

# 内 容 要 旨 目 次

## 主 論 文

### Glottic cancer in patients without complaints of hoarseness

(嗄声症状のない声門癌)

橘 智靖, 折田頼尚, 丸中秀格, 牧原靖一郎, 平井美紗都, 三木健太郎,  
小河原悠哉, 石原久司, 松山祐子, 藤澤 (阿部) 郁, 清水藍子, 佐藤康晴,  
西崎和則

Head & Neck 38(S1): E316-E320, 2016

2014年7月 IFHNOS 5th World Congress / AHNS 2014 Annual Meeting にて発表

## 副 論 文

### Neck metastasis in patients with T1-2 supraglottic cancer

(T1-2 声門上癌における頸部リンパ節転移)

橘 智靖, 折田頼尚, 丸中秀格, 牧原靖一郎, 平井美紗都, 祇園由佳, 池上佳菜,  
三木健太郎, 牧野琢丸, 野山和廉, 小松原靖聡, 木村美幸, 吉野 正, 西崎和則,  
佐藤康晴

Auris Nasus Larynx (掲載予定)

# 主 論 文

## Glottic cancer in patients without complaints of hoarseness

(嗄声症状のない声門癌)

### 【緒言】

嗄声は声門癌の患者が病院を受診する最も一般的な自覚症状であり、多くの声門癌は早期に診断される。進行声門癌患者は嗄声を感冒もしくは感染症とみなしているのかもしれない。また声質は T1-2 声門癌の 10%においては正常に保たれている。声門癌の生存率の改善のためには、早期もしくは無症状の時期に腫瘍を発見することが重要であるが、嗄声と声門癌の予後の関係についてはほとんど報告がない。本研究では嗄声症状のない声門癌の頻度と特徴を調査し、嗄声症状の有無で声門癌の予後を比較した。

### 【材料と方法】

#### 患者

1994 年から 2012 年にかけて姫路赤十字病院および関連施設で初期治療を受けた声門癌 371 例（男性 349 例、女性 22 例）を対象とした。本研究は参加者の同意、および各施設における倫理委員会の審査・承認を得た。

声門癌の診断のために全例、内視鏡検査および病理検査を施行した。触診および画像検査上、頸部リンパ節転移が疑われた場合には穿刺吸引細胞診を行った。病期診断のために CT、2007 年 4 月以降は PET-CT を施行した。

#### 治療と経過観察

2009 年 UICC の TNM 分類に従って病期分類を行った。治療法の選択は診察医の判断に委ねられた。治療は以下の通りである。stage I では、放射線治療 180 例、レーザー切除 20 例、化学放射線療法 7 例、外科的切除 2 例、治療拒否による無治療 2 例であった。stage II では、放射線治療 51 例、化学放射線療法 36 例、外科的切除 6 例、レーザー切除 2 例であった。stage III では、放射線治療 10 例、化学放射線療法 7 例、外科的切除 8 例、外科的切除+放射線療法 3 例、外科的切除+化学療法 3 例であった。stage IV では外科的切除 9 例、外科的切除+化学療法 6 例、外科的切除+放射線療法 5 例、化学放射線療法 4 例、放射線療法 3 例、外科的切除+化学放射線療法 2 例、緩和ケア 5 例であった。レーザー切除は喉頭鏡下声帯の部分切除、外科的切除は皮膚切開を伴う喉頭全摘もしくは喉頭部分切除と定義した。化学療法は主に cisplatin と 5-FU を用いた。Docetaxel を追加する症例、および病期・全身状態・患者の年齢を考慮して TS-1 を代用する症例が存在した。腫瘍が完全に消失しない、もしくは一次治療後再発した場合には、追加の治療が行われた。全例、死亡日もしくは最終診察日まで追跡した。

## 統計学的解析

2群間の有意差は $\chi^2$ 乗検定および $t$  testを用いて解析した。生存期間は声門癌の診断日から死亡日もしくは最終診察日までと定義した。生存率はKaplan-Meier法を用いて算出し、各群間の生存率の差はlog-rank testを用いて評価した。経過観察が途絶えた時には打ち切りとした。stage IIIとstage IVの症例数はstage IおよびIIと比較して少なかったため、stage IIIとIVを合わせてデータの解析を行った。我々は嗄声と患者の特徴（病期、性別、喫煙、生存率）の関連について評価した。本研究では、「嗄声」は重症度、粗さ、気息性、無力性、努力性のような音声評価基準に基づいた臨床所見ではなく、患者の主観的な声質異常の訴えと定義した。全ての解析は、SPSSバージョン21.0J (SPSS, Armonk, NY, USA)を用いた。 $p<.05$ を有意、 $p<.1$ は傾向を示すと考えた。

