原 著

子宮頸部ヒトパピローマウイルス (HPV)

感染の細胞, 組織学的検討

千葉市立海浜病院産婦人科¹⁾, 千葉大学医学部産婦人科²⁾, 千葉県対がん協会³⁾

久保田浩一¹⁾ 山崎 健¹⁾ 河西十九三¹⁾
 岩崎 秀昭²⁾ 武田 敏²⁾ 高見沢裕吉²⁾
 山本まゆみ³⁾ 森山 祐子³⁾ 石川 明³⁾

1979年から1981年, 1984年から1985年の4年間に千葉県対がん協会による集団検診で細胞診上, ヒトパピローマウイルス (human papilloma virus, HPV) 感染と診断された166例について細胞, 組織学的に検索した。

1) 年齢別では30歳代は77例 (46.4%), 40歳代は63例 (38%) と多かったが, 相対的な頻度では20歳代は50歳代の7.83倍と最も多かった。

2) 細胞診にて keratosis を認めたのは41例 (24.7%), 組織診にて keratosis を認めたのは15例 (9%) であった。

3) 組織診で koilocytotic lesion (KL) のみを認めたのは74例 (44.6%), KL と dysplasia や癌との合併は5例 (3%), KL を合併しない純粋な dysplasia や CIS は24例 (14.5%) であった。

4) KL の histologic pattern は flat type 76例, endophytic type 3例であった。

flat type のうち7例は細胞診, 組織診から, atypical condyloma と診断された。

5) KL の周辺の組織像から, endophytic type は頸管円柱上皮に隣接し, 頸管腺に glandular involvement として KL が進展したときにみられることが明らかとなった。

dysplasia と KL の合併例では dysplasia は KL の腔側に隣接した。

Key words : Uterine cervix—Koilocytotic lesion—Cytology—Histology

I. はじめに

koilocytosis が HPV 感染による細胞学的変化であることは電顕²⁰⁾, および酵素抗体法^{5, 20)} などから立証されているが, 分子生物学的手法である DNA-DNA hybridization により, koilocytosis を示さない HPV 感染の存

在も明らかとなっている¹⁰⁾。すなわち, HPV 6型, 11型は koilocytosis を示す, condyloma acuminatum や子宮頸部の flat condyloma などの koilocytotic lesion^{10, 12, 21)} に, HPV 16型は koilocytosis をほとんど示さない外陰癌, 子宮頸癌, dysplasia また, atypical condyloma などの一部に証明されている^{3, 10, 23)}。

koilocytosis の出現が HPV の type の違いによるも

Cytologic and histologic studies of cervical human papilloma virus (HPV) infection

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

Department of Obstet. & Gynec., Chiba Kaihin Hospital
 Hideaki IWASAKI, M.D., Bin TAKEDA, M.D., F.I.A.C.,
 Hiroyoshi TAKAMIZAWA, M.D.

Department of Obstet. & Gynec., School of Medicine,

Chiba University

Mayumi YAMAMOTO, C.T., Yuko MORIYAMA, C.T.,
 Akira ISHIKAWA, C.T., I.A.C.

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61年5月22日受付

昭和61年9月19日受理

写真 1 atypical condyloma の細胞像
N/C 比がやや高く, hyperchromatic な核を有する
condylomatous parabasal cell の細胞群 (Pap. 染色,
×400)

写真 2 一部に koilocytosis を示す atypical condyloma
の細胞像
核, 細胞質ともに多彩な像を示す (Pap. 染色, ×400)

のか, 宿主細胞の核 DNA への integration の状態によるものか, 宿主側の組織反応の違いによるものかなどについては明らかではない。

今回は細胞診から HPV 感染と診断された 166 例を細胞, 組織学的に検索し, koilocytosis を示す HPV の腫瘍原性について検討を加えた。

II. 対象および方法

1. 対象

1979 年 1 月から 1981 年 12 月までの 3 年間, および 1984 年 4 月から 1985 年に子宮癌集団検診を受診し, 細胞診から HPV 感染ありと診断され, 細胞診, コルポ診, 組織診による精密検査を受けた 166 例である。

2. HPV 感染の細胞診所見

諸家の報告^{15,16)}に基づき koilocytosis を中心に parakeratosis, dyskeratosis, 多核 (2 核) などを診断基準

写真 3 atypical condyloma にみられた keratosis を示す
細胞群

koilocytosis は全く認めず, 細胞質はオレンジ好性である (Pap. 染色, ×400)

