

부천 지역 폐경 전후 여성의 인유두종바이러스 감염 유병율

순천향대학교 부천병원 산부인과

박준식 · 김태희 · 이해혁 · 이우석 · 정수호

=Abstract=

Prevalence of Human Papilloma Virus Infection in Perimenopausal Women in Bucheon Province

Junsik Park, M.D., Tae-Hee Kim, M.D., Ph.D., Hae-Hyeog Lee, M.D., Ph.D.,
Woo Seok Lee, M.D., Ph.D., Soo-Ho Chung, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Objectives: To investigate the prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in Bucheon province.

Methods: Two hundred eighty Korean women (average age 41.9, range 21~90 years) were enrolled, who received a regular thinprep pap test and an HPV deoxyribonucleic acid (DNA) chip test simultaneously at Soonchunhyang University Hospital, Bucheon, from February 2011 to March 2011.

Results: The overall prevalence of HPV infection was 33.9% (95/280). The prevalence of HPV infection in postmenopausal women (24.3%) was significantly lower than that of premenopausal women (37.1%, $P = 0.049$).

Conclusion: Although the prevalence of HPV infection in postmenopausal women was lower than that of premenopausal women, HPV infection is more critical in postmenopausal women as HPV infection in postmenopausal women is more likely to induce cervical cancer than in premenopausal women. (*J Korean Soc Menopause* 2011;17:155-159)

Key Words: Human papillomavirus, Menopause, Perimenopause, Prevalence, Women

전 세계적으로 여성에서 발생하는 암 중 자궁경부암은 두번째로 높은 빈도를 차지하며, 여성에게서 암으로 인한 사망의 주요 원인이 된다. 세계보건기구에 따르면 2006년에 세계적으로 대략 500,000건의 자궁경부암이 새롭게 진단되었고, 280,000명 이상의 환자가 자궁경부암으로 사망하였다. 이러한 자궁경부암은 100,000명 당 발생빈도가 1~50까지 매우 다양하며, 라틴 아메리카, 사하라 남부 아프리카, 사하라 남부 아프리카, 중남부 아시아, 동남부 아시아 지역 등은 발생 빈도가 매우 높은 지역으로 알려져 있다.¹

이러한 자궁경부암과 그 전암병변인 자궁경부 상피 내 이형성증은 인유두종바이러스 (human papillomavirus, HPV) 감염이 주요 원인이다. 주로 성적 접촉에 의해 전파되며 14세에서 60세 여성의 HPV 유병률은 약 25~30%에 이른다.² HPV 유병률은 지역마다 차이가 있고 같은 국가 내에서도 농촌과 도시간

에도 차이가 있다.^{3,4} 이런 HPV 감염은 과거의 천연두 (variola) 바이러스보다 흔하고, 자궁경부암의 발생과 관련이 크기 때문에 HPV 감염의 근절을 위한 노력은 매우 절실하다. 성적으로 활발한 여성의 일생동안 HPV 누적 감염빈도는 80~90%에 이르지만, 대부분의 HPV 감염은 무증상으로 80%의 경우는 약 2년 이내에 자연 소멸된다.⁵ 그러나 면역 기능이 저하된 여성이나 나이가 든 여성에서는 상대적으로 지속감염으로 존재하기 쉽다.

현재 100종류 이상의 HPV 아형이 발견되었고, 암을 유발하는 능력의 차이에 따라서 고위험군과 저위험군으로 분류한다.⁶ 생식기 감염을 일으키는 약 40여종의 HPV 아형 중 저위험군인 HPV 6, HPV 11은 생식기 사마귀를 일으키며, 고위험군 아형인 HPV 16, HPV 18 및 이들과 유사한 HPV 31, 33, 35, 52, 58, 39, 45, 59, 56, 66, 51 등은 자궁경부암과 밀접한 관계가

접수일: 2011년 8월 25일, 심사일: 2011년 10월 18일, 게재확정일: 2011년 11월 4일

주관책임자: 김태희, 우) 424-767 경기도 부천시 원미구 중 1동 1174, 순천향대학교 부천병원 산부인과

Tel: (032) 621-5380, Fax: (032) 621-5018, e-mail: heeobgy@schmc.ac.kr

있다.^{6,7} 특히, HPV 16, 18형은 지역에 따라 약간씩 다르지만, 전 세계적으로 자궁경부암의 원인 중 70%를 차지한다.⁷ 최근에 예방적 백신이 개발되어 세계적으로 이용되고 있으며, 치료적 백신이 연구 중이다. 이로 인하여 미래에는 자궁경부암의 발생률이 급격하게 감소할 것으로 기대 된다.

