

診 療

子宮頸部上皮内癌を発症した無症候性 HIV キャリア邦人女性の一例

熊本大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 岡村 均教授)

片渕 秀隆 大竹 秀幸 荒金 太 岡村 均

島根医科大学産科婦人科学教室 (主任: 宮崎康二教授)

宮崎 康二

愛媛大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 伊藤昌春教授)

伊藤 昌春

熊本大学医学部附属病院輸血部

松下 修三

A Case of Asymptomatic HIV Carrier Japanese Woman Associated with
Carcinoma in Situ of the Uterine Cervix

Hidetaka KATABUCHI, Hideyuki OHTAKE, Futoshi ARAKANE and Hitoshi OKAMURA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto
(Director : Prof. Hitoshi Okamura)

Kohji MIYAZAKI
Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane Medical University, Shimane
(Director : Prof. Kohji Miyazaki)

Masaharu ITO
Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime University School of Medicine, Ehime
(Director : Prof. Masaharu Ito)

Shuzo MATSUSHITA
Blood Transfusion Service Department, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto

Key words: Uterine cervix • Carcinoma in situ • Asymptomatic HIV carrier

緒 言

Human immunodeficiency virus(HIV)-1感染の陽性者は陰性者に比べて human papilloma virus(HPV)の感染率が有意に高く、後天性免疫不全症候群(AIDS)患者では子宮頸部上皮内腫瘍 cervical intraepithelial neoplasia (CIN)の合併頻度が高いことが欧米で報告されている¹⁾。そして、米国 Centers for Disease Control (CDC)は、1993年に AIDS に関する最新の診断基準を発表し、CD4+細胞に関する条件のほかに、肺結核や反復性肺炎と共に婦人科疾患である浸潤型子宮頸癌を AIDS の指標疾患として位置付けた²⁾。本邦ではこの診断基準はいまだ採用されるに至っていない

いが、欧米での AIDS と子宮頸癌との関連性についての研究が進むなか、本邦でも HIV の無症候性キャリア asymptomatic carrier, AIDS 関連症候群や AIDS 患者が急増しつつあり、これらに伴い今後婦人科学的に対応を要する症例の増加が予想される。

今回われわれは、HIV の無症候性キャリアの30代の女性に子宮頸部上皮内癌を併発し、円錐切除術を施行した症例を経験したので、その治療前後5年余にわたる臨床経過と免疫能の推移を中心に報告する。

症 例

症例は34歳の未婚妊婦人で、婦人科学的に特筆

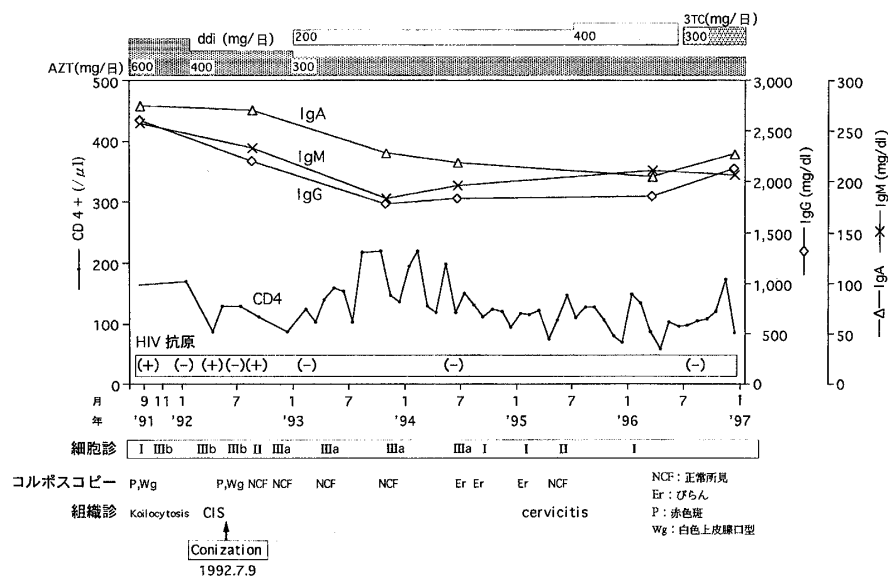


図1 免疫学的パラメーターの推移ならびに HIV 感染に対する治療経過

すべき症状はない。月経歴として、初経13歳、月経周期は28日型で整順、経血量は中等量、経時障害は軽度の下腹部痛である。初交年齢は25歳で、輸血の既往歴はない。家族歴では、父親が肝癌のため51歳で死亡している。

