

CASE REPORT

原発不明肺門縦隔リンパ節癌の1例

福島清春^{1,2}・渋谷 仁¹・清水 泉¹・亀田陽一^{3,4}

A Case of Metastatic Thoracic Lymph Node Carcinoma of Unknown Origin

Kiyoharu Fukushima^{1,2}; Hitoshi Shibuya¹; Izumi Shimizu¹; Yoichi Kameda^{3,4}

¹Department of General Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Ashigara-kami Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Allergy and Rheumatic Diseases, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan; ³Department of Pathology, Kanagawa Prefectural Ashigara-kami Hospital, Japan; ⁴Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Metastatic thoracic lymph node carcinoma of unknown origin is a rare disorder and many aspects of the disease are unknown. We present here a case that showed a good response to bevacizumab and pemetrexed chemotherapy for lung cancer. **Case.** A 40-year-old man was admitted for evaluation of an abnormal shadow on his chest radiograph, which was incidentally pointed out at a health checkup. Chest computed tomography showed multiple enlarged lymph nodes mainly in the mediastinum. The biopsied specimen of the right supraclavicular lymph node was confirmed as poorly differentiated adenocarcinoma. Immunohistochemistry revealed the neoplastic lesion to be positive for napsin A, positive for cytokeratin (CK) 7, negative for CK 20, and negative for thyroid transcription factor-1. Although whole body examination failed to detect the primary site of the adenocarcinoma, the results of the immunohistochemistry strongly suggests the metastatic carcinoma to be lung origin. He was treated with carboplatin/paclitaxel/bevacizumab, and after 3 courses the tumor regressed markedly and partial remission was achieved. Thereafter, bevacizumab was continued for maintenance therapy, but a small brain metastasis appeared. Following gamma-knife therapy, he underwent 5 courses of cisplatin/pemetrexed chemotherapy. He has remained symptom free for 16 months without recurrence. Repeated searches have failed to identify the site of the primary lesion. **Conclusion.** There are 102 reported cases of metastatic thoracic lymph node carcinoma of unknown origin in Japan. Most cases involve male smokers, right-side predominance, and very good outcome. Diagnosis was lung cancer immunohistochemically in 12 of these cases and primary lung lesions were apparent in 10 other cases. Therefore, it is highly plausible that the cause of metastatic thoracic lymph node cancer of unknown origin could be T0 lung cancer.

(JLCC. 2013;53:35-41)

KEY WORDS — Mediastinal lymph node carcinoma, Hilar lymph node carcinoma, Cancer of unknown primary origin, Mediastinal lymph node metastasis, T0 lung cancer

Reprints: Kiyoharu Fukushima, Department of Respiratory Medicine, Allergy and Rheumatic Diseases, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan (e-mail: kiyoharufukushima@hotmail.co.jp).

Received October 9, 2012; accepted January 31, 2013.

要旨 — **背景.** 原発不明肺門縦隔リンパ節癌を稀に経験するが、詳細は未だ不明な点が多い。肺癌に準じ Bevacizumab, Pemetrexed も併用した化学療法を行い良好な治療経過を得た。縦隔リンパ節癌の1例を報告する。**症例.** 40歳男性。健診で胸部異常影を指摘され、胸

部CTにて縦隔を主体とした多発性のリンパ節腫大を認めた。右鎖骨上リンパ節の生検では低分化腺癌であった。免疫染色では napsin A 陽性、TTF-1 陰性、CK 7 陽性、CK 20 陰性であった。全身検索するも明らかな原発巣は認められなかったが、免疫染色の結果より肺原発が強く

¹神奈川県立足柄上病院総合診療科；²大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学；³神奈川県立足柄上病院病理診断科；⁴神奈川県立がんセンター病理診断科。

別刷請求先：福島清春，大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・

免疫アレルギー内科学，〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2(e-mail: kiyoharufukushima@hotmail.co.jp)。

