原 著

異常細胞像を呈した患者におけるクラミジア感染症の
スクリーニング東北大学医学部産婦人科学教室¹⁾, 宮城県対がん協会細胞診センター²⁾土岐 利彦¹⁾ 堀口 正之¹⁾ 和田 裕一¹⁾ 矢嶋 聡¹⁾後藤 牧子²⁾ 金野多江子²⁾ 伊藤 圭子²⁾ 東岩井 久²⁾

頸部細胞診で class III を呈した患者で、クラミジア感染症のスクリーニングを行い、さらに、クラミジア陽性例の細胞像を検討し、以下の結果を得た。

1. 380 例中 18 例 (4.7%) が、EIA 法でクラミジア陽性であった。
2. 陽性例では、細胞診上、central target formation や、星雲状封入体など、クラミジア感染に特徴的とされている所見は全例で認められず、細胞診のみでクラミジア感染を推定するのは困難と思われた。
3. 陽性例の 56% に、細胞診または組織診上、human papillomavirus (HPV) 感染の徴候が認められた。
4. 治療例 13 例の細胞異型は、6 例で消失したが、7 例では存続していた。消失例 6 例の細胞異型は、主として軽い化生異型であった。これに対して、異型持続例 7 例中、6 例に HPV 感染の徴候が存在し、この HPV 感染による細胞異型は、治療に関係なく持続していた。

以上より、クラミジア感染時にみられる細胞異型は、同じ STD として HPV 感染を合併する場合に、特に問題になってくると考えられる。

Key words : Chlamydial infection—Enzyme immunoassay—Cytology—Human papilloma virus—STD

I. はじめに

クラミジア感染症のうち、*Chlamydia trachomatis* (C.

Screening for Chlamydial infection in the patients with abnormal PAP test

Toshihiko TOKI¹⁾, M.D., Masayuki HORIGUCHI¹⁾, M.D., Yuichi WADA¹⁾, M.D., Akira YAJIMA¹⁾, M.D., M.I.A.C., Makiko GOTO²⁾, C.T., I.A.C., Taeko KONNO²⁾, C.T., I.A.C., Keiko ITO²⁾, C.T., I.A.C. and Hisashi HIGASHIWA²⁾, M.D., M.I.A.C.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

²⁾Cancer Detection Center of Miyagi Cancer Society, Sendai
論文別刷請求先 ☎980 仙台市星稜町 1 の 1 東北大学医学部
産婦人科学教室 土岐利彦

昭和 61 年 10 月 4 日受付

昭和 62 年 8 月 28 日受理

trachomatis) による尿路性器感染症は、最近、新たな sexually transmitted diseases (STD) として、アメリカをはじめ、世界的な流行をみせている¹⁰⁾。以前より婦人科領域では、クラミジア感染の際に、頸部スミアに特徴的な細胞質内封入体の出現することが知られている^{6,11)}。また、頸部 dysplasia とクラミジア感染の関連性も、注目されている^{7,13)}。

われわれは、細胞診異常とクラミジア感染の関連性を明らかにするために、class III の異常細胞像を呈した患者に、クラミジア感染症のスクリーニングを行い、クラミジア陽性例の細胞像を、細胞異型との関連性を中心に検討した。

写真1 非特異的 inclusion (Papanicolaou 染色, ×500)

写真2 化生細胞と思われるクラミジア陽性細胞 (PAP 法, ×500). パパニコロ染色では、この陽性部分には inclusion は認められなかった

II. 対象および方法

宮城県対がん協会で、頸部細胞診が class III と判定された49歳以下の患者から、380例を選び対象とした。380例中、dysplasiaの経過観察者は326例、初回精検者は54例であった。なお、細胞採取はすべて木製スパーテルで行っており、通常、コルポ下の狙い生検もあわせて施行している。

1. クラミジア感染症のスクリーニング

ダイナボット社のクラミジアザイム™を用いた。本法は、子宮頸管より採取した検体中の *C. trachomatis* を enzyme immunoassay (EIA) によって検出するものである。

2. 細胞診標本中でのクラミジア検出

オルソ社のクラミジア同定用 PAP キットを用いた。実際には、クラミジア陽性例で、細胞診標本のカバーガラスをはがし、軽く脱色したのち、PAP法による酵素抗体法で、クラミジアの染色を行った。

