

報 告

ローリスク群およびハイリスク群ヒトパピローマウイルスが検出された
結膜乳頭腫の1例

朝霞台中央総合病院眼科

ミズオチ マコト キマタ ナツコ
水落 誠・木全奈都子

(受理 平成23年11月11日)

Detection of Low-risk and High-risk Human Papillomavirus in a Case of Conjunctival Papilloma

Makoto MIZUOCHI and Natsuko KIMATA

Department of Ophthalmology, Asakadai Central General Hospital

Purpose: To report a case of conjunctival papilloma with both low-risk and high-risk human papillomavirus (HPV) detected from a resected lesion. **Case Report:** A 35-year-old man with atopic dermatitis presented with tumors in his left eye 1 year before and the lesion had been excised 4 times at different facilities. The left eye showed a recurrence of papillomatous tumor in the upper and lower palpebral conjunctiva and he visited our clinic. We performed excision combined with cryotherapy. The excised tumor was histopathologically diagnosed as conjunctival papilloma. The lesion recurred a year after surgery, and was excised again. The specimen was positive for both low-risk and high-risk HPV by hybrid capture. **Conclusion:** High-risk HPV was considered to arise from reduction of systemic cellular immunity such as atopic dermatitis, and careful follow-up to detect the incidence of conjunctival or systemic malignancy is necessary.

Key Words: conjunctival papilloma, high-risk human papillomavirus, atopic dermatitis

緒 言

結膜乳頭腫は、重層扁平上皮が増殖した良性腫瘍で、若年者に多く、多発性・再発性を示すことが知られている。結膜乳頭腫の発症、進展においてヒトパピローマウイルス (human papilloma virus: HPV) の関与が示唆され、とくにローリスク群 HPV が多く検出されている^{1)~3)}。今回著者らは、結膜乳頭腫の再発を繰り返し、切除検体を用いたウイルス学的検査でローリスク群およびハイリスク群 HPV の両者が検出された1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 35歳、男性。

主訴: 左上眼瞼結膜の腫瘍、眼脂、異物感。

既往歴: アトピー性皮膚炎 (AD)。

家族歴: 特記すべき事項はない。

現病歴: 約1年前より左上眼瞼結膜に腫瘍が出現し、近医にて2007年5月、同年7月、8月および12月の4回にわたり単純切除を施行されていたが、再

発を認めたため2008年2月当科を紹介され初診した。

初診時所見: 矯正視力は右 (1.2)、左 (0.6)、眼圧は右 16mmHg、左 15mmHg。中間透光体には両眼前囊下混濁主体の白内障を認め、眼底はとくに異常所見はなかった。前眼部は、両眼にアトピー性角結膜炎を認め、左眼には角膜全体の点状表層角膜症、およびカリフラワー状の大小の腫瘍を上眼瞼結膜に5個と下眼瞼結膜に3個認め、上眼瞼のもの一つは円蓋部から引き出すと有茎性の巨大な腫瘍となっていた (Fig. 1)。

経過: 2008年5月、8ヵ所の結膜腫瘍を切除し切除断端に冷凍凝固を施行した。切除検体の病理組織は扁平上皮層の増生がみられ、悪性所見は認めず、乳頭腫と診断され、また同時に行った HPV の免疫染色でも陽性結果であった。この結果より再度患者へ問診したところ、職業は国家公務員、既婚者で、常識的に考えられる範囲の sexual intercourse であり、風俗店訪問歴もなかった。また、配偶者を含め



Fig. 1 Photograph of the left upper palpebral conjunctival papillomas, showing the vascularized and pedunculated tumor



Fig. 2 Photograph of the recurrent left upper palpebral conjunctival papillomas
Note that tumors are slightly larger than those in Fig. 1.

眼科領域を除く身体他部位における HPV 感染症を疑わせる所見および性行為感染症 (STD) は認めず、患者本人の血液検査では抗 human immunodeficiency virus (HIV) 抗体陰性であった。

術後はガチフロキサシン点眼薬および 0.1% フルオロメトロン点眼薬で治療し、その後はアトピー性角結膜炎に対し塩酸オロパタジン点眼薬、0.1% フルオロメトロン点眼薬等使用し経過観察していたが、2009 年 5 月に左上眼瞼に有茎性の巨大な腫瘤の再発を認めたため (Fig. 2)、同年 6 月、前回と同様に冷凍凝固併用し腫瘍切除を施行した。再発時の検体を用いた病理組織では腫瘍は多葉に分岐し、中心に血管間質をもち、その周囲を重層扁平上皮が覆い、乳

