

令和 2 年 5 月 10 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11409

研究課題名(和文) 難治性再発性喉頭乳頭腫症に対する標準的な診療体制の確立

研究課題名(英文) standard therapeutic strategy against recurrent respiratory papillomatosis

研究代表者

齋藤 康一郎 (Saito, Koichiro)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：40296679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間に、咽喉頭乳頭腫43名の患者に合計87手術を施行した。本研究では、患者にとって低侵襲かつ日帰りで施術可能なグリーンレーザーを用いた手術(Green Laser Photocoagulation, GFP)に注目して解析を行った。その結果、GRPにより疾患の重症度が有意に軽快していることに加え、GRPを複数回繰り返した全症例で、重症度が段階的に軽快していることがわかった。また、声帯に病変を認めた症例では、GRPにより、音声を他覚的に悪化させることなく、自覚的な音声評価を有意に改善させることも突き止めた。これらの成果は、国内外の学会(うち招待講演13回)や、論文、著書にて発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

咽喉頭乳頭腫は、再発・多発を繰り返して複数回の手術を要し、さらに音声障害を引き起こすことで患者QOLを障害する。本研究は、この疾患に対する治療のなかでも、とくに日帰りレーザー手術に着目してその治療効果を検証した。個々の患者・家族にとって心身の負担が大き一方で、全体の患者数が決して多くはない希少疾患の宿命として、研究が推進されにくい本疾患に関して、1つの施設で治療を行った、まとまった数の患者で検証を行った本研究の学術的価値は高い。また、今回検討した日帰りレーザー手術は、低侵襲で時間的・経済的にも負担の軽い治療によって患者の社会活動性維持に貢献できると考えられ、社会的意義も充分と考えている。

研究成果の概要(英文)：Total number of 87 surgeries were performed on 43 patients with laryngo-pharyngeal papillomatosis (LPP), during the project period of this study. Among multiple therapeutic options against LPP, green laser photocoagulation (GRP) could be performed as an office-based, less invasive surgery against LPP. Thus, therapeutic impact of GRP on LPP was specifically analyzed in this study. Our study clarified significant improvement of severity score in the patients with LPP after GRP. Furthermore, gradual decrease of severity scores were observed in all the patients who had repeated GRPs. Additionally, GRP improved subjective vocal quality (voice handicap index) of the patients with lesions in their vocal folds, without damaging their objective vocal parameters (jitter, shimmer, noise-to-harmonic ratio, and maximum phonation time). These outcomes were presented in multiple international/domestic meetings, and the findings were shared in papers, and books.

研究分野：喉頭音声科学

キーワード：喉頭 乳頭腫 診断 治療 日帰り手術 希少疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

喉頭乳頭腫は、小児・成人のいずれでも発症する、主としてヒトパピローマウイルス (HPV) 6 型、11 型が原因の疾患である。症状としては音声・嚥下機能を障害するのみならず、重症化すれば気道狭窄を引き起こすこともあり、患者 QOL を著しく障害する。しばしば再発性で多発傾向が強く (recurrent respiratory papillomatosis, RRP) 年に数回、ときには生涯に数十回の手術を要することもある極めて難治性の疾患である。

このように、患者・家族、そして治療する医師側にとっても悩ましい疾患であるにも関わらず、現状ではその診療に際し、どのように病状を評価し、どのようなタイミングでいかなる治療を行うべきかという指針が存在しない。その原因のひとつに、本疾患の罹患率が人口 10 万対 0.24 ~ 3.94 と極めて低いことが挙げられる。すなわち、RRP はいわゆる orphan disease (希少疾患) であり、その宿命として現在治療薬の開発や基礎研究がほとんど行われていない。世界的にも、報告されている治療薬は、いずれも適応外使用で、RRP を標的として開発された治療薬は存在しない。加えて、RRP は患者毎に経過がまちまちで、一元的に治療方針を決定することが現実的に困難であることも、対処に困惑する自体を招く原因となっている。

