

부산지역 유흥업소 종사 여성의 HPV 감염 및 유전자형 분포 조사

민상기* · 김성순¹ · 최병선¹ · 조경순 · 이주연 · 김성준 · 빈재훈 · 박호국

부산광역시보건환경연구원, ¹질병관리본부 국립보건연구원 면역병리센터 에이즈·종양바이러스팀

Received October 29, 2008 / Accepted December 15, 2008

Prevalence of HPV Infection and HPV Genotype Spectrum among Sexually High-Risk Women in Busan. Sang-Keel Min*, Sung Soon Kim¹, Byeong-Sun Choi¹, Kyung-Soon Cho, Joo-Yun Lee, Seong-Joon Kim, Jae-Hun Bin and Ho-Kuk Park. *Division of Epidemiology, Busan Institute of Health and Environment, Busan 613-104, Korea, ¹Division of AIDS, Center for Immunology and Pathology, National Institute of Health, Korea Center for Disease Control & Prevention, Seoul 122-701, Korea* - We tried to analyze the HPV prevalence and HPV genotypes of sexually high-risk women living in Busan, the biggest seaport of South Korea. Six hundred sixty women engaging in high-risk occupations participated in this study. The prevalence of HPV infection and HPV genotyping were determined with MyGene[®] HPV DNA chip, which consisted of 16 high-risk HPV genotypes (oncogenic genotypes) and 8 low-risk HPV genotypes. The overall prevalence of HPV infection in this study population was 39.1% (258/660) and the 20's showed the highest prevalence of HPV infection (51.5%). The dominant HPV genotypes including single or multiple HPV-infected women were resulted in HPV-16 (15.9%), -53 (10.2%), -58 (7.7%), -18 (5.2%) in case of high-risk HPV genotype and HPV-70 (10.4%), -6 (4.1%), -11 (2.0%) in case of low-risk HPV genotypes. Remarkably, the proportion of women infected with high-risk HPV genotypes (62.0%) was almost four times higher than those of women infected with low-risk HPV genotypes (14.7%) and high/low-risk HPV genotypes (12.0%). Among the 258 HPV-infected women, single infection was 175, double infection 66, triple infection 12, quadruple infection 4, quintuple infection 1, respectively. Our finding suggests that the introduction and development of effective HPV vaccines should consider the current status of HPV genotypic infection in South Korean women.

Key words : HPV genotype, HPV DNA chip, sexually high-risk women

서 론

인유두종바이러스(human papillomavirus, HPV)는 우리나라에서 모니터링 및 예방 홍보가 필요한 제3군 법정전염병에 속하는 침윤성 바이러스의 병원체이며, 미국에서는 매년 6백만명 이상의 새로운 감염자가 발생할 정도로 매우 흔한 성병의 원인 병원체이다[5,13]. 또한 최근에는 전 세계 여성암 발생을 2위를 차지하는 자궁경부암의 직접적인 원인병원체로 알려져 있다. HPV는 Papovaviridae 과에 속하며 약 7,900 염기쌍을 가진 circular DNA virus로서 주로 capsid protein (L1)의 염기 배열의 차이에 따라 120종 이상의 유전자형이 밝혀져 있다[11]. 대부분 손, 발, 피부 상피세포의 사마귀 생성의 원인병원체로 알려져 있으나, 40여종은 성병을 유발하며 성기사마귀(condyloma), 성기주변의 점막 이형성증, 후두암, 자궁경부암 등에서 검출된다고 알려져 있다[14,21,25]. 한편, International Agency for Research on Cancer (IARC)의 역학조사에 의하면 특정 성매개 HPV 유전자형은 자궁경부암 조직에서 100% 검출되며, 이들 유전자형은 자궁경부암 발암기전과 계통발생학

적 연관성에 따라 고위험군 HPV 유전자형(oncogenic HPV genotype -16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68, -73, -82형), 저위험군 HPV 유전자형(nononcogenic HPV genotype -6, -11, -40, -42, -43, -44, -54, -61, -70, -72, -81형) 및 경계성 위험군 HPV 유전자형 (intermediate HPV genotype -26, -53, -66형)으로 분류하고 있다[7,9,29].

그러나 인유두종바이러스는 자궁경부암 및 상피 내 종양(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 발병에 결정적인 역할을 하나 고위험군 HPV의 감염이 곧 자궁경부암으로의 발전을 의미하는 것은 아니다. 대부분의 HPV 감염은 인체의 면역 체계에 의해 제거되는 일시적인 것으로서 평균 감염기간은 9개월 정도이며, 1년 6개월 후에는 90% 환자에서 특별한 치료 없이도 자연 소실된다고 알려져 있다[22,33]. 다만, 지속적인 고위험 HPV의 재감염, 흡연, 피임, 면역저하 상태, 성행위 행태, 숙주의 유전적 소인 등 발암의 보조인자에 따라 자궁경부암 또는 상피 내 종양으로의 진행이 촉진되는 것으로 알려져 있다[12,14]. 또한 여성호르몬인 에스트로젠은 자궁경부암 세포내의 HPV 복제를 촉진시키고 특히 HPV 16형이 검출된 자궁경부암의 경우 골반 임파절을 통하여 더 빠른 전이가 일어난다는 보고가 있다[7].

