

## 자궁경부 저등급 병변의 자연사 연구

고려대학교 의과대학 산부인과학 교실

서호석 · 이재관 · 박용균

=Abstract=

### Natural Course of Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion

Ho Suk Saw, M.D., Jae Kwan Lee, M.D., Yong Kyun Park, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University School of Medicine, Seoul, Korea

**Objective :** The purpose of this project was to suggest guidelines for management of Low grade Squamous Intraepithelial Lesion(LSIL) by evaluating natural course of LSIL of the uterine cervix.

**Material & Methods :** Among the women who visited Korea University Kuro Hospital from Jan. 1993 to Oct. 1998, One hundred fifty eight patients who were diagnosed as LSIL with colposcopy directed biopsy were followed up by colposcopy and/or cytology, HPV DNA test every 3 months.

**Result :** In 158 patients who were diagnosed as LSIL, colposcopic examination confirmed progression to high grade intraepithelial lesion(HSIL) in 17(10.7%) patients, persistence of LSIL in 87(55%) patients, regression to normal in 54(34.2%) patients during the 3 year follow-up period. In prediction of LSIL subgroup, abnormal Pap test is 39%, 64%, 71% and abnormal HPV test is 16%, 29%, 65% in regression, persistent and progression group respectively. The shortest time of transition from minor lesion(LSIL) to high grade lesion was 12 months (the range, 12-51).

**Conclusion :** Of the patients who were diagnosed as LSIL and monitored by colposcopy for 60 months, 34% had disease that regressed, 55% had persistent disease, and 11% had progressive disease. HPV DNA test( $p=0.002$ ) is more informative than pap test( $p=0.567$ ) in prediction of disease progression.

**Key Words:** LSIL, Natural history, HPV DNA test

### I. 서 론

1988년 The Bethesda System에서는 자궁경부의 전암 병변을 고등급 병변과 저등급 병변으로 분류할 것을 제시하였다.<sup>1)</sup> 고등급 병변의 경우 암화 잠재력이 입증되어 있어 고등급 병변의 30%가량이 침윤암으로 진행되는 것으로 알려져 있으며<sup>2)</sup> 고등급 병변으로 진단되는 경우 적극적인 치료를 시행하고 있다. 한편 저등급 병변은 인유두종 바이러스에 감

염된 상태 또는 경도의 이형성증(mild dysplasia) 병변을 보이는 상태로 과거의 분류체계상 CIN I, 스폰세포형 비정형(Koilocytotic atypia)에 해당하는 병변이다.<sup>3)</sup>

과거 자궁 경부 세포진의 결과 분류체계에서의 intraepithelial neoplasia 개념이 비가역적인 세포의 변화를 표현하는 것에 반해 The Bethesda System에서의 intraepithelial lesion의 개념은 암전구 병변보다는 인유두종 바이러스에 의한 반응성 변화 즉 가역적인 세포변화를 표현하고자 하는 것이었으며 속주

세포의 운명은 인유두종 바이러스 유형에 의해 고등급 병변으로 진행될 것인지 병변이 소실될 것인지 결정되어 질 것이라고 생각하여왔다.

과거 저등급 병변의 자연사 연구에서 추적관찰 방법으로 생검을 시행하였는지의 여부와 연구초기 진단방법으로 세포진 또는 생검을 하였는지 여부등 여러 요소에 의해 다양한 결과들을 보고하여왔다. 그 결과 현재까지 저등급 병변의 관리에 있어 합의된 지침이 없는 실정이다. 저자들은 자궁경부 저등급 병변의 자연사를 규명하고 이를 통해 저등급 병변 치료의 지침을 마련하고자 본 연구를 시행하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

1993년 1월부터 98년 10월까지 6년간 고려대학교 부속 구로 병원 산부인과 부인암 클리닉에 내원한 임신하지 않은 환자를 대상으로 하였다. 내원한 환자중 산부인과 외래에서 건강 검진상 시행한 세포진 또는 외부 개인 병원에서 시행한 세포진에서 비정형 세포(ASCUS, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) 이상의 이상소견을 보인 환자를 대상으로 질 확대경 검사 및 생검을 시행하여 저등급 병변 또는 스폰 세포형 비정형(Koilocytotic atypia)으로 진단된 환자를 대상으로 하였으며 첫 내원시 또는 관찰 1년내에 임신이 진단된 환자는 대상군에서 제외하였다.

