

## 자궁경부 상피내종양 환자에서 외과적 절제술이 인유두종 바이러스 감염 추이에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, \*생화학 분자생물학교실  
노진래 · 김재욱 · 김영태 · 김성훈 · 김건홍\*

=ABSTRACT=

### Effect of Surgical Therapy on the Courses of Human Papillomavirus Infection in Cervical Intraepithelial Neoplasia

Jin Lae Roh, M.D., Jae Wook Kim, M.D., Young Tae Kim, M.D.,  
Sung Hoon Kim, M.D., Kun Hong Kim, M.D.\*

Department of Obstetrics and Gynecology, \*Department of Biochemistry and Molecular Biology,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objective :** To investigate whether human papillomavirus (HPV) associated with cervical intraepithelial neoplasia was successfully eliminated after surgical therapy such as large loop excision of transformation zone (LLETZ) or type I extended hysterectomy.

**Methods :** Seventy four cervical intraepithelial neoplasia (CIN) patients with HPV infection who were admitted for LLETZ or type I extended hysterectomy were recruited into this prospective study. HPV infection was confirmed by HPV DNA genotyping using HPV DNA Chip (Biomedlab, Seoul, Korea) before and after surgical therapy.

**Results :** According to the assay used (HPV DNA Chip<sup>®</sup>) at the postoperative visit, 82.5% of treated patients were completely free from HPV infection. And there was no statistical difference between LLETZ and type I extended hysterectomy ( $p=0.452$ ). However, there was persistent infection in 17.5% of treated patients after final surgical therapy.

**Conclusion :** Although the HPV infection associated with CIN was effectively eliminated after LLETZ and type I extended hysterectomy, there was persistent infection in 17.5% of treated patients. Therefore, the careful followed-up examination of HPV infection should be taken in these patients.

**Key Words :** Human papillomavirus (HPV), Cervical intraepithelial neoplasia (CIN), HPV DNA genotyping, Surgical therapy

인유두종 바이러스 (human papillomavirus, HPV)는 double-stranded DNA 바이러스로서 약 80종 이상이 알려져 있으며, 이중 생식기에 존재하는 인유두종 바이러스는 크게 고위험 인유두종 바이러스형 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 69)과, 저위험 인유두종 바이러스형 (6, 11, 34, 40, 42, 43, 44)으로 나뉜다.<sup>1,2</sup> 이는 일종의 성전파성 질환으로서 성접촉으로 인한 자궁 경부 미세손상 부위의 기저세포에 감염되며, 특히 자궁경부 이행대 부위는 분비샘 개구부 (glandular opening), 소낭선 (crypt), 열구 (cleft) 등이 풍부해서 분화중인 미성숙

이형성 세포 (immature metaplastic cell)에 용이하게 감염될 수 있다. 인유두종 바이러스에 감염된 환자 중 25%에서는 자연 소실되며, 61%는 지속성 감염 (persistent infection), 14%는 진행성 병변을 보이며, 이러한 진행율은 인유두종 바이러스 양성을 보이는 자궁경부 상피내 종양 및 상피내암의 비율과도 일치되는 소견을 보인다.<sup>2</sup> 고위험 인유두종 바이러스에 감염된 세포는 지속성 감염이 초래될 확률이 상대적으로 높으며,<sup>1,3,21</sup> 발암의 보조인자 (cofactors)로 알려진 흡연, 피임약 복용, 다산력, 다른 성전파성 질환의 존재, 면역저하상태 등이 있

을 때에 자궁경부 상피내종양과 자궁경부암으로의 진행이 촉진되는 것으로 알려져 있다.<sup>1-3,6,21</sup>

인유두종 바이러스 유전자의 숙주염색체 (host chromosome)로의 결합은 인유두종 바이러스 유전자내 early gene (E1-E7)과 late gene (L1-L2) 중에서도 특히 E6, E7 유전자의 역할이 큰 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> E6 유전자는 종양억제 유전자인 p53에 결합해서 p53의 기능을 억제하여 정상적인 p53에 의한 세포주기의 억제 및 조절 작용을 파괴한다. 또한 E7 유전자는 pRb에 결합하여 정상적인 pRb에 의한 세포성장의 억제작용을 파괴함으로써 결국 비정상적 세포의 과도증식을 초래하게 된다.<sup>5,6</sup>

