

原著

若年性喉頭乳頭腫の1例

朽名 悟¹⁾ 深沢 千絵¹⁾ 星野 直¹⁾

要旨 若年性喉頭乳頭腫の1例を経験した。症例は1歳3カ月の女児。嘔声、吸気性喘鳴を認め、喉頭ファイバー検査所見から若年性喉頭乳頭腫が疑われた。気道閉塞症状を認め、気管切開術、および腫瘍切除術とアルゴンプラズマ焼灼術を施行し、症状はいったん軽快した。切除組織の病理組織学的所見とHPVが検出されたことより、同ウイルスによる若年性喉頭乳頭腫と診断した。その後も短期間に再発・再燃を繰り返し、再手術を必要とした。

はじめに

若年性喉頭乳頭腫は良性喉頭腫瘍として知られており、一般的に耳鼻咽喉科領域で経験する疾患であり、小児科で経験することはまれである。しかし、罹患すると治療後も容易に再発・再燃を認め、その後の治療・管理に難渋することが多い。今回、われわれは治療に難渋した若年性喉頭乳頭腫の1歳女児例を経験したので報告する。また、わが国でもHPVワクチンが接種可能となり、本症もHPVワクチンにより予防可能な疾患と考えられており、今後もワクチン接種歴とともに、原因ウイルスの遺伝子型の確認を行っていくことは極めて重要であると思われる。

I. 症 例

症例：1歳3カ月、女児。

主訴：嘔声、吸気性喘鳴、努力呼吸。

妊娠歴・分娩歴：妊娠中の異常なし、初産。破

水後分娩停止となり、在胎40週5日緊急帝王切開で出生。出生体重3,250g。仮死は認めなかった。

家族歴：母(30歳)生来健康で妊娠以前から妊娠経過中に尖圭コンジローマの指摘なし、ヒトパピローマウイルス(human papillomavirus: HPV)検査は未検査、HPVワクチンは未接種、父離婚しており既往歴の詳細については不明、同胞なし。

現病歴：生後9カ月頃から泣き声がかすれるようになり、吸気時に喘鳴が出現するようになったが、明らかな症状の増悪なく自宅で経過をみていた。1歳3カ月時に症状が改善しないため近医耳鼻咽喉科を受診し、喉頭ファイバー検査所見より若年性喉頭乳頭腫が疑われ、当院紹介受診し精査加療のため入院となった。

入院時現症：体重9.5kg(+0.2SD)、身長73.9cm(-1.0SD)、体温36.0°C、呼吸数32回/分、心拍数96回/分、収縮期血圧90mmHg、SpO₂99%(室内気)。全身状態は良好であったが、嘔声と吸気性喘鳴、努力呼吸を認めた。

Key words：喉頭乳頭腫、ヒトパピローマウイルス、ヒトパピローマウイルスワクチン、小児

1) 千葉県こども病院感染症科

[〒266-0007 千葉市緑区辺田町579-1]



図 1 喉頭ファイバー検査所見 (入院時)
声門部を充満するカリフラワー状の隆起性病変を認めた。



図 2 喉頭ファイバー検査所見 (手術後)

腫瘍性病変を鉗子にて切除し、アルゴンプラズマ焼灼術を施行した。

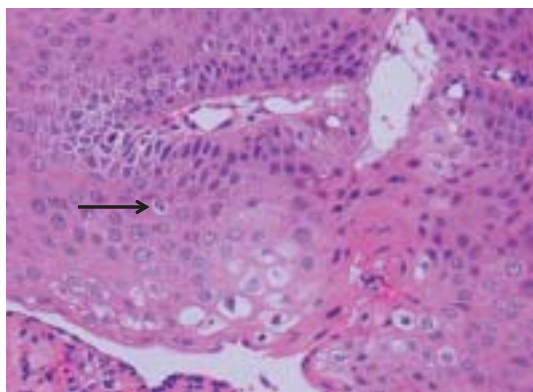


図 3 病理組織所見 (HE 染色) (×100)
HPV 感染で特徴的とされる koilocytosis を認める (→)。

入院時検査所見：静脈血の血液ガス検査 (室内気) では pH 7.332, $p\text{CO}_2$ 44.5 mmHg, HCO_3^- 23.5 mmol/l, BE -2.6 mmol/l と、二酸化炭素の貯留は認めなかった。また、同日施行した喉頭ファイバー検査で声門部を充満するカリフラワー状の腫瘍性病変を認めた (図 1)。

入院後経過：入院後は注意深く呼吸状態の観察を行い、入院翌日に全身麻酔下に気管切開術、および直達喉頭鏡による顕微鏡下に腫瘍切除術とアルゴンプラズマ焼灼術を施行した。

手術所見：気管内挿管を施行し、気道確保後に気管切開術を施行した。その後、喉頭直達鏡によ

る顕微鏡下に腫瘍を確認した。喉頭蓋、両側仮声帯、声帯から一部声門下にも腫瘍による隆起性病変を認めた。それぞれの腫瘍を鉗子で切除後にアルゴンプラズマによる焼灼を行った (図 2)。しかし、声門機能の温存のために声帯への焼灼は施行しなかった。

