

子宮頸部良性～軽度異形成病変におけるヒトパピローマ ウイルス感染の診断と経過観察成績

順天堂大学医学部産婦人科学教室

鈴木 正明 古堅 善亮 宇津野 博 高田 道夫

Diagnosis and Follow up Study of Human Papillomavirus Infection in Benign Epithelium and Mild Dysplasia of the Uterine Cervix

Masaaki SUZUKI, Yoshiaki FURUGEN, Hiroshi UTSUNO
and Michio TAKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo

概要 Southern blot 法により子宮頸部から HPV DNA が検出され、組織学的に良性～軽度異形成病変を認めた症例について、子宮頸部 HPV 感染のスクリーニング法としての細胞診(koilocytosis)、コルポスコピー診および dot blot (ViraPap™, ViraType™) 法の有用性、さらに、これら病変における HPV DNA の推移について検討した。

1) 子宮頸部より HPV DNA が検出されたもののうち、細胞診 (koilocytosis)、コルポスコピー診、dot blot 法により子宮頸部 HPV 感染を推定させる所見の出現状況は、それぞれ14/46 (30.4%)、30/46 (65.2%)、35/46 (76.1%) であった。2) HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35型に属さない不明型では dot blot 法が陰性で細胞診 (koilocytosis)、コルポスコピー診で HPV 感染が疑われたものが3/6 (50.0%) 認められた。3) 子宮頸部に HPV DNA が検出された46例のコルポスコピー所見の内訳は HPV 感染の定型像30例 (wart type 5例, flat type 25例)、非定型像6例 (flat typeのみ)、正常所見10例であった。4) 組織学的に1年間、良性病変のままに推移した例では HPV 型別に関係なく3～6カ月後に HPV DNA の陰性化を認めた。また初診時に、軽度異形成であり、その後1年間不変であった high risk group における HPV DNA の推移は1年後に陰性化した2例と比較的持続して認められた2例とに区別された。5) 良性病変より早期に発癌した例(HPV31型)や軽度より中等度異形成に進行した例(HPV16型)では HPV DNA が持続して検出された。

以上の成績から子宮頸部良性～軽度異形成病変における HPV 感染のスクリーニングには dot blot 法の有用性が示唆されるが不明型もあるため細胞診、コルポスコピー診を併用する必要があると考えられる。またとくに high risk group において HPV DNA が持続して認められる例では宿主の反応効果に差異があるものの、長期の経過観察が重要である。

Synopsis In this study, we evaluated the sensitivity of cytology, colposcopy and the dot blot method (Vira Pap™, Vira Type™) for the screening of HPV infection in benign epithelium and mild dysplasia of the uterine cervix, and then investigated subsequent changes in HPV DNA in the lesion.

The HPV infection detection rates for cytology, colposcopy and the dot blot method were 14/46 (30.4%), 30/46 (65.2%) and 35/46 (76.1%), respectively. Cases where HPV DNA was negative with the dot blot method but HPV infection was suspected with cytologic and colposcopic examination were 3/6 (50.0%) in the undigestive type except for HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33 and 35. HPV DNA disappeared after 3～6 months in persistent cases with histologically benign epithelium in the one year follow-up. In persistent cases of mild dysplasia followed up histologically for one year from the time of the first visit showed differences between negative and positive cases of HPV DNA after 1 year. In 2 progressive cases (HPV 31 and 16 types) HPV DNA in the cervix was detected continuously.

We consider that the dot blot technique is a valuable method for identifying human papillomavirus infection. However, detection of undigestive HPV types by the dot blot method was poor.

Therefore, the joint use of cytology, colposcopy and the dot blot method seems to be a valuable screening technique. Individual variations in the clinical course of the high risk group appear to reflect profound differences in the effectiveness of host responses. Therefore, cases where continuous HPV DNA was observed in the high risk groups should be followed up for a long period.

