喉頭乳頭腫に対する特殊治療

室 野 重 之・吉 崎 智 一

Advanced Treatment for Recurrent Laryngeal Papillomatosis

Shigeyuki Murono and Tomokazu Yoshizaki

Cidofovir is an anti-viral agent and has been anticipated to eradicate human papillomavirus in cases of recurrent respiratory papillomatosis (RRP). We herein summarize four new cases of more severe RRP than have been previously reported, which were treated with intralesional injection of the agent. Three of the four cases achieved minimal residual disease. However, recurrence of the disease was observed in all three cases, and further surgical intervention with intralesional injection of the agent was attempted. The remaining case had very severe disease requiring reduction of the tumor volume at the initial injection. Repeated recurrence required further surgical interventions with intralesional injection of the agent. The trends in Europe and the United States of America, as seen in statements approved by the RRP Task Force, should be considered when performing the treatment.

Key words : recurrent laryngeal papillomatosis, cidofovir, human papillomavirus

はじめに

喉頭乳頭腫の治療はCO₂レーザーやマイクロデブリッダーを用いた手術が一般的であるが、再発しやすいため治療に難渋することもある。その対策として、インターフェロン α やアシクロビル、漢方薬を用いた補助療法が報告されているが、治療成績は決して満足のいくものではない¹⁻³⁾。本疾患はヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus, HPV) の6型 (HPV-6) および11型 (HPV-11) の関与が示唆されているため、欧米では抗ウイルス作用を有する核酸類似体であるシドフォビルの局所注入治療の有効性が報告されてきた^{4,5)}。当科でも今までに5例に対して同治療を施行し、数回にわたって報告してきた⁶⁻⁸⁾。今回、さらに、より高度な症例を経験したので概要を報告し、欧米における現状について文献的に考察するとともに、アンケートにより本邦における本治療の現状を調査したのであわせて報告する。

対象と方法

2007年から2012年までを対象とした先の報告の5例以降の4例を対象とした。これらの4例はいずれも、先の報告の5例よりも病変が高度であった。全例、当院 Institutional Review Boardでの承認を経た後に、本治療法の十分な説明を行い、書面による同意を取得した。長期間にわたり数多くの治療成績を発表しているNaimanらの方法に準じて、過去の報告と同様に施行した^{8,9)}。具体的には、全身麻酔下の喉頭直達鏡によるシドフォビル注入を2

週ごとに3回施行することとし、シドフォビルの濃度は7.5mg/ml、1回あたりの注入量は病変の程度に応じて2~5mlとした。治療効果は、喉頭内視鏡所見により、腫瘍を確認できなくなったものを「消失」、腫瘍の完全消失に至らないがほぼわからなくなったものを「著明改善」、腫瘍は縮小したが明らかに残存しているものを「改善」、腫瘍の縮小を認めないものを「不変」、として評価した。

また、本邦におけるシドフォビル局所注入治療の現状を評価するためにアンケートを施行した。(1)シドフォビル局所注入治療の経験の有無、(2)有の場合の施行症例数、(3)シドフォビル静脈投与治療の経験の有無、を質問項目とし、全国の医育機関病院(分院がある場合には本院のみ)の80施設へ郵送し、ファックスにより回答を得た。

症例の提示

症例1

29歳女性。両声帯に多発する病変を認めた。著明改善を認めたが2か月後に再燃し、現在、施行前と同様の状態である。マイクロデブリッダーによる切除とアジュバントとしてのシドフォビル局所注入治療を予定している。

症例2

44歳男性。喉頭蓋喉頭面、両仮声帯、両声帯に多発する病変を認めた。改善を認めたが2か月後に再燃し、マイクロデブリッダーによる切除術とアジュバントとしてのシドフォビル注入術を施行し、経過観察中である。

症例3

48歳男性。喉頭蓋喉頭面、両仮声帯、両声帯、両披裂

部にきわめて高度の病変を認めた(図1 A). 本例では減量が不可避であったため, 3回のシドフォビル注入時にはマイクロデブリッダーによる切除術を先行した. 施行後2か月で再発を認め, マイクロデブリッダーによる切除とアジュバントとしてのシドフォビル局所注入による追加治療を2回(計5回)施行し, 経過観察中である(図1 B, C).

症例4
69歳男性. 両声帯に多発する病変を認めた. 改善を認めたが2か月後に再燃し, 現在, 施行前と同様の状態である. マイクロデブリッダーによる切除とアジュバントとしてのシドフォビル局所注入治療を予定している.

