原発不明未分化癌頸部リンパ節転移症例

——免疫組織化学法による再分類——

癌研究会附属病院頭頸科

中 溝 宗 永, 鎌 田 信 悦, 川 端 一 嘉, 高 橋 久 昭
苦 瓜 知 彦, 保 喜 克 文

癌研究会研究所病理部

柳 沢 昭 夫

UNDIFFERENTIATED CARCINOMA OF CERVICAL NODE METASTASES
IN PATIENTS WITH AN UNKNOWN PRIMARY LESION :
AN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDYMUNENAGA NAKAMIZO, M.D., SHIN-ETSU KAMATA, M.D., KAZUYOSHI KAWABATA, M.D.
HISAAKI TAKAHASHI, M.D., TOMOHIKO NIGAU, M.D., KATSUFUMI HOKI, M.D.

Head and Neck Division, Cancer Institute Hospital, Tokyo

AKIO YANAGISAWA, M.D.

Department of Pathology, Cancer Institute, Tokyo

Sixteen patients with lymphatic metastases to the neck and a histological diagnosis of undifferentiated carcinoma from an unknown primary lesion were assessed using immunohistochemical staining. The results revealed a non-epithelial tumor in 11 cases (malignant lymphoma in 5 cases) and an epithelial tumor in 3 cases. The patients with malignant lymphoma had a good outcome, but those with other non-epithelial tumors did not. Treatment of patients with an unknown primary tumor, especially undifferentiated carcinoma, should be carefully evaluated based on immunohistological examinations to identify malignant lymphoma.

Key words : 原発不明未分化癌, 腫瘍マーカー, 組織マーカー
免疫組織化学的再検討, 治療成績

A 97-2202-92331

はじめに

頸部リンパ節に癌の転移を認めるものの原発巣が不明の原発不明癌頸部リンパ節転移例, いわゆる原発不明癌は耳鼻咽喉科頭頸部外科診療において少なからず認められる。そのなかで特に未分化癌は病理組織学的特徴が乏しく原発巣の推定が難しくなる。このような場合には原発不明のまま治療が行われざるを得ず、そ

れらの症例の治療結果は症例により良いものと悪いものがあり一定でない¹⁾²⁾。未分化癌は組織学的特徴が乏しく組織診断の難しい病変であり、この中に幾つかの疾患が混在していないか問題となる。

一方免疫組織化学的手法は1980年代後半から飛躍的に発展して病理診断にも日常的に用いられるようになり、H-E染色のみで鑑別診断が困難な症例にはこれが

しばしば有効な手段となることがある³⁾。そこで今回は免疫組織学的染色が利用できない時代に H-E 染色のみで原発不明未分化癌と診断され治療を受けた症例について改めて免疫組織学的染色を実施し、その結果原発不明未分化癌とされたものにどのような組織型が含まれるか検討し、また組織型による治療成績の比較も行ったので報告する。

対 象

1947年から1985年までの39年間に頸部リンパ節腫脹を初発症状として来院して、病理学的にリンパ節転移と考えられた原発不明癌は125例(2次例を含む)であった(表1)。そのうち組織学的診断が未分化癌の転移とされていたものは24例あった。今回対象としたのはこれらのうち未治療で治療開始時の標本(ホルマリン固定パラフィン包埋標本)が保存されているもので、

表1 原発不明癌頸部リンパ節転移症例

リンパ節の組織診断	症例数	原発判明数
扁平上皮癌	66	13
腺 癌	26	5
未 分 化 癌	24	1
移行上皮癌	2	0
粘 表 皮 癌	1	1
そ の 他	6	0
	125	20
	(1947-1985年	C.I.H.)

