대부종콜포회지 제14권 제2호 2003
Vol. 14, No. 2, June, 2003

자궁경부종양에서 HPVDNAChip® 및 Hybrid Capture II™검사를 이용한 인유두종 바이러스의 검출

순천향대학교 의과대학 순천향대학교부속 부천병원 산부인과학교실
여소진 · 김달수 · 남계현 · 심일구 · 김태희 · 이해혁 · 이권해

Detection of Human Papillomavirus in Cervical Neoplasia Using HPVDNAChip® and Hybrid Capture II™ System

So-Jin Yeo, M.D., Dal-Su Kim, M.D., Kei-Hyun Nam, M.D., Ill-Koo Shim, M.D.,
Tae-Hee Kim, M.D., Hae-Hyeog Lee, M.D., Kwon-Hae Lee, M.D.
Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Soonchunhyang University, Bucheon, Korea

Objective : Human Papillomavirus (HPV) is well known as one of the major risk HPVDNAChip® factors for cervical cancer. The purpose of this study is to know HPV genotype distribution in women with normal cervix, precancerous lesion, and invasive cervical cancer by HPVDNAChip® test. In addition, the result of HPVDNAChip® test was compared with Hybrid Capture Ⅱ™ system for HPV detection.

Methods : One hundred forty nine patients were included in this study. 57 women had normal cervix, 59 women had precancerous lesion, and 33 women had invasive cervical cancer. We tested them with two method for detection of Human Papillomavirus (HPV) by HPVDNAChip® test and Hybrid Capture Ⅱ™ system. Hybrid Capture Ⅱ™ test can detect same high-risk HPVs (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68) with HPVDNAChip® test which can detect additional 66 & 69 high risk types of HPV.

Results : Both methods for the detection of HPV were useful tests. The correlation between the results of two methods was very significant (kappa value 0.721 [p<0.01]).
Positive Hybrid Capture Ⅱ™ test and negative HPVDNAChip® test group were 18 women (12.1%) and average Hybrid Capture Ⅱ™ titer value of this group was 120.7±233.0 (mean±SD), positive Hybrid Capture Ⅱ™ test and positive HPVDNAChip® test group were 84 women (54.4%) and average titer was 448.1±732.8.
The Hybrid Capture Ⅱ™ test showed a sensitivity of 94.6% and a specificity of 78.9% and the HPVDNAChip® test showed a sensitivity of 83.7% and a specificity of 89.5%.

HPVDNAChip® test detected total 14 genotype of HPV. HPV-16 was 28.8% (15/59) in precancerous lesion and 48.5% (19/33) in invasive cancer, most common in both groups. Next common type HPV-58 was 25.4% (12/59) in precancerous lesion and 9.1% (3/33) in invasive cancer.

Conclusion : HPVDNAChip® test is very sensitive and effective method for detection of Human Papillomavirus (HPV) infection as Hybrid Capture Ⅱ™test. In comparison with Hybrid Capture Ⅱ™ test, HPV genotype and multiple HPV infection information can be given by HPVDNAChip® test. Further study will be needed to know the value of screening of cervical cancer by HPVDNAChip® test in future.

Key Words : Human Papillomavirus (HPV), HPVDNAChip® test, Hybrid Capture Ⅱ™ test

책임저자 : 남계현

서 론

자궁경부암은 한국 여성에서 위암, 유방암에 이어 세 번째로 높은 빈도로 발생하는 암[1]으로 2000년도 대한 산부인과학회 부인암 등록사업에 따르면 연간 2800여명의 신환이 발생하고 있다. 자궁경부암의 조기 진단에 대한 관심이 높아지면서 그 빈도는 감소하고 있으나 침윤암으로 진단된 후 생존율에는 큰 진전이 없어 조기진단만이 자궁경부암에 의한 조기 사망률을 줄이는 유일한 방법이다. 자궁경부암의 선별검사로 이용되는 자궁경부 세포진검사는 시행상의 편리함, 저비용, 높은 특이도 등의 장점을 가지고 있으나, 집단검진 프로그램 자체의 문제와 부적절한 검체 채취 및 고정 등 과정상의 문제, 경과 추적 및 치료의 문제, 위음성으로 대표되는 검체 판독의 문제 등의 단점을 가지고 있다.[2] 이러한 세포진 검사의 단점을 보완하기 위해 최근에는 ASCUS 또는 LGSIL의 소견을 보이는 환자에서 인유두종 바이러스(Human papillomavirus, HPV)의 감염을 진단하여 숨어 있는 병변을 알아내기 위한 보조적인 진단법으로 이용하고 있는 데 그 효용성에 대해서 논란이 되고 있다.[3,4]