現病歴：25歳で日本人男性と結婚し、その後離婚している。32歳の頃から外国人男性との交際があったが、sexual partner は前夫を含めてこの2人のみであった。前夫のその後の検査で HIV 感染はなかったが、先の外国人男性の HIV 感染の有無については確認できなかった。

30歳の時に不正性器出血にて近医産婦人科を受診し、子宮腔部びらんを指摘されたが、細胞診および組織診にて異常はみられなかった。34歳の時、献血を行った際に HIV 感染が判明した。後日その告知を受け、HIV 感染に関する精査を目的として、熊本大学医学部附属病院第2内科を受診し、無症候性 HIV キャリアの診断を受けた。血中の CD4+細胞数は136/μl(正常：約600~1,000/μl)、その全リンパ球数に占める割合は19.4%(正常：36~58%)と両者ともに低値を示し、ジドブジン(AZT)600mg/日の内服を開始した(図1)。1991年10月、婦人科領域における悪性疾患の併発の有無を検索するために、当科を紹介され受診した。双合診にて特に異常は認められず、子宮腔部および子宮内膜の細胞診検査にて各々クラス I、

陰性であったが、コルポスコピーにて赤色斑が確認された。また、子宮腔部より採取した分泌物を用いた HPV DNA のドットプロット法による検査では弱陽性であった。その3週間後に行った子宮腔部の細胞診検査ではクラス IIIb が認められ、koilocytosis を伴っていた。1992年6月に施行した同部の細胞診でクラス IIIb、コルポスコピー下の生検にて上皮内癌が認められ、同年7月1日、手術療法を目的に当科に入院となった。

入院時、身長165.0cm、体重51.0kg、体温36.1℃、脈拍72/分、血圧120/60mmHgで、理学的に特に異常はみられなかった。血液一般ならびに血液生化学に異常値は認められず、血清学的梅毒検査陰性、HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性で、SCC 抗原および CEA は正常範囲であった。EIA 法による HIV 抗原の検査は陽性で、血中の CD4+細胞数は131/μlと低値であったが、IgG 2,206mg/dl(正常：950~1,950mg/dl)、IgA 272mg/dl(正常：80~440mg/dl)、IgM 233mg/dl(正常：60~280mg/dl)と IgG のみが軽度の上昇を示していた(図1)。7月9日、子宮頸部の電気円錐切除術を行った(写真1)。当院での HIV 感染者の手術は本例が最初であったことから、中央手術部の医師および看護婦と2次感染を予防するための協議を重ねたうえで行った。術後の摘出標本の8分割切片の病理組織学的検査でも上皮内癌の診断が

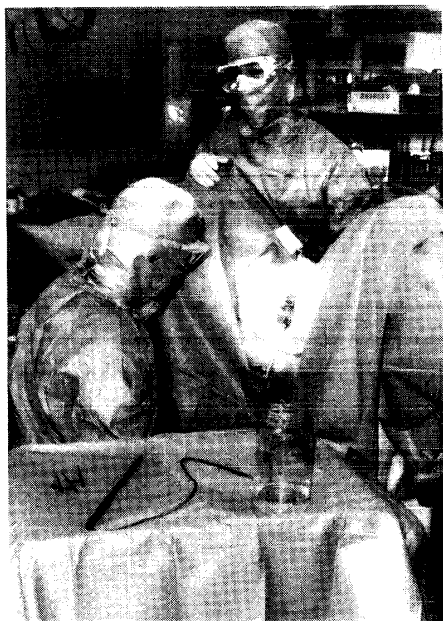


写真1 手術中写真

術者および介助者は、マスク付きのディスポーザブルガウンを使用、ゴーグル・手袋・足袋を着用し、血液による汚染から防護した。血液に汚染された器械は、術者が直接台へ返却し、針刺し事故などの防止に努めた。

