原 著

子宮頸部 human papillomavirus 感染症の
細胞像と追跡調査東京都がん検診センター婦人科¹⁾, 佐々木研究所附属杏雲堂病院婦人科²⁾, 久留米大学医学部婦人科³⁾千綿 教夫¹⁾ 杉下 匡²⁾ 石田 禮載¹⁾
佐藤 寛¹⁾ 有松 直³⁾ 天神 美夫²⁾

本報告は、合併症の全くない子宮頸部 human papillomavirus (HPV) 感染症における経過観察期間中の細胞診所見の変化と推移について検討したものである。観察症例は5年の経過を観察し得た1例, 1.6~3.0年の経過を観察中の5例, 計6例である。

1) これまでに明らかにされている現時的な検鏡によって蓄積されている諸事実は、長期間の経過を追う経時的な細胞診においても、そのまま適用された。koilocytes は必ずしも毎回出現せず経過のなかで出没を繰り返すものが多く、5年経過例では6/14回に認められた。dyskeratocytes は比較的しばしば出現していた。2核、両染色細胞、巨細胞、eosinophilic backgroundなどは症例によって一定しなかった。

2) この調査で注目されたことは、合併症の全くない子宮頸部 HPV 感染症においては、症例ごとにそれぞれ経過を通して観察される1~2の所見をもっていたことである。immature な細胞とともに出現する化生細胞が終始認められたもの4例、koilocytes が経過中出現して経過を特徴づけた1例、2核および巨細胞のもの1例であった。

3) 5年の経過を観察し得た warty atypia 例では、観察期間の初期には細胞診、組織診に確定所見なく、コルポ診のみが本症の存在を明らかにした。しかし観察期間の後期にはコルポ診所見は消失し組織診は不明瞭となり、細胞診のみが本症の継続を示していた。子宮頸部 HPV 感染症の経過観察には、コルポ診、細胞診、組織診の3者の協同的な判断が大切であろうと思われる。

Key words: Cervical human papillomavirus infection—Cytology—Follow-up

I. はじめに

Cytological studies on cervical HPV infection

Norio CHIWATA¹⁾, M.D., Tadashi SUGISHITA²⁾, M.D.,
Norikoto ISHIDA¹⁾, M.D., Hiroshi SATO¹⁾, M.D., Tadashi
ARIMATSU³⁾, M.D., Yoshio TENJIN²⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾ Dept. of Gynecology, Tokyo Metropolitan Cancer Detection Center

²⁾ Dept. of Gynecology, Kyoundo Hospital, Sasaki Institute

³⁾ Dept. of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎157 東京都世田谷区上粗師谷7の8の6の
201 千綿教夫

昭和61年3月7日受付

昭和61年9月19日受理

欧州に梅毒がまん延し、性病への関心が高まった15世紀末期、梅毒淋疾性器疣贅は病原的に区別されることなく、すべて venereal poison によるものとされた。18世紀後期なお性器疣贅は condyloma lata とともに梅毒の一表現型とみなされている。18世紀末期から19世紀にかけてようやく梅毒とは別個の疾患であることが認められたが、淋疾との関連は引き続き信じられており、gonorrhoeal warts としての記載がある。これは gonococcus の分離(1879)まで続いた。

19世紀から20世紀初頭には、性器疣贅の non specific

irritant theory が広く受け入れられていた。この時期、一方では組織学的な類似性から性器疣贅と皮膚疣贅との関連性の提言が行われている¹²⁾。

1954 年 Barrett¹⁾ は、朝鮮戦争帰還者がその配偶者に 4～6 週の潜伏期をもって性器疣贅を感染発症せしめていると報告、1971 年 Oriel¹²⁾ は男性 191 名、女性 141 名について調査し sexual transmitted disease (STD) であると結論した。続いて電顕による virus 粒子の証明、酵素抗体法による抗原の証明は、性器疣贅の HPV 感染症であることを明らかにした。

