

HPV持続感染例における細胞形態学的推移

～HPV持続感染しHSILの存在が推定された6例の細胞形態学的推移～



株式会社 アイ・ラボ Cyto STD 研究所

○藪崎 宏美 熊谷 朋子 椎名 義雄

研究目的

自己採取法におけるFollow-up体制のあり方

子宮頸部細胞診において、HPV感染に伴う細胞変化であるASC-USやLSIL由来の細胞を検出する事の意義は大きいですが、その後に起こる腫瘍性増殖を開始した異型細胞(HSIL)を確実に検出し、そのfollow-up体制を確立することが重要である。

今回は、風俗営業従事者の定期検査で、長期間しかも1ヶ月間隔で細胞診を観察できる貴重な機会を得たので、HSILと診断された6例について異型細胞動態をしらべ、追跡検査のあり方について検討した。

研究材料

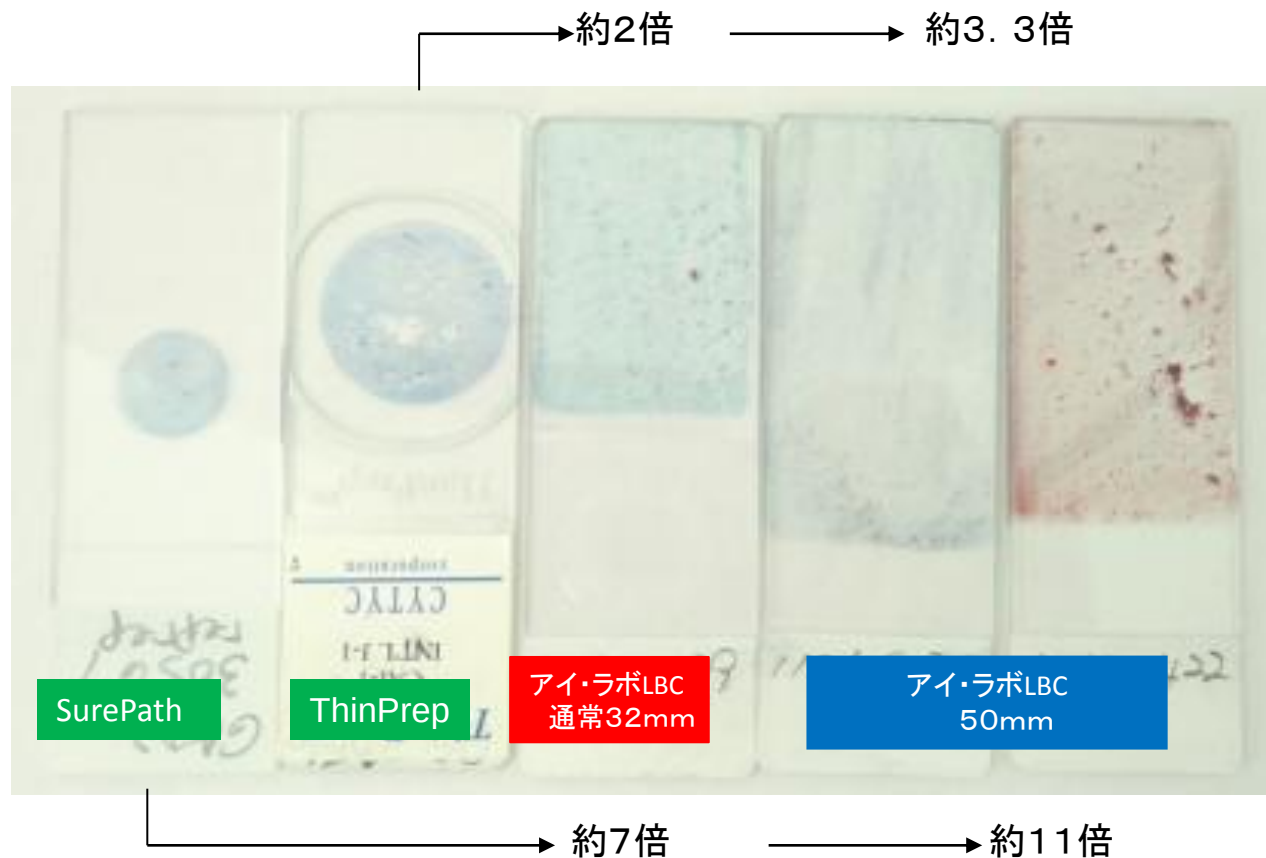
2008年1月～2010年12月の間に風俗営業従事者の定期検査を実施した367名から得られた2045例の自己採取検体の中で、1回以上HSILと診断された6例について異型細胞動態を観察した。

