原 著

CIS を合併した子宮頸部 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¹⁾, 佐々木研究所付属杏雲堂病院産婦人科²⁾, 久留米大学医学部産婦人科³⁾

千綿 教夫¹⁾ 杉下 匡²⁾ 石田 礼載¹⁾ 今井 博¹⁾
佐藤 伸子¹⁾ 福富 毅¹⁾ 渋谷 賢一³⁾ 天神 美夫²⁾

CIS を合併せる子宮頸部 HPV 感染症で, コルポ診, 細胞診, 組織診の 3 者によって全経過を追跡した 3 例について, 経過中の細胞診所見を検討した. 同時に参考として severe dysplasia を合併せる 4 例を観察した.

1. CIS 例: 年齢は 42~46 歳, 平均 44 歳, 観察期間は最短 4 カ月, 最長 2 年 2 カ月, 平均 1 年 4 カ月, 細胞診で moderate/severe dysplasia と確認された後, 組織診で CIS と診断されるまでの期間は最短 4 カ月, 最長 1 年 8 カ月, 平均 11 カ月であった.

severe dysplasia 例: 年齢は 36~38 歳, 平均 37.3 歳 mild dysplasia より severe dysplasia までの期間は 4 カ月~2 年 3 カ月, 平均 1 年 5 カ月であった.

2. koilocyte の出現は不定であったが, dyskeratocyte は経過中比較的安定して認められた. 2 核, amphophilia, eosinophilic back ground, giant cell などは経過中一定した所見を示さなかった.

3. HPV 感染症単独および mild dysplasia 合併例にしばしば認められる症例毎に経過中特徴的に出現する比較的恒常的な所見は, CIS 合併例ではもはや明瞭には認めることはできなかった. 核の異型転換は経過中と異なりきわめて顕著で, 子宮頸部 HPV 感染症の本質的な病態の変化を細胞診上に予測せしめた.

Key words : Cervix—Human papillomavirus—CIS—Cytology

I. はじめに

HPV の名称については, 1962 年 Melnick⁸⁾ が human papillomavirus, mice polyoma virus (SV 40) の研究中, これらの virus さらに rabbit の papilloma virus の電顕上の類似性に気づき papillomavirus, polyoma virus, vacuolating virus の頭の 2 文字をとって, この 1 群を

papova viridae と命名したことに始まる. その後 provisional committee により papilloma viridae の呼称が提案されたこともあったが, 現在は international committee によって papova viridae に統一されている⁷⁾.

この悪性化が最初に観察されたのは wild cottontail rabbit の Shope papillomavirus (SPV or CRPV) で, domestic rabbit への接種によって生じた papilloma はしばしば悪性化し, ことに化学発癌剤の併用によって悪

Cytological studies on cervical human papillomavirus infection with CIS

Norio CHIWATA, M.D.¹⁾, Tadashi SUGISHITA, M.D.²⁾, Norikoto ISHIDA, M.D.¹⁾, Hiroshi IMAI, M.D.¹⁾, Nobuko SATO, M.D.¹⁾, Takeshi FUKUTOMI, M.D.¹⁾, Kenichi SHIBUYA, M.D.³⁾, Yoshio TENJIN, M.D.²⁾, F.I.A.C.

¹⁾Department of Gynecology, Tokyo Metropolitan Cancer Detection Center

²⁾Department of Gynecology, Kyoundo Hospital, Sasaki Institute

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎157 東京都世田谷区上祖師谷 7-8-6-201 千綿教夫

昭和 62 年 12 月 12 日受付

昭和 63 年 8 月 26 日受理

性化は3倍に増加する。また, Scotland の高原地方および England の北部で頻度の高い牛の食道癌は, 牛の papillomavirus (bovine papillomavirus, BPV) によって生じ, papilloma が持続しその間, 蕨を常食するとき悪性化するといわれる⁵⁾。HPV についても, 最近の組み替え DNA 技術の導入によって頸癌との関連性について新しい研究の展開が進められている。

