

자궁 경부 Human Papillomavirus DNA Chip 검사의 분석

정주현 · 조현이¹ · 김나래¹
정동해¹ · 박상희¹ · 하승연¹

가천의과대학 의학전문대학원 병리학교실
가천의대 길병원 병리과

접 수 : 2009년 7월 15일
게재승인 : 2010년 1월 6일

책임저자 : 하 승 연
우 405-760 인천광역시 남동구 구월동 1198
가천의대 길병원 병리과
전화: 032-460-3073
Fax: 032-460-3073
E-mail: syha@gilhospital.com

The Analysis and Clinical Usefulness of HPV DNA Chip Test in the Uterine Cervix

Joo hyeon Jeong · Hyun Yee Cho¹ · Na Rae Kim¹ · Dong Hae Chung¹
Sanghui Park¹ · Seung Yeon Ha¹

Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Gachon University; ¹Department of Pathology, Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea

Background : The genotypes of human papillomavirus (HPV) are important in carcinogenesis in uterine cervical cancer and may be different in geographic distribution. **Methods :** In 2,086 women, we analyzed the prevalence of HPV and HPV genotypes in uterine cervix by HPV-DNA chip test (n = 2,086), cytology (PAP smear, n = 1997) and biopsy (n = 546). **Results :** Of the 2,086 cases, 1,019 cases (48.8%) were HPV-positive and 1,067 cases (51.2%) were negative for HPV. Single infection occurred most commonly (72.1% of women). HPV genotypes in the high-risk and low-risk groups, respectively were HPV-16/-58/-18/-52/-53 and HPV-70/-6/-11. The detection rates of HPV-70 in subjects older than 50 years increased significantly (p < 0.05). Infection in high risk subjects was detected in high grade lesions compared with infection in low risk subjects (p < 0.05). **Conclusions :** HPV-16/-58/-18/-52/-53/-70/-6/-11 genotypes were common in the patient group similar to findings in East Asia. HPV-70 infection is predominant in those older than 40 years.

Key Words : Human papillomavirus; Oligonucleotide array sequence analysis; Cytology; Cervix uteri

자궁경부암은 전 세계적으로 여성에게서 두 번째로 많이 발생하는 암으로써 2008년도 중앙암등록본부 암등록자료에 따르면 우리나라 여성에서 유방암, 방폐샘암, 위암, 대장암, 폐암에 이어 여섯 번째로 발생하고 있다.¹ 자궁경부암의 발생의 주요한 원인은 인유두종바이러스(human papillomavirus, HPV)로 99.7%의 높은 연관성을 보이고 있다.² 현재까지 밝혀진 인유두종바이러스의 아형은 100가지 이상으로 알려져 있으며 자궁경부암과 관련된 인유두종바이러스는 크게 고위험군(high-risk group)과 저위험군(low-risk group)으로 분류한다. 고위험군 중 HPV-16, 18은 세계적으로 높은 빈도의 감염을 보이고, 그 이외의 바이러스 아형은 각 지역마다 차이를 보이고 있다. 예를 들어 라틴 아메리카에서는 HPV-33이,³ 중국, 한국, 일본을 포함한 동아시아 지역에서는 HPV-58, HPV-52의 빈도가 높다.⁴

본 연구에서는 HPV 아형빈도와 세포와 조직검사로 확진된 각 아형의 진단율을 조사하고, 유병률이 높은 바이러스 아형을 다른 지역의 연구와 비교해 보고자 하였다.

재료 및 방법

연구 대상

2005년 6월부터 2007년 7월까지 가천의대 길병원을 방문하여 인유두종바이러스 검사(HPV chip test)와 자궁경부질세포검사(PAP)를 시행한 여성 2,086명을 대상으로 하였다. 2,086명 중 546명에서 조직검사를 시행하였다. 연령은 14세에서 86세까지 분포하였으며, 평균 연령은 43.4세였다.

