

転移癌の組織像から原発部位がわかるか？

川崎医科大学 人体病理Ⅱ

真鍋 俊明, 田坂 佳千, 山下 貢司

(昭和57年7月20日受付)

Could the Primary Site be Known from the Histology of Metastatic Cancer ?

Toshiaki Manabe, Yoshikazu Tasaka
and Koshi Yamashita

Department of Human Pathology II,
Kawasaki Medical School

(Accepted on July 20, 1982)

川崎医科大学附属病院病理部に提出された外科標本の中から原発巣の明らかな転移癌症例23例の顕微鏡スライドを選び出し、転移癌の組織像から原発部位が正しく推定出来るか否かを検討した。次に臨床的に原発不明癌として提出され、後日剖検や臨床検査で原発巣が明らかとなった32例について情報量の多さからの正推率の違いと原発巣の分布を検討した。組織像のみからの正推率は約46%。臨床からの情報が得られた症例ではその量が多くなるにつれ、さらに正推率が高くなることが明らかとなった。又、本学の経験では、臨床的に原発不明癌として病理に生検材料を提出してくる頻度は0.3%でそのうち半数以上が肺癌であることがわかった。

Slides from 23 of metastatic carcinoma with known primary site were reviewed with no information given to the reviewer in order to test whether the primary site can be known on the histological basis only. In about 46% of the cases, correct diagnoses were obtained. Thirty two cases of metastatic carcinoma origin of which is initially unknown but later postmortemly and/or surgically proven were collected. For all of these cases, possible primary organs had been conjectured and reported at the time of initial biopsy. According to the amount of the clinical information, cases were classified and compared each other. With the increase of the clinical information, conjecture became better with the highest accuracy of 89%. It became clear, therefore, that clinical data are helpful and important even when the primary site is suspected from the histology. In addition, we have experienced 0.3% of biopsy and surgical specimens referred to be of unknown primary site on the clinical basis in our hospital. It is of great interest as well that more than half of those cases were cancer of the lung.

緒 言

病理組織診断は臨床医学において重要な地位を占め、それは臨床家に深く信頼され、その正確性に関しても疑問を持たれることはない。

“病理診断は神の声です”と言う臨床家からの幾分嘲笑をも含めた賛辞はこれを物語るものであろう。しかし、病理組織診断をつけることはそれほど容易な事ではない。確かに、多くの外科病理医に聞けば組織診断の95%は簡単でありはっきりとした病理像か、正常組織像を示すと答えるであろうが、これらすべての診断名が臨床家の望むところを満足させ、臨床病理学的解釈をうまくつけているか否かは別問題である¹⁾。

全く同様のことが転移癌の場合にもあてはまる。例えば転移性腺癌と診断された“神の声”は疑う余地のない診断名であろうが臨床的に必要とされる原発巣については何も答えていないことがある。この様な場合、我々は組織像から、年齢、性別、採取部位を加味して、あるいは、その他臨床所見を参考にして原発巣を推定することが多い。

はたして、この様な推定がどの程度まで正確なものであろうか。本報告の目的はこの問題を検討しようとするところにある。まず川崎医科大学附属病院開設(1974年)以来の外科標本の中から原発巣の明らかな転移癌例23例の顕微鏡スライドを選び出した。次に原発不明癌として提出された65検体63症例のなかから、後日剖検や臨床検査で原発巣が明らかとなった症例32例を選んだ。

これらの材料を利用し、(1)組織像のみからの原発部位推定はどの程度まで正確か。(2)それは病理学者としての経験年数によってどの位違いがあるかを検討すると共に(3)過去行われていた推定を患者の年齢、性別、採取部位のみしか情報が与えられていなかった症例と、臨床家が原発巣を推定して情報を提供してくれていた症例に分けて各々の正確性を較べてみた。又、原発不明癌として提出された症例のうち原