アンケートの結果

57大学(71%)より回答を得た. シドフォビル局所注入治療の施行経験は7大学(12.3%)であった. 最も多くの症例を経験している施設では11例, 最も少ない施設では1例であり, 合計27例であった. これらののべ手術回数は84回であった. 一方, シドフォビルの静脈投与治療を施行している施設はなかった.

考 察

シドフォビルは核酸類似体(ヌクレオチドアナログ)であり, デオキシシチジン1リン酸(dCMP)と類似の構造を有している¹⁰⁾. dCMPは宿主リン酸化酵素によりさらに二リン酸化され, デオキシシチジン3リン酸(dCTP)となりDNA合成時に利用され, 以降さらにDNAが伸張していく. 一方, シドフォビルもリン酸基を1つ有しており, 同様に宿主リン酸化酵素によりさらに二リン酸化されると, dCTP同様にDNA合成時に利用されるが, 以降のDNA伸張は阻害される¹⁰⁾. そのためサイトメガロウイルス(CMV), エプスタイン・バールウイルス(EBV)などのヘルペスウイルス族に加え, HPVにも抗ウイルス作用を有している¹⁰⁾. 臨床的にはアメリカ食品医薬品局(FDA)による承認は後天性免疫不全症候群患者におけるCMV網膜症のみであるが, HPV関連腫瘍である喉頭乳頭腫での有効性が報告されてきた⁵⁾.

喉頭乳頭腫に対するシドフォビル注入における至適投与量や方法についてはエビデンスがなく, 各施設の成績が報告されているのみである. これら17論文158症例のレビューでは, 消失58%(90例), 有効35%(55例), 無効8%(13例)の結果である⁵⁾. また, シドフォビルの濃度は大半が2.5~7.5mg/mLであり, 平均注入回数は7回(1~22回)であること, 注入間隔は大半が2~4週であり, 平均治療期間は11か月(1~54か月)であることが報告されている. また, 51論文504例をまとめた最近の報告でも, シドフォビルの濃度は76%の報告において5~7.5mg/mLであり, 1回注入量は76%の論文で5mL以下, 平均注入回数は8.1回とされている¹¹⁾. 一方, シドフォビルの投与の有無で比較した報告はわずかに2つ認めるのみである^{12, 13)}. 1つはわずか19例におけるランダム化試験

図1 症例3の喉頭内視鏡所見.

(A) 治療前には広く喉頭に高度の乳頭腫を認める.
(B) 4回目治療終了後2か月では乳頭腫は軽快するも再燃が明らかである.
(C) 5回目治療終了後2か月では乳頭腫の軽度の再燃を認める.

で, 切除後にシドフォビルもしくはプラセボ薬を局所注入しているが, 乳頭腫の重症度を示すDerkayスコア¹⁴⁾の改善は両群間に有意差は認めていない¹²⁾. しかしこの報告では, シドフォビルの濃度が1例では0.3mg/mL, 6例で

は0.75 mg/mL, 3例では5.0 mg/mLであり, 低いものが大半となっており, その影響も否定できない. もう1つもわずか7例での症例対照試験で, 減量後に5 mg/mLのシドフォビルを注入し, 薬剤投与群では対照群よりDerkayスコアが有意に改善していることが報告されている¹³⁾.

シドフォビルの使用に際して最も問題となる有害事象は腎障害と発癌性である. シドフォビル局所投与によるpharmacokinetic studyでは, 当該量の静脈投与に比べて血中濃度が低いことが示されている. また, 1 mg/kgでの静脈投与では腎障害をきたすことはほとんどないとされており, 今回の症例ではいずれも1回あたりの投与量はこれを下回っている. 発癌性の問題はラットにおいて指摘されたが, これまでの報告ではヒトにおいてシドフォビルが原因と考えられる癌の発生の報告はない. Broekemaらは188例のレビューにより, 5例(2.7%)において治療中もしくは治療後に異形成を認めているが, これは2~3%といわれる異形成の自然発生率と同等であることから, 発癌性は問題にならないと結論している¹⁵⁾.

しかし, 本薬剤の発売元であるGilead Science社は, 有害事象を考慮して, 適応外使用を推奨しないパブリックコメントを出している¹⁶⁾. Off-label使用に関するこの声明への反応として, European Laryngological Society (ELS)では, 多国間の多施設大規模後向き研究を施行し, シドフォビルを用いて治療された275例について, 腎障害, 好中球減少, 悪性転化, のいずれにおいてもシドフォビル非使用群に比べて増加はないと報告した¹⁷⁾. また, 米国では, Recurrent Respiratory Papillomatosisタスクフォースによる18の声明が発表され, 2~3か月ごとに減量が必要な症例に, 3 mg/kgを超えないように, アジュバントとして使用する, などの適応や, インフォームド・コンセントが重要であるとする注意点などを喚起している¹⁸⁾.