연구를 시작하기전 모든 환자에게 자궁 경부 저등급 병변의 전반적인 사항과 본 연구에 대하여 설명하고 인지 동의를 획득한 후 연구를 진행하였다.

환자 면담후 임상 검사는 인유두종 바이러스 검사 및 자궁 경부 세포진 검사를 위한 세포진 채취, 질 확대경 검사, 생검 순으로 시행하였으며 생검은 첫 내원시 진단 목적 및 질 확대경 또는 자궁 경부 세포진 결과 고등급 병변을 시사하는 소견이 관찰된 경우에만 시행하였다.

모든 대상군은 3개월 간격으로 질 확대경 검사, 자궁 경부 세포진, 인유두종 바이러스 검사를 병행하면서 추적 관찰하였으며 자궁 경부 생검은 시행하지 않았다. 자궁 경부 세포진은 질 확대경 검사전 New-Cytobrush(주)상아메디컬을 통해 검체를 채

취한 후 도말 하였다. 인유두종 바이러스 검사는 Hybrid capture system I (Digene, U.S.A.)을 이용하여 고위험군/중등도 위험군(HPV-16, -18, -31, -33, -35, -45, -51, -52, -56)에 대해서만 73명의 환자에서 시행하였다.

추적관찰중 질 확대경 검사상 저등급 병소가 소실되는지, 잔존 또는 병소가 고등급 병변으로 진행하는지 관찰하여 환자군을 세 아군(subgroup)으로 분류하였다. 병소가 소실된 경우 검사를 시행한 당시 세포진과 인유두종 바이러스 검사 결과를 확인 보관하였고 병변이 고등급 병변으로 진행된 경우 자궁 경부 세포진, 인유두종 바이러스 검사를 동시에 시행하고 생검을 통해 그 여부를 확인하였으며 고등급 병변으로 진단된 환자는 추적관찰을 중단하고 환자의 연령과 생식력 보존 여부 등을 고려하여 적극적인 치료를 시행하였다. 병소가 잔존한 군에서는 최종적으로 시행한 자궁 경부 세포진과 인유두종 바이러스 검사 결과를 확인 기록하였다.

연구 기간중 탈락된 환자를 모두 제외하고 4회 이상 추적관찰이 가능한 환자는 총 158명이었으며 환자군의 평균 연령은 37.9세, 임신력은 평균 4.2회, 분만력은 평균 2.2회였으며 추적관찰기간은 최소 12개월, 최대 60개월로 평균 23.6개월이었다.

통계는 SPSS 7.5 for Windows를 통해 시행하였으며 paired samples T-test를 사용하여 유의성을 검증하였다.

## III. 결과

총 158명의 환자를 추적 관찰한 결과 Table 1에서와 같이 자연적으로 병소가 소실하는군, 병소가 계속 잔존하는군, 병소가 고등급 병변으로 진행하는군으로 대별되었다. 54명의 환자에서 병소가 소실되어 34.2%의 자연 소퇴율을 보였으며 87명에서 병소가 잔존하여 55.1%의 잔존율을 보였고 17명의 환자에서 병소가 진행하여 10.7%의 병소 진행율을 보였다. 병변이 진행된 17명의 환자는 질 확대경 생검상 고등급 병변으로 진단되었으며 2명의 환자에서는 영기암으로 진단되었다. 고등급 병변으로 진단된 17명의 환자중 앞으로 임신을 원하는 4명에서 자궁 경부 원추 절제술을 시행하였으며 나머지 13

명에서는 자궁 적출술을 시행하였다.

