

CASE REPORT

## 手術療法により長期生存が得られている multi-station 原発不明縦隔リンパ節癌の 1 例

片岡和彦<sup>1</sup>・西川敏雄<sup>1</sup>・藤原俊哉<sup>1</sup>・松浦求樹<sup>1</sup>

### Postoperative Long Survival of a Case of Unknown Primary Carcinoma with Multiple Mediastinal Lymph Node Metastasis

Kazuhiko Kataoka<sup>1</sup>; Toshio Nishikawa<sup>1</sup>; Toshiya Fujiwara<sup>1</sup>; Motoki Matsuura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Hiroshima City Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Metastatic mediastinal lymph node carcinoma in which the site of the primary lesion is unknown are rare. **Case.** Elevated serum CEA was pointed out in a 69-year-old man who had undergone gastrectomy for early gastric cancer 8 years previously. Positron emission tomography (PET) with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) showed abnormal accumulation in the right upper mediastinal and supraclavicular lymph nodes. Chest CT showed enlarged right upper mediastinal and supraclavicular lymph nodes without any pulmonary nodules. Lymph node metastases were suspected, though no primary lesion was detected. He underwent right mediastinal lymph node dissection and resection of an enlarged supraclavicular lymph node. The histological diagnosis was large cell carcinoma of multiple mediastinal and supraclavicular lymph nodes. Seventeen months later, PET showed abnormal accumulation in a right supraclavicular lymph node. Right neck lymph node dissection was performed, revealing that only 1 lymph node was affected by large cell carcinoma. Postoperative adjuvant chemotherapy with UFT<sup>®</sup> was given for 2 years. No abnormal accumulation has been revealed on PET, and CEA has not shown any elevation during 53 months since the second operation. **Conclusion.** We present a long surviving case of unknown primary carcinoma with multiple mediastinal and supraclavicular lymph node metastasis. Surgical therapy may be useful for both solitary and multiple mediastinal lymph node metastasis in cases in which the primary carcinoma is unknown if complete excision is possible.

(JLCC. 2010;50:357-361)

**KEY WORDS** — Unknown primary carcinoma, Hilar and mediastinal lymph node carcinoma, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET

Reprints: Kazuhiko Kataoka, Department of Thoracic Surgery, Hiroshima City Hospital, 7-33 Motomachi, Naka-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 730-8518, Japan (e-mail: kkataoka@hcat.ne.jp).

Received January 25, 2010; accepted June 18, 2010.

**要旨** — **背景.** 原発不明縦隔リンパ節転移は、まれである。**症例.** 症例は 8 年前に早期胃癌切除の既往がある 69 歳の男性で、CEA の上昇を指摘された。FDG-PET が施行され、右上縦隔と右鎖骨上のリンパ節に異常集積が認められた。胸部 CT にて、右上縦隔と右鎖骨上のリンパ節腫大を認め、肺内には腫瘤を認めなかった。リンパ節転移が示唆されたが、原発病巣は明らかではなかった。系統的右縦隔リンパ節郭清と腫大した鎖骨上リンパ節の摘出が施行された。multi-station の縦隔リンパ節と鎖骨上

リンパ節に及ぶ大細胞癌と病理診断された。17 か月後、PET にて右鎖骨上リンパ節に異常集積が認められた。右頸部リンパ節郭清が施行され、1 個のリンパ節に大細胞癌が認められた。術後補助化学療法として 2 年間 UFT<sup>®</sup> が投与された。2 回目の手術後 4 年 5 か月経過し、PET 上での異常集積を認めておらず、CEA も上昇していない。**結語.** multi-station の縦隔リンパ節、鎖骨上リンパ節に及ぶ原発不明癌の長期生存例を報告した。原発不明縦隔リンパ節癌は single-station だけではなく multi-

<sup>1</sup>広島市立広島市民病院呼吸器外科。

別刷請求先：片岡和彦，広島市立広島市民病院呼吸器外科，〒730-8518 広島県広島市中区基町 7-33 (e-mail: kkataoka@hcat.

