

자궁경부 세포에서 Hybrid Capture System을 이용한 High Risk HPV DNA Test의 임상적 효용성

전북대학교 의과대학 산부인과학 교실

양춘모 · 권주택 · 장인석 · 조장철 · 엄 철 · 김관식 · 오병찬 · 조성남

=Abstract=

Clinical Efficacy of High-risk HPV DNA Test Using Hybrid Capture System in Cervical Epithelial Cells

Choon-Mo Yang, M.D., Ju-Taek Kweon, M.D., In-Seck Jang, M.D.,
Jang-Cheol Cho, M.D., Chul Um, M.D., Kwan-Sik Kim, M.D.,
Byung-Chan Oh, M.D. Sung Nam Cho, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Chonbuk National University School of Medicine,
Chonju, Korea*

Human papillomavirus(HPV) has implicated in the development of cervical cancer. Several studies has suggested a strong correlation between HPV 16, 18 and cervical intraepithelial neoplasia(CIN). For detecting and typing HPV DNA in cervical tissues, recently the chemiluminescent molecular hybridization assay method has been widely used.

This study was performed to determine the usefulness of hybrid capture assay for detecting high-risk HPV in cervical epithelial cells, and to compare the correlation among cervical cytology, biopsy finding and HPV infection, and to determine whether the addition of the hybrid capture assay to cytologic test would improve the ability to identify significant lesions.

This study included 267 patients who visited the colposcopic clinic of the department of obstetrics and gynecology, Chonbuk University Hospital from May, 1997 to October 1998. Pap smears hybrid capture assays, and colposcopically directed biopsy were performed concurrently on all women.

The results obtained were as follow ;

1. Using hybrid capture assay, the detection rate of high-risk HPV of all patients was 37.1%(99/267). There was no statistical significance in the detection rate of HPV between the age groups.

2. The false negative rate of Pap Smear was 53.3% and showed significant discrepancies between the cytologic and histologic diagnosis.

3. According to the cytologic diagnosis, the detection rates of high-risk HPV were 7.1% in normal, 25.3% in ASCUS or LSIL, and 61.6% in HSIL. In each cytologic group, the patients who had positive results for high-risk HPV showed higher incidence rate of high grade lesions than those with negative results($P<0.05$).

4. According to the histologic diagnosis, the detection rates of high-risk HPV were 0.1% in normal, 11.1% in CIN I, and 72.7% in CIN II or CIN III. In each histologic group, the patients who had positive results for high-risk HPV showed higher incidence rate of high grade lesions than those with negative results($P<0.05$).

5. According to the comparison of histologic diagnosis between positive and negative results of high-risk HPV test due to each cytology, there was no statistical significance in the incidence rate of cervical neoplasia. Above results suggest that high-risk HPV test using hybrid capture assay may be a useful method in supplement the pitfalls of cervical cytology. This test might also have prognostic value in the management of patients with CIN.

Key Words: HPV, CIN, hybrid capture assay

I. 서 론

침윤성 자궁경부암은 예방이 가능한 암으로 간주되는데 이는 전암성 병변에서 장기간에 걸쳐 침윤암으로 진행하며 선별검사로 세포진검사를 널리 이용할 수 있고 전암병변에 대한 치료가 대단히 효과적이기 때문이다.

우리 나라에서 자궁경부암은 여성에서 발생하는 암 중에서 빈도 1위를 차지하고 있어 국민보건상 중대한 문제가 되고 있다. 보건복지부 한국인 암등록조사자료 분석 보고서에 의하면 등록된 자궁경부암이 전체 여성 암의 22%에 달하며 서울시 지역에서만 연간 여성인구 10만 명당 27.1명의 자궁경부암 신환이 발생한다.¹⁾

상피내암은 침윤성 자궁경부암보다 10년 정도 빠르게 35~40세 정도에서 호발하며 침윤성 자궁경부암은 30세 이후부터 증가하기 시작하여 50대에 정점에 달한 후 급격히 감소하는 경향을 보이는 것으로 알려졌다.

