

—症例から学ぶ—

頸部リンパ節転移, 縦隔リンパ節転移を初発症状とし, 原発巣の同定が困難であった neuroendocrine carcinoma の 1 例

三浦由記子^{1,2} 峯岸 裕司² 齋藤 好信²
寺崎 美佳³ 福田 悠³ 弦間 昭彦²

¹日本医科大学大学院医学研究科呼吸器感染腫瘍内科学

²日本医科大学内科学 (呼吸器・感染・腫瘍部門)

³日本医科大学病理学 (解析人体病理学)

A Neuroendocrine Carcinoma from a Difficult-to-detect Primary Site Presenting as Neck and Mediastinal Lymphadenopathy

Yukiko Miura^{1,2}, Yuji Minegishi², Yoshinobu Saito²,
Mika Terasaki³, Yu Fukuda³ and Akihiko Gemma²

¹Division of Pulmonary Medicine, Infection Diseases and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

²Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary Medicine, Infection, and Oncology, Nippon Medical School

³Department of Pathology, Nippon Medical School

Abstract

An 83-year-old man presented with supraclavicular and mediastinal lymph nodes swelling and elevated serum levels of neuron-specific enolase (NSE), pro-gastrin-releasing peptide (pro-GRP), and cytokeratin fragment (CYFRA). He underwent supraclavicular lymph node dissection. The pathological diagnosis was metastatic lymph node neuroendocrine carcinoma. The initial diagnosis was small cell lung carcinoma c-TxN3M0 III B with an unknown primary site, because fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) had revealed increased uptake in the neck and mediastinal lymphadenopathy, but no significant intrapulmonary uptake. However, computed tomography (CT) of the chest had detected a lesion, which was assumed to be a vessel, in the right lower lung. The patient underwent radiotherapy, and CT of the chest 1 month later revealed a partial response of the lymph nodes. However, at the same time, disease recurred in the skin adjacent to the site of supraclavicular lymph node dissection, and the lesion in the right lower lung enlarged. We suspected that this intrapulmonary lesion was the primary site. Metastasis to cervical and mediastinal lymph nodes from an unknown primary carcinoma is rare, and the primary site should be determined so that appropriate treatment can be performed. If the primary site cannot be determined with the initial examination, regular follow-up examinations with CT, magnetic resonance imaging, and FDG-PET should be performed.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 162-167)

Key words: unknown primary tumor, metastatic cervical cancer, metastatic mediastinal cancer, fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

Correspondence to Yukiko Miura, Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary Medicine, Infection, and Oncology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: s7081@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

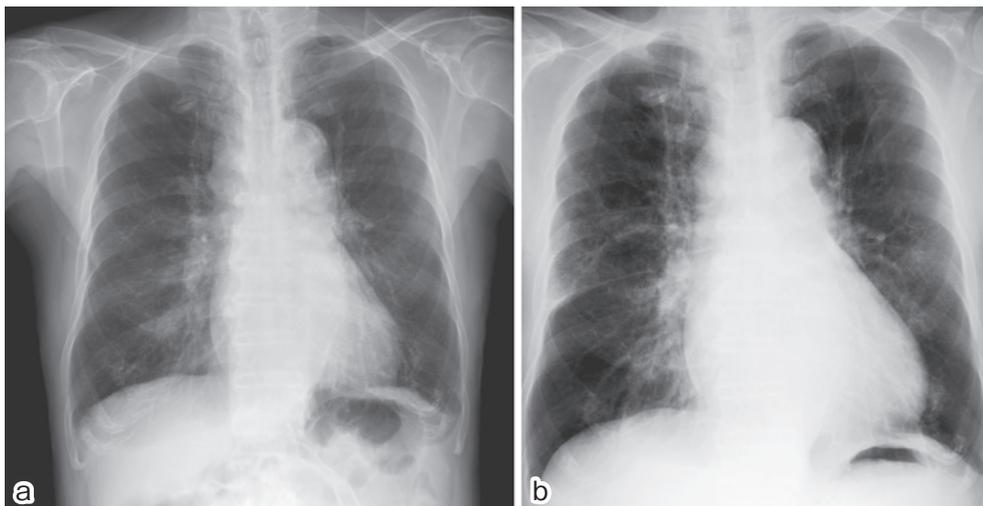


図1 (a) '11年6月(初診時)の胸部X線写真:右側上縦隔の拡大を認める。(b) '10年6月(前医で肺炎で入院時)の胸部X線写真:右中下肺野に浸潤影,心拡大を認め,すでに右側上縦隔の拡大を認めていた。

