

CASE REPORT

頸部リンパ節腫脹で発症し原発巣の同定が困難であった 印環細胞成分を有する原発不明癌の1剖検例

梶原浩太郎¹・濱田千鶴¹・仙波真由子¹・
濱口直彦¹・兼松貴則¹・水野洋輔²

A Case of Signet Ring Cell Carcinoma of Unknown Primary Origin Accompanied by Swollen Cervical Lymph Nodes

Kotaro Kajiwara¹; Chizuru Hamada¹; Mayuko Sembal;
Naohiko Hamaguchi¹; Takanori Kanematsu¹; Yousuke Mizuno²

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology, Matsuyama Red Cross Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Signet ring cell carcinoma is commonly associated with gastric cancer, and rarely affects other organs. **Case.** A 78-year-old male visited a hospital because his left neck was swollen. A needle biopsy was performed, and the findings of the cervical lymph nodes proved to be consistent with signet ring carcinoma cells. The tumor cells were immunohistochemically stained positive for CK7, CEA and MUC5AC, and negative for PSA, TTF-1, CK20 and CD10. A PET-CT scan showed diffuse accumulation in the stomach, a lung nodule in the right lower lobe and in lymph nodes in the mediastinum. Gastroscopy, bronchoscopy and colonoscopy were all performed, but only revealed the presence of a “well differentiated carcinoma in the stomach”, that did not correspond to metastasis from signet ring cell carcinoma. The patient underwent chemotherapy with both carboplatin (CBDCA) and docetaxel (DTX) for five months, but suffered from disease progression, with new lesions found in the liver and lungs. Next, the patient received second-line chemotherapy with S-1, an orally available agent, but he rapidly developed renal failure, and soon died. We were given permission to perform an autopsy, which revealed the presence of signet ring cells in the lymphatics of the lung, metastatic lymph nodes in the hilar and mediastinal regions, pleural effusion, pericardial effusions and liver metastases. However, we were unable to define the primary origin of the tumors. **Conclusion.** We herein reported a case of signet ring cell carcinoma of unknown origin. The distinct primary site could not be found, even by autopsy.

(JLCC. 2013;53:259-263)

KEY WORDS — Signet ring cell carcinoma, Lung carcinoma, Neck lymph node metastasis, Thyroid transcription factor-1 (TTF-1), Cancer of unknown primary

Reprints: Kotaro Kajiwara, Department of Respiratory Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital, 1 Bunkyocho, Matsuyama, Ehime 790-8524, Japan.

Received April 2, 2013; accepted June 17, 2013.

要旨 — **背景.** 印環細胞癌は胃癌に特徴的な組織型で、他臓器には稀である。**症例.** 78歳男性。左頸部リンパ節腫脹で前医を受診し、生検で印環細胞癌、免疫染色でCK7(+), CEA(+), MUC5AC(+), PSA(-), TTF-1(-), CK20(-), CD10(-)と診断された。PET-CTで胃へのびまん性集積と右下葉結節への集積、縦隔リンパ節腫大を認め、上部消化管内視鏡で胃高分化腺癌を認め、下部消化管内視鏡では悪性所見は認めなかった。

当院紹介受診され、気管支鏡で悪性所見を認めず、原発不明癌としてカルボプラチン+ドセタキセルによる化学療法を開始したが、5サイクル施行したところで、肝転移、肺内転移、縦隔転移を認め中止。セカンドラインでS-1を開始したが腎機能悪化のため1サイクルで中止。癌性胸水で呼吸不全となり全経過は9ヶ月で死亡。剖検で肺結節は良性結節であり、肺間質、前縦隔、心嚢水、胸水に印環細胞癌を認めたが、胃、肺実質に原発巣の所

松山赤十字病院¹呼吸器内科, ²病理部。
別刷請求先: 梶原浩太郎, 松山赤十字病院呼吸器内科, 〒790-

8524 松山市文京町1。
受付日: 2013年4月2日, 採択日: 2013年6月17日。

見を認めず、胃高分化腺癌も認めなかった。結論、我々は剖検でも原発不明であり、化学療法により原発巣・胃の高分化腺癌が消失した可能性がある1例を経験した。

索引用語——印環細胞癌、肺癌、頸部リンパ節転移、Thyroid transcription factor-1 (TTF-1)、原発不明癌

はじめに

印環細胞癌 (signet ring cell carcinoma: SRCC) は消化器、特に胃に発生する頻度が多い悪性腫瘍であるが、稀ながら肺原発も存在する。今回我々は、原発不明の印環細胞癌で、化学療法で原発巣が消失した可能性がある1剖検例を経験したので、報告する。

