喉頭腫瘍とHPV感染

喜友名 朝 則・真栄田 裕 行・鈴木 幹 男

Laryngeal Tumor and Human Papillomavirus Infection

Asanori Kiyuna, Hiroyuki Maeda and Mikio Suzuki

Human papilloma virus (HPV) infection often only forms asymptomatic or benign papillomas, but in some types, it causes malignant tumors. Among cases of laryngeal tumor, HPV is detected in more than 90% of laryngeal papillomas and is related to the onset. In our department, HPV infection was found in 95% of cases, all of which were low-risk type (types 6 and 11). Laryngeal papillomas are typically treated by surgery, but in cases of multiple relapse, a cure can be difficult to achieve with surgical treatment alone. Given that HPV infection is a viral disease, it is important for surgical treatment to reduce the tumor volume, disease extent, and viral load as well as to prevent as much normal tissue as possible from being injured. Adjuvant therapy after surgery is important for the prevention of recurrence, but effective adjuvant therapy is not yet available for all cases, so the development of a suitable adjuvant therapy is necessary. Since HPV is related to the onset of head and neck cancer, especially oropharyngeal cancer, the prognosis differs depending on the presence or absence of HPV infection. In the case of oropharyngeal carcinoma, the 2018 version of the head and neck clinical practice guidelines was revised to include staging with or without HPV infection. The involvement of HPV in laryngeal cancer also needs to be considered. Laryngeal cancer patients had HPV infection in 18% of cases, with type 16 viruses accounting for 81% of these cases. HPV-related laryngeal carcinoma, which seems to be actually involved in carcinogenesis, is relatively infrequent (2.3% of cases). In laryngeal cancer, the possibility of HPV alone being an oncogenic factor is low, suggesting that this is a tumor involving multiple factors, such as smoking and drinking.

Keywords : laryngeal tumor, human papilloma virus, laryngeal papilloma, laryngeal cancer

はじめに

ヒト乳頭腫ウイルス (Human papilloma virus: 以下 HPV) はパルボウイルス科のDNAウイルスで、これまでに200種類以上の型が報告されている¹⁾。多くの場合、無症候性あるいは良性乳頭腫を形成するのみであるが、一部の型(約15種類)は悪性腫瘍を引き起こすとされている¹⁾。HPVは子宮頸癌の発症に関与することがよく知られ、頭頸部癌でも中咽頭癌の発症に強く関与しており、HPVの感染の有無で予後の違いを認めている²⁾。今回喉頭腫瘍(特に喉頭乳頭腫、喉頭癌)とHPV感染との関連について検討を行ったので報告する。

喉頭乳頭腫とHPV感染

喉頭乳頭腫について

喉頭乳頭腫は肉眼的にカリフラワー様の形態をとる良性腫瘍で、病理学的には分化した扁平上皮の乳頭状増殖、軽度の核異型、核分裂像、顆粒層に認められる空胞細胞症などが特徴である^{3,4)}。HPVが90%以上に検出され、発症に関与するとされている^{5,6)}。また、HPV感染を認めた症例ではほぼ100%がHPV6型あるいは11型の低リスク型

に感染していることが報告されている^{5,6)}。

対象と方法

2006年から2017年の間に当科を受診した喉頭乳頭腫20例を対象とした。HPVの検出方法に関しては、当科では感度を上げるため凍結標本を使用した。HPVのゲノムの構造は、初期遺伝子のE1からE7までと後期遺伝子のL1, L2から成り立っている⁷⁾が、L1領域をターゲットとした2種類のコンセンサスプライマー(GPプライマーとMYプライマー)を用いてPCRを施行し、さらにGPプライマーで再度PCRを行い、HPV-DNAの有無、型を決定した。

結果

喉頭乳頭腫20例のうち、19例(95%)にHPV感染を認めた(図1)。また、6型が16例(84%)と多く、11型が3例(16%)であった。HPV6型と11型を合わせた低リスク型はHPV感染を認めた症例の100%を占めており、これまでの報告と同様であった(図1)。HPV感染を認めなかった1例(5%)は後に癌化した症例であった。

図1 喉頭乳頭腫におけるHPV感染
(琉球大学 2006年～2017年)

