原 著

子宮癌集団検診における koilocytotic atypia
の出現率について千葉市立海浜病院産婦人科¹⁾, 千葉大学医学部産科婦人科²⁾, 千葉県対がん協会³⁾久保田浩一¹⁾ 河西十九三¹⁾ 石川てる代²⁾ 岩崎 秀明²⁾武田 敏²⁾ 高見沢裕吉²⁾ 石川 明³⁾ 小石川裕子³⁾北田 満子³⁾ 鴻池 勝寛³⁾

子宮癌集団検診を受診した 14,445 名中, 細胞診上, koilocytotic atypia を示した症例は 26 例 (0.18%) であった。集検細胞診では class II b 16, class III a 10 例であった。そのうち, 10 例については細胞診, コルポ診, 組織診による精密検査を施行し, その一部は酵素抗体法 (peroxidase antiperoxidase technique, PAP 法) により, papilloma virus の capsid antigen の検出を試みた。

年齢別頻度では 30 歳以下, 1.6%, 60 歳以上, 0.46% と高く, 50 歳代では 0.073% と低かった。精検時の細胞診再検で koilocytotic atypia が認められた症例は 4 例 (40%) と低く, 細胞診による HPV 感染の診断には不確実性があると考えられた。コルポ診では 10 例中 5 例に白斑を認め, そのコルポ診断は mild dysplasia 2 例, sq. metaplasia 3 例であった。

組織診では sq. metaplasia 8 例, mild dysplasia 1 例, moderate dysplasia 1 例でそのうち, 組織学的に koilocytosis を認めたのは 10 例中 7 例 (70%) であった。組織で koilocytosis が認められた 7 例中, PAP 陽性を示したものは 3 例 (43%) であり, コルポ診下の狙い組織診および PAP 法は HPV 感染の診断上, 重要な検査法と考えられた。

Key words : Uterine cervix—Mass screening—Koilocytotic atypia—Histology—PAP technique

は じ め に

Human papilloma virus (HPV) 感染による細胞形態学的変化である koilocytosis は Ayre¹⁾ によって “pre-cancer cell” として初めて報告された。

1956 年, Koss¹¹⁾ らはこれを “koilocytotic atypia” と命名した。語源はギリシャ語の空洞を意味する “koi-

los” に由来する。1960 年, Ayre²⁾ はウイルスの関与, 発癌との関連について初めて報告した。

1976 年, Meisels¹⁷⁾ らは子宮頸部における nonpapilliferous hyperplasia, いわゆる flat condyloma の概念を提称し, 以来 CIN (cervical intraepithelial neoplasia) との関係について広く研究されるようになった。さらにこの condylomatous lesion (CL) の細胞核内に電顕によってウイルス粒子が発見され^{6,14,15,26)}, 酵素抗体法 (PAP

Detection rate of koilocytotic atypia in mass-screening of uterine carcinoma

Koichi KUBOTA, M.D., Tokuzo KASAI, M.D.

Department of Obst. & Gynec., Chiba Kaihin Hospital
Teruyo ISHIKAWA, M.D., Hideaki IWASAKI, M.D.,
Bin TAKEDA, M.D., Hiroyoshi TAKAMIZAWA, M.D.

Department of Obst. & Gynec., Chiba University,
School of Medicine

Akira ISHIKAWA, C.T., F.I.T.C., Yuko KOISHI-KAWA, C.T., Mitsuko KITADA, C.T., Katsunori KOUNOIKE, C.T.

