喉頭癌症例における肺癌の重複頻度について

相 原 均・堀 内 正 敏・田 村 嘉 之・山 崎 充 代
渡 辺 修 一・遠 藤 圭 介・坂 井 真

Frequency of Primary Lung Cancer in Patients with Laryngeal Cancer

Hitoshi Aihara, Masatoshi Horiuchi, Yoshiyuki Tamura,
Michiyo Yamazaki, Syuichi Watanabe, Keisuke Endo
and Makoto Sakai

Two hundred and thirteen cases including 200 males and 13 females of laryngeal cancer were treated in Tokai University Hospital over 10 years. Our own original criteria for diagnosis of primary lung cancer with laryngeal cancer was utilized. According to this criteria, there were 9 primary lung cancer patients among the 213 patients. The rate of primary lung cancer with laryngeal cancer was 4.2%. The observed/expected ratio was 3.1. The rate of primary lung cancer with laryngeal cancer was 1.7% between 1960 and 1970 in Japan. The morbidity rate for lung cancer is rapidly increasing in Japan. The interval of diagnosis between laryngeal cancer and lung cancer was 2 years and 5 months on average. 86% of lung cancer cases were diagnosed after laryngeal cancer within 5 years.

Key words : 重複癌, 原発性肺癌, 喉頭癌, 生存率

はじめに

近年の約20年間に、重複癌は増加傾向¹⁾にある。重複癌は喉頭癌症例においては予後を低下させる原因²⁾の1つとなっている。喉頭癌症例における重複癌の頻度は、本邦では10%前後^{3~5)}、欧米では20~30%^{6~8)}と高く、またこの重複癌全体のうち肺癌の占める割合は、本邦では17~30%^{3~5, 9)}、欧米では23~47%^{10~12)}と、肺癌は二次癌の中で頭頸部癌に次いで頻度の高い癌である。また肺癌の死亡率は本邦においても急速に増加しており、30年前と比べると約10倍も増加している¹³⁾。今回我々は当大学における喉頭癌症例の重複癌、とくに肺癌の発症頻度が増加しているのか否かを明らかにすることを目的とし、また本邦における喉頭癌症例の二次癌としての肺癌の発症頻度についても検討した。今回、我々は原発性肺癌の診断基準を定め、当院の喉頭癌症例における原発性肺癌の発症頻度に関して検討したので報告する。

対象と方法

1982年~1991年の10年間に東海大学を受診した患者の中で、初めて原発性喉頭癌と診断された症例を対象とした。喉頭癌か下咽頭癌か不明なものあるいは、他臓器から喉頭への転移癌は除外した。

そして今回我々は表1の如き基準を定め、肺癌が喉頭癌からの転移性肺癌か、原発性肺癌かを区別した。

すなわち喉頭癌症例において肺の単発性病変の診断が癌であること。また、肺癌が扁平上皮癌の場合は、12カ月以上喉頭癌の再発がなく、気管支鏡所見及び細胞診または組織診で原発性肺癌と診断されたもの。また、肺癌が扁平上皮癌でない場合は喉頭癌と肺癌で病理組織型が異なり、他に癌がないこと。以上のような基準のいずれかを満たした症例を喉頭と肺の重複癌症例と診断した。

結 果

喉頭癌症例数は213例で、男性200例、女性13例であった。この病理組織型は210例が扁平上皮癌、2例が腺様嚢胞

表1 喉頭癌症例における原発性肺癌の診断基準

肺の単発性病変の病理診断が癌であること
A 肺癌が扁平上皮癌の場合
・喉頭癌が12カ月以上再発がないこと。
・肺癌が気管支鏡所見により原発性と診断されること。
B 肺癌が扁平上皮癌でない場合
・組織型がお互いに異なること。
・他に癌がないこと。
*このどちらかの基準を満たすこと。

癌, 1 例が粘表皮癌であった。

①喉頭癌と原発性肺癌の重複症例数

喉頭癌と原発性肺癌の重複した症例数は213例中 9 例で, 重複頻度は4.2%であった (表 2)。

②喉頭癌診断から肺癌診断までの期間

喉頭癌の観察期間は, 最短で 5 年間, 最長14年間, 平均10年間であった。

6 カ月以内に肺癌と診断されたのは 2 症例, 6 カ月以降に診断されたのは, 7 症例であった。喉頭癌診断から肺癌診断までの間隔期間は 2 カ月から 5 年11カ月で平均 2 年 5 カ月であった。