細胞学的観点よりみると, koilocyte についての Ayre (1949) の論文としての最初の発表以来, 断続的に研究が続けられてきた。Koss (1956) らは koilocyte についての最初の報告においてすでに koilocyte が CIS にしばしば認められることを記載し, 最近の遺伝子工学的手法によって明らかに検証されつつある結果を, 予知的に細胞診断学的所見として観察している。

われわれは子宮頸部 HPV 感染症の時間的推移に係わる若干の知見を報告してきた。今回はその経過中に CIS を発症した3症例について経過に伴う細胞診所見の動態を検討した。

II. 対象および方法

東京都がん検診センターに検診の目的で来所された受診者のうち, 資料, 検体が完全に保管され, コルポ診, 細胞診, 組織診によって子宮頸部 HPV 感染症を確認, 最後に組織診によって CIS と診断された3症例を検索の対象とした。細胞診については2核 koilocyte dyskeratocyte, amphophilia, giant cell, eosinophilic background, metaplastic cell などに注目し, CIS にいたる間の細胞診所見を比較検討した。同時に子宮頸部 HPV 感染症に severe dysplasia を合併した4症例の細胞診所見を参考として観察した。

III. 成績

1. 一般的事項

HPV 感染症経過中に CIS を合併した3例, severe dysplasia を合併した4例は, すべて flat type であった。年齢は severe dysplasia 合併例で, 36~38歳, 平均37.3歳, CIS 例で42~46歳, 平均43.6歳である。観察期間は severe dysplasia 合併例で最短1年11ヵ月, 最長4年2ヵ月, 平均3年2ヵ月, CIS 合併例で最短4ヵ月, 最長2年2ヵ月, 平均1年4ヵ月である。組織診で mild dysplasia と診断された後, 組織診で severe dysplasia と診断されるまでの期間は4ヵ月~2年3ヵ月, 平均1年5ヵ月。組織診で moderate/severe dys-

plasia と確認された後, 組織診で CIS と診断されるまでの期間は, 最短4ヵ月, 最長1年8ヵ月, 平均11ヵ月であった。細胞診回数は severe dysplasia 合併例で8~15回, 平均11回, CIS 合併例で4~11回, 平均7回に及んだ。

2. 症例の経過と細胞診

症例1: O.S. 42歳家婦, 2回経妊2回経産, 昭和58年10月検診の目的で来所。初診時のコルポ診で4時部から1時部にかけて広く中等度の白色上皮を認め, 6時および10時部の biopsy で moderate dysplasia + HPV 感染症と診断された。細胞診上, 顕著な eosinophilia を背景に2核, dyskeratocyte が著明で, koilocyte は不明瞭な形で存在した。核異常細胞は旁基底型細胞 (PBT), 中層型細胞 (IMT) に認められた。

1年8ヵ月後, 明瞭な koilocyte が突然きわめて強調されて出現した。初診時以来同程度を継続していた dyskeratocyte も顕著に増幅した。同時に強い核の異型が PBT, IMT, 少数の表層型細胞 (SFT) に認められた。amphophilia, 2核は消失した。metaplastic cell は初め強く, 経過中しだいに減少し, 最後に再び軽度が増加した。giant cell は同程度に継続した。コルポ診は最初とほぼ同様の所見で, 11時および1時部の biopsy で CIS と診断された (表1, 2, 4, 5, 図1, 2)。

症例2: I.M. 41歳家婦, 昭和51年2月以後昭和53年2月 CIS 発症まで11回の follow-up 検査が実施された。初診より1年4ヵ月間コルポ診細胞診とも毎回 class IIIa, 最後に両者とも IIIb に増悪した。細胞診上2核, dyskeratocyte, giant cell, eosinophilia, metaplastic cell は典型的に, 初診より CIS にいたるまで常に認められたが, koilocyte は不完全な形態で終始した。2核, dyskeratocyte, metaplastic cell は初診1年後より増強し, その1年2ヵ月後の CIS 発症時にはさらに1層増加した。eosinophilia, giant cell, amphophilia は同程度の出現が維持された。初め核異常細胞は IMT, PBT にみられたが, CIS 時には PBT, small cell に核の異型が最も強く出現していた (表2, 4, 5, 図3, 4)。