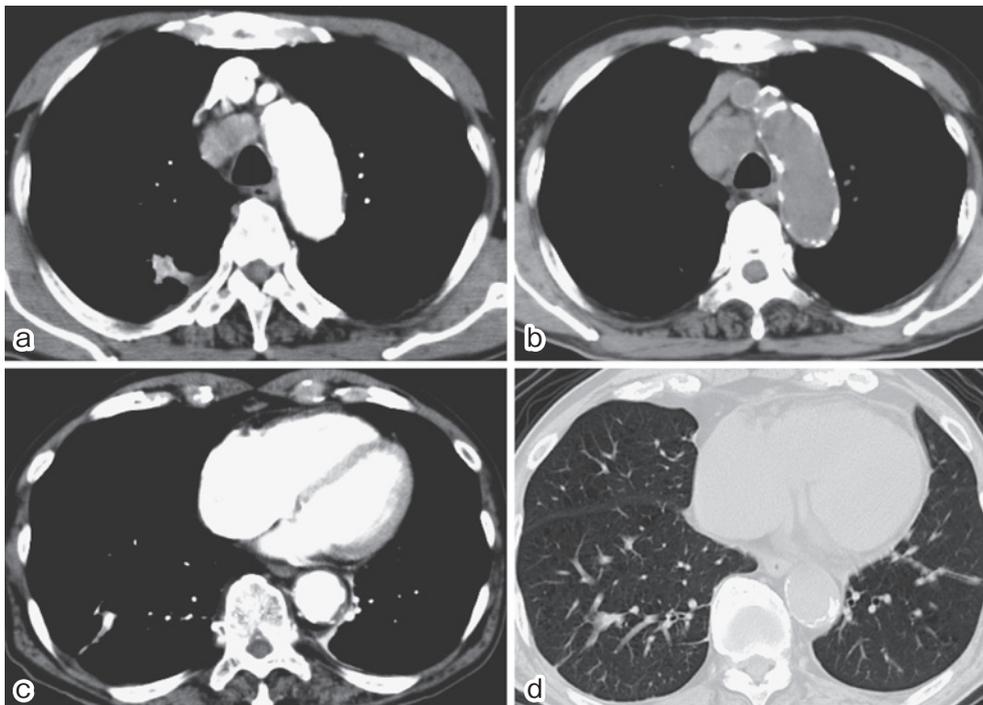


図2 '10年6月(前医で肺炎で入院時)と'11年6月今回入院時の胸部CT
 (a) (b) #4RのLN腫大を認め,1年の経過で増大した。右上葉に造影される不整形な陰影は,1年後には消失しており,炎症性変化と考えられた。
 (c) '10年6月のCT上,右下葉に造影効果を伴う陰影を認めており,形態から血管と判断した。
 (d) 今回入院時に認めた右下葉の不整形な陰影も,血管と考えられた。

緒言

頸部,縦隔リンパ節転移を呈する悪性腫瘍症例において,詳細な全身検索が施行されても,原発巣の同定

が困難なことがある。しかし,原発巣を同定することは,患者に適切な治療を提供する上で重要であり,外科療法においては完全切除により良好な予後が期待でき,放射線療法においては,照射部位を特定することで,有害事象の軽減を図ることができる。今回われわ



図3 初診時の FDG-PET

縦隔リンパ節には FDG の高集積を認めるのに対し右下肺野の集積は非常に淡い。

れは、下頸部リンパ節に含まれる鎖骨上窩リンパ節、また、縦隔リンパ節腫大を来とし、初診時に原発巣を同定することができず、後に原発巣の可能性のある病変を認めた小細胞肺癌症例を経験した。原発巣を検索する上で、十分な経時的観察が重要であることを認識したので、ここに呈示する。

症 例

症例：83 歳，男性

主訴：湿性咳嗽

既往歴：肺結核（18 歳，無治療），肺気腫（50 歳），高血圧，脂質異常症（55 歳），脊柱管狭窄症（65 歳），心房細動（70 歳代），気管支喘息，アレルギー性鼻炎（81 歳），脳梗塞，閉塞性動脈硬化症（82 歳），前立腺肥大症，高尿酸血症（83 歳）