ne.jp)。

受付日：2010 年 1 月 25 日，採択日：2010 年 6 月 18 日。

station であっても、完全切除を目指した手術が有効である可能性が示唆された。

**索引用語**——原発不明癌，肺門縦隔リンパ節癌， $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG)-PET

## はじめに

原発不明の肺門縦隔リンパ節癌はまれであり、その病態、治療、予後など不明な点が多い。予後については、単一リンパ節にのみ病変を認める single-station の症例は比較的予後良好であるが、複数のリンパ節に及ぶ multi-station の症例は予後不良であると報告されている。<sup>1</sup> われわれは multi-station の縦隔リンパ節癌の症例を経験し、手術により長期生存が得られているので報告する。

## 症例

症例：69 歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

喫煙歴：50 本/日×43 年。

既往歴：8 年前に早期胃癌で手術施行。

現病歴：2004 年 4 月，CEA が高値であることを指摘され，消化管の精査を施行されるも異常を認めなかった。 $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) が施行され，右上縦隔と右鎖骨上に集積が認められたため，当院に紹介された。

入院時現症：特記すべきことなし。

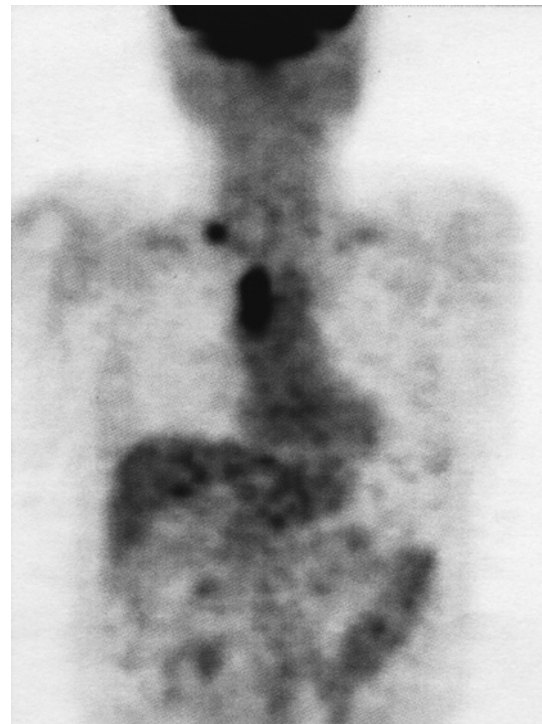
入院時検査：腫瘍マーカーでは，CEA 29.6 ng/ml と上昇しており，CYFRA 4.2 ng/ml と軽度上昇していた。呼吸機能では，VC 3.27 l，%VC 95.1%，FEV<sub>1.0</sub> 2.20 l，FEV<sub>1.0%</sub> 68.5% と軽度閉塞性呼吸機能障害を認めた。動脈血ガス分析では PaO<sub>2</sub> 77.6 torr，PaCO<sub>2</sub> 43.1 torr であった。

