

의학 석사학위 논문

자궁경부 상피내 종양과 인유두종 바이러스
Viral load와의 상관관계

아주대학교 대학원

의학과

박재선

자궁경부 상피내 종양과 인유두종 바이러스
Viral load와의 상관관계

지도교수 유 희 석

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2006년 8월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

박 재 선

박재선의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 유 희 석 인

심사위원 장 기 홍 인

심사위원 이 정 필 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2006년 6월 22일

자궁경부 상피내 종양과 인유두종 바이러스 Viral load와의 상관관계

목적: 인유두종 바이러스 (HPV) viral load가 자궁경부 상피내 종양과 어떠한 상관관계가 있는지와 병변의 중증도를 예측하는 인자로서의 유용성을 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법: 2003년 8월부터 2004년 10월까지 자궁경부 세포검사와 HPV DNA test를 함께 시행받은 총 2411명 중 질확대경 하 조직생검 및 수술을 통해 최종 병리조직학적 진단이 내려진 군 (n=259)을 대상으로 viral load 값과 병변의 중증도를 비교하였다. Viral load의 측정은 Hybrid Capture II system을 이용하여 검체와 대조군의 상대적인 빛 단위의 비율로 표현하였다.

결과: 대조군과 자궁경부 상피내 종양 (Cervical intraepithelial neoplasia ; CIN) 1, CIN 2, CIN 3, squamous cell carcinoma인 각각의 군 사이에 임상적 특성에는 유의한 차이를 보이지 않았으나 CIN 등급이 높아질수록 viral load가 증가하는 양상을 보였으며 통계적으로 유의하였다. HPV viral load가 자궁경부 상피내 종양 유무를 진단하는데 대한 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 82.9%, 37.7%, 60.0%, 66.2%로 나타난 반면에 저등급 병변과 고등급 병변을 감별하는데는 각각 94.4%, 34.3%, 67.5%, 80.8%로 더 높은 민감도를 나타냈다. 또한 viral load를 negative, low, intermediate, high의 4군으로 나누어 자궁경부 상피내 종양 유무를 비교하였을 때, 각 군의 odds ratio는 negative 군을 기준으로 하여 1.8, 3.4, 3.5로 확인되었고, 특히 고등급 병변 여부와 유의한 상관관계가 있어 6.7, 9.0, 9.6으로 증가된 odds ratio를 보였다.

결론: 자궁경부 상피내 종양에서 고등급 병변일수록 높은 HPV viral load를 가지는 것으로 나타났으며 이는 viral load의 측정이 병변의 중증도를 예측하고 추가 검사 및 치료 여부를 결정하는 데 도움이 될 수 있으리라 생각된다.

핵심어: 자궁경부 세포검사, 인유두종 바이러스, Viral load, 자궁경부 상피내 종양

차 례

국문요약	i
차례	iii
그림 차례	iv
표 차례	v
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	3
A. 연구대상	3
B. 연구방법	3
III. 결과	5
IV. 고찰	10
V. 결론	14
참고문헌	15
ABSTRACT	19

그림 차례

Fig. 1. Distribution of HPV viral load (in log scale) among different histologic groups	6
Fig. 2. ROC curve for the performance of the hybrid capture II test in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3	7

표 차례

Table 1. Characteristics and viral load of patients with and without cervical intraepithelial neoplasia	5
Table 2. Performance of the viral load for the diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) and HSIL	7
Table 3. Association between viral load and the detection of cervical squamous intraepithelial lesions	8
Table 4. Association between viral load and the detection of high grade squamous intraepithelial lesions (CIN2/3)	9

I. 서 론

자궁경부암은 그 비율이 감소하는 추세이긴 하나 여전히 국내 전체 부인암 환자의 60% 이상을 차지하는 주요암이다. 위험인자로는 조기에 시작된 성적 활동, 남성요인, 다수의 성교상대자, 인유두종 바이러스 (human papillomavirus ; HPV) 감염, 인면역결핍 바이러스 감염 등이 알려져 있다 (Jones, 1988). 자궁경부 세포검사 등과 같은 선별검사가 보편화되면서 조기진단율이 높아져 그 발병률과 사망률이 급격히 감소하였으나 자궁경부 세포검사는 부적절한 채취 및 부정확한 판독으로 약 5-50% 정도의 위음성율이 보고되고 있어 선별검사로서 그 한계가 있다 (Fetherston, 1983; Soost 등, 1991). 또한, 고등급 병변 (High grade squamous intraepithelial lesion ; HGSIL)에 대한 낮은 민감도 (sensitivity)와 예측도 (predictive value)가 보고되고 있다 (Reid 등, 1991; Cuzick 등, 1995).

