

原発不明肺門リンパ節癌切除後に 原発巣と考えられる肺腫瘍を切除した 1 例

鈴木喜裕¹・小川伸郎¹・石和直樹¹・伊藤隆明²

要旨 **背景**．われわれは肺門リンパ節癌にて，リンパ節切除後に原発巣を切除した稀な症例を経験したので報告する．**症例**．症例は 41 歳男性．右肺門部リンパ節未分化癌の術後経過観察中，7 年目の CT にて右 S⁶ に小結節を認めたため右肺癌疑いにて 2000 年 1 月 7 日手術を施行した．結節は大きさ約 10 mm で S⁶ に存在し，迅速診断で腺癌と診断され，下葉切除とリンパ節郭清を行った．病理組織学的には中分化腺癌で一部低分化像を示し，前回のリンパ節組織像と類似していた．また免疫染色で，surfactant apoprotein (SA-P) はいずれの腫瘍も陰性，p53 蛋白はいずれの腫瘍も過剰発現が認められた．また肺癌の組織診断マーカーとして有用とされている thyroid transcription factor-1 (TTF-1) はいずれの腫瘍も陽性であった．組織像や免疫染色の結果から臨床所見および経過を考慮すると，今回の病変を原発巣とする肺癌のリンパ節転移と考えられ，病期は pT1N1M0 stage IIA と診断した．肺切除後 2 年になるが無再発生存中である．**結論**．原発不明肺門リンパ節癌に対しての治療としては，積極的にリンパ節切除およびリンパ節郭清を行い，長期にわたる厳重な経過観察を行い原発巣が認められたならば，原発巣の切除を行うことが良いと思われる(肺癌．2002; 42:283-287)

索引用語 原発不明癌，リンパ節転移，肺癌

Resection of A Primary Lung Lesion After Resection of A Malignant Hilar Lymph Node of Unknown Origin

Yoshihiro Suzuki¹; Nobuo Ogawa¹; Naoki Ishiwa¹; Takaaki Ito²

ABSTRACT **Background.** We report a rare case with a sole cancer focus in a hilar lymph node. There are few cases in which a primary lesion was revealed and resected after the removal of a malignant lymph node. **Case.** A 41-year-old man was followed up after resection of a right hilar lymph node with undifferentiated carcinoma and no suspected primary lesion. A thorough systemic examination revealed no primary lesion. Seven years after the resection, a small nodule suspected to be carcinoma 10 mm in diameter in the right lower lobe (S⁶) was detected by CT and operation was performed. On a diagnosis of adenocarcinoma by frozen section examination, we performed right lower lobectomy and lymph node resection. The histopathological examination revealed that the nodule was a moderately differentiated adenocarcinoma with a partial undifferentiated focus, which was similar to the histology of the previously resected lymph node. Immunohistochemical staining showed that both lesions were negative for surfactant apoprotein (SA-P) but were positive for p53 and thyroid transcription factor-1 (TTF-1) a useful diagnostic marker for lung cancer. This appears to indicate that TTF-1 is more sensitive than SA-P in lung tissue. Furthermore, there are few cases of adenocarcinoma compared with the incidence of thyroid cancer and lung cancer. Those histological findings, immunological examinations and clinical findings all suggested that the lung tumor was a stage IIA (pT1N1M0) primary lung cancer

¹ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器外科；² 横浜市立大学第 1 病理．

別刷請求先：鈴木喜裕，神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器外科，〒236-8651 神奈川県横浜市金沢区富岡東 6-16-1．

¹Department of General Thoracic Surgery, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, Japan; and ² First Department of Pathology, Yokohama City University, Japan.

Reprints: Yoshihiro Suzuki, Department of General Thoracic Surgery, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, 6-16-1, Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236-8651, Japan.

Received February 4, 2002; accepted May 22, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

with a lymph node metastasis. This patient is alive without recurrence at 2 years after lobectomy. **Conclusion.** In treating hilar lymph node cancer of unknown origin, we recommend an active approach comprising resection of the lymph node and meticulous long-term follow up. Once the primary lesion is found, it should be resected as well. (*JJLC*. 2002; 42:283-287)

KEY WORDS Unknown origin cancer, Lymph node metastasis, Lung cancer

緒言

右肺門部リンパ節に転移巣を認め、切除後5年5カ月で原発巣を認め、肺切除を施行した稀な症例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症例

