認めたと報告している。Retrospectiveな検討であり、背景因子によるバイアスが影響していることは否定できないが、全身状態が比較的良好で、原発巣が制御されている場合には、手術を含む積極的治療によって延命効果が期待できる。

近年、CKなどの定位放射線手術療法 (Stereotactic radiosurgery; 以下, SRS) の進歩に伴い、転移性脳腫瘍に対するSRSの有効性が報告されている^{26)~28)}。適応としては、一般的に、腫瘍径4 cm以下で、数個程度までの症例に限られるが、治療時間が短く、従来の手術治療よりも quality of life の面では優れている。さらに、SRS単独治療の成績について、全脳照射を伴う外科的切除との比較試験が報告されているが²⁹⁾³⁰⁾、生存率、局所制御率ともに差は認めていない。一般的に、消化器原発癌は肺癌や乳癌による脳転移より予後が不良と考えられており⁷⁾、本症例において、より低侵襲で

Fig. 4 MRI performed 5 months after the initial radiosurgery, showed two new lesions in the bilateral frontal lobe of the brain (a, b), and second cyberknife radiosurgery was performed.

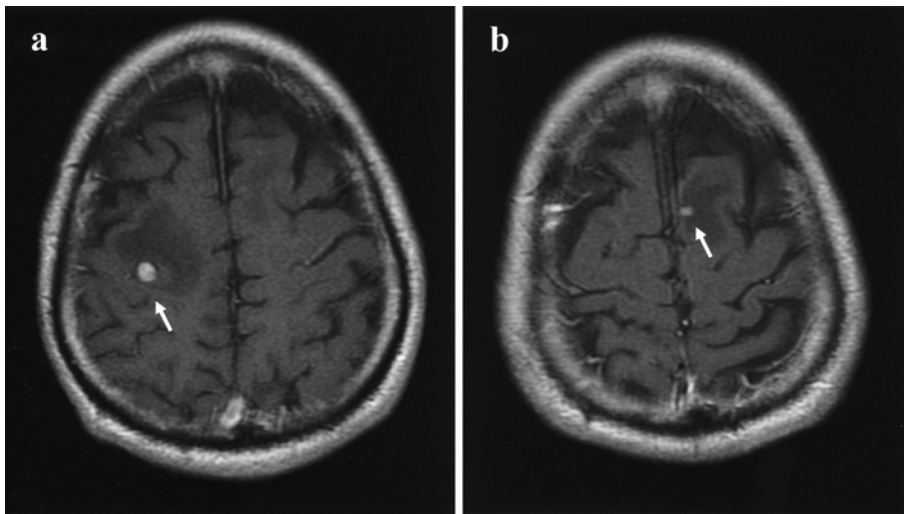


Table 1 Reported cases of brain metastasis from gastric cancer with no recurrence

Author	Year	Age	Sex	Stage	No. of brain metastases	Location	Interval between initial operation and brain metastasis (months)	Treatment	Survival (months)
Kojima ⁵⁾	1988	49	M	III A	single	cerebrum	11	CT, WBRT	dead (23)
Wakasugi ⁶⁾	1989	70	M	III A	single	cerebellum	7	Surg	dead (7)
Nagahori ⁸⁾	1990	62	M	III B	single	cerebrum	26	Surg, WBRT	dead (3)
		61	M	III B	single	cerebrum	19	Surg, WBRT	alive (28)
Iwasa ¹¹⁾	1999	69	F	ND	single	cerebrum	36	Surg	dead (7)
Kasakura ¹²⁾	2000	53	M	III	single	ND	43	WBRT	dead (6)
		53	M	IV	single	ND	3	Surg, CT	dead (6)
		59	M	III	single	ND	12	Surg, CT	dead (3)
		74	M	III	single	ND	18	Surg, WBRT	dead (7)
Sugenoya ¹³⁾	2001	72	M	IB	multiple	cerebellum	5	—	dead (3)
Hayashi ¹⁴⁾	2002	71	M	IV	single	cerebrum	132	Surg	alive (2)
Tatebe ¹⁵⁾	2002	61	M	II	single	cerebellum	15	SRS, Surg	dead (17)
Noguchi ¹⁶⁾	2003	75	M	II	single	cerebrum	15	Surg	alive (60)
Miyata ¹⁸⁾	2005	53	M	IV	multiple	cerebrum	4	WBRT	alive (158)
Yamakawa ¹⁹⁾	2005	79	M	IV	single	cerebellum	1	SRS	dead (7)
Kitayama ²⁰⁾	2006	76	M	III B	multiple	cerebellum	18	Surg, SRS, CT	dead (12)
Mizumatsu ²¹⁾	2006	71	M	ND	multiple	cerebellum	5	SRS	alive (17)
Our case		75	M	III B	multiple	cerebrum	17	SRS, CT	alive (12)