최근의 보고에 따르면 인유두종 바이러스에 감염된 자궁경부 이행대 부위를 외과적으로 절제함으로써 인유두종 바이러스 감염이 치료될 수 있다는 보고가 있으며, 또한 일차 치료 후 인유두종 바이러스 감염 지속 유무가 질병의 재발과 깊은 관련이 있음이 알려져 왔다.<sup>17,11,14</sup> 따라서 세포진 검사상에 음성을 보이면서 인유두종 바이러스 감염 양성을 보이는 잠재성 감염 (latent infection)을 발견하는 것이 고위험 인자를 가진 경우 유용한 추적 관찰 도구가 될 수 있다는 보고들이 있다.<sup>13,17</sup> 수술 후 인유두종 바이러스 존재 유무에 관한 연구는 그 동안 대부분 Hybrid capture II<sup>®</sup> (Digene Coporation, Beltsville, MD, USA) 방법에 의해 연구되어져 왔다. 이것은 Hybrid capture II<sup>®</sup>가 PCR과 동일한 검출률 (detection rate)을 보이며 상대적으로 비교적 손쉬운 검사법이기 때문이었다.<sup>22</sup> 그러나 이 방법은 임상적으로 고위험 인유두종 바이러스 감염존재 여부 및 저위험 인유두종 바이러스 감염 유무만 알 수 있을 뿐 구체적인 인유두종 바이러스의 아형 (subtype)까지는 알 수 없는 단점이 있었다. 그러나 최근에 개발된 HPV-DNA chip들은 구체적인 인유두종 바이러스 아형분석이 가능하여, 특정 고위험 혹은 저위험 인유두종 바이러스의 단일 감염 뿐만 아니라 고위험 및 저위험 인유두종 바이러스 동시감염 혹은 동일 위험도의 2종 이상의 바이러스의 동시감염도 구체적으로 알 수 있게 하는 장점이 있다. 자궁경부의 외과적 절제술의 방법에는 자궁경부 환상투열 절제술 (large loop excision of transformation zone, LLETZ) 및 제I형 확대 자궁적출술 (type I extended hysterectomy)의 방법이 있다.<sup>14</sup> 그 동안 자궁경부 이행대 부위의 외과적 절제술에 대한 연구는 원추형 절제술 (conization) 위주의 연구였다. 현재 대부분의 원추형 절제술에 사용되는 자궁경부 환상투열 절제술 방법은 조직학적 검사결과에 미치는 영향은 적은 반면, 쉽고, 시간이 단축되며, 조직의 손상 및 샘플의 질이 좋으며 출혈의 양이 적은 장점을 지니고 있다.<sup>18,20</sup>

따라서 본 연구자들은 자궁경부 세포진 검사 혹은 가위 생검상 이상소견 보여 자궁경부 환상투열 절제술 또는 제I형 확대 자궁적출술을 시행하여 수술 후 최종 조

직 검사상 자궁경부 상피내종양으로 진단된 환자들을 대상으로 수술 전 및 수술 후 HPV DNA Chip의 일종인 HPV DNA 유전형 검사를 시행하여, 고위험 인유두종 바이러스 감염군과 저위험 인유두종 바이러스 감염군으로 구분하고, 외과적 절제술에 의한 인유두종 바이러스 감염 추이 및 각 시술들간에 유의한 차이가 있는지를 확인하고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2001년 8월부터 연세대학교 의과대학 세브란스병원 산부인과에 내원하여 자궁경부 세포진 검사 또는 질확대경 검사 및 가위 생검상 이상소견을 보이고 HPV DNA Chip 검사상 인유두종 바이러스 양성을 보여, 자궁경부 이행대 부위의 외과적 절제술을 시행하고 조직병리 검사상 자궁경부 상피내종양으로 최종 진단된 74명을 대상으로 하였다. 외과적 절제술의 방법은 적응증에 따라 자궁경부 환상투열 절제술 혹은 제I형 확대 자궁적출술 등의 술식을 시행하였다. 대상 환자는 모든 병소가 완전히 제거되었고, 조직병리 검사상 절단면에 병소가 발견된 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 모든 환자는 수술 후 추적 HPV DNA Chip 검사를 실시하였으며, 수술 후 자궁경부 세포진 검사 및 적응증에 따라 질확대경 검사 및 가위 생검 등을 시행하여 질병이 없음을 확인하였다.

### 2. 방법

#### 1) 임상 분석

각 환자들은 의무 기록 및 전화 면접과 직접 면담, 임상 병리 검사를 통해 흡연 및 피임약 사용 여부, 성전파성 질환의 존재 유무, 다산력, 면역 저하 상태 유무 등을 조사하였다. 연구 집단은 검사 결과에 따라 고위험 인유두종 바이러스 감염군, 저위험 인유두종 바이러스 감염군으로 세분하였고 수술에 따른 감염군의 비율 변화 및 시술들간에 유의한 차이가 있는지를 확인하였다.