症例：41歳男性

主訴：なし

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：虫垂炎、1993年4月右肺門部リンパ節癌の切除。

前回入院時経過：胸部単純X線写真で右肺門部に径35mmの腫瘤影を認めた(Figure 1)。また胸部CTで縦隔条件では上肺静脈の背側、肺動脈の右側に接して35×25mm大のリンパ節の腫大を認めた(Figure 2)。肺野条件ではほかに結節影は認めなかった。その他頭部MRI、腹部CT、骨シンチに異常は認められなかった。このため右肺門部腫瘤の診断で1993年4月15日手術を施行した。手術所見は胸腔内に癒着はなく、胸水も認めなかった。腫瘍は上中葉間に位置し、中間気管支幹、上肺動脈、上肺静脈と癒着していた。腫瘍を切除し迅速診断で悪性リンパ腫疑いと診断された。肺内に結節を認めないため腫瘍切除のみで手術は終了した。病理検査所見はリンパ節の断面は淡黄色調で実質性組織に置換されていた。組織学的には大型多角形の細胞質、大型不整な核、核小体が顕著な上皮性腫瘍細胞が塊状から肉柱状に胞巣を形成しており、アルシアンブルー、PAS染色は陽性であるため腺癌系への分化を伴った未分化癌と診断された(Figure 3)。術後の全身の検索にて原発巣は特定できなかった。このため術後に化学療法(CDDP 100mg, VDS 3mg, MMC 10mg)を2クール施行し、外来にて経過観察とした。

現病歴：右肺門部リンパ節癌の術後経過観察中、5年5カ月後の1998年9月のCTにて右S⁶に小結節を認め、さらに1年後の1999年10月のCTにて増大傾向を認めため、手術目的にて入院となった。

入院時現症：異常所見なし

検査所見：血液生化学検査所見、血液ガス所見、腫瘍マーカー(CEA, SCC, NSE)に異常所見なく、喀痰細胞



Figure 1. Chest X-ray. A mass shadow of 35 mm in diameter was seen in the right hilum plumonis.



Figure 2. Chest CT. The hilar lymph node swelling 35 × 25 mm in diameter was apparent. No nodule was seen in the lung field.

診、喀痰培養は陰性であった。

胸部単純X線写真：異常所見なし

胸部CT：右S⁶に辺縁不整で一部にspiculaを伴う充実性の小結節を認めた(Figure 4)。このため右肺癌疑いにて2000年1月7日手術を施行した。

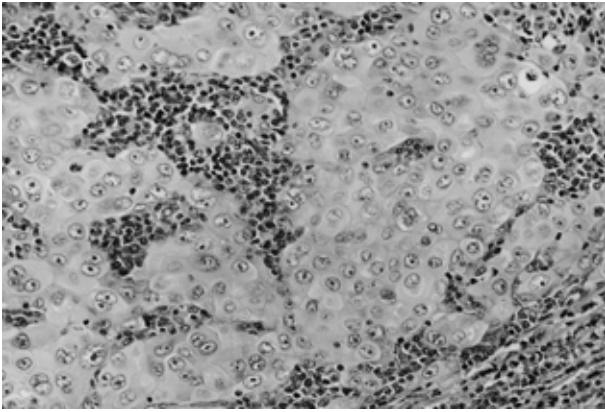


Figure 3. H.E. stain (× 66) of # 10 lymph node. Epithelial tumor cells were seen with large pleomorphic cytoplasm, large irregular nuclei. The tumor was histopathologically anaplastic cell carcinoma with adenomatoid differentiation.

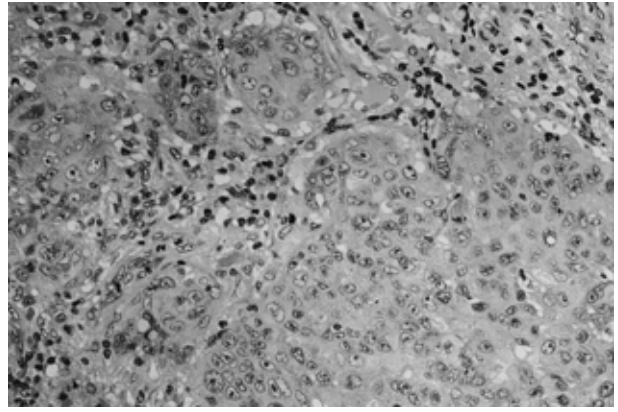


Figure 5. H.E. stain(× 66)of right S⁶ tumor. Histopathologically, the tumor was moderately differentiated adenocarcinoma, similar to the lymph node tissue.



Figure 4. Chest CT. The small nodule was seen in right lower lobe.