このような難病である RRP に関しては、Craig Derkay 医師が率いる米国の RRP 専門委員会 (RRP Task Force) がオピニオンリーダーであるが、本邦からの RRP 参加メンバーは研究代表者 (齋藤) と連携研究者 (甲能) のみである。研究立案当初、最新の 2016 年 9 月のミーティング (於サンディエゴ) での協議事項・議事録をみても、他の HPV 関連疾患に対する薬剤の応用効果や背景としてのウイルス感染の検討といった内容に終始しており、RRP を標的とした薬剤の開発などは全く進んでおらず、診断・治療とも模索中である状況が伺える。

このように RRP は、病理組織学的には良性とはいえ、患者一人あたりで考えれば、手術回数の観点からも、時間的・経済的負担の面からも、患者・家族へのダメージならびに医師・病院にとっての負担は、むしろ癌より甚大であり、その診療体制の標準化は耳鼻咽喉科診療の現場において喫緊の課題である。我々はこれまで国内でも数多くの RRP 診療に携わり、RRP を含めた声帯腫瘍に関する保存的・外科的治療ならびにその QOL について研究を重ねてきた。これらの経験を活かし、この難病に対する標準的な診療体制を提唱することが使命であると考え、本研究の立案・着想に至った。

2. 研究の目的

まず、従来蓄積してきた多数の患者の疫学情報や臨床経過を多角的に解析し、その臨床的な特徴を把握することを目指す。RRP の重症度分類として世界標準であるものの、日本では未使用の Derkay スコアを導入し、世界標準の病勢評価で長期経過中の喉頭・音声機能の変化を解明することを目指す。

さらに、外科的治療選択の標準化、すなわち喉頭機能を温存して有効な抗腫瘍効果をもたらすにはいつどのような手術を行うべきかを明確化することを目的とした。術式に関しては、できるだけ具体的・実用的で特殊技能に頼らない術式を提唱したいと考えた。

3. 研究の方法

これまで蓄積してきた RRP 患者の疫学情報・臨床経過を振り返った。本疾患の広がり・病勢評価の世界標準は、喉頭を 25 の亜部位に分け、70 点満点で評価する Derkay スコアであるが、本邦ではほとんど知られていない。今回の解析では、病勢評価に本スコアを導入し、世界標準の分類で検討を行った。なお従来 RRP に関してはその病勢コントロールに主眼が置かれてきたために、RRP と喉頭音声機能に関する報告はほとんどない。今回の検討では、将来的な、より質の高い医療を目指し、繰り返し手術を受けざるを得ない RRP 患者の経時的な喉頭機能ならびに音声に関する QOL の変化につき検討を行った。喉頭・音声機能評価項目として音響分析 (Jitter, Shimmer, NHR)、空気力学的検査 (MPT, MFR、声の大きさならびに高さの声域) と聴覚印象評価 (GRBAS スコア) を、音声に関する QOL の検討項目として、Voice Handicap Index (VHI) と Voice-related QOL measure (VR-QOL) を、それぞれ用いた。なお、これらの解析に関しては、研究代表者がこれまで行ってきた、喉頭疾患患者の音声機能評価に関する研究においてそのデータ所得・解析に関するノウハウを既に獲得し、安定している技術を用いた。

さらに、RRP に対する手術を、治療効果 (腫瘍のコントロール) と術後の喉頭音声機能維持の両側面から総合的に評価し、個々の患者にふさわしい術式の選択基準の標準化を目指した。具体的な術式としては、全身麻酔や局所麻酔の手術を組み合わせる行うこととなる。基本的に、初回は内視鏡の死角となる部位の精査や病理組織の確定診断のためにも全身麻酔で行うのがよいとされ、繰り返し行う手術は今後軟性内視鏡下のレーザー手術が主体となるとされている。乳頭腫は病変が粘膜上皮内に限局するだけに、その切除 (鉗子・マイクロデブリッター) あるいは蒸散 (CO₂ レーザー) を行うか、血管凝固レーザーを用いるか (Green/KTP レーザー) の選択となる。これまで、それぞれの特徴を踏まえての治療の有効性については報告があるが、治療 (抗腫瘍) 効果と喉頭機能温存の面からこれらと比較したうえでの報告はなく、適正使用の指標がない。鉗子やレーザーは、切除範囲やレーザー出力の細かい違いが声帯粘膜波動の障害、音声障害を引き起こすため、本研究では、手術手技自体により引き起こされ得る音声障害、手術により引き起こされる音声の悪化、にも着目した。なお、仮に標準化というエビデンスには至らなくとも、同じ術者 (研究代表者) が関わっている多数の手術結果の解析により、最低限それぞれの術式の特