症例

症例：78歳、男性。

主訴：左上肢腫脹。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：10歳代：肺結核で右上葉切除、43歳：高血圧、50歳：左気胸。

喫煙歴：20本/日×50年。

現病歴：左頸部リンパ節の腫脹があり、前医で生検され印環細胞癌と診断された。上部消化管内視鏡 (esophagogastroduodenoscopy: EGD) で、胃体下部の伸展不良があるものの病理悪性所見は得られず、下部消化管内視鏡 (total colonoscopy: TCS) で悪性所見を認めなかった。PET-CT で原発巣として右下肺結節と胃が疑われ、8月に精査加療目的で当院を紹介受診された。

入院時現症：Performance status 1, 身長 170 cm, 体重 57 kg, 体温 36.4°C, 脈拍 86/分, 整, 血圧 122/80 mmHg, 意識清明, SpO₂ 97% (room air), 左頸部に術後瘢痕あり。

他には特記所見を認めなかった。

入院時検査所見：Cre 1.12 mg/dl と軽度上昇あり。腫瘍マーカーはCYFRA 12.2 ng/ml, CEA 89.4 ng/ml, CA19-9 48.6 U/ml が上昇を認め、血中hCG, AFP, PSA, IL-2R, SLX, ProGRP は正常範囲内であった。

PET-CT (Figure 1)：右下葉 S⁸ に standardized uptake value (SUV) max 3.3 の 15 mm の結節影あり。左深頸部・両側鎖骨下・縦隔に SUV max < 3 の淡い FDG 集積を伴うリンパ節腫大あり。胃に軽度びまん性集積あり。胃周囲や傍大動脈領域、骨盤内にリンパ節腫大なし。

左頸部リンパ節生検：印環細胞型癌細胞が充填されており、転移を疑う所見であった。免疫染色で cytokeratin 7 (CK7), CEA, MUC5AC は陽性で、PSA, TTF-1, CK20, CD10 は陰性であった。

EGD：胃体下部大弯にひだの進展不良があるも、同部位生検では病理悪性所見なし。胃体部小弯後壁に扁平隆起があり、生検で腫大核を有した脈管増生が表層全体に認められ、浸潤は明らかではなく粘膜層のみの高分化腺癌 (Figure 2) で、免疫染色では CK7, MUC5AC, CK20 陽性であった。印環細胞癌や低分化な所見は認められなかった。