연령에 따른 저등급 병변의 양상은 30대 여성에서 가장 많이 관찰되었으며 30세 이하여성에서 병변의 잔존율이 가장 높고 소퇴율이 가장 낮았으나 연령에 따른 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 추적 관찰기간은 병변이 진행된 군에서 적극적인 치료를 위해 추적관찰을 중단한 관계로 다소 짧은 추적관찰기간을 보였으나 세군 간에 유의한 차이가 없었다. 한편 저등급 병소가 고등급 병변으로 진행하는데 소요된 최단 시간은 12개월로 한 명의 환자에서 질 확대경 검사로 추적 관찰한 결과 12개월만에 고등급 병변으로 밝혀졌으며 환자의 12개월전 자궁경부 세포진과 당시에 촬영한 질 확대경을 재분석한 결과 당시 진단이 정확한 것으로 나타났으며 환자의 인유두종 바이러스 검사는 양성소견을 보였으며 PCR(Polymerase chain Reaction)을 이용한 인유두종 바이러스 유형을 분석한 결과 HPV 16 고위험군 양성 소견을 보였다.(Table 1)

저등급병변으로 진단된 환자를 추적관찰 하던 중 시행한 자궁경부 세포진 결과를 분석한 결과 병소가 자연 소실된 54명의 환자중 4명(7%)에서 저등급 병변의 결과를 보였으며 병변이 잔존 또는 진행된 환자의 31명(35.6%), 5명(29.4%)에서 정상 세포진 결과를 보여 병변이 잔존 또는 진행할수록 비정상 세포진 결과를 보이는 율이 높아지지만 세군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.(Table 2)

추적 관찰중 시행한 HPV DNA검사에서는 병소가 자연 소실된 환자중 3명(15.8%)에서 인유두종 바이러스 양성 소견을 보였으며 병변이 고등급 병변으로 진행된 환자의 64.7%에서 인유두종 고위험군 바이러스에 양성소견을 보여 추적 관찰하다 대별되는 세 아군의 성격상 병변이 진행되는 군에서 인유두종 바이러스 양성율이 높아지는 경향을 보였다.(Table 3)

저등급 병변의 추적검사 방법으로 자궁 경부 세포진과 인유두종 바이러스 검사를 모두 시행한 73명의 환자를 대상으로 병변의 진행유무에 따라 소실군, 잔존군, 진행군 등 세 아군으로 대별한 후 추적 검사로 시행한 자궁 경부 세포진과 인유두종 바이러스 검사가 세 아군간 유의한 차이를 보이는지 그 여부를 확인하기 위하여 paired-samples T-test를

Table 2. Pap test results of follow-up patients with untreated LSIL

	WNL	ASCUS	LSIL	Total
Regression	33(61.1)	17(31.5)	4(7.4)	54
Persistence	31(35.6)	21(29.9)	26(34.5)	87
Progression	5(29.4)	7(41.2)	5(29.4)	17

Table 3. HPV DNA test results of follow-up patients with untreated LSIL

	HPV(-)	HPV(+)	Total
Regression	16(84.2)	3(15.8)	19
Persistence	26(70.3)	11(29.7)	37
Progression	6(35.3)	11(64.7)	17

시행한 결과 인유두종 바이러스 검사가 P-value 0.002로 저등급 병변의 아군과 상관 관계를 보인 반면 자궁 경부 세포진은 P-value 0.567로 통계적 유의성을 관찰할 수 없었다.(Fig. 1)

#### IV. 고찰

자궁 경부의 전암 병변에 대한 명칭은 시대를 거쳐 많은 변화가 있었다. 1953년 Reagen은<sup>4)</sup> 세포의 비정상 정도와 상피내 이형세포층의 두께에 따라

Table 1. Follow-up of patients with untreated LSIL according to Age groups

Age	< 30	31-40	41-50	>50	Total	F/U time(months)
Regression	7(27)	29(35)	14(37)	4(40)	54(34.2)	23.3 (12-54)
Persistence	17(65)	40(48)	24(63)	6(60)	87(55.1)	24.5 (12-60)
Progression	2(8)	15(18)	0	0	17(10.7)	19.6 (12-51)
Total	26	84	38	10	158(100)	23.6 (12-60)

전암 병변을 mild dysplasia(경증 이형성증), moderate dysplasia(중등도 이형성증), severe dysplasia(중증 이형성증)와 CIS(carcinoma in situ, 영기암)로 분류할 것을 주장하였다. 1968년 Richart는<sup>5)</sup> 자궁 경부 전암 병변은 연속성 병변이므로 dysplasia, CIS로 표현하는 것은 부적합하다하여 CIN(cervical intraepithelial neoplasia)으로 표시할 것을 주장하면서 CIS를 CIN III로 표시하였다.