#### 2) 인유두종 바이러스 DNA 유전형 검사

HPV DNA Chip<sup>®</sup> 키트는 알데히드로 변형된 슬라이드에 적정 농도의 15가지 고위험 인유두종 바이러스와 7가지 저위험 인유두종 바이러스의 type specific oligonucleotide probe와 control로 고정된  $\beta$ -globin에 대한 probe (M)로 구성되어 있다 (Fig. 1). 인유두종 바이러스 유전형 검색 과정은 우선 자궁경부 세포진 도말 검체에서 DNA를 채취하기 위해 1 ml의 1X PBS를 첨가한 후

- 자궁경부 상피내종양 환자에서 외과적 절제술이 인유두종 바이러스 감염 추이에 미치는 영향 -

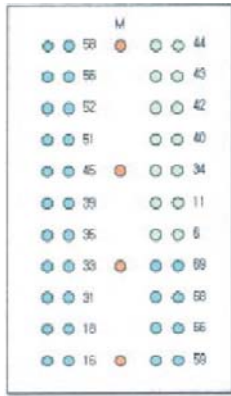


Fig. 1. HPV DNA chip<sup>®</sup> format.

10분간 12000 rpm으로 원심분리 (4°C)를 거친 후 상등액을 제거하였다. 10  $\mu$ l의 0.1 N NaOH/2 M NaCl을 가한 후 95°C에서 10분간 증탕을 한 후 90  $\mu$ l의 TE buffer (pH 8.0)에 녹여 spin down하여 DNA를 추출하였다. 추출된 DNA를 주형으로 하여 키트에서 제공하는 시발체 (HPV primer 1: 5'-TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC-3', HPV primer II: 5'-GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C-3',  $\beta$ -globin PC03: 5'-TGC ACC TGA CTC CTG AGG GAA GTC TGC CG-3',  $\beta$ -globin PC04: 5'-CAA

CCT CAT CCA CGT TCA CCT TCG CCC AC-3')를 이용하여 HPV는 아형 검사를 위하여 증폭하였고  $\beta$ -globin은 DNA 증폭 여부를 판단하기 위해 (+) control로 증폭하였다. 유전자 절편의 증폭을 위한 반응액 조성으로 50  $\mu$ l reaction 시 10X PCR buffer ( $Mg^{2+}$  free, TaKaRa) 5  $\mu$ l, 25 mM  $MgCl_2$  8  $\mu$ l, Primer I, 25 pmole/ $\mu$ l 0.5  $\mu$ l, primer II, 25 pmole/ $\mu$ l 0.5  $\mu$ l, dNTP (2 mM dATP, dTTP, dGTP, 1.0 mM dCTP) 혼합액 1  $\mu$ l, 25 nmol Cy5-dUTP 0.1  $\mu$ l, taq DNA polymerase (TaKaRa, 5 U/ $\mu$ l) 2 U, template 2  $\mu$ l를 각각 첨가하였다. PCR 온도의 조건으로 우선 94°C에서 5분간 초기변성을 시행하였다. 그 후 94°C에서 1분, 50°C에서 2분, 72°C에서 30초간 수행하기를 5주기 실시 후 다시 94°C에서 1분, 50°C에서 2분, 72°C에서 30초간 수행하기를 5주기 실시 후 다시 94°C에서 1분, 50°C에서 2분, 72°C에서 15초간 30주기를 수행하였다. 마지막으로 72°C에서 2분간 유지시킨 뒤 4°C에서 보관하여 교잡반응 (hybridization)에 이용하였다. 교잡반응은 증폭된 검체 DNA (HPV PCR product 10  $\mu$ l + beta-globin PCR product 5  $\mu$ l + 멸균수 25  $\mu$ l)에 4  $\mu$ l (1/10 vol.)의 DNA 변성용액 (3 N NaOH)을 가한 후 실온에서 5분간 방치하였다. 1 M Tris-Hcl (pH 7.2) 2  $\mu$ l (1/20 vol.)와 DNA 변성용액 (3 N Hcl) 4  $\mu$ l (1/10 vol.)를 가한 후 얼음 위에서 5분간 방치하였다. 이를 HPV DNA chip에 가하여 40°C에서 습도를 유지하며 반응시킴으로써 반응 형광이 나타나도록 유도