受付日：2012年10月9日，採択日：2013年1月31日。

示唆された。Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab を3コース施行後PRとなりBevacizumabによる維持療法を行った。その後微少な脳転移が出現、ガンマナイフを施行し、Cisplatin + Pemetrexed に変更して5コース行った。治療開始後16ヶ月経過した現在も腫瘍は縮小を維持しており、原発癌の顕在化も認めていない。**考察**。原発不明肺門縦隔リンパ節癌の本邦報告例102例の検討

を行った。男性・喫煙者・右側に圧倒的に多く発生し、予後は非常に良好であり、12例が免疫組織学的に肺癌と診断され、10例に原発巣と考えられる肺病変の出現を認めた。原発不明肺門縦隔リンパ節癌の多くはT0肺癌と捉えるのが妥当であると考えられる。

索引用語——縦隔リンパ節癌、肺門リンパ節癌、原発不明癌、縦隔リンパ節転移、T0肺癌

はじめに

原発不明癌の頻度は0.5~6.7%とされるが、肺門縦隔リンパ節のみに癌を認め原発巣が不明である原発不明肺門縦隔リンパ節癌は、さらに稀と考えられている。¹肺癌に準じBevacizumab (BEV)、Pemetrexed (PEM) を併用した化学療法を行い良好な治療経過を得た原発不明肺門縦隔リンパ節癌の1例について、文献的検討を加え報告する。

症 例

症例：40歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

現病歴：2011年1月に健診で施行した胸部X線で縦隔陰影の開大を指摘された。当院を紹介受診し、胸部CTにて縦隔リンパ節の多発性腫大を認め、精査目的に入院

した。

喫煙歴：20本/日×20年間。

既往歴：30歳時胃・十二指腸潰瘍。

入院時現症：身長182cm、体重81kg、体温36.2℃、脈79/分、整、血圧116/77mmHg、SpO₂98%（室内気）、意識清明、心音異常なし、呼吸音異常なし、バチ状指なし。両側下頸部・鎖骨上窩に弾性軟で圧痛を伴わない複数の腫大リンパ節を触知する。皮膚所見なし。

入院時検査所見では、血液、生化学検査に異常を認めず、carcinoembryonic antigen (CEA)216ng/mlと高値の他は腫瘍マーカーやprostate specific antigen (PSA) および可溶性interleukin (IL)-2受容体も含め、特記すべき異常所見は認めなかった。