今回治療を施行した4例のうち3例では, 従来の注入のみのプロトコルでは著明改善もしくは改善の後に再燃を認め, 後にマイクロデブリッダーによる切除とアジュバントとしてのシドフォビル局所注入治療を考慮した. また, 高度病変であった1例では当初からマイクロデブリッダーによる切除も不可避であった. これらの結果は, シドフォビル局所注入治療は, より高度な病変においては外科手技に加えるアジュバントとして位置づけられることを示唆しており, 米国のタスクフォースによる声明に矛盾しないものである. 今回施行したアンケートによる調査では, 本治療は本邦でも広まりつつあり, 積極的に取り組む施設も見られている. しかし, 欧米での現況を考慮すると, 本治療がなし崩し的に拡散することは好ましくない. 米国でのタスクフォースの声明に見られる, 慎重な適応決定とじゅうぶんなインフォームド・コンセントが不可避であるとともに, ELSの反応に見られるような組織だったプロジェクトも考慮する必要がある.

ま と め

再発性喉頭乳頭腫に対してシドフォビル局所注入を施行した新たな4例についての概要を報告した. また, 本邦での現況についてアンケートにより調査し, 報告した. 欧米では学会やタスクフォースが主体となって本治療の正当性を確立しようとしており, 本邦においてもこれらの動向に注意していく必要がある.

謝 辞

アンケートにご協力賜りました皆様に深謝いたします.

利益相反に該当する事項はない.

参 考 文 献

- 1) Xiao M, Wang C, Zhang J et al : IFN gamma promotes papilloma development by up-regulating Th17-associated inflammation. *Cancer Res* 69 : 2010-2017, 2009.
- 2) Gallagher TQ, Derkay CS : Pharmacotherapy of recurrent respiratory papillomatosis : an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 10 : 645-655, 2009.
- 3) Okubo K, Saito K, Fukuda H et al : Traditional Chinese Medicine for treatment of laryngeal papillomatosis. *J Altern Complement Med* 16 : 427-433, 2010.
- 4) Snoeck R, Wellens W, Desloovere C et al : Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S) -1- (3-hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl) cytosine]. *J Med Virol* 54 : 219-225, 1998.
- 5) Chadha NK, James AL : Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the English-language literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 136 : 863-869, 2007.
- 6) 吉崎智一, 辻 亮, 室野重之 : 再発性喉頭乳頭腫に対するシドフォビル治療. *日気食会報* 60 : 344-347, 2009.
- 7) 吉崎智一, 室野重之 : シドフォビルによる再発性喉頭乳頭腫治療. *喉頭* 22 : 124-127, 2010.
- 8) 室野重之, 吉崎智一 : 喉頭乳頭腫に対するシドフォビル治療. *喉頭* 24 : 70-73, 2012.
- 9) Naiman N, Abedipour D, Ayari S et al : Natural history of adult-onset laryngeal papillomatosis following multiple cidofovir injections. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115 : 175-181, 2006.
- 10) De Clercq E : Antivirals for the treatment of herpesvirus infections. *J Antimicrob Chemother* 32 Suppl A : 121-132, 1993.
- 11) Clamp PJ, Saunders MW : Systematic review of int-

- ralesional Cidofovir dosing regimens in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Periatr Otorhinolaryngol* 77 : 323-328, 2013.
- 12) McMurray JS, Connor N, Ford CN : Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 117 : 477-483, 2008.
- 13) Mandell DL, Arjmand EM, Kay DJ et al : Intralesional cidofovir for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130 : 1319-1323, 2004.
- 14) Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G et al : A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 108 : 935-937, 1998.
- 15) Broekema FI, Dikkers FG : Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265 : 871-879, 2008.
- 16) Gillen D : Direct Healthcare Professional Communication regarding serious adverse reactions following off-label use of Vistide. <http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/FFB51936-EC22-4180-A213-9E907F06A774/0/VistideDHPCLetterJanuary2011.pdf>
- 17) Tjon Pian Gi RE, Ilmarinen T, van den Heuvel ER et al : Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: an international retrospective study on 635 RRP patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270 : 1670-1687, 2013.
- 18) Derkay CS, Volsky OG, Rosen CA et al : Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 123 : 750-712, 2013.

別刷請求先 〒920-8640 石川県金沢市宝町13-1
金沢大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

室野重之