喉頭室粘膜の扁平上皮化生について ——とくに発癌母地に関する臨床病理学的研究——

群馬大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：亀井民雄教授）

路 波

SQUAMOUS METAPLASIA OF THE MUCOSA OF THE HUMAN LARYNGEAL VENTRICLE: A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY WITH REFERENCE TO THE POSSIBILITY OF DE NOVO CARCINOGENESIS

BO LU

Department of Otolaryngology, Gunma University School of Medicine, Maebashi

Primary carcinomas are rarely encountered in the laryngeal ventricle of Morgagni. They are classified into the subgroup of supraglottic laryngeal carcinoma in the TNM classification system of malignant tumors. However, detailed investigations have not hitherto been made on the possible occurrence of carcinomas in this region of the larynx. To find out whether the laryngeal ventricle could be the site of carcinogenesis, the author examined squamous metaplasia in the mucosal epithelium of 60 human laryngeal ventricles which were taken from 38 larynges removed operatively from patients with laryngeal carcinoma (14 cases), hypopharyngeal carcinoma (20 cases), carcinoma of the upper esophagus (two cases), tracheal carcinoma (one case) or thyroid carcinoma (one case). The patients consisted of 31 males and 7 females, with an age distribution of 44 to 80, average 62.7. The laryngeal ventricles were selected for investigation only when they did not show any carcinomatous invasion macroscopically. Macroscopic observations were performed after gross staining with pyronin Y, which permits differentiation of squamous metaplasia from respiratory epithelia. Tissues were embedded in paraffin, sectioned serially and stained with hematoxylin and eosin. The clinical records of the patients were also made.

The results are summarized as follows:

1. Squamous metaplasia of the stratified ciliated epithelium was found in 38 out of 60 specimens (63%) of the laryngeal ventricles examined.
2. The metaplasia seemed to be precipitated by smoking or exposure to radiation, along with aging.
3. The incidence and extent of metaplasia of the ventricular mucosa depended on the disease entity which had necessitated total laryngectomy, and the metaplasia was most prominent in cases with the supraglottic type of laryngeal carcinoma.
4. The metaplastic epithelium was occasionally associated with hyperplasia or dysplasia of the epithelium.
5. Microinvasive carcinoma was found in one laryngeal ventricle with severe metaplasia.

These findings suggested a possible *de novo* carcinogenic process in the laryngeal ventricle through squamous metaplasia of the respiratory epithelium. From this observation, the author proposes to call carcinoma of this region of the larynx the ventricular type of laryngeal carcinoma.

I 緒 言

従来の研究では喉頭室は声帯ヒダの部位を除いて、安定した多列纖毛（円柱）上皮で覆われ、室の深部へは扁平上皮化生が進展しないと考えられていた^{1)~5)}。しかし、臨床的には喉頭室を中心に上下に浸潤する癌の存在は古くから知られており、しかも喉頭癌のほぼすべて（95%以上）が扁平上皮癌であることから^{6)~9)}、喉頭室に原発する癌が存在し、しかもそれが多列纖毛上皮から扁平上皮化生を経て発癌するであろうことが考えられてきた⁶⁾⁹⁾。

喉頭室から発生する癌についてはこれまで論議があり、1929年 Kahler¹⁰⁾はこれを Fränkel に従い、Carcinoma ventriculare と呼び、まれに発生すると記述した。1961年 McGavran ら¹¹⁾は transglottic carcinoma と呼び、喉頭癌の26%（96例中25例）に認めたと述べている。UICC の喉頭癌分類¹²⁾では特別な名称は用いず、他方、1963年 Leicher¹³⁾は喉頭室に発生する癌の存在を認め、これを声門上部癌に分類した。1973年 Olofsson ら¹⁴⁾は、喉頭室に発生する癌の原発部位の同定が困難なため、multiregional carcinoma と分類している。なお、中国ではこれらの癌に対して一般に跨声門癌、超声門癌と呼び、他方本邦では喉頭室癌¹⁵⁾と呼ばれることがある。一方、佐藤⁴⁾は喉頭癌の10%以上を喉頭室原発癌と認め、混合型と呼び、これをさらに発癌部位の相違により、前混合型（喉頭室前壁より発生）と側混合型（主として室の後壁に近い部分から発生）に細分類している。しかし、臨床的には早期癌の診断は困難であるので、一般にその正確な発癌部位は不明な場合が多い。

以上より、本研究では喉頭室に原発する癌の発癌に至る過程を解明することを主目的に、喉頭室における扁平上皮化生について病理組織学的検討を行った。

II 研究材料および方法

A 材料

材料は、下記疾患による38例の喉頭全摘出手術の際に得られた喉頭部左右半部計60側の形態学的に喉頭室に癌を認めない喉頭室を用いた。すなわち喉頭癌14例（16側）、下咽頭癌20例（36側）、頸部食道癌2例（4側）、気管癌1例（2側）、甲状腺癌1例（2側）である。症例の構成は表1のごとくである。年齢は44—80歳（平均62.7歳）、性別は男31例、女7例であり、喫煙習慣および放射線照射歴の有無は表1のごとくである。なお、抗腫瘍化学療法歴のあるものはいない。

