

●症 例

若年発症型および成人発症型の再発性呼吸器乳頭腫症の2例

塩原 康正¹⁾ 後藤 秀人¹⁾ 星野 昌子¹⁾ 塚原 利典³⁾ 山口 展弘¹⁾
伊藤 優¹⁾ 野澤 昭典²⁾ 築地 淳³⁾ 石ヶ坪良明³⁾ 金子 猛¹⁾

要旨：若年発症型と成人発症型の再発性呼吸器乳頭腫症の2例を経験した。若年発症型の症例は30歳女性。3歳で喉頭乳頭腫症を発症、4歳で気管切開施行。16歳から一時受診を自己中断していたが、30歳で血痰が出現し再受診。胸部X線にて肺野病変あり、気管支鏡検査にて扁平上皮癌と診断された。抗癌化学療法を施行するも32歳で永眠。成人発症型の症例は43歳女性。発熱と咳嗽で発症し、呼吸機能検査で高度の閉塞性障害、胸部CTにて両主気管支径の狭小化と肺門リンパ節腫大が認められた。気管支鏡にて、気管・気管支に広範に水泡様の多発隆起性病変が認められ、乳頭腫症の病理診断を得た。経過観察中に病変は自然消退した。本疾患は、稀な疾患ではあるが、再発を繰り返す難治例が多く、より有効性の高い新規治療法の確立が急務である。

キーワード：再発性呼吸器乳頭腫症、ヒトパピローマウイルス、コイロサイトーシス、扁平上皮癌、肺癌
Recurrent respiratory papillomatosis (RRP), Human papillomavirus (HPV), Koilocytosis,
Squamous cell carcinoma, Lung cancer

緒 言

再発性呼吸器乳頭腫症 (recurrent respiratory papillomatosis) は、Human papillomavirus (HPV) 感染により、喉頭を中心として咽頭から肺にわたり広範囲に病変が出現する稀少な良性疾患である。その約90%が、HPVのうち、6型または11型の感染に起因していると報告されており¹⁾、数%が悪性化することが知られている²⁾。本邦では、乳頭腫の発生部位に基づいて、喉頭乳頭腫、気管乳頭腫、気管支乳頭腫、および肺乳頭腫症の病名が通常用いられるが、欧米では、これらは一括して再発性呼吸器乳頭腫症と総称されることが多い²⁾³⁾。再発性呼吸器乳頭腫症は、思春期を境とし「若年発症型」と「成人発症型」に分類される。若年発症型は治療抵抗性で再発を繰り返し、難治例が多いのに対して、成人発症型は、比較的軽症例が多い³⁾。今回、悪性化により死の転帰をたどった若年発症型と自然軽快した成人発症型の症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例1 (若年発症型)

30歳、女性。

主訴：血痰。

家族歴：母；胃癌。

喫煙歴：20本/日×6年 (18歳～24歳)。

職業歴：事務職。

現病歴：3歳時に喉頭乳頭腫症と診断され、4歳で気管切開施行。乳頭腫の切除と抗癌剤の局所注射を繰り返していたが、16歳以降受診を自己中断。30歳時に血痰が出現したため2005年6月に当院を受診。初診時の胸部X線では右上肺野から中肺野に空洞を伴った腫瘤とその下に接する空洞陰影を認めた (Fig. 1A)。胸部CT画像では右S²～S³領域にわたり内部に空洞を伴い、結節が集簇したような腫瘤影を認め、両S⁶領域には淡い結節影が認められた (Fig. 1B)。右下葉には、径約5cmの空洞陰影、左S⁹に径約1cmの薄壁空洞を認めた (Fig. 1C)。検査所見ではSCC、シフラの上昇を認めた (Table 1)。気管支鏡検査にて、気管切開孔周囲、気管下部後壁 (Fig. 2A)、および右主気管支 (Fig. 2B) に乳頭腫状隆起性病変が認められた。気管病変の病理組織は、錯角化を伴う重層扁平上皮の乳頭状増殖を認め、線維血管性の間質を伴っていた (Fig. 3A, B)。増殖細胞の異型は軽度で、部分的にHPV感染を示唆するコイロサイトーシスを伴っており、乳頭腫症と診断した。また、肺腫瘍の病理組織では、扁平上皮細胞が肺胞腔内を埋めるように