細胞診成績

N=367

NILM	233	63. 5%	36.4%	13.8%
ASC-US	83	22. 6%		
LSIL	32	8. 7%		
ASC-H	13	3. 5%		
HSIL	6	1. 6%		

標本作製法



液状化处理は、アイ・ラボPS保存液に細胞を浮遊させ、沈渣を作製、CTによる塗抹・染色を実施している。

HPVタイピング検査

競合反応による影響を避けるため、タイピング検査は24種のプライマーを用い、PCR法で検索した。

16,18,45,31,52,33,58,35,56,59,39,51,68,53

,26,66,70,6,11,34,54,67,73,82

結果 HSILが出現した6例の細胞動態とHPV Type

Case 1

検査時期	診断	HPV Typing
804	2	16,39,51,58,68
806	2	16,39,53,58
807	2	16,39,58,68
809	2	16,39
810	3	16,39,68
811	2	16,39,68,31,52
901	1	16
902	3	16,39
903	0	16,39,53
904	2	16,39
905	0	16,39,45
907	1	16,39
908	0	16,39
909	1	16,39
911	1	不能
912	1	16,39
1001	0	16,39
1002	0	16
1003	0	16,39
1004	1	16
1005	3	16,39
1006	3	16
1008	3	16,39
1009	3	16,39
1010	4	16,39,52
1011	0	16,52
1101	1	16,39,52
1102	4	16,39,52,51
1103	1	16,52
1104	1	16,39,52,51
1106	3	16,39,52,51

Case 2

検査時期	診断	HPV Typing
804	2	16,51
805	0	N
809	1	16,51
810	1	16,51
811	3	16,51
812	0	16,51
901	0	16,51
903	0	16,51,58
904	3	16,51,58,31
905	2	16,58,31,59
906	1	16,51,58,31,18
907	0	51,58
909	4	16,51,58,31,33
910	2	16,51,58,31,33
911	3	16,51,58,31,33
1001	1	16,51,58,31
1002	1	16,51,58,31,33,18,39
1004	4	51,58
1007	3	51,58,31
1009	4	16,51,58,31,33,39
1010	3	16,51,58,31,39,6
1012	3	51,58,39
1101	3	58,52,31,39
1103	3	不
1104	4	58,31,39
1106	4	16,58,52,31,39,

Case 3

検査時期	診断	HPV Typing
812	4	16,18,52,56
902	4	16,35
903	4	16,18
904	4	16
906	4	16
907	4	16,52
908	4	16,52
909	4	16,52,56
910	4	16
911	4	16,52
912	4	16,52,31,53

Case 4

検査時期	診断	HPV Typing
901	1	N
902	3	16,56
903	3	16
904	4	16
906	1	N 少数
907	4	16
908	4	16,56,51,58
909	4	16,51
910	4	56
911	3	16 少数

Case 5

検査時期	診断	HPV Typing
812	0	16
901	0	16
903	0	N
904	1	16
905	1	16
907	0	16
908	1	16
909	3	16,18,56
910	4	16,18
912	3	16,18,56
1001	1	16,18
1002	0	16,18,56
1003	1	16,18

Case 6

検査時期	診断	HPV Typing
907	4	16,39,51,52,56
908	3	16,39,51,52
909	3	16,39,51,52

表示

0 NILM

1 ASC-US

2 LSIL

3 ASC-H

4 HSIL

検査時期	診断
804	0
806	0
807	0
809	0
810	0
811	0
901	1
902	0
903	0
904	2
905	0
907	0
908	0
909	0
911	0
912	0
1001	0
1002	2
1003	2
1004	1
1005	0
1006	1
1008	1
1009	0
1010	0

第一段階

検査時期	診断
804	0
806	0
807	0
809	0
810	0
811	0
901	1
902	0
903	0
904	1
905	0
907	1
908	0
910	0
911	0
912	0
1001	2
1002	2
1003	2
1004	1
1005	0
1006	2
1007	1
1009	0
1010	1
1011	0
1101	2
1102	3
1103	2
1104	1
1106	2

