原発性声門下癌の4症例：声門下癌の進展に関する検討

宮 原 裕¹⁾・成 尾 一 彦²⁾・小 川 佳 伸³⁾・岡 亮⁴⁾

Four Cases of Primary Subglottic Cancer : Investigation of the Specific Development

Hiroshi Miyahara¹⁾, Kazuhiko Nario²⁾, Yoshinobu Ogawa³⁾ and Ryou Oka⁴⁾

Primary subglottic cancer is a very rare condition. In almost cases, a delayed diagnosis of subglottic cancer is made in patients complaining of hoarseness or dyspnea. This often leads to a poor prognosis. The subglottic tumor spreads to invade deep structures, including the muscles or interstitial tissue. We reported four cases of subglottic cancer that were observed from 1986 to 2008. This number constitutes 1.0% of all the laryngeal cancers that were observed during this period. Three cases were treated with total laryngectomy with neck dissection. The remaining case was treated with radiotherapy alone. The overall five-year survival rate was 75%. In two cases, horizontal serial pathological sections showed tumor invasion to thyro-arythenoid muscle (Case 1) and invasion of the thyroid cartilage across the anterior commissure of the larynx (Case 2). We stressed the necessity of total laryngectomy with hemi-thyroidectomy and unilateral neck dissection including dissection of the paratracheal lymph node, as the treatment for subglottic cancer according to the characterization of its pattern of spread.

Keywords : subglottic cancer, treatment, tendency for spread

はじめに

喉頭癌の発生部位による頻度は声門と声門上に高く、声門下は極めてまれである^{1~3)}。しかしながら声門下癌は腫瘍が小さくても転移や局所再発により制御しにくい場合があり、疾患特異的生存率が低いことが報告されている³⁾。従って、その早期診断や進展様式、治療法には問題が残っており、喉頭摘出術を行う際の甲状腺の処置についても議論がある。今回我々は原発性声門下癌の4症例を経験し、そのうち嗄声を主訴とした2例について水平断連続段階切片を作製し、癌の進展経路について若干の知見を得たので文献的考察を加え報告する。

症 例 報 告

奈良県立医科大学において1986年から1999年までに治療した喉頭扁平上皮癌は249症例(声門癌144例、声門上癌101例、声門下癌4例)ならびに大阪急性期・総合医療センターにおいて2000年から2008年までに治療した喉頭扁平上皮癌148症例(声門癌112例、声門上癌36例、

声門下癌0例)のうち、声門下癌4例について後方視的な観察を行った。なお、「声門下」の定義は頭頸部癌取扱規約⁴⁾に準じ、発声時にも動かない部分すなわち声帯遊離縁の5mm下から輪状軟骨下縁までとした。なお、声門癌の声門下進展疑い例は今回の検討から除外した。今回対象とした喉頭癌全体における声門下癌の頻度は1%であった。4症例の年齢は63歳から70歳で、全例男性であった。4症例ともに嗄声を主訴とし、症状発症から初診までの期間は3ヶ月から2年であった。1症例では初診時に呼吸困難をみとめ、気管切開を行った。病理組織生検は2症例ではカールライネル鉗子を用いて、2症例では喉頭顕微鏡手術により行われた。治療では3症例に対し喉頭摘出術が、1症例に対し放射線治療が行われた。予後は原病の遠隔転移による死亡が1例あり、他の3例は5年以上非担癌生存した。以下に各々の症例の治療経過を記す。

症例1, 70歳男性

主訴：嗄声

既往歴：結核、慢性硬膜下血腫、

嗜好歴：喫煙歴あり、ブリンクマン指数800 飲酒歴なし

1) 大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター耳鼻咽喉・頭頸部外科

2) 奈良県立病院機構奈良県総合医療センター耳鼻咽喉科

3) 豊中市

4) 香芝市

1) Dept. of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Osaka General Medical Center

2) Dept. of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Nara Prefecture General Medical Center

3) Toyonaka city

4) Kashiba city

現病歴：2年前から嗄声を来し、軽快と増悪を繰り返していた。6ヶ月前より嗄声が増悪したため奈良県立医科大学耳鼻咽喉科を受診した。

現症：前連合下方に腫瘍性病変を認めた。両側声帯の動きは良好であり、頸部リンパ節は触知しなかった。初診時に間接喉頭鏡下に組織生検を行い、その結果中等度分化型扁平上皮癌の結果を得て、T2N0の声門下癌と診断した(図1a)。