이러한 자궁경부 세포검사 판독의 정확성을 보완하기 위해 도입된 The Bethesda System에서는 자궁경부암의 전암병변을 HPV 감염과 연관된 생물학적 개념 및 임상적 의미를 도입하여 atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), 저등급 병변 (LGSIL)과 고등급 병변 (HGSIL)으로 나누어 다른 진단 분류법보다 간단하며 검사자간 일치율이 높고 재현성 있는 분류법으로 알려져 있다. 또한 자궁경부 세포검사와 함께 자궁경부 확대경검사 및 조직 생검 등 여러가지 검사법들이 상호 보완적으로 사용하고 있는데 그 중 HPV DNA 검사를 시행하여 선별검사의 효용성을 높일 수 있다는 여러 연구가 보고되었다 (Cox 등, 1992; 민옥경 등, 1996; Alice 등, 2000). 특히 HPV-16, -18 등의 고 위험군 인유두종 바이러스의 지속적인 감염은 자궁경부 상피내 종양 (Cervical intraepithelial neoplasia ; CIN)과 자궁경부암의 발생과 진행에 주요 원인이 된다 (Bavin 등, 1993). 이러한 CIN 발생에 영향을 주는 HPV 고 위험군 감염의 지속성은 바이러스 복제의 결과인 바이러스 개체의 수와 높은 viral load에 비례한다 (Farthing 등, 1994; Cox 등, 1995). 따라서 HPV DNA의 정량적인 측정을 시행하여 자궁경부 상피내 종양의 발생 및 진행과의 연관성을 밝히기 위

한 연구가 많이 시행되어져 왔고, 진행된 병변일수록 높은 viral load 값을 가지며 이것이 병변의 크기와 진행 정도를 예측하는 데 도움을 줄 수 있다고 보고되고 있으나 (Castle 등, 2002; Abba 등, 2003; Hernandez-Hernandez 등, 2003) 국내에서는 아직까지 viral load 측정의 효용성에 대한 보고가 부족한 상황이다.

이에 저자들은 자궁경부 상피내 종양과 Hybrid capture II system을 이용하여 측정한 HPV viral load와의 상관관계를 밝히고 이러한 viral load의 측정이 자궁경부 상피내 종양의 중증도를 예측할 수 있는 인자로서 얼마나 임상적 가치가 있는지 평가해보고자 본 연구를 시행하였다.

II. 연구대상 및 방법

A. 연구대상

2003년 8월부터 2004년 10월까지 본원에 자궁암 검사를 위해 건강검진센터와 외래를 통해 내원한 총 2144명의 여성에게 자궁경부 세포검사와 HPV DNA 검사를 함께 시행하였다. HPV 양성인 여성은 645명이었으며, 이 중 자궁경부 세포검사 결과 이상소견을 보인 군 183명과 HPV 음성이었으나 자궁경부 세포검사에서 이상소견을 보인 군 76명에서 이후 질확대경을 통한 조직생검 및 수술을 시행하여 최종 병리조직학적 진단이 내려진 259명을 대상으로 연구를 시행하였다. 최종 병리조직학적 진단 결과에 따라 CIN 1 (n=62), CIN 2 (n=58), CIN 3 (n=26), Squamous cell carcinoma (n=8) 네 군으로 나누었고 조직검사 결과 음성인 105명을 대조군으로 선정하여 각각의 viral load를 비교 분석하고 환자의 연령, 분만력, 결혼 연령, 초경 및 폐경시의 연령 등을 조사하였다.

B. 연구방법

자궁경부 세포검사는 모든 환자의 자궁경부 외구 (exocervix)와 내구 (endocervix)를 cytobrush로 긁어 세포를 채취한 다음 Collection Kit (Digene, MD, U.S.A)에 넣어 검사실로 보내졌으며 Kit 내 용액을 원심분리하여 침전된 세포를 슬라이드에 도말, 염색 후 The Bethesda system에 따라 판독하였다. 판독 후 ASCUS (Atypical squamous cells of undetermined significance) 이상의 비정상 결과를 보인 환자에서 질확대경 검사를 통해 모세혈관상 및 병변의 모양과 색조, 병변의 경계와 명확도를 관찰하여 기록하였고, 이후 조직생검을 시행하여 10% 포르말린 용액에 고정하였다. 고정된 조직은 24시간 내에 파라핀으로 봉매 (embedding) 후 절편으로 잘라 헤마톡실린-에오신 염색을 하였다.

