

정상 검진 여성에서 Hybrid Capture System을 이용한 HPV DNA Test의 임상적 효용성*

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

민옥경 · 박종섭 · 김찬주 · 박동춘 · 양혜경 · 노성희 · 남궁성은 · 김승조

= Abstract =

Clinical Efficacy of Human Papilloma Virus DNA Test Using Hybrid Capture System in Health Screening of Normal Women

Ok Kyoung Min, M. D., Jong Sup Park, M. D., Chan Ju Kim, M. D., Dong Choon Park, M. D.,
Hye Kyoung Yang, M. S., Seong Hie Noh, M. D., Sung Eun NamKoong, M. D.,
Seung Jo Kim, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Cervical cancer and its precursors are caused principally, if not exclusively, by HPV infection and HPV DNA is found in more than 90% of cervical cancers. Cervical cytology is limited by its false negativity and this may be supplimented by other adjunctive test such as HPV test. It is therefore important to explore the use of HPV DNA detection as a primary or supplementary screening method and to determine whether HPV typing can be used as a predictor of a lesion's clinical behavior.

Cervical cytology and Hybrid Capture test for HPV detection were performed in 450 asymptomatic women visited Health Care Center in Kangnam St. Mary's Hospital, and none of whom was believed to have current cervical disease.

The Papanicolaou cytology results were classified by The Bethesda System : 333(74.0%) women were classified to within normal limit, 19(4.2%) benign reactive change, 38(8.4%) ASCUS, 59(13%) low grade SIL, and only one woman high grade SIL. Twenty five of 450(5.6%) women showed HPV infection by Hybrid Capture test. Among 98 women with abnormal Papanicolaou cytology, 16(16.3%) women showed HPV DNA positivity. Among the 352 women with normal cytology and benign cellular change, HPV DNAs were detectable in 9(2.6%) women. By the age distribution, 361(80%) women were

* 본 논문은 1996년 보건복지부 보건의료 기술연구 개발비(HMP-96M-1-1014)의 일부로 이루어졌

premenopausal and 89(20%) postmenopausal. Among the 25 women found to be HPV DNA positive, 22(88%) were premenopausal and 3(12%) were postmenopausal.

Using Hybrid Capture system, HPV DNA detection may be a useful method in supplement the pitfalls of cervical cytology. To be clinically significant for HPV test as a screening tool, the more population will be necessary for further study from now on.

Key Words : Cervical cancer screening, cytology HPV(human papillomavirus), Hybrid Capture System

I. 서 론

자궁경부암은 우리 나라 여성암 중 가장 발생 빈도가 높아 연간 약 6,000명 정도의 신환이 발생하며,¹⁾ 부인과 암의 약 79% 정도를 차지하는 것으로 추정된다.²⁾ 자궁경부암의 발생이 성적접촉, 특히 조기 성경험이나 다수의 성상대자 등과 연관성이 있다는 역학적인 사실은 널리 알려져 왔으며,³⁻⁵⁾ 그의 흡연, 호르몬 복용, Herpes simplex virus type II • Cytomegalovirus • Trichomonas 감염 등도 외적인 연관 요인으로 보고되어 왔다.⁶⁾

성적 감염의 원인으로서 인유두종 바이러스(human papillomavirus : 이하 HPV)가 거론된 후,^{7,8)} 최근에는 분자생물학적 연구가 활발해지면서 HPV 감염이 자궁경부암 발생의 주요 원인으로 밝혀지게 되었다.^{9,10)} 현재까지 HPV는 70여 종의 아형(sub-type)이 발견되었으며, 병소의 위치와 병변의 진행 정도에 따라 각각 특이한 아형이 선택적으로 발견되어 HPV 감염의 생물학적 특징의 다양성(heterogeneity of biologic characteristics)을 인식하게 되었다.^{9,11)}

HPV-16과 HPV-18은 고위험군 HPV(high-risk oncogenic HPV types)로서 고등급의 편평상피내 병변(high-grade squamous intraepithelial lesion : HGSIL) 및 침윤성 자궁경부암에서 주로 검출되며, HPV-6, -11, -42, -43 및 -44 아형들은 저위험군 바이러스(low-risk oncogenic HPV types)로서 주로 콘디로마 등의 양성 병변이나, 저등급 편평 상피내 병변(low-grade squamous intraepithelial lesion : LGSIL)에서 검출된다. 그 외 HPV-31, -33, -35 등의 아형은 중등도 위험군 바이러스(intermediate-risk oncogenic virus)로 알려지고 있다.¹²⁾

