総　説

高齢者の occult cancer（原発不明がん）

新井　冨生

要　約　Occult　cancer（原発不明がん）は転移巣が先に見つかり十分な検索にも関わらず原発巣を特定できない病態である．Occult cancer の頻度は全悪性腫瘍の 3〜5% と言われ，臨床的には加齢とともにその絶対数・頻度が増加する．Occult　cancer 診療の基本姿勢として，治療に反応する群を抽出すること，過剰な検査により患者の身体的，精神的負担を増加させ治療開始を遅くしないことが重要である．実際の診療には，まず詳細な病歴聴取に加え全身の身体所見が重要であり，転移巣の病理学検索は必須である．代表的な組織型は腺癌，低分化・未分化癌であり，約 2/3 を占める．免疫染色により原発巣を推定可能なこともある．Occult　cancer は多彩な病態が混在するので，単一的な対処法はないが，組織型や進行度に基づき，全身状態を勘案しながら個別に治療法が選択される．予後は一般に不良であり，特に複数臓器に転移がみられるとさらに不良である．Occult cancer の診療には包括的老年学評価（comprehensive geriatric assessment，CGA）と同じような総合的，全人的な視点が必要となるので，老年科医師はたとえ悪性腫瘍の専門家でなくても，医療チームの中で重要な役割を果たしうる立場にあると考えられる．

Key words：occult cancer，原発不明がん，latent cancer，高齢者

（日老医誌　2011；48：297–304）

はじめに

悪性腫瘍はわが国では三大死因の一つであり，毎年約 60 余万人が罹患し約 30 万人が死亡する[1]．その多くは胃癌・大腸癌・肺癌などの臓器を特定した診断がなされ，癌の組織型・進行度・全身状態などを総合的に判断し，治療やケアが施される．しかしながら，転移巣の病理組織学的・細胞学的検査により悪性腫瘍と診断されたにも関わらず，詳細な全身検索によっても原発巣を特定できない症例もまれではない．このようながんは occult cancer あるいは原発不明がん（cancer of unknown primary site）と称される．その数は悪性腫瘍全体の 3〜5% とされ，白血病に匹敵する頻度である[1]．このように，原発不明がんは決して非日常的なことではなく，日々の診療で遭遇する機会は予想以上に多い．

以上のような原発不明がんは高齢者に高頻度であるとの印象を持っている臨床医も多いと思われるが，その実態は十分把握されていない．また，我が国のがん診療は臓器別診療科に基づいて行われているため，原発不明がんを診療する科が存在せず，現在まで十分対応してきたとは言い難い．しかし，最近では腫瘍内科などの悪性腫瘍に対する総合診療科が創設されており，臓器横断的にがん診療に対応する動きもある．また，日本臨床腫瘍学会から「原発不明がん診療ガイドライン」が出版され[2]，原発不明がんもようやく認知されつつある．ただ老年医学を実践している医師の視点からの指針は存在しないに等しい．そこで本稿では occult　cancer（あるいは原発不明がん）と言われる病態を解説するとともに，高齢者における occult　cancer の実態ならびに診療上の問題点や対処法について述べる．さらに，臨床的に把握することが困難な latent cancer（あるいは潜伏癌，不顕性癌，ラテント癌）についても簡単に説明する．

Carcinoma of unknown primary site in the elderly
Tomio Arai：東京都健康長寿医療センター病理診断科

Occult cancer と latent cancer の定義

Occult　cancer，latent　cancer という医学用語は魅力的な響きを持つが，実際は定義が曖昧で，時として厄介な言葉である．この用語は以前に比べ病理学総論の教科書にも記載が少なくなりつつあり，欧米の病理学の教科書では索引に掲載されていないことが多い．それは定義の曖昧さや日常診療での利用頻度の低さが影響していると思われる．そこでまず，occult cancer，latent cancer の定義について考えてみよう．

Occult　cancer の定義は，前立腺癌取扱い規約によれば「諸臓器転移巣による臨床症状が先行するために原発巣を検索したが発見されず，その後，それらの原発巣と

して前立腺癌が発見された症例」と説明されている[3]．これを広く悪性腫瘍全般に当てはめると,「転移巣による臨床症状が先行するにも関わらず原発巣を特定できない悪性腫瘍」ということになる．つまり転移巣の生検・細胞診で病理学的にがんと診断されたにも関わらず，現在の医療水準に基づく検査によっても原発巣が不明なものの病態を指す．本稿で「occult cancer」ないし「原発不明がん」はこの意味で用いることとする．但し occult cancer を後述する latent cancer と同義で用いる研究者がいるので，論文等読む時にはこの点に注意する必要がある[4][5]．

