原発不明頸部リンパ節転移扁平上皮癌の1例

田中潤一・市川秀樹・伊藤亜希
相川 弦・松崎英雄・吉川京燦*

A case of metastasis of squamous cell carcinoma to the cervical lymph nodes from an unknown primary site

TANAKA Jun-ichi · ICHIKAWA Hideki · ITO Aki
AIKAWA Gen · MATSUZAKI Hideo · YOSHIKAWA Kyosan *

Abstract: We report the case of 57-year-old man with metastasis of squamous cell carcinoma to the right subdiaphragmatic lymph nodes from an unknown primary site.

Although the first smear test of sputum was classified as V, the primary site could not be identified on further examination. Total neck dissection on the right side was performed after 2 courses of chemotherapy. Two more courses of chemotherapy were given after the operation, but radiotherapy was not performed.

The patient is free of recurrence and metastasis about 2 and a half years after treatment.

Key words: metastatic squamous cell carcinoma (転移性扁平上皮癌), cervical lymph node (頸部リンパ節), unknown primary site (原発不明), radical neck dissection (根治的頸部郭清術), smear test of sputum (喀痰細胞診)

緒 言

一般に、腫瘍が病理学的に転移癌であると診断され、さらに各種の検査を行っても原発巣が特定できない場合、原発不明転移癌と呼ばれる。今回わたしたちは、喀痰細胞診で class V と診断されながら以後の精査にて原発巣が不明であった頸部リンパ節転移扁平上皮癌を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者：57歳，男性。

初 診：2001年7月■日。

主 訴：右側上頸部の腫瘍。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2001年6月中旬，右側下顎第2大臼歯部に鈍痛が出現するとともに右側上頸部の腫瘍を自覚したため，近耳鼻科にて抗菌薬および消炎鎮痛剤の投与を受けた。し

かし歯肉の鈍痛は消失したが，右側上頸部腫瘍の増大傾向を認めたため同年7月■日，当科を受診した。

現 症：

全身所見：体格中等度，栄養状態良好であった。

局所所見：右側上頸部に40×20mm大の可動性で弾性硬の腫瘍を認めた。同部の表面皮膚には発赤，圧痛などの異常はみられず，また他に触知しうる頸部リンパ節も認められなかった(写真1)。

口腔内所見：右側上下顎臼歯部に齲歯を認めたが，口蓋，歯肉，頬粘膜，舌，口底さらに舌根や口蓋扁桃などの中咽頭を含む口腔内には異常を認めなかった。

画像所見：造影X線CTで右側上内深頸部に，辺縁が不整形に増感され内部構造が不均一な40×20mm大のリンパ節を認めたが，他に病的頸部リンパ節は描出されなかった(写真2-a)。またGd造影T1強調MRIでは，同部は2つの内部濃度不均一なリンパ節が癒合した像として観察されたが(写真2-b)，口腔，鼻腔および上・中・下咽頭には何ら異常を認めなかった。さらに，全身⁶⁷Gaシンチにて右側上頸部以外の身体他部への異常集積は認められなかった。

血液検査所見：白血球数が7800/ μ lとやや高値ではあったが，CRPは0.07mg/dlと炎症反応はみられず，その他の生化学検査でも異常は認められなかった。しかし，SCC抗原値は2.6ng/mlと，やや高値を示した。

臨床診断：右側上内深頸リンパ節腫瘍の疑い。

処置および経過：右側上頸部腫瘍の針生検を行い，角化

東京都立大塚病院口腔科

(主任：高野伸夫部長)

*放射線医学総合研究所重粒子医科学センター診断科画像診断室

(主任：神立 進)

Department of Stomatology, Tokyo Metropolitan Ohtsuka Hospital (Chief: TAKANO Nobuo)

*Clinical Diagnosis Section, Research Center Hospital for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences (Chief: KANDATSU Susumu)

受付日：2003年7月24日

採択日：2004年3月23日

写真1 頸部写真

右側上頸部に40×20mm大の可動性で弾性硬の腫瘤を認めた。

写真2

- a: 造影X線CT写真で辺縁が不整形に増感され内部構造が不均一な40×20mm大のリンパ節を認めた(矢印)。
b: Gd造影T1強調MRI写真で内部濃度不均一な2個のリンパ節癒合を認めた(矢印)。