자궁경부암의 원인에 관한 역학적 연구결과에 의하면 현재까지 명백하지는 않으나, 성생활 양상과 밀접한 관련이 있으며, 특히 젊은 나이부터 시작된 성접촉, 여러 명의 남성 성교 배우자들이 자궁경부암의 발생에 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.²⁾³⁾⁴⁾ 따라서 자궁경부암이 성감염과 관련성이 높은 것으로 추정되며, 최근에는 human papilloma virus (HPV)와 같은 성관계에 의하여 전파될 수 있는 전염체(infectious agent)가 자궁경부암 발생의 주요 원인으로 알려지고 있다.

Gissman 등이 HPV-1,-2,-3,-4를 처음 보고한 이래 현재까지 HPV는 70여종의 아형(subtype)이 발견되었고, 병소의 위치와 병변의 진행 정도에 따라 각각

특이한 아형이 선택적으로 발견되어 HPV감염의 생물학적 특징의 다양성을 인식하게 되었다.⁵⁾ HPV-16과 HPV-18은 고위험군 HPV (high risk oncogenic HPV types)로서 고등급의 편평상피내병변 (high grade squamous intraepithelial lesion; HSIL) 및 침윤성 자궁경부암에서 주로 검출되며, HPV-6, -11, -42, -43 및 -44 아형들은 저위험군 바이러스 (low risk oncogenic HPV types)로서 주로 콘딜로마 등의 양성 병변이나, 저등급 편평상피내병변 (low grade squamous intraepithelial lesion; LSIL)에서 검출된다. 그 외 HPV-31, -33, -35 등의 아형은 중등도 위험군 바이러스 (intermediate risk oncogenic virus)로 알려지고 있다.⁶⁾

자궁경부암 및 그 전암성 병변은 선별검사 프로그램을 적절하게 운용하면 병변을 조기에 발견하여 이로 인한 사망률을 크게 낮출 수 있고 실제로 조직적인 선별검사 프로그램이 도입된 구미 여러 나라의 경우 자궁경부암 발생률 및 사망률이 급격히 감소한 바 있다.¹⁴⁾

통상 사용되는 세포진 검사는 가장 간편하고 경제적인 방법이지만 부적절한 채취 및 부정확한 판독 등으로 인한 위음성률이 10~50%까지 보고되고 있다. 이러한 자궁경부 세포진 검사의 단점을 보완하기 위하여 질확대경 검사, 자동화 자궁경부 세포진 검사 등이 제시되었다.⁸⁾

자궁경부 세포진 검사는 Bethesda에서 채택된 Bethesda System (1988)에 의하면 인유두종 바이러스 감염과 자궁경부 상피내종양 (Cervical Intraepithelial Neoplasia; CIN) I은 저등급 편평상피내병변 (low-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL)으로, CIN II 및 III는 고등급 편평상피내병변 (high grade squamous intraepithelial lesion; HSIL)으로 분류하며 이 항목의 기준에 해당하지 않은 경우는 atypical

squamous cells of undetermined significance (ASCUS)로 분류한다. 이 경우 반복 세포진 검사를 시행하여 이상이 있을 경우 질확대경 검사 및 조직 생검을 해 보면 18~50%에서 CIN이 진단된다고 한다.⁹⁾

HPV의 감염은 자궁경부 세포진 검사에서 고도로 분화된 상피세포핵 주위에 공동화(perinuclear halo)를 보이는 koilocytosis나 핵이 농축된 dyskeratosis들의 특징적인 병리소견으로 진단할 수 있으나 그 진단율이 1~15%로 낮고, 이러한 단점을 보완하기 위하여 질확대경 검사를 시행하면 HPV 감염을 70%정도로 진단할 수 있다고 한다.¹⁰⁾ 그러나 위 두 가지로는 악성화 위험도가 다른 HPV 아형을 분류할 수 없다는 단점이 있다.

