
자궁경부 세포진에서 인유두종바이러스감염과 폐경후 편평세포 비정형성과의 연관성

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 병리과, 내분비연구실¹ 및 산부인과²

전 이 경 · 문 인 곁¹ · 홍 성 란 · 김 혜 선 · 최 종 순 · 박 지 영 · 박 종 숙 · 김 태 진² · 김 희 숙

= Abstract =

Correlation Of Human Papillomavirus Infection and Postmenopausal Squamous Atypia in Cervical Cytology

Yi Kyeong Chun, M.D., In Gul Moon, Ph.D.¹, Sung Ran Hong, M.D., Hye Sun Kim, M.D., Jong Sun Choi, M.D., Ji Young Park, M.D., Jong Sook Park, C.T.(IAC), Tae Jin Kim, M.D.², and Hy Sook Kim, M.D.

Department of Pathology, Laboratory of Endocrinology*, and Obstetrics and Gynecology*
Samsung Cheil Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Postmenopausal squamous atypia (PSA) is a phenomenon characterized by cellular alterations mimicking condyloma in the uterine cervix of postmenopausal women. It is not associated with human papillomavirus (HPV) infection. The aim of this study is to correlate findings with HPV infection and the cytohistologic findings of PSA. Eighty-three smears from postmenopausal women, initially interpreted as ASCUS and low-grade squamous intraepithelial lesions(LSIL), were reviewed according to the criteria of PSA. Fifty-eight cases were subsequently reclassified as PSA. Forty cases categorized as PSA were available for HPV-DNA detection by a nested polymerase chain reaction. Eight of these 40 cases(20%) showed biopsy-proven LSIL lesions. The HPV-DNA was detected in 42.5%(17/40), compared to 25%(5/20) of control cases. The HPV-DNA detection rate of biopsy-proven LSIL was 62.5%(5/8). It has been concluded that cytologic differential diagnosis of PSA from LSIL is difficult due to because of poor histologic and viral correlation.

Key words: HPV, Squamous atypia, Postmenopausal, Squamous intraepithelial lesion

책임저자 : 김 희 숙

주 소 : (100-380) 서울시 중구 목정동 1-19 삼성제일병원 조직병리과

전 화 : 02-2000-7660

팩 스 : 02-2000-7779

E-mail address : khsmcul@samsung.co.kr

서 론

폐경여성의 자궁경부 편평상피는 흔히 보이는 위축성 상피변화 뿐만 아니라 핵이 커지고 핵주위에 달무리(halo)를 가지는 pseudokoilocytosis도 나타낼 수 있다. 1995년 Jovanovic 등¹은 폐경여성의 자궁경부 생검에서 콘딜로마와 비슷하지만 콘딜로마에 미치지 못하고, 중합효소연쇄반응으로 인유두종바이러스 감염과 관련이 없는 것을 확인한 30예를 모아 보고하면서 그와 같은 폐경여성의 편평세포변화를 ‘폐경후 편평세포 비정형성’(postmenopausal squamous atypia, 이하 PSA)이라고 불렀다. 그들은 PSA와 저등급 편평상피 내병변(low-grade squamous intraepithelial lesion, 이하 LSIL)을 핵의 크기와 염색정도, 염색질과 핵주위 달무리의 모양을 보고 감별하였다. 즉, LSIL의 핵은 주위 중간세포핵의 3배 이상 커지지만 PSA에서는 2배 이하이며, 핵 염색정도 LSIL에서는 다양하고 아주 진하지만 PSA에서는 덜 다양하고 경도나 중등도로 진하다. 염색질은 LSIL에서는 과립상으로 진하지만 PSA에서는 곱고 균일하게 분포하며, 핵주위 달무리는 LSIL에서는 크기와 모양이 다양하지만 PSA에서는 크기와 모양이 좀더 균일하다.

저자들은 폐경여성의 자궁경부 세포진에서 LSIL로 진단하였지만 생검에서 확진되지 않았던 증례를 다수 경험하였고, 그러한 증례의 상당부분이 인유두종바이러스 감염과 관련 없이 편평세포변화만 보이는 PSA일 가능성이 있다고 생각하였다. 김²은 본원의 자료를 분석하여 폐경여성의 자궁경부 세포진 검사에서 ASCUS나 LSIL로 진단되었고 자궁경부 생검이 시행되었던 83 증례의 세포를 PSA의 조직학적 진단기준을 적용하여 재검한 결과와 조직 생검과의 비교를 하였다. 재검결과 PSA로 판단된 58예 중 13예(22.4%)에서 조직 생검 결과 LSIL이 나와서 세포진에서 LSIL과 인유두종바이러스감염과 관련이 없는 PSA를 나누는 것이 어렵다고 판단하였다. 본 연구를 통하여 김²의