Key words: Human papillomavirus • Uterine cervix • Dysplasia • Colposcopy • DNA hybridization

緒 言

疫学的調査により sexually transmitted disease (以下 STD と略す) は、子宮頸癌の病因として重要な位置を占めていることが指摘されている⁷⁾。単純ヘルペスウイルス 2 型感染は、この因子の一つとして、まず注目された。しかしながら現状では、このウイルス感染は補助因子の一つとしてのみ関連するのではないかと考えられるようになった¹⁹⁾。一方、性器 human papillomavirus (以下 HPV と略す) 感染は 1971 年 Oriel¹³⁾ などにより STD として取り扱う必要のあることが報告されたが、HPV の cell culture system が困難であったため、そのウイルス感染としての性格が十分には解明されていながつた。1976 年 Meisels et al.¹¹⁾ は子宮頸部病変における koilocytotic atypia として知られている変化が HPV による感染の結果であることを示し、多くの子宮頸部の前癌病変が HPV 感染と関連のある可能性を提唱した。さらに、その後、分子生物学の進歩により子宮頸部の HPV 感染と発癌との関連性が多くの報告者により示唆されるようになった¹⁶⁾。

子宮頸部から検出される HPV 型には 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35 型などが報告されている⁸⁾。これらのうち 6, 11 型は、いわゆる尖圭コンジローマや軽度異形成などに主に認められ、発癌に関して比較的関連の少ない low risk group のものであり、16, 18, 31, 33, 35 型は高度異形成、上皮内癌、浸潤癌に主として認められ、発癌と関連のある high risk group に属すると考えられている⁸⁾。またこれら low risk group の HPV DNA はエピゾームの状態で存在し、high risk group の HPV 16 型は高度異形成、子宮頸癌組織中で大部分が宿主 DNA に組み込まれた状態で存在すると述べられている¹⁰⁾¹⁶⁾。しかしながら最近になつて、これら high risk group の HPV 型が組織診などで異形成の認められない子宮頸部の良性病変にも存在している事実が明らかになつた¹⁰⁾¹²⁾。しかしながら、これら子宮頸部 HPV 感染の個々の女性での自然史は十分には解明されていない。そこで今回 Southern blot hybridization により HPV DNA が検出されたもののうち、組織診で子宮頸

部良性～軽度異形成病変を認めた症例について、子宮頸部 HPV 感染の診断法としての細胞診 (koilocytosis)、コルポスコピー診および dot blot hybridization (ViraPapTM, ViraTypeTM) の有用性、さらに、これら病変について HPV DNA の推移をその組織像と併せて検討した。

対象および方法

1. 対象

対象は当科の癌検診外来、STD 外来を受診した患者のうち、子宮頸部の組織学的検索により良性～軽度異形成病変を認めた非妊娠例 112 例、妊娠合併例 5 例である。非妊娠例で初診時に Southern blot 法により子宮頸部から HPV DNA が検出された症例は 46 例であり、その組織診所見の内訳は慢性頸管炎 10 例、慢性頸炎+扁平上皮化生 17 例、子宮頸部コンジローマ (warty atypia) 5 例および軽度異形成 14 例である。さらに、その年齢別内訳は 10 歳代が 4 例 (8.7%)、20 歳代が 24 例 (52.2%)、30 歳代が 12 例 (26.1%) および 40 歳代が 6 例 (13.0%) である。

2. 細胞診、コルポスコピー診

細胞診における子宮頸部 HPV 感染の検索は今回、定型的な koilocytosis (koilocytotic atypia) を認めたものとした。また、コルポスコピーによる検索では Reid et al.¹⁴⁾ の分類に従い、異型腺開口様変化 (異型腺開口とまではいかないが正常腺開口部よりも周囲の白色上皮の変化が強い状態)³⁾ を追加して判定した。つまり、コルポスコピー診における子宮頸部 HPV 感染の定型像は 1) 定期的な warty atypia を認めるもの、2) flat type では酢酸加工後の白色上皮のうち、表面の色調が snow white、病変の厚みが thin で外方への不整を認めるもの。また外方への不整を認めなくとも、白色上皮 (snow-white, thin, thick) に nondilated hairpinlike capillary loops or capillary arcades や異型腺開口様変化を示したものである。

一方、flat type でも従来より定義されている赤点斑、モザイク (definite punctation and mosaic)¹⁴⁾ に白色上皮の外方への不整を認めない症例は非定型像として除外した。

