喉頭内多発癌症例

小川 佳伸*, 松永 喬*, 宮原 裕*
田中 治*, 家根 旦有*, 上田 隆志*
鶴田 至宏**, 岡 亮***

Multicentric Cancer of the Larynx

Yoshinobu Ogawa, M.D.,* Takashi Matsunaga, M.D.,* Hiroshi Miyahara, M.D.,*
Osamu Tanaka, M.D.,* Katsunari Yane, M.D.,* Takashi Ueda, M.D.,*
Yoshihiro Tsuruta, M.D.,** and Ryo Oka, M.D.***

*Department of Otolaryngology, Nara Medical University, Nara,

**Department of Otolaryngology, Yao Municipal Hospital, Osaka, and

***Department of Otolaryngology, Nissei Hospital, Osaka

Among 126 patients with laryngeal cancer treated between September 1986 and August 1993 at Nara Medical University, we encountered six patients with multicentric cancer of the larynx. We statistically investigated the role of tobacco and alcohol consumption to determine the causal factors in these cases. We chose as controls 60 patients with laryngeal cancer who had received total laryngectomy without irradiation therapy from among the 126 patients with laryngeal cancer. We confirmed that these multicentric intralaryngeal lesions were non-continuous by examining whole organ serial sections. Tobacco consumption was highly related to the risk of multicentric cancer in the larynx ($p < 0.01$), while alcohol consumption was not related to the risk of such lesions.

Therefore, we conclude that synchronous secondary intralaryngeal lesions must not be overlooked and that the incidence of nonsynchronous secondary cancer of the larynx must be considered during follow-ups, when heavy-smokers are treated for laryngeal cancer by partial laryngectomy or irradiation therapy.

Key words : 多発癌, 喫煙, 飲酒, field cancerization

I. はじめに

近年喉頭癌の治療成績は安定し、その予後も比較的良好である。そのため最近では喉頭機能温存の治療についての検討が行われるようになった。しかし、機能温存治療後に局所再発を認

めることもあり、その一因として喉頭内多発癌も考えられる。そこで今回われわれは、喉頭内多発癌症例に対して連続大切片病理組織標本作製し、病理組織所見から多中心性発癌を確認した。そして患者の喫煙、飲酒歴との関係について調べ、機能温存治療における問題点を検討した。

II. 対象と方法

1986年9月より、1993年8月までの7年間に当科で加療し、経過を観察し得た喉頭扁平上皮

*奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室,**八尾市立病院耳鼻咽喉科,***日生病院耳鼻咽喉科

別刷請求: 〒634 奈良県橿原市四条町840

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科 小川佳伸

投稿受付: 1994年11月2日

癌新鮮例126例のうち、連続大切片病理組織標本で喉頭内に癌の多発を認めた6例を喉頭内多発癌症例とした。また喉頭全摘出術を受け多発癌病巣を認めず、術前に放射線治療を受けていない60例を対照群とした。

各症例の連続大切片病理組織標本を作製し、多発癌の存在部位および、それぞれの癌の進展の状態を検討した。喉頭内多発癌の病巣分類は吉野¹⁾の分類に従った。年齢、1日喫煙本数、Brinkman index、1日飲酒量、Sake index は、多発癌症例および対照群の全66例について手術担当医が直接患者に問診し調査した。

なお飲酒に関しては、各種酒類のアルコール量を日本酒に換算して1日飲酒量(合)を求め、1日飲酒量(合)に飲酒年数(年)を乗じたものを Sake index²⁾として表記した。

III. 結 果

1. 喉頭内多発癌症例の臨床像(表1)

1) 年齢

多発癌症例の治療開始時平均年齢は65.0歳であった。なお対照群の平均年齢は67.3歳で、両群間に有意差を認めなかった。

2) 病期

多発癌症例は、Stage IIが2例(症例1, 3), Stage IIIが1例(症例5), Stage IVが3例(症例2, 4, 6)と進行癌が多くを占めた(表1)。