3. human papillomavirus (HPV) 感染の診断

細胞所見ならびに生検組織所見による HPV 感染の診断には、従来からのわれわれの基準を用いた^{17,18)}。

4. 治療

クラミジア陽性例に対しては、できるかぎり夫婦同時にドキシサイクリン1日200mgを14日間経口投与し、治療終了後に、細胞診、クラミジアザイムの再検を行った。

III. 成績

1. クラミジア感染症スクリーニングの結果

380例中18例(4.7%)が、EIA法でクラミジア陽性であった。陽性例18例の年齢分布は、33~46歳、平均

37.7歳であり、39歳以下では180例中14例(7.8%)が陽性であったのに対して、40歳以上では、200例中4例(2%)のみが陽性であった。

2. クラミジア陽性例の臨床像

陽性例18例のなかに、不妊の症例はなく、また、子宮外妊娠の既往をもつものもなかった。陽性例の13例で治療を行ったが、13例中11例は全く無症状であり、2例のみ帯下感を訴えた。

3. クラミジア陽性例の細胞像

陽性例18例中、class IIIa 11例、IIIb 6例であった。1例は、クラミジアスクリーニング時に、class II となっていた。細胞質内 inclusion は7例に認められた(写真1)。これらの inclusion の大部分は無構造で、eosin 好性を示すことが多く、辺縁は一般に明瞭であった。クラミジア感染に特徴的といわれている central target formation や coccoid body⁶⁾ は認められず、また、星雲状封入体¹⁴⁾も認められなかった。結局、これらの非特異的な inclusion は、大部分、空胞変性によるものと思われる。

著明な炎症性背景は、18例中7例で認められたが、幼若リンパ球が多数出現している例はなかった。また、トリコモナスや真菌の認められた症例もなかった。

13例の細胞診標本に、PAP法でクラミジアの染色を行ったが、6例で陽性所見が得られた。陽性細胞は主として、化生細胞と思われ、ときに頸管腺細胞も陽性であった(写真2)。パパニコロ標本にあらかじめマークしておいた、非特異的な細胞質内 inclusion は、すべて陰性であった。

なお、細胞診または、生検組織診上、HPV感染の所見を呈していたものが、18例中10例(56%)あった。

表 1 クラミジア治療前後の細胞診成績の変化

	治療前	治療後	例 数
class	IIIa → II		6
	IIIa → IIIa		2
	IIIb → IIIb		5

写真 3 regress した症例での治療前細胞像。軽度の化生異型 (Papanicolaou 染色, $\times 320$)

4. 治療後の経過

治療を行った 13 例 (うち夫婦 10 組) では, 治療後, 全例クラミジアは陰性化した。治療前後の細胞診成績の変化を表 1 に示した。regress した 6 例の治療前の細胞異型は, 5 例で主として軽化生異型であり (写真 3), 治療後にはほとんど消失していた。これに対して, 異型が持続した 7 例中 6 例 (うち class IIIa 2 例, IIIb 4 例) では, 治療前後を通じて, 細胞診上, koilocyte, condylomatous parabasal cell, 2 核細胞などの HPV 感染を示唆する所見が得られた (写真 4)¹⁸⁾。炎症性背景は, 治療前後でほとんど変化がなかった。

IV. 考 察

クラミジア感染症は, 近年世界的な流行をみせており, 本邦でもしだいに問題となってきた。女性では, 子宮頸管炎から卵管炎を起こして不妊症の原因となったり, 妊婦から垂直感染を起こして新生児肺炎を引き起こす場合もあるといわれている¹⁰⁾。

C. trachomatis 感染症の診断法としては, ① 分離培養法, ② 血清学的診断法, ③ 直接塗染染色法, ④ EIA 法などの方法がある^{10,12)}。これらの方法のなかでは, 分離培養法が最も確実といわれているが, 手技的には煩雑で, 一般の施設で行うのは難しい。本研究では, EIA 法のクラミジアザイム™ (ダイナボット社) を用いたが, この方法は比較的簡便なうえ, 培養法との一致率も高い

写真 4 persist した症例での治療後細胞像。koilocytotic atypia (Papanicolaou 染色, $\times 500$)

