

자궁경부 전암 병변 및 자궁경부암 환자에서의 HPV 감염 양상 및 다중감염의 분포

대구가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 병리학교실²
위정하¹ · 성효정¹ · 이태성¹ · 오훈규² · 박관규² · 최윤석¹

목적 : HPV DNA chip을 이용하여 자궁경부 상피내 병변 및 자궁 경부암에서의 HPV 아형에 따른 감염 빈도 및 다중 감염의 분포를 알아보고자 하였다.

연구 방법 : 2004년 12월부터 2005년 9월까지 본 병원에서 자궁경부 세포 검사 및 HPV DNA chip을 이용하여 HPV 아형 검사를 받은 여성들을 대상으로 자궁경부 상피내 병변 및 자궁경부암으로 진단된 145명의 환자와 정상으로 진단된 404명을 대상으로 HPV 검사 결과를 후향적으로 조사하였다.

결과 : 전체 145예 중 132예(91.0%)가 HPV 양성소견을 보였으며 111예(76.6%)가 고위험 HPV 감염 양상으로 나타났다. HPV 아형에 따라서는 16, 58, 18, 33형의 순으로 빈도가 높았으며, 다중감염의 경우도 상피내종양과 침윤암에서 대조군에서 더 많이 관찰되었다. 다중 감염의 빈도를 35세를 기준으로 연령별 분포를 살펴 보았을 때, 35세 이하의 연령군에서는 36세 이상의 연령군에 비해 다중 감염의 빈도는 높으나(18.4% vs 10.4%, $p < 0.05$), 조직학적 병변의 정도와 무관한 분포를 보였고, 36세 이상의 연령군에서는 상피내종양에서 통계학적으로 유의하게 많이 관찰되었다.

결론 : 자궁경부암 및 전암성 병변에서는 HPV 16, 58, 18, 33의 순으로 감염 빈도가 높은 것으로 나타났다. 다중 감염은 35세 이하의 젊은 여성에서 발생 빈도는 높았으나 조직학적 병변에 따른 발생 빈도의 차이를 보이지는 않았고, 36세 이상의 여성에서는 상피내종양에서 주로 발견되었다.

중심단어 : 자궁경부암, 인유두종바이러스, DNA chip, 다중감염

서 론

자궁경부암은 전세계적으로 유방암에 이어 두 번째로 흔한 여성암으로 자궁경부 세포 검사 등의 선별 검사의 대중화로 조기 발견이 증가함에 따라 그 발생 빈도가 감소하고 있는 추세이다. 한국에서도 자궁경부암의 발생률은 꾸준히 감소하여, 2002년에는 대장암, 갑상선암 보다 발생 빈도가 낮은 다섯 번째로 흔한 암으로 나타났다.^{1,3} 그러나 아직도 자궁경부암으로 매년 1,000명 이상의 사망률을 보이고 있어 조기 진단을 위한 노력이 여전히 중요하다 하겠다.

자궁경부암 선별 검사로서 자궁경부 세포 검사가 가장 널리 사용되고 있으나 민감도가 낮은 단점이 있어 이를 보완하기 위한 다른 여러 방법들이 제시되고 있다.⁴ 그 중 인유두종 바이러스(Human papilloma virus; HPV)를 검출하는 방법이 가장 유용한 것으로 받아들여지고 있는데, An 등은 자궁경부 세포 검사에 HPV DNA 검사를 병행한 경우 고등급 상피내 병변(High-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL)과 침윤성 자궁경부암에 대한 민감도가 83.6%에서 96.0%로 증가한다고 보고하였다.^{5,6}

HPV 감염 여부를 알기 위한 여러 가지 방법들 중에서 PCR 방법을 이용한 HPV DNA chip은 20여종 이상의 다양한 아형의 HPV를 파악할 수 있을 뿐만 아니라 다중 감염을 발견하기도 용이하며, PCR 방법을 사용하였기 때문에 낮은 개체 수의 HPV도 검출할 수 있어 민감도가 높아 그 유용성이 기대되고 있다.⁸

