

Human Papillomavirus-11 型が検出された, 高度異型上皮を伴う尿道コンジローマの1例

聖路加国際病院泌尿器科 (部長: 岡本重禮)

古畑 誠之*, 藤本 恭士, 貫井 文彦

永田 幹男, 岡本 重禮

聖路加国際病院病理学科 (部長: 斎木茂樹)

熊坂 利夫, 斎木 茂樹

国立予防衛生研究所感染病理部

佐 多 徹太郎

URETHRAL CONDYLOMA ACUMINATUM WITH SEVERE DYSPLASIA IN A MALE PATIENT DETECTED HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPE 11: A CASE REPORT

Masayuki Furuhata, Yasushi Fujimoto, Fumihiko Nukui,
Mikio Nagata and Shigehiro Okamoto

From the Department of Urology, St. Luke's International Hospital

Toshio Kumasaka and Shigeki Saiki

From the Department of Pathology, St. Luke's International Hospital

Tetsutaro Sata

From the Department of Pathology, National Institute of Health

We report a case of urethral condyloma acuminatum with severe dysplasia detected human papillomavirus (HPV) type 11. A 47-year-old male patient visited St. Luke's International Hospital complaining of tumor at the urethral meatus. One small papillary lesion was found and excised. Histopathological examination revealed condyloma acuminatum with severe dysplasia. Immunohistochemical detection for HPV antigen in the specimen of condyloma acuminatum was positive and that of severe dysplasia was negative. In an electron microscopical study, viral particles were demonstrated only in the specimen of condyloma acuminatum. Detection of HPV DNA was performed using in situ hybridization (ISH) and southern blot hybridization (SBH). HPV type 11 was found in both lesions.

In conclusion, although previous studies have shown that HPV type 16/18 was especially correlated with genital severe dysplasia and carcinoma, the process of malignant transformation was suggested in the association with HPV type 11.

(Acta Urol. Jpn. 39: 857-861, 1993)

Key words: Urethral severe dysplasia, Condyloma acuminatum, HPV type 11

緒 言

近年まで, 男性尿道コンジローマは悪性化することはないという見解が一般的であったが, 最近, 巨大コ

ンジローマが悪性化を呈した症例が報告され注目されている。また, コンジローマの原因として human papillomavirus (HPV) が知られているが, このうち HPV-16/18 型が悪性化に関与していると考えられている。今回われわれは, 男性尿道の同一腫瘤にコンジローマと高度異型上皮が混在し, in situ hybrid-

* 現: 北里大学医学部泌尿器科学教室

ization 法 (ISH 法), southern blot hybridization 法 (SBH 法) による HPV DNA 検出で、両組織ともに HPV-11 型が検出された 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：47歳，男性

主訴：外尿道口部腫瘍

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：母親が直腸癌にて死亡

現病歴：1991年7月頃，外尿道口から腫瘍が突出していることに気づき，7月27日当科受診。同時に，排尿時痛，黄色分泌物も認めた。

現症：体格中等度，一般状態良好。胸腹部理学所見に異常なく，全身リンパ節は触知しなかった。腫瘍は 1.0×1.0 cm 大，有茎性乳頭状で，外尿道口から 0.5 cm 尿道内に認めた。出血，潰瘍はなかった。

検査：血液一般，生化学では白血球 $10,400/\text{mm}^3$ (多核球63.2%，リンパ球30.3%，好酸球2.4%，好塩基球0.3%，単球3.8%) と，増加を認めた以外異常はなかった。検尿では白血球多数/hpf，赤血球 0~1/hpf，尿細菌培養で淋菌 (2+)，尿細胞診 class 1 であった。血清梅毒反応は陰性，腫瘍マーカー SCC も陰性であった。