연구 방법

총 2,086명의 여성의 자궁경부에서 cytobrush를 이용하여 세포를 채취하였다. Brush에서 세포를 떼어낸 후 1.5 mL 튜브에 넣어 원심 분리기에서 8,000 rpm으로 5분간 원심분리하여 pellet을 침전시킨 후 상층액을 제거하였다. 1 × washing buffer 1 mL를 넣고 혼합하여 다시 8,000 rpm에서 5분간 원심분리하여

세척하였다. DNA extraction buffer와 proteinase K를 넣어 56°C 수조에서 3시간 반응시킨 후 90-100°C에서 약 20-30분간 가열하고, 14,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 상층액을 DNA 검사에 사용하였다. HPV 검사는 Mygene Assay (Mygene Co., Seoul, Korea)를 이용하였으며, 그 아형은 24종으로 저위험군 8종(HPV-6/-11/-34/-40/-42/-43/-44/-70)과 고위험군 16종(HPV-16/-18/-31/-33/-35/-39/-45/-51/-52/-53/-54/-56/-58/-59/-66/-68)으로 구성되어 있다. 24종의 인유두종바이러스의 염기서열 중 바이러스 캡시드 발현 영역 중 GP 프라이머 계열을 이용하여 증폭한 유전자를 30 bp 크기로 24종 인유두종바이러스 각각에 특이적인 염기서열을 선정하였다. 검사 키트인 MyHPV Chip Kit는 nested polymerase chain reaction (nested PCR)법을 이용하였고 1st PCR은 450 bp를 유효밴드로 정하고, 2nd PCR 후에 2% 아가로스겔로 전기영동하였다. 전기영동 후 PCR 산물을 하이브리드 형성 완충액과 함께 3시간 동안 슬라이드 well에 분주하고, 하이브리드시켰다. 하이브리드 시킨 슬라이드를 수세한 후 말리고 스캐닝하였다. 스캐닝 작업을 통해 각각의 저위험군과 고위험군을 포함하는 24종의 HPV 특이염기서열이 부착되어 있는 올리고핵산염칩(oligonucleotide chip)에 반응하는 바이러스 아형을 확인하였다. 추적 조사한 환자의 자궁경부세포검사와 조직검사를 검토하였다.

통계학적 분석

통계분석은 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며 실험결과에 따른 HPV아형 및 세포검사와 조직검사와의 연관성은 chi-square test 및 Kruskal-Wallis test 검정으로 분석하였으며, p값이 0.05 이하인 경우에 한하여 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

인유두종바이러스 감염 빈도 분포

2005년 6월부터 2007년 7월까지 가천의대 길병원에서 HPV chip test를 시행한 여성은 총 2,086명이었다. 그 중 1,019명(48.8%)이 HPV 감염에 양성하였고, 1,067명(51.2%)이 음성이었다. 양성인 1,019명의 표본에서 아형이 분류된 경우는 832예(81.6%)이고, 나머지 187예(18.4%)는 기타(미분류형)에 속하였다. 바이러스 감염 양성에서 단일 감염이 600예(72.1%)로 가장 많았으며, 이중 감염이 177예(21.3%), 삼중 감염이 43예(5.2%), 사중 감염이 7예(0.8%), 오중 감염이 5예(0.6%)이었다. 기타를 제외한 24종의 HPV 아형 중 하나 또는 그 이상 감염된 832예의 표본을 분석하였다. 단일감염이 복합감염보다 고빈도의 감염률을 보였고, 단일감염에서는 HPV-16 감염이 166

예(27.7%), HPV-58 감염이 63예(10.5%), HPV-18 감염이 58예(9.7%), HPV-52, -53 감염이 각각 44예(7.3%), HPV-70 감염이 41예(6.8%)의 순으로 조사되었다(Table 1).

복합감염 중에서는 HPV-16, -18에 의한 이중감염이 복합감염 전체 중 16예(6.9%)로 가장 높았으며, HPV-16, -58 이중감염과 HPV-58, -70 이중감염이 10예(4.3%)로 두 번째로 높은 빈도의 감염을 보였다. 복합 감염의 아형을 포함한 총 1,136예 중 고위험군 감염은 987예이고, HPV-16이 277예(28.1%)로 가장 높은 빈도로 감염되었다. HPV-58이 130예(13.2%)로 두 번째, HPV-18이 103예(10.4%)로 세 번째로 높은 감염 빈도를 나타내었다. 그 외 고위험군에서 HPV-53, -31, -52의 순서로 감염빈도가 높았다. 저위험군 감염은 149예로 HPV-70 감염이 80예(53.7%)로 가장 높은 빈도의 감염을 보였고, HPV-6 감염이 29예(19.5%), HPV-11 감염이 19예(12.8%)의 순서를 보였다.