최근 분자생물학의 발전으로 시험관내 배양이 불가능한 HPV를 핵산교잡법(DNA hybridization)을 이용하여 HPV유형을 분류하지만 임상적용이 어려우며, southern blot은 시간, 기술, 경비가 많이 들어 바이러스 선별 검색 방법으로는 적합하지 않고, 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR)은 시간은 절약되지만 극히 예민하여 오염에 의한 위양성의 문제점이 있고, 일시적 감염이나 임상적 의의가 없는 극미량의 HPV가 존재하여도 양성으로 나와 문제가 된다. 최근 이를 개선하여 방사성 동위원소가 아닌 chemiluminescence를 이용하는 수용성 교잡법(soluble hybridization)이 개발되어, 자궁경부 도말 세포에서 손쉽게 HPV 감염을 알 수 있고, 고위험과 저위험 HPV유형을 구분하며, HPV핵산을 정량적으로 측정 가능할 뿐 아니라, 검사시간이 짧고, 일반 실험실에서도 측정이 가능하며 southern blot보다 민감도와 특이도가 우수하다.

이에 저자는 Hybrid Capture System을 이용한 high risk HPV DNA 검사가 자궁경부암 전구병변(pre-cancerous lesion)의 진단을 위한 선별 검사로서 또는 자궁경부 세포진 검사의 보조적 수단으로서 임상적 효용성을 평가하고자 이 연구를 시행하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구대상

1997년 5월부터 1998년 10월까지 18개월간 전북 대학교 병원 산부인과 콜포스코피 클리닉에 자궁경

부암 검진을 위하여 내원한 환자 267명을 대상으로 하였다. 모든 환자에서 자궁경부 세포진 검사와 Hybrid Capture System을 이용한 HPV DNA 검사를 시행하였고 필요한 경우 질확대경 하에 조직검사를 시행하여 조직학적 진단을 내렸다.

2. 연구방법

1) 자궁경부 세포진 검사

자궁경부 세포진 검사의 도말 검체는 질경 삽입 후 cytobrush를 사용하여 자궁내경부와 외경부의 세포를 채취하여 슬라이드에 도말한 뒤 그 즉시 95% alcohol에 고정하였다. 그 후 Papanicolaou방법으로 염색한 후 판독을 시행하였으며, 판독방법은 Bethesda System (1988)에 준하였다.

2) Hybrid Capture Assay

HPV 감염유무를 알기 위해 dacron swab을 이용하여 자궁경부 세포를 채집하여 Collection Kit (Diegene, M.D., U.S.A.)에 넣었다가 분석 때까지 -20℃에서 보관하였다. 그 후 시약을 조제하여 HPV DNA를 변성시켜 단일 가닥으로 만든 뒤 고위험 HPV의 RNA 탐색자와 하이브리드를 형성시킨 후 이 반응 혼합액을 RNA/DNA hybrid에 대한 항체를 결합시킨 시험관에 옮긴다. 이 같은 RNA/DNA hybrid-항체 결합은 이에 대한 alkaline-phosphatase 결합 항체와 반응시키고, 세척 후 이들과 dioxetane-based chemiluminescent용액인 alkaline phosphatase와 반응하는 Lumi-phospho 530을 첨가하여, 반응에서 일어난 빛을 luminometer로 측정하여 반응상대적인 단위로 나타내었다.

고위험 HPV에 대한 양성대조군(positive control; cut off)은 HPV 16 DNA가 10 pg/mL로 들어있는 용액으로 하고, 모든 시료의 상대적인 빛의 단위(Relative Light Unit; RLU)는 양성대조군에 대한 상대적인 밝기로 하였으며, 이 비율이 1.0이상이면 고위험 HPV 양성, 1.0미만이면 고위험 HPV 음성으로 판독하였다. Hybrid Capture Assay에 의한 빛의 양은 각 시료의 목표 DNA의 양과 비례하기 때문에 결과는 정량적 수치이다. 즉, 비율(RLU/cut off ratio)이 높을수록 검체의 고위험 HPV 양이 많은 것을 의미한다.

3) 질확대경하 조직검사

질확대경하 조준생검을 실시하였고 생검된 조직은 10% 포르말린 용액에 고정하였으며 생검 위치를 병력지에 기록하였다. 포르말린에 고정된 조직의 일부는 6시간 후 탈수시켜 24시간 내에 파라핀으로 봉매(embedding)한 후 4~6 μ m의 두께의 절편으로 만들어 헤마톡실린-에오진 염색을 하였다.

