

자궁경부암 선별검사로써 Hybrid Capture System 인유두종 바이러스검사의 유용성

고려대학교 의과대학 산부인과학 교실

신정호 · 이재관 · 조수용 · 허준용 · 박용균 · 서호석

=Abstract=

Hybrid Capture System HPV DNA Test as a Screening Tool of Cervical Cancer

Jung Ho Shin, M.D., Jae Kwan Lee, M.D., Soo Yong Chough, M.D.,

Jun Young Hur, M.D., Yong Kyun Park, M.D., Ho Suk Saw, M.D.

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

Objective : Although the use of cytology in screening has reduced morbidity and mortality from invasive cervical cancer, there has been limitation because of the low sensitivity and high false negative rate in the detection of preclinical or clinical disease of the cervix. This study was performed to explore the usefulness of Hybrid Capture System HPV DNA test as a diagnostic method of the cervical cancer.

Methods : Cervical cytology and Hybrid Capture System 1 (HCS1) HPV DNA test were performed in 1,023 women who visited Gynecologic Oncology Clinic in Guro Hospital, Korea University Medical Center. HPV DNA were retested by HCS1, HCS2 and Polymerase Chain Reaction(PCR), in randomly selected 200 women to compare these DNA tests.

Results : While the sensitivity and specificity of cervical cytology in detection of cervical lesion were 71.2% and 89.5%, those of HCS1 HPV DNA test were 63.0% and 86.9% respectively. There was significant difference in detection of cervical precancerous lesions between HCS1 and HCS2 ($P<0.05$), but not between HCS2 and PCR ($P=0.14$). And the sensitivity and specificity were improved with combining cytology and HCS1 HPV DNA test(82.2%, 86.9%).

Conclusion : HCS HPV DNA test may be considered as a useful adjunctive test with cervical cytology in cervical cancer screening.

Key Words : Cervical cancer, Screening method, Hybrid Capture System, HPV DNA test

서 론

자궁경부 세포진은 자궁경부암의 선별검사로써의 역할을 수행하면서 자궁경부암으로 인한 사망률 및 유병을 감소에 많은 공헌을 하여왔다. 그러나, 지난 수십년간 자궁 경부 세포진을 통해 자궁경부암

의 발생을 줄이려는 노력에도 불구하고 우리 나라에서만 매년 600여 명의 환자가 자궁경부암으로 사망하고 있어 많은 학자들은 자궁경부 세포진의 높은 위음성률과 낮은 민감도, 세포병리 검사실의 정도관리 부족을 지적하면서 새로운 선별검사방법에 대한 필요성이 제기되어 왔다¹⁾.

1977년 Zur Hausen이 인유두종 바이러스가 자궁

경부암의 발병에 주요한 인자라는 사실을 밝힌 이후,² 1980년대 분자 생물학적 방법을 통해 많은 학자들이 인유두종 바이러스와 자궁경부암과의 인과 관계를 연구하여 인유두종 바이러스의 중요성에 대해 모두 인식하고 있다. 그리고 인유두종 바이러스 검사의 임상검사로써의 효용성에 대한 여러 연구에서 인유두종 바이러스 검사 결과가 비정상 세포진을 보이는 환자의 임상 추적관찰방법과 고위험군의 선별에 유용한 지표로 사용될 수 있다는 결과를 보여주고 있다.^{3,4}

최근 하이브리드 캡처 인유두종 바이러스 검사법이 개발됨으로서 비교적 간편하게 많은 수의 환자들을 대상으로 인유두종 바이러스 검사가 가능하게 되었다. 이에, 기존 자궁경부암의 일차 선별검사로 사용되던 자궁경부 세포진의 높은 위음성률과 낮은 민감도를 보완 혹은 대체하기 위한 새로운 선별검사로써 인유두종 바이러스 검사의 진단적 효용성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1994년 1월부터 1999년 12월까지 고려대학교 의과대학 부속 구로병원 산부인과 부인암 클리닉에 질출혈 등의 부인과적 특이 증상 없이 자궁경부암 검진을 위해 내원한 1,023명의 환자를 대상으로 본 연구를 실시하였다. 대상군 중 과거 자궁 경부 병변에 의한 치료 병력이 있거나 기타 질환으로 자궁 적출술을 시행 받은 환자는 대상에서 제외하였다.