第一段階

第二段階

検査時期	診断
804	2
805	0
809	1
810	1
811	3
812	0
901	0
903	0
904	3
905	2
906	1
907	0
909	4
910	2
911	3
1001	1
1002	1
1004	4
1007	3
1009	4
1010	3
1012	3
1101	3
1103	3
1104	4
1106	4

第一段階

第二段階

第三段階

表示

0 NILM

1 ASC-US

2 LSIL

3 ASC-H

4 HSIL

結果 HSILが出現した6例の細胞動態とHPV Type

Case 1

検査時期	診断	HPV Typing
804	2	16,39,51,58,68
806	2	16,39,53,58
807	2	16,39,58,68
809	2	16,39
810	3	16,39,68
811	2	16,39,68,31,52
901	1	16
902	3	16,39
903	0	16,39,53
904	2	16,39
905	0	16,39,45
907	1	16,39
908	0	16,39
909	1	16,39
911	1	不能
912	1	16,39
1001	0	16,39
1002	0	16
1003	0	16,39
1004	1	16
1005	3	16,39
1006	3	16
1008	3	16,39
1009	3	16,39
1010	4	16,39,52
1011	0	16,52
1101	1	16,39,52
1102	4	16,39,52,51
1103	1	16,52
1104	1	16,39,52,51
1106	3	16,39,52,51

Case 2

検査時期	診断	HPV Typing
804	2	16,51
805	0	N
809	1	16,51
810	1	16,51
811	3	16,51
812	0	16,51
901	0	16,51
903	0	16,51,58
904	3	16,51,58,31
905	2	16,58,31,59
906	1	16,51,58,31,18
907	0	51,58
909	4	16,51,58,31,33
910	2	16,51,58,31,33
911	3	16,51,58,31,33
1001	1	16,51,58,31
1002	1	16,51,58,31,33,18,39
1004	4	51,58
1007	3	51,58,31
1009	4	16,51,58,31,33,39
1010	3	16,51,58,31,39,6
1012	3	51,58,39
1101	3	58,52,31,39
1103	3	不
1104	4	58,31,39
1106	4	16,58,52,31,39,

Case 3

検査時期	診断	HPV Typing
812	4	16,18,52,56
902	4	16,35
903	4	16,18
904	4	16
906	4	16
907	4	16,52
908	4	16,52
909	4	16,52,56
910	4	16
911	4	16,52
912	4	16,52,31,53

Case 4

検査時期	診断	HPV Typing
901	1	N
902	3	16,56
903	3	16
904	4	16
906	1	N 少数
907	4	16
908	4	16,56,51,58
909	4	16,51
910	4	56
911	3	16 少数

Case 5

検査時期	診断	HPV Typing
812	0	16
901	0	16
903	0	N
904	1	16
905	1	16
907	0	16
908	1	16
909	3	16,18,56
910	4	16,18
912	3	16,18,56
1001	1	16,18
1002	0	16,18,56
1003	1	16,18

Case 6

検査時期	診断	HPV Typing
907	4	16,39,51,52,56
908	3	16,39,51,52
909	3	16,39,51,52

表示

0 NILM

1 ASC-US

2 LSIL

3 ASC-H

4 HSIL

結果

Case 1

NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL
------	--------	------	-------	------

