広範な喉頭パピローマの治療

古 川 俣・長 山 郁 生

Management of Widespread Laryngeal Papillomatosis

Mitsuru Furukawa and Ikuo Nagayama

Four cases of laryngeal papillomatosis were reported to illustrate the clinical features associated with this condition. A 42 year old male operated on by laryngofissure method had received the same surgery about 20 years before. Laryngeal stent was used for the fixation of a free skin flap which was implanted in a raw surgical surface for 3 months for preventing web formation. However, this resulted in a poor voice due to severe adhesion occurring between both cords. The second case, a 38 year old female, had laryngeal surgery 4 times because of recurrent laryngeal papillomatosis and had been treated with a 4,500 rad irradiation. We performed a single vocal cordectomy. No recurrence was observed but an inadequate voice ensued. A 9 year old boy suffering from dyspnea was referred to our clinic for a close examination of his upper respiratory tract. A large papillomatous mass was excised with carbon dioxide laser. Subsequent laser vaporization was performed for more precise removal of the residual disease. A 52 year old male was also operated on using YAG laser for laryngeal papilloma. The latter two patients showed good phonation after surgery. We surmise that laser surgery is recommended for preserving the structure and function of the vocal cords. As an assessment for wide spread laryngeal papillomatosis, laser surgery or a combination of laser treatment and removal utilizing forceps were acceptable according to several references for preventing frequent recurrences, thick web formation and poor voice after operation.

Key words : 喉頭乳頭腫, 再発性気道乳頭腫, ヒトパピローマウイルス, レーザー手術

はじめに

喉頭乳頭腫は組織学的には良性であるが、気道に発生し、しばしば再発を繰り返すことから、再発性気道乳頭腫 (recurrent respiratory papillomatosis : RRP) と呼ばれ、我々耳鼻科医にとって最もやっかいな良性疾患の一つである^{1, 2)}。一般に臨床的所見から広範囲、多発性な小児型と、限局性、単発性な成人型に分けられるが^{3, 4)}、両者の区別は必ずしも年齢でわけることはいえない。その理由は一般に成人型は20歳以上をさすが、RRPの性質からいって、必ずしも初診時年齢をもってRRPの発生時期と断定することが出来ないため、5歳前後の幅を持たせているからである。またRRPの臨床学的なbehaviorの立場からは、年齢的には成人型であっても広範囲、多発性の症例に対しては小児型であるとする一方、小児の限局・単発なものに対しては成人型とはいわず、小児型の特殊タイプとするむきもあり、その分類は統一的ではない。RRPが臨床的に難治といわれる由縁は再発のみならず、治療後の合併症が問題になるからである。その主なものに、声門狭窄、web形成、癒痕形成、肉芽形成のほかに、下気道に発生したRRPでは治療による合併症として気管穿孔、気管食道

瘻、気胸などの報告をみる⁴⁾。今回は、このような難治なRRPの治療に関して過去の自験例と最近の治療例の比較を通して考察することにした。

症 例

症例1

年齢：46歳、男性

主訴：呼吸困難

初診：昭和42年1月27日

現病歴：約20年前、声帯乳頭腫で喉頭截開術を受けたことがあり、以来嗄声が続いていた。今回1週間前から感冒気味で呼吸困難が出現した。呼吸は吸気がつらく、呼気はさほどではなかった。嚥下障害はなかった。

経過：間接喉頭鏡検査で、乳頭状腫瘍が下咽頭腔から声門部を充満 (図1) していたので、直ちに気管切開が行われ、内視鏡検査が行われた。多発性の乳頭腫であることが確認されたので、再度喉頭截開術による腫瘍摘出が行われた。腫瘍は明視下に切除されたが、広範で、出血も多く浸潤性に发育していた。摘出創面が広いので、採取した鼻中隔粘膜移植を行い、同部をステントとしてスーコースポンジ (高研製) を用いて圧迫し、脱落予防のためにスポンジ

図1 症例1の関接喉頭鏡所見。乳頭状腫瘍が下咽頭腔を充満する

図3 治療後の声帯。軽度の瘢痕性変化が残存する

図2 高度の声帯瘢痕癒着を認める

に通した絹糸を前頸部の皮膚へ刺入して体表面で固定した。術後経過は順調で、外来通院していたが、約3カ月目、前連合部に肉芽の発生と、高度の嚔声を認めた。しばらく外来治療を試みたが、声帯の瘢痕癒着（図2）で、失声状態になったため、再度入院の上、声帯形成術が施行された。これによって音声は回復し、社会復帰はできたが、瘢痕声帯（図3）による高度の嚔声が残存した。