症例3: 45歳主婦, 検診のため来所, 昭和60年10月 colpo 診細胞診ともに IIIa, 同年11月 colpo 診 IIIa, 細胞診 IIIb, 核異常細胞, 2核, koilocyte, amphophilia, eosinophilic background, giant cell, dyskeratocyte が認められ, ことに2核, koilocyte, dyskeratocyte, metaplastic cell は2回目に増強した。昭和61年1月コルポ診IV, 細胞診IV, biopsy にて CIS と診断された。細胞診上, 明らかな核の異型が PBT, small cell に出現し, HPV 感染症の所見はすべて消失した (表2, 4, 5, 図

表 1 症例 1 の細胞診, コルポ診, 組織診の概要

年 月 日	細胞診	コルポ診	組織診	細 胞 診 所 見						
				koilo- cyte	dyskera- toocyte	ampho- philia	binucle- ation	giant cell	eosinophil- ic back- ground	metapla- stic cell
58.8.10	Ⅲ _a	Ⅲ _b	moderate dysplasia	—	—	+	+	+	+	+
59.2.14	Ⅲ _a	Ⅲ _a		±	—	+	+	+	+	+
7.24	Ⅱ _b	Ⅱ _b		±	+	+	+	+	+	+
60.2.5	Ⅱ	Ⅲ _a		±	—	+	+	+	+	+
5.21	Ⅲ	Ⅲ _a	sever dysplasia + focal CIS	≡	≡	+	+	+	+	+
6.4	Ⅲ _a	Ⅲ _a		≡	≡	+	+	+	—	≡

表 2 CIS 症例の概要

番 号	症 例	年 齢	HPV 感染症 型	細胞診 回 数	観 察 期 間 (年・月)	1 最初の組織診 2 経過中の組織診 3 最後の組織診	moderate/severe dysplasia より CIS までの期間 (年・月)
1	OS	43	flat	6	1・8	1 moderate dysplasia 2 3 CIS	1・8
2	IM	42	flat	11	2・2	1 mild dysplasia 2 severe dysplasia 3 CIS	0・9
3	MA	46	flat	4	0・4	1 moderate dysplasia 2 3 CIS	0・4

表 3 moderate/severe dysplasia 症例の概要

番 号	症 例	年 齢	HPV 感染症 の 型	細胞診 回 数	観 察 期 間 (年・月)	mild dysplasia より severe dys- plasia までの 期間 (年・月)	1 最初の組織診 2 経過中の組織診 3 最後の組織診
1	KF	37	flat	13	4・0	0・4	1 mild dysplasia 2 3 sever dysplasia
2	KK	38	flat	8	2・6	2・3	1 mild dysplasia 2 3 sever dysplasia
3	MK	38	flat	10	1・11	1・7	1 moderate dysplasia 2 3 sever dysplasia
4	AY	36	flat	15	4・2	1・4	1 mild dysplasia 2 sever dysplasia 3 mild dysplasia
5	IS	36	flat	10	2・6		1 sever dysplasia 2 3 mild dysplasia

表 4 CIS 症例経過中の細胞診

症 例 番 号		細 胞 診 所 見						
		koilo- cyte	dyskera- toocyte	ampho- philia	binucle- ation	giant cell	eosinophil- ic back- ground	metapla- stic cell
1	moderate dysplasia 時	+	+	+	+	+	+	≡
	follow-up 時							+
	CIS 時	≡	≡	+	+	+	+	≡
2	severe dysplasia 時	—	+	+	+	+	+	+
	follow-up 時							
	CIS 時	—	≡	+	≡	+	+	≡
3	moderate dysplasia 時	+	—	+	+	+	+	+
	follow-up 時		≡		≡			≡
	CIS 時	—	—	—	—	—	—	+

表 5 CIS 症例の malignant cell

症 例	malignant cell			
	superficial cell type	intermediate cell type	parafasal cell type	small cell
1	+	+	+	+
2	+	+	≡	+
3	+	≡	+	+

図 1 症例 1 の細胞像 (CIS)
小型の細胞にみられた核の異型 図 2 症例 1 の細胞像 (CIS)
koilocyte にみられた核の異型

5, 6).

