

総 説

パピローマウイルスと口腔粘膜病変

佐 藤 方 信

岩手医科大学歯学部口腔病理学講座 (主任: 鈴木鍾美教授)

〔受付: 1987年6月15日〕

Key words: papillomavirus, mucosal lesions, oral cavity.

I はじめに

1919年, 疣贅がウイルスによって引き起こされると報告¹⁾されて以来, ウイルス感染と腫瘍ないし腫瘍様病変の発生が注目されてきた。パピローマウイルス (papillomavirus, 以下 PV と略) は全身各所の皮膚や扁平上皮粘膜に隆起性の良性の病変をつくる。

近年, PV 感染と婦人性器腫瘍ないし腫瘍様病変についての報告が増えてきた。外陰部や肛門の隆起性病変として知られる尖圭コンジローマは PV 感染により起こり, 稀には悪性化することも示唆されている²⁻⁶⁾。このような病変は子宮頸部にも存在し, 頸癌との関連が注目されてきた^{6, 7)}。Durst ら⁸⁾, Boshart ら⁹⁾が子宮頸癌組織にヒトパピローマウイルス (human papillomavirus, 以下 HPV と略) を高率に検出したことから, HPV と子宮頸癌との関連が一躍注目されるに至った。また一方, Okagaki ら¹⁰⁾, Durst ら⁸⁾, Fukushima ら¹¹⁾は子宮頸部の CIN (cervical intraepithelial neoplasia, 子宮頸部上皮内腫瘍) に40~80%に HPV DNA が検出されたと報告している。CIN の多くは扁平上皮癌へ移行すると考えられており, これらの所見との関連は極めて興味深いことである。

1983年, Kaufmann をはじめとする米国の産婦人科関係の多くの研究者¹²⁾はウイルスと関連する病変を持っている女性は, その病変についての自然な経過がもっと詳しく解明されるまで経過を観察すべきであることの重要性について声明を行った。今日, HPV と婦人性器の上皮性腫瘍との関連は多くの研究者から注目され, 研究も進められている。

ウイルスと口腔の乳頭腫の関連は動物について初めて記載された^{13, 14)}。1983年, Syrjänen ら¹⁵⁾により HPV が口腔粘膜の異形成上皮の原因となることが示唆された。PV がヒトの口腔癌においても病原的な役割を持っているかも知れないという推測が可能となり¹⁶⁾, 最近では新しい検索方法によって口腔癌にも PV が検出され^{17, 18, 20)}, 口腔癌発生の一つの要因として大きく注目されてきた。

II HPV 感染と組織学的特徴

病理組織学的にウイルス性病変を診断する際の組織学的特徴として最初に考えられるのは, いわゆる封入体である。しかし, PV の様に典型的な核内封入体を形成しないウイルスもあり, 時には組織学的にウイルス感染が見逃されることもある。口腔内病変では尖圭コンジローマ¹⁸⁾, 尋常性疣贅¹⁹⁾などについて核内封入体が光顕的,

Papillomavirus and oral mucosal lesions.

Masanobu SATOH.

(Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, Iwate 020)

岩手県盛岡市内丸19-1 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 12: 113-122, 1987

電顕的に観察されている。

1956年, Koss と Durfee²⁰⁾ は核が凝縮し, その周囲に明帯を持つ細胞を Koilocytotic atypia (以下 KA と略) (Koilos はギリシャ語の明および腔の意味) と命名したが, 細胞のこのような変化の病理学的意味は不明であった。これまで KA は Koilocyte, Koilocytotic cell, Koilocytotic change, Koilocytosis などの呼び名で扱われてきた。しかし, 彼ら²⁰⁾ が定義した以外に KA についての厳密な病理組織学的規定がなされていないため, 研究者によって KA の解釈ないし取扱に多少の違いを見せている。

KA は今日まで種々な分野で研究され, 婦人科領域では異形成の一種と見なされていた²¹⁾。また, Meisels ら^{6, 22)} はこの変化を子宮頸部におけるコンジローマに特徴的な組織形態異常であると考えた。子宮頸部の異形成に出現した KA の電顕的観察は Okagaki ら²³⁾ によりなされている。一方, Komorowski ら²⁴⁾ によれば, KA は子宮頸部では一般的に若い婦人に多い変化であり, 50歳以上の婦人ではあまり見られないという。Hills と Laverty²⁵⁾ は子宮頸部のコンジローマで見られた Koilocyte の核内に封入体を認め, KA に免疫組織学的²⁶⁾ および電顕的^{26, 27)} にウイルスが検出された。最近では In situ hybridization 法によっても nuclear hybridization は koilocytotic cell に顕著に出現し²⁸⁾, KA は PV と密接な関連のある組織学的特徴であるとされている。

口腔粘膜病変における上皮細胞のこのような変化はこれまで常態像とされ, さしたる注意が払われていなかった。剖検症例の舌粘膜を組織学的に検索した佐藤ら²⁹⁾ によれば, KA は 21-30 歳の症例で最も高率に出現し, 加齢とともにその出現頻度は低くなっていた。最近, 口腔内に発生した病変のうち乳頭腫において最も高率に KA が出現することが報告³⁰⁾ され, 電顕的にも KA の微細構造が明らかにされた³¹⁾。また, 口腔粘膜病変において出現する KA についても免疫組織学的に PV 感染のあることが示され^{15, 16, 18, 32, 33)}, PV 感染の組織学的指標として重