症例2

年齢：38歳、主婦

主訴：嚔声

初診：昭和48年1月19日

現病歴：過去に多発性喉頭乳頭腫の診断で、昭和48年1月31日を初回としてこれまでに何回も再発を繰り返し、計4回の喉頭内視鏡手術を受けていた（第2回：昭和48年5月28日、第3回：8月27日、第4回：昭和49年9月9日、この時術後コバルト60, 4,500rad照射された。今回12月3

日の生検で高度分化型扁平上皮癌が否定できないと診断されたため、入院となった。

経過：12月17日、全麻下喉頭截開術を行い、左声帯切除術を行った。摘出創部には、まずあらかじめ前頸部左側に作成しておいた2×3cmの有茎皮弁を利用した。つまり、皮弁の中央部で横走る長さ約2cmのヒダ状の高まりを新声帯とすべく作成した皮弁を移植した。術後創部はシリコンチューブを挿入して開放創とし、約6カ月経過観察後、創を閉鎖した。術後音声は症例1と同じく強度の嚔声が残存した。

症例3

年齢：9歳、男子

主訴：呼吸困難

初診：昭和51年6月30日

現病歴：1月頃に原因不明の呼吸困難が出現したが約1週間で自然軽快した。4月頃から再び強くなり某小児科医を受診し、喘息の診断で治療を開始した。しかし、6月頃からますます症状は強くなり、嚔下障害もでてきた。2～3日前から呼吸困難は、一段と強くなったので当院小児科を受診し、気道検査の目的で紹介された。この間、小児科診療所を転々としていた。

経過：緊急気管切開下に喉頭鏡検査を施行した。所見は乳頭状腫瘍が下咽頭腔を充満していた（図4）。生検の結果、乳頭腫と判明し、全麻下内視鏡手術が行われた。腫瘍は一つは右仮声帯、他は右輪状軟骨後方に茎を有する多発性のもので、CO2レーザーを用いて比較的簡単に切除され、創周辺に蒸散が追加された。経過は良好で術後3日目に気管切開口は閉鎖された。その後12歳時に喉頭を再検する機会があったが、声帯には問題なく発声にも支障はなかった。

図4 症例3の喉頭鏡所見。乳頭状腫瘍が下咽頭腔を充満する

図5 症例4の喉頭直達鏡所見。右仮声帯に存在する乳頭状腫瘍

図6 in situ hybridization による HPV-DNA の存在を証明する

症例4

年齢：52歳，男性

主訴：嗄声

初診：平成5年5月25日

既往歴：5年前から糖尿病，約10年前から喘息といわれ投薬を受けている。

現病歴：約2カ月前からカゼ気味であった。某病院内科受診し，肺炎の疑いと気管支喘息の精査目的で入院した。その時，気管支ファイバー検査を受け，喉頭病変を指摘され，生検の結果乳頭腫と診断され治療目的で紹介入院となった。なお，患者は，約5年前から激しい咳嗽発作とともに白いブツブツ状のものを咳と一緒に喀出した経験が3回あった（入院中にも一度，咳と共に乳頭腫片を喀出した）。

経過：8月11日全麻下，喉頭内視鏡下に YAG レーザーを用いて腫瘍摘出術が施行された。腫瘍は右仮声帯に局限性に存在し（図5），レーザーで切除し，創面を蒸散した。術後1年後，再発は認めていない。

考 察

喉頭乳頭腫に対する治療は，最近疾患そのものが減少傾向にあり，各施設における症例数が少ないことや，再発の問題，術後合併症の問題など考慮すべき要素が多く，画一的な治療法は未だ確立していない。しかし，最近の傾向として，レーザーによる切除・蒸散が本疾患の主体であることは定着の感がある^{5, 6)}。それは現時点で，組織への低侵襲性の観点においては，レーザー手術が最良で，RRP 再発予防に最善と考えられることに他ならない。本疾患の原因と考えられ，ほぼ100%に観察されるヒトパピローマウイルス（HPV）の感染成立条件からいえば，組織の損傷を最小限にとどめることは再発予防に大きく影響すると考えられる。つまり，HPV 感染は血行性やリンパ性感染は絶対でありえず経皮感染である以上，HPV 感染成立のためには，皮膚あるいは粘膜面における損傷度合が感染成立の鍵を握ると考えられる。近年喉頭乳頭腫が減少傾向にあるのも，わが国における衛生思想の向上と栄養状態改善による粘膜・上皮の抵抗力の増強や清潔の維持が大きく関与していると考えられる。

