

Therapeutic approach with antiviral nucleoside analogue for virus-associated tumors

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/46105 |

【総説】

核酸アナログによるウイルス関連腫瘍へのアプローチ

Therapeutic approach with antiviral nucleoside analogue for virus-associated tumors

福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座
室 野 重 之

はじめに

耳鼻咽喉科領域で遭遇するウイルス感染による臨床像は、ウイルスの臓器・組織親和性の違いによって異なっている。例えば、インフルエンザウイルスの流行による上下気道粘膜の急性炎症、風疹ウイルスによる発熱、発疹、頸部リンパ節腫脹、ムンプスウイルスによる唾液腺の腫脹、妊婦のサイトメガロウイルス感染による胎児の先天性難聴、さらには、Epstein-Barrウイルス (Epstein-Barr virus, EBV) やヒトパピローマウイルス (human papillomavirus, HPV) の感染から発癌にいたる上咽頭癌あるいは中咽頭癌の病態など、多種多彩である。

ウイルスはDNAもしくはRNAいずれかの核酸を有するが、自己複製する能力はないため、宿主細胞に感染し宿主細胞の合成機構を利用して、ウイルス核酸が持つ遺伝情報をもとに増殖する。そのため、ウイルス核酸の合成を阻害することにより、ウイルス感染症を治療する試みが古くからされてきた。なかでも、真にウイルスのみを標的とした化学療法は1977年のacyclovirの発見によって始まったと言っても過言ではない¹⁾。余談だが、Elionはacyclovirの他にもazathioprineやallopurinolなども開発しており、1988年にノーベル生理学・医学賞を受賞している。筆者らは耳鼻咽喉科領域のウイルス関連疾患、特に腫瘍に対する新たな薬物療法につき探索してきたが^{2, 3)}、ここでは核酸アナログに着目して実施してきた概要を述べる。

抗ウイルス化学療法の背景

後述のEBVはヘルペスウイルス科に属するため、はじめに、抗ヘルペス薬の歴史を振り返る。真にウイルスのみを標的とした化学療法は1977年のacyclovirの発見によって始まった、と先に記したが、最初の抗ヘルペス薬であるiodoxuridineは1959年に、類似薬であるtrifluridineは1964年に開発されている⁴⁾。しかし、これらの薬剤は毒性が強く全身投与が不可であった。全身投与が可能な抗ヘルペス薬であるvidarabine (Ara-A) は1964年に記載されているうえ、1975年にはその臨床への応用が報告されている⁴⁾。

Ara-Aとacyclovirの違いは、Ara-Aは宿主細胞由来のキナーゼによりリン酸化されるのに対し、acyclovirはウイルス由来のチミジンキナーゼによりリン酸化される点に

ある。すなわち、Ara-Aはウイルス非特異的阻害薬である一方、acyclovirはヘルペスウイルス特異的阻害薬である。Acyclovirは安全な薬剤として、35年以上も抗ヘルペス薬として使用され続けている。Acyclovir発見の数年後となる1983年には、acyclovirではほとんど効果のないサイトメガロウイルスにも有効性を示すganciclovirが発見されている⁴⁾。

上咽頭癌とEBV

EBVはヒトで最初に発見された腫瘍ウイルスであり、それは1964年にバーキットリンパ腫から発見されたことに遡る。以降、EBVが関与するとされる多くの腫瘍性疾患が報告されてきた。なかでも上咽頭癌は、1970年にzur Hausenが上咽頭癌組織中にEBV DNAを認めたことを報告し、EBV関連腫瘍として古典的に知られているものの一つである。さらに、上咽頭癌組織中のEBVは単クローン性であることから、EBVが上咽頭癌の発癌に関与することが示された。近年では、EBVがコードする核内小RNAであるEBV-encoded RNAs (EBER) に対する*in situ* hybridizationが確立し、腫瘍組織中のEBV検出がさらに容易となり、臨床でも広く応用されている。

上咽頭癌に対する核酸アナログ

筆者らの研究に先立ち、Neytsらはヌードマウスで継代移植されている上咽頭癌 (C15) を用いて、シトシン類似体の核酸アナログである(S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)-propyl]cytosine (HPMPC, cidofovir) が抗腫瘍効果を有することを報告した⁵⁾。HPMPC (cidofovir) は、*in vitro*において、単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus, HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, VZV)、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus, CMV)、EBV、ヒトヘルペスウイルス-6、-7、-8など広くヘルペスウイルスに、さらにポリオーマウイルス、パピローマウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルスに対する抗ウイルス作用を有することが知られている⁶⁾。