考察

上記のように喉頭乳頭腫はHPV感染率が高いことから、ウイルス性疾患と考え治療に当たる必要がある。現在臨床においては喉頭乳頭腫に対しては根本的に有効な治療法は未だなく、外科的治療が標準治療である³⁾。単発症例であれば外科的治療のみで完治する場合も多いが、再発性、多発性の症例では外科的治療のみでの根治は困難であり、しばしば再発する。再発する疾患であると認識し、良性の疾患でもあることから音声などの機能をいかに温存するかが重要である。また、乳頭腫は粘膜上皮の傷の部分から基底層に感染し増殖していく疾患であるため⁸⁾、外科的治療においては正常組織をなるべく損傷しないように愛護的に操作を行うということも重要である。

HPVの型と再発に関してWiatrakらは、HPV11型に感染した患者の方が、重症度スコアが高く、外科的介入がより頻繁に必要であり、疾患の進行を抑制するため補助療法が必要である、また気管疾患を発症し、気管切開を必要とし肺疾患を発症する可能性が有意に高かったと報告している⁹⁾ことから、HPVのウイルスのタイピングを行う事が推奨される。当科におけるHPV型と再発を表1上に示す。HPV6型で再発を認めた症例は6例、再発を認めなかった症例は7例であった。11型で再発を認めた症例は1例、再発を認めなかった症例は2例であった。当科における検討ではHPV型と再発には有意差を認めなかった($p=0.687$)。また、当科におけるHPV型と再発期間を表1下に示す。6型の再発期間は平均再発期間13.9か月(1～39か月)、11型は8.5か月(8～9か月)で、11型の症例数が少ないこともあり、HPV型と再発期間には有意差を認めなかった($p=0.591$)。

HPVとウイルス量に関しては、ForslundらはHPV6のウイルス量は健常部位の組織と比較して腫瘍部分では有意に多かったが、発病以来行われた外科的処置の回数とウイルス量は関連がなかったと報告している¹⁰⁾。一方、

表1 HPV感染型と再発

HPV型と再発(n=16)

HPV型	6	11	p値
再発あり	6	1	p=0.687
再発なし	7	2	

HPV型と再発期間(のべn=16)

HPV型	6	11	p値
症例数(人)	14	2	p=0.591
平均値(月)	13.9	8.5	
期間の範囲(月)	1 - 39	8 - 9	

11型の症例数が少なく11型と6型の間に再発の有無、再発期間に関して有意差はなかった。

Mikolajczakらは数回の手術と局所シドフォビル療法によりHPV6ウイルス量と臨床スコアは有意に減少したと報告しており、外科的処置とシドフォビルの併用はウイルス量を減少させ、再発を遅らせる可能性があるとして述べている¹¹⁾。当科においても、リアルタイムPCRを用いてウイルス量の測定も行っており、ウイルス量に関しては症例でややばらつきはあるものの、3例中2例で手術回数が増えるごとにウイルス量が減少していることが確認できた¹²⁾。我々は補助療法として漢方薬を中心に用いている⁴⁾が、手術と補助療法によりウイルス量を減らしていける可能性を示している。補助療法に関しては、HPVに対する直接的な治療法としては抗ウイルス薬であるシドフォビル¹³⁾とHPVワクチン¹⁴⁾がある。どちらも腫瘍の再発に効果があるようだが、現時点では保険適応がないことや副作用の面からも使いにくく、今後さらなる研究が期待される。

喉頭癌とHPV感染

頭頸部癌(喉頭癌)について

性活動の多様化により、HPV関連の頭頸部癌の発生率が上昇してきており、特に中咽頭癌でのHPVの感染率が40～70%と高い傾向にある¹⁵⁾。なかでもハイリスクタイプであるHPV16型が高頻度に検出される。比較的若年層、非飲酒者、非喫煙者に多く、化学療法や放射線治療の効果が高く予後が良好とされている¹⁶⁾。臨床的にはHPV感染の有無により予後が変わるため、2018年版頭頸部癌診療ガイドラインにおいても中咽頭癌病期分類の改訂が行われた¹⁷⁾。喉頭癌においてはHPVの検出率は6.8%～58.8%と幅広く、検出方法の違いにより一定していないが、おおむね20～30%台で多くの報告がある¹⁸⁻²⁸⁾。HPV型に関しては16、18、33型のハイリスク型が検出されている。

対象と方法

対象は2006年から2017年の間に当科を受診した喉頭癌88例を対象とした。HPVの検出方法は乳頭腫と同様に行った。高リスク型HPV感染の有無と部位、性別、年齢、喫煙、病期分類といった臨床病理学的特徴に関してFisher's exact test, Student's t testを用いて検討を行った。