1975 年 Southern¹⁵⁾ が agarose gels 電気泳動で分離した DNA 断片を cellulose nitrate 上に移しとる Southern blot 法を発表、これによって 1978 年皮膚疣贅の 5 種類の型がとりきめられた⁶⁾。その後 Zur Hausen 一門によって、子宮頸部 condyloma acuminatum から human papillomavirus (HPV) type 6 (1980)⁸⁾, condyloma acuminatum および頸癌から type 11 (1983)⁹⁾, 頸癌からの type 16 (1983)⁷⁾, type 18 (1984)²⁰⁾ と報告が相次いだ。現在、子宮頸部 HPV 感染症は頸癌の発生になんらかの特異的な役割を果たしている可能性が疑われている。

子宮頸部 HPV 感染症は、いまや従来の概念を越えた新たな観点から見直さねばならない状況にある。また頸癌との関連を考慮するとき、経過観察の重要性は増大している。しかし長期間の観察のなかでの細胞診所見の変化と推移について、あるいはコルポ診、細胞診、組織診の全体的な連携について、なお正確な把握がなされているとはいえない。本報告は 5 年間の経過観察を行うことのできた合併症のまったくない本症の 1 例を報告し、あわせて数年の経過をもつ 5 症例を加えて細胞診所見を検討したものである。

II. 症 例

症例 1: 48 歳, 主婦, 6 回経妊, 3 回経産, 母親子宮癌, 集団検診のため来所。

経過の概要: 昭和 55 年 3 月初診時, コルポ診上のわずかな乳頭状隆起および血管像より強く子宮頸部 HPV 感染症を疑ったが, 細胞診, 組織診からはこれを裏付ける所見は得られなかった (図 1, 2)。昭和 56 年 1 月コルポ診上に軽度の warty な変化が出現, 組織診上にもこれに相応した所見がみられた (図 3, 4)。細胞診所見は陰性であった。昭和 57 年 10 月コルポ診, 細胞診, 組織診上のいずれにも condyloma acuminatum が典型的となった (図 5~7)。しかしこれから 1 年 3 ヶ月後, 昭和 59 年 1

図 1 昭和 55 年 3 月初診時のコルポ像。特異な血管所見

図 2 昭和 55 年 3 月初診時の組織像。乳頭状ではあるが、核異型, cytoplasmic vacuolization はみられない (H-E 染色, $\times 40$)

図 3 昭和 56 年 1 月のコルポ像。warty な変化の出現

月すべての所見は消失した (図 8, 9)。昭和 60 年 2 月コルポ診は扁平な移行帯上の通常にみられる metaplastic change 組織診も表面扁平で acanthosis なく, 一部細胞質内 vacuolization を示すのみであったが, 細胞診上には再び koilocytes をはじめとする子宮頸部 HPV 感染

図4 昭和56年1月の細胞像. acanthosis, 軽度 cytoplasmic vacuolization の出現 (H-E 染色, $\times 40$)

図7 昭和57年10月の細胞像. koilocytotic atypia (Pap. 染色, $\times 200$)

図5 昭和57年10月のコルポ像. 典型的な warty atypia

図8 昭和59年1月のコルポ像. 図5にみられた warty atypia は消失した

図6 昭和57年10月の組織像. 典型的な warty atypia 所見 (H-E 染色, $\times 40$)

図9 昭和59年1月の組織像 (H-E 染色, $\times 100$)

症の典型像が明瞭に出現した (図10). HPV 感染状態はなお継続しているものと考えられた (表1).