HPV viral load의 측정은 hybrid capture II system을 이용하여 Collection kit 내 용액을 원심분리하여 상층액을 분리하고 denaturation reagent와 섞은 후 65°C에서 45분간 배양한 다음 13가지 type의 고/중증도 위험군 인유두종 바이러스

스의 RNA probe가 들어있는 용액과 섞어 다시 65℃에서 60분간 배양하여 RNA-DNA hybrid에 대한 단일클론항체를 표면에 부착시킨 시험관에 넣어 항체에 capture시킨 후, 이렇게 결합된 hybrid에 이차면역항체와 화학발광물질 (chemiluminescent substrate)인 Lumiphos 530을 첨가하여 15분간 배양 alkaline phosphatase에 의해 기질이 분해되어 발산되는 빛을 luminometer를 이용하여 측정하였다. 시료의 빛의 단위는 HPV -16,-18의 DNA가 10 pg/ml로 들어 있는 용액을 양성 대조군으로 잡아 양성 대조군에 대한 상대적인 밝기 RLU (relative light unit)로 정하고, 이 비율이 1.0이상이면 HPV 양성, 1.0미만이면 HPV 음성으로 판단하였다. HPV 양성인 군은 백분위수 분포에 따라 세 군으로 나눈 후 도식화하기 위해 log scale로 치환하여 다음과 같이 총 4군으로 viral load 값을 분류하였다; negative (RLU < 1.0), low ($\text{Log}_{10}\text{RLU} = 0.01-1.00$), intermediate ($\text{Log}_{10}\text{RLU} = 1.01-2.0$), high ($\text{Log}_{10}\text{RLU} > 2.01$).

통계처리는 SPSS for windows (version 11.5)를 이용하였다. 각 군의 임상적 양상을 비교하는데 ANOVA test를 이용하였고, ROC curve를 사용하여 민감도 및 특이도를 구하였으며, chi-square test 및 Logistic regression을 이용하여 HPV viral load와 자궁경부 상피내 종양과의 상관관계를 분석하였다. p value < 0.05인 경우를 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

III. 결 과

자궁경부 세포검사에서 이상소견을 보여 조직생검을 시행받고 정상으로 확인된 환자군 (n=105)과 CIN1 (n=62), CIN 2 (n=58), CIN 3 (n=26), SCC (n=8)로 진단된 환자군들의 임상적 특성을 비교해 보았을 때 연령, 분만력, 결혼 연령, 초경 및 폐경시의 연령은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

Table 1. Characteristics of patients with and without cervical intraepithelial neoplasia (Mean ± SD).

	Normal (n=105)	CIN 1 (n=62)	CIN 2 (n=58)	CIN 3 (n=26)	SCC (n=8)	<i>p</i> value
Age (years)	45.7±11.0	42.4±10.7	41.0±9.6	48.2±14.5	50.5±10.0	0.07
Parity	2.38±1.26	2.09±1.27	1.82±1.18	2.60±1.68	2.87±0.99	NS
Menarche (years)	15.5±1.68	14.9±1.75	15.5±1.53	15.6±1.25	16.0±1.41	NS
Menopause (years)	48.3±5.22	51.9±2.31	50.3±3.37	49.3±3.96	46.7±5.77	NS
Marriage (years)	24.7±2.58	24.2±3.00	24.0±2.74	22.7±3.82	22.8±3.07	NS
HPV Load (Log ₁₀ RLU)	1.66±1.31	1.96±1.31	2.67±1.12	2.83±1.05	3.39±1.01	0.00

HPV viral load는 각 군간에 차이를 보였는데, 정상군보다 CIN을 진단받은 군에서 더 높게 나타났고, CIN 군내에서는 등급이 높아질수록 값이 증가하는 양상을 보였으며 통계적으로 유의하였다 (Table 1, Fig. 1).