연령별로 살펴보면, 29세 이하는 205예로 이 중 108예(52.6%)에서 HPV 감염이 있었고, 87예에서 아형이 분류되었으며 21예는 기타로 분류되었다. 호발 빈도는 단일감염으로는 HPV-16이 아형이 분류된 87예 중에서 18예(20.7%), -53이 6예(6.9%), -52이 5예(5.7%), -58이 5예(5.7%), -18이 4예(4.6%)의 순서로 나타났다. 30대는 619예로 292예(35.4%)에서 HPV 양성이었고, 243예에서 아형을 알 수 있었다. 아형이 검출된 예 중에서 HPV-16, -18, -58, -53 감염이 차례로 46예(18.9%), 21예(8.6%), 17예(7.0%), 14예(5.8%)로 나타났다. 40대는 749예 중 350예(46.7%)에서 감염이 있었고, 이 중 290예에서 아형을 알 수 있었다. 아형이 밝혀진 예 중에서 HPV-16, -58, -52, -18 감염이 각각 57예(19.7%), 22예(7.6%), 19예(6.6%), 17예(5.9%)의 순서를 보였다. 50대 이상에서는 513예 중 269예(52.4%) 감염이 있었으며, 212예에서 아형을 알 수 있었다. HPV-16, -58, -70,

Table 1. Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in HPV-positive cases of single infection

HPV type	No. (%) (n = 600)
High-risk type	
HPV-16	166 (27.7)
HPV-58	63 (10.5)
HPV-18	58 (9.7)
HPV-52	44 (7.3)
HPV-53	44 (7.3)
HPV-31	27 (4.5)
HPV-33	26 (4.3)
HPV-56	22 (3.7)
HPV-68	19 (3.2)
HPV-66	17 (2.8)
Low-risk type	
HPV-70	41 (6.8)
HPV-6	15 (2.5)
HPV-11	9 (1.5)
HPV-40	1 (0.2)
HPV-42	1 (0.2)

Table 2. Incidences of human papillomavirus genotypes according to the age group

Age	HPV-16 (%)	HPV-58 (%)	HPV-18 (%)	HPV-52 (%)	HPV-53 (%)	HPV-70 (%)	Total
≤ 29	18 (20.7)	5 (5.7)	4 (4.1)	5 (5.7)	6 (6.9)	1 (1.1)	87
30-39	46 (18.9)	17 (7.0)	21 (8.6)	11 (4.5)	14 (5.8)	9 (3.7)	243
40-49	57 (19.7)	22 (7.6)	17 (5.9)	19 (7.8)	19 (7.8)	13 (4.5)	290
≥ 50	45 (21.2)	19 (9.0)	16 (7.5)	11 (5.2)	11 (5.2)	18 (8.5)	212

HPV, human papillomavirus.

Table 3. The result of cytology according to age group in human papillomavirus positive cases

Age group	Normal	Benign	ASCUS	LSIL	HSIL	SCC	Total
≤ 29	22	22	24	21	15	1	105
30-39	52	55	69	59	40	5	280
40-49	60	67	77	63	48	11	326
≥ 50	23	50	76	32	46	31	258
Total (%)	157 (16.2)	194 (20.0)	246 (25.4)	175 (18.1)	149 (15.4)	48 (5.0)	969

ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL, low grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion; SCC, squamous cell carcinoma.

-18 감염이 45예(21.2%), 19예(9.0%), 18예(8.5%), 16예(7.5%)의 빈도를 보였다(Table 2). 50대 이상에서 고빈도를 보인 저위험군인 HPV-70은 단일감염에서 다른 연령에 비해서 유의하게 높은 감염률을 나타내었다(p<0.05).

기타로 분류된 경우는 1,019예 중 187예(18.3%)였으며, 20대 이하에서 21예(11.2%), 30대에서 49예(26.2%), 40대는 60예(32.1%), 50대 이상에서 57예(30.5%)의 감염 빈도를 보였다. 기타에 속한 감염은 연령이 높아질수록 그 비율이 증가하고 있는 양상이며, 특히 40대 이상에서 40대 이하보다 미분류 아형에 의한 감염이 의미 있게 높았다(p<0.05).

자궁경부 세포검사에 따른 HPV 감염빈도

HPV에 양성인 1,019예 중 세포검사를 시행하지 않은 50예를 제외한 969예를 분석하였다. 세포검사의 결과는 미확정 비정형 편평세포(atypical squamous cell of undetermined significance, ASCUS) 246예(25.4%), 양성병변(benign) 194예(20.0%), 저등급 편평상피내병변(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 175예(18.1%), 고등급 편평상피내병변(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 149예(15.4%) 순이었다(Table 3).

