

原発不明肺門縦隔リンパ節癌の検討

三好健太郎¹・奥村典仁¹・古角祐司郎¹・
松岡智章¹・亀山耕太郎¹・中川達雄¹

要旨 — **目的.** 肺門縦隔リンパ節のみに癌を認める症例（原発不明肺門縦隔リンパ節癌）の報告が散見される。転移癌としては良好な予後を示した症例があるが、頻度は稀でありその病態は明らかにされていない。当科で経験した原発不明肺門縦隔リンパ節癌について検討を行った。**方法.** 当科で過去 20 年間に経験した原発不明肺門縦隔リンパ節癌 8 例について臨床像を明らかにし、病態、治療法について検討した。**結果.** 単一リンパ節のみに病巣が存在するもの (SS 例) が 4 例、複数のリンパ節に存在するもの (MS 例) が 3 例、単一のリンパ節に病巣が存在し悪性胸水を伴うもの (SS+MPE 例) が 1 例であった。SS 例に対しては手術 (リンパ節完全切除) のみを、MS 例に対しては生検後放射線化学療法を、SS+MPE 例ではリンパ節切除後化学療法を行った。SS 例では全例 21~108 か月の非担癌生存を、MS 例では全例 1 年以内の癌死 (平均生存期間 9.3 か月) を、SS+MPE 例では化学療法施行後 17 か月の担癌生存を認めた。**結論.** 肺門部単一病巣、完全切除は予後良好因子である可能性があり、切除可能であれば手術による病巣リンパ節の完全切除を行うべきであると考えられた。(肺癌, 2007;47:245-250)

索引用語 — 原発不明癌, 肺門縦隔リンパ節, 完全切除

Metastatic Thoracic Lymph Node Carcinoma of Unknown Origin

Kentaroh Miyoshi¹; Norihito Okumura¹; Yujiro Kokado¹;
Tomoaki Matsuoka¹; Kotaro Kameyama¹; Tatsuo Nakagawa¹

ABSTRACT — **Objective.** Metastatic thoracic lymph node carcinoma of unknown origin is rare. Some surgical cases which had better outcome than expected were reported in the literature. However, the reason for this unexpected outcome, the etiology, and preferable treatment are unclear. We present a review of our cases. **Methods.** In the past 20 years, we encountered 8 cases of thoracic lymph node carcinoma of unknown origin. Here we review the clinical course, treatment, and outcome. **Results.** Four out of 8 patients had single station lymph node carcinoma (SS). Three patients had multistation lesions (MS). One patient had single station lesion with malignant pleural effusion (SS + MPE). SS cases underwent complete excision of the focal lymph node without additional therapy. MS cases underwent chemotherapy or radiation therapy after biopsy. The SS + MPE case received excision of the focal lymph node with additional chemotherapy. All patients in the SS group had long day survival without carcinoma bearing (21-108 months). All patients in the MS group died due to cancer within 1 year (mean survival time: 9.3 months). The SS + MPE patient survived 17 months with carcinoma. **Conclusion.** A single hilar lesion and complete excision may lead to a good outcome. Thoracic lymph node lesions should be surgically excised if complete excision is possible. (*JJLC*. 2007;47: 245-250)

KEY WORDS — Metastatic carcinoma of unknown origin, Thoracic lymph node, Complete excision

¹倉敷中央病院呼吸器外科.
別刷請求先: 三好健太郎, 倉敷中央病院呼吸器外科, 〒710-8602
岡山県倉敷市美和 1-1-1.

¹Department of Thoracic Surgery, Kurashiki Central Hospital,
Japan.

Reprints: Kentaroh Miyoshi, Department of Thoracic Surgery,
Kurashiki Central Hospital, 1-1-1 Miwa, Kurashiki, Okayama 710-
8602, Japan.

