原 著

ヒトパピローマウイルス感染症に関する
細胞学的, 組織学的検討佐賀医科大学産婦人科学教室¹⁾, 佐賀県総合保健協会²⁾杉森 甫¹⁾ 岩坂 剛¹⁾ 大塚 桂子²⁾本田 敦子²⁾ 古賀 順子²⁾

子宮頸部の HPV 感染症について細胞学的ならびに組織学的診断を比較検討した。

1. 佐賀県総合保健協会における 1985~86 年の 2 年間に取扱った子宮がん集団検診受診者 81,995 名のうち, koilocytotic atypia を示したものは 48 名 (0.06%) であった。

2. 佐賀医科大学産科婦人科学教室において治療した頸部境界病変 41 例中, 組織標本に, koilocytosis を認めたものは 21 例 (51%) であり, 軽度異形成から上皮内癌へと病変が進行するにつれて, koilocytosis の出現頻度は少なくなっていた。

3. HPV 感染症の細胞学的表現として dyskeratosis は組織標本よりも細胞診標本に, koilocytosis は細胞診標本よりも組織標本の方により多く出現する傾向が認められた。したがって, 細胞診における koilocytosis を指標として HPV 感染症を検出しようとする, その検出率は必ずしも高くなり得ないことが推定された。

Key words : Uterine cervix—Cytology—Histology—HPV infection

I. はじめに

ヒトパピローマウイルス (human papilloma virus, HPV) の感染は, 子宮頸癌の発生との関連が示唆されて以来, とみに注目されている。本症は condyloma acuminatum の形のものであれば, 臨床的に容易に診断できるが, flat condyloma と呼ばれているものはコルポ診, 組織診によって初めて診断可能であり, スクリーニング

のみでなく, その診断においても細胞診の価値は大きいものがある。HPV 感染症の細胞学的あるいは組織学的診断には, koilocytosis が特徴的所見として取りあげられているが, その出現頻度や, HPV 感染症検出上の意義について詳細に検討した報告はまだ少ない。今回, 著者らは細胞診, 組織診の両者において koilocytosis の出現頻度を比較検討し, 興味ある知見を得たので報告する。

II. 対象および方法

1. 佐賀県総合保健協会において, 1985~86 年度の 2 年間に取扱った子宮がん集団検診受診者 81,995 名の頸部綿棒擦過標本について, koilocytotic atypia の有無を検討した。

2. 佐賀医科大学産婦人科において 1986 年に取扱った異形成および上皮内癌患者 41 例を対象とし, 組織診上での koilocytosis の有無を判定した。次いで細胞診標本の検索が可能であった 26 例につき, Meisels ら³⁾の記述に従って koilocytosis, dyskeratosis, 多核細胞, 兩

Cytological and histopathological study of HPV infection of the uterine cervix

Hajime SUGIMORI¹⁾, M.D., F.I.A.C., Tsuyoshi IWASAKA¹⁾, M.D., Keiko OOTSUKA²⁾, C.T., I.A.C., Atsuko HONDA²⁾, C.T., I.A.C., Junko KOGA²⁾, C.T., I.A.C.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Saga Medical School

²⁾Saga General welfare Society

論文別刷請求先 ☎840-01 佐賀市鍋島町大字鍋島三本杉 佐賀医科大学産婦人科学教室 杉森 甫

昭和 62 年 8 月 22 日受付

昭和 63 年 2 月 26 日受理

染性細胞の出現に関して詳細に検討した(写真1).

III. 成 績

1. 集団検診における koilocytotic atypia の頻度

Koilocytotic atypia は48例(0.06%)に認められた. その年齢分布は30歳代11例(0.06%), 40歳代25例(0.11%), 50歳代10例(0.04%), 60歳代2例(0.02%)であり, 40歳代に最も多かった.

2. 組織標本における koilocytosis の頻度

組織標本における koilocytosis は, 軽度異形成10例中9例(90%), 中等度異形成7例中7例(100%), 高度異形成7例中4例(57%), 上皮内癌17例中1例(6%)であり, 病変が進むにつれて koilocytosis の出現頻度は少なくなっていた.

