

子宮頸癌とその前駆病変にたいする単純ヘルペスウイルスの 関与への免疫組織学的研究

岩手医科大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 西谷 巖教授)

窪 田 利 幸

Immunohistological Study on Malignant and Premalignant Lesions of the Uterine Cervix Associated with Herpes Simplex Virus

Toshiyuki KUBOTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University, Morioka

(Director: Prof. Iwao Nishiya)

概要 Herpes Simplex Virus 2型 (以下 HSV-2型と略す) が, cervical cancer の病因の一つとして注目されている。cervical intraepithelial neoplasia の組織材料を HSV-2型抗体を用いて, Peroxidase-antiperoxidase 法にて染色し, 組織内の HSV 抗原の局在について検討した。

(1) control 群の陽性率は 10.3%, mild dysplasia 群 10.7%, moderate dysplasia 群 17.5%, severe dysplasia 群 25.5%, carcinoma in site (以下 CIS と略す) 群 31.3%, cervical cancer 群 41.4% であつた。cervical cancer 群の陽性率は, control, mild dysplasia, moderate dysplasia, および severe dysplasia 群に対して有意差を認めた ($p < 0.01$)。CIS 群の陽性率は, control, および mild dysplasia 群に対して有意差を認めた ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。severe dysplasia 群の陽性率は, control および mild dysplasia 群に対して有意差を認めた ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。

(2) 40歳台の cervical cancer 群の陽性率は, control および mild dysplasia 群に対して有意 ($p < 0.01$) に高率であり, moderate dysplasia および severe dysplasia 群に対しても有意差を認めた ($p < 0.05$)。

50歳台の cervical cancer 群の陽性率は, control, moderate dysplasia 群および mild dysplasia 群に対し有意差 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) を認めた。30歳台の陽性率は 50歳台より有意に高値を示した ($p < 0.05$)。

Synopsis Herpes Simplex Virus 2 (HSV-2) has become the object of public attention as an etiological cause of cervical cancer. Uneven distribution of HSV antigen in tissue was examined by dyeing tissue materials of cervical intraepithelial neoplasia by the method called peroxidase-antiperoxidase using HSV-2 antibody.

(1) The positive rate in the control group was 10.3%, while it was 10.7% in the mild dysplasia group, 17.5% in the moderate dysplasia group, 25.5% in the severe dysplasia group, 31.3% in the carcinoma in situ (CIS) group and 41.4% in the cervical cancer group. The positive rate in the cervical cancer group showed a significant difference from the control, mild dysplasia, moderate dysplasia and severe dysplasia groups ($p < 0.01$). The rate in the CIS group demonstrated a significant difference from the control and mild dysplasia groups ($p < 0.05$, $p < 0.01$). The rate in the severe dysplasia group showed a significant difference from the control and mild dysplasia groups ($p < 0.05$, $p < 0.01$).

(2) The positive rate in the cervical cancer group in patients 40~49 years of age was significantly higher than that in the control and mild dysplasia groups ($p < 0.01$). It also showed a significant difference from the moderate dysplasia and severe dysplasia groups ($p < 0.05$). The rate in the cervical cancer group in patients aged 50~59 years showed a significant difference from the control, moderate dysplasia and mild dysplasia groups ($p < 0.05$, $p < 0.01$). The positive rate in patients aged 30~39 years was significantly higher than that in patients aged 50~59 years ($p < 0.05$).

