小児喉頭乳頭腫の治療

——レーザー手術とインターフェロンの併用——

*齊藤 龍介, 上田 節夫, 伊達 零子
宇野 欽哉, マリオ キハノ
小倉 義郎

Treatment of Juvenile Laryngeal Papilloma

——Combination Therapy with Laser Surgery and Interferon——

Ryusuke Saito, M.D., Setsuo Ueda, M.D., Reiko Date, M.D.,

Kinya Uno, M.D., Mario Quijano, M.D. and Yoshio Ogura, M.D.

Department of Otolaryngology, Okayama University Medical School, Okayama

Three patients with aggressive juvenile laryngeal papillomatosis were treated with the combined use of endoscopic laser surgery and systemic administration of alpha-type interferon (Human Lymphoblastoid Interferon). All the three cases had the onset of the disease under four years of age and were of fulminant type with strong tendency of recurrence. The current results were, however, complete disappearance of papilloma in two cases and a trace-like remnant in one case and the control of papilloma was successful.

Since there is no single method of treatment to eradicate laryngeal papilloma in children consistently, it seems necessary to obtain lasting therapeutic effects by combining several kinds of therapeutic methods. It was emphasized that laser surgery and interferon were both powerful therapeutic means for this tenacious disease.

Key words: 小児喉頭乳頭腫, レーザー手術, インターフェロン

はじめに

小児喉頭乳頭腫は組織学的には良性腫瘍であるが、再発性に富み、難治性で古くから活動期を過ぎるまで curative treatment はないといわれ、現在も確実に完治させる方法はないといっても過言ではない。患者の80%は7歳以前に発症し、とくに4歳以下では劇症型が多いといわれる。ウイルスが病因と考えられているが、ウイルスの直接的な証明はなされていない。

現在まで、外科的切除、放射線照射、超音波、凍結手術および種々の薬物治療（抗生物質、ホルモン、ワクチン、ポドフィリン、プレオマイシン、5-FU など）が行われてきた^{1)~16)}。しかし、

どの方法もすべての症例にたいして普遍性のある治療効果をあげることは困難で、症例によっては再三にわたり外科的切除を要し、その都度気道確保のため気管切開を余儀なくされる症例も多い。

近年、本症の治療に外科的切除にかわってレーザー¹⁷⁾¹⁸⁾が用いられるようになり、また、ウイルス性疾患に有効であると考えられるインターフェロン（以下、IFN と略す）^{19)~22)}が応用されるようになった。われわれも、最近、レーザー手術と IFN を併用して小児喉頭乳頭腫 3 例を治療したので、その成績を報告する。

症 例

症例 1 5 歳 男子

初診：昭和56年 4 月28日

*岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室
(主任：小倉義郎教授)

図 1 症例 1 病理組織像 (H-E 染色)
a 弱拡大 b 強拡大

現病歴：約 6 か月前から嗄声を生じ 1 か月前から失声気味となり，喘鳴および呼吸困難も伴うようになった。喉頭乳頭腫を疑われ，当科入院となった。気管切開後，喉頭顕微鏡下手術による生検で喉頭乳頭腫の病理組織診断が得られた (図 1)。

経過：乳頭腫は喉頭蓋後面，前連合，両側仮声帯，喉頭室，声帯および声門下腔など喉頭全体に拡大していた (図 2)。鉗子により病変の除去が行なわれ，術後 5-FU 軟膏塗布および吸入が行なわれた。しかし，術後 2 か月頃から嗄声

図 2 症例 1 喉頭に充満した乳頭腫病変 (昭和56年 5 月)

図 3 症例 1 a 再発乳頭腫病変, b レーザーによる蒸散切除 (昭和57年 4 月)

が生じ、乳頭腫の再発が認められた。喉頭顕微鏡下に CO₂ レーザーによる減量手術が行なわれた。再発傾向の強い腫瘍であるため、以後約 3 か月ごとに microlaryngoscopy での監視が行なわれ、病変が認められれば CO₂ レーザーを用いて減量が行なわれた。昭和56年 9 月以降 5 回にわたりレーザー手術が施行され、病変は漸次縮小した(図 3 a, b)。昭和57年 8 月から α 型 IFN 投与(*HLBI 300万単位/日を週 3 回隔日筋注)を併用し、さらに 3 回のレーザー手術が行なわれた。3 か月ごとの microlaryngoscopy で病変はほぼ完全に消失したため(図 4)昭和58年 3 月 IFN 投与を中止した。以後経過良好で、昭和59年 4 月現在再発を認めていない。