연구를 시작하기 전 환자 면담을 통해 모든 환자에게 자궁 경부 전암병변의 전반적 사항과 인유두종 바이러스 검사의 유용성 및 본 연구의 목적에 대하여 충분히 설명하고 인지 동의를 획득한 후 연구를 진행하였다.

임상검사는 인유두종 바이러스검사 및 자궁경부 세포진 검사를 위한 세포진 채취, 질확대경 검사, 생검 순으로 시행하였다.

자궁경부 세포진은 질확대경 검사 전 질경을 삽입한 후 New-Papbrush((주)상아메디컬)를 통해 자궁 내경부 및 외경부의 세포를 채취한 후 슬라이드에 도말 하였으며, 인유두종 바이러스검사는 Hybrid Capture System 1 (HCS1, Digene, U.S.A.)을 이용하여

고위험군/중등도 위험군(HPV-16, -18, -31, -33, -35, -45, -51, -52, -56)에 대해서 1,023명의 환자에게 시행되었다. 검사방법은 설명서에 기재된 방법으로 시행하였으며 양성 대조군은 HCS1의 경우, HPV DNA가 10pg/ml 함유된 용액으로 하였고, HCS2의 경우, 1.0pg/ml를 양성 대조군으로 하였다. 검사 시행 후 모든 환자의 변성 DNA가 함유된 용액은 검사법 간의 유용성 비교를 위해 -20℃로 냉동 보관하였다.

인유두종 바이러스검사의 검사법 간의 진단적 정확성을 비교하기 위해 1,023명의 환자 중 무작위로 추출된 200명의 보관된 가검물을 HCS1, HCS2, Polymerase chain reaction(PCR)의 방법을 이용하여 반복 검사하여 검사법 간의 진단적 유용성을 비교하였다.

자궁경부 세포진과 인유두종 바이러스 검사를 시행한 모든 환자는 질확대경검사 또는 질 확대경하 생검에 의한 조직학적 진단을 통해 각 검사의 유용성을 비교하였다.

연구대상 환자는 총 1,023명이었으며 환자군의 평균 연령은 37.9세, 임신력은 평균 4.2회, 분만력은 평균 2.2회였다.

연구 결과의 통계 분석은 SPSS 7.5 for Win을 이용 코헨의 카파 검정법을 통해 시행하였으며 P 값이 0.05미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 자궁경부 세포진검사

1,023명의 환자에서 시행된 자궁경부 세포진 결과 71.2%의 민감도와 89.5%의 특이도를 보였으며 28.8%의 위음성률을 나타내었다.(Table 1)

2. 하이브리드 캡처 인유두종 바이러스검사

하이브리드 캡처 인유두종 바이러스 검사(HCS1)를 시행한 1023명중 112명이 양성 소견을 보여 10.9%의 양성률을 보였다. HCS1 검사상 음성을 보인 911명의 조직 소견은 17명에서 저등급병변, 8명에서 고등급병변, 2명에서 침윤암 소견을 보였다. HCS1 검사상 양성을 보인 112명의 조직 소견은 66명에서 정상 소견, 22명에서 저등급병변, 18명에서

고등급병변, 6명에서 침윤암 소견을 보였다.

자궁경부암 진단방법으로서 HCS1 단독으로 시행한 결과 민감도 63.0%, 특이도 93.1%, 양성예측률 41.1%, 음성예측률 97.0%를 보였다.(Table 2)

3. 인유두종 검사 법간의 비교

인유두종 바이러스 검사(HCS1)를 시행한 200명

을 무작위 추출하여 HCS2에 의한 고위험 인유두종 바이러스 검사와 PCR을 시행한 결과 HCS1에서 인유두종 바이러스 양성환자가 20명(10.0%), HCS2에서 25명(12.5%), PCR에서는 28명(14.0%)에서 관찰되었다. 각 검사법에 의한 민감도는 HCS1, HCS2, PCR에서 각각 64.3%, 78.6%, 85.7% 였으며 특이도는 94.1%, 92.5%, 91.4%로 나타났다.(Table 3, 4)

Table 1. Cervical cytology versus histopathologic findings in 1023 women.