HPMPC (cidofovir) はもともとデオキシシチジン1リン酸 (dCMP) と類似の構造を有しているため一リン酸化された状態である (図1, 2)。dCMPは宿主のリン酸化酵素によりさらに二リン酸化されてデオキシシチジン3リン酸 (dCTP) となり、DNA合成時に利用されて、以降さらにDNAが伸張していく。一方、HPMPC (cidofovir) も宿主

のリン酸化酵素によりさらに二リン酸化されると、dCTP同様にDNA合成時に利用されるが、以降のDNA伸張は阻害される(図2)。リン酸化は宿主に依存しているという背景から、このように広く抗ウイルス作用を有していると考えられる。Acyclovirも同様に三リン酸化されるとウイルスDNAポリメラーゼでウイルスDNAに取り込まれ、以降のDNA伸張が阻害されるが、先述のように、一リン酸化はHSVやVZVのウイルス性のチミジンリン酸化酵素が関与し、二リン酸化および三リン酸化は宿主のリン酸化酵素によるという特徴がある(図2)。そのため、HSVおよびVZVに対する強い抗ウイルス作用を呈している。

Neytsらの報告では、0.5～1.5 cm³に達したC15腫瘍に対して100 μlのHPMPC (cidofovir) (1.5%; 60mg/kg/day)を腫瘍内投与すると、4週後には対照群(PBS投与)では腫瘍容積が2.8倍であったのに対し、HPMPC (cidofovir)群では0.4倍であった。Ganciclovir投与群では1.6倍であった。一方、全身投与モデルとして、腫瘍形成(0.25～0.65 cm³)後に100 mg/kg/dayのHPMPC (cidofovir)を皮下注射すると、4週後には対照群(PBS投与)では腫瘍容積が6.4倍であったのに対し、HPMPC (cidofovir)群では0.8倍であった。

ヌードマウスにおいてはあるが上咽頭癌に対するHPMPC (cidofovir)の抗腫瘍効果が示されたため、他の核酸類似薬として、ヘルペスウイルスやB型肝炎ウイルスを含むヘパドナウイルス、ヒト免疫不全ウイルスなどのレトロウイルスに対する抗ウイルス効果の示されている9-[2-(phosphonomethoxy)ethyl]adenine (PMEA, adefovir)およびヘパドナウイルスやレトロウイルスに対する抗ウイルス効果の示されている9-2-(R)-(phosphonomethoxy)propyladenine (PMPA, tenofovir)について検討した^{6,7)}。

腫瘍内投与モデルでは、Neytsらの報告に準じ、0.5～1.0 cm³に達したC15腫瘍に対して75 μlのPMEA (adefovir) (2.0%)もしくはPMPA (tenofovir) (2.0%)を投与した。4週後には対照群(PBS投与)では腫瘍容積が約7.2倍に達したのに対し、PMEA (adefovir)群では約3.3倍、PMPA (tenofovir)群では約4.6倍であった(図3)。したがって、抗腫瘍効果はHPMPC (cidofovir)の方が優れていると判断される。また、全身投与モデルでは、Neytsらのような、腫瘍が形成されてからの投与ではなく、C15腫瘍の移植直後から投与することにより、腫瘍の形成予防に関する検討としている。4週間の投与後に、対照群(n=7)での腫瘍形成は100%であったのに対し、HPMPC (cidofovir)群(n=8)では12.5%、PMEA (adefovir)群(n=4)では50%、PMPA (tenofovir)(n=4)では100%であった(表1)。対照群での腫瘍径が6～11mmであったのに対し、HPMPC (cidofovir)群では5mm以下であった。HPMPC (cidofovir)群では、薬剤を投与しないさらなる4週間後に、5mm以下の腫瘍形成を観察し、腫瘍形成率は25%となった(表1)。この時点で、先に形成されていた腫瘍の径は5mm以下を保っていた。