〒232-0024 横浜市南区浦舟町4-57

¹⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター

²⁾同 病理部

³⁾横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学

(受付日平成23年1月11日)

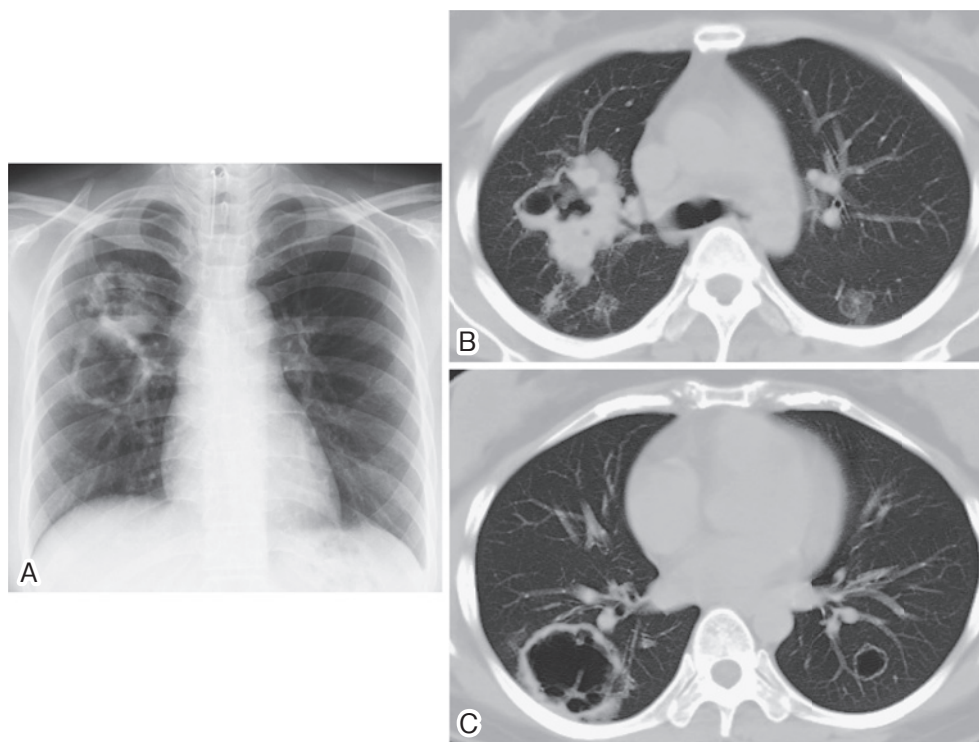


Fig. 1 Chest radiograph obtained on the first visit, showing large tumors with cavities in the right upper and middle lung fields (A). Chest CT revealed a large mass with cavity in the right upper lobe and faint nodular opacities in the bilateral S⁶ (B), a large cavity in the right lower lobe and a cystic lesion in the left S⁹ (C).

Table 1 Laboratory findings on the first visit (Case 1)

Hematology		Biochemistry		Arterial Blood Gas Analysis		Tumor Marker	
WBC	6,900/ μ l	BUN	14 mg/dl	pH	7.43	CEA	2.7 ng/ml
Neu	81.1%	Cr	0.6 mg/dl	PCO ₂	36.8 mmHg	SCC	19.5 ng/ml
Eos	0.3%	Na	141 mg/dl	PO ₂	96.8 mmHg	CYFRA	3.2 ng/ml
Bas	0.3%	K	4.2 mEq/l	HCO ₃ ⁻	23.8 mmol/l		
Lym	15.5%	Cl	104 mEq/l	BE	0.2 mmol/l		
Mon	2.8%	AST	15 U/l	SaO ₂	98.2%		
RBC	427 \times 10 ⁴ / μ l	ALT	8 U/l				
Hb	13.2 g/dl	ALP	149 U/l				
Hct	39.6%	LDH	175 U/l				
Plt	28.4 \times 10 ⁴ / μ l	CRP	0.064 mg/dl				