写真 4 pyknotic な核とオレンジ好性の角化した細胞質を
有し, 角化型扁平上皮癌との鑑別を要する (Pap. 染
色, ×400)

とした。

3. HPV 感染の組織所見

koilocytosis を中心に keratosis, acanthosis, basal cell hyperplasia, rete pegs の延長などを基準とした^{15,16,20)}。これらの所見が基底膜に対して垂直方向に全層に及んで認められた病変を KL とした。表層の一部にのみ koilocytosis を示す症例や全く示さない病変は従来の診断基準に基づいて組織学的診断を行った。

4. KL の histologic pattern と周辺組織像

組織標本は Meisels ら¹⁶⁾が提唱した papillary type, flat type, endophytic type, spiked type の 4 つの histologic pattern に分類した。また, KL の周辺の組織型から KL の存在部位の同定を行った。

5. atypical condyloma の診断基準

細胞診, 組織診において異型の強い症例は諸家の報告に基づき^{17,19)}, atypical condyloma とした (写真 1~6)。

写真5 atypical condyloma の組織像を示す部分が glandular involvement の部分に認められる (H-E 染色, ×40)

写真6 atypical condyloma の prekoilocytotic lesion の組織像
核分裂像が多数認められる (H-E 染色, ×400)

III. 成績

1. 年齢分布と各年齢における相対的な感染頻度 (表1)

166例の年齢分布は30歳代が46.4%, 40歳代が38%と多く, 60歳代は3.6%, 20歳代は1.8%であった (表1).

1979年から1985年の6年間の各年齢別の平均集検受診者数で除した頻度では50歳代が最も低く, これを1.0とした場合, 各年齢別の相対的な感染頻度は60歳代が1.475, 40歳代は1.90, 30歳代は2.20と年齢が低下するに従ってHPV感染の頻度は高くなり, 20歳代は50歳代と比較して約8倍と感染頻度が高かった (表1).

2. 集検および精検細胞診 (表2)

集検細胞診では全例Ⅱb以上の細胞異型を示した. 集検後, 2週間以内に施行された精検細胞像ではclassⅠ, Ⅱが22例と増加したのに対し, classⅢaは75例と減少した. classⅢ以上の比較的異型の強いdysplastic cellが同定された症例では精検細胞診でもclassに変化はなかった.

3. 細胞診および組織診におけるkeratosisの出現頻度 (表3)

細胞診にてdyskeratosisまたはparakeratosisなどのkeratosisを認めたのは41例(24.7%)であり, そのう

ち, 組織像でもkeratosisが認められたのは11例であった. 細胞診でkeratosisが認められなかった125例中, 組織診でkeratosisが認められたのは4例であった.

4. 精検組織とKLとの関係 (表4)

KLを認めなかった症例は87例(52.4%)で, その内訳はmild dysplasia 14例(23.7%), moderate dysplasia 5例(33.3%), severe dysplasia 4例(57.1%), CIS 1例(100%)であった.

KLのみが認められたのは74例(44.6%)で, その内訳は異型なし(sq. metaplasia) 20例(30.8%), 軽度異型(mid dysplasia) 45例(76.3%), 中等度異型(moderate dysplasia) 9例(60%)であった.

KLとdysplasiaまたは浸潤癌との合併例は5例で, その内訳はmoderate dysplasiaとKLとの合併1例, severe dysplasiaとKLとの合併3例, 浸潤癌とKLとの合併1例であった (写真7, 8).

5. KLのhistologic patternと他病変との合併について (表5)

KLを認めた79例のhistologic patternはflat type 76例, endophytic type 3例で, papillary typeやspiked typeと考えられる症例はなかった.

dysplasiaや浸潤癌との合併例はいずれもflat typeであった. endophytic type 3例ではdysplasiaなどとの合併はなかった.

細胞診, 組織診からatypical condylomaと考えられ

表 1 年齢分布 (千葉県対がん協会)

年 齢 例 数	20 歳代	30 歳代	40 歳代	50 歳代	60 歳代	計
例 数	3	77	63	17	6	166
%	1.8 %	46.4 %	38.0 %	10.2 %	3.6 %	100 %
相 対 的 感 染 頻 度	7.83	2.20	1.90	1.0	1.475	1.86

1979 ~ 1985 年の 6 年間の各年齢別平均受診者数でそれぞれの例数を除し、
50 歳代の値を 1.0 とした

表 2 集検および精検細胞診における class 分類 (166 例)

class 分類 細胞診	I, II	IIb	IIIa	III	IIIb	IV
集 検	0	8	115	37	4	2
精 検	22	25	75	40	4	0

(千葉県対がん協会)

