非特異性喉頭肉芽腫の臨床的検討

中 島 俊 之・澤津橋 基 広・門 司 幹 男・深 浦 順 一
井之口 昭

Clinical Study of Non-specific Laryngeal Granulomas

Toshiyuki Nakashima, Motohiro Sawatsubashi, Mikio Monji,
Junichi Fukaura and Akira Inokuchi

Non-specific laryngeal granuloma is a rare inflammatory mass. Its etiology is still unclear. We herein report the retrospective review of 46 patients with non-specific laryngeal granuloma who visited our clinic from 1982 to 1999. Thirty-two out of 46 cases were contact granuloma, and 14 were intubation granuloma. Thirty-six cases were male and 10 were female. In male cases, 83% (30/36) were contact granuloma, while in female, 80% (8/10) were intubation granuloma. Endolaryngeal microsurgery using CO₂ laser was performed for 43 patients as an initial treatment. In the surgical cases, there was recurrence in 65% and 25% of patients with contact granuloma and intubation granuloma, respectively. Beclomethasone dipropionate inhaler (BDI) was used in 7 cases (two with contact granulomas and five with recurrent granulomas). No recurrence was observed in the cases treated by BDI. Proton pump inhibitor (PPI) and Fluticasone propionate dry powder inhaler (FPI) were used for a contact granuloma patients. The granuloma decreased remarkably in size. Conservative therapies such as steroid inhalation and or PPI administration should be adopted as the initial treatment for non-specific granuloma. Untreated surgical excision should be avoided because of its high recurrence rate.

Key words: 喉頭肉芽腫, ステロイド吸入, 喉頭微細手術, 臨床統計

はじめに

喉頭の肉芽腫は、結核、サルコイドーシスなどによって生じる特異性肉芽腫と、その他の原因によって生じる非特異性肉芽腫がある。喉頭の非特異性肉芽腫は声帯突起部から披裂部に好発する炎症性の腫瘍であり、その分類としては原因別に、接触性、挿管性、外傷性、原因のはっきりしない特発性などに分けられる¹⁾。その治療法として、顕微鏡下喉頭微細手術による外科的切除、発声法の指導による音声治療、beclomethasone dipropionate inhaler (BDI) といったステロイドの吸入、proton pump inhibitor (PPI) 投与、副腎皮質ステロイド薬の局所注入などが行われるが、比較的難治性の疾患であり、術後再発を繰り返しやすいことで知られている^{2, 3)}。今回我々は1982年から1999年までの17年間に当教室で非特異性喉頭肉芽腫と診断された46例を接触性肉芽腫 (contact granuloma) と気管内挿管後に生じる挿管性肉芽腫 (intubation granuloma) とに大別し、臨床的検討を行ったので、若干の文献的考察を加えて報告する。

対象・方法

対象は、1982年から1999年までの17年間に当教室で非特異性喉頭肉芽腫と診断された46例である。これらの症例に対して、(1) 顕微鏡下喉頭微細手術により肉芽腫を切除し、基部をCO₂ Laserにて披裂軟骨や声帯靱帯の損傷がない程度に焼灼する。(2) BDIの1回2吸入 (1吸入50 μ g) $\times$ 1日4回、またはfluticasone propionate dry powder inhaler (FPI)の吸入を行う (1回100 μ gを1日2回)。(3) PPIであるrabeprazole sodium (10mg)の1日1回内服する。(4) 過度の咳払いや声の濫用を禁止し、発声時のrelaxationを指導する音声治療を行う。

これら(1)~(4)の治療法を組み合わせる治療を行った。

結 果

1. 年齢と性

接触性肉芽腫は、男性30例、女性2例の32例で、挿管性は、男性6例、女性8例の14例であった。男性の肉芽腫36例のうち30例 (83%) が接触性であった。一方、女性の肉芽腫10例のうち8例 (80%) が挿管性であった。年齢は、

表 1 手術施行群治療経過

特発性肉芽腫が33歳から73歳（平均52.2歳）で、挿管性は5歳から73歳（平均46.5歳）であった。

2. 主訴

嗄声が24例で最も多く、次いで咽喉頭異常感が19例、呼吸困難感が1例、喘鳴が1例、無症状が1例であった。

3. 誘因

誘因として調べた項目のうち、声の酷使や頻回の咳払いが接触性の32例中17例（53%）に認められ、挿管性の14例中3例（21.4%）に比べ多く、また内視鏡的に検索しえた症例のうち、逆流性食道炎を認めたのは接触性の1例のみであった。喫煙は、接触性の7例（22%）、挿管性の3例（21.4%）に認められ、喘息は接触性の3例（9%）、挿管性の1例（7%）に認められた。

