

## 喉頭乳頭腫とHPV感染

平井良治 牧山清 松崎洋海 矢田修一郎 児玉ひとみ  
樋口雄将 吉橋秀貴 咲間奈央 鈴木知恵 池田稔

日本大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学系

### Laryngeal Papilloma and Human Papilloma Virus Infection

Ryoji HIRAI, Kiyoshi MAKIYAMA, Hiroumi MATUZAKI, Shuitirou YADA, Hitomi KODAMA, Yushou HIGUTI, Hideki YOSIHASI, Nao SAKUMA, Tie SUZUKI, Minoru IKEDA

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan.

We think that the infection with the human papillomavirus affects the recurrence of the laryngeal papillomas. We investigated the laryngeal papilloma tissues to clear whether the human papillomavirus correlates with the recurrence of the laryngeal papillomas.

Subjects and methods : The study subjects comprised 11 patients [11 males ; mean age 50.6 years ; range 28-86 years old] with laryngeal papilloma, who visited at Surugadai Nihon University Hospital since 2006. The laryngeal papilloma tissues, the secretion near by the laryngeal papilloma, the blood during the resection were analyzed for human papilloma virus DNA by the liquid hybridization.

Results : We detected HPV low risk DNA in seven (63.3%) of the 11 laryngeal papilloma cases. In particular, HPV low risk DNA was detected in 87.5% of the recurrent laryngeal papillomas. As for the secretion, HPV low risk DNA was positive in three of four recurrent laryngeal papilloma cases. As for the blood, HPV low risk DNA was positive in two of two recurrent laryngeal papilloma cases.

Conclusions : Our findings support the infection with the human papillomavirus affects the recurrence of the laryngeal papillomas.

#### はじめに

ヒトパピローマウイルス (Human Papilloma Virus : 以下 HPV) は, DNA ウィルスでゲノムの相同性に基づき  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  属などに分けられる。

主に粘膜 (生殖器, 咽喉頭) や皮膚に感染するのが  $\alpha$  属に入る。  $\alpha$  属のうち, 40 種類以上のタイプが生殖器に感染する。生殖器に感染し悪性腫瘍になる危険性で低リスク型 (6, 11 型など) と

高リスク型 (16, 18, 31, 33, など) に分けられている (1, 2). 以前より再発性喉頭乳頭腫の発症に関連が深いとされる HPV は 6, 11 が挙げられている (3, 4, 5, 6). 我々は HPV 感染の有無が喉頭乳頭腫の発症, 再発にも影響していると考えている. この仮説を検証するために HPV 感染と再発との関連を検討した.

対象と方法

2006年8月から2009年7月までの期間に, 駿河台日本大学病院耳鼻咽喉科音声喉頭外来を受診し, 喉頭乳頭腫病変より組織採取した11症例を対象とした. 全例男性であった. 年齢は28歳から86歳で, 平均年齢は50.6 ± 20.1歳あった. 11例中3例は単発性で, 8例は多発性であった. 再発は, 8症例 (72.7% 平均年齢42.6歳) に認めた. 非再発性は, 3症例で (27.3% 平均年齢72歳) に認めた.

喉頭乳頭腫の未固定の切除標本より液相ハイブリゼーション法にて, HPV-DNA 検査を施行した. HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68型を HPV-High Risk 群として, HPV-6, 11, 42, 43, 44型を HPV-Low Risk 群として外注検査した. 一部の症例では腫瘍周囲のぬぐい液や腫瘍切除端からの血液, 喀出痰からも検査を行った.

乳頭腫は, 前医で確認されたのも含め単発性か

多発性に分類した. また, 前医で治療歴のあるものも含め複数回の治療歴のあるものを再発性とし, 再発性か否かを検討した.

コントロール群として, 喉頭乳頭腫以外の12症例の喉頭疾患症例からも HPV-DNA 検査を行った. 12症例の内訳は, 男性9症例, 女性3症例であった. 年齢は31歳から70歳であり, 平均年齢は60.3 ± 13.2歳あった. 疾患の内訳は, 喉頭扁平上皮癌3例, 喉頭扁平上皮癌放射線科学療法後の壊死組織1例, 白板症2例, 声帯ポリープ3例, ポリープ様声帯1例, 血管腫1例, 肉芽腫1例であった.

結果

喉頭乳頭腫群は, 全例の切除標本より HPV-Low Risk 群を検索して, 7例が陽性 (63.6%). 4例が陰性であった. 再発性8例中7例 (87.5%) が陽性であった. 10例の切除標本より HPV-High Risk 群を検索して, 全例陰性であった (Table 1). 再発性の4例に対し, 腫瘍周囲のぬぐい液と腫瘍切除端の血液, 喀出痰から HPV-Low Risk 群を検索した. (Table 2)

コントロール群は, 全症例の切除標本より HPV-Low Risk 群を検索して, 全例で陰性であった. 5例で HPV-High Risk 群も検索したが全例陰性であった. (Table 3)

Table 1 Characteristics of 11 subjects with laryngeal papilloma.