一方，latent　cancer は「生前，臨床的に癌の徴候が認められず，死後の解剖により初めて癌の存在を確認した症例」と説明されている[3]．腫瘍の大きさは問わないとする記載もみられる．臨床的に十分な検索を行えず短い病悩期間で死に至った症例で，病理解剖によって体重減少や全身倦怠感などの症状を説明しうる進行がんが見出された場合に，臨床的に診断されていないという理由だけで latent　cancer とするのは適切ではない．Latent cancer は，癌の徴候がないか極めて軽微であり，しかも通常の検索で見出すことのできない腫瘍に限定すべきである．しかしこれらの定義も，時代による検査技術の水準，医師の熱心さ，患者の意欲などに影響されるため，ある程度の曖昧さが残るのは避けられない．

現時点では occult　cancer は「原発不明がん」，latent cancer は「徴候を示さない潜在癌・潜伏癌・不顕性癌」との認識が大勢を占めると思われる．ちなみに occult cancer，latent cancer の邦訳は一定せず，前立腺取扱い規約ではそれぞれ「オカルト癌」,「ラテント癌」と規定している[3]．本稿では混乱を避けるため，以下 occult cancer を原発不明がんとして記述する．

原発不明がんの実態

1）原発不明がんの頻度

原発不明がんを検討した研究では，その頻度は約 1～7% と報告されている[6]~[10]．わが国の平成 20 年人口動態統計では「部位不明確，続発部位及び部位不明の悪性新生物」により 7,253 人が死亡している．これは悪性新生物による全死亡数 342,963 人の 2.1% に相当する[1]．この中には剖検された症例も含まれると思われるが，大部分は臨床的に原発部位が特定できなかった症例と推測される．一方，日本病理学会が剖検症例をまとめた「日本病理解剖輯報」によると，平成 20 年に病理解剖された症例の中で悪性腫瘍が 11,138 病巣見出されている．このうち病理解剖によっても原発が特定できなかった病巣は 103 例（0.9%）と記載されている[11]．これらのデータから，臨床的に原発が不明な悪性腫瘍は 2% 前後あり，そのうち約半数は病理解剖によっても原発が明らかにできないと推定される．

原発不明がんによる死亡数の年齢分布をみると，高齢者の比率は人口動態統計では 85%，剖検例では 71% と，原発不明がん患者の 2/3 以上は高齢者であった．しかも人口動態統計のデータでは，原発不明がんの比率は加齢とともに増加傾向にあった（図 1）．しかしながら病理解剖された症例でみると，高齢者に原発不明がんの絶対数は多いものの，比率は年齢による差異は認められなかった（図 2）．つまりこれは，高齢者の方が臨床的に原発巣を特定しにくいことを示している．高齢者では，他の合併症や全身状態が良好でないために十分な検査を実施できないことなどが影響しているものと考えられる．

2）臨床的な原発不明がんの種類

臨床的に原発不明がんと診断される腫瘍は，様々な腫瘍が混在した疾患群から構成されるので，その臨床病態も多彩である．しかしながら，原発不明がんとなりやすいがんもあり，ある程度一定のパターンを示す（表 1）．臨床的に原発不明がんと診断され，その後病理解剖により原発巣が判明するのは約半数である．病理解剖により判明する代表的な原発部位は，膵臓，胆道，肺である．病理解剖でも原発巣が不明な症例は 20～50% 存在する[10]．

転移先で頻度の高い部位は，リンパ節，肺，肝の順である．これらは生検の対象となりうる臓器である．原発不明がんの組織型とその頻度は,腺癌が半数以上を占め，ついで分化傾向に乏しい癌（未分化癌，低分化癌），扁平上皮癌と続く（表 2）．その他，神経内分泌腫瘍，悪性黒色腫，胚細胞腫瘍があげられる．

原発不明がんの代表的な症例と診療上の問題点

原発不明がんの真の問題点は，臨床的にどう対応するかということである．ここで原発不明がんの具体例を紹介し，臨床上の問題点を抽出してみよう．

1）原発不明がんの実例

（1）症例 1．83 歳の女性が息苦しさを感じたため近医を受診した．胸部 X 線検査で胸水貯留が認められ，穿刺吸引細胞診によって腺癌が検出された（図 3）．肺癌の胸膜播種が疑われたが，全身検索しても原発巣を特定することはできなかった．原発不明腺癌の胸膜播種という臨床診断のもと，胸水貯留を制御するため胸膜癒着術が施行された．一時的に小康状態を示したが，徐々に呼