要視されてきた。乳頭腫では増殖上皮の上層ないし表層の KA の核に PV 陽性所見が得られるが^{32, 33)}, 一般的に KA は扁平上皮の上層ないし中層の細胞に出現する。著者ら³⁴⁾ の乳頭腫についての免疫組織学的検索でも上皮表層の KA に陽性所見を得ている (Fig. 1)。ウイルス感染は表皮の基底細胞または有棘細胞下層の細胞中で成立し, ウイルスの完全な増殖は分化の進行した顆粒層上層や角化層でのみ起こるらしいという³⁵⁾。Milde と Löning²⁹⁾ は in situ hybridization 法を用いた検索で, 乳頭腫では表層の細胞に行くにしたがって核のラベリングは強くなっていくと報告している。しかし, 現在, 口腔粘膜病変に出現する KA と PV との関連の検索は充分解明されたとは言えない。

HPV 感染によって引き起こされる上皮細胞の組織学的変化ないし HPV 感染を示唆する組織学的特徴としては過角化, 表層細胞の異角化, 乳頭状増生, 棘細胞症, 上皮の深層部と浅層部の境界の明瞭化, 上皮の基底ないし傍基底細胞増生, Koilocytosis, 核の皺形成 (wrinkling), 二核ないし多核化, 異角化症, 上皮突起形成などが挙げられている^{15, 36)}。Welch ら³⁷⁾ はウイルス感染病変と, 非感染病変の形態像を同定することが研究される必要があるが, これは特殊なラベリングなしに光顕像のみでは決して可能ではないであろうと述べている。しかしながら, 臨床病理学的立場からは PV 感染と非感染病変が組織学的に容易に診断される鑑別点が早期に確立されることが望まれる。これによって病変の新しいカテゴリーが確立され, 迅速な診断あるいは治療などに大きな発展が期待される。

III HPV とその検索

PV はパポウイルス科に属する DNA ウィルスで, その粒子の直径は 50~55 nm で, DNA の分子量は 5×10^6 である³⁸⁾。PV 属の試験管内培養は未だ成功していない^{32, 35)}。ウシパピローマウイルス (BPV) やワタオノウサギパピローマウイルス (CRPV) などのようにヒト以外にもそれぞれ特有な疣贅を作る PV が存在する⁷⁾。

従来, HPV により引き起こされる総ての病変は一種類の HPV によると考えられていたが^{32, 39)}, 最近の新しい検索方法の開発により, 現在ウイルス遺伝子 DNA の性状によって30種類以上の HPV³⁹⁾が, また, ウシパピローマウイルス (BPV) で6種類が知られている³⁵⁾。HPV のそれぞれのタイプはそれらに特有な疣贅を作る⁷⁾。

病変組織における HPV 感染の検査法には抗 HPV 抗体を用いて HPV 抗原の組織内証明をする免疫組織学的な方法 [Peroxidase-antiperoxidase (PAP) 法, Avidin biotin peroxidase complex (ABC) 法] や電子顕微鏡を用いて直接ウイルス粒子を観察する方法などがある。近年, DNA-DNA hybrid 法⁴⁰⁾によって HPV DNA が検索されている。これはサンプルの DNA の二重螺旋を熱またはアルカリで処理し一本鎖に分離した後, 既知の標識ウイルス DNA (これも二重螺旋構造を分離させておく) と混合し, 適当な温度と塩濃度のもとに再び二本鎖 DNA を形成させることによって DNA の同質性を同定する方法²¹⁾である。また, 凍結切片やパラフィン切片を用いてスライドガラス上で hybridization させる in situ hybridization 法も行われている^{38, 41)}。これまでの in situ hybridization 法は radioactive probe が用いられていた。しかし, この方法は radioactive な試薬を用い, autoradiograph を develop するために数日から数週間要することが欠点であった。最近, Milde と Löning²⁹⁾ は biotinylated HPV probe を用いる in situ hybridization 法を考案し, これらの問題を解決した。これらの詳細な手順は各々の文献に譲るか^{38, 40, 42)}, ウイルスの検出率は DNA-DNA hybridization 法がもっとも良いといわれる。すなわち, 皮膚の尋常性疣贅からは HPV-1⁴³⁾, HPV-2⁴⁴⁾, HPV-4⁴⁵⁾, 扁平疣贅からは HPV-3⁴⁶⁾, 外陰部の尖圭コンジローマからは HPV-16^{47, 50)}, HPV-18^{47, 50)}, HPV-6^{48, 49, 50)} と 11^{49, 51)} が検出されている。また, 子宮頸癌からは HPV-16³⁾, 外陰癌からは HPV-18⁹⁾ が分離された。そして, HPV-

6 や HPV-11 は性行為によって, 感染することはほぼ明らかである。⁹⁸⁾

IV 口腔粘膜疾患と HPV

HPV は皮膚と粘膜の多くの良性の乳頭状の病変と関連がある^{32, 39)}。口腔領域には乳頭腫が比較的良好にみられる。HPV 感染に起因する乳頭腫の多くは多発性であるが, 日本人では多発性のもは極めて稀である⁵³⁾。PV は接触感染で伝播するとされ⁵⁵⁾, Nakajima ら⁵⁴⁾ は諸外国に比較し, わが国では接吻などの習慣が少ないことなどにより, 感染の機会が少ないと考えている。また, 若年者でみられる多発性喉頭乳頭腫では尖圭コンジローマと共通の HPV-6, HPV-11 が観察され⁵¹⁾, これは母親の産道から感染するものとされている^{49, 95)}。

口腔粘膜増殖病変と HPV との関連についてはこれまで多くの研究者によって検索されている^{15, 16, 32, 33, 34)}。生殖器でしばしば検出される HPV-6, HPV-11, HPV-16 などがときに口腔粘膜病変にもみられている。Syrjänen ら¹⁶⁾ は HPV 陽性を示した口腔病変を持つ症例の性比は 11:5 で男性に多いと述べている。