Cytology \ Biopsy	sq. meta	LSIL	HSIL	SCC	Total
WNL	850	11	9	1	871
ASCUS	44	11	7	1	63
LSIL	40	9	3	1	53
HSIL	16	8	5	2	31
SCC	0	0	2	3	5

sensitivity = 71.2% specificity = 89.5 %

positive predictive value = 34.2% negative predictive value = 97.7%

WNL; within normal limit

ASCUS; atypical squamous cells of undetermined significance.

LSIL; low grade squamous intraepithelial lesion

HSIL; high grade squamous intraepithelial lesion

SCC; squamous cell carcinoma

Table 2. HPV DNA test (HCS1) versus histopathologic findings in 1023 women.

Findings \ Biopsy	sq. meta	LSIL	HSIL	SCC	Total
HPV(-)	884	17	8	2	911
HPV(+)	66	22	18	6	112

sensitivity = 63.0%

specificity = 93.1 %

positive predictive value = 41.1%

negative predictive value = 97.0%

HPV prevalence rate ; 10.9%

Table 3. HPV DNA tests versus histopathologic findings in 200 women.

Findings \ Biopsy	sq. meta	LSIL	HSIL	SCC	Total
HCS1 HPV(-)	175	3	1	1	180
HPV(+)	11	5	3	1	20
HCS2 HPV(-)	172	3	0	0	175
HPV(+)	14	5	4	2	25
PCR HPV(-)	170	2	0	0	172
HPV(+)	16	6	4	2	28

HPV prevalence rate; 10.0-14.0%

세 가지 검사법 간의 동질성 즉, 검사의 진단적 유용성을 분석한 결과 코헨의 카파 검정법에서 P-value가 0.05 이하로 HCS1 과 HCS2, PCR 사이의 유의한 차이를 확인할 수 있었으며, PCR과 HCS2 사이에는 유의한 차이가 발견되지 않았다.(P=0.14) (Table 4)

리스' 검사를 병용한 결과 민감도 82.2%, 특이도 86.9%, 양성예측률 32.6%, 음성예측률 98.5%로 나타났다으며 위음성률은 17.8%을 보였다.(Table 6)

고 찰

4. 세포진과 인유두종 바이러스 검사의 병용
자궁경부암 검진법으로 세포진과 인유두종 바이

자궁경부암의 선별검사로써 자궁경부 세포진은
과거 50여 년간 자궁경부암과 전암 병변을 조기에

Table 4. Diagnostic accuracies of HPV DNA tests in 200 women.

	HCS1(%)*	HCS2(%)**	PCR(%)†
sensitivity	64.3	78.6	85.7
specificity	94.1	92.5	91.4
positive predictive value	45.0	44.0	42.9
negative predictive value	97.2	98.3	98.8

* P<0.05

† P=0.14

Table 5. Diagnostic accuracies of screening methods in 1023 women.

	Pap only(%)	HCS1 only(%)	Pap & HCS1(%)
sensitivity	71.2	63.0	82.2
specificity	89.5	93.1	86.9
positive predictive value	34.2	41.1	32.6
negative predictive value	97.7	97.0	98.5

Table 6. Histopathologic findings according to Pap test with HCS1 HPV DNA test

	sq. metaplasia	LSIL	HSIL	SCC	Total
Pap (-) and HPV(-)	826	10	3	0	839
Pap (+) or HPV(+)	124	29	23	8	184
sensitivity = 82.2% specificity = 86.9%					
positive predictive value = 32.6% negative predictive value = 98.5%					

Table 7. HPV DNA testing as a tool for triaging women with ASCUS Pap smear(sensitivity)