TCS：悪性所見なし。

気管支鏡：直視下には異常所見なし。右下肺結節は擦過細胞診、生検で悪性所見なし。

経過：原発不明の印環細胞癌であり、カルボプラチン

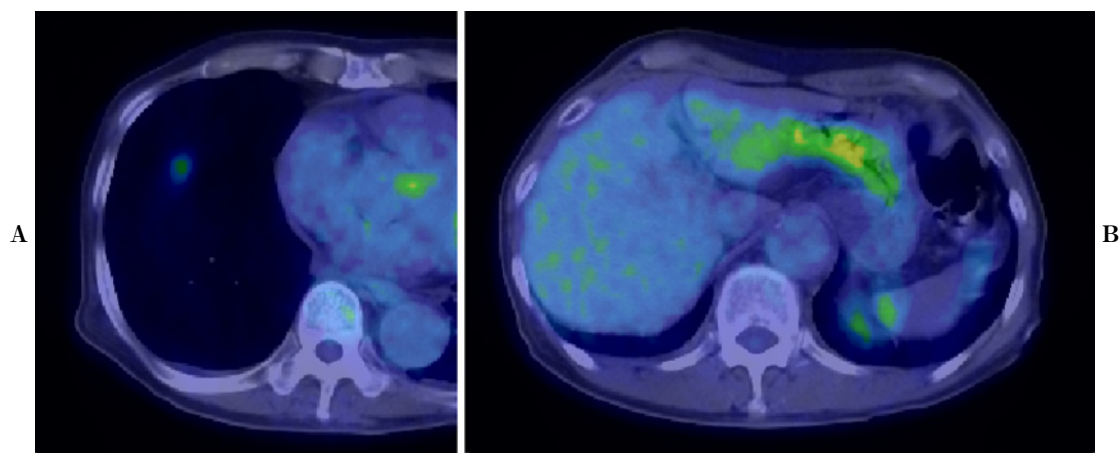


Figure 1. PET-CT on admission. (A) A scan showing FDG accumulation in the right lower lobe lung nodules. (B) A scan showing FDG accumulation in the stomach.

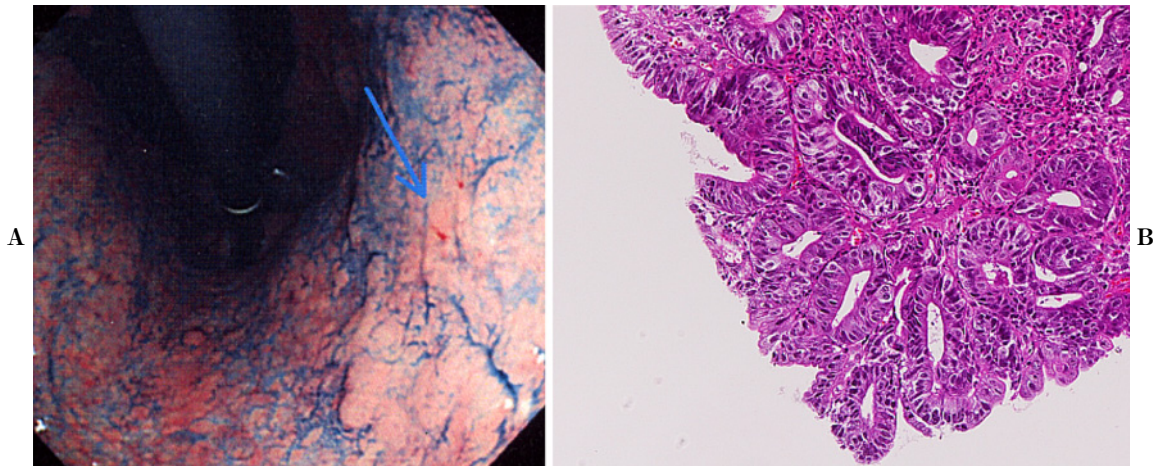


Figure 2. Gastroscopy on admission revealed a small red sign in the lesser curvature of the gastric body. (A) The microscopic findings of the stomach showed well differentiated adenocarcinoma on biopsy (H.E. stain, $\times 100$) (B).

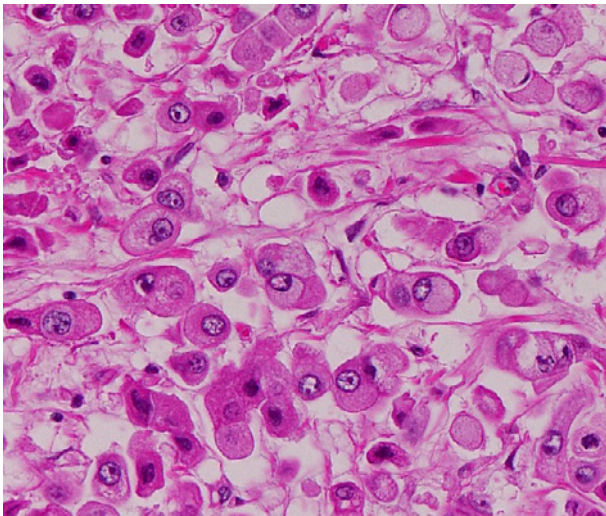


Figure 3. The microscopic findings of the anterior mediastinum with signet ring cell carcinoma detected at autopsy (H.E. stain, $\times 200$).