Key words: Cervical intraepithelial neoplasia • Peroxidase-antiperoxidase stain • Herpes Simplex Virus

結 言

子宮頸部扁平上皮癌発生に関する risk factor

には種々のものがあげられているが, 血清学的, 疫学的調査の結果, Herpes Simplex Virus 2 型

(HSV-2型と略す)が病因の一つとして注目されている。その理由としては、1) 子宮頸部扁平上皮癌患者血清中の HSV-2型に対する中和抗体が正常人に比較して高い¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、2) HSV-2型産生初期蛋白抗原が、子宮頸部扁平上皮癌患者血清と特異的に反応する²⁾⁵⁾¹⁹⁾、3) 子宮頸部扁平上皮癌組織に DNA-DNA hybridization により 2 型ウイルス DNA の fragment のとり込みがある¹⁰⁾ことなどがあげられる。

また、細胞診における急性 HSV 感染発見率は、0.02%から3.3%であり、急性 HSV 感染細胞を有する患者を follow up した結果、子宮頸部に組織学的に異型上皮が多数検出された¹⁴⁾、との報告がある。しかし、HSV-2型と子宮頸部扁平上皮癌との関係を、その癌化過程に従って段階をおって血清学的・細胞学的に検討した報告は少なく、さらに HSV-2型と cervical intraepithelial neoplasia (以下 CIN と略す)についての免疫組織化学的観察による比較は、ほとんど報告がない。そこで、子宮頸部扁平上皮癌およびその前癌病変と見做されている異形成 (dysplasia) を対象に、子宮頸部の組織材料を HSV-2型抗体を用いて Peroxidase-antiperoxidase 法 (以下 PAP 法と略す) によつて染色し、組織内の単純ヘルペスウイルス抗原の局在について検討したので報告する。

研究材料および研究方法

1. HSV と抗血清

1) 使用したウイルスおよび培養細胞

HSV-1 型は FH 株を、また HSV-2 型は UW-268 株を使用した。

細胞は、ミドリザル腎由来の継代細胞である Vero 細胞を使用した。

2) 抗血清

HSV-2 型 (UW-268 株) の $10^{5.5}$ TICD 50/0.1ml を 1 回 1ml ずつウサギの耳静脈に接種し、これを、毎週 1 回ずつ 6 回行い、その 2 週間後に全採血を行った。血清は 56°C、30 分間で非働化し、-20°C 以下に保存した。

PAP 染色の特異性の検討のための材料として、HSV-1 型感染 Vero 細胞、HSV-2 型感染 Vero 細胞、非感染 Vero 細胞および HSV-2 型感染ヒト脳

表 1 Biopsies and excised materials obtained from various lesions of the cervix

group	No.
control	58
mild dysplasia	215
moderate dysplasia	80
severe dysplasia	47
CIS	32
cervical cancer	58

組織標本 (USA DAKO Corporation) を用いた。また、抗血清として抗 HSV-2 型ウサギ血清 (UW-268 株) および抗 HSV-2 型ウサギ血清 (USA DAKO Corporation) を使用した。

2. 材料

研究材料 (表 1) は、岩手医科大学病院産婦人科・岩手県立中央病院産婦人科および岩手県対がん協会において採取した子宮頸部組織である。control 群は、子宮頸部は正常であることを確かめた筋腫症例の摘出子宮 58 例である。

実験群は、mild dysplasia 群 215 例、moderate dysplasia 群 80 例、severe dysplasia 群 47 例、CIS 群 32 例、cervical cancer 群 58 例の計 490 例である。子宮頸部組織は、採取後ただちに 10% 緩衝ホルマリン液 (pH 7.2~7.4) で固定し、7 日以内にパラフィン包埋し、2~3 μ m の薄切切片を作製した。これらの組織は、下記の方法で HSV-2 型抗体を用いて PAP 染色を行つた。また、その一部は、ヘマトキシリン・エオジン染色後組織学的検索に供した。

3. PAP 染色

組織標本および HSV-2 型感染ヒト脳組織標本は、脱パラフィン後キシロール、アルコールを経て Tris buffered saline によつて処理した。培養細胞は、冷アセトン固定後に処理を行つた。それぞれ以下の方法によつて染色した。