診断：切除組織からの病理所見では扁平上皮の乳頭状の増殖および、HPV 感染で特徴的とされている koilocytosis を認め (図 3)、HPV による感染が示唆された。切除組織に対し、臨床で検出される頻度の高い 37 タイプ (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, CP6108) を同時に検出可能な HPV の遺伝子型判定キット (アンプリコア®リニアアレイ HPV ジェノタイプングキット, ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社製) を用いて HPV 11 型を検出し、最終的に HPV 11 型による若年性喉頭乳頭腫と診断した。

その後の経過：手術後は局所の安静を保つために、沈静下に人工呼吸器管理を行い、手術後 1 日目に人工呼吸器管理から離脱した。吸気性喘鳴・努力呼吸は消失し、気管切開での管理を継続し、手術後 10 日目に退院となった。

退院後の経過：初回の手術後から4カ月の間に再発・再燃を反復し、計3回の手術を必要とした。2, 3回目の手術でも同様に、喉頭直達鏡による顕微鏡下に喉頭蓋、両側仮声帯、声帯に腫瘍を確認し、鉗子による切除後にアルゴンプラズマによる焼灼を行った。手術施行時には気管内に病変は認めていなかった。このように、頻回な入院、全身麻酔下での手術を必要とした。また、在宅での気管切開管理、発声の問題も含め本児と家族には非常に負担が大きかった。

その後、経過観察中の外来で気管切開孔から出血を認め、気管内（気管カニューレの先端付近）への腫瘍播種を確認した。気管内病変に対する治療は当院では困難であったため、他院で治療を継続することとなった。

II. 考 察

喉頭乳頭腫は良性喉頭腫瘍のうち最も頻度の高い疾患であり、発症時期の違いにより若年型と成人型に分類される。若年型を若年性喉頭乳頭腫と呼び、病理組織学的には両者の間に明らかな差はない。若年型は生後6カ月～5歳までに多く、多発性・再発性の臨床経過をたどり、思春期以降に自然寛解することが多く、癌化はまれである。同様に、成人発症においても単発性よりも多発性・再発性のほうが多く、癌化の報告はまれである。

若年性喉頭乳頭腫の発生頻度は、わが国では10万人に0.02人と非常にまれである¹⁾。症状は、腫瘍が喉頭のなかの声門部に好発するため嗄声が初発症状になる場合が多く、腫瘍が大きくなり気道閉塞症状があれば、呼吸困難を認める場合もある。本症例でも、嗄声と呼吸困難症状である吸気性喘鳴と努力呼吸を認めていた。

原因には、尖圭コンジローマと同様HPV 6, 11型の感染が腫瘍形成に関与しており、11型による感染のほうがより難治性の経過であったとする報告もあり^{2,3)}、本症例でも難治性の経過をたどったのは、11型による感染が一つの原因であったと考える。感染経路は母親の尖圭コンジローマの既往、妊娠中の合併率が高率であることから分娩時の産道感染、また性的虐待を含めた水平感染が原因であるとされている^{4,5)}。本症例の感染経路は、①母

親の不顕性感染が存在した産道感染、②母親の尖圭コンジローマが存在した産道感染、③虐待も含めた水平感染が可能性として考えられた。①、②に関しては母親のHPV検査は未検査であり、HPVの不顕性感染の存在は否定できないことや、腔内の尖圭コンジローマは診察時にしばしば見落とされることから、HPVの不顕性感染あるいは腔内の尖圭コンジローマが存在していたのではないかと推測した。また、帝王切開での分娩であったが、その適応は尖圭コンジローマ合併による選択式帝王切開ではなく、既破水後の分娩停止による緊急帝王切開であり、分娩経過中に児頭が腔内に侵入していた可能性があり、産道感染が成立したのではと考えられた。③に関しては虐待のエピソードは認めず否定的であった。以上のことより、推測ではあるが、HPVの不顕性感染あるいは腔内尖圭コンジローマによる産道感染の可能性が高いと考えた。

治療に関しては手術が基本となるが、切除・焼灼を行っても再発する症例が多い。わが国からの報告では、若年性喉頭乳頭腫20例の平均手術回数は18.1回で、最大で53回手術を行った症例もあった⁶⁾。本症例では、初回の手術時に気道確保のために気管切開術を必要とし、その後も腫瘍の発育が急速であったために、気管切開孔を閉鎖できなかった。気管内の病変に関しては気管切開そのものやカニューレ交換、気管切開孔からの吸引による物理的刺激が腫瘍発生の原因となった可能性もある。気道を確保するためには必要な選択であったが、気管切開術を施行しても、物理的刺激を避けるためにできる限り早期に閉鎖を試みるべきであり、今後、気管切開後の管理については反省すべき点である。

このように、再発・再燃傾向が強い疾患であり、頻回に手術が必要な場合には補助療法として、わが国では未承認の薬剤ではあるが、ウイルスのDNAポリメラーゼの活性を抑制するcidofovir、抗エストロゲン剤であるindole-3-carbinolや、最近ではインターフェロン α -2が喉頭乳頭腫に有効であったとする報告もある⁷⁻⁹⁾。しかし、対照研究は行われておらず、その有効性はまだ十分に明らかにされていない。他に、漢方治療が有効であっ