논문접수일 : 2005년 12월 30일 채택일 : 2006년 2월 15일

교신저자 : 최윤석, 대구시 남구 대명 4동

대구가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

전화 : (053) 650-4087 · 전송 : (053) 650-4078

E-mail : drcys@cu.ac.kr

저자들은 본 병원에서 정기 검진 목적으로 방문하거나 자궁경부 세포 검사 이상으로 전원된 환자들 중 HPV DNA chip 검사를 받은 사람들을 대상으로 조직학적 최종 진단과 HPV DNA chip 검사 결과를 대조하여 조직학적 유형에 따른 HPV 아형 분포와 HPV 다중감염의 조직학적 유형에 따른 연관성을 살펴보고자 한다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2004년 12월부터 2005년 9월까지 본 병원 산부인과 외래에서 자궁경부 세포 검사(Pap smear)와 HPV DNA chip 검사를 동시에 시행하여 자궁경부 세포 검사 결과 미확정 비정형 편평세포(Atypical squamous cell of undetermined significance; ASCUS) 이상의 결과를 보인 경우 질확대경 조준하 생검을 시행하여 자궁경부 상피내 병변 및 자궁경부암으로 진단된 여성을 대상으로 하였다. 조직 검사 결과 상피내 병변이 119명, 침윤암이 26명으로 나타났으며, 질확대경과 조직 검사에서 정상 소견을 보인 404명을 대조군으로 하여 각 병변에 따른 HPV 유형 분포와 HPV 다중 감염의 빈도를 비교하였다.

2. 연구 방법

자궁경부 세포 검사는 cytobrush를 이용한 통상적인 세포진 검사방법으로 시행하였으며, 분류는 The Bethesda system III을 사용하였다.⁹ 자궁경부 이형성과 자궁경부 상피내암을 자궁경부 상피내종양(cervical intraepithelial neoplasia; CIN)군으로 분류하였고, 미세 침윤성 및 침윤성 자궁경부암과 2건의 자궁경부 선암을 침윤암

(Invasive cancer)군으로 분류하였다.

HPV 감염 유무의 검사는 환자의 질에 멸균된 speculum을 삽입하고 cytobrush를 이용하여 자궁경부 세포를 수집하여 My HPV chip kit[®] (MyGene Company, Seoul, Korea)를 이용하여 검사하였다. My HPV chip kit[®]는 24 종류의 HPV를 검출할 수 있는 kit로서, 고위험군 형인 HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68과 저위험군 형인 HPV 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 70를 동시에 검출할 수 있다. HPV 아형 검출은 MyGene사에서 제공한 지침서에 따라 시행하였으며 그 방법은 다음과 같다.

My HPV chip은 5'에 아민기를 가지는 24개의 30-mer 크기의 각 HPV 아형에 특이적인 oligonucleotide probe를 chip 슬라이드에 고정되어 있다. 하나의 슬라이드에는 8개의 chamber가 있고 각각의 chamber에서 동시에 8개의 검체를 검사하게 된다. DNA isolation kit (MyGene Company, Seoul, Korea)를 이용하여 채취한 검체의 DNA를 고정시킨 후 HPV DNA의 target인 L1 region을 증폭시키고 GpD5/GpD6+primer를 이용하여 indocarbocyanine-dUTP로 염색한다. 대조군으로는 b-globin을 PCR로 증폭하여 사용한다. PCR로 증폭된 DNA는 2.5% agarose gel을 이용하여 전기영동하여 확인한다. 증폭된 HPV DNA 10 ml를 95°C에서 5분간 denaturation 시킨 후 교잡 반응 용액과 섞어서 슬라이드의 chamber에 넣는다. 교잡 반응은 43°C에서 90분간 시행하고 3×SSPE로 5분간 씻어내고 1×SSPE로 5분간 씻어낸 후 상온에서 말린다.

교잡된 HPV DNA는 Chip 스캐너(Genepix personal 4100A; Axon Instrument, USA)를 이용하여 확인하는데 HPV DNA의 증폭물은 각 아형의 특이한 oligonucleotide