発巣がいずれの臓器に最も多かったということについても検討を加えた。

材料及び方法

1. 組織像のみからの推定

過去8年間の川崎医科大学附属病院病理部のファイルよりリンパ節転移腫瘍例14例、骨髄、皮膚・軟部組織内転移腫瘍例9例のH-E染色標本を各1枚選び出し今回の研究の対象とした。これらの症例はいずれも外科手術によるか、あるいは、病理解剖によって原発巣が明らかにされたもので、観察者は過去にその様な組織像を見たようであると感ずるも、その原発巣に関しては何の知識も持っていない症例のみで、症例そのものの選出は、著者の一人であり一年目のレジデントであるY. T.が行なった。スライドラベルは貼り替えられ無作為に番号をつけ、検鏡にふした。観察者はY. T.を除く、本学の病院病理医全員で病理歴10年以上の者5人、4年の者4人からなる。各々の症例について、多くとも2つまでの可能性のある原発巣を推定して、それぞれ1位、2位の順位をつけて貰った。

2. 過去の推定に関する一致性の検討

過去8年間の本学病院病理部のファイルから、原発不明癌として提出された63症例65検体をさがし出した。これらの症例についてchartをreviewし臨床的に(外科手術やbiopsy等)あるいは、剖検によって原発巣が明らかにされ、しかも最初の病理報告で原発巣を推定していた症例32例を対象とした。ただし悪性リンパ腫例は除外してある。これらを依頼書に書かれていた情報量の多さから、(1)年齢・性別・採取部位のみの記載のあった群、(2)その他多少の非特異的あるいはnegativeのdataが書かれてあった群、(3)臨床的にある臓器に原発巣を強く疑わせる所見や以前に癌の既往歴があった症例群に分けた。それぞれについて病理報告用紙に記載された推定原発巣を2位までの順位で集め、真の原発部位と比較した。今回の比較検討には3位以下の原発推定部位は含まれて

いない。さらに同一材料を利用し、原発巣の頻度を調べた。又、肺癌を中心にその正確に推定できた正推率、正確に診断できた正診率を検討した。

成 績

1. 原発不明癌の頻度

1974年、本学病院病理部開設以来、1981年末までの外科材料23,397検体のうち原発不明癌として提出されたものは65検体あり約0.3%の出現率であった。

2. 組織像のみからの推定

H-E染色標本のみから推定された原発巣の一致をみたものが **Table 1** である。2位以内の推定で言い当てる事が出来る確率は、全体で平均45.5%、個人別に35%から78%までとかなり幅がある。推定が適中していた場合は、大抵一位で推定されていた。個人別・全体的にみて若干リンパ節よりその他の臓器の転移巣からの推定の方が良好な適中率を示した。

経験年数による差をみてみると、リンパ節例

では、10年以上の経験者群で全体44.3%（最低29%から最高71.4%）に比し、4年の経験者群で全体37.5%（最低36%、最高43%）、その他臓器の例では、前者は61%（44~88.9%）、後者は44.4%（33~56%）でやや10年以上の経験者が上廻っている様にみえるが、2×2分割表の検定(χ^2)を行うと $\alpha=0.05$ で両群間に有意の差がないことがわかった。

正推定症例を比較すると全体的に推定が一致する症例には偏りがある。つまり正推定がなされ易い原発巣となされ難いものがあることがわかる。正しく推定出来なかった理由を組織学的にみると未分化なものが多く、ある程度分化したものでも、推定は主要臓器を先に挙げるためと考えられた。10年以上の経験者間では、一致性に統一はそれほど見られないが、4年目の経験者間では推定臓器名は正しい場合も、誤った場合でもほぼ同一であった。

3. 過去の推定に関する一致性の検討

過去に推定・報告した症例を集め、その臨床からの情報量によって正推率を求めたものが

Table 1 Conjecture of primary sites from the histology of metastatic cancer without any information

