症 例

集検コルポ診により発見された子宮頸部 condyloma acuminatum 3 例の細胞診断学的検討

神奈川県予防医学協会婦人科¹⁾東京都がん検診センター婦人科²⁾佐々木研究所附属杏雲堂病院婦人科³⁾千綿 教夫¹⁾ 杉下 匡³⁾ 石田 禮載²⁾ 天神 美夫³⁾

集団検診時コルポ診で発見された condyloma acuminatum 3 例 9 標本について、細胞診断学的検討を行った。

これら小部分の病巣の場合、細胞診には特徴的な所見は少なかった。典型的な koilocyte は全く認められず、dyskeratocyte の出現も少なかった。両染色性化生型旁基底細胞は、不鮮明な核構造をもった円形腫大核、両染色性の細胞質、化生型の配列によって比較的特異な像を呈した。

集検においても、コルポ診の併用に伴って、今後、condyloma acuminatum 症例の漸増が予想される。その細胞診所見として koilocyte, dyskeratocyte, 両染色性化生型旁基底細胞の 3 つを基本としつつ、dyskeratocyte には一般的な所見として eosinophilic background を、koilocyte にはその不全型として不規則な halo 形成を対応せしめ、同時に平凡な型の 2 核細胞の増加に注目しつつ検鏡することは、細胞像の理解を容易ならしめるものと思われた。

Key words : Cervical condyloma acuminatum—Colposcopy—Cytology

は じ め に

子宮頸部 condyloma acuminatum の組織学的な criteria は、Woodruff¹⁶⁾ によって確立されており、乳頭形成、parakeratosis, acanthosis, 延長した rete pegs, 上皮表層の vacuolization (koilocytosis) などによって特

徴づけられている。典型的な病巣では乳頭状に増殖する上皮性腫瘍として出現し、醋酸加工後、おのおのの突起を走る規則性の保たれた毛細管 loop がみられるなど⁶⁾、コルポ診上の臨床診断は容易である¹⁵⁾。現在、子宮頸部 condyloma acuminatum は、次の各型に分類されている^{1, 6-8, 12)}。

1) classical type, 典型的な乳頭状の病変で子宮頸部に発生することは比較的少ない⁷⁾。

2) flat type, 次の spiked type とともに、子宮頸部ではもっとも多くみられる。表層は、flat でコルポ診上 dysplasia, CIS との鑑別が困難となることがある^{8, 12)}。

3) spiked type, 鋭い尖端をもつものから、とげ様にみえるもの、あるいは表面の軽度の波動にすぎぬものなどがあり、flat type とともに乳頭状の成熟型に至る過程の初期病変であるといわれる^{5, 12)}。この状態で 5 年以上存続した例も報告されている⁴⁾。

4) inverted type, 表面は扁平で endophytic に腺腔に向けて發育する。子宮頸部ではまれである⁸⁾。

Three cases of condyloma acuminatum of uterine cervix which was detected by the mass screening colposcopy

Norio CHIWATA¹⁾, M.D., Tadashi SUGISHITA³⁾, M.D., Norikoto ISHIDA²⁾, M.D., Yoshio TENJIN³⁾, M.D., M.I. A.C.

¹⁾ Dept. of Gynec., Kanagawa Health Service Association

²⁾ Dept. of Gynec., Tokyo Metropolitan Cancer Detection Center

³⁾ Dept. of Gynec., Kyoundo Hospital, Sasaki Institute
論文別刷請求先 ☎231 横浜市中区日本大通 58 神奈川県
予防医学協会婦人科

昭和 57 年 11 月 16 日受付

これらの4型は、いずれも組織学的な criteria をみたし、電顕的に human papilloma virus (HPV) 粒子^{2,4,8,12,13}および免疫学的に HPV 抗原の存在が証明されている⁸⁾。

本報告は、施設集団検診においてコルポ診で発見され、組織診で診断が確認されたが、細胞診では、典型的な細胞像を呈していなかった condyloma acuminatum の3例について、細胞診断学的な検討、考察を加えたものである。

症 例

症例1: K.A., 43歳, 会社員。

昭和56年7月16日, 子宮癌集団施設検診にて来診。初診時視診では、ほとんど平滑な移行帯をみるにすぎないが、醋酸加工コルポ診で移行帯の12時から1時部、および5時から7時部にかけて不透明乳白色 keratotic な punctation 様の病変が認められた(図1a)。昭和56年10月20日, 再診時のコルポ像では、病巣は著しく拡大しており、10時~1時部は punctation 様、5時~8