(1) 3% H_2O_2 室温 10 分間処理し、洗浄後 5% 正常ブタ血清を室温 20 分間反応させた。

(2) 300 倍希釈抗 HSV-2 型ウサギ血清を室温 3 時間反応させ、洗浄後 30 倍希釈抗ウサギ IgG ブタ血清を室温 20 分間反応させた。

(3) 200 倍希釈 PAP 溶液を室温 20 分間反応させた。

(4) AEC (3-amino-9-ethylcarbazole)-H₂O₂ 溶液で10分間染色した。

(5) マイヤー・ヘマトキシリン溶液で5分間染色したのち流水で15分間洗浄後グリセリンゼリーによって封入した。

成 績

1. 特異性の検討

まず、染色の特異性を確認するため、抗血清と培養細胞およびHSV-2型感染ヒト脳組織標本(DAKO)との反応を見た結果は、写真1～6のごとくである。HSV-2型感染Vero細胞(UW-268株)と抗HSV-2型ウサギ血清(UW-268株)との反応は、Vero細胞の細胞質が赤褐色にビマン性に濃染する所見が認められ、また、HSV-2型感染Vero細胞(UW-268株)およびHSV-1型感染Vero細胞(FH株)と抗HSV-2型ウサギ血清(DAKO)との反応においても同様の所見が確かめられた。

しかし、非感染Vero細胞は、抗HSV-2型ウサギ血清(DAKO)により染色されなかつた。以上のことから、抗HSV-2型ウサギ血清(DAKO)は、HSV-2型のみならず、HSV-1型感染細胞とも反応することが明らかにされた。組織標本では、HSV-2型感染ヒト脳組織標本(DAKO)の神経細胞は、抗HSV-2型ウサギ血清(UW-268株)、抗HSV-2型ウサギ血清(DAKO)により細胞質が赤褐色にビマン性・顆粒状に濃染され、両抗血清による染色性の差は認められなかつた。以上の結果より、抗HSV-2型ウサギ血清(DAKO)は、組織標本において細胞内の抗原のみと反応することを確認し、

表2 Results of PAP staining on cervical specimens for HSV-antigen

	No.	positive cases	positive rate (%)
control	58	6	10.3
mild dysplasia	215	23	10.7
moderate dysplasia	80	14	17.5
severe dysplasia	47	12	25.5
CIS	32	10	31.3
cervical cancer	58	24	41.4

細胞質がビマン性・顆粒状に濃染する場合をHSV抗原陽性としてもよいことを確かめたので、以下の検討を行った。

2. 研究症例の年齢分布

cervical cancer群は、各年代に分布しているが、その他の群は40歳台が中心となつている。しかし、年代分布に統計的有意差は認めなかつた(Kruskal-WallisのH検定)。

3. HSV抗原PAP染色陽性例および陽性率

研究対象例のPAP染色陽性例数および陽性率を表2、陽性所見を写真7～9に示した。統計的有意差は χ^2 検定を用いた。cervical cancer群はCIS群に対して有意差は認めなかつたが、control群、mild dysplasia群、moderate dysplasia群およびsevere dysplasia群に対し有意差($p<0.01$)を認めた。CIS群は、moderate dysplasia群およびsevere dysplasia群に対して有意差を認めなかつた。

表3 Positive rate of PAP staining on cervical tissues for HSV-antigen

group age	control	mild dysplasia	moderate dysplasia	severe dysplasia	CIS	cervical cancer	Total
30~39	1/5 (20.0)	5/25 (20.0)	6/23 (26.1)	6/16 (37.5)	2/4 (50.0)	6/11 (54.5)	26/84 (31.0)
40~49	5/40 (12.5)	13/91 (14.3)	8/39 (20.5)	4/21 (19.0)	6/22 (27.3)	8/16 (50.0)	44/229 (19.2)
50~59	0/10 (0)	3/75 (4.0)	0/12 (0)	1/8 (12.5)	1/4 (25.0)	6/18 (33.3)	11/127 (8.7)
60~69	0/3 (0)	2/24 (8.3)	0/6 (0)	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	4/13 (30.8)	8/50 (16.0)
Total	6/58	23/215	14/80	12/47	10/32	24/58	89/490