3. 総 括

細胞診上, koilocyte は severe dysplasia 合併例で初め 2/4 例に認められた. CIS 合併例では moderate/severe dysplasia にとどまる時期に 2/3 例, その後 CIS へ増悪の場合 1 例は消失, 1/3 例のみ引き続いて観察された. dyskeratocyte は severe dysplasia 例, CIS 合併例のいずれも, 経過中比較的安定した細胞診所見として出現していた. 明瞭な amphophilia は severe dysplasia 合併例で 1/4 例, CIS 例 2/3 例, 2 核は dysplasia 例 3/4 例, CIS 例 2/3 例, eosinophilic background はそれぞれ 3/4

例, 2/3 例, metaplastic cell は 7 例の全例に多少の差はあるものの常に認められた (表 4). severe dysplasia の核異常細胞は PBT に明瞭であった. CIS 症例の悪性細胞は主として IMT, PBT にみられ, 症例 1 のみ SFT にも出現した (図 1~6).

以上の severe dysplasia および CIS への増悪を示した子宮頸部 HPV 感染症の経過を通じての細胞診所見を概観すると, 合併症なき, あるいは mild dysplasia 合併の経過中, identically に認められていた症例に特徴的な所見の恒常性は, severe dysplasia, CIS を発生した場合もはや明瞭な形では認めることができなかった. im-

図 3 症例 2 の細胞像 (CIS)

図 5 症例 3 の細胞像 (CIS)
旁基底型細胞にみられた核の異型 図 4 症例 2 の細胞像 (CIS)
2 核にみられた核の異型 図 6 症例 3 の細胞像 (CIS)
化生型細胞にみられた核の異型

mature metaplastic cell をともなった cluster 出現も不定であり metaplastic cell, および immature metaplastic cell に関連すると思われる小型の細胞が時に小 cluster を作りながら主として散在性に存在した. 核の異常は IMT, PBT, immature metaplastic cell とともに小型の細胞にも認められた. なお, dyskeratocyte が疾患の進展時に増幅を示したものは, dysplasia 症例3/4例, CIS 例 2/3 例であった.

IV. 考 察

1. Viral DNA の細胞核内における存在様式について

Polyoma virus は, mouse 細胞に発見され自然宿主に何の障害も起こさないが, hamster への接種によって種類の腫瘍を発生せしめる. simian virus 40 (SV 40) は, アカゲザル腎臓から分離され, 粒子径 45 nm, papova viridae のうち最も研究の進んだ virus である. 自然宿主のアカゲザルでは明らかな病変を起こさないが, ham-

ster に接種後 3~6 カ月で腫瘍を作る. 5.243 塩基対の環状 DNA は全塩基配列が決定されており, 初期遺伝子によって作られる T 抗原の機能が細胞の癌化に関与していると考えられている.

RNA 腫瘍 virus は, 宿主細胞 DNA への組み込みによって悪性転換を引き起こす. DNA 腫瘍 virus においても同様の mechanism が細胞の癌化を起こすものとされている. papova viridae 核内での存在様式は CRPV, BPV などで一般に extrachromosomal (virus-producing) であることが知られている. これらの悪性化した場合, free viral genome としてのみでなく, viral sequence は細胞 DNA の多くの異なった site に integrate (non-virus-producing) されており, polyoma DNA では head-to-tail random repeat に存在しているとされる.

