

原 著

HPV感染による子宮頸部病変の長期予後について

王 驥

The Prognosis of the HPV Infected Cervical Lesions after Followed-up for a Long Term

O Jou (Department of Gynecology and Obstetrics, Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

Objective: HPV infections are very common in women, only very few develop clinically relevant dysplastic lesions or even cancer. Some infected cases experienced spontaneous regression, and some showed persistent infection. On the other hand, cervical dysplasia that displays a certain persistent process from the normal to tumorigenic state in the tissues, is a precancerous lesion on the histopathological viewpoint. Unfortunately, long-term follow-up cases on HPV-infected uterocervixes are limited. In this study, patients with cervical dysplasia were monitored with the attempt of detecting the continuous changes in cervical lesions. Furthermore, treatments for the HPV-infected cases in progression group were attempted and progresses in these cases were observed. **Materials and methods:** We examined 573 women aged 16-81 who visited our Department of OB/Gyn between April 1992 and October 2002 for Papanicolaou Smear Testing and HPV examination. All the patients were divided into 3 groups. Progression group includes patients with developed process of cervical lesions, which were from smear \leq Class II to mild dysplasia, or from mild to severe dysplasia, or from dysplasia to carcinoma in situ. Regression group consisted of patients with regression, or reducing from dysplasia to smear \leq Class II or from severe to mild dysplasia. In the dysplasia cases, patients whose lesions persisted in one stage were classified in persistence group. **Results:** Of 206 women who were followed-up for 2 years, 118(57.3%) were HPV-positive. Among these, the numbers of the three groups were 56(47.5%) in regression group, 35(29.6%) in persistence group, and 27(22.8%) in progression group. Among 29 women infected with HPV-16, their distribution in the three groups were 5(17.2%), 12(41.4%) and 12(41.4%) respectively. Eighty-eight (42.7%) cases of 206 women were HPV-negative and their distribution in the three groups were 57(64.7%), 26(29.5%), and 5(5.7%), respectively. Of the post-operation cases, 16 were followed-up and their HPV persistencies were reevaluated. Within these 16 cases, 14 were turned out to be HPV-negative and got a smear \leq Class II. **Conclusion:** The results confirm an important pathogenic role of high-risk-types HPV infections in cervical dysplasia as well as in cervical cancers. After an effective treatment, HPV-positive cases have a strong tendency of negative conversion, and most of them have an HPV-negative report and normal histological findings finally.

Keywords: HPV types, high-risk-type HPV, progression group, cervical dysplasia, carcinoma in situ

J Saitama Med School 2003;30:147-153

(Received February 14, 2003)

緒 言

従来、子宮頸癌の発生は、若くしてsex activityが高い人に多いことから、一種の性行為感染症と何らかの関連があるのではないかと言われていた。1983年Zur HausenグループのDurstが子宮頸癌組織中にhuman

papilloma virus (HPV)の16型を検出したことを報告して以来、HPVと子宮頸癌の関係が世界中で注目されるようになった¹⁾。

HPVは直径 55 nmパポバウイルス科(papovavirus)に属し、約8000塩基対の冠状2本鎖のDNAウイルスである。世界中の子宮頸癌からHPV遺伝子が見つけられており、その検出率は90%以上にのぼる。そのゲノムはE1, E2, E4, E5, E6, E7, L1, L2の8つのopen reading frameと転写調節領域から構成されている。初期遺伝

HPV: human papilloma virus, PCR: polymerase chain reaction

埼玉医科大学産婦人科学教室

〔平成15年2月14日受付〕

子のE1~E7の6つはウイルスの転写や複製、形質転換を調節する蛋白をコードし、特にE6とE7遺伝子は子宮頸癌で持続的に発現し続け、癌形成の維持に不可欠な役割を果たしている。即ち、E6とE7蛋白はin vitroでヒト細胞の不死化を起こしうること²⁻⁴⁾、p53やRBを作る癌抑制遺伝子とbindingできること⁵⁻⁷⁾や遺伝子の不安定性を起し易くするなど^{6,7)}の作用がある。現在まで、HPV感染が子宮頸部上皮を直接発癌させるという証拠は得られていないが、E6とE7遺伝子が発癌に深く関与していることはほぼ間違いないと考えられている。

