
한국인 일반 여성의 HPV 감염 유병율
-부산지역 일반 여성에서의 HPV DNA 및 항 VLPs 항체 양성 빈도-

동아대학교 의과대학 병리학교실, 경북대학교 의과대학 예방의학교실¹ 및 국립암센터 암역학관리연구부²

홍 숙 희 · 이 덕 희¹ · 신 해 림²

= Abstract =

**Prevalence of Human Papillomavirus Infection in
Women in South Korea**
-Incidence of Positive HPV DNA and anti-VLPs in Residents of Busan City-

Sook Hee Hong, M.D., Duk Hee Lee, M.D.¹, and Hai Rim Shin, M.D.²

Department of Pathology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea.

Department of Preventive Medicine, Kyung Pook National University School of Medicine¹, Daegu, Korea.

Division of Cancer Epidemiology and Control, National Cancer Center Research Institute², Koyang, Korea

To investigate a population-based survey of the prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in South Korea, we performed Papanicolaou smears and tests for HPV DNA and anti-HPV antibody detection in 909 sexually active general women (age range: 20-74 years, median 44 years) who were randomly selected residents from S district of Busan City. The presence of DNA of 36 different HPV types was detected by means of a GP 5+/6+ primer-mediated PCR enzyme immunoassay in cervical exfoliated cells, and IgG antibodies against L1 virus-like particles (anti-VLPs) of 5 HPV types 16, 18, 31, 33, and 58 were tested by means of enzyme linked immunoassay. The incidence of cytologic abnormality was 5.2% in Pap smear. The positive rate of HPV DNA was 10.4%, high in young women younger than 35 years old and proportionally increased according to the cytologic grades. The most often found HPV type was HPV 70, followed by HPV 16 and 33, and high-risk HPV types were more frequent in women younger than 35 years old. The most common HPV type in abnormal cytologic smears was HPV 16, followed by HPV 58 and 66. Anti-VLPs was positive in 19.7% and the frequent anti-VLPs type was against HPV 18, followed by HPV 31 and 16. The concordance between the markers for each specific HPV type was noted in 10 women and HPV 16 was the most frequent one. The incidence of multiple HPV infection was 18.9% and that of multiple anti-VLPs antibodies was 31%. Among 103 self-reported virgins, 4.9% had anti-VLP antibodies.

Key words: Cervical neoplasia, Human papillomavirus, Population-based study, Virus-like particles, Papanicolaou smear

책임저자 : 홍 숙 희

주 소 : (602-715) 부산시 서구 동대신동 3가 1번지

전 화 : 051-240-2923

팩 스 : 051-243-7396

E-mail address : shhong@daunet.donga.ac.kr

서 론

사람 유두종 바이러스 (human papillomavirus, HPV) 감염은 흔한 성병으로 감염 빈도는 지역에 따라 차이가 있지만, 젊은 여성에서 20~46% 정도이며,¹ 성 활동이 있는 여성에서는 최소 50%는 HPV 감염을 받았을 것으로 추정한다.² 특히 고위험군 HPV 감염은 자궁경부의 이형성 및 침윤암의 발생에 중심이 되는 원인인자로 알려져 있어 지역별 자궁경부암의 발생 빈도 차이는 지역별 HPV 감염 유병률과 연관이 있는 것으로 알려져 있다.³ 최근 자궁경부암의 발생을 감소시키기 위한 방법 중의 하나로 여성에게 HPV 백신을 투여하여 자궁경부암의 주요 원인 인자인 HPV의 감염을 예방하고자 하는 임상 실험이 시도되고 있으며 이에 대한 효과도 보고되고 있는데,^{4,5} 백신 투여를 위한 기본 자료로서 지역 주민을 대상으로 한 HPV 유병률과 HPV 형에 대한 조사가 필요하다. 국내에서 HPV에 대한 조사는 다수 있지만 대부분이 산부인과를 방문한 여성을 대상으로 하였거나 자궁경부암 환자들에서 조사한 연구이며,⁶ 한국인 일반 여성이나 인구 집단을 대상으로 한 HPV 유병률 조사는 없는 실정이다. HPV 백신을 투여하기 위한 기초 자료를 얻기 위하여 전 세계에서 지역별 HPV 감염 유병률을 조사하고 있는 International Agency for Research on Cancer (IARC)와 공동 연구로 전 세계에서 자궁암 발생 빈도가 중간 정도인 한국에서 부산의 한 지역을 임의로 선정하여 일반 여성 주민을 대상으로 자궁경부 세포진 검사와 함께 HPV DNA 및 항체의 출현 빈도와 그형을 조사하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구 대상 선정

연구 대상은 시-구-동-반으로 조직된 국내 행정구역 체계를 이용하여 1999년 11월부터 2000년 3월 사이에 부산의 한 구(區)에 거주하는 15세 이상 여성 주민을 연구대상으로 하였다. S구의 16개 동(洞) 중 4개 동을 임의로 선택하고 각 동에서 각각 3개 반(班)을 선정하여 총 12개 반의 주민을 선정하였다. 이 지역의 동사무소에 거주자로 등재된 여성은 총 2,684명이었으며, 그 중 384명 (14%)은 주민등록상의 주소지에 살고 있지 않았으며, 260명 (9.7%)은 본 연구에 협조를 거절하

였고, 47명 (1.5%)은 외국인, 임신, 과거 자궁절제술이나 원추생검을 받았거나, 정신질환자로 판명되어 연구 대상에서 제외시켰고, 313명 (11.7%)은 면담을 할 수 없었다. 총 1,680명의 여성을 2명의 간호사가 면담한 후 검체를 채취하기 위하여 고신대학교병원 혹은 동아대학교병원을 방문해 줄 것을 요청하였다. 면담을 한 여성 중 1,064명 (63.3%)이 병원을 방문하였다. 대조군으로 103명의 성경험이 없다고 한 처녀들을 선정하였다.

