AMCoR
Asahikawa Medical College Repository http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/

耳鼻咽喉科展望 (2003.10) 46巻補冊2号:69～73.

当科における原発不明転移性頸部癌の検討

今田正信, 林達哉, 片田彰博, 野中聡, 原渕保明

耳展　46：補2；69～73，2003

当科における原発不明転移性頸部癌の検討

今田正信　林　達哉　片田彰博
野中　聡　原渕保明

今回我々は，当科で一次治療を行った原発不明転移性頸部癌症例15例の治療方法，予後，予後因子について検討した。疾患特異的5年生存率は全体で46.2%，根治的治療を行った11症例の疾患特異的5年生存率は64.0%であった。後に原発巣が判明した5症例のうち2症例が口蓋扁桃原発であり，一次治療に患側口蓋扁桃摘出を加えることが必要であると考えられた。予後を最も左右する因子はN病期であり，N病期に見合った治療方針が必要であると考えられた。特に進行したN病期に関しては放射線療法，全身化学療法を含めた集学的治療が必要であると考えられた。

キーワード：原発不明頸部転移癌，扁桃摘出術，集学的治療

1. はじめに

原発不明癌は狭義には，死後剖検を行っても原発部位が不明な症例を指すが広義には臨床的に癌と診断，あるいは癌を強く疑うにもかかわらず，原発不明のまま治療を開始せざるを得なかった症例ととらえられている。

今回，広義の原発不明癌症例について，病理組織，治療内容，治療成績，予後，予後因子を検討したので報告する。

2. 対象と方法

対象は1988年1月から2002年10月までの14年10ヵ月の間に当科を受診し一次治療を行い経過を観察し得た広義の原発不明転移性頸部癌15例である。TNM分類は2002年UICC分類を用いた。疾患特異的5年生存率の算出にはKaplan-Meier法を用い，2群間の生存率の統計学的差の算出にはlog-rankテストを用いた。

3. 結　果

1) 性・年齢

男性は11例，女性が4例で他の頭頸部癌と同様に男性に多かった。初診時年齢は男性が37～82歳，中央値66.0歳，女性が51～76歳，中央値65.5歳であった（表1）。

2) 病理組織

扁平上皮癌が11例（73.3%）を占め，他に未分化癌が2例，腺癌，小細胞癌が各々1例であった（表1）。

3) 転移リンパ節の部位・N分類

上内深頸リンパ節が8例，中内深頸リンパ節が2例，下内深頸リンパ節が5例であった（ただし多発性のものは最大径のリンパ節の部位）。N分類ではN1症例が7例，N2b症例が5例，N2c症例が1例，N3症例が2例であった（表1）。

4) 治療方法

9例（症例3，4，5，6，7，8，12，14，15）に対して患側の頸部郭清のみが行われた。1例（症例13）が患側の根治的頸部郭清に術後の放射線治療が行われたが，この症例は他院でリンパ節の生検が施されており播種の危険性を考慮し，放射線治療を追加した症例であった。リンパ節生検で扁平上皮癌の転移を認めたが，扁桃が原発巣と判明した1症例（症例1）には扁桃を含めた患側頸部に対する根治的放射線治療（79.2Gy）のみが行われた。病理組織像，リンパ節転移の状態，年齢，全身状態を考慮し根治的治療が望めない症例4例（症例2，9，10，