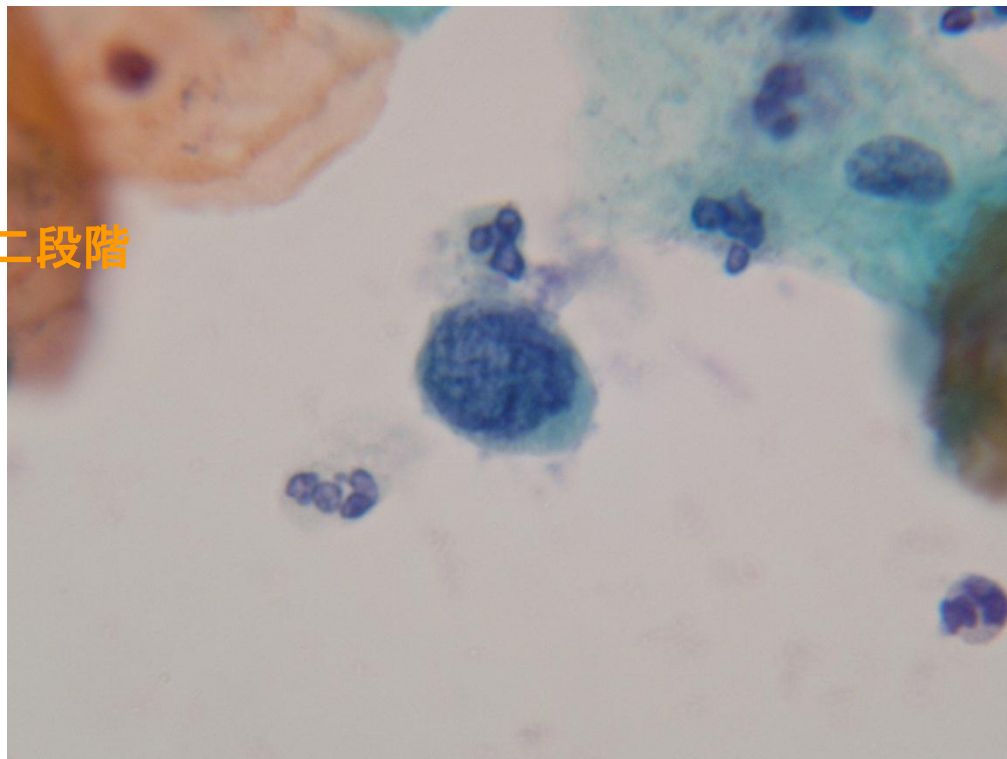
3年2ヶ月Follow-up中、16・39型の持続感染例

写真

検査時期	診断	HPV Typing
804	2	16,39,51,58,68
806	2	16,39,53,58
807	2	16,39,58,68
809	2	16,39
810	3	16,39,68
811	2	16,39,68,31,52
901	1	16
902	3	16,39
903	0	16,39,53
904	2	16,39
905	0	16,39,45
907	1	16,39
908	0	16,39
909	1	16,39
911	1	不能
912	1	16,39
1001	0	16,39
1002	0	16
1003	0	16,39
1004	1	16
1005	3	16,39
1006	3	16
1008	3	16,39
1009	3	16,39
1010	4	16,39,52
1011	0	16,52
1101	1	16,39,52
1102	4	16,39,52,51
1103	1	16,52
1104	1	16,39,52,51
1106	3	16,39,52,51

第二段階

第三段階？



結果

Case 2

NILM

ASC-US

LSIL

ASC-H

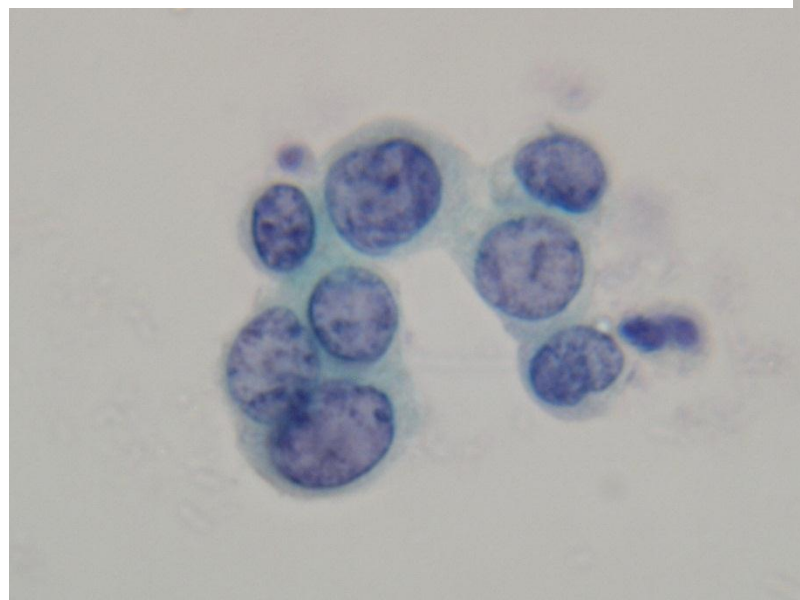
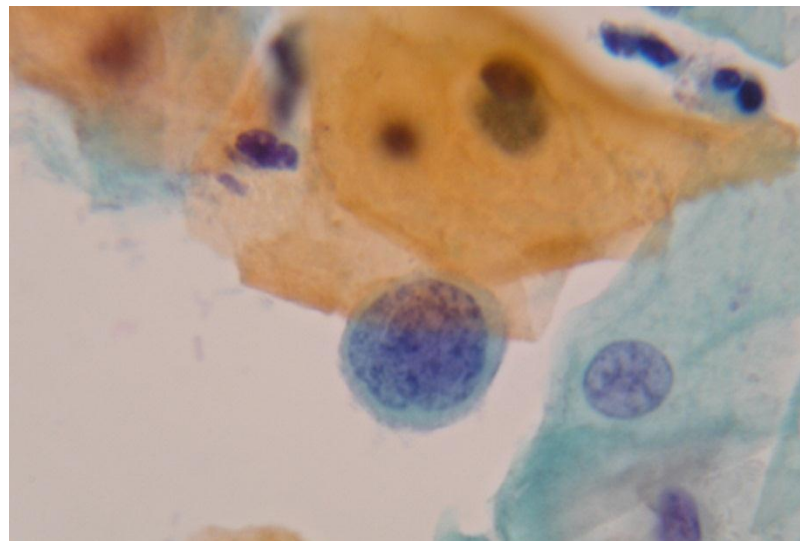
HSIL