表1 症例一覧表

年齢	性別	臨床診断	喫煙習慣	放射線照射歴
72	男	喉頭癌(声門上部)	有	無
45	男	喉頭癌(声門上部)	有	無
64	女	喉頭癌(声門上部)	有	無
61	男	喉頭癌(声門上部)	有	有
48	男	喉頭癌(声門上部)	有	有
64	女	喉頭癌(声門上部)	有	有
66	男	喉頭癌(声門部)	有	無
57	男	喉頭癌(声門部)	有	無
69	男	喉頭癌(声門部)	有	無
70	男	喉頭癌(声門部)	有	無
66	男	喉頭癌(声門部)	有	無
72	男	喉頭癌(声門部)	有	有
50	男	喉頭癌(声門部)	有	無
59	女	喉頭癌(声門下部)	無	無
50	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	有
66	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	有
79	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	無
52	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	無
71	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	無
46	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	無
74	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	無
80	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	有
44	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	無
65	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	有
65	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	有
68	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	有
61	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	有
65	男	下咽頭癌(梨状陥凹部)	有	有
80	女	下咽頭癌(輪状軟骨後部)	無	無
76	女	下咽頭癌(輪状軟骨後部)	無	無
68	女	下咽頭癌(輪状軟骨後部)	有	無
58	男	下咽頭癌(輪状軟骨後部)	有	有
54	男	下咽頭癌(咽頭後部)	有	無
47	男	下咽頭癌(咽頭後部)	無	有
61	男	頸部食道癌	有	有
60	女	頸部食道癌	無	有
60	男	気管癌	有	無
68	男	甲状腺癌	無	無

B 方法

1. ピロニンY染色法(Watt¹⁶⁾)による扁平上皮化生の肉眼的観察

喉頭室粘膜の扁平上皮化生（以下、化生と略）の肉

図1 喉頭室における扁平上皮化生の進展度分類

眼的観察のため、喉頭全摘手術標本のピロニンY染色を行った。すなわち、摘出された喉頭を輪状軟骨後部正中で矢状切離を行い、喉頭を左右に開いた後、素早く水洗して粘液を除去し、10%または20%ホルマリン液で1週間固定した後、Watt⁽⁶⁾の方法に従い4%ピロニンY水溶液による染色(1分間)を行った。ただし、喉頭室の前上方にさらに深く陥入する喉頭小嚢があるので、この部の染色を完全なものとするため、染色前に喉頭室の前端(前連合)と後端で垂直に分割して喉頭室を指で押し広げつつ、ピロニンY水溶液中に喉頭標本を浸して染色した。染色後、余分な色素を流水中で除去し(1分間水洗)、直ちに喉頭室粘膜の観察を行った。この染色法により多列纖毛上皮は赤染され、他方、扁平上皮は未染のまま残り、両者の鑑別が容易にできる。

2. 組織学的観察

次に喉頭室粘膜の光学顕微鏡の観察を行った。このため、喉頭室標本を垂直方向に4分割してパラフィン包埋を行い、4—6 μ mの厚さで段階的に連続大切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン(以下HE)染色を

行った。

これらの観察に基づき喉頭室粘膜における化生の地図を作成し、化生の進展度に従い喉頭室の化生の型を次の4型に分類した(図1)。

a. 無化生型：喉頭室がすべて多列纖毛上皮で覆われているもの。ただしここで喉頭室とは、それぞれ仮声帯遊離縁(上壁)、および声帯遊離縁(下壁)を結ぶ部位から、喉頭室最深部までの距離の1/3以上深部に属する腔とした。

b. 部分化生型：多列纖毛上皮が喉頭室の入口部より侵食され、化生が喉頭室の深部へ向かって進展しているが、喉頭室の内半部には達していないもの。これをさらに化生の進展方向に従って、次の4型に分類した。

i. 全周型：化生が全周からほぼ同程度に進展。

ii. 下壁型：化生が主として声帯の中央部から進展。

iii. 後下壁型：化生が主として声帯の後方および室の後壁から進展。

iv. 前下壁型：化生が主として声帯の前方および

図2 無化生型 (66歳 男性, 梨状陥凹型下咽頭癌)

喉頭室 (VL) がすべて多列絨毛上皮で覆われている。FC 仮声帯 VC 声帯 (HE 染色, $\times 12$)

図3 部分化生型 (64歳 女性, 声門上部喉頭癌)

声帯縁 (VC), および化生した仮声帯縁 (FC) より, 化生が喉頭室 (VL) の深部へ向かって進展しているが, 室の内半部には達していない。矢印は多列絨毛上皮と化生部との境界を示す。(HE 染色, $\times 18$)

室の前壁から進展。

c. 高度化生型: 化生がさらに喉頭室の内半部に及ぶが, 最深部になお多列絨毛上皮を残すもの。

d. 全化生型: 喉頭室上皮全域にわたって化生しているもの。

図4 高度化生型 (61歳 男性, 声門上部喉頭癌)