しかしながら、HPVの子宮頸部に対する疫学的観察は十分とはいえない。HPVの感染者が全て子宮頸癌を発症するのではなく、HPVが自然消退した例や持続感染した例があったり、長期感染者は高率に癌の発症が高いなどとする報告がなされているが⁸⁻¹¹⁾、いずれも長期にわたりフォローアップされた症例が少数で、HPV感染者の詳細な長期予後来判断するには不十分である。Katajaら¹²⁾はHPVを6 / 11型、16 / 18型、31 / 33型の3種類に分けて症例の予後を検討し、16 / 18型がhigh risk型、31 / 33型がintermediate risk型、6 / 11型がlow risk型であると報告している。富岡ら¹³⁾は子宮頸癌術後にHPV16型が腔内に長く存続すると、腔壁病変発生率が高くなることを報告している。

一方、子宮頸癌の組織型で最も多い扁平上皮内癌の組織発生については、従来から子宮頸部上皮下の予備細胞が増殖し扁平上皮化生（所謂子宮腔部びらん）を形成し、軽度異形成、中等度異形成、高度異形成の各段階を経て、多中心性に上皮内癌に進行したり、異形成の途中で可逆的に自然治癒したりすることは、一般に支持されている事実である。また、上皮内癌から微少浸潤癌や浸潤癌が発生するとの考えも現在主流となっている。

そこで、HPV感染を認められた症例を2年以上の長期にわたってフォローアップし、HPV感染後子宮頸部異形成の消長（好転群、持続群と進行群）とHPVの消長を観察し、HPV感染している子宮頸部病変の経時的な変化を検討した。更にHPV感染症例のうち、進行例の治療を試み、その後のHPVの消長と頸部病変の変化を観察検討した。

対象並びに方法

1, 対象

1992年4月から2002年10月までの間に、地域医療機関で子宮頸癌スクリーニング（第1次癌検診）を受けた後、紹介されて埼玉医科大学付属病院産婦人科に第2次癌検診で来院した症例を対象にした。その症例の内HPV検査をした患者は573例であった。なお、子宮頸部浸潤癌・腺癌の患者を除いた。その内2年間以上フォローアップできた症例は206例であった。その第

2次検診として行った検査方法は細胞診、コルポスコピー、狙い組織診、HPV検査であった。細胞診クラスIIまでは細胞診とコルポスコピーのみで、軽度異形成以上は細胞診とコルポスコピーと狙い組織診を必ず行った。フォローアップの間隔は、細胞診でクラスIIまでのグループは年に1回、軽度異形成のグループは半年に1回、中等度・高度異形成のグループは3か月に1回の率でフォローアップし、上皮内癌以上は直ちに治療を開始しフォローアップは中止した。

2, HPV DNAの抽出方法

サイトブラシ（Medscand Medical AB(Sweden)社製）による細胞診用細胞の採取時に擦過細胞の一部を細胞浮遊液（10 mM Tris-HCl pH 8.0, 150 mM NaCl, 10 mM EDTA）1mlに懸濁して、処理するまで4℃で保存した。DNA-蛋白複合体として存在するクロマチンを可溶化するSDS（0.1%）と蛋白分解酵素proteinase K（20 µg/ml）を加え、懸濁し65℃、90 min処理した。フェノール抽出を1回、フェノール/クロロホルム抽出を1回施行し、蛋白質を変性させDNAから除去した。得られたDNAはTE（1 mM Tris-HCl pH 8.0, 1 mM EDTA pH 8.0）で溶解し、PCR template DNAとして4℃で保存した。

HPVのE6, E7領域を下記のように設定したprimerを用い、denature -95℃ 1 min, annealing -57℃ 1 min, extension -72℃ 1 minに設定し、35 cyclesでPCRを行った。

