

CASE REPORT

11年の経過で原発巣が明らかになった
原発不明縦隔リンパ節癌の1例

曾我部将哉^{1,2}・明島良太¹・齊藤 樹¹・
岡田真也³・坪地宏嘉⁴・中野智之¹

Primary Tumor Detected 11 Years After the Appearance
of Mediastinal Lymph Node Cancer of Unknown Primary

Masaya Sogabe^{1,2}; Ryota Myobatake¹; Itsuki Saito¹;
Shinya Okada³; Hiroyoshi Tsubochi⁴; Tomoyuki Nakano¹

¹Department of Chest Surgery, International University of Health and Welfare Hospital, Japan; ²Department of Chest Surgery, JCHO Utsunomiya Hospital, Japan; ³Department of Pathology, International University of Health and Welfare Hospital, Japan; ⁴Department of Thoracic Surgery, Jichi Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Hilar and/or mediastinal lymph node (LN) cancer without a primary tumor is rare. **Case.** A 50-year-old man underwent distal gastrectomy for gastric cancer in year X. Although preoperative fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) showed an LN of 11 mm in diameter with the abnormal uptake of FDG in the subaortic region (LN#5), a biopsy was not requested. In year X + 1, LN#5 shrank to 3 mm, and the carcinoembryonic antigen (CEA) concentration decreased from 56.6 ng/ml to 8.6 ng/ml after gastric cancer surgery. However, the mediastinal LN slowly enlarged from year X + 2, increasing to 24 mm at year X + 11; the CEA concentration increased to 1760.4 ng/ml and a nodule appeared in the S¹⁺² segment of the left lung. Surgery was performed. Thoracoscopic resection of LN#5 and left upper division segmentectomy was performed. The postoperative pathological diagnosis was adenocarcinoma in both the pulmonary nodule and LN#5, and immunostaining was positive for thyroid transcription factor-1 and napsin A. Eleven years later, the primary lesion appeared in the lung and was diagnosed as lung cancer and mediastinal LN metastasis, pT1bN2M0 stage IIIA. **Conclusion.** Patients with lymph node carcinoma of unknown origin may develop a primary lesion after a long period of time. This case is instructive in suggesting the importance of long-term follow-up in such cases.

(JJLC. 2022;62:382-388)

KEY WORDS — Cancer of unknown primary, Lung cancer, Lymph node metastasis

Corresponding author: Masaya Sogabe, Tomoyuki Nakano.
Received April 7, 2022; accepted May 19, 2022.

要旨 — **背景.** 原発巣が明らかでなく、肺門縦隔リンパ節のみに病巣を認める原発不明リンパ節癌を経験することが稀にある。**症例.** 50歳、男性。X年に胃癌に対して幽門側胃切除術を施行。術前FDG-PETで大動脈下(LN#5)領域に11mm大のFDG集積を伴うリンパ節を認めたが、生検は希望しなかった。X+1年にリンパ節は3mmまで自然縮小、CEAは胃癌術前56.6ng/mlから8.6ng/mlまで低下した。しかしX+2年よりLN#5は緩徐に再増大、X+11年に24mm大となり、CEAも1760.4

ng/mlまで上昇、新規に左肺S¹⁺²に結節が出現したため手術の方針とした。胸腔鏡下にLN#5を摘出および左上大区域切除術を施行。病理診断は肺病変、LN#5は共に腺癌、免疫染色でTTF-1、napsin A陽性で肺原発を強く示唆する所見であった。11年後に出現した肺病変を原発巣とする肺癌および縦隔リンパ節転移と考え、pT1bN2M0 stage IIIAと診断した。**結論.** 原発不明リンパ節癌は長期経過後に原発巣が出現する可能性があり、長期にわたる経過観察が重要であることを示唆する教訓

¹国際医療福祉大学病院呼吸器外科；²JCHO うつのみや病院呼吸器外科；³国際医療福祉大学病院病理部；⁴自治医科大学呼吸器外科。

論文責任者：曾我部将哉，中野智之。

受付日：2022年4月7日，採択日：2022年5月19日。

的な症例であった。

索引用語 — 原発不明縦隔リンパ節癌, 肺癌, リンパ節

転移

背景

原発不明癌は稀であり, その発生や治療法の適応に関しては不明なことが多い。今回, 縦隔リンパ節転移の出現より 11 年後に原発巣と考えられる肺病変が出現し, 切除した稀な症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例: 50 歳, 男性。