胸部 X 線写真：右上縦隔陰影の拡大を認めた。

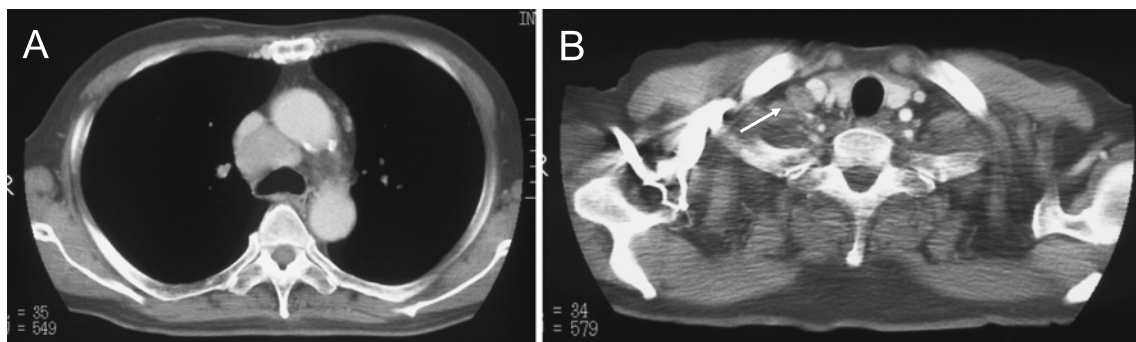
FDG-PET：右上縦隔に standardized uptake value

(SUV) 10.0 の異常集積を認め，右鎖骨上に SUV 4.9 の異常集積を認めた (Figure 1)。

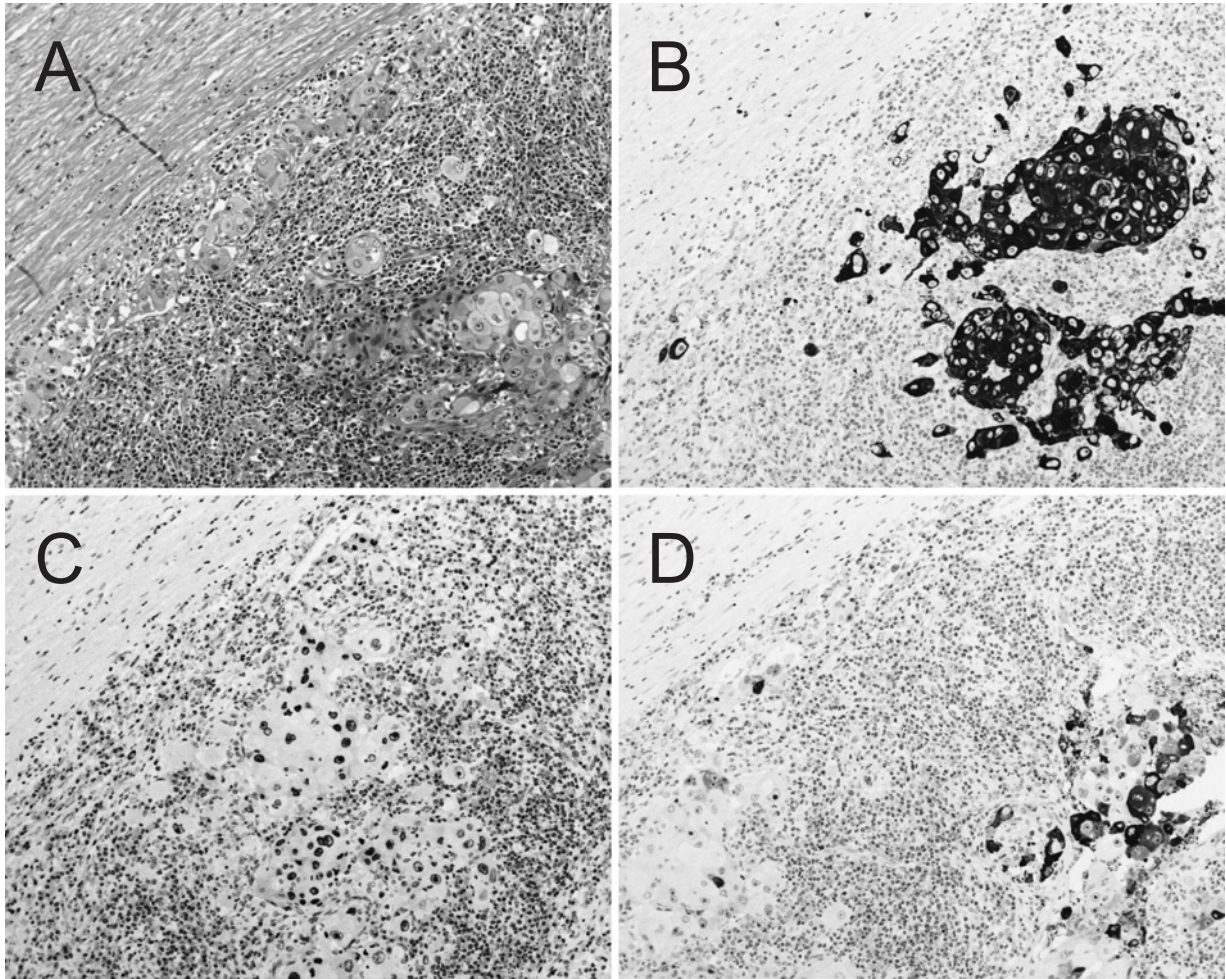
胸部 CT：右上縦隔リンパ節の著明な腫大を認め，上大静脈を圧排していた (Figure 2A)。肺内には明らかな陰影を認めなかった。右鎖骨上にリンパ節の腫大を認め，



**Figure 1.** A FDG-PET image shows abnormal accumulation in the right upper mediastinal and supraclavicular lymph nodes.



