喉頭癌の病理組織学的検討

—放射線治療効果と抵抗性癌—

浦野 誠*, 岩田 重信*, 高須 昭彦*
桜井 一生*, 森 茂樹*, 伯野 卓*
黒田 誠**

Histological Evaluation of the Efficacy of Radiotherapy in Treating Laryngeal Cancer

Makoto Urano, M.D.,* Shigenobu Iwata, M.D.,* Akihiko Takasu, M.D.,*
Kazuo Sakurai, M.D.,* Shigeki Mori, M.D.,* Takashi Hakuno, M.D.,*
and Makoto Kuroda, M.D.**

*Department of Otolaryngology and **Department of Surgical Pathology,
Fujita Health University, School of Medicine, Aichi

To determine the efficacy of radiotherapy in treating laryngeal cancer, we investigated the gradation of the histological differentiation of squamous cell carcinoma in 333 patients with laryngeal cancer. Eighty-three percent of the supraglottic tumors were microscopically diagnosed as being of the moderately differentiated type, while 84% of glottic and 77% of subglottic tumors were diagnosed as the well differentiated type. In early glottic cases evaluated as being ineffective to primary radical irradiation, radio-resistant cancer cells were sometimes observed in the deeper area of the serial section of operatively resected larynges. The characteristic histological findings in cases of local recurrent early glottic cancer were considerable keratinization, invasion of the tumor into the surrounding tissue, fibrosis adjacent to the tumor, and the accumulation of a few inflammatory cells.

Key words : 喉頭癌, 病理組織, 放射線治療, 放射線抵抗性, 早期癌再発例

I. はじめに

喉頭癌はほとんどが扁平上皮癌で、一般的に放射線感受性は良好である。早期症例に対しては、放射線治療が第一選択とされ、多くの場合発声機能を犠牲にすることなく制御可能である。

る。しかし臨床においては、時に放射線治療に抵抗性を示し、再発を生じる症例があり、臨床的、病理学的にその特徴を検討することは重要と考える。

特に声門癌 T2 症例は、時として手術治療を選択せざるをえない場合があり、最も問題となるところである。

われわれは喉頭癌の病理組織学的分化度と臨床像、および早期声門癌における放射線照射効果と根治照射後再発症例について病理組織学的検討を行い、考察を加えたので報告する。

*藤田保健衛生大学耳鼻咽喉科, **同・病理科
別刷請求: 〒470-11 愛知県豊明市杣掛町田楽ヶ窪
1-98 藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉
科学教室
浦野 誠
投稿受付: 1994年1月25日

II. 対 象

対象は、1981年より1991年までの10年間に当科にて一次治療を施行した喉頭癌症例333例であり、その病理組織型は、腺癌が1例、他はすべて扁平上皮癌であった。発生部位別の内訳は声門上癌82例、声門癌238例、声門下癌13例であった。

これらの症例に対し H-E 染色における病理組織学的特徴につき検討した。

III. 結 果

1. 分化度について

当科における扁平上皮癌組織の分化度評価は、表1のごとくである。これらの項目について総合的に評価し、高分化、中等度分化、低分化の分類を行った。代表的な組織像を図1～3に示した。

発生部位別に組織学的分化度をみると、表2に示すごとくで、声門上癌では、中等度分化型が高分化型よりも多く約83%を占め、また未分化型を1例認めた。声門上癌に対し、声門癌、声門下癌では高分化型が中等度分化型より多く、それぞれ約84%、約77%を占めていた。