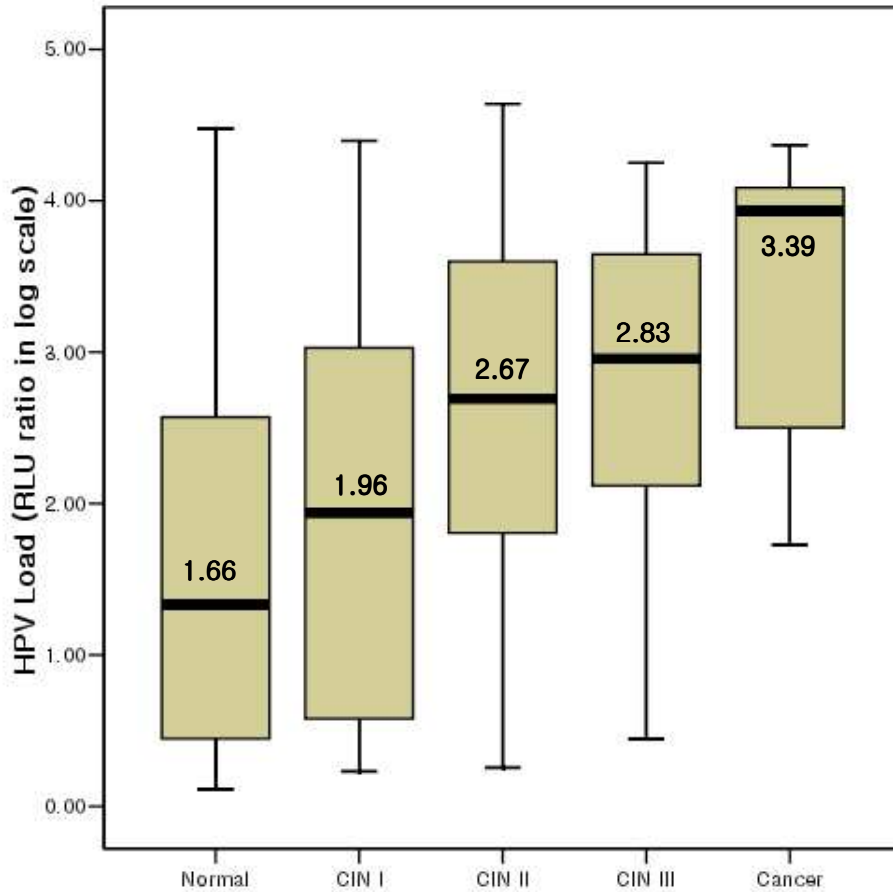


Fig. 1. Distribution of HPV viral load (in log scale) among different histologic groups. The median is shown within the box (p=0.00).

또한, HPV 음성인 군을 제외한 HPV 양성인 183명만을 대상으로 비교해 보았을 때도 정상군 (n=55), CIN 1 (n=41), CIN 2 (n=55), CIN 3 (n=24), SCC (n=8) 각 군의 HPV load ($\text{Log}_{10}\text{RLU}$)값은 2.42 ± 1.03 , 2.73 ± 0.90 , 2.79 ± 1.01 , 3.03 ± 0.83 , 3.39 ± 1.01 로 유사한 양상을 나타내었다.

HPV viral load의 cut-off point를 1.0 RLU/CO로 했을 때, 자궁경부 상피내 종양 여부를 진단하는데 대한 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 82.9%, 37.7%, 60.0%, 66.2%로 나타났다. 반면에 저등급 병변과 CIN 2 이상의 고등급 병변을 감별하는데 대한 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각

94.4%, 34.3%, 67.5%, 80.8%로 더 높은 민감도를 나타냈다 (Table 2, Fig. 2).

Table 2. Performance of the viral load for the diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) and HSIL.

	Detection of SIL	Detection of HSIL (CIN2/3)
Sensitivity	82.9%	94.4%
Specificity	37.7%	34.3%
PPV	60.0%	67.5%
NPV	66.2%	80.8%

(Cut-off point = 1.0 RLU/CO)

PPV : positive predictive value, NPV : negative predictive value

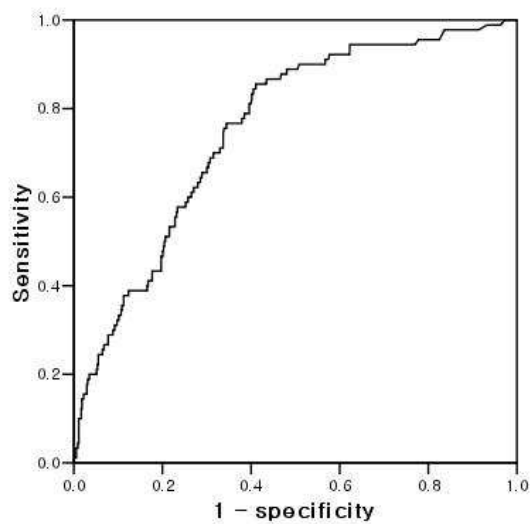


Fig. 2. ROC curve for the performance of the hybrid capture II test in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3.