化生が喉頭室 (VL) の内半部に及び, 室の大部分が化生している。また室内にある prolapse (P) の表面も化生しているが, 喉頭室の最深部には, わずかに多列絨毛上皮が残されている (矢印)。FC 仮声帯 VC 声帯 (HE 染色, $\times 14$)

図5 全化生型 (図4 と同一症例の反対側喉頭室)

喉頭室 (VL) の全体に化生が認められ, 室の形態は平坦化している。FC 仮声帯 VC 声帯 (HE 染色, $\times 23$)

III 成 績

A. 喉頭室粘膜上皮の化生の型

本研究の全対象につき, 原疾患と喉頭室粘膜上皮の化生の型 (以下, 化生型) との関係を示すと, 表2のごとくである。すなわち, 無化生型22例 (37%), 部分化生型33例 (55%), 高度化生型4例 (7%), 全化生型1例 (2%) と部分化生型が最も多く, また, 喉頭室粘膜のいずれかの部位に化生がみられるものは全体の63%に達し, しかも化生の顕著なもの (高度化生と全化生型) が全体の9%に認められる。図2～5に各

表2 原疾患別にみた非担癌喉頭室の化生型

原 疾 患	非担癌喉頭室の化生型				計 (例)
	無化生	部分化生	高度化生	全化生	
喉 頭 癌	声門上部	6(全周3, 不明3)	1	1*	8
	声 門 部	5	1(前下)	1	7
	声門下部	1			1
下咽頭癌	梨状陥凹	9	15(全周7, 後下5, 下2, 前下1)	2	26
	輪状軟骨後部	2	5(下3, 後下2)		7
	咽頭後部	1	2(全周1, 後下1)		3
頸部食道癌			4(下2, 前下2)		4
気 管 癌	2				2
甲 状 腺 癌	2				2
計	22	33	4	1	60

全周：全周型，前下：前下壁型，後下：後下壁型，下：下壁型，不明：標本の状態より細分類が困難なもの
 * 微小浸潤癌を示す部位を認める。

型の光学顕微鏡写真を示す。なお、全化生を示した1例（1例）で組織学的に微小浸潤癌を示す部位が認められており、この症例については後に記述する。

次に部分化生型33例中、標本の状態より判断が困難であった3例を除く30例の細分類について検討すると、全周型11例（37%）、後下壁型8例（27%）、下壁型7例（23%）、前下壁型4例（13%）であり、全周型が最も多く、後下壁型と下壁型がこれに続き、前下壁型が最も少ない。

B. 喉頭室の化生型と原疾患との関係（表2）

まず無化生型の頻度を疾患別にみると、喉頭癌群では38%（16例中の6例）、下咽頭癌群では33%（36例中の12例）、頸部食道癌群では0%（4例中の0例）、気管癌では100%（2例中の2例）、甲状腺癌群では100%（2例中の2例）と、気管癌と甲状腺癌に多い。逆に非担癌喉頭室に何らかの化生を認めた割合は、頸部食道癌群100%、下咽頭癌群67%、喉頭癌群63%とこの順に多いわけであるが、頸部食道癌群では全例（4例）が部分化生型であり、化生の程度は比較的軽い。

喉頭癌群では、声門上部癌は全例（8例）が化生を示し、このうち高度化生や全化生などの化生の高度のものが25%（8例中の2例）を占めている。これに対して声門部癌では無化生型が多い（71%：7例中の5例）。

下咽頭癌群では病型の如何にかかわらず、化生を示すものが60—70%を占める。ただし、それらはほとんど部分化生型で、高度の化生を示したものは梨状陥凹

表3 喉頭室の化生型と年齢との関係

喉頭室の化生型	40—49 歳	50—59 歳	60以上 歳	計 (例)
無化生	1	5	16	22
部分化生	6	4	23	33
高度化生			4	4
全化生			1	1
計	7	9	44	60

表4 喉頭室の化生型と喫煙習慣との関係

喉頭室の化生型	Brinkman's Index			計 (例)
	0	≤600	>600	
無化生	3	5	14	22
部分化生	8	11	14	33
高度化生			4	4
全化生			1	1
計	11	16	33	60

型において2例（この病型の8%）を認めたに過ぎない。

C. 喉頭室の化生と年齢、喫煙及び放射線治療との関係

年齢と喉頭室の化生との関係は表3のごとくである。無化生型と部分化生型の間には年齢差はないが、高度化生型と全化生型は、すべて60歳以上であることが目立つ所見である。

表5 喉頭室の化生型と放射線照射との関係

喉頭室の 化生型	放射線量(rad)			計 (側)
	0	3000-6000	7000	
無化生	17	5		22
部分化生	13	16	4	33
高度化生	1	1	2	4
全化生		1		1
計	31	23	6	60

図6 多列纖毛上皮 (66歳 女性 無化生型喉頭室)

正常な構造を呈する多列纖毛上皮
(HE 染色, ×88)

図7 多列纖毛上皮 (61歳 男性 部分化生型喉頭室)

杯細胞の増殖がみられる (HE 染色, ×200)