頸部リンパ節転移症例の原発部の組織学的分化度を表3に示す。高分化型221例の10.4%、中等度分化型94例の29.8%に頸部リンパ節転移を認めた。

原病死症例につき、その原因部位と分化度との関係を表4に示した。原病死32例中、原発死23例 (71.9%)、リンパ節死7例 (21.9%)、遠

隔転移死2例 (6.2%) であり、高分化型、低分化型、未分化型に比し中等度分化型13例はリン

図1 高分化型扁平上皮癌 (×150)
癌巣を形成し細胞間橋が明瞭で、癌真珠、細胞内角化を認める。

図2 中等度分化型扁平上皮癌 (×150)
核・細胞質比が増大し、クロマチンに富む角化の乏しい腫瘍細胞が認められるが、扁平上皮としての配列は保たれている。

図3 低分化型扁平上皮癌 (×150)
核の大小不同を伴った異型の強い腫瘍細胞が数石状に配列し、中央に核分裂像を認める。

表1 病理組織学的分化度の評価

1) 構造異型 (structural atypism)	: 細胞間橋の有無
2) 細胞異型 (cellular atypism)	: a, 核／細胞質比 (N/C比) b, 核分裂像 c, 核小体の明瞭性 d, 核の大小不同性
3) 角化度	: 癌真珠の形成 細胞内角化像
4) 基底膜の破壊態度	

表2 発生部位別分化度

	高分化型	中等度分化型	低分化型	未分化型	CIS	計
声門上	11 (13.4)	68 (83.0)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	82 (100%)
声門	200 (84.0)	24 (10.1)	2 (0.9)	0	12 (5.0)	238 (100%)
声門下	10 (76.9)	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	13 (100%)
計	221 (66.4)	94 (28.2)	5 (1.5)	1 (0.3)	12 (3.6)	333 (100%)

表3 頸部リンパ節転移症例・率
(転移症例数／分化度別例数)

高分化型	23例／221例	(10.4%)
中等度分化型	28例／ 94例	(29.8%)
低分化型	1例／ 5例	(20.0%)
未分化型	1例／ 1例	(100.0%)

表4 原病死症例

	原発死	リンパ節死	遠隔転移死	計
高分化型	14	3	0	17
中等度分化型	7	4	2	13
低分化型	1	0	0	1
未分化型	1	0	0	1
計	23	7	2	32

パ節死が4例，遠隔転移死が2例とその割合が高かった。

2. 放射線照射量と病理組織学的変化

次に声門癌238例のうち、放射線単独治療を施行した早期症例を選び、放射線照射線量と病理組織学的変化との関係を検討した。

Stage II までの早期声門癌症例は148例であり、このうち T2 症例39例につき、照射20 Gy, 40 Gy, 60 Gy の各段階で生検を行えた組織片を用い検討した。