表 3 細胞診および組織診における Keratosis の出現頻度 (166 例)

Keratosis	細 胞 診	組 織 診
陽 性 ⊕	41 (24.7)	11 (6.6) 4 (2.4)
陰 性 ⊖	125 (75.3)	30 (18.1) 121 (72.9)

() %

(千葉県対がん協会)

たのはいずれも flat type で、そのうち 1 例は浸潤癌との合併例であった。

6. KL の周辺の組織型について (表 6)

KL を取り囲む両側の組織型が判定可能であった 54 例の分析では頸管円柱上皮に両側を取り囲まれていた KL は 4 例、頸管円柱上皮と sq. metaplasia に囲まれていたのは 20 例、頸管円柱上皮と扁平上皮に囲まれていたのは 7 例、sq. metaplasia に囲まれていたのは 10 例、sq. metaplasia と扁平上皮に囲まれていたのは 9 例、扁平上皮に囲まれていたのは 4 例であった (表 6)。

endophytic type 3 例はいずれも片側は頸管円柱上皮に隣接し、組織診断より、KL が glandular involvement として頸管腺に侵入している所見が認められた (写真 5, 9, 10)。

dysplasia を合併した 4 例はいずれも KL の片側は頸管円柱上皮に隣接し、dysplasia の一側は sq. metaplasia

表 4 組織診断と koilocytotic lesion との関係

組織診断	KL (-)	KL (+)		計
		合併なし	合併あり	
Sq. epithelium EC. epithelium	14 (100 %)	0	0	14
Sq. metaplasia	45 (69.2 %)	異型 (±) 20 (30.8 %)		65
Reserve cell hyperplasia	4 (100 %)	0	0	4
Mild dysplasia	14 (23.7 %)	軽度異型 45 (76.3 %)	0	59
Moderate dysplasia	5 (33.3 %)	中等度異型 9 (60.0 %)	1 (6.7 %)	15
Severe dysplasia	4 (57.1 %)	0	3 (42.9 %)	7
C. I. S.	1 (100 %)	0	0	1
Invasive carcinoma	0	0	1 (100 %)	1

(千葉県対がん協会)

Sq : squamous, EC : endocervical,
合併 : dysplasia などとの合併

表 5 koilocytotic lesion の histologic pattern と他病変との合併について

他病変との 組織 パターン	合併なし	合併あり
flat type (atypical cond)	71 (7)	dysplasia 4 浸潤癌 1 (浸潤癌 1)
endophytic type	3	0

(千葉県対がん協会)

表 6 koilocytotic lesion 周辺の組織型について

片側(腔側 組織型) 他側 (頸管側組織型)	EC. epithelium	Sq. metaplasia	Sq. epithelium
EC. epithelium	4 ●	20 ● ○ ○ * * *	7 ● *
Sq. metaplasia		10 ○ ○	9
Sq. epithelium			4

EC : endocervical, Sq : squamous

● endophytic type, ○ atypical condyloma, * dysplasia との合併

写真 7 flat condyloma と severe dysplasia との合併例 (右側下) (H-E 染色, ×40)

写真 9 glandular involvement として頸管腺に KL が進展する endophytic type の組織像 (H-E 染色, ×40)

写真 8 moderate dysplasia を flat condyloma が圧排している組織像 (H-E 染色, ×100)

写真 10 間質内に進展する endophytic type は verrucous carcinoma などとの鑑別に注意しなければならない (H-E 染色, ×100)

に隣接した。

atypical condyloma 4 例はいずれも移行帯 (transformation zone) 内に存在した。

IV. 考 案

パピローマウイルスの腫瘍原性については動物を用い

た *in vitro* および *in vivo* の実験から立証されている^{9,14)}。

人間における HPV の腫瘍原性については常染色体劣性遺伝を示す epidermodysplasia verruciformis (EV) 患者の HPV 感染による皮膚疣贅病変からの癌化¹³⁾, condyloma acuminatum や laryngeal papilloma からの癌化^{8,23)} などから推察されている。

