原発不明頸部転移癌症例の検討

長谷川恵子¹⁾ 川上理郎¹⁾ 伊藤加奈子¹⁾
二村吉継¹⁾ 林伊吹²⁾

要旨：当科における原発不明頸部転移癌 24 例につき検討した。治療開始後に原発が判明したものは 14 例 (58%) で中咽頭が最も多かった。組織型では扁平上皮癌 (17 例) に次ぎ腺癌 (5 例) が多く、転移部位ではレベルⅡ、Ⅲに多かった。穿刺吸引細胞診を施行した 19 例中、13 例 (68%) で陽性、組織型確定まで至ったものは 10 例 (53%) であった。盲目的生検を施行した 14 例中 4 例 (28%) で原発が判明し、PET 施行 14 例中 4 例 (28%) で原発巣検索に有用であった。治療は、頸部郭清を原則としている。術後照射は組織型などを考慮し行っている。

キーワード：原発不明癌、頸部リンパ節転移、頸部郭清術、PET

Summary Clinical study of cervical lymph node metastasis from unknown primary sites in Osaka National Hospital:

Keiko Hasegawa¹⁾, Michiro Kawakami¹⁾, Kanako Ito¹⁾, Yoshitsugu Nimura¹⁾ and Ibuki Hayashi²⁾.

¹⁾Osaka National Hospital, ²⁾Saiseikai Nakathu Hospital

We have treated 24 patients with cervical metastasis of unknown origin over the past 8 years. Primary sites became evident in 14 cases subsequently: 6 cases were mesopharynx, 2 cases were hypopharynx and submandibular gland. The pathological diagnosis was as follows: 17 cases were squamous cell carcinoma, 5 cases were adenocarcinoma, and 2 cases were unclassified neoplasm. The frequent regions of lymph node metastases were level II and III of MSKCC. Fine needle aspiration biopsy was effective for preoperative examinations. PET imaging was done in 14 cases. Four primary regions were detected by PET. In most cases, neck dissection was done with postoperative radiation therapy. The overall five-year survival rate was 50%.

Key words: unknown primary carcinoma, cervical lymph node metastasis, neck dissection, PET

[Received Mar. 21, 2008, Accepted Jul. 26, 2009]

はじめに

原発不明頸部転移癌は全頭頸部癌の 1~5% を占め¹⁻³⁾、その頻度は診断技術の進歩にかかわら

ず減少していないと考えられている⁴⁾。今回我々は、2000 年 1 月~2007 年 12 月の 8 年間に大阪医療センター耳鼻咽喉科を受診・加療した原発不明頸部転移癌 24 例につき、診断・治療などを検討した。

¹⁾ 大阪医療センター耳鼻咽喉科

²⁾ 済生会中津病院耳鼻咽喉科

[平成 20 年 3 月 21 日受付, 平成 21 年 7 月 26 日受理]

対象と方法

2000年1月～2007年12月の8年間に大阪医療センター耳鼻咽喉科を受診・加療した原発不明頸部転移癌24例を対象とした。ここでいう原発不明癌とは、初期治療開始時に原発が判明し得なかった症例を示す。

当科では、原発巣の検索として視診・触診・ファイバースコープなどの耳鼻咽喉科的診察に加え、頸部エコー・穿刺吸引細胞診・頸部、胸部のCTもしくはMRIなどの画像検査及び上部消化管内視鏡検査を行い、可能な限りPET検査を施行している。特に組織型が扁平上皮癌でなく未分化癌など生殖器他、頭頸部以外の多臓器由来も示唆される場合勧めている。治療方針としては、組織型が扁平上皮癌を示唆する場合、上咽頭・下咽頭・舌根部の組織を盲目的生検し、患側扁桃は摘出している。盲目的生検は各部位より鉗子にて組織を一部切除している。扁桃に関しては全例盲目的生検ではなく全摘出生検としている。治療に関しては、頸部郭清術を原則としており、線量は合計60Gyを基準に照射している。