結果

当科の喉頭癌におけるHPV感染率は16例(18%)であり、当科における中咽頭癌のHPV感染率50%や扁桃癌のHPV感染率69.6%と比較し、低い値であった(図2左)。HPVの型に関しては16型が13例(81%)、33型が1例(6%)、6型が2例(13%)であった(図2右)。高リスク型HPV陽性癌14例のうち、声門癌は10例(72%)、声門上癌は3例(19%)、声門下癌が1例(6%)であった(表

図2 喉頭癌におけるHPV感染
(琉球大学 2006年～2017年)

表2 HPV感染と臨床病理的特徴 (PY: pack-year)

		高リスク型 HPV 陽性	高リスク型 HPV 陰性	p 値
喉頭癌 (人)		14	74	
	声門	10 (72%)	49 (66%)	
	声門上	3 (19%)	19 (27%)	n.s.
	声門下	1 (6%)	6 (8%)	
男性/女性		14/0	68/6	n.s.
年齢 (歳)		63.4	66.8	n.s.
喫煙	never	1 (7.1%)	7 (9.5%)	
	< 20PY	3 (21.4%)	5 (6.8%)	n.s.
	≥ 20PY	10 (71.4%)	62 (83.8%)	
病期分類	I	5 (36%)	31 (42%)	
	II	4 (29%)	19 (25%)	n.s.
	III	3 (21%)	9 (12%)	
	IV	2 (14%)	16 (21%)	

2). 高リスク型HPV陰性癌では74例中、声門癌49例(66%)、声門上癌19例(27%)、声門下癌6例(8%)であった。これらの亜部位において有意差を認めなかった。また、高リスク型HPV陽性癌は男性14例、女性0例で平均年齢は63.4歳、高リスク型HPV陰性癌は男性68例、女性6例で平均年齢66.8歳と、年齢、性別においても有意差を認めなかった。喫煙に関しても非喫煙、20 PY (pack-year: 1日のタバコの箱数×年数)を超えるか否かで分けると、高リスク型HPV陽性癌では非喫煙者は1例(7.1%)、20 PY未満では3例(21.4%)、20 PY以上では10例(71.4%)であり、高リスク型HPV陰性癌では非喫煙者は7例(9.5%)、20 PY未満では5例(6.8%)、20 PY以上では62例(83.8%)であり、喫煙に関しても両者に有意差を認めなかった。病期分類に関しては高リスク型HPV陽性癌ではI期が5例(36%)、II期が4例(29%)、III期が3例(21%)、IV期が2例(14%)であり、高リスク型HPV陰性癌ではI期31例(42%)、II期19例(25%)、III期9例(12%)、IV期16例(21%)であった。高リスク型HPV陰性癌においてIV期の症例数がやや多い傾向にあったが有意差を認めなかった。まとめると、上記のように高リスク型HPV感染の有無と部位、性別、年齢、喫煙、病期分類といった臨床病理学的特徴に関しては有意な関連は認めなかった。

考察

喉頭癌におけるHPV感染の有無と予後に関しては、生存率(3.5年)にHPV陽性、p16陽性は関連しなかったとする報告²⁹⁾や、HPV感染の有無は2年生存率に有意差を認めなかったとする報告³⁰⁾、HPV感染の有無は5年生存率に有意差を認めなかったとする報告²⁸⁾があり、喉頭癌においてHPV感染の有無は予後との明らかな関連は認め

図3 HPV感染と疾患特異的5年生存率(琉球大学 2006年～2013年2月) HPV陰性喉頭癌は進行癌の症例が多い傾向にあった。

ていない。当科における疾患特異的5年生存率を図3に示す。HPV陰性喉頭癌において進行癌の症例が多かったこともあり、HPV陽性喉頭癌と比較しHPV陰性喉頭癌がやや5年生存率が低い傾向にあったが、有意差は認めなかった($P=0.094$)。これらの結果に関しては、HPV感染による悪性転化が実際行われているかについて検討する必要がある。正常な喉頭においても16.7%や25.0%の症例でHPV感染を認めるとの報告^{31, 32)}もあり、喉頭癌においても検出されたHPV全てが悪性転化に関わっている訳ではない。HPVのゲノムの構造は、初期遺伝子のE1からE7までと後期遺伝子のL1, L2から成り立っており、通常は環状構造をしたepisomalの状態が存在する。HPVによる悪性転化は、まずE2遺伝子の部分が切断されると宿主のDNAに組み込まれるインテグレーションという状態になる。インテグレーションにより癌遺伝子E6とE7の異常発現がおこり、E6癌蛋白は癌抑制遺伝子p53蛋白を分解不活化し、またE7癌蛋白は同じく癌抑制遺伝子産物のRb蛋白を不活化させ、悪性転化させる。Rb蛋白不活化の過程で過剰に発現するp16がHPV感染のサロゲートマーカーとして知られている。当科における喉頭癌における高リスク型HPV感染は14例(16%)であったが、癌化との関連を示すメッセンジャーRNA E6の陽性の割合は全88例中2例(2%)のみであった(図4右上)。p16についても75%以上染色されたものを陽性とした場合、全88例中5例(6%)が陽性であった。5例中2例に関してはHPV感染そのものが見られずHPV陰性であった(図4右下)。