자궁경부 세포진검사는 자궁경부암의 좋은 선별

검사이나, 검체의 채취방법, 채취자, 검사자에 따라 6-55%의 위음성률이 문제가 되고 있다.¹³⁻¹⁷⁾ 이러한 자궁경부 세포진검사의 단점을 보완하기 위하여 질 확대경 검사, 자동화 자궁경부 세포진검사 등이 제시되었고,¹⁸⁾ 최근에는 ASCUS(atypical squamous cells of undetermined significance) 또는 LGSIL 세포진검사 결과를 보이는 환자에서 HPV 감염을 진단하여 숨어 있는 CIN 병변을 알아내거나 악성화 위험도를 알아내려는 연구가 시도되고 있으나, 자궁경부 세포진검사의 보조적인 진단법으로서 그 효용성에 대해서는 논란이 되고 있다.¹⁹⁻²²⁾

Richart²³⁾는 자궁경부 세포진검사와 HPV DNA 선별검사를 동시에 시행한다면 거의 모든 HPV 감염과 자궁경부 상피내병변을 발견할 수 있으며, 따라서 선별검사의 기간(interval)을 연장시킬 수 있으나, 현재는 이중선별검사(double screening)에 드는 많은 비용이 문제이며, 향후 선진국의 선별검사로써 적극 시도되어야 한다고 주장하였다.

HPV의 감염은 자궁경부 세포진검사에서 고도로 분화된 상피세포핵 주위에 공동화(perinuclear halo)를 보이는 koilocytosis나 핵이 농축된 dyskeratosis들의 특징적인 병리 소견으로 진단할 수 있으나 그 진단율이 1-15%로 낮고, 이러한 단점을 보완하기 위하여 질 확대경진을 시행하면 HPV 감염을 70% 정도로 진단할 수 있다고 한다.²⁴⁾ 그러나 위 두 가지로는 악성화 위험도가 다른 HPV 아형을 분류할 수 없다는 단점이 있다.

최근 분자 생물학의 발전으로 조직 내에서의 표적 DNA 또는 RNA를 표지화한 소식자(probe)를 이용하여 핵산교잡법(nucleic acid hybridization)을 시행하면 HPV 아형을 구별할 수 있으나, 임상에서 쉽게 이용하기가 어려운 단점이 있었다.

또한 서던블롯 검사법은 임상에서 쓰기에는 종종

너무 복잡하고, 최근 많이 시행되는 PCR법은 극히 예민한 방법으로 위양성의 문제점과 아울러 임상적 의미가 없을 정도의 극미량의 HPV DNA가 있을 경우나 일시적인 감염 상태 등에도 양성으로 판정되는 문제점이 있어²⁵⁾ 수년전 개발되어 임상에서 쓰였던 ViraPap^{26,27)} 방법은 dot blot hybridization의 일종으로, 제한 효소로 HPV DNA의 절단과 전기영동 과정을 생략한 방법으로 빠르고, 경제적인 방법으로 다량의 표본을 검색 할 수 있는 장점이 있으나, 유사한 DNA 구조를 갖고 있는 HPV에 대해 비특이적 양성 반응을 보이며 예민도는 높으나 HPV 아형이 구분되지 않으며, 동위원소를 사용하는 단점이 있었다.

최근 개발된 Hybrid Capture System은 동위원소를 사용하지 않는(nonradioactive), soluble hybridization 방법으로 자궁경부 도말세포에서 chemiluminescent를 이용한 sandwich capture, molecular hybridization 방법으로 쉽게 HPV의 존재를 알 수 있으면서, 감염된 HPV를 고위험군(HPV-16/18/31/33/35/45/51/52/56)과 저위험군(HPV-6/11/42/43/44)으로 구분하여 알아낼 수 있으며 그 존재를 정량적으로 알 수 있는 방법이다.^{20,28)}

