

症例報告

早期胃癌に伴う播種性骨髄癌症により脳塞栓症を繰り返した1例

中島 大輔¹⁾ 田中瑛次郎¹⁾ 山田 丈弘¹⁾
 小島 雄太¹⁾ 北大路隆正¹⁾ 永金 義成^{1)*}

要旨：症例は67歳女性。早期胃癌に対する手術の既往あり。起床時から呂律が回らないため入院した。頭部MRIで右中心前回と右小脳に急性期脳梗塞巣を認め、脳塞栓症と診断し抗凝固療法を開始したが、脳梗塞再発を繰り返した。頸動脈エコー、経胸壁および経食道心エコー、ホルター心電図では塞栓源性疾患を検出せず、上部消化管内視鏡、胸腹部造影CTでは胃癌の局所再発やリンパ節転移は認めなかったが、ALPとDダイマーは経時的に上昇し、PET-CTで骨に集積亢進を認めた。第41病日に施行した骨髄生検により早期胃癌に伴う播種性骨髄癌症と病理診断した。化学療法開始後は脳梗塞再発なく、第207病日に死亡した。

(臨床神経 2020;60:272-277)

Key words：再発性脳梗塞，塞栓源不明脳塞栓症 (ESUS)，トルソー症候群，胃癌，播種性骨髄癌症

はじめに

悪性腫瘍に伴う血液凝固異常によって血栓塞栓症を発症する病態は、Trousseau 症候群として知られている¹⁾。脳塞栓症を発症した患者の悪性腫瘍は、肺癌、胃癌、大腸癌、婦人科系悪性腫瘍の頻度が高く、既に遠隔転移を伴う進行癌であることが多い^{2,3)}。播種性骨髄癌症は、骨髄転移の一病型であるが⁴⁾、胃癌を原発とすることが多く、進行癌だけでなく、早期癌に併発する場合もある^{5,6)}。今回、早期胃癌術後に経過良好と考えられていたが、播種性骨髄癌症により脳塞栓症を繰り返した症例を経験したため報告する。

症 例

症例：67歳，女性

主訴：呂律が回らない

既往歴：早期胃癌（2016年5月腹腔鏡下噴門側胃切除＋D1郭清術 Stage IA，低分化腺癌＋印環細胞癌），子宮筋腫（2004年子宮全摘＋両側付属器切除術），胆石症，虫垂炎。

内服薬：なし。

嗜好：喫煙なし，飲酒 機会飲酒。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2017年3月某日，起床時に呂律が回らないことを自覚した。症状が改善しないため，16時23分に受診した。初診時の血圧146/121 mmHg，脈拍106/分・整，その他の一般

身体所見に異常を認めなかった。神経学的には意識清明で，軽度の構音障害を認めた（NIH Stroke Scale 1）。

検査所見：血算は正常，凝固能ではDダイマー（2.7 μg/ml）が高値，生化学ではLDH（284 IU/l）とALP（391 IU/l）の上昇を認めた。心電図は洞調律で，胸部レントゲンは異常を認めなかった。頭部CTでは両側大脳深部白質に軽度の慢性虚血性変化を認めた。頭部MRIは右中心前回と右小脳に拡散強調画像で高信号域を認めた（Fig. 1A）。頸動脈エコーではプラークや狭窄性変化は認めず，血流パターンに異常はなかった。

経過：入院時より未分画ヘパリン1万単位/日の持続静注を開始した。ホルター心電図，経胸壁および経食道心エコー，下肢静脈エコーで塞栓源性疾患は認められなかった。入院後に神経症候の増悪はなく，軽度の構音障害が残存した。第13病日に未分画ヘパリン持続静注を終了後，第14病日からリバーロキサバン15 mg/日内服を開始し，自宅へ退院した。しかし，退院2日後の第16病日に左上肢の一過性の違和感を認めたため再入院した。血液検査では，前回入院時と同様，Dダイマー（4.4 μg/ml），LDH（263 IU/l），ALP（488 IU/l）の上昇を認めた。腫瘍マーカーではCA19-9（28 IU/l），CEA（0.7 IU/l），CA125（5 IU/l）は正常であった。頭部MRIで両側大脳皮質および左小脳に拡散強調画像で散在性の高信号域を認めた（Fig. 1B）。同日よりアルガトロバン60 mg/日の持続静注を開始し，第20病日から未分画ヘパリン1万単位/日の持続静注に変更した。再度，心電図，ホルター心電図，頸動脈エコー，経胸壁および経食道心エコー，下肢静脈エコー