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

表1　原発不明頸部転移癌症例

症例	性	年齢	病理組織型	リンパ節部位	N分類	治療	予後	死因	観察期間(月)
1	男	40	扁平上皮癌	上内深頸	1	R	無病生存		175
2	男	66	扁平上皮癌	上内深頸	3	R+C	原病死	遠隔転移(肺、肝)	10
3	男	72	扁平上皮癌	中内深頸	2b	N	原病死	遠隔転移(肺)	11
4	男	63	扁平上皮癌	中内深頸	1	N	他因死	他因死	57
5	男	72	扁平上皮癌	下内深頸	2b	N	原病死	遠隔転移(肺、皮膚)	9
6	男	61	扁平上皮癌	下内深頸	1	N	無病生存		101
7	男	82	扁平上皮癌	上内深頸	2b	N	原病死	原発(舌根)	48
8	女	68	扁平上皮癌	上内深頸	1	N	無病生存		104
9	男	72	扁平上皮癌	上内深頸	3	R+C	原病死	遠隔転移(骨、皮膚)	4
10	女	76	小細胞癌	上内深頸	2b	R	原病死	遠隔転移(肺)	8
11	男	66	未分化癌	下内深頸	2c	無し	原病死	頸部	2
12	女	51	腺癌	下内深頸	1	N	無病生存		36
13	男	37	扁平上皮癌	上内深頸	1	N+R	無病生存		24
14	男	72	扁平上皮癌	上内深頸	2b	N	無病生存		20
15	女	63	未分化癌	下内深頸	1	N	無病生存		4

N部位は初診時のリンパ節の部位、多発性のものは最大径のものの部位を示す
治療でRは放射線治療を、Nは頸部郭清術を、Cは化学療法をそれぞれ表す

表2　原発部位判明症例

症例	性	年齢	病理	原発部位	1次治療	原発巣判明までの期間(月)	2次治療	予後
1	男	40	扁平上皮癌	口蓋扁桃	R	1		無病生存
3	男	72	扁平上皮癌	喉頭(声門下)	N	10	R	遠隔転移死(肺)
7	男	82	扁平上皮癌	舌根	N	20	R+O	局所死
8	女	68	扁平上皮癌	口蓋扁桃	N	32	R+C	無病生存
10	女	76	小細胞癌	耳下腺	R	1		遠隔転移死(肺)

治療でRは放射線治療を、Nは頸部郭清術を、Cは化学療法を、Oは局所の手術をそれぞれ表す。症例１と１０は原発巣判明後も１次治療を継続した。

11）のうち，2例（症例2，9）に対して放射線治療と化学療法の同時併用療法が行われた。照射野は患側の上咽頭から鎖骨上までの全頸部とし，線量はそれぞれ60.8Gyと55.2Gyであった。化学療法はそれぞれCDDP（140mg），5FU（2,500mg）療法が2クールと，CDDP（85mg），5FU（1,500mg）療法1クールが行われた。リンパ節生検で小細胞癌の転移を認め，その後耳下腺に原発巣を認めた1症例（症例10）に対して耳下腺を含めた患側頸部に放射線治療（50.0Gy）が行われた。小細胞癌という病理組織像を考慮すると化学療法の追加治療も加えるべきであったが，76歳の高齢と骨髄低形成が合併していたため施行することができなかった。残りの1例（症例11）は両側頸部の多発性の転移を認めた未分化癌の症例であったが，すでに全身状態が不良で本人家族の希望もあり治療を断念した症例である。

5）原発判明症例

一次治療開始後，病理組織像から原発巣と考えられる病変が出現した症例は15例中5例（33.3%）であり，口蓋扁桃原発が2例，舌根，喉頭（声門下），耳下腺が各々1例であった（表2）。原発巣が出現した時期は1～32ヵ月で中央値は10ヵ月であった。一次治療中に見つかった口蓋扁桃原発（症例1）と耳下腺原発（症例10）に対しては引き続き放射線治療が行われた。声門下に原発巣が出現した症例（症例3）は二次治療として他院にて放射線治療が

行われた。舌根に原発巣が出現した症例は二次治療として44.8Gyを照射した後舌部分切除を行った。残りの口蓋扁桃原発巣の1例（症例8）は，患側の放射線治療と化学療法の併用療法を二次治療として行った。照射野は扁桃に限局させ，照射量は66.4Gyで，化学療法はCBDC（260mg），UFT（1,400mg）療法を2クール行った。

6）予　後

全症例の粗生存率は34.7%，疾患特異的5年生存率は46.2%であった（図1）。

男性11例，女性4例の粗生存率はそれぞれ27.3%，66.7%（p＝0.471），疾患特異的5年生存率はそれぞれ40.9%，66.7%（p＝0.584）で両群間に有意差は認めなかった（表3）。