3年2ヶ月Follow-up中16・51型の持続感染例

検査時期	診断	HPV Typing
804	2	16,51
805	0	N
809	1	16,51
810	1	16,51
811	3	16,51
812	0	16,51
901	0	16,51
903	0	16,51,58
904	3	16,51,58,31
905	2	16,58,31,59
906	1	16,51,58,31,18
907	0	51,58
909	4	16,51,58,31,33
910	2	16,51,58,31,33
911	3	16,51,58,31,33
1001	1	16,51,58,31
1002	1	16,51,58,31,33,18,39
1004	4	51,58
1007	3	51,58,31
1009	4	16,51,58,31,33,39
1010	3	16,51,58,31,39,6
1012	3	51,58,39
1101	3	58,52,31,39
1103	3	不
1104	4	58,31,39
1106	4	16,58,52,31,39,

第二段階

第三段階



写真上

写真下

結果

NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL
------	--------	------	-------	------

Case 3

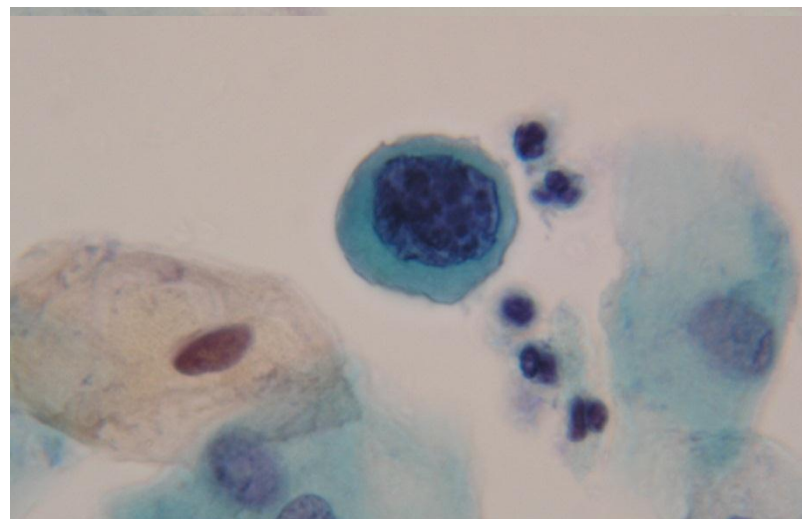
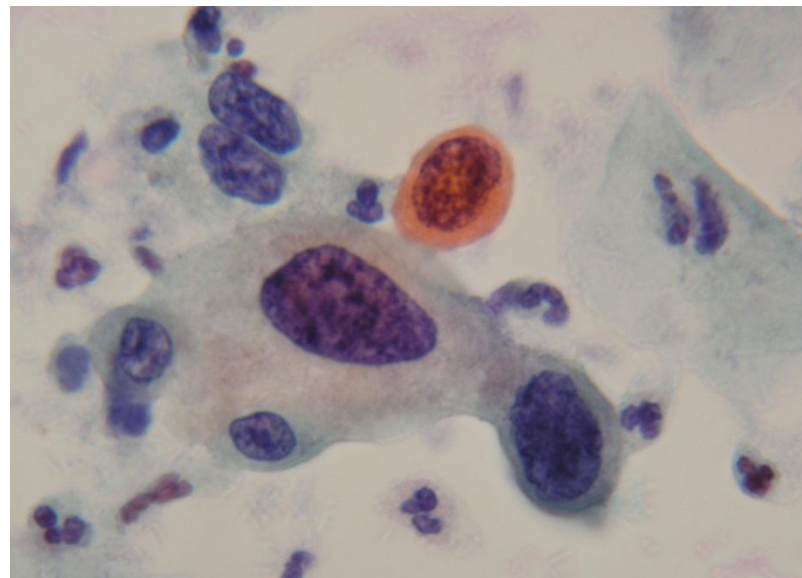
1年1ヶ月Follow-up中、16型の持続感染例