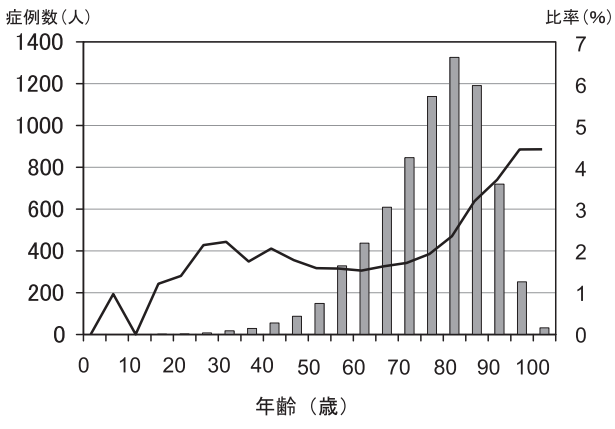

図 1　年齢別にみた原発不明がんによる死亡数ならびにがん死亡数全体に対する比率（人口動態統計）
原発不明がんによる死亡数（棒グラフ，左目盛）は高齢者に多く，80 代にピークがみられる．一方，がん死亡数全体に対する原発不明がんの比率（折れ線グラフ，右目盛）は高齢者で漸増傾向にある．（平成 20 年人口動態統計から作図）

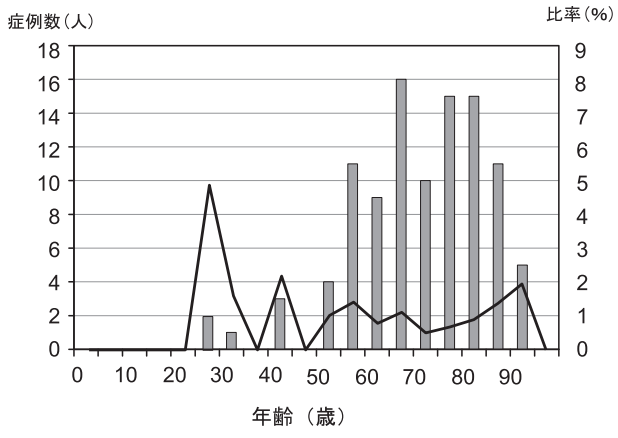

図 2　年齢別にみた原発不明がんによる死亡数ならびにがん死亡数全体に対する比率（剖検例）
病理解剖された症例で検討すると，原発不明がん数（棒グラフ，左目盛）は高齢者に多いものの，原発不明がんの比率（折れ線グラフ，右目盛）には年齢による差異はみられない．（平成 20 年に病理解剖された症例を登録した日本病理解剖輯報第 51 輯から作図）

表 1　想定される原発不明がんの臨床的パターンとその治療方針

臨床的パターン	原発巣の候補	治療方針
女性で腋窩リンパ節転移（腺癌）	乳癌	腋窩リンパ節転移陽性の乳癌に準じた治療（外科切除，化学療法）
女性で腹膜転移（腺癌）のみ有し CA125 上昇	卵巣癌，腹膜癌	臨床病期 Ⅲ 期の卵巣癌に準じた治療（外科切除，化学療法）
男性で造骨性骨転移のみ有し PSA の上昇	前立腺癌	進行性前立腺癌の治療（内分泌療法）
扁平上皮癌の頸部リンパ節転移のみ有する	頭頸部癌	頭頸部癌の治療（外科切除，放射線照射）
扁平上皮癌の鼠径リンパ節転移のみ有する	子宮頸癌	局所治療（外科切除または放射線療法）
組織型が神経内分泌腫瘍の転移性腫瘍	消化管（特に直腸），膵，肺	高異型度の場合は小細胞癌の治療（シスプラチン，エトポシド併用療法） 低異型度の場合はカルチノイドに準じた治療法
組織型が悪性黒色腫の転移性腫瘍	皮膚，食道，肛門	進行性悪性黒色腫に準じた治療（外科切除，化学療法）
胸水中の腺癌	肺癌，膵癌，胃癌，胆道癌	原発不明腺癌としての治療（化学療法など）
腹水中の腺癌	膵癌，胃癌，胆道癌，大腸癌，卵巣癌（女性）	原発不明腺癌としての治療（化学療法など）
多発肺転移・肝転移	消化管癌，肺癌，膵癌，胆道癌，肝癌，腎癌	組織型を同定し，それに対応する局所療法・全身療法（外科切除，化学療法など）

文献 2　原発不明がん診療ガイドラインを一部改変

表 2　原発不明がんの組織型とその割合

組織型	割合
高分化ないし中分化腺癌	45 ～ 70%
低分化癌，未分化癌	10 ～ 30%
扁平上皮癌	5 ～ 15%
神経内分泌腫瘍	2 ～ 8%
他の腫瘍	＜5%

文献 6 ～ 8，10，14 を参考に作成．

吸状態が悪化し，7 カ月の経過で死亡した．病理解剖は施行されず，原発巣は特定できなかった．

（2）症例 2．69 歳女性が右頸部腫脹を自覚し，徐々に増大傾向にあったため近医受診した．診察の結果，長径 4 cm の弾性硬の腫瘤を触知し，MRI でも頸部・上縦隔リンパ節腫大を認めた．血清可溶性 IL-2 受容体・LD 値が上昇し，HTLV-1 陽性でもあったので，成人 T 細胞白血病・悪性リンパ腫が疑われ，頸部リンパ節を生検した．その結果は印環細胞癌であった（図 4）．免疫染色