症例 2 5 歳 男子

初診：昭和57年 4 月 2 日

現病歴：3 歳の時嗄声が出現した。某大学病院耳鼻咽喉科にて喉頭乳頭腫の診断をうけ、5-FU 吸入治療を続けたところ嗄声は改善した。昭和56年岡山へ転居。昭和57年 3 月から再び嗄声が出現し、当科を受診した。

経過：乳頭腫は両側披裂部および後連合に存在した(図 5)。昭和57年 6 月から 7 月にかけて 4 回にわたりレーザー手術が行なわれ、術後 α 型 IFN 投与が始められた。昭和57年12月および昭和58年 4 月の 2 回のレーザー手術時には乳頭腫は披裂部の小範囲に局限していた。昭和58年 6 月に IFN 投与を中止したが、同年 9 月に喉頭顕微鏡下で乳頭腫の消失を確認した(図 6)。以後経過良好である。

症例 3 2 歳 男子

初診：昭和58年 4 月22日

現病歴：生後 8 か月頃から泣き声が低いと周囲の人から指摘されていた。2 か月前から嗄声が進捗し、喘鳴および軽度の呼吸困難をきたすようになった。某病院にて気管切開手術をうけ、喉頭内に充満する乳頭腫病変を指摘され、当科へ紹介された。

経過：入院後、喉頭顕微鏡下レーザー手術とともに α 型 IFN 投与が開始された(図 7 a, b)。昭和58年 4 月, 5 月, 6 月の 3 回にわたり

図 4 症例 1 乳頭腫病変の消失
(昭和58年 3 月)

図 5 症例 2 後連合部の乳頭腫
病変 (昭和57年 6 月)

図 6 症例 2 乳頭腫病変の消失
(昭和58年 9 月)

レーザー手術が行なわれ、乳頭腫病変は左仮声帯および前連合部に局限した小病変に縮小した。IFN 投与が続けられ、約 3 か月間隔で microlaryngoscopy が行なわれた。昭和58年 9 月および昭和59年 1 月の 2 回のレーザー手術が

図 7 症例 3 a 喉頭に充満した乳頭腫, b レーザーによる蒸散切除 (昭和58年 4 月)

行なわれたが、乳頭腫病変は小範囲に局限しており (図 8), 経過良好である。

考 按

喉頭乳頭腫は、一般臨床所見ならびに経過から、小児にみられるものと成人にみられるものとに分けて考えられている²³⁾。小児の喉頭乳頭腫は多発性、再発性で、ウイルスの直接的証明はなされていないが、病因としてウイルス説が有力である²⁴⁾。

IFN は、近年、その量産と精製の技術が進歩し、人のウイルス疾患や腫瘍の治療に臨床応用されるようになり、ここ数年にわかに脚光をあびるようになった。小児喉頭乳頭腫がウイルス起源であるらしいことおよび同じ型のウイルスと考えられる papova-virus によって惹起された足底部疣贅が白血球 IFN で消失したことから、1981年 Haglund ら¹⁹⁾は、始めて白血病 IFN (IFN- α) を小児喉頭乳頭腫 7 例に応用した。7 例とも IFN 投与により腫瘍の縮小ないし消失がみられた。しかし、IFN 投与を中止すると 7 例中 5 例に乳頭腫の再発がみられ、永続的な乳頭腫抑制に成功したのは 2 例のみであった。

その後 Goepfert ら²⁰⁾、Leventhal ら²⁵⁾、McCabe ら²²⁾ が同様に α 型 IFN を本症の治療に用いた。いずれも IFN 投与中は乳頭腫は退縮ないし消失したが、投与を中止したり、減量すると乳頭腫の再発あるいは再増殖が起ってくることを報告し、十分満足すべき成績は得られなかったと述べている。Goepfert ら²⁰⁾ は 14 例に用いて完全消失をみたものは 5 例、2 例のみが持続的

図 8 症例 3 縮小局限した乳頭腫とレーザーによる蒸散切除 (昭和59年 1 月)