今回の検討では、観察期間は3ヵ月～94ヵ月（平均32.8ヵ月）。原発不明頸部転移癌症例24例について（1）性・年齢（2）Greenberg分類（3）N分類・病理組織型・転移リンパ節の部位（4）原発判明症例（5）治療法・予後などにつき検討した。

結 果

1. 性・年齢

性別は男性17名、女性7名と男性に多く初診時年齢は34歳～89歳と幅広い年齢層で見られ平均61.8歳であった。

2. Greenberg分類

原発不明癌の分類はGreenberg⁵⁾により提唱され、group 1～4に分類される（表1）。今回の検討では、Group 1が14例・Group 2が0例・Group 3が1例Group 4が9例であった。

3. N分類・穿刺吸引細胞診・病理組織型・転移リンパ節の部位・PET（表2）

N分類ではN1が5例（中咽頭・顎下腺・肺各1例ずつ、原発不明2例）、N2aが2例（ともに

表 1 Greenberg 分類

Group 1：原発部位が治療開始後、死亡前に発見された症例。
Group 2：原発部位が剖検により発見された症例。
Group 3：剖検でも原発巣が不明であった症例。
Group 4：死亡したが剖検せず消息不明、または原発不明のまま存命中。

表 2 N分類・穿刺吸引細胞診・病理組織型・転移リンパ節の部位・PETについて

N分類	N1	5例（20.8%）
	N2a	2例（8.3%）
	N2b	15例（62.5%）
	N3	2例（8.3%）
穿刺吸引細胞診	陽性	13例（68.4%）
	偽陽性	2例（10.5%）
	陰性	4例（21.0%）
病理組織型	扁平上皮癌	17例（70.8%）
	腺癌	5例（20.8%）
	不明	2例（8.3%）
転移部位	I	1例（2.6%）
	II	18例（47.3%）
	III	12例（31.5%）
	IV	5例（13.1%）
	V	2例（5.2%）
PET	陽性	4例（28.5%）
	陰性	10例（71.4%）

原発不明）、N2bが15例（中咽頭5例、顎下腺・下咽頭・喉頭・前立腺各1例ずつ、原発不明6例）、N3が2例（甲状腺・下咽頭各1例ずつ）で、N2bが最も多くみられた。

穿刺吸引細胞診を施行したのは24例中19例であり、“陽性”13例、“疑陽性”2例、“陰性”4例であった。また、“陽性”13例中、組織型示唆にまで至ったものは10例（53%）で扁平上皮癌9例・腺癌1例であった。

摘出標本の病理組織型では、17例が扁平上皮癌と圧倒的に多く、70%を占めた。次いで5例が腺癌、2例は組織型不明であった。腺癌5例のうち2例は顎下腺癌であり、甲状腺乳頭癌・前立腺癌・原発不明が各1例ずつであった。

穿刺吸引細胞診と病理組織分類の関係（図1）では“細胞診陽性であるが組織型示唆に至らなかった”3例は、摘出標本の病理組織検査で2例

図 1 穿刺吸引細胞診と病理組織分類の関係
内枠に穿刺吸引細胞診での組織型，外枠に摘出標本の病理組織型を示す。

が扁平上皮癌と確認できたが，1例は組織型確定できなかった。“疑陽性”であった2例は摘出標本の病理組織検査にてともに扁平上皮癌であった。“陰性”であった4例は，摘出標本の病理組織検査で扁平上皮癌2例・腺癌2例（甲状腺乳頭癌・前立腺癌）であった。また，穿刺吸引細胞診にて扁平上皮癌が示唆された症例のうち1例は永久標本にて腺癌と判明した。

MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) の分類⁶⁾に基づいたレベル分類では，複数の領域にまたがって存在するものが多くみられたが，転移リンパ節の部位は，レベルⅡ，Ⅲに最も多かった。原発巣の内訳はレベルⅠでは顎下腺1例，レベルⅡでは中咽頭6例・下咽頭，顎下腺各2例・喉頭1例・不明7例，レベルⅢでは中咽頭3例・顎下腺，喉頭，肺各1例・不明6例，レベルⅣでは前立腺，肺，甲状腺各1例・不明2例，レベルⅤでは前立腺・不明各1例であった。