現病歴: X 年に胃癌に対して幽門側胃切除術を施行, 病理診断は腺癌 (tub2>tub1) T1N1M0 stage IB (TNM

分類第 7 版) であった (Figure 1)。術前の血液検査で CEA 56.6 ng/ml と高値, FDG-PET/CT 検査で大動脈下 (LN#5) 領域に 11 mm 大の FDG 集積を伴うリンパ節を認めた (Figure 2A, 2B)。腫大した縦隔リンパ節に対して手術加療を検討したが患者本人の切除希望なく経過観察となった。X+1 年にリンパ節は 3 mm まで自然縮小 (Figure 2C), CEA 8.6 ng/ml まで低下を認めた。X+2 年以降は緩徐にリンパ節が再増大, CEA も上昇, X+7 年に CEA 295 ng/ml まで上昇を認めたため, 再び FDG-PET/CT 検査を施行するも腫大したリンパ節以外に集積なく, 本人の手術希望もなく経過観察を継続した。X+11 年に新規に左肺 S¹⁺² に結節が出現した。診断と治療目的に入院となった。

既往歴: 胆石症 (50 歳で手術加療)。

喫煙歴: 20 本/日×20 年間 (20~40 歳)。

家族歴: 特記事項なし。

入院時現症: 身長 176 cm, 体重 67.7 kg, 心音・呼吸音に異常認めず。体表リンパ節の触知はなし。

血液検査所見: 血算生化学検査では異常所見なし。腫瘍マーカー CEA は胃癌術前 X 年に 56.6 ng/ml の高値を示し, 胃癌術後の X+1 年に 8.6 ng/ml まで低下していたが, その後は上昇に転じて入院前には 1760.4 ng/ml と高値であった (Figure 3)。

胸部 CT 検査: 大動脈下リンパ節は短径 24 mm に増大を認めた。左肺 S¹⁺² に 11 mm の結節を認めた (Figure 4)。

FDG-PET/CT 検査: 大動脈下リンパ節に一致して異常集積を認め, 胃癌術前 X 年は SUV 最大値 4.0 であっ

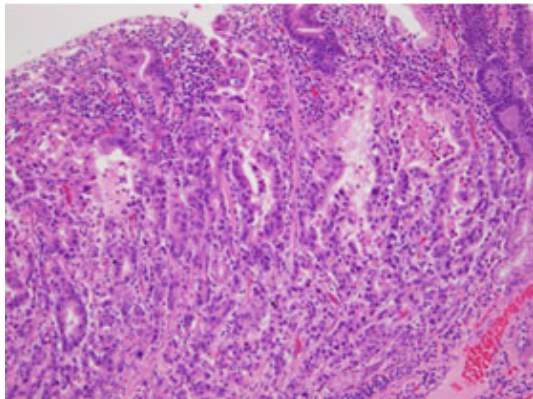


Figure 1. The histological findings of the gastric cancer specimen suggested that the tumor was adenocarcinoma (tub2>tub1) (H.E. staining, 10×).

