

令和8年4月16日

## 再発性呼吸器乳頭腫症の新しい予後評価法 HARRP Score と D-H classification

### <研究成果のポイント>

- 免疫組織化学染色のみで再発性呼吸器乳頭腫症の再発を予測する HARRP Score を提唱しました。
- HARRP Score と従来法の Derkay Score を組み合わせた D-H classification により再発性呼吸器乳頭腫症の重症度を分類することに成功しました。
- 重症度に応じた治療戦略を考えることが可能となります。

※本研究成果は、BMC シリーズの旗艦医学誌である「BMC Medicine」に日本時間4月16日午前10時に公表されました。

### <概要>

浜松医科大学医学部附属病院耳鼻咽喉科の山田智史診療助教、同耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座三澤清教授、同ナノスーツ開発研究分野の河崎秀陽准教授らの研究グループは、琉球大学、鳥取大学、神戸大学、東海大学、金沢大学、千葉大学、新潟大学、信州大学、三重大学、近畿大学奈良病院、聖隷浜松病院、聖隷三方原病院、藤枝市立総合病院、焼津市立総合病院、沼津市立総合病院と共同で再発性呼吸器乳頭腫症の新しい予後評価法である Hamamatsu Recurrent Respiratory Papillomatosis Pathological Score (HARRP Score) を発表しました。HARRP Score と従来手法の Derkay Score を組み合わせる Derkay-HARRP classification (D-H classification) を用いることで、経過予測の難しい再発性呼吸器乳頭腫症の臨床経過の分類に成功しました。重症度に応じた治療法を患者さんへ提供することで治療効果の向上が期待されます。

### <研究の背景>

再発性呼吸器乳頭腫症は喉頭(のど仏)にある声帯を中心として発症する良性腫瘍です。HPV が関与することが多い疾患です。10万人あたり小児では4.3人、成人では1.8人に発症するとされています。1回の手術治療で治癒する症例、生涯にわたり何百回もの手術を行っても治癒しない症例、癌化する症例など重症度に大きな幅のある疾患です。海外では薬剤を用いた治療も確立されつつありますが、本邦の保険診療に限ると手術が治療の中心です。手術により声帯が硬くなることで生じる声がれが後遺症として残ることがあります。患者さんへの疾病負担が高い疾患です。

臨床症状や内視鏡を用いた声帯観察をスコア化する Derkay Score が1998年に提唱され広く用いられてきましたが、重症度を正確に分類することは困難でした。浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座では、HPV 粒子を活発に産生する症例では手術回数が多く手術頻度も高いことを過去に報告しています。この研究では、HPV 粒子が活発に産生する症例は免疫組織化学染色と呼ばれる病理検査で判断可能であることに注目しています。再発性呼吸器乳頭腫症の病態に関連する免疫組織化学染色を行うことで、重症度の分類を行いました。

### <研究手法・成果>

日本国内の16施設において本疾患で手術治療を受けた患者さんを研究対象としました。HPV-L1、HPV-E4、Ki-67、p16の免疫組織化学染色を行いました。その結果、①HPV-L1陽性、②HPV-E4陽性、③Ki-67の表層3分の1が5%以上陽性のいずれかを認める場合は再発リスクが高い症例であることが判明しました。この結果を基に、HARRP Score は①～③のそれぞれ

れの項目が陽性であれば1点とし、その合計点(0～3点)の点数で評価する仕組みとしました。

一方で、従来から使われてきた Derkay Score も5点以上の場合には再発リスクとなることが判明しました。HARRP Score と Derkay Score の相関性を解析すると、統計学的には弱い相関性を認めました。強い相関性ではなかったことから HARRP Score と Derkay Score は疾患の異なる側面(HARRP Score：病理組織学的な状態や病態、Derkay Score：臨床所見)を反映しているものと考えられました。

そこで我々は、疾患の異なる側面を評価する HARRP Score と Derkay Score を足し合わせることで、より疾患の状態を反映させることができるだろうと考えました。HARRP Score 1点以上、Derkay Score 5点以上の両方を満たす症例を重症、いずれかを満たす症例を中等症、いずれも満たさない症例を軽症と3群に分類したところ、再発までの期間に明確な差があることが分かりました。この2つのスコアを足し合わせた重症度分類法を D-H classification と名付けました。さらに、D-H classification で中等症や軽症と判定した症例は最終的に手術で治る可能性が高く、重症であっても手術を繰り返すことで半数は病変が消失した状態で長期間維持可能であることが判明しました。