*Corresponding author: 京都第二赤十字病院脳神経内科 [〒602-8026 京都市上京区釜座通丸太町上ル春帯町355-5]

¹⁾ 京都第二赤十字病院脳神経内科

(Received October 22, 2019; Accepted December 17, 2019; Published online in J-STAGE on March 31, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001384

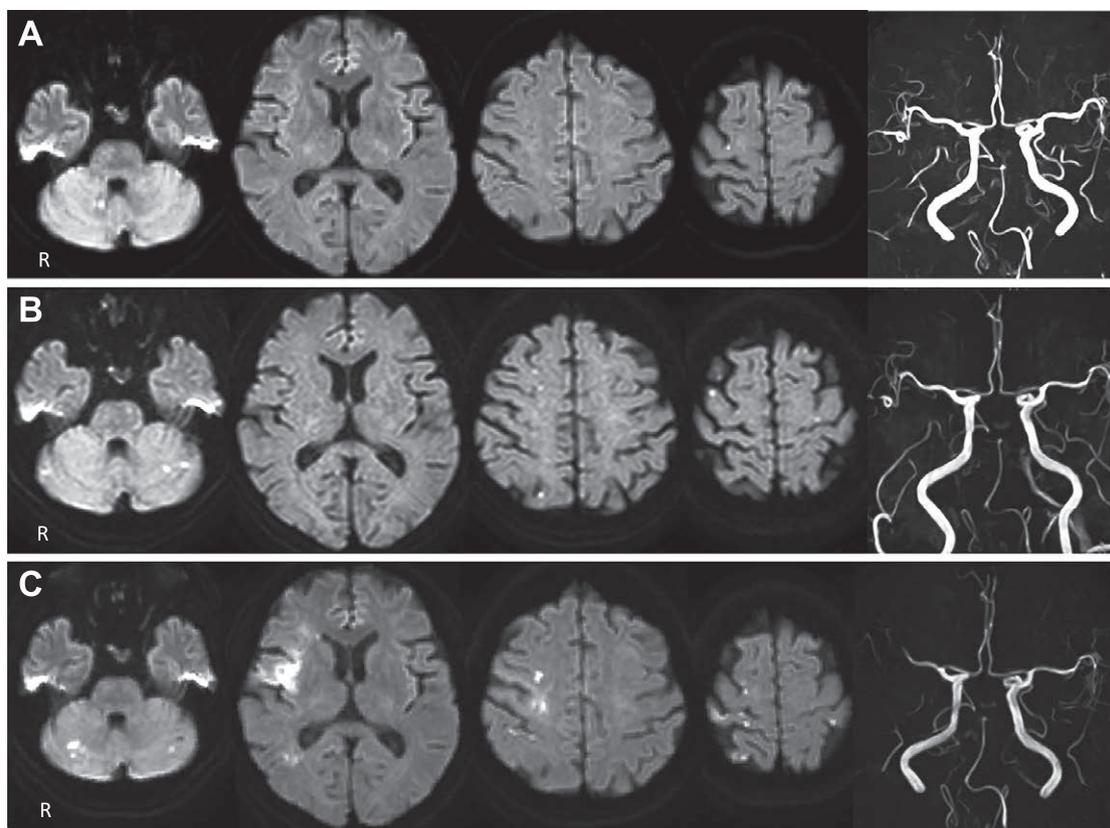


Fig. 1 Brain MR diffusion-weighted imaging (DWI) and angiography (MRA) on Days 0, 16, and 27.

Axial DWI showed acute multiple small infarcts in the right middle cerebral artery (MCA) and right posterior inferior cerebellar artery (PICA) territory on Day 0 (A), and in the bilateral MCAs and the left PICA territory on Day 16 (B). In addition to the small infarcts in the left MCA and the bilateral PICA territory, acute cerebral infarcts with arterial occlusion were found in the right MCA territory on Day 27 (C).

