

**ORIGINAL ARTICLE**

# Correlation between Uterine Cervical Lesion and HPV in Busan Region

Chang Min Son<sup>1,2</sup>, Chung Mu Park<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Pathology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea<sup>2</sup>Department of Biomedical Health Science, Graduate School of Dong-Eui University, Busan, Korea

## 부산지역 여성의 자궁경부질환과 HPV의 상관관계

손창민<sup>1,2</sup>, 박충무<sup>2</sup><sup>1</sup>인제대학교 해운대백병원 병리과, <sup>2</sup>동의대학교 대학원 보건외과학과**ARTICLE INFO**Received July 5, 2019  
Revised 1<sup>st</sup> August 26, 2019  
Revised 2<sup>nd</sup> August 27, 2019  
Revised 3<sup>rd</sup> September 9, 2019  
Accepted September 10, 2019**Key words**Bethesda system  
Hematoxylin-Eosin  
Human papillomavirus  
Papanicolaou**ABSTRACT**

This study was undertaken to investigate the distribution of human papillomavirus (HPV) subtypes and cervical lesions in Busan. Furthermore, the cytological and histological findings of cervical lesions were compared to determine the usefulness of the currently released vaccines. HPV subtypes of 2,130 patients who visited Haeundae Paik Hospital between January 2013 and March 2016 were analyzed by the HPV 9G DNA chip. Liquid-based cytological examination was performed, and subtypes were classified according to the 2001 guidelines of The Bethesda System. Biopsy or hysterectomy specimens were subjected to hematoxylin and eosin staining for histological examinations. Of the total 2,130 cases, 1,254 (58.9%) were positive for HPV, and 876 (41.1%) were negative. Of these, 152 (7.1%), 97 (4.6%) and 80 (3.8%) were identified as HPV 16, 68 and 56, respectively. Of the 329 cases encompassing the above three HPV subtypes, histopathological analysis diagnosed 155 (47.1%) cases with CIN2 or higher grade. Notably, the occurrences of HPV subtypes 16, 68, 56, 58 and 51 were most frequently diagnosed in Busan. Further analysis revealed that administration of Gardasil<sup>®</sup> 9, the currently available vaccine in the market, exerts no protection against subtypes 68, 59 and 51. This study aims to provide an important reference for future HPV vaccination programs in Busan.

Copyright © 2019 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

**서론**

2012년 전세계 여성들에게서 네 번째로 다발하는 악성 신생물은 자궁경부암이었고, 528,000여건의 발병이 보고되었다[1, 2]. 특히, 아프리카와 남미 일부 국가에서는 자궁경부암의 발병률이 악성 신생물 가운데 1위를 기록하였고, 동남아시아, 사하라 사막 이남 아프리카와 같은 지역에서는 악

성 신생물로 사망에 이르는 여성 가운데 70% 이상이 자궁경부암으로 인한 것으로 보고되기도 하였다. 세계 두 번째의 인구 대국인 인도에서도 한 해 60,000여명의 여성이 자궁경부암으로 사망하는 등 전세계 42개국에서 1위의 사망률을 기록하였다[3].

2015년 우리나라에서는 214,701건의 악성 신생물이 발생했고, 그 중 상피내암을 제외한 자궁경부암은 3,582건이었으며 이는 전체 암 발생의 1.7%로 여성암 중 7위를 기록했다. 연령대별로 보면 40대가 25.0%로 가장 많았고, 50대가 24.5%, 30대가 17.2%의 순이었다. 조직학적으로는 3,582건 가운데 암종(carcinoma)이 97.2%, 육종(sarcoma)이

\* Corresponding author: Chung Mu Park  
Department of Biomedical Health Science, Graduate School of Dong-Eui University,  
176 Eomgwang-ro, Busan 47340, Korea  
E-mail: cmpark@deu.ac.kr  
\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8477-6276>

0.1%를 차지했고, 암종 중에서는 편평세포암이 74.4%, 그 다음으로 선암이 17.6%를 나타냈다[4].