1980년대 HPV 감염이 자궁경부암과 관련이 있다는 사실이 밝혀지면서 1987년 Richart는<sup>6)</sup> 저위험군 바이러스 체계(HPV 6/11 virus)와 고위험군 바이러스 체계(HPV 16/18 virus)로 양분된다고 보고하면서 자궁 경부 전암 병변을 인유두종 바이러스와 관련된 저등급 병변( Low-grade CIN with HPV related changes = old CIN I)과 고등급 병변(old CIN II plus CIN III)으로 분류할 것을 제시하였는데<sup>7)</sup> 저등급 병변에서는 바이러스가 핵내에서 유전자 부체(episome)로 미생하며 생화학적 역할이 불명확한 상태인 반면 고등급 병변에서는 숙주세포 핵내로 통

합(integration)된 상태로 전암 병변이라는 사실에 기초한 제안이었다.

1988년 자궁경부 세포진 결과 보고체계인 “The Bethesda system(TBS)”이 주장되었는데 TBS에서는 자궁 경부 전암병변을 대부분 병소가 자연 소실되는 저등급병변(low-grade SIL)과 고등급병변(high-grade SIL)로 분류하였다. 이때 intraepithelial lesion이라는 표현은 과거 intraepithelial neoplasia와는 다른 의미를 내포하고 있는데 neoplasia 표현이 비가역적이고 암병변의 의미가 강한 반면 lesion 특히 저등급 병변의 경우 전암 병변보다는 인유두종 바이러스에 의한 숙주세포의 반응성 변화로 보았으며 감염된 인유두종 바이러스의 유형에 의해 운명이 결정되어지는 것으로 보았다.

자궁경부 전암병변으로 고등급 병변은 과거의 분류체계상 중등도 이형성증, 중증 이형성증, CIN II, CIN III, 영기암등을 포함하여 침윤암으로 진행할 수 있는 전암 단계로 알려져 있어 일반적으로 적극적인 치료를 시행한다. 한편 저등급 병변은 경증 이형성증, 편평 콘딜로마(flat condyloma), CIN I, 스폰 세포형 비정형(koilocytosis) 등이 포함되는데 이에 대한 치료의 지침은 합의된바가 없다. 과거 저등급 병변의 자연사 연구에서도 다양한 병변 진행율과 소퇴율을 보고하고 있다.

인유두종 바이러스 감염에 의한 세포의 반응성 변화라는 점을 표현한 The Bethesda system의 저등급 병변은 대부분 병소가 자연 소실한다고 믿어져 왔었고 과거 여러 연구에서도 높은 자연 소퇴율을 보고하였다(Table 4, 5).<sup>8-28)</sup> 저등급 병변의 자연 소퇴율은 추적관찰 방법에 의해 다소의 차이가 있는데

Fig 1. The result of Pap smear and HPV DNA test in LSIL subgroups

Table 4. Prospective studies of the natural history of CIN followed up by cytology without biopsy

	No. of Pts	F/U	regression	persistence	progression
Scott(1962) <sup>8)</sup>	120	12-120	72(60.0)	46(38.3)	2(1.7)
Patten(1966) <sup>9-11)</sup>	364	9-24	214(58.8)	108(29.7)	42(11.5)
Fox(1967) <sup>12)</sup>	278	1-102	86(30.9)	25(9.0)	167(60.7)
Hulka(1968) <sup>13)</sup>	406	1-50	235(57.9)	88(24.2)	83(22.8)
Richart(1969) <sup>14)</sup>	557	4-36	6(1.1)	430(77.2)	121(21.7)
Srivannaboon(1974) <sup>15)</sup>	135	1-24	37(27.4)	42(31.1)	56(41.5)
Campion(1986) <sup>16)</sup>	100	19-30	7(7.0)	67(67.0)	26(26.0)
Schneider(1987) <sup>17)</sup>	31	3-24	13(41.9)	12(38.7)	6(19.4)
Total	1,991	670 (34%)	818 (41%)	503 (25%)	