4) 통계분석

연구결과와 통계학적 분석은 세포학적 진단에 따라서 나눈 후, Hybrid Capture System 검사법을 이용한 고위험 HPV DNA의 검출 빈도를 Chi-Square test를 이용하여 분석하였으며 p값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

III. 결과

1. 대상 환자의 특성

전체 267명의 환자 중 개인병원에서 세포진 검사를 시행하고 내원한 환자는 244명 (91.4%)이었으며, 평균 연령은 41.0세이었다. 본 병원에서 실시한 반복 세포진 검사상 정상, ASCUS 또는 LSIL, HSIL, SCC는 각각 105명(39.3%), 52명(19.5%), 102명(38.2%), 8명(3.0%)이었다. 고위험 HPV DNA test에서 음성은 168명(62.9%), 양성인 99명 (37.1%), 8명(3.0%)이었다. 조직검사 결과상 CIN이 없는 경우 58명 (21.7%), CIN I 30명 (11.2%), CIN II 또는 III 158명 (59.2%), SCC 21명 (7.9%) 이었다.(Table 1)

2. 연령에 따른 고위험 HPV test의 양성률

전체 연구 대상에서 고위험 HPV test의 양성률은

37.1% (99/267)였다. 이중 21~30세에서 33.3% (6/18), 31~40세에서 35.4% (40/113), 41~50세에서 34.1% (29/85), 51세 이상에서 47.1%(24/51)로 51세 이상 연령 군에서 가장 양성률이 높았으나, 각 연령 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.(Table 2)

3. 자궁경부 세포진 검사와 고위험 HPV test 결과의 비교

자궁경부 세포진 검사에서 고위험 HPV test의 양성률은 정상 세포군에서 6.7%(7/105), 비정상 세포군에서 56.8%(92/162)로 유의한 차이가 있었다.

자궁경부 세포진 검사결과에 따른 고위험 HPV test의 양성률을보면 정상 세포군에서 7.1%(7/99), ASCUS 및 LSIL 에서 25.3% (25/99), HSIL 에서 61.6% (61/99)를 보여 세포진 검사상 병변의 등급이

Table 1. Patient characteristics

Profiles	No. of patients	(%)
No. of patients	267	
No. of Referral patients	244/267	91.4
Mean Age(year)	41	
PAP test		
No ASCUS or SIL	105	39.3
ASCUS or LSIL	52	19.5
HSIL	102	38.2
SCC	8	3.0
HPV DNA test		
Negative	168	62.9
Positive	99	37.1
Biopsy results		
No CIN	58	21.7
CIN I	30	11.2
CIN II or III	158	59.2
SCC	21	7.9

Table 2. High-risk HPV detection rate according to age

Age(year)	Total	Hybrid Capture Assay	
		Positive(%)	Negative(%)
21-30	18	6 (33.3)	12 (66.7)
31-40	113	40 (35.4)	73 (64.6)
41-50	85	29 (34.1)	56 (65.9)
over 51	51	24 (47.1)	27 (52.9)
Total	267	99 (37.1)	168 (62.9)

높아질수록 HPV 양성률이 유의하게 높아지는 경향을 보였다.($p<0.05$)(Table 3)

4. 자궁경부 세포진 검사와 조직학적 진단 결과의 비교

정상 세포진 검사로 판정된 105명 중 조직학적 검사상 54명은 CIN, 2명은 침윤성 편평상피세포암으로 진단되어, 자궁경부 세포진 검사의 위음성률은 53.3% (56/105)였다. 세포진 검사상 ASCUS와 LSIL 및 HSIL로 판정된 각각 52명, 102명의 환자 중 각각 1명, 12명에서 조직학적 진단 상 침윤성 편평상피세포암이 진단되었고, 세포진 검사상 편평상피세포암으로 판정된 8예 중 2예에서 조직학적으로

CIN이 진단되어 부분적으로 세포진 검사와 조직학적 진단이 불일치되는 소견을 볼 수 있었다.(Table 4)