PETは14例で施行しており，原発巣検索に有用であったのは4例（28%），このうちPET-CTを施行したものは3例であった。原発はPET施行例で扁桃に，PET-CT施行例で舌根・顎下腺・喉頭に1例ずつ認められた。

4. 原発判明症例

原発巣が判明したのは24例中14例で，要した期間は平均3.5ヵ月であった。原発巣の部位別では中咽頭6例，下咽頭・唾液腺各2例，喉頭・前立腺・肺・甲状腺各1例であった。

5. 治療法・予後など

根治的頸部郭清を21例で施行，うち患側扁桃摘出を含む盲目的生検は14例で施行した。術中迅速病理にて扁桃原発が判明したものは3例であった。術後照射は組織型が扁平上皮癌である症例に関しては原則全例施行している。今回の検討では16例で施行しており扁平上皮癌13例，腺癌2例，組織型不明1例であった。照射未施行5例に関しては，高齢のため術後治療を拒否した症例が2例，外科転科のため詳細不明となった症例が1例，食道癌・肺癌合併で全身状態不良が1例，最終的にも組織型不明な症例1例には照射していない。

予後に関しては，5年以上経過した9例中追跡可能であったのは8例，そのうち4例は生存しており，担癌1例・非担癌3例であった。また，死亡例4例の内訳は他病死（劇症肝炎）1例，現病死3例（原発非制御1例・遠隔転移2例）であった。

考 察

原発不明頸部転移癌は，全頭頸部癌の1～5%を占め¹⁻³⁾，その頻度は診断技術の進歩にもかかわらず減少していないと考えられている⁴⁾。

穿刺吸引細胞診は，24例中19例で施行した。残り5例は，前医にて施行済みあるいは，悪性リンパ腫疑いにて血液内科より生検依頼を受けたものであった。生検の是非に関しては賛否両論あるが，生検時に遠隔転移を促進するとの報告もあり⁷⁾，悪性リンパ腫疑いで他科からの生検依頼を除き，原則として初回時に生検は行わず細胞診を優先している。細胞診を施行した19例中13例で陽性が確認でき，そのうち組織型が示唆できるまでに至った症例が10例存在した。このうち扁平上皮癌が9例と多かった。これは，頭頸部領域に扁平上皮癌が多いことに加え，腺癌など他の組織型に比べ，扁平上皮癌では細胞同士の結合が比較的強く，一塊として採取しやすい傾向にあるためと考えた。また，細胞診にて陰性であった4例は，採取標本はすべて適正であったが，原発が甲状腺乳頭癌，肺癌（扁平上皮癌）であったものが各々1例，生検にて顎下腺癌・中咽頭癌（扁平上皮癌）が判明したものが各々1例あった。以上の

結果からも細胞診にて扁平上皮癌以外の組織型を確認することの困難さがうかがえる。

リンパ節転移部位と原発巣の関係では、中咽頭・喉頭癌に原発がある症例はすべてMSKCCの分類におけるレベルⅡ、Ⅲに転移していた。また、下咽頭癌ではレベルⅡに転移していた。頭頸部領域に原発をもつ腫瘍ではほぼ全例レベルⅡ、Ⅲに転移を認め、逆にⅣ、Ⅴに転移リンパ節を認める場合は肺や前立腺など他部位からの転移が考えられる。

FDP-PET (Positron Emission Tomography) は糖代謝を用いた画像診断で癌診療に有用とされている^{8,9)}。今回、PETにて原発巣が判明したのは15例中4例であり、現時点では原発巣検出に極めて有用との結果には至らなかった。その理由として、①元来、頭頸部領域（特に咽頭）にFDGの生理的集積が多いこと^{8,9)}。②原発不明頸部転移癌症例では、原発巣が小さい場合が多い^{8,9)}。等が考えられた。しかしながら近年、PET-CTの出現により原発不明頸部リンパ節転移癌における原発巣検出を含め、治療前の病期分類、集積の指標であるSUVの変化を利用することで治療効果の分野でも有用性が高まりつつあるとの報告が散見される^{8,9)}。Branstetter¹⁰⁾によると、PET-CTを利用することで不確実なCTの診断が60%以上で確実となり、不確実なPETが40%以上で確実な診断に変わったと報告している。今回の検討でも、原発巣が判明した4例中3例でPET-CTを施行しており、今後さらなる有用性が期待できる。