人では口腔, 子宮頸部, 喉頭など種々の部位で, ウイルス感染に起因する病変が確立されている^{32, 55, 56, 57)}。しかしながら, 口腔粘膜病変における PV 感染の実態と, その関連は大変興味が持たれているが⁹⁸⁾, いまだ十分に解明されてはいない。以下 PV 感染と口腔粘膜病変の関連について述べる。

1. 巣状上皮性過形成, Focal epithelial hyperplasia (以下 FEH と略)

Heck 病ともよばれ, 家族性にみられる良性の病変で, 口腔粘膜に多発性に上皮の丘疹状結節がみられる疾患である⁵⁸⁾。FEH はアメリカインディアン, エスキモーなどにみられるが, 一般的には極めて少ない疾患である。組織学的には上皮の限局性過形成, 棘細胞症, 上皮突起の伸長, 風船様の細胞質の明るい細胞の出現などが特徴である^{58, 59)}。これまで電顕的にパポーウイルス様の顆粒が上皮細胞に認められ

た^{60, 61, 62, 63}。免疫組織学的には HPV-1, HPV-2, HPV-3, HPV-4, および HPV-6が認められている^{64, 65}が, Lutzner ら⁶²は HPV-1 は確認されなかったとも述べている。最近, DNA-DNA hybridization 法によって Petzoldt と Pfister⁶⁶ は FEH に HPV-1 が検出されたと報告し, Pfister ら⁶⁷は 6 例の FEH の 3 例に HPV-13 を検出している。そして, Scully ら⁶⁸は FEH では HPV の数種類の type と関連している可能性を示唆している。

2. 尋常性疣贅, verruca vulgaris

無柄性, 外発育性の乳頭状の病変であり, 著明な過角化を伴う。組織学的には上皮突起は伸長し, 病変の周辺では内側に向かい, 扇子の骨を見るようである。

PAP 法によって, Jin と Toto ら⁶⁵は 11 例の中 8 例に, Jenson ら³²は 29 例の中 18 例に HPV antigen を認めている。また, この病変の電顕的研究でもウイルス原因説が示され⁶⁸, これは BPV に対する抗血清を用いた免疫組織学的方法による口腔および口唇における疣贅の陽性所見からも支持されている^{16, 32}。ABC 法によって検索した Adler-Storthz ら³⁹は 11 例の尋常性疣贅のうち 6 例が PV antigen 陽性であったと述べている。また, 皮膚の尋常性疣贅で認められていると同じ type の HPV-2^{39, 62, 93} と HPV-4⁴⁹ の感染が認められている。

3. 乳頭腫 (squamous cell) papilloma

皮膚及び粘膜の表面に乳頭状に発育する被覆上皮の腫瘍性増殖で³², 口腔領域ではそれほど稀ではない。組織学的には, 狭い柄をもったカリフラワー状の病変で, 過角化や錯角化がみられる重層扁平上皮に被覆され, 上皮下は粗な結合組織からなる⁶⁹。乳頭腫は兎, 犬, 牛などにも発生するが⁷⁰⁻⁷², 犬や兎にみられる乳頭腫はウイルス感染により発生するとされている^{70, 73}。人では各年代でみられるが, 10才以上には少なく, 性差はみられない。

人の乳頭腫についても多くの研究者によって検索され, 口腔乳頭腫の全てはウイルス感染により発生すると言う者もいる^{32, 65}。また,

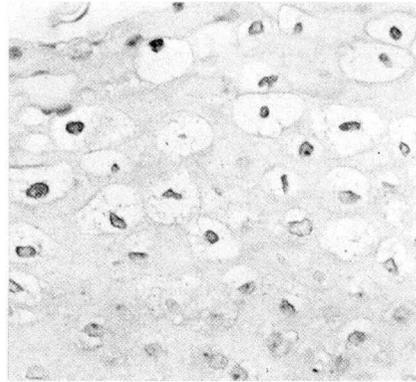


Fig.1 Nuclear staining of human papilloma virus in the stratum corneum in oral papilloma, PAP method, hematoxylin counter stain.

Fasske⁷⁴, Frithiof と Wersäll⁷⁵, Pfister と Meszaros⁷¹, Welch ら³⁷は電顕的に乳頭腫を観察し, ウイルス感染によって発生することを示唆している。PAP 法によって, Jenson ら³²は人の多発性の口腔乳頭腫の 5 例の中 2 例に, Syrjänen ら⁷⁶は 9 例の単発性乳頭腫の 5 例に viral antigen を検出している。また Syrjänen ら^{64, 65}も免疫組織学的に PV antigen を検出し, 乳頭腫と PV との関連を示唆している。Löning ら³³は蛍光抗体法によって, 6 例の口腔乳頭腫の 5 例に PV を検出している。しかしながら, Welch ら³⁷は PAP 法によって 50 例の口腔乳頭腫の中, 2 例にしか HPV antigen を検出せず, 口腔の乳頭腫の全ては Viral antigen を持っていないと述べている。Satoh ら³⁴は 17 例の日本人の口腔乳頭腫を PAP 法で検索し, そのうち 2 例で HPV を検出している (Fig.1)。また, in situ Hybridization 法によって Milde と Löning²⁹は検索した 4 例の乳頭腫の総てに HPV-16 を検出している。