増殖し、肺胞構造が破壊され、構成細胞は気管乳頭腫の細胞と類似していたが、より強い異型性と、増殖形態から扁平上皮癌と診断された (Fig. 3C)。採取した気管乳頭腫と肺腫瘍部分の検体から共に HPV の Long Control Region が検出され、シーケンス解析にて乳頭腫の HPV は、6 型と同定された。肺腫瘍部分の遺伝子型は、検体が小さいため、同定不可能であった。肺扁平上皮癌として化学療法を施行したが治療抵抗性であり、両肺の多発性の腫瘍が進行性に増大し (Fig. 4A, B)、呼吸不全により 32 歳で永眠された。

症例 2 (成人発症型)

43 歳、女性。

主訴：発熱・咳嗽。

既往歴：13 歳時に ASD で手術。

喫煙歴：なし。

職業歴：なし (専業主婦)。

現病歴：2006 年 6 月、咳嗽・微熱のために、近医を受診したところ、肺炎を疑われ、他院に紹介。抗菌剤を投与されたが改善なく、労作時呼吸困難も出現したため、精査加療目的で 2006 年 9 月、当院に紹介となった。検

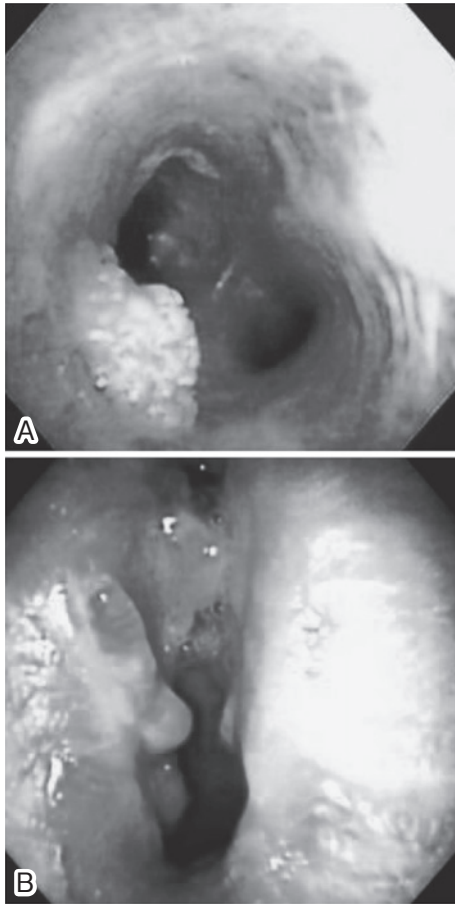


Fig. 2 Bronchofiberscopic findings before treatment, showing papilloma in the trachea (A) and multiple nodules in the right main bronchus (B).

査所見 (Table 2) では血沈, CRP の軽度上昇, また, 呼吸機能検査では高度の閉塞性障害が認められた。画像所見では胸部 CT で肺野病変は認められなかったが, 両主気管支径の狭小化と肺門リンパ節腫大を認めた (Fig. 5A, 5B)。ガリウムシンチグラフィでは, 肺門・縦隔に高集積像を認めた (Fig. 5C)。気管支鏡検査を施行したところ, 気管 (Fig. 6A), 主気管支 (Fig. 6B, 6C) およびその末梢の気管支にも広範に水疱様の多発隆起性病変が確認された。病理組織所見にて乳頭腫症と診断されたが, 免疫組織化学および PCR 検査での HPV 感染の証明はできなかった。しかし, 偽陰性が比較的多いことと, 病理所見でコイロサイトーシスが確認されたことより, HPV 感染によるものと考えられた。その後 2 カ月で乾性咳嗽と発熱が自然消失した。また, 高度な閉塞性障害も半年後にはほぼ正常化し, 現在も経過観察中であるが, 再発を認めていない。