つたが, control 群および mild dysplasia 群に対してそれぞれ有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) に高かった. severe dysplasia 群は, moderate dysplasia 群に対して有意差を認めなかったが, control 群および mild dysplasia 群に対してそれぞれ有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) に高かった. 一方, control 群, mild dysplasia 群, および moderate dysplasia 群は, それぞれの間に有意差を認めなかった. このように, 抗原陽性率は, 子宮頸部扁平上皮病変の段階的上昇につれて高くなるという結果をえた.

4. 年齢・階級別にみた HSV 抗原 PAP 染色陽性率

年齢・階級別にみた PAP 染色陽性率を表 3 に示した. 30歳台および60歳台においては, 各群間の HSV 抗原陽性率に有意差を認めなかったが, 40歳台では, cervical cancer 群の HSV 抗原陽性率は, control および mild dysplasia 群 ($p < 0.01$), また moderate dysplasia および severe dysplasia 群 ($p < 0.05$) と比較して有意に高かった. 50歳台についてみると, cervical cancer 群は, control および moderate dysplasia 群 ($p < 0.05$), また mild dysplasia 群 ($p < 0.01$) と比較して有意に高かった. 年代別に HSV 抗原陽性婦人の総数を比較してみると, 30歳台の陽性率は, 50歳台の陽性率より有意 ($p < 0.05$) に高かった.

考 案

HSV と子宮頸部扁平上皮癌との関連性については, 子宮頸部細胞診にかかわる報告¹⁵⁾¹⁶⁾, 血清学的検索による報告⁴⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾, HSV-2型初期蛋白抗原に関する報告²⁾⁵⁾⁶⁾¹⁹⁾, あるいは, 免疫組織化学的検索よりみた報告⁸⁾⁹⁾などがある.

1. 子宮頸部細胞診標本の所見

まず, 子宮頸部細胞診において, HSV 感染時にみられる形態学的所見の特徴のうち, 核内封入体が検出される頻度は0.02%から3.3%におよんでいる.

Naib et al.¹⁵⁾によれば, HSV 感染細胞の変化は, 急性期の7日以内には, 子宮頸部からの細胞標本と病理組織所見とが一致しているが, その後は形態学的に発見することは不可能になると報告している. われわれの検索症例は, いずれも組織

学的細胞学的に急性感染の所見を認めなかった. これまで HSV 感染症例を follow up した報告は少ないが, Naib et al.¹⁵⁾によれば, 1年後の組織標本を検討した結果, 多数の dysplasia が発見され, HSV 感染年齢と CIN 発生年齢との間に lag time があることから HSV 感染と CIN の相関を報告している. 一方, Ng et al.¹⁶⁾は, HSV 感染90症例を1年から5年間にわたり細胞診によつて follow up した結果, 6.7%に dysplasia を発見したが, その後2年以内に正常に復したことから HSV 感染と CIN との間には関係がないと報告している. 細胞診によつて多数の HSV の感染症例を長期間 follow up した報告はなく現在 HSV 感染と CIN の発生との相関を直ちに結論づけることはできない.

2. 血清学的検討

一般に, HSV 感染または, HSV に対する抗体保有の血清学的診断には微量中和法が用いられる. HSV に対する抗体価は, HSV-1型と HSV-2型に抗原性の交叉現象がみられるため Rawls の式により HSV-2型特異抗体を算出することから検討されている. 1968年 Rawls et al.¹⁷⁾が, 子宮頸部扁平上皮癌患者血清中の HSV-2型抗体保有率が, 正常人と比較して高いことを報告して以来, HSV-2型と CIN との関係が血清学的に検討されてきた. Rawls et al.¹⁸⁾は, さらに米国黒人の HSV-2型抗体保有率は, 正常人22%, CIS 35%, cervical cancer 78%であり, 正常人と cervical cancer 群との間に有意な差があることを報告している.