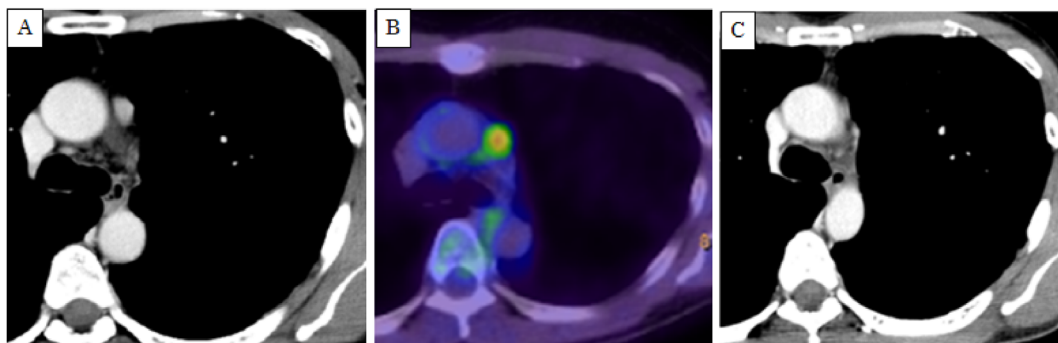
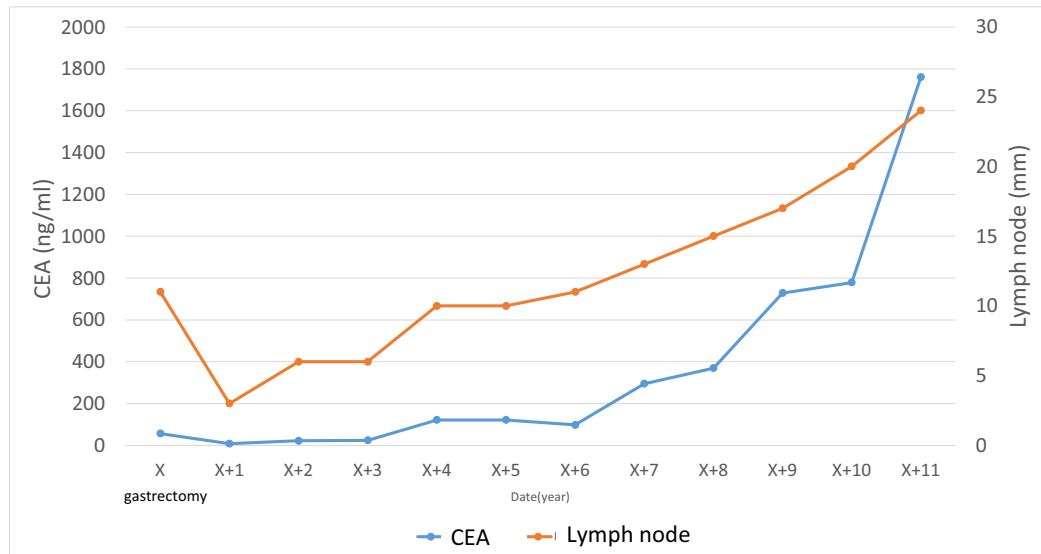


Figure 2. Chest CT revealed an enlarged mediastinal lymph node of 11 mm in diameter, located in the subaortic region (A). FDG-PET showed the uptake of FDG in a mediastinal lymph node (B). The mediastinal lymph node shrank to 3 mm (C).



Date (year)	X	X+1	X+2	X+3	X+4	X+5	X+6	X+7	X+8	X+9	X+10	X+11
CEA (ng/ml)	56.6	8.6	22.3	24.2	122	122	98.2	295	369.9	728.8	778.2	1760.4
Lymph node (mm)	11	3	6	6	10	10	11	13	15	17	20	24

Figure 3. CEA levels and the lymph node size in this case.

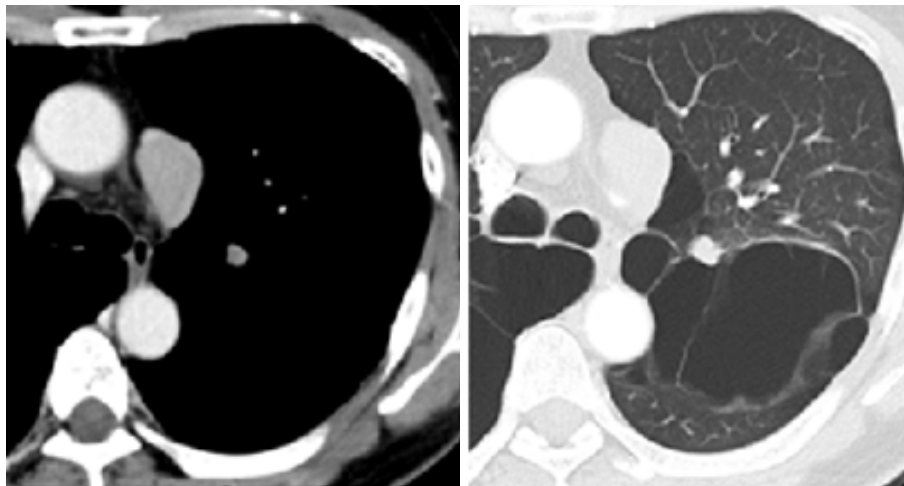


Figure 4. Chest CT revealed a more enlarged mediastinal lymph node and the appearance of a new nodule in S¹⁺² of the left lung.