腫瘍内投与モデルおよび全身投与による腫瘍形成予防

モデルの結果から、ヌードマウスにおける上咽頭癌に対する抗腫瘍効果は、3剤の中ではHPMPC (cidofovir)が最も優れていること、PMEA (adefovir)は中等度の効果を示すこと、PMPA (tenofovir)は軽微な効果しか示さないこと、が判明した⁷⁾。ここで、核酸アナログ間の交叉耐性の可能性を検討するため、PMEA (adefovir)およびPMPA (tenofovir)無効例において、続けてHPMPC (cidofovir)を

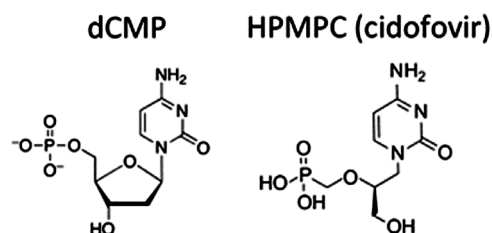


図1. デオキシシチジン1リン酸(dCMP)と(S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonomethoxy)propyl]cytosine (HPMPC, cidofovir)の構造式。

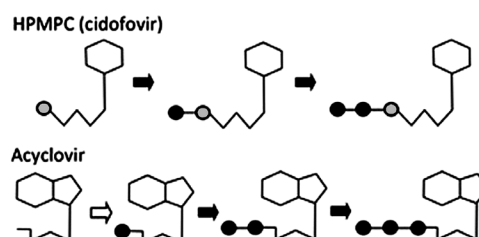


図2. (S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonomethoxy)propyl]cytosine (HPMPC, cidofovir)とacyclovirのリン酸化のメカニズム。黒矢印、宿主リン酸化酵素によるリン酸化。白矢印、ウイルス由来リン酸化酵素によるリン酸化。

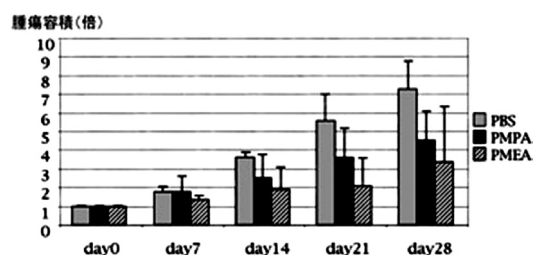


図3. 9-[2-(phosphonomethoxy)ethyl]adenine (PMEA, adefovir)および9-2-(R)-(phosphonomethoxy)propyladenine (PMPA, tenofovir)の腫瘍内投与によるC15腫瘍容積の変化。American Association for Cancer Researchの使用許諾要領に従って、文献7)より改変し使用した。

表1. C15腫瘍移植直後からの薬剤投与による腫瘍形成予防

| 薬剤 | 薬剤投与マウス数 | 腫瘍形成マウス数 ^a | 腫瘍形成マウス数 ^b |
|-------|----------|-----------------------|-----------------------|
| PBS | 7 | 7 | 7 |
| HPMPC | 8 | 1 | 2 |
| PMEA | 4 | 2 | 未施行 |
| PMPA | 4 | 4 | 未施行 |

^a 4週間の予防的薬剤投与後の腫瘍形成

^b 4週間の予防的薬剤投与後さらに4週間の経過観察後の腫瘍形成(American Association for Cancer Researchの使用許諾要領に従って文献7)より改変し作成)

腫瘍内に投与すると3週後の腫瘍容積は対照群 (PBS) では5.1倍であったのに対し、HPMPC (cidofovir) 群では0.2倍であった (図4)。したがって、HPMPC (cidofovir) は他の核酸アナログが無効であった後でも抗腫瘍効果を示すことが判明した⁷⁾。

上咽頭癌でのEBV感染は潜伏感染が主なのになぜ核酸アナログが有効なのか

ウイルスは自己複製能がないため、生きた細胞内に寄生し、細胞の代謝酵素系や合成系を利用して自己成分を合成して増殖する。このようなウイルス感染の様式は、細胞溶解感染 (cytolytic infection)、不稔感染 (abortive infection)、持続感染 (persistent infection)、発癌感染 (transform infection) に分類される⁸⁾。細胞溶解感染は、ウイルスが感染細胞で増殖し、感染細胞には細胞変性効果が見られるものであり、不稔感染はウイルス複製が途中でストップするもの、持続感染はウイルス増殖と細胞の増殖が平衡状態にあるものである。

