β -IFN が奏功した喉頭乳頭腫の2症例

木村 貴昭*, 田端 敏秀**, 垣内 弘**
加藤 寛**, 斎藤 匡人**, 木下 和也**
寒川 高男**, 川口 隆明**, 嶽 良博*
田村 真司**, 與田 順一**

Two Cases of Laryngeal Papilloma Treated with β -Interferon

Takaaki Kimura, M.D.,* Toshihide Tabata, M.D.,** Hiromu Kakiuchi, M.D.,**
Yutaka Katoh, M.D.,** Tadahito Saito, M.D.,** Kazuya Kinoshita, MD.,**
Takao Samukawa, M.D.,** Takaaki Kawaguchi, M.D.,** Yoshihiro Dake, M.D.,*
Shinji Tamura, M.D.,** and Junichi Yoda, M.D.**

*Department of Otolaryngology, Wakayama Rosai Hospital, Wakayama and

**Department of Otolaryngology, Wakayama Medical College, Wakayama

Papilloma is a typical laryngeal benign tumor. Although a laser surgery was used to treat this tumor, recurrence often occurred. In this report, two cases of laryngeal papilloma effectively treated with β -interferon are presented. Case 1 had received laser operations repeatedly. Finally, we did not succeed to remove the tumor by laryngofissure. We then injected 3,000,000 IU of β -interferon at the posterior commissure by a direct laryngoscope. As a result, the tumor disappeared. Case 2 was treated with the local injection of β -interferon. The laryngeal papilloma was completely disappeared. We may consider that β -interferon is an expectable agent for papilloma-treatment, not only tumor diminishing factor, but also recurrence preventing factor.

Key words : 喉頭乳頭腫, β -interferon

I. はじめに

乳頭腫は喉頭に発生する代表的な良性腫瘍の一つである。その治療は直達喉頭鏡下にレーザーを使用して摘出するのが主流であったが、再発を繰り返し治療に難渋する症例が少なからず見られ、これを繰り返すうちに気道内への播種や悪化性をみとめた報告¹⁾も見られる。乳頭

腫に対する interferon (以後 IFN と略す) の治療は、1981年 Haglund ら²⁾が奏功例を報告したのに始まる。われわれは今回喉頭乳頭腫に対し、 β -IFN を局所投与することにより良好な臨床効果の得られた2症例を経験したので報告する。

II. 症例 1

患者は50歳の男性で、主訴は嗄声である。家族歴・既往歴には特記すべきものはなかった。図1に臨床経過を示す。1989年4月上旬に嗄声出現、近医受診時に声帯の腫瘤を指摘され別の施設へ紹介された。悪性疾患も疑われたため4

*和歌山労災病院耳鼻咽喉科, **和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科教室

別刷請求: 〒642 和歌山県海南市日方1272

海南市民病院耳鼻咽喉科 木村貴昭

投稿受付: 1992年2月6日

図1 臨床経過 (症例1)

図2 症例1の摘出組織のHE染色像
上皮はsquamous papillomaの所見を呈していた。

月25日全身麻酔下に直達喉頭鏡にて生検ならびに腫瘍切除を行った。組織結果は乳頭腫であった。再発をきたしたため7月にも同様の腫瘍切除術を行ったが、三度再発したため8月14日和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科へ紹介となった。

当科初診時所見では左声帯後交連付近に乳頭状の腫瘍を認めた。生検の結果組織はやはりsquamous cell papillomaであった(図2)。

10月20日・12月22日に全麻直達喉頭鏡下にYAGレーザーにて腫瘍の切除・焼灼を行った。さらに翌1990年4月20日には喉頭截開術を行って、直視下に後交連付近の腫瘍をYAGレーザーにて焼灼したが再発を繰り返した。7月24日直達喉頭鏡下に、後交連付近に β -IFN 300万単位を局注したところ腫瘍は著明に縮小した。退院後月に1度の割合で β -IFNを300万単位ずつ3カ月にわたって点滴静注を行ったところ腫瘍は完全に消失し、以後約1年間にわたって再発は認めていない。

III. 症例2

患者は64歳の男性、主訴は咳嗽・喀痰の増加ならびに嗄声である。家族歴には特記すべき事項はないが、既往歴として1980年にウィルス性髄膜炎に罹患している。1989年10月頃より咳嗽

図3 症例2のファイバースコープによる喉頭所見
a: 初回生検時の喉頭所見: 右声帯全体にわたる凹凸不整の腫瘍性病変が観察された。
b: β -IFN投与後再生検時の喉頭所見: 腫瘍はほとんど消失している。

図4 臨床経過 (症例2)

図5 症例2の生検組織のHE染色像
組織は乳頭状の構造を示し, squamous papilloma
の組織診断であった。

が増強し喀痰の量が増加していた。1990年8月より嘔声が出現してきたために9月12日に和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科を受診した。初診時の所見では右声帯全体にわたる凹凸不整の腫瘍性病変が観察された(図3-a)。しかし声帯の動きは障害されておらず, また他の耳鼻咽喉科領域に異常は認められなかった。臨床経過を図4に示す。

1990年10月12日に直達喉頭鏡下に生検術を施行, 組織結果はsquamous cell papillomaであった(図5)。そこで10月30日に直達喉頭鏡下に β -IFN300万単位を右声帯の腫瘍内ならびに周囲組織に局注した。このとき腫瘍の形状より術後嘔声の増強などが予想されたため, 切除等による減量は行わなかった。術後注射部位に一致して炎症所見が持続したものの腫瘍は著明に縮小し, 効果確認のために行った1990年2月8日の喉頭鏡検査では腫瘍の残存を認めなかった