効果をもたらしたと報告した。McCabe ら²²⁾ は 19 例に用い 6 ~ 12 週の投与後 6 例に乳頭腫の完全消失、7 例はわずかに残存、4 例は中等度残存の成績であったことを報告し、現在までの文献報告では最もよい結果を得ている。しかし、彼らも IFN の減量あるいは中止で乳頭腫の再増殖の傾向を認めており、いつまで IFN 治療を継続すべきかについては解答が得られていない。

副作用については、一過性の発熱、悪寒、食欲不振、嘔吐および白血球減少、S-GOT 上昇などが報告されている¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²²⁾⁽²⁵⁾。Goepfert ら²⁰⁾ は 14 例中 8 例に S-GOT の上昇を報告した。いずれも dose dependent で、IFN の投与量を減量したり休止すると正常値に回復する例が大部分であったが、7 歳以下の幼小児に高頻度にみられたことは、注意を要すると述べている。しかし、

多くの報告で、一般に薬剤の毒性は軽微で一過性であり、投与を中止せざるを得なかった症例はなかったと報告されている。

一方、レーザー手術は、1970年代より種々の分野の手術に用いられるようになった。耳鼻咽喉科領域においては、主として、CO₂レーザーが頭頸部癌と喉頭疾患の治療に導入され、その有用性が報告されている^{28)~30)}。喉頭に対するレーザー手術は、通常、全身麻酔下に、喉頭直達鏡と手術用顕微鏡を用いて行なわれているが、その利点は、①きわめて正確な手術を行ないうること、②出血が少ないこと、③周囲組織への侵襲（障害）が少なく術後の局所反応（浮腫、疼痛）が軽微であること、などである。病変部そのものに直接レーザー照射を行なって気化蒸散させる spot vaporization が用いられているが、切除部位に直接器具を触れなくてもよいので、視野が妨げられず、従来の方法に比べ、有利である。しかし、一方、レーザー手術にはいくつかの限界あるいは欠点も指摘されている。装置の高価なこと、操作性におお難点を残していること、爆発の危険性のある麻酔ガスは用いられないこと、誤照射による手術事故、発煙による汚染の問題などである^{30)~32)}。これらはレーザー自体のもつ一般的な限界であるが、喉頭乳頭腫の手術に用いる際にもいくつかの問題点がある。McCabe ら²²⁾は、従来の鉗子による機械的な除去に比し、レーザー手術は、術後に前連合 web や披裂間瘢痕の形成などが高頻度に見られることを指摘し、乳頭腫病変に対しては全摘出をはかるのではなく、減量をはかるべきであろうと述べ、前、後連合部のレーザー手術はできるだけ避けるべきことを主張している。

以上のような生物物理学的特性をもつためレーザー手術はいくつかの限界をもちながらも再三にわたる喉頭内手術を必要とする小児喉頭乳

頭腫の治療には、きわめて有利な方法である。すなわち、広範に拡大した乳頭腫病変でも術後の浮腫をきたさずに切除し得るため、従来の方法では術後に気道確保のため気管切開を余儀なくされた症例に対して気管切開を必要とせずに病変を切除し得ることを可能にした。このことは、音声の保存と気道の確保が要求される喉頭内手術に最も有利な点である。

われわれは小児喉頭乳頭腫 3 症例に対して顕微鏡下レーザー手術と α 型 IFN (human lymphoblastoid interferon) を用いて加療した。2 例は laryngomicrosurgery と 5-FU 吸入で再発を制御し得なかった症例であり、1 例は 2 歳で発症し、急速に増大し、救急気管切開術を必要とした症例であった。全例病変は喉頭全域へ拡大しており、1 例は気管へ播種がみとめられた。レーザー手術によりできるだけ乳頭腫病変の減量を行ない、術後 IFN 投与を続けた。IFN 投与は、原則として Haglund ら¹⁹⁾の方法に準じ 300 万単位を週 3 回筋注投与し、最低 6 か月間投与を続けることを目標とした。原則として 3 か月ごとに喉頭顕微鏡下に乳頭腫再発の有無を検索し、再発があればレーザーで切除し、さらに IFN 投与を続けた。喉頭顕微鏡検査で 2 回連続して乳頭腫を認めなかった場合に IFN 投与を終了することとした。