と報告されており^{9,12)}, クラミジア感染症の診断法として, 非常に有用と思われる。

以上の方法のほかに, 婦人科領域では, 通常のパパニコロ染色スミアによる, クラミジア感染症の診断が試みられてきた。Gupta ら⁶⁾は, central target formation がクラミジア感染に特徴的であるとしており, 本邦では, 椎名ら¹⁴⁾が, 星雲状封入体の存在が, 診断に重要な所見であると報告している。

しかし, これに対して, 細胞診のみではクラミジア感染症を診断することはできないという報告も多い^{2,4,5)}。これらは主として, 細胞診のみでクラミジア感染を診断する場合に, false negative の率が非常に高いという指摘であり, そのうえ, false positive も少なくないといわれている。本研究でも, クラミジア陽性例で, 細胞診上特徴的な所見を呈した症例はなく, 細胞診のみでクラミジア感染を診断するのは, 問題があるといわざるを得ない。そのほかに, 通常のパパニコ標本に免疫組織化学 (IMPO) を応用するという報告もあるが¹⁴⁾, IMPO 法それ自体に診断の限界があるといわれている^{3,4)}。われわれの成績でも, クラミジア陽性例での PAP 法陽性頻度は, 約 50% にすぎなかった。結局, クラミジア感染症の診断法としては, IMPO 法との併用も含めて, 細胞診は不適当であると考えられる。

トリコモナスやカンジダなど, 種々の感染症の場合に, 細胞診上, 反応性の異型を引き起こすことはよく知られており, クラミジア感染の場合にも, 軽度の核異型が認められると報告されている^{1,15)}。一方, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) の患者で, クラミジア感染症が高率に検出されたとも報告されており^{7,13)}, クラミジア感染症と細胞異型との関連性も注目されている。

われわれがスクリーニングを行った, class III の異常細胞像を呈した患者での, クラミジア感染の頻度は, 全

体で4.7%, 30歳台で7.8%と, わが国の妊婦の成績¹²⁾と大差はなかった。つまり, 異常細胞像を呈する患者が, クラミジア感染の high risk とは必ずしもいえないようである。

われわれはさらに, 治療前後で細胞像の変化を観察したが, すでに表1に示したように, 細胞異型の regress したものと, persist したものの, 大きく2群に分けられた。治療前の細胞像を再検討してみると, regress したものの大部分は, 軽い化生異型であり, これはクラミジア感染によって起こったものと考えられる。これに対して, persist した症例の大部分は, HPV 感染による異型であり, これはクラミジア感染に合併したものと理解される。

HPV 感染も STD であることは, 古くから知られているが, 最近, CIN をはじめとする頸部病変と深い関わりをもっていることが知られてきており, われわれも, その組織像, 細胞像などについて報告してきた^{17,18)}。HPV 感染とクラミジア感染に共通するのは, 自覚症状が軽微なことで, 不顕性感染の形をとりやすく, また, 一般の抗生物質などによる治療にも抵抗性で, 容易に持続性感染となる。したがって, HPV 感染とクラミジア感染は, ほかの STD の治療後にも, 存続することが多いのではないかと考えられる。

すでに指摘したように, クラミジア感染によって引き起こされる異型は, 比較的弱い化生異型が主体であり, HPV 感染を合併した場合に, 特に細胞異型が問題となるわけであるが, 両者の合併した場合には, CIN IIIへの進行が速いという報告もみられ⁸⁾, 今後検討の必要があると思われる。

STD は, 最近非常に多様化しており, しかも前述したように, 混合感染も少なくない。このように複雑化した STD に対しては, 各種の STD に対する確実な診断と, 徹底的な治療を, 男女同時に行う必要がある。われわれは, STD clinic を開設して, これに対処している¹⁶⁾が, HPV 感染のほかに, ヘルペス, トリコモナス, カンジダなどの診断に, 細胞診を応用している。

クラミジア感染症の診断に, 細胞診の果たす役割はそれほど大きくはないが, 炎症性背景に加えて, 軽い化生異型をみる場合には, クラミジア感染の可能性があり, スクリーニングの際には, 注意が必要と思われる。

稿を終えるにあたり, ご協力をいただいた, 山形市立病院済生館産婦人科・山田和徳先生, および, 宮城県対がん協会婦人科診断委員会の諸先生方に深謝いたします。

Summary

Patients with abnormal PAP tests of class III cytology were screened for Chlamydial infection, and the cytologic features of the Chlamydia-positive cases were examined. The results obtained were as follows:

1) According to the enzyme immunoassay (EIA) method, 18 (4.7%) out of 380 cases with class III cytology were Chlamydia-positive.