한편, 자궁경부 도찰물의 HPV 검사는 세포학적 진단법인 자궁경부 세포진 검사(pap smear test)와 중합효소연쇄반응법

*Corresponding author

Tel : +82-51-757-7502, Fax : +82-51-757-2879

E-mail : girin@korea.kr

(PCR), *in situ* hybridization, Hybrid-Capture II[®] (Microplate System, Diegine, USA) 및 HPV DNA 칩 테스트 등 분자생물학적 방법이 동시에 사용되고 있다[17]. 특히, HPV DNA 칩 테스트는 알데히드로 변형된 슬라이드에 다양한 HPV 형 특이 올리고핵산 탐침자를 고정하고, 탐침자와 반응할 표적 DNA를 PCR로 증폭한 후 부합화 교잡반응의 여부를 시각적으로 표시하는 방법이다. 이 방법은 민감도가 높아 선별시험에 적용하기 쉽고 그 유전자형을 알 수 있는 장점은 있으나 PCR 방법을 이용함으로써 검사방법의 표준화 및 특이도 문제로 아직 공인된 시험법은 아니나 국내 연구진들에서 개발되어 널리 실용화될 전망이다[22,30]. 또한 특이 HPV 유전자형의 규명은 자궁경부암 전단계인 이형성증 병변을 보이는 환자의 예방 및 치료에 도움을 주는 것으로 알려져 세포진검사와 함께 임상에서 주요하게 이용될 수 있다[2].

본 연구에서는 최근 진단용으로 상용화되어 고위험군 유전자형 16종과 저위험군 유전자형 8종을 동시에 동정할 수 있는 MyHPV Chip Kit[®] (MyGene Co., Korea)를 사용하여 항구도시라는 지역적 특성을 지닌 부산지역의 HPV 감염 고위험 직업군인 유흥업소 종사여성을 대상으로 HPV 감염 유병률 및 유전자형 분포를 조사하였다. 이는 인종, 지역적, 모집단의 특성 등에 따라 다양한 HPV 유전자형 특이성이 있음을 고려할 때[33], 일부 유전자형에 대한 면역반응만을 자극하는 MERCK사의 Gadasil[®] (HPV-6, -11, -16, -18형)과 GSK사의 Cervarix[®] (HPV-16, -18형)의 국내 유행주에 대한 백신 유효성 예측 및 우리나라에 맞는 예방백신 제조의 기초 자료를 제공할 수 있을 것으로 사료된다.

재료 및 방법

연구 재료

2007년 4월부터 10월까지 부산시내 거주하면서 성병에 관한 건강진단을 받아야 할 직업에 종사하는 자(주로 유흥업소 여성종사자)를 대상으로 이들이 보건소 및 대용성병진료소에 성병 검진차 내원하였을 때 협조 동의 후 자궁경부 도찰물을 시료로 사용하였다. 총 660건의 검체 채취는 면봉으로 하였으며, 채취 즉시 VTM (viral transport medium)에 넣어 4°C 유지하여 실험에 사용하였다.

DNA 추출

채취한 검체는 진탕 후 500-1,000 μ l 정도를 effendorf tube (1.5 ml)에 넣고 9,000 rpm에서 10분간 원심분리 후 상층액을 제거하고 세척용 완충액으로 2회 세척하였다. DNA 정제는 DNA 추출용 버퍼 200 μ l를 넣고 50°C 항온수조에서 3시간 방치 후 90-100°C에서 20분간 가열하였다. 추출된 HPV DNA는 14,000 rpm/10 min 원심분리 후 상층액을 취하여 -70°C에 보관하였다.