椎名⁴⁾は, 岩手県における HSV-2型抗体保有率は, 正常人12.5%, CIS 20%, cervical cancer 39.5%と正常人と cervical cancer 群の間に有意差を認めることを明らかにした. 一方, Kawana et al.¹¹⁾によれば, HSV-2型抗体保有率は, 正常人71%, cervical cancer 74%であり, HSV 感染と子宮頸部扁平上皮癌との間に関係はないと報告している. Kessler¹²⁾は, HSV-2型抗体保有率について, これまでの報告を検討した結果, 米国においては, 黒人が白人よりも抗体保有率が高く, しかも, 他の国民より高いという結果をえている.

1986年11月

窪 田

2061

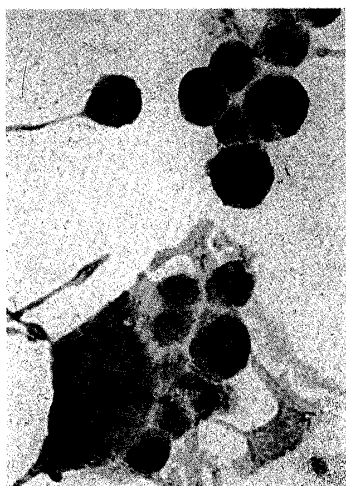


写真 1
(PAP 染色×400)



写真 2
(PAP 染色×400)



写真 3
(PAP 染色×400)

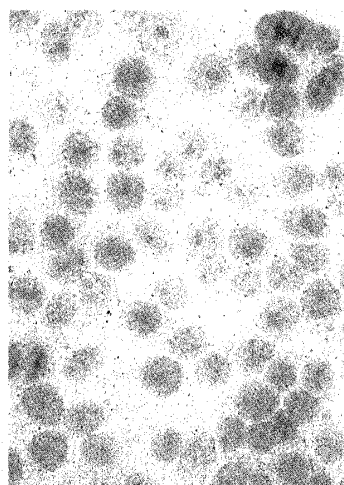


写真 4
(PAP 染色×400)

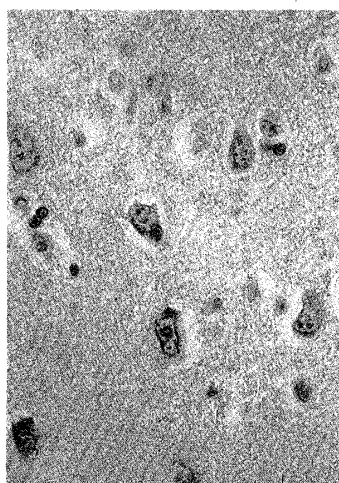


写真 5
(PAP 染色×400)

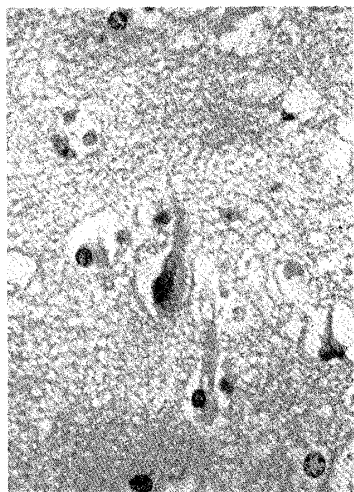


写真 6
(PAP 染色×400)

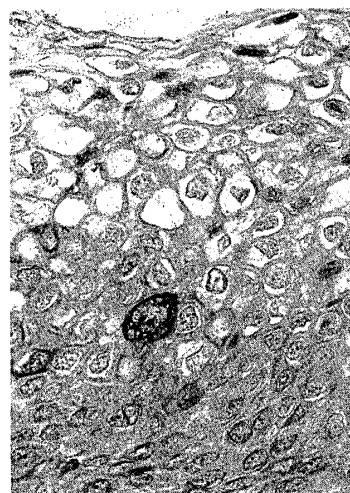


写真 7
(PAP 染色×400)