経過：尿細菌培養から淋菌性尿道炎と診断，抗生剤投与し，1ヵ月後の尿検査で尿道炎治癒を確認した。

9月20日，外来手術にて尿道腫瘍切除術を施行した。病理組織学的診断は，一部の高度異型上皮を伴う尖形コンジローマであった (Fig. 1)。IVP, CT ではリンパ節の腫大などの異常は認めなかったが，尿道膀胱鏡検査で腫瘍切除部より 1.0 cm 内部に 0.5 cm 大の無茎性腫瘍を認め，11月5日，残存腫瘍切除術＋一次リンパ節生検術を施行した。残存腫瘍の病理組織学的診断は，周囲に軽度の小円形細胞の浸潤を伴ったリットル線であり，コンジローマ，高度異型上皮ともに認めなかった。またリンパ節にも異常なく，11月13日退院となった。その後，抗 bovine papillomavirus 抗体 (DAKO B580) と抗 HPV 単クローン抗体 (K1-H8) を用いて行った免疫組織化学染色では，コンジローマで陽性，高度異型上皮では陰性であった。電顕的検索では，コンジローマで直径 50 nm のウイルス粒子が観察されたが高度異型上皮では見られなかった (Fig. 2)。ついで行った Vira Type Kit を用いた in situ hybridization 法 (ISH 法) による HPV DNA の検出では，コンジローマ，高度異型上皮ともに HPV-6/11 型のみが検出された (Fig. 3)。また，

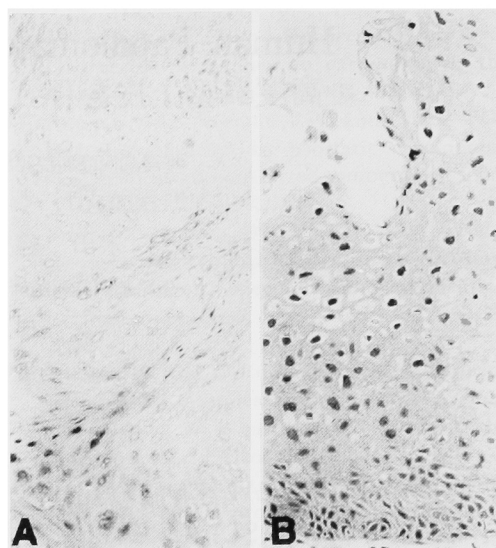


Fig. 1. Histological findings of the urethral tumor revealed condyloma acuminatum (A) and severe dysplasia (B). Koilocytosis was present in both specimens. (H&E. $\times 100$)

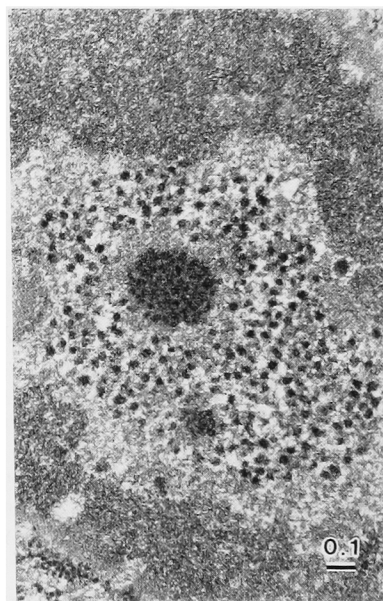


Fig. 2. Electron microscopical findings of condyloma acuminatum. Viral particles, 50 nm in diameter, were scattered in the nuclei.