徴と使い分けの提示は可能と考え、研究を推進した。

4. 研究成果

研究期間全体で、咽喉頭乳頭腫 43 名の患者に合計 87 手術（日帰り手術 55 件、全身麻酔下手術 33 件）を安全に施行した。我々の施設では、1）疾患の三次元的な広がり の正確な把握、2）病理組織学的な検査、を目的に、基本的に初回手術、あるいは病変の範囲により、声を悪化させないために必要な場合には最初の 2 回の手術は全身麻酔下で行い、その後は極力日帰り手術を行う方針としている。なお、532 nm という波長を活かし、腫瘍血管を焼灼するというコンセプトで行われるグリーンレーザーを用いた手術（Green Laser Photocoagulation, GFP）は、本邦において、現時点では我々の施設以外に施行できる医療機関がほとんどない。そこで本研究では、複数回の手術が必要な患者にとって、低侵襲かつ日帰りで施術可能な GRP に注目して解析を行った。なお、治療効果の解析に際しては、腫瘍の重症度のみならず、喉頭乳頭腫で障害される音声機能に関する検討も行った。

その結果、最終手術後 3 ヶ月間、追加処置なく経過を追うことができた症例に注目すると、GRP により疾患の重症度を示す Derkay スコアは有意に軽快し、さらに手術を複数回繰り返した全症例で、手術のたびに重症度が段階的に軽快していることがわかった。また、発声器官である声帯に病変を認めた症例では、手術により腫瘍の存在する声帯に外科的侵襲を加えざるを得ないものの、GRP を行っても、治療により客観的な音声のパラメーター（jitter, shimmer, NHR, MPT）を悪化させることなく、自覚的な音声評価（VHI）を有意に改善させることも突き止めた。これらの成果は、研究期間を通じて、国際学会（招待講演 2 回、一般演題 2 回）、国内学会（招待講演 11 回）、論文 7 篇、著書 5 篇にて公表し、啓発に努めた。