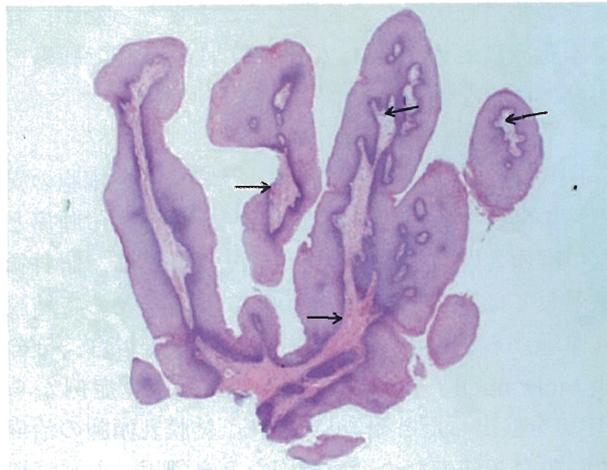


Fig. 3 Light micrograph showing multiple papillary fronds of acanthotic squamous epithelium
The epithelium wraps over the stems of fibrovascular cores (black arrow) (HE stain 10 \times).

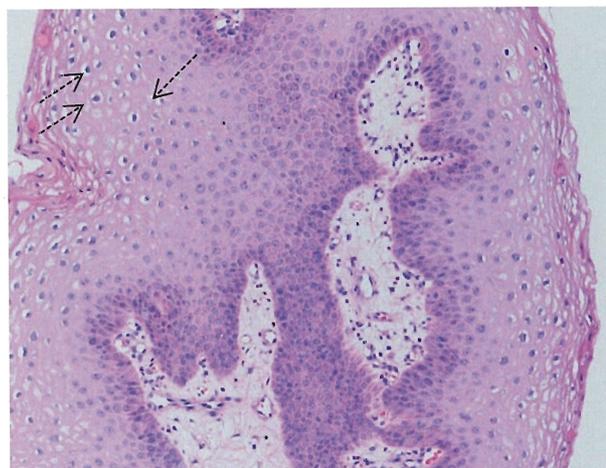


Fig. 4 Light micrograph in brighter magnification
The koilocyte is characterized by perinuclear vacuolation and hyper-chromatism of the nuclei (dotted arrow). There is no malignancy such as cellular atypia or mytosis (HE stain 200 \times).

頭状増殖を認めた (Fig. 3)。重層化した扁平上皮内には嚢胞形成やウイルス感染を示すとされるコイロサイト (核濃染と細胞質の空胞化) が存在し、強い細胞異型や細胞分裂像はなく、悪性所見は認めず乳頭腫と診断された (Fig. 4)。

また、同検体を用いたウイルス学的検査としてハイブリッドキャプチャー法で HPV-DNA の検索を行い、ローリスク群、ハイリスク群ともに陽性の結果であった。術後はレボフロキサシン点眼薬および 0.1% フルオロメトロン点眼薬を使用し経過観察し、経過中、2010 年 1 月に両眼白内障手術を施行している。

その後、転居のため転院することとなったが、経過を追うことができた2010年7月の時点で腫瘍の再発は認めなかった。

考 察

HPVはヒトの上皮系組織で増殖し、上皮細胞の異型性に関連するウイルスで、HPVが関連する腫瘍として喉頭乳頭腫や尖圭コンジロームがある。眼科領域としては、1983年にLassら⁴⁾によって初めて結膜乳頭腫からHPVを検出したことが報告され、その後McDonnellら⁵⁾が結膜乳頭腫の多くの症例からHPVを検出したと報告している。結膜乳頭腫の治療は、再発予防のため冷凍凝固などを併用した腫瘍切除を行うことが多いが、最近では、HPVに対する抗ウイルス、抗腫瘍作用を期待し、インターフェロン α を点眼として用いる方法も試みられている⁶⁾⁷⁾。

本症例は多発性再発性の症例であり、当科での1回目切除時の病理の免疫染色でHPVを検出しており、乳頭腫の発症にHPVが関与していることも示唆され、従来報告されている結膜乳頭腫の特徴に合致した症例であったと考えられる。

本症例におけるHPVの感染経路としては、現在にいたるまでの間の性交渉におけるパートナーからの無症候性感染、あるいはADによる強い掻痒感から頻りに目をこすることによる汚染された手指からの感染の可能性がある。通常HPVは、一度感染しても多くは免疫機構によりウイルスが排除される。本症例で持続感染、乳頭腫発症にいたった理由として、ADあるいはアトピー性角結膜炎により、全身的にも眼局所でも免疫能低下のためウイルスが排除されなかったこと、また、前述のように目をこする際に汚染された手指による感染が繰り返され、結膜嚢内は皮膚と異なり十分な洗浄ができないためウイルスが脱落しにくかったことなどが考えられる。持続感染予防としては、手指や結膜嚢内を清潔に保つことや、ADの改善を図ることで目をこする行動そのものを減少させることも大切であると考えられる。