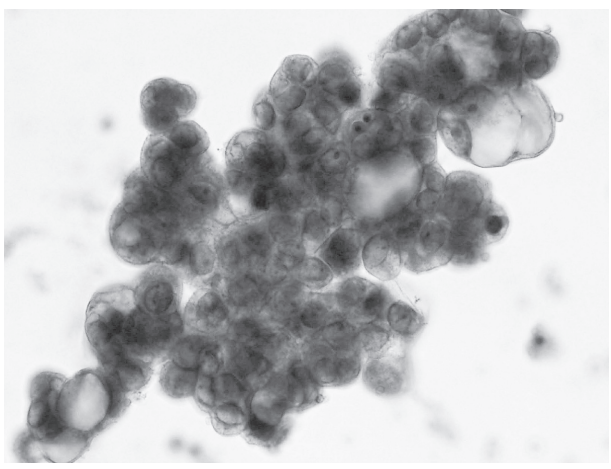

図 3　胸水穿刺吸引細胞診像（症例 1）
重積性を示す乳頭状細胞集塊が胸水中に認められる．構成する細胞は核小体が明瞭な腫大した核を有し，一部の細胞は胞体に空胞を有する．腺癌細胞と推定される．Papanicolaou 染色．（聖隷三方原病院病理診断科小川博博士のご厚意による）

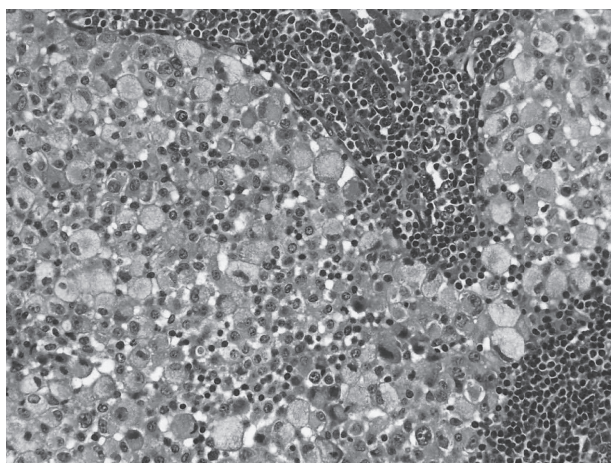

図 4　頸部リンパ節へ転移した印環細胞癌の組織像（症例 2）
リンパ節に，胞体に粘液を有する印環細胞癌が転移し増殖している．HE 染色．

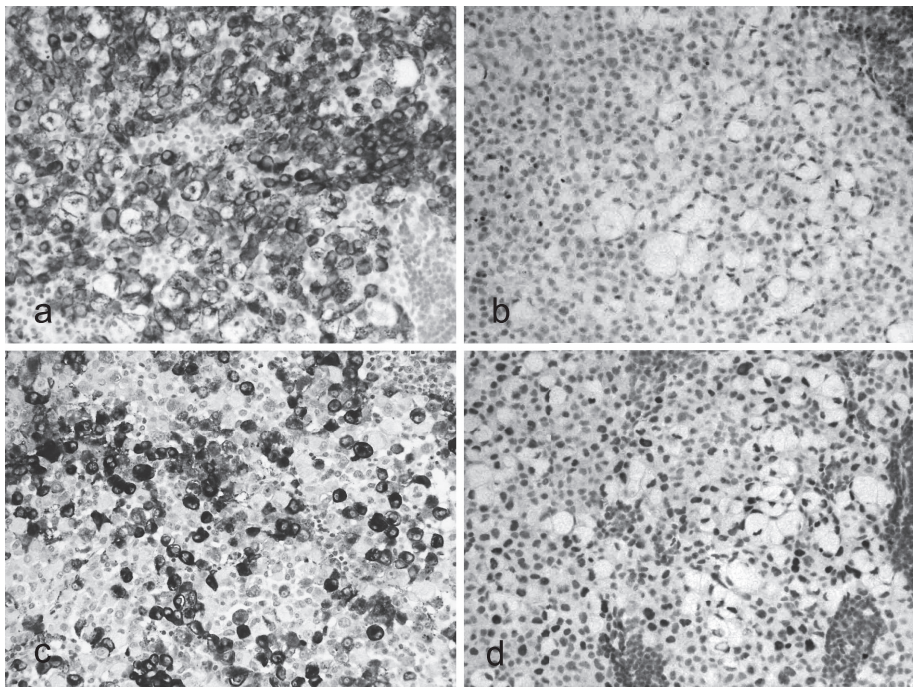

図 5　頸部リンパ節転移巣の免疫染色像（症例 2）
図 4 と同様の組織を免疫染色で検討した．腫瘍細胞は，cytokeratin 7（a），surfactant apoprotein（c），TTF-1（d）陽性像を示し，cytokeratin 20（b）は陰性を示す．この染色結果から肺原発が強く示唆される．