③男女比及び年齢

9 例中男性 8 例, 女性 1 例で, この 9 例の年齢は53歳から83歳であり平均70歳であった。

④喫煙歴及び飲酒歴

9 例中喫煙歴及び飲酒歴とも不明であった 1 例を除いて, 8 例中 5 例がブリンクマン指数1000以上のヘビースモーカーであった。他の 3 例は喫煙歴はなかった。飲酒に関しては 8 例中 4 例に 2 合以上の飲酒歴があったが, この 4 例中最も多量の飲酒歴をもつ症例では 1 日 5 合30年間であった。

⑤喉頭癌と肺癌の病理組織型

重複癌症例の 9 例の病理組織は, 喉頭癌が扁平上皮癌で肺癌が扁平上皮癌であったものが 6 例, 扁平上皮癌と腺癌であったものが 2 例, 扁平上皮癌と小細胞癌であったものが 1 例であった (表 3)。

肺癌の扁平上皮癌は, 原発性と診断されたもののみである。

⑥喉頭癌と肺癌の病期と治療

喉頭癌と肺癌の診断がついた時点のそれぞれの病期は, 喉頭癌は Stage I と II が 5 例と早期癌がやや多い。これに比して, 肺癌は 9 例中 Stage III と IV が 7 例, 約78%とほとんどが進行癌であった。この 7 例はすべて死亡し, 死因もすべて肺癌であった。肺癌と診断されてからの平均生存期間は 9 カ月であった。この 7 例以外の 2 例はともに肺癌は Stage I であった。このうち 1 例は小細胞癌であり放射線治療で完治したが, 喉頭癌が Stage III であったため喉頭癌が局所再発し死亡した。もう 1 例は喉頭癌が Stage I で完治されており, 肺癌に対して手術を行い10年後の現在も生存している。

⑦治療方法

喉頭癌は 9 例中 3 例に手術 (喉頭全摘術) を施行した。他の 6 例は放射線治療を行い, 5 例が完全治癒, 1 例が不

表 2 喉頭癌と原発性肺癌の重複した 9 症例

症例	年齢	性別	喉頭 (病期)	肺癌 (病期)	組織型	死因
1	59歳	男性	I	I	扁平上皮癌	生存
2	66歳	女性	III	I	扁平上皮癌	喉頭
3	67歳	男性	I	III	扁平上皮癌	肺
4	73歳	男性	II	III	扁平上皮癌	肺
5	74歳	男性	III	III	扁平上皮癌	肺
6	79歳	男性	IV	III	扁平上皮癌	肺
7	53歳	男性	I	IV	腺 癌	肺
8	77歳	男性	II	IV	腺 癌	肺
9	83歳	男性	III	IV	小細胞癌	肺

表 3 喉頭癌と原発性肺癌の病理組織

喉 頭	肺	症 例 数
扁平上皮癌	扁平上皮癌	6 例
扁平上皮癌	腺 癌	2 例
扁平上皮癌	小細胞癌	1 例

表 4 本邦の喉頭癌症例における原発性肺癌の発症率

	発症率	観察期間	報告年度
宮 原	1.7%	1958~1981	1985
吉 積	3.2%	1972~1991	1993
中 溝	3.3%	1971~1990	1993
相 原	4.2%	1982~1991	1996

表 5 国別の重複癌の頻度と肺癌の死亡率

	喉 頭 と 肺 の 重複癌の頻度	同時期の肺癌の死亡率 (人口10万人当たり)
日本 ¹⁶⁾	3.3%	24.2
U.S.A ²⁰⁾	5.1%	46.3
Denmark ²⁰⁾	5.3%	43.4
Netherlands ⁷⁾	8.6%	72.7

表 6 喉頭癌症例における原発性肺癌の 5 年以内の発症率

Boice	52%
Olsen	40%
Lefor	75%
de Vries	84%
Strigenz	74%
Kobayashi	64%
Hiyama	30%

表7 重複した肺癌の病理組織

	N	扁平上皮癌	腺 癌	その他
Atabek (1986)	73	63%	20%	17%
Lefor (1987)	40	60%	18%	22%
Heeringa (1988)	54	68%	5%	26%
相原 (1996)	9	67%	22%	11%
全国肺癌登録 (1978)	7487	40%	37%	23%