AUC = 0.754

95% CI = 0.7-0.8

Cut-off point = 1.0 RLU/CO

HPV DNA의 양성 여부는 자궁경부 상피내 종양 존재여부와 유의한 상관관계가 있었으며, 자궁경부 상피내 종양의 상대적인 발생 위험성을 알아보기 위하여 viral load 값에 따라 negative, low, intermediate, high의 4군으로 나누어 odds ratio를 구하였을 때 negative 군을 기준으로 하여 각각 1.8, 3.4, 3.5로 확인되었다 (Table 3).

Table 3. Association between viral load and the detection of cervical squamous intraepithelial lesions.

	OR	95% CI	p value
HPV DNA status			
Negative	1	Reference	
Positive	2.9	1.7-5.0	0.00
HPV Viral Load			
Negative	1	Reference	
Low	1.8	0.9-3.7	0.09
Intermediate	3.4	1.7-6.8	0.00
High	3.5	1.8-6.8	0.00

(Cut-off point = 1.0 RLU/CO)

또한, HPV DNA의 양성여부는 특히 고등급 병변 여부와 유의한 상관관계가 있어 고등급 병변에서 4군으로 viral load를 나누어 비교한 경우에, 각 군의 odds ratio는 negative 군을 기준으로 하여 각각 6.7, 9.0, 9.6으로 증가하였다 (Table 4).

Table 4. Association between viral load and the detection of high grade squamous intraepithelial lesions (CIN2/3).

	OR	95% CI	p value
HPV DNA status			
Negative	1	Reference	
Positive	8.7	3.1-24.7	0.00
HPV Viral Load			
Negative	1	Reference	
Low	6.7	1.9-23.6	0.00
Intermediate	9.0	2.8-28.8	0.00
High	9.6	3.1-29.8	0.00

(Cut-off point = 1.0 RLU/CO)

IV. 고 찰

자궁경부암은 우리나라에서 전체 부인암의 약 60%에 달하는 주요암으로, 이는 전암성 병변에서 장기간에 걸쳐 침윤암으로 진행하므로 전암병변에 적절한 치료를 할 경우 예방이 가능한 질환이며 따라서 선별검사의 중요성이 매우 크다. 그 선별검사 중 하나인 자궁경부 세포검사는 1939년 George Papanicolaou가 자궁경부암의 진단에 도입한 이래 1950년대 말부터 전세계적으로 널리 사용되어 침윤성 자궁경부암의 발생률과 사망률을 감소시키는데 크게 기여하였다. 그러나 아직도 우리나라에서 매년 약 3000여명의 새로운 자궁경부암 환자가 발생하는 것으로 조사되고 이는 더 효과적인 선별검사의 필요성을 나타낸다. 자궁경부 세포검사의 한계점으로는 검체 채취와 판독의 오류에 의한 위음성률, 분류체계상의 모호함 등이 지적되고 있고 (Fetherston, 1983; Soost 등, 1991), 저등급 병변으로 판독된 자궁경부 세포검사를 2회에 걸쳐 재검했을 때 19.4%에서 잘못된 판독이었음이 밝혀진 연구에 따르면 (Duggan과 Brasher, 1999) ASCUS/LSIL로 판독된 경우 단순히 3개월 후 반복적인 세포검사를 하는 것은 상당수의 고위험 병변을 놓칠 위험성이 높다. 따라서 자궁경부 세포검사의 정도 관리 및 보조적 추가검사가 필요하며, 그 대안으로 자궁경부암의 중요한 원인인자인 HPV 감염 여부를 밝히는 여러가지 검사법들이 개발되었다.

Papovirus계열에 속하는 HPV는 72개의 capsomer로 이루어진 20면체이며 7900염기의 이중 원형 DNA로 이루어진 작은 바이러스로 70여종 이상의 다른 아형이 존재하는데, 각각의 아형들의 발암성에 차이가 있다 (Zur Hausen, 1989; Galloway와 Mcdougall, 1989). 그 중 HPV-16, -18 등은 자궁경부 상피내 종양과 자궁경부암을 유발시키는 고 위험군 바이러스로 알려지고 있으며, HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59 등은 중중도 위험군, HPV-6, -11, -40, -42, -43, -44, -54, -61, -70, -72 등은 저 위험군 바이러스로 알려지고 있다 (Durst 등, 1987; Zur Hausen, 1989; Werness 등, 1990). 이러한 HPV DNA 검사를 시행하여 양성인 군은 2년 뒤에 자궁경부 상피내 종양이 발생할 확률이