(primer HPV E6U: 5'-TGTCAAAAACCGTTGTGTCC, primer HPV E7U: 5'-GAGCTGTCGCTTAATTGCTC)^{14,15)}

3, HPVの型別判定方法

PCR産物 5 µl を 1.5 % アガロースゲル、1×TAE bufferにて電気泳動を行い、ethidium bromide染色後、320 nmのUV照射にて写真撮影した。陽性産物は制限酵素断片多型RELP（restriction fragment length polymorphism）、またはPerkin Elmer Applied Biosystems社の 310 Genetic Analyzerを用いてPCR direct sequence法によりHPV genotypeを決定した。

4, 子宮頸部病変の臨床的推移の分類

2年間以上フォローアップできた206例の子宮頸部の臨床的推移を検討した。細胞診クラスIII以上は全て組織診の結果をもとにして推移を検討した。異形成は組織診で軽度異形成と中等度異形成と高度異形成に分け、その推移を分類した。206例の症例の中には子宮頸部の組織が、良くも悪くも変化するものやそのまま経過するものがいた。そこで、子宮頸部病変を細胞診クラスIIまでと、軽度異形成、中等度異形成、高度異形成、上皮内癌という5段階に分類した。細胞診クラスIIから軽度異形成になった症例と、軽度異形成から中等度を通り過ぎて高度異形成になった症例と、異形成から上皮内癌になった症例を進行群とした。異形成が消失し、細胞診がクラスII以下になった症例と、高

度異形成から軽度異形成になった症例を好転群とした。異形成例の内、一段階以内の変化のまま経過している症例を持続群とした。

また、high risk typeのHPV16型、52型、58型感染症の術後フォローアップ成績を加えた。

5. 統計処理

HPV陽性群の子宮頸部病変とHPV陰性群の比較は χ^2 検定によって行った。子宮頸部病変各段階でのHPVの頻度の比較、子宮頸部病変各段階でのHPV型別の頻度の比較、HPV陽性群での子宮頸部病変の消長とHPV陰性群での比較、HPV型別の子宮頸部病変の消長の比較はwilcoxon signed ranks testによって行った。

結 果

1. 対象とした573症例の臨床的背景

1992年4月から2002年10月まで10年6か月間に当院産婦人科に第2次癌検診で来院し、子宮頸部浸潤癌・腺癌を除き、HPV検査を加えて573人の対象を得た。初診時年齢は最小が16才、最大が81才、平均年齢が42.3才であった。妊娠経産回数はG0 P0~G8 P7, 平均 G2.30 P1.61であった。

2. HPV感染の有無と子宮頸部組織変化

子宮頸部にHPV感染が起っていないとも異形成は生じるし、またHPV感染があっても細胞診はクラスII以下であることもある。そこで、HPV感染の有無によって、単なるびらんと異形成から上皮内癌までの病変を有しているものとの関連性を調べてみると、Table 2のごとくである。即ち、HPV陰性群では異形成までの病変を起していないものが約70%あり、異形成を起していたものが約30%であることに反して、HPV陽性群では異形成を起していたものは約90%であり、起していないものは10%に満たなかった。

更に、異形成から上皮内癌への各病態（検査した573例の内、細胞診クラスIIまでの238例を抜いた335症例）におけるHPV陽性率を比較すると、HPV陽性群は軽度異形成が48.6%、中等度異形成が78.7%、高度異形成が82.0%、上皮内癌が85.7%であり、病変が高度に成るに従って陽性率は上昇している。当然陰性率は逆に減少している（Table 3）。陰性群では病変が高度になるに従ってHPVの陽性率は逆に減少している（ $P<0.0005$ ）。

3. 頸部病変の程度とHPVの型別出現頻度

頸部病変の程度とHPVの型別出現頻度では、HPV16型が頸部病変の高度化に最も強く関連していた。即ち、軽度異形成から中等度異形成・高度異形成・上皮内癌までの4段階をそれぞれ17.6%、23.7%、31.7%、51.1%と増加していた。特に上皮内癌では90例中46例（51.1%）と最も多かった。一方、16型以外では58型、31型、52型の順であった（Table 4）。検査した263例全体でも、16型が31.1%と最も多く、次に58型が20.5%、