	Colposcopy(%)	Pap smear(%)	HCS*(%)	Pap + HCS†(%)
Cox et al.12	100	73	93	100
Wright et al.13	100	80	78	96
Hatch et al.14	100	75	74	91
Hall et al. 15	100	87	93	100
Fernczy et al.16	100	87	77	95

* Hybrid capture system

† Pap smear with Hybrid capture system

선별하는 기능을 우수하게 수행하여 왔으며 이로 인해 자궁경부암으로 인한 사망률과 유병률을 현저히 감소시켜 미국의 경우 1973년부터 1991년 사이에 자궁경부암의 빈도가 36% 감소하였으며, 연령별 사망률은 42% 감소하였다⁵. 하지만 과연 이러한 사망률 감소가 세포진 선별검사에 의한 것인지에 대한 확정적인 대규모 전향적 연구가 이루어진 적은 없으며, 이제까지 수십여 년간의 자궁경부 세포진을 통한 선별노력에도 불구하고 자궁경부암은 여전히 근절되지 않고 이로 인해 국내에서 매년 600여명이 사망하고 있다.¹

이러한 현실에 대해 많은 학자들은 자궁경부 세포진의 낮은 민감도와 15-45%까지 보고되는 높은 위음성률을 지적하였고,⁶ 세포병리 검사실의 정도관리에 역점을 두어야 함을 지적하여왔다.

1988년 미국에서는 자궁경부세포진의 높은 위음성률 문제를 해결하고자 임상검사실 개선 시행령을 통해 검사실의 정도관리를 의무화하면서 이를 개선하고자 하였으나,⁷ 검사자체가 가지고 있는 위음성률을 10%이하로 줄이기는 용이하지 않은 것으로 인식되면서 자궁 경부 세포진을 보조하거나 대체할 수 있는 선별검사를 연구하여 왔다.

1977년 Zur Hausen이 인유두종 바이러스 감염이 자궁경부암과 관련된다는 보고 이후,⁴ 분자 생물학적 방법의 발달로 자궁경부암의 주요인자는 인유두종 바이러스 감염이며, 인유두종 바이러스의 유전형에 따라 암 유발능력의 차이가 나타난다는 사실도 밝혀지게 되었다.^{3,4}

인유두종 바이러스의 검색은 자궁 경부 도말 세포나 조직에서 southern blot, dot blot hybridization, in situ hybridization, hybrid capture system, polymerase chain reaction(PCR) 등의 방법을 통해 유전형을 분류할 수 있다. 그중, 최근 미국 Digene에서 개발되어 임상적으로 널리 사용되는 hybrid capture system(HCS)은 HPV-16, -18, -31, -33, -35, -45, -51, 52, -56을 중등도/고 위험군으로 HPV-6, -11, -42, -43, -44를 저위험군 HPV로 분류하여 DNA-RNA hybrid에 대한 면역항체를 시험관에 부착하여 형광물질(chemiluminescence)을 사용하여 양성반응을 상대적으로 표시하는 방법이며 HCS2는 시험관대신 microtiter well을 사용하여 hybrid의 부착을 개선하였으며 luminometer가 개선되었다는 점과 RNA probe cocktail에

HPV-39, -58, -59, -68이 추가되었다는 점에서 차이가 난다.⁸

인유두종 바이러스 검색 방법간의 비교 연구에서 유전자 증폭방법인 PCR 검사법의 예민도가 HCS에 비해 SPI(subclinical papilloma virus infection) 환자에서 유의하게 높게 나타난다는 보고가 있었으며,⁹ 본 연구에서도 HCS1, HCS2, PCR법의 검사법간의 예민도, 특이도의 유의한 차이를 확인할 수 있었다.