연구의 세포재검에서 PSA로 판단한 증례들의 인유두종바이러스 감염율이 어느 정도인지를 알아보고자 하였다. 대조군과 인유두종바이러스 감염율의 차이가 있는지, 있다면 어떤 의미를 가지는지에 대해 관심을 가지고 자궁경부 생검조직의 파라핀블록으로 인유두종바이러스 DNA에 대한 이중 중합효소연쇄반응(nested polymerase chain reaction)을 시행하였다.

재료 및 방법

김²이 보고한 논문과 동일한 증례에서 본 연구에 사용한 조직을 선별하였다. 1995년 1월부터 1996년 12월까지 2년동안 성균관대의대 삼성제일병원에서 시행한 자궁경부 세포진 중에서 50세 이상의 폐경여성이면서 ASCUS와 LSIL 등 정도의 편평세포 비정형성을 보이고 자궁경부 생검을 시행한 83예를 대상으로 하였다. 세포에서 ASCUS favor HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion)로 진단된 증례와 생검에서 중등도 이형성증 이상의 편평세포병변을 보이거나 편평세포외의 다른 상피세포 병변을 보였던 증례는 제외하였다. 83예에는 반응성으로 생각되는 ASCUS 8예, LSIL을 의심하는 ASCUS 32예, LSIL 43예가 포함되었다. Jovanovic 등¹이 제시한 PSA와 LSIL진단의 조직학적 진단기준은 Table 1에 요약하였다(Fig. 1). 그 진단기준을 세포에 적용하여 ASCUS, PSA와 LSIL로 세분하여 재검하였다(Fig. 2 & 3). 자궁경부 세포진 재검결과 PSA로 판단된 58증례 중에 파라핀 조직의 양이 충분하고 보관상태가 양호한 증례 40예를 선별하여 조직 생검 결과와 비교하고 이중 중합효소연쇄반응으로 인유두종바이러스 DNA를 검출하였다. 이중 중합효소연쇄반응은 인유두종바이러스 게놈의 L1부위의 MY11-MY09 consensus primer로 1차 중합효소연쇄반응을 하고, GP5-GP6 general primer로 2차 중합효소연쇄반응을 시행하였다. 대조군으로 자궁근종으로

Table 1. Features distinguishing LSIL and postmenopausal squamous atypia

Distinguishing features	HPV-associated LSIL	Postmenopausal squamous atypia
Nuclear size increase	3-fold or greater	Usually 2-fold or less
Nuclear staining	Variable, intense	Less variable, mild to moderate intensity
Nuclear chromatin	Granular/dense	Fine/evenly distributed
Perinuclear halos	Variable size and contour	More uniformity in size and contour

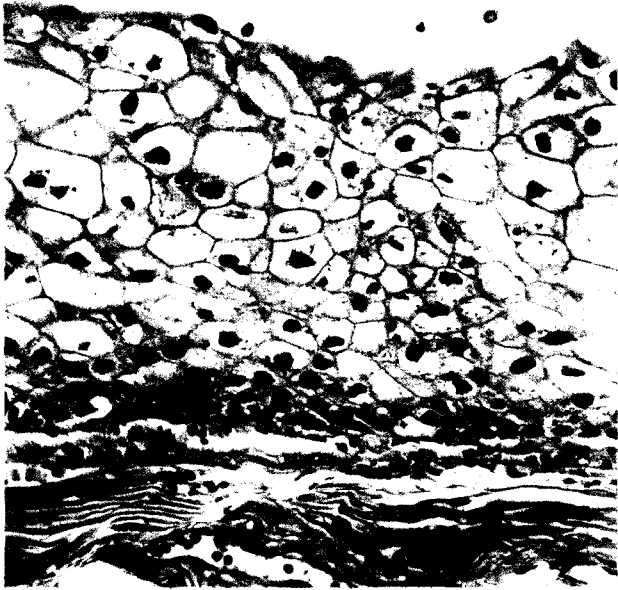


Fig. 1. Histologic finding of postmenopausal squamous atypia. The cervical squamous epithelium from a postmenopausal patient shows uniform perinuclear halos with mild nuclear size variation and staining intensity.



Fig. 2. Cytologic finding of postmenopausal squamous atypia. The squamous cells have mild nuclear enlargement with evenly distributed nuclear chromatin and characteristically uniform and round perinuclear halo.