### <今後の展開>

HARRP Score 及びそれを応用した D-H classification は臨床応用へのハードルの低さも特徴として持っています。従来から用いられている Derkay Score は一般的な耳鼻咽喉科の通常診療で評価が可能です。HARRP Score は一般的な病理診断が可能な施設であれば対応が可能です(HPV-L1 及び HPV-E4 の免疫組織化学染色は保険収載されていませんので、現時点では研究レベルとなります)。

想定される運用方法として、まず手術治療前に Derkay Score を評価しスコアが5点以上か否かで大まかな重症度を判定します。手術治療後に HARRP Score を評価することで正確な重症度を判定することが可能となります。特に重症例であれば再発を見据えた長期的な治療戦略を考えることが可能となります。また、基礎研究や臨床試験といった様々な研究において、その根幹をなす重症度の分類を提供できることが期待され、この分野の研究を飛躍的に発展させる可能性があります。

今後は前向き臨床試験を行い HARRP Score 並びに D-H classification の有用性をさらに評価する予定です。

### <用語解説>

●HPV(ヒトパピローマウイルス、human papillomavirus)：50～60nm 程の大きさで、200種類以上の種類があります。再発性呼吸器乳頭腫症はその大半が HPV6 型や 11 型によるものです。HPV の遺伝子の中で本研究の解析に用いた L1 はウイルスの殻の産生、E4 はウイルス粒子の形成に関わります。

●病理検査：手術などで体から採取した組織や細胞を顕微鏡で観察し、病気の診断や病気の進行度を調べる検査のことです。

●免疫組織化学染色：病理検査で行われる検査の1つです。目的とするものが組織上に存在するか否かを判定します。今回の研究では HPV-L1、HPV-E4、Ki-67、p16 を調べました。

### <発表雑誌>

BMC Medicine (DOI: 10.1186/s12916-026-04832-w)

### <論文タイトル>

Development of a novel prognostic assessment tool for recurrent respiratory papillomatosis

### <著者>

Satoshi Yamada, Taro Ikegami, Takahiro Fukuhara, Yuto Horichi, Hirotaka Shinomiya, Ken-ichi Nibu, Koji Ebisumoto, Hiroaki Iijima, Akihiro Sakai, Kenji Okami, Koichiro Wasano, Yosuke Nakanishi, Tomokazu Yoshizaki, Takuya Nakagawa, Toyoyuki Hanazawa, Jun Okamura, Yushi Ueki, Arata Horii,

Norimoto Kise, Mikio Suzuki, Mariko Kasuga, Shu Yokota, Yutaka Takumi, Hajime Ishinaga, Masako Kitano, Ichiro Ota, Takashi Masui, Nobuhiro Yoshimi, Yutaka Sasaki, Yoshihiro Noda, Sho Morita, Goro Takahashi, Kazutaka Takeuchi, Yuki Nakamura, Kotaro Ishida, Kosuke Sugawara, Shigeru Matsuda, Yusei Makoshi, Natsuki Sugiyama, Kotaro Kano, Sosuke Sahara, Junya Kita, Kotaro Morita, Daiki Mochizuki, Hiroshi Nakanishi, Atsushi Imai, Yuki Misawa, Yoshinori Takizawa, Hideya Kawasaki, and Kiyoshi Misawa

#### <研究グループ>

本研究は、浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座及び同ナノスーツ開発研究分野を中心に、琉球大学、鳥取大学、神戸大学、東海大学、金沢大学、千葉大学、新潟大学、信州大学、三重大学、近畿大学奈良病院、聖隷浜松病院、聖隷三方原病院、藤枝市立総合病院、焼津市立総合病院、沼津市立総合病院との共同研究として行われました。