**Figure 2.** A chest CT scan shows enlarged right upper mediastinal (A) and supraclavicular (B) lymph nodes.



**Figure 3.** Immunohistochemistry of the resected specimen. **A:** HE stain, **B:** cytokeratin 7 (+), **C:** TTF-1 (+), **D:** SP-A (+). TTF-1: thyroid transcription factor-1, SP-A: surfactant apoprotein A.

右内頸静脈を圧排していた (Figure 2B). 明らかな原発と思われる病巣を認めず、原発不明鎖骨上・縦隔リンパ節転移と考え、手術を施行した。

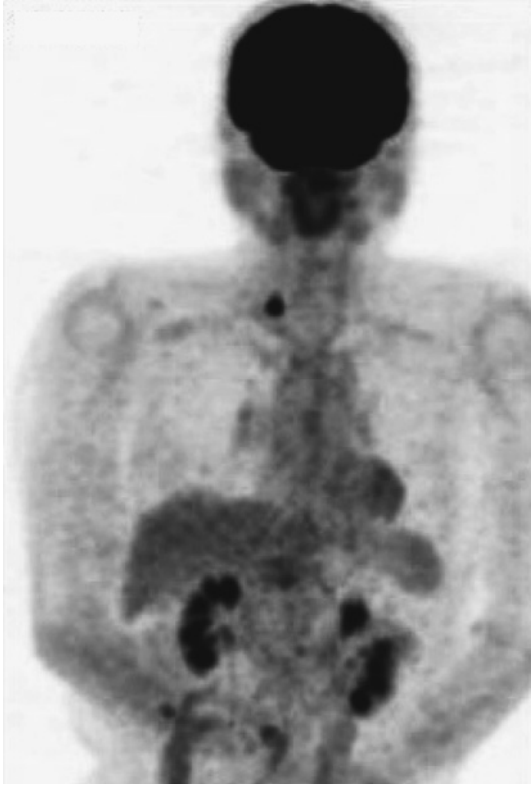
手術所見：左側臥位で、小開胸併用胸腔鏡補助下に手術を施行した。右上縦隔に著明に腫大したリンパ節を認めた。肺には明らかな異常を認めなかった。まず奇静脈を結紮切離した。右上縦隔リンパ節は上大静脈と強固に癒着しており、鋭的に剥離して腫大リンパ節を摘出した。さらに ND2a の範囲の縦隔リンパ節を郭清した。仰臥位に体位変換の後、頸部を横切開し、CT で指摘された鎖骨上リンパ節を摘出した。

病理所見：右上縦隔リンパ節は 60×35×25 mm、右鎖骨上リンパ節は径 20 mm で、断面は灰白色を呈していた。病理学的には大型で低分化な腫瘍細胞の胞巣状の増殖からなり、大細胞癌と診断された (Figure 3A)。胃癌の転移は否定された。2 個の腫大リンパ節以外にも、追加郭清した #2R、#4R リンパ節に同様の腫瘍病巣を認め

た。免疫染色では cytokeratin 7 陽性 (Figure 3B)、cytokeratin 20 陰性、thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 陽性 (Figure 3C)、surfactant apoprotein A (SP-A) 陽性 (Figure 3D)、CD117 陰性、CD5 陰性であることから、胸腺癌の可能性は低く、肺腺癌に由来する大細胞癌の可能性が高い所見であった。

術後経過：術後は良好に経過し、5 日目に退院した。化学療法、放射線治療は希望しなかった。3 か月後に CEA 1.7 ng/ml と正常化した。以後 3 か月ごとに CEA を測定したが、正常範囲であった。術後 4 か月後、10 か月後に CT を施行し、明らかな再発を認めなかった。術後 17 か月の FDG-PET で、右鎖骨上に FDG の集積を認めた (Figure 4)。胸部 CT で鎖骨上リンパ節の腫大を認め、リンパ節再発と診断された。

再手術所見：耳鼻科にて、頸部気管前、頸部右気管傍、右甲状腺周囲リンパ節の郭清が施行された。右内深頸リンパ節は、迅速病理で転移を認めず、郭清を施行されな



**Figure 4.** A FDG-PET image obtained 17 months later shows abnormal accumulation in the supraclavicular lymph nodes.

かった。右鎖骨上リンパ節1個にのみ、大細胞癌の転移を認めた。

再手術後経過：UFT®を2年間で内服した。画像診断としてはPET-CTを年1回施行しているが、初回手術後5年3か月のPET-CTにおいて新たな集積を認めず、肺内に原発巣と思われる病変の出現もない。CEAは3か月間隔で測定しており、正常化した状態を継続している。初回手術後5年11か月、再手術後4年5か月の現時点では、無再発と考えられる。