Table 5. Prospective studies of the natural history of CIN followed up by biopsy

	No. of Pts	F/U	regression	persistence	progression
Glatthaar(1950) <sup>18</sup>	36	?	8(22.2)	5(13.9)	23(63.9)
Galvin(1955) <sup>19</sup>	191	2-48	84(44.0)	54(28.3)	53(27.7)
Peckham(1957) <sup>20</sup>	242	12-97	98(40.5)	106(43.8)	38(15.7)
Scott(1962) <sup>8</sup>	223	12-120	109(48.9)	98(43.9)	16(7.2)
Stern(1964) <sup>21</sup>	130	6-108	48(36.9)	73(56.2)	9(6.9)
Hall(1968) <sup>22</sup>	206	12-168	93(45.1)	76(36.9)	37(18.0)
Nasiell(1975) <sup>23</sup>	555	39	342(61.6)	124(22.3)	89(16.0)
Nasiell(1986) <sup>24</sup>	894	78	483(54.0)	140(15.7)	271(30.3)
Nasiell(1983) <sup>25</sup>	265	49	114(43.0)	50(18.9)	101(38.1)
Rummel(1977) <sup>26</sup>	144	12-72	57(39.6)	62(43.0)	25(17.4)
Westergard(1981) <sup>27</sup>	49	9-106	16(32.7)	5(10.2)	28(57.1)
Syrjanen(1987) <sup>28</sup>	213	26	28(13.1)	126(59.2)	52(24.4)
Total	3,148	1,480 (47%)	919 (29%)	742 (24%)	

추적관찰방법으로 생검을 하지 않고 질 확대경검사만 시행할 경우 1%에서 60%까지 보고하고 있으며 병변의 진행율도 1%에서 60%까지 다양한 결과를 보고하고 있으나 연구결과들을 종합하여 보면 자연 소퇴율 34%, 잔존율 41%, 진행율 25%를 보여주고 있다(Table 4).<sup>8-17)</sup> 추적관찰방법으로 질 확대경 검사와 생검을 동시에 시행한 경우 자연 소퇴율이 다소 높아 평균 47%의 소퇴율과 29%의 잔존율, 24%의 진행율을 보인다.(Table 5)<sup>8,18-28)</sup>

과거 저등급 병변의 자연사 연구를 살펴보면 추적 관찰중 진단방법으로 위음성율이 높은 자궁 경부 세포진을 사용하였다는 점과 추적관찰중 생검을 시행하여 병소를 인위적으로 소실시켰다는 점을 지적할 수 있으며 이러한 추적관찰중 진단상 오류로 인해 저등급 병변의 자연 소퇴율이 실제 자연사보다 높게 나타날 수 있었다고 생각되며 실제로 생검 자체만으로 인해 34%, 47%로 추적관찰 방법으로 생검을 실시할 경우 질 확대경 단독 검사를 시행하는 경우보다 13%높은 자연 소퇴율이 관찰된다.

본 연구에서는 좀더 실제적인 저등급 병변의 자연사를 알아보고자 연구초기 생검으로 진단된 저등급 병변환자를 3개월마다 질 확대경을 통해 추적 관찰하였으며 자궁 경부 세포진 검사는 진단적 유용성을 알아보기 위해서 검사하였다. 연구 결과 34.2%의 소퇴율을 보여 이제까지의 연구와 비슷한 결과를 보였으나 다소 높은 잔존율(55.1%)과 다소 낮은

병변 진행율(10.7%)을 보였다. 본 연구에서 다소 낮은 병변 진행율을 보인 것은 과거 연구군 보다 대상군의 연령이 다소 높았다는 점과(평균 연령 37.9세) 인유두종 바이러스 검사상 34.2%의 대상군에서만 인유두종 바이러스 양성 소견을 보여 과거의 연구군보다 낮은 인유두종 바이러스 양성율을 보인 점 등이 원인으로 지적될 수 있을 것이다.