가장 고빈도로 발견된 HPV-16의 단일감염의 경우 HSIL 41예(24.7%), 양성병변 37예(22.3%), ASCUS 30예(18.1%)로 관찰되었으며, 두 번째 고빈도인 HPV-58 단일감염에서는 양성병변 18예(28.6%), LSIL 11예(17.5%)로 각각 관찰되었다. HPV-18 단일감염에서는 ASCUS가 13예(22.4%), 양성병변이 11예

Table 4. The evaluation of PAP smear for high incidence human papillomavirus genotypes

	HPV-16 (%)	HPV-58 (%)	HPV-18 (%)
Normal	16 (9.6)	9 (14.2)	10 (17.2)
Benign	37 (22.3)	18 (28.6)	11 (19.0)
ASCUS	30 (18.1)	12 (19.0)	13 (22.4)
LSIL	16 (9.6)	11 (17.5)	9 (15.5)
HSIL	41 (24.7)	8 (12.7)	2 (3.4)
SCC	11 (6.6)	1 (1.6)	7 (12.1)
AC	7 (4.2)	1 (1.6)	3 (5.1)
Missing case	8 (4.8)	3 (4.8)	5 (8.6)
Total	166	63	58

HPV, human papillomavirus; ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL, low grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion; SCC, squamous cell carcinoma; AC, adenocarcinoma.

(19.0%), 정상소견이 10예(17.2%)로 관찰되었다. HPV-16 감염인 경우 HPV-58, -18 감염에 비해서 HSIL 이상의 세포변화가 유의하게 높게 관찰되었다(p<0.05) (Table 4).

단일감염에서 고위험군과 저위험군에 의한 감염은 각각 459예, 141예였다. 고위험군 감염에서는 ASCUS 94예(20.5%), 양성병변 82예(17.9%), HSIL 80예(17.4%)의 순이었고 정상소견이 61예(13.3%)이었다. 저위험군에 의한 감염에서는 양성병변 32예(22.7%), LSIL 28예(19.9%), ASCUS 27예(19.1%), 정상소견이 27예(19.1%), HSIL 6예(4.3%)의 순서로 나타났다. 고위험군에 의해 감염된 경우 HSIL 이상의 세포변화가 저위험군에 의한 경우보다 유의하게 높게 관찰되었다(p<0.05). 다중감염 232예에서는 ASCUS가 60예(25.8%), HSIL 43예(18.5%), LSIL 38예(16.3%) 순으로 관찰되었다.

연령을 기준으로 20대 이하, 30대, 40대, 50대 이상으로 분류하여 보았을 때 내림차순으로 고위험군에서는 HPV-16, -58, -31, 저위험군은 -70, -6, -11이 다른 아형에 비해 많이 관찰되었다. 50대 이상에서 편평세포암종(squamous cell carcinoma)이 40대 이하에 비해서 높게 나타났고 이는 통계학적으로 유의하였다(p<0.05). 특히 저위험군의 HPV-70의 경우 전 연령에서 41예가 발견되었고, 그 중 18예가 50대 이상에서 발견되었으며 세 번째로 흔한 아형이었다. 이 18예의 세포검사서서 LSIL이 6예(33.3%), 정상 및 양성소견이 6예(33.3%), ASCUS가 5예(27.7%), HSIL 이상이 1예(5.5%)를 보였다. 40대 이하에서 HPV-70 감염은 23예로 정상 및 양성소견이 15예(65.2%), AS-

Table 5. Diagnosis of PAP smear for human papillomavirus-70 infection

Age group	Cytology					Total (%)
	Normal	Benign	ASCUS	LSIL	HSIL	
≤ 29	0	0	1	0	0	1 (2.4)
30-39	4	3	1	1	0	9 (22.0)
40-49	5	3	2	1	2	13 (31.7)
≥ 50	3	3	5	6	1	18 (43.9)
Total (%)	12 (29.3)	9 (22.0)	9 (22.0)	8 (20.0)	3 (7.3)	41(100)

ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL, low grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion.

CUS가 4예(17.4%), LSIL이 2예(8.6%), HSIL 이상이 2예(8.6%)로 조사되었다(Table 5).