이에 저자들은, 건강 검진을 목적으로 내원한 여성에서 Hybrid Capture System을 이용한 HPV DNA 검사가 자궁경부암 전구병변(precancerous lesion)의 진단을 위한 선별 검사로서 또는 자궁경부 세포진검사의 보조적 수단으로서 임상적 효용성이 있는지를 평가하고자 이 연구를 시도하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1995년 6월부터 1995년 9월까지 가톨릭 의과대학 강남성모병원 건강검진센터를 방문하여 건강검진을 시행받은 여성 450명을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 모두 최근 자궁경부의 병변으로 치료를 받은 병력이 없고, 특별한 증상 없이 건강검진을 목적으로 본원을 방문하였으며, 이들에 대하여 자궁경부 세포진검사, Hybrid Capture System을 이용한 HPV DNA 검사를 시행하였고 필요한 경우 질확대경 검사와 질확대경하에 조직생검을 시행하여 조직학적 진단을 내렸다.

2. 자궁경부 세포진검사

자궁경부 세포진검사의 도말 검체는 질경 삽입 후 cytobrush를 사용하여 자궁 내경부와 외경부의 세포를 채취하여 슬라이드에 도말한 뒤 그 즉시 포르말린에 고정하였다. 그 후 Papanicolaou 방법으로 염색한 후 판독을 시행하였으며, 판독방법은 1991년 개정된 The Bethesda System을 이용하였다.

3. Hybrid Capture System 검사법

HPV 감염 유무를 알기 위하여 dacron swab을 이용하여 자궁경부 세포를 수집하여 Collection Kit (Digene, M.D., U.S.A.)에 넣었다가 분석 때까지 -20°C에서 보관하였다. 변성시킨 단일 가닥의 DNA를 저위험군 HPV types와 고위험군 HPV types의 RNA 탐색자(one omnibus probe containig low- and high-risk HPV types ; 6, 11, 42, 43, 44, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 and 56)와 hybridization 시키고 이 reaction mixture를 RNA/DNA hybrid에 대한 antibody로 coating된 tube에 옮긴다.

이와 같은 RNA/DNA hybrid-antibody 결합은 이에 대한 alkaline phosphatase-conjugated antibody와 반응시키고, 세척 후 이들과 dioxetane-based chemiluminescent substrate인 alkaline phosphatase와 반응하는 Lumi-Phospho 530을 첨가하여, 반응에서 일어난 빛을 luminometer로 측정하여 반응 상대적인 단위로 나타내었다. HPV 11과 HPV 18 DNA가 10pg/ml로 들어 있는 용액을 양성 대조군으로 잡았다. 모든 시료의 상대적인 빛의 단위는 양성 대조군에 대한 상대적인 밝기로 정하고, 이 비율이 1.0 이상이면 HPV DNA 양성, 1.0 미만이면, HPV DNA 음성으로 판단하였다.

4. 질확대경진과 조직학적 검사

질확대경진은 자동사진촬영기(Hitachi video printer, Japan)가 장착된 Carl Zeiss(OMPI 6-SH, Germany) 또는 Karl Kaps(SOM-52, Germany)를 사용하였고 모세혈관상 및 병변의 모양과 색조, 병변의 경계와 명확도를 관찰하여 병소의 종류, 모양 및 위치를 질확대경진 병력지에 기록하여 분석하였다. 질확대경과 사진 촬영이 끝나면 생검을 시행하였고 생검된 조직은 10% 포르말린 용액에 고정하였으며 생검 위치를 병력지에 기록하였다. 포르말린에 고정된 조직의 일부는 6시간 후 탈수시켜 24시간 내에

파라핀으로 봉매한(embedding) 후 4-6 μm 의 두께의 절편으로 만들어 헤마톡실린-에오신 염색을 하였다.

5. 통계 분석

연구 결과의 통계학적 분석은 세포학적 진단에 따라서 나눈 후, Hybrid Capture System 검사법을 이용한 HPV DNA의 검출 빈도를 student t test, χ^2 test를 이용하여 분석하였으며 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. 대상 여성의 인구학적 특성

대상 여성 450명의 평균 연령은 41.18 ± 8.72 세였으며, 처음 성관계를 가진 연령은 평균 19.07 ± 9.92 세였다. 연령별 분포는 25세 이하가 11명(2.4%), 26-35세가 91명(20.3%), 36-45세가 210명(46.6%), 46세 이상이 138명(30.7%)이었고, 이 중 361명(80%)이 폐경 전 여성이었고, 89명(20%)는 폐경 후 여성이었다.

