대한세포병리학회지
ISSN 1017-0391
10.3338/kjc.2008.19.2.119

원저

질 확대경상 비정상 소견을 보인 환자에서 HPV DNA chip과 Hybrid-Capture II assay의 임상적 유용성 비교

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실, 산부인과학교실[1]

김 태 정 · 정 찬 권 · 이 아 원 · 정 은 선 · 최 영 진 · 이 교 영 · 박 종 섭[1]

Comparison of Clinical Efficacy between an HPV DNA Chip and a Hybrid-Capture II Assay in a Patient with Abnormal Colposcopic Findings

Tae-Jung Kim, M.D., Chan Kwon Jung, M.D., Ahwon Lee, M.D., Eun Sun Jung, M.D., Young Jin Choi, M.D., Kyo Young Lee, M.D., and Jong Sup Park, M.D.[1]

Department of Hospital Pathology, Obstetrics and Gynecology,[1] College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

논문접수 : 2008년 7월 21일
논문수정 : 2008년 8월 22일
게재승인 : 2008년 9월 4일

책임저자 : 이 아 원
주 소 : (137-701) 서울특별시 서초구 반포동 505
전 화 : 02-590-2771
팩 스 : 02-592-4917
E-mail address : klee@catholic.ac.kr

This study was performed to compare the efficacy between a DNA chip method and a Hybrid-Capture II assay (HC-II) for detecting human papillomavirus in patients with intraepithelial lesions of the uterine cervix. From May, 2005, to June, 2006, 192 patients with abnormal colposcopic findings received cervical cytology, HC-II and HPV DNA chip tests, and colposcopic biopsy or conization. We compared the results of HC-II and HPV DNA chip in conjunction with liquid based cervical cytology (LBCC) and confirmed the results of biopsy or conization. The sensitivity of the HPV DNA chip test was higher than HC-II or LBCC. The HPV DNA chip in conjunction with LBCC showed higher sensitivity than any single method and higher sensitivity than HC-II with LBCC. We confirmed that the HPV DNA chip test was more sensitive for detecting HPV in cervical lesions than HC-II, and that it would provide more useful clinical information about HPV type and its multiple infections.

(Korean J Cytopathol 2008;19(2):119-125)

Key Words : HPV, HC-II, HPV DNA chip

서 론

인유두종 바이러스 (HPV)의 감염은 침윤성 자궁경부암이나 그의 전구병변에 흔하며, 자궁경부암 환자의 90%에서 관찰 된다.[1] 현재 자궁경부에 병변이 없어도 HPV에 감염되어 있는 경우 향후 자궁경부 상피내 병변이 발생할 위험이 증가하며 이런 HPV감염과 자궁경부암의 연관성은 이미 많은 문헌들을 통해 입증되었다.[2-5] 자궁경부암은 한국에서 유방암, 위암, 대장암에 이어 네 번째로 많이 발생하는 암으로, 매년 약 5000명의 환자가 새롭게 발생하는 것으로 보고된다.[6] 일반 종양과 마찬가지로, 자궁 경부암의 경우에도 조기 발견과 예방이 중요시 되어 세포진검사와 질확대경검사를 통해 많은 환자들이 전암 병변 상태에서 발견되어 자궁경부암의 발생과 사망률이 크게 감소하였으나 세포진검사는 상대적으로 높은 위음성률이라는 한계를 갖고 있다.[6,7] 이런 한계점을 극복하기 위해 액상세포진 검사가 고안되어 위음성률을 낮추는 데 기여했으나, 세포진검사와 질확대경 검사는 육안 소견에 근거한 검사이므로, 병변이 보이지 않는 HPV 감염 환자군의 자궁암 발생 위험성에 대한 정보를 제공하지 못하고 있다. 최근에 HPV 감염여부를 진단하는 방법으로 중합효소연쇄반응(PCR), HC-II와 비교적 최근에 개발된 HPV DNA chip test가 사