喫煙習慣との関係は表4のごとくである。すなわち、無化生型と部分化生型の間に差はなく、また喫煙量が Brinkman's index¹⁷⁾ (以下、B.I. と略) 600以下では喉頭室の化生が高度なものはみられないが、600以上では高度化生型または全化生型を示すものが全体の15%

図8 初期化生上皮 (64歳 女性 部分化生型喉頭室)

図の左側部にみられる多列纖毛上皮は、右側に向かって次第に重層扁平上皮に化生している。中央にある化生中の上皮は多列纖毛上皮と重層扁平上皮の混合型を呈し、その表面はなお多列纖毛上皮で覆われている (pretransitional epithelium). (HE 染色, ×200)

図9 初期化生上皮と異形成 (64歳 女性 部分化生型喉頭室)

上は喉頭室の上壁粘膜で、上皮には初期化生上皮 (transitional metaplasia¹⁹⁾) の所見を認める。下は喉頭室の下壁粘膜で、上皮に異形成の所見を認め、枠線部の拡大写真を図12に示す。

(HE 染色, ×100)

(33側中の5側)にみられる。なお、ここにB.I.とは、1日喫煙本数×喫煙年数で示される数値をいう。

原疾患と放射線治療との関係は表5のごとくである。すなわち非放射線治療群では無化生型が最も多く(55%: 31側中の17側)、これに対して放射線治療群では、部分化生型が最も多い(69%: 29側中の20側)。また、高度化生型と全化生型の大部分(80%: 5側中の

図10 扁平上皮化生 (61歳 男性 高度化生型喉頭室)

成熟した扁平上皮化生部で、表面に錯角化像がみられる。(HE 染色, $\times 200$)

図11 単純性肥厚上皮 (61歳 男性 全化生型喉頭室)

上皮は顕著に肥厚し、表面に錯角化像がみられる。主として棘細胞層が肥厚し、釘脚は延長している。(HE 染色, $\times 140$)

4 側) が放射線治療群にみられる。

D. 喉頭室粘膜上皮の病理組織学的所見について

喉頭室粘膜上皮において、化生の認められない多列絨毛上皮部は多くは正常構造を呈する(図6)が、一部で杯細胞の増生(図7)がみられる。しかし異形成はみられない。

これに対して化生部では、まず成熟した化生上皮と多列絨毛上皮との境界部で, pretransitional epithelium¹⁸⁾(絨毛が認められる化生上皮)(図8)や, transitional metaplasia¹⁸⁾(表層の細胞は絨毛を欠き、数層の扁平化した細胞が存在し、かつ上皮に層状配列像を認めるが、細胞間橋と角化は認められない化生上皮)(図9)などの初期化生上皮が種々の範囲にみられ

図12 異形成 (図9と同一症例)

図9の枠線部の拡大写真で、基底細胞層から棘細胞層中層にかけて、核腫大とクロマチンの増量を示す異型細胞の増殖があり、細胞配列の乱れが現れている。核の大小不同、多形性がみられ、中層付近まで核分裂像(矢印)が認められる。表層部では細胞質の成熟傾向がみられ、配列の乱れは軽度であるので、中等度異形成とした。(HE 染色, $\times 200$)

図13 喉頭室最深部粘膜にみられた微小浸潤癌 (61歳 男性 全化生型喉頭室)

喉頭室粘膜上皮に微小浸潤癌の所見を認める。(HE 染色, $\times 35$)

る。一方、成熟した化生部では、上皮の構造は表皮のそれと同様であるが(図10)、約20% (7 側) において、単純性肥厚上皮(図11)、異形成(図12)、微小浸潤癌(図13, 図14)などの病的所見が観察された。

喉頭室粘膜上皮におけるこれら化生上皮病変の出現は6例7側にみられ、その詳細は、次のごとくである。すなわち、部分化生型では所見の明らかな30側中4側(13%)、高度化生型では4側中2側(50%)、全化生型では1側中1側(100%)にみられ、化生の程度の進展に従って病的所見の出現頻度が高まる傾向がある。ま

図14 喉頭室粘膜にみられた微小浸潤癌（図13と同一症例）

上皮全層にわたって細胞の異型と配列の乱れがあり、また釘脚は不規則に伸び、間質への浸潤傾向が認められる。（HE染色，×100）

図15 喉頭室の内壁の分割図（模型図）

A：上壁 B：前壁 C：下壁
D：後壁 E：最深部

表6 喉頭室の化生型と化生上皮病変との関係

喉頭室の化生型	化生上皮病変			計 (側)
	単純性肥厚	異形成	微小浸潤癌	
部分化生(全周型)	2	2		4
高度化生		2		2
全化生			1	1

た化生上皮病変の内容と喉頭室化生型との関係は表6のごとくであり、化生の程度が進むに従い、単純性肥厚よりは異形成、さらに微小浸潤癌と、より高度の病的所見が出現する傾向が窺われる。なお、異形成例にはしばしば単純性肥厚が伴われ、また微小浸潤癌例では同時に異形成や上皮内癌が伴われていた。

次に、喉頭室粘膜上皮における化生上皮病変の出現率を原疾患別にみると、声門上部癌では標本の状態より判断困難であった2例を除く4例中4例（100%）、声門部癌で7例中1例（14%）、梨状陥凹部癌で15例中1例（7%）であり、従って声門上部癌例に化生上皮病変の出現が目立って多い。