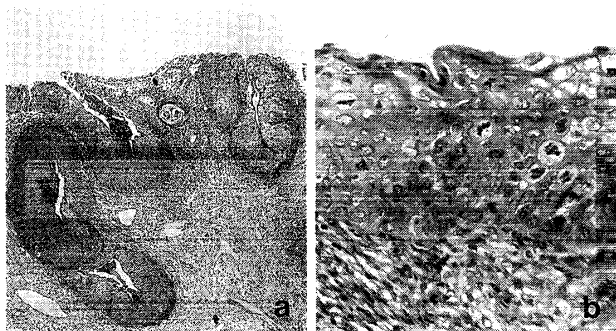


写真2 摘出標本の病理組織学的所見

子宮頸部の重層扁平上皮および化生扁平上皮の全層が異型細胞で置換され、層形成と極性を欠如する(a)。異型細胞には koilocytosis を伴い、核分裂像も全層に散見される(b)。

ヘマトキシリン-エオジン染色 ×25(a), ×100(b)。

得られた(写真2)。その後、外来にて定期的に経過観察を行っているが、子宮腔部細胞診にて1992年12月よりクラスⅢa, 1994年10月よりクラスⅠあるいはⅡで、コルポスコピーでは異常所見は認められていない(図1)。その後もCD4+細胞数は低値を示し、1993年1月よりジデオキシイノシン(ddi)200mg/日+AZT 300mg/日の併用療法、

1996年7月からAZT 300mg/日+ラミブジン(3TC)300mg/日を行い、他の悪性腫瘍や日和見感染は認められず、現在AIDS発症に至っていない。

考 案

AIDSの本態はレトロウイルスに属するHIV-1が免疫系の要であるCD4+細胞に感染しこれを破壊することであるが、その結果として種々の感染症や新生物が発症することが明らかとなってきた。このことから、米国のCDCは、1981年のAIDSに関する最初の定義に続いて、3度の改定を行っている。その最新の1993年の分類では、CD4+細胞に関する分類と共に臨床的指標が示されている²⁾。その中で、婦人科学的には、HIVに起因する疾患として、腔カンジダ症、骨盤内感染症や子宮頸部の異形成が含まれ、AIDSの指標疾患として、浸潤型子宮頸癌が挙げられている。AIDSに罹患した患者の約40%に悪性疾患が発症し³⁾、Kaposi肉腫と非Hodgkin型リンパ腫は疫学的に増加が示されている¹⁾。しかし、浸潤型子宮頸癌については、むしろその発症が低下するという報告¹⁾もみられ、いまだ議論のあるところである。その一方で、CINの合併頻度がAIDS患者に増加していること¹⁾は概ね見解の一致するところである。このように欧米でのAIDSに関する臨床が蓄積されるなか、本邦では、1994年に川名が初めてHIV感染と子宮頸部異形成の関連を今日の話題として提供している現状で⁴⁾、今回の症例はわれわれが渉猟する限りでは、邦人女性として最初の子宮頸部上皮内癌を発症した無症候性HIVキャリア症例である。

子宮頸癌の発癌過程を解明するうえで、HIV感染がもたらす免疫異常状態にあるCINあるいは子宮頸癌の病理を追求することは大きな意義がある。まず、免疫抑制あるいは不全状態が子宮頸癌の発症を助長する可能性が考えられる。これは、免疫抑制剤が投与されている臓器移植患者⁵⁾や生理的に免疫能が抑制されている妊婦⁶⁾で同様の傾向がみられることから支持される。また、HIV感染婦人では陰性婦人に比較して有意にHPVの感染率が高いことが示されている一方⁷⁾、子宮頸部

