喉頭 verrucous carcinoma の 2 例

丸 中 秀 格¹⁾ 赤 木 祐 介¹⁾ 石 原 久 司²⁾

森 下 常 盤³⁾ 折 田 頼 尚⁴⁾

要旨：扁平上皮癌の一亜型である verrucous carcinoma は切除が基本であるが、喉頭においては機能温存のため安全域が充分とれない事がある。今回可及的切除に加え、アルゴンプラズマコアグレーターにて切除辺縁組織に追加焼灼を行うことにより制御できた声門早期癌 (T1aN0M0) の 2 例を経験したので報告する。

キーワード：喉頭, 疣状癌, verrucous carcinoma, 早期癌, アルゴンプラズマコアグレーター

Summary Two cases with verrucous carcinoma of the larynx treated by argon plasma coagulation: Hidenori Marunaka¹⁾, Yusuke Akagi¹⁾, Hisashi Ishihara²⁾, Tokiwa Morishita³⁾ and Yori-hisa Orita⁴⁾. ¹⁾NHO Okayama Medical Center, ²⁾Kagawa Rosai Hospital, ³⁾Morishita Otolaryngology Clinic, ⁴⁾Department of Otolaryngology, Okayama University Medical School

Two cases with verrucous carcinoma of the larynx (T1aN0M0), which were successfully treated by argon plasma coagulation, are presented. Although accurate diagnoses of this disease are essential for using this technique, this procedure will be effective as a relatively non-invasive means of treating early-stage-verrucous carcinoma of the larynx.

Key words: larynx, verrucous carcinoma, early stage, argon plasma coagulation

[Received Feb. 5, 2014, Accepted Aug. 10, 2014]

はじめに

Verrucous carcinoma は 1948 年に Ackerman¹⁾により初めて報告された比較的まれな高分化型扁平上皮がんの一亜型で、発育は緩徐で転移はまれとされている。最も好発する部位は口腔内であり、喉頭はそれに次ぐ頻度で喉頭癌全体の 1% 程度を占めるとされている²⁾。喉頭の中では声門部に好発し、その他、外陰部、足趾にも発症し、human papilloma virus (HPV) 16, 18 の関与が指摘されている^{3,4)}。治療の基本は手術であるが、放射線化学療法が選択される場合もある⁵⁾。今回われわれは喉頭の verrucous carcinoma を 2 症例経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

【症例 1】

64 歳, 男性。

主訴: 嗄声。

家族歴・既往症に特記事項なし。

平成 1X 年 4 月初旬より嗄声があり、5 月当科初診。右声帯に白色病変を認め (図 1-a), 生検を施行するも severe dysplasia であった。本人と相談の上外来経過観察としていたが、その後腫瘍は縮小もしないため、翌年 1 月再度直達喉頭鏡下に生検施行し、今回は白色病変全体を切除し病理検査に提出した。生検組織では、過角化や不全角化を示す扁平上皮粘膜の乳頭状増殖が観察され、上皮は好酸性細胞質を有し、一部で核周囲の淡明化を認めた。その核膜は不整であり、核異型は軽度であった。粘膜の基底側では間質に圧排性に接し、境界は明瞭で、浸潤性増殖はなく、間質にはリンパ球や形質細胞浸潤がみられ、

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター

²⁾ 独立行政法人労働者健康福祉機構香川労災病院

³⁾ 森下耳鼻咽喉科医院

⁴⁾ 岡山大学医歯薬総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科
[平成 26 年 2 月 5 日受付, 平成 26 年 8 月 10 日受理]

図 1 【症例 1】
(a) 初診時 (b) 放射線治療終了時 (c) 再発時

図 2 【症例 1】 2 回目の生検組織所見
腫瘍は乳頭状増殖しており、強い角化傾向、核の大小異型を認め、verrucous carcinoma の診断となった。

verrucous carcinoma の診断となった。(病理所見 図 2)、全身検索の結果、声門癌 T1aN0M0: Stage I の診断となり、放射線治療（リニアック）total 66Gy/33 回照射を行った。一旦 CR となったものの（図 1-b）、初診時から 2 年後の 2 月声帯に再び白色病変を認め（図 1-c）、直達喉頭鏡下に切除生検するとともにアルゴンプラズマコアグレーター（APC）にて追加焼灼した。病理診断は verrucous carcinoma の再発であったが、その後再発所見は認められず、術後 8 年を経過した平成 2X 年 8 月に他病死された。