完全治癒であった。後者の1例は肺癌が小細胞癌であるため原発性肺癌と診断したが、喉頭癌が Stage III であり、後に喉頭癌で死亡した症例である。肺癌の治療は9例中1例のみに根治手術を行い、残りの8例中6例は姑息的治療として放射線治療、化学療法を施行したが、いずれも完治されず平均生存期間は1年1カ月であった。他の2例は進行癌であることと、高年齢のため治療の対象とならず積極的な治療は行わなかった。これら2症例の平均生存期間は2カ月であった。

考 察

1932年に Warren と Gate が多重癌の診断基準¹⁴⁾を提案しており、これによれば①2コ又はそれ以上の腫瘍がそれぞれの確定的な悪性像を持つこと。②それぞれが離れた部位に存在すること。③転移の可能性が否定されていること。の3つの条件を満たすことが必要であるとしている。多重癌の中で一般的に異なった臓器に発生する2種以上の癌を重複癌としている。上記3つの項目のうち、①と②の条件を証明することは可能であるが、同一の病理組織の場合は③を証明することは、今回のようにかなり困難な場合がある。臨床統計をとる場合には、最近では米国 NCI の SEER による基準¹⁵⁾を使うことが多くなっているが、問題となるのは肺癌が二次癌のときで、これが原発性であり転移性ではないことを証明する基準はなく各報告者により多少異なっている。原発性腫瘍であることの診断は、それぞれの病理組織が同じ場合には肺癌の発生した気管、気管支の粘膜上皮の所見や進展形式をみることで、ある程度診断することは可能である。小野ら⁹⁾は気管、気管支に発生した癌はすべて気管支壁に沿って癌が浸潤している所見が認められると報告している。また腫瘍の頸部リンパ節転移がある場合には、肺病変が転移性肺癌であることが予想される。

Lefor¹⁶⁾は前頸部にリンパ節転移が認められた場合、肺病変は転移性肺癌であるとしている。手術が可能であった症例では手術所見が有効な診断の補助となるが、手術前あるいは手術ができない症例では、気管支鏡所見で前述した所見が認められれば原発性としてよいと考えられる。また、それぞれの病理組織が異なる場合には、肺癌以外の癌が、第3の部位に存在しないこと、すなわち第3の癌からの転移を否定することが必要である。以上より我々は喉頭癌症例における原発性肺癌の診断の基準を表1のように定

めた。

この基準にもとづき喉頭癌症例における原発性肺癌の重複症例数を検討したところ、重複癌は、213例中9例となり重複頻度は4.2%であった。この実測値/期待値 (O/E) 比をみると、1986年の本邦における50歳以上男性人口10万人対の肺癌の死亡率¹⁷⁾(肺癌の罹患率と死亡率をほぼ同率として)が134.5であることにより算出した期待値は2.9であった。また我々の実測値は9であることより、O/E比は3.1であり、中溝の2.4¹⁸⁾、Hiyama の2.3¹⁹⁾に比べ高かった。すなわち、喉頭癌症例における肺癌の罹患率(発症率)は全人口に対する肺癌の罹患率(死亡率)¹⁷⁾よりも約3倍高くなった。ただし、この O/E 比の期待値の値は今回我々が対象とした症例と同じ観察年度(観察した時期)と年齢(50歳以上)の肺癌の一般死亡率を調べ、この値に10(全症例の初診より観察した期間の平均が約10年であることから)を乗じて算出した値であり、人年法¹⁸⁾ではもう少し低い値となると考えられる。