3. 組織標本と細胞診標本との比較

両者を対比検討し得た26例において細胞診標本上, koilocytosis は6例(23%), dyskeratosis は16例(62%), 多核細胞は13例(50%), 両染性細胞は8例(31%)にそれぞれ認められ, dyskeratosis の出現頻度が最も高かった.

Koilocytosis と dyskeratosis の, 組織標本と細胞診標本上への出現態度について比較検討してみると, 表3に示すように, koilocytosis に関しては4例に, dyskeratosis に関しては9例に不一致がみられた. Koilocytosis の不一致は組織標本には認められるが, 細胞診では発見さ

写真1 HPV感染症の細胞像

A: Koilocyte, B: Dyskeratocyte, ×400

れなかったものであり, dyskeratosis についての不一致例は, 逆に細胞診標本には認められたが組織標本上には認め得なかったものであった.

IV. 考 察

HPV感染症の細胞学的特徴として koilocytosis, dyskeratosis, 多核細胞, 両染性細胞などがあげられており^{3,4,6,8-10)}, 千綿ら²⁾はさらに巨細胞が出現すると述べている. なかでも koilocytosis はその形態が特異であるため, HPV感染症検出の指標として用いられている. 集団検診の細胞診スクリーニング上, HPV感染症の頻度がどの程度あるかについて, 久保田ら⁵⁾は千葉県においては0.18%であったと報告している. 今回のわれわれの成績はこの約1/3の頻度であった. HPV感染症は性交為感染症(sexually transmitted disease)の1つにあげられており, 久保田ら⁵⁾は性風俗の欧米化とともに増加していると述べている. 両者の成績が異なる原因として, 東京都近郊の千葉県と農村の多い佐賀県との地域差によるもの, あるいはわれわれの細胞採取法が綿棒擦過であるために後述の理由により koilocytosis の検出率が低くなっている, などが考えられる.

組織標本において koilocytosis は軽度・中等度異形成

表2 組織標本における koilocytosis の出現頻度

	Koilocytosis		計
	-	+	
軽度異形成	1	9	10
中等度異形成		7	7
高度異形成	3	4	7
上皮内癌	16	1	17
計	20	21	41

表3 組織標本と細胞診標本の比較

組織標本	Koilocytosis		Dyskeratosis	
	-	+	-	+
細胞診標本 -	16	4	10	0
細胞診標本 +	0	6	9	7

表1 Koilocytotic atypia の頻度

年 齢	30~39	40~49	50~59	60~69	70~	計
受診者数	19,302	22,188	26,009	12,963	1,533	81,995
Koilocytotic atypia	11 0.06	25 0.11	10 0.04	2 0.02	0	48 0.06%

写真2 Koilocytosisは左方の高度異形成の部分にはあまり認められないが、右方の軽度異形成の部分には明瞭にかつ広範囲に認められる, $\times 100$

に高率に認められた。同様の傾向は Sato らの報告¹³⁾でも認められている。しかし、同一切片上で上皮内癌の部分には koilocytosis が認められず、これに隣接した中等度異形成の部分に認められた症例もあり、高度異形成や上皮内癌に HPV 感染が少ないとは必ずしもいえない。むしろ、HPV の subtype によって koilocytosis の発現が異なるのではないかと、あるいは、HPV に感染しても koilocytosis という細胞形態における変化を生ずるには、細胞の方にもある程度の分化が起こっている必要があるのではないかと、などの理由が考えられる。この問題の解明には、免疫組織化学的方法による HPV 蛋白^{7,13)}、あるいは in situ hybridization による HPV genome の検出^{11,14)}などの手法を導入する必要がある。

HPV 感染症の細胞診標本で、土岐ら¹⁵⁾は koilocytosis を 58%, dyskeratosis を 36%, condylomatous parabasal cell を 70% に認めたと報告している。本研究は異形成および上皮内癌例について検索したもので全例が HPV 感染症と証明されているわけではないから、koilocytosis や両染色細胞の出現頻度が低かったのはむしろ当然ともいえよう。ただ、組織標本と細胞診標本との不一致例の分布は興味深いものがある。写真3に示すように dyskeratosis は上皮の最表層に位置するのに対し、koilocytosis はむしろ中層域に著明にみられるものが多い。上皮の最表層は組織標本作製時に剝脱することが多いため、dyskeratosis は組織標本で陰性、細胞標本では表層の細胞のみが採取されやすく中層域の細胞は採取されにくいから、koilocytosis は組織標本で陽性、細胞診標本で陰性の不一致が多くみられたと考えられる。この意味で、koilocytosis のみを指標として HPV 感染症をスクリーニングすることは、綿棒擦過による細胞診標本を使用する場合には、かなりの誤陰性を生ずるといふこ