(carboplatin : CBDCA)250 mg/body (AUC 4) + ドセタキセル (docetaxel : DTX)60 mg/m²を開始. 腫瘍マーカーはCYFRA 2.8 ng/ml, CEA 24.4 ng/ml, CA19-9 22.7 U/mlと低下し, 有効と考えられていた. 5サイクル施行したところで, 肝転移, 肺内転移, 縦隔転移, CA19-9・CEAの再上昇を認めて中止. セカンドラインとしてS-1 (100 mg/day, 2週投与+1週間休薬)を開始. 腎機能悪化のため1サイクルで中止. 癌性心膜炎と両側癌性胸水が出現し, 全経過は9ヶ月で死亡.

剖検 (Figure 3~5): 前縦隔に26 cm大の白色腫瘍があり, びまん性に増殖する印環細胞を認めた. 免疫染色

でCK7, MUC5AC, MUC1陽性で, CK20, TTF-1, MUC2陰性であった. 右下肺結節はコレステリン結晶の析出のある凝固壊死巣の炎症性結節であったが, 結核を積極的に疑う乾酪壊死像は認めず, 印環細胞癌を認めなかった. 両肺に印環細胞を認めたが, 肺の脈管内や葉間間膜や, 癌性リンパ管症などの間質領域が主体の印環細胞の浸潤であり, 肺実質に原発巣を示唆する所見を認めなかった. 両側胸水および心嚢液に印環細胞を認めた. 胃は柔らかく, 前庭部前壁にかけて萎縮が強く一部の粘膜底部に肉芽が認められ, 粘膜下層に線維化を認めたが, 悪性所見および原発巣を示唆する所見に乏しかった. 胃周囲リンパ節には印環細胞癌を認めたものの, 胃は全割したが印環細胞のみならず高分化腺癌も認められなかった. 以上より, 縦隔, 両側肺, 心嚢水, 胸水, 胃周囲リンパ節に印環細胞を認めたが, 肺にも胃にも明らかな原発巣の所見を認めなかった.

考 察

肺原発の印環細胞癌は非常に稀であり, 他臓器からの転移の鑑別を要する組織型である. 本症例では, 頸部リンパ節から印環細胞癌を認めたものの, PET-CTでは, 肺結節へのFDG集積と縦隔リンパ節への淡いFDG集積, 胃へのびまん性のFDG集積を認めた. 印環細胞癌は一般的には淡いFDG集積を認め, 胃への生理的集積は低いとされており, 胃原発を疑う所見であった. また, FDG-PETで肺原発・縦隔リンパ節転移に矛盾しない所見であり, 肺原発も疑われた.