で塞栓源検索を行ったが異常所見は認められなかった。また、胸・腹部造影CT、上部消化管内視鏡を施行し、婦人科系悪性腫瘍の検索も行ったが、腫瘍性病変は認められなかった。第16病日以降、症候性再発なく経過していたが、第26病日の血液検査では、Dダイマー (10.3 $\mu\text{g/ml}$)、LDH (303 IU/l) がさらに上昇するとともにALP (928 IU/l) が増加し、第27病日の朝7時には意識障害、構音障害、左半側空間無視、右への眼球共同偏倚、顔面を含む左片麻痺が出現した (NIH Stroke Scale 15)。頭部MRIでは右中大脳動脈領域に拡散強調画像で高信号域を認め、頭部MRAでは右中大脳動脈M1部閉塞を認めた (Fig. 1C)。経皮的脳血栓回収術により部分再開通 (TICI grade 2b) を得 (Fig. 2)、神経症候は改善した (NIH Stroke Scale 4)。回収した血栓は白色調の栓子であった。また、病理組織診断では血小板やフィブリンの凝集が主体の血栓であり、腫瘍細胞は認めなかった。未分画ヘパリン投与下で脳梗塞が再発したことに加え、血小板数の減少 ($9.8 \times 10^4/\mu\text{l}$) を認めたことから、ヘパリン起因性血小板減少症の合併を考慮して、未分画ヘパリンの投与を中止し、アルガトロバン 60 mg/日の持続静注へ変更した。翌第28病日に血管内治療のために留置した大腿動脈のシースを抜去したところ止血が困難となり、アルガトロバンを 50 mg/day へ減量し調整した。

その後、血小板数の減少、抗血栓薬の長期投与による出血リスクなどを考慮して、アルガトロバンは 25 mg/day まで減量した。

しかしながら、第30病日には急性心筋梗塞 (左前下行枝 #8 閉塞) を併発し、その後も第36病日、第38病日、第45病日に脳梗塞を再発した。血液検査では、CA19-9の上昇 (第34病日、83 IU/l)、Dダイマーの著しい増加 (第36病日、55.7 $\mu\text{g/ml}$) を認めたため、第40病日にPET-CTを用いて全身の腫瘍検索を追加したところ、脊椎を中心に骨への集積亢進を認めた (Fig. 3)。第41病日に左腸骨稜で施行した骨髄生検の病理所見が、2016年に切除された胃癌の病理所見と一致したため (Fig. 4)、本症例は早期胃癌に伴う播種性骨髄癌による脳塞栓症と確定診断した。血小板減少は、HIT抗体が陰性であったこともふまえて、DICの合併あるいは骨髄腫癌による骨髄抑制によるもの推察された。アルガトロバンを継続しながら、第55病日から化学療法 (メトトレキサート/フルオロウラシル、3クール) を開始し、その後は脳梗塞再発を認めなかった (Fig. 5)。第105病日に自宅退院し、第206病日に全身状態が悪化して他院ホスピスに入院し、翌第207病日に死亡した。