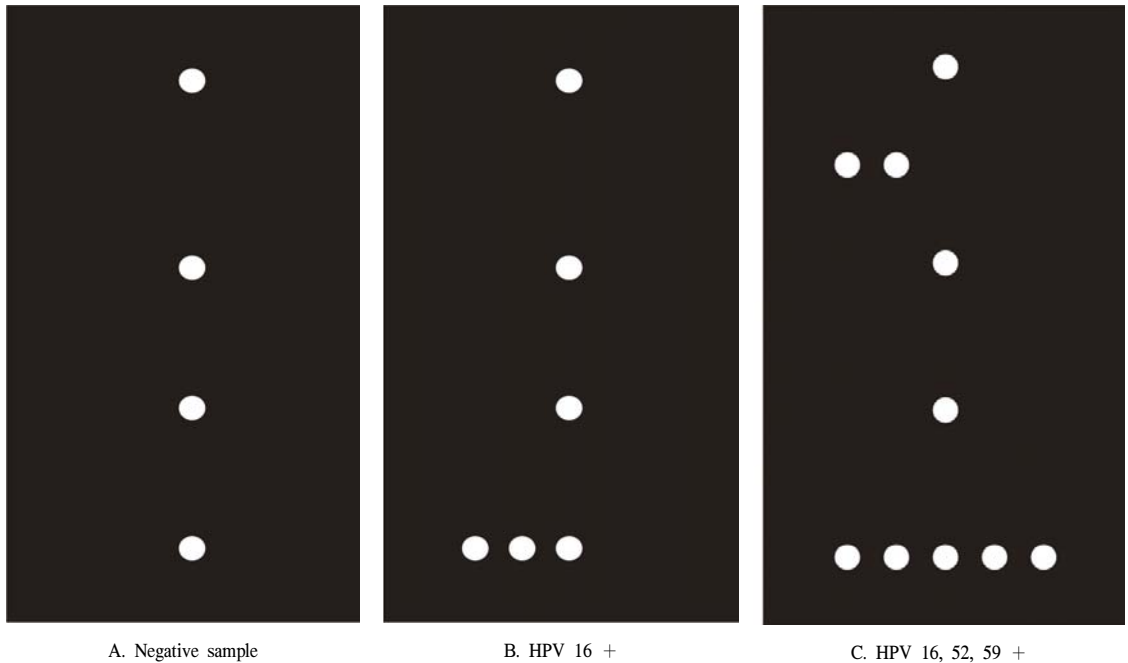


Fig. 2. Results of HPV DNA chip scanner.

하였다. 그 후 3X SSPE buffer에서 2분간 세척하고, 다시 1X SSPE buffer에서 2분간 세척하였다. 인유두종 바이러스의 유전형 평가는 DNA chip scanner (GSI Lumonics, Scanarray lite, Ottawa, Canada)를 이용하여 검색하였다. 다음은 단일 감염, 다중 감염, 음성 결과 각각의 예를 나타낸 것으로 슬라이드 위에 발색된 probe에 따라 유전형을 판독하였다 (Fig. 2).

3) 통계 분석

통계학적 결과 분석은 SPSS 10.0 프로그램의 paired T-test를 사용하였고, P 값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 연구 집단의 특징

평균 연령은 24-64세 (평균 44.6세)였으며, 분만력은 1-6회 (평균 2.2회)였다. 총 추적 관찰 기간은 1-17개월 (평균 8.9개월)이었고 외과적 절제술 후 HPV DNA Chip 추적 검사는 1-7개월 (평균 3.7개월) 후에 시행되었다. 전체 74명의 여성 중 흡연 여성은 10명 (13.5%)이었으며 경구 피임제 복용 여성은 4명 (5.4%)이었다. 면역 억제 상태의 여성은 5명 (6.7%)이었으며, 성전파성 질환을 가진 여성은 16명 (21.6%)이었다 (Table 1). 연구 집단에서 시행된 시술은 43명 (58.1%)에서 자궁경부 환상두열 절제술을, 31명 (41.9%)에서 제I형 확대 자궁적출술을 시행하였다.

Table 1. Patient characteristics

Factors	
Age (years)	44.6±11.1*
Parity	2.2±1.1*
Mean follow-up duration (months)	8.9±4.6*
Smoking <sup>a</sup>	10 (13.5%)
OC <sup>b</sup>	4 (5.4%)
Immune suppressed <sup>c</sup>	5 (6.7%)
STD <sup>d</sup>	16 (21.6%)

<sup>a</sup>current smoker, <sup>b</sup>oral contraceptives, <sup>c</sup>renal transplant recipients, <sup>d</sup>sexually transmitted disease, \*mean±S.D. \*\*number of patients/74 patients.

2. 최종 외과적 절제술 후 조직학적 검사 결과

외과적 절제술 후 최종 조직학적 진단은 CIN I이 10명 (13.5%), CIN II가 24명 (32.4%)이었고, CIN III가 40명 (51.4%)으로 가장 많았으며, CIN III에는 자궁경부 상피

내암이 7예 (9.5%) 포함되어 있었다 (Table 2).

Table 2. Histologic diagnosis after final surgical therapy

Histologic diagnosis	N (%)
CIN <sup>a</sup> 1	10 (13.5)
CIN 2	24 (32.4)
CIN 3	40 (54.1)

<sup>a</sup>cervical intraepithelial neoplasia.

3. 외과적 절제술 전, 후의 인유두종 바이러스 감염 분포 대상군의 수술 전 및 후 HPV DNA Chip<sup>®</sup> 검사의 결과에서 인유두종 바이러스 아형의 빈도 분포를 살펴본 결과, 고위험 인유두종 바이러스 감염군에서는 16형인 경우가 47.4%로 가장 많았고, 저위험 인유두종 바이러스 감염군의 경우 other type의 경우가 72.7%로 가장 많았으며 수술 후 반복 검사에서도 위의 두 가지 경우가 가장 많은 빈도를 나타냈다. 이 중에는 두 가지 이상의 인유두종 바이러스가 동시에 감염된 중복 감염 5명 (6.7%) 이 포함되어 있었다 (Table 3).