Chiba Anticancer Society

論文別刷請求先 ☎260 千葉市磯辺 3 の 31 の 1 千葉市立
海浜病院産婦人科 久保田浩一

昭和 60 年 3 月 12 日受付

昭和 60 年 8 月 8 日受理

表 1 年齢別出現頻度

年齢	30 歳以下	30 歳代	40 歳代	50 歳代	60 歳以上	平均 42.4 歳
例数	1	10	10	2	3	26 例
頻度 %	1.6	0.18	0.19	0.073	0.46	0.18

表 2 精検細胞診と koilocytosis (n=10)

細胞診	IIb	IIIa
koilocytosis		
+	0	4
-	5	1

表 3 組織診断, koilocytosis と PAP 法

組織診	sq. metaplasia	mild D	moderte D
koilocytosis			
+	5 (2)	1 (1)	1 (0)
-	3 (0)	0	0

D: dysplasia, (): PAP 法陽性例

法)によってもウイルス抗原が証明された^{7,13,21,27}。

最近では分子生物学の進歩により HPV の DNA genome の証明が可能となり, ウイルス DNA の塩基配列よりウイルスの subtyping が行われるようになった^{5,10}。

HPV 感染による koilocytotic atypia についての細胞診,組織診による系統だった報告は本邦では少ない^{3,7,25}。

今回, 著者らは子宮癌集団検診において HPV 感染を示唆する koilocytotic atypia に着目し, その出現頻度, 細胞学的, 組織学的特徴を検索した。

対象および方法

対象は 1984 年 3 月から 4 月までの 2 ヶ月間に千葉県対がん協会による集団検診を受けた 14,445 名で, 細胞診にて koilocytosis 陽性と判定された 26 例である。10 症例は集検後, 2 週間以内に細胞診, コルポ診, 組織診による精密検査を施行した。koilocytotic atypia の診断規準は諸家の報告^{17,20}に基づいて判定した。

組織診では koilocytosis のほか, multinucleation, parakeratosis, dyskeratosis, などの所見を検索し, 一部にでもこれらの所見が明らかに認められたものを koilocytosis 陽性とした。また, 組織標本のパラフィンブロックを再切し, PAP 法 (DAKO 社製 PAP キット) により免疫組織化学的に papilloma virus の capsid antigen の検出を試みた。

成 績

1) 年齢別出現頻度 (表 1)

26 例の年齢分布は 28 歳から 68 歳まで, 平均年齢 42.4 歳であった。各年代別の出現頻度は 30 歳以下, 1.6%,

30 歳代, 0.18%, 40 歳代, 0.19%, 50 歳代, 0.073%, 60 歳以上, 0.46%, 平均, 0.18% であった。

2) 臨床所見

26 例のうち, 未婚 1 例, 未妊 2 例, 未産 3 例であり, 臨床症状としては不正出血 3 例, 帯下 4 例, 掻痒感 1 例がみられた。既往歴, 家族歴でもコンジロームなどの HPV 感染を示唆する所見がみられた症例はなかった。

3) 集検細胞診

集検細胞診は class IIb 16 例, class IIIa 10 例であった。トリコモナス, 真菌などは認めなかった。

4) 精検細胞診 (表 2)

精検細胞診では class IIb 5 例, そのうち koilocytosis の認められたものはなかった。class IIIa 5 例のうち, koilocytosis の認められたものは 4 例であった。

5) コルポ診所見

コルポ診で白斑を認めた症例は 5 例でコルポ診断では mild dysplasia 2 例, sq. metaplasia 3 例であった。そのほかは移行帯 (transformation zone) のみを認めた症例 3 例, UCF (unsatisfactory colposcopic finding) 2 例であった。

6) 精検組織診 (表 3)

組織診で sq. metaplasia と診断された症例は 8 例。そのうち, 組織学的に koilocytosis 陽性を示したものは 5 例, PAP 陽性を示したものは 2 例であった。mild dysplasia と診断された症例は 1 例で組織学的に koilocytosis 陽性, PAP 陽性であった。moderate dysplasia は 1 例で koilocytosis 陽性, PAP 陰性であった。

考 按

HPV の感染によって発生する子宮頸部 condylomatous lesion は組織学的には papillomatosis, parabasal

図1 koilocytotic cell, atypia の強い細胞も認められる (Pap. 染色, $\times 400$)

図2 keratosis を示す細胞. 細胞質はオレンジ好性を示す (Pap. 染色, $\times 400$)

cell hyperplasia, rete pegs の延長, acanthosis, koilocytosis, parakeratosis, dyskeratosis, multinucleation などによって定義づけられている^{17,18,22)}.