リンパ節転移症例					非リンパ節転移症例													
原発巣	経験年数10年以上				経験年数4年													
1 Ova	◎			◎	◎				Liv		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
2 LCA	◎					◎			LCA			◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
3 Thy		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	Uro		◎	◎	◎	◎			◎	
4 LCA			◎		◎	◎	◎	◎	Uro			◎	◎					
5 Pha			◎			◎			Pro			◎						
6 Gal									LCA	◎	◎		◎					
7 Eso									LCA	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
8 Rec						◎	◎	◎	Eso	◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎	
9 Cer	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	LCA	◎		◎	◎				◎	
10 Pro									Total		4	4	6	8	5	3	3	5
11 Pan		◎	◎				◎		Ova: ovary		Cer: cervix of uterus							
12 Bre				◎	◎			◎	LCA: lung		Pro: prostate							
13 Sto	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	Thy: thyroid		Pan: pancreas							
14 Sto	◎			◎				◎	Pha: pharynx		Bre: breast							
Total	5	4	7	5	10	5	5	6	5	Gal: gallbladder		Sto: stomach						
										Eso: Esophagus		Liv: liver						
										Rec: rectum		Uro: urothelium						

◎:一位正推定 ○:二位正推定

Table 2 Accuracy of suspected primary site: changes according to the amount of clinical information

臨床データの量	剖検でのみ明らかにされた症例			剖検及び臨床的に明らかにされた症例		
	症例数	正推例	正推率(%)	症例数	正推例	正推率(%)
I	5	3	60	18	11	61
II	3	2	66	9	8	88.9
III	1	0	0	5	4	80
計	9	5	55.6	32	23	71.9

Table 3 Primary sites for 32 metastatic cancer of clinically unknown origin

Primary Sites	Number of Cases	Percentage
Lung	21	66
Non-lung	11	34
Pancreas	1	
Larynx	1	
Salivary gland	1	
Liver	1	
Prostate	2	
Colon	1	
Pharynx	1	
Ovary	1	
Urinary bladder	1	
Skin	1	

Table 4 Metastatic carcinoma of the lymph nodes: primary sites

Site of Lymph Node	Primary Site of Cancer	Number of Cases
Cervical L. N.	Lung	5
	Nasopharynx	2
	Pancreas	1
Axillary L. N.	Lung	1
	Colon	1
Supraclavicular L. N.	Lung	4
	Prostate	1
	Ovary	1
Scalene L. N.	Lung	1
Inguinal L. N.	Prostate	1

Table 2 である。剖検で証明された症例を左に剖検や後日手術・生検その他臨床的に確実に診断された症例を右にまとめている。原発不明癌とされながら、臨床的に原発巣が確定されたか否かにかかわらず剖検にふされた症例は9例、約15%と低い。組織像のみからの正推率に較べ情報が得られると正推率は高く、又、情報量が多くなる程その率はより高くなるのがわかる。

Table 3 は確定された原発部位別にみたものである。原発不明癌とされる症例のうち肺癌がその66%を占めた。リンパ節への転移例を見た場合 (**Table 4**) も同様で肺癌は18例中11

Table 5 Accuracy in conjecturing primary sites: Primary in the lung and organs other than lung.

確立された原発巣		推定された原発巣		
		肺	肺以外	計
肺	肺	15	6	21
	肺以外	4	7	11
	計	19	13	32

例で61%を占めた。組織学的にみると腺癌がほぼ半数を占め、残りには扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌が、ほぼ同数でみられた。この主体を占める肺癌の正推率をみたものが **Table 5** である。我々が肺原発と推定し、事実肺原発であった確率つまり正推率は79%で、逆に肺原発と推定しながらそうでなかった誤推率は21%であった。実際に肺原発である腫瘍を肺原発と推定出来た率つまり正診率は約71%であった。ちなみに非肺原発癌の正推率は64%であった。誤推症例つまり肺原発でないにもかかわらず、肺原発と推定した症例は前立腺癌2例、卵巣癌、皮膚癌各1例で、前二者は大きく、やや未分化な癌巣を形成し腺、扁平上皮への分化を疑わせるような症例であった。