Hybrid capture system의 전암 병변 진단에 있어 민감도, 특이도는 양성판정의 역치에 의해 결정되어지며 HCS1의 경우 10 pg/ml로 역치가 고정되어 고등급 병변의 진단에 있어 민감도, 특이도가 74.8%, 93.4%로 역치 1pg/ml을 적용한 HCS2의 민감도, 특이도(72.5%, 94.0%)와 비교할 때 유의한 차이가 있었으며 HCS2의 역치를 1.0 pg/ml로 하였을 때 민감도와 특이도가 88.4%, 89.0%로 향상되었다는 보고가 있었다.⁸

Cox는 대부분의 전암 병변에서 인유두종 바이러스를 확인할 수 있었다고 하였으며 자궁경부 세포진 검사상 정상인 여성에서 인유두종 바이러스가 확인될 경우 향후 전암 병변이 발견될 확률이 높으며 전암 병변의 진행은 인유두종 바이러스 아형에 의해 결정된다고 하여 인유두종 바이러스 검사가 임상적으로 유용하게 사용될 수 있음을 시사하였다.¹⁰

인유두종 바이러스 검사는 자궁 경부 세포진상 비정형 소견을 보여 질 확대경 검사를 시행하여야 하는 환자의 진단적 방법으로 유용하게 사용될 수 있음을 제시하였다.¹¹

최근 많은 연구에서 자궁 경부 세포진과 인유두종 바이러스 검사를 병용한 경우 자궁 경부 세포진 단독으로 사용한 경우보다 진단적 가치가 우수하며 전암 병변의 진단의 예민도가 자궁 경부 세포진과 인유두종 바이러스 검사를 병용하였을 때 95% 이상을 보였다고 하였다.(Table 7)^{12~16}

자궁경부 세포진과 인유두종 바이러스 검사상 2년 연속 모두 음성인 여성의 경우 5-10년간 자궁경부암 또는 고등급 병변의 발생이 거의 없으며 고위험군의 선별에 인유두종 바이러스 검사가 자궁 경부 세포진의 보조 검사법으로 유용하다고 하였다.¹⁷ 여성의 연령이 증가함에 따라 원주평면세포 이행부가 자궁 경관안으로 퇴행하여 자궁 경부 세포진의 위음성률이 증가할 수 있고 폐경이후 여성호르몬

부족으로 인한 위양성율이 증가할 수 있어 자궁경부암의 일차적 선별검사로 인유두종 바이러스 검사의 효용성에 대한 의견들이 제시되고 있는데¹⁸, 특히 35세 이상 여성의 자궁경부암 검진 방법으로 자궁 경부 세포진과 인유두종 바이러스 검사를 병용한 연구에서 높은 양성예측율을 보였다는 보고가 있다.^{19,20}

위 결과는 비용효과 대비 면에서도 인유두종 바이러스 검사를 기존의 자궁경부 세포진 검사에 추가하는 것이 긍정적인 결과를 가질 수 있음을 시사하는 점이며, 이에 대한 5년 이상의 대규모 전향적 연구가 국내에서도 시행되어야 할 것으로 사료된다. 즉, 대다수를 차지할 것으로 보이는 저위험군을 효과적이고 안전하게 선별해 검사 간격을 늘임으로서 전체 선별검사의 비용이 감소되면서도, 결과적으로 본 연구 결과에서 보이듯, 위음성률을 낮추어 유병률과 사망률은 더욱 감소시킬 수 있는 방안으로 제시될 수 있을 것이다.

본 연구에서는 1023명의 환자를 대상으로 자궁경부 세포진, 인유두종 바이러스 검사, 세포진과 인유두종 바이러스 검사를 병용한 경우 각각의 민감도가 71.2%, 63.0%, 82.2%로 다른 연구에 비해 인유두종 바이러스검사의 민감도가 다소 낮은 결과를 보였다. 이는 앞서 언급한 바와 같이 다른 연구에서는 주로 HCS2를 이용한 반면 본 연구에서는 HCS1을 이용한 인유두종 바이러스 검사를 시행한 결과로 해석되며 두 검사법을 병용한 결과 민감도 82.2%, 특이도 86.9%로 자궁 경부 세포진 단독 검사에 비교하여 11%의 민감도가 개선된 결과를 보여주어 자궁 경부 세포진의 보조 검사로서 인유두종 바이러스 검사를 고려할 수 있을 것이다.

