

A Study on Seven Cases of Intractable Laryngeal Papillomatosis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-04-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山田, 智史, 今井, 篤志, 三澤, 清, 望月, 大極, 山口, 裕貴, 岡村, 純, 大久保, 亜季, 杉山, 健一, 高橋, 吾郎, 瀧澤, 義徳, 細川, 誠二, 峯田, 周幸 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004125

難治性喉頭乳頭腫 7 例の検討

山田 智史¹⁾・今井 篤志¹⁾・三澤 清¹⁾・望月 大極¹⁾
 山口 裕貴¹⁾・岡村 純²⁾・大久保亜季³⁾・杉山 健一⁴⁾
 高橋 吾郎⁵⁾・瀧澤 義徳¹⁾・細川 誠二¹⁾・峯田 周幸¹⁾

A Study on Seven Cases of Intractable Laryngeal Papillomatosis

Satoshi Yamada, Atsushi Imai, Kiyoshi Misawa, Daiki Mochizuki,
 Yuki Yamaguchi, Yoshinori Takizawa, Seiji Hosokawa and Hiroyuki Mineta

(Hamamatsu University School of Medicine)

Jun Okamura

(Seirei Hamamatsu General Hospital)

Aki Okubo

(Okitsu ENT Clinic)

Kenichi Sugiyama

(Irie ENT Clinic)

Goro Takahashi

(Yamahoshi ENT Clinic)

Laryngeal papillomatosis is caused by infection with human papillomavirus (HPV) type 6 and/or 11. Laryngeal papillomatosis recurs frequently, and malignant transformation occurs in 1.6%-4% of the cases. Surgery is the treatment of first choice. While adjuvant therapies such as interferon, Chinese medicines, proton pump inhibitors, indole 3 carbinol, cidofovir and vaccines have been tried, none has come to be positioned as the standard of care.

We report seven patients with laryngeal papillomatosis who underwent multiple surgeries. All were men. The surgery was performed in combination with two or three of the following: use of an electric scalpel, CO₂ laser, YAG laser, sharp resection, and intralesional injection of cidofovir. Intralesional injection of cidofovir after resection was performed in four cases, and remission was achieved in three of these cases. Cidofovir is an unapproved drug in Japan and is not yet approved for use in cases of laryngeal papillomatosis in other countries. However, the outcomes in our cases and other reports suggest that intralesional injection of cidofovir is effective.

HPV6 (n=5), HPV11 (n=1) and HPV negative (n=1) detected respectively. Malignant transformation occurred in one case and HPV negative. Moreover, p16 immunohistochemistry was performed in all cases. However, no relation with number of operations and HPV status was found.

The life cycle of HPV in laryngeal papillomatosis is largely unknown, and there is no consensus on methods of treatment other than surgery. More research is needed to elucidate the life cycle of HPV and the pathophysiology of laryngeal papillomatosis.

Keywords : laryngeal papillomatosis, Human papillomavirus (HPV), surgery, adjuvant therapy, p16

1) 浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科
 3) おきつ耳鼻咽喉科クリニック (静岡市)
 5) やまほし耳鼻咽喉科クリニック (浜松市)

2) 聖隷浜松病院耳鼻咽喉科
 4) いりえ耳鼻咽喉科 (静岡市)

はじめに

喉頭乳頭腫は、ヒトパピローマウイルス (HPV) のなかでも低リスク型である HPV タイプ 6 や HPV タイプ 11 が関連することが多い良性腫瘍である¹⁾。病変が喉頭のみならず気管や鼻腔内にまで拡大する再発性呼吸器乳頭腫症に進展することがあり、喉頭や気管内の病変が増大すると窒息などの致死的な合併症をきたし得る。さらに喉頭乳頭腫や再発性呼吸器乳頭腫症は高頻度に再発し、かつ約 1.6 ~ 4% で悪性転化をきたす^{2,3)}。治療は鋭的切除やレーザー焼灼が一般的であるが、とくに優れている手法はなく、さまざまな手法を組み合わせることが求められる。また、補助療法に関してもさまざまな報告があるが、確立されたものはない。これらの理由から、患者の身体的・精神的な負荷は大きく、対応に苦慮することもある。

今回われわれは、手術を複数回施行した喉頭乳頭腫 7 例の臨床経過、HPV ウイルスタイプ、p16 免疫染色の有用性について検討を行ったので、文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

2009 年 7 月から 2020 年 3 月までに当科で手術を複数回施行した喉頭乳頭腫の 7 例を対象とした。全例で当科での手術時に喉頭乳頭腫組織から検体を採取して QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN 社) を用いて DNA を抽出し、TaKaRa PCR Human Papillomavirus Detection Set (タカラバイオ株式会社) で PCR を施行して HPV-DNA の有無を判定した。HPV-DNA が検出された場合はシーケンス解析を行い、HPV タイプを判定した。また、全例で p16 の免疫染色を行った。