【症例 2】

65 歳，男性。

主訴：嗄声。

平成 1X 年 4 月頃より嗄声があり当科初診。右声門上に腫瘍性病変を認め（図 3-a）、生検を勧めたが同意されず、その後定期受診を指示するも来院されなかった。初診から 2 年後の 5 月左内頸動脈閉塞症・右内頸動脈狭窄症にて当院脳神経外科入院となった際、当科再診された。右声門上の腫瘍は明らかに増大しており（図 3-b）、改めて生検等の検査の必要性を説明したが、その後来院されず、初診か

ら 7 年後の 7 月、嗄声の増強のため近医より当科に紹介再受診となった。腫瘍は更なる隆起性増大傾向を示していた（図 3-c）。

直達喉頭鏡下に迅速病理組織を提出したところ、verrucous carcinoma の診断となったため、腫瘍は bulky ではあるが、一側声帯に局限しており T1a として引き続き腫瘍の完全切除および APC による周囲組織の追加焼灼を行った。摘出標本では、扁平上皮粘膜が先の尖った乳頭状パターンを示しつつ増殖し、粘膜から突出する疣状の病変を形成していた。

増殖上皮は、不全角化傾向や koilocytosis を呈しており、核異型はごく軽度であった。

粘膜の基底側では、釘脚は太く腫大しており、間質に対し圧排性に接しており、間質にはリンパ球や形質細胞浸潤がみられ、免疫染色では、Ki-67（MIB-1）陽性上皮が基底層付近に増加していたため、verrucous carcinoma と診断された。（病理所見 図 4）。

最終診断は声門癌 T1aN0M0 であった。その他の追加治療行わず、特に喉頭に再発所見など認めなかったが、初診から 10 年後の平成 2X 年他病死された。

考 察

口腔や喉頭などに表面不整な隆起性病変が認められる際は、当然 verrucous carcinoma が鑑別の一つに挙げられるが、問題なのはその病理診断が時として困難であることで、報告によっては 4 割から 5 割の症例においてその確定診断のために複数回の生検を要したとされている^{3,5)}。特に頭頸部領域においては、その機能温存の観点からも、診断の遅れに伴う腫瘍の増大は深刻な結果をもたらしかねない³⁾。Verrucous carcinoma は組織学的に、きわめてよく分化した扁平上皮細胞が乳頭状に増殖し、表面は高度の角化を示す。脚釘（rete peg：間質方向の突起状の延長）は著明に肥厚・延長して特徴的な圧排性の境

図 3 【症例 2】
(a) 初診時 (b) 初診から 2 年後 (c) 初診から 7 年後

図 4 【症例 2】の病理所見
腫瘍は乳頭状の増殖を示し、核周囲の淡明化を認める。核の異型性も認め、verrucous carcinoma の診断となった。

界 (Pushing margin) を呈し、扁平上皮癌の様に強い異形成は見られないが、基底部の増殖細胞には軽度の異形成がみられる⁶⁾。その診断にはより大きな組織片が必要であり、病理医がより深層まで観察できる組織の採取が望まれる⁷⁾。今回の症例では、1 例目は 2 回目の生検で診断され、2 例目は 7 年間にわたり治療を行うことなく経過を見ることを余儀なくされたが、幸い術中迅速病理検査で診断可能であり、引き続きの切除術で事なきを得た。本症例のように、verrucous carcinoma は一般に進行が緩徐であり、またリンパ節転移も極めてまれであり遠隔転移はない⁸⁾とされるため、T1 レベルであれば仮に再発しても、十分な安全域さえ取れば追加切除にて制御可能であると考えられる。但し、喉頭では機能温存の観点から十分な安全域をとった切除が時として困難である。われわれは放射線治療後の再発例と比較的 bulky な verrucous carcinoma の T1aN0M0 の 2 症例に対し、腫瘍の可及的切除に APC による切除辺縁の焼灼を追加し良好な経過を得た。適切な切除断端を確認するためにも、APC はあくまで鋭的切除後の止血も兼ねた追加治療に用いた。焼灼に用いる道具は、当施設