4. 発生部位

声帯軟骨部が40例、声帯突起に近い声帯膜様部が3例、披裂部が3例であった。声帯軟骨部に発生した40例のうち、6例は両側性であり、いずれも挿管性肉芽腫であった。

5. 治療

初期治療は、顕微鏡下喉頭微細手術が43例で、BDIの吸入療法が2例、PPI投与が1例であった。肉芽腫が有茎性の例、巨大な例、症状が呼吸困難感、喘鳴といった例では早期に手術療法を行った。

手術群のうち接触性の31例中20例（65%）、挿管性の12例中3例（25%）に初回手術後に再発をきたした。術後再発するまでの期間は2週間から7ヶ月（平均1.8ヶ月）で、

6割は1ヶ月未満であった。術後再発例に対してはまず6ヶ月の保存的経過観察（音声治療を含む）を行い、肉芽腫の増大を認めるもの、有茎性の肉芽腫に対しては再手術を施行した。音声治療は接触性の術後再発例の延べ32例、挿管性の術後再発例2例に対し施行し、接触性13例（38%）において2～18ヶ月（平均6ヶ月）で肉芽腫の消失を認めたが、挿管性の2例は変化がなかった。また、広基性の再発肉芽腫の5例（接触性3例、挿管性2例）に対してBDIの吸入を行った。再発例（23例）のうち再手術を行ったのは12例であり、このうち挿管性の1例は2回目の手術により治癒したが、接触性の11例は全てが更に再発を来した（表1）。

初発再発を問わず、BDIの吸入を行った7例（接触性・初発：1例、挿管性・初発：1例、接触性・術後再発：3例、挿管性・術後再発：2例）では全例に肉芽腫の消失を認め、肉芽腫消失までの期間は3～7ヶ月で、平均4.1ヶ月であった（図1、2）。

PPI投与の接触性肉芽腫1例では投与8週間で咽喉頭異常感の消失と肉芽腫の縮小を認め、その後FPIの吸入（1回100μgを1日2回）を行い、3ヶ月で肉芽腫はほぼ消失した。

ステロイド（BDI・FPI）吸入を行った8例において、口腔、咽頭カンジダ症、咽喉頭痛などの副作用は認められず、現在まで（観察期間1年～2年）再発を認めていない。

図1 ステロイド吸入療法前の接触性喉頭肉芽腫（術後再発例）．左声帯突起部に肉芽腫を認める．

図2 ステロイド吸入療法後の喉頭所見．図1症例に対し、BDI吸入を行い、3ヶ月で肉芽腫の著明な縮小を認め、吸入開始後約5ヶ月で肉芽腫は消失した．

考 察

非特異性喉頭肉芽腫の分類においては、術後性、挿管性、接触性、特発性の4つに分けるものや¹⁾、接触性と挿管性に大別するもの²⁾、特発性と挿管性に大別するもの⁴⁾がある．今回我々は、接触性肉芽腫と挿管性肉芽腫とに分けて検討した．

まず、接触性肉芽腫であるが、Jackson⁵⁾は音声酷使等により生じる声帯突起部の潰瘍性病変を laryngeal contact ulcer と定義し、これに続発する隆起性病変を laryngeal contact granuloma⁶⁾とした．これらの病変が声帯後部に多いのは、声帯突起部付近の粘膜が特に薄く粘膜直下には軟骨が存在し、血管分布も疎であるため音声酷使や頻回の咳払いによって損傷を受け易いためと考えられている⁷⁾．またこの接触性肉芽腫を生じる誘因として、胃食道逆流症 (gastro-esophageal reflux disease : 以後 GERD) の関与が報告されている⁸⁾．

一方、挿管性肉芽腫は、気管内挿管後に発生する肉芽腫で、挿管チューブによる刺激や圧迫により声帯突起部付近の粘膜障害を来し、同部が潰瘍化する事が主因であるといわれている⁹⁾．通常、長時間の挿管により発生するが、2～3時間の挿管や数分間の気管内挿管で肉芽腫を生じた例も報告されている¹⁰⁾．挿管性肉芽腫は、女性に好発するとされており、自験例でも男性6例、女性8例と女性に多く、女性の肉芽腫10例のうち8例(80%)が挿管性であった．これは、女性はその喉頭の大きさに対して比較的大きな挿管チューブが使用される傾向にあり、声帯突起部にかかる圧力が大きいためと考えられている¹¹⁾．

非特異性肉芽腫の治療法として、(1)手術療法、(2)ステロイド吸入¹²⁾、(3)PPI投与、(4)音声治療、(5)ステロイド局所注入¹³⁾、(6)botulinum toxinの内喉頭