パラフィンブロックから切り出した，コンジローマと高度異型上皮および残存腫瘍組織の凍結組織より抽出した DNA を用いた southern blot hybridization 法 (SBH 法) では，コンジローマと高度異型上皮が

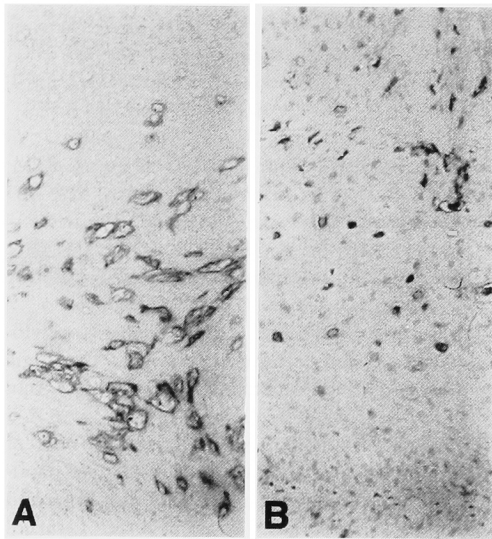


Fig. 3. In situ hybridization (ISH) for condyloma acuminatum (A) and severe dysplasia (B) using HPV DNA probes (HPV types 6/11, 16/18, 31/33/35). Only HPV type 6/11 could be identified in the nuclei of the koilocytotic cells and the squamous cells in both specimens.

ら HPV-11 型が検出されたが、残存腫瘍組織からは検出されなかった (Fig. 4).

考 察

男性尖形コンジローマは human papillomavirus (HPV) により引き起こされる sexually transmitted disease (STD) として知られており、ごく稀に尿道に発生した報告例¹⁾を除き、日常診療では比較的良好にみられ、また悪性化をきたすことはないという見解が一般的であったため関心を引くことは少なかった。1924年、Buschke および Lowenstein らが最初に報告した巨大コンジローマ (Buschke-Lowenstein tumor) は、強い角化傾向や潰瘍化などから臨床的に陰茎癌との鑑別が困難であったが、病理組織学的には尖形コンジローマの像を呈し良性疾患と診断された。しかし現在、巨大コンジローマは3型に分類され、このうち組織学的に悪性を呈するⅢ型 (Israel 型) が本邦においても報告されており²⁾、さらに10年間の経過後に悪性化をきたした巨大コンジローマの症例も報告されている³⁾。

従来、HPV 感染症の診断は koilocytosis などの細胞診、組織診⁴⁾、抗 bovine papillomavirus 抗体を用いた免疫組織化学染色⁵⁾、電顕的検索⁶⁾など、おもに形態学的方法によって行われていたが、ウイルス感染の証明や HPV の局在などについて満足する結

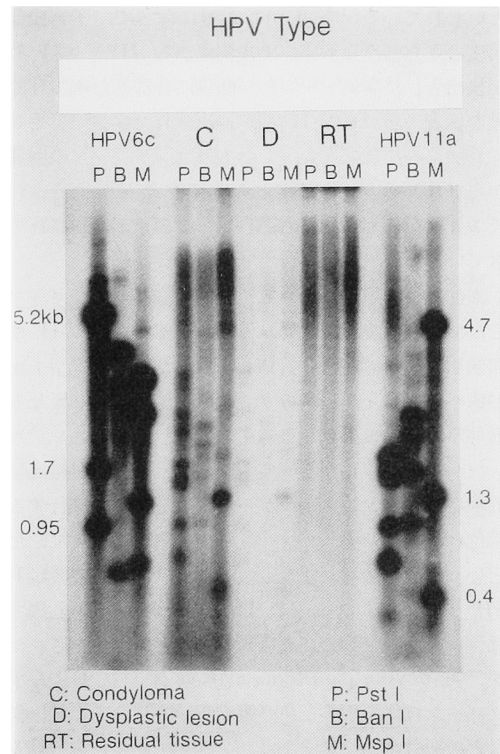


Fig. 4. Southern blot hybridization (SBH). Cutting pattern of DNA extracted from the specimens of condyloma acuminatum and severe dysplasia revealed that of HPV type 11. Residual tissue was negative.

