喉頭白色病変の臨床および病理組織学的研究

高橋 裕子, 吉原 俊雄
高山 幹子, 石井 哲夫

A Clinicopathological Study of White Lesions in the Larynx

Yuko Takahashi, M.D., Toshio Yoshihara, M.D.,
Mikiko Takayama, M.D., and Tetsuo Ishii, M.D.

Department of Otolaryngology, Tokyo Women's Medical College, Tokyo

White lesions of the larynx should be diagnosed and treated carefully from the clinical and pathological point of view. Fifty-three patients with white lesions of the larynx who were not diagnosed as having carcinoma were treated surgically in our hospital between 1986 and 1993. The ratio of males to females was 7.8:1, with most patient in their fifties. About 70% of the patients were smokers and 86% were drinkers. 90% had lesions in the vocal cords, equally on both sides. All of the patients were treated by laryngomicrosurgery under general anesthesia and examined pathologically. Seventeen cases (32%) displayed dysplasia and two cases (3.8%) showed a malignant change. White lesions of the larynx should, therefore, be regularly checked and re-biopsies undertaken when necessary.

Key words : 喉頭白色病変, 病的角化, dysplasia, 癌化

I. はじめに

喉頭白色病変は、臨床的には白斑症, 角化症, ロイコプラキーなどと呼ばれ, 病理組織学的には病的角化の程度や異形成所見 (dysplasia) の有無など, 診断医により表現方法は多種多様で統一されていない。よってその診断の受けとめ方, 今後の治療の方針など, 苦慮することが多い疾患でもある。

今回われわれは、当教室で経験した喉頭白色病変について、臨床および病理組織学的に検討を加えたので、ここに報告する。

II. 対 象

対象は、1986年1月から1993年12月までの8

年間に、当教室でラリngoマイクロサージャリーを施行し、初回病理組織検査で喉頭癌および carcinoma *in situ* と診断されたものを除く喉頭白色病変の53例について、臨床および病理組織学的検討を行った。

III. 結 果

1. 性別および年齢

男性47例, 女性6例の計53例で、男女比は7.8対1だった。年齢は30歳から74歳までの平均 54.0 ± 11.2 歳で、男性は50歳代と60歳代がもっとも多く、ついで40歳代が続き、女性は50歳代が最も多かった (図1)。

2. 主訴および病悩期間

主訴は嗄声が最も多く、咽喉頭違和感, 咽喉痛と続くが、異常な呼吸音, 鼻閉, 自覚なしなど、咽喉頭の異常は自覚されずに偶然喉頭白色病変が発見された症例もあった (表1)。

病悩期間は1カ月以内が約3割, 3カ月以内

東京女子医科大学耳鼻咽喉科学教室
別刷請求: 〒162 東京都新宿区河田町8-1
東京女子医科大学耳鼻咽喉科 高橋裕子
投稿受付: 1996年1月30日

図1 性別および年齢

表1 主訴(一部重複) (n=53)

嗄 声	42例 (76.4%)
咽喉頭違和感	7 (12.7)
咽 頭 痛	3 (5.5)
異常な呼吸音	1 (1.8)
鼻 閉	1 (1.8)
自覚なし	1 (1.8)

表2 病悩期間 (n=53)

～1 カ月	15例 (28.3%)
～3 カ月	19 (35.8)
～6 カ月	8 (15.1)
6 カ月～	8 (15.1)
な し	3 (5.7)

で6割を超すが、なかには10年たっている例もあった(表2)。

3. 嗜 好

喫煙歴のある例は37例、ない例は16例で、Brinkman 指数が400未満は10例、400以上は27例であった。Brinkman 指数の最高は1600であった。アルコール歴のある例は46例で、ない例は7例であった(表3)。

4. 病変部位

患側は、右側17例、左側24例、両側が12例だった。部位別では声帯が最も多く、仮声帯と後交連は各2例、披裂部は1例であった。声帯の内訳は、多い順に声帯前方1/3、後方1/3、中央1/3、前中1/3にまたがる例、全長にわたるものであった(表4)。

5. 病理組織学的所見

初回病理組織検査は全例全身麻酔下でラリノグマイクロスージャリーが施行された。採取組

表3 嗜好 (n=53)

1. 喫煙歴	
あり	37例 (69.8%)
Brinkman 指数 (タバコ本数/日×年)	
～399	10例 (18.9%)
400～	27例 (50.9%)
なし	16例 (30.2%)
2. アルコール歴	
あり	46例 (86.8%)
なし	7例 (13.2%)