70歳未満の症例9例と，70歳以上の症例6例に分けた場合，粗生存率はそれぞれ57.1%，0%（p＝0.471）で，疾患特異的5年生存率はそれぞれ76.2%，0%（p＝0.04）であったが両群間に有意差は認めなかった（表3）。

扁平上皮癌11例と扁平上皮癌を除外した未分化癌2例，小細胞癌1例，腺癌1例，計4例の粗生存率はそれぞれ38.2%，0%（p＝0.233）であり疾患特異的5年生存率はそれぞれ50.9%，0%（p＝0.233）であったが両群間に有意差は認めなかった（表3）。

原発不明例10例と原発が判明した5例の粗生存率はそれぞれ28.6%，40.0%（p＝0.763）で，疾患特異的5年生存率はそれぞれ57.1%，40.0%（p＝0.947）であり両群間に有意差は認めなかった（表3）。

N1症例7例とN2b，N2c，N3症例，計8例における粗5年生存率は各々100%，0%（p＝0.001）で，疾患特異的5年生存率はそれぞれ100%，0%（p＝0.001）で両群間に有意差を認めた。N1を超える症例の8例中7例が全例5年以内に死亡していた（表3）。

治療方法として頸部郭清のみを行った9例中5例が無病生存，3例が原病死，1例が他因死であり，頸部郭清に術後放射線治療を行った1例は無病生存であった。一方，放射線治療のみを行った2例の内1例が無病生存，1例が原病死，放射線治療と化学療法を併用した2例と治療を行わなかった症例は全

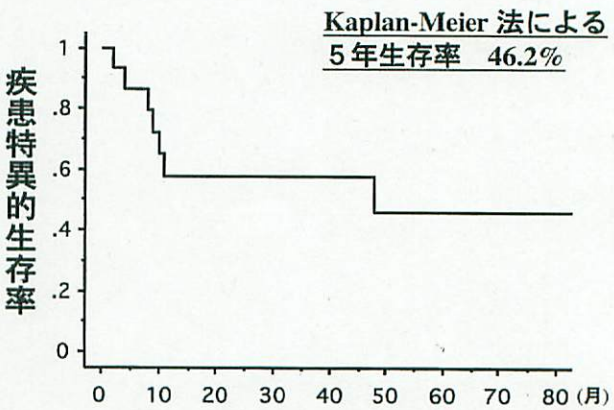

図1　全症例の疾患特異的生存率

表3　各因子と生存率

		粗5年生存率	p値	疾患特異的5年生存率	p値
性	男性 (n=11)	27.3%	p=0.471	40.9%	p=0.584
	女性 (n=4)	66.7%		66.7%	
年齢	70歳未満 (n=9)	57.1%	p=0.04	76.2%	p=0.04
	70歳以上 (n=6)	0.0%		0.0%	
N病期	N1 (n=7)	100.0%	p=0.001	100.0%	p=0.001
	N2a,2c,3 (n=8)	0.0%		0.0%	
病理組織	扁平上皮癌 (n=11)	38.2%	p=0.233	50.9%	p=0.233
	扁平上皮癌以外 (n=4)	0.0%		0.0%	
原発巣	不明 (n=10)	28.6%	p=0.763	57.1%	p=0.947
	判明 (n=5)	40.0%		40.0%	
一次治療	NまたはN+R (n=10)	38.9%	p=0.155	58.3%	p=0.071
	それ以外 (n=5)	25.0%		25.0%	

一次治療でNは頸部郭清術を、Rは放射線療法を表す

例原病死した。治療方法として頸部郭清術を行った10例とそれ以外の治療を行った5例を比較するとそれぞれの粗生存率は各々38.9%，25.0%であり両群間に有意差は認めなかった（p＝0.155）が，疾患特異的5年生存率はそれぞれ58.3%，25.0%（p＝0.071）で，頸部郭清術を行った群の方が予後が良好である傾向が認められた（表3）。