Fig. 3. Cytologic finding of low-grade squamous intraepithelial lesion. The nuclei are markedly enlarged with dense and granular chromatin. The perinuclear halo is irregular in size and contour.

자궁적출술을 시행한 폐경여성 중 자궁경부 세포진과 조직학적 검사에서 정상으로 판정된 20예를 골랐다.

결 과

전체 83예의 세포진단은 반응성으로 생각되는 ASCUS 8예, LSIL을 의심하는 ASCUS 32예, LSIL 43예였다. 김²의 연구에서 자궁경부 세포진 재검 결과 PSA로 진단된 58예 중 파라핀 조직의 보관상태가 양호한 40예를 대상으로 이중 중합효소연쇄반응을 이용한 인유두종바이러스 DNA 검사가 시행되었다. 40예의 생검 조직 중 6예는 원추 생검 조직이고 나머지 34예는 콜포스코피 생검조직이었다. 40예의 처음 세포진단은 ASCUS 21예, LSIL 19예였다. 조직에서 콘딜로마나 경도 이형성증 등 LSIL에 합당한 소견을 보였던 예는 8예 (20%)였으며, 염증 이외의 다른 특이한 소견이 없었던 예가 32예 (80%)였다. 조직에서 LSIL에 합당한 소견을 보였던 8예 중 4예는 처음 세포진단이 LSIL이었고, 1예는 반응성으로 생각되는 ASCUS, 3예는 LSIL을 의심하는 ASCUS였다. 인유두종바이러스 DNA 검사는 전체 40예 중 17예 (42.5%)에서 양성으로 나왔다. 양성인 증례들은 조직에서 LSIL에 해당하는 소견을 보였던 8예 중 5예 (62.5%)와 조직에서 염증이 외의 다른 특이한 소견이 없었던 32예 중 12예 (37.5%)였다. 대조군에서는 20예 중 5예(25%)에서 양성을 보였다.

고찰

Jovanovic 등¹이 제시한 '폐경후 편평세포 비정형성'이라는 용어는 폐경후 여성의 콘딜로마와 유사한 소견을 보이지만 인유두종바이러스 감염과는 관련이 없는 편평세포변화를 지칭한다. 이것은 새로운 질환이 아니라 흔히 pseudokoilocytosis라고 부르던 소견을 포함하는 용어이며, 정확한 진단을 위하여 인유두종바이러스에 대한 검사가 시행되어야 한다. 콘딜로마와는 조직학적으로 핵의 크기와 염색정도, 염색질의 양상과 핵달무리의 모양의 차이로 감별가능하다. 자궁경부 세포진 검사에서 반응성 ASCUS나 LSIL을 의심하는 ASCUS 또는 LSIL과 같은 정도의 편평상피세포 비정형을 보이는 폐경여성의 경우 젊은 여성과 달리 인유두종바이러스 감염율이 낮으며 조직학적으로 확진되는 율도 낮기 때문에 PSA의 가능성을 반드시 고려하여야 한다. 폐경여성의 인유두종바이러스의 유병율은 자궁경부 세포진검사가 음성을 보이는 경우 1-10%인 것으로 알려져 있다.^{3,5,8} Villier 등³은 filter in situ hybridization방법으로 인유두종바이러스의 유병율을 조사하였는데 55세 이하에서는 11%, 이상에서는 3.2%가 양성이었다.

편평세포 비정형성이라는 용어는 이전부터 자궁경부 세포진의 세포소견을 기술할 때 자주 쓰이던 용어이다. Ward 등⁹은 1990년에 폐경전 여성에서 핵이 약간 커지지만 비정형성은 없고, 핵주위 달무리가 있고 이핵(binucleation)이 보이는 병변을 보고 편평세포 비정형성이라고 명명했고 인유두종바이러스와는 관련이 없다고 하였다. Symmans 등⁷은 1992년에 발표된 논문에서 폐경후 여성의 편평세포에서 핵이 커지고 핵의 크기와 염색질이 다양하고 핵막이 조금 불규칙한 소견을 보고 편평세포 비정형성이라는 용어를 사용하였다. 그리고 폐경후 여성의 세포진에서 보이는 편평세포 비정형성은 생검에서 SIL로 판명되거나 인유두종바이러스와 관련되는 일이 드물기 때문에 아마도 위축성 변화와 관련되는 것이라고 하였다.