2) 부인과 검사 및 검체 채취

총 909명의 성활동이 있는 여성에서 부인과 진찰과 함께 자궁경부 세포를 채취하여 세포진 검사를 실시하였고, 남은 세포는 20 ml 인산 완충액이 든 50 ml 시험관에 넣고 보관하였다. 또 이들에서 채혈한 10 ml의 혈액을 원심 분리하고 혈장은 섭씨 -70℃에 보관하였다. 대조군으로 선정한 103명의 처녀들에서는 혈액만 채혈하였고 부인과 진찰 및 세포진 검사는 시행하지 않았다. 모든 검체는 냉동상태로 보관하여 HPV DNA 검사와 항체 검사를 실시하였다.

3) HPV DNA 및 HPV 항체 검출 방법

HPV DNA는 HPV oligoprobe cocktail을 사용하여 GP 5+/6+ primer-mediated PCR-EIA법으로 870명의 자궁경부 탈락세포에서 14종류의 고위험군 HPV (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) 및 22종류의 저위험군 HPV (HPV 6, 11, 26, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 57, 61, 70, 71 (CP8061), 72, 73, 81 (CP8304), 82/IS39, 83 (MM7), 84 (MM8), CP 6108을 포함하여 총 36종의 HPV DNA형을 Jacobs 등⁷이 기술한 PCR-EIA 방법으로 검사하였다. HPV에 대한 항체는 혈액에서 Combata 등⁸이 기술한 enzyme linked immunoassay 법으로 HPV 16, 18, 31, 33, 58형의 5가지 L1 virus-like particles에 대한 IgG 항체 (항 VLPs)를 검사하였다.

결 과

1) 세포진 검사

20세에서부터 74세 사이의 일반 여성 주민의 자궁

경부에서 채취한 세포를 Papanicolaou 염색을 하여 병리학자가 판독을 하였다. 세포학적 진단은 The Bethesda System을 기준으로 분류하였으며, 정상 범주 및 양성 세포변화는 합쳐서 정상군으로 하였다. 총 909명 중 862명 (94.8%)은 정상 소견을 보였고, 47명 (5.2%)은 이상 소견을 보였다. 이상 소견군 중에는 의의를 알 수 없는 비정형 편평상피세포 (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS)와 의의를 알 수 없는 선상피 세포 (atypical glandular cells of undetermined significance, AGUS)가 각각 21명과 1명으로 총 22명 (2.0%), 저등급 상피내 병변 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)이 18명 (2.0%), 고등급 상피내 병변 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)이 3명 (0.3%), 상피내암종 (carcinoma in situ, CIS)이 1명 (0.1%), 침윤성 암종 (invasive cervical carcinoma, ICC)이 3명 (0.3%)이었다. 이상 소견을 보이는 여성은 질확대경 검사와 함께 필요하면 확인을 위하여 조직 생검과 치료를 시행하였다. 세포학적 진단의 등급에 따른 연령군 분포를 보면 이상 소견은 35~44세 연령군에서 7.3% (21/288)로 가장 높게 나타났으며, 그 다음이 25~34세 연령군으로 5.3% (9/170)에서 나타났으며, 45세 이후부터는 빈도가 점차 감소하였다 (Table 1).

2) HPV DNA 검사

HPV DNA는 370명 중 90명 (10.3%)이 양성이었으며, 양성 빈도는 35세 이하 젊은 층에서 높았는데, 25세 이하 여성 7명 중에서 2명 (28.6%)이 양성으로 비록 연구 대상 수는 적지만 가장 높은 빈도를 보였다. 35세 이상에서 HPV DNA 양성 빈도는 10% 전후로 비교적 일정하였으며, 60세 이상 연령군은 4%로 젊은 연령층의 약 반 정도로 감소하였다 (Table 2).

갈암 능력이 있는 고위험군 HPV는 HPV 양성군 90명 중 54명 (60%)에서 나타나 저위험군 HPV형보다 많았다. 연령군에 따른 HPV형 분포를 보면 25세 이하 연령군에서는 2명 모두 고위험군 HPV형이 양성이었으며, 25~34세 연령군에서는 고위험군 HPV형이 저위험군 HPV형보다 4배 많고, 전체 35세 이하 연령군에서는 고위험군 HPV형이 저위험군 HPV형보다 약 4.5배 많았다. 전체 35세 이상에서는 고위험군 HPV와 저위험군 HPV형이 각각 36예 및 32예로 비슷한 빈도이었다 (Table 2). 한 종류 이상의 HPV DNA에 양성을

Table 1. Age distribution according to cytologic diagnosis of 909 women in Busan

Age (year)	Cytologic diagnosis						Total
	Normal	ASCUS AGUS	LSIL	HSIL	CIS	ICC	
<25	9	0	0	0	0	0	9
25-34	161	1	7	0	1	0	170
35-44	267	10	8	2	0	1	288
45-54	234	7	1	1	0	1	244
≥55	191	4	2	0	0	1	198
Total (%)	862 (94.8)	22 (2.4)	18 (2.0)	3 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	909 (100)

ASCUS; Atypical squamous cells of undetermined significance, AGUS; Atypical glandular cells of undetermined significance, LSIL; Low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL; High-grade squamous intraepithelial lesion, CIS; Carcinoma in situ, ICC; Invasive cervical carcinoma

보인 복수 감염은 HPV 양성 여성 90명 중 17명 (18.9%)이었는데, 그 중 2종류의 HPV형이 양성인 경우는 11명, 3종류는 4명, 4종류는 2명에서 나타났다 (Table 2).

총 36종류의 HPV DNA 형 중 HPV 11, 57, 61, 71, 72, 73, 83의 7종류를 제외한 29종류의 형이 검출되었다. 가장 흔한 HPV형은 HPV 70으로 14명 (15.6%)이었으며, 그 다음으로 HPV 16이 11명 (12.2%), HPV 33이 10명 (11.1%) 순서로 HPV 70, 16, 33형이 가장 빈번하였다 (Table 3).

HPV DNA는 세포진 검사가 정상인 821명 중 70명 (8.5%)에서, 비정상인 42명 중 20명 (47.6%)에서 양성이었다. HPV DNA는 ASCUS 18명 중 4명 (22.2%), LSIL 17명 중 9명 (52.9%), HSIL 이상을 보이는 7명 모두 (100%)에서 양성을 보여 세포학적 진단의 등급에 비례하여 HPV DNA 양성 빈도도 증가하였다 (Table 3).