자궁경부암의 여러 위험 인자 중 전암단계와 침윤성암병변에서 90-100%까지 검출되는 인유두종 바이러스는 자궁경부암의 가장 중요한 인자로 알려져 있다.[5] 이에 따라 HPV DNA검사를 자궁경부암 조기 검진 프로그램에 사용하고 있는데, 이 검사가 가진 장점은 자궁경부 세포진 검사에 비해 고등급 상피내병변이나 암의 진단에 양성 예견율이 높고 검체 채취가 쉬워 비전문가도 시행할 수 있다는 점과 여러 검체를 동시에 검사할 수 있으며 결과의 해석이 명확하다는 점이다. 따라서 최근 들어 인유두종 바이러스를 검출하는 여러가지 방법이 발전되었는데 Hybrid Capture Ⅱ™ System(이하 HC Ⅱ™, Digene, USA)은 비증폭적인 방법으로 자궁경부 도말세포의 HPV DNA를 DNA교잡과 화학 발광을 이용하여 정량적인 정보와 더불어 고위험군(HPV-16/18/31/33/35/45/51/52/56/58/59/68)과 저위험군(HPV-6/11/42/43/44)을 구분하여 알아낼 수 있다.[5] 그러나, 이 검사 방법은 HPV 아형을 알아내지 못하는 제한점이 있다. 각각의 HPV 아형은 각각의 위험성이 다르며 HPV-16/18과 같은 HPV는 지속적인 감염과 CIN의 위험성이 증가한다.[6-8]

새로이 대두된 HPV type-specific oligonucleotide를 이용한 HPVDNAChip® system(이하 HPVDNAChip®, Biomed, Korea) 15가지의 고위험군(HPV-16/18/31/33/35/45/51/52/56/58/59/66/68/69)과 7가지의 저위험군(HPV-6/11/34/40/42/43/44)을 구분하여 알아낼 수 있으며 HPV genotype에 대한 정보를 제공한다. 이에 HPVDNAChip® system을 이용하여 조직학적 진단에 따른 HPV genotype의 분포를 알아보고 그 결과를 Hybrid Capture Ⅱ™ System의 결과와 비교하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2002년 5월부터 2003년 1월까지 순천향대학교부속 부천병원에 내원한 환자 149명을 대상으로 하였다. 전체 149명의 환자들의 평균연령은 41.4세였다. 전체 대상환자들은 조직 검사 결과에 따라 정상군(n=57), 전암 병변군(n=59), 자궁경부암군(n=33)으로 분류하였다.

2. 연구 방법

1) Hybrid Capture Ⅱ™ System

Hybrid Capture Ⅱ™ System은 자궁경부 도말세포의 HPV DNA를 정량적으로 검사하는 방법으로 고위험군(HPV-16/18/31/33/35/45/51/52/56/58/59/68)과 저위험군(HPV-6/11/42/43/44)을 구분하여 알아 낼 수 있다. 본 연구에서는 고위험군인유두종 바이러스에 대한 소식자(probe)를 사용하였다. HC Ⅱ를 이용하여 대상환자의 자궁 경부에서 cytobrush를 이용하여 가검물을 채취하고 Cervical Sampler™ (Digene, USA)에 넣어 -20℃에서 보관하였다. 단백질 분해 효소와 섞어 65℃에서 45분간 항온하여 DNA를 변성시킨 후, 고 위험군 HPVs의 RNA탐색자와 65℃에서 60분간 배양하여 교잡반응을 시행한다. 검체를 RNA/DNA hybrid에 대한 특이항체로 도포된 microplate에 옮겨 담아 교잡포획 후 다시 alkaline phosphatase-conjugated antibody와 반응시킨 후 세척하였다. 검출 시약인 Lumi-Phospho 530을 첨가하여 반응 후 발생된 빛의 세기를 luminometer를 이용하여 측정하였다. HPV 16 DNA가 1.0 pg/ml로 들어있는 용액을 고위험군 HPV에 대한 양성 대조군으로 설정한 후 모든 검체의 상대적인 빛의 단위는 양성 대조군의 상대적인 밝기(relative light unit, RLU)로 정하고, 이 비율이 1.0 이상이면 HPV DNA 양성으로 1.0 미만이면 HPV DNA 음성으로 판독하였다.