Table 3. Distribution of preoperative and postoperative HPV subtype

	Genotype	Preoperative N (%)	Postoperative N (%)
High risk HPV	16	37 (47.4)	6 (50)
	18	4 (6.2)	1 (8.3)
	31	0	0
	33	4 (6.2)	1 (8.3)
	35	4 (6.2)	0
	39	2 (3.1)	0
	45	0	1 (8.3)
	51	2 (3.1)	0
	52	4 (6.2)	1 (8.3)
	56	1 (1.5)	0
	58	8 (12.4)	2 (16.7)
	59	2 (3.1)	0
	68	1 (1.5)	0
Low risk HPV	69	0	0
	6	0	0
	11	0	1 (16.6)
	34	0	0
	40	1 (9.1)	1 (16.6)
	42	0	1 (16.6)
	43	0	0
	44	2 (18.2)	1 (16.6)
	other type	8 (72.7)	2 (33.2)

4. 외과적 절제술 후 인유두종 바이러스 감염 추이

자궁경부 이행대 부위의 외과적 절제술 후 인유두종 바이러스 감염 비율을 확인해 본 결과 수술 전 인유두종 바이러스 감염군이 74명에서 수술 후 13명 (17.5%)으로 감소되어 자궁경부 이행대 부위의 외과적 절제가 인유두종 바이러스 감염률을 통계학적으로 유의하게 낮출 수 있음을 알 수 있었다. 임상적으로 중요한 고위험 인유두종 바이러스 감염군의 경우, 62명 중에서 8명 (12.9%), 전체적으로는 74명 중에서 13명 (17.5%)은 외과적 절제술 후에도 감염이 지속되었다. 그러나 고위험 인유두종 바이러스 감염군과 저위험 인유두종 바이러스 감염군 간의 지속성 감염군의 비율은 통계학적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다 (Table 4). 외과적 절제술 후 최종 HPV DNA Chip<sup>®</sup> 검사를 시행한 시점에 따라 비교한 결과, 수술 전 74명의 인유두종 바이러스 양성 환자들 중 수술 후 1개월에 검사를 시행한 환자 25명 중 5명 (20.0%), 3개월에 시행한 환자 24명 중 4명 (16.7%), 5개월에 시행한 환자 18명 중 3명 (16.7%), 7개월에 시행한 환자 7명 중 1명 (14.2%)에서 인유두종 바이러스 양성 소견을 보였다. 수술 후 감염군의 비율은 수술 전과 비교해 유의하게 감소되었지만 3개월, 5개월, 7개월에서의 비율은 수술 후 1개월과 비교해서 유의한 차이는 없었다 (Fig. 3). 수술 방법에 따른 절제술 후 인유두종 바이러스 감염의 지속성 여부를 관찰해 본 자궁경부 환자

투열 절제술 후 인유두종 바이러스 양성군은 수술 전 43명에서 수술 후 7명 (16.3%)으로 감소되었고, 제1형 확대 자궁적출술의 경우 인유두종 바이러스 양성군은 수술 전 31명에서 수술 후 6명 (19.4%)으로 감소되었다. 두 종류 시술 간에 수술에 따른 인유두종 바이러스 양성군의 변화를 비교한 결과 통계학적 유의한 차이를 발견할 수 없었다 ( $p=0.452$ , Table 5).

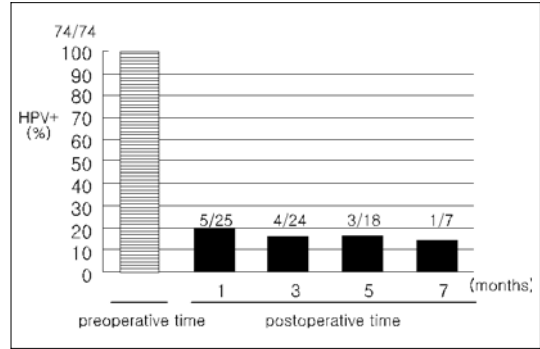


Fig. 3. HPV positive patients according to postoperative time.