細胞診所見: 昭和55年3月初診時 koilocytes は不明瞭であった. dyskeratocytes, giant cell がみられ, 同時に非常に immature な細胞からやや分化の進んだ細胞ま

で一群となった化生細胞の cluster が存在した (図11). 昭和56年は1月と8月に細胞診が行われたが, 子宮頸部 HPV 感染症の所見はまったくなかった. 化生細胞は認められた (図12). 昭和57年2月 koilocytes が散見され, 昭和57年10月コルポ診, 組織診上に warty な変

化が最も顕著な時期には細胞診にも典型的な所見が認められた(図7). この HPV 感染症の細胞像は, 昭和58年1月および4月と続いたが, 昭和58年10月 koilocytes は細胞診上から消失した. この間 immature な細胞とともに出現する化生細胞の cluster は, 昭和58年1月と4月を除いてすべての標本に明らかに認められた. 昭和59年1月と7月の所見には koilocytes は陰性であった. 昭和60年2月細胞診上に再び koilocytes (図10), dyskeratocytes, 両染色細胞, 2核が出没した. immature な細胞を伴った化生細胞 cluster も同様に認められた(図13, 14).

他の flat condyloma 5例の概要を表2に示した. これらの例においても, koilocytes の出現は1例を除いて

図 11 昭和55年3月の細胞像 (Pap. 染色, ×200)

図 10 昭和60年2月の細胞像. 再び koilocyte が出現した (Pap. 染色, ×200)

図 12 昭和56年8月の細胞像. immature な細胞とともに出現する化生細胞 (Pap. 染色, ×200)

表 1 症例1のコルポ診, 細胞診, 組織診の経過

年 月 日	細胞診	コルポ診	組織診	細 胞 診 所 見					
				koilo- cytes	dyske- rato- cytes	ampho- philia	binuc- leation	giant cells	metap- lastic cells
55 3 17	II	III _a	chr. c.	—	+	—	—	+	+
3 31	II	III _a		—	+	—	—	—	+
7 14	II	III _a		+	+	—	—	—	+
56 1 22	II	II	condyl. acumin.	—	—	—	—	—	+
8 12	II	II		—	—	—	—	—	+
57 2 17	II	II	condyl. acumin.	+	+	—	—	+	+
10 6	II _b	II		+	+	+	+	+	+
10 21	II _b	III _a		—	—	—	—	—	+
58 1 26	II	III _a	chr. c.	+	+	+	+	—	—
4 21	II	III _a		+	+	+	+	—	+
10 28	II	III _a		—	—	—	+	+	+
59 1 19	I	II	chr. c.	—	+	+	+	+	+
7 31	I	II		—	—	—	+	—	+
60 2 19	II	II _b		+	+	+	+	—	+
				6/14	9/14	5/14	7/14	5/14	13/14

図 13 昭和 60 年 2 月の細胞像 (Pap. 染色, $\times 200$) 図 14 昭和 60 年 2 月の細胞像, immature な細胞とともに出現する化生細胞 (Pap. 染色, $\times 200$)

表 2 症例の概要と細胞診所見の出現回数

番号	症例	年齢	観察 期間 (年)	細胞診 回 数	型	経過中 の 特徴ある 所 見	細胞診所見の出現回数					
							koilo- cytes	dyskera- toocytes	ampho- philia	binucl- eation	giant cells	metaplastic cells
1	KS	46	5	14	warty atypia	metaplastic cells	6/14	9/14	5/14	7/14	5/14	13/14
2	KY	44	3	9	flat condyloma	metaplastic cells	1/9	8/9	8/9	3/9	2/9	9/9
3	NT	49	3	8	flat condyloma	metaplastic cells	7/8	7/8	7/8	3/8	5/8	8/8
4	KF	33	2	7	flat condyloma	metaplastic cells	1/7	7/7	4/7	6/7	2/7	7/7
5	KK	35	2	8	flat condyloma	koilocytes	5/8	8/8	5/8	6/8	3/8	5/8
6	OM	63	1.6	8	flat condyloma	giant cells binucleation	5/8	5/8	3/8	6/8	5/8	5/8
							25/54	44/54	32/54	31/54	22/54	47/54
(%)							(46.3)	(81.5)	(59.3)	(57.4)	(40.7)	(87.0)