용되고 있다. HC-II는 13가지 고위험성 HPV에 대해 감염 여부를 확인할 수 있는 방법으로 매우 민감하고 믿을만하여 미국식품의약국 (FDA)에 승인을 받고 임상적 유용성이 입증되어 세계적으로 널리 쓰이고 있으며 HPV DNA chip test는 15가지 고위험성 HPV와 8가지 저위험성 HPV의 각각에 대한 감염 여부를 알 수 있으며, 타입이 정해지지 않은 HPV에 대해서도 감염여부를 알 수 있고 중복감염에 대한 정보도 알 수 있어 유용하나 현재 한국식품의약청 (KFDA)에 의해서만 공인되었고 HC-II에 비해 시장점유율이 낮고, 결과적으로 임상적 유용성에 대한 연구가 상대적으로 미미한 상태이다. HPV 검사는 현재 자궁경부 세포진 검사에 이상이 있는 경우 보조적인 검사로써 시행되는 경우가 대부분이며, 따라서 현재까지 몇몇 후향적 조사에 대한 보고가 있을 뿐, 그 효용성과 각 검사끼리의 전향적인 비교는 드문 상태이다. 본 연구는 질확대경 검사를 시행하고 자궁경부 액상세포진검사, 조직 생검, HPV DNA chip test와 HC-II 검사를 동시에 시행하여 비교하고 이를 통해 HPV 검사간의 유용성 비교 및 다른 검사와의 연계 시 얻을 수 있는 효용성에 대해서 알아보고자 한다.

대상 및 방법

2005년 5월부터 2006년 6월까지 강남성모병원에서 질확대경 검사상 비정상 소견을 보인 환자 중 동시에 자궁경부 액상세포진검사(SurePath™, Becton-Dickinson/ TriPath, Burlington, NC), HC-II (Hybrid Capture II HPV DNA test, Diagene, Gaithersburg, MD), DNA chip test (MyHPV DNA chip, ㈜마이진, 서울)가 실시되었으며 자궁경부 액상세포진검사에서 미확정 비정형 편평 상피 세포 (atypical squamous cell of undetermined significance, ASC-US) 이상의 결과를 보이는 경우, 1개월 이내에 질확대경 조준하 생검 또는 원추 절제술로 조직 검사를 시행하는 것을 원칙으로 하여 조직학적 진단 결과가 확인된 190명의 환자를 대상으로 하였다. 190명 환자의 연령 구성은 20세 미만은 없었으며 20～29세 39명 (20.5%), 30～39세 68명 (35.8%), 40～49세 55명 (28.9%), 50～59세 17명 (8.9%), 60～69세 6명 (3.2%), 70～79세 5명 (2.6%)이었다

자궁경부 액상세포진 검사의 결과 보고는 2001 The Bethesda System (TBS)을 사용하였으며 조직 검사 결과는 정상, 염증소견, 원반 세포증 (koilocytosis), 경증상피내종양 (cervical intraepithelial neoplasia I, CIN I), 중등도 상피내종양 (CIN II), 고도상피내종양 (CIN III), 상피내암 (carcinoma in situ), 침윤성 자궁경부암 (invasive carcinoma)로 진단하였다. Hybrid Capture II test는 HC-II assay Kit를 사용하였고 HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68의 고위험 아형을 검출하여 HPV 감염 환자에서 고위험 양성과 음성으로 결과를 판정하였다. HPV oligonucleotide microassay는 My HPV DNA chip-kit를 사용하였고 HPV subtype 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68을 고위험군으로, 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 70을 저위험군으로 하여 모두 24개 HPV 아형의 감염 여부를 판정하였다. 24개 HPV 아형 이외의 HPV 감염 여부도 알 수 있었으며 이 경우는 '기타감염'으로 판정하였다. 모든 환자에서 질확대경 하 조준 생검이 시행되었으며, 이중 CIN II 이상의 결과가 나온 환자나 자궁 경부 세포진 검사와 조직검사 결과에 차이가 있는 환자의 경우에는 추가적으로 자궁경부 원추절제술이 시행되었다.

