

原発不明縦隔リンパ節転移腺癌の 1 治験例

本邦報告例 21 例の検討

A Case Report of Adenocarcinoma of Unknown Origin Metastatic to the Mediastinal Lymph Nodes with a Review of 21 Cases Reported in Japan

守尾 篤, 宮元秀昭, 泉 浩, 王 志明, 山崎明男, 細田泰之

要旨: 縦隔リンパ節転移のみを認めた稀な原発不明腺癌の 1 例を経験した。症例は 35 歳, 男性。咳嗽, 発熱を主訴に近医を受診し, 胸部 CT にて中縦隔腫瘍の診断で当科紹介入院。胸骨正中切開下に腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は径 7cm 大であり, 右 #2, #3, 右 #4 リンパ節が一塊となったものであった。術中迅速病理診断は低分化型腺癌リンパ節転移であったため両側縦隔郭清を施行し右 #1 リンパ節にも転移を認めた。術後の全身検索にて明らかな原発巣を確認できなかった。術後早期に右頸部に再発したため右頸部郭清を施行し放射線治療 (50Gy) を追加した。再切除後 27 カ月間経過した現在, 再発や原発巣出現の徴候なく健在である。本症例は稀な T0N2M0 原発性肺癌が考えられ, 今後も全身検索を含めた厳重な経過観察が必要である。縦隔リンパ節転移のみを認めた原発不明癌は本邦では自験例を含め 21 例であり, 完全切除により予後が向上すると考えられた。

〔肺癌 41 (1) 73~78, 2001, JJLC 41 : 73~78, 2001〕

Key words: Adenocarcinoma of unknown origin, Mediastinal lymph nodes metastasis, T0 lung cancer

はじめに

原発不明癌の頻度は臨床的には全癌の 0.5~6.7%^{1)~3)}とされているが, 縦隔リンパ節転移のみの症例は比較的稀である。今回原発不明縦隔リンパ節転移癌切除後に早期に頸部再発し, 再切除後 27 カ月間無再発生存している 1 例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 35 歳, 男性。

主訴: 咳嗽, 発熱。

既往歴・家族歴: 特記すべきこと無し。

喫煙歴: 40 本 × 26 年間。

現病歴: 1998 年 4 月頃より咳嗽, 発熱が出現し, 近医を受診した。胸部 X 線検査にて右上肺野縦隔側に異常陰影を指摘され, 6 月 15 日精査加療目的に当科に紹介入院した。

入院時現症: 身長 180cm, 体重 61.4kg, 体温 37.4, 血圧 130/70mmHg, 脈拍 80/分, 整。胸部聴診上異常を認めず, 右頸部に可動性良好な米粒大のリンパ節を認めた。

Table 1. Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Tumor marker	
WBC	7,900 / μ l	CEA	2.2 ng/ml
Hb	11.6 g/dl	CA19-9	7.0 U/ml
Ht	36.3 %	AFP	4.0 ng/ml
Plt	453 × 10 ³ / μ l	hCG	2.0 mIU/ml
ESR	116 mm/h	SLX	30 U/ml
Blood chemistry		NSE	
TP	8.4 g/dl	proGRP	5.7 pg/m
GOT	15 IU/l	Pulmonary function test	
GPT	20 IU/l	VC	4.53l (96.4%)
LDH	457 IU/l	FEV _{1.0}	3.62l (80.4%)
BUN	9 mg/dl		
Cr	0.6 mg/dl		
Na	137 mEq/l		
K	4.4 mEq/l		
Cl	100 mEq/l		
CRP	4.7 mg/dl		
thyroglobulin	35 ng/ml		

入院時検査所見 (Table 1): 軽度の貧血を認め, CRP 4.7mg/dl, 血沈 116mm/h と炎症反応陽性であった。腫瘍マーカーはいずれも正常範囲内であったが, サイログロブリンが軽度上昇していた。呼吸機能, 血液ガス検査は異常なかった。