2. 연령에 따른 Hybrid Capture test의 양성률

25세 이하의 여성 11명 중 2명(18.2%)에서 HPV DNA가 양성을 나타냈고, 26-35세 중 7.7%(7/91), 36-45세 중 5.2%(11/210), 46세 이상 중 3.6%(5/138)에서 양성 반응을 나타내었다. 25세 이하의 여성에서 HPV DNA 양성률이 가장 높았으나 다른 연령군에 비하여 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다($P > 0.05$)(Table 1).

3. 자궁경부 세포진검사와 Hybrid Capture 결과의 비교

The Bethesda System에 따른 대상 여성의 자궁경부 세포진검사의 분석 결과 333명(74.0%)이 정상범주(Within normal limit)이었고, ASCUS 이상을 비정상 자궁경부 세포진검사로 분류할 때 그 유병률은 21.7% (98/450)로 그 중 19명(4.2%)는 양성 세포변화(Benign reactive change), 38명(8.4%)은 ASCUS, 59명(13.1%)은 LGSIL을 보였고, 단 1명(0.2%)에서만 HGSIL을 나타냈다.

Table 1. HPV detection rate by Hybrid Capture System according to age

Age	Hybrid Capture Test(HC)		Total
	HC (+)	HC (-)	
under 25	2 (18.2%)	9 (81.8%)	11 (100%)
26-35	7 (7.7%)	84 (91.3%)	91 (100%)
36-45	11 (5.2%)	199 (94.8%)	210 (100%)
over 46	5 (3.6%)	133 (96.4%)	138 (100%)
Total	25 (5.6%)	425 (94.4%)	450 (100%)

본 연구의 대상인, 특별한 증상 없이 건강검진을 목적으로 본원을 방문한, 450명의 대상 여성에서 Hybrid Capture System에 의한 HPV DNA의 양성률은 5.6%(25/450)으로 나타났다. 각 세포진 결과에 따른 HPV 양성률은 정상범주의 세포진 결과인 경우 2.4%(8/333)였고, 양성 세포변화인 경우 5.2%(1/19)였고, ASCUS, LGSIL, HGSIL인 경우 13.1%(5/38), 16.9%(10/59), 100%(1/1)로 나타났으나 각각의 세포진 결과군 사이에 통계적으로 의미있는 차이라고 할 수는 없었다($P > 0.05$)(Table 2).

인유두종 바이러스 감염의 증거를 보였던 25명의 여성 중 자궁경부 세포진검사상 정상범주가 8명(32%)이었고, 1명(4%)은 양성 세포변화, 5명(20%)은 ASCUS, 10명(40%)은 LGSIL을 보였고, 1명(4%)은 HGSIL이었다.

4. 폐경 여부에 따른 Hybrid Capture test 양성률

전체 대상 450명의 여성에 대하여 폐경 유무로 나누어서 HPV의 양성률을 알아보았다. 폐경 전 여성의 경우 양성률은 6.1%(22/361)이었고 폐경 후 여성의 경우 3.4(3/89)였다(Table 3).

5. 자궁경부 세포진검사와 Hybrid Capture 결과에 따른 추적 결과

자궁경부 세포진에서 LGSIL을 보이고 Hybrid Capture test에서 양성을 보였던 경우 중 한 명은

Table 2. Comparison between cytology and HPV detection by Hybrid Capture system

HPV Test	Cytologic Diagnosis					Total (n=450)
	Normal (n=333)	Benign reactive change (n=19)	ASCUS [#] (n=38)	LGSIL [†] (n=59)	HGSIL [‡] (n=1)	
Positive	8 (2.4%)	1 (5.2%)	5 (13.1%)	10 (16.9%)	1 (100%)	25 (5.6%)
Negative	325 (97.6%)	18 (94.8%)	33 (86.9%)	49 (83.1%)	0	425 (94.4%)
Total	333 (100%)	19 (100%)	38 (100%)	59 (100%)	1 (100%)	450 (100%)

