原 著

子宮頸部生検組織における *Chlamydia trachomatis* と
Human Papillomavirus 感染の関連性について

——第2報：上皮内新生物を中心に——

千葉大学医学部附属病院検査部細胞診¹⁾，同 産婦人科学教室²⁾，千葉大学生物活性研究所³⁾，
杏林大学保健学部細胞診断学教室⁴⁾堀内 文男¹⁾ 大木 昌二¹⁾ 岡田 敏之¹⁾ 武田 敏¹⁾
岩崎 秀昭²⁾ 高見沢裕吉²⁾ 計良 恵治³⁾ 椎名 義雄⁴⁾

Chlamydia trachomatis (以下 *C. trachomatis* と略) と Human papilloma virus (以下 HPV と略) 感染症の関連性を調べるため，218 例の Cervical Intraepithelial Neoplasia (以下 CIN と略) のパラフィン切片を用い，両者の関係を免疫組織化学的に検索し，以下の結果を得た。

1. *C. trachomatis* 抗原の陽性頻度は 27.0% で HPV 抗原の陽性頻度は 10.6% であった。
 2. HPV 抗原陽性例の 21.7% に *C. trachomatis* 抗原陽性所見を認めた。
 3. *C. trachomatis* 抗原陽性例の 15.3% に Koilocytosis を認めた。
 4. CIN における Koilocytosis の出現頻度は，異型度が増すに従い低下した。
- 上記の結果より，両者の STD としての混合感染が示唆された。

Key words : Cervical Neoplasia——Human Papillomavirus——*Chlamydia trachomatis*——
Immunohistochemistry——Biopsy

I. はじめに

C. trachomatis は STD の1つとして近年最も注目されている。その感染細胞の形態学的変化は一樣ではなく，種々の変化を示す。しかし最近になり *C. trachomatis* 感染細胞の形態学的研究報告が多くなり，その形態も徐々に解明されてきた^{2,7,8,10,12,14)}。

今回われわれは *C. trachomatis* と HPV 感染の関係を知る目的で組織学的に CIN と診断された子宮頸部生検組織材料に免疫組織化学的染色を試み，両者の関係を検索したので報告する。

II. 対象および方法

検索に用いた子宮頸部生検材料は組織学的に CIN I~

Studies on the relation between *Chlamydia trachomatis* and HPV infection in cervical biopsy of uterus — II nd report on intraepithelial neoplasia of cervical uteri — Fumio HORIUCHI, C.T., I.A.C., Syoji OHKI, C.T., I.A.C., Toshiyuki OKADA, C.T., I.A.C., Bin TAKEDA, M.D., F.I.A.C.

Department of Cytology, School of Medicine, Chiba University Hospital

Hideaki IWASAKI, M.D., Hiroyoshi TAKAMIZAWA, M.D.
Department of Obst. & Gynec., School of Medicine, Chiba University Hospital

Keiji KERA, M.T.

Department of Toxicology and Experimental Pathology,
Research Institute for Chemobiodynamics, Chiba University
Yoshio SHIINA, Ph. D, C.T., C.M.I.A.C.

Department of Cytology, Kyorin University School of Health Sciences

論文別刷請求先 ☎280 千葉市亥鼻町 313 千葉大学医学部附属病院検査部細胞診 堀内文男

昭和62年7月3日受付

昭和62年8月28日受理

写真1 koilocytesの細胞内に *C. trachomatis* 抗原を認める (H-E 染色, ×400)

写真2 細胞質内に顆粒状の *C. trachomatis* 抗原が認められる (H-E 染色, ×400, CIN II)

表1 CINの組織切片における *C. trachomatis* と HPV 抗原検出頻度および重複感染頻度 (%)

	例数	<i>C. trachomatis</i>	重複感染
<i>C. trachomatis</i>	218	59 (27.0)	5 (8.5)
HPV	218	23 (10.6)	5 (21.7)

IIIと診断された218例である。*C. trachomatis* 抗原の検出には Orth 社の Chlamydia Identification Kit を用い、HPV 抗原検出には DAKO 社の HPV 同定キットを用い、染色方法は両者共使用説明書に従った (写真1, 2)。