で使用可能な APC を用いたが、組織深達度などを考えるとレーザーの方がより有効である可能性もある⁹⁾。

放射線照射に伴って腫瘍細胞の所謂 anaplastic change が惹き起こされる可能性を指摘する報告¹⁰⁾や放射線治療を行った症例での再発率が 43.8% もあったとする報告¹¹⁾もあり、放射線治療を避ける風潮もある。その一方、より低分化な癌が混在する所謂 hybrid tumor の概念から、放射線治療の有効性を指摘する報告もみられる¹²⁾。また、放射線治療は多くの場合機能温存手術が不可能な進行例に用いられることが多いため、放射線治療の効果はどうしても低く見積もられがちである⁵⁾。今回の症例 1 においては放射線治療後に再発したが、救済手術で治癒可能であった。再発後の追加治療としてやはり手術治療を選択することになるが、レーザーなどを用いた切除術が機能温存の観点からも有効であると思われた。また、長期入院に同意を得ることが難しい症例に関しても有効な治療方法である可能性があると思われた。

ま と め

声門部に発生した喉頭 verrucous carcinoma (T1aN0M0) の 2 症例について検討した。喉頭 verrucous carcinoma は切除によって制御可能な疾患と考えられ、喉頭においては機能温存の観点からマージンが不十分になることがあり、可及的切除にアルゴンプラズマコアグレーターによる辺縁焼灼を追加することは有効な治療方法のひとつと考えられた。

謝 辞

本論文作成にあたりご協力頂きました香川労災病院病理部 溝渕光一先生に深く感謝します。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) Ackerman LV: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 23 : 670-678, 1948.
- 2) Varshney S, Singh J, Saxena RK, et al: Verrucous carcinoma of larynx. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 56 : 54-56, 2004.
- 3) Orvidas LJ, Olsen KD, Lewis JE, et al: Verrucous carcinoma of the larynx: a review of 53 patients. *Head Neck* 20 : 197-203, 1998.
- 4) Fliss DM, Noble-Topham SE, McLachlin M, et al: Laryngeal verrucous carcinoma: a clinical pathologic study and detection of human papilloma virus using polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 104 : 146-152, 1994.
- 5) Stojan P, Smid L, Cizmarevic B, et al: Verrucous carcinoma of the larynx: determining the best treatment option. *Eur J Surg Oncol* 32 : 984-988, 2006.
- 6) 向井 清, 深山正久, 真鍋俊明: 喉頭癌の亜型および関連腫瘍 1, 疣状癌: 外科病理学, 第 4 版, 230-231, 文光堂, 東京, 2006.
- 7) Glanz H, Kleinsasser O: Verrucous carcinoma of the larynx-a misnomer. *Arch Otorhinolaryngol* 244 : 108-111, 1987.
- 8) 岩崎 宏: 上気道に発生する上皮性腫瘍の病理. *病理と臨床*, 23 : 1172-1179, 2005.
- 9) Damm M, Eckel HE, Schneider D, et al: CO2 laser surgery for verrucous carcinoma of the larynx. *Lasers Surg Med* 21 : 117-123, 1997.
- 10) Edström S, Johansson SL, Lindström J, et al: Verrucous squamous cell carcinoma of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 97 : 381-384, 1987.
- 11) 鶴田至宏, 宮原 裕, 佐藤武男, 他: 喉頭の verrucous carcinoma の再発治療例. *日気食会報*, 39 : 358-402, 1998.
- 12) Tharp ME, Shidnia H: Radiotherapy in the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 105 : 391-396, 1995.