さらに化生上皮病変の喉頭室における出現部位について検討すると、化生上皮病変のみられたのは7側の喉頭室の18カ所であり、喉頭室を図15のごとく5つの部位に分割して示すと、前壁6カ所（33%）、後壁5カ所（28%）、上壁3カ所（17%）、下壁2カ所（11%）、内壁（最深部）2カ所（11%）と、前壁と後壁に出現が比較的多い。

E. 喉頭室内における微小浸潤癌症例について

本研究でたまたま発見された喉頭室内の微小浸潤癌症例の臨床経過、および病理組織学的所見は次の通りである。

症例 61歳、男性

初診：1986年6月16日

主訴：嗄声

現病歴：20年前に左声帯癌のため、某病院で⁶⁰Coによる放射線治療を受け、その後は順調に経過していた。しかるに1985年12月頃より嗄声が出現し、しかも軽快しないので来院した。

嗜好：タバコ1日20本（B.I.760）、酒は1日2—3合。

家族歴：母は乳癌で死亡。

局所所見：喉頭蓋喉頭面の中央部に腫瘍状腫脹がみられ、声帯運動は良好であった。頸部リンパ節は触知しなかった。臨床診断は声門上部癌（T1N0）であり、病理組織学的診断は中分化型扁平上皮癌であった。

治療および経過：1986年7月17日全身麻酔下に、喉頭全摘出術と両側頸部郭清術を行った。同年12月14日食道発声修得後退院。

摘出喉頭標本の病理学的所見

摘出された喉頭の所見は図16のごとく、肉眼的には声門上部癌（上正中型⁴⁾）であり、2.3cm×1.8cmの隆起型の腫瘍がみられた。喉頭上皮全体には放射線治療による瘢痕化がみられ、表面は細顆粒状である。ピロニンY染色では染色されず、喉頭上皮のほぼ全面に化生の所見を認める（図17）。喉頭室のピロニンY染色所見では左側は高度化生型、右側は全化生型であった。

図16 声門上部癌症例の手術摘出喉頭（図13と同一症例）

声門上部の上正中部に癌形成を認め、下正中部に上皮内癌（矢印）を認め、さらに右喉頭室に微小浸潤癌を認めた。

さらに喉頭室大切片標本について病理組織学的検索を行うと、右側喉頭室（全化生型）の後半部に微小浸潤癌の所見を認めた（図13、図14）。また、本症例は図16のごとく、声門上部癌の直下の瘢痕化の著明な上皮の中にも病理組織学的に上皮内癌を認め、結局、癌組織が3カ所にみられた多中心喉頭癌であった。

IV 考 察

人の喉頭室粘膜上皮は多列絨毛上皮であるが、従来より終生多列絨毛上皮に留まるとされてきた^{2)~5)}。しかし、一部の報告によると喉頭室の入口部には30—49歳¹¹⁾¹⁹⁾²⁰⁾、または40歳以降^{19)~21)}において化生が生じ得るという。しかし、これまで正常者の喉頭室粘膜の加齢による変化について、詳細な研究は行われていない。

この度の著者の成績によれば、非担癌喉頭室粘膜の多く（63%）に化生がみられる。対象の年齢構成は44歳から80歳（平均62.7歳）であり、しかも高度化生や全化生型など化生の極めて顕著なものは全例が60歳以

上である点より、加齢が化生の一要因となっていることは否定できないと思われる。さらに、喫煙指数と放射線照射の量の増大も化生の進行に影響することが示唆される（表3、4、5）。

喫煙が喉頭癌発生の危険因子としてとくに重要であることについては、数多く指摘されている^{22)~31)}。喫煙と喉頭粘膜の化生との関係についても、Stell²⁹⁾の声門下部についての研究、および吉野⁵⁾の声門上部についての研究があり、ともに喫煙量に比例して、化生が進展する傾向のあることが指摘されている。ことに吉野によれば声門上部の化生は、非喫煙者では高齢になっても、佐藤³²⁾・山田³⁾の仮声帯・喉頭前庭についての化生型の分類のII型（辺縁化生型）までに留まり、これに対して喫煙者ではIII型（島嶼状化生型）が最も多く、高度喫煙者ではIV（高度化生型）、V型（全化生型）が多いという。著者の喉頭室粘膜上皮の化生の検索成績においても、B.I. 600以下では著者の分類（図1）の部分化生型までに留まるが、600以上の重度喫煙者では対

図17 声門上部癌症例の喉頭のピロニンY染色所見(図13と同一症例)

喉頭上皮のほぼ全面に化生を認める(白い部分は扁平上皮化生を示す)。

象の約60% (33例中19例: 表4) が部分化生型以上の顕著な化生を示し、ことに高度化生型と全化生型は全例(5例)が重度喫煙者である点、喫煙が化生に促進的に作用することを強く示唆している。