5. 자궁경부 병변의 조직학적 진단에 따른 고위험 HPV test의 양성률

고위험 HPV test의 양성률은 조직학적 최종진단 상 정상인 환자에서 1.0% (1/99), CIN I에서 11.1% (11/99), CIN II 또는 CIN III에서 72.7%(72/99)를 보여 자궁경부 병변의 등급이 높아질수록 고위험 HPV test의 양성률은 통계적으로 유의하게 높아지는 경향을 보였다.($p<0.05$)(Table 5)

Table 3. Comparison of high-risk HPV test and PAP smear results in all patients

HPV test	PAP smear result (%)				
		No ASCUS or SIL	ASCUS and LSIL	HSIL	SCC
Negative	168	98(58.3)	27(16.1)	41(24.4)	2(1.2)*
Positive	99	7(7.1)	25(25.3)	61(61.6)+	6(6.1)*
Total	267	105	52	102	8

* Percent of total in each row

+ Difference significant ($p<0.05$)

Table 4. Comparison of PAP smear and biopsy results in all patients.

PAP smear		Biopsy result							
		No CIN	(%)	CIN I	(%)	CIN II or III	(%)	SCC	(%)
No ASCUS or SIL	105	49	(46.7)	12	(11.4)	42	(40.0)	2	(1.9)*
ASCUS and LSIL	52	7	(13.5)	16	(30.8)	28	(53.8)	1	(1.9)
HSIL	102	2	(2.0)	2	(2.0)	86	(84.3)	12	(11.8)
SCC	8	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(25.0)	6	(75.0)
Total	267	58		30		158		21	

* Percent of total in each row

Table 5. Comparison of high-risk HPV test and biopsy results in all patients

HPV test		Biopsy result							
		No CIN	(%)	CIN I	(%)	CIN II or III	(%)	SCC	(%)
Negative	168	57	(33.9)	19	(11.3)	86	(51.2)	6	(3.6)*
Positive	99	1	(1.0)	11	(11.1)	72	(72.7)*	15	(15.2)
Total	267	58		30		158		21	

* Percent of total in each row

+ Difference significant ($p<0.05$)

6. 자궁경부 세포진검사 결과에 따른 고위험 HPV test 양성 및 음성 환자군 간의 조직학적 진단 결과의 비교

세포진 검사 결과에서 정상세포진, ASCUS와 LSIL, HSIL, 편평상피세포암으로 판정된 각각의 환자군에서, 고위험 HPV 검출 결과와 자궁경부의 조직학적 진단 결과를 비교 분석한 바, 고위험 HPV가 양성인 군에서 음성인 군에 비하여 자궁경부 종양의 빈도에 유의한 차이가 없었다.($p>0.05$)(Table 6)

세포진 검사가 정상인 환자군에서 고위험 HPV가 양성인 환자군의 조직검사 결과를 보면 CIN I, II 또는 III, 침윤성 편평상피세포암이 각각 42.9% (3/7), 42.9% (3/7), 0.0%(0/7)였으며, 음성인 환자군에서 각각 9.2%(9/98), 39.8%(39/98), 2.0%(2/98)로 고위험 HPV가 양성인 환자에서 음성인 환자군보다 통계적으로 유의한 차이가 없었다.($p>0.05$)(Table 6)

세포진 검사가 ASCUS 및 LSIL인 환자군에서도 고위험 HPV가 양성인 환자군의 조직검사 결과를 보면 CIN I, II 또는 III, 침윤성 편평상피세포암이 각각 28.0% (7/25), 68.0% (17/25), 4.0%(1/25)로 고위험 HPV가 음성인 환자군에서 각각 33.0% (9/27), 40.7%(11/27), 0.0%(0/27)에 비교하여 볼 때 통계적으로 유의한 차이가 없었다.($p>0.05$)(Table 6)

세포진 검사가 HSIL인 환자군에서 고위험 HPV

가 양성인 환자군의 조직검사 결과를 보면 CIN I, II 또는 III, 침윤성 편평상피세포암이 각각 1.6% (1/61), 83.5% (51/61), 14.8% (9/61)로, 고위험 HPV가 음성인 환자군에서 각각 2.4% (1/41), 85.4% (35/41), 7.3% (3/41)에 비교하여 볼 때 통계적으로 유의한 차이가 없었다.($p>0.05$)(Table 6)

