

縦隔リンパ節転移切除後3年9ヶ月で右頸部リンパ節転移を 認めた原発不明扁平上皮癌の1切除例

伊藤宏之¹・乾 健二¹・後藤直樹¹・
坂本和裕²・高梨吉則²・前原孝光³

要旨 **背景**．原発巣が不明で縦隔や肺門リンパ節のみに転移を認める症例を稀に経験するが、今回、縦隔リンパ節の癌の切除後3年9ヶ月を経て頸部リンパ節転移を起こした症例を経験したので報告する．**症例**．74歳男性．1998年2月に健診で縦隔異常陰影を指摘され、胸部CT上最大径4cmの気管分岐下リンパ節腫大を認めた．気管支鏡下穿刺細胞診で扁平上皮癌と診断されたため、肺、消化管、咽頭喉頭部の精査を行うも原発巣は不明であった．他に明らかな転移巣を認めないため、同年5月に開胸下で気管分岐下リンパ節の郭清術を行った．術中の触診でも明らかな原発巣は認めず、摘出標本の組織診断でも扁平上皮癌であった．以後外来にて経過観察を行っていた．2002年2月に右頸部リンパ節に腫大を認めたため経皮穿刺細胞診を施行したところ、扁平上皮癌と診断した．再度全身精査を行うもやはり原発巣は不明であり、2002年3月に右頸部～鎖骨上窩リンパ節郭清術を行った．摘出標本でも扁平上皮癌と診断し、前回摘出標本と組織像が同一であるため転移再発と診断した．**結論**．原発不明癌縦隔リンパ節転移症例には積極的なリンパ節切除・郭清を行い、厳重な経過観察が必要と思われた．(肺癌．2003;43:273-277)

索引用語 原発不明癌，扁平上皮癌，縦隔リンパ節転移，頸部リンパ節転移

A Case of Cervical Lymph Node Metastasis From Subcarinal Lymph Node Squamous Cell Carcinoma of Unknown Origin

*Hiroyuki Ito¹; Kenji Inui¹; Naoki Goto¹;
Kazuhiro Sakamoto²; Yoshinori Takanashi²; Takamitsu Maehara³*

ABSTRACT **Background.** We report a case of late cervical lymph node metastasis from subcarinal lymph node squamous cell carcinoma of unknown origin. **Case.** A 70-year-old man was found to have a subcarinal lymph node swelling on a routine health check. A transbronchial needle biopsy revealed squamous cell carcinoma, but no tumors were found by several examinations at various sites including the lungs, esophagus, larynx and pharynx. On May 29, 1998, thoracotomy was performed. A tumor was located in the subcarinal space, 3.5 cm in size. No other abnormal findings of the lung, esophagus and thoracic cavity were seen. Mediastinal lymph node dissection was carried out. The resected specimen revealed moderately differentiated squamous cell carcinoma. Adjuvant therapy was not carried out, and the patient was followed up at the outpatient clinic. On February 2002, right neck lymph node swelling was noted. Percuta-

¹ 横浜市立大学附属市民総合医療センター総合外科；² 横浜市立大学第一外科；³ 横浜労災病院呼吸器外科．

別刷請求先：伊藤宏之，横浜市立大学附属市民総合医療センター総合外科，〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦町4-57 (e-mail: h-ito@urahp.yokohama-cu.ac.jp)．

¹Department of General Surgery, Yokohama City University Medical Center, Japan; ²First Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine, Japan; ³Department of General

Thoracic Surgery, Yokohama Rosai Hospital, Japan.

Reprints: Hiroyuki Ito, Department of General Surgery, Yokohama City University Medical Center, 4-57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama, Kanagawa 232-0024, Japan (e-mail: h-ito@urahp.yokohama-cu.ac.jp)

Received December 6, 2002; accepted March 6, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

neous aspiration cytology revealed squamous cell carcinoma. Further examinations were performed, but neither metastasis nor primary lesions were found. On March 22, 2002, cervical lymph node dissection was performed. The resected specimen was moderately differentiated squamous cell carcinoma, similar to the subcarinal tumor previously resected. No additional therapy was carried out. This patient is still alive without recurrence at eight months after cervical lymph node dissection. **Conclusion.** Active approach to lymph node resection and dissection is useful for mediastinal lymph node metastasis of unknown origin, and intensive long-term follow-up is necessary after resection. (*JJLC*. 2003;43:273-277)