III. 結 果

組織学的に CIN と診断された218例の *C. trachomatis* 抗原の陽性頻度は表1に示すように218例中59例 (27.0%) であり、HPV 抗原の陽性頻度は218例中23例 (10.6%) であった。また、両者の重複感染を認めた症例は218例中5例 (2.3%) であり、HPV 抗原陽性例における重複感染頻度は23例中5例 (21.7%) であった。

C. trachomatis 抗原陽性例における CIN と年齢別頻度を表2に示した。CIN I では20代 (8%), 30代 (40.0%), 40代 (48.0%), 50代 (4.0%) であり、CIN II では30代 (59.1%), 40代 (36.4%), 50代 (4.5%) であった。CIN III では20代 (8.3%), 30代 (33.4%), 40代 (25.0%), 50代 (25.0%), 60代以上では (8.3%) の頻度であった。

CIN の組織切片における *C. trachomatis* 抗原と koilocytosis の出現頻度を表3に示した。CIN I において *C. trachomatis* 抗原陽性を示したものの59例中25例 (42.4%) で、陽性例25例中6例 (24.0%) に koilocytosis を認めた。また、6例中3例 (50%) は HPV 抗原陽性を示した。CIN II では22例 (37.3%) が *C. trachomatis* 抗原陽性を示し、そのうち2例 (9.1%) が koilocytosis を示していた。CIN III でも12例 (20.3%) が *C. trachomatis* 抗原陽性を示し、うち1例 (8.3%) が koilocytosis を示していた。*C. trachomatis* 抗原陽性例における koilocytosis の頻度は全体で59例中9例 (15.3%) であった。

CIN における組織異型度と koilocytosis の関係を表4に示した。CIN I では71例中19例 (26.8%), CIN II 67例中17例 (25.4%), CIN III 80例中3例 (3.8%), 全体で218例中39例 (17.9%) の出現頻度であった。

HPV 抗原陽性例における組織異型度と koilocytosis の出現頻度を表5に示した。CIN I では23例中14例 (60.9%), そのうちの8例 (57.2%) に koilocytosis を認め、CIN II では7例 (30.4%), うち3例 (42.9%) に koilocytosis の出現を認めた。CIN III で2例 (8.7%) で koilocytosis は認められなかった。

子宮頸部における *C. trachomatis* 抗原陽性上皮別出現頻度を表6に示した。円柱上皮, 化生上皮, 単独では,

表 2 C. trachomatis 抗原陽性例における CIN の組織異型度と年齢別出現頻度 (%)

	CIN I	CIN II	CIN III
～30	2 (8)		1 (8.3)
31～40	10 (40)	13 (59.1)	4 (33.4)
41～50	12 (48)	8 (36.4)	3 (25)
51～60	1 (4)	1 (4.5)	3 (25)
61～			1 (8.3)
計	25 (42.4)	22 (37.3)	12 (20.3)

表 3 CIN の組織切片における C. trachomatis 抗原と koilocytosis の出現頻度 (%)

	C. trachomatis	koilocytosis
CIN I	25 (42.4)	6 (24.0)
CIN II	22 (37.3)	2 (9.1)
CIN III	12 (20.3)	1 (8.3)

表 4 CIN における組織異型度と koilocytosis の出現頻度 (%)

	case	koilocytosis	
CIN I	71	19	26.8
CIN II	67	17	25.4
CIN III	80	3	3.8
計	218	39	17.9

表 5 HPV 陽性例における組織異型度と koilocytosis の出現頻度 (%)

	抗原陽性 (23 例)	koilocytosis 出現 (11 例)
CIN I	14 (60.9)	8 (57.2)
CIN II	7 (30.4)	3 (42.9)
CIN III	2 (8.7)	

表 6 子宮頸部における C. trachomatis 抗原陽性上皮別頻度 (%)