表4 病変部位 (n=53)

1. 患側	右側	17例 (32.1%)
	左側	24 (45.3)
	両側	12 (22.6)
2. 部位	声帯	48例 (90.5%)
	前方1/3	18例
	前中1/3	6
	中央1/3	9
	後方1/3	12
	全体	3
	仮声帯	2例 (3.8%)
	後交連	2 (3.8)
	披裂部	1 (1.9)

表5 病理組織学的所見 (n=53)

病的角化所見	重複あり
hyperkeratosis	18例
parakeratosis	9
dyskeratosis	8
acanthosis	32
basal/parabasal cell の増生	14
異形成 (dysplasia) 所見	
dysplasia なし	36例 (68.0%)
mild dysplasia	8 (15.1)
moderate dysplasia	4 (7.5)
severe dysplasia	5 (9.4)

織片をホルマリン固定し、ヘマトキシリン-エオジン染色した標本について光学顕微鏡下に検討した。病的角化所見については、hyperkeratosis 18例、parakeratosis 9例、dysperatosis 8例、acanthosis 32例、basal/parabasal cell の増生14例と、種々の結果が得られた。また異形成(dysplasia)所見からは、所見なし36例、mild

図2 再発例と臨床経過について (cis: carcinoma in situ)

dysplasia 8 例, moderate dysplasia 4 例, severe dysplasia 5 例であった (表5)。

6. 治療

喉頭白色病変は、当科では原則的に全身麻酔下にラリngoマイクロサージャリーを施行している。ここ数年は術中に迅速病理組織検査を行い、結果によりただちに炭酸ガスレーザーで焼灼する症例も増加してきている。しかし迅速病理組織検査に提出可能な大きさの組織が採取できない場合や、迅速病理組織検査の結果とホルマリン固定標本での組織検査の結果が異なることもあり、ルーチン化した方法ではない。また初回は組織採取のみで再発した症例で、迅速病理組織検査で喉頭癌と診断されなかった場合には、炭酸ガスレーザー焼灼が施行されている。

7. 再発症例

再発した症例は53例中20例あり、このうち再発非癌化例は18例、再発癌化例は2例であった。これらの症例の一部の経過を提示する (図2)。

症例1は、64歳男性で嗄声を主訴に他院を受診し精査を受け、ロイコプラキーと診断されたため当科を紹介された症例である。初診は1992年7月4日で、左声帯前方1/3にやや隆起した白色病変を認めたが、声帯の可動性は正常だった。7月20日全麻下でラリngoマイクロサージャリーを施行し、前交連には病変がかかっていることを確認し、白色部も含めて切除した (図3)。

初回病理組織は basal/parabasal cell の肥

図3 症例1の初回ラリngoマイクロサージャリーの術中写真
左声帯前方1/3にやや隆起した白色病変を認める。

厚、延長を特徴とする severe dysplasia だった (図4)。10カ月後外来経過中に同部に再発を認め、組織検査で mild dysplasia (図5) だったが、さらにその2カ月後肉眼的に急速に発育し、軽度呼吸困難も伴ってきたため、緊急入院、気管切開後再組織検査を行い、squamous cell carcinoma と診断された (図6)。

⁶⁰Co を74.5 Gy 照射したが、照射終了後より続く仮声帯の腫脹がさらに著明になった8カ月後再発を確認し、喉頭全摘出術を行った。しかし、術後5カ月で気切口から気管分岐部に至る気管内に再発し、死亡した。初回、2回目の組織を再検討したが、いずれの組織も癌とするには所見が乏しいとの病理医の診断も得て、白色

図4 症例1の初回生検病理組織所見
severe dysplasiaを示す(H-E, ×200)。

病変部が癌化したものと結論した。

症例2は、73歳男性で、嗄声を主訴に受診した。初回病理組織検査で dyskeratosis と診断され、12カ月後に再発して squamous cell carcinoma と診断され、⁶⁰Co を66 Gy 照射した。6年後の現在再発は認められない。

症例3は65歳男性で、嗄声を主訴に受診した。右声帯前方1/3に隆起した白色病変を認め(図7)、初回病理検査で severe dysplasia と診断された。7カ月後再発し、再検査にて同様に severe dysplasia であったため、炭酸ガスレーザーで焼灼した。21カ月後、病変部位の白色変化が認められるものの現在経過観察中である。