考 察

再発性呼吸器乳頭腫症は若年発症型で 4.3/10 万人,

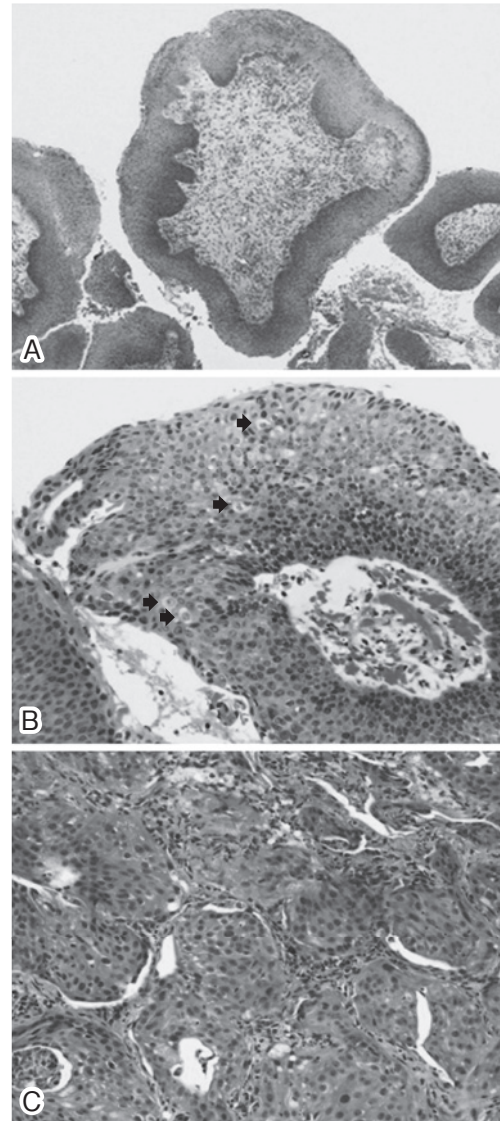


Fig. 3 Microscopic examination of the tracheal lesion revealing proliferation of squamous papilloma cells (A) with low atypism and koilocytosis (B; Arrows), suggesting HPV infection (Hematoxylin-eosin stain, original magnification A: $\times 100$, B: $\times 200$). Transbronchial biopsy specimen showing squamous cell carcinoma replacing alveolar spaces (C: $\times 200$).

成人発症型では 1.8/10 万人と非常に稀な疾患であり⁴⁾, その発症は生後 1 日から 84 歳まで報告されており, 全年齢層にわたる³⁾. 若年発症型は, 通常, 声帯に乳頭腫が発生することが多いため, 初発症状は嗄声が多であるが, 下気道に乳頭腫が進展しやすく, 喘鳴で気付かれることが次に多い³⁾. しかしながら, 肺病変をきたす頻度は 3.3% と少なく, そのうち悪性化をきたすのはわずか 16% に過ぎないことが報告されている⁵⁾. 早期に気管切開を造設した症例において気管・気管支への進展率が上昇することが示唆されており, 気道閉塞の危険性な

どの絶対的適応以外は、造設を回避すべきと考えられている³⁾。また、悪性化については、放射線治療と重喫煙との関連が示唆されており⁶⁾、今回の若年発症型症例においては、4歳時の気管切開と喫煙歴が悪性化に関与した可能性があると考えられた。