3) 喉頭内多発癌の分類別頻度

喉頭内多発癌についての吉野¹⁾の分類によると(図1)、連続大切片病理組織標本で、病巣が声門上部と声門部に独立して認められるS-G type(図2)が3例(症例1, 3, 5)、いずれも声門上部に認められるS-S type(図3)が2

例(症例2, 6)、喉頭内にび漫性に広く進展しているdiffuse type(図4)が1例(症例6)であった。

4) 予後

症例4は、14ヵ月後に遠隔転移によって原病死した。症例6は、頸部リンパ節転移および肺

図1 喉頭内多発癌症例の分類

表1 喉頭内多発癌症例

No. of case	Age	Sex	Primary site	TNM classification (Stage)	Brinkman index	Sake index	Prognosis
1	66	M	Glottis	T2 (m) N0 (II)	2000	45	NED-57m+
2	62	M	Supra	T2 (m) N2c (IV)	2490	0	NED-56m+
3	54	M	Trans	T2 (m) N0 (II)	2040	0	NED-52m+
4	63	M	Supra	T3 (m) N2c (IV)	1200	120	DOD-14m
5	79	M	Supra	T3 (m) N0 (III)	1200	120	NED-31m+
6	66	M	Trans	T4 (m) N1 (IV)	2400	0	AWD-19m+

NED : no evidence of disease, DOD : dead of disease, AWD : alive with disease.

図2 症例1 (S-G type)
喉頭蓋喉頭面と声帯部に連続性のない病変が認められる (矢印)。

への遠隔転移があり、現在担癌生存中である。他の4症例は、最長57カ月間、最短31カ月間、非担癌生存中である。

2. 喫煙との関係

1日喫煙量は、多発癌症例で 45 ± 18 (本)、対照群で 25 ± 14 (本)であり、Brinkman index は、多発癌症例で 1888 ± 567 、対照群で 1026 ± 748 であった(図5)。

1日喫煙量およびBrinkman index において多発癌症例のほうが高値であり、対照群との間に1%未満の危険率で有意差を認めた(unpaired Wilcoxon's test)。

3. 飲酒との関係

1日飲酒量は、多発癌症例で 1.0 ± 1.3 (合)、対照群で 1.1 ± 1.9 (合)であり、Sake index は、多発癌症例で 47.5 ± 58.8 、対照群で 42.4 ± 77.2 であった(図6)。

1日飲酒量およびSake index において、多発癌症例と対照群の間に有意差は認められな

図3 症例6 (S-S type)
喉頭蓋喉頭面と仮声帯に連続性のない病変を認める (矢印)。

った(unpaired Wilcoxon's test)。

IV. 考 察

近年喉頭癌患者の治療成績は安定し、予後は比較的良好となっている。そのため患者のQOLの向上をめざして、音声温存のための放射線治療はもちろんのこと、喉頭部分切除術(以下部切)を積極的に行う施設が増加している。しかし部切後の局所再発率は、Laccourreye ら³⁾によると15.6%(65/416)、Soo ら⁴⁾によると15.4%(12/78)、Kaiser ら⁵⁾によると17.0%(46/271)、Nikolaou ら⁶⁾によると16.7%(11/66)と比較的高率である。そのため手術適応については十分注意を払う必要がある。そこでわれわれは、部切後の局所再発の原因の一つとして、喉頭内多発癌も重要な因子であると考え、喉頭癌患者において喉頭内に多中心性発癌をきたす因子について検討を加えた。

従来より喉頭、気管、咽頭、食道は、upper

aerodigestive tract と総称され、この部位に重複癌の発生が多いことが知られている^{7,8)}。Franco ら⁹⁾ は、この部位に第1癌が発生した場合、関連部位に第2癌が発生する頻度は、通常