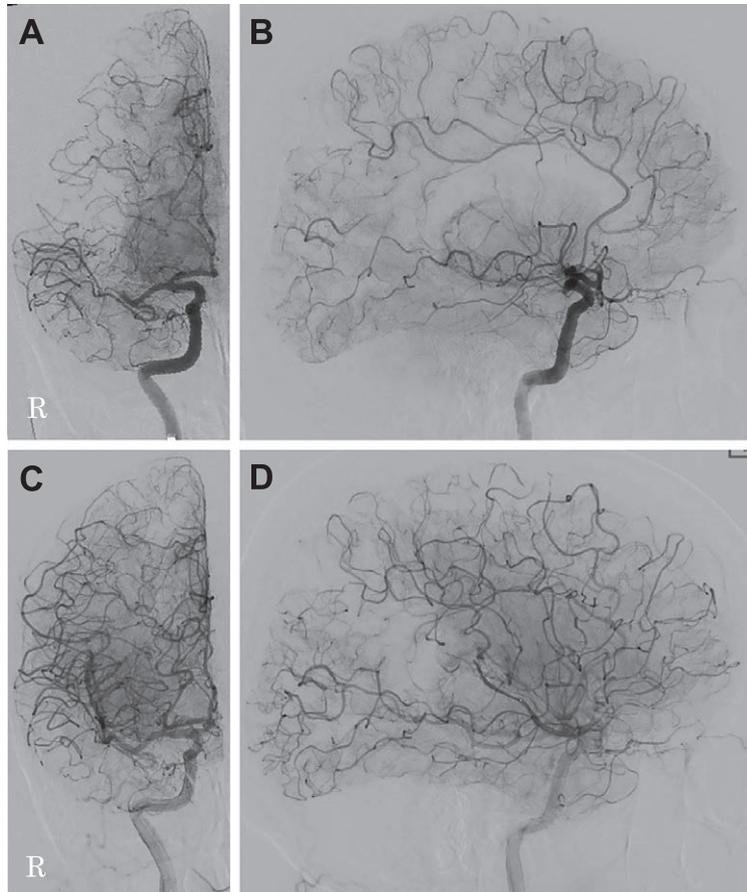


Fig. 2 Digital subtraction angiography of the right internal carotid artery on Day 27.

Angiography confirms right middle cerebral artery (MCA) occlusion at the distal M1 segment (lateral view, A; anteroposterior view, B). She underwent mechanical thrombectomy with partial recanalization of the right MCA (lateral view, C; anteroposterior view, D).

考 察

本症例は、早期胃癌に伴う播種性骨髄癌症により発症した脳塞栓症である。経食道心エコーを含めた塞栓源検索では原因を特定できず、上部内視鏡検査や胸・腹部造影CTでは局所再発やリンパ節転移を示唆する所見は得られなかったが、骨髄生検により早期胃癌に伴う播種性骨髄癌症と診断した。骨髄癌症の進行に伴う著しい過凝固状態により、未分画ヘパリン、その他の抗凝固療法に抵抗して脳塞栓症を繰り返し、急性心筋梗塞も併発したが、化学療法により死亡まで約5カ月間、脳塞栓症を再発することはなかった。

原因が特定できない脳塞栓症は、近年、塞栓源不明脳塞栓症 (embolic strokes of undetermined source; ESUS) と呼ばれるが、本症例も骨髄生検を行うまでは原因を特定できなかったことから ESUS に該当した。一般に、ESUS の原因として、低リスク塞栓源性心疾患、潜在性発作性心房細動、悪性腫瘍、大動脈弓部粥腫、潰瘍を伴う非狭窄性頸動脈プラーク、奇異性脳塞栓が鑑別に挙がる⁷⁾。中でも新規抗凝固薬の適応をめぐって潜在性発作性心房細動が注目されているが、入院中の心電図モニターと2回のホルター心電図では発作性心房細動

を検出しなかった。また、本症例は両側大脳半球と小脳に梗塞巣を認めたことから頸動脈病変は否定的であり、2回の経胸壁および経食道心エコーにより、低リスク塞栓源性心疾患、大動脈弓部粥腫、奇異性脳塞栓の可能性は考えにくく、早期胃癌の既往があることから、悪性腫瘍に関連した塞栓症を想定して徹底した原因検索を行った結果、播種性骨髄癌症が脳塞栓症の原因と判明した。脳梗塞を契機に播種性骨髄癌症と診断した報告は過去に無く、本症例は ESUS を診療するうえで貴重な例と言えるであろう。

播種性骨髄癌症は、転移癌の一病型として林らが提唱した概念であり、びまん性浸潤性骨髄転移と出血症状 (disseminated intravascular coagulation (DIC) や microangiopathic hemolytic anemia (MHA)) を特徴とし、発症後の病態変化は急激で予後は不良である⁴⁾。胃癌の骨転移の頻度は、乳癌、前立腺癌、腎癌、肺癌に比べて少なく、山村らは胃癌治癒切除2,235例中、骨転移は26例 (1.2%)、うち骨髄転移は6例 (0.3%) と報告している⁸⁾。一方、播種性骨髄癌症の原発は90%以上を胃癌が占める⁴⁾。また、胃癌が本邦で最も罹患率の高い悪性腫瘍であり、男性で最多、女性では乳癌、大腸癌について多く、胃癌罹患患者数は134,650例にもものぼることを