HPV 感染症の場合, Gissmann ら (1980) は HPV 6 についての最初の発表の実験成績のなかで, その DNA が non integrated episomal 状態にあると報告, さらに Dürst, Gissmann (1983) らは, cervical, vulvar and penile cancer で HPV 16 の DNA が extrachromosomal

state にあることを確認した。しかし cancer における viral DNA の細胞 DNA への組み込みの検証にいたらず、HPV 感染症と頸癌との関連の証言にさいして障害となっていた。その後、1984年にいたり Boshart ら (1984) は、頸癌の新しい type 18 の記載の中で、type 18 は宿主細胞 genome 上に integrate しており、1例では tandem repeat の形で存在していたと報告、続いて多くの発表がこれを確認した。

著者ら (1987) は、前回、頸部 HPV 感染症から mild dysplasia 合併までの細胞診による経過追跡において、若干の起伏をとめないながらも所見上の同質性と恒常性が経過を通して認められることを報告した。今回の観察で、severe dysplasia, CIS 発症時には、その細胞診上の連続性からの逸脱が起こり、核の異型が前面に出現し、両局面での所見の明らかな相違が認められた。これら follow-up の細胞診所見の変容は、HPV 感染症の細胞内で生起された本質的な部分における変化を推定せしめるに十分であった。すなわち、子宮頸部 HPV 感染症の感染細胞の viral genome DNA に起こる episomal な状態から integrate の状態にいたる分子レベルでの重大な変換が、その phenotype としての細胞診上の所見に、それまでと異なる paradigm を形成し表現されてきたものとして理解しうるのではなからうかと思われる。

2. atypical condyloma について

1981年 Morin, Meisels ら⁹⁾は peroxydase antiperoxydase technique (PAP 法) の成績発表の category として condyloma with nuclear atypia の項を用いた。同年 Meisels, Corin ら (J. natl. can. inst., 66, 831) は不整形の腫大核をもつ parabasal cell を示し、その lesion を atypical condyloma と名づけ 9.1% が progress, この時の細胞像は invasive keratinizing carcinoma とさえ容易に誤ることがあると記載している。

Crum, Egawa ら (1983)³⁾ は 250 例について、condyloma 単独例, CIN II or III と condyloma 合併例, CIN II or III 単独例の3者がいずれも若年より老年にかけて平行してほぼ直線的に増加傾向を示すことを報告、さらに同年 (Cancer, 51, 2214), cervical condyloma あるいは CIN と明らかに classify できぬ lesion を atypical immature metaplasia (AIM) と名づけ、病理学的所見として 1. uniform basal cell population. 2. minimal nuclear crowding. 3. variable hyperchromatism with a uniform chromatin distribution in a basal cell. 4. preserved polarity. 5. cells with enlarged or multiple nuclei confined to suprabasal area. 6. no abnormal mitosis をあげている。Nyeem (1983)¹⁰⁾ は mild dys-

plasia within cervical condyloma を atypical condyloma と呼び condylomata acuminata with dysplasia ときびしく区別し、significant atypia の明らかな場合のみ dysplasia とするという。この発表の最後の頁に editor は 1983 年 Koss ら 9 名連名の statement を転記して読者の参考に供している。Rubinstein (1984)¹¹⁾ は koilocytotic metaplasia, koilocytotic CIN の名称を用い、これらの cytology による鑑別は容易ではないという。Boon ら (1985, Histopathol., 9, 751) は koilocytotic cervical intraepithelial neoplasia lesion と記述している。Yao S. Fu (1985)¹⁴⁾ は DNA ploidy の分析に atypical immature squamous metaplasia と condyloma with mild dysplasia の分類を用いている。

最近 Saito, Yao S. Fu (1987)¹⁵⁾ らは 101 例の conization の組織標本で CIN (89 例) の 85% に condylomatous change を認め、その 68% は direct contact に位置していたと報告、そのなかで condyloma only を condyloma と atypical condyloma に区分している。また Kock (1987, Act. obst. gyn. Scand. 66, 111) は cervical CIN with condylomatous atypia と表現し、1972 年に比し 1983 年は若年婦人の cervical cancer ことに cervical cancer with condylomatous atypia の増加がみられるといい、Gupta (1987, act. cyt., 31, 387) は HPV only HPV with CIN, CIN only と分けて観察している。

