

# Prevalence and Genotype Analysis of High Risk-human Papillomavirus Infection in Busan Women

Chang-Soo Kang<sup>1</sup> and Kyung Eun Lee<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Busan Medical Center, Busan 47340, Korea

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory Science, Catholic University of Pusan, Busan 46252, Korea

Received October 12, 2019 / Revised October 23, 2019 / Accepted October 24, 2019

The main cause of cervical cancer is the human papillomavirus (HPV), and HPV DNA has been reported in 99.7% of patients with cervical cancer. The worldwide prevalence is highest for the HPV 16 and 18 genotypes, but HPV 52 and 58 have the highest prevalence in Asian countries, including Korea. The purpose of this study was to obtain basic data for the prevention of cervical cancer by analyzing the prevalence of HPV and the genotypes of high risk-human papillomavirus (HR-HPV) infection in women in Busan, Korea. We analyzed 1,995 cases of HPV in women who visited a Busan obstetrics and gynecology hospital from January 2016 to December 2017. The prevalence of HPV among these women was 28.3% (565/1995), and the HR-HPV infection rate was 75.4% (426/565). The HR-HPV genotype with the highest prevalence was HPV-52 (63/565, 11.2%), followed by HPV-58 (56/565, 9.9%), HPV-53 (55/565, 9.7%), and HPV-16 (53/565, 9.4%). The HR-HPV infection rate of young women 18-39 years old was 60.3% (257/426), so this age group should undergo continuous monitoring. The cytological results revealed a high infection rate for HPV-16 in high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and squamous cell carcinoma (SCC). However, further evaluation of more samples is needed to confirm the HR-HPV genotypes related to the development of cervical epithelial neoplasias.

**Key words** : High Risk-Human papillomavirus (HR-HPV), HPV Prevalence, HPV Genotype

## 서 론

국가 암 등록사업 자료에 의하면 2015년 우리나라에서는 3,582건의 자궁경부암이 발생하였고 발병률은 전체 여성 암중에서 7위로 보고되었다[11]. 자궁경부암 발병률은 점차 감소하는 경향을 보이고 있으나, 20대 젊은 여성에서 갑상선암, 유방암에 이어 3번째로 높은 발병률을 나타내므로 각별한 주의가 요구되고 있다[11]. 자궁경부암의 주요 원인은 인유두종 바이러스(Human papillomavirus, HPV)로 알려져 있으며, 자궁경부암 환자의 99.7%에서 HPV의 DNA가 검출된다고 보고되었다[25].

HPV는 이중 나선상 DNA 바이러스로 180여종의 유전자형이 있으며, 이 중에서 30~40종의 유전자형이 여성생식기에 감염을 일으킨다고 알려져 있다[23]. 저위험군 인유두종 바이러스(Low Risk-HPV, LR-HPV)는 HPV 6형과 11형을 포함하여 여성생식기의 양성변화를 일으키고, 고위험군 인유두종 바이러스(High Risk-HPV, HR-HPV)는 HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39,

45, 51, 52, 56, 58, 59, 66형 등으로 자궁경부암 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있다[1]. 또한 자궁경부암에서 HPV 16형의 감염률이 약 50%를 차지하고, 그 다음으로 HPV 18형이 약 20%를 차지하는 것으로 알려져 있으나[2, 5], 나라 및 지역에 따라 HPV 유전자형의 분포양상은 다르게 보고되고 있다. 세계보건기구(WHO)의 연구 자료를 살펴보면 남아메리카와 유럽에서는 HPV 16형의 감염률이 가장 높고, 그 다음으로 HPV 18형이 가장 많은 것으로 나타났으며, 아프리카에서는 HPV 16형의 감염률이 가장 높고, 그 다음으로 HPV 52형이 HPV 18형보다 높게 보고되었다[7]. 또한 아시아에서는 HPV 16, 52, 58, 18형 순으로 보고되기도 하였다[7]. 이는 국가 간 발생하는 HPV 유전자형의 분포 양상에 차이가 있음을 알 수 있었다. 또한 HPV 유전자형은 국가 간의 차이뿐만 아니라 국내 지역 간의 차이도 보였다. 최근 국내 연구자료를 살펴보면 부산지역 여성은 HPV 52, 58, 16, 56형 순으로 감염빈도가 나타났으며[18], 서울지역 여성은 HPV 53, 58, 52, 16형 순으로 보고되었다[20].