3. HPV DNA の検索

1) Southern blot hybridization

検体組織からのDNA抽出は細切後、10mM Tris-HCl(pH8.0)/10mM EDTA/100mM NaCl/2% SDS/2% N-Lauroylsarcosine Sodium Salt/Proteinase K (1mg/ml) 中で37°C, 14~16時間処理した。次にフェノール抽出を行い、エタノールで沈殿させてDNAを回収した。さらに抽出DNAは10 μ gを制限酵素 Pst 1 (5U/ μ g) で消化し、1%アガロースで電気泳動後ナイロンメンブレンにサザントランスファーした。またナイロンメンブレンは10 \times Denhardt's 溶液/6 \times SSC/1% SDS/50 μ g/ml Poly (A)/50 μ g/ml キャリアーDNAの溶液中で42°C, 5時間プレハイブリダイゼーション後、50%ホルムアミド/6 \times SSC/1% SDS/50mM Na₃PO₄バッファー (pH7.0) の溶液で42°C, 15~18時間ハイブリダイゼーションを行った。なお、DNAプローブ(HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35型の混合プローブ)はニックトランスレーションにより³²P 標識したものを使用した(比活性; 4 \times 10 dpm/ μ g)。ナイロンメンブレンは0.1 \times SSC/1% SDS 中で室温にて30分間1回, 65°Cで30分間2回洗浄を行った後、-70°Cでオートラジオグラフィーを行った。

2) Dot blot hybridization (ViraPapTM, ViraTypeTM, 東レ)

ViraPapTM法はHPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35型のプローブが混合されており、これらHPV型が認められた場合X線フィルム上にトレースされる。一方、ViraTypeTM法はViraPapTM法を改良し、子宮頸部の発癌にたいして low risk group と考えられている6, 11型, high risk group のうち頻度の多い16, 18型, 最近明らかにされたタイプである31, 33, 35型の三つの群に型別するものである⁴⁾⁵⁾。その測定手順は図1に示した。

4. 経過観察の方法

非妊娠46例については、細胞診, コルポスコピー診を3カ月ごとに、組織診は3~6カ月ごとに施行した。また、HPV DNAの検索は初診時 Southern blot 法, dot blot 法 (ViraPapTM 27例, ViraTypeTM 19例)を全例に行い、そのうち22例に関して3カ月, 6カ月, 1年後に dot blot 法

- 1) コレクションチューブに検体調整試薬2滴加える (DNA可溶化)
- ↓
- 2) 37°C, 1時間加温 (細胞破壊)
- ↓
- 3) コレクションチューブから450 μ lを取り、これに検体希釈液2mlを加える (DNA変性)
- ↓
- 4) 6/11, 16/18, 31/33/35の各々のナイロンメンブレンに800 μ lずつスポットする
- ↓
- 5) 各々のメンブレン専用トレイに入れる
- ↓
- 6) プレハイブリダイゼーション試薬5mlを各々のメンブレンに加え、60°C, 30分間インキュベーション
- ↓
- 7) プレハイブリダイゼーション試薬除去後、ハイブリダイゼーション試薬を加え、60°C, 2時間インキュベーション
- ↓
- 8) 洗浄用緩衝液1で各々を3回洗浄
- ↓
- 9) RNase 試薬を加え、37°C, 15分間インキュベーション
- ↓
- 10) 洗浄用緩衝液2で各々を60°Cにて5回洗浄
- ↓
- 11) メンブレン乾燥後、X線フィルムに重ね、増感紙ではさみカセットに入れる
- ↓
- 12) -70°CでX線フィルムを感光する

図1 ViraTypeTM測定方法

(ViraPapTM 7例, ViraTypeTM 15例)を施行した。不明型2例については6カ月~1年後に Southern blot 法を追加した。さらに妊娠5例については初期, 中期, 後期, 産褥3カ月後に、それぞれ細胞診, コルポスコピー診, dot blot 法 (ViraTypeTM)を行い、HPV DNA陽性例に Southern blot 法でHPVの型別の同定を施行した。

成 績

1. 各種検査法を用いた子宮頸部良性~軽度異形成病変におけるHPV感染の検索成績

Southern blot 法でHPV DNAが検出された46例のうち、細胞診 (koilocytosis), コルポスコピー診, dot blot 法における子宮頸部HPV感染検索の結果、感染を推定させる所見の出現状況はそれぞれ14/46 (30.4%), 30/46 (65.2%), 35/46 (76.1%)であった。また、HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35型以外の不明型では dot blot 法が

陰性で細胞診 (koilocytosis), コルポスコピー診で HPV 感染が疑われたものが3/6 (50.0%) に認められた (表1).

2. 子宮頸部良性～軽度異形成病変における Southern blot 法と dot blot 法の HPV DNA の検出成績の比較

Southern blot 法陽性例における dot blot 法陽性頻度 (sensitivity) は35/46 (76.1%) であり Southern blot 法陰性例における dot blot 法陰性頻度 (specificity) は61/66 (92.4%) であつた. また Southern blot 法陽性, dot blot 法陰性の11例中6例は HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35型以外の不明型であつた (表2).