세포진 검사가 침윤암인 환자군에서 고위험 HPV가 양성인 환자군의 조직검사 결과를 보면 CIN I, II 또는 III, 침윤성 편평상피세포암이 각각 0.0% (0/6), 16.7% (1/6), 83.3% (5/6)로, 고위험 HPV가 음성인 환자군에서 각각 0.0% (0/2), 50.0% (1/2), 50.0% (1/2)에 비교하여 볼 때 통계적으로 유의한 차이가 없었다.($p>0.05$)(Table 6)

IV. 고찰

자궁경부암은 여성암 중 유방암에 이어 그 발생률이 두번째로 많고, 우리 나라에서는 침윤성 자궁경부암의 신환이 연간 6000여명씩 발생하고 그 중 2기 이상인 환자가 65%에 달하며, 연간 1500~2000여 명이 자궁경부암으로 인하여 사망하는 것으로 추정되고 있다.¹⁾

자궁경부암의 선별검사 방법으로는 자궁경부 세

Table 6. Comparison of biopsy and high-risk HPV test result according to PAP smear result.

PAP smear & HPV test		Biopsy result					
		No CIN	(%)	CIN I	(%)	CIN II or III	(%)
No ASCUS or SIL	105	49		12		42	
HPV(+)	7	1	(14.3)	3	(42.9)	3	(42.9)
HPV(-)	98	48	(49.0)	9	(9.2)	39	(39.8)
ASCUS or LSIL	52	7	(0.0)	16	(28.0)*	28	(68.0)
HPV(+)	25	0	(25.9)	7	(33.3)	17	(40.7)
HPV(-)	27	7	(0.0)	9	(1.6)	11	(83.6)+
HSIL	102	2	(4.9)	2	(2.4)	86	(85.4)
HPV(+)	61	0	(0.0)	1	(0.0)	51	(16.7)
HPV(-)	41	2	(0.0)	1	(0.0)	35	(50.0)
SCC	8	0		0		2	
HPV(+)	6	0		0		1	
HPV(-)	2	0		0		1	
Total	267	58		30		158	

* Percent of total in each row

+ Difference significant ($p<0.05$)

포진 검사, 질확대경검사, 부인과경(gynoscope), 자궁경부촬영법(cervicography) 등의 여러 가지 방법이 제시되어 왔고, 그 중에 자궁경부 세포진 검사가 현재까지 가장 효과적이고 보편적인 조기진단 및 선별검사 방법으로 인식되어 왔다.¹¹⁾ 그러나 우리나라의 실정상, 가검물의 채취 방법상의 문제와 판독의 미숙함으로 인해 세포진 검사의 신뢰성이 상당히 저하된 것은 사실이다. 자궁 경부 세포진 검사에 부가적으로 HPV-16의 존재가 있을 때 고위험 자궁경부 상피내 병변을 예측할 수 있고,¹²⁾ 세포진 검사결과가 정상이거나 ASCUS, LSIL 을 보이는 여성에서 CIN과 자궁경부암으로 진행될 위험성이 증가되어 있는 여성을 선별하는데 쓰일 수 있다는 것을 제안할 때, 세포진 검사에 대한 보조적 수단으로서 HPV 감염 여부를 밝히는 것이 임상적인 위음성률을 낮출 수 있는 수단이 될 수 있다 하겠다.¹³⁾

Cox 등은 hybrid capture assay는 Virapap과는 달리 HPV 감염을 고위험군 바이러스와 저위험군 바이러스로 구분하여 알 수 있기 때문에, 자궁경부 세포진에서 ASCUS가 나온 경우 임상적으로 관리하는 계획을 세우는 데 더 유용하다고 하였다.⁸⁾

