喉頭異常の病状と病理

——喉頭病理学総論——

*佐藤 武男

Pathology of the larynx

Takeo Sato, M.D.

Department of Oto-laryngology, Kumamoto University Medical School

From the viewpoints of anatomical and physiological specificity of human larynx, histopathological findings of laryngeal diseases were discussed.

Mainly on the aging of larynx, smoker's larynx, vocal cord polyp, precancerous lesion, histogenesis of the laryngeal cancer and its stromal reactions, histopathological studies were made by the method of whole laryngeal sections in the throat bank system.

It can be assumed that diseases of throat and their behavior depend on the organ specificity of larynx and the outbreaks of cancer of the larynx can be seen only in human beings.

1. 緒言

人間の喉頭を進化の立場から³⁾, また比較解剖学的な立場¹⁶⁾から眺めると興味深い事実がみつかる。人間が直立歩行し、手が自由になり道具を用いるようになって、その創造力の延長線上に音声言語というすばらしい機能を獲得することができた。このために人間の喉頭ではその形態と機能において合目的な変換が行われてきた。まず喉頭の下垂が起こり、声帯膜間部の延長がみられた。これらの変換はすばらしいことではあるが、逆に多くの欠点を持っており、人間では喉頭疾患が多発し他の動物には見られない癌が発症することになる。これは喉頭疾患モデルを動物に求めることの困難さを意味するのである。またこのことは動物の音声と人間の音声言語との間には深い断絶がみられることから理解されよう。

本論文は人間の喉頭の特異性を基盤にして喉頭病理学総論を著者の研究成績をもとにして述べたものである。

2. 人喉頭の特異性

蛙から人に到るまで喉頭は比較解剖学的には根本的な差はない。その基本的な機能はあくまでも sphincter の働きであり、つまり肺系の保護である。しかし人は音声言語を持つことができたために動物の喉頭とは異なった人喉頭の特異性を指摘することができるの

である。

1) 喉頭の下垂

人の喉頭は比較解剖学的にみて最も下垂しており、口蓋垂と喉頭蓋の間隔は長い。この下垂傾向は個体発生から眺めても明らかであり、さらに加齢と共に下垂し続ける。また男性は女性に比し半椎体程下垂しており、声帯のレベルは女性では C5 の中央、男性では C5 下端となっている。

このため人は声帯上方に広い共鳴腔を獲得することができ、olfaction の機能を多少とも犠牲にして phonation の機能を完成させることができたのであり、肺呼吸を口腔に導き子音発声ができるのである。

しかしこのため逆に多くの欠点があり、気道抵抗が増して呼吸障害がおこりやすく、また喉頭に対し分泌物、食餌による汚染がおこりやすく、気道異物症が発生しやすい。

2) 声門の狭窄化・膜間部の延長

人の声門は気管に比しその横断面積が約50%減となっており、さらに声帯膜間部と声帯軟骨部との長さの比は2:1となっている。すなわち人の声門は動物に比し狭窄化現象がみられ、かつ膜間部が長くなっている。このため人は2オクターブの音声が自由に出るようになっている。しかしこのため気道空気抵抗が増加し喉頭疾患が多発する。その主なものは浮腫、出血、発癌である。

*熊本大学医学部耳鼻咽喉科学教室

3) 喉頭の前方位置

人は直立歩行をなすため喉頭は前方に突出しており、外傷の危険性が增大してくる。しかし幸いにも生得的、反射的に下顎、脳鎖乳突筋により喉頭部が防衛されるので実際には喉頭外傷は少ない。

4) androgen dependent

動物の鳴き声は主として生殖に関係しており、雄が鳴き雌を呼ぶのである。人では性によって声域、声種、声区、肺活量、呼気圧、高さ、強さなどに差があり、二次性徴となっている。臨床的に androgen hoarseness がみられ、喉頭疾患は男に多く、喉頭癌は殆ど男性の癌と考えてよい。男女の音声機能における差、また男女の性格上の差すなわち aggressiveness は喉頭疾患の発生に大きい影響を与えている。