による検討で TTF-1 陽性，surfactant apoprotein A 陽性，cytokeratin 7 陽性，cytokeratin 20 陰性であり，肺原発が疑われた（図 5）．消化管内視鏡検査や画像による全身検査でも原発巣を指摘することができなかった．治療は肺腺癌に準じて化学療法を施行したが，胸水貯留・全身状態悪化し 6 カ月の経過で死亡した．病理解剖

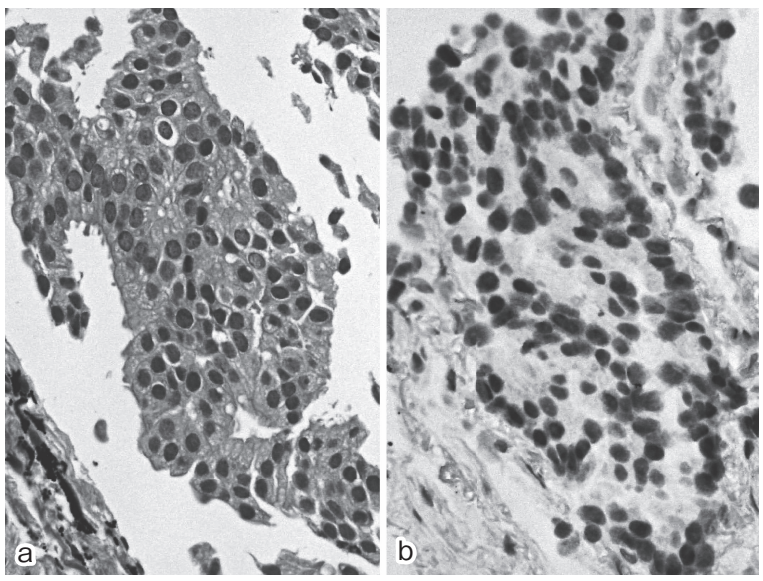

図 6　転移性肺腫瘍を生検した病理組織像（症例 3）
a. 一部に不明瞭な小腺腔形成を示す腺癌が認められる．腫瘍細胞は軽度異型性を示し，しかも比較的よく揃っており，通常の肺癌と異なる組織像と考えられる．HE 染色．
b. 腫瘍細胞核にエストロゲン受容体（estrogen receptor, ER）陽性像がみられる．

表 3　高齢者における原発不明がん（occult cancer）の臨床的問題点

・症状が不明瞭で，検査の焦点を絞りにくい
・患者本人からの既往歴聴取が十分でないことがある
・医療機関のどの診療科を受診してよいか不明である
・侵襲の大きな検査を実施しにくい
・他の合併症の併存率が高い
・時に患者の協力が得られにくい

の結果からは左肺上葉原発の印環細胞癌と判明した[12]．

（3）症例 3．83 歳女性が検診で右上肺野に腫瘤影を指摘され来院した．肺癌を疑い気管支内視鏡検査，肺生検を施行した．病理組織学的には腺癌の診断であったが通常の肺癌の組織像とは異なる像のため（図 6a），転移性腫瘍の可能性も考えられた．しかし全身検索によっても肺以外に腫瘍は認められず，肺癌として治療を計画した．その後家族との会話から，10 年ほど前に乳腺の手術を受けたことが判明した．免疫組織学的に腫瘍細胞はエストロゲン受容体陽性を示したため（図 6b），乳癌の転移と推定された．

（4）症例 4．76 歳男性が下腿浮腫，腹部膨満感を訴え医療機関を受診した．CT 検査では膵嚢胞と腹水貯留を指摘されたが，腫瘤はみられなかった．腫瘍マーカーは血清 CEA・CA19-9 値が上昇し，膵癌が疑われた．腹水細胞診では粘液産生を示す異型上皮細胞が検出され，腺癌と診断された．その後腎不全，誤嚥性肺炎を併発し，1 カ月の経過で死亡した．病理解剖では膵頭部に径 1.7 cm の腺癌を認め，膵原発と判明した．

（5）症例 5．75 歳女性が右下腹部のしこりを触知し，医療機関を受診．腹部超音波検査で腹水貯留，腹壁の腫瘍を認めた．CT では腸間膜から小腸にかけて不整な腫瘤を認め，癌の腹膜播種と診断された．その後腹水が貯留してきたので，細胞診検査を行い腺癌と診断された．内視鏡的には消化管内腔に腫瘍を認めず，画像的に卵巣原発も否定的であった．腫瘍マーカーは CA125 が 1,000 U/m*l* と上昇していた．その後大量腹水が貯留するようになり，7 カ月の経過で死亡となった．剖検の結果，腹膜原発の漿液性腺癌と診断された．