喫煙歴：20 本/日，57 年（18～65 歳）

現病歴：'10 年 5 月，細菌性肺炎，慢性閉塞性肺疾

患増悪にて近医入院，その後も同院にて通院加療されていた。'11 年 5 月胸部 X 線，CT 上縦隔リンパ節腫大を指摘され，当科紹介となった。初診時，労作時呼吸困難（MRC grade3），湿性咳嗽を自覚していたが，発熱，盗汗，体重減少は認めなかった。身体学的所見上，右鎖骨上窩に 1.5 cm 大のリンパ節を触知し，弾性硬，可動性は不良で，圧痛は認めなかった。腫瘍マーカーは，Pro-GRP 116.2 pg/mL (≤ 80.0)，NSE 38.7 ng/mL (≤ 12.0)，CYFRA 7.5 ng/mL (≤ 3.5)，可溶性インターロイキン 2 受容体 soluble interleukin 2-receptor (sIL2-R) 877 U/mL (150～505) と異常を認めた。なお，pro-GRP については，腎機能障害による上昇も否定できなかった。癌胎児性抗原 carcino-embryonic antigen (CEA)， α -フェトプロテイン α -fetoprotein (AFP)，迅速ヒト絨毛性ゴナドトロピン human chorionic gonadotropin (HCG+ β)，squamous carcinoma related antigen (SCC)，シアリル Lex-i 抗原 sialyl Lewis X (SLX) は正常範囲内，アセチルコ

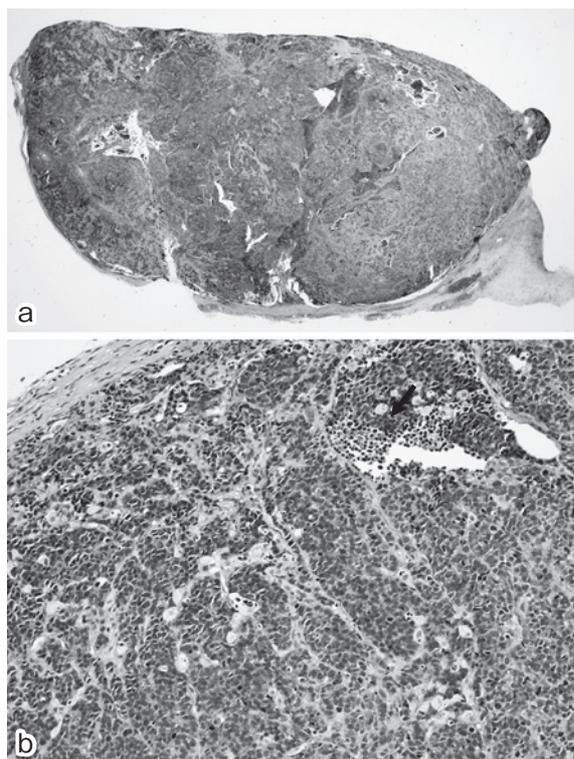


図4 (a) HE染色，弱拡大：リンパ節を置換するように増殖する腫瘍が見られる。(b) 腫瘍は充実胞巣，索状構造を呈しており，一部に壊死がみられる（矢印）。

リン受容体結合体は陰性であった。前医で約1年前に肺炎で入院した際の胸部CTにて右鎖骨上窩，縦隔，気管分岐部リンパ節腫大をすでに認めていた。今回，胸部X線上，右側上縦隔の拡大は増大し，胸部CT上右鎖骨上窩，縦隔，気管分岐部リンパ節腫大も増大していた（図1, 2a, b）。Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)上，右鎖骨上窩から縦隔リンパ節にかけて，FDGの集積亢進を伴う多発性リンパ節腫大を認め，SUV値は最大で早期像17.01，後期像20.7と上昇し（図3），肺野を含め，ほかに原発巣を疑うような腫瘍性病変は指摘できず，悪性リンパ腫が疑われた。胸部CT上，右下葉に結節影をみとめたが，1年前の造影CT所見から拡張した血管と思われた（図2c, d）。FDG-PETにおいて同部位の集積が淡かったことより（図3），肺動脈瘤と判断した。確定診断目的のため，右鎖骨上窩リンパ節生検を施行した。病理学的所見上，リンパ節を置換するように増殖する腫瘍が見られ（図4a），腫瘍は充実胞巣，索状構造を呈しており，一部に壊死がみられ（図4b），N/C比が高く，木目込み様の配列を一部に認めた（図5a）。免疫組織化学では，腫瘍細胞はAE1/AE3（図5b），CD56に陽性を示し（図5c），