현재 우리나라에서는 2016년부터 4가 가다실(Merck Sharp & Dohme Co., Kenilworth, NJ, USA)과 2가 서바릭스(Glaxo SmithKline Biologicals, Brentford, UK) 백신을 국가예방접종 항목으로 지정하여 만 12세 여성 청소년을 대상으로 무료로 접종 받을 수 있도록 제공하고 있다. 4가 가다실은 HPV 6, 11, 16, 18형에 대한 예방력이 있으며, 2가 서바릭스는 HPV 16, 18형에 대한 예방력이 있어 자궁경부암 발생을 막을 수

### \*Corresponding author

Tel : +82-51-510-0562, Fax : +82-51-510-0568

E-mail : kelee@cup.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

있다고 보고되고 있다[17]. 또한 다른 HPV 유전자형에 대한 교차 예방력이 있다고 보고되고 있으나, 백신의 교차 예방력에 대한 연구 결과는 충분하지 않은 실정이다[16, 17]. 그러므로 우리나라 지역 실정에 맞는 백신사용에 대한 기초자료 확보를 위해서는 지역별 또는 연령별 HPV 유병률과 유전자형 분석에 대한 연구가 확대되어야 될 것으로 생각된다.

따라서 본 연구에서는 부산지역 여성의 HPV 유병률과 자궁경부내 종양 발생과 관련이 높은 것으로 알려진 고위험군 인유두종 바이러스(HR-HPV) 유전자형을 분석하여 자궁경부암 예방을 위한 기초 자료를 확보하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 연구 대상

2016년 1월부터 2017년 12월까지 부산 산부인과병원을 내원한 여성 중 HPV 유전자형 검사를 시행한 여성 1,995예를 대상으로 분석하였다. 대상 연령은 18세에서 85세까지였으며, 평균 연령은 39.7세였다. 또한 HPV DNA 검사와 세포검사를 동시에 시행한 523예를 대상으로 세포학적 진단에 따른 유전자형의 분포를 분석하였다. 세포학적 진단은 병리전문의에 의해 판독되었으며, The Bethesda System (TBS) 진단보고체계에 따라 Within Normal Limits (WNL), Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS), Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL), High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL), Squamous Cell Carcinoma (SCC)로 분류하였다. 본 연구는 부산가톨릭대학교 생명윤리위원회의 승인을 얻은 후 진행하였다(CUPIRB 2018-01-004).

### 연구 방법

#### HPV 유전자형 분석

여성 자궁경부 탈락 상피세포를 채취하여 QIAamp DNA Kit (QIAGEN Inc., Chatsworth, CA, USA)를 사용하여 DNA를 추출하였다. HPV 유전자형 분석은 Liquid bead microarray (LBMA)법으로 Omniplex-HPV kit (GeneMatrix Inc., Seongnam, Korea)를 이용하여 HR-HPV 19종(HPV-16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82)과 LR-HPV 21종(HPV-6, 11, 30, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 67, 70, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 87)을 분석하였다. Omniplex-HPV는 40가지 HPV type-specific oligonucleotide probe와 대조군으로  $\beta$ -globin에 대한 probe를 반응용액에 포함시켜 사용하였다. Single-closed tube nested PCR은 Mastermix mixture 20  $\mu$ l와 추출된 DNA 5  $\mu$ l를 섞어서 총 25  $\mu$ l의 반응용액이 사용되었다. PCR 증폭을 위한 반응 조건으로 Thermal cycler (Bio-Rad Lab., Hercules, CA, USA)를 이용하여 50°C에서 2분간, 95°C에서 15분간 두 번의 Denaturation 과정 후 95°C 30초,

55°C 30초, 72°C 60초 반응주기를 10회 시행하여 Pre-amplification 과정을 거쳤으며, 95°C 30초, 40°C 60초, 70°C 30초 반응주기를 50회 시행하여 증폭 과정 후 72°C에서 10분 동안 반응시켰다. 교잡반응을 위해 제조사에서 제공된 Solution mixture I kit를 96 well에 45  $\mu$ l씩 분주한 뒤 PCR 산물 5  $\mu$ l씩 넣은 후 95°C에 5분, 53°C에 1시간 반응시킨 후 상층액을 제거하였다. Solution mixture II를 90  $\mu$ l씩 분주하고 53°C에서 5분간 반응시킨 후 상층액을 제거하였다. 마지막으로 OPV-Buffer 3 solution 80  $\mu$ l 넣고, 면역 형광 측정 장비 MAGPIX® system (Luminex Corp., Austin, TX, USA)을 사용하여 HPV 40종 유전형의 Mean fluorescence intensity (MFI) 값을 확인하였다. 결과 판정은 MFI 값이 100 이상이 되면 HPV 유전자형이 양성 결과를 나타내는 것으로 해석하였다.