#### <研究支援>

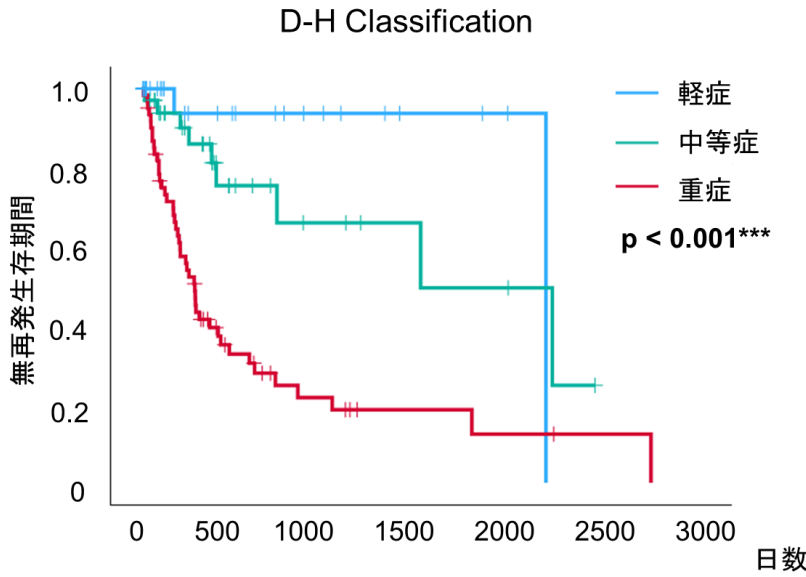
本研究は日本学術振興会(23H03054、24K12669、24K19768、24K12716)の支援によって行われました。

#### <本件に関するお問い合わせ先>

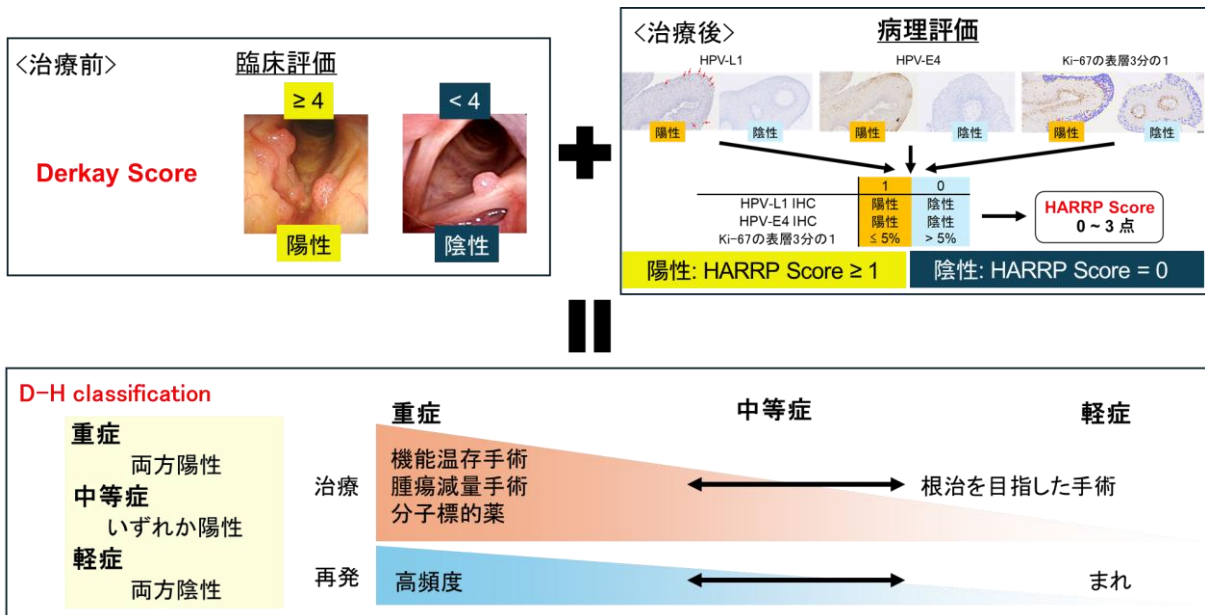
国立大学法人 浜松医科大学 医学部附属病院耳鼻咽喉科  
〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1  
山田 智史  
Tel: 053-435-2252 Fax: 053-435-2253  
E-mail: sato.yama@hama-med.ac.jp

国立大学法人 浜松医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座  
〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1  
三澤 清  
Tel: 053-435-2252 Fax: 053-435-2253  
E-mail: kiyoshim@hama-med.ac.jp

<参考図>



D-H classification を用いることで、重症度に応じて再発するまでの期間が大きく異なることが判明しました。



治療前に行うことが可能な臨床評価による Derkay Score と治療後に行う病理検査により評価可能な HARRP Score を組み合わせた D-H classification により重症度に応じた治療戦略が可能となります。