KEY WORDS Primary-unknown cancer, Squamous cell carcinoma, Mediastinal lymph node metastasis, Cervical lymph node metastasis

はじめに

原発不明癌は全癌腫症例の0.5~6.7%とされ^{1,3}さらに縦隔リンパ節転移のみの症例は稀である。転移巣切除後の経過観察中に原発巣が発見されることもあるが^{4,6}本症例のように縦隔リンパ節転移の切除後約4年を経過して頸部リンパ節転移を来し、詳細な全身検索を行うもなお原発巣が不明である症例は比較的稀である。若干の文献的考察を加え報告する。

症例

症例：74歳，男性。

主訴：健康診断時の胸部CTでの異常陰影。

既往歴：高血圧症（45歳時），痛風（60歳時）。

喫煙歴：40本/日×50年間。

現病歴：1998年2月，健康診断で施行された胸部CTで気管分岐下に腫瘤陰影を指摘され，リンパ節の腫大を疑われたため気管支鏡下穿刺細胞診を施行し，class V，扁平上皮癌と診断した。消化管および咽頭喉頭部の精査を行うも明らかな原発巣を発見できず，肺癌の可能性も否定できないため，精査・加療目的に入院となった。

入院時の血液検査所見では，末梢血液像および生化学所見では特記すべき異常値を認めなかった。腫瘍マーカーでは，CYFRAが2.8 ng/ml（正常値2.0 ng/ml以下）と軽度上昇している以外には，CEA，SCC，SLXは正常範囲内であった。また明らかな体表リンパ節も触知しなかった。胸部単純レントゲン写真では，明らかな腫瘤陰影を指摘できなかった。胸部造影CT縦隔条件（Figure 1）では，気管分岐下リンパ節が径3.5 cm大に腫脹していたが，他の肺門・縦隔リンパ節には明らかな腫大は認めなかった。また，肺野条件では原発巣を疑わせる明らかな異常陰影を認めなかった。頭部MRI，骨シンチ，肝超音波検査でも転移を疑わせる所見を認めなかった。以上の検査結果から，原発不明癌の気管分岐下リンパ節転移と診断した。

本病変以外には明らかな腫瘍を認めないこと，切除可



Figure 1. Chest CT on admission revealed a solid mass shadow located under the carina, 3.5 cm in maximum dimension.

能な病変であることから手術適応ありと判断し，同年5月手術を施行した。右後側方切開で開胸を行い，触診で肺内を検索するも，明らかな腫瘍を触知できなかった。気管分岐下のリンパ節は周囲組織と癒着していたが，鋭的鈍的に剝離し摘出した。また，他の肺門・縦隔リンパ節には明らかな腫大は認めなかった。摘出したリンパ節は，3.8×3.0 cmの白色調を示す弾性硬な腫瘍で，所々に炭粉沈着を認めた。組織学的には中等度の角化傾向を持った異型上皮細胞がシート状の配列を作る形で発育しており，中分化型扁平上皮癌と診断した（Figure 2A, B）。手術後の腫瘍マーカーは，CYFRAが2.8 ng/mlと異常値ではあったが，術前の値と変化を認めなかった。補充化学療法の施行について相談したが，本人の希望にて経過観察となり退院となった。

その後原発巣が判明することなく，また再発なく経過観察されていたが，2002年2月の再来時に右頸部～鎖骨上窩のリンパ節腫大を指摘された。穿刺吸引細胞診でclass V，扁平上皮癌と診断したため再発を疑い，精査加療目的で入院した。頸部造影CT（Figure 3）では，右内