本検討は浜松医科大学臨床研究倫理委員会で承認を得て行った (承認番号: R15-024, 19-222)。

結 果

7 例の一覧を表 1 に、当科初診時の喉頭所見を図 1 に示す。全例男性で飲酒歴を認め、喫煙歴は 5 例に認めた。HPV は 7 例中 6 例 (HPV タイプ 6 が 5 例、HPV タイプ 11 が 1 例) で検出された。悪性転化をきたしたのは 1 例のみで、HPV が検出されなかった症例であった。累計手術回数は、HPV タイプ 6 陽性例では 8 回がもっとも多く、HPV タイプ 11 陽性例は 10 回であった。切除は電気メスや CO₂ レーザーを用いた症例が多かったが、当科では腫瘍の部位に応じて処理しやすいと考えられる

方法をその都度検討している。また、シドフォビルを投与した症例は 4 例あり、3 例で寛解を得た。p16 免疫染色に関しては、陽性から陰性化する症例や陰性から陽性化する症例などさまざまで、p16 陽性例であっても HPV 陽性中咽頭癌のように腫瘍部が強く染色されることはなく、淡く染色されるのみであった。なお、病勢と p16 に関しては明らかな関連を認めなかった。

症 例

7 例のうち代表的な 3 例を提示する。

症例 1: 43 歳, 男性。

主訴: 嗄声。

合併症・既往歴: ネフローゼ症候群, 脂質異常症。

喫煙歴: なし。

飲酒歴: ビール 350 ml/日。

現病歴: 当科初診 2 年前から嗄声を自覚しており、当科初診 1 年前に前医を受診した。両側声帯腫瘍に対して生検が施行され、異形成の診断であった。経過観察されていたが増大傾向であったため、精査加療目的に当科紹介受診となった。前医での病理検体を当院で再検討し、喉頭乳頭腫の診断となった。

初診時現症: 両側の声帯および仮声帯に乳頭状に増殖する腫瘍を認めた (図 1 a)。

経過: 全身麻酔下に腫瘍摘出手術を施行した。腫瘍はメスおよび剪刀での鋭的切除とし、電気メスやレーザー焼灼は施行しなかった。さらに摘出部にシドフォビル計 8 ml を局注した。病理組織検査では、HE 染色で軽~中等度の核異型を伴い乳頭状に増殖する腫瘍細胞を認めた。顆粒層において HPV 感染に特徴的とされる koilocytosis (核周囲の空胞形成, 核の濃縮, 核形不整) は認めなかった (図 2 a)。また、p16 免疫染色では腫瘍細胞の一部で陽性を示した (図 2 b)。シーケンス解析により HPV タイプ 6 が陽性であることを確認した。

当科初回手術 6 ヶ月後に右声帯に再発を認め、当科初回手術 11 ヶ月後に再度全身麻酔下で腫瘍摘出手術を施行した。電気メスを用いて切除し、摘出部にシドフォビル 1.5 ml を局注した。病理組織検査では、HE 染色では初回手術時と大きな違いはなかったが (図 2 c)、p16 免疫染色では陰性となった (図 2 d)。以後、再発を認めず寛解を維持している。

症例 5: 47 歳, 男性。

主訴: 嗄声。

表 1 複数回の手術を施行した喉頭咽頭腫 7 例

症例	年齢	性別	喫煙	飲酒	HPV 型	前医での手術回数	累計手術回数	部位	治療	p16 免疫染色	悪性転化	転帰	観察期間 (月)
1	43	男	-	+	6	1	2	両側声帯, 両側仮声帯 右声帯	鋭的切除, シドフォビル 電気メス, シドフォビル	弱陽性 陰性	-	寛解	46
							3						
2	30	男	+	+	6	0	1	左声帯, 左仮声帯	鋭的切除	陽性	-	寛解	121
							2	両側声帯, 右仮声帯	鋭的切除	陽性			
							3	両側声帯	鋭的切除, シドフォビル	陽性			
							4	左声帯, 喉頭蓋	鋭的切除, CO ₂ レーザー	陽性			
3	42	男	+	+	6	0	1	左声帯	鋭的切除	弱陽性	-	再発	72
							2	左声帯, 左仮声帯	鋭的切除, シドフォビル	陰性			
4	57	男	+	+	6	3	4	喉頭蓋, 両側声帯, 左仮声帯	電気メス, CO ₂ レーザー	弱陽性	-	寛解	51
							5	両側声帯	CO ₂ レーザー, シドフォビル	陽性			
5	47	男	+	+	11	5	6	両側声帯, 両側仮声帯, 右披裂	鋭的切除, CO ₂ レーザー	陰性	-	寛解	21
							7	両側声帯, 両側仮声帯	電気メス, CO ₂ レーザー	陰性			
							8	両側声帯, 両側仮声帯	電気メス, CO ₂ レーザー	陰性			
							9	両側声帯, 右仮声帯	電気メス, CO ₂ レーザー	陰性			
6	70	男	+	+	-	0	10	両側声帯	電気メス, CO ₂ レーザー	弱陽性	+	原病死	131
							1	左声帯	鋭的切除	陰性			
							2	両側声帯	電気メス, YAG レーザー	陰性			
7	52	男	-	+	6	2	3	両側声帯, 左仮声帯, 喉頭蓋	CO ₂ レーザー	弱陽性	-	再発	20
							4	両側声帯, 左仮声帯	CO ₂ レーザー	陰性			
							5	左声帯, 両側仮声帯	CO ₂ レーザー	陰性			
							6	左声帯, 右仮声帯	CO ₂ レーザー	陰性			
							7	左声帯	電気メス, CO ₂ レーザー	陰性			
							8	右仮声帯, 喉頭蓋	電気メス, CO ₂ レーザー	弱陽性			