に乏しい中等度分化型扁平上皮癌との診断を得た(写真3)。そこで、転移性癌と考え、原発巣を検索するため上部消化管ファイバー検査や鼻咽喉ファイバー検査を施行するとともに、患側の保存不可能な齶歯である上下顎第2大臼歯および下顎第2小臼歯を抜歯して辺縁部歯肉および根端部肉芽の組織検査を行った。その結果、いずれからも原発と考えられる腫瘍は見出せなかった。しかし、腫大したリンパ節は頸動脈に近接していることから、以後は治療をすすめながらの精査を予定した。

2001年8月■日、第1回目入院のもとCDDP, 5FU, LVによる化学療法(図1-a)を施行した。さらに、同療法施行直前に喀痰細胞診を行ったところ、炎症性細胞のなかに核の腫大およびクロマチン増量を伴うオレンジG好性の異型細胞を認めたことから、class Vの所見を得た(写真4)。そこで、気管・気管支・肺に原発巣が存在するのではないかと考え、化学療法終了8日目および9日目に気管支ファイバー検査および洗浄細胞診を施行したが、異常は認められなかった。

原発不明頸部リンパ節転移扁平上皮癌の診断のもとに、9月■日から2クール目の化学療法(図1-a)を行うとともに再度喀痰細胞診、鼻咽喉ファイバー検査、気管支ファイバー検査および洗浄細胞診を施行した。しかし、いずれからも原発腫瘍は見出せなかった。2クルールの化学療法により右側上内深頸リンパ節の縮少傾向が若干認められたが、これ以上頸部リンパ節の処置を遅延させることは危険と考え、手術療法を計画した。なお、第1回目の化学療法直後から耳鼻咽喉科および胸部外科と頻回のカンファレンスを繰り返した結果、手術は当科の担当にて全頸部郭清術のみを施行し、術後の徹底的な経過観察を当該各科が担当することとなった。

10月■日、第3回目の入院では右側根治的全頸部郭清術を施行した。その結果、摘出確認されたリンパ節は全50個で、腫大した右側上内深頸リンパ節のみに扁平上皮癌を認めたが、他のリンパ節に転移の所見はみられなかった。創の

レジメンa (第1～3回目化療)

		1	2	3	4	day
CDDP	15mg/m ² (d.i.v. over 2hrs)	↓	↓	↓	↓	
5FU	300mg/m ² (i.v.)	↓	↓	↓	↓	
LV	15mg/m ² (i.v.)		↓	↓	↓	

レジメンb (第4回目化療)

		1	2	3	4	5	day
5FU	600mg/m ² /day (d.i.v. over 96hrs)						
CDGP	90mg/m ² (d.i.v. over 2hrs)					↓	

図1 化学療法レジメン(a, b)

CDDP: cisplatin LV: leucovorin
5FU: 5-fluorouracil CDGP: nedaplatin

治療とともに3クール目の化学療法(図1-a)を施行した。

2002年7月■日、第4回目入院のもと5FUおよびCDGPによる化学療法(図1-b)を施行した。

その後は、外来で3か月ごとの鼻咽喉ファイバー、気管支ファイバー(洗浄細胞診)、上部消化管ファイバー検査を施行しながらCT, MR, ⁶⁷Gaシンチで局所および全身の定期観察を適宜行っている。初診より約2年半経過した現在、依然として原発腫瘍は確認されず、再発・転移も認められない。さらに、初回の化学療法前に2.6ng/mlであったSCC抗原値も0.8～1.0ng/mlと安定しており良好に経過している。そこで、原発巣を追及するため放射線医学総合研究所に依頼し、2004年1月■日にFDG-PET検査を施行した。その結果、喉頭および下咽頭部に集積がみられ、さらに右側鎖骨上窩部、左側後頸部および胸部縦隔に淡い

写真3 針生検標本の病理組織像
(H-E 染色, ×200)
角化に乏しい中等度分化型の扁平
上皮癌細胞を認めた。

写真4 喀痰細胞診
(パパニコロ染色, ×400)
炎症性細胞のなかに核の腫大およ
びクロマチン増量を伴うオレンジ G
好性の異型細胞を認めた。

写真5 FDG-PET 像

喉頭および下咽頭部に集積がみられ、さらに右側鎖骨上窩部、左側後頸部
および胸部縦隔に淡い集積が認められた。

写真6 上内深頸リンパ節病理組織像 (H-E 染色)