症例4は64歳男性で、鼻閉を主訴に受診し、偶然に左声帯中央1/3に平坦な白色病変を指摘された(図8)。初回病理検査で keratosis と診断されたが、15カ月後再発したため再検査を施行し、carcinoma *in situ* (図9) と診断され、炭酸ガスレーザーで焼灼した。その8カ月後に再発し、検査を予定していたが肉眼下、自然消失し現在嚴重に経過観察中である。

以上4例も含めた再発症例は、いずれも Brinkman 指数が400以上の症例で、術後の禁煙

図5 症例1の2回目生検の病理組織所見
mild dysplasiaを示す(H-E, ×200)。

図6 症例1の3回目生検の病理組織所見
squamous cell carcinomaと診断される(H-E, ×200)。

図7 症例3の初回ラリノマイクروسার্ジャリーの術中所見
右声帯前方1/3に隆起した白色病変を認める。

が守られていなかった。

IV. 考 察

喉頭白色病変とは、臨床的にはロイコプラキ

図8 症例4の初回ラリngoマイクロサージャリーの術中所見
左声帯中央1/3に平坦な白色病変を認める。

図9 症例4の2回目生検の病理組織所見
carcinoma in situ と診断される (H-E, ×400)。

一、喉頭角化症、喉頭硬皮症 (pachydermia) などと呼ばれているが、病理組織学的には喉頭過形成症 (epithelial hyperplasia) として取り扱われている。さらに、一部の症例では癌化することもあり、その取扱いは慎重に行われている。しかし、病理所見に対する診断の多様性や、癌化の可能性を強く示す表現など、治療方針に苦慮する症例も少なからず経験する。

epithelial hyperplasia に共通する病理学的所見について、Barnes¹⁾ は14項目の病理所見をあげ、またその中でも悪性化する可能性の高い特徴的な所見もあげている。

進ら²⁾ は、epithelial hyperplasia の病理組織学的分類を試み、臨床に即したわかりやすい分類として hyperplasia without atypia, dysplasia, carcinoma の3つに分類し、提唱している (表6)。この分類法に従って検討された研究

表6 Epithelial Hyperplasia の病理組織学的分類
(進らの分類²⁾ より引用)

1. Hyperplasia without atypia
 - a. without basal cell hyperplasia
 - b. with basal cell hyperplasia
2. Dysplasia
 - a. low grade
 - b. high grade
3. Carcinoma
 - a. carcinoma in situ
 - b. invasive carcinoma

も多い。しかし各施設の病理医によって組織学的基準が多少とも異なることがあり、臨床医と病理医との統一見解は提示されておらず、いまだに課題の残されている疾患概念といえる。

治療法であるが、保存的治療については音声治療、吸入療法、薬物療法、禁煙が一般的に行われている。これは保存的治療により白色病変あるいは随伴する炎症などがある程度軽快する例があるからである²⁾。

佐藤ら³⁾ は、病変が軽度であれば経過観察を行いながら保存的治療を行えば、約半数の病変は治癒し、さらに喫煙者には禁煙を指導することにより治癒率は高まり、観察期間は2カ月を目安として、病変に変化のない例は手術的治療を考えると報告している。

中之坊ら⁴⁾ は白色病変周囲に炎症所見を認め、病変も比較的小さいものが適応であるとし、保存的治療に反応しない例や異形成所見の見られる例では積極的に手術療法を行うべきだと述べている。

手術的治療については、原則的に全身麻酔下にラリngoマイクロサージャリーを施行し、症例により炭酸ガスレーザー焼灼術が施行されている²⁻⁴⁾。生検はメスで上皮の基底層を含めて切除した後、声帯靱帯が露出する深さまでレーザーで蒸散することが薦められている。

レーザー焼灼の長所は、出血を減らし、癌組織の播腫を防止することが可能である⁵⁾、音声学的には術後の声帯振動への影響が軽度である⁶⁾と報告されている。短所については、術後白苔の付着が起り、炎症所見の残存を様々な程度で認めながら約1カ月前後で消失するが、

表7 喉頭白色病変（癌を含まず）の癌化率
（本邦報告例）

藤巻ら ⁷⁾	(1971)	3.3% (1/30例)
小林 ⁸⁾	(1977)	11.8% (4/34)
中之坊ら ⁴⁾	(1991)	5.9% (3/51)
佐藤ら ³⁾	(1993)	7.7% (7/91)
自験例	(1993)	3.8% (2/53)