中咽頭癌に関してはHPV-DNA in situ hybridizationによるHPV関連腫瘍の状態とHPV E7 オンコプロテイン機能の確立されたバイオマーカーであるp16の発現の間に強

い相関を認めたことから、p16発現状態はHPV関連腫瘍状態の非常によいサロゲートマーカーになるとされている¹⁶⁾。このことから2018年度版頭頸部診療ガイドラインでは、p16免疫染色陽性であればHPV関連癌とし、HPV関連の有無で予後が変わることから、p16染色性により病期分類が改定された¹⁷⁾。HPV陽性癌とp16との関連をレビューした報告³³⁻³⁷⁾では、p16の判断の基準が異なっているため検出率にばらつきを認めたが、HPV-DNA陽性率よりもp16陽性率が有意に高いような報告も認めた^{34, 36)}。また、p16染色性75%以上と中咽頭癌と同様に評価した自験例においてもp16陽性5例中3例はHPV陽性であったが、2例はHPV陰性であった。これらのことから、喉頭癌のHPVにおける癌化の指標としてp16は信頼

図4 喉頭癌におけるHPV感染
(琉球大学 2006年～2017年)

表3 HPV16陽性全症例のウイルス量、インテグレーション、メッセンジャーRNA (E6)、p16染色(参考値:中咽頭癌 平均ウイルス量 34,887copies/ng DNA)

年齢	腫瘍発生部位	HPV type	ウイルス量 E6 (copies/ng DNA)	integration (E2/E6)	HPV16 mRNA (E6)	p16	T	N	M	BI
1	61 声門癌	16	168	ミックス (0.33)	-	-	1b	0	0	600
2	61 声門上癌	16	検出限界以下	-	-	-	1	0	0	1350
3	71 声門癌	16	検出限界以下	-	-	-	2	0	0	400
4	59 声門上	16	検出限界以下	-	-	-	2	2b	0	0
5	72 声門癌	16	0.34	ミックス (0.88)	-	-	3	0	0	705
6	78 声門癌	16	0.3	完全型 (0)	-	-	2	0	0	1040
7	41 声門上癌	16	77735	ミックス (0.11)	+	+++	4a	2c	0	400
8	57 声門下癌	16	2.18	完全型 (0)	-	-	4a	1	0	1110
9	84 声門	16	検出限界以下	-	-	-	2	0	0	1200
10	58 声門	16	検出限界以下	-	-	-	3	0	0	1600
11	72 声門	16	検出限界以下	-	-	-	1	0	0	600
12	41 声門	16	12953509	ミックス	+	+++	1b	0	0	80
13	78 声門	16	58.4	ミックス	-	+++	3	1	0	75

性が低く、中咽頭癌の様なp16を指標とした病期分類はできないと考えられた。メッセンジャーRNA E6/E7などから総合的に判断すると、喉頭癌においてHPV関連癌は存在するものの稀であり、HPV単独での発癌因子としての可能性は低く、多因子、つまり喫煙や飲酒などの因子が関わる腫瘍である事が示唆された。