表4は、本邦で報告された喉頭癌症例の原発性肺癌発症率及びその観察期間^{3, 18, 20)}を比較したものである。観察期間は報告者により多少異なっているが、おおむね10~20年間で、1950年代から1990年代まで及んでおり、肺癌の発症率は観察時期が新しくなるにしたがって高くなっている。1960~70年頃は1.7であったのが、1980~90年代は4.2と20年間で2倍以上に上昇している。諸外国における傾向を検討するために、国別の肺癌の死亡率を見てみると、年齢、性別を問わない国別の人口10万人当たりの肺癌の死亡率²¹⁾と喉頭癌と原発性肺癌の重複頻度^{7, 18, 22, 23)}は表5のとおりである。ほぼ同時期の国別の10万人比肺癌の死亡率は日本では24.2であり、米国46.3、デンマーク43.4、オランダ72.7と欧米は日本の約2~3倍となっている。そして喉頭癌症例における肺癌の頻度が日本では3.3%、米国では5.1%、デンマークでは5.3%、オランダでは8.6%となり肺癌の死亡率が高い国は、喉頭と肺の重複癌の頻度も高い傾向があることが分かる。特にヨーロッパではその傾向が顕著に見られた。今日、日本では10万人当たりの肺癌の死亡率は急激に増加している¹³⁾。日本の肺癌の死亡率は1960年には9.8だったが、20年後の1980年には27.7に上昇している。これは50歳以上の男性に限ってみても同様である。そして日本においても2000年には、45を越えることが予想される。したがって、本邦における喉頭癌と原発性肺癌の重複癌の発症率も増加し、2000年以降にはその値が5~6%になると推定される。

喉頭癌と二次癌としての原発性肺癌診断の間隔期間に関してしてみると(表6)、今回の我々の症例では、喉頭癌と原発性肺癌の重複症例9例中8例(89%)が喉頭癌発症後5年以内に原発性肺癌を発症していた。今までの報告をみると、5年以内発症例はBoice⁸⁾52%、Olsen⁶⁾40%、Lefor¹⁶⁾75%、de Vries⁷⁾84%、Strigenz²⁴⁾74%、Kobayasi²⁵⁾64%、Hiyama¹⁹⁾30%となっており、30%~84%と幅がある。これは観察期間が長くなれば5年以内の

発症率は低下するため、各報告者の観察期間が異なると考えられる。しかし多くは5年以内に50%以上と高率に原発性肺癌が発症しており、今回の我々が調べた喉頭癌全症例中でも3.8%の症例が5年以内に原発性肺癌を発症していることが判明した。すなわち喉頭癌治療後最低でも、5年は転移性腫瘍も含め定期的に肺の精査が必要であると思われる。

発癌を考える場合に大きく内的因子、外的因子に分けられる。内的因子として遺伝、体質、性別、年齢などがあり、外的因子として生活環境、嗜好品、放射線、ウイルスなどがある。喉頭と肺は解剖学的、発生学的にみて同一系統器官であり、外的因子としてのタバコは喉頭、肺に直接影響を与え、癌発生の大きな要因であることはすでに指摘されている。中溝ら¹⁸⁾は、喫煙が同一個体の呼吸器系の2つの癌発生に密接に影響していると報告している。また小野⁴⁾らは頭頸部の呼吸に関係する臓器(上咽頭、喉頭)の癌は他臓器の癌の中でも呼吸器(肺)の癌を重複しやすいと報告している。今回の我々の症例でも8例中(9例中1例は不明)5例がブリンクマン指数1000以上であり、喫煙の影響が示唆された。この5例は喉頭、肺ともに扁平上皮癌であった。

喉頭癌に重複した肺癌の病理組織型について検討してみると、表7のごとく扁平上皮癌の割合がAtabek²¹⁾で63%、Lefor¹⁶⁾で60%、Heeringa²⁶⁾で68%と、いずれも60%以上を占める報告が多く今回の我々の結果も67%であった。1978年の全国肺癌登録例の分析²⁷⁾によると原発性肺癌のみの場合は扁平上皮癌が約40%で、これに比し喉頭癌症例における原発性肺癌では、扁平上皮癌の割合が高く、腺癌、小細胞癌の比率が比較的低いことが特徴である。

ま と め

①我々は喉頭癌症例の原発性肺癌の診断に関して独自の基準を定め、当院の喉頭癌症例における原発性肺癌の発症頻度に関して検討した。

②喉頭癌症例における原発性肺癌の発症頻度は4.2%であった。

③文献的考察より、本邦においても喉頭癌症例の原発性肺癌の重複率は、今後増加することが予想される。

④喉頭癌の診断後、5年以内に二次性の原発性肺癌が発症する可能性が高く、最低5年間は肺癌の発症に注意する必要がある。

参 考 文 献

- 1) 日本病理剖検輯報：日本病理学会編 第18輯；884～887, 1976. 第28輯；1562～1567, 1986. 第37輯；1235～1244, 1995.
- 2) Teshima T: Incidence of other primary cancers in 1569 patients with pharyngolaryngeal cancer and treated with radiation therapy Strahlenther. Onkol 168: 213～218 (Nr.4), 1992.