胸部単純X線写真 (Figure 1A)：右上縦隔に腫瘍影を認める。

胸部造影CT (Figure 1B)：縦隔に多数の腫大リンパ

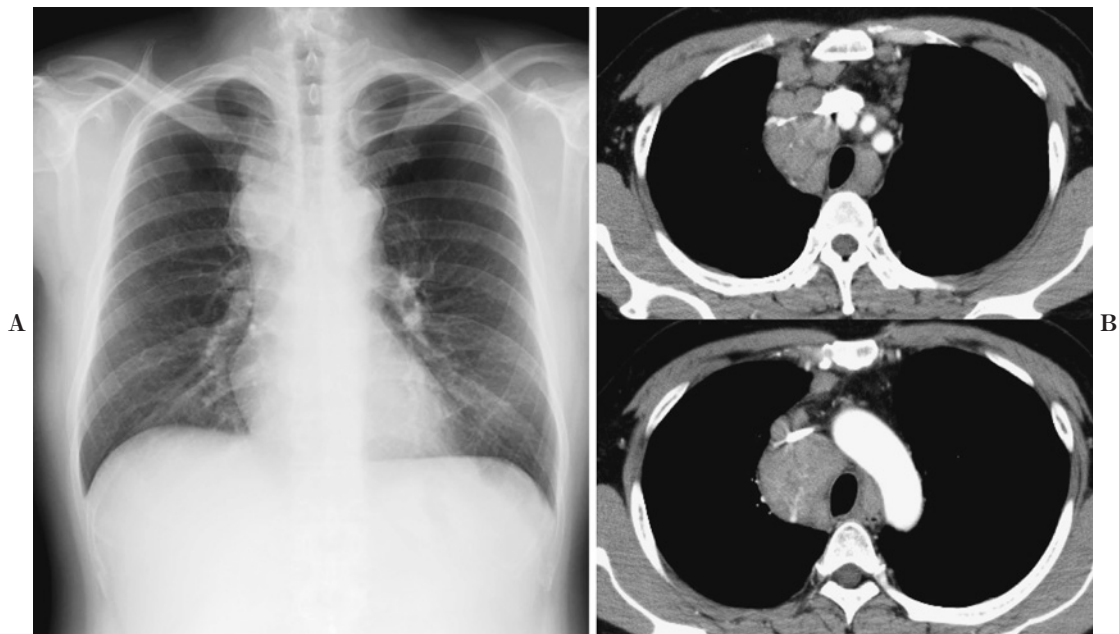


Figure 1. (A) Chest radiograph on admission shows a mass in the right upper mediastinum. No nodular lesion is detectable in the lung field. (B) Chest computed tomography on admission shows enlarged multiple mediastinal lymph nodes.