手術所見：右後側方切開にて開胸．癒着は前回手術創部以外は軽度で胸水なし．結節は大きさ約 10 mm で S⁶ に存在し，これを部分切除し迅速組織診に提出したところ，中分化型腺癌の診断を得たため，下葉切除とリンパ節郭清（ND2b）を行った．

病理検査所見：組織学的には中分化型腺癌で周辺部は腺管構造，乳頭様構造を示すが，中心部では充実性の胞巣をなし粘液の産生を伴う低分化腺癌の像が見られ（Figure 5），前回のリンパ節癌の組織像と類似していると考えられた．肺癌および前回のリンパ節癌に対し免疫組織学染色を行ったところ，SA-P はいずれの腫瘍も陰性，p53 蛋白は両腫瘍とも過剰発現が認められた．さらに甲状腺や肺の形成に重要な転写因子の thyroid transcription factor-1 (TTF-1) の免疫染色では両者に核の陽性像が見られた（Figure 6）．

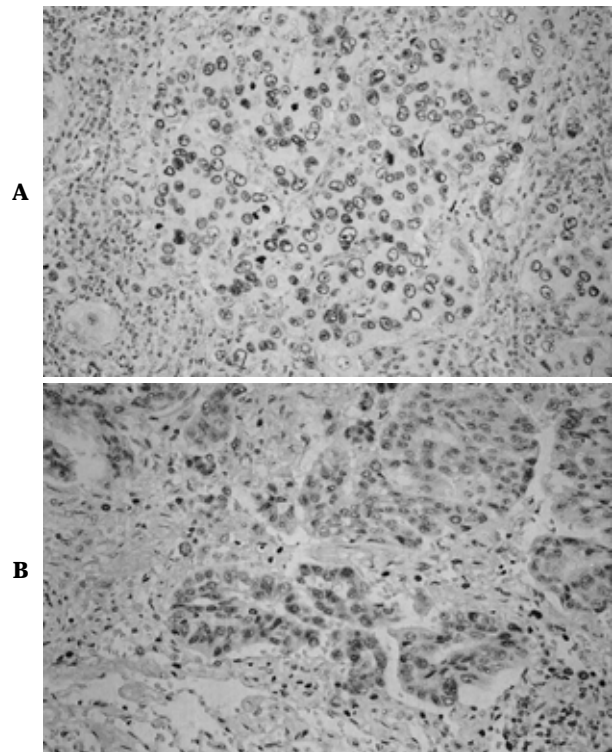


Figure 6. **A.** Immunological stain TTF-1 of lymph node tumor (× 66). The nuclei were positive for TTF-1 stain. **B.** Immunological stain TTF-1 of right S⁶ tumor (× 66). The nuclei were positive for TTF-1 stain.

TTF-1 の染色結果から肺の腫瘍に関しては肺原発あるいは甲状腺由来の癌の転移と考えられ，リンパ節の腫瘍に関しては肺あるいは甲状腺由来の癌の転移が考えられるが，甲状腺に異常の見られないことから，いずれも甲状腺由来は否定的である．一方今回の肺癌の組織像は前

回の粘液産生が見られたリンパ節組織像と類似しており、組織像や免疫染色の結果から両者が同種の癌腫であることが推測され、臨床所見および経過を考慮すると肺癌のリンパ節転移とするのが妥当と考えられる。

以上により今回の病変を原発巣と判断した。前回手術とあわせて病期は、pT1N1M0, stage IIA と診断した。現在術後2年になるが無再発で外来経過観察中である。

考 察

原発不明癌の頻度は、Didolkar ら¹ は 54502 例の癌患者のうち 254 例 (0.5%)、Holmes ら² は 21000 例のうち 668 例 (3.3%)、Stewart ら³ は 1300 例のうち 87 例 (6.7%)、古江⁴ は 4877 例のうち 61 例 (1.3%) と報告している。また Didolkar ら¹ による原発不明癌 254 例の検討では、初発部位としては肺、頸部リンパ節、骨の順に多く、またこれらの原発巣としては肺が 40.3% と最も多いとされている。今回の症例のように肺門リンパ節のみに癌病巣を認める原発不明癌の症例は稀であり、しかもリンパ節癌切除後に原発巣が発見され切除された症例は本邦に於いては検索しえた限りでは、本症例が 3 例目である。^{5,6}

リンパ節癌については、原発不明とするほかに、リンパ節内迷入上皮やリンパ節近傍の末梢肺からの発生、異所性胸腺や上皮性嚢胞性疾患からの 2 次的発生の可能性もいわれている。⁷ そのほか縦隔に発生した lymphoepithelial cystic lesion (LECL) に腺癌が発生した報告⁸ や原発不明癌のなかに組織学的所見、AFP、HCG 産生能、化学療法への反応などから extragonadal germ cell cancer とする報告^{9,10} もある。今回の症例は、遺残上皮成分を認めなかったこと、組織学的に germ cell cancer とする所見がなかったことから、1 回目手術時は原発不明癌とした。原発不明リンパ節癌に対し肺癌病巣を原発巣とするには、臨床所見、病理組織像のみならず免疫組織学的検査などの裏付けも必要と思われる。今回の症例は TTF-1 の免疫染色が陽性であること、甲状腺に検索した限り異常の認められないことを加味することで原発巣を肺として矛盾しないと考えた。