Lee 등⁸은 koilocytic atypia와 LSIL을 자궁경부 세포진에서 구별하려는 시도를 했지만 나이를 고려하지는 않았다. 세포진단이 LSIL이었던 140예를 대상으로 재검하고 조직 생검과 비교하는 연구였는데 세포진단의 재현성이 떨어지고 조직진단과의 상관성이 낮았다. 김²은 본원의 자료를 분석하여 폐경후 여성의 자궁경부 세포진 검사에서 반응성 ASCUS나 LSIL을 의심하

는 ASCUS 또는 LSIL로 진단되었고 자궁경부 생검이 시행되었던 83중례를 선별하였다. 83예를 PSA의 조직학적 진단기준을 적용하여 재검하고, 재검결과는 ASCUS, PSA와 LSIL의 세분하고 조직 생검결과와 비교하였다. 세포 재검 결과 처음에 반응성 ASCUS로 진단되었던 8예는 모두 PSA로, 처음에 LSIL을 의심하는 ASCUS로 진단되었던 32예는 각각 ASCUS 5예, PSA 24예, LSIL 3예로 세분되었다. 처음에 LSIL로 진단되었던 43예는 각각 ASCUS 3예, PSA 26예, LSIL 14예로 세분되었다. 처음 세포진단과 자궁경부 생검 조직결과와 비교하니 처음에 반응성 ASCUS로 진단되었던 8예 중 2예(25%)와 처음에 LSIL을 의심하는 ASCUS 32예 중 5예(15.6%), LSIL로 진단되었던 43예 중 15예(34.9%)가 조직에서 경도 이형성증이나 콘딜로마와 같은 LSIL에 부합하는 소견을 보였다. 재검 세포진단과 자궁경부 생검 조직결과와 비교하니 ASCUS로 재검되었던 8예 중 1예(12.5%), PSA로 재검되었던 58예 중 13예(22.4%), LSIL로 재검되었던 17예 중 8예(47.1%)가 조직에서 경도 이형성증이나 콘딜로마와 같은 LSIL에 부합하는 소견을 보였다. 이러한 결과는 폐경여성의 자궁경부 세포진에서 인유두종바이러스와 관련이 있는 병변인 LSIL과 관련이 없는 병변인 PSA를 구분하기 어려운 것임을 시사하였다.

자궁경부 세포진을 판독할 때 LSIL의 가능성이 있는 경우 조직 생검에서 LSIL병변으로 확진되는 율이 폐경기 여성에서 젊은 여성보다 더 낮고, 폐경여성의 인유두종바이러스 감염율도 젊은 여성보다 낮다. 김²은 자궁경부 세포진에서 LSIL로 진단된 120예 중 67예인 56%가 조직에서 LSIL로 나왔고 50세 이상의 폐경여성에서는 43예 중 15예인 34.9%에서만 LSIL로 확진되었음을 보고하면서 폐경기 여성의 LSIL세포진단이 조직진단으로 확진되는 율이 낮기 때문에 좀더 엄밀한 진단기준을 적용해야한다고 하며 질이나 회음부에 병변이 있을 가능성도 간과해서는 안 된다고 하였다. 한편 Acs 등¹⁰은 폐경이후에 보이는 편평세포이상에 상당한 의미를 부여하면서 인공산물을 제외하고는 중대한(significant) 의미가 있는 것으로 간주하라고 하였다. 48세 이상 여성에서 인유두종바이러스감염을 시사하지만 LSIL에 미치지 못하는 세포소견을 보이는 32예의 조직 생검결과를 분석하여 1예가 자궁 내막암, 2예가 자궁내막 폴립, 4예가 HSIL, 4예가 LSIL등 34%에서 이상이 있었고, LSIL세포 22예 중 73%인 16예가 LSIL과 HSIL을 보인 것을 근거로 내세웠다.