HPV형 중 고위험군 HPV형은 세포진 검사가 정상인 70명 중 36명 (51.4%)과 ASCUS 4명 중 2명 (50%)에서 나타났지만, LSIL 9명과 HSIL 이상인 7명에서는 16명 (100%) 모두에서 나타났다 (Table 3). 세포학적 진단에 따른 HPV형의 분포를 보면 정상 세포군 70명 중에서 가장 흔한 HPV형은 70으로 13명 (17%)이었으며, 그 다음이 고위험군인 HPV 33으로 9명 (12.9%)이었다. 비정상 세포군 20명 중에서 18명 (90%)에서 고위험군 HPV 양성이었으며, 그중 가장 흔한 형은 HPV

Table 2. Incidences of high-risk and low-risk HPV type and multiple infection according to age group

HPV type	Age group (year)					Total (n=870)
	<25 (n=7)	25-34 (n=152)	35-44 (n=280)	45-54 (n=236)	≥55 (n=195)	
No. of HPV (+) cases (%)	2 (28.6)	20 (13.2)	25 (8.9)	26 (11.0)	17 (8.7)	90 (10.3)
High-risk HPV	2	16	12	13	11	54
Low-risk HPV	0	4	13	13	6	36
No. of multiple infection						
1 type	2	15	22	21	13	73
2 types	0	3	3	2	3	11
3 types	0	2	0	2	0	4
4 types	0	0	0	1	1	2

Table 3. Prevalence and type of HPV DNA by cytologic diagnosis

HPV type	Cytologic diagnosis*				Total (n=863)
	Normal (n=821)	ASCUS (n=18)	LSIL (n=17)	HSIL or higher (n=7)	
No. of HPV (+) cases (%)	70 (8.5)	4 (22.2)	9 (52.9)	7 (100.0)	90 (10.4)
High-risk HPV	36	2	9	7	54
16	6	2	1	2	11
18	2	0	0	0	2
31	0	0	0	1	1
33	9	0	1	0	10
58	4	0	0	3	7
66	3	0	3	0	6
Others†	12	0	4	1	17
Low-risk HPV	34	2	0	0	36
70	13	1	0	0	14
81	7	0	0	0	7
Others ‡	14	1	0	0	15

* : ASCUS; Atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL; Low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL; High-grade squamous intraepithelial lesion

† : High-risk HPV types other than HPV 16, 18, 31, 33, 58, 66

‡ : Low-risk HPV types other than HPV 70, 81

16으로 5명 (25%)이었으며, 그 다음이 HPV 58, HPV 66으로 각각 3명이었다 (Table 3). 17명의 복수 감염자 중 13명은 정상 세포군이었고 고위험군 HPV형과 저위험군 HPV형이 다 나타났으며, 나머지 4명은 모두 LSIL에 속하였으며 모두 2종류의 고위험군 HPV형이 양성이었다.

3) 항 VLPs 항체 검사

항 VLPs 항체는 863명 중 170명 (19.7%)에서 양성이었으며, 이들 항체 양성자 중 117명 (69%)은 한 종류

의 HPV형에 대한 항체에 양성을 보였으나, 53명 (31%)은 한 가지 이상의 항체에 양성을 보여 총 286개의 항체가 검출되었다. 그 중 가장 흔한 항 VLPs 항체 형은 HPV 18에 대한 항체로 85명 (29.7%)에서 나타났으며, 그 다음으로 HPV 31 항체가 74명 (25.9%), HPV 16 항체가 55명 (19.2%), HPV 33 항체가 43명 (15%), HPV 58 항체가 29명 (10.1%)의 순서로 나타났다 (Table 4). 연령군 분포를 보면 25세 이하 연령군에서는 모두 음성이었으며, 25세부터 54세 사이 연령군에서 양성 빈도는 20% 이상의 양성률을 보이다가 55세 이상 연령군에서는 14%로 감소하였다 (Table 4). 연령

Table 4. Incidence of anti-VLPs antibodies according to age group

Age group	Type of anti-VLPs					Total No. of antibody*	Total No. of antibody (+) cases
	16	18	31	33	58		
Age group (year)							
<25	0	0	0	0	0	0 (0)	0/7 (0)
25-34	12	12	14	11	13	62 (21.7)	31/149 (20.8)
35-44	18	30	26	14	4	92 (32.2)	57/278 (20.5)
45-54	17	30	24	13	8	92 (32.2)	54/235 (23.0)
≥55	8	13	10	5	4	40 (14.0)	27/194 (13.9)
Total	55 (19.2)	85 (29.7)	74 (25.9)	43 (15.0)	29 (10.1)	286 (100)	170/863 (19.7)
Virgins							
<25	0	1	1	1	0	3	3/73 (4.1)
≥25	0	1	0	1	0	2	2/30 (6.7)
Total	0	2	1	2	0	5	5/103 (4.9)

*; The number includes multiple antibody-positive women, () ; percent

증가에 따른 HPV DNA와 항 VLPs 항체의 양성 빈도는 서로 비슷한 추세를 보여 평행 곡선을 나타내었다.

103명의 대조군 처녀들에서 항 VLPs 항체가 5명 (4.9%)에서 나타났는데, 이중 25세 이하 73명 중 3명 (4.1%)이 HPV 18, 31, 33 항체에 양성이었으며, 25세 이상 30명 중에서는 2명 (6.7%)이 HPV 18과 33 항체에 양성이었다 (Table 4).

항 VLPs 항체 검사와 세포진 검사가 동시에 시행된 906명에서 세포학적 진단 등급에 따른 항 VLPs 항체 양의 출현 빈도를 보면, 정상 세포군에서 HPV 18에 대한 항체가 859명 중 72명 (7.9%)에서 나타나 가장 높았으며, 그 다음이 HPV 31 항체로 65명 (7.2%), HPV 16 항체는 46명 (5.1%) 순서로 나타났다. 이상 소견군에서도 HPV 18에 대한 항체가 47명 중 9명 (19.1%)이 양성으로 가장 많았으며, 그 다음이 HPV 16 항체와 HPV 31 항체로 각각 6명 (12.8%)에서 나타났다. 세포진 검사 등급 별 항체 양성 빈도를 보면 정상 세포군에서는 28.2%이나 이상 소견군에서는 57.4%로 항체 양성 빈도가 높았다 (Table 5).