上咽頭癌では字のとおり発癌感染の様式をとっている。これは、溶解感染の対極ともいえるもので、細胞破壊とは逆に感染細胞が無制限に増殖することにより、感染しているウイルス自身もコピー数を増加させるものである⁸⁾。

上咽頭癌のこの状態は、いわゆる潜伏感染として認識されている。上咽頭癌におけるEBV感染は潜伏感染が主であり、わずかに一部の細胞に再活性化による溶解感染や不稔感染が見られ、血中のEBV抗体価の上昇に裏付けられている。

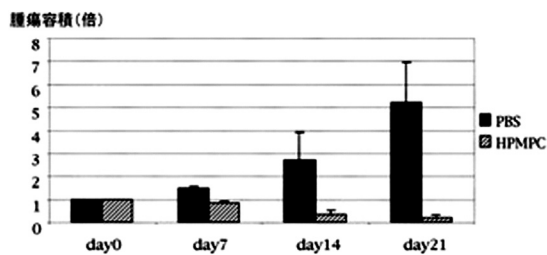


図4. (S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonyl-methoxy)-propyl]cytosine (HPMPC, cidofovir) の腫瘍内投与によるC15腫瘍容積の変化. American Association for Cancer Researchの使用許諾要領に従って、文献7)より改変し使用した。

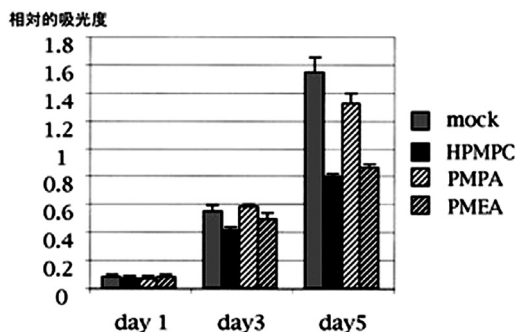


図5. 薬剤がNPC-KT細胞の増殖に与える影響. American Association for Cancer Researchの使用許諾要領に従って、文献7)より改変し使用した。

一方、核酸アナログはウイルスの複製を阻害する薬剤であるため潜伏感染状態では効果は乏しいとの予想は上述の結果と相反する。EBV陽性の上咽頭由来上皮細胞であるNPC-KT細胞をHPMPC (cidofovir)、PMEA (adefovir) およびPMPA (tenofovir) で処理しMTTアッセイにより細胞増殖を検討すると、HPMPC (cidofovir) では著明な増殖抑制が見られ、PMEA (adefovir) では中等度の増殖抑制が見られたが、PMPA (tenofovir) での増殖抑制はごく軽微であった (図5)。NPC-KT細胞では単回の薬剤処理であったことが影響していると思われ、ヌードマウスの結果ほど顕著な結果ではないが、概ね一致する傾向である。さらに、ウェスタンブロットではHPMPC (cidofovir) によりpoly(ADP-ribose) polymerase (PARP) の断片化が促進されることが確認された (図6)。したがって、HPMPC (cidofovir) の抗腫瘍効果はアポトーシスの誘導にあることがわかる⁷⁾。Neytsらの報告でも、ヌードマウスではHPMPC (cidofovir) 投与後早期 (2-6日後) に広くアポトーシス見られている⁵⁾。したがって、上咽頭癌におけるHPMPC (cidofovir) の抗腫瘍効果は、ウイルス複製阻害という本来の効果から離れた、アポトーシス誘導によるところが大きい。

上咽頭癌再発例に対する核酸アナログ治療

以上を背景に筆者らは、金沢大学附属病院 Institutional Review Boardの承認のもと、再発をくり返し他に治療法のない上咽頭癌2症例に対し、世界で初めてHPMPC (cidofovir) 局所投与療法を実施した⁹⁾。投与箇所において数か月にわたる腫瘍増殖抑制が確認されるとともに、

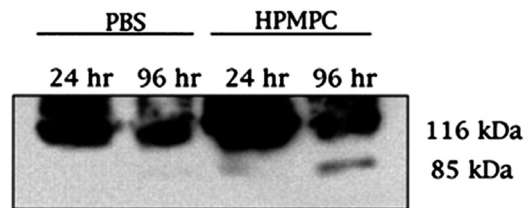


図6. PARPに対するウェスタンブロット. American Association for Cancer Researchの使用許諾要領に従って、文献7)より改変し使用した。