기타의 경우 세포검사가 시행되지 않은 9예를 제외한 178예를 분류하면 양성병변 48예(27.0%), 정상 42예(23.7%), ASCUS 36예(20.2%), LSIL 32예(17.9%), HSIL 20예(11.2%)순이었다.

조직검사에 따른 HPV 감염빈도

조직검사를 시행한 환자는 총 546예이었다. 조직검사의 결과는 만성자궁경관염(chronic cervicitis) 및 양성질환이 251예(38.8%), 경도 이형성증(cervical intraepithelial neoplasia [CIN I])이 118예(18.3%), 고등급 편평상피내병변인 중등도(CIN II) 이형성증이 64예(9.9%), 고도 이형성증(CIN III)이 62예(9.6%), 침윤성 편평세포암종(invasive squamous cell carcinoma)이 42예(6.2%) 순서로 관찰되었다. 선암종을 포함한 기타가 9예(1.4%)이었다.

HPV 양성인 경우 총 1,019예 중에서 430예가 조직 검사를 시행하였고, 그 중 CIN I 이상의 조직 진단은 270예로 62.8%를 차지하였다. HPV 음성에서 시행된 116예의 조직검사 결과는 CIN I 이상의 조직 진단이 25예로 21.6%를 차지하였다.

감염률이 제일 높았던 HPV-16 단독감염의 경우 78예에서 조직검사를 시행하였고, CIN II와 III의 이형성증이 각각 14예(18%) 22예(28.2%)이었고, 편평세포암종 18예(23.1%), 양성병변이 13예(16.7%)로 관찰되었다. 두 번째로 고빈도 감염인 HPV-58은 22예에서 조직검사를 시행하였으며, 만성자궁경관염이 11예(50%)로 가장 많이 관찰되었고, CIN I은 4예(18.2%)이었다. CIN II는 3예로(13.6%) 관찰되었다(Table 6).

HPV 고위험군과 저위험군을 나누어 비교하여 볼 때, 고위험군 감염은 285예, 저위험군 감염은 38예에서 조직검사가 시행되었다. 고위험군 감염에서는 만성자궁경관염이 92예(32.1%), CIN I이 42예(14.7%), CIN II 40예(14.0%)로 나타났으며, CIN I 이상의 조직 검사 소견이 193예(67.7%)로 나타났다. 저위험군 감염에서는 만성자궁경관염이 21예(55.3%)로 가장 많이 나타났

Table 6. The evaluation of histologic findings according to high incidence human papillomavirus types

Diagnosis HPV	Benign	CIN I	CIN II	CIN III	SCC	Adeno-carcinoma	Total
HPV-16	13	11	14	22	18	5	83
HPV-58	11	4	3	2	2	0	22
HPV-18	6	6	3	2	8	2	27
HPV-70	8	0	2	0	0	0	10

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus; SCC, squamous cell carcinoma.

고, CIN I 이상의 조직 검사 소견이 17예(44.7%)로 나타났다. CIN II와 III의 변화는 고위험군에서 53%, 저위험군 10.5%로 고위험군 감염이 저위험군 감염에 비해 유의하게 높게 나타났다($p < 0.05$).

HPV 검사에서 양성 430예 중 조직검사에서 공동세포성 비정형(koilocytotic atypia)이 226예(52.6%)에서 관찰되었고, 204예(47.4%)는 나타나지 않았다. HPV 검사에서 음성은 116예로 이 중 97예(83.6%)의 조직검사에서 감염 음성을 나타냈으며 19예(16.4%)에서 공동세포성 비정형이 관찰되었다. 위의 결과를 바탕으로 조직검사의 민감도는 52.6%, 특이도는 84.4%이었다.

고찰

자궁경부암은 집단 선별 과정을 통해서 조기발견이 가능한 질환이다. 가장 널리 알려진 자궁경부암의 원인은 HPV이며, 최근에는 선별검사로 사용되는 자궁경부 세포질검사와 함께 HPV를 검출하는 방법을 함께 사용하고 있다.