考 察

腫大したリンパ節の性状から転移癌を疑うが臨床的に原発巣がはっきりしない場合、腹水、胸水穿刺で癌の存在は明らかであるが、原発巣が明らかでない場合や貧血、不明熱等で癌を疑い骨髄穿刺で癌の存在が明らかにされた場合等、癌の存在はある程度まで明らかであるが、その由来が明らかでないものが原発不明癌と呼ばれる。臨床的に原発不明癌とされ諸々の組織を生検してくる症例はそれほど多くない。本学の経験では0.3%であった。興味深い事は、その半数以上が肺癌であり、リンパ節例・非リンパ節例共にほぼ同率にみられる事実である。この頸部リンパ節転移癌に対する原発巣の分布結果は、肺の他に鼻咽頭・喉頭；甲状腺癌を高頻度にとした Jesse and Neff の報告と異なる²⁾。本学において高頻度に経験する胃癌例が原発不明癌として少なかったのは、検査法が発達し胃癌の検出率が高くなった結果と思われた。

転移癌の組織像のみから原発巣を推定した場合45.5%の正推率があった。しかし典型的な甲状腺癌、肝癌や肺の Oat cell carcinoma を除いては、確定的なものは少なく、あくまでも推測の域を出ない。この推測は臨床データが加わる事によってより正しくなることが今回の検討からも明らかであり、いかに臨床データが重要であるかを再認識させる。病理医はしばしば1つのゲームとして全く情報なしにスライドをみて診断することを試みる。病理医の下す最終診断が絶対的真実であるとする臨床家の考えが危険である以上に、この様に考えスライドのみから診断する病理医は危険であるという Rambo の意見は支持出来る³⁾。臨床、病理組織に精通する外科病理医は臨床医との情報交換を十分に保ち、得られた情報を駆使してより高い可能性を持った原発巣を推定し臨床に貢献し

なければならぬと考えられる。特定の部位における転移癌の原発巣の頻度も各地区あるいは各病院で検討し、その頻度を知っておくことも大切な事であろう⁴⁾。

今回行った組織像のみからの原発巣推定に関する検討はもう2つの重要な点を示唆している。第1は原発巣推定にはある程度の病理経験があれば充分であり、臨床事項がその中で大きなウェイトを占める点である。第2は同じ教育を受けてきた者は、同じ様な事を念頭に置き易いという事実である。本学病院病理では10年以上の経験を持つ者はいずれも違った環境で教育を受けてきたのに反し、4年の経験者は本学のみで教育を受けた者である。最近アメリカでは病理組織診断をつける場合で癌症例の場合は複数の病理医の同意を得て報告する所が多いという。又、不明確な場合は必ず第2意見、第3意見を得る様になってきていると聞く。しかし後者の事実は同一施設で、同一指導者から教育を受けた者は同様の考え方や診断をする傾向があり、第2意見を求めるには不適確である事を示唆していると考えられ、病院病理部の閉鎖的構成をいましめるものともなる。

以上、我々は既存の症例を利用して、転移癌の組織像から原発部位が正しく推定出来るか否かを検討した。症例は各臓器に渡る様に、しかし組織像については無作為に選出したが、少数例である事、未分化癌症例が少ない等不備な点はあるが、一般傾向を知るには充分であると考えられた。臨床からの情報が多ければ多いほど正推率が高くなるという結果は臨床と病理との密接な連絡を必要とすることを示唆していると考えられる。

謝 辞

原発巣推定に協力していただいた病理専門医・レジデントの方々に感謝致します。

文 献

- 1) Legg, M. A.: What role for the diagnostic pathologist? *New Engl. J. Med.* 305: 950—951, 1981
- 2) Jesse, R. H. and Neff, L. E.: Metastatic carcinoma in cervical nodes with an unknown primary lesion. *Am. J. Surg.* 112: 547—553, 1966

- 3) Rambo, O. N.: The limitations of histologic diagnosis. *Prog. Radiat. Ther.* 2: 215—224, 1962
- 4) Lindberg, R.: Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 29: 1446—1449, 1972