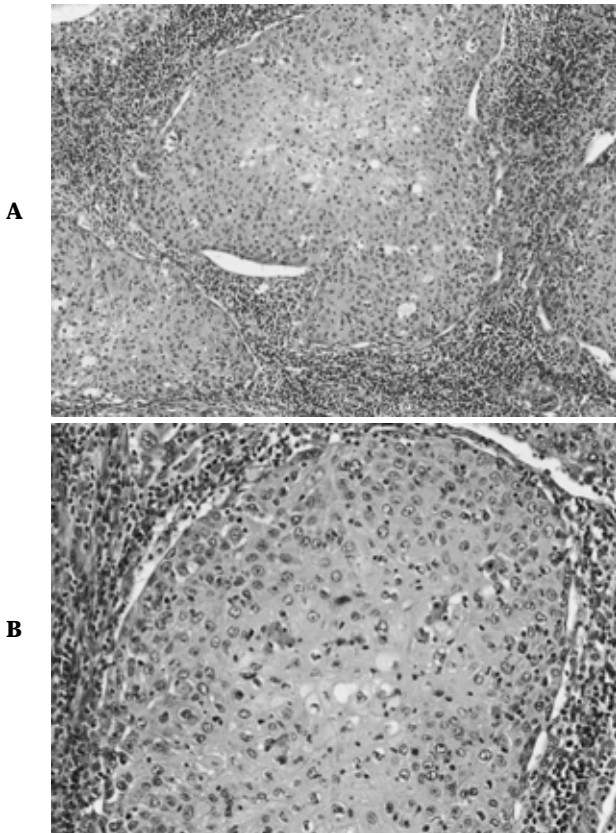


Figure 2. A. Microscopic examination of the tumor revealed moderately differentiated squamous cell carcinoma (H.E., $\times 20$) B. Microscopic findings of the lymph node. Sheet-like proliferation of atypical cells with moderate nuclear atypia was observed with moderate keratinization (H.E., $\times 40$)

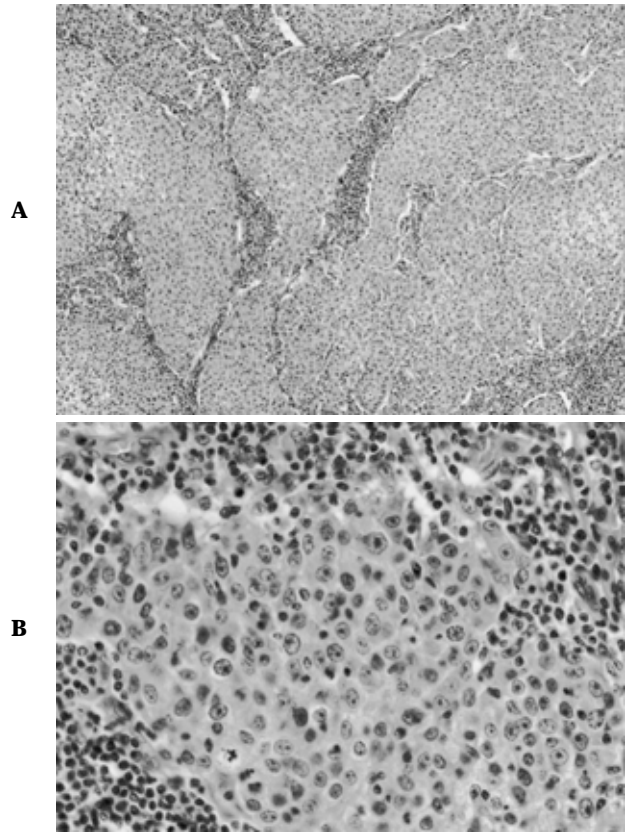


Figure 4. A. Microscopic examination of the tumor revealed moderately differentiated squamous cell carcinoma (H.E., $\times 20$) B. Microscopic findings of the lymph node. Sheet-like proliferation of atypical cells with moderately nuclear atypia was observed with moderate keratinization. These findings were similar to the specimen resected in May, 1998 (H.E., $\times 40$)



Figure 3. Neck CT revealed a solid mass shadow located in the right supraclavicular space, 3.0 \times 3.0 cm in size (arrow)