p16 免疫染色

陰性：腫瘍細胞中の陽性細胞数が 20% 未満
 弱陽性：腫瘍細胞中の陽性細胞数が 20 ~ 40%
 陽性：腫瘍細胞中の陽性細胞数が 40% より多い

合併症・既往歴：狭心症.

喫煙歴：20 本 / 日 (20 歳 ~ 当科初診時).

飲酒歴：ビール 350 ml と焼酎 1 合 / 日.

現病歴：当科初診 2 年前に嗄声を自覚し, 前医を受診した. 両側仮声帯腫瘍の指摘に対して生検が施行され, 喉頭乳頭腫の診断であった. 2 年間に計 5 回の腫瘍摘出手術を受けたが再発を繰り返したため, 精査加療目的に当科紹介受診となった.

初診時現症：両側の声帯および仮声帯, 右披裂部に乳頭状に増殖する腫瘍を認めた (図 1 e).

経過：全身麻酔下に腫瘍摘出手術を施行した. 腫瘍を鋭的に切除したうえで摘出部および周囲の粘膜を CO₂

レーザーで焼灼した. 病理組織検査では, HE 染色で腫瘍表層付近に koilocytosis を伴う部位を認めた (図 3 a). p16 免疫染色でも同部位がわずかに染色されたが, 他の部位は染色されず, 陰性と判定した (図 3 b). シークエンス解析により HPV タイプ 11 が陽性であることを確認した. 当科初回手術 1 ヶ月後に再発を認めたため, 再度腫瘍摘出手術を施行した. 以後約 1 年間に計 5 回の腫瘍摘出手術を施行し, 寛解を得た. 手術を繰り返すごとに腫瘍の範囲は縮小していった. 病理組織検査では, 当科 3 回目手術 (累計 8 回目手術) 以降 HE 染色で koilocytosis を認めなくなった (図 3 c). 一方, p16 免疫染色では当科 4 回目手術 (累計 9 回目手術) までは陰性であったが,