たが、入院前には SUV 最大値 20.11 まで上昇を認め、左肺 S¹⁺² 結節に異常集積を認めた (SUV 値不明) (Figure 5).

治療経過：術前の経過より、①原発不明リンパ節癌の肺原発巣の出現、②胃癌の肺・縦隔リンパ節転移の出現、③胃癌の縦隔リンパ節転移および原発性肺癌の出現の可能性を考えた。診断と治療目的に手術の方針とした。

右側臥位、完全胸腔鏡下で手術を行った。大動脈弓下縁から左主肺動脈の間に腫大した弾性硬のリンパ節を認

めた。縦隔胸膜を切開、周囲臓器への浸潤は認めず、横隔神経および迷走神経を温存してリンパ節を摘除した。迅速病理組織診断では胃癌のリンパ節転移の診断となった。肺病変に関しては、消極的縮小手術として左上大区域切除術 (ND1a) を施行した。

左肺 S¹⁺² の病変は組織学的には乳頭状腺癌 (全体径 = 充実径 1.2×0.8×1.6 cm) であった (Figure 6A)。リンパ節 (4.1×2.6×2.1 cm) も同様に腺癌を認めた (Figure 6B)。肺病変、リンパ節、過去の胃検体で免疫染色を施行

した。肺病変、リンパ節で共に thyroid transcription factor-1 (TTF-1), napsin A が陽性であった。また CK7 は陽性であり、CK20, CDX2, MUC2, MUC5AC, MUC6 は陰性であった (Figure 7, 8)。一方で X 年に摘除した胃検体では TTF-1, napsin A は陰性であった。また CK20 は陰性であり、CK7, CDX2, MUC2, MUC5AC, MUC6 は陽性であった (Figure 9)。

以上の所見より、11 年後に出現した肺病変を原発巣とする肺癌および縦隔リンパ節転移 pT1bN2M0 stage IIIA (TNM 分類第 8 版) と診断した。

術後補助化学療法は化学療法に対する同意が得られなかったため、補助療法は行わずに経過観察の方針とした。手術後 10 ヶ月、CEA 2.4 ng/ml まで低下、転移再発の所見なく経過している。

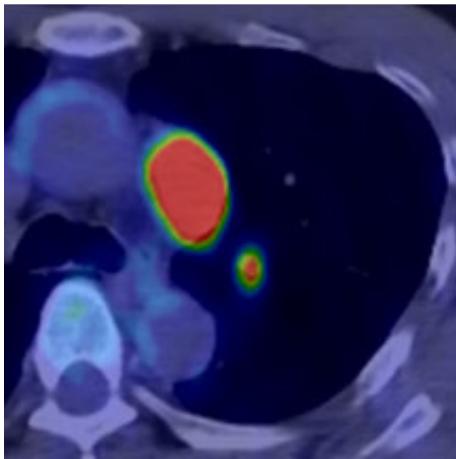


Figure 5. FDG-PET showed stronger uptake in the mediastinal lymph nodes and new uptake in the lung nodule.

考察

原発不明癌とは転移巣が発見された時点で原発巣が同定されていない癌の総称である。縦隔リンパ節が原発不明癌の初発部位になることは比較的稀であり、Holmes らによると 1.5% とされている。^{1,2} 原発巣が後に同定されるのは全体の 30% であり、そのうち肺が 40.3% と最も多く、胃、膵臓、腎、卵巣、結腸と腹部臓器がこれに続くとして報告されている。¹ 原発不明癌全体の予後は 5 年生存率 2~6%、平均生存期間 2~7 ヶ月と極めて不良であるが、原発不明縦隔リンパ節癌は他の原発不明癌と異なる臨床経過を辿り予後が比較的良好と言われている。³

原発不明のリンパ節癌が発生する要因としては①原発巣の癌が転移巣の癌に比べて進展が遅く、画像上、病理学上検出できない場合、②以前に行った手術などの治療により、認識される前の原発巣が取り除かれている場合、③原発巣の癌が自然消退した場合、などの「リンパ節転移説」が考えられている。³ 一方で縦隔に発生したリンパ節癌を原発不明癌の転移と捉えるのではなく、縦隔リンパ節に迷入した気管上皮や胸腺といった鰓弓原性臓器から発癌するいわゆる「リンパ節原発説」を真崎ら⁴は提唱しているが、詳細は明らかにされていない。