（6）症例 6．59 歳男性が右前胸部痛と体重減少を主訴に医療機関を受診．CT で肝腫瘍を指摘されるとともに，Ga シンチで全身骨への取り込みが認められたため，悪性腫瘍の全身骨・肝転移と診断された．第 3 腰椎生検により転移性腺癌と診断されたが，消化管・前立腺・肺には原発巣が見つからず，疼痛管理目的で放射線照射を施行した．全身状態が徐々に悪化し，6 カ月の経過で死亡した．剖検の結果，右腎の集合管癌と診断された．

2）高齢者の原発不明がんを診療するうえでの問題点

上記は高齢患者の日常診療の際，時々経験する事例である．ここで原発不明がんの診療において，高齢者に特有の問題点を抽出してみる（表 3）．

まず，高齢者がんでは自覚症状が非定型的ないし不明瞭なことがあげられる．症状の不明瞭さにより，どの診療科に受診してよいか迷うことになるし，検査の焦点も絞りにくくなる．また症候も非定型的であり，高齢者では静脈血栓塞栓症が先行してその後悪性腫瘍が発見されることがある[13]．原因不明な静脈血栓塞栓症や再発性・両側性の静脈血栓塞栓症が認められる場合は，臨床的に潜在している癌の存在にも注意すべきである．

また診察の第一歩において，詳細な病歴聴取に加え全身の身体所見が重要であるが，高齢者の場合，患者本人への既往歴の聴取が十分できない状況も想定される．他の合併症のため意思疎通が困難なことや，記憶が曖昧なこともある．手術既往があっても，具体的に尋ねないと回答しないこともある．そのような場合はキーパーソンを中心として家族への既往歴の聴取も必要となる．さらに手術の既往があっても，最近は手術創が目立たないことも多く，注意を払って診察しないと気付かないこともある．さらに，若年者に比べ，侵襲性の検査にも限界がある．治療に関しても，他の合併症のため，選択肢が制限されることもしばしば経験する．

原発不明がんに対する診療の基本的な考え方

原発不明がんの頻度は予想以上に高く，どう対処すべきか十分認識しておく必要がある．多彩な病態が混在するので，単一的な対処法はない．しかし基本的な考え方があり，それに従って診療することが重要である．

まず，治癒の可能性のあるがん，予後良好ながんを有効に抽出する必要がある．原発不明がんは一般的に予後不良とされるが，その中にも，治療に反応する可能性のあるがんが存在する．これらを他の予後不良のがんと区別する必要がある．治療に反応するがんで高齢者に比較的高頻度にみられるものは，前立腺癌，乳癌，腹膜癌，神経内分泌腫瘍が代表的疾患である．

第二に，原発巣が特定できなくても，臨床的にあるがんからの転移を強く疑えば，そのがんに基づく治療法を行うことである．これらは原発巣を特定できないことを除いて，他のあらゆる状況証拠が想定された原発由来のがんに合致する場合に適応される．

第三に，過剰な検査により患者の身体的，精神的負担を増加させ，治療開始を遅くしないことも重要である．原発巣が見つからないことは，患者自身は勿論のこと，医療者もストレスである．原発巣探しに躍起になっていたずらに時間を費やすべきではない．医療機関に受診してから精査の期間は約1カ月が上限であり，それを過ぎたら治療やケアに重点を移すべきである．

原発不明がんの診療の手順

原発不明がんの臨床に関して，その疾患概念を認識し，患者の病態を臓器横断的に評価・診断し，治療やケアに結びつけることが大切である．これは老年者に対する包括的老年学評価（comprehensive geriatric assessment，CGA）と類似している．したがって，老年科医師は原発不明がんの診療で重要な役割を果たす立場にあると考えられる．また原発不明がん診療は通常の診療の延長線上にあるものの，特に注意すべき点は以下の通りである．

1）問診・診察

詳細な病歴聴取に加え，全身の身体所見が重要である．高齢者の場合，記憶が曖昧なことがあるので，家族にも聴取する必要性が生じることもある．また，原発不明がんの疑いが生じたときは，画像診断などを実施する前に，乳房・婦人科領域・泌尿器科領域の診察，直腸診を怠らないことも重要である．原発不明がんの頻度の高い症状は，全身倦怠感，消化器症状，肝腫大，腹痛，呼吸器症状，腹水，リンパ節腫大と言われている[10]．

2）病理診断

転移巣の病理組織学的診断は，腫瘍の質的診断を行ううえで不可欠である．生検の対象となりうる組織として，リンパ節，肺，消化管，肝，脳，子宮，皮膚などがあげられる．また細胞診の検体として，腹水，胸水，心嚢水，尿があげられる．また，体表からアプローチできる部位の腫瘤に対しては，穿刺吸引細胞診も有効な方法である．穿刺吸引細胞診は生検よりも侵襲が少なく深部までアプローチできるので，生検よりも適応範囲が広い．ただし生検に比し細胞診の診断精度はやや劣る．