PCR에 의한 증폭

추출된 DNA의 PCR시험은 MyHPV Chip Kit[®]에서 제공하는 시험법에 의하였다. 먼저 1st PCR은 추출된 template DNA 5 μ l, 10 \times buffer 2.5 μ l, 2.5 mM dNTP 2.0 μ l, *Taq* polymerase (5 IU/ μ l, Takara Co., Japan) 0.5 μ l, β -globin primer [β -globin F (5'-GGTTGGCCAATCTACTCCCAGG-3'), β -globin R (5'-TGGTCTCCT TAAACCTGTCTTG-3')] 각 1.0 μ l, MY09/ MY11 primer [MY09-C (5'-CGTCCMARRGGAWACTGATC-3'), MY11-N (5'-GCMCAGGGWCATAAYAATGG-3')] 각 1.0 μ l를 넣고 증류수로 총 25.0 μ l 되게 하였다. PCR 수행은 PTC-200 (MJ Research, Inc)을 이용하여 95°C에서 5분간 초기 변성 후, 95°C에서 30초, 55°C에서 30초, 72°C에서 30초의 조건에서 30회 반복 수행 후 최종적으로 72°C에서 4분간 신장 후 종결하였다. 유전자 증폭이 끝난 후 2.5% 아가로스 겔에서 전기영동하여 검체의 적합성 유무 판정을 위한 대조군인 250 bp 크기의 β -globin과 451 bp 크기의 PCR 산물을 확인하였다. 이어서 GP5+/GP6+ primer를 이용한 2nd PCR을 실시하였다. 1st PCR 산물 2.0 μ l, 10 \times 버퍼 2.5 μ l, 2.5 mM dNTP 2.0 μ l, *Taq* polymerase (5 IU/ μ l) 0.5 μ l, GP5+ primer (5'-TTTGTAC TGTGGTAGATACTAC-3') 1.0 μ l, Cy5가 표지된 GP6+ primer (5'-Cy5-GAAAATAAACTGTAAATCATATT-3') 1.0 μ l를 넣고 증류수로 총 25.0 μ l 되게 하였다. PCR 조건은 95°C에서 5분간 초기 변성하고 95°C에서 30초, 50°C에서 40초, 72°C에서 30초간 20회 반복 증폭 후 최종적으로 72°C에서 3분간 신장 단계를 수행하였다. 유전자 증폭 후 2.5% 아가로스 겔에서 전기영동하여 150 bp 크기의 PCR 산물 밴드를 확인하였다.

DNA 칩 부합화

2nd PCR 산물 10.0 μ l을 95°C에서 5분간 변성시키고 얼음에 5분간 방치하였다. 사용 직전에 45°C에서 10분간 가온한 부합화 버퍼 30.0 μ l를 PCR 산물과 혼합한 후 DNA 칩에 분주하여 43°C에서 1시간 동안 부합화 oven (Vision Co., Korea)에 두었다. 부합화가 끝난 slide는 세척용 완충액 I (2 \times SSC, 0.1% SDS), II (0.2 \times SSC), III (0.1 \times SSC)으로 각각 5분간 2회, 2회, 1회 세척하였다.

Chip scanning

실온에서 건조시킨 후 scan array (Perkin Elmer, USA)에서 HPV DNA 존재유무 및 유형을 확인하였다. 각 DNA 칩에는 24종의 형 특이 HPV DNA probe 한 쌍이 부착되어 있고 기준선(M)이 있어 양성반응을 보이는 HPV 유전자형을 확인할 수 있었다(Fig. 1).

DNA 염기서열 분석

PCR 시험결과 양성이나 DNA chip 상에서 유전자형이 동정되지 않는 others type의 경우 유전자형 확인을 위하여 그

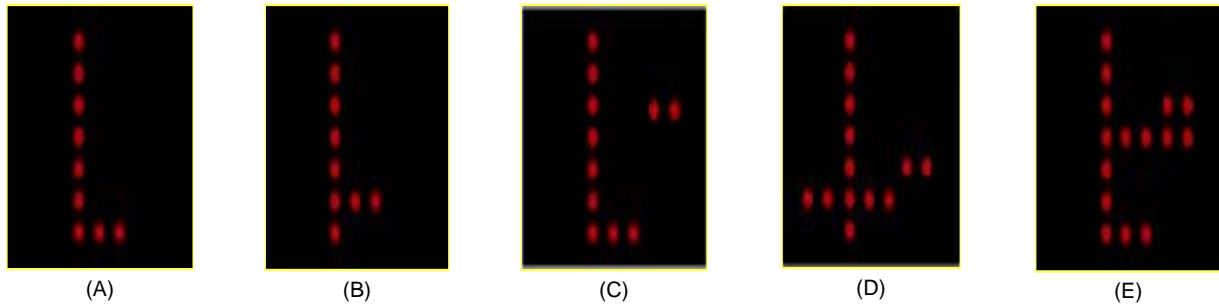


Fig. 1. Examples of the HPV DNA chip. This MyHPV DNA chip[®] is available for detection of 24 HPV genotypes. (A) A single infection of HPV-16. (B) A single infection of HPV-18. (C) A double infection of HPV-16 and -58. (D) A triple infection of HPV-11, -18 and -54. (E) A quadruple infection of HPV-16, -33, -56 and -58.

증폭산물은 솔젠트사(SolGent Co., Daejeon, Korea)에 염기서열 분석을 의뢰하였다. BigDye[®] terminator V3.1 cycle sequencing kit (Perkin Elmer, USA)을 사용하여 sequencing 반응을 하였고, Millipore-Montage dye removal kit로 sequencing 산물을 정제하였으며 ABI 3730XL capillary DNA analyzer (Applied Biosystems, CA, USA)로 염기서열을 결정하였다. 결정된 염기서열은 NCBI BLAST search program을 사용하여 기존의 보고된 바이러스와 염기배열 상동성을 비교하여 유전자형을 결정하였다.