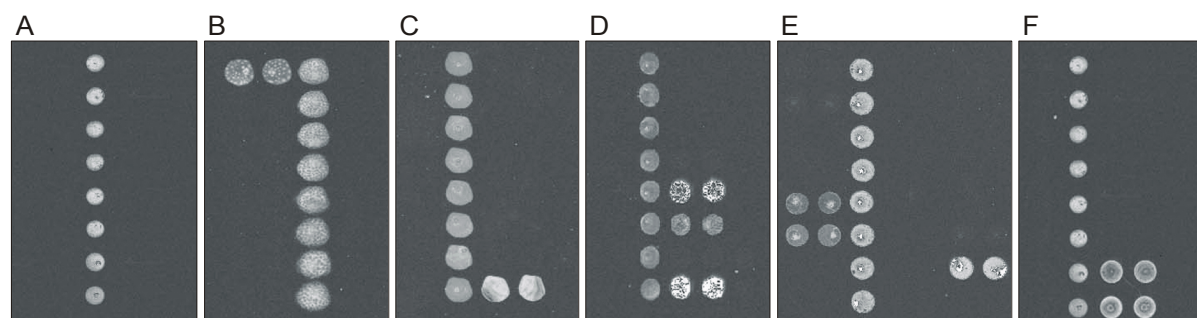


Fig. 1. Slide of HPV DNA chip. (A) No infection, (B) HPV 70 infection, (C) HPV 16 infection, (D) HPV 16, 31, 33 infection (E) HPV 34, 40, 53 infection (F) HPV 16, 18 infection.

probe에 교잡반응을 일으켜 양성일 때는 두개의 반점으로 HPV DNA chip 슬라이드에서 관찰할 수 있다(Fig. 1). 전기 영동상에 150 bp (base pair)에 밴드를 보이면서 HPV DNA chip 슬라이드에는 음성으로 나오는 경우는 위에 기술한 24개 유형의 HPV 이외의 다른 형태의 HPV 감염으로 판정할 수 있다.

통계분석은 Chi-square test를 이용하였으며 양측성 검증을 하였고, p-value < 0.05인 경우를 통계적 유의한 차이로 간주하였다.

결 과

전체 연구 대상의 연령 분포는 22세에서 87세이며 평균 연령은 41.8세였다. 자궁경부 세포 검사에서 ASCUS 이상의 결과가 나온 여성을 대상으로 질확대경 조준하 조직검사를 시행한 결과, 경증 상피내종양(Cervical intraepithelial neoplasia I; CIN 1)이 35예(24.1%), 중등도 상피내종양(CIN 2)은 17예(11.7%), 고도 상피내종양(CIN 3) 또는 상피내암(Carcinoma in situ; CIS)이 67예(46.2%), 침윤성 편평 상피암이 24예(16.6%), 자궁경부 선암종이 2예(1.4%)로 나타났다(Table 1).

자궁경부 조직학적 유형에 따른 HPV DNA chip 검사 결과를 살펴보면, 자궁경부 상피내종양군에서는 전체 119예 중 106예(89.1%)에서 HPV가 검출되었으며 그 중 96예(80.7%)에서 고위험군 HPV가 검출되었다. HPV 16

(34예, 24.1%)이 가장 빈도가 높았으며, 다음으로 HPV 58 (18예, 12.4%), HPV 33 (12예, 8.3%), HPV 18 (11예, 7.6%), HPV 53 (10예, 6.9%), HPV 31 (9예, 6.2%)의 순으로 빈도가 높은 것으로 나타났다. 침윤성 자궁경부암의 경우 26예(100%) 모두에서 HPV가 검출되었고 고위험군 HPV는 25예에서 검출되어 96.1%의 검출률을 보였다. 침윤성 자궁경부암에서도 HPV 16 (14예, 53.8%)이 가장 빈도가 높았으며, HPV 58 (6예, 23.1%), HPV 18 (5예, 19.2%), HPV 33(2예, 7.7%)의 순으로 나타났고, HPV31,

Table 2 . Distribution of HPV genotypes by HPV DNA chip according to cervical histology

Types of HPV infection	Pathologic diagnosis		
	Control (n=404)	Case	
		CIN (n=119)	Cancer (n=26)
HPV 6	4	2	0
HPV 11	5	2	1
HPV 16	20	34	14
HPV 18	15	11	5
HPV 30	0	1	0
HPV 31	6	9	1
HPV 33	3	12	2
HPV 34	1	0	0
HPV 35	5	4	1
HPV 39	2	1	1
HPV 40	5	4	0
HPV 42	2	0	0
HPV 43	1	0	0
HPV 44	1	3	0
HPV 45	0	1	0
HPV 51	2	2	0
HPV 52	9	8	0
HPV 53	15	10	0
HPV 54	12	5	0
HPV 56	5	3	0
HPV 58	20	18	6
HPV 59	0	3	0
HPV 66	9	2	1
HPV 68	2	1	0
HPV 70	16	4	0
Other	40	4	1
No infection	250	13	0