写真3 Koilocytosis は中層から表層にかけての細胞に著明であり、dyskeratosis は最表層の細胞にみられ、かつ一部は剝脱している(矢印), $\times 200$

とを承知しておくべきであろう。スパーテル擦過標本によれば、この欠点はかなり是正される可能性があるが、今後 HPV 感染症の意義についてさらに解明してゆくためには、スクリーニングの方法として細胞診のみならず、DNA hybridization などの新しい手法^{1,12,16)}の併用も考慮する方がよいと思われる。

Summary

HPV (human papilloma virus) infection of the uterine cervix was studied by cytology and histology.

1) In mass screening program of Saga prefecture during 1985~86, 48 cases (0.06%) of koilocytotic atypia were detected from 81,995 smear specimens.

2) Koilocytosis was noticed on histological specimens of 21 out of 41 patients with borderline lesions of the uterine cervix, who were treated at Department of Obstetrics & Gynecology, Saga Medical School. Koilocytosis prevailed more in mild or moderate dysplasia than in severe dysplasia or carcinoma in situ.

3) As cytological manifestation of HPV infection, koilocytosis was far commonly observed in histological section than in cytological specimen, and dyskeratosis was vice versa. This fact suggests that koilocytosis on cytological specimen taken with cotton swab is not sensitive indicator for HPV infection.

文 献

- 1) Burk, R.D., et al. : Human papilloma virus infection of the cervix detected by cervicovaginal lavage and molecular hybridization : Correlation with biopsy results and Papanicolaou smear, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 154 : 982~989, 1986.
- 2) 千綿教夫・他 : 子宮頸部 condyloma acuminatum の細胞診にみられる giant cells について, *日臨細胞誌*, 24 : 632~637, 1985.
- 3) 千綿教夫・他 : 子宮頸部 human papilloma virus 感染症の細胞像と追跡調査, *日臨細胞誌*, 26 : 7~14, 1987.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 久保田浩一・他 : 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, *日臨細胞誌*, 26 : 15~22, 1987.
- 7) Kurman, R.J., et al. : Immunoperoxidase localization of papilloma virus antigens in cervical dysplasia and vulvar condylomas, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 140 : 931~935, 1981.
- 8) Meisels, A., et al. : Condylomatous lesion of the cervix and vagina. 1. Cytologic patterns, *Acta Cytol.*, 20 : 505~509, 1976.
- 9) Meisels, A., et al. : Condylomatous lesion of the cervix. Cytologic colposcopic, and histopathologic study, *Acta Cytol.*, 21 : 379~390, 1977.
- 10) Meisels, A., et al. : Human papillomavirus infection of the cervix. The atypical condyloma, *Acta Cytol.*, 25 : 7~16, 1979.
- 11) Mitao, M., et al. : Human papillomavirus type 16 infection : a morphological spectrum with evidence for late gene expression, *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 5 : 287~296, 1986.
- 12) Neumann, R., et al. : Use of biotinylated DNA probes in screening cell obtained from cervical swabs for human papillomavirus DNA sequences, *Acta Cytol.*, 30 : 603~607, 1986.
- 13) Sato, S., et al. : Sensitivity of koilocytosis, immunocytochemistry, and electron microscopy as compared to DNA hybridization in detecting human papillomavirus in cervical and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia, *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 5 : 297~307, 1986.
- 14) Syrjanen, S., et al. : Human papillomavirus DNA sequences demonstrated by in situ DNA hybridization in serial paraffin-embeddend cervical biopsies, *Arch. Gynecol.*, 239 : 39~48, 1986.
- 15) 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.
- 16) Wagner, D., et al. : Identification of human papillomavirus in cervical swabs by deoxyribonucleic acid in situ hybridization, *Obstet. Gynecol.*, 64 : 767~772, 1984.