결과 및 고찰

HPV 감염 빈도

전체 660건의 유홍업소 종사 여성의 자궁경부도찰 가검물로부터 총 258건의 HPV DNA가 검출되어 39.1%의 양성율을 나타내었다(Table 1). 일반적으로 여성을 대상으로 한 HPV 감염 유병률 및 유전자형 분포 조사 시 고려하여야 할 인자로서 결혼상태, 성행태, 성병 기왕력, 첫경험 시기, 성 파트너, 콘돔 사용, 피임약, 임신 횟수, 질 세정, 흡연 등의 요인이 복합적으로 조사된 대상군이 선정되어 역학적 연관관계를 조사함

이 필요하겠으나, 본 연구에서는 그 중에서 가장 중요한 빈번한 성 파트너 교체 요인을 가진 유홍업소 여성종사자를 대상으로 실시하였다. 본 연구의 양성율은 부산지역 유홍업소 종사여성을 대상으로 실시한 최초 보고로서, Shin 등[31,32]이 보고한 부산지역 일반여성 HPV 유병률 10.4%, 대학여성 15.2% 및 Jung 등[19]이 보고한 일반여성 26.1% 보다 다소 높은 양성율을 보였다. 한편 성병감염 우려 여성을 대상으로 한 HPV 유병률 보고는 나라마다 차이를 보이는데, 컬럼비아의 경우[28] 14.8%, 자마이카[15] 28.7%, 홍콩[6] 30.6%, 일본[18] 48.4%, 멕시코시티[26] 48.9%라고 보고된 바 있고, 또한 Choi 등[8]은 우리나라 윤락여성의 HPV 양성율을 46.5% 라고 보고한 바 있으나 이는 모집단을 명확히 구분하기 어려운 점과 연구방법의 차이에서도 기인된다고 사료된다.

총 양성자 중 연령별 양성율은 성적활동이 왕성한 20대가 51.5%로 가장 높고 다음으로 30대(27.1%), 40대(18.9%) 순으로 나타나, 이는 Koutsky 등[23]이 윤락여성을 대상으로 조사한 20대(>40%), 40대(<15%) 양성율과 유사하였다. 한편 Eduardo 등[10]은 멕시코, 영국의 일반여성을 대상으로 연령별 유병률 조사한 결과 20대 초반에서 최고 높은 유병율을 나타내며, 55세 부근의 연령층에서 다음으로 높게 나타났는데

Table 1. Prevalence and distribution of HPV genotypes among sexually high-risk women in Busan tested by HPV DNA chip

Age	No. of sample	No. of Positive	Positive (N=258)			
			High-risk genotype	Low-risk genotype	High/Low-risk genotype	others*
18-19	8	5(62.5)	3(60.0)	1(20.0)	1(20.0)	0
20-24	102	49(48.0)	28(57.1)	8(16.3)	9(18.4)	4(8.2)
25-29	189	84(44.4)	59(70.2)	9(10.7)	7(8.3)	9(10.7)
30-34	117	38(32.5)	23(60.0)	5(13.2)	5(13.2)	5(13.2)
35-39	98	32(32.7)	18(56.3)	6(18.8)	3(9.4)	5(15.6)
40-44	79	33(41.8)	20(60.6)	7(21.2)	5(15.2)	1(3.0)
45-49	57	16(28.1)	8(50.0)	2(12.5)	1(6.3)	5(31.3)
>50	10	1(10.0)	1(100.0)	0	0	0
Total	660	258(39.1)	160(62.0)	38(14.7)	31(12.0)	29(11.2)

*Others: The samples in which HPV DNA PCR resulted positive but any HPV genotypes were not detected in HPV DNA chip test.

이는 잠복된 HPV의 재출현 현상 때문이라고 제안하였다.

또한 전체 양성자 중 고위험군 HPV 유전자형 양성율이 62.0%로서, 저위험군 양성율(14.7%), 고/저 위험군 중복감염 양성율(12.0%)보다 약 4배 정도 높은 양성율을 보였다. 이는 Brazil [25]의 HIV 감염여성을 대상으로 조사된 고위험군 21.2%, 저위험군 14.3%, 고위험군/저위험군 중복감염 64.5%의 각 양성율과는 많은 차이를 보인 반면, 멕시코시티[26]의 윤락여성을 대상으로 조사한 결과인 고위험군 양성율 43.0%, 저위험군 양성율 24.6%, 고위험군/저위험군 중복감염 양성율 18.8%과는 유사한 양상을 보였다.