### 자궁경부 액상세포검사

여성 자궁경부 탈락 상피세포를 채취하여 액상세포검사 전용용기 Cell prep vial에 넣어 30분 이상 고정하였다. 세포고정이 완료된 Cell prep vial을 액상세포검사장비 Cell prep (Biodyne, Seoul, Korea)에 장착하여 vial내에 흡입관을 이용하여 세포를 응집한 후, Blowing membrane에 슬라이드를 부착시켜 세포간의 중첩 없이 단층으로 균일한 표본 슬라이드를 제작하였다. 제작된 슬라이드를 95% ethyl alcohol에 30분간 고정한 후, 자동염색 장비인 Autostainer XL (Leica, Wetzlar,

Table 1. Distribution of HR-HPV Genotypes in 565 Busan Women

Genotypes	HPV infections		Total N (%)
	Single infection	Multiple infections	
16	28	25	53 (9.4)
18	13	14	27 (4.8)
26	1	0	1 (0.2)
31	9	10	19 (3.4)
33	10	6	16 (2.8)
35	8	11	19 (3.4)
39	16	30	46 (8.1)
45	9	2	11 (1.9)
51	20	22	42 (7.4)
52	38	25	63 (11.2)
53	22	33	55 (9.7)
56	10	20	30 (5.3)
58	22	34	56 (9.9)
59	7	14	21 (3.7)
66	18	17	35 (6.2)
68	8	19	27 (4.8)
69	0	1	1 (0.2)
70	20	16	36 (6.4)
73	0	5	5 (0.9)
82	0	2	2 (0.4)
Total, N (%)	259 (45.8)	306 (54.2)	565 (100.0)

Germany)에서 Pap염색을 하였다. Hematoxylin에 2분간 염색한 후, 수세를 한 다음 0.5% HCL에 탈색하고 수세를 거쳐 OG-6와 EA-50 용액에 각 1분간 염색하였다. 탈수, 투명, 봉입 과정을 거쳐 슬라이드를 제작하였다.

**결과 및 고찰**

최근 국내에서는 HPV가 자궁경부암의 주요 원인으로 알려지면서 HPV DNA 진단 및 연구가 활발히 진행되고 있는 실정이다. 기존에 시행되던 자궁경부 세포 검사와 병행하여 시행하고 있으며, 이는 HPV 감염에 대한 선별 검사 및 HPV 유전자형 분석을 통해 고위험군에 대한 잠재적 위험을 확인하고 추적 관찰하고자 하는 목적을 가지고 있다[13, 14].

HPV 유전자형은 나라 또는 지역 간에도 차이가 있다고 보고되고 있으나[7], 전 세계 여성에서는 HPV 16형과 HPV 18형의 유병률이 가장 높다고 알려져 있다[5]. 그러므로 국내에서도 HPV 16형과 18형을 포함한 4가 가다실과 2가 서바릭스 백신을 국가 예방 필수접종으로 지정하고 있는 실정이다. 하지만 아시아 지역에서는 HPV 52형과 HPV 58형의 감염 빈도가 높게 나타난다고 보고되고 있으므로[7, 10] 국가예방접종을 위한 백신 선별에 관심이 요구되고 있는 실정이다. 본 연구에서는 부산지역 여성의 HPV 유병률은 총 1,995명 중 565명(28.3%)에서 HPV 양성 소견을 보였으며, 1,430명(71.7%)에서 음성 소견이 나타났다. HPV 유전자형을 나누어 살펴보면 총 1,995명 중 HR-HPV는 426명(21.3%)에서 양성으로 나타났고, LR-HPV는 139명(7.0%)에서 양성으로 나타났다(Fig. 1). HR-HPV 유전자형의 분포를 살펴보면 총 565명 중 HPV 52형이 63명(11.2%)로 가장 많이 나타났고 다음으로 HPV 58형이 56명(9.9%), HPV 53형 55명(9.7%) 순으로 나타났다. HPV 16형은 9.4%로 나타났으며, HPV 18형은 4.8%로 상대적으로 낮은