4) HPV DNA 및 항 VLPs 항체의 동시 검출

HPV DNA와 항 VLPs 항체 검사가 동시에 행해진 860명에서 어떤 종류의 HPV 형이든 상관없이 HPV DNA가 양성인 90명 중 19명 (21.1%)에서 5가지 HPV 형에 대한 항체가 양성이었으며, 특히 고위험군 HPV 인 HPV 16, 18, 31, 33, 58 양성인 30명 중 이들에 대한 항체는 14명 (46.7%)에서 나타나 고위험군 HPV

Table 5. Incidence of anti-VLPs antibodies according to cytologic diagnosis

anti-VLPs type	Total No. of cases	Cytologic diagnosis (%)			
		Normal	ASCUS	LSIL	HSIL or higher
No. of cases	906	859	22	18	7
Type of anti-VLPs					
16	52 (5.7)	46 (5.1)	1 (0.1)	5 (5.5)	0 (0)
18	81 (8.9)	72 (7.9)	2 (0.2)	4 (4.4)	3 (3.3)
31	71 (7.8)	65 (7.2)	2 (0.2)	3 (3.3)	1 (1.1)
33	39 (4.3)	36 (4.0)	1 (0.1)	2 (2.2)	0 (0)
58	26 (2.9)	23 (2.5)	0 (0)	2 (2.2)	1 (0.1)
Total	269 (29.7)	242 (28.2)	6 (27.3)	16 (88.9)	5 (71.4)

ASCUS; Atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL; Low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL; High-grade squamous intraepithelial lesion

DNA 양성군에서 항체 양성 빈도가 높았다. 반면에 5가지 HPV형에 대한 항 VLPs 항체가 양성인 170명 중 이들 5가지 HPV DNA가 동시에 양성인 여성은 170명 중 14명 (8.2%)으로 매우 낮았다 (Table 6). 14명의 HPV DNA 양성 여성 중 HPV형과 일치하는 형-특이 항체 (HPV type-specific anti-HPV antibody)를 가진 여성은 총 10명이었는데, HPV 16이 가장 흔하여 11명 중 4명이었으며, 그 다음이 HPV 33으로 10명 중 3명, HPV 58이 7명 중 2명, HPV 31이 1명 중 1명에서 나타났다. HPV 18 양성인 3명 모두는 HPV 18 항체에

Table 6. Incidence of positive HPV DNA in anti-VLPs positive women

HPV DNA	No. of cases	Serum anti-VLPs	
		Negative (%)	Positive (%)
Any of HPV types *			
Negative	770	619 (80.4)	151 (19.6)
Positive	90	71 (78.9)	19 (21.1)
Any of 5 HPV types †			
Negative	830	674 (81.2)	156 (18.8)
Positive	30	16 (53.3)	14 (46.7)
Total No. of cases	860	690 (80.2)	170 (19.8)

* ; 14 high-risk and 20 low-risk HPV types

† ; High-risk HPV types : HPV 16, 18, 31, 33, 58

Table 7. Concordance of serum type-specific anti-VLPs antibodies in HPV DNA positive women

HPV DNA type		Same type anti-VLPs	
		Negative	Positive
HPV 16	Negative	802	47
	Positive	7	4
HPV 18	Negative	780	77
	Positive	3	0
HPV 31	Negative	794	65
	Positive	0	1
HPV 33	Negative	817	33
	Positive	7	3
HPV 58	Negative	831	22
	Positive	5	2

음성이었다 (Table 7).

고 찰

임의로 선정된 지역 주민 중에서 일반 여성을 대상으로 하여 인구 집단의 HPV DNA 유병률을 조사한 연구는 전 세계적으로 그리 많지 않다.⁹⁻¹⁴ 국내에서 자궁 경부암 선별검사는 1985년 공무원 및 교원의 의료보험이 시작되면서 권장되었지만, 아직 지역 주민의 인구 집단을 기초로 한 선별검사는 별로 행해지고 있지 않은 실정이다. 부산 지역의 침윤성 자궁경부암

의 발생 빈도는 1996-1997년 자료를 기초로 한 조사에서 여성인구 10만명당 20.8명으로 전 세계에서 중간 정도의 발생 빈도를 보이고 있다.¹⁵ 본 연구에서 부산 지역 여성 주민 중 성활동이 활발한 909명에서 세포진 검사에서 이상 소견은 5.2%이었으며, HPV DNA 양성률은 10.3%, 항 VLPs 항체 양성률은 19.8%이었다. 한 지역의 일반 여성을 대상으로 한 HPV 유병률 10.3%는 자궁암 발생의 중간 정도 위험을 보이는 개발도상국, 즉 침윤성 자궁 경부암의 발생 빈도가 여성인구 10만명 당 20~25명인 태일랜드의 람팡(9.1%)⁹과 베트남의 호치민 시(10.9%)¹⁰와 비슷하였고, 발생 빈도가 높은 위험 지역인 코스타리카(16%)¹¹와 멕시코(14.5%)¹²보다는 낮아 HPV 유병률과 자궁경부암의 발생 빈도 사이에는 깊은 연관성을 보였다. 연령군 별 HPV DNA 양성률을 보면 35세 이하의 젊은 층에서 높고 그 후 연령군에서는 낮아지는 소견을 보였다. 미국 여성에서 HPV 양성률을 조사한 Stoler¹⁶의 보고에 의하면 HPV DNA 양성률은 약 20%이었고, 20~29세 연령군 여성에서 약 40%로 가장 높고 그 이후 연령군에서는 점차 감소하였는데, 양성 빈도는 국내 여성 보다 높지만 연령별 추세는 본 연구 결과와 유사하였다. 그러나 멕시코 주민을 대상으로 연구한 보고¹²에서는 25세 이하 여성에서 높고 35~40세 사이 연령군에서 가장 낮으며, 그 후 점차 높아져 55세 이상의 폐경기 혹은 폐경 후에는 잠복해 있던 HPV가 재활성화되어 2차 절정을 갖는 U형의 모양을 보여 본 연구 결과와는 다른 양상이었다. HPV 감염 후 바이러스의 지속 양상이 지역에 따라 차이를 보이지만 최근 국내에서도 성에 대하여 개방적인 사고를 가지고 있는 젊은 층의 인구가 늘어나고 있어 점차 젊은 연령층에서 양성 빈도가 높아지는 서양과 비슷한 양상을 보일 것으로 예상된다.