Welch ら³⁷は非典型的に典型的な乳頭腫の大部分のものはウイルス感染に起因するものではないと述べ, ウイルスが検出された乳頭腫はウイルス感染に起因する病変として再分類されるか, 新しいカテゴリーの病変に入れられるべきであると述べている。

4. 尖圭コンジローマ

condyloma acuminatum

主として陰部の皮膚あるいは粘膜にみられ、乳頭状に増殖する特異な病変であり、口腔領域には比較的珍しい病変である^{18, 58, 77-81}。肉眼的には乳頭腫よりも一層カリフラワー状を呈し、組織学的には棘細胞症、上皮突起の肥厚と伸長が見られ、時に複雑に分岐する⁸⁰。また、棘細胞の空胞化 (KA) の見られる事が多い^{18, 58, 59}。

免疫組織学的には上皮細胞の核に PV antigen が検出され^{16, 32, 38, 64, 65}、電顕的には上皮細胞の核に直径 45~52nm のウイルス粒子が認められた^{18, 37, 62}。

5. 白板症 leukoplakia

白板症(白斑症)は臨床的、病理学的に他の如何なる疾患の特徴もみられない白色で斑状の病変に対する臨床的な用語である⁸²。組織学的には上皮表層の種々な程度の角化亢進と、棘細胞層の肥厚が見られ、上皮性異形成を見ることもある⁸³。病理組織学的には epithelial dysplasia あるいは dyskeratosis などと診断されるが、dysplasia のないときには focal keratosis あるいは hyperkeratosis などの用語が用いられる⁸³。また、白板病は口腔の前癌性病変としても注目されているが、これの悪性転化率は一般的に 3~6% と考えられている⁸⁴。口腔粘膜では通常頬粘膜、歯肉、舌などでみられることが多い^{88, 89}。

Fejerskov ら⁸⁴は HPV によって引き起こされる病変に類似し、ウイルス感染による発生を示唆する KA の認められる特異な白板症を報告した。しかし、これには PV を検出したとは記載されていない⁸⁴。最近、Löning ら⁸³は 7 例の口腔白板症のうち 4 例において HPV antigen を証明した。また、acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) の若い Homosexuals の男性の口腔に認められた白板症に BPV antigen が検出されている⁸⁵。

6. 扁平上皮癌 squamous cell carcinoma

扁平上皮癌は口腔領域に発生する悪性腫瘍の大部分を占め、一般的には角化を示す分化型扁平上皮癌である⁸⁶。扁平上皮癌の特殊な型に疣状ないし乳頭状に主に外向性に発育し、深部への浸潤傾向に乏しい疣贅状癌 (verrucous

carcinoma) がある^{88, 90}。Eisenberg ら⁸⁶は疣贅状癌の組織学的所見から、この病変のウイルス原因説を示唆し、Scully ら⁸⁹は人の口腔癌の研究で子宮癌にみられる HPV と関連する Virus の存在を示している。しかし、佐藤ら⁸⁷は PAP 法で口腔疣贅状癌には PV を検出していない。一般的に癌細胞内 PV は酵素抗体法で染まらないといわれ⁸²、Jin と Toto¹⁶も疣贅状癌で PV の検出を試みているが、陽性所見はえられていない。この原因として癌細胞では Viral protein を免疫組織学的に検出するには不十分な量ではないかとの推測もなされ、virus antigen の periodic expression によることも示唆されている。

deVilliers ら¹⁷は 7 例の舌癌を Southern blot 法によって検索し、2 例の未分化な扁平上皮癌に HPV-16 が、1 例の分化型扁平上皮癌に HPV-2 が認められたが、それらの症例は総て男性であったと報告している点は大変興味深い。また、白板症に由来する癌で HPV-11 を認めたとの記載もある⁸⁸。Milde と Löning²⁹は biotinylated HPV 16 probes を用いた in situ hybridization 法によって、口腔癌 7 症例の中 4 症例で nuclear hybridization が見られ、Hybridizing cell は常に分化した角化域に認められ、低分化な腫瘍でも異角化細胞の部分に限られていたと報告している。

V HPV 感染と癌化

外陰癌や陰茎癌はコンジローマの発症後、数十年を経てから発生するといわれている⁸⁸。Baird⁸⁹はパピローマウイルスに対する抗体は正常な人で数%が抗体陽性であったが、子宮頸癌になった人では 90%以上の陽性率を示したとの報告をしている。これらのことから HPV が子宮頸癌と深い関連のある事が理解できる。羽倉⁸⁵は疣贅から癌への移行には cofactor や長い潜伏期間の関与の必要性を指摘している。現在、HPV が癌の原因ウイルスであるという直接的な証拠はない⁸⁵。しかし、癌と隣合った部位の上皮には異形成が見られる¹⁷ほか、Löning

ら⁸⁰⁾はHPV陽性の口腔白板症の一部に浸潤癌への移行像を認めたと述べている。また、白板症に由来した癌でHPV-11が検出され⁸⁰⁾、HPV-5, HPV-8, HPV-14と関連ある乳頭腫は悪性腫瘍へ移行しがちであるともいわれている⁸⁰⁾。Syrjänenら¹⁵⁾はHPVは口腔領域の扁平上皮癌の少なくともある特殊な型では癌の進展にagentとして働くことと述べている。その上、PVによる悪性化には紫外線、放射線、食物などのcofactor等や長期の潜伏期間を必要とすることを悪性化機構を考える上で留意すべきである⁸⁰⁾と指摘している。Satoら³⁴⁾は検索した口腔乳頭腫でHPV陽性であった症例の平均年齢は35.0±2.8歳であったのに対し、陰性症例では50.4±15.6歳と比較的高齢であったという。子宮頸部についてPVを検索した楠山ら⁸²⁾もPV陽性症例の平均年齢は37.3歳と陰性症例より10歳ほど若かったと述べている。PV感染病変の悪性化には長い潜伏期間が必要であり、PV感染が将来における悪性腫瘍への進展の原因となるならば、PV陽性症例では長期にわたる十分な経過観察と調査が必要となるであろう。