果はえられていなかった。しかし近年、分子生物学の進歩によって DNA hybridization 法の有用性が報告され⁷⁾、southern blot hybridization 法 (SBH 法) による HPV DNA 型の同定⁷⁾、in situ hybridization (ISH 法) による HPV DNA の組織内局在の検索と型同定⁸⁾、さらに Vira Type Kit による簡易検出法⁹⁾などにより HPV 感染と形態変化との関連が明らかにされつつある。現在、HPV DNA 型は60種以上が確認されており、生殖器系に関連するものは HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 35 型が多いといわれている。HPV-6/11 型は尖形コンジローマで67~92%の感染を認めるが⁹⁻¹²⁾、異形成や癌からは検出されず、癌化との関連性が低いことから low risk 群といわれている^{9,11)}。一方、子宮頸部病変において、HPV-16/18 型、31/33/35型は高度異形成で40~70%、上皮内癌で75~100%、浸潤癌で50~70%と高率に検出されており¹¹⁻¹³⁾、また陰茎癌症例で検出された HPV DNA がすべて HPV-16/18 型であったことから^{2,10,14)}、HPV-16/18 型、31/33/35型は high risk 群

といわれている^{9,11)}。しかし最近になって、子宮頸部病変のうち高度異形成、上皮内癌から HPV-6/11 型が検出された症例^{9,11,15)}や、肺癌に合併した咽頭乳頭腫の両者から HPV-11 型が検出された症例¹⁶⁾、そして外陰部の疣贅癌と合併した尖形コンジローマの両者から HPV-6 型が検出された症例¹⁷⁾などが報告されており、low risk 群の感染による癌化が注目されてきている。

本症例は、尿道に発生した同一種瘤にコンジローマと高度異型上皮が混在し、その両者から HPV-11 型が検出されたことより、HPV-11 型の高度異型上皮形成への関与と、単一のウイルス型感染により異なる形態学的所見を呈したと考えられた。さらにコンジローマからの悪性化の可能性も疑われたが、病理組織学的検索ではコンジローマから高度異型上皮に移行する部位は見い出せず、コンジローマが悪性化をきたしたという根拠はえられなかった。また HPV-11 型は、ISH 法や SBH 法などの DNA hybridization 法ではコンジローマおよび高度異型上皮ともに検出されたが、抗 bovine papillomavirus 抗体と抗 HPV 単クローン抗体を用いた免疫組織化学染色法¹⁸⁾や電顕像などの形態学的検索法ではコンジローマでのみ HPV 抗原、ウイルス粒子が認められ、高度異型上皮ではみられなかった。佐藤ら^{7,19)}によれば、子宮頸部病変における HPV 検出率は、SBH 法で 90~98% であったのに対し、免疫組織化学染色法では 31~41% であったと報告している。その要因として、免疫組織化学染色法がウイルス粒子構成蛋白を検出するのに対し、SBH 法ではウイルスゲノムを検出するためであろうと考察された。また、現在考えられている HPV による発癌機構は、ウイルス DNA が細胞内 DNA に組み込まれる、いわゆる integration が起き、これにより癌遺伝子が活性化され発癌するものとされており、この段階では HPV は癌化に不要となるため、形態学的検索法による HPV 検出率は低下すると考えられている²⁰⁾。さらに、この発癌機構の研究では、HPV による癌化細胞からの DNA の増幅や DNA の導入を受けた細胞が増殖能をえたのは HPV-16/18 型によってのみであり、HPV-6/11 型と 16/18 型との間には潜在的発癌能に差があると考えられた。しかし、本症例や先に挙げたように low risk 群による異形成や癌化が認められた症例も報告されており、今後、HPV-6/11 型感染による癌化が検討されることにより発癌機構の解明が期待される。