TTF-1 (thyroid transcription factor-1) とは 1989 年にラットの甲状腺で発見された蛋白質でその後に肺や脳にも存在することが確認された。¹¹ 肺腺癌における発現は 63~83% で SA-P より陽性率が高く、^{12,13} また甲状腺、肺以外の臓器の腺癌では陽性例がほとんどないため肺癌の組織診断マーカーとして非常に有用とされている。^{12,13}

予後に関しては、原発不明癌全体では 5 年生存率が 2~6% で不良であるのに対して、原発不明の肺門リンパ節癌では比較的予後は良好といわれている。^{6,14} 本症例もリンパ節切除後より 7 年を経過しており、また肺切除後 2 年を経過しているが再発を認めていない。また林らによ

ると肺門縦隔リンパ節癌の多くは悪性度の比較的高い組織型であるといわれている。¹⁵ 本症例のように転移巣は悪性度の高い組織型であるにもかかわらず、予後が良い理由としては、ごく初期に原発巣の悪性度の高い部分のみがリンパ節に転移巣を形成し転移巣は切除され、原発巣は術後化学療法によってコントロールされた可能性を考えるが、推測の域は出ない。

原発不明肺門リンパ節癌に対しての治療は、積極的にリンパ節切除およびリンパ節郭清を行い、長期にわたる厳重な経過観察を行い原発巣が認められたならば、原発巣の切除を行うことが良いと思われる。

結 語

右肺門部リンパ節に転移巣を認め、リンパ節切除後 7 年目に肺切除を施行し 2 年無再発生存中である稀な症例を経験したので、若干の考察を加えて報告した。

REFERENCES

1. Didolkar MS, Fanous N, Elias EG, et al. Metastatic carcinomas from occult primary tumors. *Ann Surg.* 1977;186:625-630.
2. Holmes FF, Fouts TL. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer.* 1970;26:816-820.
3. Stewart JF, Tattersall MHN, Woods RL, et al. Unknown primary adenocarcinoma. Incidence of overinvestigation and natural history. *Br Med J.* 1979;1:1530-1533.
4. 古江 尚. 再発様式からみた転移性腫瘍. 最新医学. 1986;41:2248-2251.
5. 北 雄介, 近藤大造. 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 カ月目に発見された肺癌の 1 例. 日呼外会誌. 1997;10:166-170.
6. 櫻庭 幹, 前 昌宏, 大貫恭正, 他. 原発不明肺門リンパ節癌切除後 2 年 10 カ月目に発見された肺癌の 1 例. 日呼外会誌. 1999;13:632-635.
7. 森田祐二, 渡辺英明, 加藤誠也, 他. 気管前リンパ節に発生したと思われる非定型的カルチノイドの 1 例. 肺癌. 1991;30:585-590.
8. Ishimaru Y, Shibata Y, Ohkawara S, et al. Lymphoepithelial cystic lesion related to adenocarcinoma in the mediastinum. *Am J Clin Pathol.* 1990;92:808-813.
9. Anthony FG, William KV, Hainsworth JD. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: Recognition of a treatable syndrome. *Ann Int Med.* 1986;104:547-553.
10. Ronald LR, Robert AS, Mehnet FF, et al. The unrecognized extragonadal germ cancer syndrome. *Ann Int Med.* 1981;94:181-186.
11. Lazzaro D, Price M, de Felice M, et al. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the fetal brain. *Development.* 1991;113:1093-1104.
12. Kaufmann O, Dietel M. Thyroid transcription factor-1 is the superior immuno-histochemical marker for pulmonary adenocarcinomas and large cell carcinoma compared to surfactant proteins A and B. *Histopathology.*

- 2000;36:8-16.
13. 石和直樹, 中谷行雄, 稲山嘉明, 他. 原発性肺癌における Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) 発現の免疫組織化学的検討. 肺癌. 2001;41:45-48.
 14. 黒谷栄昭, 乾 健二, 福瀬達郎, 他. 原発巣が不明で肺門部及び縦隔リンパ節の癌病巣を認めた 1 例. 日呼外会誌. 1997;10:488-493.
 15. 林 康史, 飯島京太, 小川伸郎, 他. 原発不明縦隔, 肺門リンパ節癌の 2 手術例. 横浜医学. 1996;47:87-96.