Received January 10, 2007; accepted March 13, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

肺門縦隔リンパ節のみに癌を認め原発巣が不明である奇異な症例（原発不明肺門縦隔リンパ節癌）を認めることがある。通常のリンパ節転移をきたした悪性疾患としては矛盾するような良好な経過をとった報告例が散見されており、本腫瘍の発症機転や適切な治療法については様々な議論がある。しかし肺門縦隔リンパ節癌の報告例はいまだ少なく詳細は不明である。肺門縦隔リンパ節は肺癌転移の好発部位であるため、通常進行肺癌として化学療法、放射線療法を含めた集学的治療を行うことが多く、手術単独での治療例の報告は少ない。当科で経験した手術単独での治療例を含む原発不明肺門縦隔リンパ節癌8例について臨床的検討を行い、その病態、治療法について過去の報告例の検討も加えて考察を行ったので報告する。

対象と方法

当科で過去20年間に経験した、肺門または縦隔リンパ節にて病理組織検査上癌を確認されたにもかかわらず、全経過にわたり他臓器に画像上癌腫を確認できなかった症例8例を対象とした。性別はすべて男性で、平均年齢は66.1歳（53～83歳）であり、いずれも悪性腫瘍の既往はなかった。8例中6例は無症状であり健診での胸部異常影を契機に発見した。また1例は湿疹、汎血球減少、1例は浮腫、満月様顔貌、高ACTH(adrenocorticotrophic hormone)血症などの腫瘍随伴症状を契機に発見した。発症形式としては病巣が単一のリンパ節に限局しているもの(single station: SS例)4例、複数のリンパ節に存在するもの(multistation: MS例)3例、病巣リンパ節が単一で悪性胸水を伴うもの(single station + malignant pleural effusion: SS + MPE例)1例があった。8例中6例に術前腫瘍マーカーの上昇を認めた(Table 1)。術前にCT、気管支鏡検査、上部下部消化器内視鏡検査により全

身検索を行い他病巣がないことを確認した。術後は3～6か月ごとにCTで再発巣および原発病巣の検索を行った。腫瘍の発症形式、治療内容、組織型、予後について検討した。

結果

治療経過をTable 2に示す。SS例では手術による病巣リンパ節切除を行った。いずれの症例もリンパ節は周囲組織との癒着はあるものの被膜外への浸潤は認められず、完全切除を施行し得た。なお切除は周囲結合組織を含めて目標リンパ節の切除を行い、近傍に腫大したリンパ節があれば追加切除した。SS例4例中3例において胸腔鏡下手術を適用した。開胸術を行った症例6では病巣リンパ節が右肺上葉内部におよんでおり核出が困難であったため肺葉切除を要した。MS例では、2例で縦隔鏡下生検、1例で胸腔鏡下生検を行い、SS + MPE例では胸腔鏡下リンパ節切除を行った。組織型は、腺癌3例、大細胞癌2例、神経内分泌癌2例、扁平上皮癌1例と多彩であった。いずれも低分化で免疫組織化学検査上一定の傾向はなく、原発臓器の推定は困難であった。また各症例間に組織学的共通点を認めなかった。SS例では全例で術後補助療法は行わず、経過観察のみを行った。MS例3例のうちCase 1は放射線治療のみ（縦隔へ50 Gyの照射）を、Case 3は放射線化学療法（縦隔から両側肺門への50 Gyの照射およびcarboplatin + docetaxel 3コース）を、Case 7は化学療法のみ（carboplatin + CPT-11を4コース）を行った。MS + MPE例ではリンパ節の切除を行った後、化学療法(carboplatin + paclitaxel 3コース)を行った。切除単独を行ったSS例では術後21～108か月（平均48.8か月）で全例非担癌生存中である。一方、MS例では全例術後1年以内で癌死した平均生存期間は9.3か月であった。再発形式は、Case 1で骨、脳、肝転移への多発転移、Case 3で脳転移、Case 7で脳、肝転移であった。SS + MPE例では化学療法施行後17か月の現在、胸

Table 1. Patient Characteristics

Case	Age	Gender	Lymph node involvement		Tumor markers
			Location	Characteristics	
1	66	Male	Rt. upper mediastinum	MS	TPA, SLX
2	83	Male	Rt. interlober site	SS (35 mm)	CEA, CYFRA
3	53	Male	Upper mediastinum-bil. hilum	MS	-
4	54	Male	Rt. hilum	SS (18 mm)	ProGRP, ACTH
5	68	Male	Lt. hilum	SS (26 mm)	CEA, SLX
6	70	Male	Rt. hilum	SS (40 mm)	-
7	73	Male	Upper mediastinum-bil. hilum	MS	CEA, SLX, NSE, ProGRP
8	62	Male	Rt. hilum	SS (35 mm) + MPE	SLX

MS: Multistation, SS: Single station, MPE: Malignant pleural effusion.