Ki-67 (MIB-1) 陽性率は70~80%であった（図5d）。また，TTF-1，クロモグラニンA，シナプトフィジン，CD3，CD20には陰性であった（図5e, f）。以上より，high grade neuroendocrine carcinomaと診断した。臨床的には，小細胞肺癌cTxN3M0 stageIIIBと診断した。高齢，腎機能障害，貧血，心房細動を考慮し，根治的放射線単独療法（60 Gy/30fr 前後非対向二門法）を7月22日より開始し，9月1日に終了した。右鎖骨上窩，縦隔リンパ節腫大は縮小し（図6），腫瘍マーカーは，Pro-GRP 69.0 pg/mL，NSE 17.4 ng/mL，CYFRA 5.4 ng/mLと改善した。9月下旬より，右鎖骨上窩リンパ節生検部位に，皮膚浸潤を認め，局所再発と判断し，当院形成外科にて切除目的のため再入院となった。一方，縦隔リンパ節腫大の縮小は持続しているが，血管と判断した右下葉の結節影は増大しており，この病変が原発巣，もしくは肺内転移である可能性が示唆された。

考 察

原発不明縦隔リンパ節転移癌症例について，三好ら¹は，70例の報告例をまとめて，男性が57例（81%）と多く，発生部位は縦隔30例（43%），肺門22例（31%），肺門縦隔18例（26%）の順に多く，組織型の内訳は，腺癌29例（41%），小細胞癌13例（19%），大細胞癌12例（17%），扁平上皮癌11例（16%）であった。また，全例が低分化癌と診断されているにも関わらず，予後が良好で，解析した67例では，1年生存率89.4%，2年生存率80.0%であったと報告されている。また，原発不明の頭頸部の転移性リンパ節腫瘍においては，約3~6%の症例が原発不明で，約40%の原発巣は肺であったという報告がある²。

FDG-PETの有用性は，身体所見上，画像上では発見できないほど微小な，代謝活性の高い癌を検出できる点にある。肺結節におけるFDG-PETの診断能は，CTより優れており，感度89~100%，特異度67~100%とされている³。原発不明の頸部リンパ節転移が認められた302症例において，CTやMRIで検索し得なかった原発巣をFDG-PETにより特定できた症例は74例（24.5%）で，感度88.3%，特異度74.9%，正診率78.8%と報告されている⁴。しかし，集積の弱い病変でも悪性である場合があり，このような病変は，糖代謝が低い肺癌で，予後が良好で浸潤性が低いと考えられている³。一般的に，神経内分泌腫瘍はリンパ節転移が多く，予後が悪いと報告されているが，本例においては，1年前から病変を認めており，進行