症例	年齢	性	単発性か多発性	部位	再発の有無	HPV-DNA Low Risk群	HPV-DNA High Risk群
1	71	男性	単発性	環状喉頭蓋	無	陰性	陰性
2	61	男性	多発性	両側声帯 前連合 右鼓膜部	有	陽性	陰性
3	67	男性	多発性	右声帯 前連合	有	陽性	陰性
4	41	男性	多発性	両声帯	有	陽性	陰性
5	86	男性	単発性	右声帯	無	陰性	陰性
6	58	男性	単発性	右声帯	無	陰性	陰性
7	31	男性	多発性	両側声帯 前連合	有	陽性	陰性
8	28	男性	多発性	両側声帯 後声帯	有	陽性	陰性
9	29	男性	多発性	両側声帯 後声帯	有	陽性	陰性
10	54	男性	多発性	両側声帯	有	陽性	陽性
11	30	男性	多発性	両側声帯	有	陽性	陽性

Table 2 A survey of HPV-DNA (low risk group) detection from the clinical specimens except for tumor tissues in recurrent laryngeal papilloma.

症例	年齢	性	部位	再発の有無	HPV-DNA Low Risk群	腫瘍周囲のぬぐい液	周囲切除部の血液	喀痰
8	28	男性	両側声帯 後声帯	有	陽性	陽性	陽性	陽性
9	29	男性	両側声帯 後声帯	有	陽性	陽性	陽性	
10	54	男性	両側声帯	有	陽性	陰性		
11	30	男性	両側声帯	有	陽性	陽性		

Table 3 Characteristics of Control 12 Subjects

症例	年齢	性	部位	HPV-DNA Low Risk群	HPV-DNA High Risk群	診断名
1	66	男	声帯	陰性	陽性	白斑症
2	56	男	声帯	陰性	未提出	ポリープ様声帯
3	66	男	声帯	陰性	未提出	声帯ポリープ
4	37	男	喉頭蓋	陰性	未提出	血管腫
5	31	女	声帯	陰性	未提出	声帯ポリープ
6	64	女	声帯	陰性	未提出	声帯ポリープ
7	62	男	声帯	陰性	未提出	喉頭癌(扁平上皮癌)
8	60	女	声帯	陰性	陰性	白斑症
9	70	男	喉頭蓋	陰性	未提出	血管腫
10	68	男	声帯	陰性	陰性	喉頭癌(扁平上皮癌)
11	73	男	声帯	陰性	陽性	喉頭癌(扁平上皮癌)
12	70	男	声帯	陰性	陰性	喉頭癌(扁平上皮癌)放射線治療後

## 考 察

子宮頸癌で高い頻度でみられる HPV-High Risk 群の HPV16 は、再発性乳頭腫では少ない(4%)が感染の報告はある(7)。今回の喉頭乳頭腫の検討では HPV-High Risk 群は全例陰性であった。HPV 感染と頭頸部癌との関係は以前よりなされている(8)。HPV16 は、喉頭癌や中咽頭癌から同様に感染が指摘されている(8, 9, 10)。コントロール群中に、喉頭癌扁平上皮癌3例があるが、陰性であった。過去の報告では、HPV-High Risk 群の HPV16 は、喉頭癌早期の38例中6例(15.8%)であった。頻度としては、喉頭癌の集団で少なかった(11)。しかし、頻度は少ないが喉頭癌や喉頭乳頭腫には、HPV-High Risk 群感染の関与はあると推測される。今後もさらなる喉頭癌や喉頭乳頭腫で症例の検討が必要と思われた。

今回の成人の喉頭乳頭腫での検討では、HPV-Low Risk 群は再発性の8例中7例が陽性(87.5%)であった。非再発性のもは全例陰性(100%)であった。再発性で以前より HPV6,11 の陽性率が高いとされている(3, 4, 5, 6, 7)。過去の報告と我々の報告では、再発性の HPV-Low Risk 群陽性率は、ほぼ同率であった。また年齢の観点からすると、非再発性は高年齢層(平均年齢:72歳)であるのに対し、再発性のもは中年層(平均年齢:42.6歳)が多かった。年齢別の子宮頸部での HPV-High Risk 群 DNA 検出率の過去の検討では、20歳代後半まで12から15%

あるのに対し、30歳代後半以降は2から3%に低下する。それに伴い子宮頸癌の年齢調整罹患率は、35歳から39歳と60歳から64歳の間にピークがくる(12)。このことより喉頭乳頭腫においても、中年層に多い再発性は HPV Low Risk 群が深く関与し、高年齢層に多い非再発性は HPV Low Risk 群の関与が少ない病態なのかもしれない。同じアジアの台湾の文献では HPV6,11 感染の喉頭乳頭腫からの悪性化が、理由が不明だが台湾には多いとの報告がある(13)。よって HPV-Low Risk 群陽性の乳頭腫は、嚴重に経過を見るべきと思われた。