## 【結果】

### 患者の特徴と全体の結果

本研究には男性349例、女性22例の声門癌症例が含まれ、診断時の平均年齢は68.0歳（範囲：35～95歳）であった。平均観察期間は64.1か月（範囲：1～208か月）であった。351例中287例（81.8%）に喫煙の既往があった。全症例371例の内訳は、stage I 211例（56.9%）、stage II 95例（25.6%）、stage III 31例（8.4%）、およびstage IV 34例（9.2%）であった。疾患特異的5年生存率は、stage I 98.1%、stage II 94.5%、stage III/IV 67.5%であったのに対して、疾患特異的10年生存率はそれぞれ98.1%、87.5%、67.5%であった。疾患特異生存率に関して、stage IとII ( $p=.0099$ )、およびstage IIとstage III/IV ( $p=.0003$ )の2群間で有意差を認めた。

### 嗄声症状のない患者について

診断時に、声門癌371例中32例（8.6%）は主観的な声質の異常を自覚していなかった。32例中25例（78.1%）は耳鼻咽喉科で発見され、主訴は咽頭痛および咽喉頭異常感（10例31.3%）、鼻症状（6例18.8%）、上気道炎症状（4例12.5%）、そのほか（5例15.6%）であった。残りの7例（21.9%）に関しては、上部消化管内視鏡検査もしくは気管支鏡検査によって発見された。31例に関して喫煙歴を確認できたが、31例中29例（93.5%）は喫煙者であった。32例の中に歌手やコールセンターのオペレーターなど声の酷使をともなう職業とする症例はなかった。

### 嗄声の有無での比較

嗄声症状を有する声門癌339例の内訳はstage I 185例（56.2%）、stage II 85例（25.8%）、stage III 28例（8.5%）、およびstage IV 31例（9.4%）であった。嗄声症状のない声門癌32例の内訳は、stage I 26例（81.3%）、stage II 4例（12.5%）、stage III 1例（3.1%）、およびstage IV 1例（3.1%）であった。stage IおよびT1の割合は、嗄声症状なしの群において有意に高かった（stage I,  $p=.0036$ ; T1,  $p=.0004$ ）。性別で嗄声の有無に有意差は認めなかった ( $p=.76$ )。喫煙者の割合は嗄声症状なしの症例において高い傾向を示した ( $p=.075$ )。疾患特異的生存率は、嗄声の有無で有意差を認めなかった ( $p=.133$ )。

## 【考察】

1960年代、喉頭内視鏡が用いられるまで、声門癌患者の10-18%のみstage IもしくはIIで発見されていた。内視鏡の発達以降、stage I-IIの割合は74.1-92.3%と改善し、本検討でも82.5%であった。声門癌の早期発見は明らかに改善してきたが、現在はプラトーに達しているようである。

声門癌は声門上癌と比較し予後は良好である。これは声門癌が声門上癌より症候性となりやすいため、診断時の病期がより良好であることによる。声門癌症例の95%以上において、初期症状は嗄声もしくは声の変化とされる。本検討でも、371例中339例(91.4%)が初診時に嗄声を自覚していた。声門癌の生存率を改善させる唯一の方法は、より早期に、もしくは無症状の時期に腫瘍を発見することと報告されている。心理音響学的評価では、T1-2症例の10%で正常と判断され、嗄声症状のない声門癌の多くは本研究においても早期であった。特に、上部消化管内視鏡や気管支鏡の検査を行う内科医によって発見された嗄声症状のない声門癌7例は全例stage Iであった。喫煙や飲酒は頭頸部領域や上部消化管領域において発がんの危険因子としてよく知られている。日本たばこ産業は喫煙率が本邦において男性32.2%、女性10.5%と報じている。本研究において、声門癌患者の81.1%は喫煙者であった。また、喫煙者の割合は、嗄声症状ありに比べ嗄声症状のない声門癌患者において高かった。我々は既往歴に関する検討を行っていないが、胃の手術既往は喉頭癌のリスク上昇に関与しており、上部消化管疾患(食道炎、胃炎、十二指腸炎、および胃潰瘍)は喉頭癌症例において頻度が高いと報告されている。一般医師および内科医は、声門癌の予後の改善のために、喉頭癌発症の危険因子を持つ患者の喉頭には特別な注意を払うよう奨励される必要がある。