本症例のように原発巣が遅れて肺に出現した症例は本症例を含めて本邦では 14 例報告されている (Table 1).^{3,5-15} 1 例を除き男性であり、原発巣出現時の年齢は 40~76 歳 (平均 62.2 歳) であった。原発巣は 12 例で上葉、2 例で下葉に発生、先行して出現したリンパ節癌発生部位としては、10 例が縦隔領域のみの発生であり、10 例全例が上縦隔領域に発生していた。肺門領域発生が 2 例、多発領域が 2 例であった。組織型としては扁平上皮癌が 4 例、腺癌が 6 例、大細胞神経内分泌癌、大細胞癌、腺扁

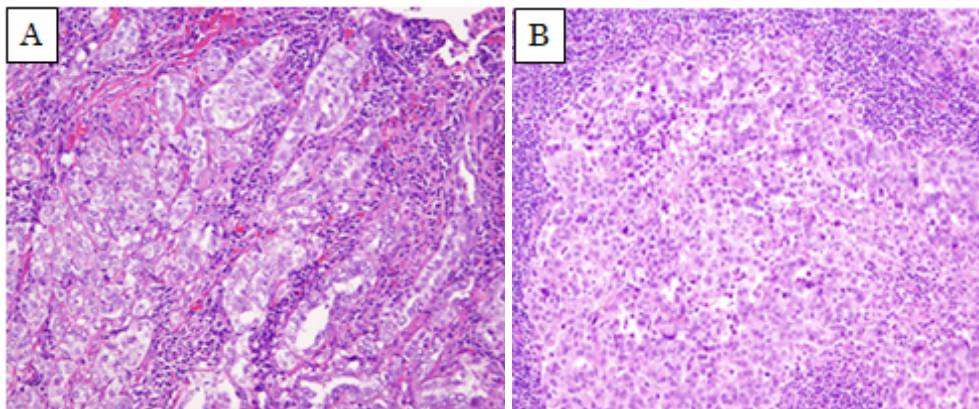


Figure 6. The histological findings suggested that the tumor was a papillary adenocarcinoma (H.E. staining 10×) (A). Histological findings from lymph node station 5 tissues suggested that the tumor was adenocarcinoma (H.E. staining, 10×) (B).

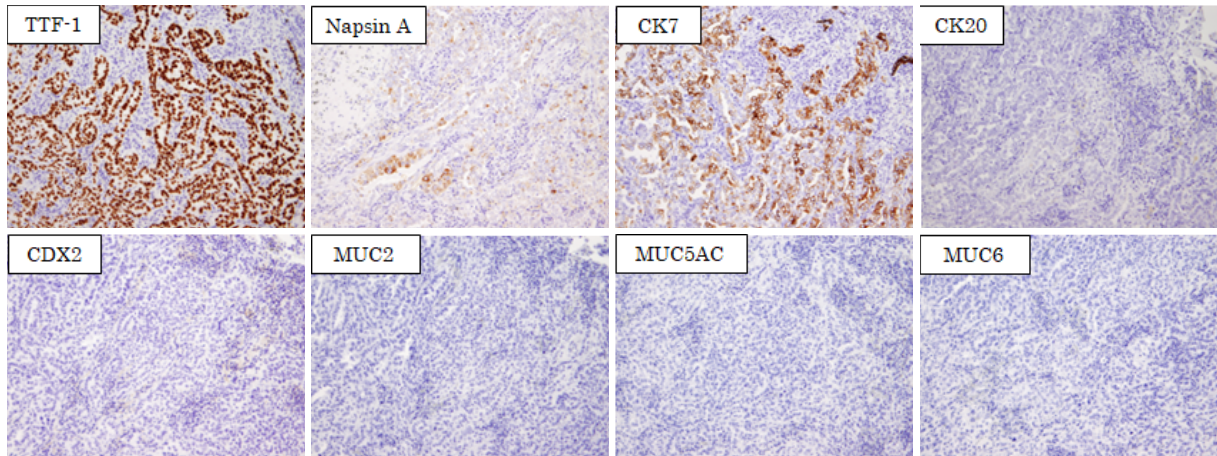


Figure 7. The immunohistochemical findings of the pulmonary tumor. Staining was positive for TTF-1, napsin A, and CK7, but negative for CK20, CDX2, MUC2, MUC5AC and MUC6.