治療：放射線治療を開始したが、26Gy終了の段階で効果が不良であったため、喉頭摘出術、甲状腺右葉切除、右頸部郭清術(rtND[J1-3,pt])を行った(pT2pN0)。摘出喉頭の肉眼的所見としては前連合下方前壁から右方にかけて腫瘍が認められ、腫瘍は両側声帯下面に進展していた(図1b)。手術1年後、気管孔左上部に腫瘍の再発を認めたため、甲状腺左葉切除と頸部食道部分切除を併せた腫瘍摘出術を行った。甲状腺内に癌細胞を認めた(図2a)。その後も頸部に再発を認め放射線50Gyを照射し、気管孔周囲再発に対して電子線30Gyを追加で照射した。照射終了後には腫瘍の縮小を認めたが、次第に複視が生じ、頭部CTで大腦への転移を認め、2年8ヶ月後に死亡した。

病理組織所見：喉頭の水平断連続段階切片標本を作製し、以下の所見を得た。

癌は前連合直下前壁の粘膜層を中心に前連合を介して左右、下方に進展し(図2b)、左側では甲状披裂筋にも癌細胞が認められた(図2c)。声門下左側の粘膜層と甲状披裂筋の間には癌細胞が認められず、上下の切片にも癌細胞は見られなかった。したがって、声門下粘膜から甲状披裂筋に癌が直接進展したのではなく、リンパ行性あるいは血行性に進展した可能性が高いと推測された。また、癌の下方の境界に関しては、声帯より下方12mmまで粘膜下に癌の進展を認めたが、輪状軟骨には達していなかった。前方の境界に関しては、前連合靱帯への進展にとどまってお

り、甲状軟骨には達していなかった(図2d)。

症例2, 68歳男性

主訴：嗄声

既往歴：慢性副鼻腔炎(手術)、狭心症発作、慢性肝炎、糖尿病

嗜好歴：喫煙歴あり、ブリンクマン指数1500 飲酒歴あり、ビール1本/日 50年

現病歴：4ヶ月前から徐々に嗄声を来したため奈良県立医科大学耳鼻咽喉科を受診した。

現症：前連合直下左側に腫瘍性病変を認めた(図3a)。両側声帯の動きは良好で頸部リンパ節は触知しなかった。

治療経過：喉頭顕微鏡手術による組織生検を行い、中等度分化型扁平上皮癌の結果を得て声門下癌T2N0と診断し、喉頭摘出術、甲状腺左葉切除術、左頸部郭清術(ltND[J1-3, pt])を行った。摘出喉頭の肉眼的所見では前連合直下に腫瘍が認められた(図3b)。手術3年後、右頸部リンパ節への転移再発を来したため、右頸部郭清術(rtND[J1-3/V])を行った。14年後に肺癌に罹患し、他癌死した。

病理組織所見：喉頭の連続段階切片標本では、声帯下5mmのレベルにおいて、前方からやや左側で内腔へ突出する癌を認めた(図4a)。癌は粘膜下に前壁を経て反対側に進展し、一部では輪状軟骨に進展が認められた(図4b, c)。前方の境界に関しては、前連合靱帯に進展し、さらに甲状軟骨への進展が認められたが、軟骨の外側には進展していなかった(図4d)。また、声帯下10mmのレベルでは前壁へは弾性円錐(conus elasticus)を越えて前方に進展していた。

症例3, 70歳男性

主訴：嗄声

既往歴：高血圧症、心不全

嗜好歴：喫煙歴あり、ブリンクマン指数750 飲酒歴あ

図1 a 症例1の内視鏡所見：声門下前方に白色で表面不整な隆起性病変を認める(矢印)。
b 同、摘出喉頭所見：声門下に隆起性病変を認める(矢印)。

図2 a 症例1の甲状腺組織像. 甲状腺内に扁平上皮癌の転移を認める(矢印). b-d 同, 喉頭組織像 b 弱拡大像 両側声門下の粘膜に癌腫病変を認める(矢印). 四角は図c, dの相当する部位を示す(切片のレベルに差があるので形状は異なっている). c 甲状披裂筋内に癌腫病変をみる(矢印). d 甲状軟骨(TC)に及ぶ癌腫病変は認めない. TC: 甲状軟骨

図3 a 症例2の内視鏡所見: 声門下左側から前連合に隆起性病変を認める(矢印). b 同, 摘出喉頭所見: 声門下両側に隆起性病変を認める(矢印).