자궁경부 액상세포진 검사와 조직 검사 결과의 비교, 또한 각각의 결과에 따른 HPV 양성률 및 아형분포의 비교를 위해 다음과 같이 분류하였다. 자궁경부 액상세포진 검사에서 정상 및 염증 소견을 보인 경우는 '세포-negative'으로 분류하고 ASC-US (또는 ASC-H를 '세포-ASCUS군', LSIL로 판독된 경우는 '세포-LSIL군', HSIL로 판독된 경우 '세포-HSIL군', cancer로 판독된 경우 '세포-cancer군'으로 분류하였다. 조직 검사에서 정상 또는 염증소견을 보인 경우 '조직-negative', 원반세포증과 경증상피내종양으로 진단된 경우는 '조직-LSIL군'로 분류하고, 중등도 상피내종양, 고도상피내종양 및 상피내암으로 진단된 경우는 '조직-HSIL군', 그리고 침윤성 자궁 경부암으로 진단된 경우는 '조직-cancer군'으로 분류하였다.

조직검사결과와 자궁경부 액상세포진 검사결과, HC-II, HPV DNA chip검사 결과를 비교하고 조직검사결과를 표준값으로 하여 자궁경부 액상세포진검사, HC-II, HPV DNA chip검사의 민감도 (sensitivity), 특이도 (specificity), 양성예측도 (positive predictive value) 및 음성예측도 (negative predictive value)를 산출하고 카이제곱검정 및 Fisher exact test를 사용하여 비교하였으며 통계 계산은 SPSS (Chicago, IL) 11.5 버전을 사용하였다. 신뢰구간 (confidence interval, CI)은 95%로 설정하였으며 모든 유

의수준은 P<0.05로 하였다.

결 과

자궁경부 액상세포진검사의 결과에 따른 대상군의 구성은 정상 및 염증 소견을 보인 예는 58예 (30.5%), ASCUS 29예 (15.3%), 저등급편평상피내병변 (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 51예 (26.8%), 고등급편평상피내병변 (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 31예 (16.3%), 침윤성자궁경부암 (invasive carcinoma) 21예 (11.1%)였으며, LSIL 이상의 병변은 103예 (54.2%)였고, HSIL 이상의 고위험 병변으로 판독된 예가 52예(27.4%)였다. 조직 검사 결과 정상 및 염증으로 진단된 예는 44 예 (46.5%), 원반세포증 (koilocytosis) 49예 (51.9%), 경증상피내종양 10예 (10.6%), 중등도상피내종양 18예 (19.0%), 고도상피내종양 17예 (18.0%), 상피내암 21예(22.2%), 침윤성 자궁경부암 31예(32.8%)였으며 침윤성암은 편평상피 세포암 (squamous cell carcinoma) 20예, 선암 (adenocarcinoma) 8예, 선 편평상피 세포암 (adenosquamous cell carcinoma) 3예였다. koilocytosis 이상의 병변은 146예 (76.8%)였고, CIN II이상의 고위험 병변으로 판독된 예가 69예 (36.3%)였다.

HPV DNA chip 검사 결과 고위험 (high risk) 아형은 151예, 저위험 (low risk) 아형은 19예였으며, 20예는 아형을 알 수 없는 기타군 (undetermined) 이었다. 대상 연령군을 30세 이하와 31세이상으로 나누었을 때, 31세 이상 149명에서 HPV 고위험 아형의 감염은 93명 (62.4%), 저위험 아형의 감염은 8명 (5.4%)였으며 31세 이하 41명에서 HPV 고위험 아형의 감염은 29명 (70.7%), 저위험 아형의 감염은 1명 (2.4%)였다. HPV DNA chip검사상 HPV 양성환자들 중 156예는 단독감염, 34예는 중복감염이었고, 6예는 3종, 28예는 2종의 중복감염이 있었다. 이중에서 고위험 아형만의 중복감염은 27예가 있었으며 고위험 아형의 중복감염중에서는 HPV-16 감염이 중복된 경우가 10예로 가장 많았으며 그 다음은 HPV-53이 중복된 경우였다. 고위험 아형과 저위험 아형의 혼합감염은 총 7예가 있었으며, 저위험 아형만의 중복감염 예는 없었다. 중복 감염을 일으킨 여러 아형을 모두 합산하였을 때 고위험 아형 중 가장 흔하게 나타난 것은 HPV-16이었고 다음은 HPV-58이었다.