Table 2. Treatments and Clinical Courses

Case	Operation	Pathological diagnosis	Postoperative therapy	Follow-up (months)	Status
1	Biopsy (mediastinoscopy)	Large cell carcinoma	RT	8	Dead (Multiple metastasis)
2	Complete excision (VATS)	Squamous cell carcinoma	None	108	Alive (No recurrence)
3	Biopsy (VATS)	Adenocarcinoma	RT + CT	12	Dead (Brain metastasis)
4	Complete excision (VATS)	Neuroendocrine carcinoma	None	35	Alive (No recurrence)
5	Complete excision (VATS)	Large cell carcinoma	None	31	Alive (No recurrence)
6	Complete excision (thoracotomy)	Adenocarcinoma	None	21	Alive (No recurrence)
7	Biopsy (mediastinoscopy)	Neuroendocrine carcinoma	CT	8	Dead (Brain and liver metastasis)
8	Biopsy (VATS)	Adenocarcinoma	CT	17	Alive (Stable MPE)

VATS: Video-assisted thoracic surgery, RT: Radiation therapy, CT: Chemotherapy, MPE: Malignant pleural effusion.

膜播種を有しながらも担癌生存中である。

考 察

原発不明癌（転移性悪性腫瘍を極めて疑う画像、組織所見をとるにもかかわらず他臓器に癌腫を認めない症例）は、文献上60歳代を中心とした男性に多く、骨、肺、肝に好発し、腺癌の組織像を呈するものが多い。¹ リンパ節も原発不明癌の好発部位のひとつとされているが、頸部発生が多いといわれている。² 肺門縦隔リンパ節発生例については近年報告例が散見されるものの少ない。本稿執筆時に過去の文献を検索したところ本邦での誌上報告数は62例あったが、まとまった数の症例を報告したものはない。

自験例8例をあわせた本邦の原発不明肺門縦隔リンパ節癌70例の内訳をみると、性別では男性57例(81%)、女性13例(19%)と男性に多く、組織型では腺癌29例(41%)、小細胞癌13例(19%)、大細胞癌12例(17%)、扁平上皮癌11例(16%)、その他5例(7%)と腺癌が多い。なおいずれの組織型についても低分化型と記載されているものがほとんどでありこれも本腫瘍の特徴であると考えられる。発生箇所は縦隔のみが30例(43%)、肺門のみが22例(31%)、縦隔肺門におよぶものが18例(26%)であり、SS例は40例(57%)、MS例は30例(43%)であった。

原発不明癌全体では5年生存率が5.1~9%と報告されており一般的に予後不良とされている一方、^{1,3,4} リンパ節発生例は頸部リンパ節例を中心に切除後良好な予後をとった報告例を複数認める。⁵ 肺門縦隔リンパ節発生例においても同様に良好な経過をとったとする報告が多

い。本邦70例の原発不明肺門縦隔リンパ節癌治療報告例のうち、観察期間について記載のなかった3例を除く67例(平均観察期間26.2か月)について生存分析を行ったところ、1年生存率89.4%、2年生存率80.0%とpN2肺癌手術例の一般的な経過よりも良い印象であった(Figure 1)。他臓器発生癌からの転移には不完全切除であるにもかかわらず良好な経過をとることが多いため、原発不明リンパ節癌の病態については以下に示すような種々の可能性が考えられる。

- ①過去に手術歴があった場合、原発腫瘍が偶然切除されてしまった。
- ②原発腫瘍が非常に小さいため画像上あるいは病理組織学的に検索できておらず、原発腫瘍に増大傾向がないかあるいは自然消退した。
- ③原発腫瘍が非常に小さいため画像上あるいは病理組織学的に検索できておらず、放射線療法、化学療法により原発病巣が完全治癒した。
- ④そもそも他臓器に悪性腫瘍はなく、リンパ節内に癌が発生した。

①の仮説については、過去に手術歴があることが前提となるが、手術歴がなく本仮説では説明がつかない症例が自験例を含めて存在する。②の仮説については、縦隔リンパ節転移をきたす頻度が最も高い肺癌を含む複数の癌において自然消失の報告例が過去にあり、^{6,7} 可能性としてあり得る説である。Kohdonoらは経過中に肺内に認めた小細胞癌が自然消失し、肺門リンパ節癌のみが増大をきたした症例を報告している。⁸ しかし一方で自験例のみならず極めて予後不良な経過をたどった過去の症例の中に、全経過中に原発病変が確認されないものもあ