Atypical squamous cells of undetermined significance

† Low-grade squamous intraepithelial lesion

‡ High-grade squamous intraepithelial lesion

Table 3. Hybrid Capture positivity according to the menopausal status

Menopausal status	Hybrid Capture Test(HC)		Total
	HC (+)	HC (-)	
Premenopause	22 (6.1%)	339 (93.9%)	361 (100%)
Postmenopause	3 (3.4%)	86 (96.6%)	89 (100%)
Total	25 (5.6%)	425 (94.4%)	450 (100%)

3개월 및 6개월 후의 Hybrid Capture 추적검사에서도 계속 양성을 보였으나 질확대경 검사상 불만족스럽게 나와 자궁경부 원추절제술을 시행한 결과 CIN III로 최종 진단되었다. 또 한 명에서는 3개월 및 6개월 후의 Hybrid Capture 재검사에서도 계속 양성을 보였으나 질확대경하 조준 생검상 koilocytosis를 동반한 만성 자궁경부염으로 나와 현재 계속 추적 관찰중이다. 자궁경부세포진에서 LGSIL을 보이고 Hybrid Capture test에서 양성을 보였던 나머지의 경우에서도 현재 계속 외래에서 추적 관찰중이다.

IV. 고 찰

자궁경부암의 선별검사 방법으로는 자궁경부 세포진검사, 질확대경검사, 부인과경(gynoscope), 자궁경부촬영법(cervicography) 등의 여러 가지가 제시되어 왔으며,²³⁾ 그 중에 자궁경부 세포진검사는 현재까지 가장 효과적이고 보편적인 조기진단 및 선별검사 방법으로 인식되어 왔다.

그러나 우리나라의 실정상, 가검물의 채취 방법상의 문제와 판독의 미숙함으로 인해, 세포진검사의 신뢰성이 상당히 저하된 것은 사실이다.

자궁경부 세포진검사에 부가적으로 HPV-16의 존재가 밝혀질 때 고위험 자궁경부 상피내병변을 예측할 수 있다는 보고나²⁸⁾ 세포진검사 결과 정상이거나 ASCUS, LGSIL을 보이는 여성에서 CIN과 자궁경부암으로 진행될 위험성이 증가되어 있는 여성을 구별하는 데에 쓰일 수 있을 것이라는 제안 등¹⁹⁻²²⁾을 참조할 때, 세포진검사에 대한 보조적 수단으로서 HPV 감염 여부를 밝히는 것이, 임상적인 위음성을 낮출 수 있는 수단이 될 수 있다 하겠다.^{21,27)}

Hybrid Capture Test^{20,28)}는 자궁경부 도말세포에서 추출한 DNA로부터 chemiluminescent detection을 이용한 sandwich capture, molecular hybridization 방법에 근거하여 HPV DNA를 발견하는 단순한 방법으로 방사성 동위원소를 사용하지 않으면서도 Southern hybridization과 그 일치가 90%에 이른다고 한다.²⁹⁾ 이 방법은 RNA-DNA Hybrid에 대한 1차 면역항체를 개발하여 시험관에 부착시킨

후 RNA-DNA Hybrid에 2차 면역항체를 부착시켜서 나타나는 양성 반응을 상대적인 양으로 표시하는 방법으로 24 시간 내에 결과를 볼 수 있고, 일반 실험실에서도 시행할 수 있다. 또한, HPV-6, -11, -42, -43, -44를 저위험군 HPV로 분류하였고, HPV-16, -18, -31, -33, -35, -45, -51, -52, -56을 중등도/고위험군 HPV로 크게 나누어 Bethesda Cytology에 의거한 세포 진단 기준을 보완할 수 있게 하였다. 이 방법은 HPV의 종류에 따른 존재 유무뿐만 아니라, HPV 감염을 양적으로도 관찰할 수 있기 때문에 임상적인 예후를 참작하여 관리 지침을 정하기에 적합하리라 생각된다.