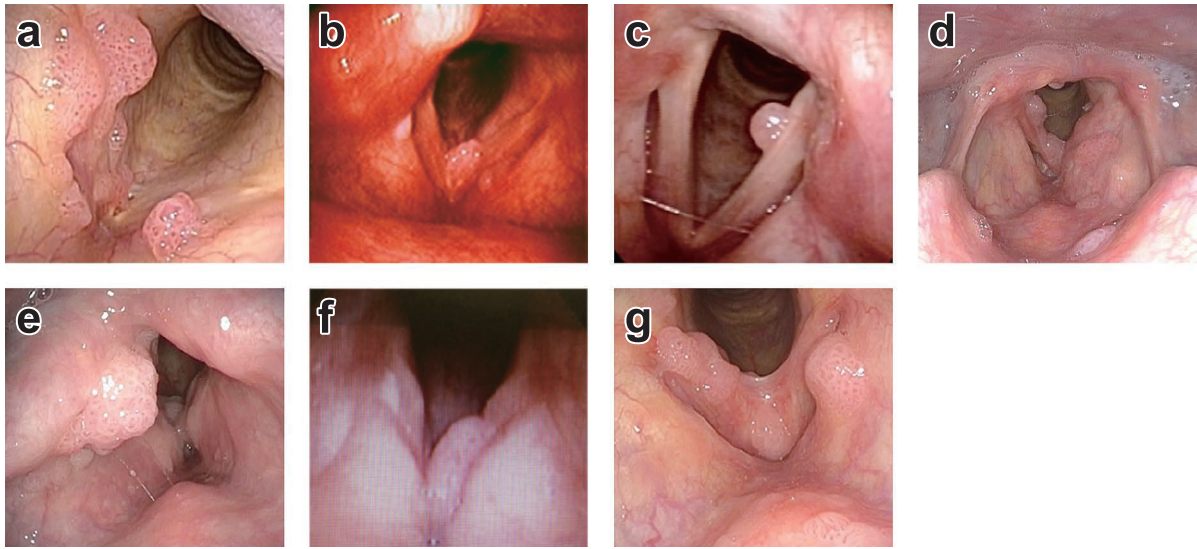


図1 当科初診時の喉頭所見

- a : 症例 1. 両側の声帯および仮声帯に乳頭状に増殖する腫瘍を認めた.
- b : 症例 2. 左の声帯および仮声帯に乳頭状に増殖する腫瘍を認めた.
- c : 症例 3. 左声帯にポリープ様の病変を認めた.
- d : 症例 4. 喉頭蓋, 両側声帯, 左仮声帯に乳頭状に増殖する腫瘍を認めた.
- e : 症例 5. 両側の声帯および仮声帯, 右披裂部に乳頭状に増殖する腫瘍を認めた.
- f : 症例 6. 左声帯に乳頭状に増殖する腫瘍を認めた.
- g : 症例 7. 両側声帯, 左仮声帯, 喉頭蓋に乳頭状に増殖する腫瘍を認めた.

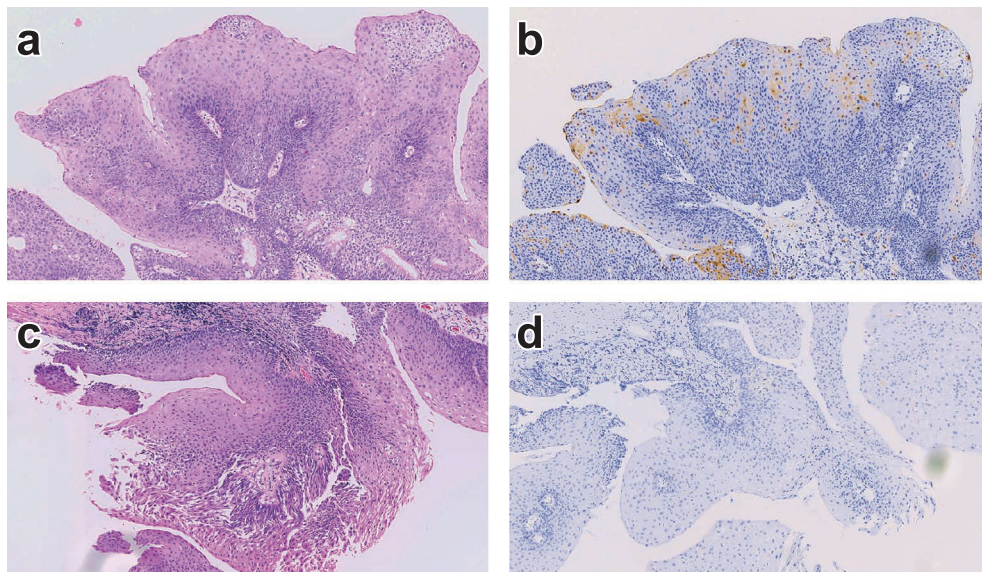


図2 症例1 病理組織所見 (100倍)

当科初回手術時

- a : HE 染色. 軽~中等度の核異型を伴い乳頭状に増殖する腫瘍細胞を認めた. 顆粒層や表層に koilocytosis を認めなかった.
- b : p16 免疫染色. 腫瘍細胞の一部で陽性を示した.

当科再手術時

- c : HE 染色. 初回手術時と同様に koilocytosis を認めなかった.
- d : p16 免疫染色. 陰性であった.