HPV 유전자형 분포

전체 양성자 258명 중 단일유형 및 혼합유형 감염자 각각의 유전자형을 모두 합산한 총 364건의 HPV 유전자형을 분석한 결과는 Table 2에 나타내었다. DNA chip을 통하여 동정된 고위험군 genotype 16종, 저위험군 genotype 8종 및 DNA chip으로 유형을 구별할 수 없어 DNA sequencing을 통하여 동정된 others genotype 8종을 포함한 총 32종의 다양한 HPV 유전자형이 검출되었다. 고위험군 유전자형의 경우 HPV-16 (15.9%), -53 (10.2%), -58 (7.7%), -18 (5.2%), -31 (4.9%), -66 (4.4%), -33 (3.8%) 순으로 많이 검출되었으며, 저위험군 유전자형의 경우는 HPV-70 (10.4%), -6 (4.1%), -11 (2.0%)이었으며, others 유전자형의 경우 HPV-81 (3.8%)이 많이 검출되었다. 한편 나라별, 지역별, 모집단별로 HPV 유전자형의 분포도 조사 보고는 차이를 나타낸다. Lehtinen 등[24]의 보고에 의하면 HPV-6, -11, -16, -18, -31, -33은 여성의 질 점막에서 가장 많이 검출되며, 모잠비크 일반 여성의 경우 HPV-35 [4], 홍콩의 성병 감염환자를 모집단으로 조사한 결과 HPV-11 [6], Argentina의 가정주부를 대상으로 조사한 결과 HPV-16, -35, -18 순으로 보고되었다[27]. 또 HIV 감염여성을 대상으로 HPV 감염 유전자형을 조사한 결과, Brazil의 우점 유전자형은 HPV-51, -18, -16, -52 순이며[25], 멕시코의 경우 HPV-16, -53, -31, -18 순이었다[10]. 그 외 미국의 캘리포니아 주에서는 HPV-16, -18, -31, -66, -52의 빈도 순으로, 오리건 주에서는

HPV-16, -56, -18, -31, -39의 빈도 순으로, 네델란드에서는 HPV-16, -18, -31, -33, -51의 빈도 순으로, 브라질 상파울로에서는 HPV-16, -58, -31, -18, -51의 빈도 순으로 보고하였다[3]. 한편, 국내 HPV genotype 분포에 관한 연구에서 Jung 등[19]은 고위험군 HPV 유전자형의 분포도는 HPV-16, -18, -33, -56, -58 순이며, 저위험군 HPV 유전자형은 HPV-6, -11, -53, -54, -57 순이라고 보고하였으며, Kahng 등[20]은 산부인과 내원 여성을 대상으로 한 보고에서 HPV-16, -58, -52, -51, -56, -18의 빈도순으로 많이 분포하며 특히 우리나라의 경우 HPV-58이 우점형이라고 강조한 바 있다. 또 Choi 등[8]은 특수업체부 대상으로부터 HPV-16, -35, -51 빈도순으로 많이 검출된다고 보고 하였으며, Shin 등[31]은 부산지역 일반여성을 대상으로 HPV-70, -16, -33 순으로 보고한 바 있다.

한편 HPV-16, -18은 전 세계적으로 자궁경부암 환자에서 가장 많이 검출되는 유전자형으로 아시아 67.0%, 호주 78.0%, 아프리카 70.0%, 유럽 74.0%, 북아메리카 76.0%를 차지하고 있으나[1,7], 본 연구결과에서 HPV-16, -18의 검출율은 21.1%에 불과하므로 서구의 검출율과 많은 차이를 보이며, 또 HPV-18형의 빈도순위는 전 세계적으로 HPV-16형 다음으로 알려져 있으나, 본 연구 결과에서는 4위 및 Kahng 등[20]의 결과에서는 6위를 차지함으로 우리나라와 외국과의 국가별 분포율에 많은 차이가 있음을 알 수 있었다. 이상을 근거로 미루어 본다면 HPV-16, -18을 표적 유전자형으로 하여 개발된 Merck사의 Gardasil과 GSK사의 Cervarix는 서구형 백신[16]이라 할 수 있으며 이에 대한 국내 백신접종 효율화를 평가하기 위해서는 좀 더 광범위한 여성 집단에 대한 HPV 유전자형 분포 조사가 고려되어야 할 것으로 사료된다. 따라서 서론에서 언급되었듯이 본 연구 결과는 상용화된 2종의 백신에 대한 접종효과 예측 및 국내 유행주에 맞는 다가백신 개발의 기초 자료로서 활용 가치가 있을 것으로 사료된다.