成人発症型では、約半数の症例が喉頭病変単独であり、

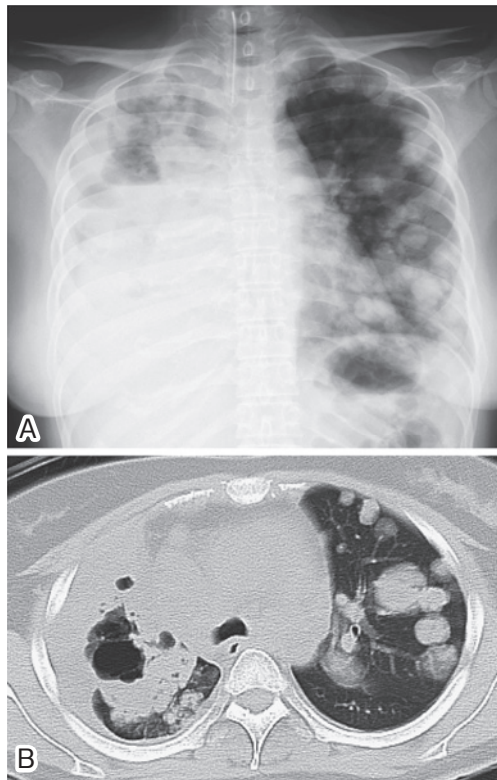


Fig. 4 Chest radiograph (A) and CT scan (B) showing enlargement of multiple tumors occupying bilateral lungs. Airspace was prominently reduced, especially in the right lung.

また、多発病変を有する症例は、その97%に喉頭病変が存在すると報告されている²⁾。今回の成人発症型症例は、喉頭病変を認めず、気道病変のみであり非常に稀な症例である。遷延する咳嗽などの呼吸器症状や閉塞性障害を有する病態の鑑別疾患の一つとして、頻度は少ないものの、気管・気管支乳頭腫症を考慮すべきであると考えられた。

再発性呼吸器乳頭腫症に対する外科的治療は、病変部を完全に取り除くと同時に正常構造を温存することが重要であり、従来の金属器具のみを用いたマイクロサージェリー（従来のマイクロサージェリー）に比し、深層の組織を障害する危険性の低いCO₂レーザーを用いたマイクロサージェリー（CO₂レーザー治療）が現在の標準治療となっている。Dedoらは、244例の検討において、CO₂レーザー治療を2カ月毎に施行することで37%が寛解し、17%が治癒したと報告している⁷⁾。CO₂レーザー治療は、術後の合併症発生率に関しても従来のマイクロサージェリーより低いことが知られており、Preussらは、64症例、137回のCO₂レーザー治療と130症例、565回の従来のマイクロサージェリーを比較検討し、声帯の著明な癒痕形成が、前者で3.1%、後者で5.8%あり、高度な気道狭窄は後者のみに出現し、その頻度は2.2%であったと報告している²⁾。また、CO₂レーザー治療では気道熱傷、従来のマイクロサージェリーでは高度の出血の危険性が知られているが、Preussらの検討では、気道熱傷をきたした症例はなく、従来のマイクロサージェリーを施行した3症例で大量出血が生じている。

さらに最近では、マイクロデブリッターを用いたマイクロサージェリーが行われるようになってきており、より低侵襲、短時間で正確な治療が可能で、合併症も少ないことが示されている³⁾。

一方、年間4回以上外科的治療を要する症例や、急速

Table 2 Laboratory findings on the first visit (Case 2)