図4 症例4 (Diffuse type)
仮声帯から喉頭蓋喉頭面の広い範囲にかけて病変を認める(矢印)。一部右梨状陥凹部にまで病変の進展を認めた。

の10.7倍に達すると報告している。この原因の1つとして、従来より“field cancerization”の概念が唱えられている¹⁰⁻¹²⁾。つまり発癌は、突然一部の細胞が癌化を始めるのではなく、多くの細胞が外的因子等の刺激によって発癌の方向に向かっており、発癌部位の周囲組織は、同様の刺激を受けているため、やはり発癌傾向にあるという概念である。このことについて小林¹³⁾は、368例の摘出喉頭について検討し、141例(38.3%)に浸潤癌周囲の粘膜に上皮内癌を認めたとしている。またそのうちの23例(6.3%)については、浸潤癌から10 mm 以上離れて上皮内癌が存在したと報告している。

一方、Davidson ら¹⁴⁾ は MOHS (microscopically oriented histologic surgery) を用いて頭頸部腫瘍の手術を行い、70%の症例に主病巣から10 mm 離れて顕微鏡的に確認可能な病変を認めたとしている。しかしこの病変は、粘膜下や神経周囲等の浸潤に対して組織学的に抵抗の弱い部分を経て連続的に形成されたものであり、小林とは異なり、“field cancerization”については否定的な見解を述べている。しかし、重要なのは、この2つの報告とも喉頭内において、癌の主病変の周囲にかなりの割合で肉眼では判別しえない癌病変が存在するとしていることである。

それでは、いかなる患者の喉頭内に癌が多発

図5 喫煙との関係

図6 飲酒との関係

するのであろうか。従来より喉頭の発癌にかかわる様々な因子については、多くの報告がある¹⁵⁻¹⁷⁾。しかし喉頭内の多中心性発癌の危険因子について言及した報告は少ない。そこでわれわれは、6例の喉頭内多発癌症例と年齢の背景因子がほぼ等しい60例を対照群として、喫煙と飲酒の多中心性発癌に与える影響について検討した。今回対照群を放射線治療を受けていない症例に限って検討したのは、放射線自体に癌を惹起する可能性が報告されているためである¹⁸⁾。

その結果、喫煙については、1日喫煙量（多発癌 対 対照群, 45±18対25±14）、Brinkman index（多発癌 対 対照群, 1888±567対1026±748）とも多発癌症例が高値であり、対照群との間に1%未満の危険率で有意差を認めた。一方、アルコールについては、1日飲酒量、Sake indexとも多発癌症例と対照群の間に有意差は認められなかった。以上の結果から、喉頭癌患者の中でも高度喫煙者（1日喫煙本数が多い症例と Brinkman index が高い症例の双方）は、喉頭内で癌が多発する可能性の高いことが示唆された。そのため高度喫煙者に対して部切等の機能を温存する治療を行う場合には、常に多発癌の可能性を念頭におき、治療に当たる必要がある。また術後の経過観察時においても時間を経て、残存喉頭組織から発癌をきたす可能性も

十分考えられ、嚴重な経過観察が必要と思われる。

今回は、症例数の関係で喫煙と飲酒の影響を独立させて検討することができなかった。Maier ら¹⁹⁾や De Stefani ら²⁰⁾が述べているように、喫煙と飲酒が相互に及ぼす影響は、相加的ではなく相乗的であると考えられ、われわれの求めた喉頭内多中心性発癌の危険因子としての喫煙は、飲酒によって多分に修飾されていると考えられる。そのため今後、さらにこの2つの因子を独立して検討する必要があると思われる。