胸部 X 線像 (Fig. 1): 右上肺野縦隔側に境界明瞭な長円形の腫瘍陰影を認めた。

順天堂大学胸部外科

別刷請求先: 守尾 篤 順天堂大学胸部外科

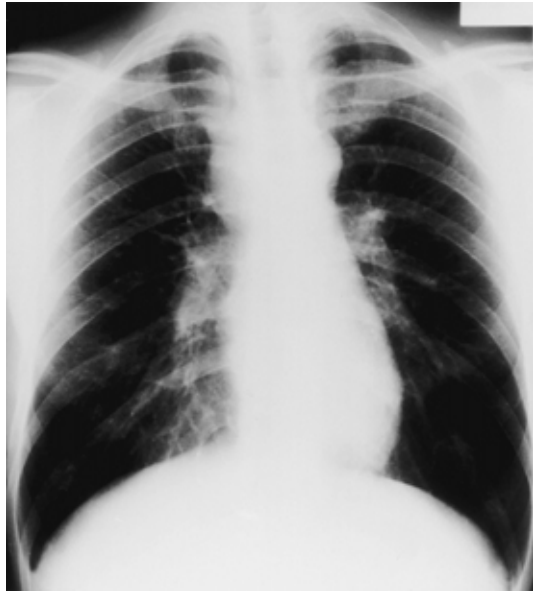
〒113-0033 東京都文京区本郷 3-1-3

TEL: 03-3813-3111

e-mail: morio.a@topaz.oce.ne.jp

胸部 CT (Fig. 2) : 中縦隔に 6 × 4cm 大の内部均一な類円形腫瘍を認め、気管及び上大静脈を圧排していた。肺野および肺門部には異常所見を認めなかった。

Fig. 1. Chest X-ray film on admission showing a well-defined mass shadow on the right side of the mediastinum.



気管支鏡所見：気管壁の圧排像を認めたが、可視内に粘膜病変や腫瘍を認めなかった。

⁶⁷Ga シンチグラム：中縦隔腫瘍に一致してシンチの取り込み像を認めた。

以上より中縦隔腫瘍の診断で 1998 年 6 月 19 日手術を施行した。

手術所見 (Fig. 3A , B) : 胸骨正中切開で開胸し胸腺に

Fig. 2. Chest CT image revealing a mass shadow at the right #2, #3 lymph nodes, compressing the trachea and superior vena cava.

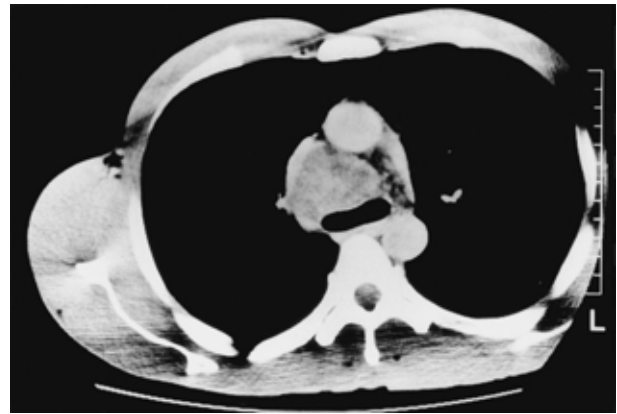


Fig. 3. An enlarged mediastinal lymph node (arrows) was surrounded by the superior vena cava and trachea.

BCA, V : brachiocephalic artery, vein
SVC : superior vena cava, PN : phrenic nerve
Ao. : aorta Tr : trachea