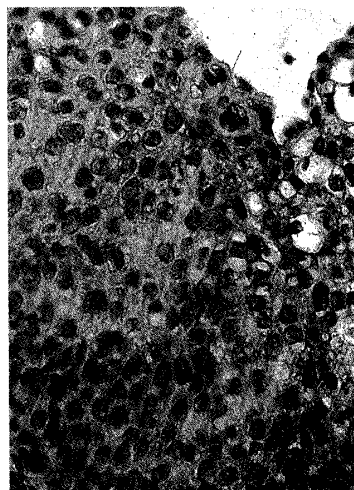


写真 8
(PAP 染色×400)

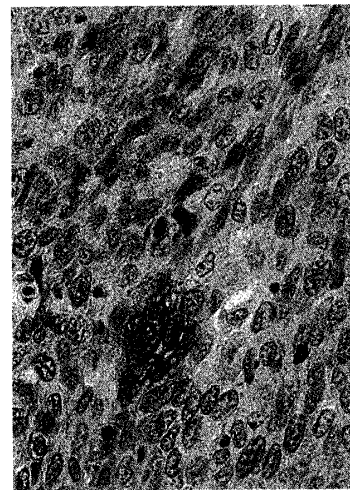


写真 9
(PAP 染色×400)

東洋人に対する調査では、正常人と子宮頸部扁平上皮癌患者との間には差がなく、HSV-2型抗体保有率と子宮頸部扁平上皮癌との間にも明らかな結論はえられていない。

3. HSV-2型初期蛋白抗原の検討

1970年 Tarro et al.¹⁹⁾は、HSV-2型の産生する感染初期蛋白質が、子宮頸部扁平上皮癌患者血清と特異的に反応することを報告して以来広く検討されている。Aurelian et al.⁵⁾は、初期蛋白抗体保有率を微量的補体結合反応で測定した結果、control 0%から14%, cervical atypia 35%, CIS 73%, cervical cancer 89%。さらに伊東²⁾は、RIA法で検索したところ、control 6%, CIS 16%, cervical cancer 66%, と HSV-2型感染と子宮頸部扁平上皮癌との間に免疫学的関連性があると報告した。さらに1981年 Aurelian et al.⁶⁾は、多数の報告を検討した結果から、子宮頸部扁平上皮癌患者血清中の HSV-2型初期蛋白抗体保有率は、正常人より高いという結論をえた。子宮頸部扁平上皮癌と HSV との関係を HSV-2型初期蛋白抗原からみると、否定的な見解はえられなかった。

4. 免疫組織化学的検討

ウイルス感染症における免疫組織化学的検索は、感染臓器の病理組織所見とウイルス抗原の局在とを対応させるため非常に有効な手段となる。1977年 Benjamin⁷⁾は HSV に感染した子宮頸部粘膜細胞に抗 HSV-1型および2型血清を用いた間接酵素抗体法を応用した結果、偽陰性はほとんどなかったと報告した。Dreesman et al.⁹⁾は、間接酵素抗体法で検討したところ、control 0%, severe dysplasia 30%, CIS および cervical cancer 40%, Cabral et al.⁸⁾は、間接蛍光抗体法で検討したところ、herpes cervicitis 100%, severe dysplasia 31%, CIS 29%および cervical cancer 41%が陽性であったと報告している。牧野³⁾は、間接蛍光抗体法、間接酵素抗体法および PAP 法によつて HSV 感染組織および培養細胞を抗 HSV-2型血清と反応させ比較検討した結果、PAP 法の検出感度が高く、とくに、ホルマリン固定組織標本における HSV 抗原の局在の検出に適していることを明らかにしている。その陽性部位につ