V. まとめ

1986年9月より7年間に当科で経験した6例の喉頭内多発癌症例について喫煙と飲酒が喉頭内多中心性発癌に及ぼす影響を検討し、以下の結果を得た。

1) 喉頭内多中心性発癌に対して高度喫煙（1日喫煙本数および Brinkman index）は、危険因子の一つと考えられた。

2) 喉頭内多中心性発癌に対して飲酒（1日飲酒量および Sake index）は、それほど強く影響していなかった。

3) 高度喫煙歴を有する喉頭癌症例に対して部切等の治療を選択する場合は、喉頭内多発癌の有無に留意し、癌を見逃さないようにするこ

とはもちろんのこと, 残存喉頭組織に異時性に発生する癌にも十分注意を払って経過観察を行う必要がある。

なお本論文の要旨は, 第45回日本気管食道科学会総会 (1993年11月29日, 佐賀市) にて口演した。

文 献

- 1) 吉野邦俊: 喉頭癌発生母地に関する臨床病理組織学的研究—とくに喫煙の喉頭に及ぼす影響について—. 日耳鼻, 90: 741-754, 1987.
- 2) 宮原 裕, 佐藤武男: 頭頸部悪性腫瘍の発癌要因(第3報)—喫煙, 飲酒の影響に関する臨床的検討—. 日耳鼻, 84: 233-238, 1981.
- 3) Laccourreye, O., Weinstein, G., Brasnu, D., et al.: Vertical partial laryngectomy: A critical analysis of local recurrence. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 100: 68-71, 1991.
- 4) Soo, K.C., Shah, J.P., Gopinath, K.S., et al.: Analysis of prognostic variables and results after supraglottic partial laryngectomy. Am. J. Surg., 156: 301-305, 1988.
- 5) Kaiser, T.N., Sessions, D.G., and Harvey, J. E.: Natural history of treated T1N0 squamous carcinoma of the glottis. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 98: 217-219, 1989.
- 6) Nikolaou, A., Daniilidis, J., and Fountzilias, G.: Supraglottic laryngectomy: Experience with 66 patients over 20 years. J. Laryngol. Otol., 107: 813-816, 1993.
- 7) Franco, E.L.: Multiple cancers of the upper aero-digestive tract. The challenge of risk factor identification. Cancer Lett., 60: 1-8, 1991.
- 8) Gluckman, J.L., Crissman, J.D., Cincinnati, O. H., et al.: Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. Laryngoscope, 93: 71-74, 1983.
- 9) Franco, E.L., Kowalski, L.P., and Kanda, J.L.: Risk factor for second cancers of the upper respiratory and digestive systems. J. Clin. Epidemiol., 44: 615-625, 1991.
- 10) Miyahara, H., Yoshino, K., Umatani, K., et al.: Multiple primary tumors in laryngeal cancer. J. Laryngol. Otol., 99: 999-1004, 1985.
- 11) Amichetti, M., and Savino, M.: Second oesophageal cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Cancer J., 2: 109-111, 1988.
- 12) 馬谷克則, 鶴田至宏, 吉野邦俊・他: 下咽頭・頸部食道癌における多中心性発がん. 耳鼻臨床, 78: 73-85, 1985.
- 13) 小林玲子: 喉頭の浸潤癌周辺粘膜にみられる上皮内癌. 耳鼻, 24: 710-722, 1978.
- 14) Davidson, T.M., Haghighi, P., Astaria, R., et al.: Microscopically oriented histologic surgery for head and neck mucosal cancer. Cancer, 60: 1856-1861, 1987.
- 15) Muscat, J.E., and Wynder, E.L.: Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. Cancer, 69: 2244-2251, 1992.
- 16) Freudenheim, J.L., Graham, S., and Marchall, J.R.: Diet, smoking, and alcohol in cancer of the larynx. A case-control study. Nutr. Cancer, 17: 33-45, 1992.
- 17) La Vecchia, C., Negri, E., D'Avanzo, B., et al.: Dietary indicators of laryngeal cancer risk. Cancer Res., 50: 4497-4500, 1990.
- 18) 馬谷克則, 佐藤武男, 吉野邦俊・他: 頭頸部における放射線誘発癌(第3報). 日気食会報, 40: 313-319, 1989.
- 19) Maier, H., Dietz, A., Gewelke, U., et al.: Role of chronic alcohol consumption as risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngo. Rhino. Otol., 69: 505-511, 1990.
- 20) De Stefani, E., Correa, P., Oreggia, F., et al.: Risk factor for laryngeal cancer. Cancer, 60: 3087-3091, 1987.