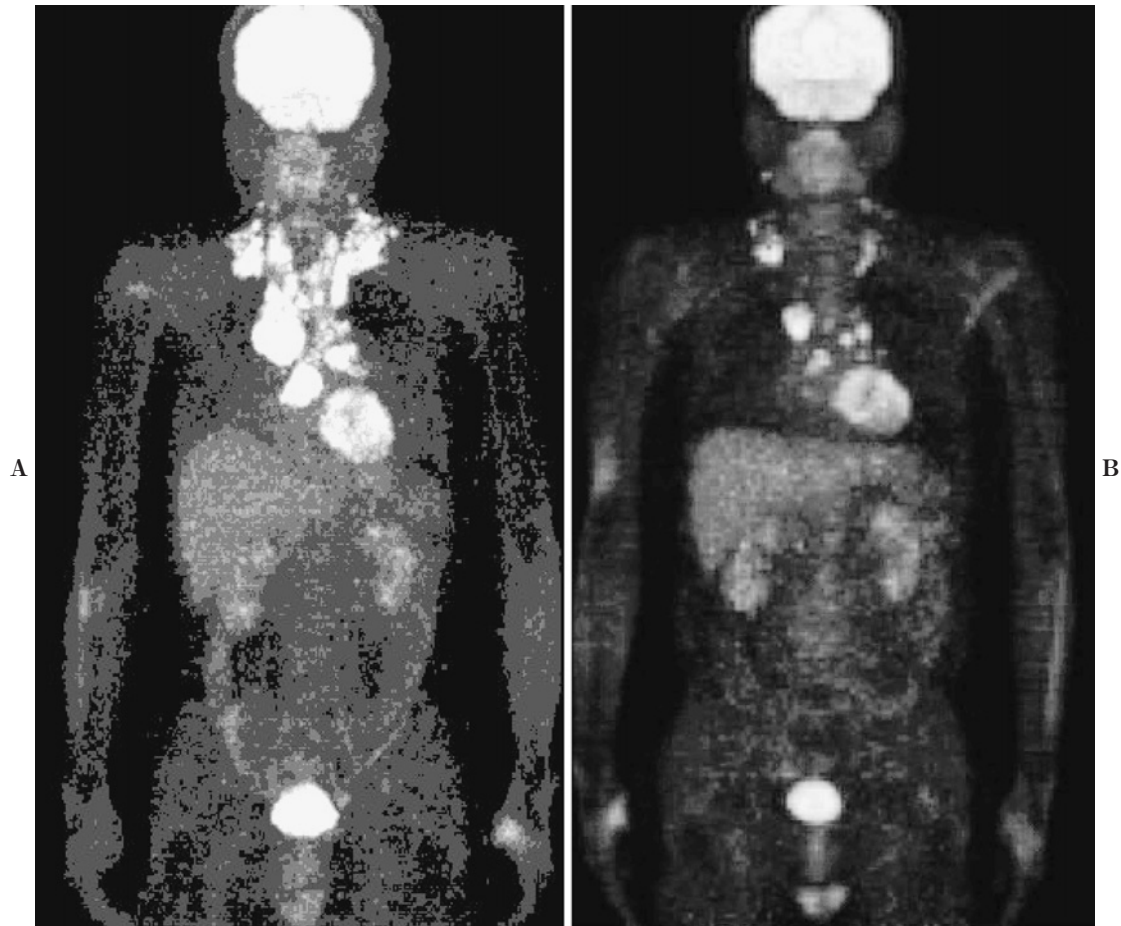


Figure 2. (A) A FDG-PET image shows abnormal accumulation in the neck and mediastinal lymph nodes. (B) A FDG-PET image obtained 1 year later shows markedly decreased accumulation in the neck and mediastinal lymph nodes.

節を認める。

気管支鏡検査：気管・気管支の発赤・血管増生を認めたが、明らかな腫瘍性病変などは認めなかった。

Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) (Figure 2A)：両側下頸部から鎖骨上窩，縦隔に多数の大小様々なリンパ節腫大があり，standardized uptake value (SUV) max 17.28 と FDG 高集積であった。その他，腹部超音波，甲状腺超音波，上部消化管内視鏡，下部消化管内視鏡などを施行したが，異常所見を認めなかった。2011 年 4 月右鎖骨上窩リンパ節の生検術を施行した。

病理所見 (Figure 3)：リンパ節は，胞体の豊かな核過染色性を示す異型細胞が索状ないし一部乳頭状に浸潤増殖していた。胞体内には空胞形成が目立ち，粘液産生を思わせる部分もあり，低分化腺癌と考えられた。免疫組織学的染色では CEA 陽性，napsin A 陽性，surfactant protein (SP)-A 陰性，thyroid transcription factor (TTF)-1 陰性，cytokeratin (CK)7 陽性，CK 20 陰性，p63 陰性，

CK 5/6 陰性であった。

全身検索するも明らかな原発巣は認められず原発不明肺門縦隔リンパ節癌と考えられたが，免疫染色結果にて napsin A 陽性であり肺原発が強く示唆されたため，T0 肺癌と診断した。Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異，anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子変異ともに陰性であった。

2011 年 6 月より Carboplatin (CBDCA) (area under the curve (AUC)6, day 1) + Paclitaxel (PTX) (200 mg/m², day 1) + BEV (15 mg/kg, day 1) を開始した (Figure 4)。3 週毎に 3 コース施行し胸部 CT にて partial remission (PR) と判定した。CEA 値も 93.5 ng/ml と低下を認めた。以降，BEV による維持療法を施行していたが 2011 年 10 月に施行した頭部造影 MRI で松果体部に径 5 mm 大の脳転移が出現。ガンマナイフ治療の後，Cisplatin (CDDP) (75 mg/m², day 1) + PEM (500 mg/m², day 1) による治療を 3 週毎に 5 コース施行し stable disease (SD) と判定。その後施行した FDG-PET では腫瘍の縮小