Human papillomavirus (HPV) 감염은 자궁경부암과 cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 발생의 중요한 원인이 되고, 특히 high-risk (HR) HPV 감염은 자궁경부암과 상관관계가 매우 높은 것으로 보고되고 있다[5-7]. HR HPV는 초기병변에서도 발견이 되지만 자궁경부의 중등도 이형성, 고도 이형성, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 음경암 등의 생식기 암에서 빈번하게 발견된다. HR HPV와 low-risk (LR) HPV의 차이는 각 HPV의 E6, E7 단백질이 숙주세포의 종양억제 단백질인 p53, retinoblastoma gene (pRb)와 반응하여 이들을 불활성화 시키는 능력의 정도에 달려 있다. HPV가 부호화하는 단백질들에는 early gene과 late gene이 있다. Early gene 중 E2, E6 그리고 E7은 세포를 변형시키는 역할을 하며 특히 E6과 E7의 유전자로부터 만들어지는 단백질들은 종양단백질(oncoprotein)로서 각각 p53과 pRb의 두 개의 주요한 종양 억제단백질(tumor suppressor protein)에 결합하여 이들을 불활성화 시킨다. 이러한 E6과 E7 단백질들이 각각 p53과 pRb에 결합하여 기능을 불활성화 시키는 주요한 기전에 의해서 세포는 세포주기를 조절하는 기능이 파괴되고 더 이상 조절이 불가능하게 되어 무제한적인 세포주기를 가동하게 되는 것이다[8]. HR HPV 아형은 HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 69 등이 있고, 뾰족 콘딜로마 같은 생식기 사마귀를 유발하거나 자궁경부의 경도 이형성 같은 초기 병변을 유발시키는 LR HPV로는 HPV 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44 등의 아형이 있다[9, 10].

많은 나라에서 자궁경부암을 예방하기 위해 대규모 예방 접종 프로젝트를 시행하고 있다. 현재 시판되고 있는 백신 중 Cervarix<sup>®</sup> 2가 백신은 HPV 16, 18에 대해, Gardasil<sup>®</sup> 4가 백신은 HPV 6, 11, 16, 18에 대해, Gardasil<sup>®</sup> 9가 백신은 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58에 대해 예방 효능을 보여주고 있다[11]. HPV 6, 11은 뾰족 콘딜로마를 유도하는 LR HPV로 분류되어 있고, 자궁경부암을 일으킬 수 있는 HR HPV는 Gardasil<sup>®</sup> 9가 백신에 의해 완전히 예방되지 않으며, 널리 퍼진 HPV의 유형 또한 국가마다 차이가 난다[12].

다양한 HPV 아형의 분포와 자궁경부암 유병률의 상관관계를 알아보기 위해 HR HPV 아형 분석과 자궁경부의 세포진 검사, 예방백신 접종 여부확인 등 동시에 하나의 프로그램으로 이루어져야 하며, 이에 대한 임상 응용 프로그램의 중요성은 2010년에 유럽생식기감염종양학회(EUROGIN)에서

제안되었다[13]. 또한 2015년 미국 자궁경부병리 및 colposcopy 학회(ASCCP)에서는 HR HPV의 조기검출이 자궁경부암의 이환율과 사망률을 줄일 수 있는 가장 좋은 방법이라는데 동의하였고, 자궁경부암 검사 시행 시 HPV 유전자형 분석을 함께 시행하도록 제안되었다[14].

2011년 CIN2~CIN3 환자의 세포학적 검사와 HPV 유전자형을 비교·분석한 결과 HPV 16 또는 HPV 18과 관련된 자궁경부암의 비율은 중앙아시아에서 82%, 동아시아에서는 68%, 아시아를 제외한 모든 세계 지역에서 70~76%가 연관되어있는 것으로 조사되었고, 가장 일반적인 HPV 유형은 HPV 16 (57%), 18 (16%), 58, 33, 45, 31, 52, 35, 59, 39, 51번과 56번으로 조사되었다[15].

본 연구에서는 인제대학교 해운대백병원 내원한 환자를 대상으로 부산지역의 HPV 감염과 아형의 분포를 분석하고 국내외의 연구 결과들과 비교해 보고자 하였다. 또한 HPV 아형과 자궁경부의 세포학적, 조직학적 소견을 비교 분석하여 HPV 유전자형에 따른 유병률을 평가하고, 분석한 결과를 바탕으로 현재 출시된 백신의 유용성 여부 등을 판단해 보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 인제대학교 해운대백병원 기관생명윤리위원회 승인(2019-06-004-004)을 받아 시행하였고, 2013년 1월부터 2016년 3월 사이 인제대학교 해운대백병원을 방문한 환자 중 자궁경부 세포진 검사와 HPV 유전자 검사를 동시에 시행한 2,130명의 환자를 대상으로 연구를 실시하였다. 환자의 나이는 18세에서 84세까지였고 환자들은 성적인 출혈, 질 출혈, 이상 자궁 출혈 등을 겪고 산부인과에 내원한 환자 와 건강증진센터에 종합검진을 받기 위해 내원한 환자들을 대상으로 하였다.