단일유형 감염자의 유전자형 분포

총 258건의 양성자 중 단일유형의 감염자수는 175건이었다. 이중 고위험군 HPV 만에 의한 단일감염은 111건(63.4%), 저위

Table 2. HPV genotype distribution in all 364 HPV-positive with HPV DNA chips and DNA sequencing. The number of each genotype included single and multiple infections

HPV	High-risk genotypes (N=261)		Low-risk genotypes (N=74)		Others genotypes (N=29)		
	N (%)	HPV	N (%)	HPV	N (%)		
16	58(15.9)	52	7(1.9)	6	15(4.1)	62	6(1.6)
18	19(5.2)	53	37(10.2)	11	7(1.9)	67	2(0.5)
31	18(4.9)	54	9(2.5)	34	1(0.3)	72	2(0.5)
33	14(3.8)	56	12(3.3)	40	7(1.9)	81	14(3.8)
35	3(0.8)	58	28(7.7)	42	1(0.3)	83	2(0.5)
39	12(3.3)	59	1(0.3)	43	4(1.1)	84	1(0.3)
45	13(3.6)	66	16(4.4)	44	1(0.3)	86	1(0.3)
51	13(3.6)	68	1(0.3)	70	38(10.4)	87	1(0.3)

Table 3. Prevalence of high- and low-risk genotypes of 175 single HPV infected women

High-risk genotypes	N (%)	Low-risk genotypes	N (%)	Others genotypes	N (%)
16	33(18.9)	6	7(4.0)	62	6(3.4)
18	10(5.7)	11	5(2.9)	67	2(1.1)
31	10(5.7)	34	0(0.0)	72	2(1.1)
33	4(2.3)	40	1(0.6)	81	14(8.0)
35	1(0.6)	42	0(0.0)	83	2(1.1)
39	4(2.3)	43	0(0.0)	84	1(0.6)
45	4(2.3)	44	0(0.0)	86	1(0.6)
51	6(3.4)	70	22(12.6)	87	1(0.6)
52	5(2.9)				
53	14(8.0)				
54	3(1.7)				
56	3(1.7)				
58	8(4.6)				
59	1(0.6)				
66	5(2.9)				
68	0(0.0)				
Total	111(63.4)		35(20.0)		29(16.6)

협군 HPV 만에 의한 단일감염 35건(20.0%), others genotypes 에 의한 단일감염 29건(16.6%)으로 나타났다. 가장 흔하게 나타난 유전자형은 고위협군의 경우 HPV-16, -53, -18, -31, -58 순이었고, 저위협군의 경우 HPV-70, -6, -11이었다. 그러나 가장 빈번하게 검출되는 저위협군 유전자형으로 알려진 HPV-40은 검출되지 않았다(Table 3).

혼합유형 감염자의 유전자형 분포

혼합유형 감염자의 유전자형 분포는 Table 4에 나타내었다. 총 83건의 혼합감염 예 중 2종의 중복감염 66건, 3종의 혼합감염 12건, 4종의 혼합감염 4건 그리고 5종의 혼합감염 1건이었다. 2종의 중복감염 예 중 39건은 고위협군 HPV에 의한 중복감염이었고 이중 HPV-16에 의한 중복감염 예가 8건으로 가장 많고, 다음으로 HPV-18, -39, -45, -53, -24와의 조합에 의한 중복감염이 많았다. 또한 고위협군/저위협군 HPV에 의한 중복감염 24건 중 HPV-6과의 조합에 의한 중복감염이 가장 많았고, 저위협군 유전자형 만에 의한 중복감염은 3건이었다. Levi 등[25]은 HIV 감염 여성을 대상으로 HPV 감염 유전자형 분포 조사에서 평균 3가지 이상의 유전자형이 검출되었으며 최고 10종까지 검출되었다고 보고 하였으며, 본 연구에서는 전체 258명의 양성자 중 2가지 이상의 유전자형이 혼합 감염된 경우는 83명(33.1%) 이었으며 최고 5종의 유전자형이 검출된 경우가 1건 있었다.

요 약

부산지역의 유흥업소 종사여성을 대상으로 HPV DNA

Table 4. Prevalence of high- and low-risk genotypes among 66 multiple infected women

Type of infection	High-risk genotypes (N)	High-and low-risk genotypes (N)	Low-risk genotypes (N)
Double infection	16/18 (1)	6/16 (2)	6/70 (1)
	16/31 (1)	6/53 (1)	40/42 (1)
	16/33 (3)	6/56 (1)	43/70 (1)
	16/39 (1)	6/58 (1)	
	16/45 (1)	11/35 (1)	
	16/53 (4)	11/58 (1)	
	16/54 (1)	16/70 (2)	
	16/58 (5)	18/43 (1)	
	18/33 (1)	18/70 (1)	
	18/58 (1)	31/40 (1)	
	31/53 (1)	35/70 (1)	
	33/53 (3)	40/51 (1)	
	33/58 (1)	40/52 (1)	
	39/52 (1)	40/66 (1)	
	39/53 (1)	43/45 (1)	
	39/66 (1)	44/51 (1)	
	45/53 (1)	51/70 (1)	
45/58 (1)	53/70 (2)		
45/66 (1)	56/70 (1)		
51/53 (1)	58/70 (2)		
53/54 (1)			
53/56 (2)			
53/66 (2)			
54/66 (2)			
58/66 (1)			
Total	(39)	(24)	(3)
Triple infection	16/18/58 (1)	31/58/70 (1)	
	16/18/66 (1)	33/45/70 (1)	
	16/31/53 (1)		
	16/45/58 (1)		
	18/53/56 (1)		
	31/33/66 (1)		
	31/45/58 (1)		
39/51/56 (1)			
39/53/58 (1)			
56/58/68 (1)			
Total	(10)	(2)	
Quadruple infection		6/39/51/54 (1)	
		6/43/45/51 (1)	
		31/40/53/56 (1)	
		34/54/56/70 (1)	
Total		(4)	
Quintuple infection		18/39/58/66/70 (1)	
Total		(1)	