再発性喉頭乳頭腫における腫瘍組織以外の腫瘍周囲のぬぐい液や腫瘍切除部の血液、喀出痰からも HPV-DNA の検討を行った。腫瘍組織で HPV-Low Risk 群陽性を認めたものは、ぬぐい液や血液でも陽性率が高かった。しかし、1例のみ喀出痰を検討したが、陰性であった。これは、喀出痰では含まれるウィルスの量が少ない事によるものと推測する。現時点で症例数も少ないため考察は難しい。今後症例を重ねる必要があると思われた。

喉頭乳頭腫の治療は様々なものがある(14)。近年欧米では、喉頭乳頭腫に Cidofovir を局所注射する治療が行われている。現在、ある程度その有用性が示されてきた(15, 16, 17)。現在、日本では保険適応がなく使用が困難であるが、本邦初の1例報告がされた(18)。重大な副作用が確認されなければ、日本にも広がる事が予想される。Cidofovir は HPV などの DNA 型ウイルス増殖に対して抑制効果をもつ薬剤である。よって HPV 感染の情報が必要不可欠となる。今回検討したように、液相ハイブリゼーション法による HPV 感染の検査は今後も有用と思われる。

喉頭乳頭腫は再発を繰り返すことが多く、患者も度重なる治療により QOL の低下を余儀なくされる。その際、患者に対して HPV 感染の有無を含めた正確な病気説明は、難渋する治療に際し潤滑油となり得ると考えた。

## ま と め

HPV 液相ハイブリゼーション法による HPV-DNA 検査を成人喉頭乳頭腫 11 症例に施行した。再発性喉頭乳頭腫に、HPV Low Risk 群は高率に陽性がみられた。HPV High Risk 群は、コントロール群と乳頭腫症例でも全例陰性であった。

## 参 考 文 献

- 1) 齊藤真子 他：最近の基礎研究 HPV 感染による子宮頸癌の発症機構。日本臨牀, 67 : 53-61, 2009.
- 2) de Villiers EM, et al : Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324 : 17-27, 2004.
- 3) Abramson AL, et al : Laryngeal papillomatosis : clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope*, 97 : 678-85, 1987.
- 4) Pou AM, et al : Molecular characterization of mutations in patients with benign and aggressive recurrent respiratory papillomatosis : a preliminary study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 113 : 180-6, 2004.
- 5) Giuliano AR, et al : Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. Aug 19 ; 26 Suppl 10 : K17-28, 2008.
- 6) Wiatrak BJ, et al : Recurrent respiratory papillomatosis : a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope*. 114 : 1-23, 2004.
- 7) Peñaloza-Plascencia M, et al : Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 126 : 1119-23, 2000.
- 8) Mendenhall WM, Logan HL. Human Papillomavirus and Head and Neck Cancer. *Am J Clin Oncol*. 31. [Epub ahead of print] 2009.
- 9) Go C, Schwartz MR, Donovan DT. Molecular transformation of recurrent respiratory papillomatosis : viral typing and p53 overexpression. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 112 : 298-302, 2003.
- 10) Baumann JL, et al : Human papillomavirus in early laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*, 119 : 1531-7, 2009.
- 11) Bozdayi G, et al : Role of human papillomavirus in the clinical and histopathologic features of laryngeal and hypopharyngeal cancers. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 38 : 119-25, 2009.
- 12) Bosch FX et al : The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 55 : 244-265, 2002.
- 13) Lee LA, et al : High incidence of malignant transformation of laryngeal papilloma in Taiwan. *Laryngoscope*. 118 : 50-5, 2008.
- 14) 牧山清, 他 : 喉頭乳頭腫の外科的治療の実際。JOHNS, 24 : 1060-1065, 2008.
- 15) Major T, et al : Follow-up of HPV DNA copy number in cidofovir therapy of recurrent respiratory papillomatosis. *Anticancer Res*, 28 : 2169-74, 2008.
- 16) Pudzuhn A, et al : Intralesional Cidofovir application in recurrent laryngeal papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264 : 63-70, 2007.
- 17) Tanna N, et al : Adult intralesional cidofovir therapy for laryngeal papilloma : a 10-year perspective. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 134 : 497-500, 2008.
- 18) 吉崎智一他：再発性喉頭乳頭腫に対するシドフォビル治療。日本気管食道科学会報, 60 : 344-347, 2009.

連絡先：平井良治

〒101-8309

東京都千代田区神田駿河台1-8-13

駿河台日本大学病院耳鼻咽喉科

TEL 03-3293-1711 FAX 03-3294-3199

E-mail rhirai@blue.ocn.ne.jp