り, 日本酒1合/日 50年

現病歴: 5ヶ月前から嗄声があり, 2週間前より呼吸困難が出現したため奈良県立医科大学耳鼻咽喉科を受診した.

現症: 声門下の腫脹と狭窄を認めた. 右声帯はほぼ固定していた. 初診時の喉頭断層撮影ならびに頸部CTで, 声門下両側の粘膜腫大とそれによる声門下の気道狭小の所見を認めた(図5a,b).

治療: 初診時の呼吸困難と気道狭窄に対して, 気管切開を行った. 喉頭顕微鏡手術による組織生検を行い中等度分化型扁平上皮癌の結果であった. 声門下癌T3N0の診断を得て, 喉頭摘出術(図5c), 甲状腺全摘術, 両側頸部郭清術(ND[J1-3, pt])を行った(pT3pN2b). 手術8年後まで経過観察し非担癌生存の状態であった.

症例4, 63歳男性

主訴: 嗄声

図4 症例2の喉頭組織像, a 声門下前方に癌腫病変を認める(矢印), b 輪状軟骨に進展している(矢印), c 輪状軟骨内に癌腫病変を認める(矢印), d 甲状軟骨への進展を認める(矢印) TC: 甲状軟骨, CC: 輪状軟骨

図5 a 症例3の喉頭断層撮影所見(前額断): 声門下両側の腫脹と気道狭小の所見を認める(矢印), b 同, CT 所見(冠状断): 声門下, 輪状軟骨のレベルで内腔に突出する腫瘍所見を認める(矢印), c 同, 摘出喉頭所見: 声門下両側で輪状軟骨レベルに癌腫を認める(矢印).

図6 症例4の内視鏡所見. a 治療前：前連合声門下に腫瘍性病変を認める（矢印）.
b 放射線治療後：同部位の病変は消失している（矢印）.

既往歴：前立腺癌（手術）

嗜好歴：喫煙歴あり，ブリンクマン指数50 20年前より禁煙，飲酒歴なし

現病歴：1年前より継続する嗄声があり，奈良県立医科大学耳鼻咽喉科を受診した．

現症：声帯前連合直下に腫瘍を認めた（図6a）．間接喉頭鏡下に組織生検を行い，中等度分化型扁平上皮癌の結果であった．両側声帯の動きは良好で頸部リンパ節は触知せず，CT検査の結果もふまえ声門下癌T2N0の診断を得た．

治療：放射線治療を開始し，30Gyの段階で腫瘍はかなり縮小したので照射を継続し，総線量66Gyを照射し腫瘍は消失した（図6b）．治療18年後まで経過観察し，非担癌生存の状態であった．

考 察

喉頭癌のうち声門下に発生する癌はまれで，喉頭癌の1～4%を占めるに過ぎない^{1～3, 5～13)}．筆者による大阪府立成人病センター（現大阪国際がんセンター）耳鼻咽喉科・頭頸部外科（1978-1985）での自験例の報告⁵⁾では450例中3例で，0.6%に過ぎなかった．今回検討対象とした奈良県立医科大学では249例中4例（1.6%），大阪急性期・総合医療センターでは148例中0例と，両者をあわせると過去の報告と同等に1.0%にすぎなかった．また，日本頭頸部癌学会による2014年の全国がん登録では，声門下癌は喉頭癌全体の2.8%であった．ただし，声門下癌の受診時の進展度合いは，他の亜部位のものに比べて問題がある．声門癌の場合には嗄声を主訴にT1の段階で受診することも多いが，声門下癌の場合は声帯に腫瘍が進展するまでは無症状で，T1の段階で診断されることは極めてまれで，ふつうはT2以上で嗄声を来して診断される．また，声帯可動の場合であっても初期の声門下の腫瘍は観察しにくい．したがって，進行して喘鳴や呼吸困難を主訴に受診し，初診時に気管切開を要した報告がある¹⁴⁾．われわれの症例3も気管切開による気道確保を必要とした．診断の際にはかつては喉頭断層撮影が必要とされたが，現在では