時部は white epithelium 様であったが、keratotic な表面は、わずかに膨隆起伏し condyloma acuminatum の spiked type が疑われた(図2a)。punch biopsy の組織像は condyloma acuminatum の criteria に合致し、表層の小さい起伏、延長した rete pegs, parakeratosis, dyskeratosis があり、上皮表層の vacuolization は極めて顕著であった。間質にはリンパ球、形質細胞が浸潤していた(図3)。

図2a 症例1: 3ヵ月後のコルポ像
病巣の拡大がみられる。

図1a 症例1: 初回のコルポ像

図2b 症例1: 3ヵ月後の細胞像 (Pap. 染色, $\times 200$)
核周囲の不規則な halo, 核異型, 2核細胞。

図1b 症例1: 初回の細胞像 (Pap. 染色, $\times 200$)
両染色性化生型旁基底細胞, 2核細胞。

図3 症例1: 組織像 (H-E 染色, $\times 40$)

図 4a 症例2: コルポ像

図 4b 症例2: 細胞像 (Pap. 染色, $\times 200$)
クロマチン構造不鮮明な円形腫大核, 2核細胞. 図 5 症例2: 組織像 (H-E 染色, $\times 40$)

初診時の細胞診は class IIIa, 比較的強い eosinophilic background に, 多数の両染色性化生型旁基底細胞, 中層細胞が2核細胞, 核破砕像とともに随処に認められた. 一部に核異常細胞が散在した (図1b). 再診時, 軽い炎症所見を背景に, 両染色性化生型旁基底細胞, 中層細胞が散在し, 2核細胞, 核破砕像, dyskeratotic cells, 細胞質内 vacuolization, 不規則な halo, さらに中層細胞型の核異常細胞も認められた (図2b). コルポ診, 組織診より condyloma acuminatum と診断, 細胞診上の核異

図 6a 症例3: 初回のコルポ像
一部脳回転用病巣 図 6b 症例3: 初回の細胞像 (Pap. 染色, $\times 100$)
強い炎症所見 図 6c 症例3: 初回の組織像 (H-E 染色, $\times 40$)

常細胞の出現により, atypical condyloma に属するものと思われた.

全経過中, koilocyte はみられなかったが, 両染色性化生型旁基底細胞, 中層細胞, および2核細胞の多いことが注目された.

症例2: M.S., 24歳, 家婦.

昭和56年7月30日, 子宮癌集団施設検診にて来所. 初診時, 子宮頸部の9時から10時部にかけて, 移行帯内で, その外側に接し, 視診では, わずかな膨隆のみで

図 7a 症例 3: 3.5 カ月後のコルポ像
punch biopsy 後、脳回転様病巣は通常の乳頭状
病巣として再生。

図 7b 症例 3: 3.5 カ月後の細胞像 (Pap. 染色, $\times 200$)
クロマチン構造不鮮明な円形腫大核をもつ中層細胞,
2 核細胞。

図 7c 症例 3: 3.5 カ月後の組織像 (H-E 染色, $\times 40$)
Koilocytosis の増加。

あったが、醋酸加工コルポ診では、乳頭状突起が明瞭であった (図 4a)。臨床上 condyloma acuminatum と診断された。punch biopsy の組織所見は、乳頭状突起中心部の索状間質, parakeratosis, acanthosis, 上皮表層の軽度の vacuolization など, condyloma acuminatum の典型像を示した (図 5)。約 1 カ月後に自然流産。昭和

図 8a 症例 3: 4.5 カ月後のコルポ像
1 時～2 時部の病巣の消失。

図 8b 症例 3: 4.5 カ月後の細胞像 (Pap. 染色, $\times 200$)
両染色性化生型旁基底細胞

56 年 11 月 16 日再診時、昭和 57 年 1 月 27 日 3 回目のコルポ像もすべて初回と同様であった。

初診時の細胞診は class II, eosinophilic background のなかに, chromatin 構造不鮮明な軽度の円形腫大核をもち、ときに不規則な核周囲の halo を伴った化生型中層細胞が多数にみられ、2 核細胞、核破砕像も認められた (図 4b)。再診時は class II, 前回の所見にほぼひとしく、3 回目は class II, eosinophilic background に、核周囲に不規則な halo をもった少数の化生型中層細胞を認めた。2 核細胞はあまりみられなかった。