한편 저등급 병변으로 진단될 경우 관리의 어떻게 하여야 할 것인가 하는 문제에 있어 합의는 없는 상태이지만 질 확대경 또는 세포진의 반복검사로 요약되어진다. 미국의 경우 매년 5000명의 환자가 세포진을 시행하며 250만 명의 환자가 저등급병변으로 진단되는데 저등급 병변의 관리 지침이 없다는 사실은 임상의로 하여금 혼란하게 하고있다. 1992년 미국 국립 암센터(National Cancer Institute)에서는 세포진 검사상 비정상 소견을 보인 환자의 치료지침을 제시하였으나 임시 방편적인 지침으로 많은 문제점을 가지고 있다.<sup>29)</sup> 미국 국립 암센터의 지침에서는 비정상 세포진이 나올 경우 염증 등을 치료한 후 세포진을 3회 연속으로 실시하고 비정상 소견이 다시 출현할 경우 질 확대경 검사를 시행할 것을 권하고 있다.

자궁 경부 세포진을 선택하는 방법은 간편하다는 장점이 있지만 세포진 검사의 높은 위음성율과 환자 순응도가 높아야 한다는 제한점이 있으며 질 확대경 검사방법은 모든 비정상 세포진을 보인 환자

에서 시행할 경우 비용 효과면에서 제한적이라는 점을 고려하여야 하며 또한 질 확대경 검사의가 대도시에서 집중되어 있어 진료체계의 편중현상을 유발할 수 있다는 단점이 있을 것이다. 이를 대체하기 위한 방법으로 cervicography, HPV DNA test 등의 보조적 방법이 임상에서 시도되고 있다.

저등급 병변환자를 자궁경부세포진과 인유두종 바이러스 검사를 통해 추적 관찰한 결과, 세포진 검사상 36명의 환자가 위음성을 보여 34.6%의 높은 위음성율을 보였으며(Table 2) 저등급 병변의 아형에 따른 세포진의 상관분석에서도  $P\text{-value}=0.567$ 로 저등급 병변 추적관찰 방법으로 한계를 보인 반면 인유두종 바이러스 검사는 저등급병변의 아형에 따른 상관분석상  $P\text{-value}=0.002$ 로 아형에 따른 유의한 차이를 보여 주었다.(Fig. 1)

본 연구에서 시행한 HPV DNA test는 Hybrid capture system I (Diagene U.S.A)으로 HPV 16, -18, -31, -33, -35, -45, -51, -52, -56을 중등도/고위험군 HPV로 분류하고 HPV 6, -11, -42, -43, -44를 저위험군 HPV로 분류하여 형분류가 가능한 방법으로 PCR에 비해 다소 민감도가 낮지만 특이도가 높아 임상적 예후 및 관리 지침에 유용한 검사법으로 알려져있다.

인유두종 바이러스 검사가 저등급병변의 자연사에 유용한 지침을 줄 수 있다는 여러 연구가 있는데 Campion 등은<sup>30)</sup> CIN I 환자를 추적관찰 하던 중 CIN III로 진행된 26명의 환자중 85%에서 HPV DNA-16이 검출되었다고 하였으며 Schneider 등은<sup>31)</sup> HPV 16/18에 양성인 환자중 21%가 CIN III로 진행하였으며 HPV 6/11에 양성인 환자에서는 고등급 병변으로 진행된 환자가 없었다고 보고하면서 HPV형이 저등급 병변의 진행에 예후인자가 될 수 있음을 보고하였다.

이러한 인유두종 바이러스 검사의 유용성에 대한 여러 보고가 있으나 미국에서는 의료비용상승, 과잉치료에 대한 우려 등의 이유로 미국 식품의약청(FDA)으로부터 공인을 받고 있지 못하고 있는 실정이다. 그러나 자궁경부암의 발생빈도가 높은 우리나라의 실정을 고려한다면 질 확대경, 인유두종 바이러스 검사 등이 저등급 병변 환자의 추적관찰 검사방법으로 고려되어야 할 것으로 사료된다.

저등급 병변환자의 추적관찰 주기에 있어서 3-6개월 후 다시 세포진을 실시할 것을 주장하는 연구

와<sup>32,33)</sup> 4-6개월 주기로 2년간 세포진을 실시할 것을 권하는 지침도 있으나<sup>29)</sup> 저등급 병변의 고등급 병변으로의 진행에 소요되는 최단시간이 12개월 이었던 점을 고려할 때 자궁 경부 세포진을 이용할 경우 3개월 간격으로 추적관찰 할 수 있겠으나 질 확대경 검사의 경우 검사의 편의성 및 비용을 고려할 때 6개월 간격으로 추적 관찰하여도 무방하리라 사료된다.