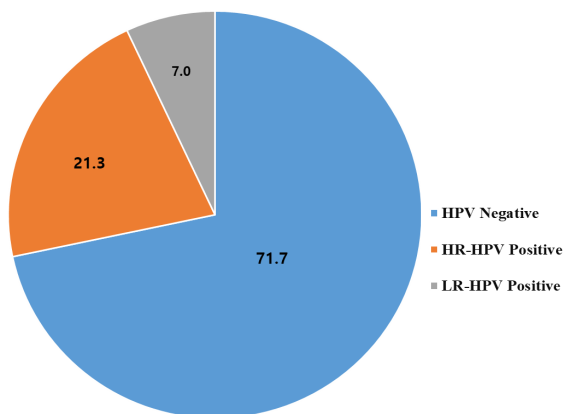


Fig. 1. Prevalence of HPV Infections in 1995 Busan Women. The positive rate of HPV infection was 28.3% (565/1995) and negative of HPV infection was 71.7% (1430/1995). HR-HPV infection was 21.3% (426/1995) and LR-HPV infection was 7.0% (139/1995).

감염 빈도를 나타냈다. 최근에는 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형을 포함한 9가 가다실 백신이 출시되어 예방 범위가 확대되었으며, 미국 질병통제예방센터에서는 27~45세 성인에게도 예방 효과가 있다고 보고하였다. 따라서 나라 및 지역에 적합한 백신 접종을 위한 HPV 유전자형 분석 연구는 계속 이루어져야 될 것으로 생각된다.

HPV 감염은 성 활동을 시작한 3~4년 이내 누적 감염률이 약 50%에 이른다고 보고되고 있으며[3], 젊은 연령층에서 HPV 유병률이 높고, 연령이 증가될수록 HPV 유병률이 낮아진다고 보고되었다[25]. 본 연구에서도 연령에 따른 HPV 유병률을 살펴보면 총 565명 중 18~29세에서는 138명(24.4%)에서 양성을 나타냈고, 30~39세에서는 188명(33.3%), 40~49세에서는 123명(21.8%), 50~59세에서는 89명(15.7%) 그리고 60세 이상에서는 27명(4.8%)에서 HPV 감염이 관찰되었다(Table 2). 또한 연령에 따른 HR-HPV 분포 양상을 살펴보면 총 426명 중 18~29세에서는 101명(23.7%)에서 양성이 나타났고, 30~39세에서는 156명(36.6%), 40~49세에서는 91명(21.4%), 50~59세에서는 57명(13.4%) 그리고 60세 이상에서는 21명(4.9%)에서 HR-HPV 감염이 관찰되었다(Table 2). 즉, 연령이 증가될수록 HPV 유병률이 낮아지는 경향을 보였으며, 특히 HR-HPV 감염률은 18세~39세이하의 여성에게서 60.3%(257/426)로 높게 나타났다. 이는 성 활동이 활발한 젊은 여성에서 HPV 유병률이 높게 나타나는 것으로 해석되며, HR-HPV 감염에 대한 추적 관찰은 자궁경부암을 예방할 수 있는 가장 효과적인 방법이 될 것으로 생각된다.

HPV에 감염될 경우 약 70~90%는 무증상이며 1~2년 이내에 자연적으로 면역반응을 통해 치유된다고 알려져 있다[6]. 그러나 HPV에 대한 자연적인 항체 반응이 느리고 항체 역가가 낮기 때문에[26], HR-HPV 감염이 지속되면 자궁경부내 종양 발생을 일으키는 요인이 될 수 있다고 하였다[12, 15, 19, 21, 22]. 따라서 HPV 감염이 모두 자궁경부암을 일으키는 것은 아니므로 자궁경부내 종양 발생과 관련이 있는 HR-HPV 감염에 대한 분석 및 추적관찰이 더욱 중요시되고 있다. 특히 HPV 16형은 자궁경부암에서 감염률이 가장 높은 것으로 보고되고 있으므로[4, 8, 9, 24] 각별한 주의가 요구되고 있다. 본 연구에서도 세포학적 진단에 따른 HR-HPV 유전자형의 분포