현재까지 알려진 HPV는 100가지 이상이며, 지금까지 연구를 통해 40여가지가 생식기 감염과 연관되어 있음이 밝혀졌고, 이 중 20여가지 아형이 자궁경부암 환자에게서 분리되었다.⁵ 대부분의 HPV 감염은 일시적이며 환자의 90% 이상에서 면역체계에 의해 제거된다. 지속적으로 감염이 유지되어 자궁경부암으로 진행되는 데 관련된 위험인자로는 흡연, 다산력, 성전파성질환의 존재, 피임약 복용, 낮은 교육수준과 낮은 재정상태 등이 있다.^{6,7} HPV는 그 위험도에 따라 두 가지로 분류한다. 주로 생식기 부위에 사마귀(genital wart)를 형성하는 저위험군과 HSIL과 관련 있는 고위험군이 있다. 고위험군 바이러스 아형은 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82이고, 이 중 HPV-16, 18이 각각 43.9-72.4%, 15%로 전세계적으로 자궁경부암에서 가장 많이 발견되었다.⁸ 저위험군 바이러스 아형에는 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81이 있다.

세계적으로 가장 많은 감염을 보이는 아형은 HPV-16, 18, 45, 31, 33 이지만 지역마다 차이를 보인다.⁶ 예를 들어 우간다에서는 HPV-16/-18/-31이 많은 감염률을 나타내고, 그 외에도 HPV-

35/-39/-44/-45의 순으로 높은 감염률을 보이고 있고,⁹ 멕시코에서는 고위험군의 HPV-16/-31/-18/-35/-52 순의 감염 빈도를 보였다.¹⁰ 중북부 아메리카에서는 HPV-39, -59가 흔한 아형으로 보고되고 있다.^{11,12} 아시아에서도 지역에 따라 서로 다른 아형의 감염이 보고되고 있는데, 중국, 홍콩, 대만, 한국, 일본을 포함하는 동아시아 지역은 HPV-16, 18 외에 HPV-58, 52, 33이 고빈도로 나타나며, 동남아시아 지역은 HPV-45, 52, 58이, 남중앙 아시아는 HPV-45, 33, 35가 고빈도 감염을 보인다.¹³ 우리나라에서 발표된 자료에 의하면 대구 지역의 병원에 방문하여 시행한 자궁경부세포검사서 미확정 비정형 편평세포 이상의 결과가 나온 여성을 대상으로 하여 HPV-16, -58, -18, -33, -53, -31 순의 감염빈도를 보고하였고,¹⁴ 부산 지역의 병원의 Choi 등¹⁵도 바이러스 감염에서 HPV-16, -58, -52, -35, -56, -51, -18로 보고하였다. 또한 부산에 위치한 병원에 방문한 여성을 대상으로 한 Park 등¹⁶은 자궁경부 병변의 정도에 관계없이 HPV-16, -58, -18, -35, -52 순의 감염빈도를 보고하였다. 본 연구에서는 HPV-16, -58, -18, -52, -53, -70의 순으로 감염빈도가 조사되어 고빈도로 감염을 보이는 HPV-16, 58의 순서는 동일하지만 그 외 아형에서는 차이를 보임을 알 수 있으며, 전반적으로 아시아 지역 중에서는 동아시아 지역과 비슷하지만 미국이나 아프리카와는 다를 수 있다. 위의 연구에서 그 지역에 거주하는 여성이 대상인원의 다수를 차지하였을 것이라는 가정하에 우리나라 내에서도 HPV-16/-58이 가장 많음을 알 수 있고, 그 외 일부 아형은 다를 수도 있을 것이라 의심해 볼 수 있으나, 아직 발표된 연구가 많지 않아 이 부분에 대한 많은 연구가 필요하고 생각한다.

연령대 별로 분류하였을 때 29세 이하, 30대, 40대, 그리고 50대 이상 HPV 감염률은 40-50%로 큰 차이를 보이지 않았으나 나이가 많을수록 HPV 양성 환자 중에서 고등급 상피세포병변이 증가함을 알 수 있었다. 바이러스 아형은 모든 연령대에서 HPV-16이 가장 높은 감염률을 보였고, 20대 이하에서는 HPV-53, -52, 그리고 -58, 30대에서는 HPV-18, -58, 그리고 -53, 40대에서는 HPV-58, -52, 그리고 -18, 50대에서는 HPV-58, -70, 그리고 -18이 차례로 고빈도의 감염률을 보인 점으로 보아 연령대 별로 감염되는 아형에는 큰 차이가 없었으나 50대 이상에서 수는 많지 않았지만 저위험군인 HPV-70의 감염률과 미분류 아형에 의한 감염률이 다른 연령에 비해 의미 있게 높았다는 점은 연령이 증가함에 따라 특히 고 연령에서 다른 연령대에 비해 다양한 아형에 의한 감염이 증가한다고 생각해 볼 수 있다. 세포검사에서도 모든 연령대에서 많이 발견되는 아형이 비슷함에도 50대 이상에서는 편평세포암종의 진단이 다른 연령대에서 비해서 높게 나타난 것으로 미루어 보았을 때, 동일한 아형의 감염에서 연령대에 따라 다른 세포변화를 나타내는 경우와 시간 경과에 따른 세포변성의 진행 두 가지를 생각해 볼 수 있다.