喉頭癌におけるHPV16陽性全症例を表3に示す。これら13例のうち症例7と症例12に関してはメッセンジャーRNA E6が陽性となっており、ウイルス量も著明に多く、インテグレーションもみられることから、HPV関連喉頭癌と言える。しかし、その他の症例に関してはメッセンジャーRNAが陰性で、ウイルス量も少なく、HPVが感染はしているものの発癌には関与しておらず、HPV関連喉頭癌ではないと考えられる。HPV関連喉頭癌である代表的な症例7を提示する。症例は41歳男性で、声門上癌(T4N2cM0 Stage IV A, 病理は高分化型扁平上皮癌)に対し喉頭全摘術、頸部郭清術、術後化学放射線療法(放射線治療50.4Gy, ネダプラチン90mg/m², と5FU 800mg/m²を2コース)を施行した(図5)。喫煙はBlinkman Index 400, 飲酒はSake指数20であった。HPV-DNAは陽性で、サブタイプは16型であった。インテグレーション(Mixed型, 0.11)を認めた。ウイルスコピー数は77,735 copies/ng DNAと高値で、メッセンジャーRNA E6陽性, p16も陽性であった。治療後7年経過するも再発認めていない。本症例はIV期の進行癌であるが、経過は良好で、HPV関連喉頭癌の頻度は少ないが、予後が良好である可能性が示唆された。

まとめと今後の展望

喉頭腫瘍(特に喉頭乳頭腫と喉頭癌)とHPV感染における関連について検討を行った。喉頭乳頭腫においてはHPV感染が強く関わっており、ウイルス性疾患であることを十分に考慮して臨床にあたる必要がある。今後喉頭乳

頭腫のウイルス量と病態の関連を調べるために、治療前後のウイルスコピー数の増減についてさらに検討する必要がある。また、現時点では有効な治療法が未だ存在せず、喉頭乳頭腫における新しい治療法の開発が求められる。喉頭癌においてはHPVの関連は低く、喫煙や飲酒などを含めた多因子が関わる腫瘍である事が示唆された。頻度は少ないがHPVの関連のある喉頭癌においては予後が良い可能性があった。今後HPV関連喉頭癌に関して症例数を増やし予後を調べるとともにより簡易的な診断法の実用化が必要であると考えられた。

本論文に関して利益相反に該当する事項はない。

参 考 文 献

- 1) Schellenbacher C, Roden RBS, Kirnbauer R : Developments in L2-based human papillomavirus (HPV) vaccines. *Virus Res* 231 : 166-175, 2017.
- 2) 山下 拓 : 頭頸部癌とヒト乳頭腫ウイルス. *北里医学* 46 : 81-91, 2016.
- 3) 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* 117 : 614-630, 2014.
- 4) 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 真栄田裕行ほか : 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) Komlos KF, Kocjan BJ, Kosorok P et al : Tumor-specific and gender-specific pre-vaccination distribution of human papillomavirus types 6 and 11 in anogenital warts and laryngeal papillomas: a study on 574 tissue specimens. *J Med Virol* 84 : 1233-1241, 2012.
- 6) Omland T, Lie KA, Akre H et al : Recurrent respiratory papillomatosis: HPV genotypes and risk of high-grade laryngeal neoplasia. *PLoS One* 9 : e99114,