放射線照射との関係については報告は少ないが、山田³⁾は声門部癌患者につき放射線照射群と非放射線照射群の比較を行い、放射線照射群において声門上部の化生が進んでいるものが多いと述べている。この点、著者の喉頭室粘膜上皮の成績も同様な傾向を示し、非照射群では無化生型が多く(55%)、これに対して照射群では部分化生が多く(69%)、ことに化生の顕著なもの80%が照射群にみられている。

以上より、喉頭室粘膜に化生が生じ得ることが明らかであるが、その際多くは部分化生に留まり、さらに加齢、喫煙や放射線照射などが化生の促進因子として働き、高度化生や全化生型に至らしめ得ると考えられる。

さて、著者の喉頭室粘膜の化生型による分類は、化生の進展度を表現する上で便利であるが、さらにある程度原疾患による相違も反映している。すなわち気管癌や甲状腺癌など、喉頭から離れた部位に癌が存在する症例では全例が無化生型であり、下咽頭癌や頸部食道癌では全体として部分化生型が多く、喉頭癌では癌の原発部位により差がみられ、ことに声門上部癌では無化生型はなく、しかも化生高度なものが多く(25%)、一方声門部癌では無化生型が多い(71%)。もとより今回の成績において下咽頭癌、喉頭癌を除けば症例数が少ないので、これらの事柄は大まかな傾向と理解されるべきである。なお、高度化生型と全化生型は高齢者のみにみられたが、一方、無化生型と部分化生型との間には年齢差は認められない。

ここで注目すべきは喉頭癌群において、声門部癌と声門上部癌の症例で喉頭室上皮の化生に相違がみられることである。すなわち、声門部癌では無化生型が多数(71%)を占めるが、声門上部癌では全例(8例)に化生がみられ、しかも高度化生型(1例)や全化生型(1例)などの化生の顕著なものがみられる。このことは声門上部癌において、声門部癌より喉頭室の化生を発生し易いことを示唆していると思われる。佐藤³²⁾、山田³⁾、吉野⁵⁾らの声門上部粘膜の化生についての研究でも、声門部癌と声門上部癌では異なる態度を示すことが明らかにされている。

部分化生型の細分類に関して、今回の成績では明確な傾向がみられない。しかし全周型については、部分化生を示す声門上部癌6例中の少なくとも3例(50%以上)にみられることより、全周型は声門上部癌においてより高度な化生への前段階に位置するのではないかと推定される。

喉頭室粘膜上皮の病理組織学的所見について、著者の成績を概観すると、化生の進展に伴い、(1)多列纖毛上皮、(2)杯細胞の増殖、(3) pretransitional epithelium¹⁸⁾、(4) transitional metaplasia¹⁸⁾、(5) 表皮様化生(成熟化生)、(6) 単純性肥厚、(7) 異形成、(8) 微小浸潤癌の順で、多列纖毛上皮から化生を経て発癌に至る一つの流れが推定される。

杯細胞の増殖は、一般に局所の刺激や炎症などにより発現すると言われているが、Spencer³³⁾はこれを上皮の化生の最初の変化と考えている。今回の対象ではその多くが、喫煙や放射線照射による刺激を受けており、年齢も高齢者が多かったこともあって、杯細胞の増殖が生じやすかったと考えられる。

多列絨毛上皮と成熟化生の境界部にみられる初期化生上皮について、Nasiell¹⁸⁾は絨毛を有する pretransitional epithelium と、絨毛を欠く transitional metaplasia に大別し、化生が前者を経て後者に進み、さらに重層扁平上皮化が完成すると述べている。初期化生上皮にはそのほかの型もあるが (basal cell hyperplasia, slit formation and expulsion, low epithelium without cilia など¹⁸⁾), 結局、それらも最後は絨毛を欠く初期化生上皮に変化するものであり、Nasiell¹⁸⁾はこの最終前段階の絨毛を欠く上皮を transitional epithelium と呼んでいる。本邦でも山田³⁾、佐藤⁴⁾、吉野ら⁵⁾が同様な見解を持っている。

喉頭粘膜上皮の増殖性変化について、Kleinsasser^{34)~36)}はこれを1型：単純性扁平上皮増生、2型：散在性に異型細胞を伴う扁平上皮増生(不穏上皮)、3型：前癌上皮(異型上皮と上皮内癌)に分類し、1型と2型は可逆性の変化であるが、時に悪性化することがみられ、3型は確実に癌化すると述べている。佐藤⁴⁾は、1) 単純性上皮肥厚増殖(基底細胞の増殖がなく、発癌しない)、2) 異型的増殖(基底細胞の増殖が種々の程度にみられ、細胞の異型性、配列の乱れがみられるが癌とはいえない)、3) 上皮内癌、に分類している。なお、山田は³⁾ 上皮基底層の細胞の増殖を形態的に単純結節状肥厚、 ω 型肥厚、柵状肥厚及び不穏上皮に区分し、このうち前三者は悪性化の可能性はなく、不穏上皮において発癌の可能性があるとしている。また Meyer-Breiting⁹⁾は基底細胞の増生は必ずしも有害と言えず、むしろ上皮の再生の増加を意味するものであり、これに対して角化異常、および上皮層の乱れは、高度に悪性化の可能性があるとして述べている。