HPV 감염 여부를 알기 위한 방법으로는 Hybrid Capture System과 HPV deoxyribonucleic acid (DNA) chip test (Bio-medlab Co., Seoul, Korea)가 현재 널리 이용되고 있다. 이 중 HPV DNA chip test는 20여 종 이상의 다양한 유형의 HPV와 다중감염을 파악하는데 도움이 된다. 많은 HPV 아형이 자궁경부 전암병변 및 침윤성암과 연관성이 있는 것으로 알려져 있고,^{8,9} HPV에 감염된 여성 중에서 약 20~50%에서 다중감염이 보고되고 있다.¹⁰ 특히 다중감염은 비정상 세포진검사 결과를 보이는 여성에게 더 흔히 발견되는 것으로 알려져 있다.^{11,12}

HPV 감염과 자궁경부 신생물과의 관계를 대규모로 연구한 대표적인 사례는 Costa Rica의 농촌 지역에서 10,738명의 여성들을 대상으로 시행한 Guanacaste Project가 있다. 국내에서는 대구, 경북지역 여성들을 대상으로 HPV DNA 양성률을 연구한 사례가 있었으나^{13,14} 자궁경부 신생물과의 관련성은 함께 평가하지 못했다. 본 연구는 부천에 거주하면서 본 병원에 방문하여 진료를 보며 HPV DNA chip test를 시행한 환자들의 결과를 비교하여 폐경 전후의 여성들의 HPV 아형 분포와 HPV 유병률을 자궁경부 세포진 검사 및 조직검사의 결과와 비교하여 그 관련성을 알고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

2011년 1월부터 3월까지 본 병원 산부인과 외래에서 자궁경부 세포진 검사와 HPV DNA chip test를 동시에 시행한 환자 281명의 여성을 대상으로 하였다. 이 중 의무기록이 누락된 1명을 제외하여 280명을 연구대상으로 선정하였다.

2. 연구 방법

자궁경부 세포진 검사는 cytobrush를 이용한 통상적인 세포진 검사방법으로, 자궁경부내구 (endocervix)에 삽입하여 충분히 문질러 세포를 채취하였고 spatula로 자궁경부 외구와 이행대 주위를 원형으로 수회 문질러 세포를 충분히 얻을 수 있도록 한 후 검체를 thinprep pap test (Cytec, Boxborough, MA, USA) 전용 용기에 담아 외부검사를 의뢰하였다. HPV 감염 유무의 검사는 HPV DNA chip test (HPV oligonucleotide microarray test)를 시행하고자 환자의 질에 멸균된 speculum을 삽입하고 Biomedlab Company에서 공급된 키트에 포함된 팝브

러쉬를 자궁경부 내에 1~1.5 cm 삽입하고 반시계 방향으로 3회 회전시켜 샘플을 채취한 후 용액 (transport medium)이 담긴 운반용 튜브에 팝브러쉬를 넣고 외부로 검사를 의뢰하였다.

HPV DNA chip test를 이용해 고위험군 형인 HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 69의 15가지 바이러스와 저위험군 형인 HPV 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44의 7가지 바이러스를 동시에 검색할 수 있었다.

우선 대상 여성의 의무기록을 검토하여 각 환자들의 산과력과 산부인과적 질환들을 조사하였다. 산부인과적 질환은 양성 비감염성 질환, 감염성 질환, 자궁경부 상피 내 신생물, 악성 종양, 산욕기 산모, 정상여성군으로 나누어 비교하였다. 양성 비감염성 질환에는 난소 낭종, 자궁 근종, 생리 과다, 기능부전성 자궁출혈 등을 포함 시켰고, 감염성 질환에는 골반염, 질염, 자궁내막염 등을 포함시켰다.

대상 여성의 나이별로 20, 30, 40, 50, 60, 70대 이상으로 나누어 각 집단의 HPV 유병률을 구하여 비교하였다. 폐경 전후 여성군에서 HPV 검사 및 자궁경부 세포진 검사 결과를 비교하는데는 Chi-square법을 사용하였고 폐경 전 여성군에 대한 폐경 후 여성군의 교차비 (odd ratio, OR)를 구하였으며, *P* value가 0.05미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 통계프로그램 패키지는 SPSS version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결 과

본 연구에 포함된 여성의 연령의 평균값은 41.9세였고, 범위는 최저 21세에서 최고 90세까지였다.