喉頭内視鏡での詳細な観察が頸部CTに先行して行われるべきである．声門癌は上方に進展することは少なく，声門下への進展が多いことから，声門下癌と声門癌の下方進展を鑑別する際には慎重な判断が必要である．

声門下癌は頻度が低いため，多症例を解析して系統的に腫瘍の進展様式を検討した報告は少ない．一般的に声門下癌は同心円状に周囲に広がる傾向があり，はじめに弾性円錐に進展し，その後に声帯に進展する．外方へは輪状気管膜を経由して前方，側方へ進展し，さらに食道や下咽頭粘膜に進展する．声門下癌はまたリンパ行性に傍気管リンパ節，傍食道リンパ節，Delphianリンパ節に転移を生じ，甲状腺へは直接進展ないし転移を生じることがある．したがって，その病期診断にはCT，MRI等の画像診断も重要である¹⁵⁾．

声門下癌の予後や治療法については様々な報告があるが，治療後に遠隔転移を来すことも多く，予後は不良で，5年生存率は30～50%である^{7, 9, 10)}．柏村らは放射線治療を主体とした27例の治療例を報告しているが，局所制御率は低く，化学療法の組み入れを強調するとともに手術を主体とした治療計画が重要と述べている¹⁰⁾．Bergerらは放射線単独での治療では制御される率は低いとされる原因として，軟骨への進展が実際にはある症例では放射線抵抗性を示すことを指摘している¹⁶⁾．また，声門下癌では深部への進展例が多いことから，粘膜表面の病変の変化で治療効果の有無を判断すると，腫瘍に対する放射線治療の奏功を見誤る危険性が指摘されている¹⁷⁾．放射線治療では気管，食道のリンパ節，上部縦隔洞を照射野に含めて行い，放射線治療後に原発巣が消失しない場合や，再発が確認された場合には早期に手術を行うことが推奨されている．手術に際しては内視鏡およびCT，MRIの所見から腫瘍の進展度を判断し，手術範囲を決定する必要がある．遠隔転移を来す率も高く，化学療法の追加も考慮されるべきである．症例4はT2N0で局所腫瘍も有茎性で深部進展は少ないと判断し，放射線治療を行った．幸い症例1とは異なり照射中の縮小効果も良好であったので予定線量を照射

し、腫瘍は消失した。放射線治療後の経過観察にあたっては本疾患の特性を考え、局所再発や頸部リンパ節転移に注意深く行うことが肝要であるが18年以上再発を認めておらず貴重な症例であった。

声門下癌の手術では癌の進展様式を考慮して十分な切除範囲をとる必要がある。諸家^{16, 18~20)}の報告を併せると、17例の声門下癌の進展経路として、13例では上方に進展した癌が弾性円錐、さらに声帯、甲状披裂筋まで進展し、声帯の固定が認められている。8例では粘膜層を前方に進展した癌が前壁正中部に達し、さらに下方の輪状甲状膜より喉頭外へ進展していた。後方への進展例として、1例では後輪状披裂筋および披裂軟骨に進展して声帯固定を引き起こしていた。また、3例では輪状軟骨後下方を介して下咽頭ないし食道に進展していた。Stromeら¹⁴⁾の報告によると、声門下癌はかなり進行した症例で軟骨に進展する一方、繊維弾性膜を介して傍声帯間隙内さらに喉頭外に進展する。そして、喉頭外に進展する例でも粘膜に沿った進展は限定的であることが述べられている。