円柱上皮のみ	1.8
化生上皮のみ	1.8
扁平上皮のみ	5.5
円柱+化生	0
化生+扁平	1.8
円柱+扁平	61.1
円柱+化生+扁平	28.0

それぞれ 1.8%, 扁平上皮単独で 5.5%, 円柱上皮+化生上皮 (0%), 化生上皮+扁平上皮 (61.1%), 円柱+化生+扁平上皮 (28.0%) に陽性所見を認めた。

IV. 考 察

C. trachomatis 感染に関する研究は、細胞形態学的分析が主体であり、組織学的検索は、わずかに Crum⁴⁾, Swanson¹⁴⁾ らが、またわれわれが組織学的に子宮頸管炎と診断された生検組織材料を用い、C. trachomatis の検出を試みたに過ぎない⁷⁾。今回は第 2 報として、子宮頸部上皮内新生物 (CIN) にスポットをあて C. trachomatis と HPV 感染の頻度を調べると同時に、両 STD の関連性について検討した。

今回の CIN における C. trachomatis 抗原の検出率は 27% であり、Thomas¹⁵⁾ らが 67 例の CIN について行った成績 (27.0%) と全く同じであった。この陽性率はわれわれが子宮頸管炎について検索した成績 (32.3%)⁷⁾ に比べやや低いものの、CIN でもかなり高率に C. trachomatis に罹患していることが明らかになった。C. trachomatis と HPV の混合感染頻度は 218 例中 5 例 (2.3%) で、C. trachomatis 陽性例では 8.5% になり、HPV 陽性例では 21.7% と高い感染率であった。

C. trachomatis 抗原陽性例における CIN の組織異型度と年齢別出現頻度では CIN I, II, III とともに 30 代、40 代が最も陽性頻度が高く、これはわれわれがすでに報告した成績⁷⁾ とほぼ同じ頻度であり注目された。田中¹⁷⁾ らも子宮頸部軽度 dysplasia を検討し、30 代、40 代に集中していることを報告している。

CIN における C. trachomatis 抗原と koilocytosis の出現頻度では 59 例中 9 例 (15.3%) に koilocytosis を認めた。

一方、CIN 例における HPV 感染についての報告は形態学的なもの、免疫組織化学的のものに大別される。前者に関するものでは、Thomas¹⁵⁾ らが CIN 67 例中 17 例 (25.0%) に HPV 感染を示唆する細胞変化を認め、田勢¹⁶⁾ らは外陰部 condyloma 24 例の子宮頸部病変を検索し、79% に HPV 感染を認め、そのうちの 63% に CIN が存在したと述べている。河西⁹⁾ らも koilocyte の出現頻度を検索し、異型の少ない dysplasia に合併頻度が高いことを報告している。Grunebeum⁶⁾ らも mild dysplasia で 84%, moderate dysplasia で 43% にそれぞれ認めている。

免疫組織化学的な報告では、田勢¹⁶⁾ らは 24 例中 5 例 (21.0%) に HPV structural antigen が検出されたと報告し、土岐⁹⁾ らも dysplasia 461 例を検索し、18% に HPV 陽性所見を認めている。これらの成績はわれわれの 10.6% に比べ、いずれも高い陽性率であった。

今回検索したなかで最も注目された所見は、円柱上皮

+扁平上皮両者に 61.1% と高率に *C. trachomatis* 抗原が証明されたことで、この成績はわれわれが⁷⁾報告した子宮頸管炎の 9.7% に比べきわめて高い陽性頻度であった。また、扁平上皮単独でも頸管炎の 0% に比べ 5.5% の陽性所見を認めた。

この結果は HPV 感染により扁平上皮細胞の生態学的変化が、*C. trachomatis* 感染と相互干渉的に影響を及ぼしていることを示唆する興味深い所見である。

Anwari¹⁾, Carr²⁾, Schachter¹³⁾, Thomas¹⁵⁾ らは *C. trachomatis*, HPV などの感染により CIN に移行する頻度が高いことを報告している。われわれは経過観察などの検索はしていないため、CIN との関係の言及することは困難であるが、HPV, *C. trachomatis* の感染に加え、cocarcinogen, potentiating agent が働けば、CIN への進展は十分に理解できる。

V. 結 語

C. trachomatis と HPV 両感染症の重複感染は予想はできたものの、HPV 陽性例の 21.7% に *C. trachomatis* 感染を認めたことより、今後、STD との関連において一方の所見検出が他方の可能性も同時に、意識的にチェックする必要があることを示していると考えられる。

本論文の要旨は第28回日本臨床細胞学会総会、大阪において発表した。

Summary

218 biopsies of uterine cervix with histological diagnosis of intraepithelial neoplasia (CIN) were immunohistochemically studied on paraffin section to analyse relation of concomitant infection of *Chlamydia trachomatis* and HPV.