筋への注入¹⁴⁾、(7) low-dose radiotherapy¹⁵⁾ などがある．我々は1997年までは手術療法と音声治療の併用を主にを行い、1998年からはステロイド吸入療法、PPI投与、音声治療を組み合わせる治療を行っている．

手術療法であるが、以前はCO₂ laserを用いると切除創が凝固層で被われ再発を来しにくいとして、当科でも laser surgery+音声治療を第一選択として行ってきた^{3, 16)}．しかし、scissorsによる切除と比較して再発率に差がないとする報告やむしろ再発率が高いとする報告も多い^{2, 4)}．今回の我々の検討においても、接触性肉芽腫の再発率は、31例中20例(65%)と高かった．後述する各保存的治療の有効性を考えると、接触性肉芽腫の治療法の第一選択としての手術単独療法は、避けた方がよいと考えられる．挿管性肉芽腫も12例中3例(25%)が再発しており、接触性に比べ再発率は低いが決して満足のものではなかった．しかし、挿管性肉芽腫は、時に急速に増大し、呼吸困難を来すため手術が第一選択となることもあり得る¹⁰⁾．したがって、手術療法の適応としては、1．保存的治療に抵抗性のもの、2．有茎性で脱落の可能性のあるもの、3．呼吸困難を来すものなどが挙げられるが、これらは稀であり、緊急を要する場合以外はまず、後述する保存的治療を行うべきである．

次にステロイド(BDI・FPI)吸入療法について述べるが、BDIは気管支喘息に用いられる副腎皮質ホルモン剤の吸入薬であり、喉頭肉芽腫に対する有効性が報告されている¹²⁾．その効果の機序としては、抗炎症作用・肉芽形成抑制作用に加え、気道の過敏性を低下させ咳嗽や咳払いを減少させることにより肉芽腫を縮小させると考えられている．我々も7例(接触性4例、挿管性3例)にBDIの吸入療法を、1例(接触性)にFPIの吸入療法を行ったが、

8 例全例において肉芽腫の消失を認め、副作用も認めず、ステロイド吸入療法の有効性を確認することができた。

beclomethasone dipropionate (BD) や fluticasone propionate (FP) は、気道局所に沈着してプロスタグランディンや各種サイトカイン・ケミカルメディエーターの産生遊離抑制、炎症細胞の遊走活性化抑制などを引き起こし、強力な抗炎症作用を発揮する。また、気道粘膜や消化管から吸収されたこれらの薬剤は、そのほとんどが肝臓で不活性型に代謝されるため全身的な影響をほとんど及ぼさない。経口的にインヘラーを経由して投与された FP の体循環血中に現れる割合（経口 bioavailability：生物学的利用率）は 1 % 以下であると報告されている¹⁷⁾。BD や FP はグルココルチコイド受容体親和能が高く、BD はデキサメタゾンの約 10 倍の局所効力を持ち¹⁸⁾、また FP は、BD の約 2 倍の抗炎症作用を有するという¹⁹⁾。FPI は、ドライパウダー剤型であり、エアゾル製剤である BDI よりも吸入粒子径が小さく気管支末梢まで薬剤が行き届くという利点、およびその高い抗炎症作用のため気管支喘息の分野では BDI よりも優位な立場にある。これに対して、喉頭肉芽腫においては、抗炎症作用の点では FPI の方が効果的と考えられるが、薬剤分布の点では反対に、吸入粒子径の大きい BDI の方が病変部への沈着率が高いと考えられた。

これら吸入ステロイド剤の主な副作用は咽喉頭不快感・口腔内カンジダ症・咽頭痛・嘔気などであるが、口腔内カンジダ症は吸入後の含嗽にて予防ができ、今回我々の症例でもこれらの副作用は認めなかった。

音声治療は、非特異的喉頭肉芽腫に対し、治療の有効性が認められている²⁰⁾。しかし、音声治療の継続の困難さを指摘する報告もある²¹⁾。我々の症例では、接触性肉芽腫 32 例中 13 例 (38%) が 2～18 ヶ月 (平均 6 ヶ月) で肉芽腫の消失を認めたが、挿管性の 2 例は変化がなかった。音声治療単独での効果は不十分であると考えられるが、侵襲のない点で優れている。

PPI は、GERD に対して逆流物の酸性度を下げる方法で、H₂ blocker に比べ胃酸分泌抑制作用が強く、挿管性を含む喉頭肉芽腫に対して有効性が報告されている²²⁾。我々の症例では接触性肉芽腫 1 例に対し PPI 投与を行い、投与 8 週間で咽喉頭異常感の消失と肉芽腫の縮小を認めた。その後 FPI の吸入を行い、3 ヶ月後に肉芽腫はほぼ消失した。PPI については、今後症例を重ねてさらに検討していく予定である。