본 연구의 대상인, 특별한 증상 없이 건강검진을 목적으로 본원을 방문한, 450명의 여성에서 Hybrid Capture System에 의한 HPV DNA의 발견율은 5.6%(25/450)로 나타나 무증상 여성에서 HPV DNA 검사의 의의를 확인할 수 있었다. ASCUS 이상을 비정상 자궁경부 세포진검사로 분류할 때, 그 빈도는 21.7%(98/450)이었다. 미국의 대부분 연구들에서 비정상 자궁경부 세포진검사를 class II (ASCUS) 이상으로 보고하고 있는데 Soost 등⁴⁾이 10년간의 선별검사를 분석하여 얻은 비정상 Pap smear 결과인 1.6%, Luff 등³⁰⁾이 4개 기관에서 8년간의 선별검사를 분석하여 얻은 결과인 1-6%에 비하여 높은 유병률을 나타냈다.

정상 자궁경부 세포진검사 여성의 HPV DNA의 양성률은 2.4%로, Villiers 등³¹⁾이 filter in situ hybridization으로 보고한 8.8%(950/10,778)나, Reid 등³²⁾이 18-35세의 여성을 대상으로 Southern blot hybridization을 시행하여 얻은 11.8%(120/1012) 보다는 낮은 검출률을 보였으나, 본 연구의 연령별 HPV DNA의 발견율 분포에서는 25세 이하의 연령군이, 비록 대상은 작았으나, 비교적 높게 나타나 Villiers 등,³⁰⁾ Schiffman,³³⁾ Ley 등,³⁴⁾ Bauere 등³⁵⁾이 여러 가지 방법으로 성생활동이 왕성한 연령에서 HPV DNA의 양성률이 높다고 보고한 소견과 일치하였다.

따라서 최근 젊은 여성에서 자궁경부 병변이 증가하는 추세에 미루어 이들에서의 HPV DNA 검사는 의미가 있다고 생각되어진다.

Cox 등¹⁸⁾은 ASCUS 환자 217명에서 6.5%의 HPV DNA의 양성률을 보고하면서 Hybrid Capture test를 이용한 HPV DNA 검사를 질확대경 실시 여

부를 가능하는 기준으로서 유효하다고 보고하였다.

본 연구의 자궁경부 세포진검사와 Hybrid Capture test를 비교하였을 때 ASCUS의 HPV DNA의 양성률은 7.9%였다. 비정상 자궁경부 세포진검사를 보이는 98명의 여성 중 HPV DNA가 양성인 경우는 16.3%(16/98)로 Villiers 등³⁰⁾의 22%에 비하여 비교적 낮은 검출률을 보였다.

Koutsky 등³⁶⁾은 자궁경부 세포진검사가 정상이나 HPV DNA가 양성인 경우는, 두 검사가 모두 정상인 여성에 비하여 24개월 내에 비정상 자궁경부 세포진검사를 나타낼 위험이 높다고 보고하였다. 본 연구에서는 이러한 결과는 나타나지 않았으나, 자궁경부 세포진검사에서 LGSIL을 보이면서 HPV DNA 양성이었던 한 여성에서, 6개월 후 재검사에서 HPV DNA 양성 반응을 나타냈고, 이때 시행한 원추 생검상 CIN(Cervical intraepithelial neoplasia) III로 판명되어, 자궁경부 세포진검사의 보조적 수단으로서 임상적 효용성의 가능성을 제시하였다.

본 연구 결과와 다른 연구자들의 결과를 살펴볼 때, HPV DNA 검사가 자궁경부암 전구병변의 진단을 위한 선별검사로써 또는 자궁경부 세포진검사의 보조적 수단으로서 임상적 효용성이 높은 것을 확인할 수 있었으나, Richart²³⁾가 지적한 바 같이, 자궁경부 세포진검사와 HPV DNA 선별검사를 동시에 시행하는 경우는 많은 비용이 문제가 되며, 실제로 자궁경부 세포진검사에 드는 비용은 개인당 1회 1만원 정도이고, HPV DNA 검사는 기관에 따라 5-8만원 정도로서, 두 가지 검사를 동시에 시행하는 경우에 상당히 높은 자궁경부암 선별검사 비용을 요구하게 된다.

따라서 향후 새로운 HPV test 의 개발에 있어서는, 고위험군 HPV만을 검사토록 하고, 많은 검사물을 동시에 검사할 수 있는 'multi-well' system이 상품화 된다면, 많은 비용을 낮출 수 있어, 선별 검사로서 또는 세포진검사의 보조적 수단으로서 유용한 의미를 지닐 수 있게 될 것이다.