20 Gy 照射時の生検組織片の病理像を図4に示す。放射線照射により粘膜下の線維化が始ま

図4 20 Gy 照射時生検組織像 (×75)
腫瘍細胞は軽度の変性を認めるが、まだ高い増殖性をもつ。

図5 40 Gy 照射時生検組織像 (×75)
腫瘍細胞の変性がすすみ、核の淡明化，増殖性の低下が認められる。

り、形質細胞，リンパ球を主体とする細胞浸潤が認められる。腫瘍細胞は軽度の変性を認めるものの、異型が強く、まだ高い増殖性が示唆さ

図6 60 Gy 照射時生検組織像 (×75)
増殖能のある腫瘍細胞はすべて消失し、融解壊死像を呈する。多数の異物巨細胞を認める。

図7 20 Gy 照射後喉摘例大切片組織像 (×15)
表層に一部壊死を認めるが、その深部に増殖性の高い癌組織が多く残存する。

れる。

40 Gy 照射時の生検組織片の病理像を図5に示す。腫瘍細胞の変性がすすみ、核の淡明化、増殖性の低下が認められる。上皮層は剥離、菲薄化し、粘膜下の肉芽増生が認められる。

60 Gy 照射時の生検組織片の病理像を図6に示す。増殖能のある腫瘍細胞はすべて消失しており、融解壊死像を呈している。また ghost cell およびその周囲に多数の異物巨細胞が出現している。

個々の症例について若干の差はあるが、照射 20, 40, 60 Gy における病理組織学的変化は、これらのごとく一定の傾向が認められた。

次に同じく T2 声門癌症例で照射 20 Gy, 40 Gy, 60 Gy の各段階で喉頭全摘出術を施行した 27例につき、段階的大切片標本を用いて検討した。

20 Gy 照射後に喉頭全摘出術を施行した症例の大切片標本の病理像を図7に示す。表層に一部壊死、無構造化を呈する部があるが、その深部に変性の少ない均一で増殖性が高いと思われる癌巣が多く残存している。

40 Gy 照射後に喉頭全摘出術を施行した症例の大切片病理像を図8に示す。上皮側表層の腫瘍は広い範囲にわたって変性壊死に陥っている。巨細胞の出現も目立つ。しかしその深部には、増殖能の保たれた癌巣が存在している。

次に、60 Gy 照射後に腫瘍残存と判断し、喉頭全摘出術を施行した症例の大切片病理像を図9に示す。広汎な変性壊死巣の深部にやや分化の

図8 40 Gy 照射後喉摘例大切片組織像 (×15)
上皮側表層の腫瘍は広い範囲にわたって変性壊死に陥っているが、その深部に増殖能の保たれた癌巣が存在する。

図9 60 Gy 照射後喉摘例大切片組織像 (×15)
広汎な変性壊死巣の深部に、やや分化の癌組織の浸潤を認める。

低い癌組織の筋層内浸潤が認められる。

以上のことより、喉頭癌放射線治療後、効果判定のための生検組織においては、表層部に变性壊死を認めてもさらにその深部に癌の残存がある場合があり、組織採取上、筋層まで十分鉗除する注意が必要であると考えられた。

3. 早期喉頭癌再発症例について

放射線抵抗性癌の性状を知る目的で、早期声門癌の根治照射後再発症例について、その病理学的特徴を検討し、成績を表5に示した。stage IIまでの早期声門癌148例中、その18例、12.2%に根治照射後の局所再発を認めた。

T分類の内訳はT1a 6例(8.3%), T1b 4例(13.8%), T2が8例(21.6%)の計18例でTisの0%からT2への進展につれ、再発率は増加していた。全例とも再発時には頸部リンパ節転移を認めなかった。

これらの症例に対し、再発治療として喉頭全摘出術を行ったが、このうち摘出喉頭の大切片標本作製しえた10例につき検討した。また、対照として術前放射線治療を行わずに喉頭全摘出術を施行した6例に対し同様に検討を加えた。

表6に示すごとく4項目につき評価を行った。

1) 角化度

弱拡全視野において腫瘍部分に対する角化部の占める割合が30%以上を(+++), 10~30%を(++), 10%以下を(+)と分類した。

2) 浸潤の様式

同じ頭頸部領域の扁平上皮癌である食道癌の取り扱い規約¹⁾に準じて、次の3つに分類した。

a) 膨張型(α): 癌巢の膨張性の発育を示し、周囲との間に一線が画されるもの。

b) 中間型(β): 癌巢の浸潤・増殖状態がαと次に述べるγとの中間にあるもの。

c) 浸潤型(γ): 癌巢が浸潤性の増殖を示し、周囲組織との境界が不明瞭なもの。

3) 結合組織の増生

結合組織がほぼすべての癌胞巢を取り巻くように増生しているものを高度(++), 一部に認められるものを軽度(+), 認めないものを(-)と分類した。

表5 早期声門癌根治照射後再発例・率
(再発例数/T分類別例数)

Tis: 0例/10例	(0 %)
T1a: 6例/72例	(8.3%)
T1b: 4例/29例	(13.8%)
T2 : 8例/37例	(21.6%)
<hr/>	
計 : 18例/148例	(12.2%)

表6 病理学的評価

	30%以上 (+++)	10~30% (++)	10%以下 (+)
1) 角化度			
<hr/>			
2) 浸潤の様式	膨張型 (α)	中間型 (β)	浸潤型 (γ)
<hr/>			
3) 結合組織の増生	高度 (++)	軽度 (+)	認めず (-)
<hr/>			
4) 細胞浸潤	高度 (++)	軽度 (+)	認めず (-)