不定であった。dyskeratocytes は比較的しばしばみられたが経過をみるうえで特に特徴的ではなかった。症例 2 では非常に immature な細胞とともに出現する化生細胞の比較的大きい cluster が 3 年の経過を通して観察された。症例 3, 4 では数個の未熟な化生細胞が経過中相似た形で出現し、症例 5 では化生細胞は目立たず 2 年の経過の間、明瞭な koilocytes が連続して認められた。症例 6 は巨細胞、2 核が顕著にみられ HPV 感染症の存続が推測された。

症例を通覧すると, immature な細胞を伴った化生細胞の出現が症例を特徴づけて長期の観察を容易にしたのは 4/6 例, koilocytes が頻回に出現したもの 1/6 例, 巨細胞, 2 核が持続的に認められたもの 1/6 例であった。

III. 考 察

1. colposcopy : 子宮頸部 HPV 感染症の warty aty-

pia は乳頭状の病変と特異な血管像を呈する。後者について Madej (1968)¹¹⁾ は, rosette vessels, hanging-drop vessels, long loops with lateral processes に分類し、乳頭の増生につれて順を追って変化するのを観察している。今回の報告第 1 例においては、初診時 rosette vessels を主とし、一部の hanging-drop vessels, わずかな long loops vessels のコルポ所見により、HPV 感染症の診断を下し得た。一般に warty atypia の典型的な場合、診断はきわめて容易であるが、その初期の段階ではしばしば困難となる。このときコルポ診の特異な血管像の存在は重要性を増す。

一方, flat condyloma のコルポ所見については Reid (1980) は表面の粗造性明瞭な微小乳頭状 punctation, mosaic を伴う不明瞭な異常血管像、長めの punctation 血管などをあげ、Kirkup (1982)¹⁰⁾ は indefinite lesion outline, finger-like lesion outline, satellite lesions, open or non open mosaic, loop capillaries, overall

impression と表記している。また Rylander (1984)¹⁴⁾ は HPV antigen 陽性の上皮では orange skin, buckle, tire, brain cortex の 4 つの type がみられたと発表した。

これらのコルポ所見の分類は現時的に CIN との鑑別の際にはそれなりに有益であろうが、経時的な経過のなかでのコルポ診断の表現としては必ずしも適切ではない。この点田中ら (1985)¹⁷⁾ の white epithelium type, metaplastic type という呼称は、組織診および臨床経過との関連を考慮するとき、臨床上便利な表現であろうと考えられる。

コルポ診の診断上の評価について、Reid ら (1980, 1984)¹³⁾ は組織所見を対比しつつ子宮頸部 HPV 感染症診断におけるコルポ診の重要性を主張し、Kirkup (1982)¹⁰⁾ はコルポ診の診断は信頼性が少ないとしている。

今回の報告第 1 例では、観察期間の初期細胞診、組織診はともに陰性であったが、コルポ診のみは明瞭に HPV 感染症を示し、観察期間の後期には細胞診のみが koilocytes をはじめ明瞭な所見を呈し感染の継続を示した。子宮頸部 HPV 感染症の長い経過の観察においては、コルポ診、細胞診、組織診の相互補完的な役割を理解しておくことはきわめて大切であり、協調的な判断が不可欠であろうと思われる。

2. cytology : 経過の観察に際しての細胞診所見の変化と推移については、報告も少なくほとんど解明されていない。

koilocytotic atypia は子宮頸部 HPV 感染症の基本的な所見であるが、一般に出現の頻度は高くない。これは経過を追う本報告の経時的な観察の場合も同様で、非連続的な出現と消失を繰り返す例が多かった。第 1 例では 6/14 回 (42.9%) にみられたのみであった。dyskeratocytes は比較的継続的にみられたが、巨細胞、2 核、両染色細胞などはその出現も少なかった。現時的な検鏡においてこれまでに明らかにされている細胞診断学的諸事実³⁻⁵⁾ は、症例の時間的経過を踏まえた経時的な検鏡においてもそのまま適用することができた。ただ、合併症のまったくない本報告例において注目されたのは、多様な子宮頸部 HPV 感染症細胞像のうち、ある所見が個々の症例を特徴づけるかのごとく長い経過中安定した出現を維持したことであった。5 年の経過を観察し得た第 1 例では、koilocytes は必ずしも毎回出現しなかったが、終始細胞診上に immature な細胞とともに出現する化生細胞の cluster が病巣の存続を示した。1.6~3.0 年の経過を追跡中のほかの 5 例でも、同様な inma-