2) HPVDNAChip® system

HPVDNAChip® (Biomedlab, Korea) system은 22개의 type- specific probe를 가지고 있다. 15가지의 고위험군(HPV-16/18/31/33/35/45/51/52/56/58/59/66/68/69)과 7가지의 저위험군(HPV-6/11/34/40/42/43/44)으로 구성되어 있다. 자궁 경부 검체를 HC Ⅱ에서 사용한 동일한 cytobrush를 이용하여 가검물을 채취한 후 1 ml의 1X PBS를 첨가한 후 10분간 1200 rpm으로 원심분리하였다. 10 μl의 0.1N NaOH/2M NaCl을 가하여 95℃에서 10분간 중탕 후 90 μl의 TE buffer에 녹여서 HPV DNA를 추출하였다. 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction: PCR)은 94℃에서 5분간 초기 변성을 시킨 후, 94℃에서 1분, 50℃에서 2분, 72℃에서 30초간 5주기로 수행한 후, 다시 94℃에서 1분, 50℃에서 2분, 72℃에서 15초간 30주기를 수행하여 HPV DNA를 증폭시켰다. 이 증폭산물은 72℃에서 5분간 항온하여 증폭을 완료시킨 후, 4℃에서 보관하여 HPV DNA를 증폭시켰다. HPV PCR product 10 μl, beta-globulin PCR product 5 μl와 멸균수 25 μl에 3N NaOH 4 μl를 첨가하여 실온에서 5분간 방치 후 1M Tris-HCl 2 μl와 3N HCl 4 μl를 가한 후 얼음 위에서 5분간 방치 후 12X SSPE 50 μl와 10% SDS 0.5 μl를 첨가하여 40℃에서 교잡반응 후 세척하였다. DNA Chip scanner (GSI Lumonics, Ottawa, Canada)를 이용하여 발색된 소식자의 종류에 따라 HPV DNA 유전자형을 확인하였다(Fig. 1).

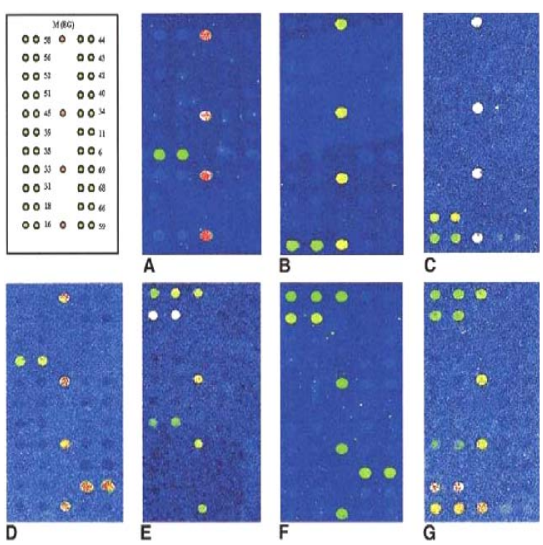

Fig. 1. HPVDNAChip® test.

3) 통계 분석

연구 결과의 통계학적 분석은 SPSS 11.0을 이용한 χ^2-test를 통해 Hybrid Capture Ⅱ™ System와 HPVDNAChip® system의 임상적 효용성을 판정하였다.

결 과

1. 검사 결과

HC Ⅱ™와 HPVDNAChip®에 의한 검사 결과 일치율을 비교한 결과 149명의 환자 중 두 검사에서 모두 양성이 나온 경우는 81명이었고, 모두 음성이 나온 경우는 48명으로 kappa계수가 0.721로 의의있게 높았다(Table 1).