図5 HPV関連喉頭癌症例

A) 喉頭ファイバー所見

B) 手術所見

- 2014.
- 7) Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB et al : Chapter 1 : HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 24 Suppl 3 : S3/1-10, 2006.
- 8) Woodman CB, Collins SI, Young LS : The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer 7 : 11-22, 2007.
- 9) Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR 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.
- 10) Forslund O, Schwartz S, Olofsson K et al : Viral load and mRNA expression of HPV type 6 among cases with recurrent respiratory papillomatosis. Laryngoscope 126 : 122-127, 2016.
- 11) Mikolajczak S, Quante G, Weissenborn S et al : The impact of cidofovir treatment on viral loads in adult recurrent respiratory papillomatosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 269 : 2543-2548, 2012.
- 12) Deng Z, Ikegami T, Kiyuna A et al : Methylation of CpG sites in the upstream regulatory region, physical status and mRNA expression of HPV-6 in adult-onset laryngeal papilloma. Oncotarget 8 : 85368-85377, 2017.
- 13) Murono S, Nakanishi Y, Tsuji A et al : Intralesional cidofovir injection for recurrent respiratory papillomatosis in Japan. Auris Nasus Larynx 43 : 541-545, 2016.
- 14) Hirai R, Makiyama K, Matsuzaki H et al : Gardasil Vaccination for Recurrent Laryngeal Papillomatosis in Adult Men Second Report : Negative Conversion of HPV in Laryngeal Secretions. J Voice, 2017.
- 15) Nasman A, Attner P, Hammarstedt L et al : Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? Int J Cancer 125 : 362-366, 2009.
- 16) 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.
- 17) 日本頭頸部癌学会 : 頭頸部癌学会診療ガイドライン (2018年版), 43-45, 金原出版, 東京, 2017.
- 18) 渡辺周一, 小倉 肇, 福島邦博ほか : 喉頭腫瘍 (乳頭腫, 癌) におけるヒトパピローマウイルスの関与. 日気食 43:5-11, 1992.
- 19) Fouret P, Monceaux G, Temam S et al : Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in nonsmokers. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123 : 513-516, 1997.
- 20) Cattani P, Hohaus S, Bellacosa A et al : Association between cyclin D1 (CCND1) gene amplification and human papillomavirus infection in human laryngeal squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 4 : 2585-2589, 1998.
- 21) Ma XL, Ueno K, Pan ZM et al : Human papillomavirus DNA sequences and p 53 over-expression in laryngeal squamous cell carcinomas in Northeast China. J Med Virol 54 : 186-191, 1998.
- 22) Gorgoulis VG, Zacharatos P, Kotsinas A et al : Human papilloma virus (HPV) is possibly involved in laryngeal but not in lung carcinogenesis. Hum Pathol 30 : 274-283, 1999.
- 23) Mineta H, Miura K, Takebayashi S et al : Immunohistochemical analysis of small cell carcinoma of the head and neck: a report of four patients and a review of sixteen patients in the literature with ectopic hormone production. Ann Otol Rhinol Laryngol 110 : 76-82, 2001.
- 24) de Oliveira DE, Bacchi MM, Macarenco RS et al : Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infection, p 53 expression, and cellular proliferation in laryngeal carcinoma. Am J Clin Pathol 126 : 284-293, 2006.
- 25) Morshed K, Polz-Dacewicz M, Szymanski M et al : Short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of human papillomaviruses in laryngeal squamous cell carcinoma and normal mucosa : clinico-pathological evaluation. Eur Arch Otorhinolaryngol 265 Suppl 1 : S89-96, 2008.
- 26) 千年俊一, 坂崎 友, 深堀光緒子ほか : 喉頭基礎研究の新展開 喉頭癌発症におけるヒト乳頭腫ウイルス (HPV) の発現と喉頭局所免疫の関与. 喉頭 22 : 83-87, 2010.
- 27) 渡嘉敷光紘, 喜友名朝則, 比嘉麻乃ほか : 喉頭腫瘍におけるヒト乳頭腫ウイルス感染について. 喉頭 24 : 103-108, 2012.
- 28) 服部賢二 : 喉頭癌における HPV16-E7 陽性発現の検討. 頭頸部癌 39 : 33-36, 2013.
- 29) Fakhry C, Westra WH, Wang S J et al : The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. Cancer 123 : 1566-1575, 2017.
- 30) Young RJ, Urban D, Angel C et al : Frequency and prognostic significance of p 16 (INK 4 A) protein overexpression and transcriptionally active human papillomavirus infection in laryngeal squamous cell

- carcinoma. Br J Cancer 112 : 1098-1104, 2015.
- 31) Smith EM, Summersgill KF, Allen J et al : Human papillomavirus and risk of laryngeal cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol 109 : 1069-1076, 2000.
- 32) Szladek G, Juhasz A, Kardos G et al : High co-prevalence of genogroup 1 TT virus and human papillomavirus is associated with poor clinical outcome of laryngeal carcinoma. J Clin Pathol 58 : 402-405, 2005.
- 33) Halec G, Holzinger D, Schmitt M et al : Biological evidence for a causal role of HPV16 in a small fraction of laryngeal squamous cell carcinoma. Br J Cancer 109 : 172-183, 2013.
- 34) Chernock RD, Wang X, Gao G et al : Detection and significance of human papillomavirus, CDKN 2 A (p16) and CDKN1A (p21) expression in squamous cell carcinoma of the larynx. Mod Pathol 26 : 223-231, 2013.
- 35) Ndiaye C, Mena M, Alemany L et al : HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 15 : 1319-1331, 2014.
- 36) Bishop JA, Ma XJ, Wang H et al : Detection of transcriptionally active high-risk HPV in patients with head and neck squamous cell carcinoma as visualized by a novel E 6 /E 7 mRNA in situ hybridization method. Am J Surg Pathol 36 : 1874-1882, 2012.
- 37) Castellsague X, Alemany L, Quer M et al : HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. J Natl Cancer Inst 108 : djv403, 2016.

別刷請求先 〒 903-0125 沖縄県中頭郡西原町字上原

207 番地

琉球大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

喜友名朝則