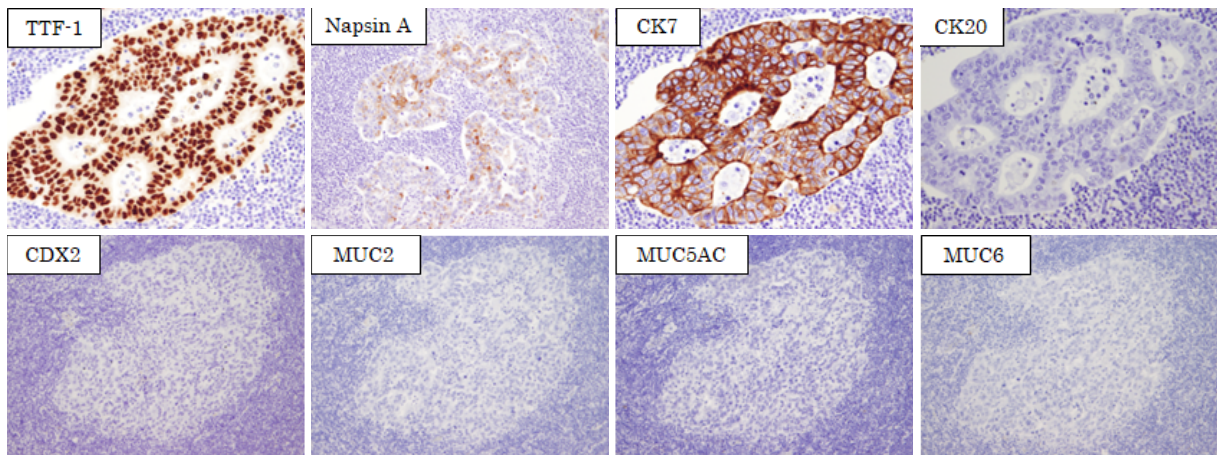


Figure 8. The immunohistochemical findings of the lymph node. Staining was positive for TTF-1, napsin A, and CK7, but negative for CK20, CDX2, MUC2, MUC5AC, and MUC6.

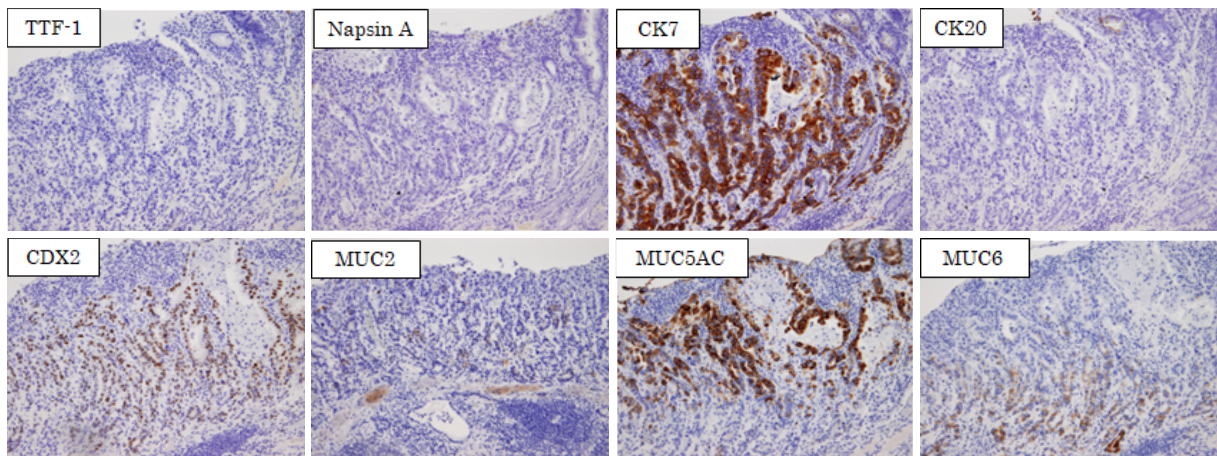


Figure 9. The immunohistochemical findings of the gastric cancer specimen. Staining was negative for TTF-1, napsin A, and CK20, but positive for CK7, CDX2, MUC2, MUC5AC and MUC6.