このようにパピローマウイルス感染から premalignant lesion としての疣贅病変を経由して癌化する一連の組織発生を考えた場合、子宮頸部の premalignant lesion である dysplasia と HPV 感染による KL との関連を追求することは頸癌発生のメカニズムを解明するうえで大変重要なポイントである。

koilocytosis と HPV 感染との関係は Ayre¹⁾ の報告以来、数多くの疫学的検索や電顕、酵素抗体法、DNA-DNA hybridization などにより立証されている。組織での HPV 感染の診断では scoring によって診断するところもある²⁰⁾が、ときに HPV 感染であるか診断に悩むことも少なくない。今回の組織診断は Reid ら²⁰⁾の scoring をあてはめた場合にも明らかな HPV 感染例であり、組織の表層の一部に koilocytosis だけを示すような症例は HPV とは診断しなかった。

著者ら¹²⁾が報告した 19 例の KL では 16 例で hybridization から 6 型または 11 型 DNA を証明しており、そのうち細胞診から koilocytosis を認めた 3 例ではいずれも、hybridization 陽性を示した。このように細胞診による HPV 感染の診断は特異性に関してはすぐれた検査法である。

欧米では細胞診スクリーニング上 1~10%¹⁵⁾ に HPV 感染の所見が認められ、30 歳以下の若年女性では 3% 以上と高頻度にみられる¹⁸⁾。

著者ら¹¹⁾が調査した 14,445 例では細胞診上、HPV 感染と診断されたのは 0.18% と、欧米より頻度は低かったが 30 歳以下では 1.6% と比較的高頻度であった。

今回の検索では 30 歳代が 77 例、40 歳代が 63 例と多く、20 歳代は 3 例と少なかったが 50 歳代の相対的な発生頻度を基準 (1.0) とした場合、20 歳代は 7.83 倍、30 歳代は 2.20、40 歳代は 1.90 と若年になるに従って HPV 感染の頻度は上昇し、sexually transmitted disease (STD) としての性格の一面が示唆された。60 歳代は 1.475 と比較的高く、慢性的な HPV 感染の存在が考えられた。

細胞診では class III 以上の明らかな dysplastic cell が認められた症例は精検においても III 以上を示した。IIIa 以下の細胞異型の弱い症例では精検細胞診で異型度

は低下する傾向がみられた。集検細胞診で IIIa を示した 22 例は精検細胞診では細胞異型は認められず細胞診による HPV 感染の診断は再現性に問題があることが考えられた。

HPV 感染の細胞所見としては koilocytosis のほか、dyskeratosis や parakeratosis などの keratosis があり、今回の細胞診では 24.7% に keratosis を認めた。そのうち、組織診でも keratosis が認められたのは 11 例と少なく、全体でも 15 例 (9%) に keratosis を認めたのにすぎない。また、細胞診では keratosis が主体を占め、koilocytosis はわずかにしか認められない症例もみられ、細胞診で keratosis が認められた場合には HPV 感染に注意してスクリーニングすることが重要である。

千綿ら²⁾は両染色性化生型基底細胞を HPV 感染の細胞所見の 1 つにあげているが、これらの細胞は sq. metaplasia 由来の細胞であり、sq. metaplasia に炎症を合併した場合に多くみられる。また、Meisels ら¹⁷⁾が報告した condylomatous parabasal cell は atypical condyloma に多くみられる細胞であり、これらの細胞とは異なるように思われる。

condylomatous parabasal cell は重積性を示す細胞集団としてみられることが多い。核異型も強く、細胞質はオレンジ好性から両染色性、好塩基と多彩な所見を示し、koilocytosis を全く示さないこともある^{17,19)} (写真 1~4)。

組織診断では異型の少ない KL が 20 例みられ、これらは sq. metaplasia と診断されていたが、本来は flat condyloma などの KL と診断されるべきものであった。

mild dysplasia 59 例では軽度異型を示す KL のみである condyloma が 45 例 (76.3%)、純粋な mild dysplasia は 14 例 (23.7%) であった。

中等度異型を示す KL は 9 例で純粋な moderate dysplasia は 5 例であった。そのうち、1 例は KL と moderate dysplasia との合併であった。severe dysplasia 3 例と浸潤癌 1 例はいずれも KL との合併であった。従来、このような KL は koilocytosis をもった dysplasia と診断されており^{6,15)}、KL の一定した診断基準に基づいた組織診断の重要性がうかがえた。

166 例の HPV 感染のうち、コルポ診下の組織診で KL を認めたのは 74 例 (44.6%) であった。組織診で KL が証明できなかったのは腔壁やコルポ診では同定できない部位に KL が存在したことが考えられた⁹⁾。また、mild dysplasia 以上の病変を認めたのは 24 例 (14.5%) であり、HPV 感染が細胞診で認められた場合にはかなりの頻度で dysplasia 以上の病変が存在することを示してお