治療後本院で長期に経過を観察し得た15例と、免疫組織化学的診断が行われていない1988年の未分化癌1例の合計16例である。

方 法

4 μ の連続切片を作製し各種腫瘍・組織マーカーを免疫組織化学的方法で検索した。検索した各種マーカーを表2に記した。免疫組織化学的方法はABC(Avidin-Biotin-Peroxidase Complex)法⁴⁾を用いた。この染色結果による診断はTaylorのアルゴリズム⁵⁾を参考にした(表3)。すなわちケラチンあるいはEMAが陽性でヴィメンチンが陰性であれば上皮性腫瘍、ケラチンとEMAが陰性でヴィメンチンが陽性であれば非上皮性腫瘍、LCAが陽性であればリンパ球系腫瘍と診断した。ホルマリン固定パラフィン切片を用いると各種抗原性が消失・低下し陰性だからといって抗原が存在しないとは判定できない⁶⁾ので、各種マーカーがすべて陰性である場合は判定不能とした。上皮性と非上皮性マーカーが共に陽性である場合にも腫瘍の特性が不明であることより判定不能とした。

免疫組織化学的方法による病理学的再分類の際に治療成績が考慮されないように、再分類が終了したのちその結果と病歴調査との照合をした。

結 果

16例のリンパ節の今回検討した各種マーカーの染色結果と治療内容や成績、剖検結果などの病歴調査の結果を合わせて表4に記す。リンパ節の占居部位の内訳

表2 検索した腫瘍抗原・組織マーカー

ケラチン(PKK-1)	DAKO 社
CEA(CEM-010)	持田製薬
EMA(E29)	DAKO 社
ヴィメンチン(ANTI-VIMENTIN)	DAKO 社
LCA(ANTI-LCA)	DAKO 社
T cell(UCHL 1)	DAKO 社
B cell(L26)	DAKO 社
デスミン(ANTI-DESMIN)	BIO-SCIENCE PRODUCTS 社
NSE(ANTI-NSE)	DAKO 社
S-100(ANTI-COW S-100)	DAKO 社
AFP(ANTI-HUMAN ALPHA-1-FETOPROTEIN)	DAKO 社
サイログロブリン(ANTI-THYROGLOBULIN)	BIO-SCIENCE PRODUCTS 社

EMA: Epithelial Membrane Antigen

LCA: Leucocyte Common Antigen

NSE: Neuron Specific Enolase

() 内は実際に用いた抗体

表3 未分化癌診断のアルゴリズム

<初回染色*> ケラチン CEA (EMA) ヴィメンチン	→	ケラチン + CEA ± (EMA +) ヴィメンチン -	→	上皮性腫瘍
	→	ケラチン - CEA - (EMA -) ヴィメンチン +	→	非上皮性腫瘍 リンパ腫, 間葉系腫瘍 astrocytoma を含む
	→	ケラチン - CEA - (EMA -) ヴィメンチン -	→	神経原性腫瘍/ 胚細胞腫瘍/artifact
	→	ケラチン + CEA + (EMA +) ヴィメンチン +	→	artifact

* 悪性リンパ腫, 黒色腫が疑われる場合, 初回染色に LCA, S-100 を用いる。

EMA: Epithelial Membrane Antigen

(C.R. TAYLOR らの図より)

表4 免疫組織化学検索結果と治療成績

症例 番号	氏 名	占拠部位	ケラチン	CEA	EMA	ヴィメンチン	LCA	Tcell	Bcell	その他	判定結果	治療	生存年数	転帰	原発判明
1	安○実○	上	+	-	+	-					上皮性	放	14Y1M	死亡	
2	佐○治○	上中下	-	-	+	-					〃	放	5M	死亡	
3	平○忠○	鎖 上	+	-	+	-					〃	放+化	5M	死亡	肺* (大細胞癌)
4	増○す○	上	-	-	-	-	+	-	+		非上皮性 (悪性リンパ腫)	放	4M	死亡	
5	小○拾○	上	-	-	-	±	+	-	+		〃	放	14Y5M	生存	
6	須○良○	上	-	-	-	-	+	-	+		〃	放+手	7Y2M	生存	
7	古○義○	上	-	-	-	-	+	-	+		〃	手	7Y9M	生存	
8	吉○三○	上中下	-	-	-	-	+	-	+		〃	放	10Y2M	生存	
9	小○善○	上	-	-	-	+	-	-	-		非上皮性	手+放	7Y3M	死亡	
10	長○幸○	上	-	-	-	+	-	-	-		〃	放	8Y9M	生存	
11	久○公○	上 中	-	-	-	+	-	-	-		〃	放	3M	死亡	
12	内○弘○	鎖 上	-	-	-	+	-	-	-		〃	放+化	1Y1M	死亡	小腸* (平滑筋肉腫)
13	藤○俊○	鎖 上	-	-	-	+	-	-	-		〃	化	3M	死亡	
14	山○則○	鎖 上	-	-	±	+	-	-	-	S100+	〃	放+化	3M	死亡	
15	木○卯○	鎖 上	-	-	-	-	-	-	-		判定不能	放	9M	死亡	
16	鶴○正○	上中下	+	-	-	+	-	-	-		〃	放	2Y4M	死亡	