52型が17.5%の順であった。子宮頸部異形成145例では16型が30例（20.7%）、HPV18型が3例（2.1%）、31型が19例（13.1%）、52型が32例（22.1%）、58型が37例（25.5%）、型別不明が16例（11.0%）であった（Table 4a）。

Table 1. 対象の臨床的背景

年齢（初診時）	16才-81才	平均年齢	42.3才
妊娠回数	0回-8回	平均妊娠回数	2.30回
経産回数	0回-7回	平均経産回数	1.61回
細胞診	クラスIIまで		238例
組	軽度異形成		105例
織	中等度異形成		75例
診	高度異形成		50例
	上皮内癌		105例

Table 2. HPV感染の有無と子宮頸部組織変化（（ ）：%）

	細胞診クラスIIまで	軽度異形成以上	計
HPV 陰性群	216 (69.7)	94 (30.3)	310 (100)
HPV 陽性群	22 (8.4)	241 (91.6)	263 (100)
計	238 (41.5)	335 (58.5)	573 (100)

Table 3. 子宮頸部病変による HPV の頻度（（ ）：%）

	HPV 陽性群	HPV 陰性群	計
細胞診クラスIIまで	22 (9.2)	216 (90.8)	238 (100)
軽度異形成	51 (48.6)	54 (51.4)	105 (100)
中等度異形成	59 (78.7)	16 (21.3)	75 (100)
高度異形成	41 (82.0)	9 (18.0)	50 (100)
上皮内癌	90 (85.7)	15 (14.3)	105 (100)
計	263 (45.9)	310 (54.1)	573 (100)

Table 4. 子宮頸部病変による HPV 型別頻度（（ ）：%）

	HPV16	HPV18	HPV31	HPV33	HPV35	HPV52	HPV58	型別不明	計
細胞診	5	2	3	0	1	4	5	2	22
クラス	(22.7)	(9.1)	(14.3)		(4.5)	(18.2)	(22.7)	(9.1)	(100)
IIまで									
軽度	9	0	9	2	2	11	12	6	51
	(17.6)		(17.6)	(3.9)	(3.9)	(21.6)	(23.5)	(9.8)	(100)
中等度	14	1	6	1	3	13	14	7	59
	(23.7)	(1.7)	(10.2)	(1.7)	(5.1)	(22.0)	(23.7)	(11.9)	(100)
高度	13	2	4	0	0	8	11	3	41
	(31.7)	(4.9)	(9.8)			(19.5)	(26.8)	(7.3)	(100)
上皮内癌	46	0	11	6	3	10	12	2	90
	(51.1)		(12.2)	(6.7)	(3.3)	(11.1)	(13.3)	(2.2)	(100)
計	87	5	33	9	9	46	54	20	263
	(33.1)	(1.9)	(12.5)	(3.4)	(3.4)	(17.5)	(20.5)	(7.6)	(100)

軽度：軽度異形成
中等度：中等度異形成
高度：高度異形成

Table 4a. 子宮頸部異形成による HPV 型別頻度（（ ）：%）

	HPV16	HPV18	HPV31	HPV33	HPV35	HPV52	HPV58	型別不明	計
異形成	30	3	19	3	5	32	37	16	145
	(20.7)	(2.1)	(13.1)	(2.1)	(3.4)	(22.1)	(25.5)	(11.0)	(100)

4、フォローアップ症例の子宮頸部病変とHPV存続の臨床的推移

子宮頸部の病変とHPVの存続について、2年以上のフォローアップできた症例は206例であった。その内、HPV陰性例が88例で、HPV陽性例が118例であった。HPV陰性例では好転群が64.7%、持続群が29.5%、進行群が5.7%であった。

一方、HPV陽性例では好転群が47.5%、持続群が29.6%、進行群が22.8%であった。また、HPVの有無に関係なく全体では、好転群が54.9%、持続群が29.6%、進行群が15.5%であった。（Table 5）

HPVの型別での病変推移を比較して見ると、HPV16型29例の内好転群は17.2%に対して、持続群と進行群は共に41.1%であった。また、比較的症例数が多かったHPV52型や58型はHPV陰性例に比較して、進行群が3倍から4倍増加していた（Table 6）。しかし、52型と58型では好転群がそれぞれ57.1%と54.3%と過半数を占めていた。

