喉頭カルチノイド症例

宮原 裕*・佐藤 武男・吉野 邦俊

馬谷 克則・鶴田 至宏*

Carcinoid Tumor of the Larynx

—A Case Report—

Hiroshi Miyahara, Takeo Sato, Kunitoshi Yoshino,

Katsunori Umatani and Yoshihiro Tsuruta

(Center for Adult Diseases, Osaka)

Carcinoid tumor of the larynx was diagnosed in a 66-year-old man. The patient had complained of sore throat for ten months. A supraglottic tumor covered with smooth mucosal surface was found. Total laryngectomy was performed (pT3N0); the pathological diagnosis was carcinoid tumor. The ultrastructural findings showed many secretory vesicles.

The patient had metastases to the neck lymph nodes several times, and repeated neck dissection were performed. Four years after the first operation, the patient died of pulmonary and hepatic metastases.

On the basis of this and previously reported cases, recommendations are made for the management of carcinoid tumor of the larynx.

Key words: larynx, carcinoid tumor, supraglottic tumor

はじめに

喉頭に発生する悪性腫瘍はほとんどが扁平上皮癌であり、その他の腫瘍はきわめて稀である。われわれはすでに、喉頭に発生した腺癌について報告した¹⁾が、今回喉頭に発生したカルチノイド腫瘍を経験したので、その臨床経過について電頭的所見を加えて報告する。

症 例

66才，男性，

主訴：咽頭痛。

初診：1982年3月29日。

既往歴：34才，肺結核。

嗜好歴：喫煙10本/日，45年間，

飲酒日本酒1合/日，43年間。

現病歴：初診の10カ月前より，唾液を飲みこむ時に咽頭痛を来すようになり，同症状が強くなるため，1982年3月初旬某病院耳鼻咽喉科を受診し，喉頭入口部の母指頭大の腫瘍を指摘された。同部より病理組織生検が行なわれ，低分化型扁平上皮癌との診断であり，当科紹介となった。

初診時所見：鼻咽頭に著変なく，間接喉頭鏡

検査にて、右仮声帯の腫脹は母指頭大腫瘍状を呈していた。表面は比較的平滑で、辺縁は明瞭で潰瘍病変は認めなかった。右声帯の可動性は失われていた(図1)。頸部リンパ節腫大は触知しなかった(supraglottis, T3N0)。

図1 間接喉頭鏡所見

図2 摘出喉頭所見
右声門上部に表面平滑な粘膜に被われた腫瘍を認める。

血液検査で RBC 376万/ mm^3 , Hb 11.9g/dl, Ht 36.8%, WBC 2900/ mm^3 , lymphocyte 30.2%で、血清化学検査、心電図、胸部X線に異常は認めなかった。なお、体格中等度、栄養良、黄疸なく、腹部も腫瘍、肝腫大なく、脾、腎は触れなかった。総義歯であった。

入院後経過(3月31日入院):手術目的で入院となり、1982年4月5日局所麻酔下に喉頭全摘手術を行なった。頸部リンパ節廓清は行なわなかった。腫瘍は右仮声帯から披裂喉頭蓋ひだにかけて存在し、粘膜におおわれていた。潰瘍形成は認めなかった(図2)。

摘出腫瘍の病理組織学的診断は carcinoid tumor であった。癌胞巣は細い毛細血管で囲まれ、細胞の形は pleomorphic であった。腫瘍細胞は小型で異型性のある核、明瞭な核小体を有し、充実性増殖を示し、一部でロゼット

図3-a 光学顕微鏡所見
(H. E. 染) $\times 40$

図3-b 光学顕微鏡所見
(H. E. 染) $\times 200$

様配列を示し、さらに索状に配列するものが多かった(図3-a, b)。

Grimelius 染色では **argyrophilic reaction** が確認された。電顕的所見としては核の異型性があり、核小体も明瞭で、細胞質内には多数の顆粒(85~150nm径)が存在していた。いわゆる **coated vesicle** の形態をとっていた(図4-a, b, c)。

術後経過:型のごとく手術を終え、術後の経過は良好であったので約2週間で退院した。その後も1年間順調に経過したが、術後1年1ヵ月後に両側上深頸リンパ節の有痛性腫大を来し、1983年5月11日両側リンパ節摘出術を行なった。さらに、同年9月左中深頸リンパ節の腫大を来したため9月9日左リンパ節摘出術を行なった。その後もさらに、リンパ節の再発を来し、1984年6月15日右保存的頸部廓清術を施行した。1985年2月1日左根治的頸部廓清術を行

なった。なお、その間の頸部転移巣の病理組織も原発喉頭のそれと同一所見であった。その後、同年10月には肺転移が認められた(図5)。肺転移巣はその後次第に増大、進展し、さらに肝転移(超音波検査で径6cm大の腫瘤)を認めた。1986年4月5日喉頭全摘出後4年で死亡した。なお剖検は行なわれなかった。

図5 多発性肺転移を示す胸部X線

図4-a 電顕所見(×6900)
細胞質内に顆粒を認める。

図4-b, cは次頁につづく→

考 察

喉頭に *carcinoid tumor* が発生することはきわめて稀であり, Ferlito²⁾ は 2052 例の喉頭癌中 1 例の頻度であったと報告している. われわれが検索した時点では 1969 年 Goldman³⁾ が初めて喉頭に発生した *carcinoid tumor* を報告して以来, 世界で 19 例の報告^{4)~18)} があるにすぎない. それらの症例と今回のわれわれの症例を加えた 20 症例を対象として, 喉頭 *carcinoid tumor* の特徴についてまとめた.