原因ウイルスであるヒト乳頭腫ウイルス（Human Papilloma Virus：HPV）は分子生物学的に DNA のホモロジーの差から現在約70種類以上の亜型が証明されている。このうち喉頭乳頭腫の発生に関与するものとして HPV-6 型，-11 型の密接な関与が証明されている^{7, 8)}。われわれも，第3例の手術材料を用いて in situ hybridization 法を行ったところ，HPV-DNA の存在を確認することができた（図6）。

ところで HPV の感染経路に関しては，経産道感染が最も濃厚と考えられている。それは一つには，RRP 患者のほぼ100%が自然分娩であり，帝王切開では RRP の発生が皆無であるとするデータに基づいている⁹⁾。

治療に関しては，先にも述べたが画一的なものはないが，

炭酸ガス・レーザーによるレーザー手術を主体とし、それに以下に述べる補助的療法を併用する方法が推奨されている。

本症に対するレーザー治療の有効性は、今回の報告でも示した通り、症例3、4のように再発の頻度が著しく低下したばかりでなく、レーザー使用以前の症例で経験した、治療による合併症の発現も抑制することができた。症例1は、喉頭截開術を昭和20年代に受け、20年後さらに再度、同方法で乳頭腫摘出術が行われた。その結果、乳頭腫の再発はなかったが、重度の声帯癒着症を合併し、失声の原因となった。幸いその後の音声外科の手術により音声を回復したが、高度の嚥声を残した。同じように症例2では、鉗子切除の結果、毎回再発を繰り返し、頻回手術になった。しかも第4回目の術後は、コバルト60、4,500cGYの照射を施行した。この放射線療法が原因かどうかは不明であるが、第5回手術において、組織学的に癌の疑いが否定出来ず最終的に一側声帯切除術が行われた。その結果は、症例1と同じく、高度な音声障害を残す結果となった。RRPは、古くから悪性化傾向が高いとされ、高度分化型扁平上皮癌や verrucus carcinoma への移行が問題になっている^{10, 11)}。特に放射線照射例にその傾向が強いとされているが、未だ未解決の問題である。

さて当科で炭酸ガス・レーザーをはじめとする、レーザー手術が開始されてからは、再発の頻度も著しく減少したばかりでなく、再発までの期間の延長をはかることができた。またはじめにも述べたような合併症の発生は激減した。本症に対するレーザー手術は予後の改善に大きく貢献する結果となった。

ところで、CO2レーザーは、光線の誘導には光線の性格上、関節装置が用いられ、必然的に多関節となるため機械の取扱いには若干の不便さは否めない。それに対して、YAGやKTPレーザーはファイバー利用が可能でプローベを選択することで対象物への接触が容易で、切開・蒸散に非常に便利である。この理由で最近では後者を用いた症例が多く報告されている。しかし筆者はRRPに対して、レーザー光の種類による本質的な優劣はなく、個々の症例による使い安さが、その適応を決定するように考えている。例えば喉頭展開が思うように出来ない例で、前連合部に発生した腫瘍では、炭酸ガス・レーザーは全く不適で、接触型レーザーが優先される。

併用療法について

レーザー手術が本症の治療に活気的な役割を果たしたことは諸家の報告^{5, 6)}のとうりであるが、それでも、まだ再発を完全に抑制することができない。このため、各施設ではいろいろな併用療法、補助的療法が施行されている。

①インターフェロン

本症の原因がHPVであることがほぼ確立した現在、抗ウイルス作用を有するINF療法は理にかなっている。しかしINFには各種(α , β , γ)存在し、そのどれが最

も有効かについては未だ結論をみていない。一般的にはINF- α は全身投与¹²⁾、INF- β は¹³⁾局所注入が多いようであるが、投与量、期間などに関しても一定をみない。