본 연구에서의 1023명에서의 인유두종 바이러스의 유병률은 10.9%였으나, 이는 PCR과 HCS2에 비교하여 민감도가 떨어지는 HCS1을 이용한 결과이므로, 실제 유병률은 이보다 높을 것으로 추정된다. 실제 200명의 무작위 검출에서는 HCS1에서 10.0%가 검출되었으나, PCR에서는 14.0%에서 인유두종 바이러스가 검출되어 이를 뒷받침하고 있다.

현재 인유두종 바이러스 검사의 임상적 효용성에 대해 일반적으로 모든 학자들이 인정하고 있으나 선별검사로써의 효용성에 대해서는 논란이 되고 있으며, 미국 FDA에서는 1999년 3월 인유두종 바이러스

검사방법으로 hybrid capture system을 공인하였으나 일차 선별검사로 인정하고 있지 않은 실정이다. 이러한 배경에는 자궁 경부 세포진이 그 역할을 충분히 수행하고 있다는 인식과 과잉치료를 유발할 수 있다는 우려가 있으나 무엇보다도 인유두종 바이러스 검사로 인한 의료비가 상승할 수 있다는 의료 수용자와 공급자간의 인식이 주요한 원인으로 지적되고 있다.

그러나, 세포진의 용어를 단순화하고 표준화하고자 도입된 The Bethesda System이 질 확대경 검사에 과잉 의존하고 있다는 사실을 주목하여야 할 것이다. 실제 미국에서는 매년 저등급 병변으로 진단된 100만명, ASCUS로 진단된 300만명의 여성을 고가인 질 확대경 검사로 추적 관찰하고있으며 점차 비정상 세포진의 결과를 보고하는 세포병리 검사실이 증가하고있어 질 확대경검사의 수요는 더욱 증가할 것으로 생각하고 있다.

비정상 세포진 소견을 보인 환자의 추적관찰 방법으로 질 확대경, 반복적 자궁 경부 세포진, 자궁 경부 세포진과 인유두종 바이러스 검사를 병용한 방법간의 비용과 효용성에 관한 연구에서 질 확대경 검사는 \$123,800, 세포진 반복검사는 \$81,860, 인유두종 바이러스 검사와 자궁 경부 세포진을 병용한 경우 \$98,795로 인유두종 바이러스 검사의 사용으로 비용을 20% 감소시킬 수 있었다고 보고하였다²¹.

이렇듯 The Bethesda System이 고비용의 질 확대경 검사빈도를 증가시켜 의료비 상승을 유도하고 있는 현실을 고려하여 볼 때 인유두종 바이러스 검사의 자궁 경부 세포진 선별검사의 보조방법으로의 도입을 고려하여 볼 수 있을 것으로 사료된다.

이상의 결과로 다음과 같은 결론을 내릴 수 있다.

1. 자궁 경부 세포진은 자궁경부암의 선별검사로써 높은 위음성율을 보여 단독 요법으로서의 한계를 가지고 있다.
2. 인유두종 바이러스 검사는 자궁 경부 세포진에 비하여 높은 특이도를 보인 반면 낮은 민감도를 보인다.
3. 인유두종 바이러스 검사법 HCS1과 HCS2간의 유의한 통계적 차이가 확인되었으며, HCS2와 PCR 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 발견되지 않았다.

4. 인유두종 바이러스 검사가 높은 특이도를 보이며 자궁경부 세포진과 병합 사용될 경우 민감도를 높이며 위음성률을 낮추고 음성예측률을 높일 수 있어서 이 두 검사법의 병용을 선별검사로써 고려하여야 할 것이다.