り, HPV 感染では dysplasia 同様, 定期的な follow up が必要である。

KL と他病変との隣接合併が認められたのは moderate dysplasia 1例, severe dysplasia 3例, 浸潤癌 1例の5例であったがこれらの組織像から KL→dysplasia→癌を証明することはできなかった。

papillary type は warty type とはいわれコルポ診では不透明乳白色の乳頭状突起または脳回状隆起が多数集合し, 終末血管の拡張とコイル状変化を認める^{11,16,19)}。condyloma のほか, 子宮頸癌でもきわめて類似した所見を示すことがあり, 鑑別を要する。今回の検索では組織所見から papillary type と断定できる症例はなかった。

spiked type は表面粗造な白色上皮を背景にスパイク状の突起に血管が透視できるもので flat type と papillary type の中間型と考えられる^{11,16,19)}。組織所見から spiked type と断定することは困難であった。

flap type^{11,16,19)} は表面は粗造または平坦な白色上皮を示し, 真皮からの血管の浸入の程度により, 血管像を認めることもある。白色の程度は細胞の密度, 上皮層の厚さなどによって異なる。コルポ診では強い白色上皮は dysplasia や CIS と診断され, 弱い白色上皮は sq. metaplasia や mild dysplasia と診断されることが多い。

endophytic type は今回の検索から示されたように子宮頸管腺に KL が glandular involvement として進展したときにみられる所見であり, 初期には異型腺口としてみられることが多い (写真7)。

その他, コルポ診では子宮腔部または腔壁が小さなスパイク状または粗造な粘膜としてみられる condylomatous cervicitis, または vaginitis をあげるものもいる¹⁹⁾がこれらの所見はほかの疾患でもみられることがあり, HPV 感染との鑑別が必要である。

今回の KL を示した 79 例では flat type 76 例, endophytic type 3 例と多くは flat type であった。これらは組織所見からの分類であり, 今後はコルポ診と組織を対比した分類による HPV 感染の観察が必要である。

endophytic type 3 例の平均年齢は 31.7 歳, atypical condyloma 7 例の平均年齢は 40 歳, dysplasia 以上の病変との合併例 5 例の平均年齢は 39.1 歳であった。endophytic type が 31.7 歳と若い以外, 有意な差はみられなかった。

Meisels¹⁷⁾ は ordinary condyloma, atypical condyloma, dysplasia の各平均年齢の違いと経過観察から, atypical condyloma は頸癌などの病変に進展する可能性が高い high risk 病変と考えた。

KL の周辺組織像の分析からは KL が移行帯内に認められたのは 34 例 (63%) と多く, KL が子宮腔部扁平上皮に及んでいたものは 20 例 (37%), 頸管円柱上皮に隣接したものは 31 例 (57.4%) であった。

endophytic type 3 例はいずれも頸管円柱上皮に隣接し, 頸管腺に glandular involvement として KL が浸展した像が確認された。

atypical condyloma は移行帯より頸管側に存在したが腔壁の atypical condyloma もあり⁹⁾, 必ずしも移行帯より頸管側に存在するものではない。

dysplasia との合併例では KL はいずれも一側は頸管円柱上皮に隣接し, 他側が dysplasia と隣接した。これらの dysplasia が KL から発生したと考えた場合には dysplasia が KL のどの部分から発生するかは大変興味あるところである。

V. 結 語

子宮頸部における HPV 感染と発癌との関係は組織レベルでの検索から分子レベルでの発癌機構の解明へと進んでいる^{7,23)}。しかし, ウイルスの発癌メカニズムは複雑であり, その点からも細胞診や組織診による HPV 感染の経過観察は HPV の発癌性の解明にはなくてはならないデータである。

今後は DNA-DNA hybridization などの分子生物学的手法による HPV の typing に基づいた各 type の HPV 感染の経過観察および疫学的検索が必要である。また, 組織レベルでの HPV DNA の存在が in situ hybridization^{4,22)} により可能であり, 組織と対比した HPV DNA の局在とその変遷から頸癌発生メカニズムの一端をうかがい知ることができるであろう。

なお, 本論文の要旨は第 27 回日本臨床細胞学会総会シンポジウム (於: 宇都宮) において発表した。

Summary

Cytologic and histologic studies were performed on 166 cases of cervical HPV infection, which were cytologically detected by mass-screening of uterine cancer.

1) 77 (46.4%) of cervical HPV infection were encountered in 30th. and 63 (38%) in 40th. The relative frequency figures seemed to be inversely related to the age of the patients.