Table 1에서는 HPV type과 조직 생검의 결과를 비교해 보았다. 또한 이를 고위험 HPV군, 저위험 HPV군, 기타 HPV군으로 나누어 보았을 때, 조직-정상군 20예에서 고위험군 HPV 감염이 13예 (65%), 조직-LSIL군 70예에서는 55예 (78.6%), 조직-HSIL군 69예에서는 54예 (78.3%), 조직-cancer군 31예에서는 27예 (87.1%)로 나타났으나 각 군간 차이는 통계학적으로 유의하지는 않았다 (P=0.056) (Fig. 1).

Table 1. The distribution of HPV genotypes by HPV DNA chip test according to histologic results

HPV genotype	Cervicitis (n=44)	LSIL (n=59)	HSIL (n=56)	cancer (n=31)	Total (n=190)
High risk					
16	3	6	20	15	44
18		6		4	10
31	1	1	2		4
33	2	3	3	1	9
35		4	2		6
39	1	4			5
45	1				1
51		3	2	1	6
52	2	5	5	3	15
53	2	2	3	1	8
54		1			1
56		8	3	1	12
58	1	8	7	2	18
59	1	3	4		8
66			2		2
68			1	1	2
Low risk					
6		2	3		5
11			1	1	2
34					0
40		1			1
42		2			2
43					0
44					0
70	2	4	3		9
undetermined	4	6	8	2	20

Abbreviation: LSIL, low grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion.

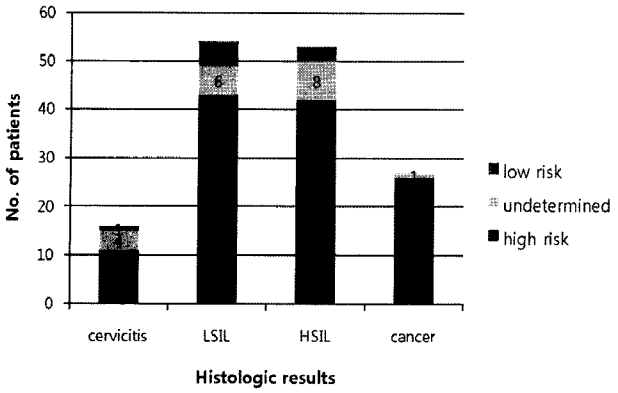

Fig. 1. The comparison of HPV type and histologic results.

침윤성 자궁경부암의 조직학적 분류에 따른 HPV 감염 양상을 보았을 때, 선암 8예 중 5예 (62.5%)는 고위험군 HPV의 감염이 관찰되었고 3예 (37.5%)에서는 HPV 감염 음성이었으나, 편평상피 세포암 20예중 18예 (90%)에선 고위험군 HPV의 감염이 관찰되었고 나머지 1예 (5%)에선 기타군, 1예 (5%)에선 음성으로 관찰되었다. 선 편평상피 세포암 3예는 모두 고위험군 HPV 감염이 관찰되었다.