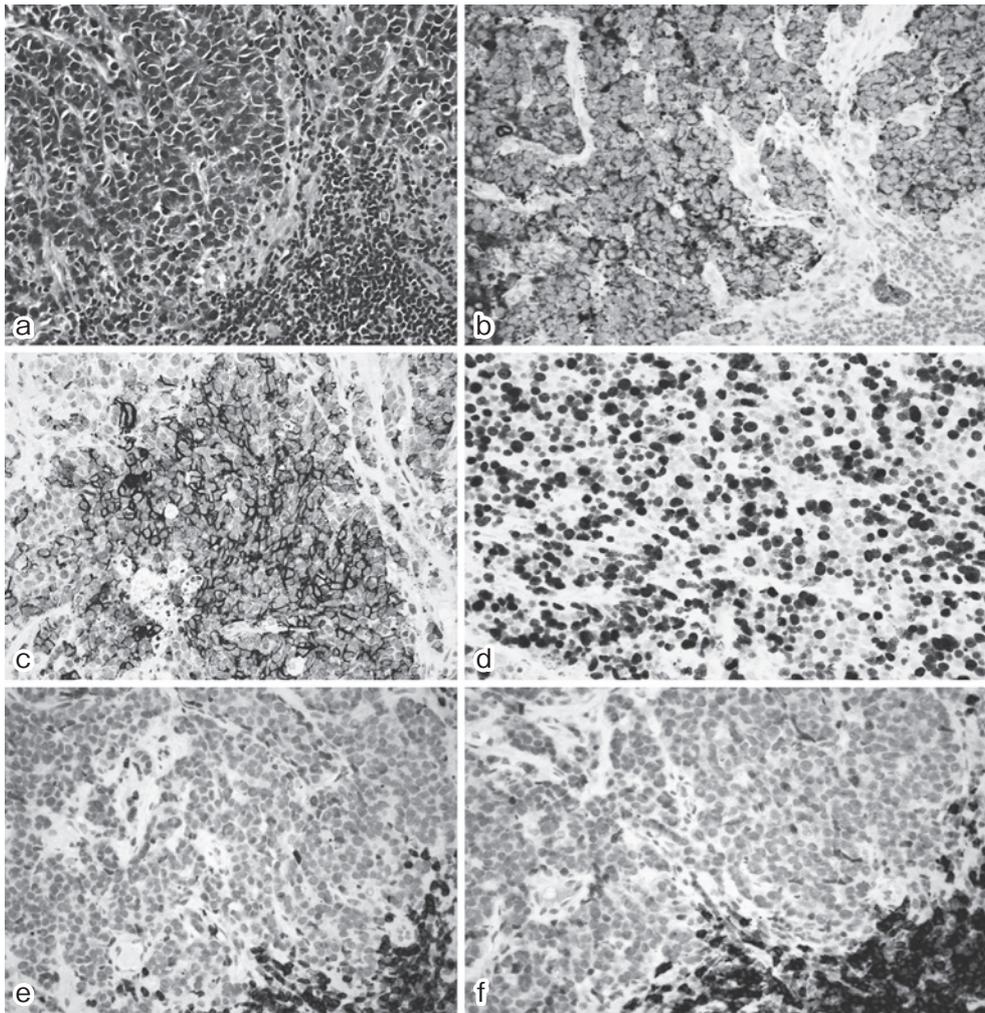


図5

- (a) HE 強拡大, 腫瘍細胞は N/C 比が高く, 木目込み様の配列を一部に認める。(図右下は残存する正常リンパ球)
- (b) AE1/AE3 腫瘍細胞は上皮性マーカーに陽性を示す。
- (c) CD56 (NCAM) 腫瘍細胞は CD56 に陽性を示す。(クロモグラニン A, シナプトフィジンは陰性)
- (d) Ki-67 (MIB-1) 腫瘍細胞の 60 ~ 70% に陽性像を認める。
- (e) CD3
- (f) CD20 残存する小型リンパ球に陽性像を認めるが, 腫瘍細胞はいずれも陰性を示す。

は緩徐で, 縦隔リンパ節腫大は増大しているのに対し, 右下葉の陰影の大きさは著変なく, 両者の FDG-PET の集積に相違が生じた可能性が考えられる。右下葉の陰影が原発巣であったとしても, 代謝が低いために有意な集積が認められず, 初診時は原発部位として特定できなかった可能性がある。ただし, 肺癌の縦隔リンパ節転移が先行し, 後に原発巣が顕在化したのか, あるいは縦隔が原発で, 肺内転移を生じたのかは, 確定できない。本邦では, 原発不明縦隔肺門リンパ節癌として, リンパ節郭清術施行後 34 カ月目に右上葉に肺癌が発見され, 右肺全摘術を施行し, 病理組織学的に同様の所見を呈していることから, 縦隔肺門リン

パ節転移が先行し, 後に原発巣が発見された可能性のある症例が報告されている⁵。

原発巣が顕在化しない病因に関しては, ①微小病変説, ②病変消失説, ③リンパ節発癌説などの仮説が考えられている。①は, 画像診断, 視触診で原発巣がきわめて小さく同定できない場合である。②は, 経過観察で自然消退した原発性肺癌の報告例があることから考えられている。③については, 肺門縦隔の鯉弓原性腫瘍でリンパ組織と上皮が混在するものがあるように, リンパ節内に正常の上皮組織が迷入し, 癌化した可能性を述べている報告があるが, 現段階では仮説である⁶。