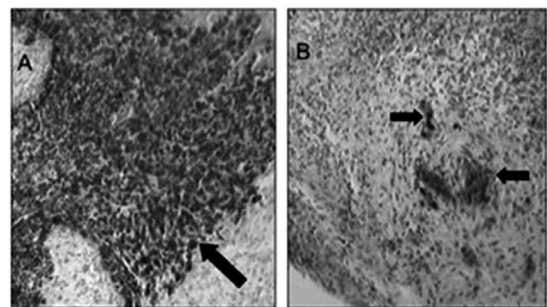


図7. 再発上咽頭癌におけるcidofovir局所投与前 (A) および後 (B) のEBER発現 (矢印). John Wiley and Sons社の許可を得て、文献9)より改変して使用した (3935161404151)。

EBER陽性細胞の減少が見られた(図7)。現在は再発癌に対する化学療法も発達してきているが、本治療はその次の治療の候補となり得ると思われる。

耳鼻咽喉科とHPV

耳鼻咽喉科領域におけるウイルス関連腫瘍は、長く「上咽頭癌とEBV」が知られてきた。一方、近年では、「子宮頸癌とHPV」で知られてきたHPVが耳鼻咽喉科領域でも注目を集めている。HPVはDNAウイルスで100種類以上の型があり、皮膚型と粘膜・性器型に分類される。粘膜・性器型は、子宮頸癌の原因となる高リスク型(16, 18型など)と尖形コンジローマの原因となる低リスク型(6, 11型など)に分類される。

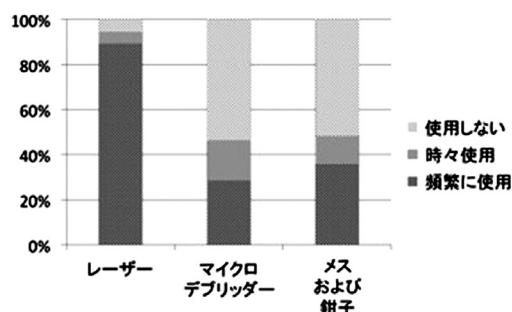


図8. アンケート調査による喉頭乳頭腫に対する手術治療の内訳。Elsevier社の許可を得て、文献10)より改変して使用した(3931881167982)。

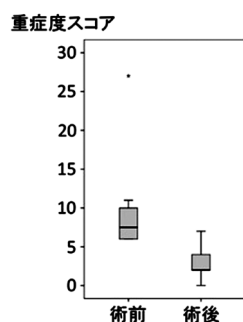


図9. Cidofovir局所投与手術による喉頭乳頭腫の重症度スコアの変化。Elsevier社の許可を得て、文献15)より改変して使用した(3931871484145)。

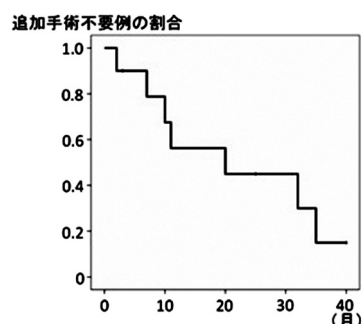


図10. カプラン・マイヤー法による追加手術不要例の割合。Elsevier社の許可を得て、文献15)より改変して使用した(3931871484145)。

現在世界的に注目を浴びているのは、高リスク型HPVが中咽頭癌の原因となることである。HPV関連中咽頭癌は増加傾向にあり、米国では1980年代後半では16%程度であったが2000年代前半には72%に達しており、本邦では2008-2010年の調査で50%である。HPV関連中咽頭癌では癌抑制遺伝子p53の変異はほとんど見られず、放射線や抗癌剤に高い感受性を示す。そのため、治療強度の軽減化が模索されている。