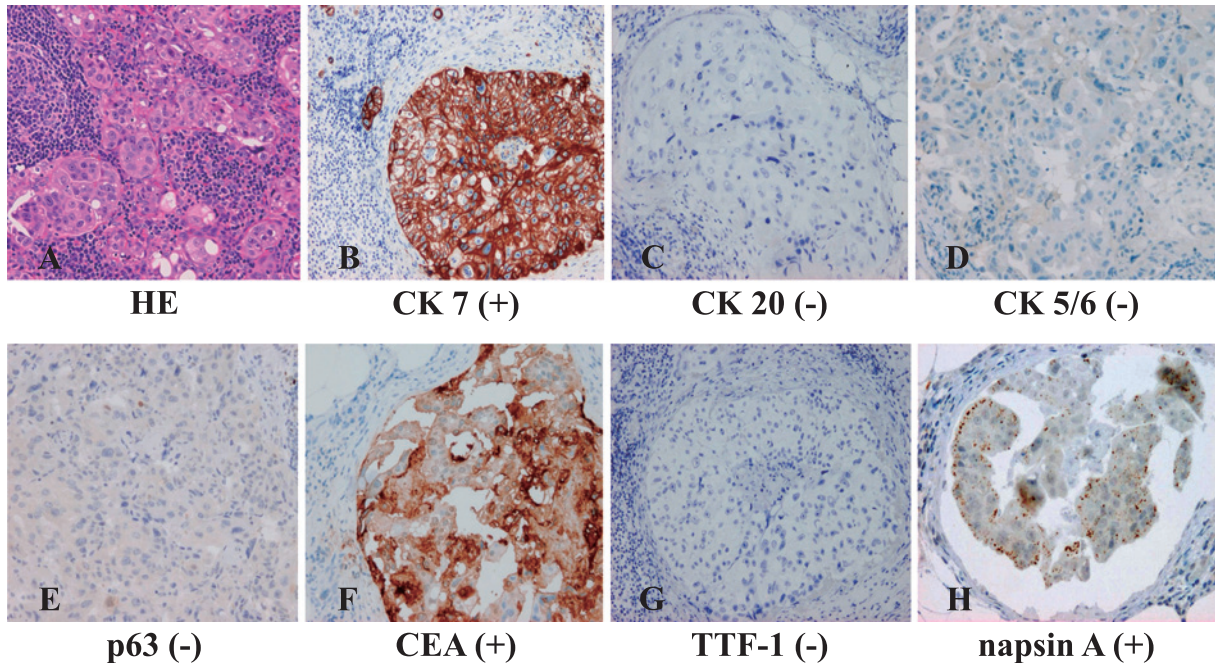


Figure 3. Pathological findings of the biopsied supraclavicular lymph nodes show a poorly differentiated adenocarcinoma (A: hematoxylin and eosin stain, HE). Immunostaining images of tumor cells were positive for cytokeratin 7 (CK 7) (B), negative for CK 20 (C), negative for CK 5/6 (D), negative for p63 (E), positive for carcinoembryonic antigen (CEA) (F), negative for thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (G), and positive for napsin A (H).

とともに SUV max 11.4 と、FDG の uptake 低下を認めた (Figure 2B). 治療開始から 16 ヶ月経過した現在、PEM による維持療法を施行しているが、原発巣の顕在化や腫瘍の再増大は認めていない。

考 察

原発不明肺門縦隔リンパ節癌、すなわち転移性の癌を疑う画像、組織所見を肺門縦隔リンパ節に認めるにも関わらず原発と考えられる癌を認めない症例は稀であり、Holmes らによる検討では、原発不明癌 617 例のうち 9 例 (1.5%) のみであった。¹

医学中央雑誌で「原発不明」、「縦隔または肺門リンパ節転移」、「縦隔または肺門リンパ節癌」、「T0 肺癌」をキーワードに、1980~2012 年までについて検索を行ったところ、原発不明肺門縦隔リンパ節癌の誌上報告は 101 例あった。今回、我々は自験例も加えた 102 例について、検討を行った (Table 1)。年齢は 34~83 歳 (平均 61.5 歳)、男性 87 例 (85.3%)、病変部位は右側 69 例 (68.3%) であった。約半数が初診時には無症状であり、胸部異常影が 40 例 (42.6%) で、CEA 高値が 9 例 (9.6%) で発見契機となっていた。組織型は腺癌 41 例 (40.2%)、扁平上皮癌 18 例 (17.6%)、小細胞癌 15 例 (14.7%)、大細胞癌 13 例 (12.7%) であった。喫煙歴は記載のあった 54 例中 51 例 (94.4%) に認めた。50 例 (52.1%) は単発病変であ