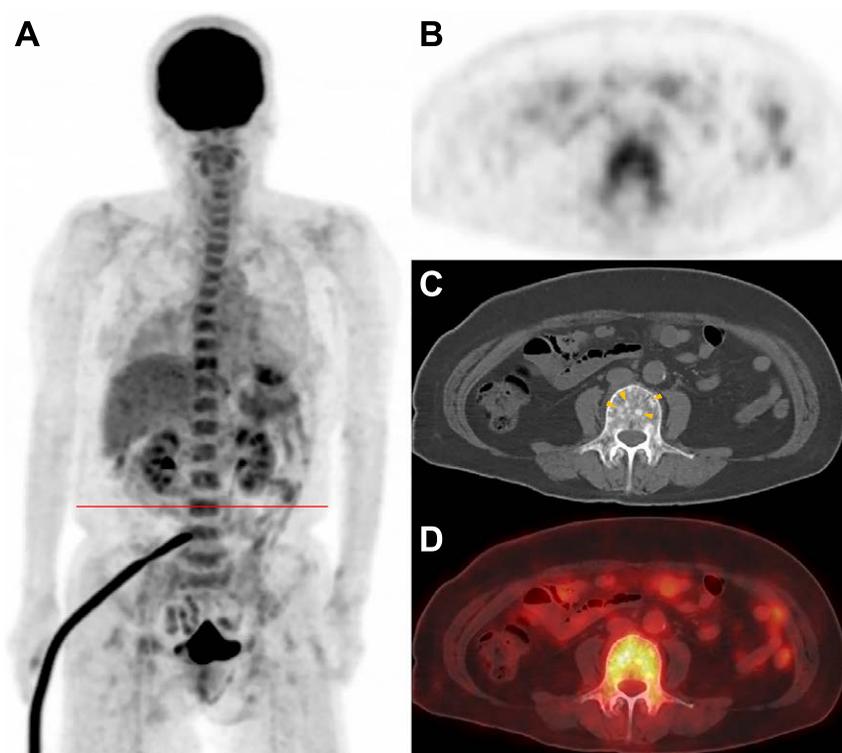


Fig. 3 ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT on Day 40.

Maximum intensity projection image (A) showed increased FDG-uptake in the skelton, mainly in the vertebral bodies, and normal FDG-uptake in the lungs and the liver. Axial PET (B), axial CT (C), and fused axial PET/CT (D) images at the level of the third lumbar vertebra (red line) revealed that the vertebral body with small osteoblastic deposits (arrowheads) had increase in uptake of FDG PET.

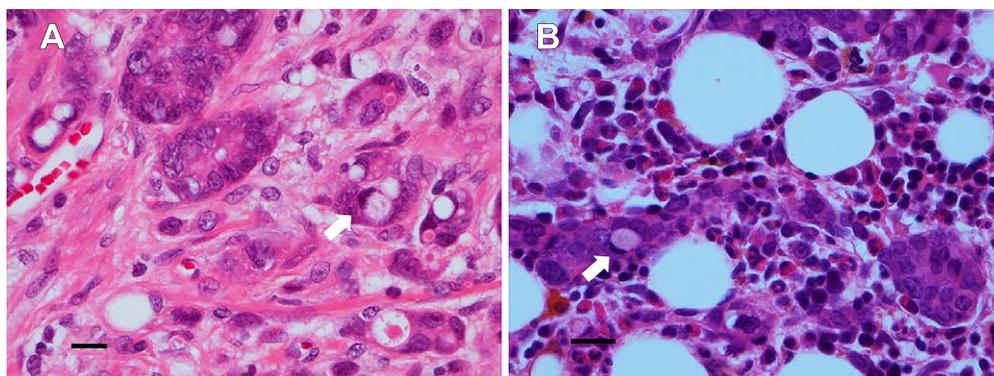


Fig. 4 Photomicrograph of the resected specimen of the stomach (A), and the bone marrow biopsy (B).