5) その他、タバコの影響

人間のみタバコを吸う。わが国の喫煙率は男性で約80%、女性で約15%であり、短絡的にはこの喫煙率の差が喉頭癌発癌の性別頻度差になってあらわれている。

図1 斜頸症例の甲状、輪状軟骨

表1 喉頭病変の部位的特異性

部 位	病 変
声帯膜間部	出血 (ポリープ)・fibrosis・炎症・萎縮・dysplasia・角化症・癌
Reinke腔	浮腫・ポリープ性変性
声帯突起	肉芽腫・潰瘍
前 連 合	肉芽・fibrosis (web, diaphragma)・癌
喉 頭 室	浮腫・angina・癌
仮 声 帯	炎症・潰瘍・metaplasia・dysplasia・癌 (epiglottic line)
喉 頭 蓋	炎症・浮腫・軟骨膜炎・metaplasia・dysplasia・癌
披裂喉頭蓋ひだ	炎症・浮腫・angina・公害病
声門下腔	炎症・浮腫・発赤
輪状軟骨	fibrosis (web)
下 縁	

る。また喉頭癌が人間の病気であるのはこの喫煙が大きい理由であろう。1492年以來タバコが世界に普及し、その後喉頭癌が急増したことが想像される。

3. 喉頭の基本構造

喉頭は外傷に対して下顎によりよく防御される。また軟骨により強靱に構築され容易には障害されない。laryngomalacia 以外には臨床的に 先天的奇形は極めて少ないのは奇形因子を持つ個体は自然選択圧によりすでに消去されたものと考えられる。

高度の斜頸症例の喉頭⁹⁾では図1のごとく甲状軟骨は高度に内方に圧排され変形しているが、輪状軟骨は正常形態を示している。このことは喉頭内腔は外圧に関しては実によく保護されることを示す。

このように喉頭の基本構成は輪状軟骨とそれに蝶番関節で乗る披裂軟骨が核であり、さらに披裂軟骨に起始する筋肉群、声帯靱帯に始まる弾性円錐などが基本構造である。

4. 喉頭病理の部位的特異性 (表1)

喉頭内腔は病因に応じて受傷部位が異なっており、それぞれの病理変化に差がある。すなわち喉頭の各部位に応じて一定の病変がみられる。これを著者は tissue specificity と称している。

声帯膜間部 (pars intermembranacea) の中央には出血 (ポリープ)、浮腫、fibrosis がみられ、また発癌しやすい。炎症、萎縮、dysplasia、角化症が好発する。

声帯の Reinke 腔には浮腫, ポリープ様変性が起こりやすく, とくに老人女性のスモーカーに顕著である。声帯突起部には潰瘍, 挿管による肉芽腫が生じやすい。前連合部には肉芽腫が生じその後に diaphragma を作り高度の嚥声を残す。Thyrotomy の後遺症としてしばしば web を残すのである。また両側声帯を microlaryngosurgery にて手術した後に web を作り, 逆に嚥声が高度となる。癌は前連合にも発生し悪性である。しかし後連合は披裂軟骨の激しい運動に耐えられるように強靱に作られており上皮も厚く病変が起こりにくく, また発癌しない。

声門上部の仮声帯は metaplasia を起こしやすく, 炎症, 潰瘍がみられ, しばしば dysplasia から発癌がみられる。とくに仮声帯と喉頭蓋の境界線(epiglottic line)には潰瘍を伴って発癌しやすい。喉頭室は浮腫(prolapsus)を起しやすく, また急性の angina の際に高度の浮腫を来し呼吸困難の主要因となる。これを著者は急性喉頭扁桃炎としている。また喉頭室には発癌しやすい。喉頭蓋には炎症, 浮腫が起こりやすく, また結核では軟骨膜炎のため容易に脱落変形する。また metaplasia, dysplasia から発癌しやすい。喉頭 angina は喉頭蓋, 喉頭室, 披裂喉頭蓋ひだに起こる急性の浮腫性病変であり重症になりやすい。披裂喉頭蓋ひだは空気汚染公害における主病変部位であって発赤しやすい。

声門下腔は metaplasia も起こりにくく, 安定しているが, 小児では発赤腫脹して仮性クループを起こす。輪状軟骨下縁は長期挿管後にしばしば web を作り, しばしば声門下腔に及ぶ。一般に内外からの喉頭外傷で粘膜の欠損を伴う場合の癒痕治癒は web の形成となる。これは臨床の大きい問題となっている。