3 症例における発症年齢は、全例 4 歳以下で、劇症型であり、レーザー手術による乳頭腫切除は、それぞれ 9 回、6 回、5 回と合計 20 回に及んでいる。初回入院時に、病変の診断および拡大範囲確認のため、気管切開術が施行されているが、以後のレーザー手術では気道確保のための気管切開術は不要であった。ウイルスの同定が 2 例で行なわれたが、いずれも証明できなかった(表 1)。表 2 は各症例における治療経過をまとめたものである。McCabe ら²²⁾の判定基準

表 1 治療内容と観察期間

症 例	初発年齢	発生部位	Virus 同定	気管切開	レーザー喉頭顕微鏡	IFN 投与	観察期間
1. Y.H. 5 歳 男	4 歳	喉頭気管	(-)	1 回	9 回	7 か月	2 年 11 か月
2. M.M. 5 歳 男	3 歳	喉頭	施行せず	1 回	6 回	11 か月	1 年 10 か月
3. H.O. 2 歳 男	2 歳	喉頭	(-)	1 回	5 回	10 か月	11 か月

表 2 臨床経過

症 例	0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 M															
	Laser	5-FU	IFN	乳頭腫												
1	↑	↑↑↑		Mod	Min		Min	Min	Min	Min	Free	Free				
									300万U.×3/W							
2	↑↑↑↑			Min	Min	Min	Free	Free								
									300万U.×3/W	300U.×2/W						
3	↑↑↑			Min	Min	Min										
									200万U.×3/W	300万U.×3/W						

Free : 乳頭腫消失
 Min : 乳頭腫軽度残存(minimal)
 Mod : 乳頭腫中等度残存(moderate)
 F : 乳頭腫高度残存(failure)
 * : microlaryngoscopy のみ

に準じて乳頭腫病変の治療効果を判定した。現在、初回治療後11か月～2年11か月にわたって経過観察が行なわれているが、顕微鏡下レーザー手術とIFNの併用により2例は乳頭腫の完全消失、1例は痕跡の残存の成績で、一応、乳頭腫の制御に成功している。

IFNの副作用については、2例に初回投与時一過性の発熱がみとめられたのみで、血液、肝および腎機能検査では異常は認められなかった。したがって、副作用のためにIFN投与を減量したり、中止した例はなかった。

以上、小児喉頭乳頭腫3例における治療経過を報告したが、現在のところ、単一の治療法で確実に乳頭腫を制御する方法はなく、数種類の治療法を合理的に組み合わせて用いることによって永続性のある治療効果をあげていくことが必要であろう。レーザー手術およびIFNは、それぞれ問題点をかかえてはいるが、それぞれの守備範囲を認識して用いれば喉頭乳頭腫に対して有効な治療手段であることを強調したい。

ま と め

喉頭顕微鏡下レーザー手術とα型IFN注射による小児喉頭乳頭腫の治療成績を報告した。

3例とも4歳以下で発症した再発傾向の強い劇症型であるが、2例は乳頭腫の完全消失、1例は痕跡の残存の成績で、一応乳頭腫の制御に成功した。現在のところ、単一の治療法で確実に小児喉頭乳頭腫を制御する方法はなく、数種類の治療法を合理的に組み合わせて用いることにより永続性のある治療効果をあげていくことが必要と思われ、レーザー手術およびIFNはそれぞれ有力な治療手段であることを強調した。

* : HLBI (Human Lymphoblastoid Interferon) は住友化学工業KKより提供を受けた。

本論文の要旨は第8回日耳鼻中国四国地方部会および第4回日本レーザー医学会総会(仙台)において発表した。

文 献

- 1) Majoros, M. et al. : Papilloma of the larynx in children: A clinicopathologic study. Am. J. Surg., 108: 470-475, 1964.
- 2) Dekelbaum, A. : Papillomas of the larynx. Arch. Otolaryngol., 81: 390-397, 1965.
- 3) Klos, J. : Clinical course of laryngeal papillomatosis in children. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 79: 1132-1138, 1970.
- 4) Birk, H. G. et al. : Ultrasound for juvenile laryngeal papillomatosis. Arch. Otolaryngol., 77: 603-608, 1963.