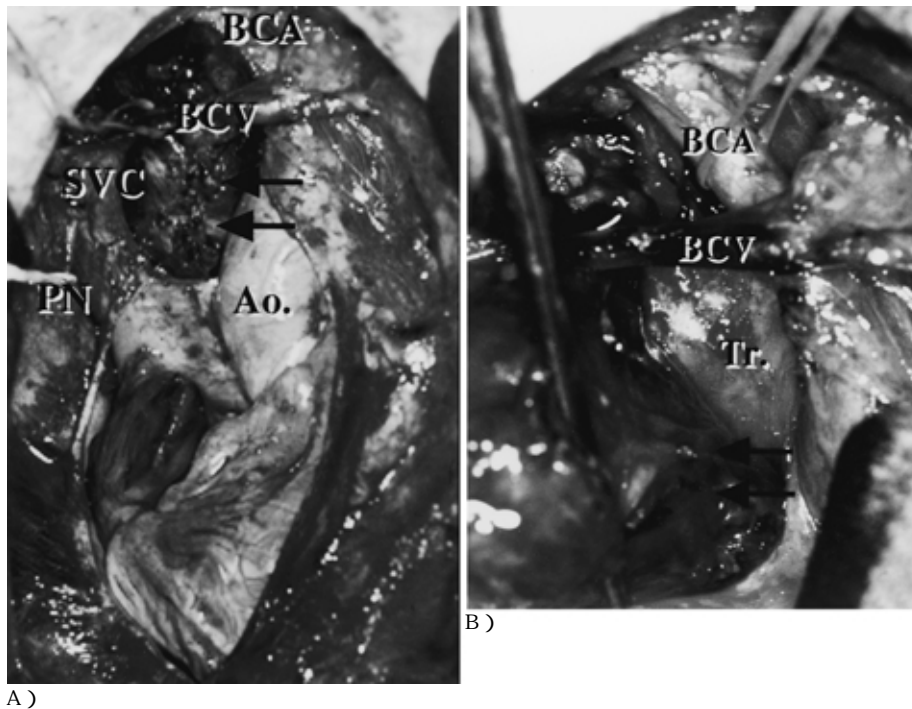
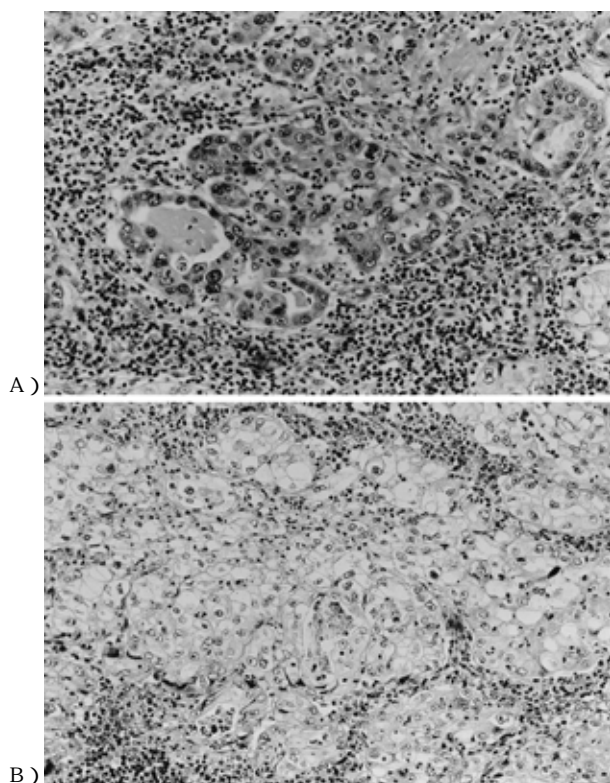


Fig. 4. A) The pathological diagnosis of the resected specimen was poorly differentiated adenocarcinoma with partial tubular formation (HE, $\times 20$)
B) Other fields of the tumor showing polygonal cell nests with clear cytoplasm (HE, $\times 20$)



は異常所見を認めず、また心嚢後壁を切開し腫瘍を露出したが胸腺との連続性も認めなかった。腫瘍は径約7cm大で右#2, #3, 右#4リンパ節が一塊となったものであった。気管, 上大静脈, 右主肺動脈に強固に癒着していたが浸潤を認めず、鋭的に剥離して完全切除した。迅速病理診断では低分化型腺癌リンパ節転移であったため両側縦隔郭清を施行した。右#1リンパ節も3cm大に腫大し甲状腺下極のレベルまで達していたが、甲状腺右葉との連続性や甲状腺自体の病変も認めなかった。また開胸審査したが、明らかな肺内及び肺門部病変を確認できなかった。