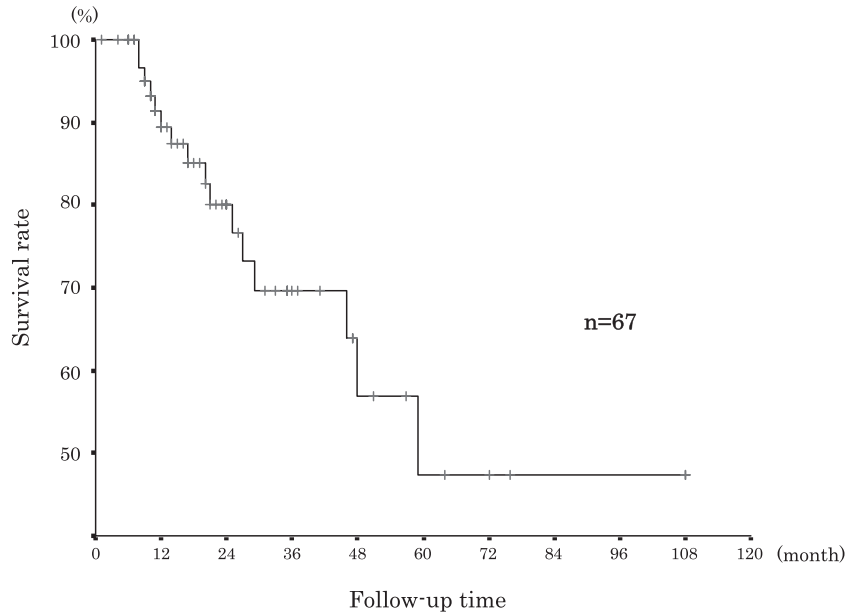


Figure 1. Survival of 67 patients in the past literature.

る.⁹ ③の仮説については、切除後に化学療法、放射線療法が行われた報告において考察されてきた説である。しかし自験例ではSS群に対して手術単独治療のみで全例極めて良好な予後が観察されており、③の説に矛盾する経過をたどる例の存在が示された。

切除を行った場合予後良好、経過観察を行っても原発病巣と考えられる病変が出現しないといた臨床所見は、本疾患がリンパ節に発生した癌であるとすると矛盾なく理解できるため、これまでも④の仮説を提唱する報告がある。真崎らは、縦隔には気管支上皮や胸腺などの鰓弓原性臓器があり、鰓弓原性臓器にはリンパ上皮腫、Warthin 腫瘍、Mikulicz 症候群、胸腺腫など上皮とリンパ組織とが一体となった腫瘍が多く発生している、また原発不明リンパ節癌の好発部位である頸部はやはり鰓弓原性臓器で形成されている、などを根拠に④の仮説を提唱している。¹⁰ また Riquet らは正常の腺組織が迷入した肺門リンパ節の組織を提示し、このようなリンパ節の存在はリンパ節原発の癌の存在を示唆するとしている。¹¹ 正常の上皮組織が迷入するリンパ節の存在については腋窩リンパ節において複数の報告例があり、¹² 同様の現象が肺門縦隔リンパ節にも起こる可能性は否定できない。それらに加えて手術単独治療で良好な予後を認めた自験例における結果も、本疾患がリンパ節原発の癌であるという説を臨床的に支持するものであると考えられる。

しかし病理組織学的に本疾患の病因を立証することは困難である。原発不明肺門縦隔リンパ節癌の組織像は、

過去の報告例、自験例ともに多彩で、共通していえることはいずれも極めて低分化な癌であるということである。肺原発か否かを評価するべく TTF1, CK7/CK20 などの免疫組織化学検査を行い検討している報告もあるが、いずれも特定臓器に特徴的な結果は得られていない。^{10,13} 自験例においても形態より推定される原発臓器に特異的な免疫染色を行い評価したが、上皮に特異的な種々の抗体に不規則に陽性所見を呈するのみで原発臓器の推定は困難であった。またリンパ節原発癌という概念がこれまでにないため、これを直接、組織形態や免疫組織化学検査により診断することも理論上不可能である。他臓器に癌を認めず、リンパ節内部のみに正常上皮組織およびこれを発生母地とする癌を認める症例があれば、リンパ節発生の仮説を強く裏づけることが可能であろうが、我々が検索した限りこのような報告はなく、自験例においてもこのような病理組織所見は確認できなかった。リンパ節に癌が発生したかのような臨床像を呈するものの、今のところこの説は推定の域を超えるものではなく、発生機序の解明については今後のさらなる症例の蓄積と検討を要する。