1) Occurrence rate of positive *Chlamydia trachomatis* antigen in CIN was 27.0%, while that of HPV was 10.6%.

2) *Chlamydia trachomatis* antigen was detected in 21.7% of HPV positive CIN.

3) 15.3% of koilocytosis was found in *Chlamydia trachomatis* positive CIN.

4) Occurrence rate of koilocytosis in CIN decreased with progression of nuclear atypia of CIN.

Above-mentioned data seem to indicate possible mixed infection of STD of these two kinds.

文 献

1) Anwari, B., Harneker, M.B., Ch, B., et al.: Cytologically detected chlamydial changes and progression of

cervical intraepithelial neoplasia, *Acta Cytol.*, 29 (5): 661~664, 1985.

- 2) Carr, M.C., Hanna, L. and Jawetz, E.: Chlamydia, Cervicitis and abnormal papanicolaou smear, *Obstet. Gynecol.*, 53: 27~30, 1979.
- 3) Crum, C.P., et al.: Human papilloma virus type 16 and early cervical neoplasia, *New Eng. J. Med.*, 310: 880~883, 1984.
- 4) Crum, C.P., et al.: Localizing Chlamydial Infection in Cervical Biopsies with Immunoperoxidase Technique, *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 3 (3): 191~197, 1984.
- 5) 土岐利彦・他: 子宮頸部異型上皮における papilloma virus antigen の証明, *日産婦誌*, 37: 411~415, 1985.
- 6) Grunebeum, A.N., et al.: Association of human papilloma-virus infection with cervical intraepithelial neoplasia, *Obstet. Gynecol.*, 62: 448~455, 1983.
- 7) 堀内文男・他: 酵素抗体法を用いた子宮頸管炎生検組織のクラミジア検出 (第1報), *日臨細胞誌*, 26 (1): 43~48, 1987.
- 8) 計良恵治, 堀内文男・他: Chlamydia 感染症の形態的研究. ヒト子宮頸部に見られた chlamydia 感染細胞の超微形態, *日臨細胞誌*, 26 (1): 49~56, 1987.
- 9) 河西十九三, 久保田浩一・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 (1): 53~59, 1986.
- 10) 椎名義雄, 飯島淳子・他: 婦人科スミアにおける chlamydia 感染の細胞診, *日臨細胞誌*, 24 (3): 487~493, 1985.
- 11) 椎名義雄: 女性性器における Chlamydia trachomatis 感染の細胞診, *日産婦東京会誌*, 35 (4): 225~229, 1986.
- 12) Yoshio Shiina: Cytomorphologic and Immunocytochemical Studies of Chlamydia Infection Cervical Smear, *Acta Cytol.*, 29 (5): 683~691, 1985.
- 13) Schachter, J., Hill, E.C., King, E.B., et al.: Chlamydia trachomatis and cervical neoplasia, *JAMA*, 248: 2134~2138, 1982.
- 14) Swanson, J., et al.: Light and Electron Microscope Study of Chlamydia trachomatis Infection of Uterine Cervix, *J. Infect. Disease*, 131 (6): 678~687, 1975.
- 15) Thomas J. Allerdig, et al.: Association of Human Papilloma Virus and Chlamydia Infection with Incidence Cervical Neoplasia, *Acta Cytol.*, 29 (5): 653~660, 1985.
- 16) 田勢 亨, 及川直弘・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 (4): 683~689, 1986.
- 17) 田中博志, 木村英三・他: 子宮頸部軽度 dysplasia の取り扱いに関する検討, *日本産婦人科会誌*, 37 (12): 2681~2690, 1985.