(図3, b)。このとき再び右声帯に β -IFNを100万単位追加で局注を行ったが, 以後追加投与は行っていないにもかかわらず8カ月間再発は認めていず, 嘔声などの症状も見られない。

IV. 考 察

IFNは1957年にIsaacsら³⁾によってはじめて報告されたBRM (biological response modifire)である。当初は抗ウイルス作用が注目されていたが, 1962年Pauckerら⁴⁾はmouse leukemia cellに対するIFNの抗腫瘍効果を報告している。IFNはその抗原型・産生細胞・生物活性の違いより α , β , γ の3種類に大別されるが, 腫瘍に対する治療に一般に使用されているのは α ならびに β である。この2種のIFNは投与後の薬物動態に大きな違いがあり, α -IFNは筋肉注射により比較的長時間高い血中濃度が維持されるのに対し, β -IFNは筋肉注射では組織移行性が悪いため血中濃度が上昇しにくく, また静脈投与では血中から比較的速やかに消失するため比較的腫瘍の治療には適していなかった⁵⁾。しかし近年では逆に β -IFNは組織内での移行性の悪さのために局所注射による効果が注目され, 特に悪性黒色腫においては症例は限定されるものの生命予後を大きく変え得る治療法となっている^{6,7)}。さらに報告例はまだ少ないものの喉頭乳頭腫においても β -IFNの局所投与を中心とした治療に奏効例が多いように思われる^{8,9)}。

われわれの使用した β -IFNはヒト正常線維芽細胞由来の天然型IFN- β 製剤である。今回喉頭乳頭腫に対して局注により著明な臨床効果を得たわけであるが, 症例1においては喉頭截開術を行い, 乳頭腫基部を入念にレーザーにて焼灼したにもかかわらず再発したような難治性症例に対し著効を示したことが, 症例2では β -IFNの局所投与のみで, 他の手術療法などを行わずに腫瘍の消失・再発の防止がなしたことは注目される。特に後者においては, 筆者の調べた限りでは喉頭乳頭腫に対する β -IFN単独での治験例は見当たらない。副作用としては局注後2例とも注射部位周辺に局限して比較的長期間にわたって炎症効果が認められた程度で, 発熱については2症例とも解熱剤の投与で抑制

可能な程度であり, 全身倦怠感はほとんど認められなかった。

治療上問題となるのは投与方法と投与量である。従来の報告によると β -IFN の局注量は1回に30万単位から150万単位までかなり幅があり, 悪性黒色腫では症例によって900万単位投与することもある。600万単位以上投与すれば所属リンパ節にも十分到達するという報告がある¹⁰⁾が, 乳頭腫は悪性ではないためこれほどの量は必要でないであろう。

われわれが300万単位と比較的大量に投与したのは, 喉頭という部位の特殊性より何度も局所投与を繰り返すわけにはいかないこと, 皮膚局所投与において十分に安全性が確立されていること, また高価な薬剤であるため患者の経済的負担を考え無駄のないように1バイアルを使いきりたかったことなどからである。症例1では局所投与後点滴による全身投与を続けて行ったが, 印象としては全身的投与はこの治療はあまり効果的とは思わなかった。経皮的に喉頭局所への確に投与できるような手技が開発されれば, 外来通院のみで十分喉頭乳頭腫の治療が可能になるものと思われる。

V. 結 語

われわれは今回喉頭乳頭腫2症例に対しIFN- β の局注を行い良好な結果を得た。IFN- β は喉頭乳頭腫に対して腫瘍縮小効果と再発予防効果の期待できる有用な薬剤と考えられる。

副作用として比較的長期にわたる局所の炎症と発熱が見られたが, どちらも重篤なものではなく, 今後手術による嚥声などが予想される症例では一次選択すべき治療法であると考ええる。

文 献

- 1) 石井英男, 川端五十鈴: 癌化したと思われる喉頭乳頭腫, 日耳鼻, 80: 256-262, 1977.
- 2) Haglund, S., Lundquist, P.G., Cantell, K., et al.: Interferon therapy juvenile laryngeal papillomatosis. Arch. Otolaryngol., 107: 327-332, 1981.
- 3) Isaacs, A., and Lindenmann, J.: Virus Interference. I. The interferon. Proc. Roy. Soc. Lond. (Biol.), 147: 258, 1957.
- 4) Paucker, K., Cantell, K., and Henle, W.: Quantitative studies on viral interference in suspend L cells. III. Effect of interfering viruses and interferon on the growth rate of cells. Virology, 17: 324, 1962.
- 5) 山下正徳: インターフェロンの臨床効果, 治療, 69: 521-529, 1987.
- 6) 石原和之, 池川修一: 悪性黒色腫の診断と治療, 癌と化学療法, 12: 1727-1734, 1985.
- 7) 高崎宗太, 窪田哲昭, 宮尾源二郎・他: 頭頸部悪性黒色腫におけるインターフェロンの局所注入療法, Biotherapy, 5: 1789-1794, 1991.
- 8) 赤荻勝一, 浅井正嗣, 今村純一・他: 成人喉頭乳頭腫に対するCO₂レーザーとインターフェロン併用療法治療経験, 耳鼻臨床, 補36: 217-222, 1989.
- 9) 石川 哮: 頭頸部腫瘍に対するインターフェロン療法, 耳鼻と臨床, 31: 670-673, 1985.
- 10) 池川修一: 悪性黒色腫に対するインターフェロン β ・DAV 併用療法, 信州医誌, 38: 545-546, 1990.