声帯の部分的あるいは全体的な萎縮を残す例も中にはある⁶⁾という報告もある。

今回のわれわれの症例は、全例全身麻酔下でのラリngoマイクロサージャリーを施行し、症例によりレーザー焼灼を行った。レーザー焼灼を行った例は術後数カ月にわたり、局所に白苔が付着するために再発かどうかの判断に迷った症例もあった。再発を疑った場合には、レーザー手術後の局所判定の難しさもあるので、積極的な再検査を考えなくてはならない。

喉頭白色病変の癌化率について過去の報告を表7にまとめた^{3,4,7,8)}。ここでは白色病変の中に癌は含まれていない。ばらつきはあるものの10%前後である。ちなみに白色病変の中に癌が含まれている統計では、進ら²⁾は20% (7/35例)、都ら⁹⁾は7.7% (7/91例)であった。自験例では、癌化症例は53例中2例3.8%であった。短期間の生検で癌を発見した場合に、短期間で癌化したと考えるか、あるいは初期より癌とそうでない病変が混在していて、偶然癌でない部位を採取していたのかは疑問である。松村ら¹⁰⁾は、mild dysplasiaは短期間で癌化することはないが、moderateおよびsevere dysplasiaでは嚴重経過観察、再検を要し、特にsevere dysplasiaではpara cancerの可能性もあると述べている。

喉頭白色病変では、定期的な診察と、積極的な組織の再検査とともに、患者自身への啓蒙も必要であると思われた。

V. まとめ

1986年1月から1993年12月までの8年間に、東京女子医科大学耳鼻咽喉科でラリngoマイクロサージャリーを施行し、初回病理組織検査で喉頭癌およびcarcinoma *in situ*と診断されたものを除く喉頭白色病変の53例（男性47例、女

性6例）について、臨床および病理組織学的検討を行った。

1) 男女比は7.8対1で、男性は50, 60歳代に、女性は50歳代に最も多かった。

2) 主訴は嗄声が多く、3カ月以内に受診したのは60%を超えていた。喫煙歴のあるのは約70%で、その半分はBrinkman指数400を超えていた。アルコール歴は86%にあった。

3) 病変は90%は声帯で、患側に左右差はなかった。初回病理検査では種々の病的角化所見を認め、異形成所見はその約3割に認めた。

4) 初回組織検査の際、組織の切除のみでなく炭酸ガスレーザー焼灼も併用するようになった。しかし、術後の腫脹のために再発の有無が不明な場合は、積極的に再検査を行うことが必要と思われた。

5) 自験例での癌化症例は53例中2例3.8%であった。

本論文の要旨は第45回日本気管食道科学会総会(1993年、佐賀市)において口演した。

文 献

- 1) Barnes, L.: Surgical Pathology of the Head and Neck (vol. 1), pp.299-311, Marcel Dekker, Inc., New York, 1985.
- 2) 進 武幹, 平出芳生, 平野 実・他: 喉頭のepithelial hyperplasia—臨床的ならびに病理組織学的研究. 耳鼻臨床, 73: 767-782, 1980.
- 3) 佐藤公則, 坂口伸治, 吉田哲二・他: 喉頭上皮過形成症の臨床統計と治療. 耳鼻臨床, 補62: 39-46, 1993.
- 4) 中之坊学, 田辺哲也, 北原 聡・他: 喉頭白色病変の臨床的検討. 日気食会報, 42: 317-322, 1991.
- 5) 松尾浩一, 進 武幹, 富田まり子・他: 喉頭腫瘍性疾患におけるCO₂ laserによる治療経験. 耳鼻, 31: 395-400, 1985.
- 6) 進 武幹, 渡辺 宏, 前原法文: 喉頭のepithelial hyperplasia. 耳鼻臨床, 82: 1-11, 1989.
- 7) 藤巻竜枝, 岸 澄子, 山口直弘: 喉頭の前癌状態について. 東女医大誌, 41: 703-711, 1971.
- 8) 小林嘉和子: 喉頭角化症（喉頭前癌状態）の臨床的ならびに組織学的研究. 日耳鼻, 23: 44-57, 1977.
- 9) 都 南龍, 南 仁成, 前原法文・他: 声帯の白色病変の臨床的および病理組織学的研究. 日気食会報, 44: 411-418, 1993.
- 10) 松村祐二郎, 中島 格: 喉頭癌とdysplasia. JOHNS, 4: 1241-1245, 1988.