본 연구는 김²의 PSA의 세포조직학적 상관성 연구에 이은 인유두종바이러스와의 상관성에 대한 것으로 세포재검에서 PSA로 판정한 58예 중 조직보관상태가 양호한 40예가 대상이었다. 6예만 원추 생검조직이고 나머지 34예는 콜포스코피 생검조직이라 얻을 수 있는 조직의 양이 적어서 감수성이 높은 중합효소연쇄 반응을 선택하였다. 인유두종바이러스 게놈의 L1부위의 MY11-MY09 consensus primer로 1차 중합효소연쇄 반응을 하고, GP5-GP6 general primer로 2차 중합효소연쇄 반응을 시행하는 Evander 등⁶이 했던 이중 중합효소연쇄반응 방법을 시도한 것은 1차 중합효소연쇄반응만으로는 양성을 보이는 증례가 거의 없어서 검출율을 높이기 위함이었다. Evander 등⁶은 정상 세포진을 보이는 젊은 여성에서 1차 중합효소연쇄반응에서 5.6%의 양성율을 보였고 2차 반응에서 19.2%로 양성율이 증가하였다고 보고하였다. 본 연구에서 세포재검에서 PSA로 판정한 40예 중 인유두종바이러스 DNA는 17예인 42.5%에서 검출되어 대조군의 25%와 큰 차이를 보였다. 따라서 편평세포 비정형성을 보이는 폐경기 여성의 자궁경부 세포진에서 PSA의 조직학적 진단 기준을 적용하여 인유두종바이러스감염과 관련이 있는 LSIL과 관련이 없는 PSA를 감별하는 것은 어려운 일로 판단된다. 40예 중 조직에서 LSIL에 해당하는 소견을 보였던 8예는 62.5%에 해당하는 5예에서 양성을 보여서 LSIL과 인유두종바이러스와의 관련을 재확인할 수 있었다. 특히 조직 생검에서 염증이 외의 다른 특이한 소견이 없었던 32예와 정상대조군의 인유두종바이러스 유병율도 37.5%와 25%로 차이를 보였다. 그러나 본 연구에 사용된 증례가 적고 임상적 의미가 없을 정도의 미량도 양성으로 평가되는 단점을 보이는 중합효소연쇄반응방법을 썼다는 한계가 있어서 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.

결 론

자궁경부 세포진에서 PSA의 세포소견에 합당하다고 판정한 증례 40예에 대한 인유두종바이러스 감염율은 17예인 42.5%로 나타났고 대조군은 25%였다. 40예 중 조직생검에서 LSIL에 해당하는 소견을 보였던 8예는 62.5%에서, 조직 생검에서 병변이 없었던 증례 32예는 37.5%가 양성으로 나타났다. 자궁경부 세포진에서 PSA와 LSIL의 감별이 가능하다면 PSA로 진

단된 군과 대조군의 인유두종바이러스의 유병율이 비슷하여야 할 것이다. 비록 본 연구에 사용된 증례가 적기는 하지만 인유두종바이러스 감염율로 비교하여보면 세포에서 PSA로 판정한 증례와 대조군과는 상당한 차이를 보였다. 따라서 폐경기 여성의 자궁경부 세포진에서 LSIL과 PSA를 구별하는 것은 인유두종바이러스감염과 연관지어 볼 때 구별하기 어려운 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. Jovanovic AS, McLachlin CM, Shen L, Welch WR, Crum CP. Postmenopausal squamous atypia: A spectrum including "pseudo-koilocytosis". *Mod Pathol* 1995;8:408-12.
2. 김희숙. 자궁경부 세포진에서의 미확정편평세포, 미확정선세포 및 양성내막세포: 조직학적 상관성과 임상적 의미. 대한부인종양콜포스코피학회지 1998;9:12-28.
3. DeVilliers EM, Wagner D, Schneider A, et al. Human papillomavirus DNA in women without and with cytologic abnormalities: Results of a 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol* 1992;44:33-9.
4. Mandelblatt J, Richart R, Thomas L, et al. Is human papillomavirus associated with cervical neoplasia in the elderly? *Gynecol Oncol* 1992;46:6-12.
5. Gelfand MM, Franco E, Mansour N. Human papillomavirus infection in postmenopausal women with and without hormonal therapy. *Obstet Gynecol* 1997;90:7-11.
6. Evander M, Edlund K, Boden E, et al. Comparison of a one-step and a two-step polymerase chain reaction with degenerated general primers in a population-based study of human papillomavirus infection in young Swedish women. *J Clin Microbiol* 1992;30:987-92.
7. Symmans F, Mecnhanic L, MacConnell P, DaSilva K, Stricker B, Nuovao G. Correlation of cervical cytology and human papillomavirus DNA detection in postmenopausal women. *Int J Gynecol Pathol* 1992;11:204-9.
8. Lee K, Minter LJ, Crum CP. Koilocytotic atypia in Papanicolaou smears: reproducibility and biopsy correlations. *Cancer(Cancer Cytopathol)* 1997;81:10-5.
9. Ward BE, Burkett B, Petersen C, et al. Cytology correlates of cervical papillomavirus infection. *Int J Gynecol Pathol* 1990;9:297-305.
10. Acs G, Gupta PK, Baloch ZW. Glandular and squamous atypia and intraepithelial lesions in atrophic cervicovaginal smears. *Acta Cytol* 2000;44:611-7.