一方、低リスク型HPVが関連する代表的な疾患は喉頭乳頭腫である。喉頭乳頭腫は良性腫瘍ではあるものの、容易に再発をくり返す難治性の疾患である。気道狭窄を生ずるため生命の危機に脅かされることもあり、気道を維持するために年に数回の手術を要する症例も少なからず存在する。標準的な治療は手術であるが、現状では術式は確立していない。筆者らが国内の医育機関病院(本院のみ)に対して行ったアンケートによる調査では、レーザー手術が主であるものの、マイクロデブリッターによる切除や、古典的にメスや鉗子を用いて切除する方法も多用されていた(図8)¹⁰⁾。手術のみで制御不能な場合も少なくなく、難治例に対しては補助療法が望まれる。しかし、補助療法としての薬物療法はさまざまなものが報告されているとはいえ、確立していないのが現状である¹⁰⁾。

HPV関連腫瘍に対する核酸アナログ

ヌードマウスに培養子宮頸癌細胞を移植し形成された腫瘍に対するHPMPC (cidfovir)の効果が報告されている¹¹⁾。また、臨床において子宮頸癌では最近、化学放射線療法にHPMPC (cidfovir)を追加する方法の第I相試験が報告された¹²⁾。HPV関連中咽頭癌に関する報告は、現在のところみられない。子宮頸癌は段階的な発癌が指摘されており、子宮頸部上皮内腫瘍病変では感染するHPVは環状構造が大半であるが、浸潤癌へと段階が進むにつれ環状構造が断裂して開環し宿主DNAに組み込まれた状態が増えてくる。そのため、核酸アナログが効果を発揮するメカニズムは、本来のウイルス複製の抑制ではなく、その他の効果による可能性もある。

喉頭乳頭腫に対する核酸アナログ

喉頭乳頭腫は、気道粘膜への低リスク型HPV感染による粘膜上皮の疾患である。HPV陽性喉頭乳頭腫細胞を培養細胞として維持することは、報告はあるものの困難であり、筆者らもここ2, 3年試みてきたが成果を得るに至っていない。したがって、培養細胞やヌードマウス移植腫瘍を用いての、喉頭乳頭腫に対する核酸アナログの効果を検討した報告は見られない。

上皮におけるHPVは、粘膜に生じた微小な傷を介して基底細胞に感染すると考えられている。感染した基底細胞の核内では50~100コピーのウイルスゲノムが環状構造として存在し、細胞の分化に伴い、潜伏感染(ウイルスの産生が無い)状態にあったウイルスは溶解感染(ウイルスが産生される)状態に入り、ウイルスゲノムは数百倍か

ら数千倍に複製増幅され最終分化した上皮細胞では成熟ウイルスであるピリオン（感染可能なウイルス粒子）の形成が起こる¹³⁾。このように、HPVは同一感染巣から長期間ウイルス粒子を産生し続けるという背景と、*in vitro*ではHPMPC (cidofovir) はHPVに対する抗ウイルス効果を示されていることから、欧米では喉頭乳頭腫に対してHPMPC (cidofovir) の局所投与が試みられてきた¹⁴⁾。

以上を背景に筆者らは、金沢大学附属病院 Institutional Review Board の承認のもと、再発をくり返す喉頭乳頭腫に対し、本邦で初めてHPMPC (cidofovir) 局所投与療法を実施した¹⁵⁾。施行した10例の重症度スコアは、術前9.6から術後3.0へ有意に改善した（図9）。極めて高度であるため減量を併施した1例を除いても、術前7.7から術後3.1へ有意な改善を認めた。HPMPC (cidofovir) は米国ではAIDS患者のCMV網膜炎に対する静脈投与のみ適応があるが、注意すべき有害事象として腎障害が挙げられている。局所投与では、血中濃度の上昇も低く全身投与に比べて有害事象は生じにくいとされているが、白血球数、好中球数、クレアチニン値のいずれにおいても、治療後早期、治療後晩期にかかわらず明らかな増悪はみられなかった。このようにHPMPC (cidofovir) の効果を認めたが、根治に至ることは少なく、再発のために遅かれ早かれ、さらなる手術を必要とすることが大半であった（図10）。

HPMPC (cidofovir) の局所投与は、本稿で示すとおり、EBVやHPV関連の腫瘍性疾患に一定の効果を持つと思われる。しかし同薬剤は本邦では未承認であることや、本来の適応はずれた使用法は推奨されていないことなどから、なし崩し的な使用は控えるべきである。喉頭乳頭腫においては、米国のタスクフォースから、補助療法としてのHPMPC (cidofovir) 使用に関する18項目からなる声明が発表されており、参考にすべきである。