EMA: Epithelial Membrane Antigen

LCA: Leucocyte Common Antigen

* 剖検

占拠部位の欄の上・中・下は頸部の領域を示す。

は上頸部のみ7例, 上中(下)頸部4例, 鎖骨上窩5例であり上頸部の症例が多かった。各種マーカーの染色結果は全16例のうち上皮性腫瘍と診断した症例が3例(19%), 非上皮性腫瘍と診断した症例が11例(69%), 判定不能と診断した症例が2例(12%)であった。非

上皮性腫瘍と診断した11症例のうち5例(45%)はLCAとB-cell抗体が陽性で悪性リンパ腫と診断した。悪性リンパ腫と診断した症例のH-E染色および免疫染色像を図1に記す。悪性リンパ腫と診断した5例のうち4例(80%)の占居部位は上頸部であった。

a. 症例番号5のH-E染色像 撮影倍率400倍

b. 免疫組織化学的染色像

a とほぼ同一視野の B-cell 抗体による染色 撮影倍率400倍

図1 悪性リンパ腫と診断した症例の組織像

悪性リンパ腫以外の非上皮性腫瘍6例のうち3例(50%)が鎖骨上窩に病巣を認めた。全16例のうち原発巣が確認できていたものは剖検がなされた2例(症例番号3と12)だけで、その原発巣はそれぞれ肺の大細胞癌と小腸の平滑筋肉腫であった。この2例はいずれも鎖骨上窩に病巣を認め、今回の染色ではそれぞれ上皮性と非上皮性に分類された。

治療は16例のうち14例に放射線治療が行われており、手術のみと化学療法のための症例がそれぞれ1例あ

った。全16例の5年生存率は44%(7/16)であった。上頸部のみに病巣が認められた7例の5年生存率は86%(6/7)で、鎖骨上窩に転移が存在したものや上頸部以外にも転移が認められたものでは11%(1/9)であり、前者の治療成績が良かった(表5)。各種マーカーの染色結果による診断に従って5年生存率を算出すると、上皮性腫瘍で33%(1/3)、非上皮性腫瘍で55%(6/11)であった。非上皮性腫瘍のうち悪性リンパ腫と診断した症例の5年生存率は80%(4/5)、それ以外の非上皮

表5 リンパ節の占拠部位による治療成績

占拠部位	2年生存	5年生存
上頸部のみ	6/7	6/7
上中(下)頸部	2/4	1/4
鎖骨上窩	0/5	0/5

表6 免疫組織化学検索後の組織診断と治療成績

組織診断	2年生存	5年生存
上皮性腫瘍	1/3	1/3
悪性リンパ腫	4/5	4/5
非上皮性腫瘍 (リンパ腫を除く)	2/6	2/6
判定不能	1/2	0/2

性腫瘍のそれは33% (2/6) であり悪性リンパ腫の治療成績が良い傾向にあった (表6)。

考 察

頸部リンパ節に転移病巣を認めながら原発巣が明らかでない、いわゆる原発不明癌は頭頸部癌症例の1—3%であると報告されている⁶⁾⁷⁾。当科の最近15年間(1977—1991年)の頭頸部癌に対する原発不明癌の頻度は1.8%で概ね他の施設と同率である。原発不明癌の初発転移部位の組織型は腺癌が30—40%、未分化癌が15—20%、扁平上皮癌が10—15%を占めると報告⁶⁾⁷⁾されており未分化癌の取り扱いはいわゆる耳鼻咽喉科医にとって留意が必要な問題である。これら原発不明癌のうち未分化癌は扁平上皮、腺上皮などへの分化が認められない癌腫³⁾、すなわち組織学的特徴が乏しい癌であるのでその原発巣の推定は他の癌より困難であると考えられる。