咽喉頭乳頭腫は、再発・多発を繰り返して複数回の手術を要し、さらに音声障害を引き起こすことで患者 QOL を障害することは前述した。本研究は、この疾患に対する治療のなかでも、とくに、様々な観点から患者負担が少ない日帰りレーザー手術に着目してその治療効果を検証し、その有用性を報告することができた。本疾患は、個々の患者・家族にとって心身のストレスが甚大であるにも関わらず、全体の患者数が決して多くはない希少疾患であるために、研究が推進されにくいという宿命を持っている。このような疾患に関して、1 つの施設で治療を行い、経過を追うことができた、まとまった数の患者で検証を行った本研究の学術的価値は高いことは、国際学会での招待講演が複数存在することからも明らかである。また、今回検討した日帰りレーザー手術は、低侵襲で時間的・経済的にも負担の軽い治療によって、患者の社会的な活動性の維持に貢献できると考えられ、社会的意義も充分と考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 齋藤康一郎	4. 巻 35
2. 論文標題 【私はこうしている-口腔咽喉頭頸部手術編】喉頭・気管手術 喉頭微細手術 喉頭乳頭腫	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 1155-1159
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮本真、齋藤康一郎	4. 巻 39
2. 論文標題 小児喉頭疾患のマネジメント	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児耳鼻咽喉科	6. 最初と最後の頁 223-228
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11374/shonijibi.39.223	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 間藤翔悟、宮本真、渡邊格、林良幸、石井翼、中川秀樹、齋藤康一郎	4. 巻 59
2. 論文標題 声帯萎縮に対するVocal Function Exercise(VFE)の効果に関する研究	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 音声言語医学	6. 最初と最後の頁 311-317
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5112/jjlp.59.311	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kono T, Yabe H, Uno K, Saito K, Ogawa K.	4. 巻 127
2. 論文標題 Multidimensional vocal assessment after laser treatment for recurrent respiratory papillomatosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 679-684
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lary.26210	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 齋藤康一郎、矢部はる奈	4. 巻 205
2. 論文標題 【診断に苦慮した耳鼻咽喉科疾患-私を経験した症例を中心に-】 両側声帯運動障害	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 111-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 齋藤康一郎、渡邊格	4. 巻 33
2. 論文標題 【頭頸部悪性腫瘍の疑問に答える】 診断 喉頭乳頭腫はHPVのDNAタイピングを全例にしたほうが良いのでしょうか?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 1156-1158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 齋藤康一郎	4. 巻 212
2. 論文標題 【かぜ症状の診療戦略】 かぜと耳鼻咽喉科疾患 音声障害	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 32-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Koichiro Saito
2. 発表標題 Office-based green laser surgery for laryngeal papillomatosis
3. 学会等名 World Phonosurgery Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichiro Saito
2. 発表標題 “ Technology Symposium ” Ergonomic Advantage of Newly-Developed Pistol Grip Rhino-Laryngo Videoscope
3. 学会等名 18th ASEAN ORL-HNS Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichiro Saito
2. 発表標題 Office Based Endoscopic Green Laser Surgery against Laryngeal Papillomatosis
3. 学会等名 12th Congress of The European Laryngological Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 新型耳鼻咽喉科ビデオスコープの有用性
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会 ブースセミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 音声障害を診る検査の基礎と応用
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会 第219回学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤康一郎、宮本真
2. 発表標題 小児喉頭疾患のマネジメント
3. 学会等名 日本小児耳鼻咽喉科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koichiro Saito
2. 発表標題 Green Laser Photocoagulation for Laryngo-Pharyngeal Papillomatosis
3. 学会等名 Annual Meeting of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 外科的気道確保
3. 学会等名 日本気管食道科学会 ハンズオンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤康一郎、間藤翔悟
2. 発表標題 声の老化とその治療
3. 学会等名 世田谷区民のための健康教室（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 音声障害の診断と治療 -基礎からその一歩先へ-
3. 学会等名 新東京学術講演会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 音声障害の臨床
3. 学会等名 第118回日本耳鼻咽喉科学会・学術講演会 学術セミナー(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 音声障害の診かた_喉頭内視鏡検査
3. 学会等名 第79回耳鼻臨床学会総会・学術講演会 臨床セミナー(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 音声障害を診る外来診療のコツ
3. 学会等名 第2回耳鼻科地域連携学術講演会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 音声専門外来での標準的検査とその応用
3. 学会等名 豊島区耳鼻咽喉科セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤康一郎
2. 発表標題 音声障害の臨床 - 検査を中心に -
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会神奈川県地方分会 第1818回耳鼻咽喉科・頭頸部外科講習会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 齋藤康一郎（福井次矢 他編集）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1623-1624
3. 書名 今日の治療指針 私はこう治療している	

1. 著者名 齋藤康一郎（森山寛監修）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 129-131, 427-428
3. 書名 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版	

1. 著者名 齋藤康一郎 (日本音声言語医学会 日本喉頭科学会 編)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 金原出版株式会社	5. 総ページ数 28-29, 57-59, 76-78
3. 書名 音声障害診療ガイドライン 2018年版	

1. 著者名 齋藤康一郎 (村上泰, 久育男 監修)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 253-256, 407-408
3. 書名 イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 改訂第2版	

1. 著者名 齋藤康一郎 (日本小児耳鼻咽喉科学会編)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 金原出版株式会社	5. 総ページ数 258-262
3. 書名 小児耳鼻咽喉科 第2版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

杏林大学医学部付属病院 耳鼻咽喉科・頭頸科 https://www.kyorin-u.ac.jp/hospital/clinic/surgery11/ 杏林大学 医学部 耳鼻咽喉科学教室 http://www.kyorin-u.ac.jp/univ/faculty/medicine/education/labo/otolaryngology/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	渡邊 格 (Watanabe Itaru) (80782862)	杏林大学・医学部・助教 (32610)	
連携研究者	甲能 武幸 (Kono Takeyuki) (90573410)	慶應義塾大学・医学部・助教 (32612)	