### 2. 액상세포검사

자궁경부 세포진 검사를 위한 액상세포검사(Liquid-based cytology test)는 SurePath (Beckton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA)법을 사용하여 검체를 처리하고 Papanicolaou 염색을 시행한 후 세포병리사와 병리 전문의가 판독하였다. 2001년 개정된 베데스다 시스템(The 2001 Bethesda System, TBS)에 따라 negative, ASCUS (atypical squamous cells of unde-

terminated significance), LSIL (low grade squamous intraepithelial lesions), HSIL (high grade squamous intraepithelial lesions), SCC (squamous cell carcinoma)로 분류하였다[16]. 신진대사 장애에 의한 병변, 염증성 병변, 미생물 감염 등의 질환은 모두 정상 세포진단 소견으로, ASCUS 이상의 질환을 비정상 세포진단으로 나누었다.

### 3. 조직병리검사

생검 또는 자궁적출 검체를 10% formalin (neutral buffered formalin pH 6.8~7.2, BBC Biochemical, Mount Vernon, USA)으로 고정하고 ethanol (Duksan pure chemicals, Incheon, Korea)로 탈수한 후 xylene (Duksan pure chemicals, Incheon, Korea)으로 투명하여 paraffin (Leica Biosystems, Buffalo Grove, IL, USA) 포매하였다. 그 후 rotary microtome (Microm, Walldorf, Germany)을 이용하여 4 µm 두께로 박절한 후 hematoxylin-eosin (YD Diagnostics, Yongin, Korea) 염색을 시행하여 병리 전문의가 현미경(Olympus, BX53, Japan)을 이용해 진단하였다.

### 4. 인유두종바이러스 유전자형검사

DNA 추출은 DNA purification kit (GeneAll Biotechnology, Seoul, Korea)을 이용하여 추출하였다. 검체 200 µL에 TL buffer 200 µL, PK 20 µL를 넣은 후 56°C에서 10분간 반응시킨 후 TB buffer 400 µL를 넣고 column에 옮긴 후 13,000 rpm에서 1분간 원심분리를 하였다. 그 후 BW buffer 600 µL를 넣고 13,000 rpm에서 1분간 원심분리를 하였다. Column을 깨끗한 1.5 mL tube로 옮긴 후 AE buffer 200 µL를 넣고 2분간 상온에서 반응시킨 다음

13,000rpm에서 1분간 원심분리하여 DNA를 추출하였다. 추출한 DNA를 주형으로 PCR을 진행한 후 HPV 9G DNA chip (Biometrix technology, Chuncheon, Korea)을 이용하여 HPV 유전자형 분석을 시행하였다. HPV 9G DNA chip으로 분석 가능한 19종의 아형은 HR HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68의 14종과 LR HPV 6, 11, 34, 40, 42의 5종이다. 분석 결과는 HPV 비감염군, LR HPV 감염군, HR HPV 감염군, 기타군(other)의 네개 군으로 나누었다.

## 결 과

### 1. 연구대상자의 특성

18세에서 84세까지 환자를 대상으로 2,130건을 분석하였고, 그 중 58.9%인 1,254건은 HPV 양성으로, 41.1%인 876건은 HPV 음성으로 분석되었다. HPV 양성검체 중 단순 감염은 58.4%인 732건이고, 복합감염은 41.6%인 522건이었다.

### 2. 인유두종바이러스 유전자형 분석

14종의 HR HPV 아형의 분석결과를 보면 총 2,130건 중 HPV 16 (7.1%, 152건), HPV 68 (4.6%, 97건), HPV 56 (3.8%, 80건), HPV 58 (3.5%, 74건), HPV 51 (2.2%, 47건), HPV 35 (2.1%, 45건), HPV 52 (1.9%, 41건), HPV 66 (1.8%, 39건), HPV 18 (1.7%, 37건), HPV 31 (1.6%, 34건), HPV 33 (1.6%, 34건), HPV 39 (1.1%, 24건), HPV 45 (0.8%, 16건), HPV 59 (0.5%, 10건) 순으로 검출되었고, 5종의 LR HPV 아형의 분석결과를 보면 총 2,130건 중 HPV 42 (1.9%, 41건), HPV 11 (1.6%, 35건), HPV 40 (1.6%, 35건), HPV 6 (0.8%, 16건), HPV 34 (0.5%, 11건) 순으로