Table 1. Results of both assays

		HPVDNAChip®		Total
		Negative	Positive	
HC Ⅱ™	Negative	48	2	50
		32.2%	1.3%	33.6%
	Positive	18	81	99
		12.1%	54.4%	66.4%
	Total	66	83	149
		44.3%	55.7%	100.0%

2. HC II™양성, HPVDNAChip® 음성인 그룹과 두 검사 모두 양성인 그룹의 비교

HC Ⅱ™에 양성이나 HPVDNAChip®에서 음성인 경우는 18명(12.1%)이었고, 두 검사에서 모두 양성인 경우는 81명(54.4%)로 두 그룹을 비교한 결과 각각의 평균값은 120.7, 448.1이었고, 중앙값은 10.6, 112.0으로 이 두 그룹의 값을 비교하여 보면 HC Ⅱ™에 양성이나 HPVDNAChip®에서 음성인 경우 값의 분포가 두 검사에서 모두 양성인 경우에 비해 낮은 값의 분포를 나타내고 있음을 알 수 있다(Table 2).

Table 2. The result of comparison between HC II™ (+), HPVDNAChip® (−) and HC II™ (+), HPVDNAChip® (+)

	HC Ⅱ™(+), DNAchip(-)	HC Ⅱ™(+), DNAchip(+)	*P*
N	18	81	
Mean	120.7	448.1	<0.01
Median	10.6	112.0	
Range	1.9-738.0	1.5-3000.0	

3. HC II™의 titer에 따른 HPVDNAChip®의 결과

HC Ⅱ™와 HPVDNAChip®의 결과를 HPV HC Ⅱ의 titer에 의해 비교하였다.

HC Ⅱ™의 titer의 값이 1 미만으로 음성인 경우에는 HPVDNAChip®가 음성인 48명, HC Ⅱ™의 titer의 값이 10 이상으로 양성인 경우에는 HPVDNAChip®가 양성이 70명으로 일치율이 각각 96.0%, 87.5%로 높았다. HC Ⅱ™의 titer의 값이 1 이상이나 10 미만으로 양성인 경우는 모두 19명으로 이 경우 HPVDNAChip®가 양성인 경우는 11명으로 일치율이 42.1%로 HC Ⅱ™의 titer의 값이 낮은 경우 일치율이 떨어짐을 알 수 있었다. 일치하지 않은 8명의 환자의 조직 검사 결과는 4명은 병변이 없었고, 3명은 전암병변이었으며, 1명은 자궁경부암이었다(Table 3).

Table 3. Agreement rate according to HPV titer of HC II™

HC Ⅱ™ (RLU)	HPVDNAChip® Negative	Positive	No.	일치율 (%)	*P*
1	48	2	50	96.0	NS*
1-10	8	11	19	42.1	<0.01
10>	10	70	80	87.5	NS*
Total	149	149			

NS*: No significance.

4. 자궁 경부 병변에 따른 HC II™와 HPVDNA-Chip®의 HPV DNA 양성율

HC Ⅱ™와 HPVDNAChip®에 의한 검사 결과 HPV DNA의 양성율은 병변이 없는 경우 HC Ⅱ™와 HPVDNAChip®에서 각각 21.1%, 0.1%였으며, 전암병변(Condyloma & CIN)의 경우에는 93.2%, 81.4%, 경부 침윤성 암의 경우에는 각각 97.0%, 87.9%였다(Table 4).

Table 4. Positive rate of HPV DNA between HC II™ and HPVDNAChip®

Histology	No.	HC Ⅱ™ (%)	HPVDNAChip®(%)
No lesion	57	12 (21.1)	6 (0.1)
Condyloma & CIN	59	55 (93.2)	48 (81.4)
Cancer	33	32 (97.0)	29 (87.9)
Total	149	99 (66.4)	83 (55.7)

5. HC II™와 HPVDNAChip®의 전암병변 이상의 (Condyloma & CIN) 이상 병변을 진단할 수 있는 진단적 정확성

HC Ⅱ™의 민감도는 94.6%이고, 특이도는 78.9%였다. HPVDNAChip®의 민감도는 83.7%이고, 특이도는 89.5%였다(Table 5).