ture な細胞を伴った化生細胞が経過をみる細胞診上の特徴とみられたもの 3 例、koilocytes が経過中みられたもの 1 例、巨細胞、2 核が経過中認められたもの 1 例であった。すなわち 4/6 例は immature な細胞を伴った化生細胞が経過中はほぼ相似た形で出現して診断を容易にした。

classical type の condyloma acuminatum の組織学的基準について、Woodruff ら (1958) は papillomatosis, acanthosis with elongation and thickening of rete pegs, parakeratosis, cytoplasmic vacuolization をあげている。flat condyloma についても papillomatosis, 著明な rete pegs を除けば同様であり、Purola ら (1977)、Meisels ら (1977) は acanthotic epithelium with mildly accentuated rete pegs, cytoplasmic clearing, bi-or multinucleation, dyskeratosis, monocellular keratinization を記載している。1984 年 Reid ら¹³⁾ は主として CIN との鑑別の立場から、これらの所見の一部を disturbed tissue maturation としてとらえ、Suprun ら (1985)¹⁶⁾ は lack of differentiation of immature squamous metaplastic type と表現している。本報告における、経過を通しての観察で注目された immature な細胞を伴った化生細胞は、上記の組織学的な病態に対応しており、これを反映した細胞診断学的所見と考えられる。

3. terminology : condyloma acuminatum に papillary な病変を示さないものの存在することを最初に報告した Meisels (1977) は、コルポ診では診断がつかないが細胞診上に典型的な像を呈する flat type, inverted type, 従来の proliferative papillary type の 3 つの組織学的分類を行った。この flat type は noncondylomatous HPV infection (Hill, 1979), また subclinical HPV infection とも呼ばれた。その後 Meisels (1981) は前回の 3 型に spiked type を加えて 4 型に分類した。1983 年 Acta Cytol. 27 巻 2 号ならびに Am. J. Obst. Gynecol. 146 巻 2 号に同時に掲載された、Kaufman, Koss, Kurman, Meisels, Okagaki, Patten, Reid, Richart, Wied らの連名による statement では子宮頸部 HPV 感染症を koilocytotic atypia, warty atypia, flat or inverted condyloma, subclinical HPV infection と分類している。

本報告の第 1 例は、5 年間の経過観察の初期においては細胞診、組織診上に所見なくコルポ診のみが condyloma acuminatum の血管像を示していた。statement 分類の warty atypia の初期であった。これに対して観察期間の後期にはコルポ診は所見なく組織診も不明瞭となり、細胞診のみが典型像を示した。コルポ診で metaplastic type を示す flat condyloma,あるいは subclinical

HPV infection と診断される。

flat condyloma について, Meisels (1977) は最初これを proliferative papillary type の初期の像であるとしたが, 1983 年 *Compendium on Diagnostic Cytology* (fifth edition) においては, spiked type は flat lesion と papillary lesion との移行状態であるかどうかは明らかでないと修正している。

前記 statement においても4つの分類を示すものの, その定義についてはなんら触れるところがない。terminology の明確化までには, なお多少の時間を要するものと思われる。

本論文の要旨は, 日本臨床細胞学会東京都支部第4回学術集会(昭和60年10月)において発表した。

文献欄には著者のこれまでの報告のなかで掲げずみのものについては再記を省略した。

稿を終えるに臨み, ご協力をいただいた東京都がん検診センター・藤井雅彦先生ならびに, 石井保吉, 若林富枝, 深堀世津子, 張堂康司, 後藤昭子, 糸柳尚代, 倉田淑子, 福田潮美, 柏真知子の諸氏に深謝いたします。

Summary

In the present study, the cytological examination was performed on cervical human papillomavirus (HPV) infection with no dysplasia during the follow-up period. The subjects enrolled in this study were 6 cases in total including 1 case followed up for 5 years and 5 cases followed up for 1.6~3.0 years.