28%로 음성인 군의 3%보다 유의하게 높았고 이중 HPV-16, -18의 감염이 있는 경우 그 발생 가능성이 더 높다는 보고가 있으며 (Koutsky 등, 1992), HPV가 양성인 경우 음성인 경우보다 조직검사 결과 자궁경부 병변이 진단될 확률이 12배 높았다. 특히 HPV의 지속적인 양성은 고등급 병변의 발생과 중요한 연관성이 있고, 지속적으로 HPV가 음성일 경우는 병변의 자연 소실과 연관되는데, Cox 등은 자궁경부 세포검사에서 ASCUS/LSIL의 비정형 세포일 경우 HPV DNA 음성일 때 자궁경부 상피내 종양은 0.5-5%, 양성일 때는 45.5-81.8%로서 ASCUS/LSIL에서 고 위험군 HPV 감염 여부의 진단이 세포검사와 질확대경 검사의 중간단계 검사로서 자궁경부 상피내 종양이나 자궁경부암으로 진행될 위험성이 높은 여성을 선별하는데 유용함을 제시하였다 (Cox 등, 1995). 본 연구에서도 HPV DNA가 양성인 경우 음성인 경우보다 자궁경부 상피내 종양이 존재할 상대적 위험성이 2.9배, 특히 고등급 병변일 경우는 8.7배인 것으로 나타났다.

이러한 HPV DNA 진단에 이용되는 분자생물학적 방법에는 Southern hybridization, dot blot hybridization, in situ hybridization 등이 있는데 본 연구에서 시행한 Hybrid Capture II system은 방사성 동위원소를 사용하지 않고 chemiluminescent detection을 이용한 sandwich hybridization 방법으로 자궁경부 도말 세포에서 추출한 DNA로부터 RNA-DNA hybrid를 만든 다음 이 hybrid에 대한 1차 면역 항체를 개발하여 시험관에 부착시킨 후 RNA-DNA hybrid에 2차 면역항체와 화학발광물질을 첨가 나타나는 반응을 상대적인 양으로 표시하여 24시간 내에 결과를 볼수 있고, 일반실험실에서도 시행할 수 있는 단순한 방법이며, Southern hybridization과 비교하여 그 일치도가 90%에 이른다 (Impramin, 1992). 또한 이 방법은 HPV 아형 중 고/중등도 위험군의 동시 검출이 가능하며 존재 유무 뿐 아니라 정상 대조군에 대한 상대적인 수치로 HPV DNA의 정량적인 측정이 가능하다.

따라서 최근에는 HPV 감염 여부만이 아니라 HPV DNA의 정량적인 측정을 함께 시행하여 자궁경부암의 조기진단에 이용하고자 하는 많은 연구가 진행

되어 왔고 높은 viral load가 CIN 3나 자궁경부암의 위험성을 예측하지는 못한다는 일부 보고도 있긴 하나 (Lorincz 등, 2002), 대부분의 연구결과는 HPV DNA 양이 고등급 병변과 양의 상관관계가 있어 병변의 크기와 중증도 및 진행을 예측하는 데 도움을 줄 수 있다고 보고되고 있다 (Sun 등, 2001; Castle 등, 2002; Abba 등, 2003; Hernandez-Hernandez 등, 2003). 국내 환자를 대상으로 한 본 연구 역시 HPV DNA의 양은 자궁경부 상피내 종양의 등급과 밀접한 관계가 있는 것으로 나타났다. 즉, 고등급 병변일수록 높은 viral load를 나타냈고, viral load가 증가할수록 자궁경부 상피내 종양 특히 고등급 병변이 존재할 위험성이 높음을 odds ratio의 유의한 변화를 통해 알 수 있었다. 그러나 본 논문은 경우 Viral load를 1회 측정하여 분석한 것으로 병변의 진행 예측인자로서 viral load가 갖는 정확한 가치를 평가할 수는 없으나 HPV viral load를 추적 검사한 연구들에 따르면 장기간 지속적인 HPV 감염, 특히 고 위험군의 감염으로 인한 높은 viral load를 지속적으로 가지는 경우 HPV 음성인 여성들보다 고등급 자궁경부 상피내 종양이나 자궁경부암으로 진행될 위험성이 최고 94.9배까지도 증가하는 것으로 보고되고 있다 (Schlecht 등, 2001; Castle 등, 2002; Sun 등, 2002). 따라서 HPV 양성인 경우 viral load를 추적검사하여 병변의 진행 여부를 예측할 수 있고, 또한 cone biopsy 후 재발여부를 판단하는 데에도 유용하게 사용될 수 있다 (Bar-Am 등, 2003).