Table 2. Prevalence of HPV and HR-HPV by Age Group

Age group	HPV Negative N (%)	HPV Positive N (%)	*HR-HPV N (%)
18~29	270 (18.9)	138 (24.4)	101 (23.7)
30~39	460 (32.1)	188 (33.3)	156 (36.6)
40~49	406 (28.4)	123 (21.8)	91 (21.4)
50~59	240 (16.8)	89 (15.7)	57 (13.4)
≥60	54 (3.8)	27 (4.8)	21 (4.9)
Total, N (%)	1,430 (100.0)	565 (100.0)	426 (100.0)

\*HR-HPV: High Risk-Human Papillomavirus

Table 3. Prevalence of HR-HPV according to Cytological Results

HPV Genotypes	Cytological Results					Total
	*WNL	*ASCUS	*LSIL	*HSIL	*SCC	
HR-HPV, N (%)	202 (51.7)	22 (5.6)	122 (31.2)	43 (11.0)	2 (0.5)	391 (100.0)
LR-HPV, N (%)	55 (41.7)	21 (15.9)	54 (40.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	132 (100.0)

\* WNL: Within Normal Limits  
 \* ASCUS: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance  
 \* LSIL: Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion  
 \* HSIL: High-grade Squamous Intraepithelial Lesion  
 \* SCC: Squamous Cell Carcinoma

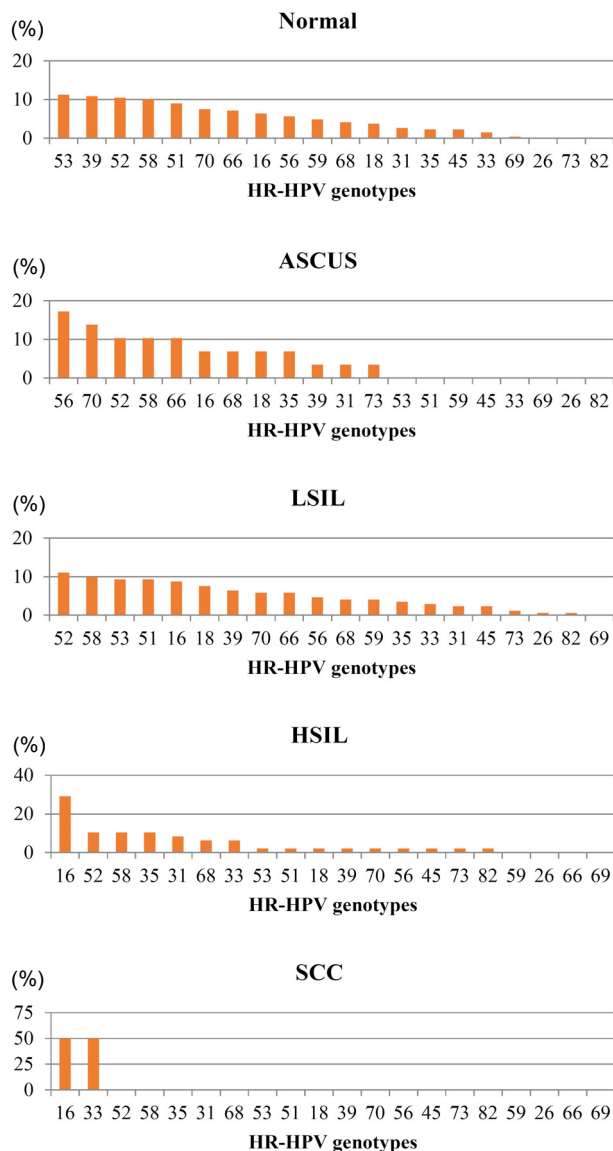


Fig. 2. Distribution of HR-HPV Genotypes according to Cytological Results. HR-HPV genotype was the highest with 52 (63/565, 11.2%), followed by 58 (56/565, 9.9%), type 53 (55/565, 9.7%), type 16 (53/565, 9.4%). HPV type 16 infection was the highest when the cytological results were HSIL and SCC.