조직 검사 결과에 따른 액상세포진검사, HC-II, HPV DNA chip 결과의 비교는 Table 1과 같으며 Table 2에서는 조직-LSIL군과 조직-HSIL군에 대해서 액상세포진검사, HC-II, HPV DNA chip 각각의 유용성을 비교하였는데, HC-II 와 HPV DNA chip 검사를 비교했을 때 모든 조직군에서 HC-II에 비해 HPV DNA chip 검사가 더 많은 수에서 HPV 양성 결과가 나타났음을 알 수 있으며, Table 3에서 임상적으로 가장 의미가 있는 조직-LSIL군과 조직-HSIL군에 대해 액상세포진검사, HC-II와 HPV DNA chip간의 민감도, 특이도, 양성예측율 및 음성예측율을 비교해보았을 때, 액상세포진에서 기준을 세포-ASCUS 이상으로 하였을 때 조직-LSIL군에선 민감도가 84.2% (신뢰구간 95%, 범위 74.0-94.2%)로 HC-II검사의 민감도 82.2%(신뢰구간 95%, 범위71.5-93.0%)보다는 높았으며 HPV DNA chip의 민감도 91.8% (신뢰구간 95%, 범위 83.2-98.4%)보다는 낮았으며, 기준을 세포- LSIL이상으로 하였을 때에는 민감도가 66.4% (신뢰구간 95%, 범위 56.2～76.6%)로 HC-II, HPV DNA chip의 민감도보다 낮았다. 조직-HSIL군에서도 액상세포진의 기준을 세포-ASCUS 이상으로 하였을 때와 세포-HSIL로 했을 때, HC-II와 HPV DNA chip과의 민감도 비교 결과가 조직-LSIL군에서의 비교결과와 유사한 결과가 나왔다. HC-II와 HPV DNA chip의 비교에서는 조직-LSIL군에서 HC-II의 민감도 82.2% 보다 HPV DNA chip의 민감도가 91.8%로 더 높게 나왔으며 조직-HSIL군에서도 HC-II의 민감도 86.2% (신뢰구간 95%, 범위 75.5-95.0%) 보다 DNA chip의 민감도가 92.0% (신뢰구간 95%, 범위 85.5～99.9%)로 더 높게 나왔다. 결과적으로 두 군 모두에

Table 2. Histologic results related to result of cytology and HPV test

Histologic results	Cervicitis n=44 (%)	LSIL n=59 (%)	HSIL n=56 (%)	Cancer n=31 (%)	Total n=190 (%)
Cytology					
Negative	35 (79.6)	15 (25.4)	6 (10.7)	2 (6.5)	58 (30.5)
ASCUS	3 (6.8)	14 (23.7)	8 (14.3)	4 (12.9)	29 (15.3)
LSIL	5 (11.4)	29 (49.2)	16 (28.6)	1 (3.2)	51 (28.8)
HSIL	1 (2.3)	1 (1.7)	23 (41.1)	6 (19.4)	31 (16.3)
Cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	18 (58.1)	21 (11.1)
HC-II					
Negative	39 (88.6)	14 (23.7)	5 (8.9)	7 (22.6)	65 (34.2)
Positive	5 (11.4)	45 (76.3)	51 (91.1)	24 (77.4)	125 (65.8)
DNA chip					
Negative	28 (63.6)	5 (8.5)	3 (5.4)	4 (12.9)	40 (21.1)
Positive	16 (36.4)	54 (91.5)	53 (94.6)	27 (87.1)	150 (78.9)

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

Table 3. Clinical usefulness of cytology and HPV test

Histology		Cytology (%)		HC-II (%)	DNA chip (%)
		⟩ASCUS (+)	⟩LSIL (+)		
LSIL	Sensitivity	84.2	66.4	82.2	91.8
	Specificity	79.5	86.4	88.6	63.7
	PPV	93.2	94.2	96.0	89.3
	NPV	60.3	43.7	60.0	70.0
Histology		Cytology (%)		HC-II (%)	DNA chip (%)
		⟩ASCUS (+)	⟩HSIL (+)		
HSIL	Sensitivity	90.8	57.5	86.2	92.0
	Specificity	48.5	98.1	51.5	32.0
	PPV	59.8	96.2	60.0	53.3
	NPV	80.2	73.2	81.5	82.5

Abbreviation: PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

서 HPV DNA chip이 액상세포진과 HC-II검사에 비해 더 높은 민감도를 보였으며, 액상세포진검사의 기준을 세포-ASCUS로 하였을 때엔 HC-II검사는 액상세포진 검사 민감도보다 낮은 민감도를 보였다.

