

口腔乳頭腫における Human papillomavirus 感染に対する HPV scoring system 法による組織診断学的検討

佐藤 方信 佐島 三重子 畠山 節子

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10月15日]

抄録：口腔内に発生した乳頭腫の Human papillomavirus (HPV) 感染を HPV scoring system (Toki & Yajima) を用いて組織学的に検索し、診断学的有用性について検討を加えた。

材料は口腔乳頭腫17例で、これらをヘマトキシリン・エオジン染色標本とし、その組織学的特徴から HPV score を算出し、17例のうち5例が HPV 感染ありと判断した。しかしながら、これらの5例のうち PAP 法を用いて HPV 抗原が陽性であったものは2例のみであった。

以上の結果から HPV scoring system (Toki & Yajima) は単純でかつ取扱いが容易であり、HPV 陽性症例の screening にはほぼ有用な方法であると考えられたが、各組織変化に与えられる score 基準の配分に多少の考慮、改善が必要と思われた。

Key words : oral papilloma, human papillomavirus infection, scoring system.

緒 言

口腔粘膜病変と Papillomavirus (PV) 感染については多くの研究者によって検索されてきたが、これらの研究は免疫組織学的、電顕的、および hybridization 法によって PV を検出したものである。これまでに組織形態学的に PV 感染病変を診断することを目的に種々な組織学的判定基準の作成が試みられてきた。しかし、これらはその取扱いあるいは運用が煩雑で臨床病理学的には実用に適さないものが多かった。最近、Toki と Yajima¹⁾ は子宮頸部の dysplasia における Human papillomavirus (HPV) 感染の組織学的判定基準として比較的取扱いが簡単な scoring system (HPV score) を発表した。そこで著者らはこの方法を用いて口腔の乳頭腫を組織学的に検索し、この結果と前報の

PAP 法²⁾による検索結果を比較検討したところ若干の知見をえたので、その結果を報告する。

材料・方法

材料は過去5年間(1980—1984)に我々の教室で取り扱った生検材料の中から選んだ17例の乳頭腫である。これらはパラフィン切片にて PAP 法 (DAKO 社製, PAP キット) により HPV 抗原を検索し先に発表した症例²⁾である。

HPV score¹⁾の検索に当ってはこれらの症例のヘマトキシリン・エオジン (H. E.) 染色標本を用いて、各々を組織学的に検索し、Toki & Yajima¹⁾の検索基準 (Table 1) に基づいて各症例毎に score を算出した。その結果、score 6 点以上を HPV 感染陽性の症例とし、先に行った PAP 法の結果²⁾と比較検討した。

Histological diagnosis of human papillomavirus infection on oral papillomas by HPV scoring system.

Masanobu SATOH, Mieko SASHIMA, Setsuko HATAKEYAMA.

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

岩手県盛岡市内丸19-1 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 12 : 327-330, 1987

成 績

各症例の HPV score と症例数の関連は Fig. 1, Table 2 および Table 3 に示した。その結果、HPV score が 4 あるいは 5 と判断した症例はなく、HPV score が 3 以下と 6 以上の症例に二大別された。すなわち、Toki と Yajima ら¹⁾が示した HPV score 6 以上を HPV 感染ありとする判定基準に従えば、著者らの検索した 17 例のうち HPV 感染病変は 5 例（症例 6, 13, 14, 15, 17）であった。また、前報²⁾に示した PAP 法で HPV 抗原が検出されていた 2 症例の HPV score はそれぞれ 7（症例 6）および 8（症例 14）であり、これらの 5 例の中に含まれていた。

考 察

ウイルス感染の組織学的指標として通常考えられるのはいわゆる核内封入体である。しかし、このような封入体を形成しない PV ではウイルス感染を見逃す恐れがある。これまでウイルス感染の組織学的診断の試みは多くの研究者によりなされているが、特殊なラベリングなしに光顕像のみではウイルス感染のすべてを判断することはできないと述べている者もおり³⁾、現在確実に PV 感染を診断できる組織学的基準は見られない。

Syrjänen ら⁴⁾および Kurmann ら⁵⁾によれば HPV 感染による上皮細胞の組織学的特徴として過角化、異角化、乳頭状増生、棘細胞症、上皮の深層部と浅層部の明瞭化、上皮の基底ないし傍基底細胞増生、koilocytosis、核の皺形成（wrinkling）、2核ないし多核化、上皮突起形成などが挙げられている。また、Reid ら⁶⁾は子宮頸部病変の HPV 感染を検出するための組織学的基準を提示しているが、それは 7 つの組織学的特徴について、その各々を 3 段階に分けたものである。しかしながら、これらの基準はいずれも組織病理学的取扱いが複雑であり、その運用は煩雑な嫌いがあった。最近、Toki と Yajima¹⁾はこれを単純化した HPV の組織