表7 根治照射後再発症例

症例番号	角化度	浸潤度	結合組織	細胞浸潤
(1)	+++	γ	++	+
(2)	+++	β	+	++
(3)	+	β	+	+
(4)	+	β	+	+
(5)	+	β	++	+
(6)	+++	α	++	+
(7)	+	β	+	+
(8)	+	β	++	+
(9)	++	β	++	++
(10)	+++	β	++	++

4) 細胞浸潤

腫瘍部分に対する炎症性細胞浸潤が、集簇傾向のあるものを高度(++), 集簇傾向のないものを軽度(+), 細胞浸潤の認められないものを(-)とした。

図10 症例1 (×30)
癌巣は索状に増殖しており、周囲の結合組織の増生が高度である。炎症性細胞浸潤は乏しい。

図12 症例6 (×30)
癌巣の浸潤は膨張型である。結合組織の増生は高度で細胞浸潤に乏しい。

図11 症例5 (×30)
著明に増生した結合組織の内部に癌胞巣が島状に发育している。細胞浸潤は軽度で集簇傾向を認めない。

根治照射後再発10症例を表7に示す。

角化度は(++)以上の高度な症例が半数を占めた。浸潤度は β と判定したものが8例あり、結合組織の増生は軽度4例、高度6例であった。炎症性細胞浸潤は全症例に認められたが、10例中7例は細胞の集簇傾向はなく、軽度と判定した。浸潤細胞の種類は型質細胞、好中球が多く認められた。

症例1の病理組織像を図10に示す。角化が著明であり、また浸潤様式は癌巣が索状に増殖しており γ と判定した。癌胞巣を囲む結合組織の増生が高度である。炎症性細胞浸潤は乏しい。

症例5の病理像を図11に示す。腫瘍部は角化に乏しく、著明に増生した結合組織の内部に癌胞巣が島状に发育している。浸潤度は β と判定した。細胞浸潤は軽度に認められるが、集簇傾向

表8 照射未施行喉摘症例

症例番号	角化度	浸潤度	結合組織	細胞浸潤
(11)	+++	β	++	++
(12)	++	β	+	++
(13)	++	β	++	++
(14)	+++	α	++	++
(15)	+	β	+	++
(16)	+	γ	+	++

はない。

症例6の病理像を図12に示す。癌真珠の形成が著明であるが、浸潤は膨張型で α と判定した。胞巣を囲む結合組織の増生は高度で細胞浸潤に乏しい。

次に対照として検討した照射未施行6症例につき表8に示す。角化度は4例で(++)以上であった。浸潤度は β の症例が多く、結合組織の増生は半数例で高度であった。細胞浸潤は全例で高度で、強い集簇傾向が認められた。また浸潤細胞の種類はリンパ球が多かった。

症例13の病理像を図13に示す。角化度は(++), 浸潤様式は β と判定した。結合組織の増生は高度であり、癌胞巣の周囲にリンパ球を主体とした著明な細胞浸潤が認められた。

症例16の病理像を図14に示す。角化度は(+), 浸潤度は γ と判定した。結合組織の増生は軽度である。胞巣周囲の細胞浸潤が高度に認められた。

図13 症例13 (×75)

癌胞巣の周囲にリンパ球を主体とした著明な細胞浸潤が認められる。

図14 症例16 (×75)

結合織の増生は軽度で、胞巣周囲の細胞浸潤が高度に認められる。

以上の結果から、早期声門癌再発症例の特徴として、角化度の高度な症例が多く、また浸潤度は β から γ を示していた。結合織の増生は根治照射後症例、照射未施行例とも半数例で高度であったが、細胞浸潤は前者では軽度な症例が多く、後者では高度であった。