Koutsky등은 세포진 검사상 정상이고 HPV 검사는 양성일 때, 두 검사 모두가 음성인 경우에 비하여 향후 24개월 내에 비정상 세포진 소견이 나타날 위험성이 높다고 하였으며, 그 위험도는 감염된 HPV 유형과 관련이 있다고 하였다. 즉 고위험 HPV에 감염된 경우 저위험 HPV에 감염된 경우에 비하여 비정상 세포진이 나타날 위험이 높고, 두 검사 모두에서 정상인 여성은 비정상 세포진이 나타날 위험이 극히 적다고 하였다.¹⁴⁾ 본 연구에서도 조직학적 진단에 따른 고위험 HPV의 양성률을 보면 정상에서 1.0%, CIN I에서 11.0%, CIN II 또는 III에서 72.7%를 보여 자궁경부 병변의 등급이 높아질수록 HPV test 양성률이 유의하게 높아짐을 보였다($p<0.05$). Ritter 등도 자궁경부에서 탈락된 세포에 HPV가 있는 경우에 자궁암이 의심될 수 있다 하였으며, HPV가 양성이거나 이상세포 소견이 있는 경우에 HPV 음성이거나 이상세포 소견이 없는 경우보다 조직학적으로 확인된 자궁 경부의 병변이 약 12배나 더 많았다고 하였다.¹⁵⁾

Villier 등, Ley 등이 여러 가지 방법으로 성적 활동이 왕성한 연령에서 HPV DNA의 양성률이 높다

고 보고한 반면, 본 연구에서는 연령군간에 통계적인 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$). 하지만 최근 젊은 여성에서 자궁경부 병변이 증가하는 추세에 미루어 이들에서의 HPV DNA 검사는 의미가 있다고 생각된다.

성생활이 활발한 20~30대 여성에서는 일시적으로 HPV 감염에 이환 되었다가 자연 치유되는 상황이 반복되므로 보존적으로 관찰할 수 있지만, 중년 이후 여성의 HPV 감염은 CIN이나 침윤성 세포암의 가능성이 많고, 폐경기에 호르몬 부족으로 자궁경부가 위축되어 자궁경부 변환대가 상부로 함몰되며 세포부족으로 정확한 자궁경부 세포진 검사가 어려운 점을 생각해 볼 때 hybrid capture assay에 의한 HPV 검출의 의의는 크다 하겠다.

Hybrid capture assay를 이용한 HPV 검사는 높은 양성 예측치를 보이고, 쉽게 검체를 모을 수 있으며, 적은 비용으로 다량의 검체를 처리할 수 있는 장점이 있어 자궁경부 병변의 보조적인 선별검사로 사용될 수 있다고 생각하며, 세포진 검사와 병용하면 대부분의 HPV 감염과 자궁경부 종양을 효과적으로 발견할 수 있고, 또한 자궁경부암의 저위험군 환자에게는 현재 권장되는 자궁경부암 검진 간격보다 더 긴 간격을 두고 검진할 수 있는 근거를 제공할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 자궁경부 선별검사법으로써 HPV 검사의 효용성에 대해 더 많은 연구가 이루어질 것이고, 보다 정확한 효용성이 밝혀질 것으로 생각한다.

V. 결론

자궁경부암의 원인은 오랫동안 많은 논란의 대상이 되어왔는데, 최근에는 인유두종 바이러스(Human papillomavirus; HPV)가 자궁경부암의 중요한 원인 인자로 받아들여지고 있으며, 이를 뒷받침하는 근거로 자궁경부 전암병변 및 침윤암의 90% 이상에서 HPV가 검출된다는 연구 결과들이 있다. 이에 본 연구에서는 hybrid capture system을 이용한 high risk HPV DNA 검사가 자궁경부암 전구병변의 진단을 위한 선별 검사로서 또는 자궁경부 세포진 검사의 보조적 수단으로서 임상적 효용성을 평가하고자 하였다.