前述したとおり，原発不明がんの組織型として腺癌が最も高頻度に認められる[6)〜10)14)]．原発不明がんの約1/2〜2/3を占める腺癌の原発臓器を組織像のみから推定することは困難である．しかし，cytokeratin 7 と cytokeratin 20 の免疫染色で原発巣を絞り込む方法が知られている（表4）[15)16)]．この二つの抗体による免疫染色で，原発巣を特定できるわけではないが，原発巣の候補が2つに絞られた場合などに有効である．また，肺腺癌における thyroid-transcription factor-1（TTF-1，図5d），乳癌における estrogen receptor（図6b）・progesterone receptor・GCDFP-15，前立腺における PSA，大腸癌における CDX2 などのマーカーは，原発巣を特定するのに有役な情報を提供してくれる．

3）画像診断

原発不明がんが疑われる場合は，まず全身の CT 検査を施行することが推奨される．頸部リンパ節生検で癌が

表 4　CK7，CK20 の免疫染色パターンによる原発巣の推定

	CK7 陽性	CK7 陰性
CK20 陽性	胃癌の一部 膵癌・胆道癌 尿路上皮癌	胃癌の一部 大腸癌
CK20 陰性	消化管以外の多くの腺癌（肺腺癌，乳癌，女性生殖器腺癌） 胃癌の一部 悪性中皮腫 扁平上皮癌の一部 尿路上皮癌（2/3） 甲状腺癌 唾液腺癌	肝細胞癌 腎癌 前立腺癌 扁平上皮癌（食道，肺，頭頸部） 小細胞癌 胸腺腫 副腎

文献 15，16 のデータに基づき作成．

検出された原発不明がんは，頭頸部 CT とともに頭頸部 MRI も実施することが推奨される．

画像診断で原発が特定できない場合があり，種々の状況が考えられる．第一に，原発腫瘍が小さく，通常の画像診断では検出できない場合である．原発巣が 1 cm 以下の大きさにもかかわらず遠隔転移し，転移巣が先に見つかることはまれではない．この場合は画像診断の精度が高まったとはいえ，原発巣を特定することは困難である．このようなとき FDG-PET が有用な場合がある．第二に，がんが進行して複数の臓器に転移し，どこが原発か不明な場合もある．がんの組織像や種々の特性を明らかにしないと，原発巣を絞り込むことは困難である．第三に，原発巣が切除されている場合や原発腫瘍が自然退縮した場合があげられる．切除術が数年以上前であると，患者自身の記憶も曖昧になることがある．また，自然退縮することもあり，そのような場合はいくら原発巣を検索しても見つからないことになる．剖検例での検討でも原発巣が見つからないことを考えると，自然退縮することはまれな現象ではなさそうである．

4）腫瘍マーカー

治療に反応性のみられる胚細胞腫瘍を見逃さないために，α-fetoprotein（AFP），β-human chorionic gonadotropin（hCG）を測定することは意義がある．高齢者では比較的稀な腫瘍であるため，組織型や腫瘍の分布を考慮して実施すべきである．また，骨転移を有する中高年男性の腺癌では前立腺癌の検索のために PSA の測定が推奨される．前立腺癌はホルモン療法に反応する可能性があり見落としてはいけない．女性では，腹膜病変を有する原発不明腺癌は，卵巣癌と腹膜癌を念頭に置き，CA125 の測定を行う必要がある．しかしながら，一般的に腫瘍マーカーが原発臓器の特定に有効であることは少ない．

5）治療法

原発不明がんは治療に反応することが予測される群とそれ以外の群に大別される．前者としては，それぞれに適応となるホルモン療法，化学療法，分子標的薬治療があげられる．後者に対しては，標準的な治療法の確立には至っていないのが現状であり，プラチナやタキサンによる臨床試験が行われているのみである[17]．特別な治療を行わなくても予後は大きく異ならないとする報告もある一方，シスプラチンを含む治療法は予後の改善が見られるとの報告もある[14]．表 1 に原発不明がんの臨床的パターンに応じた治療方針を示したが，実際の診療においては進行度，全身状態などを総合的に判断し個別に対応する必要がある．

予　後

原発不明がんは，診断時に半数以上は複数臓器に転移しており，一般に予後不良である．生存期間の中央値は 6〜13 カ月とされる[14]．臨床的に当初原発不明がんと診断され，精査により原発巣を特定することが生存期間の延長に寄与するとの報告がある[18]．その一方，差がないとする報告もある[6]．転移臓器数は予後に影響を与える．転移臓器が 1 つの場合は，それ以上の場合より予後がよい[7]．直接死因は，癌死が全体の約 1/3 を占め，血栓塞栓症，肺炎，悪液質，出血などがそれに続く[6]．

剖検により発見される Latent cancer の頻度

剖検によって初めて見つかる latent　cancer も高齢者で増加する．この癌は徴候がみられず，臨床的に問題となることはない．Latent cancer の代表例は，前立腺癌，甲状腺癌，乳癌である．剖検例における前立腺 latent cancer の出現率は 20〜30% 程度であり，加齢とともに増