본 연구에 포함된 여성의 나이와 산부인과적 병력을 비교해 보았다. 산부인과적 병력은 임신력, 출산력, 유산력, 생존아수, 산부인과적 질환을 포함시켰다. Table 1에서 보여주듯이 HPV 감염 여부에 따라 나이와 생존아 수는 유의한 평균치의 차이를

Table 1. Univariate comparison between the human papillomavirus (−) group and human papillomavirus (+) group

	HPV chip test		<i>P</i> value
	Negative (n = 185)	Positive (n = 95)	
Age (yrs)	44.01	37.98	0.000
Gravida	2.69	2.37	0.194
Parity	1.08	0.80	0.064
Abortion	0.98	1.02	0.786
Living baby	1.72	1.32	0.010

Statistics were analyzed by *t*-test and chi-square test. HPV: human papillomavirus

Table 2. Human papillomavirus test & gynecological disease cross tabulation

			Gynecological disease						Total
			Benign disease	Infectious Dz	CIN	Malignancy	Healthy women	Peripartum	
HPV	Negative	Count	68	12	1	2	77	25	185
		% within HPV test	36.8%	6.5%	0.5%	1.1%	41.6%	13.5%	100.0%
	High risk infection	Count	15	9	5	0	18	7	54
		% within HPV test	27.8%	16.7%	9.3%	0.0%	33.3%	13.0%	100.0%
	Low risk infection	Count	6	3	2	0	4	2	17
		% within HPV test	35.3%	17.6%	11.8%	0.0%	23.5%	11.8%	100.0%
	Other geno type	Count	9	4	0	1	3	7	24
		% within HPV test	37.5%	16.7%	0.0%	4.2%	12.5%	29.2%	100.0%
	Total	Count	98	28	8	3	102	41	280
		% within HPV test	35.0%	10.0%	2.9%	1.1%	36.4%	14.6%	100.0%

CIN: cervical intraepithelial neoplasia, HPV: human papillomavirus

Table 3. The rate of human papillomavirus infection by menopause status

			HPV		Total
			Negative	Positive*	
Menopause.status	Pre-menopause	N	132	78	210
		%	62.9%	37.1%	100.0%
	Post-menopause	N	53	17	70
		%	75.7%	24.3%	100.0%
Total		N	185	95	280
		%	66.1%	33.9%	100.0%

HPV: human papillomavirus. * $P = 0.049$, X^2 -test.

보였다. HPV 음성군과 양성군의 나이의 평균은 각각 44.01세와 37.98세였고, 생존아 수는 각각 1.72명과 1.32명이었다 (각각 $P = 0.000$, $P = 0.010$). HPV 감염 여부에 따른 산부인과적 질환력을 비교해 보면, 검사 대상군의 특성상 건강한 여성과 부인과적 양성질환을 가진 여성이 각각 36.4% (102/280)와 35.0% (98/280)로 가장 많은 비율을 차지하고 있었고, 그 뒤를 이어 출산전후기의 여성 14.6% (41/280), 감염질환 10.0% (28/280), 자궁경부 상피 내 종양 질환 2.9% (8/28), 악성질환 1.1% (3/280) 순서였다 (Table 2).

이번 연구에 포함된 여성 전체 HPV 유병률은 33.9% (95/280)이었다. 폐경 전 여성의 HPV 유병률이 37.1% (78/210)이고, 폐경 후 여성의 HPV 유병률은 24.3% (17/70)로 통계적으로 유의하게 낮았다 ($P = 0.049$). 하지만 Yatte 보정에 의한 보정시에는 유의한 차이가 소실되었다 ($P = 0.068$). 폐경 여부와 HPV 감염율과의 관련성 지표인 교차비는 0.543 (95% 신뢰구간 = 0.294~1.003)으로 폐경 후에는 폐경 전보다 HPV에 감염될 확률이 0.543배로 낮아진다는 결과가 나왔으나 신뢰구간

이 1을 포함하여 통계적으로 유의하지는 않았다 (Table 3).

HPV를 위험군에 따라 분류해서 보았을 때, 고위험군이 56.8% (54/95), 저위험군이 17.9% (17/95), 그 외의 유전자형 감염이 25.3% (24/95)으로 고위험군에 감염된 여성이 더 많았다 (Table 4).