症例 3: N.C., 25 歳, 家婦。

昭和 56 年 11 月 24 日、子宮癌集団施設検診のため来所。初診時視診では全く異常なかったが、醋酸加工コルポ診によって円柱上皮部で外側に接し、12 時より 2 時部にかけて明瞭な乳頭状突起が認められた。表面は灰白色 keratotic で、一部では一見悪性を思わせるごとく脳回転様病巣を呈した (図 6a)。臨床的に condyloma acuminatum の classical type と spiked type の混合型と診断された。punch biopsy の組織所見は condyloma

表 1 細胞所見

症例 年月日 所見	KA		MS			NC			
	56	56	56	56	57	56	57	57	57
	7・16	10・20	7・30	11・16	1・27	11・24	3・2	3・16	4・6
koilocyte	—	—	—	—	—	—	—	—	—
dyskeratocyte	+	+	—	—	—	—	—	+	—
両染色性化生型 旁基底細胞	卅	—	—	—	—	—	—	+	+
同 中層細胞	卅	卅	卅	卅	+	—	卅	卅	+
不規則 halo	+	+	+	+	卅	+	—	—	—
細胞質内空洞	+	—	—	—	—	—	—	—	—
2核 平凡な型	卅	+	卅	+	+	卅	卅	卅	卅
2核 molding	+	+	—	+	—	—	—	—	+
karyorrhexis	卅	+	—	+	—	—	—	—	—
eosinophilic background	+	—	卅	卅	卅	+	卅	卅	—
M1 右方推移	—	—	—	—	—	+	+	—	—

acuminatum の典型像を呈し、乳頭状突起の表層に vacuolization が著明であった (図6 c)。昭和57年3月2日、2回目の来診時には、初回時の脳回転様病巣は、biopsy 後おだやかな乳頭状突起として再生しており、12時部は子宮口にかけてわずかに拡大していた。昭和57年3月16日、3回目のコルポ像は2回目とほとんど変化なく (図7 a)、punch biopsy の組織像では、前回より表層の vacuolization が増加していた (図7 c)。昭和57年4月6日、4回目のコルポ像では、1時—2時部病巣の縮小、消失が認められた (図8 a)。

初診時の細胞診は class II、強い炎症所見と eosinophilic background のなかに、症例2にみられたと同様の chromatin 構造不鮮明な軽度の円形腫大核をもった化生型旁基底細胞、中層細胞、2核細胞が散在していた (図6 b)。2回目の細胞診は class IIIa、eosinophilic background とともに、前記の中層細胞がやや増加し、軽度の核異常を呈していた。3回目の選択擦過気味に採取された細胞診所見は class II、赤血球、白血球、多数の組織球を背景に両染色性化生型旁基底細胞、中層細胞、不規則な halo 形成、多核細胞、2核細胞、異常角化細胞、核破砕像が随処にみられた (図7 b)。4回目、コルポ診上で病巣の縮小、消失がみられた時期の選択擦過細胞診では、両染色性化生型旁基底細胞、中層細胞、2核細胞、核破砕像の他に多数の形質細胞が出現していた (図8 b)。

細胞像を通覧すると、全経過を通じて平凡な型の2核細胞が散見された。選択擦過気味に綿棒採取した場合、

中層細胞優勢の標本となり、koilocyte はみられなかったが、その他の細胞所見が、やや強調されて認められるに至ったことは注目された。

表1は3例の全標本について、各所見の存否を表示したものである。

考 察

1) koilocyte

koilocytotic atypia は表層細胞、中層細胞における核の周囲の不規則な形をした空洞形成の顕著なものをいい、空洞の周辺の濃染、軽度の核の異型を伴っている^{5,11)}。最近、koilocyte と dyskeratocyte の核内に human papilloma virus 粒子を証明した報告が相次いでおり、Meisels⁷⁾ は両者を condyloma cells と呼んでいる。ことに koilocyte は最も特徴的な所見を呈し、診断の根拠とされるが、細胞診への出現の頻度はそれほど高くなく30%にとどまる¹¹⁾。本報告例の全例において、典型的な koilocyte は認められなかった。ただ koilocyte への過程と考えられる不規則な形をした halo 形成は、6/9標本に存在しており、診断の参考所見になりうるものと思われた。

2) dyskeratocyte

condyloma acuminatum はコルポ診、組織診所見にみられるごとく表層上皮の角化傾向が強く濃縮核と orangeophilic な細胞質をもつ表層細胞の立体的構造を示す集塊を細胞診上に見ることが多い^{5,11)}。単独に出現