②化学療法剤

化学療法として、acyclovir 有効例が報告されている^{14, 15)}。本剤はヘルペスウイルス感染症に対する治療薬として開発され、そのほか骨髄移植患者の単純ヘルペス感染症発症予防目的で使用されるDNA合成抑制剤である。本剤の特徴はヘルペスウイルス感染細胞のみを対象とした特異的治療が可能である点である。それは本剤は生体内でサイミジン・キナーゼ(TK)によってリン酸化されてはじめて活性化される薬剤であり、そのTK酵素は一般正常細胞にも存在するが、ほとんどがウイルスのTK酵素によって活性化されるために、ウイルス感染細胞特異的作用が期待できるものである。RRPに対しては、おそらくHPVでも同様の機構が働くことと、細胞性TKによる活性化で、細胞DNAの合成抑制作用から抗腫瘍活性も期待できるものと推測される。

③漢方療法

本疾患に対して漢方薬の第一選択としての位置付は確立していないと考えるが、手術後の補助的療法としての有効性を報じたものが存在する¹⁶⁾。その薬理学的作用については不明であるが、漢方薬による抗ウイルス作用、免疫学的機序が推測されている。

④気管切開について

緊急時の気管切開を除いて本症では気管切開は禁忌とされている。それは、stomal papillomatosisの予防のみならず、気管・気管支など下気道に発生する乳頭腫は、気管切開例に多いと報告されているからである⁴⁾。明確な理由は不明確であるが、おそらく乳頭腫の拡大増殖を抑制していたと考えられる生理的な気道抵抗が、気管切開によって消滅することが、下気道への増殖を容易にするものと考えられる。したがって、やむを得ず気管切開した例では、可及的早期に気管切開孔を閉鎖することが求められる。

しかし、下気道乳頭腫に関してはHPV-6によるものは、気管内に多発しやすいとする考えもある。

おわりに

今回、過去に当教室で経験した喉頭乳頭腫の代表例を紹介し、難治性といわれる喉頭乳頭腫の治療法について考察を加えた。喉頭乳頭腫の治療の歴史的経過からみて、やはりレーザー手術の果たした役割は大きく、再発抑制、合併症予防に貢献していた。しかし、100%再発を抑制することは出来ず、現段階では各種の補助的療法の併用が好ましいと考えられた。

参考文献

- 1) Clements R, Gravelle H: Laryngeal Papillomatosis. Clinical Radiology 37: 547~550, 1986.
- 2) Bomholt A: Juvenile laryngeal papillomatosis.

- Acta Otolaryngol (Stockh) 105 : 367~371, 1988.
- 3) Linderberg H et al : Laryngeal papillomas. classification and course. Clin Otolaryngol 11 : 423~429, 1986.
- 4) Doyle DJ et al : Recurrent respiratory papillomatosis. Juvenile versus adult forms. Laryngoscope 104 : 523~527, 1994.
- 5) 久 育男ほか : 若年型喉頭乳頭腫の治療. 頭頸部外科 3(2) : 125~130, 1993.
- 6) 古川太一ほか : レーザー手術による喉頭乳頭腫の治療経験. 喉頭 6 : 46~48, 1994.
- 7) 竹山 勇, 堤康一郎 : 喉頭乳頭腫とヒト papilloma-virus. Johons 5(1) : 67~72, 1989.
- 8) 竹山 勇, 堤康一郎 : 良性および悪性喉頭腫瘍と HPV との関わり. 耳鼻臨床 87(4) : 431~442, 1994.
- 9) 大山 勝ほか : タイ国における若年性喉頭乳頭腫の臨床疫学的ならびにウイルス学的研究. 喉頭 1 : 46~51, 1989.
- 10) Chaput M et al : Juvenile laryngeal papillomatosis and epidremoid carcinoma. J of Pediatrics 114(2) : 269~272, 1989.
- 11) 馬 燕, 福田宏之, 酒向 司 : 癌化したと思われる喉頭乳頭腫の 1 例. 日気食会報 45(3) : 258~262, 1994.
- 12) Leventhal BG et al : Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa-nl. The New Englan J of Medicine 325(9) : 613~617, 1991.
- 13) 獄 良博ほか : β -INF が有効であった喉頭乳頭腫の 2 例. 耳鼻臨床 87(4) : 519~524, 1994.
- 14) Aguado DL et al : Acyclovir in th tretment of laryngeal papillomatosis. Int J of Padiatric Otorhinolaryngology 21 : 169~274 1991.
- 15) Kiroglu M et al : Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. A preliminary report. American J Otolaryn 15(3) : 212~214, 1994.
- 16) 馬 燕ほか : 喉頭乳頭腫に対する漢方治療. 日気食会報 43(4) : 339~343, 1992.

別刷請求先 〒920 金沢市宝町13-1

金沢大学医学部耳鼻咽喉科学教室 古川 仩