気管支鏡, 上部消化管内視鏡で印環細胞癌を認めなかったため, 原発巣推定に組織型や免疫染色を重視した. 印環細胞癌は消化器癌, 特に胃癌に特徴的であるが, 稀

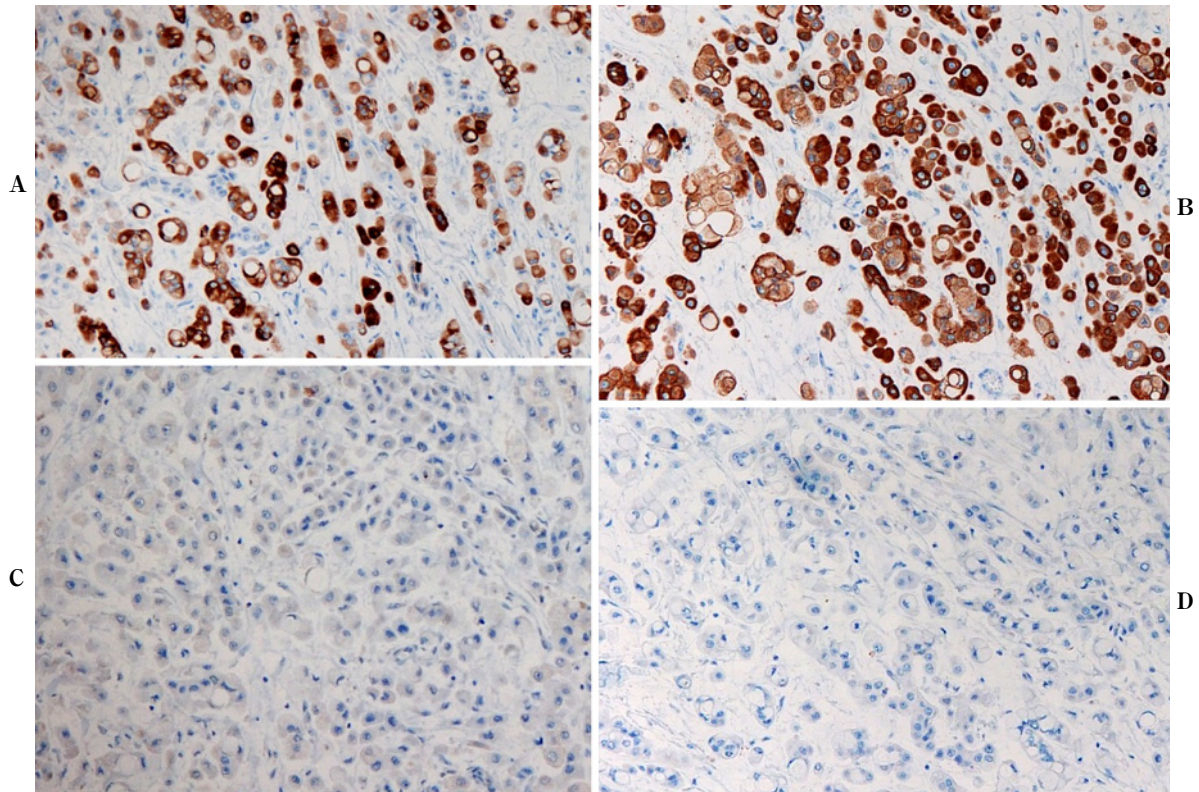


Figure 4. The tumor cells were immunohistochemically stained positive for MUC5AC (A) and CK7 (B), and negative for TTF-1 (C) and CK20 (D).

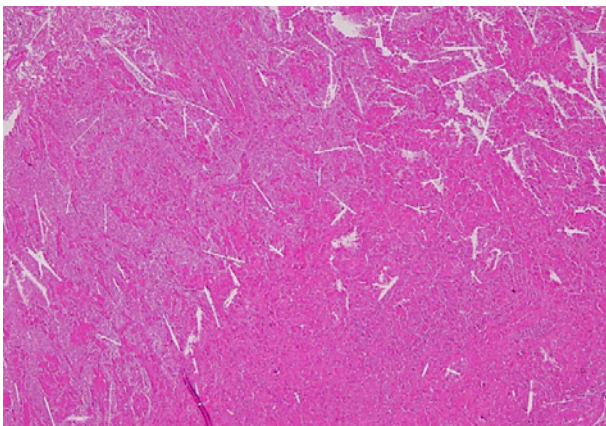


Figure 5. The right lower lobe lung nodules were found to be benign nodules similar to silicosis.

に肺原発の印環細胞癌を認める。CK7, CK20 の組み合わせにより原発不明癌の多くは判別可能であるが、本症例の免疫染色のCK7+, CK20-は肺癌、乳癌、胃癌、中皮腫、子宮の扁平上皮癌、神経内分泌腫瘍などで広範に認められるパターンであり、臓器特異性に乏しい。¹ 肺印環細胞癌ではCK7+/CK20-は94.1%であるが、² 胃癌はCK7+, CK20-が24%の他に、CK7+/CK20+, CK7-/

CK20+, CK7-/CK20-のいずれのパターンもとるため、³ CK7, CK20では原発巣の判別が困難である。また、MUC5ACの感度は肺腺癌で10~14%、胃癌で50~100%と、⁴⁵ 胃癌に特徴的なパターンであり、TTF-1は肺原発で感度91%、特異度98%の非常に優れたマーカーである。⁶ 本症例のCK7+, CK20-は肺癌を示唆し、MUC5AC陽性かつTTF-1陰性は胃癌を示唆する所見であったため、鑑別が困難であった。

病理解剖では胃、肺に原発巣を示唆する所見を認めず、胃高分化腺癌も消失していた。PET-CTで偽陽性を示す肺結節影としてサルコイドーシス、膿瘍、真菌、塵肺などがあり、珪肺での集積はしばしば報告されている。⁷ 粉塵吸入歴はないものの、PET-CTで肺原発を疑われた結節は、珪肺と類似した限局性の炎症性変化による偽陽性と推察される。PET-CTで胃原発を強く疑われたが、胃に原発巣の所見を認めなかった。胃へのFDGの生理的集積は低く、胃原発の印環細胞癌が化学療法により消失し、前縦隔などに化学療法の感受性において性質を異にする転移巣が出現した可能性がある。胃高分化腺癌は、他臓器の癌の化学療法で消失することが稀ではない。⁸ 本症例も胃の高分化腺癌はCBDCA+DTXにより消失したものと考えられる。