頸部郭清術は24例中21例で施行した。未施行3例中、2例は他科よりのリンパ節生検依頼であり各々、前立腺・肺に原発を認めた。1例は全身状態不良のため施行不可能であった。また、扁平上皮癌の場合、原発巣検索目的で同時に患側の扁桃摘出と上中下咽頭の盲目的生検を行っている。今回の検討例では、扁平上皮癌17例中13例で盲目的生検を施行、うち1例で中咽頭癌（前壁型）が判明した。扁桃摘出については、当院では現在、患側のみの摘出を行っており、今回の検討では14例中4例で原発が認められた。しかしながら、Kochら¹¹⁾は健側扁桃にも癌が10%程度の確率で存在するとの報告をしており、両側扁桃摘出

を推奨している^{11,12)}。侵襲的にはそれほど大きな差がないため、原発巣発見の成績向上のためにも検討する予定である。

また、組織型が扁平上皮癌である場合、外来経過観察時に中咽頭・下咽頭粘膜をNBI (narrow band imaging) 内視鏡^{13,14)}にて詳細に観察することや、術後照射後、可能であれば原則として全例に定期的なPET評価を行うことも原発巣検索の成績向上に有用と思われる。

文 献

- 1) Fried MP, Diehl WH Jr, Brownson RJ: Cervical metastasis from an unknown primary. *Ann Otol Rhinol* 84 : 152-157, 1975.
- 2) Marchetta FC, Murphy WT, Kovacic JJ: Carcinoma of the neck. *Am J Surg* 106 : 974-979, 1963.
- 3) de Braud F, Heilbrun LK, Ahmed K: Metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary localized to neck. Advantages of an aggressive treatment. *Cancer* 64 : 510-515, 1989.
- 4) 武市紀人, 飯塚桂司, 樋口栄作, 他: 当科における原発不明頸部癌の臨床的検討. *耳喉頭頸*, 69 : 374-378, 1997.
- 5) Greenberg BE: Cervical lymph node metastasis from unknown primary cancer. *Cancer* 19 : 1091-1095, 1966.
- 6) Shah JP, Strong E, Spiro RH, et al: Surgical grand rounds. Neck dissection: current status and future possibilities. *Clin Bull* 11 : 25-33, 1981.
- 7) 池田陽一, 久保田彰, 古川まどか, 他: 原発不明頸部転移の検討. *日耳鼻*, 103 : 524-528, 2000.
- 8) 塚本江利子: 気管・食道領域におけるPET-CTの役割. *日気食会報*, 58 : 103-109, 2007.
- 9) 岡村光英, 小澤望美, 林 伊吹: 臨床例で学ぶPET/CTの診断ストラテジー2 頭頸部・甲状腺. *Innervision*, 22 : 82-87, 2007.
- 10) Branstetter BF IV, Blodgett TM, Zimmer LA, et al: Head and neck malignancy: Is PET/CT more accurate than PET or CT alone?. *Radiology* 235 : 580-586, 2005.
- 11) Randall DA, Johnstone PAS, Foss RD, et al: Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122 : 52-55, 2000.
- 12) Koch WM, Bhatti N, Williams MF, et al: Short scientific communication. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124 : 331-333, 2001.
- 13) 江副康正, 武藤 学: 中・下咽頭の表在癌 新しい疾患概念 表在癌診断に向けた内視鏡の進歩 NBI 拡大内視鏡による咽喉頭粘膜病変の良・悪性の鑑別法. *JOHNS*, 25 : 185-191, 2009.
- 14) 渡邊昭仁, 谷口雅信, 辻榮仁志: 中・下咽頭表在癌の内視鏡診断—NBIを用いた診断—. *日本気管食道科学会会報*, 58 : 139-144, 2007.