1997년 5월부터 1998년 10월까지 자궁경부암 검진을 위하여 전북대학교병원 산부인과 콜포스코피 클리닉에 내원한 환자 267명을 대상으로 세포진 검사와 hybrid capture system을 이용한 HPV DNA 검색 및 질확대경하에 조직검사를 시행하여 분석한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전체 연구대상에서 고위험 HPV의 양성률은 37.1% (99/267)이었으며, 연령군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
2. 세포진 검사에서 고위험 HPV의 양성률은 정상 군에서 6.7%, 비정상 군에서 56.8%로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$).
3. 세포진 검사 결과에 따른 고위험 HPV의 양성률의 비율을 보면, 정상 세포진에서 7.1%, ASCUS 및 LSIL에서 25.3%, HSIL에서 61.6%를 보여 세포진 검사상 병변의 등급이 높아질수록 HPV 양성률이 유의하게 높아지는 경향을 보였다($p<0.05$).
4. 세포진 검사와 조직학적 진단을 비교한 바, 정상 세포진 검사로 판정된 105예 중 조직학적 검사상 54예는 CIN으로, 2예는 침윤암으로 진단되어 세포진 검사의 위음성률은 53.3% (56/105)였다.
5. 조직학적 진단에 따른 고위험 HPV의 양성률을 보면, 정상에서 1.0%, CIN I에서 11.1%, CIN II 또는 III에서 72.7%를 보여 자궁경부 병변의 등급이 높아질수록 HPV 양성률이 유의하게 높아지는 경향을 보였다($p<0.05$).
6. 세포진 검사 결과에 따른 각각의 세포진 대상 군에서 고위험 HPV 검출여부와 조직학적 진단 결과를 비교 분석한 바, HPV 양성 군과 음성 군간에 자궁경부 종양의 빈도에 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

이상의 결과를 종합하여 보면, hybrid capture system은 자궁경부 병소에서 HPV 감염을 진단하는데 유용하며, 이를 세포진 검사와 병용하면 숨겨진 자궁경부 종양 (CIN)의 진단에 도움이 될 것으로 생각되며, 비정상 세포진 환자에서 전암병변이 침윤암으로 진행할 수 있는 고위험 환자를 예측하는데 고위험 HPV DNA 검사가 임상에서 유용하게 이용될 수 있을 것이다.

- 참고문헌 -

1. 대한민국 보건복지부; 한국인 암등록 조사자료 분석 보고서, 1995.
2. Rotkin DA. Comparison review of key epidemical studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. *Cancer Res* 33:1353-1367, 1973.
3. Kessler II. Venereal factors in human cervical cancer. *Cancer* 39:1912-1919, 1977.
4. Buckley JD, Doll R, Harris RWC et al. Case control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet* ii:1010-1014, 1981.
5. Reid R, Greenberg M, Jenson AB, et al.: Sexually transmitted papillomaviral infection. I. The anatomical distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol* 156:212-222, 1987.
6. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al.: Human papillomavirus infection of the cervix; relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 79:328-337, 1992.
7. Anderson GH, Bendet JL, Le Richie JC. Le Richie JC. Invasive cancer of the cervix in British Columbia; A review of the demography and screening histories of the 437 cases seen from 1985~88. *Obstet Gynecol* 80:1-4, 1992.
8. Cox et JT, Lorincz AT, Schiffman HD, et al. : Human papillomavirus testing by hybrid Capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 172:946-954, 1995.
9. Pearlston AC, Grigsby PW, Mutch DG. High rates of atypical cervical cytology: Occurrence and clinical significance. *Obstet Gynecol* 80:191-195, 1992.
10. Schneider A, Sterzik K, Buck G, et al.: Colposcopy is superior to cytology for the detection of early genital human papillomavirus infection, *Obstet Gynecol* 71:236-241, 1988.
11. Richart RM: Screening - The next century. *Cancer* 76: 1919-1927, 1995.
12. Cuzick J, Terry GHL, Hollingworth T, et al. : Human papillomavirus type 16 DNA in cervical smears as predictor of high grade cervical cancer *Lancet* 339:959-960, 1992.
13. Wright TC, Sun XW, Koulos J: Comparison of management Algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 85 : 202-210, 1995.
14. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW. A cohort

study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Eng J Med 327 : 1272-1278, 1992.

15. Ritter DB. Kadish AN. Vermend SH. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervicovaginal cells as a predictor of cervical neoplasia in a high risk population. Am J Obstet Gynecol 159:1517-1525, 1988.
-