検査時期	診断	HPV Typing
812	4	16,18,52,56
902	4	16,35
903	4	16,18
904	4	16
906	4	16
907	4	16,52
908	4	16,52
909	4	16,52,56
910	4	16
911	4	16,52
912	4	16,52,31,53

写真上

写真下

第三段階



結果

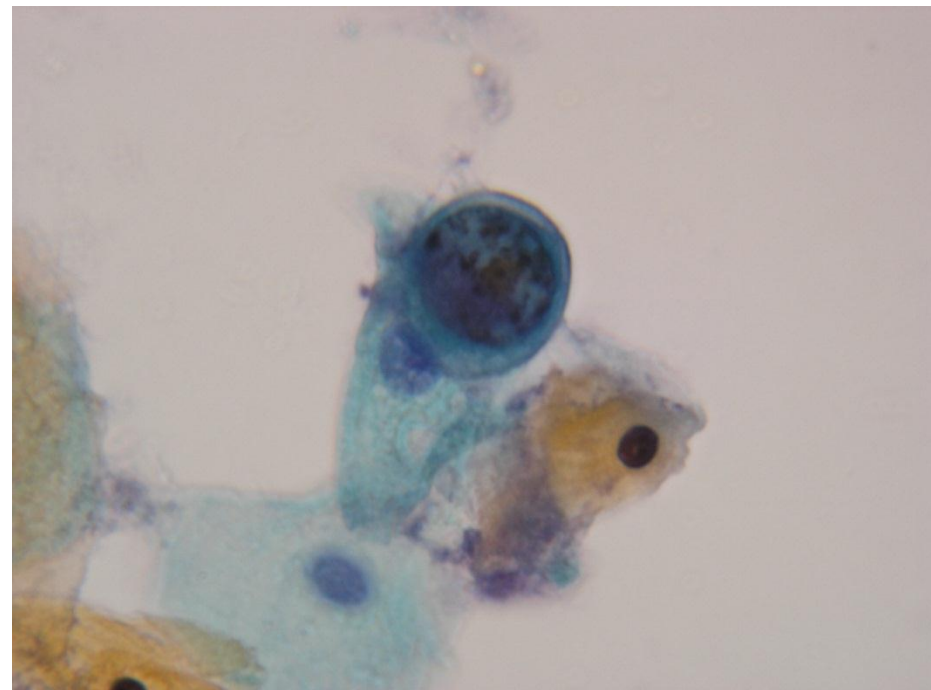
NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL
------	--------	------	-------	------

1年4ヶ月Follow-up中で16型の持続感染例

Case4

検査時期	診断	HPV Typing
901	1	N
902	3	16,56
903	3	16
904	4	16
906	1	N 少数
907	4	16
908	4	16,56,51,58
909	4	16,51
910	4	56
911	3	16 少数