本研究において、「嗄声なし」は必ずしも正常の声質を意味するものではないということが、本検討の問題点である。性別や職業などの個々の要因に応じて音声の要求が異なるため、患者自身が声に不便を感じる程度に患者間に大きな差がある。今回の研究では、嗄声症状のない声門癌患者には多くの喫煙者が含まれていたが、喫煙者は非喫煙者よりもしわがれ声に耐性がある。異文化の人々は声の問題の認識に違いがあるため、他の国でこの研究が実施された場合、結果が異なる可能性がある。

本研究では、咽頭や喉頭の症状がなく、鼻やほかの症状のために病院を受診した患者の中に、声門癌患者が11例(3%)発見された。耳鼻咽喉科を受診する外来患者全員に喉頭内視鏡検査を行うことはできないが、特に高危険因子を持つ患者においては、嗄声症状がなくても喉頭癌の兆候を見落とさないよう注意が払われる必要がある。

## 【結論】

嗄声症状を有する患者と比較し、嗄声症状のない声門癌患者はより早期に診断された。更なる症例の蓄積により、嗄声症状ありと比較して嗄声症状のない声門癌の生存率がより良好であることを導き出せる可能性がある。嗄声症状がなくても声門癌の兆候を見過ごさないことが重要である。さらに、内科医に上部消化管内視鏡または気管支鏡検査に際して喉頭の観察を促すことによって、声門癌予後の改善につながる可能性がある。

## 副論文

### Neck metastasis in patients with T1-2 supraglottic cancer

(T1-2 声門上癌における頸部リンパ節転移)

声門癌と異なり、声門上癌は原発巣が早期であってもしばしば頸部リンパ節転移を生じる。中咽頭癌は、半数以上は初診時に頸部リンパ節転移を認め、ヒトパピローマウイルス（HPV）との関連がよく知られている。我々は、中咽頭により近くに存在する声門上癌は、声門癌よりも中咽頭癌に近い性質を示すと仮定した。本研究では T1-2 声門上癌において、原発巣の亜部位・HPV 感染・頸部リンパ節転移と予後との関連について検討した。

今回の後ろ向き臨床研究では、1994 年から 2015 年の間に当院および関連施設にて初期治療を行った T1-2 声門上癌 55 例を対象とした。性別、年齢、病期、原発巣の亜部位、腫瘍の組織学的な分化度、嗄声症状、喫煙・飲酒習慣、HPV-PCR の結果、および治療法を検討項目として、情報を収集し解析した。HPV 感染については、55 例中 43 例について、パラフィンブロックから PCR 法を用いて検出した。

T1-2 声門上癌 55 例の内訳は、男性 48 例、女性 7 例であった（平均年齢 69.1 歳、中央値 70 歳）。初診時、55 例中 14 例（25.5%）に頸部リンパ節転移が存在した。頸部リンパ節転移は唯一の予後不良因子であった（ $p=0.004$ ）。多変量解析において、70 歳未満（ $p=0.033$ ）、声門上入口部の病変（ $p=0.017$ ）は、頸部リンパ節転移と有意な関連性を示した。HPV 感染は 43 例中 12 例（27.9%）に陽性を示した。HPV 感染は、T1-2 声門上癌における予後、頸部リンパ節転移、および原発巣の亜部位との関連性を示さなかった。

T1-2 声門上癌において、疾患特異的生存率は頸部リンパ節転移陽性例で有意に不良であった。70 歳未満、声門上入口部に位置する病変は頸部リンパ節転移の危険因子であった。HPV 感染と頸部リンパ節転移に有意な関連性は示さなかった。今後更に症例を蓄積し検討が必要である。

#### 【主論文との関連性】

◎主論文の内容と副論文の内容との直接的関連性について

両論文とも喉頭癌について臨床的検討を行ったものである。主論文が声門癌における嗄声について臨床的検討であったのに対して、副論文では声門上癌のリンパ節転移に関して臨床的検討に加え、ヒトパピローマウイルス感染との関連について病理的検討も行った。

◎論文相互間の引用の有無について

相互間の引用あり。副論文において、声門癌における頸部リンパ節転移の頻度について主論文を引用した。