이상의 결과를 요약하면 내원초기 저등급 병변으로 진단된 158명의 환자를 60개월간 추적 관찰한 결과 34%의 자연 소퇴율, 55%의 잔존율, 11%의 진행율을 관찰하였으며 저등급 병변의 아형에서의 비정상 자궁경부 세포진이 39%, 64%, 71%에서 관찰되는 반면 인유두종 바이러스 검사 양성율 16%, 29%, 65%로 비정상 인유두종 바이러스 검사가 조등급 병변 아형의 예측에 더욱 유용하였다.

이상의 연구 결과로 저등급 병변의 추적관찰방법으로 인유두종 바이러스 검사가 자궁 경부 세포진보다 저등급 병변의 자연사를 예측하는데 더 우수하였으며 저등급 병변에서 고등급 병변으로 진행에 소요되는 최단시간이 12개월이었던 점을 고려할 때 저등급 병변의 추적주기는 3개월보다 6개월이 더욱 적합한 것으로 사료되며 이때 주기적 관찰은 질 확대경 검사로 시행하여야 할 것으로 사료된다.

#### - 참고문헌 -

1. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. *Acta Cytol* 1989; 33: 567-74.
2. McIndoe WA, McLean MR, Kones RN, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma- in -situ of the cervix. *Obstet gynecol* 1984; 64: 451.
3. Berek Js, Adashi EY, Hillard PA. *Novak's Gynecology*, 12th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996: 447-473.
4. Reagan JW, Seidmann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer* 1953; 224 - 235.
5. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1968; 10: 748-784.
6. Richart RM. Causes and management of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1987; 60: 1951-9.

7. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet gynecol* 1990; 75: 131-3.
8. Scott RB, Ballard LA. Problems of cervical biopsy. *Ann NY Acad Sci* 1962; 97: 767-781.
9. Pattern SF Jr. Dysplasia of the uterine cervix. In: Lewis GC Jr, Wentz WB, Jaffe RM, eds. *New concepts in gynecological oncology*. Philadelphia: FA Davis, 1966: 33-44.
10. Pattern SF Jr. The pathology of dysplasia. In: *Diagnostic cytology of the uterine cervix*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1969: 84-124.
11. Pattern SF Jr. Pathology of dysplasia. In Karger S, ed. *Diagnostic cytopathology of the uterine cervix*. Basel: S Karger, 1978: 132-187.
12. Fox CH. Biologic behavior of dysplasia and carcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 99: 960-974.
13. Hulka GS. Cytologic and histologic outcome following an atypical cervical smear. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 101: 190-199.
14. Richart RM, Barron BA. A follow-up study patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 386-393.
15. Srivannaboon S, Bhamarapravati N. Prevalence and outcome of dysplasia of the cervix in self-selected population of Thailand. *J Med Assoc Thai* 1974; 57: 351-356.
16. Campion MJ, Cuzick J, McCance DJ, Singer A. Progressive potential of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic, and virological study. *Lancet* 1986; 2: 237-240.
17. Schneider A, Sawada E, Gissmann L, Shah K. Human papillomaviruses in women with a history of abnormal Papanicolaou smears and in their male partners. *Obstet Gynecol* 1987; 67: 554-562.
18. Glatthaar E. Studien über die morphogenese des plattenepithel-karzinoms der portio vaginalis uteri, schweizerische zeitschrift für allgemine pathologie und bakterio-logie. In: *Revue suisse de pathologie generale et bacteriologie*, vol 8(suppl). Basel, New york: S Karger, 1950.(1950)
19. Galvin GA, Jones HW, Te Linde RW. The significance of basal cell hyperactivity in cervical biopsies. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 70: 808-821.
20. Peckham B, Greene RR. Follow-up on cervical epithelial abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 74: 804-815.
21. Stern E, Neely PM. Dysplasia of the uterine cervix: incidence of regression, recurrence, and Cancer 1964; 16: 1160-1211.
22. Hall JE, Walton L. Dysplasia of the cervix: a prospective study of 206 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 662-671.
23. Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V, Roger V, Hjerpe A. Follow-up studies of cytologically detected precancerous lesions(dysplasia) of the uterine cervix. In: Bostrom H, Larsson T, Ljungstedt N, eds. *Health control in detection of cancer*. Skandia International Symposia, September 23-25, 1975.
24. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 665-669.
25. Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long term follow-up. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 609-614.
26. Rummel HH, Frick R, Heberling D, Schubert D. Verlaufskontrolle bei patientinnen mit suspekter zytologie( Papanicolaou IIID). *Geburtsh u Frauenheilk* 1977; 37: 521-526.
27. Westergard L, Norgaard M. Severe cervical dysplasia: control by biopsies or primary conization? A comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60: 549-554.
28. Syrjanen K, Mantyjarvi R, Vayrynen M, Syrjanen S, Parkkinen S, Yliskoski M, et al. Evolution of human papillomavirus infections in the uterine cervix during a long-term prospective follow-up. *Appl Pathol* 1987; 5: 121-135.
29. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. *JAMA* 1994; 271(23): 1866-9.
30. Campion MJ, McCane DJ, Cuzick J, Singer A. Progressive potential of mild cervical atypia. prospective cytologic, colposcopic and virologic study. *Lancet* 1986; II; 237-239.
31. Schneider A, Meihardt G, devilliers EM, Gissmann L. Sensitivity of the cytological diagnosis of cervical condyloma in comparison with HPV DNA hybridization studies. *Diagn Cytopathol* 1987; 3: 250-255.
32. Campion MJ, Ferris DG, di Paola FM, Reid R. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia. In: *Modern colposcopy: A practical approach*, 1st ed. Augusta, Educational Systems Inc. 1991; 14-1 ~14-19.
33. Flannelly G, Kitchener H. Every woman with an abnormal cervical smear should be referred for treatment: Debate. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 585-591.