り、46 例 (47.9%) では複数リンパ節の腫大を認めた。病変部位は 31 例 (30.4%) が肺門リンパ節のみ、45 例 (44.1%) が縦隔リンパ節のみ、17 例 (16.7%) は肺門・縦隔リンパ節ともに病変を認めた。経過中 10 例に原発巣と思われる肺病変の出現を認め、そのうち 1 例では自然消退を認めた。² 16 例で TTF-1 もしくは SP-A を用いた免疫染色が施行され、その結果で 11 例が肺癌と診断されていた。肺原発巣の出現もしくは免疫染色の結果より肺癌と確定診断されたのは 20 例 (19.6%) であった。生存分析の結果を Table 2 に示す。切除例 74 例の予後は生存期間平均値 97.3±7.8 ヶ月、5 年生存率 75.1% と非常に良好であり、また非切除例 25 例においても生存期間平均値 45.6±12.1 ヶ月、5 年生存率 28.6% と比較的良好な予後が示唆された。

近年免疫組織学的に原発不明癌の原発巣を推定する試みがなされており、TTF-1、SP-A が肺癌に比較的特異的であり、CK 7、CK 20 と組み合わせることで特に腺癌において原発巣の特定に有用であると報告されている。³ 加えて、肺腺癌の蛋白二次元電気泳動の結果から得られた aspartic proteinase である napsin A も、原発性肺腺癌に特異性の高い免疫組織化学的マーカーであることが近年明らかとなってきた。⁴ 自験例では TTF-1、SP-A はともに陰性であり、CK 7 陽性、CK 20 陰性であったため原発巣の特定には結びつかなかったが、napsin A 陽性によ