현재까지의 많은 연구에서 자궁 경부세포의 세포학적 진단에 따른 HPV DNA 양성률은 정상 일반 여성 대조군에서는 5~20% 정도이나 자궁경부암 조직에서는 90~100%로 매우 높아³ HPV가 자궁경부암의 발생과 진행에 중요한 원인인자임을 알 수 있다. 정기검진을 받으려 온 미국의 일반 여성을 대상으로 한 HPV 유병률 조사에서 HPV DNA는 22.2%에서 양성이었고, HPV DNA는 세포진 검사가 정상인 여성의 12%, ASCUS의 35.7%, LSIL의 64.4%, HSIL 이상의 82%에서 검출되었다.¹⁷ 본 연구에서 세포학적 진단에 따른 HPV DNA 양성률은 미국 여성보다 낮지만 정상 세포

군의 8.5%, 비정상 세포군의 47.6%이었고 세포학적 진단의 등급에 비례하여 HPV 양성률도 높아졌는데, 특히 HSIL 이상에서는 100% 양성을 보였다. 고위험군 HPV 양성 여성에서 비정상 세포의 출현 빈도 조사에서 Castle 등¹⁸은 세포진 검사가 정상이라도 6년 후에는 16.8%가 ASCUS로, 6.4%가 LSIL, 2.2%가 HSIL로 된 반면, HPV가 음성인 여성은 총 4.2%만이 ASCUS 이상의 비정상으로 진행하였다고 보고하였고, Rosendaal 등¹⁹은 세포진 검사가 정상인 여성 중에서 고위험군 HPV 양성이면 CIN III 이상의 발생 위험은 HPV 음성 여성의 116배라고 하였다. 침윤성 자궁경부암과 연관된 HPV DNA형의 출현 빈도는 지역에 따라 차이가 있지만, 세계적으로 HPV 16형이 가장 빈번하여 46~63%를 차지하고, 그 다음이 HPV 18로 10-14%, HPV 45가 2-8%, HPV 31이 2-7%, HPV 33이 2-5%를 차지하며,²⁰ 자궁경부암에서 발견되는 HPV의 80-95%가 HPV 16, 18, 31, 33, 45의 5종류가 차지한다.³ 특히 아시아 지역에서는 다른 지역보다 HPV 58과 HPV 52가 더 빈번하다고 한다.²⁰ HPV 감염 후 HPV가 지속하거나 HSIL 혹은 암종으로 진행하는 것을 결정하는 중요 인자는 HPV형인 것으로 알려져 있다.²¹ 저위험군 HPV 중 HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44는 암과 관련이 없는 것으로 알려져 있으나, HPV 26, 34, 53, 54, 70, 72, 73의 종양성 능력에 대해서는 아직 결정되지 않았다. 일반 여성을 대상으로 한 본 연구에서 고위험군 HPV형이 60%를 차지하였으며, 특히 LSIL 이상의 16명 모두에서는 고위험군 HPV형이 검출되었다. 현재 발암 능력을 가진 HPV형 중에서는 HPV 16이 가장 흔하였고, 세포진 검사가 정상인 70명 중 6명, 비정상인 20명 중 5명에서 나타나 자궁경부 상피내암종으로의 진행과 관련성이 높음을 잘 반영하였다. HPV DNA형의 분포에 관한 국내 보고 중에서 황⁶의 연구에서도 자궁경부암 조직에서 HPV 16이 36.6%로 가장 빈번하게 검출되었다. 이 보고에 의하면 인천의 한 대학병원 산부인과를 방문한 여성에서 HPV DNA 양성은 37.5%이었으며, 이들 중 세포진 검사가 정상인 130명 중 10%, 비정상인 94명 중 75.5%가 양성을 보였고, 세포 진단의 등급에 비례하여 양성 빈도가 증가하는 소견을 보였다. 연령군 별 HPV형의 분포는 일반적으로 젊은 층에서는 고위험군 HPV형이 우세한데,^{11,13,14} 본 연구에서도 이와 비슷한 양상을 보였다.

본 연구에서 HPV DNA 양성 90명 중 HPV 70, 16, 33형이 가장 빈번하게 나타났는데, 특히 HPV 70이 14

예 (15.6%)를 차지하여 가장 흔한 형인 것은 매우 흥미로운 소견이었다. 자궁경부암 검체에서 HPV형의 분포를 보고한 총 85개의 문헌을 분석하여 발표한 Clifford 등²⁰의 보고를 보면 HPV 70 양성 빈도는 매우 낮아 아시아 지역에서는 중국, 일본, 태일란드에서 각각 1.3%, 0.7%, 0.5%, 멕시코에서 1.4%이며, 유럽, 북미 및 호주에서는 보고가 되어 있지 않다. 본 연구에서는 HPV 70은 정상 및 자궁경부암을 포함한 전체 대상의 1.6% (14/863)에서 검출되어 양성률이 높았으나, HPV 70 양성 여성 중 1명의 ASCUS를 제외하고는 13명 모두가 정상 세포군에 속하였는데, 이는 HPV 70이 자궁경부암의 발생과의 관련성은 낮고 일시적으로 자궁경부 세포에 존재하는 HPV형에 속한다는 사실과 일치하는 소견으로 생각되지만, 자궁암 발생 능력에 대하여서는 앞으로 더 연구가 필요할 것으로 생각된다. 국내 여성을 대상으로 한 황⁶의 연구에서는 HPV 70에 대한 검사는 시행하지 않았기 때문에 국내 여성에서의 HPV형의 분포에 관하여 본 연구 결과와 비교할 수는 없지만, HPV 70을 제외하면 자궁경부암 발생과 관련이 있는 HPV 16, 33형이 흔한 형이므로 이로 인하여 국내 자궁경부암 발생 위험이 높은 것으로 생각된다.