V. 결 론

1995년 6월부터 1995년 9월까지 가톨릭 의과대학 강남성모병원 건강검진센터를 방문하여 건강검진을 시행 받은 여성 450명을 대상으로 자궁경부 세포진

검사, Hybrid Capture System을 이용한 HPV DNA 검사를 시행하여 HPV DNA 검사가 자궁경부암 전구병변의 진단을 위한 선별검사로써 또는 자궁경부 세포진검사의 보조적 수단으로서 임상적 효용성이 있는지를 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대상 여성 450명의 평균 연령은 41.18 ± 8.72 세였으며, 연령별 분포는 25세 이하가 11명(2.4%), 26-35세가 91명(20.3%), 36-45세가 210명(46.6%), 46세 이상이 138명(30.7%) 이었고, 이 중 361명(80%)가 폐경 전 여성이었고, 89명(20%)는 폐경 후 여성이었다.

2. 25세 이하의 여성 11명 중 18.2%(2/11)에서 HPV DNA가 양성을 나타냈고, 26-35세 중 7.7%(7/91), 36-45세 중 5.2%(11/210), 46세 이상 중 3.6%(5/138)에서 양성 반응을 나타내었다. 36-45세 여성에서 HPV DNA 양성률이 가장 높았으나 다른 연령군에 비하여 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다($P>0.05$).

3. 본 연구의 대상인, 무증상의 건강검진을 목적으로 방문한, 450명의 여성에서 Hybrid Capture System에 의한 HPV DNA의 양성률은 5.6%(25/450)으로 나타났고, 비정상 자궁경부 세포진검사를 보이는 98명의 여성 중 HPV DNA가 양성인 경우는 16.3%(16/98)이었다. 각 세포진 결과에 따른 HPV 양성률은 정상범주의 세포진 결과인 경우 2.4%(8/333)였고, 양성 세포변화인 경우 5.2%(1/19)였고, ASCUS, LGSIL, HGSIL인 경우 13.1%(5/38), 16.9%(10/59), 100%(1/1)로 나타났으나 각각의 세포진 결과군 사이에 통계적으로 의미있는 차이라고 할 수는 없었다($P>0.05$)(Table 2).

4. 450명의 대상 여성 중 자궁경부 세포진검사에서 LGSIL을 보이면서 HPV DNA 양성이었던 한 여성은 6개월 후 재검사에서 HPV DNA 양성 반응을 나타냈고, 이때 시행한 원추생검상 CIN(Cervical intraepithelial neoplasia) III로 판명되었다.

Hybrid Captur system은 자궁경부암 전구병변의 진단을 위한 선별검사로써 또는 자궁경부 세포진검사의 보조적 수단으로 사용하여 숨겨진 CIN의 진단에 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 생각되며, 비정상 자궁경부 세포진검사 결과를 보이는 환자에서 그 질환이 만성적 또는 침윤암으로 진행될 수 있는 고위험 환자를 구별해서 병변의 쇠퇴와 진행

을 예측하여 자연 치유되는 경우에 과잉 치료를 막으면서, 자궁경부암으로 진행되는 것을 예방 및 조기 치료할 수 있는 지표로 쓰일 수 있을 것이다.

향후 높은 검사 비용의 문제가 해결되면 HPV DNA 검사는 자궁경부암 전구병변의 진단을 위한 선별검사로써 또는 자궁경부 세포진검사의 보조적 수단으로서 유용하리라 사료되나, 앞으로 더욱 많은 수의 여성에서 연구가 수행되어야 할 것이다.