5、進行群23例の臨床経過について

HPV16型陽性で進行した症例は12例であった。16型HPVが同定されてから進行までに要した期間は、4か月から40か月と広がっているが、4か月が4例で6か月が4例と6か月以内で3分の2が進行していた。また、病変は炎症から異形成へは4例で、異形成から上皮内癌へ進行したものが8例であった。炎症から、異形成に成った4例の内2例は他病院で治療を受けたが、他の進行群の9例（円錐切除を5例、単純子宮全摘出術を4例）が当院で治療して、1例は経過観察をしている。当院で治療又は経過観察した10例ではHPVが全て陰性化し、細胞診が全てクラスII以下となった（Table 7）。

HPV52型陽性の28症例中で進行群に分類できたものは、6例であった。その内炎症から中等度異形成と高度異形成に変化した1例づつが、その後のフォローアップ中に自然消退した。進行群（異形成から上皮内癌）に分類されてからフォローアップできなかった1例を除いて、治療後全てHPVが陰性化した（Table 8）。

HPV58型陽性の35例中で進行群に分類できたものは、5例であった。全て当科で治療したが、レーザー治療と円錐切除と子宮摘出した1例づつがHPV陰性化し、円錐切除した2例が陽性のまま感染が持続した（Table 9）。

これら進行例23例の治療後の臨床経過を総括すると、当科でフォローアップできた症例で手術後にHPVの消長を検討できたものは16例であった。子宮摘出をした5例は全てHPV陰性化した。円錐切除した11例の内9例がHPV陰性化して2例が持続感染していた。HPV陰性化した症例は全て細胞診クラスII以下になっていた。

Table 5. HPV 陽性群と HPV 陰性群の子宮頸部病変の消長（（ ）：％）

	好転群	持続群	進行群	計
HPV 陰性群	57 (64.7)	26 (29.5)	5 (5.7)	88 (100)
HPV 陽性群	56 (47.5)	35 (29.6)	27 (22.8)	118 (100)
計	113 (54.9)	61 (29.6)	32 (15.5)	206 (100)

Table 6. 子宮頸部病変の消長（（ ）：％）

	好転群	持続群	進行群	計
HPV 陰性群	57 (64.7)	26 (29.5)	5 (5.7)	88 (100)
HPV16	5 (17.2)	12 (41.4)	12 (41.4)	29 (100)
HPV18	0	2	1	3
HPV31	6 (66.7)	1 (11.1)	2 (22.2)	9 (100)
HPV33	2	0	1	3
HPV35	1	1	0	2
HPV52	16 (57.1)	6 (21.4)	6 (21.4)	28 (100)
HPV58	19 (54.3)	11 (31.4)	5 (14.3)	35 (100)
型別不明	7 (77.8)	2 (22.2)	0	9 (100)
計	113 (54.9)	61 (29.6)	32 (15.5)	206 (100)

Table 7. HPV16 型の進行例 12 例の内訳

症例	変化する まで要し た月数	病変の種類	治療	転帰
1	6 か月	炎症→中等度→軽度	未治療 経過観察	smear I HPV 陰性
2	4 か月	炎症→軽度→中等度	他医で治療	smear IIIa HPV16 陽性
3	40 か月	炎症→高度	他医で治療	smear IIIb HPV16 陽性
4	26 か月	炎症→中等度→高度	子宮全摘術	smear I HPV 陰性
5	10 か月	高度→上皮内癌	円錐切除	smear I HPV 陰性
6	6 か月	高度→上皮内癌	円錐切除	smear II HPV 陰性
7	9 か月	軽度→中等度→上皮内癌	子宮全摘術	smear I HPV 陰性
8	4 か月	軽度→上皮内癌	子宮全摘術	smear I HPV 陰性
9	4 か月	中等度→高度→上皮内癌	子宮全摘術	smear I HPV 陰性
10	4 か月	中等度→上皮内癌	円錐切除	smear I HPV 陰性
11	6 か月	中等度→上皮内癌	円錐切除	smear I HPV 陰性
12	6 か月	軽度→中等度→上皮内癌	円錐切除	smear I HPV 陰性