Hematology		Biochemistry		Autoantibody		Tumor Marker		Pulmonary Function	
WBC	8,130/mm ³	AST	14 IU/l	Rheumatoid factor	<10 U/ml	CEA	2.8 ng/ml	VC	3.21 L
Neu	73.1%	ALT	7 IU/l	ANA	×320	CYFRA	0.8 ng/ml	FEV _{1.0}	1.08 L
Lym	18.5%	ALP	201 IU/l	homogeneous	×320	proGRP	11.1 pg/ml	FEV _{1.0%}	35.1%
Mon	6%	LDH	166 IU/l	speckled	×320	sIL-2R	686 IU/l		
Eos	1.7%	γ-GTP	9 IU/l	MPO-ANCA	<10 EU				
Bas	0.7%	T-Bil	0.3 mg/dl						
RBC	404×10 ⁴ /mm ³	Cr	0.5 mg/dl						
Hb	10.6 g/dl	BUN	7 mg/dl						
Ht	33.3%	Na	139 mEq/l						
Plt	27.6×10 ⁴ /mm ³	K	4 mEq/l						
ESR	40 mm/hr	Cl	103 mEq/l						
		CRP	0.95 mg/dl						
		ACE	13 IU/l						

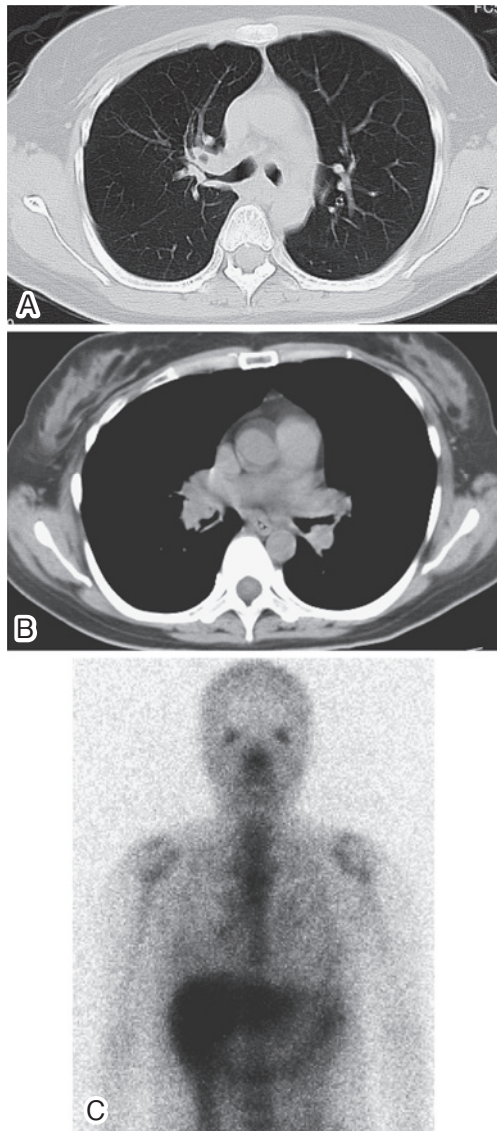


Fig. 5 Chest CT showing narrowing of bilateral main bronchi (A), and hilar lymphadenopathy (B). Ga scintigraphy shows a significant increase in Ga uptake in the mediastinum and hila (C).

進行性の気道狭窄，あるいは多発性の末梢病変をきたしてくる症例は，再発性呼吸器乳頭腫症の全体の約20%を占め⁸⁾，アジュバントの薬物治療の適応となる．アジュバント治療としては，Cidofovir, Interferon (IFN), Indole-3-carbinolなどが用いられている．Cidofovirは元来AIDS患者のCMV網膜症に対し投与されていた抗DNAウイルス薬であり，1998年以降，海外では再発性呼吸器乳頭腫症の治療にも使用されており，特に，若年発症型で頻用されている³⁹⁾．また，IFN- α は，protein kinase や endonuclease の産生を促進して，宿主の免疫応答を調整し，ウイルスの増殖を抑制する効果が期待される³⁾．Indole-3-carbinolは，アブラナ科の野菜に豊富