## =국문초록=

**목적:** 임상적으로 자궁경부의 고등급 병변은 암화 잠재력이 증명되어 적극적인 치료의 대상이 되는 반면 저등급 병변의 경우 아직 치료에 대한 완전한 합의가 없는 실정이다. 과거 연구에 의하면 저등급 병변의 자연사 추적관찰결과 퇴행, 잔존, 진행의 분포가 54-80%, 20%, 4%-20%등의 높은 퇴행율을 보고하고 있으나 우리나라의 경우 저등급 병변의 자연사에 대한 연구가 없는 실정이다.

저자들은 자궁경부암의 전암단계인 저등급 병변의 자연사를 규명하고 이를 통해 저등급 병변 치료의 지침을 제시하고자 본 연구를 시행하였다.

**연구방법:** 1993년 1월부터 1998년 10월까지 고려대학교 부속 구로병원 산부인과에 자궁경부암 검사를 위해 내원한 환자중 질확대경 생검상 저등급 병변으로 진단된 환자 158명을 대상으로 3개월 간격으로 질확대경 검사, 자궁 경부 세포진, 인유두종 바이러스 검사를 시행하였다.

**결과:** 158명의 환자를 평균 24개월간 추적관찰한 결과 환자중 54명에서 자연적으로 병소의 소실이 관찰되어 자연 소퇴율이 34.2% 이었으며, 55%인 87명에서 병소가 계속 잔존하였고 17명에서 고등급 병변 이상으로 진행하여 10.7%의 병소 진행율을 보였다. 저등급 병변의 추적 검사방법으로 자궁 경부 세포진과 인유두종 바이러스검사를 모두 시행한 73명의 환자를 대상으로 paired samples T-test를 시행한 결과 인유두종 바이러스검사가 P-value 0.002로 LSIL의 subgroup과 상관관계가 있는 반면 자궁 경부 세포진은 통계적 유의성을 관찰할수 없었다.

**결론:** 자궁 경부 저등급병변으로 진단된 158명의 환자를 60개월간 병변을 추적 관찰한 결과 34%의 자연 소퇴율, 55%의 잔존율, 11%의 진행율을 관찰 하였으며 저등급 병변의 추적 관찰 방법으로 시행된 인유두종 바이러스 검사가 자궁 경부 세포진보다 저등급 병변의 자연사를 예측하는데 더 우수하였다.

**중심단어:** 자궁경부, 저등급 병변, 자연사