자궁경부 세포에서 HPV DNA 검출은 최근에 HPV에 노출되었음을 의미한다. HPV 검사가 음성이었던 여성에서 첫 HPV가 출현하는 기간의 중앙값은 13.7개월이며,²² 90% 이상은 2년내 소실되고 임상 증상이나 세포 변화는 없는 것으로 알려져 있다. 소수의 여성에서는 HPV가 지속적으로 존재하는데, HPV의 지속 기간은 HPV형, 연령군, 복수 HPV 감염 등에 따라 다르다.¹ HPV의 지속 기간은 고위험군 HPV는 평균 8개월, 저위험군 HPV는 4.8개월 정도로 고위험군 HPV가 더 오래 지속하는 것으로 알려져 있으며,³ HPV 16은 다른 형과 같이 감염되었더라도 더 오랫동안 지속하는 것으로 보고되어 있다.^{22,23} Woodman 등²²은 HPV의 지속과 자궁경부암 발생과의 관련성을 조사하기 위하여 15-19세 사이의 십대 젊은 여성을 6개월마다 3년간 HPV의 자연 경과를 관찰하였는데, 대부분의 여성에서 감염을 일으킨 HPV는 사라졌지만 3년째 비정상 세포가 보이는 누적위험도는 33%이었으며, HPV 감염 후 HSIL의 진단까지의 기간의 중앙값은 26개월 (0-69개월)이었다. HPV가 검출된 후 HSIL 위험은 6개월에 가장 높았으며, HPV 16형의 감염 시에는 6-12개월에 가장 높았다고 하였다. 또 HPV DNA를 최장 6년간 주

기적으로 검사하면서 추적 조사한 Schlecht 등²¹은 SIL의 발생 빈도는 HPV 음성이거나 고위험군 HPV가 일시적으로 존재하는 여성보다 고위험군 HPV가 지속하는 여성에서 6.7배 높았고, 특히 HPV 16과 18이 지속하는 여성에서는 발생 위험이 매우 높아 약 40%에서 SIL로 진행하였다고 하였다. 또 저위험군 HPV가 지속하거나 HPV형에 관계없이 HPV 감염을 빨리 제거한 여성에서는 SIL 발생 위험은 증가하지 않았음을 관찰하여, HPV 감염이 자궁경부암의 진행과 유지에 있어서 선행조건임을 강조하고 자궁경부암 선별검사에서 HPV DNA형을 반복 검사하였을 때 특히 고위험군 HPV의 지속은 비정상 세포의 위험이 높으므로 자궁경부 상피내암의 발생을 예시하는 지표라고 하였다. Ho 등¹도 자궁경부 상피내 병변의 발생 위험은 특히 고위험군 HPV가 6개월 이상 지속될 때 높다고 하였다. 그러나 젊은 여성에서는 HPV 양성이라도 HPV 감염의 지속 기간이 짧아 70%는 12개월에 소실되고, 9%만이 24개월까지도 지속된다. 또한 저위험군 HPV의 만성 보균자는 드물어 HSIL로 진행되는 율은 매우 낮으므로 젊은 여성에서 HPV 선별검사에만 의존하면 비진행성 질환을 과잉 치료할 위험이 있으므로 주기적인 세포진 검사를 기본으로 하여 추적관찰을 할 것을 권하고 있다.^{21,22}

아시아 지역에서 대단위 일반 여성을 대상으로 자궁경부 세포에서 HPV DNA와 혈청에서 항 VLPs 항체를 같이 조사하여 비교한 연구는 거의 없다. 본 연구에서 항 VLPs 항체 양성률은 19.7%로 HPV DNA 양성률 10.3%보다 약 2배정도 높았으며, 스페인에서 일반 여성을 대상으로 한 10.2%²³보다 높은 수치이다. HPV 항체의 출현 시기를 조사한 Carter 등²⁴은 감염 후 6-18개월 사이에 54-69%에서 항체가 생성되어 수년 동안 지속하는데, 저위험군 HPV 6에 대한 항체보다는 고위험군 HPV 16과 18에 대한 항체가 더 늦게 출현하고 더 오래 지속되었다고 하였다. 그러나 HPV 감염 여성의 20-50%에서 형-특이 항 HPV 항체 (type-specific anti-HPV antibody)가 생성이 안 되는데²⁴ 이로 인해 HPV 감염이 지속되거나 한 종류 이상의 HPV 복수 감염의 원인이 될 수 있다. HPV에 대한 항체는 비교적 안정적이어서 이의 출현은 최근 및 과거 축적된 HPV 감염을 의미하는 지표가 된다. HPV 항체는 감염을 제거하지는 못하나, 같은 형의 HPV 재감염을 방어해 주는 역할을 한다고 알려져 있다.^{8,24} 어떠한 형의 HPV가 감염되더라도 다른 형에 대한 교차면역

이 생기는지는 확실하지 않다. 그러나 HPV 감염 후 항체 반응을 조사한 Combata 등⁸은 많은 사람에서 여러 종류의 HPV 항체가 나타나고 항체 역가가 동시에 증가하는 것을 관찰하고, 서로 다른 종류의 HPV형 사이에 혈청학적으로 교차반응의 가능성을 생각하여 8가지 고위험군 HPV형에 대한 혈청반응을 쥐에서 실험한 결과 계통발생학적으로 관련이 있는 HPV형 사이, 특히 HPV 16과 31 사이, HPV 16, 31 33 58 사이, 그리고 HPV 18, 45, 59 사이에 다소의 교차 반응이 있다고 주장하였다. 본 연구에서 성활동이 있는 여성에서 HPV형 사이의 교차 반응으로 인하여 HPV형-특이 항체 외에 비특이적 면역반응에 의하여 실제 감염형과는 다른 형의 항체가 출현하였을 가능성이 있지만 확인할 수 없었다. 본 연구 결과에서 설명하기 어려운 것은 성접촉이 없다고 한 대조군의 처녀의 약 5%에서 항 VLPs 양성을 보인 것으로, 항 VLPs 항체는 성접촉을 통해 HPV DNA가 유입된 후 출현하므로 처녀들에서 항체는 매우 드물다고 하였는데,²⁵ 이들에게서 자궁경부 세포에서 HPV DNA 존재 유무는 검사하지 않아 HPV 항체의 출현 과정을 알 수 없었다.