Table 1. Summary of Past Cases and Comparison with the Present Case

Case	Author	Age*	Sex	Location of LN	LN size	Surgical therapy for CUP	History	Adjuvant therapy for CUP	Time from therapy for CUP to detection of PN (months)	Location of PN	PN size	Therapy for PN	Follow-up time after therapy for PN (months)	Outcome
1	Kita	61	Male	Rt.upper mediastinum	8 cm	BL+LND	Ad	CT	18	RUL	2 cm	Pn	18	Died due to another disease
2	Matsuge	64	Male	Rt.upper mediastinum	5 cm	LND	LCNEC	CT	2	RUL	1.5 cm	CT	28	Died due to recurrence
3	Sakuraba	63	Male	Rt.hilum (LN#10)	3.5 cm	LND	Sq	None	34	RUL	2.5 cm	Pn	13	Alive without recurrence
4	Chen	68	Male	Rt.upper mediastinum	4 cm	LND	Sq	RT	14	RUL	unknown	Pn	6	Died due to recurrence
5	Suzuki	41	Male	Rt.hilum (LN#11s)	3.5 cm	LND	Ad	CT	84	RLL	1 cm	LB	24	Alive without recurrence
6	Hara	76	Male	Rt.upper mediastinum	2.5 cm	LND	Sq	None	30	RUL	3.5 cm	LB	6	Alive without recurrence
7	Nishikawa	66	Male	Rt.upper mediastinum, hilum (LN#10-11s), cervical	Unknown	None	Ad	CT	78	RUL	2.9 cm	PR	11	Alive without recurrence
8	Baba	68	Male	Lt.upper mediastinum	3.2 cm	LNS	Ad	None	84	LUL	1 cm	PR	36	Died due to another disease
9	Baba	72	Male	Lt.upper mediastinum	2.6 cm	LNB	Sq	CCRT	12	LUL	1.3 cm	CT	29	Alive with recurrence
10	Higuchi	63	Male	Rt.upper mediastinum	2 cm	LND	La	None	112	RUL	2 cm	LB	30	Alive without recurrence
11	Kawasaki	40	Male	Lt.upper mediastinum	2.7 cm	LND	Ad	None	64	LUL	1.2 cm	LB	59	Alive with recurrence
12	Onishi	70	Male	Lt.upper mediastinum	Unknown	None	AdSq	CCRT	84	LLL	unknown	SG	35	Alive without recurrence
13	Hoshikawa	69	Female	Rt.upper mediastinum, cervical	4 cm	None	Sig	RT	4	LUL	1 cm	None	2	Died due to recurrence
14	Present case	50	Male	Lt.upper mediastinum	1.1 cm	None	Ad	None	136	LUL	1.1 cm	SG+LNS	10	Alive without recurrence

*Age is at the time of detection of the pulmonary node.

Ad: adenocarcinoma, BL: bilobectomy, CCRT: concurrent chemoradiotherapy, CT: chemotherapy, CUP: cancer of unknown primary, La: large cell carcinoma, LB: lobectomy, LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma, LLL: left lower lobe, LNB: lymph node biopsy, LND: lymph node dissection, LNS: lymph node sampling, LUL: left upper lobe, PN: pulmonary node, Pn: pneumonectomy, PR: partial resection, RLL: right lower lobe, RUL: right upper lobe, SG: segmentectomy, Sig: signet ring cell carcinoma, Sq: squamous cell carcinoma

平上皮癌、印環細胞癌が各1例であり、原発巣が出現するまでの期間は2~136ヶ月(平均54ヶ月)であった。本症例は縦隔リンパ節病変が出現して136ヶ月(11年4ヶ月)後に肺に原発巣が出現しており検索し得た限りでは本邦報告例中で最長期間であった。

次いで本症例で注目すべきは経過中にリンパ節が一時縮小およびCEA値が低下したことである。縮小する要因としては3つの可能性が考えられる。①サルコイドー

シスなどによるリンパ節腫大が先に存在し、それが自然軽快したところに偶発悪性腫瘍が合併した可能性、②当初から悪性腫瘍が存在し、その周辺に生じたいわゆるサルコイド反応や炎症性反応の変化により、リンパ節の腫大・縮小を来した可能性、③腫瘍の自然退縮が生じた可能性である。