2) In any one of these positive cases, cytologic examination revealed no findings characteristic of Chlamydial infection, such as central target formation, nebular inclusion and the like, indicating the difficulty in diagnosing Chlamydial infection via cytologic examination alone.

3) Cytologically, and/or histologically, 56% of the Chlamydia-positive cases showed signs of human papillomavirus (HPV) infection.

4) Atypical cells of all the 13 treated cases disappeared in 6 cases and persisted in 7 cases. Disappeared atypia in these 6 cases were mainly slight metaplastic atypia, while 6 out of 7 cases with persistent atypia showed signs of HPV infection. Cell atypia due to HPV infection persisted regardless of the treatment, i.e., cell atypia seems to become a problem especially when Chlamydial infection is complicated with HPV infection.

文 献

- 1) Boon, M.E., et al.: Cervical cytology and Chlamydia trachomatis infection, Arch. Gynecol., 233: 131~140, 1983.
- 2) Dorman, S.A., et al.: Detection of Chlamydial cervicitis by Papanicolaou-stained smears and culture, Am. J. Clin. Pathol., 79: 421~425, 1983.
- 3) Dorman, S.A., et al.: Detection of Chlamydia trachomatis in Papanicolaou-stained cervical smears by an indirect immunoperoxidase method, Acta Cytol., 29: 665~670, 1985.
- 4) Geerling, S., et al.: Sensitivity and specificity of the Papanicolaou-stained cervical smear in the diagnosis of Chlamydia trachomatis infection, Acta Cytol., 29: 671~675, 1985.
- 5) Giampaolo, C., et al.: How sensitive is the Papanicolaou smear in the diagnosis of infections with Chlamydia trachomatis? Am. J. Clin. Pathol., 80: 844~849, 1983.
- 6) Gupta, P.K., et al.: Cytologic investigations in Chlamydia infection, Acta cytol., 23: 315~320, 1979.

- 7) Hare, M.J., et al. : Evidence for an association between *Chlamydia trachomatis* and cervical intraepithelial neoplasia, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 89 : 489~492, 1982.
 - 8) Harnekar, A.B., et al. : Cytologically detected *Chlamydia* changes and progression of cervical intraepithelial neoplasias, *Acta Cytol.*, 29 : 661~663, 1985.
 - 9) Jones, M.F., et al. : Detection of *Chlamydia trachomatis* in genital specimens by the *Chlamydia*zyme test, *J. Clin. Microbiol.*, 20 : 465~467, 1984.
 - 10) 熊本悦明 : クラミジア感染症—その実態と対策をもとめて, pp. 11~22, ライフサイエンス, 東京, 1985.
 - 11) Naib, Z.M. : Cytology of TRIC agent infection of the eye of newborn infants and their mothers' genital tracts, *Acta Cytol.*, 14 : 390~395, 1970.
 - 12) 長田尚夫 : クラミジアの性器感染, *産婦治療*, 52 : 703~707, 1986.
 - 13) Schachter, J., et al. : *Chlamydial* infection in women with cervical dysplasia, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 123 : 753~757, 1975.
 - 14) 椎名義雄・他 : 婦人科スミアにおける *Chlamydia* 感染の細胞診—細胞採取法と星雲状封入体の出現頻度との関係—, *日臨細胞誌*, 24 : 487~493, 1985.
 - 15) 椎名義雄・他 : *Chlamydia* 感染を示唆する細胞異型, *日臨細胞誌*, 24 : 699~704, 1985.
 - 16) 田勢 亨・他 : 外陰 condyloma と子宮頸部病変との関連性および sexual partner の検索, *日臨細胞誌*, 25 : 683~689, 1986.
 - 17) 土岐利彦・他 : 子宮頸部異型上皮における Papillomavirus Antigen の証明, *日産婦誌*, 37 : 411~415, 1985.
 - 18) 土岐利彦・他 : Papillomavirus 陽性異型上皮の細胞像, *日臨細胞誌*, 24 : 638~642, 1985.
-