HPV; human papilloma virus, CIN; cervical intraepithelial neoplasia

Table 1. Characteristics of the patients

	No. of patients (n=145)
Age (year)	
≤25	7 (4.8%)
26-35	39 (27.0%)
36-45	54 (37.2%)
46-55	29 (20.0%)
>55	16 (11.0%)
Pathologic diagnosis	
CINI	35 (24.1%)
CINII	17 (11.7%)
CINIII or CIS	67 (46.2%)
SCC	24 (16.6%)
Adenocarcinoma	2 (1.4%)

CIN; cervical intraepithelial neoplasia, CIS; carcinoma in situ, SCC; invasive squamous cell carcinoma

66, 35, 11, 39, other low risk type HPV가 각각 1예(3.8%)에서 발견되었다. 조직 검사 결과상 정상이었던 404예 중에서는 154예(38.1%)에서 HPV가 검출되었고 이 중 92예(22.8%)에서 하나 이상의 고위험군 HPV가 검출되었으며, 단독 감염은 120예(29.7%), 다중 감염은 34예(8.4%)에서 나타났다. HPV 16, 58이 각각 20예(5.0%)로 가장 높은 빈도를 보였으며 다음으로 HPV 70이 16예(4.0%), HPV 18, 53이 각각 15예(2.5%)의 순으로 검출되었다(Table 2).

조직 검사상 침윤성 자궁경부암 26예 중 25예(96.2%), 자궁경부 상피내종양군 119예 중 96예(80.7%)에서 고위험군 HPV가 검출되어 대조군(24.8%)에 비하여 유의하

게 많이 검출되었다. 각 HPV 유형별 빈도를 살펴보면 HPV 16, 18, 58, 33형이 대조군에 비하여 자궁경부 상피내종양군과 침윤암군에서 많이 검출되었다. HPV 31, 52, 53형은 자궁경부 상피내종양군에서 흔히 검출되었다. 이에 반하여 저위험군 HPV는 병변의 정도와는 무관한 분포를 보여주어 자궁경부암의 암화과정과 무관하다는 것을 보여주었다(Table 3).

HPV 다중감염은 대조군보다 자궁경부 상피내종양군이나 침윤암군에서 더 많이 관찰할 수 있었다. 그러나 연령에 따라 분포 양상이 달랐는데, 35세 이하의 젊은 여성에서는 36세 이상의 연령군보다 다중 감염의 빈도는 높았으나(18.4% vs 10.4%, $p < 0.05$), 조직학적 병변의

Table 3. Distribution of HPV infection types according to pathologic diagnosis

Types of HPV infection	Control (%, n=404)	Case		p-value [§]
		CIN (%, n=119)	Cancer (%, n=26)	
High risk group HPV infection	92 (22.8)	96 (80.7)	25 (96.2)	<0.05* [†]
HPV 16 infection	20 (5.0)	34 (28.6)	14 (53.8)	<0.05* [†] [‡]
HPV 18 infection	15 (3.7)	11 (9.2)	5 (19.2)	<0.05* [†]
HPV 58 infection	20 (5.0)	18 (15.1)	6 (23.1)	<0.05* [†]
HPV 33 infection	3 (0.7)	12 (10.1)	2 (7.7)	<0.05* [†]
HPV 31 infection	6 (1.5)	9 (7.6)	1 (3.8)	<0.05*
HPV 52 infection	9 (2.2)	8 (6.7)	0	<0.05*
HPV 53 infection	15 (3.7)	10 (8.4)	0	<0.05*
Low risk type HPV	78 (19.3)	22 (18.4)	2 (7.7)	N-S

HPV; human papilloma virus, CIN; cervical intraepithelial neoplasia, N-S; non-specific

*Statistically significantly different between "Normal" and "CIN" group, [†] Statistically significantly different between "Normal" and "Invasive cancer" group, [‡] Statistically significantly different between "CIN" and "Invasive cancer" group, [§]Chi-square test, ^{||} High risk type HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, ^{||} Low risk type HPV: 6, 11, 34, 40, 42, 44, 54, 70, other low risk type infection undetermined type

Table 4. Prevalence of multiple HPV infection according to pathologic diagnosis on different age group