写真



第三段階

結果

NILM

ASC-US

LSIL

ASC-H

HSIL

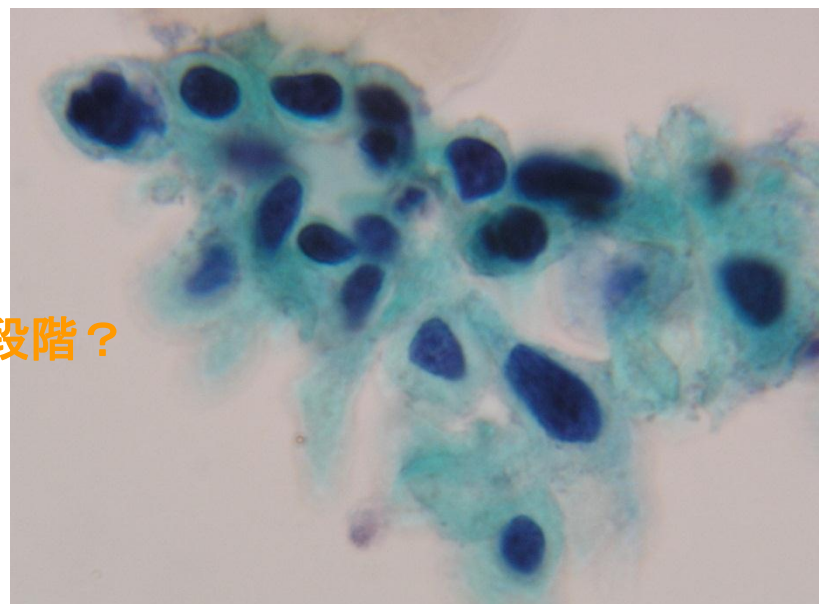
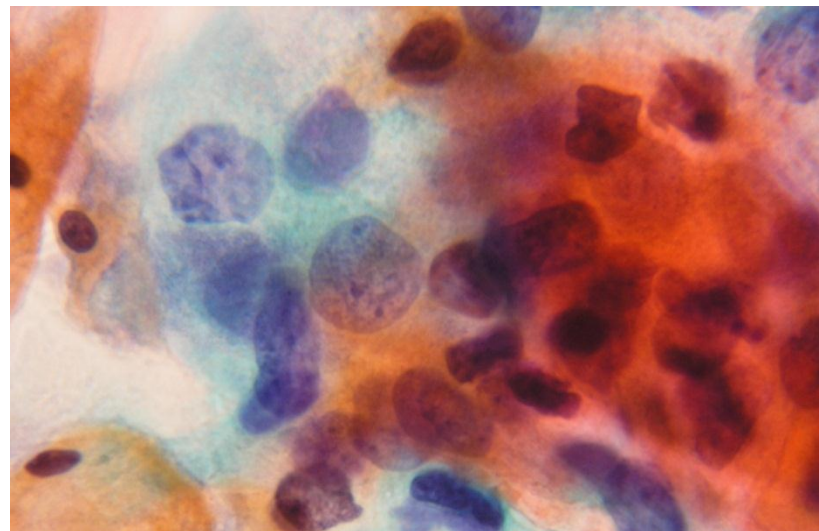
Case5

11ヶ月Follow-up中、16型の持続感染例

検査時期	診断	HPV Typing
812	0	16
901	0	16
903	0	N
904	1	16
905	1	16
907	0	16
908	1	16
909	3	16,18,56
910	4	16,18
912	3	16,18,56
1001	1	16,18
1002	0	16,18,56
1003	1	16,18