- References -

1. 보건사회부. 한국인 암등록 조사자료 분석보고서. 1993.
2. 대한산부인과학회. 한국 여성의 부인암 등록사업 조사 보고서. 대한산부회지 1995;38:139.
3. Brinton LA, Hamman RF, Huggin GR : Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. J Natl Cancer Inst 1987;79:23.
4. Harris RWC, Brinton LA, Condell RH, et al. : Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. Br J Cancer 1980;42:359.
5. Rotkin ID : A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. Cancer Res 1973;33:1953.
6. Jones III HW, Wentz AC, Burnett LS, Eds : Cervical intraepithelial neoplasia, Jones III HW, 11th ed, Novak's Textbook of Gynecology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988:643.
7. zur Hausen H : Human papilloma virus and their possible role in squamous cell carcinoma. Curr Top Microbiol Immunol 1977;78:1.
8. Schiffman MH : Recent progress in defining the epidemiology of human papilloma virus infection and cervical neoplasia. J Natl Cancer Inst 1992; 84:394.
9. Lorincz AT, Temple GF, Kurman RJ, et al. : Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. J Natl Cancer Inst 1987;79:671.
10. zur Hausen H : Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses

- in human cancers. *Cancer Res* 1989;49:4677.
11. Reid R, Greenberg M, Jenson AB, et al. : Sexually transmitted papillomavirus infections. I. The anatomical distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:212.
12. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al. : Human papillomavirus infection of the cervix ; relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1982;79:328.
13. Fetherston WC : False-negative cytology in invasive cancer of the cervix. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26:929.
14. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, et al. : The validation of cervical cytology-sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol* 1991;35:8.
15. Sherman ME, Mango LJ, Kelly D, et al. : PAPNET analysis of reportedly negative smears preceding the diagnosis of a high-grade squamous intraepithelial lesion or carcinoma. *Mod Pathol* 1994;7:578.
16. Orr JW Jr and Shingleton HM. Screening : In *Cancer of the cervix*. Philadelphia, JB Lippincott company, 1995:17.
17. Shingleton HM, Patrick RM, Johnston WW, et al. : The current status of the Papanicolaou smear. *CA Cancer J Clin* 1995;45:305.
18. Cox 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* 1995;172:946.
19. McNeil C : Getting a handle on ASCUS : a new trial could show how. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:787.
20. Sun XW, Ferenczy A, Johnson D, et al. : Evaluation of the hybrid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection test. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1432.
21. Wright TC, Sun XW, Koulos J : Comparison of management Algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995;85:202.
22. 박종섭, 남궁성은 : HPV DNA Test의 임상적 효용성. *대한산부회지* 1996;39:457.
23. Richart RM : Screening - The next century. *Cancer* 1995;76:1919.
24. Schneider A, Sterzik K, Buck G, et al. : Colposcopy is superior to cytology for the detection of early genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* 1988;71:236.
25. Roman A, Fife KH : Human papillomaviruses : Are we ready to type ? *Clin Microbiol Rev* 1989;2:166.
26. Kiviat NB, Koutsky LA, Critchlow CW, et al. : Comparison of Southern transfer hybridization for detection of cervical human papillomavirus infection with type 6, 11, 16, 18, 31, 33 and 35. *Am J Clin Pathol* 1990;94:561.
27. Cox JT, Schiffman MH, Winzelberg AJ, et al. : An evaluation of human papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinics. *Obstet Gynecol* 1992;80:389.
28. Brown DR, Bryan JT, Cramer H, et al. : Analysis of human papillomaviruse types in exophytic condylomata accuminata by hybrid capture and southern blot techniques. *J Clin Microbiol* 1993;31:2667.
28. Cuzick J, Terry GHL, Hollingworth T, et al. : Human papillomavirus type 16 DNA in cervical smears as predictor of high grade cervical cancer. *Lancet* 1992;339:959.
29. Impramin C : Abstract presented at 92nd General meeting of the American Society of Microbiology. 1992.
30. Luff RD and Lobritz RW : Diagnostic performance of United States Air Force cytology laboratories : An eight-year experience in central monitoring. *Acta Cytol* 1989;33(4):477.
31. de Villiers EM, Wagner D, Schneider A, et al. : Human papillomavirus DNA in women without and with cytological abnormalities : Results of a 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol* 1992;44:33.
32. Reid R, Greenberg MD, Lorincz AT, et al. : Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection? *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1461.
33. Schiffman MH : Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and

- cervical neoplasia. J Natl Cancer Inst 1992;84:394.
34. Ley C, Bauer HM, Reingold A, et al : Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. J Natl Cancer Inst 1991;83:997.
 35. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al : Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. JAMA 1991;265:472.
 36. Koutsky LA, King KH, Critchlow CW, et al : A cohort study of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med 1992;327:1272.
-