3. 子宮頸部良性～軽度異形成病変における HPV 感染のコルポスコピー所見

子宮頸部に HPV DNA が検出された46例のコルポスコピー所見の内訳は HPV 感染の定型像30例 (warty atypia 5例, flat type 25例), 非定型像6例 (flat type のみ), 正常所見10例であつた. これら flat type 31例 (定型像25例, 非定型像6例) のコルポスコピー所見は表3, 4に示した.

4. 子宮頸部良性病変における HPV DNA の経過観察成績

1) 非妊娠例 (表5)

表1 各種検査法を用いた子宮頸部良性～軽度異形成病変における HPV 感染の検出成績

HPV type (Southern blot method)	Cytology (koilocytosis)	Colposcopy	dot blot method (ViraPap™, ViraType™)
6/11	8/19 (42.1)	14/19 (73.7)	16/19 (84.2)
16/18	3/13 (23.1)	7/13 (53.8)	11/13 (84.6)
31/33/35	0/5 (0)	3/5 (60.0)	5/5 (100)
Unclassified	3/9 (33.3)	6/9 (66.7)	3/9 (33.3)
Total	14/46 (30.4)	30/46 (65.2)	35/46 (76.1)

表2 子宮頸部良性～軽度異形成病変における Southern blot 法と dot blot 法の HPV DNA 検出成績の比較

	dot blot hybridization (ViraPap™, ViraType™)	
	+	-
Southern blot hybridization	+	35
	-	5
		11
		61

sensitivity 35/46=76.1%, specificity 61/66=92.4%

子宮頸部の発癌にたいして low risk group と考えられている6, 11型の HPV DNA 陽性頻度は3カ月後で4/7 (57.1%) に減少し6カ月以後には全例が陰性化した. 一方, high risk group と考えられている16, 31型のうち, 5/7 (71.4%) は3カ月後には HPV DNA が陰性化した. HPV DNA が6カ月後まで持続して検出された2例のうち1例は上皮内癌となつた. なお, HPV DNA の消失を認めた症例において, コルポスコピー診における病変部の消失は HPV DNA の消失よりも遅れる傾向が認められた.

2) 妊娠例 (表6)

症例1は妊娠初期に, 症例2, 4は妊娠初期, 中期に HPV DNA は検出されなかつたが, いずれも妊娠後期に検出された. 一方, 症例3は妊娠初期, 中期に HPV DNA が検出されたが後期に陰性化した. また全例とも産褥3カ月後には HPV DNA が検出されなかつた.

表3 子宮頸部良性～軽度異形成病変における HPV 感染のコルポスコピー所見 (flat type). 酢酸加工後の白色上皮の変化.

コルポスコピー所見	HPV 型				合計 (n=31)
	6/11 (n=11)	16/18 (n=9)	31/33/35 (n=4)	型不明 (n=7)	
表面の色調					
snow-white	10	5	3	6	24
gray-white	1	2	1	1	5
病変の厚み					
thin	10	4	2	6	22
thick	1	3	2	1	7
外方への不整					
satellite lesion (+)	3	1	0	2	6
satellite lesion (-)	3	4	2	3	12

表4 子宮頸部良性～軽度異形成病変における HPV 感染のコルポスコピー所見 (flat type). 血管・腺の変化.

コルポスコピー所見	HPV 型				合計 (n=31)
	6/11 (n=11)	16/18 (n=9)	31/33/35 (n=4)	型不明 (n=7)	
nondilated hairpinlike					
a) capillary loops or capillary arcades	5	2	0	2	9
b) 異型腺開口様変化	1	2	1	1	5
a)+b)	2	1	1	1	5
c) definite punctation and mosaic	1	3	2	1	7

表5 子宮頸部良性病変における HPV DNA の経過観察成績。非妊娠例。

症例	外陰コンジローマ合併	HPV型	HPV DNA の推移				組織学的推移 1年後
			初診	3カ月後	6カ月後	1年後	
1	-	6	+	-	-	-	不変
2	+	6	+	-	-	-	〃
3	+	6	+	+	-	-	〃
4	+	11	+	+	-	-	〃
5	+	11	+	+	-	-	〃
6	+	11	+	+	-	-	〃
7	+	11	-	-	+	-	〃
8	-	16	+	-	-	-	〃
9	-	16	+	-	-	-	〃
10	+	16	+	-	-	-	〃
11	-	16	+	-	-	-	〃
12	-	31	+	-	-	-	〃
13	-	31	+	+	+	-	〃
14	-	31	+	+	+ → CIS	手術	進行
15	+	不明	-	-	+(S)	-(S)	不変