頸静脈に隣接した径 3 cm の腫大した腫瘤影を認めた。再度消化管，咽頭喉頭部，気管気管支，肺内を検索するも明らかな異常所見を認めなかった。また腫瘍マーカーでは，CEA 5.9 ng/ml (正常値 5.0 ng/ml 以下)，CYFRA 3.9 ng/ml と軽度上昇を認めた。以上の所見から，原発不明癌縦隔リンパ節転移切除後の頸部リンパ節転移と診断し，同年 3 月手術を施行した。頸部伸展位で襟状切開を加え，右静脈角の腫大したリンパ節を含む頸部リンパ節郭清を施行した。病理組織では 1 個のリンパ節のみに癌腫を認め，前回と同様に中分化型扁平上皮癌と診断した (Figure 4A, B)。臨床経過，病理組織像，リンパ流経路を考慮して，気管分岐下リンパ節の癌の頸部リンパ節転移と最終的に診断した。

術後 CEA は正常範囲内に減少したが，CYFRA が 2.9 ng/ml と軽度上昇したままであった。再度補充化学療法について本人と相談したが希望せず，退院した。術後外

Table 1. Clinical features of mediastinal or hilar lymph node metastases of unknown origin squamous cell carcinoma reported in Japan

No.	Author	Year	Age	Sex	Histology	LN site	Size (cm)	Therapy	Adjuvant	Course	Time (mos.)	Final status
1	Morita	1992	56	M	Well	#3	4.0×3.0×2.7	Lob.+MD	(-)	20M rec(-)	20	Alive
2	Yodogawa	1996	65	F	Moderate	#3	4.7×2.8×2.6	MD	Rad (61.2 Gy)	12M rec(-)	12	Alive
3	Sakuraba	1998	63	M	Moderate	#10-11s	3.5	MD	(-)	34M primary detected (pneu. was done)	46	Alive
4	Chen	1999	68	M	Poor	#2	3.5×4.0	MD	Rad (50.0 Gy)	14M primary detected (pneu. was done)	26	Dead (liver met.)
5	Chen	1999	59	M	Unknown	#4, #7, #10	Unknown	Biopsy	Rad (60.0 Gy)	24M rec(-)	24	Alive
6	Kaneko	2000	63	M	Poor	#11	3.4×2.8×3.5	Pneu.+MD	Chem (CBDCA)	76M rec(-)	76	Alive
7	Present case	2002	70	M	Moderate	#7	3.8×3.0	MD	(-)	45M Neck LN rec (LN dissection was done)	53	Alive

Lob.: lobectomy, Pneu.: pneumonectomy, MD: Mediastinal lymph node dissection, Rad.: radiation, Chem: Chemotherapy, LN: Lymph node, rec: recurrence.

来で positron emission CT (PET) を施行するも、原発巣を疑わせる所見を認めなかった。術後1年を経過するも、明らかな原発巣・再発巣を認めていない。

考 察

原発不明癌の定義は、リンパ節や他臓器への転移が初発症状で、画像診断を含む各種の臨床的検査を行っても原発巣が不明な癌である。原発不明癌の論議でよく問題にされるのが、原発不明癌の縦隔リンパ節転移なのか、いわゆるリンパ節癌なのかの判断であろう。リンパ節癌は、原発不明以外にリンパ節内迷入上皮や、リンパ節に隣接した末梢肺組織から発生したもの、異所性胸腺や上皮性嚢胞性疾患から二次性に発生した可能性のものが指摘されている。⁸ 本症例に関しては、切除した気管分岐下リンパ節に遺残上皮成分が確認できなかった。作製スライドは5枚であり、検索した範囲以外に遺残上皮成分が含まれている可能性はあるが、標本上見つからないため現在のところ原発不明癌の縦隔リンパ節転移と判断している。また、原発不明の扁平上皮癌の中には、T0N2M0原発性肺癌も当然含まれる。

本症例が肺原発かどうかに関しては、判断できる材料がない。というのも、肺腺癌における thyroid transcription factor-1 (TTF-1) や surfactant apoprotein (SA-P)^{9,10} のような鋭敏な病理組織学的な検査方法が扁平上皮癌にはないためである。そのため、経過観察中に肺に腫瘍陰影が現れれば肺原発と判断できるのだが、長期経過しても原発巣が現れない症例の報告もあり^{11,12} その一方でリンパ節切除7年後に肺の原発巣を認める症例もある。⁶ 最終的に原発巣がどこかを判断するのは、経過観察する以外にないと思われる。肺原発巣が顕在化してきた場合