- 5) Jenkins, J.C.: Preliminary report on the treatment of multiple juvenile laryngeal papillomata by ultrasound. *J. Laryngol. Otol.*, 81: 385-390, 1967.
- 6) Marres, E.H.M.A. et al.: Cryosurgical treatment of juvenile laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope*, 76: 1979-1983, 1966.
- 7) 形浦昭克・他: 喉頭乳頭腫の治療—特に cryosurgical treatment をめぐって—, 日気食会報, 25: 139-143, 1974.
- 8) Holinger, P.H. et al.: Papillomas of the larynx: Review of 109 cases with a preliminary report on aureomycin therapy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 59: 547-564, 1950.
- 9) 武藤次郎・他: 小児喉頭乳頭腫について—保存療法が効を奏した2例を中心に—, 日気食会報, 21: 269-285, 1970.
- 10) Szpunner, J.: Laryngeal papillomatosis. *Acta Otolaryngol.*, 63: 74-86, 1967.
- 11) Holinger, P.H. et al.: Studies of etiology of laryngeal papilloma and an autogenous laryngeal papilloma vaccine. *Acta Otolaryngol.*, 65: 63-69, 1968.
- 12) Stephens, C.B. et al.: Autogenous vaccine treatment of juvenile laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope*, 89: 1689-1696, 1979.
- 13) Holingsworth, J.B. et al.: Treatment of juvenile papilloma of larynx with resin of podophyllum. *Arch. Otolaryngol.*, 52: 82-87, 1950.
- 14) 廣戸幾一郎: 小児喉頭乳頭腫の podophyllin 使用に由る治験例, 久留米医学会誌, 30: 1247-1249, 1967.
- 15) Sakurai, S. et al.: Juvenile papilloma of the larynx treated by bleomycin. *Keio J. Med.*, 24: 11-17, 1975.
- 16) 田中徹・他: 喉頭乳頭腫に対する 5-FU 局所療法—4 治験例—, 耳喉, 45: 85-89, 1973.
- 17) Strong, M.S. et al.: Recurrent respiratory papillomatosis. Management with the CO₂ laser. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 85: 508-516, 1976.
- 18) Dedo, H.H. et al.: Laryngeal papilloma: Results of treatment with CO₂ laser and podophyllum. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 91: 425-430, 1982.
- 19) Haglund, S. et al.: Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis. *Arch. Otolaryngol.*, 107: 327-332, 1981.
- 20) Goepfert, H. et al.: Leukocyte interferon in patients with juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 91: 431-436, 1982.
- 21) 河原田和夫・他: インターフェロン (INF) 局注の経験—第二報 幼児喉頭乳頭腫—, 耳鼻, 28: 763-765, 1982.
- 22) McCabe, B.F. et al.: Interferon and laryngeal papillomatosis. The Iowa experience. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 92: 1-7, 1983.
- 23) Kleinsasser, O.: "Juvenile" and "adulte" Kehlkopfapillome. *HNO*, 21: 97-106, 1973.
- 24) Lack, E.E. et al.: Immunoperoxidase localization of human papilloma virus in laryngeal papilloma. *Intervirology*, 14: 148-154, 1980.
- 25) Leventhal, B. et al.: Human lymphoblastoid INF (HLBI) in juvenile laryngeal papillomatosis (JLP): Initial experience in a multicenter phase III trial. The 3rd Annual International Congress for Interferon Research (Abstracts), p. 75, 1982.
- 26) Strong, M.S. et al.: Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO₂ laser. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 81: 791-798, 1972.
- 27) 三橋重信・他: 耳鼻咽喉科領域におけるレーザー手術の可能性と限界, 耳鼻臨床, 74: 2767-2782, 1981.
- 28) 平野実: 頭頸部癌および喉頭疾患に対するレーザー治療, 医学のあゆみ, 124: 438-445, 1983.
- 29) 井上鉄三: 頭頸部腫瘍における CO₂ レーザーの応用, 医学のあゆみ, 124: 446-451, 1983.
- 30) Alberti, P.W.: The complications of CO₂ laser surgery in Otolaryngology. *Acta Otolaryngol.*, 91: 375-381, 1981.
- 31) 三橋重信: 耳鼻咽喉科領域におけるレーザーの応用, 日本レーザー医学会誌, 3: 32-39, 1983.
- 32) Fried, M.P.: A survey of the complications of laser laryngoscopy. *Arch. Otolaryngol.*, 110: 31-34, 1984.

(別刷請求: 〒700 岡山市鹿田町2-5-1
岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室
齊藤 龍介)

(投稿受付 1984年9月7日)