今回の我々の検討では、肺門部発生のSS例に対して完全切除を行った場合、術後全身療法を行わなくても良好な予後が得られた一方、生検のみを行い放射線化学療法を行ったMS例は極めて予後不良であった。本疾患において肺門部単一病巣は予後良好因子である可能性が推測された。本邦の予後の記載があった67例についてSS例(39例)とMS例(28例)に分類し、生存率の比較

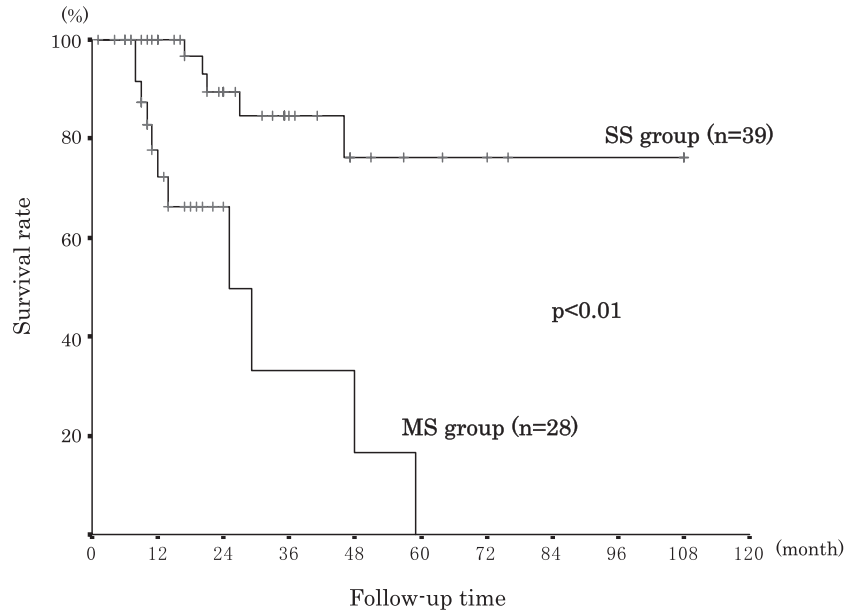


Figure 2. Survival of single station (SS) group or multistation (MS) group in the literature (n=67).

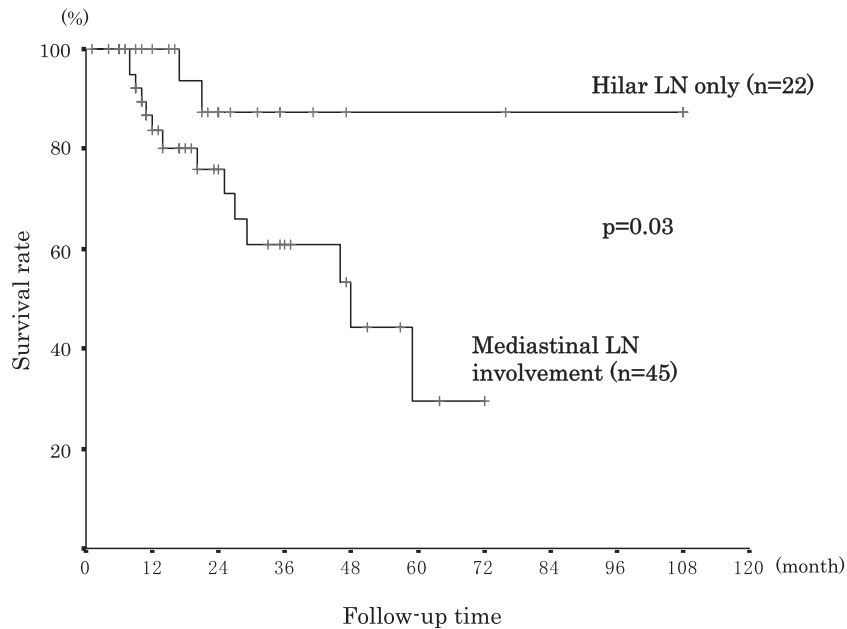


Figure 3. Survival of patients in relation to mediastinal lymph nodes (LN) involvement (n=67).