고 찰

고위험 인유두종 바이러스, 특히 16, 18형이 자궁경부 상피내종양 및 침윤성 자궁경부암 발생의 고위험 인자라는 사실은 널리 알려진 사실이다.<sup>20</sup> Elfgrén 등은 이러한 인유두종 바이러스 감염이 자궁경부 원추형 절제술에 의해 소멸될 수 있다는 가능성을 보고하였으며,<sup>2</sup> 여러 연구에서 원추형 절제술 후 인유두종 바이러스가 소멸되지 않고 지속될 경우 자궁경부 상피내종양의 재발 혹은 고등급 자궁경부 상피내종양 및 자궁경부 상피내암으로의 진행과 관련성이 높음을 보고하였다.<sup>7,11,24</sup> Cold knife conization 후 인유두종 바이러스가 소멸되지 않는 지속성 인유두종 바이러스 감염은 22%까지 보고되고 있으며, 이에 의한 자궁경부 상피내종양의 재발율은 12-17%까지 보고되고 있는 반면,<sup>1,4,25</sup> 자궁경부 환상투열 절제술 후에는 약 6%에서 지속성 인유두종 바이러스 감염이 보고된 바 있다.<sup>7,18</sup> 일반적으로 cold knife conization과 자궁경부 환상투열 절제술이 수술 후 인유두종 바이러스 소멸에서 차이를 보이는 이유는 자궁경부 환상투열 절제술이 cold knife conization과 달리 다양한 크기와 모양의 루프를 이용해서 감염된 상피세포를 제거하는데 보다 효과적이며, 또한 자궁내구 부위 병소의 제거에 있어서 보다 효과적이기 때문인 것으로 알려져 있다.<sup>7</sup> 따라서 질확대경 검사 소견이 불만족 (unsatisfactory)한 경우에도 자궁경부 환상투열 절제술이 유용한 치료가 될

Table 4. Persistent HPV infection after surgical therapy

	Preoperative N	Postoperative N	Rates of persistent HPV infection N (%)
High risk HPV	62	8	8/62 (12.9)
Low risk HPV	12	5	5/12 (41.7)
Total	74	13	13/74 (17.5)

Table 5. Persistent HPV infection according to the type of surgical therapy

Surgical therapy	HPV +		Rate of persistent HPV infection N (%)	P <sup>c</sup>
	Preoperative N	Postoperative N		
LLETZ <sup>a</sup>	43	7	7/43 (16.3)	0.452
Type I EH <sup>b</sup>	31	6	6/31 (19.4)	

<sup>a</sup>large loop excision of transformation zone,

<sup>b</sup>type I extended hysterectomy,

<sup>c</sup>statistical difference between LLETZ and type I extended hysterectomy.

수 있다.<sup>7</sup> 본 연구에서 지속성 감염의 비율은 고위험 인유두종 바이러스 감염군의 경우 약 12.9%였다. 따라서 자궁경부 이행대 부위의 외과적 절제가 인유두종 바이러스 소멸에 효과적임을 확인할 수 있었지만 외과적 절제술 후에도 지속성 감염이 존재하므로 철저한 추적관찰이 요구됨을 확인할 수 있었다. 이번 HPV DNA Chip<sup>®</sup>을 이용한 연구에서는 본 검사를 2001년 8월에 도입했으므로 평균 추적관찰 기간이 8.9±4.6개월로 재발 여부를 보기에는 부족한 기간이다. 따라서 향후 보다 장기적인 추적관찰을 통한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

과거의 원추형 절제술 혹은 환상투열 절제술 후 인유두종 바이러스의 지속성 감염의 유무 및 자궁경부 상피내종양의 재발에 관한 연구는 그 동안 PCR, southern blot hybridization, Hybrid capture<sup>®</sup>II 등의 방법에 의해 이루어졌으며,<sup>1,7,8</sup> 최근에 임상적으로 활용되기 시작한 HPV DNA Chip<sup>®</sup>의 경우 현재 민감도 및 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도 등의 값이 보고되기 시작하고 있다. Hybrid captureII 방법은 경증 이형성증 이상의 병변에서 민감도 95.6%, 특이도 50%로 알려져 있으며, 본 연구에서 사용되어지고 있는 HPV DNA Chip은 민감도 94.5%, 특이도 50%로 보고되어 기존의 Hybrid capture<sup>®</sup>II 방법과 동등한 성적을 보여주는 것으로 알려져 있다.<sup>4,15</sup> 그러나 Hybrid capture<sup>®</sup>II 방법은 고위험 인유두종 바이러스 및 저위험 인유두종 바이러스 감염의 유무만 알 수 있을 뿐 구체적인 아형 분석은 불가능했던 반면, 본 연구에서 이용한 HPV DNA Chip<sup>®</sup> 검사법은 고위험 인유두종 바이러스 유전형 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 69) 15종과, 저위험 인유두종 바이러스 유전형 (6, 11, 34, 40, 42, 43, 44) 7종을 한번에 검색하여, 어떤 유전형의 인유두종 바이러스가 감염되었는지 구체적으로 알 수 있다.

본 연구에 의하면 그 동안 외과적 절제 후 지속성 인유두종 바이러스 감염의 유무에 관한 연구에서 HPV DNA Chip<sup>®</sup>을 활용한 연구는 아직 이루어지지 않았으며 과거의 연구의 대부분은 Hybrid capture<sup>®</sup>II가 가지는 한계성 때문에 대부분 고위험 인유두종 바이러스 감염 유무 및 일부의 연구에서 저위험 인유두종 바이러스 감염 유무를 포함시킨 연구가 있을 뿐이다. 또한 실제 임상적인 측면에서 살펴보면 Hybrid capture<sup>®</sup>II에 의한 방법은 주로 고위험 인유두종 바이러스 검사용 시약만을 이용하여 환자진료에 사용하고 있는 반면, 저위험 인유두종 바이러스 검사용 시약은 연구목적에서만 사용하고 있는 실정이어서 향후 임상 연구를 위한 자료의 축적 측면에서도 단점을 가지고 있다.