Age group	No. of MI (%)	Control (%)	Case		p-value [†]
			CIN (%)	Cancer (%)	
All age (n=549)	69 (12.6)	34/404 (8.4)	29/119 (24.4)	6/26 (23.1)	<0.05* [†]
Under 35 years (n=147)	27 (18.4)	16/101 (15.8)	8/39 (20.5)	3/7 (42.9)	N-S
Over 36 years (n=402)	42 (10.4)	18/303 (5.9)	21/80 (26.3)	3/19 (15.8)	<0.05*

HPV; human papilloma virus, CIN; cervical intraepithelial neoplasia, N-S; non-specific MI; multiple infection

*Statistically significantly different between "Normal" and "CIN" group, [†] Statistically significantly different between "Normal" and "Invasive cancer" group, [‡] Chi-square test

정도와는 무관한 분포를 보였고, 36세 이상의 연령군에서는 다중 감염의 빈도는 젊은 여성에 비해 낮으나 조직학적 병변에 따라 다른 분포를 보였는데, 대조군보다 자궁경부 상피내종양군에서 통계학적으로 유의하게 많이 검출되었다(Table 4).

고 찰

자궁경부 세포 검사의 대중화로 자궁경부암의 유병률은 과거에 비해 현격하게 줄어든 것은 사실이나 여전히 부인암 중에 66% 정도를 차지하는 흔한 질환에 속한다.^{1,4} 이러한 자궁경부암의 유병률을 줄이는데 크게 이바지한 자궁경부 세포 검사는 민감도가 낮은 단점이 있어, 이를 보완하기 위해 여러 가지 방법들이 연구되어 왔으며, 이 중 HPV 검사는 가장 널리 받아들여진 중요한 검사가 되었다.

HPV는 자궁경부암의 원인 인자로서, 현재까지 100여 개의 HPV 아형이 알려져 있으며, 그 중 20여 개의 아형이 자궁경부암과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.^{10,11} 각각 아형들은 발암성의 차이에 따라 크게 저위험군과 고위험군으로 분류하고 있는데, HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 70 등은 콘딜로마나 저등급 상피 내 병변(Low-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL)과 관련된 저위험군 바이러스이고, HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 등은 고등급 상피내 병변, 침윤성 자궁경부암과 관련된 고위험군 바이러스이다.¹²

HPV를 검출하는 검사 방법은 여러 가지가 있는데 HPV DNA를 직접 검출하는 방법인 Hybrid capture II system은 HPV RNA probe를 이용한 sandwich capture hybridization 방법으로 고위험군과 저위험군의 구분이 가능하고 감염 정도를 정량적으로 파악할 수 있는 장점이 있으나, 고위험군 HPV probe와 저위험군 HPV가 교차반응을 하여 고위험 HPV 감염으로 오인할 수 있는 소지가 있고 일정 개체수 이상의 바이러스 감염이 있어야 양성으로 검출되므로 민감도가 낮은 단점이 있다.¹³ HPV DNA 증폭을 이용한 방법인 중합 효소 연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR) 방법은 극소량의 HPV 까지도 검출할 수 있어 민감도가 높으나, 정량 검사가 불가능하며, 오염된 HPV DNA 증폭으로 인한 위양성률이 높으며, HPV 아형을 알기 위해서는 실험 시간이 오

래 걸리는 단점이 있다.¹⁴ 이를 보완하기 위해 개발된 HPV DNA chip은 PCR 방법을 이용하며 민감도를 높이면서도 20여종 이상의 다양한 아형의 HPV를 검사실에서 간편하게 검출할 수 있는 장점이 있어 이용이 기대되고 있다.⁸