するときは *miniature squamous cells* と呼ばれている⁸⁾。このような *dyskeratocyte* の出現頻度は 97% といわれる¹¹⁾。しかしこの所見のみで診断を決定しうほどの特異性を示すことは少なく、*koilocyte* との共存によって診断に資することが多いようである。本報告例では明瞭な *dyskeratocyte* をみたものは 3/9 標本で、診断決定の所見とはならなかった。諸種の角化所見は細胞診上にも明らかであったが、それほど特徴的でなくむしろ角化の異常を反映した一般的な所見である *eosinophilic background* が検鏡の最初に注目された。本報告例では 7/9 標本に認められた。

3) 両染色性化生型旁基底細胞

すでに山本ら¹⁵⁾は集検コルポ診で見い出された本疾患の選択擦過細胞診において、化生型旁基底細胞の出現に注目しているが、Meisels⁹⁾も *koilocyte* は *condyloma acuminatum* 特有の所見であるが必ずしも常に存在するものではない。しかし病巣に由来する *dyskeratocyte* と旁基底細胞をよく認識しておくならば、*koilocyte* が欠如しているときも診断は不可能ではないとして、両染色性化生型旁基底細胞の存在を重視している。本報告例においても、シート状に配列し *chromatin* 構造の不鮮明な円形腫大核をもった両染色性化生型旁基底細胞は比較的特異な像を呈し、3/9 標本と少数ではあったが、その出現は十分に診断的根拠として役立つものであった。

このような旁基底細胞とほぼ同様な所見を呈する中層細胞は、旁基底細胞ほどの特異性を示さなかったが、診断の補助的な所見としては役立つように思われた。本報告例では主として孤立性に散在し 8/9 標本に認められた。

4) 核異常細胞

condyloma acuminatum で、*koilocyte* はほとんど存在せず、核異常細胞が主たる所見となる場合がある⁷⁾。このような例は、組織像にも表層細胞、中層細胞に著明な核の異常があり、*atypical condyloma* として特別の group に分類されている。8.4% の頻度でおもに *flat type*, *spiked type* に認められる。細胞像には *condyloma cells* はあまりみられず、核異常をもつ旁基底細胞が多く出現し、*chromatin* はしばしば不鮮明で核破砕像を随伴している。ときには *dysplasia*, *invasive keratinizing carcinoma* に似た所見を呈することもあるという⁷⁾。本報告例の症例 1 はこれに該当したが、*chromatin* 構造の不鮮明な円形腫大核をもった両染色性化生型旁基底細胞と多数の 2 核細胞の共存があり、核異常細胞がみられるものの、*dysplasia* を想定する場合とは全体的にやや異なった細胞像であった。

5) 2 核細胞

2 核細胞は多核細胞の一所見として、大きさ、形状の不整、*molding*, *overlapping*などを伴い、炎症、修復、増殖、特に放射線療法後などにみられる³⁾。*condyloma acuminatum* の細胞診上に多核細胞の出現することについては、多くの著者の指摘があり^{4,7,10,14)}、山本ら¹⁵⁾は小さくピクノーゼを起こした核をもつ多核細胞を記載し、Puroila¹¹⁾は 2 核と種々の変性変化は *condyloma acuminatum* のすべての type に通常みられるものであるといい、Meisels⁹⁾は 2 核細胞の核周囲の空洞に注意を向けている。しかし、核の性状についての記載は少ない。本報告例においても多数の 2 核細胞がみられたが、N/C 比正常で、細網あるいは濃縮状 *chromatin* をもち、同じ大きさの円形状の 2 核が決して *molding* することなく、わずかに相離れた状態、あるいはわずかに重なりあった状態で存在した。ごく平凡な核の平凡な型の 2 核細胞が異常に多数認められることは、不規則な halo 形成、両染色性化生型旁基底細胞および中層細胞などが共存するとき、診断上の参考となりうる所見であろうと思われた。ただ症例 1 の *atypical condyloma* では、*molding* した 2 核細胞が出現しており、*dysplasia* などにみられるものと区別し難いものであった。

condyloma acuminatum の最も特徴的な細胞像は *koilocyte*, *dyskeratocyte* にあるが、最近、両染色性化生型旁基底細胞の出現が重視されている。しかし、山本ら¹⁵⁾の 3 例、本報告例 3 例にみるごとく集検時のコルポ診によってようやく発見しうる程度の子宮頸部 *condyloma acuminatum* では、典型的な *koilocyte* の出現は少ないようである。ただ、前記 3 つの細胞像を基本としつつ、*dyskeratocyte* には *eosinophilic background* を対応させ、*koilocyte* にはその不全型としての不規則な halo 形成を対応させ、同時に正常核の平凡な 2 核細胞の増加に注目しつつ検鏡することは、標本所見を理解しやすくするものと考えられた。