本報告の症例1, 2は声門下癌としては比較的早期の状態で診断され、視診上腫瘍は大きくなかったが、症例1では前連合靱帯への進展に加えてリンパ行性または血行性に甲状披裂筋に播種したと考えられる部位が連続切片を作製した組織学的検査で明らかになった。このことは声門下癌の制御が難しい原因が、解剖学的に見つかりにくい位置にあるという理由だけでなく、その進展様式の特徴にあることを示唆している。さらに症例1では再発時に残存甲状腺左葉に癌細胞が認められており、患側の甲状腺切除のみでは制御困難な場合もあることを示していた。一方、症例2では喉頭摘出時に患側の甲状腺切除を施行したが、連続段階切片でも甲状腺内に癌はみられなかった。このように甲状腺への進展は症例により様々であるが、甲状腺が喉頭声門下に隣接する臓器であることから、自験例および過去のHanna²²⁾、津田ら¹³⁾による少なくとも患側甲状腺の切除か全摘が必要であるとの報告もある。したがって、我々は喉頭外に明らかに進展のない症例では患側の葉峡切除を、喉頭外に進展する症例では甲状腺全摘を行うのがよいと考えている。

症例1では、喉頭摘出術の1年後に気管孔再発が認められた。諸家の報告では声門下癌の部位とその大きさ、切除気管断端の癌残存、頸部リンパ節転移、甲状腺転移、および気管切開と気管孔再発の関係について様々な可能性が示されている。症例1ではこのうち甲状腺転移との関係が気管孔再発の危険因子であることが示唆される。一方、症例3にみるように声門下癌が下方に進展している症例では、下方切除気管断端の決定するときには十分な安全域が注意する点になる。また、気管切開術は根治手術である喉頭摘出術と同時に、ないし気道確保のうえで気管切開術が先行する場合には出来るだけ早期に喉頭摘出術を追加することが、気管孔再発の危険性を下げるために重要との主張もあ

る。症例3では喉頭摘出術直前に気管切開を行っており、気管孔再発をきたしていないが、今後他の再発症例と合わせて検討を行いたい。

また、声門下癌の頸部リンパ節転移の頻度は低いと考えられているが、同側の頸部リンパ節郭清術を行うことが推奨されている。ゆえに声門下癌の根治手術では、声門癌の声門下進展例と同様に、十分な安全域をとった局所切除（とくに下方の安全域を確保）、甲状腺の切除（患側の葉峡切除ないし全摘）に加え、両側傍気管リンパ節を含めた頸部リンパ節郭清術が重要である^{7, 12, 13, 20~22)}。このことは手術による根治性を高めるために、とくに気管孔再発の危険性を減らすために必要な方策である。上村ら²³⁾は声門癌の声門下進展例の検討ではあるが、適切に傍気管リンパ節郭清術を行うことで気管孔再発を抑制することができたと報告している。Lucioniら²⁴⁾も、とくに声門下前方進展型では予防的傍気管リンパ節郭清術を行うことの意義を述べている。またShahaら⁷⁾やHannaら²²⁾は気管孔再発のリスクを減ずるために進展例では術後照射を行うことを推奨している。

結 語

まれな発症部位であり早期診断が困難な声門下癌について自験例4症例を報告した。うち2例では連続段階切片を作製し組織学的に癌の進展の特徴を検討した。一症例では前連合直下前壁を原発とし、前交連靱帯への進展のみで、甲状軟骨への進展は認めなかった。再発の病歴から、甲状腺へのリンパ行性、血行性の播種が推察された。別の一症例では前連合直下の左側を原発とし、弾性円錐を超えて進展が認められた。声帯表面への進展はなかったが、輪状軟骨への進展が認められた。

このように経験された症例や過去の報告を鑑みると、声門下癌の治療では内視鏡やCT、MRIによる画像診断に加えて、軟骨への進展の有無にかかわらず喉頭外や甲状腺への進展・転移の可能性が高いといった声門下癌の特徴を考慮すべきである。近年、喉頭癌の治療では喉頭温存治療が強調される趨勢にあるが、声門下癌に対しては拡大的な治療戦略が必要になることを念頭におき、手術の際には気管切除断端に注意した喉頭摘出術、両側気管傍・前リンパ節郭清、甲状腺の処置（患側の葉峡切除ないし全摘）を行うことが勧められる。

本論文の要旨は第4回日本喉頭科学会（1992年）、および第17回日本喉頭科学会（2005年）において報告した。

本論文に関して利益相反に該当する事項はない。

参 考 文 献

- 1) 佐藤武男 (著): 喉頭癌—その基礎と臨床—改訂版 36-40. 金原出版, 東京, 1986.
- 2) Japan Society for Head and Neck Cancer, Cancer