4. 考　察

原発不明転移性頸部癌において，一次治療中または治療後に判明した原発巣として頭頸部領域では以前より上咽頭，下咽頭，舌根，喉頭（声門上部），扁桃がsilent areaとして頻度が高いと報告されている[1~4]。我々の症例でも15例中2例が口蓋扁桃，1例が舌根，1例が声門下，1例が耳下腺であり，過去の報告と同様の結果であった。予後に関しては，小出ら[5]は33例を集計したところ原発部位の判明した群に長期生存例が見られたと述べており，Barrieら[6]は原発部位が判明した群も判明しなかった群も，5年生存率は30%程度で差はないと述べているが，我々の症例では原発巣判明の有無で予後に差はなかった。原発部位と頸部転移の局在部位との関係については，原発巣が中咽頭原発では上もしくは中内深頸リンパ節に多く，喉頭原発では中内深頸リンパ節に多いと報告されている[7]。我々の原発巣が判明した5例中，耳下腺原発を除く4例がその原則に従っており，すなわち口蓋扁桃および舌根原発が上内深頸リンパ節に，喉頭（声門下）原発が中内深頸リンパ節に転移を認めた。したがって，原発巣の検索にはリンパ節の局在部位を考慮し生検することが重要と考えられる。しかし，扁桃癌は粘膜下病変[8,9]，微小病変[10]のことがあり，生検では癌病巣が検出されないこともある。従って，原発巣としての頻度の高さと正診度の低さを考慮して原発巣の検索として頸部腫瘤と同側の扁桃摘出術の有用性を唱える報告が多い[11,12]。我々は患者に対する手術の負担を考慮して頸部郭清の際に同時に患側の扁桃摘出術を，後述するように今後ルーチンに治療に組み込む予定である。

原発不明転移性頸部癌に対しての治療方法は，各症例の病期，年齢，全身状態等を考慮して選択して行われる。我々の施設では従来，患側の頸部郭清術を治療の基本としてきた。頸部郭清術を行った10症中6例が無病生存で，1症例が他因死であるが，この7例中6例（85.7%）がN病期でN1である。N2bの4例中3例が頸部は制御できたものの2例が遠隔転移で死亡した。このことは頸部郭清術は頸部の転移に対してはNの大きさにかかわらず極めて高い制御率を有するが，N2b以上に対する遠隔転移を予防することは困難であることを示唆している。すなわち，頸部郭清術の限界はN1症例までであり，N2以上の症例に対しては遠隔転移を予防するために全身化学療法などの追加治療が必要であると思われる。酒井ら[7]は頸部転移癌に対して，再発・転移の防止並びに原発巣に対する治療として術後にCDDP＋5FU療法を行っていると述べている。また千々和ら[13]も原発不明頸部転移癌34症例中10症例に術後化学療法を施行しており，扁平上皮癌症例に対してはCDDPや5FU，腺癌症例に対してはサイクロフォスファミドやアドリアマイシンを主体に治療を行っている。治療後の観察期間が短いため，また症例数が少ないためいずれの報告も長期予後の検討はできないが，今後化学療法の導入を検討することが必要であると考えられる。

放射線治療に関しては原発腫瘍が顕在化したときや頸部再発時に備えて初回治療には行わないとする意見[14]と，照射野に原発巣が含まれている可能性があるため放射線治療が勧められる[15]という意見がある。その有効性について山下ら[14]は，頸部郭清術を代表とする手術療法主体の治療方法と放射線療法主体の治療方法を比較した場合，遙かに手術療法主体の方が予後良好であったと述べている。我々の放射線治療の有効性を検討すると，放射線治療を行った5例中，扁桃原発で放射線治療のみを行った1症例と，頸部郭清後に術後の追加治療として放射線治療を行った1症例が現在無病生存中であるが，残りの3例が原病死している。しかし，原病死した症例はいずれの症例も姑息的治療が行われた症例であり，放射線治療の有効性を否定するものではなく今後，検討を要すると思われる。

我々の治療成績では，根治的治療をめざした11例（頸部郭清のみを行った9例と頸部郭清に術後放射線治療を行った1例，および放射線治療のみを行った1例）の疾患特異的5年生存率は64.0%であったのに対し，姑息的治療もしくは治療を行い得なかった症例4例では5年生存例はなかった。今後の課題として，姑息的治療しか行い得なかった症例に対する今後の治療方法の改善が望まれる。特に総