頭頸部領域では未分化癌の原発巣として甲状腺、唾液腺、上咽頭などを疑うべきだとする報告²⁾がある。したがって原発不明の未分化癌という診断が組織学的につけられたならば、通常これらの臓器を検索し原発巣を捜す必要がある。今回検討した原発不明未分化癌症例は診療した当時に各種の臨床検索を行ってもなお原発巣が不明であり、原発不明のまま治療がなされていた。これらのうち原発巣が発見できたのは剖検まで行なって確認された2例のみであった。原発不明癌の原発巣は剖検すれば判明するわけではなく、剖検しても原発不明で終わった5例中3例が未分化癌症例、2例が

低分化癌であったという報告⁹⁾がある。また近藤らの1983—1987年の日本病理剖検輯報の検討¹⁰⁾によると、原発不明癌で剖検しても原発不明の症例は13%に及ぶとされており、その頻度は決して少なくない。しかし今回検討した症例の問題点は免疫組織化学的手法が発展する以前に原発不明癌と診断された未分化癌症例のなかに悪性リンパ腫が含まれていたことである。

原発不明癌から悪性リンパ腫を鑑別除外することは非常に基本的で重要なことである。しかしその鑑別は必ずしも平易なことばかりではないと思われる。すなわち上述の近藤らの剖検輯報の検討¹⁰⁾によると原発不明癌のうち剖検まで行ってはじめて悪性リンパ腫と診断される症例が1985年ごろでも2.6%ある。また未分化癌と悪性リンパ腫の鑑別の問題を取り扱った報告¹¹⁾¹²⁾¹³⁾は他科の領域にもある。周知のように1980年代後半の免疫組織化学的手法の発展により、通常のH-E染色で診断不可能であった細胞起源の診断ができるようになった⁵⁾¹⁴⁾。この手法は悪性リンパ腫の診断も容易にしたと考えられる。免疫組織化学的手法導入初期の1985年にGatterらは通常の染色では組織診断が難しかった(H-E染色で悪性リンパ腫が53例、癌腫が43例、判定不能が24例と診断されている)120症例でこの検索法を用いて診断すると、悪性リンパ腫が80例、癌腫が27例(それでも診断不能が13例)と修正診断できたと報告している¹⁵⁾。またその後Taylorや佐藤らが低分化癌・未分化癌症例に免疫組織化学的手法を用いることは確かな診断を得るために必須であると強調している³⁾⁵⁾。最近では当院でもH-E染色のみで未分化癌と診断された症例では原発不明でなくても免疫組織化学的手法を用いて悪性リンパ腫を鑑別することは必ず行われているし、原発不明癌では免疫組織化学的に細胞起源の検索がなされている。したがって最近では悪性リンパ腫が未分化癌として取り扱われることはほとんどない。

今回は免疫組織学的検索が行えなかった原発不明未分化癌症例を対象として改めて免疫組織学的検索を行った結果、未分化癌16例のうち5例(31%)が悪性リンパ腫であり、この5例のリンパ節の占拠部位の多くは上頸部にあって放射線治療主体で良い治療成績を得ていた。金田らの報告¹⁶⁾にあるように頸部リンパ節初発の非ホジキンリンパ腫の放射線治療を主体とした治療成績は、当院を含む本邦の7つの放射線治療施設の総合で5年生存率74%(stage I)であるから、この5例はこの治療成績と同等の結果である。一方免疫組織

化学的検索を用いて非上皮性腫瘍あるいは判定不能と診断した8症例の5年生存率は25%であり、その治療成績は不良であった。

今回の検討で悪性リンパ腫と診断した未分化癌症例の80%は放射線治療を主体として良好な治療結果を得ていた。現在では免疫組織化学的検索はルーチン化しており、今回検討したような未分化癌症例でも悪性リンパ腫は確実に診断でき、よりstageの進んだ症例であっても化学療法も加えた治療法を選択し、感受性のある抗腫瘍剤を投与することも可能である。また原発巣が明らかでもその組織診断が未分化癌の症例では、免疫組織化学的検索を行って悪性リンパ腫と診断することができればより適切な治療法を選択できる。したがって原発不明癌で組織診断の難しい症例の際に悪性リンパ腫を除外するばかりでなく、未分化癌症例のより適切な診断と治療のためにも免疫組織化学的手法を用いた組織型の検討は重要であると考えられる。