본 연구 결과를 살펴보면, 미국이나 유럽에서 발표되는 HPV 감염 빈도와는 차이가 있으며 아시아 지역에서 보고된 연구들과는 유사한 결과를 보여 각 HPV 유형의 분포가 지역적으로 다르다는 것을 확인할 수 있었다. HPV 18의 빈도가 가장 높은 인도네시아를 제외하고는, 전 세계적으로 HPV 16의 발생 빈도가 가장 높은 것으로 알려져 있다.^{10,11} 전 세계적으로 자궁경부암에서 HPV 16, 18, 31, 45의 발생 빈도가 높은 것으로 보고되고 있는데, 서부 아프리카에서는 HPV 45가 흔히 발견되며, 중부 및 북부 아메리카에서는 HPV 39, 59이 흔한 아형으로 보고되고 있다.^{10,11} 아시아 지역을 살펴 보면, 중국 여성에서는 자궁경부 병변에서 HPV 16, 58, 11, 18, 31, 33 순으로 발생 빈도가 높은 것으로 보고되었고,¹⁵ 일본 여성에서 HPV 16, 52, 58, 18, 31의 순으로 빈도가 높은 것으로 보고되었다.¹⁶ 한국 여성에 대한 조사 결과를 살펴 보면, Lee 등은 자궁경부암으로 진단된 여성에서 HPV 16, 58, 18, 52의 순으로 발생 빈도가 높은 것으로 보고하였고,² An 등은 HSIL, 자궁경부암에서 HPV 16, 18, 58의 검출빈도가 높은 것으로 보고하였다.⁶ 본 연구에서는 대조군을 포함한 전체 연구 대상에서 HPV 16, 58, 18, 53, 70의 순으로 감염 빈도가 높았고, 자궁경부 상피내 병변 및 침윤성 자궁경부암에서는 HPV 16, 58, 18, 33의 빈도 순을 보였으며, 서양에서 발생 빈도가 높은 것으로 보고되고 있는 HPV 45의 경우 중등도 자궁경부 이형성증(CIN2)에서 1예가 발견되는데 그쳤다. HPV 16, 18의 경우 서양 및 다른 아시아권에서와 같이 한국 여성의 자궁경부 병변에서도 흔히 검출되나, 서양에서 흔하게 검출되는 HPV 45의 경우 한국 여성에서는 빈도가 낮은 것으로 예상되며, 중국, 일본 여성과 같이 HPV 58, 52가 서양 여성에 비하여 상대적으로 자궁경부 병변에서 검출률이 높을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구는 전체 한국 여성을 대변할 수 있는 검진 목적의 표본집단이 아니고 자궁경부 세포 검사 이상을 주소로 전원된 환자들이 많이 포함되어 있어서 한국 여성의 HPV 감염 유병률을 대변할 수 있는 자료는 될 수 없다는 한계점을 가지고 있다.

HPV 감염은 대부분 일시적이며 보통 5년 이내에 92%가 자연 소실된다.^{17,18} 그러나 고위험군 HPV 감염이 지속되는 경우 자궁경부 이형성증 및 상피내암, 자궁경부암의 발생률이 높은 것으로 알려져 있는데,^{10,19-21} 특히 어느 한 특정 아형의 고위험군의 HPV가 지속적인 감염을 일으킬 때 그 연관성이 높은 것으로 보고되고 있다.^{20,22,23} 또한 HPV 유형에 따라 지속적인 감염의 능력이 다른 것으로 보고되었는데, Giuliano 등은 고위험 HPV가 저위험 HPV에 비하여 지속감염을 일으킬 확률이 더 높다고 하였다.¹⁸ 따라서 자궁경부암 선별 검사에 있어서 고위험군 HPV가 검출되는지 여부뿐만 아니라 특정 아형의 HPV가 지속적인 감염을 일으키고 있는지 추적 관찰하는 것이 더욱 중요하다 하겠다.

다중 감염의 임상적 의미에 대해서는 아직 연구자들 간의 차이를 보여 결론을 내리기는 어려운 실정이다. 그러나 대부분의 연구 결과들을 보면 다중 감염이 상피내종양과 연관성이 높은 것으로 보고되고 있다.^{11,16,24} Sasagawa와 Chang 등은 LSIL에서 다중 감염의 빈도가 가장 높다고 보고하였고, Breerens 등은 HSIL에서 다중감염의 빈도가 가장 높다고 보고하여^{11,16,25} 연구자들 간의 다소 차이는 있으나 다중감염이 자궁경부 상피내종양과 관련이 높은 것으로 생각된다.

다중 감염과 자궁경부암과의 연관성에 대한 보고도 있는데, Lee 등은 다중 감염이 있는 경우 정상인에 비해 자궁경부암의 상대 위험성이 31.8배인데 반하여, 단일 감염의 경우는 19.9배로서 다중 감염시에 자궁경부암의 발생빈도가 더 높다고 보고하였다.²⁶ 또한 다중 감염 자체가 HPV 감염의 지속성에도 영향을 주는 것으로 보고되어 자궁 경부 암화과정을 지속시키는 것과 연관될 것으로 생각된다.²⁷