Table 4에서 HC-II test와 HPV DNA chip 검사를 액상세포진검사와 병행해서 시행하였을 때 '조직- LSIL군'과 '조직-HSIL군' 각각에서 민감도, 특이도, 양성예측율, 음성예측율을 비교해보았는데 HPV DNA chip이 '조직-LSIL군'에서는 액상세포진검사와 병했했을 때 HC-II의 민감도 93.8% (신뢰구간 95%, 범위 88.1-98.8%)보다 HPV DNA chip의 민감도가 96.6% (신뢰구간 95%, 범위 91.7-99.9%)로 더 높게 나왔으며 '조직-HSIL군'에서도 HC-II의 민감도 97.7% (신뢰구간 95%, 범위 95.2-99.9%)보다 HPV DNA chip의 민감도가 98.9% (신뢰구간 95%, 범위 97.2-99.9%)로 더 높게 나와 HPV DNA chip 검사가 두 군 모두에서 HC-II검사에 비해 더 높은 민감도를 보였다.

Table 5에서는 조직에서 원반세포증 (koilocytosis) 이상의 병변에 대해 HC-II와 HPV DNA chip을 비교한 결과, HC-II의 민감도 82.1% (신뢰구간 95%, 범위 71.5-92.4%)보다 HPV DNA chip의 민감도가 91.8% (신뢰구간 95%, 범위 84.4-98.8%)로 더 높게 나왔다. 그러나 HPV DNA chip은 고위험 및 저위험 HPV 감염 모두에 대한 검사이고 HC-II 검사는 고위험군만을 검사대상으로 하였으므로, HPV DNA chip에서 고위험 HPV감염으로 나온 사례만을 선별하여 HC-II 검사와 HPV DNA chip검사 결과를 비교한 경우도 HC-II의 민감도 85.4% (신뢰구간 95%, 범위 73.7-93.2%)보다 HPV DNA chip검사의 민감도가 90.2% (신뢰구간 83.2-97.2%)로 더 높게 나왔다.

Table 4. Clinical usefulness of HPV test combined with cytology

Histology		HC II (%)	DNA chip (%)
LSIL	Sensitivity	93.8	96.6
	Specificity	72.7	56.8
	PPV	91.9	88.1
	NPV	78.0	83.3
Histology		HC II (%)	DNA chip (%)
HSIL	Sensitivity	97.7	98.9
	Specificity	37.9	39.2
	PPV	57.0	53.8
	NPV	95.1	96.7

Abbreviation: PPV, positive predictive value; NPV; negative predictive value

Table 5. Comparison between HC-II and DNA chip in cases more than koilocytosis

HPV type	All cases		High risk only	
	HC II (%)	DNA chip (%)	HC II (%)	DNA chip (%)
Sensitivity	82.1	91.8	85.4	90.2
Specificity	88.6	63.6	87.1	71.8
PPV	96.0	89.3	91.0	95.5
NPV	60.0	70.0	70.0	65.4

Abbreviation: PPV,positive predictive value; NPV, negative predictive value.