## 考 察

原発不明癌、すなわち転移性の癌を疑う画像、組織所見をとるにもかかわらず原発と考えられる癌を認めない症例は、全癌腫症例の0.5～6.7%と報告されており、<sup>24</sup>まれである。Holmesら<sup>2</sup>の617例の検討によると、初発転移部位は骨(16%)、肺(13%)、リンパ節(13%)、肝(11%)、中枢神経系(9%)の順であった。リンパ節を初発部位とする場合の大半は頸部リンパ節であり、縦隔リンパ節を初発とする症例は9例(1.5%)とまれであった。本邦では上島ら<sup>5</sup>が原発不明肺門縦隔リンパ節癌を集計して報告しており、その後も症例報告が散見される。上

島ら<sup>5</sup>の68例の検討によると、男性に多く、平均年齢59歳と比較的若年者に多く、右側が47例と多く、腫瘍径の平均44mmと大きなものが多く、組織型は肺癌の組織型別発生頻度に類似していた。いずれの組織型も低分化型と記載されているものがほとんどで、この腫瘍の特徴と考えられた。<sup>1</sup>本症例も男性、右側で、腫瘍径が大きく、低分化型の大細胞癌であり、典型的な症例と考えられた。また本症例のように、右上縦隔から頸部に進展した症例も報告されている。<sup>6,7</sup>

病態としては、T0肺癌を含めた原発不明癌の転移の場合と、上皮迷入によるリンパ節原発癌の場合があると推測されているが、解明されていないのが現状である。<sup>8</sup>本症例は8年前に早期胃癌の手術既往があるが、このとき郭清したリンパ節に転移はなく、今回の腹部CT、PETで腹部に転移を疑うリンパ節を認めないことから、胃癌のリンパ節転移は否定的であると考えられた。免疫染色の結果からは、肺腺癌に由来する大細胞癌の可能性が高いと考えられたが、初回手術後5年11か月経過した現時点で肺内に肺癌を疑う病巣は出現していない。ただ7年後に原発と思われる肺癌が明らかになった報告<sup>9</sup>もあり、今後も経過観察が必要であると考えられた。伊藤らも最終的に原発巣がどこかを判断するのは、経過観察しかないと述べている。<sup>6</sup>

治療としては、肺癌のmulti-stationリンパ節転移に対する標準的な治療は化学放射線療法であるが、原発不明縦隔リンパ節癌に関しての標準的な治療は確立されていない。これまでの報告では、ほとんどの症例に生検を含めた手術が施行されている。術式としては上島ら<sup>5</sup>の検討では、肺切除とリンパ節郭清を施行したものが19例、リンパ節郭清が11例、リンパ節切除が26例、生検など非切除が12例と様々であった。予後については、原発不明癌全体では平均生存期間2～7か月、2年生存率8.7～10.4%、5年生存率2～6%と不良であることが報告されているが、<sup>24,7</sup>肺門縦隔リンパ節癌に関しては、早期に再発死亡する症例もあるが、全体では2年生存率80%、<sup>1</sup>平均生存期間30.7か月と、<sup>7</sup>リンパ節転移のある肺癌に比べ良好であることが報告されている。一方、三好らは肺門縦隔リンパ節癌の本邦報告例67例を検討し、単一リンパ節にのみ病変を認めるsingle-stationの症例は5生率77%と予後良好であるが、複数のリンパ節に及ぶmulti-stationの症例は5生率0%と有意に予後不良であることを報告している。<sup>1</sup>この報告でのmulti-stationの症例は、生検のみで放射線、化学療法を施行した症例が多数を占める。本症例においても、生検だけに留め、化学放射線療法を施行する選択肢もあったが、この報告からはそうした場合の予後は厳しいと考えられた。少数例の報告では、multi-stationであっても長期生存例が報告

されており,<sup>7</sup> 本症例においても手術療法を選択した。本症例は multi-station の縦隔リンパ節癌で、さらに鎖骨上にまで病変を認めたが、2回の手術と UFT<sup>®</sup>の内服により良好な予後が得られている。原発不明縦隔リンパ節癌に関しては、multi-station であっても完全切除を目指した手術が有効である可能性が示唆された。