Table 1. Distribution of HPV subtypes in TBS results

	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	66	68	6	11	34	40	42	Other	Nega	Total
Negative	65	15	14	25	15	9	6	16	21	24	27	4	17	42	9	11	3	14	19	233	857	1,446
ASCUS	27	3	3	11	8	4	1	4	5	8	18	1	7	9	1	5	4	8	10	34		171
LSIL	31	8	9	18	15	14	6	19	7	35	17	5	18	39	5	15	3	12	9	56	12	353
HSIL	9	2	10	6	1	1		3	4	7	6		1			1	1		1	7	1	61
SCC	12	3		2	1		1	2			2			2		1				2	6	34
Total	144	31	36	62	40	28	14	44	37	74	70	10	43	92	15	33	11	34	39	332	876	2,065
Unenforced	8	6	0	4	6	0	2	3	4	6	4	2	1	5	1	2	0	1	2	8		65
Total	152	37	36	66	46	28	16	47	41	80	74	12	44	97	16	35	11	35	41	340	876	2,130

Abbreviations: TBS, The 2001 Bethesda System; ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL, low grade squamous intraepithelial lesions; HSIL, high grade squamous intraepithelial lesions; SCC, squamous cell carcinoma.

검출되었다(Table 1).

전체 2,130건 중 양성으로 판정받은 1,254건 검체의 연령별 HPV 감염률을 분석한 결과 19세 이하에서 HR HPV 감염이 0.6% (7건), LR HPV 감염이 0.2% (3건), 20~29세에서는 HR HPV 감염이 9.8% (123건), LR HPV 감염이 4.1% (52건), 30~39세에서는 HR HPV 감염이 14.3% (179건), LR HPV 감염이 6.9% (86건), 40~49세에서는 HR HPV 감염이 15.9% (199건), LR HPV 감염이 12.2% (153건), 50~59세에서는 HR HPV 감염이 13.1% (164건), LR HPV 감염이 8.4% (105건), 60~69세에서는 HR HPV 감염이 6.1% (77건), LR HPV 감염이 4.3% (54건), 70세 이상에서는 HR HPV 감염이 2.2% (27건), LR HPV 감염이 2.0% (25건)이었다. HR HPV 감염은 40대, 30대, 50대 순으로 높은 감염률을 보였고, LR HPV 감염은 40대, 50대, 30대 순으로 높은 감염률을 보였다(Table 2).

3. 조직병리결과

양성 검체 1,254건의 조직병리검사 결과 squamous cell carcinoma (SCC)는 121건, CIN3는 159건, CIN2는 57

Table 2. Comparison of infected HR and LR HPV groups according to age

Age	High risk HPV (%)	Low risk HPV (%)	Total (%)
>19	7 (0.9)	3 (0.6)	10 (0.8)
20~29	123 (15.9)	52 (10.9)	175 (14.0)
30~39	179 (23.1)	86 (18.0)	265 (21.1)
40~49	199 (25.6)	153 (32.0)	352 (28.1)
50~59	164 (21.1)	105 (22.0)	269 (21.5)
60~69	77 (9.9)	54 (11.3)	131 (10.4)
<70	27 (3.5)	25 (5.2)	52 (4.1)
Total	776 (100)	478 (100)	1,254 (100)

Table 3. Distribution of HPV subtypes in cervical lesion

	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	66	68	6	11	34	40	42	Other	Total
Normal	1			3		3	3	2	2	14	8	2	2	3	1	1	2	3		17	67
CIN1	7	6	5	11	2	3	5	10	3	13	6		3	13		1	1	3	3	6	101
CIN2	5	3	4	3				2	6	3	9		7	6		1			1	7	57
CIN3	44	8	13	16	3	4	2	8	8	1	12	1	5	18		6		4		6	159
SCC	43	5		10	6	2		1	2	18	6	2		14	1	1	1	1	5	3	121
AC	1	5		2	1									2	1				1	2	15
HPV-rel.	5	1	1	3	1			1	1	1	9		7	1	1	2	1	3	5	7	50
Total	106	28	23	48	13	12	10	24	22	50	50	5	24	57	4	12	5	14	15	48	570
Unenforced	46	9	13	18	33	16	6	23	19	30	24	7	20	40	12	23	6	21	26	292	684
Total	152	37	36	66	46	28	16	47	41	80	74	12	44	97	16	35	11	35	41	340	1,254

Abbreviations: CIN, cervical intraepithelial neoplasia; SCC, squamous cell carcinoma; AC, adenocarcinoma; HPV-rel, HPV-relative positive.