5. 喉頭の aging

喉頭の病理を論ずる場合, その基礎として加齢による病理変化を知る必要がある。Larynx-bank system による喉頭大切片にて検討した結果をまとめるとつぎのようになる。

1) Squamous metaplasia の進展^{10), 11), 17)}

声門上部は元来, 線毛円柱上皮であるが, aging とともに辺縁部から声門の方向にむかって扁平上皮化生が進展する。特に仮声帯や喉頭蓋結節部などの突出部が早期に化生しやすく, 成人になると扁平上皮と線毛上皮とが混在するようになる。しかし喉頭室深部には化生は及ばず, また声門下腔の化生傾向は少なく安定している。

2) 細胞外水分の増加

声帯の Reinke 腔は比較的密に囲まれた閉鎖腔であり, この部に浮腫が起こりやすい。とくに閉経期以後の女性の喫煙者にしばしば polypoid degeneration がみられる。

3) 腺の萎縮

喉頭腺は aging とともに萎縮傾向を示し, 60歳を越すと顕著となり, 臨床的には乾燥感, 異物感となってあらわれ, 喉頭の老化を促進する。

4) 弾性円錐, 声帯靱帯, 声帯筋の萎縮傾向, 膠原線維の増加

これらの所見が徐々に進行し, 声帯トーンスの低下となり, いわゆる老人性嚥声となる。このため長時間の発声に耐えられなくなる。

5) 硝子様軟骨の石灰化, 化骨

20歳代から石灰化, 化骨(黄色髓の形成)が始まり, 血管が通じるようになる。この血管路から癌が軟骨内に進展しやすくなり, 軟骨が破壊されていく。

6) 喉頭下垂傾向

外喉頭筋, 舌骨筋群の萎縮により, 加齢とともに少しずつ喉頭は下降する。

6. 喉頭の扁平上皮化生について

著者は喉頭癌発癌母地の病理に興味を持ち, まず扁平上皮化生に着眼した。最初は喉頭の連続大切片により線毛上皮と扁平上皮の組織地図を作成して検討したが, 技術的に複雑であるので統計学的処置を行なうことができずその傾向を知り得たに過ぎなかった²⁾。そこで Stell の方法¹³⁾を導入し, pyronin Y にて線毛上皮の RNA を染め, また alcian blue/phloxine にて線毛上皮の mucin を染めると両上皮が明確に区別して染別できた。本法により大量の喉頭について検討することができ多くの知見を得た^{11), 17)}。(1)声門上部の化生の型を5型に分類することができ, aing とともに化生の型は進展する。(2)60歳男子の化生の型は島嶼状化生型(Ⅲ)型である。(3)声門上部癌における発癌母地の化生の型は全化生型(V型)が多い。(4)声門部癌の発癌母地の化生の型はⅢ型であった。(5)化生の進展と腫瘍の進展との間に相関はない。(6)喉頭室と声門下腔には化生が起こりにくい。以上の所見から声門上部癌の発癌母地は化生扁平上皮であり, 発癌のためには化生を経由する必要がある。

この扁平上皮化生促進因子(metaplasia promoting factor, MPF)としてはつぎのものがある。(1)加齢, (2)炎症, (3)喫煙, (4)口腔衛生劣悪, (5)放射線, (6)性別

表2 喉 頭 癌 と タ バ コ

Metaplasia の型	Glottic ca.	Supragl. ca.	Brinkman 指数
I—III	18 本 (日)	19 本 (日)	< 600
IV, V	37 本 (日)	32 本 (日)	> 600
	Glottic ca. (♀)	Supragl. ca. (♀)	Laryngeal ca. (♂)
喫 煙 率	47 %	95 %	97 %
Brinkman 指数	400	600	800

表3 喉頭ポリープとタバコ

分類	♂喫煙率	♀喫煙率	一日本数
I	60.4%	21.5%	6.3
II	81.2	49.1	15.1
III	92.8	96.4	20.5

では男性が化生傾向が大などである。この MPF がすなわち喉頭癌発癌要因と考えられる。

7. 喫煙と喉頭 (smoker's larynx)