病理所見 (Fig. 4A, B): 切除した腫瘍は、 $7.6 \times 7.5 \times 5.5$ cm大の被膜を有する炭粉沈着著明なリンパ節であった。H-E染色では、好酸性又は明るい胞体と大型で不整な核をもつ腫瘍細胞がnestを形成して、リンパ組織内に増殖していた。右#1リンパ節にも同様の組織像を認めた。また免疫組織学的検索では、PAS染色陽性で、上皮マーカーのEMA, CEA, AE-1に陽性であった。リンパ球マーカーのLCAに陰性であり、その他HCG, AFP, PSAに陰性であった。以上より、病理診断は低分化型腺癌リンパ節転移とした。

術後に全身検索として耳鼻科領域を含む頭頸部、腹部骨盤、胸部の精査を行ったが、画像上明らかな原発巣を確認できなかった。右頸部に弾性硬の、術前と比べ急速に増大した径2.5cm大のリンパ節が出現したため1998年7月7日右頸部郭清を施行した。病理組織像にて右中内深頸リンパ節に上記と同様の低分化型腺癌を認めた。

術後経過は良好で、咳嗽や発熱の自覚症状は消失し、炎症反応も正常化した。補助治療として放射線治療(5 Gy)を施行し、切除後27カ月間経過した現在再発あるいは原発巣出現の徴候なく健在である。

考 察

原発不明癌とは臨床的に転移巣の治療開始時点で原発巣が発見されていない症例であり、その頻度は癌患者全体の0.5~6.7%¹⁾⁻³⁾と報告されている。またDidolkarら³⁾によると原発不明癌の初発部位は肺、頸部リンパ節、骨が多く、組織型は腺癌、未分化癌、扁平上皮癌の順に多いとしている。自験例のように縦隔リンパ節が原発不明癌の初発部位になるのは、Holmesら¹⁾によると686例の内9例(1.5%)と比較的稀である。

原発不明縦隔リンパ節転移癌(肺門病変を認めない)の本邦報告例は自験例を含めて21例であった⁴⁾⁻¹⁰⁾(Table 2)。年齢は34~74歳(平均58.0歳)、男性13例、女性8例。病変部位は右縦隔18例、左縦隔2例、両側縦隔1例で、圧倒的に右縦隔に多かった。右上中縦隔から右頸部にかけて進展した原発不明リンパ節転移癌の報告例は、陳ら⁸⁾と自験例の2例のみであった。組織型は腺癌7例、扁平上皮癌6例、大細胞癌3例、腺扁平上皮癌2例、小細胞癌1例、明細胞癌1例、不明1例であった。

治療に関しては、切除例は20例であり完全切除を治療の第一選択とする意見が大半を占めていた。Didolkarら³⁾も原発不明癌全体の治癒切除例の5生率は33.5%であり、放射線治療や化学治療でCRを得た群より良好であったと報告している。また術後化学治療は切除例20例中7例に行われ、再発を来したのは1例のみであった。それに対し術後化学治療を施行しなかった12例中5例が再発していることから、術後化学治療は再発防止に寄与している可能性が示唆された。一方術後放射線治療は再発防止に寄与しているとはいえなかった。自験例では術後肝機能が悪化し、また化学治療の承諾を得られなかったため術後放射線治療を施行した。

術式については議論の余地がある。第1に切除例の内、縦隔郭清が8例、腫瘍切除が12例と後者の方が多い傾向にあった。しかし根治性をより高めるには、後述するT0肺癌を疑い肺のリンパ流路¹¹⁾を考慮した系統的縦隔郭清が必要と考えられる。第2に肺葉切除の3例はいずれも術後再発しており、必ずしも予後が向上していなかった。縦隔のみにリンパ節癌を認め肺門には病巣を認