(S): Southern blot 法

表6 子宮頸部良性病変における HPV DNA の経過観察成績。妊娠例。

症例	外陰コンジローマ合併	HPV型	HPV DNA の推移			
			妊娠8 〜 12週	妊娠22 〜 24週	妊娠34 〜 36週	産褥 (3 カ月後)
1	+	6	-	+	+	-
2	+	11	-	-	+	-
3	+	16	+	+	-	-
4	+	16	-	-	+	-

5. 子宮頸部軽度異形成病変における HPV DNA の経過観察成績 (表7)

low risk group でも細胞性免疫能が低下していた例 (症例2) や妊娠合併例 (症例3) では HPV DNA が持続して認められた。high risk group のうち組織学的所見が進行した症例4では HPV DNA が持続して認められ、組織学的に不変であった例においては HPV DNA が1年後に陰性化した症例5, 6と、持続して認められた症例7, 8とに区別された。

考 察

子宮頸部 HPV 感染の推移を感染部位の組織像

表7 子宮頸部軽度異形成病変における HPV DNA の経過観察成績

症例	外陰コンジローマ合併	合併症	HPV型	HPV DNA の推移				組織学的推移 1年後
				初診	3カ月後	6カ月後	1年後	
1	-	なし	6	+	+	-	-	退行 (squamous metaplasia)
2	+	SLE 細胞免疫能低下	6	+	+	+	+	不変
3	+	妊娠	6	+	+	+	-(産褥)	不変
4	-	なし	16	+	-	+	+	進行 (moderate dysplasia)
5	-	なし	16	+	+	-	-	不変
6	+	なし	16	+	+	+	-	不変
7	+	なし	16	+	-	+	+	不変
8	-	なし	不明	+(S)			+(S)	不変

(S): Southern blot 法

の推移と併せて検討するためには、まず子宮頸部良性～軽度異形成病変における HPV 感染をスクリーニングする必要がある。細胞診に関する今回の成績では HPV DNA が検出されたもののうち HPV 感染の形態学的変化である koilocytosis の出現は14/46 (30.4%) と低頻度であった。また筆者らが以前にも報告³⁾したように細胞診における経過観察中での koilocytosis は出没を繰り返す傾向があり、細胞診 (koilocytosis) のみでは子宮頸部 HPV 感染を見逃す恐れがある。また HPV 型別に koilocytosis の出現頻度をみると、high risk group よりも low risk group に高い傾向が認められたが、組織像では low risk group と high risk group 間に差が認められず、今後さらに症例を加え検討する必要がある。コルポスコピー所見において HPV 感染の定型的所見と考えられている像は30/46 (65.2%) と細胞診に比較して高頻度であった。Schneider et al.¹⁵⁾も filter in situ hybridization によつて HPV DNA が検出され、細胞診により異形成を認めえなかつた症例のうち、細胞診により HPV 感染を疑いえた症例は23/150 (15.3%) であり、一方、コルポスコピー所見では104/150 (69.3%) であつたと報告している。このように子宮頸部 HPV 感染のスクリーニング検査としてのコルポスコピーは細胞診と比較して有用であるが、病変を認めない例が10/

46 (21.7%), 非定型像を示す例が6/46 (13.0%) もあり HPV 感染を確定する方法とは言えない。

子宮頸部 HPV 感染を確実に診断するためには HPV DNA を検出する必要がある。その検出法として Southern blot hybridization が現在最も信頼できる方法であるが、手間がかかり、臨床レベルへの応用は困難である。その点、最近開発された dot blot hybridization を利用した HPV DNA 検出キット ViraPap™(東レ)²⁾、その改良型で HPV を 6/11, 16/18, 31/33/35 の 3 群に型別可能である ViraType™(東レ)⁴⁾ は、剝離細胞により HPV DNA の検出ができるばかりでなく、比較的多数の検体処理が可能であり、Southern blot 法との比較成績でも感度、特異性ともに良好であり、子宮頸部 HPV 感染のスクリーニング法として有用である。注意すべき点として、子宮頸部 HPV 感染には HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35 型以外の、いわゆる不明の型が存在することである。これら不明型における dot blot 法による検出率は 33.3% であり、dot blot 法陰性でも細胞診、コルポスコピー診で HPV 感染を疑う例もなくはない。このような現状において子宮頸部 HPV 感染のスクリーニングを dot blot 法のみ reliant ことなく細胞診所見、コルポスコピー所見も参考にしながら HPV DNA の再検を心がける必要がある。