Table 5. Diagnostic accuracy between HC II™ and HPVDNAChip®

	HC Ⅱ™ (%)	HPVDNAChip® (%)	P-value
Sensitivity	94.6	83.7	NS
Specificity	78.9	89.5	NS
Positive predic. value	87.9	92.8	NS
Negative predic. value	0.0	77.3	NS

6. HPVDNAChip®에서 HPV 아형의 분포

HPV 16이 가장 흔한 아형이었고 모든 검체의 35.7%에서 양성이었으며, 전암병변 중 28.8%, 자궁경부암에서는 48.5%에서 양성이었다. 다음으로 흔한 아형은 HPV 58으로써 모든 검체의 18.1%에서 양성이었다. 전암병변 중 20.3%, 자궁경부암에서는 9.1%에서 양성이었다(Fig. 2).

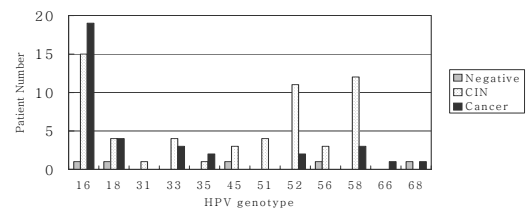

Fig. 2. Distribution of HPV genotype.

고 찰

우리나라 여성의 암 발생 중 세 번째를 차지하고 있으며[1] 많은 역학적 연구에서 인유두종 바이러스의 감염이 자궁경부암에서 약 70-90%에서 발견되고 있어 자궁경부암의 원인인자로 제시되고 있다.[9-11] 특히, 자궁경부 이형성증과 침윤성 자궁경부암의 90% 이상에서 인유두종 바이러스가 검출이 되며, 바이러스 16, 18형은 침윤성 자궁경부암과 자궁경부 이형성증에서 빈번히 나타나는 것으로 알려져 있다.[12]

인유두종 바이러스가 자궁 경부 세포의 악성화를 유발시키는 것은 인유두종 바이러스의 감염 시 특정 부분이 결손 또는 변이가 되어 체세포의 염색체와 융합이 되어 악성화에 관여하는 부분이 억제 조절 기능을 소실하여 악상화 변형이 유발된다. 특히 고위험군 인유두종 바이러스의 E6, E7단백 유전자는 종양 억제 단백질인 p53, pRb와 결합하여 기능을 억제, 자궁경부암을 유발시킨다고 보고하고 있다.[13-15]

자궁경부암의 선별검사로 가장 많이 사용되고 있는 세포진 검사는 지난 50여년간 자궁경부암과 전암병변을 조기에 선별하여 자궁경부암으로 인한 사망률과 유병률을 현저히 감소 시켰으나, 자궁경부 세포진 검사는 위음성률이 검사실에 따라 다르나 15-45%까지 보고되고 있다.[2] 이러한 위음성률과 병변의 위치를 알 수 없는 단점으로 인해 선별검사의 효용성에 의문이 제기 되고 있다. 따라서 인유두종 바이러스의 검출은 자궁경부암 및 그 전암 단계의 특이적인 표지자로서의 역할을 담당할 것으로 기대되는데, 최근 분자생물학의 발전으로 바이러스검출에 중합효소 반응과 DNA hybridization, solution hybridization법이 이용되고 있다. 인유두종 바이러스 진단에 최근 많이 사용되고 있는 solution hybridization방법으로 상품화된 HC Ⅱ™는 자궁 경부 상피 세포의 인유두종 바이러스 DNA를 RNA 소식자를 이용한 화학발광검출법을 이용한 sandwich capture hybridization방법을 통하여 쉽게 검사할 수 있고 방사선 동위 원소를 사용하지 않으면서도 southern blot hybridization과 그 일치가 90%에 이르며[16] 감염된 인유두종 바이러스를 저위험군과 고위험군으로 구분할 수 있으며 동시에 감염정도를 정량적으로 파악할 수 있다는 장점이 있어 임상적인 예후를 참작하여 관리 지침을 정하기에 적합하리라 생각된다고 한다.[17,18]