組織形態としては乳頭状構造を取る classical type (wart type), flat type, spiked type のほか, inverted type (endophytic type) に分類される^{12,19)}. 特に flat type はコルポ診上, dysplasia, CIN との鑑別が困難であり, 組織学的にも dysplasia, CIN との共存, 移行が認められ, さらに HPV 感染と発癌との関連が指摘されるに至り^{4,5,9,16,22,24)}, 注目されるようになった.

細胞学的特徴としては koilocytosis, parakeratosis, dyskeratosis, multinucleation などがあげられ^{21,24)}, 特に koilocytosis の出現は HPV 感染を示唆する所見として重要である.

欧米では細胞診スクリーニング上 1~10% に HPV 感染を示す細胞所見が認められるといわれているが^{16,17)}, 本邦における出現率に関する報告はみられない. 細胞診における出現率は HPV 感染の状況および推移の把握のみならず, HPV 感染と発癌との関係を明らかにするうえ

図3 koilocytotic atypia を示す flat condyloma と dysplasia の合併 (H-E 染色, $\times 100$)

図4 flat condyloma の PAP 染色陽性例, 表層の細胞が golden brown に染色される (PAP 染色, $\times 100$)

でも重要な情報である.

今回, 調査した総数は 14,445 名でそのうち 26 例 (0.18%) に koilocytosis を認めた. 年代別では 30 歳以下で 1.6% と高い. 千葉県では集検受診者は 30 歳以上に限られているところが多いため, 30 歳以下の受診者が少なく, この値が正確な出現率を表しているとは必ずしもいえない. しかし, 性風俗の欧米化とともに HPV 感染の増加は明らかであり, 今後のデータの集積とともに若年者の HPV 感染の実体も明らかとなろう. 60 歳以上は 0.46% と比較的高い. これに対し, 50 歳代は 0.073% と低くなっているがこれらの原因については明らかでない.

臨床症状としては不正出血 3 例, 帯下 4 例, 痒痒感 1

例がみられたのにすぎない。既往歴、家族歴でも HPV 感染を認めた症例はなく、これらは不顕性 HPV 感染の実体を示す所見と考えることができる。

集検細胞診では class IIb 16 例, class IIIa 10 例であった。今回は koilocytosis を認めながら核異型の少ない症例は class IIb と判定した。koilocytosis 陽性例を class III と判定するか, class II, または I と判定するかは意見が分かるところであるが HPV の生物学的特性が明らかでない現在, koilocytosis の認められた症例は HPV 感染例として厳重に follow up すべきである。

精検細胞診では集検後, 2 週間以内であるにもかかわらず細胞診で koilocytosis を認めたものは 4 例 (40%) で, いずれも class IIIa と判定された。残りの koilocytosis 陰性例は class IIb 5 例, class IIIa 1 例となっており, 剝離細胞診による HPV 感染の診断には限界があると考えられた。

コルポ診では白斑を認めた症例が 5 例でコルポ診断は mild dysplasia 2 例, sq. metaplasia 3 例であった。warty type, spiked type のコルポ所見は認めなかった。

精検組織診では sq. metaplasia 8 例, mild dysplasia 1 例, moderate dysplasia 1 例であった。HPV 感染による CL と CIN との関係について Crum⁴⁾ らは CIN の 22% に CL の合併を認めた。著者ら²⁵⁾ の検索では mild dysplasia の 24.2%, moderate dysplasia の 23%, severe dysplasia の 16.7% に CL の合併を認めたが組織異型度と koilocytosis の出現頻度については諸家によって報告が異なり, Meisels¹⁸⁾ らによれば mild dysplasia の 70% は CL であったという。これに対し Syrjänen²³⁾ らは mild dysplasia の 35%, moderate dysplasia の 64%, severe dysplasia の 65.9%, CIS の 54.5%, invasive cancer の 33.3% に CL の合併を認めた。このように報告によって CL の合併率が異なるのは CL の診断規準が統一されていないためと考えられる。すなわち, CL の合併形態がさまざまであり, CL のみの場合, これを mild dysplasia または moderate dysplasia などに診断されるためである。