著者の成績では、単純性肥厚は Kleinsasser³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾の1型、異形成は2型にそれぞれ該当する。佐藤の分類⁴⁾では、著者の単純性肥厚は1と2の中間に相当する。また今回の対象の微小浸潤癌において、その癌の近接部位に異形成、上皮内癌も認められており、これらのことから異形成→上皮内癌→微小浸潤癌の順序での進展が推定され、この過程は他の報告⁹⁾³⁷⁾からも支持されている。そしてこれらの病的所見がすべて化生上皮部に認められることは、多列絨毛上皮部の所見と対照的であり、喉頭癌の発生に化生が前段階として重要な役割を演じること⁹⁾が理解される。

著者の成績では、喉頭室における化生上皮病変(単純性肥厚、異形成、微小浸潤癌)は、ことに前壁と後壁に多い。佐藤⁴⁾は臨床的に喉頭室に発生する癌を混

合型と記載し、喉頭室の前連合付近(前混合型喉頭癌)、および後方(後混合型喉頭癌)から発生しやすいと推定しており、著者の成績はこれを裏付けているように考えられる。

喉頭室に原発する癌をどのように呼ぶべきか、まだ固定した見解はない。一般には喉頭室癌または ventricular carcinoma, ventriculosaccular carcinoma³⁸⁾ などと呼ばれ、佐藤は混合型と記載している。他方、臨床的に仮声帯から声帯に跨る癌を、transglottic carcinoma と呼ぶことがあるが、現在の UICC の国際喉頭癌の分類(1987)¹²⁾においては採用されていない。著者の成績では1例であるが、喉頭室に明らかに癌が原発することが示されており、この場合は喉頭室癌と呼称してよいと考える。

V 総 括

喉頭室原発癌の発癌母地を解明するため、摘出喉頭38体(44—80歳)、60側の非担癌喉頭室を用い、喉頭室粘膜上皮の扁平上皮化生(以下、化生)について病理組織学的な検索を行った。

1. 人の喉頭室粘膜上皮は成人期において、種々の程度に化生を生じ得る。それらは無化生型、部分化生型、高度化生型、全化生型の4型に分類でき、それらの頻度は今回の対象では、それぞれ37%、55%、7%、2%であった。また、部分化生の細分類では全周型が最多(37%)であった。

2. 化生は加齢のほか、外因(喫煙、放射線照射)によって促進されることが考えられた。ことに高度な化生は60歳以上の高齢者、B.I. 600以上の重度喫煙者に多かった。

3. 化生は喉頭全摘出術の原因となる疾患によっても差があり、ことに声門上部癌において喉頭室粘膜の化生を生じさせ易い。

4. 化生部にはときに単純性肥厚上皮、異形成などの化生上皮病変を認める。また、多列絨毛上皮と化生部の境界部では、pretransitional epithelium や transitional metaplasia などの初期化生上皮が認められる。