- Registry Committee : Report of head and neck cancer registry of Japan ; Clinical statistics of registered patients, 2014. Jpn J Head Neck Cancer 42 suppl : 33-51, 2016.
- 3) 竹村孝史, 羽馬宏一, 富高悦司^{ほか} : 当科における 10 年間の喉頭癌根治治療症例の治療成績. 耳喉頭頸 82 : 553-556, 2010.
 - 4) 日本頭頸部腫瘍学会編 : 臨床・病理 頭頸部癌取扱い規約 (第 2 版) 71-72, 金原出版, 東京, 1991.
 - 5) 宮原 裕, 岡 亮, 小川佳伸 : 喉頭癌－声門癌・声門下癌－. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK 23, 喉頭疾患 (平野 実編) 174-185, 金原出版, 東京, 1992.
 - 6) Sessions DG, Ogura JH, Fried MP : Carcinoma of the subglottic area. Laryngoscope 85 : 1417-1423, 1975.
 - 7) Shaha AR, Shah JP : Carcinoma of the subglottic larynx. Am J Surg 144 : 456-458, 1982.
 - 8) 森 茂樹, 岩田重信, 高須昭彦^{ほか} : 早期声門下癌症例の臨床的検討. 耳鼻臨床 88 : 1171-1176, 1995.
 - 9) 柏村正明, 福田 諭, 間口四郎^{ほか} : 声門下癌の臨床的検討. 日耳鼻 98 : 254-259, 1995.
 - 10) Dahm JD, Sessions DG, Paniello RC et al : Primary subglottic cancer. Laryngoscope 108 : 741-746, 1998.
 - 11) Santoro R, Turelli M, Polli G : Primary carcinoma of the subglottic larynx. Eur Arch Otorhinolaryngol 257 : 548-551, 2000.
 - 12) Garas J : Squamous cell carcinoma of the subglottis. Am J Otolaryngol 27 : 1-4, 2006.
 - 13) 津田祥夫, 坂本菊男, 千々和秀記^{ほか} : 当科における声門下癌の治療成績. 喉頭 20 : 24-28, 2008.
 - 14) Strome SE, Robey TC, Devaney KO et al : Subglottic carcinoma. Review of a series and characterization of its patterns of spread. Ear Nose Throat J 78 : 622-632, 1999.
 - 15) Saleh EM, Mancuso AA, Alhussaini AA : Computed tomography of primary subglottic cancer : Clinical importance of typical spread pattern. Head Neck 14 : 125-132, 1992.
 - 16) Berger G, Harwood MB, Bryce DP et al : Primary subglottic carcinoma masquerading clinically as T1 glottic carcinoma. A report of nine cases. J Otolaryngol 14 : 1-6, 1985.
 - 17) Haylock BJ, Deutsch GP : Primary radiotherapy for subglottic carcinoma. Clinical Oncol 5 : 143-146, 1993.
 - 18) 山田篤伸 : 段階的連続大切片標本による喉頭癌の臨床病理組織学的研究. 耳鼻 26 : 375-392, 1980.
 - 19) 穎川一信 : 喉頭癌の大切片組織標本による進展形式の検討とその治療成績. 耳展 30 : 129-153, 1987.
 - 20) Harrison DFN : The pathology and management of subglottic cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol 80 : 6-12, 1971.
 - 21) Ferlito A, Rinaldo A : The pathology and management of subglottic cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 257 : 168-173, 2000.
 - 22) Hanna EY : Subglottic cancer. Am J Otolaryngol 15 : 322-328, 1994.
 - 23) 上村裕和, 吉野邦俊, 佐藤武男^{ほか} : 喉頭癌声門下進展に関する検討－声門癌を中心として－. 喉頭 14 : 92-97, 2002.
 - 24) Lucioni M, D'Ascanio L, De Nardi E et al : Management of paratracheal lymph nodes in laryngeal cancer with subglottic involvement. Head Neck 40 : 24-33, 2018.
-
- 別刷請求先 〒 631-0032 奈良市あやめ池北 1-4-28-B55
宮原 裕