原発巣出現後の治療としては、縦隔リンパ節病変が術中迅速病理組織診断で胃癌のリンパ節転移の診断とな

り、系統的リンパ節郭清は施行せず、転移巣であるリンパ節のみを摘除した。肺病変に関しては病変の大きさ・局在を考慮して仮に肺癌であっても縮小手術の対象になり得ると判断して、左上大区域切除術とした。原発不明縦隔リンパ節癌に対しての標準的な治療法は未だに確立されていない。転移巣である縦隔リンパ節が出現した時点で摘除を行うべきか、原発巣が出現するまで経過観察を行うべきであるか、そして切除範囲に関しても、症例により手術介入の有無・術式を検討する必要があると思われる。

本症例は縦隔リンパ節病変出現時に診断と治療目的に手術も考慮したが患者本人の手術希望がなく、長期的に定期検査を継続することで原発巣と思われる病変を早期発見できた。特にCEA値の推移はCT検査での原発巣出現を反映しており、FDG-PETでの集積は病巣の同定に有用であった。また本症例のようにリンパ節が一度縮小後に再増大を来す可能性もあり、原発巣が出現する可能性も十分に念頭に置いて慎重に長期経過観察を行うことが重要である。

結 語

原発不明縦隔リンパ節癌出現後11年目に原発巣と思われる肺病変が出現し、手術を施行した稀な症例を経験した。長期にわたる経過観察が重要であることを示唆する教訓的な症例であった。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Holmes FF, Fouts TL. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1970;26:816-820.
2. Riquet M, Badoual C, le Pimpec BF, Dujon A, Danel C. Metastatic thoracic lymph node carcinoma with unknown primary site. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:244-249.
3. 樋口隆男, 永田 旭, 濱田利徳, 古賀孝臣, 居石克夫, 岡

- 林 寛. 転移性縦隔リンパ節癌術後9年目に発症した原発性肺癌の1例. *日呼外会誌*. 2015;29:220-225.
4. 真崎義隆, 五味淵誠, 田中茂夫, 笹井 巧. 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.
 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カ月目に発見された肺癌の1例. *日呼外会誌*. 1996;10:488-493.
 6. 松毛真一, 細川誉至雄, 佐藤一人, 村上洋平, 山川智士, 畠山広巳, 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.
 7. 櫻庭 幹, 前 昌宏, 大貫恭正, 新田澄郎. 原発巣不明肺門縦隔リンパ節癌の3症例. *日呼吸会誌*. 1999;37:72-77.
 8. 陳 豊史, 辰巳明利, 新居英二, 田中弘樹, 六車博昭, 土居裕幸, 他. 縦隔転移で発見された原発巣不明癌の4例. *日呼吸会誌*. 1999;37:1003-1007.
 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. 原 祐郁, 鈴木光隆, 高木 剛, 佐藤雄一郎, 三浦健次, 野村郁男. 縦隔リンパ節転移が先行し後に肺原発巣が出現した多発肺癌の1例. *肺癌*. 2008;48:130-134.
 11. Hoshikawa M, Mochizuki H, Saito M, Noguchi T, Sawabe M, Takahashi H. Contralateral cervicomedial lymph node metastases from clinically occult adenocarcinoma of the lung. *Clin Lung Cancer*. 2009;10:249-251.
 12. 西川敏雄, 二宮卓之, 藤原俊哉, 片岡和彦, 松浦求樹. 原発不明肺門縦隔リンパ節癌加療後に新たに出現したと考えられた肺癌の1切除例. *日臨外会誌*. 2010;71:2000-2004.
 13. 馬場哲郎, 浦本秀隆, 山田壮亮, 竹之山光広, 花桐武志, 安元公正. 原発不明の縦隔リンパ節癌3切除例の検討. *日呼外会誌*. 2011;25:175-181.
 14. Kawasaki H, Arakaki K, Taira N, Furugen T, Ichi T, Yohena T, et al. Lung cancer detected 5 years after resection of cancer of unknown primary in a mediastinal lymph node: a case report and review of relevant cases from the literature. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;22:116-121.
 15. 大西涼子, 加藤達雄, 浅野幸市, 鮎 稔隆, 松野祥彦, 安田成雄, 他. 化学放射線治療にて長期生存を得た原発不明縦隔リンパ節癌の4例. *肺癌*. 2021;61:119-124.