1984 年 international Academy of Cytology (IAC) の terminology committee の chairman Drake⁴⁾ は、6 年間続けられた委員会での討議について、私見と断りつつ次のごとき報告を発表した。最初 IAC が取り決めた CIS の定義は厳格で、その適用は狭いものであった。その後 1973 年 WHO は histological な所見を基準として mild and severe dysplasia を区分した。しかしこのときは組織学的解説にはふれず、1975 年にいって histological classification のなかでこれを取り上げた。真の dysplasia と CIS が histologically には本質的に同質のものであることは広く認められている。しかし実際の適用では診断的 criteria が次第に拡大される結果となり、明確な定義の喪失と個人的主観的要素の導入が引き起こされた。Drake committee の 6 年間の討議の結論は、現在の用語を改めて single comprehensive term に置き換えるには、それ以前に true dysplasia を variety of benign proliferation から区別する多くの diagnostic problem を克服しなければならないということであった。

著者らがこれまでに報告してきたごとく²⁾、子宮頸部

HPV 感染症の長期にわたる経過中には、細胞診断学的にも組織学的にも決して定常的な所見を呈しているものではなく、さらに condyloma-associated dysplasia, dysplasia with condyloma, dysplasia などの差異を常に明らかにすることは必ずしも容易ではない。dysplasia そのものも長年の臨床使用の風化のなかで用語としてのあいまい性が拡大している。

HPV 感染症の複雑多様性に関して、多くの事実が次第に明らかになるにともない種々の呼称が提起された欧米において、臨床の場に多少の困惑と混乱を生じたという背景が1983年の Koss ら9名によって *Act. cytol.* (1983), *Am. j. obst. gynecol.* (1983), *Human pathology* (1983, 14, 202) などに同時に掲載された異例の statement となったものとも推測される。いましばらくは種々の subtype の呼称は研究段階、研究発表での使用にとどめて、第一線臨床の場での混乱を避ける配慮が適当ではなかろうかと思われる。

V. おわりに

子宮頸部 HPV 感染症では、すでによく知られている一連の細胞診所見が出没するが、長期の経過観察においては、しばしば症例を特徴づける1, 2の所見がみられることがある。

Mild dysplasia, CIS を合併するとき、その細胞診所見はそれまでとあまり変化はない。核の異型は化生型旁基底型細胞、それに関連すると思われる小型の細胞に出現することが多い。

Severe dysplasia, CIS の合併においては、子宮頸部 HPV 感染症の細胞診所見は背景に後退し、核の異型が強く全面に顕在化し強調された。子宮頸部 HPV 感染症から mild dysplasia を合併するにいたる間の細胞診所見の大凡の連続性は CIS 発生時には失われ、重大な変化が細胞内に引き起こされたことを予想させた。核の異型は主に中層型細胞、旁基底型細胞、immature metaplastic cell に認められた。子宮頸部 HPV 感染症と dysplasia, CIS 合併時の取扱いについては、用語としての dysplasia の呼称のあいまい性が整理され、HPV 感染症の病態について、なお一層明らかにされるまで、しばらく、dysplasia, CIS の現行の枠組みのなかに子宮頸部 HPV 感染症を定位せしめて対処し、臨床現場の医師一患者関係のなかでの困惑を少なくするよう考慮することも大切ではなかろうかと考えられた。

文献欄には、著者のこれまでの報告(日臨細胞誌 22 (2) 1983, 23 (3) 1984, 24 (4) 1985, 26 (1), 26 (4) 1987) のなかで掲上ずみのものについては、年代の記入のみにとどめて再記を省略した。

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、若林富江、深堀世津子、張堂康司、後藤昭子、佐久間市郎、桐谷 寿、山本久代、柏田美佐子の諸氏に深謝いたします。

Summary

In the present study, cytological examination was performed in 3 cases of cervical papillomavirus (HPV) infection with CIS during the follow-up period.