子宮頸部良性～軽度異形成病変における HPV 感染のコルポスコピーのうち flat type に関しては従来より定義されている赤点斑、モザイク (definite punctation and mosaic) に白色上皮の外方への不整を認めない症例を非定型像として今回 HPV 感染の基準から除外したが、今後これらの病変も HPV 感染、とくに high risk group の感染を積極的に疑う必要があると思われる。また、筆者らが経験した異型腺開口様変化は flat type のうち 10/31 (32.3%) に認められ、コルポスコピーによる HPV 感染のスクリーニングに役立つと考えられ、さらに症例をふやして検討していきたい。

子宮頸部病変における warty atypia は外陰部病変では比較的再発傾向を示すのに反して、症例の一部を除いて比較的短期間に縮小から消失する

傾向がみられた。このことは部位別に HPV に対する宿主の反応性の相違が存在することを示唆している。また、今回の HPV DNA 陽性子宮頸部病変における warty atypia は、すべて 6, 11 型であり、high risk group の HPV 型では、すべて flat type であった。一方、外陰部病変では low risk, high risk group とともに warty atypia と考えられている。つまり HPV の型によっても部位特異性による形態学的差異を生じる可能性もあり、HPV 感染の自然史を考えるうえで興味深い。

組織学的に 1 年間、異形成を認めない病変における HPV DNA の推移をみると、発癌に対して low risk group と考えられている HPV 6, 11 型では外陰コンジローマの再発に伴う再感染と思われる 1 例を除き、6 カ月以後はすべて陰性化した。また high risk group と考えられている 16, 31 型では、1 例 (症例 13) を除き 3 カ月以後すべて陰性化した。このように組織学的に良性病変より進行しない例では HPV の型に関係なく比較的早期に HPV DNA が陰性化することが示唆された。一方、良性病変が早期に発癌した例や軽度異形成が 1 年後に中等度異形成に進行した例では HPV DNA が持続して認められた。つまり子宮頸部の発癌過程に high risk group の HPV 持続感染が重要な要因であることが推定された。しかしながら high risk group の HPV 持続感染例が 1 年間の経過のなかで、すべて進行するわけではなく、宿主の反応効果に差異のあることが想定された。なお今回の検討では low risk group の HPV 6, 11 型検出例の組織像で進行した例はなかつたが、初診時に HPV 6, 11 型を認めた症例の経過観察中に上皮内癌に進行したものが全体の HPV 型別による癌化例の 18% に認められたとする報告¹⁷⁾もある。この報告からは HPV 6, 11 型の感染が 16, 18 型などの high risk group の感染を誘導すると言う。つまり low risk group を誘導因子として関係づける可能性も考えられ、HPV 6, 11 型においても長期の経過観察が必要であると思われる。今後、癌化した症例と種々の癌遺伝子との関係⁹⁾ および進行例、不変例および退行例における細胞性免疫能との関連性を追及していく必要がある

と考えられる。

妊婦の子宮頸部 HPV 感染についてみると、妊娠初期あるいは中期に HPV DNA が陰性で後期に陽性化し産褥期を過ぎて再度、陰性化する例もあった。このことは細胞採取の問題もあるにはあるが妊娠中に細胞性免疫能が低下するためであるとも考えられ、産道感染を検討する際に注意すべき点であると思われる。子宮頸部良性～軽度異形成病変において、HPV DNA の推移はコルポスコピーにおける病変部の消失より比較的早期に陰性化する傾向が認められた点については、dot blot 法の感度以下の HPV DNA が存在する可能性も否定できない。したがって、今後 polymerase chain reaction (PCR)¹⁸⁾を使用した検討も必要である。