건, CIN1은 101건, adenocarcinoma는 15건, HPV-relative positive는 50건으로 조사되었다. CIN2 이상으로 나온 환자는 28.1% (352건/1,254)이었다. HPV 아형 중 가장 많이 검출된 HPV 16, 68, 56의 검출률은 전체 HR HPV 776건 중 329건으로 42.4% (329/776)를 차지했으며, CIN2 이상으로 나온 HPV 16, 68, 56 건수는 329건 중 155건으로 47.1% (155/329)로 분석되었다(Table 3).

4. 인유두종바이러스 단순감염 또는 복합감염과 자궁경부 병변의 연관성

전체 2,130건 중 양성으로 판정받은 1,254건 중 41.6%인 522건에서 중복감염이 있는 것으로 나타났다. HR HPV 아형의 중복감염 검출률은 HPV 33 (4.8%, 25건), HPV 68 (4.8%, 25건), HPV 16 (3.3%, 17건), HPV 56 (3.3%, 17건), HPV 58 (2.9%, 15건), HPV 51 (2.7%, 14건), HPV 66 (2.5%, 13건), HPV 18 (2.1%, 11건), HPV 35 (1.7%, 9건), HPV 52 (1.7%, 9건), HPV 31 (1.2%, 6건), HPV 39 (1.2%, 6건), HPV 45 (1.2%, 6건), HPV 59 (0.8%, 4건) 순으로 나타났고, LR HPV 아형의 중복감염 검출률은 HPV 11 (1.7%, 9건), HPV 40 (1.7%, 9건), HPV 42 (1.7%, 9건), HPV 34 (0.6%, 3건), HPV 6 (0.4%, 2건) 순으로 나타났다. 중복감염이 있는 환자에서 CIN2 이상으로 나온 환자는 62.6% (327건)이었다(Table 4).

고찰

2,130명의 환자를 조사한 결과 58.9%인 1,254건이 HPV 양성으로, 41.1%인 876건이 HPV 음성으로 분석되었다. HPV 양성검체 중 단순감염은 58.4%인 732건이었고, 복합

**Table 4.** Distribution of cervical lesions according to single or multiple HPV infections

	16		18		31		33		35		39		45		51		52		56		58		59		66		68		6		11		34		40		42		Total	
	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M		
Normal	1						1	2			2	1	3	2	2	5	9	6	2	2	1	2	2	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	50		
CIN I	7	6	4	1	11				2		2	3	3	2	5	1	2	9	4	6		1	6	7			1	1												95
CIN II	1	4	1	2	3	1	3				1	1	5	1	3	6	3	6	3	4	3	4	2				1													50
CIN III	34	10	5	3	10	3	4	12	2	1	3	1	1	1	2	6	4	4	1	8	4	1	5	7	11				1	5						3	1		153	
SCC	42	1	1	4			3	7	2	4	1	1			1	1	1	15	3	3	3	1	1	12	2										1	1			4	118
AC		1	3	2			1		1												2																			13
HPV-rel.	4	1	1				1	3			1				1	1	1			3	4																			43
Total	89	17	17	11	17	6	23	25	4	9	6	6	4	6	10	14	13	9	33	17	35	15	1	4	11	13	32	25	2	2	3	9	2	3	5	9	6	9	522	

Abbreviations: S, single HPV infection; M, multiple HPV infection; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; See Table 3.

감염은 41.6%인 522건이었다. 2010년에 전 세계적으로 실시된 조사에 따르면 자궁경부암과 밀접한 관련이 있는 8가지 HPV 유전자형은 HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58인 것으로 보고되었다[17]. 본 연구에서는 HPV 16, 68, 56 순으로 유전자형이 검출되었고 감염률은 각각 7.1% (152/2,130), 4.6%(97/2,130), 3.8%(80/2,130)이었다. 전체적인 감염빈도를 보면 HPV 16, 68, 56, 58형의 순으로 나타났고 이것은 전 세계인의 빈도순인 HPV 16, 18, 31, 33의 순서와는 차이가 있었다[18]. LR HPV 아형 검출률은 HPV 42, 11, 40의 순으로 1.9%(41/2,130), 1.6%(35/2,130), 1.6%(35/2,130)의 유병률을 보였다.