原発不明癌ガイドラインではプラチナ系+タキサン系の併用が勧められており、CBDCA+DTXを用いて化学療法を5サイクル施行し、6ヶ月の間は腫瘍マーカーの低下を得た。また、S-1は胃癌で頻用されるレジメンであり、肺印環細胞癌でも奏効例が報告されており、高齢者の非小細胞肺癌で一般的に使用されるレジメンの1つである。化学療法が印環細胞癌の進行癌に著効した報告は稀ではあるが散見されており、左鎖骨上窩・右上縦隔リンパ節転移を伴う胃印環細胞癌でS-1/cisplatin (CDDP)/lentian併用でcomplete response (CR)を維持できた症例⁹や、手術不能の胃印環細胞癌で、S-1/paclitaxel併用でCRとなった症例¹⁰などがある。また、肺原発の印環細胞癌でもサードラインでS-1が奏効した症例¹¹もあり、印環細胞癌の治療にS-1が大きく寄与していると推測されるため、本症例でもセカンドラインでS-1単剤による化学療法を行ったが、腎障害のため継続困難で、急激な進行により死亡した。原発不明の印環細胞癌のセカンドラインに確立されたレジメンはなく、今後はさらなる症例の集積が望まれる。

結語

剖検でも原発巣不明の印環細胞癌の1症例を経験した。原発不明の印環細胞癌では、消化器系臓器が原発であることが多いが、稀に肺原発がある可能性を念頭に置く必要がある。本症例では化学療法により、6ヶ月という一時的ではあるが腫瘍マーカーの低下を認め、原発巣が消失した可能性があり、希少な症例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 笹島ゆう子. 病理診断に役立つ免疫組織化学の新しい

- マーカー 原発不明癌の病理診断への応用. 診断病理. 2007;24:30-32.
2. Merchant SH, Amin MB, Tamboli P, Ro J, Ordóñez NG, Ayala AG, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of lung: immunohistochemical study and comparison with non-pulmonary signet-ring cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1515-1519.
 3. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2002;38:758-763.
 4. Handra-Luca A, Lamas G, Bertrand JC, Fouret P. MUC1, MUC2, MUC4, and MUC5AC expression in salivary gland mucoepidermoid carcinoma: diagnostic and prognostic implications. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:881-889.
 5. Park SY, Kim BH, Kim JH, Lee S, Kang GH. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:1561-1567.
 6. Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, Komorowski J, Bell AK, Downie I, et al. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res*. 2005;11:3766-3772.
 7. Ozkan M, Ayan A, Arik D, Balkan A, Ongürü O, Gümüş S. FDG PET findings in a case with acute pulmonary silicosis. *Ann Nucl Med*. 2009;23:883-886.
 8. 庄司 功, 渡辺 浩, 寺島久美子, 猪狩弘之, 阿久沢和夫, 植木洋司. 大腸癌切除後の化学療法にて消失したIIa型早期胃癌の1例. 癌と化学療法. 1990;17:2265-2267.
 9. 木下浩一, 近藤 幹, 渡邊喜一郎. S-1/Cisplatin(CDDP)/Lentian併用療法が著効を示した頸部から上縦隔のリンパ節転移を有する進行胃癌の1例. 癌と化学療法. 2010;37:707-710.
 10. 大和田善之, 岡田一幸, 戎井 力, 牧野俊一郎, 加藤 亮, 西垣貴彦, 他. Stage IVの手術不能胃癌に対してS-1/Paclitaxel (PTX)によりcCRとなった1例. 癌と化学療法. 2011;38:2345-2347.
 11. 廣田貴子, 濱崎 慎, 原田泰志, 藤田昌樹, 鍋島一樹, 渡辺憲太郎. サードラインで用いたS-1が有効であった印環細胞成分を有する肺腺癌の1例. 肺癌. 2010;50:287-291.