HPV 감염은 자궁경부암의 중요 원인 인자로 밝혀져 있지만, HPV 항체와 자궁경부암과의 관련성은 다양하게 설명된다. 콜롬비아 여성에서 7종류의 HPV 항체의 출현 빈도를 조사한 결과에 의하면 일반 여성의 56%, 자궁경부암 여성의 82%에서 양성을 보여 양 사이에는 의미있는 차이를 보였고, 자궁경부암 환자의 생존율은 항체 역가가 높은 사람에서 오히려 높았다고 하였다.⁸ 이와 반대로 Carter 등²⁴은 HPV 16 혹은 HPV 18 감염 후 HSIL로 진행한 여성 중 44%(4/9)에서 항체 양성이었으나, HSIL로 진행하지 않은 여성에서는 73%(41/73)가 항체 양성으로 나와 HPV 감염 후 항체가 생성되면 HSIL로의 진행 빈도가 낮다고 하였다.

드물게 HPV DNA 양성 여성에서 같은 형의 항체가 동시에 출현하는 경우가 있는데,²⁴ 특히 HPV 감염이 장기간 지속되는 여성에서 HPV 항체가 동시에 출현할 수가 있다. HPV DNA와 함께 HPV 항체가 동시에 출현하였을 때 HPV 항체의 존재 의미는 달라진다. HPV 16의 지속과 항체 형성에 대한 de Gruijl 등²⁶의 연구에서 HPV 16이 지속되는 여성의 대부분은 HSIL로 진행하였고, 특히 HPV 16 항체는 HPV 16이 지속되는 여성과 HSIL 여성 대부분에서 출현하였으며, HPV 16 감염이 치료된 여성과 정상 혹은 LSIL 여성

에서는 소수에서 나타났다고 하였다. 또한 HSIL 여성에서 HPV 16 항체 출현 빈도는 HPV 16이 소멸된 여성에서는 28.1%이나 HPV 16이 지속된 여성에서는 69.2%의 높은 빈도로 출현하였음을 보고하고, HPV 16 특이 항체는 자궁경부 상피내 종양의 발생을 없애지 못하므로 자궁경부암 발생의 위험 지표라고 주장하였다. 형-특이 항체의 동시 출현 빈도는 일반 여성을 대상으로 한 본 연구에서는 어떤 형의 HPV이든 상관없이 HPV DNA 양성인 여성에서 HPV 항체가 양성인 여성은 약 21% (19/90)이었으며, 그중 5가지 HPV 16, 18, 31, 33, 58 DNA와 함께 항체가 동시에 양성인 여성은 약 47% (14/30)이었다. 한편 자궁경부암 환자와 대조군에서 HPV DNA와 7가지 항체가 동시에 양성인 빈도를 조사한 Combita 등⁸은 HPV DNA와 항체가 공존하는 빈도는 대조군에서는 56%인 반면 자궁경부암 환자군에서는 80% 이상 높은 빈도로 공존하고 있음을 보고하였는데, 일반 여성과 자궁경부암 여성의 양군에서 항체 양성 빈도 차이가 심한 것은 HPV의 지속으로 인한 형-특이 항체의 동시 출현은 자궁경부암의 발생과 관련성이 있음을 암시하였다. 고위험군 HPV DNA와 이들에 대한 항체가 동시에 양성인 14명 중 10명은 HPV 16, 31, 33, 58과 같은 형의 형-특이 항체가 동시에 출현하는 일치를 보였다. 본 연구에서 HPV형-특이 항체 일치율의 평가에서 자궁경부 검체에서 HPV DNA는 고위험군 및 저위험군 HPV를 포함하여 36종류를 검출하였지만 혈청 내 HPV 항체는 5종류의 고위험군 HPV형만 검출하였기 때문에 HPV 양성자 중에서 5종류 외의 고위험군 HPV 항체는 검출을 할 수 없는 제한점이 있어 실제보다 HPV 형-특이 항체 일치율이 낮을 수도 있다. 또한 이들 중에는 HPV형 사이의 교차 반응으로 인하여 형-특이 항체 외에 비특이적 면역반응에 의하여 항체가 출현하였을 가능성도 배제할 수 없다.⁸ HPV 유입 후 HPV의 지속 기간이 다양하고, 또 HPV형에 따라 항체의 생성 시기 및 지속 기간도 다르므로²⁴ 첫 감염부터 장기간 추적 검사를 통하여 HPV DNA 각 형과 항체의 출현 및 소멸 시기를 조사하면 형-특이 항체의 출현 빈도를 정확하게 알 수 있겠지만 이들 10명은 이번 조사에서 HPV DNA 양성인 고위험군 HPV 형-특이 항체를 가지고 있는 것이 처음으로 알게 된 사람들로서, HPV와 형-특이 항체의 동시 출현은 일시적일 수도 있겠지만, 첫 감염 후 HPV의 지속 기간이 장기간일 경우 자궁경부 상피내 종양의 발생 위험이 높은 HPV 지속군으

로 간주하여 자궁경부 주기적인 세포진 검사와 함께 HPV DNA 및 항체의 반복 검사를 통하여 추적조사를 할 필요가 있다고 본다.

한 종류 이상의 복수 HPV DNA 감염이 본 연구에서 19%에서 나타났는데 복수 HPV DNA 양성률은 멕시코의 일반 여성주민에서 19.6%와 매우 유사한 빈도이었으며¹⁴ 미국 여성에서의 31%¹⁷보다는 낮았다. 한 종류 이상의 복수 항 VLPs 항체 양성은 31%이었는데, 스페인의 일반 여성 3%보다 훨씬 높았지만²³ 콜롬비아의 일반 여성에서의 39.8%보다는 약간 낮았다.⁸ 이러한 빈도 차이는 무엇보다도 HPV DNA 및 항체의 검출 방법에 사용된 probe의 종류 및 검사방법의 민감도 차이에 의한 것으로 생각되지만, 복수 감염의 빈도는 인구 집단에서 HPV DNA 양성률이 높으면 복수 감염 기회도 많아질 것으로 생각된다.^{11,14} HPV 복수 감염자에서 HPV 지속 기간이 길고,¹ 또한 AIDS 여성에서 높은 빈도의 복수 HPV 감염이 나타나는 것처럼 복수 감염자들에서는 HPV에 대한 면역반응의 결핍 등의 특징을 가지고 있어 HPV 감염이 더 지속될 것으로 생각된다.²⁵