- a (ルーベ像)：上内深頸リンパ節は2つのリンパ節が癒合して
おり、腫大したリンパ節の大部分は癌細胞に置換されていた
が、明らかな被膜外浸潤は認められなかった。
b (200倍)：角化の弱い中等度分化型扁平上皮癌であり、周囲の
淡染部は棘細胞の敷石状所見を示す。

集積が認められた(写真5)。ただちに耳鼻咽喉科対診のもと耳鼻咽喉ファイバー検査を行ったが、喉頭や下咽頭部に異常はみられず生理的な集積と結論された。また、頸部および胸部に対してはCTおよびMRで精査したが、いずれから病変は見出せず、FDG-PET検査にても原発巣は依然不明である。

切除標本所見：右側根治的全頸部郭清術を施行し、得られたリンパ節は50個であった。全50個のリンパ節中、有意に腫大していたのは上内深頸リンパ節のみであり、2個のリンパ節が癒合しているように20×40×20mm大に腫大していたが、大血管や筋肉などへの癒着は認められなかった。

病理組織学的所見：右側上内深頸リンパ節は2つのリンパ節が癒合しており、腫大したリンパ節の大部分は角化の弱い中等度分化型扁平上皮癌細胞に置換されていた。しかし、明らかな被膜外浸潤は認められなかった(写真6)。また、同リンパ節に対しPASおよびアルシアンブルーによる粘液染色を施行したが、いずれも陰性であった。さらに、他の49個のリンパ節に転移はみられなかった。

病理組織学的診断：上内深頸リンパ節転移性扁平上皮癌。

考 察

1. 原発不明頸部リンパ節転移癌の診断

原発不明癌は全悪性腫瘍に対し約3%¹⁾にすぎないまれな疾患で、狭義には剖検所見からも原発巣が特定できないものといわれている²⁾が、広義には過去に悪性腫瘍の既往がなく、転移巣において悪性腫瘍が組織学的に証明され、さらに種々の検索で原発部位が不明のまま治療が開始されたものとされている^{2, 3)}。Greenberg⁴⁾は本病態を①放射線治療後、生存中に原発巣が見出せた症例、②生存中に原発巣を見出し得なかったが剖検にて判明した症例、③生存中に原発巣を見出せず剖検でも判明しなかった症例、④剖検不能症例、消息不明症例および生存中でありいま

だ原発巣が判明しない症例、の4つのカテゴリーに分類し検討した。本症例では、化学療法前の喀痰細胞診で一度だけ class V と診断されたが、以後の頻回にわたる精査にても悪性所見を確認することができず、Greenberg⁴⁾ のグループ④に属する。

頸部リンパ節の転移性癌では、一般に転移リンパ節の部位および組織型から統計的に考えて、原発部位の推定がある程度可能である^{3, 5)}。本症例のごとく転移性扁平上皮癌が上内深頸リンパ節部にみられ、原発腫瘍が口腔領域に存在しない場合には上咽頭、口蓋扁桃、舌根部に原発巣が存在することが多い。そこで大川ら³⁾、長谷川ら⁶⁾は同部の blind biopsy を推奨しているが、原発巣を検索できない場合も少なくない。本症例では、耳鼻咽喉科および胸部外科とのカンファレンスの結果、初回の喀痰細胞診で class V と判定されたものの頻回にわたる鼻咽喉ファイバーや画像診断で異常所見を認めなかったことから、上咽頭、口蓋扁桃および舌根の blind biopsy を施行せず肺野とともに経過観察することとした。一次治療終了後、約2年半経過するが、現在においても原発巣は依然不明である。