いて、Dreesman et al.⁹⁾は、核周囲および細胞質に認めたと報告しているが、われわれの症例でも細胞質に認められた。

このことは、HSV が細胞質に侵入、脱衣し、放出された DNA が核内に入り親ウイルスと同じ DNA を複製するが、その後は侵入とは逆の経路で核外に出ていくためウイルス抗原は、細胞質のみに残り、この部が染色されるものと思われる。免疫組織化学的反応では、HSV-1型および2型がいずれも染色されることは、Benjamin⁷⁾が報告し、われわれの症例も同様であり、病理組織中の HSV の発見・診断に有効ではあるが、HSV-1型、2型の区別は甚だ困難であることがわかった。免疫組織化学的検討より HSV 感染と CIN の関連性を認めた報告は多く、病変が悪性化するにつれて HSV 感染率が高くなることは、CIN 発生の一つの因子と考えられる。

以上まとめてみると、血清学的検査法において、米国黒人は、われわれの調査した岩手県人と比較して、control, cervical cancer 症例とも HSV-2型抗体保有率は高くなっているが、免疫組織化学的には、cervical cancer 症例の陽性率を比較してみると、ほぼ一致していた。この理由としては、避妊の手段が異なっていることがあげられる。石浜¹⁾によれば、わが国では約80%がコンドームを使用しているのに対して、米国のそれは、甚だ低い。このため米国、とくに黒人の場合には性器感染の機会が多く、血清抗 HSV-2型抗体保有率が高くなっていると思われる。cervical cancer 症例における免疫組織化学的方法による陽性率がおおよそ40%に達しているのは、HSV が、発癌因子の一つとなつている可能性を示している。30歳台婦人の PAP 染色陽性率が50歳台のそれよりも高いのは、性生活環境、複雑な sex partner などの問題とわれ、30歳台婦人における各群の陽性率は有意差を認めないが、40歳台・50歳台になると有意差を認めるようになるのは、若年時の HSV 感染が、子宮頸部に何らかの変化を起こさせ、その変化により CIN が発生するものと推測させられる。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を頂いた西谷 巖教授に深く感謝いたします。終始直接の御指導・御校閲を頂

いた利部輝雄助教授に心から謝意を表しますとともに、御助力を頂いた細菌学川名林治教授に謝意を表します。

本論文の要旨は、Fifth World Congress of International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (Tokyo) で発表した。