chip 시험을 통하여 HPV 유병율 및 유전자형 분포를 조사하였다. 총 660건의 자궁경부도찰 검체로부터 258건(양성율 39.1%)이 검출되었으며, 20대에서 가장 높은 유병율을 나타내었다. 양성자의 유전자형 분포는 고위협군 유전자형의 경우 HPV-16 (15.9%), -53 (10.2%), -58 (7.7%), -18 (5.2%)순이었고, 저위협군 유전자형의 경우 HPV-70 (10.4%), -6 (4.1%), -11

(2.0%)순이었다. 특이하게 고위험군 감염여성의 분포비(62.0%)가 저위험군(14.7%) 및 고/저위험군 혼합감염(12.0%)보다 4배 가까이 높았다. 전체 양성자중 단일유형 감염자는 175건(67.8%)이고 혼합유형 감염자는 83건(32.2%)이었다. 본 연구 결과 밝혀진 부산지역 유흥업소 종사여성에서 많이 발견되는 HPV 유전자형 분포의 다양성은 국내 도입된 자궁경부암 예방백신의 효과 예측 및 국내 특성에 맞는 다가백신 개발의 기초 자료가 될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 질병관리본부 국립보건연구원의 지역거점진단 인프라구축사업의 일환으로 지원된 과제입니다. 본 연구의 수행을 위하여 검체채취에 협조하여 주신 부산시 관내 4개 보건소 검사실 담당자(부산진구 김양자, 서구 옥숙련, 사상구 이은주, 해운대구 박정민)님께 감사를 드립니다.

References

- Agosti, J. M. and S. J. Goldie. 2007. Introducing HPV vaccine in developing countries. *N. Eng. J. Med.* **356**, 1908-1910.
- An, H. J., N. H. Cho, S. Y. Lee, I. H. Kim, and S. J. Kim. 2003. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. *Cancer* **97**, 1672-1680.
- Bosch, F. X., M. M. Manos, N. Munos, M. Sherman, A. M. Jansen, and J. Peto. 1995. Prevalence of HPV in cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **87**, 796-802.
- Castellsague, X., C. Menendez, M. P. Loscertales, J. R. Korngay, F. Santos, A. Barreto, F. X. Bosch, and P. Alonso. 2001. Human papillomavirus genotypes in rural Mozambique. *Lancet* **358**, 1429-1430.
- Cates, W. Jr. 1999. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted disease in the United States: American social health association panel. *Sex Transm. Dis.* **26**, 2-7.
- Chan, P. K., K. H. Mark, J. L. Cheung, N. L. Tang, D. P. Chan, K. K. Lo, and A. F. Cheng. 2002. Genotype spectrum of cervical human papillomavirus infection among sexually transmitted disease clinic patients in Hong Kong. *J. Med. Virol.* **68**, 273-277.
- Chen, S., H. O. Sullivan, S. N. Tabrizi, C. K. Fairley, M. A. Quinn, and S. M. Garland. 1999. Prevalence and genotyping of HPV in cervical cancer among Australian women. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **67**, 163-168.
- Choi, B. S., O. J. Kim, M. S. Park, K. S. Kim, J. M. Kim, and J. S. Lee. 2003. Genital human papillomavirus genotyping by HPV oligonucleotide microarray in Korean commercial sex workers. *J. Med. Virol.* **71**, 440-445.
- Editorial. 1997. Do HPV-negative cervical carcinomas exist?. *J. pathol.* **181**, 253-254.
- Eduardo, L. P., H. Rolando, M. Nubia, C. Aurelio, V. S. Keerti, A. Patricia, H. Pilar, S. Jorge, and H. Mauricio. 2001. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int. J. Cancer* **91**, 412-420.
- Eileen, F. D. and L. E. Markowitz. 2006. Genital human papillomavirus infection. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 624-629.
- Eileen, F. D., L. K. Kelvin, R. S. Maya, M. S. Katherine, R. U. Elizabeth, C. R. William, and L. E. Markowitz. 2005. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 in children. *J. Infect. Dis.* **191**, 1817-1819.
- Eileen, F. D., M. N. Carrie, M. S. Katherine, E. M. Laurie, and R. G. Anna. 2006. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J. Infect. Dis.* **194**, 1044-1057.
- Eileen, M. Burd. 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin. Microbiol. Rev.* **16**, 1-17.
- Figueroa, J. P., E. Ward, T. E. Luthi, S. H. Vermund, A. R. Brathwaite, and R. D. Burk. 1995. Prevalence of human papillomavirus among STD clinic attenders in Jamaica. *Sex Transm. Dis.* **22**, 114-118.
- Franco, E. L. and D. M. Harper. 2005. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* **23**, 2388-2394.
- Hwang, T. S., J. K. Jeong, M. Park, H. S. Han, H. K. Choi, and T. S. Park. 2003. Detection and typing of HPV genotypes in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray. *Gynecol. Oncol.* **90**, 51-56.
- Ishi, K., F. Suzuki, A. Saito, and T. Kubota. 2000. Prevalence of human papillomavirus, *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in commercial sex workers in Japan. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* **8**, 235-239.
- Jung, W. W., T. Chun, D. Sul, K. W. Hwang, H. S. Kang, D. J. Lee, and I. K. Han. 2004. Strategies against human papillomavirus infection and cervical cancer. *J. Microbiol.* **42**, 255-266.
- Kahng, J. M. and H. J. Lee. 2008. Clinical efficacy of HPV DNA chip test in the era of HPV vaccination. *Korean J. Lab. Med.* **28**, 70-78.
- Kim, K. H., M. S. Yoon, Y. J. Na, C. S. Park, M. R. Oh, and W. C. Moon. 2006. Development evaluation of a highly sensitive human papillomavirus genotyping DNA chip. *Gynecol. Oncol.* **100**, 38-43.
- Kim, Y. T. 2007. Natural history of HPV and carcinogenesis of cervical cancer. *Korean J. Obstet. Gynecol.* **50**, 711-720.
- Koutsky, L. 1997. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am. J. Med.* **102**, 3-8.
- Lehtinen, M., J. Diller, P. Knekt, T. Luostarinen, A. Aromaa, R. Kimbauer, P. Koskela, J. Paavonen, R. Peto, J. T. Schiller, and M. Hakama. 1996. Serologically diagnosed infection with human papillomavirus type 16 and risk for subsequent development of cervical carcinoma. *BMJ.* **312**, 537-539.
- Levi, J. E., B. Kleter, G. V. Wim, C. S. Maria, L. M. Cynthia, M. Regina, L. Iara, and L. J. Doorn. 2002. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus infected women in Brazil. *J. Clin.*