Table 2. Cases of mediastinal lymph node metastases of unknown origin reported in Japan

case	Author	Age	Sex	Side	Histology	Size(cm)	Therapy	Outcome	Comment
1	Nanashima	1990	59	F	right	adsq	5.6×6.0	RE + RT	18M(DF)
2	Nanashima	1990	62	F	right	ad(sig)	3.0×2.0	RE + CT	4M(DF)
3	Morita	1992	56	M	right	M/D sq	4.0×3.0×2.7	Lob.+ MD	27M died rec(+)
4	Oka	1992	44	M	right	adsq	7.0×4.5×3.0	RE + RT	unknown
5	Masaki	1992	44	M	right	P/D ad	6.8×5.5×4.0	RE + CT + RT	116M(DF)
6	Kasashima	1993	41	M	right	large	8.0×4.5×2.7	MD + CT	47M(DF)
7	Sawada	1994	67	F	right	P/D ad	3.0	MD + CT	23M(DF)
8	Uchida	1994	53	M	right	unknown	6.0×5.0×4.0	RE + CT	30M(DF)
9	Kohdono	1995	67	M	left	large	6.5×6.0×3.5	RE + RT	9M died multiple meta.
10	Kohdono	1995	58	F	left	large	5.0×4.0×3.5	Lob.+ MD + RT	6M rec. rec. in mediastinum
11	Isobe	1996	72	M	right	small	6.0	RE + CT	25M(DF)
12	Kita	1996	61	M	right	P/D ad	7.0×5.0×4.0	Lob.+ MD + CT	23M died 18M primary appeared (lung)
13	Hatooka	1996	61	M	right	M/d ad	5.0	RE	86M died 58M brain meta.
14	Yodonawa	1996	65	F	right	W/D sq	4.7×2.8×2.6	MD + RT	12M(DF)
15	Hatooka	1996	62	F	right	M/D sq	5.0	RE	35M(DF)
16	Satou	1997	74	F	right	M/D sq	6.0×3.4×3.1	RE	6M(DF)
17	Ota	1997	46	M	right	P/D sq	8.0×5.0×4.0	CT + RT + RE	6M(DF) preoperative chemoradiotherapy
18	Chen	1999	58	M	bilateral	P/D ad	unknown	CT + RT	33M partial response
19	Chen	1999	68	M	right	sq	unknown	MD + RT	20M died 14M primary appeared (lung)
20	Chen	1999	65	F	right (+ neck)	clear cell carcinoma	unknown	RE	51M(DF) neck biopsy
21	present case	35	M	right (+ neck)	P/D ad	#2, #3, #4 : 7.6×7.5×5.5 #1 : 3.0×2.0×1.8 neck : 3.0×2.0×1.0	MD + ND + RT	27M(DF)	

Abbreviations : adsq : adenosquamous carcinoma, ad : adenocarcinoma sq : squamous cell carcinoma, RE : tumor resection, RT : radiotherapy, CT : chemotherapy, Lob. : lobectomy, MD : mediastinal lymph node dissection, ND : neck lymph node dissection, DF : disease free, rec : recurrence, meta. : metastasis

めない場合には安易な肺葉切除を避けるべきであると考えられる。第3に左縦隔発生例の2例は特に予後が悪いが、その理由として側方開胸のアプローチでは上行大動脈が視野の妨げとなり気管周囲の郭清が不完全になりやすいため、また対側縦隔を上行する左肺からのリンパ流路¹¹⁾を考慮すると対側縦隔に微小リンパ節転移巣を残す可能性があるためなどがあげられる。そのため予後向上のためには正中切開アプローチによる両側縦隔郭清が必要と考えられる。このような術式の問題点について今後症例を重ねて検討すべきである。

予後に関しては、13例が非担癌生存中で生存期間は、4～116カ月(平均30.7カ月)と比較的良好であり、真崎ら⁴⁾も同様の報告をしている。それに対して一般の原発不明癌全体の予後は、2年生存率8.7～10.4%、5年生存率2～6%、平均生存期間2～7カ月と極めて不良であり¹³⁾¹²⁾、原発不明縦隔リンパ節転移癌は一般の原発不明癌とは異なる臨床経過をとる。そこで縦隔に発生したリンパ節癌を原発不明癌の転移と捉えるのではなく、縦隔リンパ節に迷入した上皮が癌化した鰓弓性腫瘍と捉えるべきであると真崎ら⁴⁾は提唱している。また縦隔の lymphoepithelial cystic lesion に腺癌が原発した稀な症例報