ところで *carcinoid tumor* は 1907 年に Oberndorfer¹⁹⁾ が組織学的には癌に似ているが臨床的には悪性でない腸腫瘍の症例に対して命名したものである.

また, 神経外胚葉由来の APUD 系細胞が過形成または腫瘍化したものを APU Doma と呼ぶ (Szijj, 1969) が, 現在 *carcinoid tumor* は APU Doma の 1 つと考えられている. な

お, APUD とは Fluorogenic Amine Content, Amine Precursor Uptake, Amino Acid, Decarboxylase (Peares, 1968) の頭文字をとったものである. その APU Doma にはその他, 甲状腺髄様癌, 褐色細胞腫, 肺小細胞癌などがあげられている.

ところでカルチノイド症候群とは皮膚の *flushing* と浮腫, 腹水等を来すものであるが, これはまったく過剰に新生されたセロトニン (5-hydroxy tryptamine) によるもので尿中の 5-hydroxy indolacetic acid が上昇する.

なお今回の症例は全経過を通じて, セロトニン測定は行なわれていない. したがって *functioning tumor* としての分類については同定できなかった. しかし, 文献的に調べてもカルチノイド症候群を来した喉頭カルチノイドはみなかった.

図 4-b 電顕所見 (×23,000)
coated vesicle を認める.

さて carcinoid tumor の起源については、原腸系内分泌細胞 (primitive gut) の Kulchitsky cell (Lieberkühn 腺) であるといわれる。とくに原腸でも foregut, midgut, hindgut の3つに分けられており、そのどれから発生するかによって組織化学的な反応が異なる。

腫瘍の発生する臓器として、消化器では虫垂が多く、我が国では foregut (前腸) 由来の胃、十二指腸が多く、欧米では midgut (中腸) 由来の小腸が多い。その他の部位としては気管支に発生したという報告もみられるが、さらにきわめて稀な部位として胸腺、卵巣、脾臓、胆嚢等がある。発生頻度については全消化管カルチノイドに対する胃のカルチノイドは欧米では4%以内、本邦では10%前後と報告されている。

腫瘍の肉眼所見は粘膜下に発生し、境界は明

瞭である。光顕的所見は均一な細胞の nest, または cluster からなっている。個々の腫瘍細胞の核は円形で、比較的細胞質に富み、好酸性に染まる顆粒をみることがある。核分裂像は少なく、稀にロゼット形成、腺腔形成を示す。間質は繊細かつ粗である。foregut から生じた腫瘍はとくに trabecular になる傾向がみられる。組織化学的所見は Fontana-Massoni の argentaffin reaction (銀還元性反応) を行なってみると、midgut 由来のものでは陽性となるのに対し、foregut や hindgut 由来の腫瘍では反応陰性となる。

電顕的には細胞質内に分泌顆粒をみるのが特徴である。

腫瘍の悪性度について、増殖は比較的穏やかであるが、とくに foregut 由来で nonappendiceal 由来のものでは、所属リンパ節転移や皮膚や骨への遠隔転移を来しやすい。

図4-c 電顕所見 (×46,000)

図4-bの拡大

治療は腫瘍を含めた広範囲切除が原則であり, 放射線は無効であるとされている。

ところで, 喉頭に発生した **carcinoid tumor** としてこれまでの報告をまとめてみると, 20例中男性は15例, 女性は5例で男性に多かった。年齢は45才から76才に及んでいたが, 平均年齢は61才であった。主訴は嗄声が多かったが, 嚥下障害や咽喉頭異常感がそれに次いでいた。また, 病悩期間は2ないし3週間から10年に及んでいた。腫瘍の発生部位は喉頭蓋が多かった。多く6例, ついで声帯5例, そして今回のわれわれの症例のような披裂喉頭蓋ひだのものが3例, 仮声帯2例, **transglottis** 型2例であった。