今回著者らは、再発時にHPVの型判別目的に、ハイブリッドキャプチャー法でウイルス学的検査を施行した。結膜乳頭腫におけるHPVの型については、ローリスク群の6, 11型が多いとされており、まれに16, 18, 33, 45型というハイリスク群に含まれる型が報告されている^{8)~11)}。ハイリスク群は子宮頸癌や結膜扁平上皮癌などの悪性腫瘍を高率に引き起こす型であり、本症例でハイリスク群が検出されたことは、患者の予後を考慮するうえで重要な点と考えられた。

過去の報告で結膜乳頭腫からハイリスク群が検出されるケースとしては、HIV陽性患者の症例¹⁰⁾がある。肛門部尖圭コンジロームでもハイリスク群はHIV陽性例に多く、術後再発率が高いとされ、免疫抑制状態が再発に関連すると考えられている¹²⁾。本症例の場合もADによる宿主のウイルスに対する細胞性免疫の低下を背景に、ハイリスク群に対する易感染性が考えられた¹³⁾。結膜乳頭腫の悪性化という点については、その病態などはいまだ明らかとなっていないが、乳頭腫になんらかの外的要因（紫外線など）が加わって初めて悪性化するという考察もあり¹⁴⁾、今後も注意深い経過観察が必要である。

今後さらに結膜乳頭腫の症例数を重ね、HPVの型による臨床的、疫学的な違いを検討し、感染予防や治療へつなげていくことが大切であると思われる。

結 論

本症例は、アトピー性皮膚炎を合併した結膜乳頭腫においてローリスク群およびハイリスク群のHPV両者を検出した。HPVハイリスク群陽性例では悪性腫瘍発生の可能性もあり、今後、眼局所に限らず全身的にも注意深い経過観察が必要である。

文 献

- 磯村麻衣子, 古崎真希, 熊本優子ほか: 結膜乳頭腫の擦過標本においてヒトパピローマウイルスを検出した1例 Hybrid capture II assayの応用. 臨眼 64 (8): 1277-1279, 2010
- 伊藤由香, 小幡博人, 水流忠彦: In situ hybridization法を用いてヒトパピローマウイルスを検出した結膜乳頭腫の再発例. 臨眼 57 (1): 29-32, 2003
- 熊本優子, 高村佳弘, 蒔田 潤ほか: ハイブリッドキャプチャー法にてHuman Papillomavirus (HPV)を検出した結膜乳頭腫の1例. 眼紀 53: 804-807, 2002
- Lass JH, Jensen AB, Papale JJ et al: Papillomavirus in human conjunctival papillomas. Am J Ophthalmol 95: 364-368, 1983
- McDonnell PJ, McDonnell JM, Kessiss T et al: Detection of human papillomavirus type6/11 DNA in conjunctival papillomas by in situ hybridization with radioactive probes. Hum Pathol 18: 1115-1119, 1987
- 辻野知栄子, 原田 純, 長谷川美恵子ほか: インターフェロン α -2b点眼が有効であった結膜乳頭腫の1例. 臨眼 62 (5): 793-797, 2008
- 木村未来, 久持彩子, 門田 遊ほか: インターフェロン α -2b点眼が奏功した小児の再発性結膜乳頭腫の1例. 眼紀 56: 324-327, 2005
- Saegusa M, Takano Y, Hashimura M et al: HPV type 16 in conjunctival and junctional papilloma, dysplasia, and squamous cell carcinoma. J Clin Pathol 48: 1106-1110, 1995
- Sjo NC, Heegaard S, Prause JU et al: Human papillomavirus in conjunctival papilloma. Br J Oph-

- thalmol **85**: 785-787, 2001
- 10) **Buggage RR, Smith JA, Shen D et al**: Conjunctival papillomas caused by human papillomavirus type 33. Arch Ophthalmol **120**: 202-204, 2002
 - 11) **Sjo NC, Buchwald C, Cassonnet P et al**: Human papillomavirus in normal conjunctival tissue and in conjunctival papilloma: types and frequencies in a large series. Br J Ophthalmol **91**: 1014-1015, 2007
 - 12) 指山浩志, 辻仲康伸, 浜畑幸弘ほか: 肛門部尖圭コ
ンジローマ症例の HPV タイプについての検討. 日本大腸肛門病会誌 **62**: 466-470, 2009
 - 13) 井上幸次: 眼感染症のトピックス アトピー性皮膚炎と眼感染症. 臨眼 **57** (11): 40-45, 2003
 - 14) **Eng HL, Lin TM, Chen SY et al**: Failure to detect human papillomavirus DNA in malignant epithelial neoplasms of conjunctiva by polymerase chain reaction. Am J Clin Pathol **117**: 429-436, 2002
-