た症例も報告されているが⁶⁾、これも全例に有効というのではなく、処方内容も一定していない。これらのことより、再発を繰り返す症例においても手術以外の有効な治療方法は確立されていない。そのため、一度発症すると治療に難渋する症例が多く、患児・家族の負担は計りしれない。

現時点で若年性喉頭乳頭腫は HPV ワクチンで予防できる適応疾患とはなっていないが、HPV 関連の難治性疾患の予防に HPV ワクチンの効果が期待されている。わが国では、2009 年 10 月に 2 価ワクチン（サーバリックス[®]、Glaxo Smith Kline 社）が、2011 年 7 月に 4 価ワクチン（ガーダシル[®]、Merck 社）が製造承認され、2013 年 4 月から HPV ワクチンは定期接種となった。16, 18 型の 2 価 HPV ワクチンの利点はアジュバンド効果が強く、高い抗体価が得られる点である。また、6, 11, 16, 18 型の 4 価 HPV ワクチンでは尖圭コンジローマ予防も含め適応症が多く、すでにオーストラリアでは 4 価 HPV ワクチンの公費助成が開始されており学童女子で 80~90%、15~26 歳の女性で 70%前後の接種率を得ることにより、尖圭コンジローマ患者が減少してきている¹⁰⁾。それらの女性が出産を迎えて初めて、4 価 HPV ワクチンの若年性喉頭乳頭腫に対する予防効果が明らかになるものと思われる。

おわりに

若年性喉頭乳頭腫は罹患すると治療後も容易に再発・再燃を認め、その後の治療・管理に難渋することが多い疾患であることを再認識すべきである。また、尖圭コンジローマに加え本症も HPV ワクチンで予防可能な疾患と考えられ、4 価 HPV ワクチンの接種率が上昇することで尖圭コンジローマの患者数の減少、長期的には若年性喉頭乳頭腫の患者数も減少するものと考えられる。今後、HPV ワクチン普及後の疫学変化も見据えて、わが国においても、若年性乳頭腫の原因として、HPV の遺伝子型を確認していくことは非常に重要である。

本論文の要旨は第 189 回日本小児科学会千葉地方会（2011 年 6 月）において発表した。

謝辞：稿を終えるにあたり、病理診断をしていただきました当院病理科 堀江弘先生、手術を担当していただきました当院耳鼻咽喉科 仲野敦子先生、有本友季子先生、有本昇平先生、兼坂寛子先生に感謝いたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 大山 勝, 他: 喉頭乳頭腫. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK 23. 金原出版, 東京, 1992, 191-204
- 2) Goon P, et al: Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265 (2): 147-151, 2008
- 3) Gerein V, et al: Human papilloma virus (HPV)-associated gynecological alteration in mothers of children with recurrent respiratory papillomatosis during long-term observation. *Cancer Detect Prev* 31 (4): 276-281, 2007
- 4) Silverberg MJ, et al: Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 101 (4): 645-652, 2003
- 5) Kimberlin DW: Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Antiviral Res* 63 (3): 141-151, 2004
- 6) 塩谷彰浩, 他: 小児喉頭乳頭腫—手術療法および補助療法としての漢方療法. *喉頭* 14 (2): 69-73, 2002
- 7) Rosen CA, et al: Preliminary results of the use of indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118 (6): 810-815, 1998
- 8) Snoeck R, et al: Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injection of cidofovir. *J Med Virol* 54 (3): 219-225, 1998
- 9) Suter-Montano T, et al: Adult recurrent papillomatosis: a new therapeutic approach with pegylated interferon Alpha 2a and GM-CSF. *Otolaryngol Head Neck Surg* 148 (2): 253-260, 2013
- 10) Donovan B, et al: Quadrivalent human papilloma-virus vaccination and trends in genital warts in

Australia ; analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 11 (1) : 39-44, 2011

Juvenile-onset laryngeal papillomatosis : a case report

Satoru KUTSUNA, Chie FUKASAWA, Tadashi HOSHINO

Division of infectious diseases, Chiba Children's Hospital

This paper reports the case of a one-year-old girl who presented with hoarseness and respiratory stridor from nine months old. Juvenile-onset laryngeal papillomatosis was suspected, based on laryngoscopy findings. A tracheotomy and microlaryngeal surgery was performed for respiratory distress ; and her breathing had improved by the time of her discharge from hospital ; on day 10 post-admission. The final diagnosis was juvenile-onset laryngeal papillomatosis associated with human papillomavirus type 11, based on histological findings and detection of HPV. Her laryngeal papillomatosis ran a multiple and recurrent clinical course. Therefore, juvenile-onset laryngeal papillomatosis is difficult to cure in general, but this disease could be preventable with a quadrivalent HPV vaccination.

(受付 : 2013 年 4 月 1 日, 受理 : 2013 年 7 月 23 日)

* * *