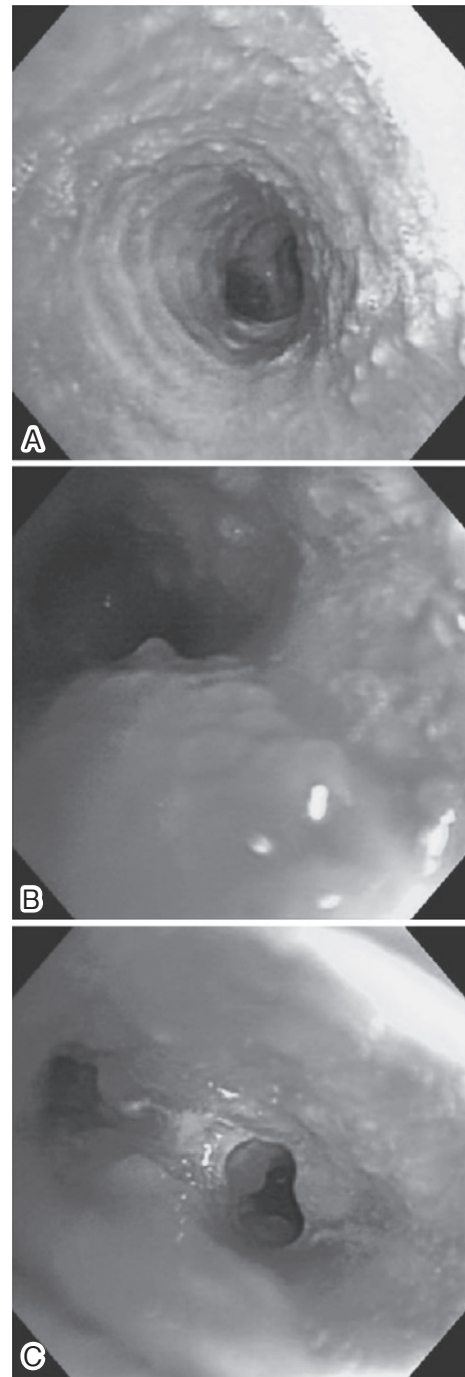


Fig. 6 Bronchofiberscopic findings showing edematous mucosa with diffuse multiple nodular and granular lesions in the trachea (A) and left main bronchus (B, C).

に含まれている栄養素であり，エストロゲンの代謝を抑制することで乳頭腫の発生を抑制すると考えられている³⁾．しかし，いずれも十分な効果は期待できず，現時点では有効な薬物療法は確立されていない．

若年発症型は，産道感染が主たる感染経路と考えられているが，成人発症型は，性行為を介した新規感染が重

要であると考えられている³⁾。これらの根拠として、若年発症型の54%の症例が、HPV6, 11型が主な原因である尖圭コンジローマに罹患している母体からの経膈分娩であったと報告されており¹⁰⁾、一方、成人発症型症例では、生涯の性的パートナー数がより多く、オーラルセックスの頻度がより高いことがケースコントロール研究により示されている¹¹⁾。しかしその他に、垂直感染後に潜在性感染が成人まで持続し、既感染の再活性化が原因となって発症する可能性も指摘されている¹²⁾。今回の若年発症型症例も、母親の尖圭コンジローマの既往は不明であったが、経膈分娩により出生しており、垂直感染が疑われた。また、成人発症型症例の感染経路については、新たな水平感染の可能性は否定できないが、それを示唆する生活歴や既往歴、職業歴は認められず、潜在性感染の再活性化の可能性も考えられた。

母体に対するHPVの感染予防として、HPVワクチンの効果が期待されている¹³⁾¹⁴⁾。HPVワクチンには、Gardasil[®]とCervarix[®]の2種類あり、いずれも子宮頸癌の原因であるHPV16型と18型に対するワクチンであるが、Gardasil[®]はHPV6型と11型にも有効であり、尖圭コンジローマに対しての予防効果が期待できる。国内で市販されているのは2009年10月に承認されたCervarix[®]のみであったが、Gardasil[®]も本年7月に承認された。