頸部リンパ節転移は20例中8例(40%)に認められている。また, 遠隔転移は4例に認められていた。

治療法としては5例に放射線治療が行なわれているが, すべて失敗し手術になっている。手術は喉頭全摘術が10例, 部分切除が6例, **microlaryngosurgery** が1例に行なわれている。予後は7例が2年以内に死亡し, 1例が4年後に死亡している。残りの8例は2年の段階で腫瘍再発は認めていない。したがって, **carcinoid tumor** は予後が比較的良好と考えるのは間違いであり, **aggressive** な過程はとらないものの悪性であることには間違いないとされている。今回の症例のように頸部リンパ節転移, さらには遠隔転移を来す可能性が高いということである。そのために治療法は手術, しかも頸部廓清術を含む根治的なものでなければならないと考えられる。本腫瘍が術前に診断されることはきわめて困難であることはこれまでの19例の報告例でも, その術前病理診断は未分化癌7例や腺癌1例と誤っていたことからもうなずける。

Block も述べているように, 喉頭の未分化癌との病理診断の場合には **Grimelius** 染色等の特種染色が必要であろう。また一般に未分化癌の病理診断で放射線に反応しない場合は病理

診断は誤っているのではないかと再検討する必要がある。

ま と め

66才, 男性の喉頭に発生したきわめて稀な **carcinoid tumor** について報告した。初診時の病理診断は低分化扁平上皮癌であり, 喉頭全摘出術を行なったが, 手術標本による術後病理診断は **carcinoid tumor** であった。術後頸部リンパ節転移を繰返し, 初診後4年で肺, 肝転移を来し死亡した。

喉頭 **carcinoid tumor** の内外文献の報告19例にわれわれの報告を加えた20例の臨床的検討により, 本腫瘍の病理診断, 電顕による補助診断の重要性と, 頸部リンパ節廓清術を含む根本的手術による治療が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) 佐藤武男, 古川 裕, 宮原 裕, 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.
- 2) Ferlito A: Histological classification of larynx and hypopharynx cancer and their clinical implications. Pathological aspects of 2052 malignant neoplasms diagnosed at the ORL department of Padua University from 1966~1976. Acta Otolaryngol(Stockh) Suppl 342: 9~88, 1976.
- 3) Goldman NC, Hood CI and Singleton GT: Carcinoid of the larynx. Arch Otolaryngol 90: 90~93, 1969.
- 4) 堀川利彦, 松原藤純: 喉頭蓋カルチノイド. 耳喉 44: 437~440, 1972.
- 5) 上村良一, 宮田佐門, 松井 修, 他: 皮膚転移を初発症状とした喉頭カルチノイドの1例. 癌の臨床 26: 1255~1258, 1980.
- 6) Markel SF, Magielski JE and Beals Th F: Carcinoid tumor of the larynx. Arch Otolaryngol 106: 777~778, 1980.
- 7) Gehanno P, Lallmant Y, Groussard O, et al: Apudomes en ORL, a propos de 6 observations (dont 1 chemodectome et 1 carcinome du larynx); critique du concept

- d'apudome. Otorhinolaryngol 29: 7~18, 1980.
- 8) Capper JWR, Michaels L and Gregor RT : A malignant carcinoid tumour of the supraglottic larynx. J Laryng Otol 95 : 963~971, 1981.
- 9) Gapany-Gapanavicius B and Kenan S : Carcinoid tumor of the larynx. Ann Otol 90 : 42~47, 1981.
- 10) Gould VE, Banner BF and Baerwaldt M : Neuro-Endocrine neoplasms in unusual primary sites. Diagn Histopathol 4 : 263~277, 1981.
- 11) Tamai S, Iri H, Maruyama T, et al : Laryngeal carcinoid tumor, light and electron microscopic studies. Cancer 48 : 2256~2259, 1981.
- 12) Paladugu RR, Nathwani BN, Goodstein J, et al : Carcinoma of the larynx with mucosubstance production and neuroendocrine differentiation ; an ultrastructural and immunohisto-chemical study. Cancer 49 : 343~349, 1982.
- 13) Carles D, Devars F, Fraissac L, et al : Carcinome primitif du larynx. Ann Pathol 3 : 65~68, 1983.
- 14) Cefis F, Caffaneo M, Ricci PMC, et al : Primary polypeptide hormones and mucin producing malignant carcinoid of the larynx. Ultrastructural Pathol 5 : 45~53, 1983.
- 15) Duvall E, Johnston A, McLay K, et al : Carcinoid tumour of the larynx ; a report of two cases. J Laryngol Otol 97 : 1073~1080, 1983.
- 16) Pages A, Pignodel Ch and Ramos J : carcinome du larynx. Etude ultra structurale et immunofluorescence. Ann Pathol 3 : 59~64, 1983.
- 17) Mills SE and Johns ME : Atypical carcinoid tumor of the larynx ; a light microscopic and ultrastructural study. Arch Otolaryngol 110 : 58~62, 1984.
- 18) Block PHHM, Manni JJ, van den Broek P, et al : Carcinoid of the larynx ; a report of three cases and a review of the literature. Laryngoscope 95 : 715~719, 1985.
- 19) Oberndorfer S : Karzinome tumoren des Munddarms. Frankf Zschr Path 1 : 426~432, 1907.

（原稿採択：昭和63年4月28日
別刷請求先：宮原 裕
〒634 橿原市四条町840
奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室）