5. 化生の進展例(全化生型)の1例(1側)に微小浸潤癌の所見を認めた。

以上の知見を基に喉頭室粘膜に化生を経由して癌化に至る過程が推定でき、喉頭室に原発する癌が臨床的に独立した疾患として扱われてよいことが強調された。

参考文献

- 1) 遠藤巨夫：喉頭の組織学的研究—特に年齢による組織像の変化について—。日気食会報 23：237-259, 1972.
- 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 75：550-556, 1972.
- 3) 山田康之：喉頭癌発生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 79：55-68, 1976.
- 4) 佐藤武男：喉頭癌—その基礎と臨床—。改訂版, 金原出版, 東京, 1986, 30-43頁, 52-60頁, 99-115頁.
- 5) 吉野邦俊：喉頭癌発生母地に関する病理組織学的研究—特に喫煙の喉頭に及ぼす影響について—。日耳鼻 90：741-754, 1987.
- 6) 佐藤武男, 古川 裕, 宮原 裕, 山田康之, 前田和雄：喉頭腺癌3例—喉頭に腺癌はなぜすくないか—。耳喉 48：279-284, 1976.
- 7) 竹田千里：頭頸部腫瘍図譜。中山書店, 東京, 1975, 224-230頁.
- 8) Toomey JM: Adenocarcinoma of the larynx. Laryngoscope 77: 931-961, 1967.
- 9) Meyer-Breiting E, Burkhardt A: Tumours of the Larynx. Springer, Berlin, 1988, pp61-76.
- 10) Kahler O: Die bösartigen Neubildungen des Kehlkopfs. In, Handbuch der Hals Nasen Ohren Heilkunde (Eds: A Denker und O Kahler); Die Krankheiten der Luftwege und der Mundhöhle, Fünfter Band, Springer, Berlin, 1929, p416.
- 11) McGavran MH, Bauer WC, Ogura JH: The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. Cancer 14: 55-66, 1961.
- 12) UICC: TNM Classification of Malignant Tumours. 4th ed, Springer, Berlin, 1987, pp23-26.
- 13) Leicher H: Bösartige Geschwülste des Kehlkopfes und Hypopharynx. In, Hals Nasen Ohren Heilkunde (Eds: J Berendes, R Link und F Zöllner), Band II/Teil 2, Georg Thieme, Stuttgart, 1963, pp959-960.
- 14) Olofsson J, van Nostrand AWP: Growth and spread of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma with reflections on the effect of preoperative irradiation. Acta Otolaryngol Suppl 308: 7-84, 1973.
- 15) 切替一郎, 野村恭也：新耳鼻咽喉科学, 第7版, 南山堂, 東京, 1982, 513-531頁.
- 16) Watt J, Gregory I, Stell PM: A simple method for the post-mortem demonstration of squamous metaplasia in the larynx. J Path 104: 149-151, 1971.
- 17) Brinkman GL, Coates EO: The prevalence of chronic bronchitis in an industrial population. Am Rev Resp Dis 86: 47-54, 1962.
- 18) Nasiell M: The general appearance of the bronchial epithelium in bronchial carcinoma. A histopathological study with some cytological viewpoints. Acta cytol 7: 97-106, 1963.
- 19) 内田安信：喉頭の組織学的研究。東医大誌 19: 2517-2554, 1961.
- 20) Stell PM, Stell IM, Watt J: Age changes in the epithelial lining of the human larynx. Gerontology 28: 208-214, 1982.
- 21) Bianchi L: Osservazioni sulla struttura della mucosa laringea nelle varie eta della vita. Riv Clin Med 5: suppl 2, 302-314, 1946 [cited by Stell PM, Stell IM, Watt J 1982].
- 22) Wynder EL, Bross IJ, Day E: A study of environmental factors in cancer of the larynx. Cancer 9: 86-110, 1956.
- 23) Wynder EL, Covey LS, Mabuchi K et al: Environmental factors in cancer of the larynx. A second look. Cancer 38: 1591-1601, 1976.
- 24) Wynder EL, Hoffmann D: Tobacco and tobacco smoke. Semin Oncol 3: 515, 1976.
- 25) 佐藤武男：喉頭癌発生に影響を与える因子。日本臨床 27: 1257-1270, 1969.
- 26) Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L: Histologic changes in the larynx in relation to smoking habits. Cancer 25: 92-104, 1970.
- 27) Moore C: Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx. A continuing study. JAMA 218: 553-558, 1971.
- 28) Stell PM: Smoking and laryngeal cancer. Lancet 1: 617-618, 1972.
- 29) Stell PM, Watt J: Squamous metaplasia of the subglottic space and its relation to smoking. Ann Otol Rhinol Laryngol 93: 124-126, 1984.
- 30) Müller KM, Krohn BR: Smoking habits and their relationship to precancerous lesions of the larynx. J Cancer Res Clin Oncol 96: 211-217, 1980.
- 31) 平山 雄：予防がん学1977, 新宿書房, 東京, 1977, 93-107頁.
- 32) 佐藤武男：喉頭癌の臨床病理。日耳鼻 78: 287-290, 1975.
- 33) Spencer H: Pathology of the Lung. 4th ed, Per-

gamon Press, Oxford, 1985, pp859.

- 34) Kleinsasser O: Über die verschiedenen Formen der Plattenepithelhyperplasien im Kehlkopf und ihre Beziehungen zum Carcinom. Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk 174: 290-313, 1959.
- 35) Kleinsasser O: Die Klassifikation und Differentialdiagnose der Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut auf Grund histomorphologischer Merkmale. Laryngol Rhinol Otol 42: 339-362, 1963.
- 36) Kleinsasser O: Über den Krankheitsverlauf bei Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut und die Entstehung von Karzinomen. IV. Mitteilung. Laryngol Rhinol Otol 42: 541-558, 1963.
- 37) Grundmann E: Die Bedeutung der präcancerösen Zell- und Gewebsveränderungen in Experiment und Klinik. Arch Otorhinolaryngol 205: 55-67, 1973.
- 38) Michaels L: Pathology of the Larynx. Springer, Berlin, 1984, pp231-237.

稿を終えるにあたり、終始温かいご指導、ご校閲を賜った大阪成人病センター佐藤武男総長、またご懇篤なるご指導、ご校閲を戴きました恩師亀井民雄教授、本学第一病理学教室石田陽一名誉教授、同中里洋一教授、ならびに同第一解剖学教室柴崎晋教授に深甚なる謝意を捧げます。また本研究に際し、直接ご指導、適切なるご助言を戴いた大阪成人病センター耳鼻咽喉科部長吉野邦俊博士、同病理科部長建石竜平博士、またご指導、ご協力を戴きました同病理検査科吉里勝彦技師、ならびにご協力を戴きました耳鼻咽喉科、病理科の諸先生に深謝致します。

本論文の要旨の一部は日本耳鼻咽喉科学会第227回大阪地方会(1988年12月3日、大阪)、第13回日本頭頸部腫瘍学会(1989年6月30日、大阪)、第91回日本耳鼻咽喉科学会総会(1990年5月17日、東京)にて発表した。

(1991年4月13日受稿 1991年10月17日受理)

別刷請求先 〒371 前橋市昭和町3-39-15

群馬大学医学部耳鼻咽喉科学教室 路 波