ND : not described, CT : chemotherapy, WBRT : whole brain radiotherapy, Surg : surgery, SRS : stereotactic radiosurgery

ある SRS 単独治療を選択した。その結果、初回 3 か所の脳転移(最大径 2cm)に対し CK を行い、5 か月後、新たに 2 か所脳転移(最大径 1cm)が出

現したため、さらに CK にて追加治療し、局所制御を行った。このように、繰り返し施行できることも SRS の優れた点と思われる。

胃癌脳転移治療後の全身化学療法については報告がなく、有効性は不明である。しかし、最も転移巣に対して手術が行われる大腸癌では、肝転移切除後に全身化学療法を追加することによって無病生存率が延長する無作為試験の報告³¹⁾もあり、本症例では全身化学療法の併用を試みた。胃癌術後に行ったTS-1による補助化学療法にて消化器系の副作用が強く出現したため、比較的消化器系の副作用の少ないドセタキセルによる化学療法を行ったが、急性骨髄性白血病に対し繰り返し行われた化学療法によって、骨髄機能が低下しており、副作用のため十分に施行できなかった。しかし、現在、脳転移発症後1年が経過しているが、全身転移の出現なく、SRSのみで局所制御も良好で、引き続き嚴重に経過観察を行っている。

文 献

- 1) 笠倉雄一, 村山 公, 山形基夫ほか: 胃癌脳転移例の検討—摘出術施行例を中心に—. 外科診療 **35**: 101—105, 1993
- 2) York JE, Stringer J, Ajani JA et al: Gastric cancer and metastasis to the brain. *Ann Surg Oncol* **6**: 771—776, 1999
- 3) The committee of brain tumor registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med Chir* **43**: 1—111, 2003
- 4) 安倍光正, 森田一喜朗, 浜田修二: 脳転移をみた胃癌の一部検例. 九州神精医 **32**: 70—71, 1986
- 5) 小島善詞, 渡辺 直, 真田俊明ほか: 胃癌脳転移の1症例. 癌の臨 **34**: 1731—1734, 1988
- 6) 若杉慎司, 小川健治, 矢川祐一ほか: 外科的治療により神経症状の改善の見られた胃癌の転移性小脳腫瘍の1例. 東女医大誌 **59**: 447—450, 1989
- 7) 脇坂信一郎, 呉屋朝和, 宮原郷士ほか: 消化器原発癌による転移性脳腫瘍症例の臨床的検討. 癌の臨 **35**: 1645—1649, 1989
- 8) 長堀 優, 関川敬義, 前田宜包ほか: 胃癌根治手術後脳転移巣を切除し得た2例. 日臨外医学会誌 **51**: 1438—1442, 1990
- 9) 伊与部尊和, 川村泰一, 島 裕一ほか: 小脳転移を契機に発見された進行胃癌の1例. 癌の臨 **39**: 959—964, 1993
- 10) Nomura T, Yoshikawa T, Kato H et al: Early gastric cancer manifested as brain metastasis: report of a case. *Surg Today* **27**: 334—336, 1997
- 11) 岩佐信孝, 赤木功人, 松本勝美ほか: 脳出血をくり返した胃癌脳転移の1例. 癌の臨 **45**: 993—997, 1998
- 12) Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F et al: Clinicopathological study of brain metastasis in gastric cancer patient. *Surg Today* **30**: 485—490, 2000
- 13) 菅谷義範, 齋木浩士, 荒木俊光ほか: 胃癌からの小脳転移が疑われた1例. 日消外会誌 **34**: 100—104, 2001
- 14) 林 泰生, 鎌田 徹, 林 泰寛ほか: 術後11年目に脳転移巣を摘出した大動脈周囲リンパ節転移陽性残胃癌の1例. 日消外会誌 **35**: 608—611, 2002
- 15) 建部 茂, 西土井英昭, 柴田俊輔ほか: 臨床経過を追えた胃癌孤立性脳転移の1例. 外科 **64**: 221—224, 2002
- 16) 野口純也, 北原光太郎, 伊達和俊ほか: 脳転移をきたしたAFP産生胃癌の長期生存の1例. 日消外会誌 **36**: 1659—1664, 2003
- 17) 水本一生, 安井 弥, 峠 哲哉: 単独脳転移をきたした進行胃癌の1例. 日臨外会誌 **65**: 1818—1822, 2004
- 18) 宮田佳典, 小山恒男, 友利彰寿ほか: 化学療法が奏功し, 10年以上無再発が継続しているstage IV胃癌の2例. 胃と腸 **40**: 1051—1057, 2005
- 19) 山川俊紀, 小野田裕士, 塩田邦彦ほか: 胃癌からの小脳転移が疑われた1例. 外科 **67**: 1208—1212, 2005
- 20) 北山佳弘, 余田洋右, 岡本信洋: 胃癌脳転移にPaclitaxel投与が有用であった1例. 癌と化療 **33**: 981—984, 2006
- 21) 水松真一郎, 西村卓士, 坂井恭治ほか: 胃癌よりの脳転移と考えられた両側中小脳脚病変の1例. 脳神経外科 **34**: 955—960, 2006
- 22) 大平寛典, 村井隆三, 羽生信義ほか: 術後に脳転移が発見され急激な経過をとったAFP, HCG産生胃癌の1例. 日消誌 **104**: 666—670, 2007
- 23) 利野 靖, 関野雄典, 山田貴充ほか: CPT-11 + CDDP 併用療法と放射線併用療法が有効であった胃癌脳転移の2例. 癌と化療 **34**: 1095—1098, 2007
- 24) Baston OV: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* **112**: 138—149, 1940
- 25) 泉 一郎, 峯浦一喜, 古和田正悦ほか: 転移性脳腫瘍の予後因子と治療成績. 癌の臨 **39**: 1083—1088, 1993
- 26) McDermott MW, Sneed PK: Radiosurgery in metastatic brain cancer. *Neurosurg* **57**: 45—53, 2005
- 27) Kondziolka D, Martin JJ, Flickinger JC et al: Long-term survivors after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Cancer* **104**: 2784—2791, 2005
- 28) Phillips MH, Stelzer KJ, Griffin TW et al: Stereotactic radiosurgery: a review and comparison of methods. *J Clin Oncol* **12**: 1085—1099, 1994
- 29) Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA et al: Surgery and radiosurgery compared with

- gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg* **91** : 35—43, 1999
- 30) Rades D, Bohlen G, Pluemer A et al : Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. *Cancer* **109** : 2515—2521, 2007
- 31) Portier G, Elias D, Bouche O et al : Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* **24** : 4976—4982, 2006

A Case of Metachronous Brain Metastases from Gastric Cancer with No Recurrence

Masatoshi Kubo, Kazuhiko Shien, Yusuke Konishi,
Naohisa Waki, Makio Hayama, Katsuya Miyatani*,
Tetsunobu Udaka, Minoru Mizuta and Kazutoyo Shirakawa
Department of Surgery and Department of Pathology*, Mitoyo General Hospital

A 75-year-old man with acute myeloid leukemia brought to complete remission by systemic chemotherapy was diagnosed by gastrointestinal endoscopy with advanced gastric cancer of the upper stomach during examination for severe anemia. He underwent total gastrectomy with D2 lymphadenectomy. One year and 5 months later, he underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the brain due to changes in personality and vomiting. MRI showed three cerebral metastases, but computed tomography (CT) of the chest and abdomen and ultrasound imaging of the abdomen found no other metastasis. Tumor markers were within normal limits. The brain tumor was biopsied because acute myeloid leukemia recurrence could not be ruled out, and histopathological examination showed moderately differentiated adenocarcinoma consistent with gastric cancer, yielding a definitive diagnosis of brain metastases from gastric cancer. He underwent cyberknife radiosurgery to lessen clinical symptoms and was discharged. Although a second cyberknife radiosurgery was required for two brain metastases 5 months after initial radiosurgery, he is doing well without evidence of metastases to the brain, chest, or abdomen, one year after the diagnosis of brain metastasis.

Key words : gastric cancer, brain metastasis, stereotactic radiosurgery

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **41** : 1921—1926, 2008]

Reprint requests : Masatoshi Kubo Department of Surgery, Mitoyo General Hospital
708 Himehama, Toyohama-cho, Kanonji, 769-1695 JAPAN

Accepted : May 21, 2008