VI おわりに

最近では肺癌や膀胱癌⁸³⁾、陰茎癌⁸¹⁾、食道癌⁸²⁾にもHPV-DNAが検出されたという報告があり、口腔癌でも新しいタイプのHPVが発見されている¹⁷⁾。種々の扁平上皮性病変が各々異なったPVを含むことが注目され、悪性病変へ移行させるoncogenic potentialを持った特別のPVのあることも解明されてきた。PV感染と癌化の機構はまだ充分解明されていないが、最近、羽倉⁸⁵⁾は特定のHPV遺伝子中には悪性化になんらかの形で関与する遺伝子の存在を示唆している。

今後、種々な臨床の分野に於てPV感染症の増加することも予想される。本邦の口腔粘膜病変におけるPVの感染の実態はいまだ充分に解明されていないが、これらに関する実態の解明は今後急を要するものといわざるを得ない。

ご校閲を頂いた鈴木鍾美教授に感謝します。

文 献

- 1) Weil, U. J., and Kingery, L. B. : The etiology of common warts. *J. A. M. A.* 73 : 970-973, 1919.
- 2) Davies, S.W. : Giant condyloma acuminata : Incidence among cases diagnosed as carcinoma of the penis. *J. Clin. Pathol.* 18 : 142-149, 1965.
- 3) Kerl, H., and Pickel, H. : Maligne Umwandlung von condylomata acuminata der Vulva. *Z. Haut. Geschlechtskr.* 46 : 155-162, 1971.
- 4) Oriel, J. D. and Whimster, I. W. : Carcinoma in situ associated virus-containing anal warts. *Br. J. Dermatol.* 84 : 71-73, 1971.
- 5) Kovi, J., Tillman, R. L., and Lee, S. M. : Malignant transformation of condyloma acuminatum. A light microscopic and ultrastructural study. *A. J. C. P.* 61 : 702-710, 1974.
- 6) Meisels, A., and Fortin, R. : Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic pattern. *Acta Cytol.* 20 : 505-509, 1976.
- 7) 湯通堂満寿男 : ヒトパピローマウイルスとヒトの腫瘍性疾患, 病理と臨床 3 : 1175-1180, 1985.
- 8) Durst, M., Gissman, L., Ikenberg, H., and zur Hausen, H. : A papilloma virus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy sample from different geographic regions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80 : 3812-3815, 1983.
- 9) Boshart, M., Gissman, L., Ikenberg, H., Kleinheinz, A., Scheurlen, W., and zur Hausen, H. : A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *the EMBO J.* 3 : 1151-1157, 1984.
- 10) Okagaki, T., Twigg, L. B., Zachow, K. R., Clark, B. A., Ostrow, R. S., and Faras, A. J. : Identification of human papillomavirus DNA in cervical and vaginal intraepithelial neoplasia with molecular cloned virus-specific DNA probes. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2 : 153-159, 1983.
- 11) Fukushima, M., Okagaki, T., Twigg, L. B., Clark, B. A., Zachow, K. R., Ostrow, R. S., and Faras, A. J. : Histological types of carcinoma of the uterine cervix and the detectability of human papillomavirus DNA. *Cancer Res.* 45 : 3252-3255, 1985.
- 12) Kaufman, R., Koss, L. G., Kurman, R. J., Reid, R., Meisels, A., Richart, R. M.,