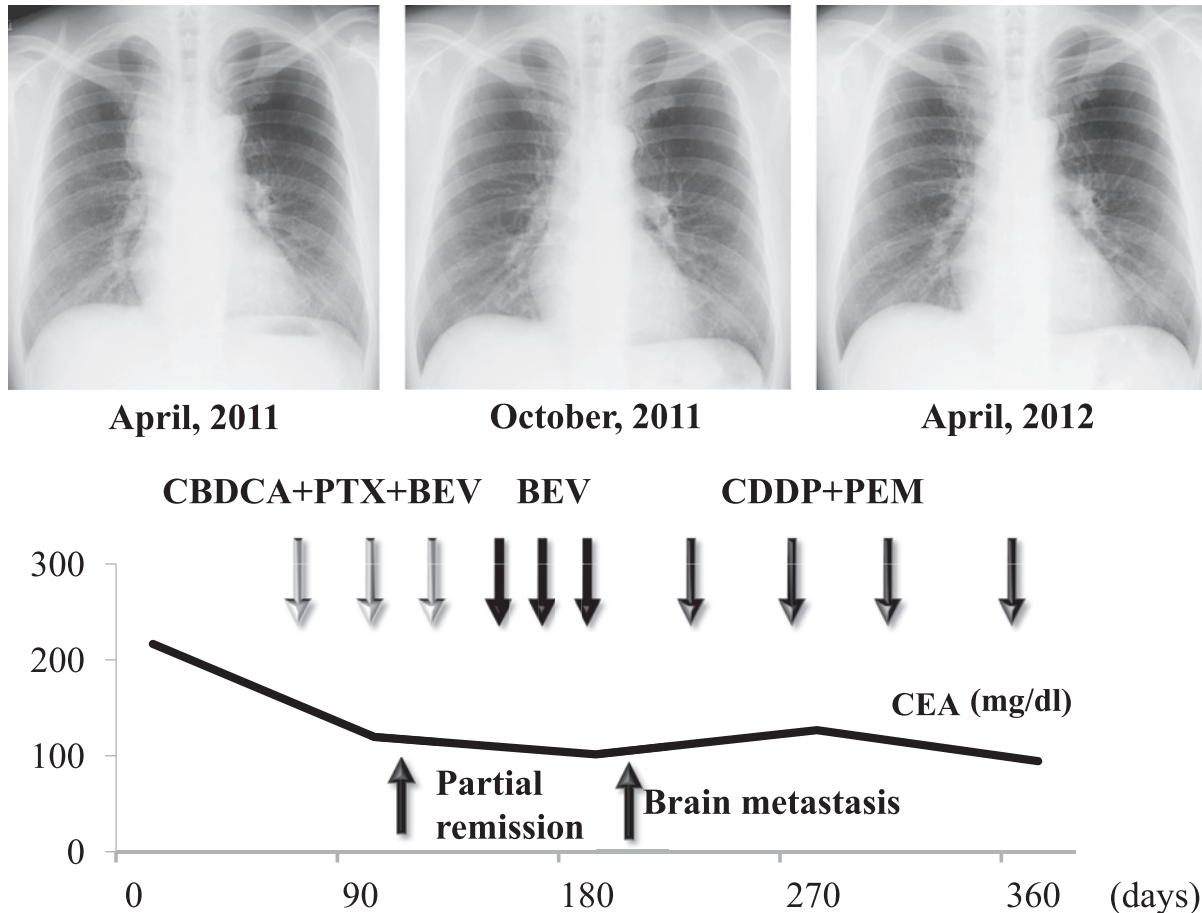


Figure 4. Clinical course: CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; BEV, bevacizumab; CDDP, cisplatin; PEM, pemetrexed; CEA, carcinoembryonic antigen.

り T0 肺癌と診断した。

原発不明肺門縦隔リンパ節癌の発症機序については、微少な癌が肺に潜在している T0 肺癌、もしくはリンパ節内に発癌した原発腫瘍である可能性が主に考えられている。リンパ節発癌説は大変興味深く、正常の鱗状上皮が縦隔リンパ節内に迷入し得ることを組織学的に示した報告はあるが、⁵ 実際に縦隔リンパ節への迷入上皮からの発癌を証明した報告はまだない。原発不明肺門縦隔リンパ節癌の報告は、男性・喫煙者・右側に圧倒的に多い。肺のリンパ流路は、右側縦隔を經由し上行する流れが主体と報告されている。⁶ 肺門・縦隔リンパ節癌の組織型別発生頻度は以前より肺癌との類似性が指摘されており、⁷ 今回の検討においても類似していた。⁸ また、10 例に原発巣と考えられる肺病変が出現し、そのうち 1 例に原発巣の自然消退を認めたこととも合わせ、原発不明肺門縦隔リンパ節癌の多くは原発巣が自然消退した、もしくは非常に緩徐に成長する T0 肺癌と捉えるのが妥当であると考えられる。またこのために、肺癌であるにも関わらず縦隔リンパ節の切除のみで良好な予後が期待で

きるのではないかと考えられる。TTF-1, SP-A や napsin A による免疫染色が施行された 17 例中、12 例が免疫組織学的に肺癌と診断されており、この点も上記を支持する。今後、肺癌に特異的な分子マーカーのさらなる進歩により、T0 肺癌と診断される症例はさらに増加するものと考えられる。

肺癌においては、近年分子標的薬や新規抗がん剤の開発により予後の延長が示されてきた。⁹ 原発不明肺門縦隔リンパ節癌においても T0 肺癌として肺癌に準じた化学療法を行い、新規抗がん剤・分子標的薬を積極的に用いることで予後のさらなる改善が期待できると考えられる。また、今回の検討において原発不明肺門縦隔リンパ節癌は総じて予後良好であり、T0 肺癌として病期判定した際の平均的な予後と著しい乖離が認められる。⁸ 今後、症例の蓄積を通じて T0 肺癌に適した病期分類と最適な治療選択肢の確立が望まれる。