고 찰

연구에 포함된 여성의 HPV 유병률은 33.9%로 추정된다. 세 포진 검사에서 이상이 나타난 여성은 모두 HPV에 감염되어 있었고, HPV에 감염된 여성 중 고위험군 HPV에 감염된 여성이 56.8%를 차지했다. 여러 문헌을 살펴보면, 한국 여성의 HPV 유병률은 13~15%정도로 추정된다.^{13,15} 이는 본 연구가 주민 대상 무작위 연구 (population-based randomized study)가 아니고, 산부인과적 질병에 이환되었거나 증상이 있어 산부인과 외래를 방문한 환자들이 많은 비율을 차지하는 병원 기반

Table 4. The distribution of HPV infection by risk group

		Frequency	Percent	Valid Percent
Positive	High risk infection	54	19.3	56.8
	Low risk infection	17	6.1	17.9
	Other geno type	24	8.6	25.3
	Total	95	33.9	100.0
Negative	Negative	185	66.1	
	Total	280	100.0	

연구인 한계점으로 인한 선택오차 (selection bias)로 추정된다.

우리나라 여성 13,842명을 대상으로 자궁경부 세포진 결과와 HPV 감염여부에 대하여 메타 분석을 시행한 Bae 등¹⁶⁾에 의하면, 대략적인 HPV의 유병률은 정상 세포진 결과군에서 20.4%, 저등급 세포진 결과군에서 63.2% 그리고 고등급 세포진 결과군에서 85.6%를 각각 보였다. 또한, 침윤성 자궁경부암의 환자군에서는 95.8%의 높은 HPV 유병률을 보였다. 감염된 HPV의 아형 분포를 살펴보면, 전체적으로 한국여성에게는 HPV 16형이 가장 유병률이 높았고, 고등급 이상의 세포진 결과군에서는 HPV 16형, 18형, 58형의 순서로 높은 유병률을 보였다. 이런 결과들은 본 연구에서처럼 자궁경부암과 자궁경부상피 내 이형성증이 HPV 감염과 높은 연관이 있다는 것을 다시 확인시켜 주며 이런 결과는 이미 여러 연구에 의해 알려져 있다.¹⁷⁾

이번 연구의 주요 관심인 폐경 후 여성을 살펴보면, HPV 유병률이 폐경 전 여성보다 폐경 후 여성이 유의하게 낮았고 (각각 37.1%, 24.3%), 연구에 포함된 전체 여성의 HPV 유병률보다도 낮았다 (33.9%). 이는 연령군별로 HPV 유병률을 비교한 다른 연구들에서도 비슷한 결과였다.^{13,15)} 폐경 전 여성에는 성생활이 활발한 연령인 20~30대가 포함되어 있어 HPV 감염 기회가 많아 폐경 후 여성보다 HPV 감염 유병률이 증가한다고 설명할 수 있다. 나이가 들어감에 따라 HPV 유병률은 감소하는 경향이 있다. 젊은 여성 자체가 고위험군 HPV 감염의 중요한 위험인자이며, HPV 유병률은 10대 후반과 청소년기에 최고를 이루어 나이가 들어감에 따라 감소한다고 한다.¹⁸⁾ 이 기전은 정확히 밝혀진 바는 없으나, 세포 매개성 면역의 취득에 기인한 것이라고 이해되고 있다.

결론적으로 본 연구가 경인지역의 폐경 후 여성을 대변할 수 있는 검진 목적의 표본집단이 아니고, 여러 산부인과적 질환들을 주스로 진료된 환자들 많이 포함되어 있으며 연구에 포함된 여성의 수가 적다는 한계점이 있다. 하지만 폐경 여성에게서 HPV 감염 여부는 자궁경부암이나 자궁경부상피 내 암종과 관계가 폐경 전 여성에 비하여 깊을 것으로 생각된다. HPV는 20~30세에 감염되었다고 하더라도 대부분은 인체의