- Okagaki, T., Weid, G. L., and Patten, S. F. : Statement of caution. Interpretation of papillomavirus-associated lesions of the epithelium of uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 15 : 294-295, 1983.
- 13) Scully, C. : Immunological and virological aspects of oral cancer. Henk, J. M., and Langdon, J. D. : Malignant tumours of the oral cavity. Edward Arnold, London, pp14-31, 1985.
- 14) Fenoglio, C. M., and Lefkowitz, J. H. : Viruses and cancer. *Med. Clin. North Am.* 67 : 1105-1127, 1983.
- 15) Syrjänen, K., Syrjänen, S., Lamberg, M., Pyrhönen, S., and Nuutinen, J. : Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int. J. Oral Surg.* 12 : 418-424, 1983.
- 16) Jin, V.-T., and Toto, P. D. : Detection of human papovavirus antigen in oral papillary lesions. *Oral Surg.* 58 : 702-705, 1984.
- 17) deVilliers, E.-M., Weidauer, H., Otto, H., and zur Hausen, H. : Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. *Int. J. Cancer* 36 : 575-578, 1985.
- 18) Shaffer, E. L. Jr., Reimann, B. E. F., and Gysland, W. B. : Oral condyloma acuminatum. A case report with light microscopic and ultrastructural features. *J. Oral Pathol.* 9 : 163-173, 1980.
- 19) Wysocki, G., and Hardie, J. : Ultrastructural study of intraoral verruca vulgaris. *Oral Surg.* 47 : 58-62, 1979.
- 20) Koss, L. G., and Durfee, G. R. : Unusual pattern of squamous epithelium of the uterine cervix : Cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann. New York Acad. Sci.* 63 : 1245-1261, 1956.
- 21) 福島道夫 : ヒトパピローマウイルスと婦人性器腫瘍. 医学のあゆみ, 139 : 63-69, 1986.
- 22) Meisels, B., Fortin, R., and Roy, M. : Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histologic study. *Acta Cytol.* 21 : 379-390, 1977.
- 23) Okagaki, T., Clark, B. A., Brooker, D. C., and Williams, P. P. : Koilocytosis in dysplastic and reactive cervical squamous epithelium. An ultrastructural study. *Acta Cytol.* 22 : 95-98, 1978.
- 24) Komorowski, R. A., and Clowry, L. J. : Koilocytotic atypia of the cervix. *Obstet. Gynecol.* 47 : 540-544, 1976.
- 25) Hills, E., and Laverty, C. R. : Electron microscopic detection of papilloma virus particles in selected koilocytotic cells in a routine cervical smear. *Acta Cytol.* 23 : 53-56, 1979.
- 26) Meisels, A., Roy, M., Fortier, M., Morin, C., Casas-Cordero, M., Shah, K. V., and Turgeon, H. : Human papillomavirus infection of the cervix. The atypical condyloma. *Acta Cytol.* 25 : 7-16, 1981.
- 27) Reid, R., Laverty, C. R., Coppleson, M., Isarankul, W. and Hills, E. : Noncondylomatous cervical warts virus infection. *Obstet. Gynecol.* 55 : 476-483, 1980.
- 28) Crum, C. P., Braun, L. A., Shah, K. V., Fu, Y.-S., Levine, R. U., Fenoglio, C. M., Richart, R. M., and Townsend, D. E. : Vulvar intraepithelial neoplasia: Correlation of nuclear DNA content and the presence of a human papilloma virus (HPV) structural antigen. *Cancer* 49 : 468-471, 1982.
- 29) Milde, K., and Löning, T. : Detection of papillomavirus DNA in oral papillomas and carcinomas : application of in situ hybridization with biotinylated HPV 16 probes. *J. Oral Pathol.* 15 : 292-296, 1986.
- 30) 佐藤方信, 畠山節子, 佐島三重子, 鈴木鍾美 : 口腔病変の Koilocytotic atypia について, 歯基礎誌 27 : 140-145, 1985.
- 31) 佐藤方信, 佐島三重子, 畠山節子, 板垣光信 : 乳頭腫にみられた Koilocyte の電顕像について, 岩医大歯誌 9 : 162-167, 1984.
- 32) Jenson, A. B., Lancaster, W. D., Hartmann, D.-P., and Shaffer, E. D. Jr. : Frequency and distribution of papillomavirus structural antigens in verrucae, multiple papillomas, and condylomata of the oral cavity. *Am. J. Pathol.* 107 : 212-218, 1982
- 33) Löning, Th., Reichart, P., Staquet, M. J., Becker, J. and Thivolet, J. : Occurrence of papillomasvirus structural antigens in oral papillomas and leukoplakias. *J. Oral Pathol.* 13 : 155-165, 1984.
- 34) 佐藤方信, 畠山節子, 金子良司, 板垣光信, 鈴木鍾美 : 口腔粘膜病変における Koilocytotic atypia と Papillomavirus 感染, 日病会誌 75 : 346-347, 1986.
- 35) 羽倉 明 : II. ウイルスと人癌. 2. ヒトパピローマウイルスと皮膚癌, 子宮頸癌. 臨床科学 21 : 1125-1131, 1985.
- 36) Kurmann, R. J., Jenson, A. B., and Lancaster, W. D. : Papillomavirus infection of the cervix. II. Relationship to intraepithelial neoplasia based on the presence of specific viral structural proteins. *Am. J. Surg. Pathol.*, 7 : 39-52, 1983.
- 37) Welch, T. B., Barker, B. F., and Williams, C. : Peroxidase-antiperoxidase evaluation