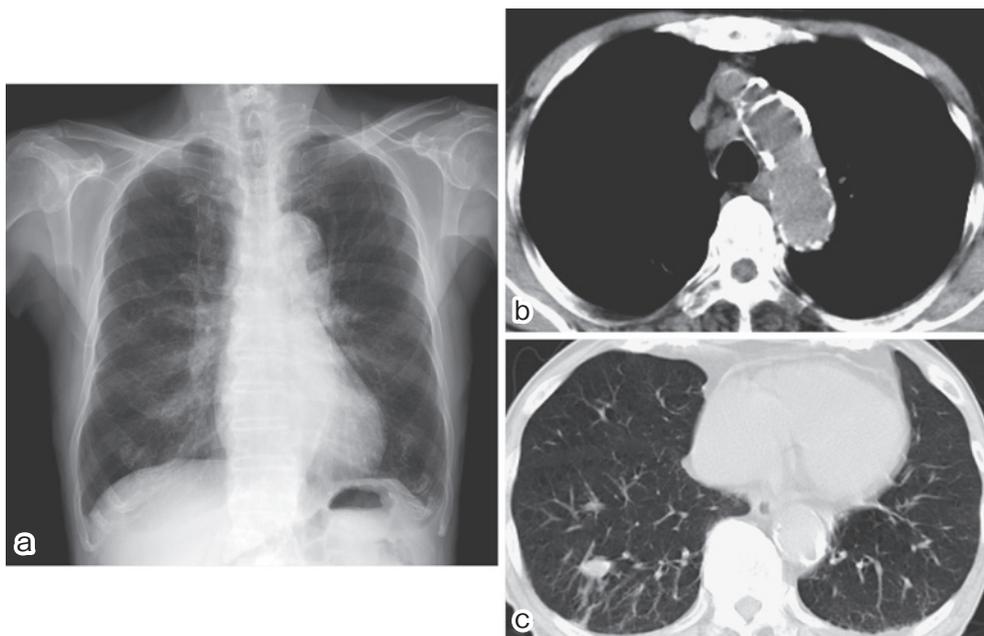


図6 放射線照射終了後の'11.9月の胸部X線, 10月の胸部CT
 (a) 右側上縦隔の拡大が改善した。
 (b) #4Rリンパ節腫脹が著明に縮小している。
 (c) 5カ月前と比較し, 右下葉の陰影は増大している。

原発巣を同定することは, 治療方針を決定する上で重要なことである。放射線療法においては, 照射部位を特定することができ, 口内乾燥症, 軟部組織や骨の放射線壊死, 放射線肺臓炎といった有害事象を軽減ないしは回避することができる。また, 前述した縦隔肺門リンパ節郭清術施行後に肺癌が発見され, 右肺全摘術を施行した症例は, 良好な予後を得ている⁵。頸部, 縦隔リンパ節転移癌を認める症例において, 初診時に原発巣を同定できなくても, 経時的に注意深く観察し, 原発巣の検索を継続することが重要であると考えられた。

診断のポイント: 原発不明な頸部, 縦隔リンパ節転移癌を認めた場合, CT, FDG-PETなどの画像所見を総合して判断し, 初診時に原発巣が特定できなくても, 経時的に定期観察し, 原発巣の検索を継続することが, 患者に適切な治療を提供するために重要である。

文 献

1. 三好健太郎, 奥村典仁, 古角祐司郎: 原発不明肺門縦隔リンパ節癌の検討. 肺癌 2007; 347: 245-250.
2. Didolkar MS, Fanous N, Elias EG et al: Metastatic Carcinomas from Occult primary Tumors. Am Surg 1977; 186: 625-630.
3. 村上康二: PETの上手な使い方. 日本胸部臨床 2006; 65: 65-71.
4. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC: The Role of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Cervical Lymph Node Metastases from an Unknown Primary Tumor. Cancer 2004; 101: 2641-2649.
5. 櫻庭 幹, 前 昌宏, 大貫恭正ほか: 原発不明肺門縦隔リンパ節癌の3症例. 日本呼吸器学会雑誌 1999; 37: 72-77.
6. 大成亮次, 木村厚雄, 奥道恒夫ほか: 原発不明肺門リンパ節癌の1例. 気管支学 2009; 31: 72-78.

(受付: 2011年11月14日)

(受理: 2012年1月6日)