軽度：軽度異形成
中等度：中等度異形成
高度：高度異形成

Table 8. HPV52 型の進行例 6 例の内訳

症例	変化する まで要し た月数	病変の種類	治療	転帰
1	4 か月	炎症→軽度→中等度	未治療 経過観察	smear I HPV 陰性
2	81 か月	炎症→中等度→高度	未治療 経過観察	smear I HPV 陰性
3	8 か月	軽度→高度	円錐切除	smear I HPV 陰性
4	5 か月	高度→上皮内癌	追跡不能	smear III HPV52 陽性
5	3 か月	軽度→中等度→上皮内癌	円錐切除	smear I HPV 陰性
6	6 か月	軽度→中等度→高度	円錐切除	Smear I HPV 陰性

軽度：軽度異形成
中等度：中等度異形成
高度：高度異形成

Table 9. HPV58 型の進行例 5 例の内訳

症例	変化する まで要し た月数	病変の種類	治療	転帰
1	4 か月	炎症→中等度	子宮全摘術	smear I HPV 陰性
2	3 か月	炎症→中等度→高度	レーザー治療	smear I HPV 陰性
3	19 か月	軽度→中等度→上皮内癌	円錐切除	smear I HPV58 陽性
4	3 か月	中等度→高度→上皮内癌	円錐切除	smear I HPV 陰性
5	6 か月	炎症→中等度→高度	円錐切除	smear I HPV58 陽性

軽度：軽度異形成
 中等度：中等度異形成
 高度：高度異形成

考 察

HPVは遺伝子型分類によって90以上の型が報告され、皮膚病変関連型と粘膜病変関連型に大きく分類されている²⁾。婦人科領域に関連する型はhigh risk型とintermediate risk型とlow risk型に分類されている。high risk型は子宮頸癌に、low risk型は尖圭コンジローマに関連することが良く知られている。

HPV遺伝子は転写調節領域のLCR (long control region) とウイルスの複製に必要な蛋白質をコードする初期遺伝子のE1, E2, E4, E5, E6, E7とウイルスのカプシド蛋白質をコードする後期遺伝子のL1, L2からなる³⁾。その中のE6, E7は発癌と関連する可能性についてもっとも注目されている。即ち、E6, E7はそれぞれ癌抑制遺伝子p53蛋白、RB蛋白と結合し、子宮頸癌発癌に関与しているとされている^{2,7)}。

Bosch¹⁶⁾らは22か国を調査した結果では、子宮頸癌に1%以上検出したHPV型はHPV16型、18型、31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型、59型、68型であった。これらの型は粘膜high risk型あるいは癌関連型と呼ばれている^{2,17)}。我々はその中のHPV16型、18型、31型、33型、35型、52型、58型に感染した症例をフォローアップした。

昨年10月までの10年6か月間に当院産婦人科外来に子宮頸癌検診のため受診した573人のうち、263人がHPV陽性であった。HPV陽性の263人中241人は軽度異形成以上であり、HPV陰性の310人中94人は軽度異形成以上であった。HPV陽性群はHPV陰性群と比べて有意な差が認められ (χ^2 検定, $P<0.001$)、我々のデータからもhigh risk型 HPV感染が異形成以上の病変と関連が深いことが示されている。

子宮頸部病変の各々の段階で、HPVの検出率が細胞診クラスIIまでの9.2%から上皮内癌85.7%まで増加していることはhigh risk型 HPV感染が子宮頸癌及び子宮頸部病変の進行に関係していることが示唆され、Bosch¹⁶⁾らの結果を裏付けている。

HPV型別では、HPV16型が最も多く87例 (33.1%)、HPV58型、52型、31型がそれぞれ54例 (20.5%)、46例 (17.5%)、33例 (12.5%) で、HPV16型、58型、52型、

31型が全体の83.6%を占め高頻度であった。子宮頸部腺癌に関連と言われるHPV18型は263例 (重複する陽性が含まれている) 中僅か5例 (1.9%) であった。諸外国での報告と比較すると、日本ではHPV18型は少ない傾向にあった。日本ではHPV18型がHPV16型ほど広く蔓延していないことが示唆されている¹³⁾。