組織学的に koilocytosis が認められたのは 10 例中 7 例 (70%) とかなり高く, コルポ診下の狙い組織診は感受性の高い診断法といえよう。

PAP 法によるウイルスの capsid antigen の検出では 10 例中 3 例 (30%) にウイルス抗原を認めており, 組織学的に koilocytosis の認められた 7 例では 3 例 (43%) に抗原を認めた。組織学的に koilocytosis の認められない 3 例では抗原を証明できなかった。このことは HPV 感染と koilocytosis の関係を強く示唆する所見と考える

ことができる。CL での PAP 陽性率は一般には 46~60% といわれる^{8,21,27)}。組織形態別では flat type で 56~66%, warty type で 50~35%, endophytic type で 0~33.3% に抗原を証明しており^{8,21)}, 組織形態および, biopsy の数によって陽性率が大きく変わるという報告もある^{8,13)}。理由としては sample error, 組織中のウイルスの数, ウイルスの maturation の状態などが複雑にからんでいると考えられる。しかし, PAP 法によるウイルス抗原の検出は電顕によるウイルス粒子の検出より感受性が高く^{6,8,9)}, HPV の検出法としては重要な手技である。

おわりに

HPV 感染による子宮頸部 CL の診断法としては細胞診, コルポ診, 組織診が行われており, 特に細胞診による koilocytotic atypia は HPV 感染を示唆する所見として重要である。

今回, 14,445 名の集検細胞診より, 26 例 (0.18%) の koilocytotic atypia を認めたがこの出現頻度は HPV 感染の一端を示しているといえよう。今後は若年者における HPV 感染の把握とともに細胞診, コルポ診, 組織診および HPV の subtyping による CL の長期にわたる詳細な follow up から, HPV 感染の実体, さらに発癌との因果関係を明らかにすることが必要である。

Summary

26 cases (0.18%) of koilocytotic atypia were cytologically detected out of 14,445 women mass-screening for uterine cancer. They belong to 16 class IIb and 10 class IIIa. 10 of them were examined by smear, biopsy and colposcopy. Some of them were cytochemically subjected to peroxidase antiperoxidase technique (PAP method) for immunocytochemical detection of capsid antigen of papilloma virus.

Comparative occurrences by age are 20 th. 1.6%, 30 th. 0.18%, 40 th. 0.19%, 50 th. 0.073%, and over 60 th. 0.46%.

Only 4 cases (40%) demonstrated koilocytotic atypia by repeated smear for further investigation, suggesting inaccuracy of smear for the diagnosis of HPV infection.

5 out of 10 exhibited the finding of white epithelia by colposcopy. They consist of 2 mild dysplasia and 3 squamous metaplasia.

Histological diagnosis of 10 cases are 8 squamous metaplasia, 1 mild dysplasia and 1 moderate dysplasia. 7 cases of 10, proved histological koilocytosis indicated positive in biopsy specimen. 3 (43%) out of 7, koilocytosis indicated positive reaction by PAP method.

Above-mentioned data show that target biopsy under colposcopy and PAP method are useful for koilocytotic atypia of the uterine cervix.