본 연구에서 고위험군에 의한 감염의 세포검사는 ASCUS 20.5%, 양성병변 17.9%, HSIL 17.4% 순으로 조사되었고, 저

위험군에 의한 감염에서는 ASCUS 31.2%, 양성병변 22.6%, LSIL 19.8% 순으로 나타났다. 고위험군 감염에서 HSIL 이상의 감염이 저위험군 감염에 의한 경우보다 유의하게 높게 나타난 점이 Wui 등¹⁴과 Choi 등¹⁵ 그리고 Bao 등¹³의 연구와 비슷한 결과를 보였으나, 본 연구는 각 바이러스 아형에서 조사되는 세포검사를 조사한 것이고, Wui 등¹⁴의 연구, Choi 등¹⁵의 연구는 세포검사의 결과 중 ASCUS에서 검출되는 바이러스 아형을 조사한 것에서 차이가 있다 할 수 있다.

또한 이번 연구를 통해 저위험군 아형인 HPV-70이 50대 이상에서 고빈도 감염이 발견되었고, 특히 50대 이상에서 HPV-70이 양성인 환자의 세포검사서 HSIL이 7.3%의 비율로 나타났다. Wui 등¹⁴의 보고에 의하면 조직 상피 내 병변 119예 중 4예가 HPV 70이 검출되었고 고등급 상피 내 병변 여부는 언급되어있지 않으나 5번째로 많은 빈도를 보였다. 부산지역에서 조사한 Hong 등¹⁷은 HPV 70이 15.6%로 가장 빈번하게 발견되었으며 이 중 자궁세포검사서 1예만이 ASCUS로 보고하였다. Kim⁶, Choi 등¹⁵, Park 등¹⁶의 보고에는 HPV-70 아형의 검사를 시행하지 않아 빈도는 알 수 없었다. Clifford 등¹⁸은 HPV-70 양성 빈도는 매우 낮아 아시아 지역에서 중국 14.3%, 일본 0.7%, 태일란드 0.5%, 멕시코 1.4%이며 유럽, 북미 및 호주에서는 보고되어 있지 않다고 하였다. 하지만 위의 언급한 보고에 따르면 중국 같은 아시아 지역에서 감염률이 높게 나타나며 국내에서도 15.6%로 보고한 것을 볼 때 유럽, 북미 보다 국내에도 감염이 높을 것으로 추정된다. 현재 HPV-70은 저위험군에 속하여 생식기 부위 사마귀를 나타낸다고 알려져 있으나, 이번 조사에서 고위험군의 세포변화를 보인 것으로 보아 향후 HPV-70 감염에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 특히 40대 이상에서 HPV-70 감염이 나타나면 정기적인 추적 관찰을 통한 관리를 해야 할 것으로 생각된다.

조직검사서 확진된 예 중에서 HPV 양성이나 조직의 변화가 없었던 예는 총 430예 중 160예(37.2%)에 해당되었다. 각 유형별 단독 감염으로 보았을 때 HPV-16이 83예 중 13예(16.7%), -70이 10예 중 8예(80%), -58이 22예 중 11예(50%)로 나타났다. 이는 HPV의 빈도수가 많은 것과 비례하여 조직에서의 음성률도 높은 결과를 보이고 있으나 -70인 경우에는 정상이나 양성병변을 보이는 것이 80%로 많음을 알 수 있었다. HPV 음성인 116예 중 저등급 편평상피내병변 이상의 진단을 받은 예는 21예(18.1%)로 HPV 검사 한가지로만 자궁암검사의 스크린 검사로 시행될 경우 자궁경부 이형성이 발견되지 않을 수 있으므로 세포검사와 같이 병행되어야 함을 알 수 있었다. 고위험군 감염 중 HPV-16이 고등급 편평상피내병변 이상의 소견을 보이는 예가 40예로 -16이 감염된 경우 51.3%의 높은 비율로 조직의 변화를 나타내는 것을 알 수 있어서 다른 아형에 비해 조직의 변화를 촉진 시킬 수 있는 인자일 것이라 생각된다. 조직검사의 민감도는 52.6%, 특이도는 84.4%이었다.