HPV16型では軽度異形成での検出率17.6%から上皮内癌での検出率51.1%まで増加する傾向が認められたが、他のHPV型別ではそういう傾向は認められなかった。上皮内癌でのHPV16型陽性率51.1%は他のHPV型別に比べ有意に高値であり (Wilcoxon signed ranks test $p<0.001$)、HPV16型の癌化に対するriskが最も高いことを示していた。

Nobbenhuis¹⁸⁾らはhigh risk型HPV (HPV16型、18型、31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型、59型、66型、68型) を感染して軽度～中等度異形成及び高度異形成と診断した女性をフォローアップした。終了時点において、コルポスコピーで子宮腔部を4分割したうちの3つ以上のパートにCIN3を認める場合あるいは細胞診で子宮頸癌を疑う場合は進行群とした。子宮頸部病変の進行した症例はすべてhigh risk型HPVが持続感染していた症例だった。6年間の進行率は40%、CIN3の95% (98/103) がhigh risk型HPVを持続感染していた。

我々が2年以上にわたってフォローアップした症例は206例であり、HPV陽性であった症例が118例、HPV陰性のものが88例であった。それらの症例での子宮頸部病変の消長はHPV陽性例では好転が47.5%、持続が29.6%、進行が22.8%であり、HPV陰性例では好転が64.7%、不変が29.5%、進行が5.7%であった。HPV陽性例は陰性例と比較して子宮頸部病変の進行率が有意に高かった (Wilcoxon signed ranks test $P<0.001$)。我々の結果もNobbenhuis¹⁸⁾らの結果と類似し、HPV high risk型は子宮頸部の発癌に関連するだけではなく子宮頸部病変の進行にも関連していることが示唆された。

子宮頸部病変の消長をHPV型別に比較するとHPV16型では好転が17.2%、持続が41.1%、進行が41.4%と他のHPV型別に比較し進行例が多い傾向が認められたが、他のHPV型別では一定の傾向が認められなかった。HPV52型では好転が57.1%、持続が21.4%、進行が21.4%であり、HPV58型では好転が54.3%、持続が31.4%、進行が14.3%であり、HPV52型とHPV58型では好転率が半数以上を占めた。HPV31型では好転が66.7%、持続が11.1%、進行が22.2%であった。HPV16型の悪性度が認められたが ($p<0.01$)、HPV31型、52型、58型の悪性度が認められなかった。

Kataja¹²⁾はHPV感染をフォローアップし、high risk型群、intermediate risk型群、HPV陰性群の順で有意に進行率が高く、HPV16型の進行率が35.2%、HPV18型が12.5%、HPV31型が18.8%、HPV33型が19.4%、

HPV陰性群が6.1%であった。我々のHPVの型別比較成績はHPV16型の進行率が41.4%, HPV18型が3例中に1例33.3%, HPV31型が22.2%, HPV33型が3例中に1例33.3%, HPV52型が21.4%, HPV58型が14.3%, HPV陰性群が5.7%であり, HPV18型を除きほぼ同様の進行率を示したと言える。

Nobbenhuis¹⁸⁾らはhigh risk型HPVが感染している女性に対しては, 高度異形成の患者は定期的にフォローアップし, 軽度～中等度異形成の患者は6か月後にHPV持続陽性であった場合のみフォローアップすることをすすめている。当科ではhigh risk型HPVを検出する患者はフォローアップしている。軽度異形成以下の患者では6か月に一度, 中等度及び高度異形成の患者は3か月に一度の外来受診によりフォローアップするようにしている。HPV16型が持続的に陽性の患者では特に注意深い経過観察が必要となる。