고 찰

자궁경검사와 자궁경부세포진검사(PAP)가 널리 시행된 이후로 획기적으로 자궁경부암의 발생율과 사망률이 크게 감소하였으나, 최근 몇 년 사이 PAP에 대한 문제점들이 제기 되었는데, 위음성률이 높아 민감도와 진단의 재연성이 떨어진다는 것과 병변이 없는 경우 앞으로 발생할 위험성을 알 수 없다는 점이다.[8,9] 최근 검사의 민감도를 높이기 위해서 자동화 컴퓨터 시스템이나 HPV 감염 여부를 확인하는 등의 보조적인 분자생물학적인 방법이 개발되고 있으며, 2001년도 개정된 The Bethesda system에서도 자동화 컴퓨터 시스템이나 분자생물학적인 방법이 사용되었을 경우, 검사에 사용된 기기 및 검사방법, 검사결과를 같이 기술하도록 하고 있어 검사 방법의 개선이나 HPV 검사 등의 보조적인 방법들이 강조되고 있다.

HC-II 검사는 외래에서 쉽게 채취된 검체를 통해 kit로 간단히 검사할 수 있고 적절한 민감도와 특이도를 갖고 있어 선별검사로서 유용성이 입증되었고 FDA에서 공인 되었지만 감염된 HPV 각각의 아형을 구분할 수 없다는 단점을 갖고 있어 HPV DNA chip 검사가 이러한 단점을 해결해 줄 수 있으며 각각의 아형과 자궁경부암 발생의 연관성에 대한 정보를 제공할 수 있어 더욱 잇점이 있다. 다만 최근 HPV DNA chip 검사가 적은 HPV DNA 카피수에 영향을 받을 수 있다는 보고가 있고,[10] 같은 환자에서 자궁 경부의 도말 검체와 조직검체를 분석한 결과, 감염 여부 자체는 일치했지만 HPV 아형은 다르게 나타나는 경우가 많다는 연구 결과가 보고 되고 있다.[11] 하지만 HPV DNA chip 검사가 HC-II와 비견될만한 민감도를 보인다면 HPV 아형에 대한정보나 중복감염에 대한 정보를 제공함으로써 임상적으로 더 유용할 것으로 보이며 Table 3에서 알 수 있듯이, HPV DNA chip 검사 단독으로도 '조직-LSIL' 또는 '조직-HSIL'의 병변을 발견하는 것에 대한 민감도가 액상세포진검사 및 HC-II 검사의 민감도에 비해 높았으며, 액상세포진검사와 HPV DNA chip 검사를 병행했을 때에는 단독 검사 시행시보다 더 높은 민감도를 보였으며, 세포진 검사와 HC-II 검사를 병행했을 경우보다 더 높은 민감도를 보여 보조 검사로서의 유용성을 입증했다. 다만 특이도의 경우 HPV DNA chip은 일반적인 선별검사에서 기대되는 수치보다 낮았는데 HPV 검사가 진단적인 의미보다 선별검사나 세포진 검사의 민감도를 높이기 위한 보조적인 수단으로 이용되는 상황에서는 민감도가 더 중요할 것으로 보인다. 이 등[12]도 조직학적으로 진단 된 200예에서 HC-II와 HPV DNA chip 검사를 동시에 시행하였으며 민감도가 각각 90.0%와 88.3%로 본 연구와 유사한 결과를 얻었으나, 본 연구와 달리 HC-II가 HPV DNA chip에 비해 더 높은 민감도를 보였는데, 이는 연구 대상 환자 군이 본 연구에 비해 더 많은 조직학적 정상군 (89예, 44.5%)과 더 적은 cancer군 (6예, 3.0%)로 구성되어 차이를 보인 것으로 생각된다.

HPV 감염과 자궁경부암의 연관성이 밝혀진 이후 현재까지 약 200여종의 HPV 아형들 중 약 16종 (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68)이 고위험 아형으로 알려져 있고, HPV-16은 전세계적으로 가장 높은 감염률을 보이는 아형이며 그 다음의 빈도는 HPV-18이 차지하는 것으로 알려져 있으나 아시아 지역에서는 드물게 HPV-58로 보고되기도 한다.[13] 국내 보고에서도 가장 높은 감염률을 보이는 아형은 HPV-16인 것으로 알려져 있고, 그 다음은 HPV-58 또는 HPV-52로 보고된다.[12-16] 본 연구에서도 HPV DNA chip 검사를 통해 HPV 감염 아형 분석을 할 수 있었으며 감염률이 높은 순서는 HPV-16, 58, 52, 56, 18순서로 나타났으며 이는 기존 국내 보고들과 유사하다(Table 1). 중복감염에서 감염률이 높은 순서는 HPV-16, 53, 52였는데 이는 기존에 알려진 다른 여러 나라의 빈도와는 차이가 있지만 일본이나 대만과는 유사한 결과로 나타났다.[17]