結 論

原発不明肺門縦隔リンパ節癌の 1 例を報告した。原発

Table 1. Summary of Reported Cases of Metastatic Thoracic Lymph Node Carcinoma of Unknown Origin in Japan

n	102		
Age (yr), mean ± SD	61.5 ± 10.1	Immunohistochemical staining for TTF-1 and/or SP-A (n = 16)	
Gender			
Male	87 (85.3)	Positive for TTF-1 or SP-A	11 (68.8)
Female	15 (14.7)	Immunohistochemical staining for napsin A (n = 1)	
Smoking history (n = 54)		Positive for napsin A	1 (100)
Smoker	51 (94.4)	Number of swollen lymph nodes (n = 96)	
Non-smoker	3 (5.6)	Single	50 (52.1)
Chief complaint (n = 94)		Multiple	46 (47.9)
Abnormal shadow	40 (42.6)	Lymph node involvement	
Cough	14 (14.9)	Hilum only	31 (30.4)
Fever	8 (8.5)	Mediastinum only	45 (44.1)
Elevated serum CEA	9 (9.6)	Hilum and mediastinum	17 (16.7)
Hoarseness	7 (7.4)	Neck involvement+	6 (5.9)
Others	16 (17.0)	Remote metastasis	3 (2.9)
Side (n = 101)		Treatment	
Right	69 (68.3)	Dissection ± lobectomy or bilobectomy	45 (44.1)
Left	26 (25.7)	Resection	31 (30.4)
Middle	3 (3.0)	Chemotherapy and/or radiation therapy	26 (25.5)
Bilateral	3 (3.0)	Appearance of lung primary site	10 (9.8)
Histology			
Adenocarcinoma	41 (40.2)		
Squamous cell carcinoma	18 (17.6)		
Adenosquamous cell carcinoma	2 (2.0)		
Large cell carcinoma	13 (12.7)		
Small cell carcinoma	15 (14.7)		
Others	13 (12.7)		

Data are presented as number (%) or mean ± standard error.

CEA; carcinoembryonic antigen, TTF-1; thyroid transcription factor-1, SP-A; surfactant protein-A.

Table 2. Survival Analysis of Reported Cases of Metastatic Thoracic Lymph Node Carcinoma of Unknown Origin in Japan

	Survival time (mo), mean ± SD	5 year survival rate (%)
Total (n = 99)	87.5 ± 7.5	65.2
Resected or dissected group (n = 74)	97.3 ± 7.8	75.1
Non-resected group (n = 25)	45.6 ± 12.1	28.6

不明肺門縦隔リンパ節癌においても T0 肺癌として肺癌に準じた化学療法を行い、新規抗がん剤・分子標的薬を積極的に用いることで予後のさらなる改善が期待できる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第 53 回日本肺癌学会総会（2012 年 11 月、岡山）で発表した。

REFERENCES

1. Holmes FF, Fouts TL. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1970;26:816-820.
2. Kohdono S, Ishida T, Fukuyama Y, Hamatake M, Takenoyama M, Tateishi M, et al. Lymph node cancer of the mediastinal or hilar region with an unknown primary site. *J Surg Oncol*. 1995;58:196-200.
3. Chhieng DC, Cangiarella JF, Zakowski MF, Goswami S, Cohen JM, Yee HT. Use of thyroid transcription factor 1, PE-10, and cytokeratins 7 and 20 in discriminating between primary lung carcinomas and metastatic lesions in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Cancer*. 2001; 93:330-336.

4. Hirano T, Auer G, Maeda M, Hagiwara Y, Okada S, Ohira T, et al. Human tissue distribution of TA02, which is homologous with a new type of aspartic proteinase, napsin A. *Jpn J Cancer Res.* 2000;91:1015-1021.
5. 森田雅文, 中井康成, 柿本祥太郎, 磯田幸太郎. 原発不明縦隔リンパ節癌の1例. *胸部外科.* 2003;56:1154-1157.
6. 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—. *日本胸部臨床.* 1985;44:17-24.
7. 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.
8. Sawabata N, Asamura H, Goya T, Mori M, Nakanishi Y, Eguchi K, et al. Japanese Lung Cancer Registry Study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1369-1375.
9. 井上 彰. 【肺癌 UPDATE】IV期非小細胞肺癌に対する一次化学療法のエビデンス. *医学のあゆみ.* 2012;240:1142-1147.