1492年以来タバコが世界に普及するのであるが、喫煙と喉頭疾患とは高い相関を示している。主病変を述べると、(1)扁平上皮化生の促進、(2)慢性炎症、(3)epithelial dysplasia, submucous hypertrophy, (4)声帯 Reinke's space の polypoid degeneration などである。

喉頭癌患者の治療前の喫煙歴について述べると metaplasia I～Ⅲ型のものは一日本数20本以下であり、Brinkman 指数 (1日本数×年数) は600以下である。しかし metaplasia IV, V 型では一日本数は30本を越しており、Brinkman 指数は 600 以上となっている。また喫煙率でみると男性喉頭癌では97%、女性声門上部癌では95%の高率であるが、女性声門部癌は47%と低くなっている。Brinkman 指数では、800, 600, 400 となっている。女性声帯癌が低い喫煙率であるのは興味深い事実である (表2)。

また喉頭ポリープについてみると著者分類のⅠ型 (結節型) は男60.4%、女21.5%であり、わが国民の喫煙率が男80%、女15%であるので喫煙の影響はない。またⅡ型 (典型的ポリープ) ではそれぞれ81.2%、49.1%であり、男性では喫煙の影響を認めがたい。ところがⅢ型 (陳旧性ポリープ) ではそれぞれ92.8%、96.4%であって、とくに女性の陳旧性ポリープと喫煙

とは高い相関を示す (表3)。

8. 喉頭ポリープ

喉頭ポリープの80%は新旧出血、血管病変であり、残りの20%は浮腫、線維性の submucous hypertrophy である。著者自験例3633例 (1952～74) について、著者の分類⁹⁾を行なうとⅠ型 (結節型ポリープ) 608例 (16%)、Ⅱ型 (典型的ポリープ) 2816例 (78%)、Ⅲ型 (陳旧性ポリープ) 209例 (5%) であり、ⅡⅠ型は1969例 (54%) であった。タバコと関係が顕著にみられるのは、女性のⅡ4、Ⅱ5およびⅢ型であり、閉経期以後の女性が特徴的である。ポリープの上皮は扁平上皮であるが、決して dysplasia の方向には進まず、むしろ degeneration の方向に進む。主病変は Reinke 腔にあり、上皮はこれをカバーするに過ぎず、上皮下にはリンパ球などの動員はみられない。要するに声帯ポリープは発癌母地としての価値は全くない。むしろ逆で声帯癌の健側声帯にポリープを作りやすい。また女性の声門上部癌にはしばしば polypoid degeneration を合併しやすい。

9. 前癌病変について

従来、喉頭の前癌病変として pachydermia laryngis (Virchow), keratosis, hyperkeratosis, leukoplakia, papilloma, papillomatosis などがあげられている。しかし一般の喉頭癌はこれらの病変を前癌所見としているのではなく、むしろ例外的事項に属する。とくに Virchow の pachydermia は否定したいとすら考えており、臨床的に後連合原発の癌は経験していない。

Papilloma の間質は浮腫性結合織と、その中に比較的大い血管がある他にはリンパ球様細胞も滲出せず、基底膜も連続性が保たれている。また hyperkeratosis は慢性に経過し、間質では基底膜を囲むようにリンパ球の厚い層ができており、一部基底膜の乱れが見られ

る部位ではリンパ球による虫喰い様の所見が認められる。これらの所見は特徴的であり、容易には浸潤癌にはならない。

真の前癌所見と考えられる basal cell hyperplasia は化生扁平上皮層のみにみられ、この場合必ずリンパ球がこの変化を認識して多数に滲出してくる。連続切片で観察しているとこれらの前癌所見から ca. in situ になっていると考えられる病変に出会うことがある。したがって前癌所見の診断は上皮とその間質との相関から行われるべきである。またこの basal cell hyperplasia は線毛上皮層にはみられない。線毛上皮から扁平上皮化生への道程において、stratification, 移行上皮の変化はみられるがこの過程においては発癌をみていない。この事実は喉頭に腺癌が極めて少ないことを示している¹²⁾。

これらの異型上皮の型には特長がある。声帯では延伸発育型 (finger-like projection) を示し、声門上部では肥大発育型 (ω -type dysplasia) を呈する。このことは声帯癌では延伸発育、声門上部癌では肥大発育の腫瘍増殖を示すことと極めて高い相関を示している。これらの腫瘍発育型は喉頭における偶然間質の tissue specificity に支配されているのである。