Poorly differentiated adenocarcinoma, containing signet ring cells (arrows) were observed in both tissues from the stomach and bone marrow. (Hematoxylin and eosin-stained sections, $\times 400$, Bar = 20 μm).

考慮すれば⁹⁾¹⁰⁾, 胃癌に伴う播種性骨髄癌症の症例数は少なくないと推測される。殆どは進行胃癌に併発するが, 早期胃癌に併発する報告もあり⁵⁾⁶⁾, 本症例のように組織型が低分化腺癌や印環細胞癌の場合は, 早期胃癌であっても骨髄癌症を引き起こす可能性を念頭に置く必要がある。また, 本症例は術後1年以内の再発であったが, 術後10年以上経って骨髄癌

症を発症した例もあり¹¹⁾, 癌の進行度に関わらず, 術後の経過が良好であっても, 組織型が低分化である場合は注意が必要である。血液検査では, 早期からALP値が上昇するとされ⁵⁾, 本症例でも腫瘍マーカー(CA19-9)の上昇に先行してALP値の上昇を認めた。画像診断は, 骨シンチグラフィーが有用とされるが⁵⁾, 本症例ではPET-CTが有用であった。化学療法に

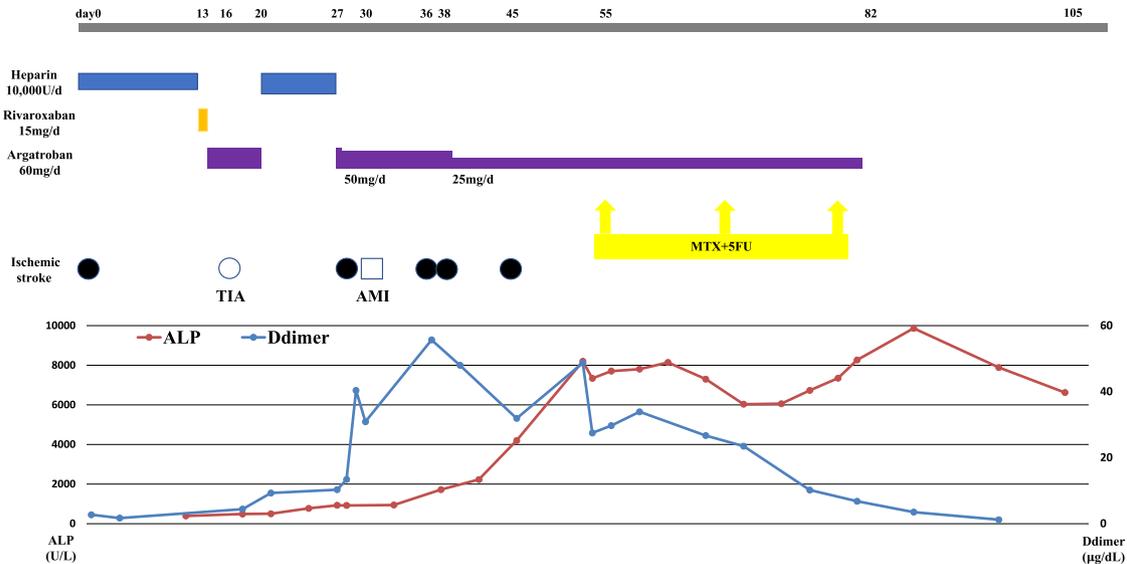


Fig. 5 Clinical course.

Anticoagulant therapy was administered immediately after admission. Once TIA occurred, she had a sequence of ischemic events. Meanwhile, a significant rise of D-dimer levels was observed and ALP levels gradually increased. After chemotherapy commenced on Day 55, the D-dimer levels slowly decreased, and there was no further stroke. She eventually returned to her home on Day 105. ALP: alkaline phosphatase, AMI: acute myocardial infarction, 5FU: 5-Fluorouracil, MTX: methotrexate, TIA: transient ischemic attack.