ま と め

頸部リンパ節に転移と思われる腫瘍が認められ、原発不明未分化癌と組織診断された16例について免疫組織化学染色法を用いて再検討を行った。その結果11例が非上皮性腫瘍(うち5例が悪性リンパ腫)、3例が上皮性腫瘍であった。悪性リンパ腫と診断された症例の予後は良好であったが、これ以外の非上皮性腫瘍の予後は不良であった。原発不明癌、特に原発不明未分化癌症例や、原発巣が判明していてもその組織診断が未分化癌である症例では、免疫組織学的に検索して悪性リンパ腫を除外あるいは確認した上で治療法の検討を行う必要がある。

文 献

- 1) 金田浩一, 津屋 旭, 菅原 正, 河合恒雄, 内田正興 他: 原発不明癌の検討—放射線治療患者を中心に—. 癌の臨 18: 164-170, 1972.
- 2) 竹田千里, 小野 勇, 海老原 敏, 佐野量三, 広田映五: 原発不明がん—頸部リンパ節転移の検討—癌の臨 18: 185-191, 1972.
- 3) Taylor RC: Immunomicroscopy: Approach to the "unknown primary" — anaplastic tumors — A Diagnostic Tool for the Surgical Pathologist. W. B. Saunders, 1986, pp 303-326.
- 4) 長村義之: アビジン・ビオチン法, 日本病理学会編:

病理組織化学とその技術. 医歯薬出版, 東京, 1986, 227-228頁.

- 5) 佐藤雄一, 古屋周一郎, 向井 清: 悪性リンパ腫の免疫組織学的診断. 病理と臨床 7: 854-862, 1989.
- 6) Holmes FF, Fouts TL: Metastatic cancer of unknown primary site. Cancer 26: 816-820, 1970.
- 7) Altman E, Cadman E: An Analysis of 1539 Patients With Cancer of Unknown Primary Site. Cancer 57: 120-124, 1986.
- 8) 田中健蔵, 井上定三: 頭頸部腫瘍の病理, 3 悪性腫瘍, 広戸幾一郎, 竹田千里 編: 臨床耳鼻咽喉科頭頸部外科全書, 金原出版, 東京, 1985, 45-48頁.
- 9) 市島国雄, 小橋陽一郎, 上原恵子, 安井正利, 鴻池資啓 他: 原発不明癌, 剖検症例の検討. 癌の臨 37: 4-10, 1991.
- 10) 近藤 隆, 長谷川泰久: 日本病理剖検報よりみた原発不明癌の検討. 耳鼻 39: 551-558, 1993.
- 11) 那須 芳, 山辺博彦: 未分化大細胞型リンパ腫と周辺疾患. 日網内系会誌 29: 313-320, 1989.
- 12) 田巻知宏, 杉山敏郎, 青木繁雄, 河上純彦, 近藤吉宏 他: 悪性リンパ腫との鑑別が困難であった食道原発と考えられる未分化癌の1例. Gastroenterol Endosc 33: 2062-2067, 1991.
- 13) Durham JS, Nash J, Rothery G et al: Anaplastic carcinoma presenting with cervical lymphadenopathy. Clin Otolaryngol 15: 529-534, 1990.
- 14) Warnke RA, Gatter KC, Falini B et al: Diagnosis of human lymphoma with monoclonal antileucocyte antibodies. N Engl J Med 309: 1275-1281, 1983.
- 15) Gatter KC, Heryet A, Alcock C et al: Clinical importance of analysing malignant tumours of uncertain origin with immunohistological techniques. Lancet 1: 1302-1305, 1985.
- 16) 金田浩一, 川端一嘉, 早瀬尚文, 真崎規江, 森田皓三 他: 頸部リンパ節初発の非ホジキンリンパ腫 (JLRTG 報告). 癌の臨 34: 644-650, 1988.

本論文の要旨は第94回日本耳鼻咽喉科学会総会学術講演会(京都)において口演した。

(1994年3月17日受稿 1994年7月21日受理)

別刷請求先 〒170 東京都豊島区上池袋1-37-1

癌研究会附属病院頭頸科 中溝宗永