를 살펴보면 정상에서는 HPV 53, 39, 52, 58형 순으로 감염률이 높게 나타났고, ASCUS에서는 HPV 56, 70, 52, 58형순으로 나타났고, LSIL에서는 HPV 52, 58, 53, 51, 16형 순으로 감염률이 높게 나타났고, HSIL에서는 HPV 16, 52, 58, 35형 순으로 나타났고, 침윤성 암중에서는 총 2예 중 HPV 16형과 33형이 감염 양상을 보였다(Fig. 2). 이는 자궁경부내 상피세포의 성숙과 분화에 이상 소견이 관찰되는 등급이 높아질수록 HPV 16형의 감염 빈도가 높게 나타나는 경향이 보였으나, 더 많은 검체 분석을 통해 중앙 발생과 관련된 특이 HPV 유전자형을 추적 관찰해야 될 것으로 생각된다.

Table 3에서는 총 565예의 HPV 감염 양성 중 세포검사를 동시에 실시한 523예를 대상으로 세포학적 진단에 따른 HR-HPV 유병률 및 유전자형의 분포 양상을 분석하였다. 총 523예 중 HR-HPV 감염은 391예(74.8%)였으며, LR-HPV 감염은 132예(25.2%)로 나타났다. HR-HPV 감염은 총 391예 중 WNL에서 202예(51.7%)로 가장 높게 나타났으며, ASCUS에서는 22예(5.6%), LSIL에서는 122예(31.2%), HSIL에서는 43예(11.0%), SCC에서 2예(0.5%)로 나타났다(Table 3). 이는 HR-HPV 지속 감염은 자궁경부내 중앙 발생을 침윤성 암으로 발전시킬 수 있는 잠재적 위험을 가지고 있으므로 지속적인 관리가 필요한 것으로 해석된다.

결론적으로 부산지역 여성에서 28.3%(565/1995)의 HPV 유병률을 확인하였으며, 특히 HR-HPV 감염률은 75.4%(426/565)로 높게 나타났다. HR-HPV 유전자형은 52형, 58형, 53형, 16형 순으로 나타났으며, 18~39세이하의 젊은 여성들의 감염률이 60.3%(257/426)로 높게 나타남으로 지속적인 감시가 필요할 것으로 사료된다. 또한 세포학적 결과에서 자궁경부내 상피의 이상소견이 높아지는 HSIL과 SCC에서 HPV 16형이 높은 감염률을 보였다. 향후 더 많은 검체를 이용하여 자궁경부내 중앙 발생과 관련된 HR-HPV 유전자형을 수집할 필요가 있을 것으로 사료된다.

References

1. Bernard, H. U., Chan, S. Y., Manos, M. M., Ong, C. K., Villa, L. L., Delius, H., Peyton, C. L., Bauer, H. M. and Wheeler,