1) In the diagnostic cytology, the evidences which have been established so far concerning the cytology of cervical HPV infection could be applied to the cytological follow-up for a long term period. Koilocytes did not always appear upon every observation time, dyskeratocytes appeared frequently. Binucleation, amphophilic cells, giant cells and eosinophilic background were observed only sporadically case by case.

2) Some identifiable findings which were observed in individual cases throughout the follow-up course attracted our attention in this study, that is, the appearance of metaplastic cells accompanied with immature cells in 4 cases, the appearance of koilocytes in 1 case and giant cells and binucleation in 1 case.

3) In one case of warty atypia the course of which could be followed up for 5 years, less findings suggestive of HPV infection were obtained cytologically as well as histologically but only colposcopy revealed the presence of this disease in the beginning of the follow-up period. However, only cytology indicated this disease with no or weak evidence by

colposcopy or histology in the latter stage. It is thus considered that the follow-up diagnosis of cervical HPV infection must be performed cooperatively by mean of colposcopy, cytology and histology.

文 献

- 1) Barrett, T.J., et al.: Genital warts, *J.A.M.A.*, 154: 333~334, 1954.
- 2) Boshart, M., et al.: A new type of papillomavirus DNA, *The EMBO Journal*, 3: 1151~1157, 1984.
- 3) 千綿教夫・他: 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, *日臨細胞誌*, 22: 243~249, 1983.
- 4) 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.
- 5) 千綿教夫・他: 子宮頸部 condyloma acuminatum の細胞診にみられる giant cell について, *日臨細胞誌*, 24: 632~637, 1985.
- 6) Coggin, Jr.: Workshop on papillomavirus and cancer, *Cancer Res.*, 39: 545~546, 1979.
- 7) Durst, M., et al.: A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 80: 3812~3815, 1983.
- 8) Gissmann, L., et al.: Partial characterization of viral DNA from human genital warts, *Int. J. Cancer*, 25: 605~609, 1980.
- 9) Gissmann, L., et al.: Human papillomavirus type 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 80: 560~563, 1983.
- 10) Kirkup, W., et al.: Cervical intraepithelial neoplasia and warty atypia, *B. J. Obst. Gynecol.*, 89: 571~577, 1982.
- 11) Madej, J.: The vascular bed in squamous-cell papilloma of the cervix and its significance for colposcopic diagnosis of these lesions, *Gynecologica*, 166: 466~470, 1968.
- 12) Oriel, J.D.: Natural history of genital warts, *Br. J. Vener. Dis.*, 47: 1~13, 1971.
- 13) Reid, R., et al.: Genital warts and cervical cancer, *Am. J. Obst. Gynecol.*, 53: 943~953, 1984.
- 14) Rylander, E., et al.: A colposcopic and histopathologic description of atypical epithelium containing HPV antigen, *Abstracts of IFPC Fifth world congress*, 46, 1984.
- 15) Southern, E.M.: Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis, *J. !*

Mol. Biol., 98 : 503~517, 1975.

- 16) Suprun, H.Z., et al. : Cervical intraepithelial neoplasia and associated condylomatous lesions, *Acta Cytol.*, 29 : 334~340, 1985.
- 17) 田中博志・他 : 子宮頸部のいわゆる condylomatous lesion のコルポ像分類, 日本婦人科病理・コルポスコピー学会雑誌, 4 : 5~12, 1985.
-