본 연구 결과에서 다중 감염은 대조군에 비해 상피내종양에서 많이 발견되었는데, 35세 이하의 연령군에서는 전체적으로 다중감염의 빈도는 높으나 병변의 정도와 무관하게 분포하는 데 반해, 36세 이상에서는 다중 감염의 빈도는 적으나 상피내종양에서 많이 발견되는 점이 특이하였다. Breerens 등은 나이가 들수록 성생활의 양상이 바뀌고 시간이 지나면서 다중 감염된 HPV 중 일부가 소멸되어 단독 감염으로 남는 경우가 많고, 나이에 따라 면역력의 변화가 오기 때문에 젊은 여성에서 다중 감염이 많다고 주장 하였다.¹¹ Ho 등에 의하면

성적 활동이 활발한 젊은 여성에서 HPV 감염률이 높은데, 이런 경우의 HPV는 단기간만 존재하며 이형성증을 유발하는 것으로 보인다고 주장하였다.²⁷

다중 감염의 숙주 면역성과의 연관성도 보고되고 있다. 여러 연구자들이 후천성 면역 결핍 장애(Acquired Immune Deficiency Syndrome; AIDS) 환자에서 HPV 다중 감염의 빈도가 높다고 보고하면서 면역력의 손상이 다중 감염의 발생에 중요하다고 주장하였다.²⁸⁻³⁰ Ahdieh 등은 HIV 양성인 여성에서 다중 감염은 특정한 HPV 감염의 지속 감염과 연관된다고 주장하였다.³¹ 이러한 숙주 면역성 저하와의 연관성 이외에 Levi 등은 HPV 16, 53, 6, 11은 정상적으로 일어나는 HPV를 제거하는 면역 반응을 억제하는 능력이 있다고 보고하였다.²⁹

기존의 연구결과와 본 연구결과로 미루어 볼 때 젊은 여성은 성적활동이 활발하여 HPV 감염에 노출 빈도가 높으므로 다중 감염이 병변의 정도와 관련없이 많은 빈도를 보이는 것으로 생각되며, 36세 이상의 연령군에서는 상피내종양에서 주로 발견되는 것으로 보아 다중 감염이 자궁경부 암화 과정(carcinogenesis)의 초기 단계에 주로 많이 발견되는 현상으로 생각된다. 초기 단계에서 침윤암으로 발전하기 위해서는 지속적인 고위험군 HPV의 감염이 필요하고 다른 동반되어 있던 HPV는 암화과정이 진행됨에 따라 숙주 면역에 의해 제거되게 되므로, 침윤암의 경우는 다중감염보다 우세한 HPV의 단독감염 빈도가 높은 것으로 생각된다.