지속적인 HR HPV의 감염은 자궁경부 이형성증 및 자궁경부암 등을 일으킬 수 있다. 특히 HPV로 인한 대표적인 질환인 자궁경부 이형성증은 정상과 종양의 중간 단계로서, 자궁경부 세포가 이상 세포로 변형된 상태를 말한다. 종양으로 분류되지는 않았지만 자궁경부암의 전 단계에 해당되어 종양으로 진행할 위험이 있는 상태로 보고되고 있다. 초기에는 이상 증상이 없지만 치료시기를 놓치게 되면 분비물 증가, 악취, 간헐적 출혈, 배란통, 배란혈, 통증 및 출혈 등의 문제를 초래할 수 있는 것으로 보고되었다[19, 20].

CIN 2 혹은 그 이상의 위험도를 보이는 진단에 가장 위험한 인자는 HR HPV subtype의 감염이다. 2007년 International Agency for Research on Cancer (IARC)에서는 HPV 검사를 자궁경부암 검사법으로 사용할 수 있다고 제안하였다[19]. 또한 2012년 American Congress of Obstetricians (ACOG)와 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)에서는 세포검사가 음성인데라도 colposcopy를 통해 HPV 16과 HPV 18을 검사해야 한다고 권의하였다[20]. 본 연구에서 분석한 결과에서도 액상세포도말검사에서는 음성이지만 유전자형 분석 결과 HPV 16 양성 검체는 144건 중 65건(45.1%)이었고, HPV 18 양성 검체는 액상세포도말검사 음성이 31건 중 15건(48.4%)인 것으로 나타났다. HPV 16과 18은 자궁경부암과 관계있는 중요한 HR HPV subtype이다[21].

본 연구에서 양성검체 1,254건 중 CIN2 이상이 나온 검체는 352건으로 28.1% (352/1,254)의 결과를 보여주었고, CIN2 이상이 나온 352건 중 HPV 16의 감염은 26.1% (92/352), HPV 68의 감염은 10.8% (38/352), HPV 56의 감염은 6.3% (22/352)였다. 본 연구의 결과는 HPV 16이 한국과 전세계에서 전암성 신생물 병변환자에서 가장 흔한 유형임을 확인한 연구들과 일치하였다[22-24]. HPV 18의 감

염은 양성 감염 전체의 3.0% (37/1,254)였지만, 4.5% (16/352)에서 CIN2 또는 그 이상이었으며, 자궁경부 선세포암에서는 가장 중요한 감염원으로 15건 중 33.3%인 5건이 양성을 보여주었다. 자궁경부 선세포암은 검출이 쉽지 않기 때문에 쉽게 간과되고 있고, 자궁 경관 상피 손상을 조사하는 연구가 거의 없었다. 만약 HPV 18의 감염이 확인된다면, 자궁 경관 상피 손상의 가능성을 줄이기 위해 추가적인 검사가 필요할 것으로 생각된다.

전체 2,130건 중 양성으로 판정받은 1,254건 중 41.6%인 522건에서 중복감염이 있는 것으로 나타났다. 중복감염은 자궁경부 질환과 연관성이 높지만 중복감염이 미치는 임상적 의미에 대해서는 여러 가지 상반된 연구 결과가 보고되고 있는데, Chan [17]의 연구에서는 HPV 중복감염이 전체 감염의 약 11.6%에서 발견된다고 보고하였고, Chan과 Bosch [17, 18]의 연구에서 중복감염이 자궁경부 이형성증이나 자궁경부암을 일으키는데 있어서 단일감염과 비교해서 관련성이 적고 낮은 위험도를 가진다고 하였다.

국내 HPV 아형의 분포를 연구한 Kim 등[25-28]의 연구에 따르면 HPV 16형이 가장 많은 빈도로 검출이 되었지만, 두 번째 빈도부터는 서로 일치하지 않았다. HPV의 분포는 연구대상군의 나이와 생활 환경의 차이, 연구 시기, 지역적 특성, 검사 방법의 차이 등에 따라서 여러 가지 형태로 나타날 수 있기 때문에 여러 특성과 관련되어 나타나는 HPV 아형의 분포를 파악하는 것은 매우 중요하다고 볼 수 있다.