본 연구를 진행하면서 몇 가지 고려하여야 할 점은 다음과 같

았다. 첫째, 자궁경부암이 10년 이상의 기간을 두고 서서히 세포 변화가 진행되는 질환이라는 것을 고려했을 때 일시적인 검사로는 세포변화나 그 진행상황을 파악하는데 어려움이 있었다. 고위험군 감염임에도 세포검사서서 ASCUS나 양성병변이 높은 비율로 나타나고, 조직검사에서도 만성 자궁경부암이 가장 많은 부분을 차지한 것은 생검이 부적절하게 되었을 수도 있지만, 자궁경부암의 긴 진행과정 중 초기 과정이 조사되었을 가능성이 있으며, 따라서 계속 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 둘째, HPV 음성이라 할지라도 세포검사와 조직검사서서 정도 이형성증 이상의 병변이 관찰된 경우가 17.5%로 HPV 단독검사보다는 세포검사나 조직검사를 병행하여야 함을 알 수 있었다. 셋째, 우리나라 지역에 따른 유형의 차이점 등을 알아보고자 할 때, 각 지역의 의료기관에서 검사를 실시한 경우 대부분 그 지역 거주자라 할 수 있지만 일부 타지역 거주자가 포함될 수 있다. 본 연구에서도 이 점을 고려할 때 100% 인천지역을 대표하는 결과라 단정지을 수 없다는 것이 한계점으로 생각되었다. 마지막으로 기타에 의한 감염은 18.3%로 적지 않다는 것을 알 수 있다. 기타 아형에 의한 감염 환자 중 세포검사서서 ASCUS 이상의 병변이 발견된 예는 88예(49.3%)이고 HSIL은 20예(11.2%)이다. 이러한 결과로 미루어 보았을 때, 아직 분류가 되지 않은 아형에서도 더 많은 연구가 필요함을 알 수 있었다.

참고문헌

1. Incidence rates of cancer [Internet]. Goyang: National Cancer Information Center; c2008 [cited 2008 Nov 13]. Available from: <http://www.cancer.go.kr/cms/statics/incidence/index.html>.
2. Bosch FX, Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002; 89: 183-90.
3. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000; 19: 1-5.
4. Huang S, Afonina I, Miller BA, Beckmann AM. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese women. *Int J Cancer* 1997; 70: 408-11.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
6. Kim YT. Natural history of HPV and carcinogenesis of cervical cancer. *Korean J Obstet Gynecol* 2007; 50: 711-20.
7. Kornya L, Cseh I, Deak J, Bak M, Fulop V. The diagnostics and prevalence of genital human papillomavirus (HPV) infection in Hungary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 231-6.
8. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
9. Piña-Sánchez P, Hernández-Hernández DM, López-Romero R, *et al.* Human papillomavirus-specific viral types are common in Mexican women affected by cervical lesions. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1041-7.
10. López-Revilla R, Martínez-Contreras LA, Sánchez-Garza M. Prevalence of high-risk human papillomavirus types in Mexican women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma. *Infect Agent Cancer* 2008; 3: 3.
11. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, *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.
12. Beerens E, Van Renterghem L, Praet 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.
13. Bao YP, Li N, Smith JS, Qiao YL. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 71-9.
14. Wui JH, Seong HJ, Lee TS, Oh HK, Park KK, Choi YS. The distribution of HPV subtype and multiple HPV infection in cervical cancer and precancerous lesion. *Korean J Gynecol Oncol* 2006; 17: 39-46.
15. Choi SH, Baik KD, Lee SI. An analysis of HPV subtype in the uterine cervix and clinical usefulness of HPV DNA chip test. *Korean J Obstet Gynecol* 2007; 50: 465-75.
16. Park HK, Kang YM, Park JM, *et al.* Prevalence and genotyping of HPV in different grades of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Korean J Gynecol Oncol Colposc* 2003; 14: 123-32.
17. Hong SH, Lee DH, Shin HR. Prevalence of human papillomavirus infection in women in South Korea: incidence of positive HPV DNA and anti-VLPs in residents of Busan city. *Korean J Cytopathol* 2004; 15: 17-27.
18. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63-73.