肺を切除するかどうかについては、肺門リンパ節癌の場合は完全切除のために肺切除をせざるを得ない場合があると考えられる。縦隔リンパ節癌の場合には、リンパ節郭清のみに留めるか、原発巣があるかもしれない領域の肺切除まで施行するのかの選択肢がある。上島ら<sup>5</sup>は文献を検討し、肺切除しなかった37例のうち、平均27か月の経過観察中に肺内に癌が発見された症例は5例であることを報告している。しかしながら鈴木ら<sup>9</sup>は肺門リンパ節癌切除後7年目に出現した原発巣に対して肺葉切除を施行し、2年間無再発の症例を報告し、櫻庭ら<sup>10</sup>も肺門リンパ節癌切除後34か月で出現した原発巣に対する肺葉切除後13か月無再発の症例を報告しており、本症例のように肺内病変が指摘できない場合は、初回手術時に必ずしも肺切除が必要ではないと思われる。リンパ節の切除範囲については、本症例は右上縦隔と鎖骨上の病変に対して肺切除はせず、ND2aの縦隔郭清を施行した。肉眼的に転移が疑われなかったリンパ節にも、組織学的に転移を認めた。病巣を認めるリンパ節の切除だけでなく、周囲リンパ節の郭清を加える方が望ましいと考えられた。鎖骨上リンパ節に対しては、そのリンパ節を摘出するに留めた。その後近傍に再発した時点で再手術を施行し、周囲の郭清を追加した。初回手術で頸部を郭清していれば、2回目の手術は避けられたことになる。再発に対しても再切除により肺癌の再発と比較して良好な予後が得られており、<sup>11</sup> 可能なら再切除も考慮されると考えられた。術後補助療法の効果については、現在のところ明らかではない。<sup>5</sup> ただ有効であったとする報告もあることから、初回手術後から化学療法を勧めていた。しかしながら、初回手術後は化学療法を希望せず、2回目の手術後に内服抗癌剤による補助療法を希望したので、

肺癌の術後補助療法に準じて UFT<sup>®</sup>を2年間投与した。

## 結 語

2度の手術により長期生存している multi-station 原発不明縦隔リンパ節癌の1例を報告した。multi-station であっても、可能なら完全切除を目指した手術が有効である可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第62回日本胸部外科学会定期学術集会(横浜)において発表した。

## REFERENCES

1. 三好健太郎, 奥村典仁, 古角祐司郎, 松岡智章, 亀山耕太郎, 中川達雄. 原発不明肺門縦隔リンパ節癌の検討. 肺癌. 2007;47:245-250.
2. Holmes FF, Fouts TL. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1970;26:816-820.
3. Stewart JF, Tattersall MH, Woods RL, Fox RM. Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. *Br Med J*. 1979;1:1530-1533.
4. Didolkar MS, Fanous N, Elias EG, Moore RH. Metastatic carcinomas from occult primary tumors. A study of 254 patients. *Ann Surg*. 1977;186:625-630.
5. 上島康生, 栗岡英明, 内匠千恵子, 平岡範也, 大野聖子. 肺門縦隔リンパ節にのみ癌を認めた2症例の検討. 肺癌. 2004;44:245-249.
6. 伊藤宏之, 乾 健二, 後藤直樹, 坂本和裕, 高梨吉則, 前原孝光. 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. 肺癌. 2003;43:273-277.
7. 守尾 篤, 宮元秀昭, 泉 浩, 王 志明, 山崎明男, 細田泰之. 原発不明縦隔リンパ節転移腺癌の1治療例—本邦報告例21例の検討—. 肺癌. 2001;41:73-78.
8. 真崎義隆, 五味淵誠, 田中茂夫, 笹井 巧. 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.
9. 鈴木喜裕, 小川伸郎, 石和直樹, 伊藤隆明. 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.
10. 櫻庭 幹, 前 昌宏, 大貫恭正, 新田澄郎. 原発不明肺門縦隔リンパ節癌の3症例. 日呼吸会誌. 1999;37:72-77.
11. 林 亨治. 原発不明縦隔リンパ節癌の長期生存例—本邦報告例31例の検討—. 日呼外会誌. 2007;21:624-629.