최근 HPV 백신 개발에 대한 연구가 활발히 진행되고 있고 몇 지역에서 임상 시험으로 그 효과가 증명되고 있지만,^{4,5} HPV 감염 지역과 생태환경이 다른 경우에 같은 효과를 보기는 어려울 것으로 예상된다. 본 연구를 통하여 현재 100종류 이상의 HPV 중 국내 여성에서 빈번하게 발견되는 HPV DNA형과 항체 형이 파악됨으로서 이들 형에 대한 HPV 백신을 개발하여 성접촉 전에 국내 젊은 여성들에게 투여할 경우 국내 종양 발생 빈도의 수위를 차지하고 있는 자궁경부암 및 전구병변의 발생을 줄일 수 있을 뿐 아니라 나아가서는 HPV와 관련된 자궁경부암을 예방할 수 있을 것으로 기대한다.

결 론

임의로 선정한 부산의 한 지역에 거주하는 20세부터 74세사이의 909명의 성활동이 있는 일반 여성을 대상으로 자궁경부 세포진 검사와 함께 PCR-EIA법으로 36종의 HPV DNA를 검사하고, ELISA법으로 HPV 16, 18, 31, 33, 58형의 5가지 L1 virus-like particle에 대한 IgG 항체 (항 VLPs) 검사를 시행한 결과, 자궁경부 세포진 검사에서 이상 소견은 5.2%에서 나타났고, 그중 ASCUS와 AGUS는 2.4%, LSIL은 2.0%, HSIL은

0.3%, CIS는 0.1%, 침윤성 암은 0.3%이었다. HPV DNA 양성 빈도는 10.3%이었고, 35세 이하 젊은 연령층에서 또 세포학적 등급이 높을수록 증가하였다. 가장 흔한 HPV DNA형은 HPV 70으로 14명이었으며, HPV 16형은 11명, HPV 33형은 10명의 순서로 나타났다. 고위험군 HPV형은 35세 이하 젊은 여성에서 많았으며, 세포진 검사에서 이상 소견을 보인 군에서 HPV DNA는 HPV 16, 58, 66의 순서로 빈번하였다. HPV 16, 18, 31, 33, 58의 5종류의 고위험군 HPV형에 대한 항 VLPs 항체 양성 빈도는 19.7%이었으며, 세포진 검사에서 이상 소견을 보인 여성에서 높았다. 가장 흔히 검출되는 항 VLPs 항체는 HPV 18, 31, 16 순서이었다. 고위험군 5가지 HPV DNA형 중 어느 형이든 양성인 30명 중 이들 형에 대한 항 VLPs 양성은 14명 (46.7%) 이었고, 이 중 10명은 HPV DNA 형과 일치하는 형-특이 항체가 동시에 나타났으며, HPV 16이 가장 흔히 일치를 보였다. 2가지 이상의 HPV DNA 양성은 18.9%, 2가지 이상 항 VLPs 항체 양성은 31%로 복수 감염이 자주 보였다. 면담에서 성접촉이 없다고 한 103명의 대조군 처녀들에서 항 VLPs 항체 양성은 4.9%이었다. 본 연구 결과로 HPV 감염이 자궁 경부암의 발생과 진행에 깊은 연관성이 있음을 재확인할 수 있고, 또 국내 일반 여성에서 HPV DNA 및 항 VLPs 항체의 형 및 양성 빈도를 알게 됨으로서 향후 자궁암 발생의 예방과 치료에 사용되는 HPV 백신 개발 및 투여를 위한 기초 자료가 될 수 있을 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

1. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
2. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1977;102:3-8.
3. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
4. Harro CD, Pang YY, Roden RB, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particles vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:284-92.
5. Evans TG, Bonnez W, Rose RC, et al. Phase I study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis* 2001;183:1485-93.
6. Hwang T. Detection and typing of human papillomavirus DNA by PCR using consensus primers in various cervical lesions of Korean women. *J Korean Med Sci* 1999;14:593-9.
7. Jacobs MV, Roda Husman AM, van den Brule AJ, Snijders PJ, Meijer CJ, Walboomers JM. Group-specific differentiation between high- and low-risk human papillomavirus genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J Clin Microbiol* 1995;33:901-5.
8. Combita AL, Bravo MM, Touze A, Orozco O, Coursaget P. Serologic response to human oncogenic papillomavirus types 16, 18, 31, 33, 39, 58 and 59 viruslike particles in Colombian women with invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2002;97:796-803.
9. Sukvirach S, Smith JS, Kesararat W, et al. Population-based human papillomavirus prevalence in Lampang and Songkla, Thailand. 19th International Papillomavirus Conference 2001;P-243:149.
10. Pham TH, Nguyen TH, Herrero R, et al. Human papillomavirus infection among women in South and North Vietnam. *Br J Cancer* 2003;104:213-20.
11. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:464-74.
12. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001;91:412-20.
13. Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2002;87:221-7.
14. Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer* 2002;87:324-33.
15. Shin HR, Lee DH. Cancer incidence in Busan, Korea, 1996-1997. Busan: Association of Busan Cancer Registry, 2000.
16. Stoler MH. Advances in cervical screening technology. *Mod Pathol* 2000;13:275-84.
17. Kulasingam SK, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. Comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288:1749-57.
18. 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.
19. Rosendaal L, Walboomers JMM, van der Linden JC, et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996;68:766-9.
 20. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
 21. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2002;286:3106-14.
 22. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002;357:1831-6.
 23. Touzé A, de Sanjose S, Coursaget P, et al. Prevalence of anti-human papillomavirus type 16, 18, 31, and 58 virus-like particles in women in the general population and in prostitutes. *J Clin Microbiol* 2001;39:4344-8.
 24. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody response following incident infection. *J Infect Dis* 2000;181:1911-9.
 25. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol* 2001;54:163-75.
 26. de Gruijl TD, Bontkes HJ, Walboomers JMM, et al. Immunoglobulin G responses against human papillomavirus type 16 virus-like particles in a prospective nonintervention cohort study of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:630-8.