なお、症例 3 においては、選択擦過気味の綿棒採取によって *condyloma acuminatum* の細胞診基本像に、より近づくことができた。また約 20 日後の一部病巣の縮小、消失に先立って多数の組織球が出現し、病巣消失の時期に形質細胞の増加が認められたことも示唆するところの多い所見であろうと思われた。

おわりに

集検コルポ診によって発見された子宮頸部 *condyloma acuminatum* の 3 例を報告した。コルポ診を行わな

い場合は、この疾患の相当数が見逃されている可能性も考えられる。さらに Meisels ら⁷⁾は, atypical condyloma の 9.1% に progression がみられ, 短期間に CIS まです進行した例もあり, atypical condyloma は頸癌に対する high risk group として慎重に follow up すべきであろうとしている。

本邦において, 子宮頸部 condyloma acuminatum はこれまであまり関心を払われなかったが, 最近漸増の傾向もうかがわれる。本邦における実態を確かめるうえにも, 今後の十分な観察が必要であろうと思われる。

Summary

A cytological study was made on three patients with condyloma acuminatum which was found by colposcopy when a mass examination was conducted.

In case of these lesions in a small region few findings were characteristic in cytodiagnosis. No typical koilocyte was observed and few dyskeratocytes appeared. Amphophilic, metaplastic, parabasal cells showed relatively specific patterns by the round, swelling, big nucleus with the structure of indistinct chromatin, the amphophilic cytoplasm, and metaplastic disposition. In mass screenings too it is anticipated that cases with condyloma acuminatum will gradually increase from now on as the joint use of colposcopy will increase. On the basis of cytological findings on koilocytes, dyskeratocytes, and amphophilic, metaplastic parabasal cells, to observe the eosinophilic background corresponding to dyskeratocytes and the irregular halo formation corresponding to koilocytes respectively, and at the same time to make a microscopic observation, paying attention to an increase in ordinary type-binucleated cells, seems to make an easy understanding of cytological patterns.

文 献

- 1) Drake, M.: 子宮頸癌発生に疣ウイルス感染が関与する可能性について, 第23回日本臨床細胞学会 総会特別講演別冊, 大阪, 1982.
- 2) Hills, E., et al.: Electron microscopic detection of papilloma virus particles in selected koilocytotic cells in a routine cervical smear, *Acta Cytol.*, 23: 53~56, 1979.
- 3) Koss, L.G.: *Diagnostic Cytology*, third edition, 169~186, JB Lippincott, Philadelphia, 1979.
- 4) Laverty, C.R., et al.: The significance of non-condylomatous wart virus infection of the cervical transformation zone, *Acta Cytol.*, 22: 195~201, 1978.
- 5) Meisels, A., et al.: Condylomatous lesion of the cervix and vagina, *Acta Cytol.*, 20: 505~509, 1976.
- 6) Meisels, A., et al.: Condylomatous lesion of the cervix, *Acta Cytol.*, 21: 379~390, 1977.
- 7) Meisels, A., et al.: Human papilloma virus infection of the cervix, *Acta Cytol.*, 25: 7~16, 1981.
- 8) Meisels, A., et al.: Condylomata of the uterine cervix, *International cytology slide sets Vol. XXIX*, 2~3, *Tutorials of Cytology*, Chicago, 1981.
- 9) Morin, C., et al.: Human papillomatous infection of the uterine cervix, *Acta Cytol.*, 24: 82~84, 1980.
- 10) Naib, Z.N., et al.: Identification of condyloma acuminata cells in routine vaginal smear, *Obstet. Gynecol.*, 13: 735~738, 1961.
- 11) Purola, E., et al.: Cytology of gynecologic condyloma acuminatum, *Acta Cytol.*, 21: 26~31, 1977.
- 12) Reid, R., et al.: Noncondylomatous cervical wart virus infection, *Obstet. Gynecol.*, 55: 476~483, 1980.
- 13) 齊藤正実: 子宮頸部コンジローム様細胞核の virus particles, 日本産婦人科学会東京地方部会例会, 第242回, 東京, 1982.
- 14) 清水昭造: 集団検診で発見した子宮腔部原発の乳頭腫について, *産婦人科の実践*, 29: 327~330, 1980.
- 15) 山本久美夫・他: 子宮腔部 papilloma の臨床的診断法, *臨床婦人科産科*, 29: 701~706, 1975.
- 16) Woodruff, J.D., et al.: Condylomata acuminata of the cervix, *Am. J. Obst. Gynecol.*, 75: 1354~1362, 1958.