국가 암 검진 대상에 포함되어있는 자궁경부암은 2016년부터 20세 이상 여성은 2년 주기로 무료검진을 받을 수 있다. 또한, 정부는 2016년 6월부터 자궁경부암백신 접종 비용을 지원하면서 만 12세 여성 청소년에게 무료로 접종하고 있다. Cervarix<sup>®</sup> 2가 백신은 HPV 16, 18에 대해, Gardasil<sup>®</sup> 4가 백신은 HPV 6, 11, 16, 18에 대해, Gardasil<sup>®</sup> 9가 백신은 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58에 대한 예방에 도움을 줄 수 있다고 보고하였다[11]. 이 중 Gardasil<sup>®</sup> 9가 백신은 2014년 4월 이후 미국, 유럽, 캐나다 등의 국가에서 승인 받았고, 2016년 4월부터 미국에서 국가 접종 프로그램으로 시행하고 있다. 우리나라에서는 2016년 1월 식품의약품안전처로부터 Gardasil<sup>®</sup> 9가 백신 사용을 허가 받았다. 본 연구의 결과, 부산지역 여성에서는 HPV 16, 68, 56, 58, 51형의 순으로 높은 감염률을 나타냈고 HPV 68, 56, 51형은 Gardasil<sup>®</sup> 9가 백신으로도 예방할 수 없는 유전자형이었다. 또한 HPV 16이나 18 이외의 유전자형에 감염된 여성들 중 자궁경부질환 발생 비율이 높다면 기존의 백신들로는 한계

가 있을 수밖에 없음을 보여 주고 있다.

자궁경부암은 통상 이형성으로부터 침윤성 자궁 경부암으로 발전하려면 10년 이상이 소요된다고 보고되고 있다 [29]. 장기간의 단계를 거쳐서 암으로 발전되기 때문에 이형성의 단계에서부터 적절한 검사를 통해 진단되어지고 치료가 이루어진다면 자궁경부암의 발생 빈도와 암으로 인한 사망률을 현저히 낮출 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 2013년 1월부터 2016년 3월 사이 인제대학교 해운대백병원을 방문한 2,130명의 여성을 대상으로 연령과 세포검사, 조직검사에 대한 HPV genotype의 종류와 분포에 대해 분석한 결과 HPV subtype은 16, 68, 56, 58, 51형의 빈도순으로 검출이 되었고 이러한 subtype의 감염은 고등급상피내병변(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)의 중요한 요인이었으며, 16, 18의 감염이 많은 서구사회와 비교했을 때 HPV 16이 많이 검출되는 것은 같았지만, HPV 18의 검출 빈도는 차이가 있었다. 이번 연구에서 높은 비중으로 나타난 HPV 68, 56, 51은 Gardasil<sup>®</sup> 9가 백신으로도 예방할 수 없어 이 유전형의 예방에도 관심을 가져야 할 것으로 생각된다. 그러나, 연구대상으로 삼은 환자들의 지역이 제한되어 있고, 연구대상의 인원이 2,130명으로 크기가 크지 않으므로 향후 우리나라 전체 지역에서 많은 여성들을 대상으로 한 연구가 지속적으로 필요할 것으로 생각되고, 우리나라 여성에서 많이 나타나는 고위험군 HPV 아형을 파악하여 한국 여성에 특이적인 HPV 백신의 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

## 요약

2013년 1월부터 2016년 3월 사이 인제대학교 해운대백병원에 내원한 환자를 대상으로 HPV genotype 분석 후 세포학적 검사 결과, 조직학적 검사 결과와 비교하였다. 총 검사대상 2,130건 중 58.9%인 1,254건은 HPV 양성으로, 41.1%인 876건은 HPV 음성으로 분석되었다. HPV 양성검체 중 단순감염은 58.4%인 732건, 복합감염은 41.6%인 522건이었다. 감염비율은 HPV 16, 68, 56의 순으로 각각 7.1%인 152건, 4.6%인 97건, 3.8%인 80건으로 나타났다. HR HPV 감염은 40대, 30대, 50대 순으로 높은 감염률을 보였고, LR HPV 감염은 40대, 50대, 30대 순으로 높은 감염률을 보였다. 조직병리학적 분석 결과 CIN 2 이상으로 나온 HPV 16, 68, 56 건수는 329건 중 155건으로 47.1% (155/329)로 분석되었다. 부산지역 여성의 HPV subtype