- on human oral squamous cell papillomas. *Oral Surg.* 61 : 603-606, 1986.
- 38) 浜田忠弥 : パポバウイルスとその感染症, 横田健, 川名林治編 : 標準微生物学 第2版, 医学書院, 東京, pp404-406, 1985.
- 39) Adler-Storthz, K., Newland J. R., Tessin, B. A., and Yeudall, W. A. and Shillitoe, E. J. : Identification of human papillomavirus types in oral verruca vulgaris. *J. Oral Pathol.* 15 : 230-233, 1986.
- 40) 松倉俊彦 : パピローマウイルス感染検査法, B. DNA hybrid 法, 産婦人科の実際 34 : 629-633, 1985.
- 41) Brigati, D. J., Myerson, D., Leary J. J., Spalholz, B., Travis, S. Z., Fong, C. Y., Hsing, G. D., and Ward, D. C. : Detection of viral genomes in cultured cells and paraffin-embedded tissue sections using biotin-labelled hybridization probes. *Virology.* 126 : 32-50, 1983.
- 42) 菅生元康, 羽田 悟, 森山伸一, 滝沢 通, 西沢政則 : パピローマウイルス感染検査法, A. 細胞診・組織診. 産婦人科の実際 34 : 621-628, 1985.
- 43) Gissman, L., and zur Hausen, H. : Human papilloma virus DNA : Physical mapping and genetic heterogeneity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 73 : 1310-1313, 1976.
- 44) Orth, G., Favre, M., and Croissant, O. : Characterization of a new type of human papillomavirus that caused skin warts. *J. Virol.* 24 : 108-120, 1977.
- 45) Gissman, L., Pfister, H., and zur Hausen, H. : Human papilloma viruses (HPV) : Characterization of four different isolates. *Virology.* 76 : 569-580, 1977.
- 46) Orth, G., Jablonska, S., Favre, M., Croissant, O., Jarzabek-Chorzelska, M., and Rzeska, G. : Characterization of two types of human papillomavirus in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 75 : 1537-1541, 1978.
- 47) Gissmann, L., DeVilliers, E.-M., and zur Hausen, H. : Analysis of human genital warts (condylomata acuminata) and other genital tumors for human papilloma virus type 6 DNA. *Int. J. Cancer.* 29 : 143-146, 1982.
- 48) 吉川裕之, 川名 尚, 水野正彦, 坂元正一, 松倉俊彦, 古池邦人 : 尖圭コンジローマにおける Human papilloma virus 6型 DNA ゲノムの証明, 日産婦誌 35 : 359-360, 1983.
- 49) Gissman, L., Wolnik, L., Ikenberg, H., Koldovsky, U., Schnurch, H. G., zur Hausen, H. : Human papillomavirus type 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 80 : 560-563, 1983.
- 50) Yoshikawa, H., Matsunima, T., Yoshiike, K., Yamamoto, E., Kawana, T., and Mizuno, M. : Human papillomavirus DNA in female condylomata. *Acta Obst. Gynec. Jpn.* 37 : 1225-1230, 1985.
- 51) zur Hausen, H. : Genital papillomavirus infection for cervical pathology and colposcopy, Tokyo, 1984, Abstracts, p.25 (53) より引用.
- 52) 楠山洋司, 中西和彦, 細道太郎 : 子宮頸部の papilloma virus 感染症, 医学のあゆみ 132 : 64-65, 1985.
- 53) 中島 孝 : ヒトパピローウイルスの病理, 病理と臨床 3 : 1181-1184, 1985.
- 54) Nakajima, T., Tsumuraya, M., Morinaga, S., and Shimosato, Y. : Papillomavirus infection among Japanese : an immunohistochemical study for papilloma genus-specific antigen in human surface epithelial lesions. *Gann.* 76 : 508-516, 1985.
- 55) Morin, C., Braun, L., Casas-Cordero, M., Shah, K. V., Rou, M., Fortier, M., and Meisels, A. : Confirmation of the papillomavirus etiology of condylomatous cervix lesion by the peroxidase-antiperoxidase technique. *J. N. C. I.* 66 : 831-834, 1981.
- 56) Costa, J., Howley, P. M., Bowling, M. C., Howard, R., and Baver, W. C. : Presence of human papilloma viral antigens in juvenile multiple laryngeal papilloma. *Am. J. Clin. Pathol.* 75 : 194-197, 1981.
- 57) Fechner, R. E., and Mills, S. E. : Verruca vulgaris. *Am. J. Surg. Pathol.* 6 : 357-363, 1982.
- 58) 石川梧郎 : 口腔病理学II, 改訂版, 永井書店, 京都, 535ページ, 1982.
- 59) Scully, C., Prime, S., and Maitland, N. : Papillomaviruses : Their possible role in oral disease. *Oral Surg.* 60 : 166-174, 1985.
- 60) Praetorius-Clausen, F., and Willis, J. M. : Papovavirus-like particles in focal epithelial hyperplasia. *Scand. J. Dent. Res.* 79 : 362-365, 1971.
- 61) Goodfellow, A., and Calvers, H. : Focal epithelial hyperplasia of the oral mucosa. A case report from United Kingdom. *Br. J. Dermatol.* 101 : 341-344, 1979.
- 62) Lutzer, M., Kuffer, R., Blanchet-Bardon, C., and Croissant, O. : Different papillomaviruses as the causes of oral warts. *Arch. Dermatol.* 118 : 393-399, 1982.
- 63) Starink Th. M., and Woerdeman, M. J. : Focal epithelial hyperplasia of the oral mucosa. *Br. J. Dermatol.* 96 : 375-380, 1977.