告¹³⁾もある。しかしながらリンパ節原発癌の証明に必要な遺残性上皮組織を確認したという報告はない⁹⁾⁸⁾。現在のところ縦隔リンパ節原発癌を証明することは困難であると思われる。

原発不明縦隔リンパ節転移癌の一部はT0肺癌と報告されている(case 3, 5, 6, 12, 14, 16, 19)。Didolkarら³⁾が254例の原発不明癌のうち約40%が肺原発であったと報告していることや肺の局所リンパ流路¹¹⁾などを考慮すると、原発不明縦隔リンパ節癌では微小な癌が肺に潜在していると考えざるを得ないのでT0肺癌として扱われている⁴⁾⁸⁾¹⁰⁾。T0肺癌と診断するには、少なくとも画像診断、気管支鏡検査または切除標本から肺内に癌病巣を確認できず、肺以外の他臓器癌のリンパ節転移を厳密に鑑別しなければならない。加藤ら¹⁴⁾は胸郭外から縦隔へのリンパ行性転移経路として以下の3つを推定している。1. 腹部大動脈周囲のリンパ節より横隔膜リンパ網を介する経路、2. 後腹膜リンパ節より胸管を經由し逆行性に流入する経路、3. 頸部リンパ節より逆行性に進展する経路である。また剖検例における縦隔・肺門リンパ節転移癌の胸郭外原発部位として、子宮、乳腺、膀胱、膵臓が多いという報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾。臨床的に縦隔リンパ

節転移癌の原発部位を検索する際には,上記のリンパ流路や臓器に留意することが重要と考えられる.

自験例では,胸部 CT,気管支鏡検査,喀痰細胞診および術中胸腔内審査にて肺癌病巣を確認できなかった.術中所見にて胸腺や甲状腺の原発を否定した.画像上腹部・頭頸部領域にも異常を認めなかった.切除標本の一部の組織像が腎癌の clear cell carcinoma に類似していた (Fig. 4B) が,尿細胞診は Class I,画像上も異常を認めず腎癌転移を否定した.免疫組織学的検索で LCA, HCG, PSA に陰性であったため,悪性リンパ腫,extragonadal germ cell cancer,前立腺癌転移をそれぞれ否定した.また上記の加藤らのリンパ流路¹⁴⁾を考慮すると,原発

不明頸部リンパ節転移癌が逆行性に縦隔へ進展した可能性もあるが,臨床経過から否定的である.むしろ肺の局所リンパ流路¹¹⁾に沿って,右縦隔内に初発して右深頸リンパ節へ上行したとするのが妥当と考えられる.

以上より自験例は T0 肺癌の縦隔リンパ節転移 (TON2 M0) の可能性が高いと考えられた.自験例は頸部郭清後 27 カ月経過しているが,肺内に原発巣と考えられる陰影は出現していない.しかし原発不明縦隔リンパ節癌手術後,14 カ月後⁸⁾,18 カ月後¹⁰⁾に肺内に原発巣と考えられる陰影が出現し切除肺内に癌を確認したという報告があり,今後も厳重な経過観察が必要である.