최근 많이 사용되고 있는 PCR방법은 극히 예민한 방법으로 임상적으로 의미가 없는 정도의 극소량의 인유두종 바이러스감염이나 일시적인 감염에서도 양성으로 판정되는 문제점이 있고 한번에 검사할 수 있는 인유두종 바이러스 아형의 종류가 제한되어 있으며 HC Ⅱ™처럼 정량적인 측정이 가능하지 못하다는 단점이 있다. 이러한 PCR방법을 더욱 더 개선하여 하나의 슬라이드에서 여러 아형의 인유두종 바이러스의 감염 유무를 검사할 수 있는 새로운 방법으로 HPV DNAChip®이 대두되었는데 이 방법은 HPV DNA 중 L1 특이 소식자를 이용한 oligonucleotide microarray chip으로 HC Ⅱ™와 마찬가지로 한 사람의 검사자가 하루에 다량의 시료를 검사할 수 있고 하나의 HPVDNAchip®으로 다양한 인유두종 바이러스 아형을 검출할 수 있다.[19]

권 등이 발표한 연구에 따르면 HC Ⅱ™와 HPV DNAChip®를 시행한 138명 중 모두 양성인 경우가 52명, 모두 음성인 경우가 38명으로 90명의 결과가 일치하였고 두 검사간의 일치도를 보기 위한 kappa계수는 0.2867이었으나,[19] 본 연구에서는 HC Ⅱ™에서 음성인 경우는 50명, 양성인 경우는 99명, HPVDNAChip®에서 음성인 경우는 66명, 양성인 경우는 83명으로 kappa계수 0.721로 의의있게 일치하였다.

HC Ⅱ™에 양성이나 HPVDNAChip®에서 음성인 경우는 18명(12.1%)이었다. 두 검사에서 모두 양성인 경우는 81명(54.4%)으로 이 두 그룹의 값을 비교하여 보면 HC Ⅱ™에 양성이나 HPVDNAChip®에서 음성인 경우 값의 분포가 두 검사에서 모두 양성인 경우에 비해 낮은 값의 분포를 나타내고 있음을 알 수 있다. 따라서 HC Ⅱ™와 HPVDNAChip®의 결과를 HC Ⅱ™의 titer에 의해 비교한 결과 HC Ⅱ™의 titer의 값이 1 이상이나 10 미만으로 양성인 경우는 모두 19명으로 이 경우 HPVDNA Chip가 양성인 경우는 11명으로 일치율이 42.1%로 HC Ⅱ™의 titer의 값이 낮은 경우 일치율이 떨어짐을 알 수 있었다.

HC Ⅱ™와 PCR법을 이용한 연구에서 조사대상의 양성율이 각각 32.9%, 37.8%였으며 세포학적으로 정상인 여성에서 인유두종 바이러스 양성율은 19.5%, 25.1%이었고 HSIL 이상에서는 두 방법 모두 81.6%으로 자궁경부 이형성증 이상의 병변에서 높은 양성율을 나타냈고,[20] 본 연구에서는 HC Ⅱ™와 HPVDNA Chip®을 이용한 조사 대상 149명의 인유두종 바이러스 양성율은 각각 66.4%, 55.7%였는데, 세포학적으로 정상인 여성에서 인유두종 바이러스 양성율은 21.1%, 0.1%, 전암병변에서는 93.2%, 81.4%, 자궁경부암의 경우는 97.0%, 87.9%로 마찬가지로 자궁 경부 이형성증 이상의 병변에서 높은 양성율을 보였다.

그러나, 본 연구에서는 조사 대상 및 병변이 없는 여성에서의 인유두종 바이러스 양성율이 21.1%, 0.1%로 높았던 것은 조사 대상의 여성들의 다수가 일차 병원에서 세포진 결과 이상 시 전원되어 인유두종 바이러스 감염이 동반할 가능성이 높았고 자궁 경부의 이상 병변 치료 후 추적 검사를 시행한 경우도 많았기 때문이다.

자궁경부암의 선별검사에 대한 연구에서 HC Ⅱ™검

사법의 민감도는 89.9%, HPVDNAChip®은 86.2%였으며 본 연구에서 HC Ⅱ™와 HPVDNAChip®은 민감도는 각각 83.7%, 94.6%, 특이도는 89.5%, 78.9%였다.