For comparison, 4 cases of HPV infection with severe dysplasia were observed simultaneously.

1) CIS complicated cases: The age of patients with CIS complicated cervical HPV infection ranged from 42 to 46 years old averaged 44 years old, and the observation was continued for 4 months at shortest to 2 years and 2 months at longest, averaged 1 year and 4 months. After the diagnosis of moderate to severe dysplasia had been established by histological examination, CIS was diagnosed within 4 months at shortest to 1 year and 8 months at longest, 11 months on the average, by histological examination.

Severe dysplasia complicated cases: The age of these patients ranged from 36 to 38 years, averaged 37.3 years old, and the duration elapsed from mild to severe dysplasia was 4 months to 2 years and 3 months, averaged 1 year and 5 months.

2) Koilocytes appeared inconstantly, while dyskeratocyte appeared constantly during the follow-up course. There was no invariable finding during the observation period with regards to amphophilia eosinophilic background, binucleation and giant cell.

3) In CIS complicated cases, relatively identifiable findings which characteristically and frequently appeared in patients with HPV infection alone or those with mild dysplasia complicated HPV infection were no longer observed distinctly. Nuclear atypism (morphological change of nuclei to malignancy) was extremely remarkable, indicating that some significant and intrinsic change must have occurred in such cells as bearing cervical HPV infection. Nuclear atypism was observed mainly in those cells of intermediate type, parabasal type or immature metaplastic type.

文 献

- 1) Birg, F., et al. : State and organization of polyoma virus DNA sequences in transformed rat cell line, *J. virol.*, 29 : 633~648, 1979.
- 2) 千綿教夫・他 : mild dysplasia を合併した human papillomavirus 感染症の細胞像と追跡調査, *日臨細胞誌*, 26 : 559~565, 1987.
- 3) Crum, C.P., Egawa, K., et al. : Human papillomavirus infection of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia, *Gyn. oncol.*, 15 : 88~94, 1983.
- 4) Drake, M. : Nomenclature of precancerous lesions of the uterine cervix, *Act. cytol*, 28 : 527~534, 1984.
- 5) Jarrett, W.F.H., et al. : High incidence area of cattle cancer with a possible interaction between an environmental carcinogen and a papilloma virus, *Nature*, 274 : 215~217, 1978.
- 6) Jenson, A.B., et al. : Immunologic relatedness of papillomaviruses from different species, *JNCL*, 64 : 495~500, 1980.
- 7) Mattheus, R.E.F. : Classification and nomenclature of viruses, *Intervirology*, 17 : 62~63, 1982.
- 8) Melnick, J.L. : Papova virus group, *Science*, 135 : 1128~1130, 1962.
- 9) Morin, C., et al. : Confirmation of the papillomavirus etiology of condylomatous cervix lesions by the peroxidase-antiperoxidase technique, *JNCL*, 66 : 831~835, 1981.
- 10) Nyeem, R., et al. : Condylomata acuminata of the cervix, *Obst. gynecol. survey*, 38 : 498~501, 1983.
- 11) Rubinstein, E. : Koilocytotic metaplasia and intra-epithelial neoplasia of the uterine cervix, *Act. obst. gynecol. scand. suppl.*, 125 : 25~31, 1984.
- 12) Shope, R.E., et al. : Infectious papillomatosis of rabbits, *J. exp. med.*, 58 : 607~624, 1933.
- 13) Stevenes, J.G., et al. : Multiple copies of Shope virus DNA are present in cells of benign and malignant non-producing neoplasms, *J. virol.*, 30 : 891~898, 1979.
- 14) Yao S. FU. : Quantitative morphology, 第26回日本臨床細胞学会総会 招聘講演, 1985.
- 15) Saito, K., Yao S. Fu., et al. : Topographic study of cervical condyloma and intraepithelial neoplasia, *Cancer*, 59 : 2064~2070, 1987.