(log-rank 検定による) を行ってみると、明らかに SS 群の予後が優れていた (Figure 2)。また病巣が肺門に局限するもの 22 例と縦隔におよぶもの 45 例に分類して同様に比較したところ、肺門部型の症例は縦隔におよぶ場合に比べると予後が良好である可能性が示唆された (Figure 3)。過去の例からも同様の傾向が予想され、特に

肺門部に局限する症例、また SS 例に関しては、生検ではなく切除を行うのが望ましいと考えられた。

手術による完全切除を推奨する報告が多いものの、切除の際腫瘍のみではなく周囲のリンパ節の系統的郭清を要するのか、また MS 例に対しても切除を行えば良好な予後が期待できるのかなどの問題については議論の残る

ところである。前者については肉眼的に転移が疑われなかったリンパ節に組織学的に転移を認めた報告例もあるため、^{14,15} 周囲リンパ節の郭清を加えるのが望ましいかもしれない。また後者については、縦隔 MS 例に対して両側縦隔郭清を行い良好な予後を得た報告例があり、¹⁶ 我々が予後不良と考えた縦隔発生例、MS 例についても手術による切除が有効である可能性もある。しかし手術侵襲が大きくなる一方、治療効果が不明であるためこのような治療例の報告は少ない。放射線、化学療法の有効性が乏しいこともあり、進行例と思われる MS 例に対する手術の有効性については今後の検討課題であると思われる。

結 語

我々が経験した原発不明肺門縦隔リンパ節癌 8 例を検討した。肺門部単一リンパ節のみに病巣が存在した 4 例すべてにおいて手術単独で良好な予後を得た。一方、多発例では極めて予後不良な経過をたどった。これはリンパ節に癌が原発したとする仮説に矛盾しない臨床経過であった。特に肺門部に限局した単一病変、完全切除は予後良好因子である可能性が高く、切除可能な症例は病巣リンパ節の完全切除を目的とした手術を早期に行うことが望ましいと考えられた。

REFERENCES

- Holmes FF, Fouts TL. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1970;26:816-820.
- Greager JA, Wood D, Das Gupta TK. Metastatic cancer from an undetermined primary site. *J Surg Oncol*. 1983;23:73-76.
- Smith PE, Kremenz ET, Chapman W. Metastatic cancer without a detectable primary site. *Am J Surg*. 1967;113:633-637.
- Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1986;57:120-124.
- Medini E, Medini AM, Lee CK, et al. The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol*. 1998;21:121-125.
- Kappauf H, Gallmeier WM, Wunsch PH, et al. Complete spontaneous remission in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. Case report, review of the literature, and discussion of possible biological pathways involved. *Ann Oncol*. 1997;8:1031-1039.
- Cafferata MA, Chiaramondia M, Monetti F, et al. Complete spontaneous remission of non-small-cell lung cancer: a case report. *Lung Cancer*. 2004;45:263-266.
- Kohdono S, Ishida T, Fukuyama Y, et al. Lymph node cancer of the mediastinal or hilar region with an unknown primary site. *J Surg Oncol*. 1995;58:196-200.
- 大野喜代志, 佐々木義明. 縦隔にびまん性に広がる、発生母地不明の腺癌症例. *日呼吸会誌*. 2001;39:524-527.
- 真崎義隆, 五味淵誠, 田中茂夫, 他. 原発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.
- Riquet M, Badoual C, le Pimpec BF, et al. Metastatic thoracic lymph node carcinoma with unknown primary site. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:244-249.
- Fisher CJ, Hill S, Millis RR. Benign lymph node inclusions mimicking metastatic carcinoma. *J Clin Pathol*. 1994;47:245-247.
- Yoshino N, Yamauchi S, Hino M, et al. Metastatic thoracic lymph node carcinoma of unknown origin on which we performed two kinds of immunohistochemical examinations. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;12:283-286.
- 松毛真一, 細川誉至雄, 佐藤一人, 他. 縦隔リンパ節転移を初発症状とした large cell neuroendocrine carcinoma の 1 例. *日胸*. 1999;58:668-672.
- 山本一道, 上野孝男, 池田敏和, 他. 高 CEA 血症にて発見された原発不明癌に対し右上葉スリーブ切除および縦隔リンパ節郭清を行った 1 例. *胸部外科*. 2000;53:605-607.
- 守尾 篤, 宮元秀昭, 泉 浩, 他. 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—. *肺癌*. 2001;41:73-78.