より DIC からの離脱と生存期間の延長が期待できるため¹²⁾, 治療機会を逸することなく診断することが重要である. 本症例でも化学療法開始後に塞栓症の再発を抑制することができた.

結 語

早期胃癌に伴う播種性骨髄癌症により脳塞栓症を繰り返した 1 例を経験した. 早期胃癌の既往を有する ESUS 症例において, 特に組織型が低分化腺癌や印環細胞癌の場合は播種性骨髄癌症の鑑別を念頭に ALP 値の上昇に注意して経過観察することが望ましい.

謝辞: 骨髄生検および病理診断についてご教授いただいた当院血液内科 隄 康彦先生, 病理診断部 桂 奏先生, 化学療法を実施いただいた当院消化器内科 河村 卓二先生に深謝いたします.

※著者全員に本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

文 献

- Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007;110:1723-1729.
- 赫 洋美, 内山真一郎, 岩田 誠. がん治療と脳血管障害. *Brain Nerve* 2008;60:143-147.
- 赤塚和寛, 服部直樹, 伊藤瑞規ら. 当院での Trousseau 症候群 40 例の臨床的特徴. *脳卒中* 2018;40:421-426.
- 林 英夫, 春山春枝, 江村芳文ら. 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 との関連について—. *癌の臨床* 1979;25:329-343.
- Kobayashi M, Okabayashi T, Sano T, et al. Metastatic bone cancer as a recurrence of early gastric cancer—characteristics and possible mechanisms. *World J Gastroenterol* 2005;11:5587-5591.
- 木下晃吉, 穂苅厚史, 中尾 裕ら. IIc 型早期胃癌に伴う播種性骨髄癌症の 1 例. *日本消化器内視鏡学会雑誌* 2010;52:44-50.
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429-438.
- 山村義孝, 紀藤 毅, 山田栄吉. 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* 1985;18:2288-2293.
- 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン. 第 4 版. 東京: 金原出版株式会社; 2014. p. 2.
- 全国がん罹患数 2016 年速報 [Internet]. 東京: 厚生労働省 [cited 2019 Aug 14]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000468976.pdf>
- 松井将太, 岡田俊彦, 柿本一城ら. 胃癌術後 13 年で発症し, 急激な経過をたどった播種性骨髄癌症の 1 例. *日内会誌* 2016;105:1435-1442.
- Hironaka S, Boku N, Ohtsu A, et al. Sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy for gastric cancer patients with bone metastasis. *Gastric Cancer* 2000;3:19-23.

Abstract**Recurrent cerebral embolism due to the disseminated carcinomatosis of bone marrow with early gastric cancer**

Daisuke Nakashima, M.D.¹⁾, Eijirou Tanaka, M.D.¹⁾, Takehiro Yamada, M.D.¹⁾, Yuta Kojima, M.D.¹⁾, Takamasa Kitaoji, M.D.¹⁾ and Yoshinari Nagakane, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto Second Red Cross Hospital

A 67-year-old woman who had undergone laparoscopic proximal gastrectomy for early gastric cancer 10 months previously was admitted to our hospital due to dysarthria. Brain MRI demonstrated acute multiple small infarcts in the right middle cerebral artery (MCA) and the right posterior inferior cerebellar artery (PICA) territory, and she was diagnosed as embolic stroke. Anticoagulant therapy did not prevent further ischemic stroke. No embolic sources were detected by MR angiography, carotid duplex sonography, transthoracic and transesophageal echocardiography, and Holter electrocardiography. We also performed upper gastrointestinal endoscopy and contrast-enhanced CT of the thoracoabdominal area, but there was no evidence of local recurrence or lymph node metastases of gastric cancer. As the ALP and D-dimer levels were gradually increasing, we performed PET/CT, which revealed fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in the vertebra bone, and disseminated carcinomatosis of bone marrow with early gastric cancer was diagnosed after bone marrow biopsy on Day 41. After undergoing chemotherapy, she had no further stroke and died on Day 207.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:272-277)

Key words: recurrent stroke, embolic strokes of undetermined source (ESUS), Trousseau syndrome, gastric cancer, disseminated carcinomatosis of bone marrow