ウイルス関連腫瘍に対する核酸アナログの展望

核酸アナログは、lamivudine, entecavirや本稿でも研究に使用したadefovir, tenofovirがB型肝炎に対して認可され、広く臨床で使用されている。対象疾患と使用薬剤をうまく選択すれば、古典的な抗癌剤、急速に発展を遂げている分子標的薬に加え、ウイルス関連腫瘍に対する新たな薬物療法としての道が拓けると期待される。

謝 辞

本総説執筆にあたりご指導賜りました金沢大学医薬保健研究域医学系耳鼻咽喉科・頭頸部外科学の吉崎智一教授に深謝いたします。また、執筆の機会を与えてくださいました金沢大学十全医学会雑誌編集委員長の井関尚一教授ならびに関係の方々へ厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

1) Elion GB, Furman PA, Fyfe JA, de Miranda P, Beauchamp L, Schaeffer HJ. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. Proc Natl Acad Sci USA 74:

5716-5720, 1977.

2) Muroso S, Yoshizaki T, Sato H, Takeshita H, Furukawa M, Pagano JS. Aspirin inhibits tumor cell invasiveness induced by Epstein-Barr virus latent membrane 1 through suppression of matrix metalloproteinase-9 expression. Cancer Res 60: 2555-2561, 2000.

3) Muroso S, Inoue H, Tanabe T, Joab I, Yoshizaki T, Furukawa M, et al. Induction of cyclooxygenase-2 by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is involved in vascular endothelial growth factor production in nasopharyngeal carcinoma cells. Proc Natl Acad Sci USA 98: 6905-6910, 2001.

4) 馬場昌範. 抗ウイルス薬研究の歩み. ウイルス 55: 69-76, 2005.

5) Neyts J, Sadler R, De Clercq E, Raab-Traub N, Pagano JS. The antiviral agent cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonulmethoxypropyl)cytosine] has pronounced activity against nasopharyngeal carcinoma grown in nude mice. Cancer Res 58: 384-388, 1998.

6) De Clercq E. Acyclic nucleoside phosphonates in the chemotherapy of DNA virus and retrovirus infections. Intervirology 40: 295-303, 1997.

7) Muroso S, Raab-Traub N, Pagano JS. Prevention and inhibition of nasopharyngeal carcinoma growth by antiviral phosphonated nucleoside analogs. Cancer Res 61: 7875-7877, 2001.

8) 吉崎智一. ウイルス感染症の発症機序 - ウイルスが病気を起こすメカニズム -. 日耳鼻 117: 1245-1248, 2014.

9) Yoshizaki T, Wakisaka N, Kondo S, Muroso S, Shimizu Y, Nakashima M, et al. Treatment of locally recurrent Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma using the anti-viral agent cidofovir. J Med Virol 80: 879-882, 2008.

10) Muroso S, Nakanishi Y, Tsuji A, Endo K, Kondo S, Wakisaka N, et al. Trends in the management of recurrent respiratory papillomatosis in Japan. Auris Nasus Larynx 42: 218-220, 2015.

11) De Schutter T, Andrei G, Topalis D, Duraffour S, Miltera T, Naesens L, et al. Cidofovir treatment improves the pathology caused by the growth of human papillomavirus-positive cervical carcinoma xenograft in athymic nude mice. Cancer Lett 329: 137-145, 2013.

12) Deutsch E, Haie-Meder C, Bayar MA, Mondini M, Laporte M, Mazon R, et al. Phase I trial evaluating the antiviral agent Cidofovir in combination with chemoradiation in cervical cancer patients. Oncotarget 7: 25549-25557, 2016.

13) 飯原久仁子. ヒトパピローマウイルスと子宮頸癌 - HPVの分子病理からワクチンまで -. モダンメディア 53: 115-121, 2007.

14) Chadha NK, James AL. Sntiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systemic review of the English-language literature. Otolaryngol Head Neck Surg 136: 863-869, 2007.

15) Muroso S, Nakanishi Y, Tsuji A, Endo K, Kondo S, Wakisaka N, et al. Intralesional cidofovir injection for recurrent respiratory papillomatosis in Japan. Auris Nasus Larynx 43: 541-545, 2016.