文 献

- 1) Ayre, J.E. : The vaginal smear. Precancer cell studies using a modified technique, *Am. J. Obst. Gynecol.*, 58 : 1205~1219, 1949.
- 2) Ayre, J.E. : Role of the halo cell in cervical cancerigenesis. A virus manifestation in premalignancy? *Obstet. Gynecol.*, 17 : 175~182, 1960.
- 3) 千綿教夫・他 : 子宮頸部 condyloma acuminatum の細胞診—Warty atypia と flat condyloma の細胞像の比較—, *日臨細胞誌*, 23 : 378~383, 1984.
- 4) Crum, C.P., et al. : Human papillomavirus infection (condyloma) of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia, *Gynecologic Oncology*, 15 : 88~94, 1983.
- 5) Crum, C.P., et al. : Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia, *New Eng. J. Med.*, 310 : 880~883, 1984.
- 6) Della, T.G., et al. : Viral particles in cervical condylomatous lesions, *Tumori.*, 64 : 549~553, 1978.
- 7) Egawa, K., et al. : Human papilloma virus infection (condyloma) of the uterine cervix in Japanese women, *Hiroshima J. Med. Sci.*, 31 : 103~106, 1982.
- 8) Ferenczy, A., et al. : Human papillomavirus (HPV) in condylomatous lesions of cervix. A comparative ultrastructural and immunohistochemical study, *Am. J. Surg. Pathol.*, 5 : 661~670, 1981.
- 9) Fu, Y.O., et al. : Histologic nuclear DNA and human papillomavirus studies of cervical condylomas, *Cancer*, 52 : 1705~1711, 1983.
- 10) Gissmann, L., et al. : Human papillomavirus types 6 and 11 DNA squances in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 80 : 560~563, 1983.
- 11) Koss, L.G., et al. : Unusual patterns of squamous epithelium of the uterinecervix. Cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 63 : 1245~1261, 1956.
- 12) Koss, L.G., et al. : Statement of Caution in the Interpretation of papillomavirus Associated Lesions of the Epithelium of the Uterine Cervix, *Acta Cytol.*, 27 : 107~108, 1983.
- 13) Kurman, R.J., et al. : Immunoperoxidase localization of papillomavirus antigens in cervical dysplasia and vulvar condylomas, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 140 : 931~935, 1981.
- 14) Lavery, C.R., et al. : The significance of noncondylomatous wart virus infection of the cervical transformation zone, *Acta Cytol.*, 22 : 195~201, 1978.
- 15) Lavery, C.R., et al. : Noncondylomatous wart virus infection of the cervix. Cytologic, histologic and electron microscopic features, *Obstet. Gynecol. Survey.*, 34 : 820~822, 1979.
- 16) Ludwig, M.E., et al. : Cervical condylomatous atypia and its relationship to cervical neoplasia, *Am. J. Clin. Pathol.*, 76 : 255~262, 1981.
- 17) Meisels, A., et al. : Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I Cytologic pattern, *Acta Cytol.*, 20 : 505~509, 1976.
- 18) Meisels, A., et al. : Condylomatous lesions of the cervix. II Cytologic, colposcopic and histopathologic study, *Acta Cytol.*, 21 : 379~390, 1977.
- 19) Meisels, A., et al. : Condylomata of the uterine cervix. International cytology slide sets, Vol. xxix, pp. 2~3, *Tutorials of Cytology*, Chicago, 1981.
- 20) Meisels, A., et al. : Compendium on diagnostic cytology, Fifth edition, pp. 60~67, *Tutorial of Cytology*, Chicago, 1983.
- 21) Morin, C., et al. : Cofirmation of the papillomavirus etiology of condylomatous cervix lesions by the peroxidase antiperoxidase technique, *J. Natl. cancer Inst.*, 66 : 831~835, 1981.
- 22) Reid, R., et al. : Genital warts and cervical cancer. I Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy, *Cancer*, 50 : 377~387, 1982.
- 23) Syrjänen, K.J. : Morphologic survey of the condylomatous lesions in dysplastic and neoplastic epithelium of the uterine cervix, *Arch. Gynecol.*, 227 : 153~161, 1979.
- 24) Syrjänen, K.J., et al. : Cytologic evidence of the association of condylomatous lesions with the dyplastic and neoplastic changes in the uterine cervix, *Acta Cytol.*, 25 : 17~22, 1981.
- 25) 高見沢 裕吉・他 : Dysplasia に於ける Koilocytotic atypia の意義についての検討, *産婦実際*, 34, 1984, 投稿中.
- 26) Torre, G.D., et al. : Viral particles in cervical condylomatous lesions, *Tumori.*, 64 : 549~553, 1978.
- 27) Woodruff, J.D., et al. : Immunologic identification of papillomavirus antigen in condyloma viruses from the female genital tract, *Obstet. Gynecol.*, 56 : 727~732, 1980.