2. 原発不明頸部リンパ節転移癌の治療

一般に原発不明癌の予後は悪く、5年生存率は約5%¹⁾で、頸部リンパ節転移扁平上皮癌の場合でも約35%との報告がみられる⁵⁾。

原発不明頸部リンパ節転移癌の治療に関しては手術療法および放射線療法が主体となる。大川ら³⁾は、本疾患の治療では原発巣が不明なため対症療法にならざるを得ず、リンパ節摘出後に頸部への放射線照射を推奨している。しかし山下ら⁷⁾は、手術療法主体群と放射線療法主体群との5年生存率を比較し、頸部郭清術を代表とした手術療法主体群の5年生存率は40%であるのに対し放射線療法主体群のそれは0%であり、遥かに手術療法群の方が予後良好であったと報告している。さらに長谷川ら⁶⁾は、化学療法を併用した上で、手術療法においてはリンパ節摘出術より根治的全頸部郭清術を施行した方が明らかに予後良好であり、全頸部郭清術施行群の5年生存率は85.7%であったと報告している。

推定原発巣に対する治療に関しては主に放射線照射が施行される^{5, 6, 8)}が、Davidson ら⁹⁾は頸部郭清術施行症例における放射線照射併用群と非併用群とを比較検討し、併用群では原発腫瘍の出現が抑制されるものの5年生存率には大きな変化がみられなかったと報告している。さらに、長谷川ら⁶⁾は術後放射線照射の是非について逡巡しており、山下ら⁷⁾は原発巣が判明した段階での治療法とするため放射線照射を温存しておくべきであると述べている。また、原発巣の診断と治療を兼ねて Righi ら¹⁰⁾、千々和ら¹¹⁾は、積極的な口蓋扁桃摘出術を提唱している。すなわち、

頸部郭清術と同時に患側の口蓋扁桃摘出術を施行し、Righi ら¹⁰⁾は19例中6例、千々和ら¹¹⁾は4例中2例の陰窩内に原発巣を認めたと報告している。

本症例では、化学療法1クール終了後ただちに根治的全頸部郭清術を計画したが、患者の同意が得られず、止むなく化学療法2クール終了後に患者承諾のもと全頸部郭清術を行った。また、初回の喀痰細胞診で class V と診断されたものの、化学療法後に行った頻回にわたる鼻咽喉ファイバーおよび肺野の精査で異常所見がみられなかった。そこで、化学療法により原発巣が制御できた可能性も考えられたため、術後にも2クルールの化学療法を施行した。また、耳鼻咽喉科および胸部外科との頻回にわたるカンファレンスから、山下ら⁷⁾と同じく原発巣が後に出現したときの治療法の選択肢とするため、術後照射は行わないで当該各科が厳重に経過観察することとした。

稿を終えるにあたり、病理学的に種々の御教授を賜った検査科病理 塩津英俊医長に深甚の意を表します。また、快く検査等を御配慮下さった耳鼻咽喉科 川井田政弘医長および外科 奥石晴也医長に深謝するとともに終始御指導、御助言を戴いた高野伸夫部長および都立府中病院歯科口腔外科 岩本昌平部長に感謝いたします。

引用文献

- 1) Holmes, F.F. and Fouts, T.L.: Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer* 26: 816-820 1970.
- 2) 山際幹和, 板倉康夫, 他: 原発不明頸部転移癌. *癌の臨床* 23: 1425-1433 1977.
- 3) 大川智彦, 喜多みどり: 原発不明癌. *癌の臨床* 34: 1499-1502 1988.
- 4) Greenberg, B.E.: Cervical lymph node metastasis from unknown primary sites. *Cancer* 19: 1091-1095 1966.
- 5) 横山雄司, 朝倉光司, 他: 原発不明頸部転移癌8症例の検討. *耳鼻臨床 補* 84: 118-126 1995.
- 6) 長谷川淳一, 藤井 守, 他: 原発不明頸部リンパ節転移癌の臨床的検討. *耳鼻臨床 補* 72: 88-92 1994.
- 7) 山下信昭, 斉藤 等, 他: 原発部位不明頸部転移癌一特に治療指針について一. *日耳鼻* 86: 164-170 1983.
- 8) 戸板孝文, 末山博男, 他: 原発不明頸部転移癌. *日癌治* 28: 729-736 1993.
- 9) Davidson, B.J., Spiro, R.H., et al.: Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. *Am J Surg* 168: 395-399 1994.
- 10) Righi, P.D. and Sofferman, R.A.: Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. *Laryngoscope* 105: 548-550 1995.
- 11) 千々和圭一, 田村光司, 他: 原発不明頸部転移癌症例に対する口蓋扁桃摘出術. *頭頸部腫瘍* 27: 219-224 2001.