2) Keratosis was detected in 41 (24.7%) by cytology and in 15 (9%) by histology.

3) Koilocytotic lesions (KL) were histologically shown

in 79 (47.6%). KL and neoplasia coexisted in 5 (3%). Pure neoplasia without KL was detected in 24 (14.5%).

4) The histologic patterns of 79 KLs were as follows, flat type 76, endophytic type 3. Of these, 7 presented such marked cytologic atypia that they were reported as atypical condyloma.

5) Endophytic type was supposed to be derived from the cervical glands which were occupied by KL as glandular involvement.

文 献

- 1) Ayre, J.E. : The vaginal smear. Precancer cell studies using a modified technique, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 58 : 1205~1219, 1949.
- 2) 干綿教夫・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.
- 3) Dürst, M., et al. : A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma biopsy samples from different geographic regions, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80 : 3812~3815, 1983.
- 4) Gupta, J., et al. : Specific identification of human papillomavirus type in cervical smears and paraffin sections by In Situ hybridization with radioactive probes. A preliminary communication, *International. J. Gynecol. Pathol.*, 4 : 211~218, 1985.
- 5) 河西十九三・他 : 腔壁の condylomatous lesion について, *日本婦人科病理・コルポスコピー学会誌*, 4 : 47, 1985.
- 6) 河西十九三・他 : 子宮頸部前癌病変における koilocytotic atypia の細胞組織学的検討, *日臨細胞誌*, 25 : 53~59, 1986.
- 7) 川名 尚・他 : 産婦人科とパピローマウイルス感染, *産婦実際*, 34 : 603~611, 1985.
- 8) Kleinsasser, O., et al. : Juvenile und adulte Kehlkopf-papillome, *HNO*, 21 : 97~106, 1973.
- 9) Kreider, J.W. : Neoplastic progression of the Shope rabbit papilloma. *Cold Spring. Harbor Conferences on Cell Proliferation*, vol. 7, pp. 283~300, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1980.
- 10) 久保田浩一・他 : 子宮頸部 Condylomatous lesion および子宮頸癌における HPV, DNA, genome の検索に関する研究, *日産婦誌*, 37 : 1621, 1985.
- 11) 久保田浩一・他 : 子宮癌集団検診における koilocytotic atypia の出現率について, *日臨細胞誌*, 24 : 643~647, 1985.
- 12) 久保田浩一・他 : 子宮頸部 Condylomatous lesion における human papilloma virus (HPV) ゲノム DNA 検索に関する研究, *産科と婦人科*, 53 : 204~210, 1986.
- 13) Lewandowsky, F., et al. : Ein Fall einer bisher nicht beschriebenen Hauterkrankung (Epidermodysplasia Verruciformis), *Arch. Dermatol. Syph (Berlin)*, 141 : 193~203, 1922.
- 14) Lowy, D.R., et al. : *In vitro* tumorigenic transformation by a defined subgenomic fragment of bovine papilloma-virus DNA, *Nature*, 287 : 72~74, 1980.
- 15) Meisels, A., et al. : Condylomatous lesion of the cervix and vagina. 1. Cytologic patterns, *Acta Cytol.*, 20 : 505~509, 1976.
- 16) Meisels, A., et al. : Condylomatous lesion of the cervix cytologic, colposcopic, and histopathologic study, *Acta Cytol.*, 21 : 379~390, 1977.
- 17) Meisels, A., et al. : Human papillomavirus infection of the cervix. The atypical condyloma, *Acta Cytol.*, 25 : 7~16, 1979.
- 18) Meisels, A., et al. : Human papillomavirus infection of the uterine cervix, *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 1 : 75~94, 1982.
- 19) Meisels, A., et al. : Condyloma of the cervix, *Compendium on Diagnostic Cytology*, fifth edition, 60~67, 1983.
- 20) Reid, R., et al. : Noncondylomatous cervical wart virus infection, *Obstet. Gynecol.*, 55 : 476~483, 1980.
- 21) 高見沢裕吉・他 : 子宮頸部のパピローマウイルス感染—その診断法と治療法, *産婦実際*, 34 : 643~649, 1985.
- 22) Wagner, D., et al. : Identification of human papilloma-virus in cervical swabs by deoxyribonucleic acid in situ hybridization, *Obstet. & Gynecol.*, 64 : 767~772, 1984.
- 23) zur Hausen, H. : Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinoma, *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 78 : 1~30, 1977.