本論文の要旨は第1回日本性感染症学会、第18回日本婦人科病理・コルポスコピー学会において発表した。

文 献

1. 羽倉 明, 湯通堂満寿男, 川名 尚, 吉川 裕: ヒトパピローマウイルスと癌. 代謝, 22: 751, 1985.
2. 石 和久, 川島 徹, 宇津野博, 鈴木正明, 高田道夫, 上河内孝行, 中村春次, 斎藤 督: 人子宮頸部パピローマウイルス感染検出における Dot Blot (ViraPap) 法と Southern Blot 法の比較検討について. 臨床病理, 37: 73, 1988.
3. 鈴木正明, 古堅善亮, 宇津野博, 高田道夫: 外陰尖圭コンジローマ合併子宮頸部 HPV 病変の follow up 成績. 日臨細胞誌, 28: 478, 1989.
4. 鈴木正明, 古堅善亮, 宇津野博, 高田道夫, 石 和久, 斎藤 督, 中村春次: HPV DNA 検出キット Vira Type™ (Dot blot) 法と Southern blot 法による子宮頸部 HPV 感染の比較検索成績. 産婦の実際, 39: 87, 1990.
5. 高田道夫, 鈴木正明, 宇津野博, 古堅善亮, 石 和久: HPV-DNA 検出キット Vira Type™ (Dot blot 法)による子宮頸部 HPV 感染の検索成績. 産婦の実際, 38: 909, 1989.
6. Gissman, L. and zur Hausen, H.: Partial characterization of viral DNA from human genital warts. Int. J. Cancer, 25: 605, 1980.
7. Kessler, I.: Venereal factors in human cervical cancer: Evidence from malital clusters. Cancer, 39: 1912, 1977.
8. Lorincz, A.T., Quinn, A.P., Lancaster, W.D. and Temple, G.F.: A new type of papillomavirus associated with cancer of the uterine cervix. Virology, 159: 187, 1987.
9. Matlashewski, G., Schneider, J., Banks, L., Jones, N., Murraray, A. and Crawford, L.: Human papillomavirus type 16 DNA cooperates with activated ras in transforming primary cells. J. EMBO, 16: 1741, 1987.
10. Meanwell, C.A., Cox, M.F., Blackedge, G. and Maitland, N.J.: HPV 16 DNA in normal and malignant cervical epithelium: Implications of the aetiology and behaviour of cervical neoplasia. Lancet, 28: 703, 1987.
11. Meisels, A. and Fortin, R.: Condylomatous lesions of the cervix and vagina I. Cytologic patterns. Acta. Cytol., 20: 505, 1976.
12. Murdoch, J.B., Cassidy, L., Fletcher, K., Cordiner, J.W. and Macnab, J.C.M.: Histological and cytological evidence of viral infection and human papillomavirus type 16 DNA sequence in cervical intraepithelial neoplasia and normal tissue in the West of Scotland: Evaluation of treatment policy. Br. Med. J., 296: 381, 1988.
13. Oriol, J.D.: Natural history of genital warts. Br. J. Vener., 47: 1, 1971.
14. Reid, R. and Scalzi, P.: An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections. From high grade cervical intraepithelial neoplasia. Am. J. Obstet. Gynecol., 153: 611, 1985.
15. Schneider, A., Sterzik, K., Buck, G. and Villiers, E.M.: Colposcopy is superior to cytology for the detection of early genital human papillomavirus infection. Obstet. Gynecol., 71: 236, 1988.
16. Shirasawa, H., Tomita, Y., Sekiya, S., Takamizawa, H. and Shimizu, B.: Integration and transcription of human papillomavirus type 16 and 18 sequences in cell lines derived from cervical carcinomas. J. Gen. Virol., 68: 583, 1987.
17. Syrjanen, K., Mantyjarvi, R., Saarkoski, S., Vayrynen, M., Syrjanen, S., Parkkinen, S., Ylikoski, M., Saastamoinen, J. and Castren, O.: Factors associated with progression of cervical human papillomavirus (HPV) infections into carcinoma in situ during a long-term prospective follow-up. Br. J. Obstet. Gynecol., 95: 1096, 1988.
18. Yong, L.S., Bevan, I.S., Johnson, M.A., Blomfield, P.I., Bromidge, T., Maitland, N.J. and Woodman, C.B.J.: The polymerase chain reaction: A new epidemiological tool for investigating cervical human papillomavirus infection. B.M.J., 298: 14, 1989.
19. zur Hausen, H.: Human genital cancer: Synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? Lancet, 18: 137, 1982.

(No. 6768 平 2・3・20 受付)