IV. 考 察

癌の病理組織学的悪性度については、Broders (1920) の分類以後、諸家により判定分類の試みがなされてきた。Jakobsson ら²⁾ は喉頭癌の悪性度において、腫瘍組織の構築、分化度、核の多型性の3項目につき検討し判定基準を作成している。

今回の検討では、構造異型：癌組織が扁平上皮としての特性をどの程度保っているか、細胞

異型：核異型、角化度：癌真珠、細胞内角化の有無、基底膜の破壊態度：癌巣の浸潤程度、の4点につき総合的に評価し、病理組織学的分化度として表した。

結果として、高分化型に比し中等度分化型は声門上癌に多く、また頸部リンパ節転移率が高いという声門上癌の臨床病態に合致することとなった。なぜ声門上部において分化度の低い癌が多いかということは明らかでないが、佐藤³⁾ は声門上癌と声門癌とでは発癌の組織発生経路が異なると述べており、何らかの関係が推測される。

分化度を決定する際、癌組織の角化度と、細胞および核の異型度が相関しない場合があり⁴⁾、腫瘍全体の組織構築の状態をあわせて評価することが必要である。また、放射線や化学療法が行われている場合は、組織像に修飾が加わっており、細胞異型の評価が困難なことに注意が必要と思われた。

放射線照射と腫瘍細胞の変化については、大星ら⁵⁾、下里ら⁶⁾により詳細な検討が行われている。われわれの検討では、照射による著明な効果が現れるのは約40 Gyの段階であると考えられた。岡崎ら⁷⁾は、同じ頭頸部領域の扁平上皮癌である食道癌について40 Gy以上の照射が至適線量であるとし、井上⁸⁾は下咽頭癌について40 Gyの段階で、術前照射か根治照射か姑息照射かの判断を行うと述べている。

喉頭は放射線治療中あるいは治療後の生検がラリングマイクロスージェリーにより比較的容易であり、根治照射後の治癒判定のための生検は有効であると考えられる。しかし、本検討では放射線による腫瘍組織の変性消失はその表層部分から始まり、なお残存する癌細胞は深部に存在することが示唆された。ラリングマイクロスージェリーによる生検では、腫瘍部分を十分に深く採取しているか否かの判定は肉眼的に困難であり、たとえ病理学的診断がnegativeであっても、摘出標本の深さも考慮し、まだ増殖能を失っていない癌細胞の残存していることを念頭におくべきと思われる。

前田⁹⁾は放射線抵抗性癌の検討で、放射線治療後の腫瘍の深達度の特徴として、腫瘍の表面が壊死、潰瘍となって脱落したその深部に癌細

胞が、粘膜下、筋層内に残存していたと述べている。

放射線治療前の生検で、その腫瘍の放射線抵抗性を推測することができるならば、喉頭部分切除術の選択がひろがり、喉頭保存率の上昇、再発例の減少に寄与すると考えられる。しかし現時点では、生検による小切片では分化度の評価は可能だが、癌胞巢の浸潤様式、周囲結合組織の状態、反応性細胞浸潤の程度については、全摘大切片標本を用いて検討する必要があると思われる。

腫瘍に対する放射線の効果を決定する要因として、

- 1) 腫瘍細胞自体の放射線感受性
- 2) 腫瘍組織全体の放射線感受性
 - (a) 腫瘍の進展の程度
 - (b) 腫瘍内の血管分布
 - (c) 腫瘍内および周囲の結合組織増生
- 3) 生体側の宿主反応：特に細胞性免疫の関与、が諸家により報告されている^{5,6,9,10)}。

われわれも、角化度、浸潤様式、結合組織増生、反応性細胞浸潤について検討を加えた。

本検討で早期声門癌再発症例では、角化度の著明な症例が多かった。佐藤³⁾は放射線抵抗性癌の病理組織学的所見において、T1aまたはT1bの小腫瘍では組織学的に高分化型扁平上皮癌が疣状癌であると述べている。組織像の特徴として、変性した癌真珠の内部に生残した癌細胞が存在していた。