には、病変を切除することで、また予後が期待できると思われる。⁶

本症例では、当初から扁平上皮癌の発生母地と考える肺、食道、咽頭喉頭部の精査を施行するも原発巣を発見できず、4年後に再度精査するもやはり原発巣は発見されていない。経過観察中に原発巣が発見されることは先程述べたが、本症例のように4年の長期経過を経てなお原発巣が不明で、かつ頸部リンパ節への転移のみが確認された症例は極めて珍しいと思われる。本症例の右頸部リンパ節の癌組織が転移と判断した理由は、4年前に切除された気管分岐下のリンパ節の癌組織と組織学的に同一の所見であったことと、リンパ流路を考慮することとの2点である。羽田らの報告¹³ で、癌組織のあった右頸部リンパ節は右静脈角にあり、気管分岐下リンパ節からのリンパ流の下流に位置しているため、リンパ流に乗って転移したと考えるのが妥当と判断した。

日本で論文報告されている原発不明癌の肺門・リンパ節転移症例は約30余例あるが、扁平上皮癌は本症例を含め7例しかない。Table 1に本邦の論文報告例の臨床的特徴を示す。7症例の観察期間中央値は26.0ヶ月で、腫瘍の摘出のみしか行わない例も含めて死亡例は1例のみである。症例が少ないため統計学的な判断はできないが、肺門・縦隔リンパ節転移をしている肺癌、すなわち病理病期II期, III期の肺癌と比較しても予後は良好のようである。これは不思議なことだが、原発不明癌の肺門・リンパ節転移症例にはT0N1-2M0原発性肺癌も当然含まれるため比較的悪い予後が予測されるのだが、過去の報告においても同様の傾向を示しており¹⁴ 原発不明癌全体の予後報告の、5生率2~6%、平均生存期間4~8ヶ月に比し良好な予後を示している。¹⁵ このことから、原発不

明癌の肺門・リンパ節転移症例は、原発性肺癌とは一線を画すものと考えられる。

本症例のような縦隔リンパ節のみ癌を認める症例では積極的にリンパ節の切除およびリンパ節の郭清を行い、その後経過観察中に新たな病変や原発巣が顕在化する可能性もあるため、また後に出現した原発巣を切除した後も良好な予後を示す報告もあるため^{6,12} 注意深く経過観察する必要があると考えられた。

結 語

縦隔リンパ節転移切除後3年9ヶ月後に頸部リンパ節転移を認めた原発不明扁平上皮癌の1例を経験した。初回手術から4年5ヶ月経過するもいまだ原発巣が不明であるが、非担癌生存中である。

本文の要旨は、第43回日本肺癌学会総会にて発表した。

REFERENCES

1. Holmes FF, Fouts TL. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1970;26:816-820.
2. Stewart JF, Tattersall MHN, Woods RL, et al. Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. *Br Med J*. 1979;1:1530-1533.
3. Didolkar MS, Fanous N, Elias EG, et al. Metastatic carcinomas from occult primary tumors. A study of 254 patients. *Ann Surg*. 1977;186:625-630.
4. 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ヶ月目に発見された肺癌の1例. 日呼外会誌. 1999;13:632-636.
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ヶ月目に発見された肺癌の1例. 日呼外会誌. 1997;10:488-493.
6. 鈴木善裕, 小川伸郎, 石和直樹, 他. 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. 肺癌. 2002;42:283-287.
7. 北原光夫. 原発巣不明癌. *Medicina*. 1985;22:1131-1134.
8. 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.
9. 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) 発現の免疫組織学的検討. 肺癌. 2001;41:45-49.
10. Kaufmann O, Dietel M. Thyroid transcription factor-1 is the superior immunohistochemical marker for pulmonary adenocarcinomas and large cell carcinomas compared to surfactant proteins A and B. *Histopathology*. 2000;36:8-16.
11. 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;47:87-92.
12. 笠島 学, 杉山茂樹, 松井一裕, 他. 原発巣不明縦隔リンパ節転移の1長期生存例. 日呼外会誌. 1993;7:76-81.
13. 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 主として正常症例における検討. 日胸. 1985;44:17-24.
14. 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. 1997;50:743-747.
15. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1986;57:120-124.