감염은 주로 16, 68, 56, 58, 51과 관련이 있었으나, 이중 68, 56, 51형은 현재 시판 중인 Gardasil<sup>®</sup> 9가 백신으로도 예방할 수 없는 유전자형이었다. 이 연구를 통해 부산 지역의 HPV 예방 접종을 위한 프로그램에 대한 중요한 기준 데이터를 제공할 수 있을 것으로 사료된다.

**Acknowledgements:** None

**Conflict of interest:** None

**Author's information (Position):** Son CM<sup>1,2</sup>, M.T.; Park CM<sup>2</sup>, Professor.

## REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Ervik M, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:359-386.
2. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132:1133-1145.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144:1941-1953.
4. Cho H, Lee DW, Choe YJ, Choe SA, Park NY. Publication of the Korea-WHO cooperation history — 70 years of working together for health: world health organization and the Republic of Korea. *J Korean Med Sci*. 2017;32:383-385.
5. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. New technologies for cervical Cancer screening (NTCC) working group: efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:249-257.
6. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC Jr, Cuzick J. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:184E1-184E11.
7. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol*. 2011;12:880-890.
8. Park SM, Lee SK, Kim YS. Inhibition of cervical cancer cell growth by gene silencing of HPV16 E6 Induced by short-interfering RNA. *Korean J Clin Lab Sci*. 2011;43:89-97.
9. Lee JB, Park CE. Investigation of detected by recent various human papillomavirus from general hospital in Seoul area. *Korean J Clin Lab Sci*. 2016;48:247-254.
10. Bauer H, Hildesheim A, Schiffman NH. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women Portland, Oregon. *Sex Transm Dis*. 1993;20:274-278.
11. Cuzick J. Gardasil 9 joins the fight against cervix cancer. *Expert Rev Vaccines* 2015;14:1047-1049.
12. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):12-23.
13. Franceschi S, Denny L, Irwin KL, Jeronimo J, Lopalco PL, Monsonego J, et al. EUROGIN 2010 roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer* 2011;128:2765-2774.
14. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guideline. *Obstet Gynecol*. 2015;125:330-337.
15. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011;128:927-935.
16. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M. The Bethesda System 2001: terminology for reporting the results of cervical. *JAMA*. 2002;287:2114- 2119.
17. Chan PK, Li WH, Chan MY, Ma WL, Cheung JL, Cheng AF. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions. *J Med Virol*. 1999;59:232-238.
18. Bosch FX, Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res*. 2002;89:183-190.
19. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:249-257.
20. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11:1048-1056.
21. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:346-355.
22. Committee on Practice Bulletins-Gynecology: ACOG practice bulletin number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;120:1222-1238.
23. Hang D, Jia M, Ma H, Zhou J, Feng X, Lyu Z, et al. Independent prognostic role of human papillomavirus genotype in cervical cancer. *BMC Infect Dis*. 2017;17:391.
24. So KA, Hong JH, Lee JK. Human papillomavirus prevalence and type distribution among 968 women in South Korea. *J Cancer Prev*. 2016;21:104-109.
25. Kim S, Lee IS, Lee D. Human papillomavirus prevalence and genotype distribution in normal and ASCUS specimens: comparison of a reverse blot hybridization assay with a DNA chip test. *Biomed Sci Lett*. 2015;21:32-39.
26. Kim SH, Lee DS, Kim Y, Kim GH, Park SJ, Choi YI, et al. Clinical evaluation of human papillomavirus DNA genotyping assay to Diagnose Women Cervical Cancer. *Biomed Sci Lett*. 2012;18:123-130.

27. Cho NH, An HJ, Jeong JK, Kang S, Kim JW, Kim YT, 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.
28. Hwang TS, Jeong JK, Park M, Han HS, Choi HK, Park TS. Detection and typing of HPV genotypes in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray. *Gynecol Oncol.* 2003;90:51-56.
29. Meng YH1, Li S, Hu T, Ma D, Lu YP, Wang H. Clinical analysis of 132 cases of cervical adenosquamous carcinoma and cervical adenocarcinoma. *Chin J Cancer.* 2010;29:15-19.