- 참고문헌 -

- Kim JW, Kang SB, Seo SK, Choi SH, Lee CM, Kim YB, et al. Cytologic Screening History of 249 Patients with Cervical Cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1998;30(6):1198-1206.
- Zur Hausen H. Human papilloma viruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1977;78:1-30.
- Beral V. Cancer of the cervix: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1974; 25:1(7865):1037-40
- Lorincz AT, Temple GF, Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Oncogenic association of specific human papilloma virus types with cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79(4):671-7.
- Ries L, Miller B, Hankey B, et al. SEER Cancer Static Review 1973-1991, National Cancer Institute, NIH publication no. 1994; 2789-2794.
- Coppleson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119(7):953-8.
- Helfand M, O'Connor GT, Zimmer-Gembeck M, Beck JR. Effect of the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA '88) on the incidence of invasive cervical cancer. *Med Care* 1992;30(12):1067-82.
- Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA*. 2000 Jan 5;283(1):87-93.
- Kim CJ, Park JS, Min OK, Young HS, Rho SM, Ahn HK, et al. Utility of hybrid capture DNA test of human papillomavirus(HPV) in the diagnosis of uterine cervical cancer. *Korean Journal of Obstet Gynecol* 1996; 39(12):1355-65.
- Cox JT. Clinical role of HPV testing. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23(4):811-51.
- Ferenczy A. Management of the atypical squamous cells of undetermined significance(ASCUS) smear: what are the options? In: Monsonego J, editor. *Genital Infections & Neoplasia Update*, Eurogin Newsletter 1998;1:12-3.
- Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. 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*. 1995 Mar;172(3):946-54.
- Wright TC, Sun XW, Koulos J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995;85(2):202-10.
- Hatch KD, Schneider A, Abdel-Nour MW. An evaluation of human papillomavirus testing for intermediate- and high-risk types as triage before colposcopy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(1):1150-5
- Hall S, Lorincz A, Shah F, Sherman ME, Abbas F, Paull G, et al. Human papillomavirus DNA detection in cervical specimens by hybrid capture: correlation with cytologic and histologic diagnoses of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Gynecol Oncol* 1996;62(3):353-9.
- Ferenczy A, Franco E, Arseneau J, Wright TC, Richart RM. Diagnostic performance of Hybrid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(1):651-6.
- Ferris DG, Wright TC Jr, Litaker MS, Richart RM, Lorincz AT, Sun XW, et al. Triage of women with ASCUS and LSIL on Pap smear reports: management by repeat Pap smear, HPV DNA testing, or colposcopy? *J Fam Pract* 1998; 46(2):125-34.
- Sherman ME, Kurman RJ. The role of exfoliative cytology and histopathology in screening and triage. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23(3):641-55.
- Ferenczy A. Optimal management of cervical cancer precursors: low-grade squamous intraepithelial lesions. In: Franco E, Monsonego J, editors. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. 1997; 109-121.
- Cox JT, Schiffman MH, Winzelberg AJ, Patterson JM. An evaluation of human papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinics. *Obstet Gynecol* 1992 ;80(1):389-95.
- McLachlin CM, Alanen KW, Elit LM, Smith EA, Kerkvliet NA. Hybrid capture human papillomavirus testing as an adjunct to the follow-up of patients with ASCUS and LGSIL Pap smear: A study of a screening population. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55(5):286-8.

■ 국문 초록 ■

연구목적 : 자궁경부 세포진 검사가 자궁경부암의 선별검사로 도입된 이후 이의 낮은 민감도가 꾸준히 문제로 제기되어 왔다. 이에 저자들은 선별검사의 민감도를 높이는 방법의 하나로 인유두종 바이러스의 하이브리드캡처 검사법 병용의 유용성을 연구하고자 하였다.

연구방법 및 결과 : 1023명을 대상으로 하이브리드 캡처 검사법 1과 세포진검사를 시행한 결과, 두 가지를 병용한 경우 민감도와 특이도가 각각 82.2%, 86.9%로 세포진 단독 검사시 각각 71.2%, 89.5%와 하이브리드 캡처 검사법 단독 검사시 각각 63.0%, 86.9%보다 민감도가 유의하게 증가함을 확인할 수 있었고 ($p<0.05$), 하이브리드 캡처 검사법 1과 2를 비교한 결과, 검사법2의 민감도가 유의하게 증가되어 있었다.

결론 : 자궁경부암 선별검사법으로 기존의 세포진 검사의 낮은 민감도를 극복하기 위한 방법으로 인유두종 바이러스 하이브리드 캡처 검사법의 병용이 유용성이 있음을 보고하는 바이다.