文 献

- 1) Holmes FF, Fouts TL : Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer* 26 : 816-820, 1970.
- 2) Stewart JF, Tattersall MHK, Woods PL, et al : Unknown primary adenocarcinoma. Incidence of over-investigation and natural history. *Br Med J* 1 : 1530-1533, 1979.
- 3) Didolker MS, Fanous N, Elias EG, et al : Metastatic carcinomas from occult primary tumors. *Ann Surg* 186 : 625-630, 1977.
- 4) 真崎義隆,五味淵誠,田中茂夫,他 : 原発巣不明肺門縦隔リンパ節癌の本邦報告例の検討. *胸部外科* 50 : 743-747, 1997.
- 5) 磯辺 真,那須賢司,矢野秀樹,他 : 原発巣不明肺門縦隔リンパ節小細胞癌の 2 例. *肺癌* 36 : 652, 1996.
- 6) 金子和彦,矢満田健,羽生田正行,他 : 肺門リンパ節のみに癌病巣を認めた原発不明扁平上皮癌の 1 例. *日呼吸会誌* 38 : 39-43, 2000.
- 7) 大田守雄,稲福 斉,兼城隆雄,他 : 原発巣不明縦隔リンパ節癌の 1 例. *肺癌* 37 : 677, 1997.
- 8) 陳 豊史,辰巳明利,新居英二,他 : 縦隔転移で発見された原発巣不明癌の 4 例. *日呼吸会誌* 37 : 1003-1007, 1999.
- 9) 岡 三里,草野昌男,宮坂 隆,他 : 上大静脈症候群を初発症状とした原発部位不明の adenosquamous carcinoma の 1 例. *結核* 7 : 457-462, 1992.
- 10) 北 雄介,近藤大三 : サルコイドーシス合併,原発不明縦隔リンパ節癌切除後 18 ヶ月目に発見された肺癌の 1 例. *日呼外会誌* 10 : 488-493, 1997.
- 11) 羽田圓城 : 肺リンパシンチグラフィによる縦隔内リンパ流路の研究Ⅲ主として正常症例における検討. *日胸* 44 : 17-24, 1985.
- 12) Greager JA, Wood D, Gupta TKD : Metastatic cancer from an undetermined primary site. *J Surg Oncol* 23 : 73, 1983.
- 13) Ishimaru Y, Shinata Y, Ohkawara S, et al : Lymphoepithelial cystic lesion related to adenocarcinoma in the mediastinum. *Am J Clin Pathol* 92 : 808-813, 1990.
- 14) 加藤 収,松島敏春,安達倫文,他 : 胸郭外悪性腫瘍の縦隔・肺門リンパ節転移について. *川崎医学会誌* 10 : 27-32, 1984.
- 15) 鈴木 明,西脇 裕,西条長宏,他 : 転移性肺腫瘍の X 線像 転移の場と進展の様相を中心に. *肺と心* 23 : 244-254, 1976.

(原稿受付 2000 年 10 月 17 日/採択 2000 年 11 月 20 日)

A Case Report of Adenocarcinoma of Unknown Origin Metastatic to the Mediastinal Lymph Nodes with a Review of 21 Cases Reported in Japan

*Atsushi Morio, Hideaki Miyamoto, Hiroshi Izumi, Ohu Tsumin,
Akio Yamazaki and Yasuyuki Hosoda*

Department of Thoracic Surgery, Juntendo University School of Medicine

Background : Metastasis of cancer of unknown origin to mediastinal lymph nodes is rare, and only 20 cases have been reported previously in the Japanese medical literature.

Case : A 35-year-old man was admitted with cough and fever. An abnormal shadow was found on his chest X-ray film. Chest CT demonstrated a large tumor, 7 cm in diameter, on the right side of the middle of the mediastinum, severely adherent to the trachea and superior vena cava. The tumor was resected through median sternotomy. Intraoperative frozen section analysis showed that the mediastinal tumor was the metastatic lymph nodes #2, #3, #4 (poorly differentiated adenocarcinoma), and ND3 α lymph node dissection was performed. Postoperative examination did not detect the primary lesion. On the 18th postoperative day, right neck lymph node dissection was performed because of early recurrence of adenocarcinoma in the lymph node in the right side of the neck. Radiotherapy was given after the operation. The patient is disease free 27 months after the operation, but the primary site has still not been identified. This case was thought to be a very rare case of T0N2M0 lung cancer.

Conclusion : In general, the prognosis is poor for patients with metastatic cancer from an unknown primary site. However, patients with T0 lung cancer, as in this case, might enjoy a better prognosis if complete resection of metastatic lymph nodes is performed.

[JJLC 41 : 73 ~ 78, 2001]