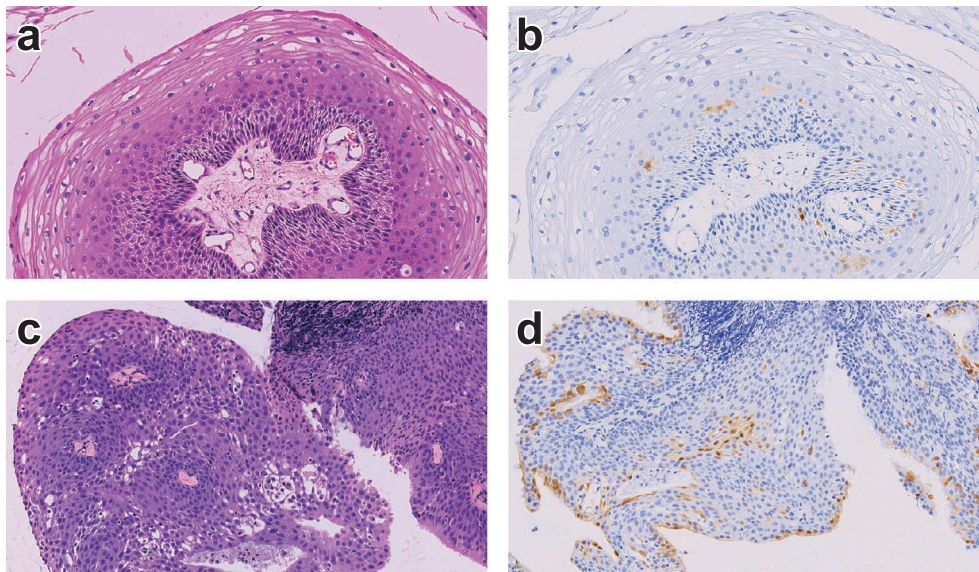


図3 症例5 病理組織所見 (200倍)

当科初回手術時

a : HE 染色. 乳頭状に増殖する腫瘍細胞を認めた. 表層部や顆粒層に koilocytosis を認めた.

b : p16 免疫染色. 陰性であった.

当科5回目手術時

c : HE 染色. koilocytosis は消失した.

d : p16 免疫染色. 弱陽性を示した.

当科5回目手術 (累計10回目手術) では弱陽性を示した (図3d). 当科5回目手術後21ヵ月経過時点で寛解を維持しており, 再発を認めていない. なお, 本症例ではシドフォビルを投与していない.

症例6 : 70歳, 男性.

主訴 : 嗄声.

合併症・既往歴 : 狭心症, 閉塞性動脈硬化症, 糖尿病, 高血圧, 高脂血症, 腎機能障害, 後縦靭帯硬化症.

喫煙歴 : 20本/日 (20歳~当科初診時).

飲酒歴 : ビール 350ml と日本酒 1合/日.

現病歴 : 嗄声を主訴に近医を受診したところ左声帯腫瘍を指摘され, 精査加療目的に当科紹介受診となった.

初診時現症 : 左声帯に乳頭状に増殖する腫瘍を認めた (図1f, 図4a).

経過 : 全身麻酔下に腫瘍の鋭的切除を行った. 電気メスやレーザーなどでの焼灼, シドフォビルの局注は行っていない. 病理組織検査では, HE染色で軽度の核異型を伴い乳頭状に増殖する腫瘍細胞を認めたが, koilocytosis は認めなかった (図5a). p16免疫染色は陰性であった (図5b). 当科初回手術7ヵ月後に再発を認めたため, 再度

腫瘍摘出手術を施行し, YAGレーザーによる粘膜焼灼も併施した. その後約7年間寛解を維持していたが, 両側声帯に再発を認めた (図4b). 多数の合併症があることから腫瘍摘出手術は行わずに経過観察する方針とし, 以降は腫瘍の増大と自然消退を繰り返していた (図4c). 当科2回目手術の約9年後に左声帯の腫瘍が増大し, 仮声帯への浸潤と考えられる所見を認めたため悪性転化を疑い (図4d), 外来で生検を行ったが乳頭腫の病理診断で悪性所見を認めなかった. 腫瘍がさらに増大して気道狭窄をきたしたため, 気管切開術を施行した. その際に再度生検を行うと, 細胞異型が高度で核腫大を伴い, 細胞極性を消失する部位を認めた. この結果から, 扁平上皮癌に悪性転化したと判断した (図5c). p16は陰性で (図5d), PCRではHPV-DNAが検出されなかった. 喉頭腫瘍が急速に増大していたため手術による根治は困難と考え, セツキシマブ併用放射線療法 (セツキシマブ初回 400 mg/m^2 , 2~9回目 250 mg/m^2 , 放射線照射 70 Gy) を施行した. 喉頭の腫瘍は消失し寛解が得られたが, 多発肺転移および胸水貯留が出現し, 初診131ヵ月後 (悪性転化判明の12ヵ月後) に原病死した.