の扁平上皮内に局在する免疫担当細胞のひとつである Langerhans 細胞が逆に HIV 感染婦人で少ないことも報告されている⁸⁾。さらに, HIV 自身の癌化への直接の関与も可能性として挙げられるが, HIV 由来の Tat が HPV 16 の転写を促進することが報告されている⁹⁾。

HIV キャリアや AIDS 患者にみられる CIN を診断する際, 子宮腔部細胞診検査で偽陰性が多いことが報告され¹⁰⁾, 同時にコルポスコピーの使用が勧められている。われわれの今回の症例でも, 初回の細胞診ではクラス I であったにもかかわらず, コルポスコピーにて異常が認められ, その3週間後の細胞診でクラス IIIb であった。また, Maiman et al. は, HIV 感染陽性婦人の子宮頸部の病変は急激に進行し, 諸治療に対し抵抗性を示し, 再発率が高いことを報告している¹¹⁾。彼らは, CD4+細胞の状態がその予後を左右することを指摘しているが, 子宮頸癌では一般に臨床進行期の進行と共に CD4+細胞が減少し, 再発症例ではさらにその減少がみられることを示したわれわれの過去の報告¹²⁾と符合する。このことは, CIN や子宮頸癌の症例では, 個々の症例の治療や予後を検討する際に HIV の感染の有無を検索する必要性を示唆している。因に, 熊本大学医学部附属病院の産科婦人科では, 1990年から子宮頸癌患者を含めた入院患者に対し同意を得たうえで HIV-1 に対する抗体の血清学的検査を行っているが, 現在まで本症例を除いて陽性者はみられず, その観点に立った検討は現在のところ不可能である。AIDS の発症を遅延させる薬物の新しい開発や, 日本でも最近認可された AIDS への遺伝子治療の導入¹³⁾で患者の延命が期待されるなか, 無症候性キャリアを含めたすべての HIV 感染者の内科学的な免疫能の把握と共に婦人科学的な定期的観察が必要であろう。

本論文の要旨は, 第46回日本産科婦人科学会学術講演会(1994年4月11日, 東京都)にて発表した。

文 献

1. Rabkin CS. Epidemiology of AIDS-related malignancies. *Curr Opin Oncol* 1994; 6: 492—496
2. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults (No. RR-17). *MMWR* 1992; 41: 1—19
3. Peters BS, Beck EJ, Coleman DG, Wadsworth MJH, McGuinness O, Harris JRW, Pinching AJ. Changing disease patterns in patients with AIDS in a referral center in the United Kingdom: The changing face of AIDS. *BMJ* 1991; 302: 203—207
4. 川名 尚. エイズと子宮頸癌—HIV 感染と子宮頸部異形成—. 産婦人科の実践 1994; 43: 1723—1727
5. Porreco R, Penn I, Droegemueller W, Greer B, Makowski E. Gynecologic malignancies in immunosuppressed organ homograft recipients. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 359—364
6. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomavirus in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer* 1987; 40: 198—201
7. Feingold AR, Vermund SH, Burk RD, Kelley KF, Schrager LK, Schreiber K, Munk G, Friedland GH, Klein RS. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 896—903
8. Spinillo A, Tenti P, Zappatore R, De Seta F, Silini E, Guaschino S. Langerhans' cell counts and cervical intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 210—213
9. Vernon SD, Hart CE, Reeves WC, Icenogle JP. The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription. *Virus Res* 1993; 27: 133—145
10. Maiman M, Tarricone N, Vieira J, Suarez J, Serur E, Boyce JG. Colposcopic evaluation of human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 84—88
11. Maiman M, Fruchter RG, Guy L, Cutthill S, Levine P, Serur E. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 402—406
12. Miyazaki K, Mizutani H, Katabuchi H, Fukuma K, Fujisaki S, Okamura H. Activated (HLA-DR+) T-lymphocyte subsets in cervical carcinoma and effects of radiotherapy and immunotherapy with sifoziran on cell-mediated immunity and survival. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 412—420
13. 松下修三. HIV 感染の遺伝子治療. 現代医療 1997; 29: 315—319
(No. 7850 平9・4・3受付)