結 論

high risk型HPVは子宮頸部発癌に関連している。high risk 型HPV16型, 31型, 52型, 58型は子宮頸部癌に高い検出率であった。特にHPV16は高頻度でriskが最も高い。子宮頸部病変の炎症病変から浸潤癌までの進行率にはHPV陽性例は陰性例より有意に高く, HPV16型が特に悪化する傾向が高かった。high risk型HPV感染は子宮頸部病変の異形度の進行と発癌に強く関係していると考えられる。これらの結果より, 臨床HPV感染陽性の子宮頸部病変を有する患者をフォローアップする場合にHPVの型別に対応を変える方が適切であろうと思われる。子宮頸部病変を治療後には, HPVが陰性化する傾向が強く, 陰性化したものは子宮頸部病変が消失していた。

謝 辞

稿を終えるにあたり, HPV検査に多大の御教授を頂きました埼玉医科大学産婦人科富岡康広先生と御指導御高聞を賜りました埼玉医科大学産婦人科学主任教授畑俊夫先生に深謝致します。

参考文献

- 1) Durst M, Gissman L, Ikenberg H, Zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:3812-5.
- 2) 白澤 浩. HPVと子宮頸癌. *産科と婦人科* 1997;41:1677-82.
- 3) Berger AJ, Baege A, Guillemette T, Deeds J, Meyer R, Disbrow G, et al. Insulin-like growth factor-binding protein 3 expression increases during immortalization of cervical keratinocytes by human papillomavirus type 16 E6 and E7 proteins. *American Journal of Pathology* 2002;161(2):603-10.
- 4) Steenbergen RD, OudeEngberink VE, Kramer D, Schrijnemakers HF, Verheijen RH, Meijer CJ, et al. Down-regulation of GATA-3 expression during human papillomavirus-mediated immortalization and cervical carcinogenesis. *American Journal of Pathology* 2002;160(6):1945-51.
- 5) 笹川寿之, 瀬川智也, 井上正樹. HPVワクチンによる予防と治療. *産婦人科の世界* 1998;50:489-500.
- 6) Chen QM, Merrett JB, Dilley T, Purdom S. Down regulation of p53 with HPV E6 delays and modifies cell death in oxidant response of human diploid fibroblasts: an apoptosis-like cell death associated with mitosis. *Oncogene* 2002;21(34):5313-24.
- 7) Ferency A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncology* 2002;3(1):11-6.
- 8) Saito J, Sumiyoshi M, Nakatani H, Ikeda M, Hoshiai H, Noda K. Dysplasia and HPV infection initially detected by DNA analysis in cytomorphologically normal cervical smears. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1995;51:43-8.
- 9) Syrjanen K, Hakama M, Saarikoski S, Vayrynen M, Yliskoski M, Syrjanen S, et al. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected finnish female population. *Sexually Transmitted Diseases* 1990;17:15-9.
- 10) Moscicki AB, Palefsky J, Smith G, Siboshski S, Schoolnik G. Variability of human papillomavirus DNA testing in a longitudinal cohort of young women. *Obstet Gynecol* 1993;82:578-85.
- 11) Katase K, Teshima H, Hirai Y, Hasumi K. Natural history of cervical human papillomavirus lesions. *Intervirology* 1995;38(3-4):192-4.
- 12) Kataja V, Syrjanen K, Syrjanen S, Mantyjarvi R, Yliskoski M, Saarikoski S, et al. Prospective follow-up of genital HPV infectino: survial analysis of the HPV typing data. *Eur J Epidemiol* 1990;6:9-14.
- 13) 富岡康広, 畑 俊夫. 腔断端部におけるHPVと再発. *産婦人科の世界* 1998; 50: 469-74.
- 14) 山下利春, 井上雄子, 藤永由佳子, 藤永 薫. パピローマウイルスゲノムの検出と一コンセンサスPCR法一. *蛋白質核酸酵素* 1996;41:664-8.
- 15) Fujinaga Y, Shimada M, Okazawa K, Fukushima M, Kato I, Fujinaga K. Simultaneous detection and typing of genital human papillomavirus DNA using

- the polymerase chain reaction. *J General Virology* 1991;72:1039-44.
- 16) Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *Journal of the National Cancer Institute* 1995;87:796-802.
- 17) Liaw KL, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, Wacholder S, Manos MM, et al. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *Source Journal of Infectious Diseases* 2001;183(1):8-15.
- 18) Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354(9172):20-5.