難治性で気管切開され、発症後約30年を経て扁平上皮癌へ悪性化し死の転帰をたどった若年発症型症例と、気管・気管支病変のみで喉頭病変を有しない成人発症型症例を経験した。再発性呼吸器乳頭腫症は稀な疾患ではあるが、気道狭窄や閉塞により著明な呼吸器症状をきたし、さらに再発を繰り返すことで、頻回に外科的治療を要し、生活の質を高度に低下させる疾患である。今後、より有効性の高い新たな治療法の確立が急務であり、HPV6型、11型にも有効なHPVワクチン接種の普及も重要であると考えられた。

謝辞：生検組織においてHPVの遺伝子検査をしていただいた国立感染症研究所感染病理部、佐多徹太郎先生、外科治療に関する考察において貴重なご助言をいただいた当院耳鼻咽喉科、塩野理先生に深謝致します。

引用文献

- 1) Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. *N Engl J Med* 2006; 354: 1109—1112.
- 2) Preuss SF, Klussmann JP, Jungehulsing M, et al.

Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 1196—1201.

- 3) Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* 2008; 118: 1236—1247.
- 4) Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1386—1391.
- 5) Gélinas JF, Manoukian J, Côté A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 433—452.
- 6) Kashima H, Wu TC, Mounts P, et al. Carcinoma ex-papilloma: histologic and virologic studies in whole-organ sections of the larynx. *Laryngoscope* 1988; 98: 619—624.
- 7) Dedo HH, Yu KCY. CO₂ laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope* 2001; 111: 1639—1644.
- 8) Xue Q, Wang H, Wnag J. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1051—1054.
- 9) Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 871—879.
- 10) Hallden C, Majmudar B. The relationship between juvenile laryngeal papillomatosis and maternal condylomata acuminata. *J Reprod Med* 1986; 31: 804—807.
- 11) Kashima HK, Shah F, Lyles A, et al. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1992; 102: 9—13.
- 12) Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010; 118: 450—454.
- 13) Goon P, Sonnex C, Jani P, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 147—151.
- 14) Freed GL, Derkay CS. Prevention of recurrent respiratory papillomatosis: role of HPV vaccination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1799—1803.

Abstract**Two cases of juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis**

Yasumasa Shiobara¹, Hideto Goto¹, Masako Hoshino¹, Toshinori Tsukahara³,
Nobuhiro Yamaguchi¹, Masaru Ito¹, Akinori Nozawa², Jun Tsukiji³,
Yoshiaki Ishigatsubo³ and Takeshi Kaneko¹

¹Respiratory Disease Center, Yokohama City University Medical Center

²Department of Pathology, Yokohama City University Medical Center

³Department of Internal Medicine and Clinical Immunology,
Yokohama City University Graduate School of Medicine

We recently experienced one each of 2 types of recurrent respiratory papillomatosis (RRP). Case 1 (juvenile-onset type): A 30-year-old woman presenting with bloody sputum and large tumors with cavities on her chest X-ray film, was referred to our hospital. She had been diagnosed with laryngeal papillomatosis when she was three years old. According to our bronchoscopic examination biopsy, she was diagnosed with squamous cell carcinoma of the lung in addition to papillomatosis of the trachea and bronchus. Although chemotherapy was performed, she died 2 years after the diagnosis of lung cancer without any distinct treatment efficacy. Case 2 (adult-onset type): A 43 year-old woman presenting with fever and dry cough visited our hospital. Chest CT revealed that there was narrowing of bilateral main bronchi and hilar lymphadenopathy. Bronchoscopic examination revealed diffuse papilloma distributed extensively from the trachea to bilateral main bronchi. However, she recovered spontaneously in 6 months and has remained stable without recurrence. Both cases were diagnosed with RRP based on the separation of HPV in case 1 and pathological findings of koilocytosis in case 2. Case 1 was complicated with squamous cell carcinoma of the lung in the clinical course, presumably due to occurrence of malignant conversion of papillomatosis. Since RRP is a rare but refractory disease, novel effective treatment is necessary.