- Microbiol.* **40**, 3341-3345.
26. Luis, A. J. F., C. M. Wheeler, J. U. S. Felipe, J. C. G. Carlos, G. Z. M. Laura, G. C. Santa, and H. A. Mauricio. 2001. Human papillomavirus: A highly prevalent sexually transmitted disease agent among female sex workers from Mexico City. *Sex Transm. Dis.* **28**, 125-130.
 27. Matos, E., D. Loria, G. M. Amestoy, L. Herrera, M. A. Prince, J. Moreno, C. Krunfly, A. J. C. Van Den Brule, C. J. L. M. Meijer, N. Munoz, R. Herrero, and Proyecto Concordia Collaborative Group. 2003. Prevalence of human papillomavirus infection among in Concordia, Argentina. *Sex Transm. Dis.* **30**, 593-599.
 28. Molano, M., H. Posso, E. Weiderpass, M. Ronderos, S. Franceschi, C. J. Meijer, A. Arslan, and N. Munoz. 2002. Prevalence and determinants of HPV infection among Columbian women with normal cytology. *Br. J. Cancer* **87**, 324-333.
 29. Munoz, N. 2003. International Agency for research on cancer multicenter cervical cancer study group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Eng. J. Med.* **348**, 518-527.
 30. Park, C. S., Y. D. Choi, W. W. Jung, J. H. Nam, and H. S. Choi. 2005. Detection of HPV genotypes in cervical lesions by the HPV DNA chip and sequencing. *Gynecol. Oncol.* **90**, 51-56.
 31. Shin, H. R., D. H. Lee, R. Herrero, J. S. Smith, S. Vaccarella, S. H. Hong, K. Y. Jung, H. H. Kim, U. D. Park, H. S. Cha, S. Y. Park, A. Touze, N. Munoz, P. J. Snijders, C. J., Meijer, P. Coursaget, and S. Franceschi. 2003. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. *Int. J. Cancer* **103**, 413-421.
 32. Shin, H. R., S. Franceschi, S. Vaccarella, J. W. Roh, Y. H. Ju, J. K. Oh, H. J. Kong, S. H. Rha, S. I. Jung, J. I. Kim, K. Y. Jung, L. J. van Doorn, and W. Quint. 2004. Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J. Infect. Dis.* **190**, 468-476.
 33. Touze, A., S. Sanjose, P. Coursage, M. R. Almirall, V. Palacio, C. J. Meijer, J. Kornegay, and F. X. Bosch. 2001. Prevalence of anti-human papillomavirus type 16, 18, 31, and 58 virus-like particle in women in the general population and in prostitutes. *J. Clin. Microbiol.* **39**, 4344-4348.