- 64) Syrjänen, K. J., Pyrhönen, S., Syrjänen, S. M., and Lanberg, M. A. : Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. *Br. J. Oral Surg.* 21 : 147-153, 1983.
- 65) Syrjänen, K., Happonen, R.-P., Syrjänen, S., and Calonius, B. : Human papilloma virus (HPV) antigens and local immunologic reactivity in oral squamous cell tumors and hyperplasias. *Scand. J. Dent. Res.* 92 : 358-370, 1984.
- 66) Petzoldt, D., and Pfister, H. : HPV 1 DNA in lesions of focal epithelial hyperplasia Heck. *Arch. Dermatol. Res.* 268 : 313-314, 1980.
- 67) Pfister, H., Hettich, I., Runne, U., Gissman, L., and Chiff, G. N. : Characterization of human papillomavirus type 13 from focal epithelial hyperplasia Heck lesions. *J. Virol.* 47 : 363-366, 1983.
- 68) zur Hausen, H., and Gissman, L. : Papillomavirus. Kleim, G. : Viral oncology, Raven Press, New York, pp.433-445. 1980. (59) より引用.
- 69) Bhaskar, S. N. : Synopsis of oral pathology, 7th ed. C. V. Mosby Comp. St. Louis, p.526. 1986.
- 70) Parsons, R. J., and Kidd, J. G. : A virus causing oral papillomatosis in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 35 : 441-443, 1936.
- 71) Pfister, H., and Meszaros, J. : Partial characterization of a canine oral papilloma virus. *Virology.* 104 : 243-246, 1980.
- 72) Campo, M. S., Moar, M. M., and Jarett, W. F. : A new papillomavirus associated with alimentary cancer in cattle. *Nature.* 286 : 180-182, 1980.
- 73) deMonbreun, W. A., and Goodpasture, E. W. : Infectious oral papillomatosis of dogs. *Am. J. Pathol.* 8 : 43-55, 1932.
- 74) Fasseke, E., Morgenroth, K., and Themanm, H. : Elektronenoptischer Virusnachweis im menschlichen Mundschleimhautpapillom. *Klin. Wochenschr.* 42 : 546-548, 1964.
- 75) Frithiof, L., and Wersäll, J. : Virus-like particles in papillomas of the human oral cavity. *Arch. Gesamte. Virusforsch.* 21 : 31-44, 1967.
- 76) Syrjänen, K. J., Syrjänen, S. M., Lamberg, M. A., and Pyrhönen, S. : Human papillomavirus (HPV) involvement in squamous cell lesion of the oral cavity. *Proc. Finn. Dent. Soc.* 79 : 1-8, 1983
- 77) Knapp, M. J., and Uohara, G. I. : Oral condyloma acuminatum, *Oral Surg.* 23 : 538-545, 1967.
- 78) Doyle, J. L., Grodjesk, J. E., and Manhold, T. H. : Condyloma acuminatum occurring in the oral cavity. *Oral Surg.* 26 : 434-440, 1986.
- 79) Danilov, L. N. : A case of condyloma acuminatum of the oral mucosa in a 5 year old child. *Stomatologica* 53 : 84-85, 1974. (59) より引用.
- 80) Summers, L., and Booth, D. R. : Intraoral condyloma acuminatum. *Oral Surg.* 38 : 273-278, 1974.
- 81) Swan, R. H., McDaniel, R. K., Dreiman, B. B., and Rome, W. C. : Condyloma acuminatum involving the oral mucosa. *Oral Surg.* 51 : 503-515, 1981.
- 82) WHO collaborating center for precancerous lesion : Detection of leukoplakia and related lesions : An aid to study on oral precancer. *Oral Surg.* 46 : 518-539, 1978.
- 83) Shafer, W. G., Hine, M. K., and Levy, B. M. : A textbook of oral pathology, 4th ed. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, pp.22-104, 1983.
- 84) Fejerskov, O., Roed-Petersen, B., and Pindborg, J. J. : Clinical, histological and ultrastructural features of a possibly virus-induced oral leukoplakia. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A* 85 : 897-906, 1977.
- 85) Greenspan, D., Greenspan, J. S., Conant, M., Petersen, V., Silverman, S. Jr., and Desouzh, Y. : Oral "Hairy" leukoplakia in male homosexuals : Evidence of association with both papillomavirus and a herpes-group virus. *Lancet* II : 831-834, 1984.
- 86) Eisenberg, E., Rosenberg, B., and Krutchkoff, D. J. : Verrucous carcinoma : A possible viral pathogenesis. *Oral Surg.* 59 : 52-57, 1985.
- 87) 佐藤方信, 島山節子, 板垣光信, 鈴木鍾美 : 口腔内に発生した乳頭腫と扁平上皮癌における papillomavirus antigen の検索. 日病会誌76(補冊) : 211, 1987.
- 88) Löning, Th., Ikenberg, H., Becker, J., Gissman, L., Hoepfner, I., and zur Hausen, H. : Analysis of oral papillomas, leukoplakias and invasive carcinoma for human papillomavirus type related DNA. *J. Invest. Dermatol.* 88 : 417-420, 1985.
- 89) Baird, P. J. : Serological evidence for the association of papillomavirus and cervical neoplasia. *Lancet* II : 17-18, 1983.
- 90) Kremsdorf, D., Favre, M., Jablonska, S., Obalek, S., Rueda, L. A., Lutzner, M. A., Blanchet-Bardon, C., Van Voost Vader, P. C., and Orth, G. : Molecular cloning and

- characterization of the genomes of nine newly recognized human papillomavirus associated with epidermodysplasia verruciformis. *J. Virol.* 52 : 1013-1018, 1984.
- 91) Villa, L. L., and Lopes, A. : Human papillomavirus DNA sequences in penile carcinomas in Brazil. *Int. J. Cancer.* 37 : 853-855, 1986.
- 92) Kulski, J., Demeter, T., Sterrett, G. F., and Shilkin, K. B. : Human papillomavirus DNA in oesophageal carcinoma. *Lancet* II : 683-684, 1986.
- 93) Adler-Storthz, K., Newland, J. R., Tessin, B. A., Yeudall, W. A., and Shillitoe, E. J. : Human papillomavirus type 2 DNA in oral verrucous carcinoma. *J. Oral Pathol.* 15 : 472-475, 1986.
- 94) 亀谷明秀, 兼松宣武, 柘植一刀, 樽沼修二, 住友伸一郎, 森 昌彦 : パピローマウイルス抗体のみとめられた舌と口蓋の乳頭状病変の一例. *日口外誌* 32 : 2258-2264, 1986.
- 95) 川名 尚, 山本悦太郎, 吉川裕之 : 産婦人科とパピローマウイルス感染, 産婦人科の実際 34 : 603-611, 1985.
- 96) Rosai, J. ; Ackerman's surgical pathology, Vol. one 6th ed., The C. V. Mosby Co., St. Louis, pp43-44, 1981.
- 97) 佐藤方信, 佐島三重子, 畠山節子, 守田裕啓, 板垣光信, 鈴木鍾美 : ヒト舌の Koilocytotic atypia について, *口科誌* 34 : 384-390, 1985.
- 98) Scully, C., Maitland, N., Cox, M. F., and Prime, S. S. : Human papillomavirus DNA and oral mucosa. *Lancet* I : 336, 1987.
- 99) 吉川裕之, 川名 尚 : 子宮頸癌とパピローマウイルス, 産婦人科の実際 34 : 651-654, 1985.