写真説明

写真1 抗 HSV-2型ウサギ血清(UW-268株)と HSV-2 型感染 Vero 細胞 (UW-268株) との反応

写真2 抗 HSV-2型ウサギ血清 (DAKO) と HSV-2 型感染 Vero 細胞 (UW-268株) との反応

写真3 抗 HSV-2型ウサギ血清 (DAKO) と HSV-1 型感染 Vero 細胞 (FH 株) との反応

写真4 抗 HSV-2型ウサギ血清 (DAKO) と非感染 Vero 細胞との反応

写真5 抗 HSV-2型ウサギ血清(UW-268株)と HSV-2 感染ヒト脳組織標本 (DAKO) との反応

写真6 抗 HSV-2型ウサギ血清 (DAKO) と HSV-2 型感染ヒト脳組織標本 (DAKO) との反応

写真7 抗 HSV-2型ウサギ血清(DAKO)と dysplasia 例との反応

写真8 抗 HSV-2型ウサギ血清 (DAKO) と CIS 例との反応

写真9 抗 HSV-2型ウサギ血清 (DAKO) と cervical cancer 例との反応

文 献

1. 石浜淳美：Family Planning Note 家族計画の保健指導。家族計画各論，61，HATO 書房，東京，1985。
2. 伊東久夫：子宮頸部扁平上皮癌と2型ヘルペスウイルス初期タンパク抗原との関連性について。慶応医学，55：331，1978。
3. 牧野正人，宮杜牧人，佐藤成大，川名林治，西尾泰徳，加藤良平，矢川寛一：酵素抗体法によるホルマリン固定パラフィン包埋切片での単純ヘルペスウイルス抗原の検索。臨床とウイルス，10：138，1982。
4. 椎名和彦：子宮頸癌とヘルペスウイルス感染子宮頸癌患者中のヘルペスウイルスの血清疫学的研究。岩手医誌，31：247，1979。
5. Aurelian, L., Davis, H.J. and Julian, C.G.: Herpesvirus type 2 induced, tumorspecific antigen in cervical carcinoma. Amer. J. Epid., 98: 1, 1973.
6. Aurelian, L., Kessler, I.I., Rosenshein, N.B. and Barbour, G.: Viruses and gynecologic cancer: Herpesvirus protein (ICP 10/AG-4), a cervical tumor antigen that fulfills the criteria for a marker of carcinogenicity. Cancer, 48: 455, 1981.
7. Benjamin, D.R.: Use of immunoperoxidase

- for rapid diagnosis of mucocutaneous herpes simplex virus infection. J. Clin. Microbiol., 6: 571, 1977.
 8. Cabral, C.A., Fry, D., Cabral, F.M., Lumpkin, C., Mercer, L. and Goplerud, D.: A herpesvirus antigen in human premalignant and malignant cervical biopsies and explants. Am. J. Obstet. Gynecol., 145: 79, 1983.
 9. Dreesman, G.R., Burek, J., Adam, A., Kaufman, R.H., Melnick, J.L., Powell, K.L. and Purifoy, D.J.M.: Expression of herpesvirus-induced antigens in human cervical cancer. Nature, 283: 591, 1980.
 10. Frenkel, N., Roizman, B., Cassai, E. and Nahmias, A.: A DNA fragment of herpes simplex 2 and its transcription in human cervical cancer tissue. Proc. Nat. Acad. Sci., 69: 3784, 1972.
 11. Kawana, T., Yoshino, K. and Kasamatsu, T.: Estimation of specific antibody to type 2 herpes simplex virus among patients with carcinoma of the uterine cervix. Gann, 65: 439, 1974.
 12. Kessler, L.L.: Perspectives on the epidemiology of cervical cancer with special reference to the herpesvirus hypothesis. Cancer Research, 34: 1091, 1974.
 13. Naib, Z.M., Nahmias, A.J. and Josey, W.E.: Cytology and histopathology of cervical herpes simplex infection. Cancer, 19: 1026, 1966.
 14. Naib, Z.M., Nahmias, A.J., Josey, W.E. and Kramer, J.H.: Genital herpetic infection association with cervical dysplasia and carcinoma. Cancer, 23: 940, 1969.
 15. Naib, Z.M., Nahmias, A.J., Josey, W.E. and Zaki, S.A.: Relation of cyto-histopathology of genital herpes virus infection to cervical anaplasia. Cancer Research, 33: 1452, 1973.
 16. Ng, A.B.P., Reagan, J.W. and Yen, S.S.C.: Herpes genitalis clinical and cytopathologic experience with 256 patients. Obstet. Gynecol., 36: 645, 1970.
 17. Rawls, W.E., Tompkins, W.A.F., Figueroa, M. E. and Melnick, J.L.: Herpesvirus type 2: Association with carcinoma of the cervix. Science, 16: 1255, 1968.
 18. Rawls, W.E., Tompkins, W.A.F. and Melnick, J.L.: The association of herpesvirus type 2 and carcinoma of the uterine cervix. Amer. J. Epid., 89: 547, 1969.
 19. Tarro, G. and Sabin, A.B.: Virus-specific, labile, nonvirion antigen in herpesvirus-infected cells. Pro. Natl. Acad. Sci., 65: 753, 1970.
- (特別掲載 No. 6009 昭61・7・8 受付)