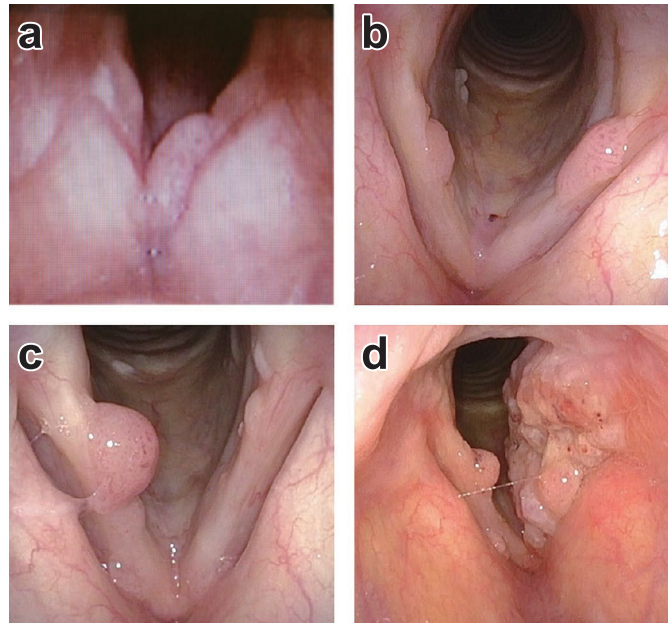


図4 症例6 喉頭所見

- a : 当科初診時 (図1fと同じ). 左声帯に乳頭状に増殖する腫瘍を認めた.
 b : 2回目手術の7年後. 両側声帯に再発を認めた.
 c : 2回目手術の8年後. 右声帯腫瘍は増大したが, 左声帯腫瘍は縮小した.
 d : 2回目手術の9年後. 右声帯腫瘍は縮小したが, 左声帯腫瘍が仮声帯に浸潤しており, 悪性転化が疑われた.

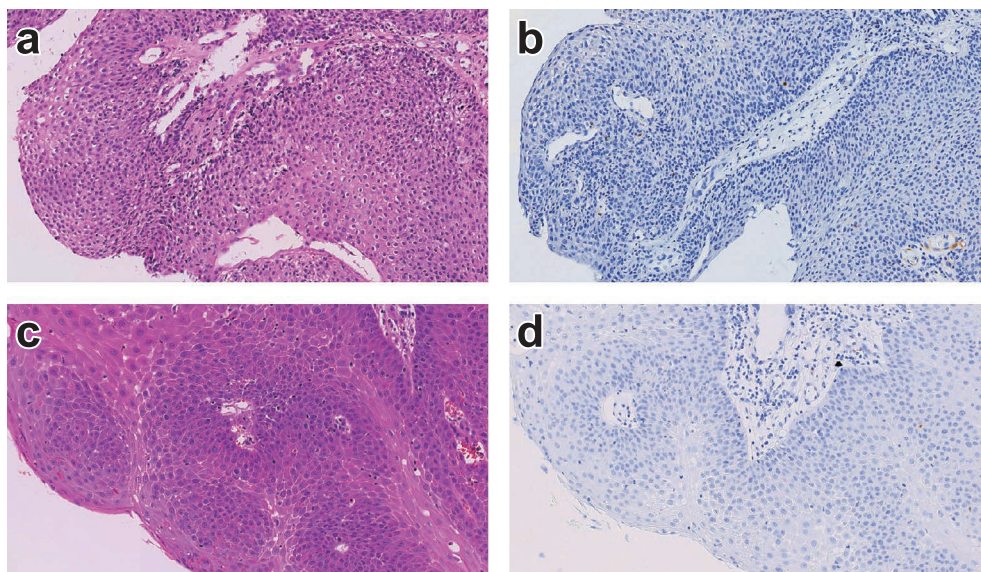


図5 症例6 病理組織所見 (200倍)

当科初回手術時

- a : HE 染色. 軽度の核異型を伴い乳頭状に増殖する腫瘍を認めた. 顆粒層や表層に koilocytosis を認めなかった.
 b : p16 免疫染色. 陰性であった.

悪性転化時

- c : HE 染色. 細胞異型が高度で核腫大を伴い, 細胞極性は不明瞭となっていた. 扁平上皮癌への悪性転化と考えられた.
 d : p16 免疫染色. 陰性であった.

考 察

喉頭乳頭腫は、成人発症例では男性に多いとされ⁴⁾、性感染症としての側面や喫煙による声帯粘膜上皮障害の関与が考えられている⁵⁾⁶⁾。自験例においても7例すべてが男性で、うち5例に喫煙歴があったことから、他の報告と同様の傾向があると考えられた。

喉頭乳頭腫ではHPVタイプ6やHPVタイプ11が検出されることが多いが、HPVタイプ16やHPVタイプ18などのハイリスク型が検出されることや複数のタイプが同時に検出されることもある⁷⁾。このようにさまざまなタイプのHPVが関与するが、HPVタイプ11はとくに病勢が強く、悪性転化をきたす症例が多いと報告されている⁸⁾。一方で、HPVタイプ6陽性例で130回以上の手術を行い、最終的に悪性転化して死亡した症例の報告もある⁹⁾。さらに、治療初期にHPVが検出されないことを悪性転化のリスクファクターとする報告もある¹⁰⁾。自験例でも手術を複数回施行したが寛解に至っていないHPVタイプ6の症例や、寛解を得たHPVタイプ11の症例があり、病勢や悪性転化のリスクに関してはHPVのタイプのみで説明することは難しいと思われた。頭頸部領域全体の乳頭腫における遺伝子変異やHPVの有無の検討では、HPVは喉頭および気管で検出されることが多く、咽頭などの他部位ではKRASやHRASの変異が検出され、それぞれの要因は互いに重複しないと報告されていることから¹¹⁾、乳頭腫の病勢や悪性転化のメカニズム解明の手掛かりとなる可能性がある。