한국 여성에서는 서양에 비하여 자궁경부 병변에서 HPV 58, 52 감염이 많고, 서양에서 흔하다고 알려진 HPV 45의 빈도는 상대적으로 낮을 것으로 생각된다. HPV 다중 감염은 성접촉의 기회가 상대적으로 많은 35세 이하의 젊은 여성에서는 자궁경부 병변의 진행 정도와 무관하게 흔히 발견되었으며 36세 이상의 여성에서는 자궁경부 상피내종양에서 주로 발견되었다. 이는 다중 감염이 암화 과정 초기에 흔히 관찰되며, 암화 과정이 진행될수록 우세한 특정 고위험 HPV가 지속적인 감염으로 남게 되고 동반된 HPV는 암화 과정이 진행되면서 자연 소실되어 침윤암에서 단독 감염이 흔히 발견되는 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Annual Report of the Korea Central Cancer Registry. Ministry of Health and Welfare Republic of Korea. 2003.
2. Lee GY, Kim SM, Rim SY, Choi HS, Park CS, Nam JH. Human papillomavirus (HPV) genotyping by HPV DNA chip in cervical cancer and precancerous lesions. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 81-7.
3. Kim YB, Jeon YT, Seo SS, Kim JW, Part NH, Song YS, et al. Prevalence and genotyping of HPV in cervical cancer of Korean women. *Kor J Obstet Gynecol* 2003; 46: 789-94.
4. Goel A, Gandhi G, Batra S, Bhambhani S, Zutshi V, Sachdeva P. Visual inspection of the cervix with acetic acid for cervical intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88: 25-30.
5. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: The HART study. *Lancet* 2003; 362: 1871-6.
6. An HJ, Cho NH, Lee SY, Kim IH, Lee C, Kim SJ, et al. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. *Cancer* 2003; 97: 1672-80.
7. Hallez S, Simon P, Maudoux F, Doyen J, Noel JC, Beliard A, et al. Phase I/II trial of immunogenicity of a human papillomavirus (HPV) type 16 E7 protein-based vaccine in women with oncogenic HPV-positive cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 642-50.
8. Choi YD, Jung WW, Nam JH, Choi HS, Park CS. Detection of HPV genotypes in cervical lesions by the HPV DNA Chip and sequencing. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 369-75.
9. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.
10. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
11. Beerens E, Van Renterghem L, Praet M, Sturtewagen Y, Weyers S, Temmerman M, et al. Human papillomavirus DNA detection in women with primary abnormal cytology of the cervix: prevalence and distribution of HPV genotypes. *Cytopathology* 2005; 16: 199-205.
12. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
13. Berek JS, Hacker NF: Practical gynecologic oncology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
14. Lee BJ, Shin HD, Hong SJ, Lee GS, Kim HG, Kwak HI, et al. Detection of human papillomavirus in cervical neoplasia using the in situ polymerase chain reaction and hybrid capture system. *Kor J Obstet Gynecol* 1999; 42: 1489-94.
15. Chan PK, Li WH, Chan MY, Ma WL, Cheung JL, Cheng AF. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions. *J Med Virol* 1999; 59: 232-8.
16. Sasagawa T, Basha W, Yamazaki H, Inoue M. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 45-52.
17. Elfegren K, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B, Dillner J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 561-7.
18. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J Infect Dis* 2002; 186: 462-9.
19. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: A prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20-5.
20. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Gilkison G, Arends MJ, Graham C, et al. Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. *J Clin Pathol* 2005; 58: 946-50.
21. Kaufman RH, Adam E, Vonka V. Human papillomavirus infection and cervical carcinoma. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 363-80.
22. Kjaer SK, Van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: Population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325: 572.
23. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1365-71.
24. Fife KH, Cramer HM, Schroeder JM, Brown DR. Detection of multiple human papillomavirus types in the lower genital tract correlates with cervical dysplasia. *J Med Virol* 2001; 64: 550-9.
25. Chang DY, Chen RJ, Lee SC, Huang SC. Prevalence of single and multiple infection with human papillomaviruses in various grades of cervical neoplasia. *J Med Microbiol* 1997; 46: 54-60.
26. Lee SA, Kang D, Seo SS, Jeong JK, Yoo KY, Jeon YT, et al. Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPV DNA chip. *Cancer Lett* 2003; 198: 187-92.
27. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8.

28. Bachtary B, Obermair A, Dreier B, Birner P, Breiteneker G, Knocke TH, et al. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *Int J Cancer* 2002; 102: 237-43.
29. Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J, et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 225-31.
30. Vermund SH, Kelley KF, Klein RS, Feingold AR, Schreiber K, Munk G, et al. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 392-400.
31. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001; 184: 682-90.

The distribution of HPV subtype and multiple HPV infection in cervical cancer and precancerous lesion

Jeong Ha Wui¹, Hyo Jeong Seong¹, Tae Sung Lee¹, Hoon Kyu Oh², Kywan Kyu Park², Youn Seok Choi¹

*Departments of Obstetrics and Gynecology¹ and Pathology²,
School of Medicine, Catholic University of Deagu, Deagu, Korea*

Objective : To evaluate the distribution of HPV subtype and multiple HPV infection in cervical cancer and precancerous lesion with HPV DNA chip in Korean women.

Methods : We recruited a total of 145 women diagnosed with cervical cancer or cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and 404 normal women as control between Dec. 2004 and Sept. 2005. We investigated the distribution of HPV subtype and the multiple infection according to cervical lesion.

Results : Of the 145 women, 132 (91.0%) showed HPV infection and 111 (76.6%) showed high risk HPV infection by HPV DNA chip. HPV 16 (48/145, 33.1%) was the most common type, and followed by HPV 58, 18, and 33 in CIN or cervical cancer than control ($p < 0.05$). Multiple infections were more common in CIN or cervical cancer than control. There was no correlation between the incidence of multiple HPV infection and cervical lesion in young women (< 35 years). In women over 36 years of age, however, multiple infections were the most frequently detected in CIN.

Conclusion : The types of HPV 16, 58, 18, 33 were common in cervical precancerous or cancer lesion by order of frequency. Multiple infections were common in women under 35 years of age, and in women with CIN over 36 years of age.

Key Words : Uterine cervical cancer, Human papilloma virus, DNA chip, Multiple infection