頸動脈を浸潤しているようなN3症例の取り扱いが今後の検討課題であると思われる。

以上の成績を考慮し当科の治療方針として ① N1症例に対しては患側頸部郭清術＋患側口蓋扁桃摘出，② N2a以上症例に対しては①に加えて放射線，全身化学療法を含めた集学的治療を考えている。

5. まとめ

1. 当科で一次治療を行った原発不明転移性頸部癌症例15例の治療方法，予後，予後因子について検討した。

2. 全症例の5年粗生存率は34.7%，疾患特異的5年生存率は46.2%であった。

3. 後に原発巣が判明した5症例のうち2症例が口蓋扁桃原発であり，一次治療に患側口蓋扁桃摘出を加えることが必要であると考えられた。

4. 予後を最も左右する因子はN病期であり，N病期に見合った治療方針が必要であると考えられた。

文　献

1) Fried MD：Cervical metastasis from an unknown primary. Ann Otol Rhinol Laryngol 84：152～157, 1975.
2) Spiro RH：Cervical metastasis of occult origin. Am J Surg 146：441～446, 1983.
3) Harwick RD：Cervical metastasis from an occult primary site. Semin Surg Oncol 7：2～8, 1991.
4) 宮原　裕：原発不明癌の追跡．代謝 24（臨増）：221～227, 1987.
5) 小出千里，樋口博行，金野　克：原発不明頸部転移癌の検討．日耳鼻 88：161～168, 1985.
6) Barrie JR, Knapper WH, Strong ER：Cervical nodal metastasis of unknown origin. Am J Surg 120：466～470, 1970.
7) 酒井文隆，木田亮紀，遠藤壮平，山田洋一郎，冨田　寛：原発不明頸部転移癌の検討．頭頸部腫瘍 19：226～229, 1993.
8) Righi PD, Sofferman RA：Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. Laryngoscope 105：548～550, 1995.
9) 石橋敏夫，坂本穆彦，鎌田信悦，河西信勝，浅井昌大，他：10年生存中の頸部原発不明癌4例の検討．耳喉 58：339～344, 1986.
10) 井口　潔，副島一彦，池田俊彦，友田博次，脇田政康，他：外科よりみた原発不明癌の検討．癌の臨床 18：171～177, 1972
11) 富山要一郎，吉田淳一，本城裕一郎，三谷健二：扁摘により原発巣の判明したオカルト癌例．耳鼻臨床 91：1243～1246, 1998.
12) 古城門恭介，屋敷健夫，古川　徹，守屋　隆：扁桃原発であった頸部転移癌の2症例．共済医報 49：39～43, 2000.
13) 千々和圭一，宮嶋義巳，梅野博仁，森　一功，中島　格：原発不明頸部転移癌の検討．頭頸部腫瘍 26：226～229, 1993.
14) 山下信昭，齋藤　等，佐藤文彦，水越　治：原発部位不明頸部転移癌―特に治療指針について―．日耳鼻 86：164～170, 1983.
15) 清水龍一，佐竹文介，牧野総太郎，松浦　鎮：原発不明頸部転移性腫瘍10例の検討．耳鼻臨床 80：1273～1278, 1987.

Summary

CARCINOMA METASTASIZING TO CERVICAL LYMPH NODES FROM UNKNOWN PRIMARY SITES

Masanobu Imada, MD
Tatsuya Hayashi, MD
Akihiro Katada, MD
Satoshi Nonaka, MD
Yasuaki Harabuchi, MD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Asahikawa Medical College

We treated 15 patients with carcinoma of the cervical lymph nodes metastasizing from unknown primary sites between 1988 and 2002. Cause-specific 5-year survival was 46.2%. Two of 5 patients whose primary sites were detected late had carcinoma of the tonsils as the primary origin, so we suggest that ipsilateral tonsillectomy is reliable for screening for this disease. The N clinical stage was the most important factor for prognosis. Combined therapy including radiation therapy and systemic chemotherapy is required to improve the prognosis in advanced cases.

Key words：unknown primary tumor, tonsillectomy, combined multimodal therapy

別刷請求先：今田正信
〒078-8510　北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1
旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科
0166-68-2554