현재, 미국과 유럽에서 고위험 HPV 아형들 중 HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-45의 빈도순의 감염 양상을 바탕으로 하여 최근 예방 및 치료 백신이 개발되었고, HPV-16과 HPV-18의 예방을 목적으로 하는 Cervarix, Gardasil 등은 상용화하였다.[18] 한국의 감염 양상은 몇몇 보고에서 미국과 유럽과는 다른 결과를 보였으므로, HPV DNA chip을 사용한 국내 HPV 감염 양상에 대한 연구가 지속적으로 이루어져 한국에 적합한 예방 및 치료 백신 개발이 이루어질 것으로 기대된다.

결 론

자궁경부 세포진 검사의 민감도를 높이는 데 HC-II와 HPV DNA chip 검사가 보조적인 수단으로서 의미가 있으며 두 검사 모두 세포진검사와 병행했을 때 민감도를 높일 수 있으나 HPV DNA chip 검사가 단일 검사로서도, 세포

진 검사와 병했했을 때에도 HC-II검사보다 높은 민감도를 보였으며 감염된 HPV 아형과 중복 감염에 대한 정보를 제공할 수 있으므로 더 유용한 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. 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.
2. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.
3. Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, et al. Absolute risk of a subsequent abnormal Pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer* 2002;95:2145-51.
4. Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996;68:766-9.
5. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-ontrol study. *Lancet* 2000;355:2194-8.
6. Lee MY, Cho CH, Kwon SH, et al. Annual report of gynecologic cancer registry program in Korean for 2002 (Jan. 1st, 2002 - Dec. 31st, 2002). *Korean J Obstet Gynecol* 2004;47:1029-70.
7. DeMay RM. Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinomas. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1110-3.
8. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities; a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.
9. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141:680-6.
10. van Ham MAPC, Melchers WJG, Hanselaar AGJM, Bekkers RLM, Boonstra H, Massuger LFAG. Fluctuations in prevalence of cervical human papillomavirus in women frequently sampled during a single menstrual cycle. *Br J Cancer* 2002; 87: 373-6.
11. Quint WGV, Scholte G, van Doorn LJ, Kleter B, Smits PHM, Lindeman J. Comparative analysis of human papillomavirus infections in cervical scrapes and biopsy specimens by general SPF10 PCR and HPV genotyping. *J Pathol* 2001; 194: 51-8.
12. Lee JH, Lee KH, Lee IH, et al.Clinical efficacy of HPV DNA chip test in human papillomavirus detection of uterine cervix. *Korean J Obstet Gynecol* 2006;49:2128-36.
13. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
14. Hwang HS, Park M, Lee SY, Kwon KH, Pang MG. Distribution and prevalence of human papillomavirus genotypes in routine pap smear of 2,470 Korean women determined by DNA chip. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:2153-6.
15. An HJ, Cho NH, Lee SY, 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.
16. Cho NH, An HJ, Jeong JK, et al. Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korean women: comparison with cytologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:56-62.
17. Kim PY, Lee DW, Seo JH, Sunwoo JG, Bae DH, Jeong DJ. A study for the prevalence of high-risk HPV subtype in uterine cervical neoplasia of Korean women. *Korean J Obstet Gynecol* 2003;46:2005-12.
18. Hung CF, Monie A, Alvarez RD, Wu T. DNA vaccines for cervical cancer; from bench to bedside. *Exp Mol Med* 2007;39:679-89.