写真上

写真下



第二段階？

結果

NILM

ASC-US

LSIL

ASC-H

HSIL

4ヶ月Follow-up中で16, 39, 51, 52型の持続感染例

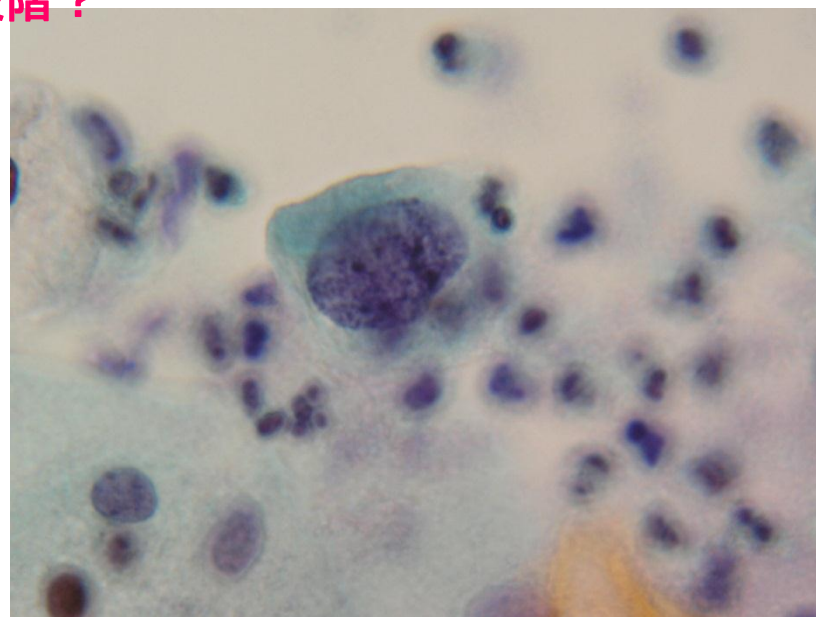
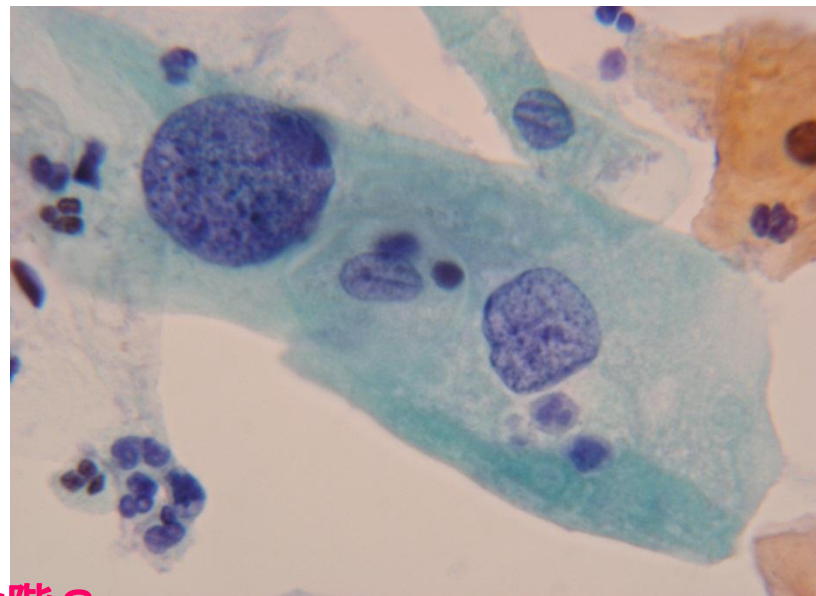
Case6

検査時期	診断	HPV Typing
907	4	16,39,51,52,56
908	3	16,39,51,52
909	3	16,39,51,52

写真上 →

写真下 →

} 第三段階？



まとめ

1. 風俗営業従事者の定期検査で、HSILと診断された6例の細胞形態学的推移を観察したところ、HPV感染例の細胞像は概ね3段階を経て病変が進展すると思われた。
2. ASC-US又はLSILが散発的に出現する時期を第一段階とした。
この時期は異型細胞の数が少なく、通常のスクリーニングでは見逃される可能性が高く、細心の注意が必要である。
3. 第一段階が継続している時にASC-Hに相当する細胞とHSILが散発的に出現する時期を第二段階とした。少ない異型細胞を見逃さないために、「ASC-USが見られたらそれで安心するな！ HSILの細胞もあるはず」との姿勢でスクリーニングしている。
当社はこれを“ASC-USの鉄則”として徹底させている。
4. その後、ASC-HやHSILが連続的に出現する時期に突入し、これを第三段階としたが、第二段階から第三段階への進展は概ね1年半程であった。
5. 今回、HPVタイピング検査も実施したが、全てに16型の持続感染が見られたことを考慮すると、ASC-USおよびASC-H出現例は積極的にタイピング検査の実施が望まれる。

考察

通常の子宮頸癌検診はどの段階で行われるかが不明である以上、特に第一・二段階の異型細胞をいかに見つけ出すかが大事である。

Key point

1. 採取器具の選択 .. 自己採取であればなおさら
2. 標本作製法(液状化处理) .. 観察しやすい重積のない標本作製
3. ASC-USの鉄則 .. 少ない異型細胞を見逃さない姿勢

参考資料

医師採取直接塗抹

2009年度、対がん協会各支部(要精検率)平均	1. 0%
2009年度、八王子市 子宮頸がん検診 平均	1. 0%

自己採取器具不明

第29回東京都衛生検査所精度管理事業報告	A	0. 36%
年間5000件以上取り扱い検査所 4施設	B	0. 36%
	C	0. 44%
※施設Dは風俗定期検査(加藤式以外使用)	D	0. 92%

加藤式で直接塗抹

名古屋公衆医学研究所	0. 99%
某検査所(名古屋公衆医学研究所提供)	0. 89%

加藤式で液化処理

当社の成績・・加藤式で液状化处理 1. 99%

ASC-US以上が3. 4%、LSIL以上が1. 99%である。

当社、自己採取法による企業検診の成績は (第50回日本臨床細胞学会秋期大会にて報告)

ご清聴ありがとうございました



株式会社 アイ・ラボ Cyto STD 研究所