自験例において悪性転化をきたした1例はHPVが検出されず、加えて腫瘍の自然消退を認めるなど他の症例にない特徴を有していた。悪性転化に関しては、PCR法で検出されないHPVタイプの関与や未知の要因が存在する可能性が示唆された。なお、自然消退した喉頭乳頭腫の報告は、渉猟し得た限りでは認めなかった。

中咽頭癌においては、HPV-DNA *in situ* hybridizationでのHPV関連癌の状態とHPV E7癌蛋白機能のバイオマーカーであるp16の発現に強い相関を認めることが報告され、p16過剰発現状態はHPV関連癌のサロゲートマーカーになると考えられている¹²⁾。一方で、喉頭乳頭腫を含めた頭頸部領域の他のHPV関連腫瘍では、HPV感染の有無とp16過剰発現は相関しないとされている⁴⁾。今回われわれは、同一症例でp16免疫染色の経時的な変化を追った。p16は同一症例でも陽性化する場合や陰性化する場合などさまざまであり、一定の傾向は得られな

かった。これは、低リスク型HPVではHPVが宿主の遺伝子に組み込まれるintegrationがハイリスク型HPVより弱く、E7の発現が安定しないためと考えられている¹³⁾。喉頭乳頭腫におけるHPVの生活環は子宮頸部におけるHPVの生活環と異なるため不明な部分が多く、今後の検討課題と考えている。

治療は手術が一般的であるが、喉頭乳頭腫近傍の粘膜や寛解状態にある粘膜からもHPV-DNAが検出される¹⁴⁾ため、HPVの完全除去は困難である。したがって、①気道確保を行い、②音声機能を維持し、③手術間隔を延長させるような術式の選択が望ましく、正常組織を必要以上に損傷し、瘢痕化をきたして後遺症が残るような手術は可能な限り避けるべきとされる¹¹⁾⁵⁾。しかしながら、根治できなければ生涯にわたり手術が必要になる可能性がある。手術のたびにHPVのウイルス量が減少したとの報告もあり¹⁶⁾、患者の負担を考慮したうえで、この枠組みのなかで根治に向けて工夫すべきと思われる。手術に関しては、CO₂レーザーなどのレーザーによる切除、電気メスによる切除、マイクロデブリッターによる切除、マイクロフラップ手技による切除などが諸家により報告されており、症例ごとにさまざまな方法を駆使することが重要といえる^{14)~6)15)}。当科においても腫瘍の部位に応じて術野の展開方法や切除に用いる器具を選択している。また、良好な術野を得るために直達喉頭鏡のみでなく佐藤式彎曲型咽喉頭鏡（永島医科器械株式会社）やFK-WOリトラクター（オリンパスメディカルシステムズ株式会社）も使用し、さらに軟性喉頭内視鏡を術野の観察に取り入れることで見落としがないう工夫している。切除においては、音声に影響する声帯では瘢痕化による機能障害を防止するため、可能な限り鋭的切除を行うようにしている。また、音声に直接関連しない喉頭蓋や仮声帯などでは、切除に加えて周囲組織の蒸散や焼灼を行い根治を目指している。切除の際は、粘膜下に生理食塩水を局注して病変部や切除部を膨隆させることで、正常組織の損傷を予防し、安全域を確保するよう心掛けている。また当科では近年、電気メスは先端が細いコロラドマイクロディセクションニードル（Stryker社）や先端が曲がっているカーブスパチュラ cleancoat (Medtronic社)を用いている。コロラドマイクロディセクションニードルはとくに微細な操作を要する部位での操作性が良く、カーブスパチュラ cleancoat は先端の曲がりを活かして従来は届きにくかった部位での操作が可能となる利