10. 喉頭癌の病理

癌は喉頭における最大の病理反応である。われわれはその組織発生¹⁷⁾、間質反応^{11,9)}、進展形式¹⁵⁾、電顕的悪性度³⁾ などについて研究してきた。また micro-laryngoangiography^{4), 14)} から癌血行の病態と放射線抵抗性喉頭癌における anoxic pattern を指摘してきた。これらの研究の基礎としたものは larynx bank system による大切片標本の作成であった。

一般に声門上部癌は声門癌より未分化の傾向を示し、電顕的に悪性度が増すにつれて細胞間結合は弱まりデスマーズ結合は少なくなる。また基底膜の非連続性も顕著になる。

間質反応については偶然間質としての喉頭扁桃に修飾されるので声門上部癌においては間質反応は顕著である。一般にリンパ球が間質に豊富に動員されている程、予後も良く、癌の分化度も高い。簇出發育を示す場合、原発性にしろ続発性にしろ、リンパ球の滲出は少ない。このことは腫瘍免疫学的な立場から充分に理解することができる。

放射線抵抗性喉頭癌のなかに治療により修飾され、荒廃した間質の中にあたかも原発性簇出發育像を思わせる所見を得ることがあり、予後は極めて悪い。著者

はこれを progression と理解している。

喉頭癌の発癌要因は前述したように化生促進因子 (MPF) と人間の喉頭の特異性とが複雑に相乗し合って発癌に及ぶものと考ええる。結論として喉頭癌は人間独特の癌といえる。

12. 結 語

喉頭の病理を人喉頭の特異性 (organ specificity) から眺めて論じた。喉頭癌などの疾患は人特異性であり、この意味から喉頭病理は人間の生態を知るうえからも興味深いといえよう。

文 献

- 1) 石井 孚: 喉頭癌の臨床並びに病理組織学的研究。日耳鼻69: 832-861, 1966.
- 2) 石田 稔: 喉頭癌発生母地に関する病理組織学的研究。日耳鼻75: 550-561, 1972.
- 3) 宮原 裕: 喉頭癌の電子顕微鏡学的研究。日耳鼻79: 863-877, 1976.
- 4) 前田和雄他: 放射線抵抗性喉頭癌の臨床病理。日耳鼻78: 1006, 1975.
- 5) Negus, V.E.: The comparative anatomy and physiology of the larynx. Hafner publishing company, London, 1949.
- 6) 佐藤武男他: 喉頭ポリープの臨床的研究。耳鼻臨床, 58: 254-259, 1965.
- 7) 佐藤武男: 無喉頭者の管理とリハビリテーション。気食会報22: 58-72, 1971.
- 8) 佐藤武男他: 斜頸と喉頭癌。耳鼻18: 424-427, 1972.
- 9) 佐藤武男: 喉頭癌。金原出版, 東京, 1972.
- 10) 佐藤武男: 喉頭癌の臨床病理。日耳鼻, 78: 287-290, 1975.
- 11) 佐藤武男: 喉頭癌。日本医事新報グラフ2598号, 1975.
- 12) 佐藤武男他: 喉頭腺癌3例 (喉頭に腺癌はなぜ少ないか)。耳喉48: 279-284, 1976.
- 13) Stell, P.M. et al.: Techniques for demonstrating the epithelial lining of the larynx. J. Laryng. Otol. 86: 589-594, 1972.
- 14) 高山 将他: Microangiography からみた喉頭癌の臨床病理組織学的研究。日耳鼻73: 1070-1071, 1970.
- 15) 内海重光: 声帯癌の進展形式とその臨床病理組織学的研究。日耳鼻73: 1488-1505, 1970.
- 16) Wind, J.: On the phylogeny and the ontogeny of human larynx. Wolters-Noordhoff publishing Groningen, 1970.
- 17) 山田康之: 喉頭癌発癌母地に関する病理組織学的研究 (発癌の場としての価値考察), 日耳鼻79: 175-188, 1976.

(別刷請求: 〒860 熊本市本荘1-1-1
熊本大医学部耳鼻咽喉科教室
佐藤武男)