加し，80歳以上では40％を超えると報告されている[19)～22)]．また，甲状腺にも剖検により微小な癌を認めることがあり，前立腺とならびlatent cancerが見つかる頻度の高い臓器として知られている．剖検例の甲状腺latent cancerの頻度は約2～7％と報告されているが[4)5)23)]，前立腺と異なり年齢による差異は認められない．さらに乳癌に関しては，臨床的に把握されていないlatent cancerが剖検例の7～19％に認められると報告されている[24)～26)]．その多くは非浸潤性乳管癌である．これらのデータから，臨床的にとらえることができないlatent cancerが他の臓器でも存在することが予想され，その頻度は決して低くはないと思われる．

おわりに

原発不明がんは種々の病態が混在するため，様々な立場の医療スタッフによるチーム医療が重要となる．医療の細分化の時代の中で，老年科医師はたとえ悪性腫瘍の専門家でなくても，総合的，全人的に診療する技術を有しているので，原発不明がんに対する医療チームの中で重要な役割を果たしうる立場にあり，その能力を十分発揮することが望まれる．本稿がその診療の一助となれば幸いである．

文　献

1）厚生労働省大臣官房統計情報部編：平成20年人口動態統計，財団法人厚生統計協会，東京，2008.
2）日本臨床腫瘍学会編：原発不明がん診療ガイドライン，2010年版，メディカルビュー社，東京，2010.
3）日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編：泌尿器科・病理・放射線科　前立腺癌取扱い規約，第4版，金原出版，東京，2010.
4）Bondeson L, Ljungberg O: Occult papillary thyroid carcinoma in the young and the aged. Cancer 1984; 53: 1790–1792.
5）Solares CA, Penalonzo MA, Xu M, Orellana E: Occult papillary thyroid carcinoma in postmortem species: prevalence at autopsy. Am J Otolaryngol 2005; 26: 87–90.
6）Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, et al.: Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. Arch Intern Med 1988; 148: 2035–2039.
7）Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P: Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. J Clin Oncol 1994; 12: 1272–1280.
8）Muir C: Cancer of unknown primary site. Cancer 1995; 75: 353–356.
9）Pavlidis N, Fizazi K: Cancer of unknown primary (CUP). Crit Rev Oncol Hematol 2005; 54: 243–250.
10）Mayordomo JI, Guerra JM, Guijarro C, et al.: Neoplasms of unknown primary site: a clinicopathological study of autopsied patients. Tumori 1993; 79: 321–324.
11）日本病理学会編：日本病理解剖輯報第51輯（平成20年剖検例集載），東京，2009.
12）Hoshikawa M, Mochizuki H, Saito M, Noguchi T, Sawabe M, Takahashi H: Contralateral cervicomediastinal lymph node metastases from clinically occult adenocarcinoma of the lung. Clin Lung Cancer 2009; 10: 249–251.
13）Kelly J, Rudd T, Lewis R, Hunt B: Occult cancer in older patients presenting with venous thromboembolism. Age Ageing 2002; 31: 101–104.
14）Yakushiji S, Ando M, Yonemori K, et al.: Cancer of unknown primary site: review of consecutive cases at the National Cancer Center Hospital of Japan. Int J Clin Oncol 2006; 11: 421–425.
15）Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, Bacci CE, Gown AM: Coodinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas. Appl Immunohistochem 1995; 3: 99–107.
16）Chu P, Wu E, Weiss LM: Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. Mod Pathol 2000; 13: 962–972.
17）柴田浩行：原発不明がんの治療の現状と課題．癌と化学療法　2009; 36: 918–922.
18）Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN: Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 1995; 13: 2094–2103.
19）Stemmermann GN, Nomura AM, Chyou PH, Yatani R: A prospective comparison of prostate cancer at autopsy and as a clinical event: the Hawaii Japanese experience. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1992; 1: 189–193.
20）Yatani R, Shiraishi T, Nakakuki K, et al.: Trends in frequency of latent prostate carcinoma in Japan from 1965-1979 to 1982-1986. J Natl Cancer Inst 1988; 80: 683–687.
21）和田鉄郎，大石幸彦，田代和也ほか：前立腺ラテント癌の腫瘍容積の検討．日本泌尿器科學會雜誌　1992; 83: 315–320.
22）Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A: Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. Prostate 2003; 54: 238–247.
23）Silverberg SG, Vidone RA: Carcinoma of the thyroid in surgical and postmortem material. Analysis of 300 cases at autopsy and literature review. Ann Surg 1966; 164: 291–299.
24）Kramer WM, Rush BF Jr: Mammary duct proliferation in the elderly. A histopathologic study. Cancer 1973; 31: 130–137.
25）Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen JA: Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. Br J Cancer 1987; 56: 814–819.
26）Bhathal PS, Brown RW, Lesueur GC, Russell IS: Frequency of benign and malignant breast lesions in 207 consecutive autopsies in Australian women. Br J Cancer 1985; 51: 271–278.