이처럼 HPV DNA 양의 개인차는 침윤성 자궁경부암이나 전암병변과 관계 있는 흡연, 경구피임제 사용, 분만력 등과 같은 환경적 요인과 숙주의 유전적 요인에도 영향을 받는다 (Prokopczyk 등, 1997; Lacey 등, 1999; Munoz 등, 2002). 이 중 high parity는 HPV 감염 양성인 여성에서조차 자궁경부암 발생 위험성과 밀접한 관계로 보고되어 있으나 (Munoz 등, 2002) 본 연구에서는 조직검사 결과에 따른 각 군을 비교했을 때 분만력 뿐 아니라 임상적 특성에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

HPV viral load의 측정이 자궁경부암 선별검사로의 이용가치를 알아보고자 민감도와 특이도를 구하였을 때 분자 생물학적 방법에 의한 HPV-DNA 검사법

은 세포검사보다 민감도가 높거나 비슷한 결과를 보이거나 특이도에 있어서는 세포검사보다 낮은 것으로 보고되고 있다 (Reid 등, 1991; Ferenczy, 1995). 일반적으로 자궁경부 세포검사의 민감도는 80% 안팎으로 알려져 있으며, 본 연구에서도 HPV DNA 양성일 때 자궁경부 상피내 종양 존재 여부를 진단하는데 대한 민감도는 82.9%로 비슷한 반면 특이도는 37.7%로 낮게 측정되었다. 특히, 고등급 병변을 감별하는데에 대한 민감도는 94.4%로 더 높았으나 특이도에서는 유의한 차이가 없었다. 또한 한 연구 보고에 의하면 HPV 검사로 고등급 병변을 진단할 수 있는 민감도는 70-85%였고, 세포검사만으로 질환을 진단할 수 있는 민감도는 68%인데, 세포검사와 HPV DNA 검사를 같이 했을 때에는 89%로 증가한다고 하였다 (Ferenczy, 1995). 따라서 HPV viral load 검사는 단독 사용보다는 조직검사의 보완적 검사법으로 가치가 있으며 고등급 병변이거나 앞으로 고등급 병변으로 변화 발달할 위험성을 예측하는 데 도움을 줄 수 있다고 하겠다.

V. 결 론

자궁경부 상피내 종양에서 HPV viral load가 높을수록 고등급 병변일 가능성이 높고 후에 침윤성 암으로 진행할 위험성이 높을 것으로 추측할 수 있으므로 자궁경부 세포검사시 HPV DNA 검사를 함께 시행하여 viral load를 측정하는 것이 세포검사 결과 ASCUS/LSIL로 나왔을 때 바로 질확대경 하 조직생검을 시행하는 등 저등급 병변인 군에서의 불필요한 과다 치료를 막고 viral load가 높은 군에서는 자궁경부 세포검사의 반복검사로 추적관찰하는 것보다는 질확대경 하 조직생검 및 수술과 같은 적극적인 치료를 하는 등 자궁경부 상피내 종양의 치료방침을 결정하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 민옥경, 박종섭, 김찬주, 박동춘, 양혜경, 노성희: 정상 검진 여성에서 Hybrid Capture System을 이용한 HPV DNA Test의 임상적 효용성. *대부종콜포회지* 7(3): 199-207, 1996
2. Abba MC, Mouron SA, Gomez MA, Dulout FN, Golijow CD: Association of human papillomavirus viral load with HPV 16 and high grade intraepithelial lesion. *Int J Gynecol Cancer* 13: 154-158, 2003
3. Alice L, John WS, James BM, Dean D, William C, Noella E: Comparision of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytological abnormalities : a randomized trial. *CMAJ* 163(6): 701-707, 2000
4. Bavin PJ, Giles JA, Deery A, Crow J, Griffiths PD, Emery VC: Use of semiquantitative PCR for human papillomavirus DNA type 16 to identify women with high grade cervical disease in a population presenting with a mildly dyskaryotic smear report. *Br J Cancer* 67: 602-605, 1993
5. Bar-Am A, Gamzu R, Levin I, Fainaru O, Niv J, Almog B: Follow-up by combined cytology and human papillomavirus testing for patients post-cone biopsy : results of a long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 91: 149-153, 2003
6. Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, Lorincz AT, Glass AG, Scott DR: Absolute risk of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA positive, cytologically negative women. *Cancer* 95: 2145-2151, 2002
7. Cox JT, Schiffman MH, Winzelberg AJ, Patterson JM: An evaluation of human papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinics. *Obstet Gynecol* 80: 389, 1992

8. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ: 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* 172: 946-954, 1995
9. Cuzick J, Szarewski A, Terry G: Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet* 345: 1533-1537, 1995
10. Duggan MA, Brasher PM: Accuracy of Pap tests reports as CIN I. *Diagn Cytopathol* 21: 129-136, 1999
11. Durst M, Kleinheinz A, Hotz M: The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant tumors. *J Gen virol* 84: 1070-1074, 1987
12. Farthing A, Masterson P, Mason WP, Vousden KH: Human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 69: 167-171, 1994
13. Ferenczy A: viral testing for genital human papillomavirus infections. Recent progress and clinical potentials. *Int J Gynecol Cancer* 5: 321-328, 1995
14. Fetherston WC: False-negative cytology in invasive cancer of the cervix. *Clin Obstet Gynecol* 26(4): 929-937, 1983
15. Galloway DA, Mcdougall JK: Human papillomaviruses and carcinomas. *Adv virus Res* 37: 125-171, 1989
16. Hernandez-Hernandez DM, Ornelas-Bernal L, Guido-Jimenez M, Apresa-Garcia T, Alvarado-Cabrero I, Salcedo-Vargas M: Association between high-risk human papillomavirus DNA load and precursor lesions of lesions of cervical cancer in Mexican women. *Gynecol Oncol* 90: 310-317, 2003

17. Impramin C: Abstract presented at 92nd General meeting of the American Society of Microbiology. 1992
18. Jones III HW: Cervical intraepithelial neoplasia. In: Jones III HW, Wentz AC, Burnett LS, editors. *Novak's Textbook of Gynecology* 11th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, pp.643-678, 1988
19. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM: A cohort study of the risk of CIN grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 382: 1272-1278, 1992
20. Lacey JV Jr., Brinton LA, Abbas FM, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD: Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8: 1079-1085, 1999
21. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S: Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 360: 228-229, 2002
22. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS: Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer : the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359: 1093-1101, 2002
23. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE: Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 89: 868-873, 1997
24. Reid R, Greenberg MD, Lorincz A: Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection? *Am J Obstet Gynecol* 164: 1461-1471, 1991
25. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA: Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical

intraepithelial neoplasia. *JAMA* 286: 3106-3114, 2001

26. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B: The validation of cervical cytology. sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol* 35(1): 8-14, 1991
27. Sun CA, Lai HC, Chang CC, Neih S, Yu CP, Chu TY: The Significance of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix. *Gynecol Oncol* 83: 95-99, 2001
28. Sun CA, Liu JF, Wu DM, Nieh S, Yu CP, Chu TY: Viral load of high-risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 76: 41-47, 2002
29. Werness BA, Levine JJ, Howley PM: Association of human papillomavirus type 16 and 18 E6 proteins with P5. *Science* 248: 69-76, 1990
30. Zur Hausen H: Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understanding the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 49: 4677, 1989

-ABSTRACT-

Association of the Cervical Intraepithelial Neoplasia and Human Papillomavirus Viral load

Jae Sun Park

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Hee Sug Ryu)

Objective : The purpose of this study was to determine the relationship between the cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and human papillomavirus (HPV) DNA load and to evaluate the efficacy of viral load in prediction of histologic severity.

Methods : The cervical cytology and Hybrid Capture II tests for HPV detection were performed in 2411 women visited our hospital, from August 2003 to October 2004. A total of 259 consecutive women underwent cervical colposcopy directed biopsy and operations with confirmed final histologic diagnoses were included. Viral load was measured by Hybrid Capture II system expressed as relative lights unit (RLU) ratio of specimens and controls.

Results : There was no significant difference of CIN 1, CIN 2, CIN 3, SCC group and control group in the clinical characteristics. The higher the viral load, the higher stage of CIN was shown. HPV viral load test showed

sensitivity of 82.9%, specificity of 37.7%, positive predictability of 60.0%, negative predictability of 66.2% in detecting CIN, while 94.4%, 34.3%, 67.5%, 80.8% in detecting HGSIL. The viral loads were categorized into four groups (negative, low, intermediate, high) for analysis and it was shown that higher viral load group tended to exist CIN more frequently (odds ratio = 1, 1.8, 3.4, 3.5). In addition, viral load was more strongly associated with the risk of HGSIL than that of LGSIL (odds ratio = 1, 6.7, 9.0, 9.6).

Conclusion : We found that the higher HPV viral load is significantly associated with the higher stage of CIN. The measurement of HPV DNA load is useful for predicting the severity of lesions of the uterine cervix and making decision of treatment plans.

Key words : Papanicolaou smear, Human papillomavirus (HPV), Viral load, Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)