学的診断のための新しい Scoring system を提案した。

著者らはこの Scoring system を用いて口腔の乳頭腫の HPV 感染の組織学的診断を検討してみたが、これは比較的単純で、その取扱いは容易であった。今回検索した症例は 17 例であったが、このうち HPV score から PV 感染陽性と判断した症例は 5 例であった。PAP 法で陽性であった 2 症例²⁾はこの中に含まれていた。しかし、HPV score で陽性とした 5 例中の 3 例は HPV 抗原が陰性であった。この陰性の 3 例は組織片が比較的小さかったが、すべてに koilocytosis が認められており、これに対して score 4 が与えられ、score の総計は 6 となっていた。koilocytosis ないし koilocytotic atypia は Koss と Durfee⁷⁾によって、核が凝縮し、その周囲に明帯を持つ細胞について命名されたが、彼らが定義した以外に厳密な規定がないため、研究者によりその扱いに多少の相違がみられる⁸⁾。しかし koilocyte は PV と密接な関連のある組織学的特徴とされていることもあり⁸⁾、Toki と Yajima¹⁾は HPV score でこれに最大点の 4 を与えている。著者らの検索結果では HPV score で 6 を示した 3 症例が PAP 法で HPV 抗原陰性を示していたことから、組織学的診断にあたっては各組織所見に与えられる Score 基準の配分を考慮する必要があるかと考えられた。今回、著者らは Toki と Yajima¹⁾と同様に HPV score が 6 以上であった 5 例を HPV 感染陽性と判断したが、HPV 感染陽性とする判定基準を仮に 7 とすれば、著者らの成績はなお一層確実なものになると考えられ、この Scoring system の応用に当っては Score の取扱い基準に多少の改変が必要であろうと考えられた。

臨床病理学的立場では今後さらに HPV 感染病変の検索方法が簡単かつ容易であり、しかも HPV 感染病変を確実に診断できる組織学的診断基準が確立され、PV 感染と非感染病変の組織学的鑑別が容易になることが望まれる。

Table 1 Scoring system for histological diagnosis of HPV infection (Toki and Yajima¹⁾).

Histological findings	Scores
koilocytosis	4
bi- & multinucleation	2
dyskeratosis	1
intraepithelial capillary loop	1
basal cell hyperplasia	1
acanthosis	1

HPV infection is diagnosed when 6 points or more are allocated.

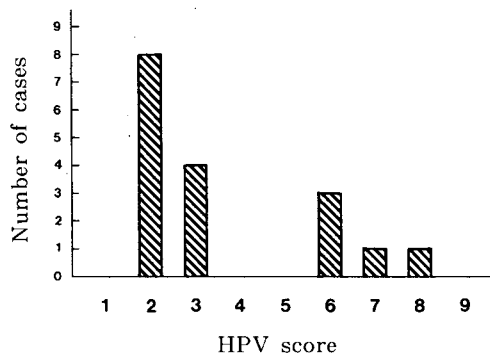


Fig.1 Correlation of HPV score and number of cases.

Table 2 Results of the HPV scoring for oral papillomas.

Histological findings (score)	Oral papilloma (Case No.)																
	1	2	3	4	5	6*	7	8	9	10	11	12	13	14*	15	16	17
koilocytosis(4)	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	4	4	4	0	4
bi- & multinucleation(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
dyskeratosis(1)	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
intraepithelial capillary loop(1)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
basal cell hyperplasia(1)	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1
acanthosis(1)	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0
Total	3	2	3	2	2	7	3	2	2	2	2	2	6	8	6	3	6

*HPV antigens were identified by PAP method.

Table 3 Correlation of results of HPV score and PAP method.

HPV PAP method	HPV score		
	6 ≤ (Positive)	≤ 5 (Negative)	M ± SD
Positive	2	0	6.5 ± 0.7*
Negative	3	12	3.1 ± 1.5*

*Significant difference (p<0.01).

結 論

口腔に発生した乳頭腫17例の組織学的特徴を HPV scoring system¹⁾を用いて検索した。その結果、5例が HPV 感染ありと判断されたが、これらのうち PAP 法で HPV 抗原が陽

性であったものは2例であった。口腔病変における HPV 感染を組織学的に HPV score で診断するには Scoring 基準に多少の改変が必要と思われたが、HPV 陽性症例を組織学的に screening するには比較的有用な方法であると考えた。

組織標本の作成にご協力いただいた中検臨床病理（主任：高山和夫教授）に感謝いたします。

本研究は文部省科学研究費（No.61570863）の補助による。

Abstract : Human papillomavirus (HPV) infection of the oral papillomas was histologically examined by using the HPV scoring system.

Five of seventeen oral papillomas were judged to be HPV infected. Two of the five papillomas were found to be HPV antigen positive by the PAP method. The authors thought that the scoring system was a useful method for diagnosing the HPV infection because it is simple and easy to use, but a slight change of scoring in the histological findings may be required for a more reliable diagnosis of oral lesions.

文 献

- 1) Toki, T. and Yajima, A. : "HPV Score", A scoring system for histological diagnosis of human papillomavirus infection in dysplasia of the uterine cervix. *Acta Pathol. Jpn.* 37 : 449-455, 1987.
- 2) 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.
- 3) Welch, T. B., Barker, B. F. and Williams, C. : Peroxidase-antiperoxidase evaluation on human oral squamous cell papillomas. *Oral Surg.* 61 : 603-606, 1986.
- 4) Syrjänen, K., Syrjänen, S., Lamberg, M., Pyrhönen, S. and Nuutinen, J. : Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral Surg.* 12 : 418-424, 1983.
- 5) 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.
- 6) Reid, R., Stanhope, C. R., Herschman, B. R., Booth, E., Phibbs, G. D., and Smith, J. P. : Genital warts and cervical cancer. I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer* 50 : 377-387, 1982.
- 7) 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.
- 8) 佐藤方信 : パピローマウイルスと口腔粘膜病変. *岩医大歯誌* 12 : 113-122, 1987.