인유두종 바이러스는 병소의 15 mm 이내에서 감염될 수 있어 자궁경부 상피내종양이 없는 정상 부위에서도 바이러스 감염이 가능하다.<sup>11</sup> 이러한 경우 결국 외과

적 절제술 후에도 바이러스는 여전히 존재 가능하다. 본 연구에서의 지속성 감염 또한 이러한 자궁경부 이행대 부위 주변의 세포에 감염되어 있던 인유두종 바이러스에 의한 감염일 가능성이 높다. 잠재성 감염의 경우 외과적 절제술 후에 자궁경부 세포진 검사 및 질확대경 검사 등에서 음성을 보이지만, 결국 자궁경부 상피내종양 재발의 가능성이 높기 때문에 이러한 환자들은 자궁경부 세포진 검사만으로 추적 관찰하기에는 부족하다. 따라서 다양한 추적 검사 도구를 사용한 면밀한 관찰이 도움이 될 수 있다.

현재까지 저위험 인유두종 바이러스는 재발 및 고등급 자궁경부 상피내종양의 진행에 있어서 역할이 적은 것으로 알려져 있고 여러 가지 유전형의 복합 감염의 경우 재발 및 고등급 자궁경부 상피내종양으로의 진행 가능성에 관한 연구도 되어있지 않다. 이러한 연구를 진행함에 있어 기존의 방법으로는 어려우며, HPV DNA chip을 이용한 유전형 분석이 유용하게 이용될 것이다.

본 연구에서 수술 전 가장 빈번한 고위험 인유두종 바이러스 유전형은 16, 58번 이었으며 수술 후에도 분포상에 의미 있는 차이는 없었다. Bekkers 등은 수술 전 16, 18, 31, 수술 후에는 18, 54가 가장 빈번한 결과를 보였다고 보고하였으나,<sup>12</sup> 이러한 차이는 아마도 지역적, 인종적인 차이에서 기원하였거나, 혹은 연구집단의 수가 부족하기 때문일 것으로 사료되며 보다 대규모의 연구집단을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 자궁경부 환상투열 절제술과 제1형 확대자궁적출술 간에 통계적으로 고위험 인유두종 바이러스 소멸에서 차이를 보이지 않은 것은 결국 인유두종 바이러스가 자궁경부 이행대 부위에 기행함을 반증한다고 할 수 있다. 따라서 수술의 범위가 크다고 통계적으로 바이러스 감소에 효과적이라고 단정 지을 수는 없음을 알 수 있었지만 이러한 결론을 위해서는 보다 장기간에 걸친 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 외과적 절제술 후 오히려 저위험 인유두종 바이러스 감염군에서 지속성 감염의 빈도가 높은 결과를 보여주었는데, 이러한 결과를 보인 가능한 원인으로 생각해 볼 수 있는 것은 연구 집단의 수가 적고 추적 관찰 기간이 비교적 짧았기 때문으로 생각된다. 따라서 향후 보다 장기간의 많은 연구 집단을 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

- 참고문헌 -

1. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 328-37.
2. Elfgrén K, Bistoletti P, Dillner L, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J.

- Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 937-42.
- Kim JM, Kim CJ, Park TS, Namkoong SE, Park JS. HPV oligonucleotide microarray for diagnosis of cervical neoplastic lesions. *J Kor Cancer* 2001; 33: 140-5.
  - Kubbutant MH, Vousden KH. Role of E6 and E7 oncoproteins HPV-induced anogenital malignancies. *Semin Virol* 1996; 7: 295-304.
  - Inman G, Cook I. Human papillomavirus, tumour suppressor genes and cervical cancer. *Int J STD AIDS* 1993; 4: 128-34.
  - Zur Hausen H. Viruses in human cancer. *Science* 1991; 254: 1167-73.
  - Kucera E, Slutz G, Czerwenka K, Breiteneker G, Leodolter S, Reinthaller A. Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large loop excision of transformation zone. *Eup J Obstet Gynecol* 2001; 100: 72-6.
  - Farthing A, Masterson P, Mason WP, Vousden KH. Human papillomavirus detection by hybrid capture and its possible clinical use. *J Clin Pathol* 1994; 47: 649-54.
  - Bollen LJ, Tjong AH, Van DV. Clearance of cervical human papillomavirus infection by treatment for cervical dysplasia. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 456-60.
  - Kanamori Y, Kigawa J. Residual disease and presence of human papillomavirus after conization. *Oncology* 1998; 55: 517-20.
  - Ferencyz A, Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum CP. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med* 1985; 313: 784-8.
  - Bekkers LM, Willem JG, Melchers AJ. The role of genotype specific human papillomavirus detection in diagnosing residual cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2002; 148: 148-51.
  - Nobbenhuis MA, Meijer CJ, Van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, et al. Addition of high risk HPV testing improves the current guidelines on follow up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001; 84: 796-801.
  - Piver M, Rutledge F, Smith J. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 265-72.
  - Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of Human Papillomavirus Infection after Therapeutic Conization for CIN 3: Is It an Alarm for Disease Recurrence? *Gyn Oncol* 2000; 79: 294-9.
  - Bollen LJ, Tjong AH, van der VJ. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection in mildly or moderately dysplastic smears: a possible method for selecting patients for colposcopy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 24: 456-60.
  - Chua KL, Hjerpe A. Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 108-13.
  - Woodman CB, Byrne P, Kelly KA, Hilton C. A randomized trial of laser vaporization in the management of cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection. *J Public Health Med* 1993; 15: 327-31.
  - Naumann RW, Bell MC, Alvarez RD. LLETZ is an acceptable alternative to diagnostic cold-knife conization. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 224-8.
  - Prendiville W, Gullimore J, Norman S. Large loop excision of transformation zone(LLETZ). A new method of management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 1054-60.
  - Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN. Epidemiological evidence that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl cancer Inst* 1993; 85: 958-63.
  - Shlay JC, Dunn T, Byers T, ANNA E, Douglas JM. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 410-6.
  - Kubbutant MH, Vousden KH. Role of E6 and E7 oncoproteins HPV-induced anogenital malignancies. *Semin Virol* 1996; 7: 295-304.
  - Zerfass K, Levy LM, Cremonesi C, Ciccoloni F, Jansen-Durr P, Crawford L, et al. Cell cycle-dependant disruption of E2F-P107 complexes by human papillomavirus type 16 E7. *J Gen Virol* 1995; 76: 1815-20.
  - Nuovo G, Moritz J, Kowalik A, Chalas E, Kaplan B, Mann W. Human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesions that recur after cold-knife conization. *Gynecol Oncol* 1992: 304-8.

=국문초록=

**목적** : 인유두종 바이러스 양성 소견을 보이는 자궁경부 상피내종양 환자에서 자궁경부 이행대 부위 (transformation zone)와 그 주변부에 대한 외과적 절제술 후 인유두종 바이러스 DNA 유전형 검사 (genotyping)를 통해 인유두종 바이러스 감염 추이를 살펴보고자 하였다.

**연구 방법** : HPV DNA Chip (Biomedlab, Seoul, Korea) 검사상 인유두종 바이러스 양성소견을 보이고, 자궁경부 세포진 검사, 질확대경 검사, 가위 생검상 이상소견을 보여 자궁경부 환상 투열 절제술 (large loop excision of transformation zone, LLETZ)과 제I형 확대 자궁적출술 등의 외과적 절제술을 시행하여 자궁경부 상피내종양을 진단 받았던 74명의 환자들을 대상으로 하였다. 모든 환자는 수술 후 HPV DNA Chip 검사를 반복하여 고위험 인유두종 바이러스 감염군, 저위험 인유두종 바이러스 감염군으로 세분하였고, 수술 전후 및 수술 방법에 따른 감염 추이를 비교분석 하였다.

**결과** : 외과적 절제술 후 인유두종 감염군은 13명 (17.5%)으로 감소되어, 자궁경부 이행대 부위의 외과적 절제가 인유두종 바이러스 감염율을 유의하게 낮출 수 있음을 알 수 있었다. 고위험 인유두종 바이러스 감염군은 62명 중 8명 (12.9%), 전체적으로는 13명 (17.5%)에서 외과적 절제술 후에도 감염이 지속되었다. 자궁경부 환상투열 절제술과 제I형 확대 자궁적출술 후의 인유두종 바이러스 감염 추이 변화를 비교한 결과 두 술식간에 통계학적 유의성이 없었다 ( $p=0.452$ ).

**결론** : 자궁경부 환상 투열 절제술과 제I형 확대 자궁적출술을 통한 외과적 절제술 후 인유두종 바이러스가 유의하게 감소되었으며, 두 외과적 술식 간에 인유두종 바이러스 감소의 유의한 차이는 없으나, 외과적 처치 후에도 전체적으로 17.5%에서 지속성 감염 소견을 보였다. 따라서 이러한 인유두종 바이러스 감염이 있는 자궁경부 상피내종양의 환자군에서는 외과적 절제술 후에도 인유두종 바이러스 감염에 대한 면밀한 추적 관찰이 요구된다.

**중심 단어** : 인유두종 바이러스, 자궁경부 상피내종양, HPV DNA 유전형검사 (genotyping), 외과적 절제술