- 3) 宮原 裕：頭頸部癌における重複癌。成人病 23: 15～37, 1982.
- 4) 小野良祐ほか：肺と喉頭の重複癌37症例の分析。癌の臨床 30: 1507～1513, 1984.
- 5) 武田直也ほか：徳島大学における10年間の重複悪性腫瘍症例の検討。耳鼻臨床 補61: 169～177, 1993.
- 6) Olsen JH: Second cancer following of the respiratory system in Denmark, 1943～80. Natl Cancer Inst Monogr 68: 309～324, 1985.
- 7) De Vries N et al: Multiple primary in laryngeal cancer J1. Laryngol and Otol 100: 915～918, 1986.
- 8) Boice John D: Second cancer following of the respiratory system in Connecticut, 1935～1982. Natl Cancer Inst Monogr 68: 83～98, 1985.
- 9) 小野良祐ほか：肺癌と喉頭癌の合併例の臨床的考察。気食 28: 205～210, 1977.
- 10) Lundgren Jan et al: Multiple primary malignancies in patients treated for laryngeal carcinoma. Otolaryngol 15(3): 145～150, 1986.
- 11) Stanley RE et al: Multiple primary tumors in laryngeal cancer. Sing Med J 29: 78～79, 1988.
- 12) Johansen Lars Vendelbo et al: Primary radiotherapy of T1 squamous cell carcinoma of the larynx; Analysis of 478 patients treated from 1963 to 1985. Int J. Radiat Oncol Biol Phys 18: 1307～1313, 1990.
- 13) 国民衛生の動向・厚生指標・特集、第40巻、第9号・通巻624号 厚生統計協会：428, 東京, 1993.
- 14) Warren S & Gates O: Multiple primary malignant tumors, a survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16: 1358～1414, 1932.
- 15) The code manual of the Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) Program. U. S. Government Printing Office, Washington D. C., DHEW publication (NIH) 79～1999, 1979. Biometry Branch, Demographic Analysis Section, Natl Cancer Inst.
- 16) T. Lefor Alan et al: Multiple malignancies of the lung and head and neck Arch Surg 121: 265～270, 1986.
- 17) 国民衛生の動向・厚生指標・特集、第35巻、第9号・通巻544号 厚生統計協会：364, 東京, 1988.
- 18) 中溝宗永ほか：頭頸部癌における重複癌と禁煙飲酒歴。日耳鼻 96: 1501～1509, 1993.
- 19) Hiyama Tomohiko: Second primary cancer following laryngeal cancer with special reference to smoking habits. Jpn J Cancer Res 83: 334～339, 1992.

- 20) 吉積 隆ほか：群馬県立癌センターにおける喉頭癌20年の治療成績. 日癌治 28(12)：1873～1879.
 - 21) 富永祐民ほか：がん・統計白書, 212, 篠原出版, 東京, 1993.
 - 22) Atabek Umur et al : Lung cancer in patient with head and neck cancer. Amer Surg 154 : 434～438, 1987.
 - 23) Christensen Per-Henrik et al : Hyperfrequency of purmonary cancer in a population of 415 patients treated for laryngeal cancer. Laryngoscope 97 : 612～614, 1987.
 - 24) Michael A Strigenz et al : Association of laryngeal and pulmonary malignancies, a continuing challenge. Ann Otol Rhinol Laryngol 96 : 621～624, 1987.
 - 25) Yumiko Kobayasi et al : Multiple Primary Cancer in Patients with Initial Laryngeal Cancer. Jpn J Clin Oncol 20(2) : 128～133, 1990.
 - 26) Heeringa A et al : Laryngeal cancer and lung cancer in the same patient; a retrospective study. Eur J of Sur Oncol 14 : 209～211, 1988.
 - 27) 日本 TMN 分類肺癌委員会：全国肺がん患者登録 (第6報) 1978～1980.
-

別刷請求先 〒259-11 伊勢原市望星台
東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室 相原 均