면역체계에 의하여 제거된다. 평균 감염기간은 9개월 정도이며, 1년 6개월 후에는 90% 환자에서 특별한 치료 없이도 자연 소실되기 마련이다. 그러나 지속적인 고위험 HPV 감염은 자궁경부암으로의 진행 가능성이 매우 높아 정상 여성 보다 자궁경부암 전단계인 자궁경부상피 내 이형성증이 발생할 확률이 100배 이상으로 추정된다.¹⁹⁾ 40~50대 이후 즉 폐경기 여성의 HPV 감염은 지속적인 감염과 기존 감염의 재활성화일 가능성이 높기 때문에 이 시기에 발견되는 HPV 검출은 더욱 세밀한 추적검사를 요하고 중요하다. 이번 연구를 바탕으로 폐경 여성에게서의 HPV 감염 유병률의 중요성을 생각해 볼 수 있었다. 하지만 이번 연구에 포함된 여성의 수가 적었고, 이로 인하여 통계적으로 유의한 결과를 많이 얻어내지 못하였다. 이번 연구를 기초로 향후 더 많은 경인지역 폐경 후 여성을 면밀히 추적 관찰하여, 전향적 연구를 통한 역학적인 연구가 더 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. World Health Organization. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva: World Health Organization, 2007. [cited by 2011 Aug 1]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf.
2. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007; 297: 813-9.
3. Pham TH, Nguyen TH, Herrero R, Vaccarella S, Smith JS, Nguyen Thuy TT, et al. Human papillomavirus infection among women in South and North Vietnam. Int J Cancer 2003; 104: 213-20.
4. 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.
5. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 2006; 24 Suppl 1: S16-22.
6. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324: 17-27.
7. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. Vaccine 2006; 24 Suppl 3: S3,26-34.

8. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
9. 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.
10. Liaw KL, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, Wacholder S, Manos MM, et al. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *J Infect Dis* 2001; 183: 8-15.
11. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999; 3: i-iv, 1-196.
12. Park HB, Suh YH, Park CH. Clinical efficacy of cervicography in patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) on cervical cytology. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 46: 362-77.
13. Shin HR, Lee DH, Herrero R, Smith JS, Vaccarella S, Hong SH, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. *Int J Cancer* 2003; 103: 413-21.
14. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 464-74.
15. Joo WD, Kim SH, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in Korean women : risks of abnormal pap smear and cervical neoplasia. *Korean J Gynecol Oncol Colposc* 2004; 15: 309-16.
16. Bae JH, Lee SJ, Kim CJ, Hur SY, Park YG, Lee WC, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution in Korean women : a meta-analysis. *J Microbiol Biotechnol* 2008; 18: 788-94.
17. Bratti MC, Rodriguez AC, Schiffman M, Hildesheim A, Morales J, Alfaro M, et al. Description of a seven-year prospective study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia among 10,000 women in Guanacaste, Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 15: 75-89.
18. Grinsztejn B, Veloso VG, Levi JE, Velasque L, Luz PM, Friedman RK, et al. Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 72-80.
19. Kim YT. Natural history of HPV and carcinogenesis of cervical cancer. *Korean J Obstet Gynecol* 2007; 50: 711-20.

= 국문초록 =

연구목적: 부천 지역에 거주하는 폐경 전후의 여성들의 HPV 아형 분포와 HPV 유병률을 자궁경부 세포진 검사 및 조직검사의 결과와 비교하여 그 관련성을 알고자 하였다.

연구재료 및 방법: 2011년 1월부터 3월까지 본 병원 산부인과 외래에서 자궁경부 세포진 검사 (thinprep pap test)와 HPV DNA chip test를 동시에 시행한 환자 280명의 여성 (연령의 평균값은 41.9세, 범위 21~90세)을 대상으로 하였다.

결 과: 이번 연구에 포함된 여성 전체 HPV 유병률은 33.9% (95/280)이었다. 폐경 후 여성의 HPV 유병률은 24.3% (17/70)로 폐경 전 여성 (37.1%)에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았다 ($P = 0.049$).

결 론: 부천 지역에 거주하는 폐경 후 여성의 HPV 유병률은 24.3%로 추산된다. 폐경 전 여성과 비교해서는 낮은 유병률이지만 HPV 감염 자체가 폐경 여성에게서는 자궁경부암이나 자궁경부 상피 내 암종을 유발할 가능성이 크기 때문에 중요하다. 이번 연구를 기초로 향후 더 많은 폐경 후 여성을 면밀히 추적 관찰하며, 전향적 연구를 통한 역학적인 연구가 더 이루어져야 할 것으로 생각된다.

중심단어: 인유두종바이러스, 폐경, 폐경기, 유병률, 여성