本論文の要旨は第57回日本泌尿器科学会東部総会において発表した。

文 献

- 1) 稲土博右, 増田愛一郎, 石田俊哉, ほか: 尿道尖形コンジローマの2例. 泌尿器外科 4: 77-79, 1991
- 2) 望月 薫, 田代和也, 子寺重行, ほか: 悪性化を認める巨大尖形コンジローマについて. 臨泌 40: 153-156, 1986
- 3) 金藤博行, 石井延久, 藤岡知昭, ほか: 悪性像を示した giant condyloma の2例. 泌尿紀要 30: 49-54, 1984
- 4) Meisels A, Fortin R and Roy M: Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic colposcopic and histopathologic study. Acta Cytol 21: 379-390, 1977
- 5) Kurman RJ, Shah KH, Lancaster WD, et al.: Immunoperoxidase localization of papillomavirus antigens in cervical dysplasia and vulvar condylomas. Am J Obstet Gynecol 140: 931-935, 1981
- 6) 佐藤信二, 矢島 聡, 今野 良, ほか: 子宮頸部病変と HPV 感染. 産婦治療 59: 375-381, 1989
- 7) Sato S, Okagaki T, Twigg B, et al.: Sensitivity of koilocytosis, immunocytochemistry, and electron microscopy as compared to DNA hybridization in detecting human papillomavirus in cervical and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Pathol 5: 297-307, 1987
- 8) 永井宣隆, 木岡寛雅, 重政和志, ほか: in situ ハイブリダイゼーションによるヒトパピローマウイルス DNA の検出. 産婦中国会誌 37: 101-106, 1988
- 9) 今野 良, 佐藤信二, 堀口正之, ほか: 外陰, 子宮頸部および陰茎コンジローマにおける in situ hybridization (Vira Type in situ) による HPV DNA-6/11 型の検出. 日臨細胞会誌 29: 851-857, 1990
- 10) 森山信男, 長瀬 泰, 植木哲雄, ほか: In situ hybridization 法による陰茎癌でのヒトパピローマウイルス (HPV) DNA の検討. 日泌尿会誌 81: 1706-1710, 1990
- 11) 今野 良, 遠藤 敦, 鹿野和男, ほか: In situ hybridization による子宮頸癌, 子宮頸部異形成およびコンジローマにおける HPV DNA の検出. 産と婦 58: 658-662, 1991
- 12) 田中博志, 田崎民和, 高村邦子, ほか: 子宮頸部病変と human papilloma-virus (HPV) の関連について. 日臨細胞会誌 30: 28-34, 1991
- 13) 佐藤信二, 矢島 聡, 今野 良, ほか: 子宮頸部の境界病変とその細胞診. 日臨細胞会誌 31: 6-10, 1992
- 14) 岩澤晶彦, 熊本悦明, 福島道夫, ほか: 尿路性器腫瘍における human papillomavirus (HPV) の検討. 日泌尿会誌 81: 1626-1632, 1990
- 15) Hoepfner I and Loning T: Human papillo-

- mavirus (HPV) infection of cervical lesions detected by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Cancer Detect Prev* **9**: 293-1986
- 16) Guillou L, Sahli R, Chaubert P, et al.: Squamous cell carcinoma of the lung in a nonsmoking, nonirradiated patient with juvenile laryngotracheal papillomavirus. *Am J Surg Pathol* **15**: 891-898, 1991
- 17) 中島 孝, 下里幸男, 早坂健一, ほか: ヒトパピローマウイルスを証明した外陰部疣贅状腫瘍の 1 例. *日癌治* **23**: 2066, 1989
- 18) Iwasaki T, Sata T, Sugase M, et al.: Detection of capsid antigen of human papillomavirus (HPV) in benign lesions of female genital tract using anti-HPV monoclonal antibody. *J Pathol* **168**: 293-300, 1992
- 19) 佐藤信二, 田崎 亨, 矢嶋 元, ほか: 外陰腫瘍と HPV 感染. *癌と化療* **16**: 1708-1713, 1989
- 20) 岩坂 剛: 子宮頸癌ウイルス発癌の可能性に関する研究. *日産婦会誌* **42**: 802-811, 1990

(Received on February 8, 1993)

(Accepted on May 7, 1993)