現在我々の非特異的喉頭肉芽腫の治療方針としては、ステロイド (BDI または FPI) 吸入療法と PPI 投与の何れか、またはその併用にて保存的に経過観察を行い、音声酷使の疑われる例では音声治療を補助的に行うこととしている。また、呼吸困難等を来す可能性のある例では手術療法が必要であるが、手術療法を行っても、再発予防のため、術後にステロイド吸入や PPI 投与、音声治療などを症例により選択して施行することとしている。

ま と め

非特異的喉頭肉芽腫と診断された 46 例の臨床的検討を行い臨床的検討を行った。手術療法にて難治性であった喉頭肉芽腫に対してステロイド吸入や PPI 投与を行い、良好な結果を得た。治療にはまずステロイド (BDI または FPI) 吸入療法、または PPI 投与の併用にて保存的に経過観察を行い、音声酷使の疑われる例では音声治療を補助的に行うのが良いと考えられた。

謝 辞

この論文の要旨は、第 12 回日本喉頭科学会 (2000 年 3 月、久留米) において口演した。また、この論文は、佐賀医科大学耳鼻咽喉科学教室 20 周年記念論文として執筆したものである。

参 考 文 献

- 1) Kleinsasser O : Nonspecific granulomas. *Micro-laryngoscopy and Endolaryngeal Microsurgery* (Kleinsasser O ed.). 46～88, WB Saunders, Philadelphia, 1968.
- 2) Benjamin B & Croxson G : Vocal cord granulomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 94 : 538～541, 1985.
- 3) Shin T et al : Contact granulomas of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 251 : 67～71, 1994.
- 4) 川崎順久ほか : 喉頭の非特異的肉芽腫—当教室における 105 例の臨床統計—. *日気食会報* 40 : 16～23, 1989.
- 5) Jackson C : Contact ulcer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 37 : 227～230, 1928.
- 6) Jackson C & Jackson CL : Contact ulcer of the larynx. *Arch Otolaryngol* 22 : 1～15, 1935.
- 7) Holinger PH & Johnston KC : Contact ulcer of the larynx. *JAMA* 172 : 511～515, 1960.
- 8) Cherry J & Margulies SI : Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 78 : 1937～1940, 1968.
- 9) Clausen RJ : Unusual sequela of tracheal intubation. *Proc R Soc Med* 25 : 1507, 1932.
- 10) Kelly SM et al : Obstructive laryngeal granuloma after brief endotracheal intubation in neonates. *Otolaryngol Head Neck Surg* 115 : 138～140, 1996.
- 11) 織田正道 : 挿管性肉芽腫の成因に関する研究—主として披裂軟骨声帯突起部の損傷とその治療過程—. *耳鼻* 31 : 295～314, 1985.
- 12) 川崎順久ほか : 喉頭肉芽腫の Beclomethasone dipropionate inhaler (アルデシンエアゾル®) による治療経験. *耳鼻* 35 : 604～608, 1989.

- 13) 岩村節子ほか：声帯後部の肉芽腫．耳鼻 29：776～782, 1983.
  - 14) Nasri S et al：Treatment of vocal fold granuloma using botulinum toxin type A. Laryngoscope 105：585～588, 1995.
  - 15) Mitchell G et al：Excision and low-dose radiotherapy for refractory laryngeal granuloma. J Laryngol Otol 112：491～493, 1998.
  - 16) 平野 実：CO₂レーザーの臨床的応用．現代の診療 24：702～709, 1982.
  - 17) Falcoz C et al：A model for quantitative estimation of biliary drug excretion in man. Brit J Clin Pharmacol 41：459, 1996.
  - 18) Johnson M：Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoid. J Allergy Clin Immunol 97：169～176, 1996.
  - 19) Phillipps GH：Structure-activity relationship of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate. Respiratory Medicine, 84 Suppl A：19～23, 1990.
  - 20) Bloch CS et al：Effect of voice therapy on contact granuloma of the vocal fold. Ann Otol Rhinol Laryngol 90：48～52, 1981.
  - 21) Jaroma M et al：Treatment of vocal cord granuloma. Acta Otolaryngol 107：296～299, 1989.
  - 22) Wani MK & Woodson GE：Laryngeal contact granuloma. Laryngoscope 109：1589～1593, 1999.
-
- 別刷請求先 〒849-8501 佐賀市鍋島5-1-1
佐賀医科大学耳鼻咽喉科学教室 中島俊之