点がある。さらに、カーブスパチュラ cleancoat は電極のコーティングにより組織の焦げ付きが少ないため、安定した切除が行いやすい。

補助療法としては、インターフェロン、ヨクイニン、補中益気湯、プロトンポンプ阻害薬、インドール-3-カルビノール、シドフォビル、HPV ワクチンなどが報告されているが⁴⁾¹⁷⁾、標準治療として施行すべきとされているものはない。そのなかで、シドフォビルは欧米でもっとも頻用されている補助療法であり¹⁸⁾、核酸類似体で抗ウイルス作用を有するとされる¹⁹⁾。しかし、シドフォビルは米国食品医薬品局では HIV 患者のサイトメガロウイルスによる網膜炎に対してのみ認可されており、喉頭乳頭腫に対する使用は適応外となっている。さらに、腎障害と発癌性が問題となることがあり¹⁸⁾、投与方法や量、適応症例などを十分に吟味する必要がある。なお、本邦においては未承認薬であることも投与へのハードルとなっている。自験例では7例中4例に腫瘍摘出部へのシドフォビル局注を行い、3例で寛解を維持できている。とくに難治例においては、今後も適応症例の十分な検討と患者への病状説明を行ったうえで投与を検討する方針である。

まとめ

手術を複数回施行した喉頭乳頭腫7例を報告した。HPV タイプ 11 が検出される症例は病勢が強く悪性転化をきたしやすいとされ、自験例においても HPV タイプ 11 陽性例では寛解に至るまでに他院を含め 10 回の手術を要した。しかし、HPV タイプ 6 陽性例であっても寛解に至らない症例や、HPV が検出されなかった症例で悪性転化をきたすなど、十分に注意が必要である。

喉頭乳頭腫における HPV の生活環は未知の部分が多く、さらに治療法に関しても手術を行う以外に統一された見解がない。HPV の生活環や病態の解明、治療法の確立に向けた研究が求められる。

参考文献

- 1) Derkay CS and Darrow DH : Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115: 1–11, 2006.
- 2) Dedo HH and Yu KC : CO₂ laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope* 111: 1639–1644, 2001.
- 3) Ilmarinen T, Hagström J, Haglund C, et al. : Low expression of nuclear Toll-like receptor 4 in laryngeal papillomas transforming into squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 151: 785–790, 2014.

- 4) 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 真栄田裕行, 他 : 喉頭乳頭腫におけるヒト乳頭腫ウイルス感染と臨床経過. *喉頭* 28: 24–30, 2016.
- 5) 栗田 卓, 梅野博仁, 千年俊一, 他 : 喉頭乳頭腫 60 例の臨床統計. *日耳鼻会報* 118: 192–200, 2015.
- 6) 馬越智浩, 高橋廣臣, 岡本牧人, 他 : 本院における喉頭乳頭腫症例の検討. *耳鼻臨床 補冊* 42: 125–129, 1991.
- 7) Orita Y, Gion Y, Tachibana T, et al. : Laryngeal squamous cell papilloma is highly associated with human papillomavirus. *Jpn J Clin Oncol* 48: 350–355, 2018.
- 8) Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, et al. : Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 392–394, 2005.
- 9) Kanazawa T, Fukushima N, Imayoshi S, et al. : Rare case of malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis associated with human papillomavirus type 6 infection and p53 overexpression. *Springerplus* 2: 153, 2013.
- 10) Lee LA, Cheng AJ, Fang TJ, et al. : High incidence of malignant transformation of laryngeal papilloma in Taiwan. *Laryngoscope* 118: 50–55, 2008.
- 11) Sasaki E, Masago K, Fujita S, et al. : Frequent KRAS and HRAS mutations in squamous cell papillomas of the head and neck. *J Pathol Clin Res* 6: 154–159, 2020.
- 12) Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. : Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363: 24–35, 2010.
- 13) Storey A, Osborn K and Crawford L : Co-transformation by human papillomavirus types 6 and 11. *J Gen Virol* 71: 165–171, 1990.
- 14) Steinberg BM, Topp WC, Schneider PS, et al. : Laryngeal papillomavirus infection during clinical remission. *N Engl J Med* 308: 1261–1264, 1983.
- 15) 室野重之 : 喉頭乳頭腫に対する手術. *頭頸部外* 28: 255–258, 2018.
- 16) 鈴木幹男 : 頭頸部のヒト乳頭腫ウイルス感染. *耳鼻臨床* 112: 633–639, 2019.
- 17) 齋藤康一郎 : ヒト乳頭腫ウイルス感染の現状と新しい展開—喉頭乳頭腫を巡る現状と現実的なアプローチ 2013—. *日耳鼻会報* 117: 614–630, 2014.
- 18) Schraff S, Derkay CS, Burke B, et al. : American Society of Pediatric Otolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130: 1039–1042, 2004.
- 19) 室野重之, 吉崎智一 : 喉頭疾患とヒト乳頭腫ウイルス 喉頭乳頭腫に対する特殊治療. *喉頭* 26: 77–80, 2014.

別刷請求先 : 山田智史
〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1
浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

利益相反に該当する事項 : なし