前田⁹⁾は、放射線抵抗性癌では簇出像の増加が特徴であると述べているが、本検討でも浸潤度は境界不明瞭な発育を呈する $\beta \sim \gamma$ がほぼ全例を占めていた。

腫瘍間質の重要な要素である結合組織成分は、支持組織としてばかりでなく、腫瘍細胞の放射線感受性に重大な影響を与えている¹⁰⁾。牧野¹¹⁾および小松崎¹²⁾は、胃癌および直腸癌放射線術前照射例の病理学的検討で、照射による癌間質結合組織を癌固間質と偶然間質との二種に分け、それらを組織化学的に染め分けている。その結果、照射例では非照射例に対し、癌固間質は癌実質を強く被覆し、結合組織細胞や膠原線維の増生が認められたと述べている。

われわれの検討でも、根治照射後の再発症例

では、結合組織の増生が高度なものが多く、非照射例に比し細胞浸潤が少ないという特徴が認められた。このような腫瘍周囲における結合組織増生は正常な血管構築を伴わないため、宿主反応としての炎症性細胞浸潤が起きにくいと推察され、治療抵抗性の一因を成しているものと考えられた。

V. 結 語

1) 当教室における喉頭癌症例333例につき、その病理組織学的分化度を検討したところ、声門上癌では約83%が中等度分化型であり、声門癌、声門下癌ではそれぞれ約84%、77%が高分化型扁平上皮癌であった。

2) 早期声門癌症例において、組織学的に放射線照射効果が現れるのは約40 Gyの段階であるが、根治照射後も、変性した癌組織の深部に残存する癌細胞がある場合があり、注意が必要と考えられた。

3) 早期声門癌局所再発症例の組織学的特徴として、角化は高度であり、浸潤度は $\beta \sim \gamma$ 、また腫瘍周囲の結合組織増生が高度で、宿主反応としての炎症性細胞浸潤が乏しいものが多く認められた。

なお、本論文の要旨は第44回日本気管食道科学会総会（1992年10月、東京）において発表した。

文 献

- 1) 食道疾患研究会編：食道癌取り扱い規約（第8版）、pp.31~58、金原出版、東京、1992。
- 2) Jakobsson, P. Å., Eneroth, C.M., Killander, D., et al.: Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiologica Therapy Physics Biol.*, 12: 1-8, 1973.
- 3) 佐藤武男：喉頭癌—その基礎と臨床—。p.104, p.192、金原出版、東京、1986。
- 4) 堀内淳一、大川智彦編：頭頸部腫瘍の放射線治療、pp.12-19、金原出版、東京、1993。
- 5) 大星章一、下里幸雄、板倉克明・他：癌放射線療法の病理。医学のあゆみ、61: 618-625, 665-671, 1967。
- 6) 下里幸雄、永井完治、池内駿之：腫瘍免疫と放射線治療—その基礎—。癌の臨床別冊癌放射線療法、pp.22-26、篠原出版、東京、1978。
- 7) 岡崎 篤、加藤真吾、野田正信・他：食道癌の治療成績向上に関する臨床的ならびに病理組織

日気食会報, 45 (5), 1994

- 学的検討. 日本医放会誌, 48: 995-1004, 1988.
- 8) 井上俊彦: 咽喉頭癌の放射線治療. 日本医事新報, 3465, 7-11, 1990.
- 9) 前田和雄: 放射線抵抗性喉頭癌の臨床病理組織学的研究. 日耳鼻, 82: 141-156, 1979.
- 10) 坂本澄彦, 佐久間貞行編: 医学のための放射線生物学, p.130, 秀潤社, 東京, 1985.
- 11) 牧野惟義, 上甲泰弘, 古畑 正・他: 胃癌術前照射組織の癌固有間質と偶然間質について. 癌の臨床, 20: 667-674, 1974.
- 12) 小松崎薫: 直腸癌術前照射における内視鏡学的, 病理組織学的研究. 東京医科大学雑誌, 50: 409-421, 1992.