한국 여성의 자궁경부암의 인유두종 바이러스의 유전형 분포가 HSIL이상에서 바이러스 16, 58, 52, 18형의 순이었다는 연구 발표가 있었으며,[21] 본 연구에서도 16, 58, 52, 18형의 발견이 많았다. 아형으로는 16형이 가장 흔하여 모든 검체의 35.7%에서 양성이었으며, 전암병변 중 28.8%, 자궁경부암에서는 48.5%에서 양성이었다. 그 다음으로 높은 빈도를 보이는 것은 58형이었고 모든 검체의 18.1%, 전암병변 중 20.3% 그리고 자궁경부암에서는 9.1%에서 양성이었다.

하나 이상의 인유두종 바이러스 아형이 동시에 나타나는 중복감염은 본 연구에서 빈도는 12.8%이었다. 김 등이 발표한 연구에 따르면 중복 감염이 된 경우는 8.6%였으며,[22] 또 다른 연구를 보면 2가지 이상의 인유두종 바이러스가 함께 발견되는 비율은 매우 다양하게 나타나지만 그 비율은 10-30% 정도로 대동 소이한 것으로 보고하고 있다. 이러한 중복 감염 기전은 다양한데 하나의 인유두종 바이러스에 감염이 되었을 때, 이 감염이 다른 인유두종 바이러스의 감염을 촉발시킨다는 설이 있고 숙주의 특이성의 차이에 따른 감염의 용이성 때문에 발생한다는 설 그리고 성 관계의 배우자 혹은 성생활의 행태에 따른 차이에 의해 발생한다는 설이 있다.

결론적으로 두 검사 모두 인유두종 바이러스의 선별검사로 유용하고 HPVDNAChip®은 인유두종 바이러스 DNA를 검출하고 아형을 분류하는 데 보다 이점이 있다. 본 연구에서는 인유두종 바이러스 16형이 가장 많은 빈도를 보였고 인유두종 바이러스 아형의 종류에 대한 보다 많은 정보를 주어 향후 자궁경부암의 치료에 많은 도움을 주리라 사료된다.

참고문헌

1. 보건 사회부. 한국중앙암등록사업 연례 보고서. 2002.
2. Fetherston WC. False-negative cytology in invasive cancer of the cervix. Clinical obstet Gynecol 1983; 26: 929.
3. Sun XW, Ferenczy A, Johnson D, Koulos JP, Richart RM. Evaluation of the Hybid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1432-7.
4. Wright TC, Sun XW, Koulos J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormailites. Obstet Gyneocol 1995; 85: 202-10.
5. Lorinz AT, Temple GF, Kurman RJ, Jenson AB, Lanster WD. Oncogenic association of specific human papillomavirus type with cervical neoplasia. J Natl Cacer Inst 1987; 79: 671-7.
6. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, et al. Persistent type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. J Infect Dis 1994; 169: 235-40.
7. Ho GY, Bieman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infectin in young women. N Engl J Med 1998; 338: 423-8.
8. Elfgren K, Kalantari M, Moberger B, Hangmar B, Diller J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomvirus infection. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 561-7.
9. Pizzighella S, Pisoni G, Bevilacqua F, Vanona A, Palu G. Simultaneous polymerase chain reaction detection and restriction typing for the diagnosis of human genital papillomavirus infection. J Virol Methods 1995; 55: 245-56.
10. Zheng PS, Li SR, Iwasaka T, Song J, Cui MH, Sugimori H. Simultaneous detection by consensus multipex PCR of high- and low-risk and other types of human papillomavirus in clinical samples. Gynecol Oncol 1995; 58: 179-83.
11. Zur Hausen H. Human papillomaviruses as carcinoviruses. Adv Viral Oncol 1989; 8: 1-26.
12. Bauer HM, Ting Y, Green CE, Chambers JC, Tashiro CJ, Chimera J, et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined a PCR-based method. JAMA 1991; 265: 472-7.
13. Syrijanen K. Human papillomavirus lesions in association with cervical dysplasias and neoplasias. Am J Obstet Gynecol 1983; 62: 617-24.
14. Dyson N, Howley PM, Munger K. The human papillomavirus 16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. Science 1989; 243: 934-7.
15. Wemess BA, Levine A, Howely PM. Association of human papillomavirus type 16 and 18 E6 protein with p53. Science 1990; 248: 76-9.
16. Impramin C. Abstract presented at 92nd General meeting of the American society of Microbiol. 1992.
17. Cox JT, Schiffman MH, Wizelberg AJ, Patterson JH. An evaluation of human papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinics. Obstet Gynecol 1992; 80: 389-95.
18. San XW, Ferenczy A, Daniel J. Evaluation of the Hybrid caputures system human papillomavius deoxyribonucleic acid detection test. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:

1432-7.
19. Chan JK, Jeongmi K. HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesion. Gynocol Oncol 2003; 89: 210-7.
20. Dider R, Catherine G, Xavier B. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determinined by Hybrid Capture Ⅱ and Polymerase Chain Reactoin. Diagnostic Molecular Pathol 1999; 8: 15.
21. 최호선. 인유두종바이러스 검출의 가치. 전남대학교 의과대학 산부인과학교실 연수강좌 2003; 3: 61-70.
22. 권한성, 김영태, 김재욱, 김성훈. 자궁경부 종양 환자에 있어 인유두종바이러스 DNA chip 검사와 하이브리드 캡쳐 Ⅱ 검사간의 유용성 비교. 대한산부회지 2002; 13: 327-35.
23. 김용범, 전용탁, 서상수, 김재원, 박노현, 송용상 등. 한국여성의 자궁경부암에서 인유두종 바이러스의 감염양상. 대한산부회지 2003; 46: 789-93.

국문초록

목적 : 인유두종 바이러스는 자궁경부암의 의의있는 원인 인자이다. 이 연구의 목적은 HPVDNAChip®검사를 이용하여 정상, 전암병변, 침윤성 경부암의 인유두종 바이러스의 분포를 알아보고 그 결과를 Hybrid Capture Ⅱ™ 검사와 비교하였다.

연구 방법 : 149명의 대상환자 중 57명은 병변이 없었고, 59명은 전암 병변이었으며, 33명은 침윤성 경부암이었다. HPVDNAChip®검사와 이 검사처럼 아형 66, 69를 제외한 고위험군(HPV-16/18/31/33/35/45/51/52/56/58/59/68) 인유두종 바이러스를 검사할 수 있는 Hybrid Capture Ⅱ™검사를 이용하여 연구하였다.

결과 : 두 검사 모두 인유두종 바이러스를 검사하는 데 유용하였고, 결과가 의의있게 일치하였다(kappa value 0.721, p<0.01). Hybrid Capture Ⅱ™검사에서 양성이나 HPVDNAChip®검사에서 음성인 경우는 18명(12.1%)으로 평균 Hybrid Capture Ⅱ™값이 120.7±233.0 (mean±SD)이였고, 두 검사 모두 양성인 경우의 Hybrid Capture Ⅱ™값은 448.1±732.8 (mean±SD)이였다.

Hybrid Capture Ⅱ™검사의 민감도는 94.6%이고, 특이도는 78.9%였고 HPVDNAChip®검사의 민감도는 83.7%이고, 특이도는 89.5%였다.

HPVDNAChip®검사는 모두 15가지의 고위험군의 인유두종 바이러스 아형을 알아낼 수 있으며 아형 16이 전암병변(28.8%, 15/59)과 침윤성 경부암(48.5%, 19/33)에서 가장 흔한 아형이었으며 그 다음으로 흔한 아형은 58이었다.

결론 : HPVDNAChip®검사는 Hybrid Capture Ⅱ™검사처럼 인유두종 바이러스 검사에 매우 민감하고 유용한 검사이다. HPVDNAChip®검사는 Hybrid Capture Ⅱ™검사와 비교할 때, 인유두종 바이러스의 아형과 중복감염에 대한 정보를 준다. 앞으로 HPVDNAChip®검사의 자궁경부암의 선별검사로서의 가치에 대한 연구가 더 필요하다.

중심단어 : 인유두종 바이러스, HPVDNAChip®검사, Hybrid Capture Ⅱ™검사