- C. M. 1994. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence and phylogenetic algorithms. *J. Infect. Dis.* **170**, 1077-1085.
2. Bosch, F. X., Burchell, A. N., Schiffman, M., Giuliano, A. R., de Sanjosé, S., Bruni, L., Tortolero-Luna, G., Kjaer, S. K. and Muñoz, N. 2008. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in Cervical Neoplasia. *Vaccine* **10**, 1-16.
  3. Castle, P. E. 2004. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. *J. Low. Genit Tract. Dis.* **8**, 224-230.
  4. Chan, K. S., Li, W. H., Chan, Y. M., Ma, W. L., Cheung, J. L. and Cheng, A. F. 1999. High prevalence of human papillomavirus type 58 in china women with cervical cancer and precancerous lesion. *J. Med. Virol.* **59**, 232-238.
  5. Clifford, G. M., Gallus, S., Herrero, R., Muñoz, N., Snijders, P. J., Vaccarella, S., Anh, P. T., Ferreccio, C., Hieu, N. T., Matos, E., Molano, M., Rajkumar, R., Ronco, G., de Sanjosé, S., Shin, H. R., Sukvirach, S., Thomas, J. O., Tunsakul, S., Meijer, C. J. and Franceschi, S. 2005. IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* **366**, 991-998.
  6. Cubie, H.A. 2013. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology* **445**, 21-34.
  7. De Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G., Bruni, L., Muñoz, N. and Bosch, F. X. 2007. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **7**, 453-459.
  8. Herrero, R., Hildesheim, A., Bratti, C., Sherman, M. E., Hutchinson, M., Morales, J., Balmaceda, I., Greenberg, M. D., Alfaro, M., Burk, R. D., Wacholder, S., Plummer, M. and Schiffman, M. 2000. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Rural Costa Rica. *J. Natl. Cancer inst.* **92**, 464-473.
  9. Ho, G. Y., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C. J. and Burk, R. D. 1998. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.* **338**, 423-428.
  10. Hwang, H. S., Park, M., Lee, S. Y., Kwon, K. H. and Pang, M. G. 2004. Distribution and prevalence of human papillomavirus genotypes in routine pap smear of 2,470 Korean women determined by DNA chip. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **13**, 2153-2156.
  11. Jung, K. W., Won, Y. J., Kong, H. J., Lee, E. S. and The Community of Population-Based Regional Cancer Registries. 2018. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2015. *Cancer Res. Treat.* **50**, 303-316.
  12. Koutsky, L. A., Holmes, K. K., Critchlow, C. W., Stevens, C. E., Paavonen, J., Beckmann, A. M., DeRouen, T. A., Galloway, D. A., Vernon, D. and Kiviat, N. B. 1992. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N. Engl. J. Med.* **327**, 1272-1278.
  13. Lee, D. S., Kim, S. H., Park, S. J., Kim, T. U., Jin, H. W., Park, K. H. and Lee, H. Y. 2011. Human papillomavirus prevalence in gangwon province using reverse blot hybridization assay. *Kor. J. Pathol.* **45**, 348-353.
  14. Lee, J. K. 2006. HPV DNA test as a Diagnostic tool for cervical cancer. *Obstet. Gynecol. Sci.* **49**, 261-275.
  15. Myers, E. R., McCrory, D. C., Nanda, K., Bastian, L. and Matchar, D. B. 2000. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am. J. Epidemiol.* **151**, 1158-1171.
  16. Malagon, T., Drolet, M., Boily, M. C., Franco, E. L., Jit, M., Brisson, J. and Brisson, M. 2012. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **12**, 781-789.
  17. Min, K. J., Kwon, S. H., Kim, S. H., Kim, H. J., Seong, S. J., Song, Y. J., Shin, J. W., Lee, K. H., Lim, M. C., Chung, H. H., Ju, W., Hong, J. H., Kim, J. W., Bae, D. S. and Lee, J. K. 2016. Preventive vaccination against cervical cancer: Korean Society of Gynecologic Oncology Guideline. *J. Gynecol. Oncol.* **27**, 1-14.
  18. Nah, E. H., Cho, S., Kim, S. Y. and Cho, H. I. 2017. Human papillomavirus genotype distribution among 18,815 Women in 13 Korean cities and relationship with cervical cytology findings. *Ann. Lab. Med.* **37**, 426-433.
  19. Ostör, A. G. 1993. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **12**, 186-192.
  20. Ouh, Y. T., Min, K. J., Cho, H. W., Ki, M., Oh, J. K., Shin, S. Y., Hong, J. H. and Lee, J. K. 2018. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in the Republic of Korea, 2014 - 2016. *J. Gynecol. Oncol.* **29**, 1-10.
  21. Pinto, A. P. and Crum, C. P. 2000. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clin. Obstet. Gynecol.* **43**, 352-362.
  22. Richart, R. M. and Barron, B. A. 1969. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **105**, 386-393.
  23. Soto-De, L. S., Camargo, M., Sanchez, R., Munoz, M., Perez-Prados, A., Purroy, A., Patarroyo, M. E. and Patarroyo, M. A. 2011. Distribution patterns of infection with multiple types of human papillomaviruses and their association with risk factors. *PLoS One* **6**, e14705.
  24. Sasagawa, T., Basha, W., Yamazaki, H. and Inoue, M. 2001. High risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **10**, 45-52.
  25. Walboomers, J. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., Snijders, P. J., Peto, J., Meijer, C. J. and Muñoz, N. 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* **189**, 12-19.
  26. WHO. 2014. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly. Epidemiol. Rec.* **89**, 465-491.

## 초록 : 부산지역 여성의 고위험군 인유두종 바이러스 유병률과 유전자형 분석

강창수<sup>1</sup> · 이경은<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>부산의료원 병리과, <sup>2</sup>부산가톨릭대학교 임상병리학과)

자궁경부암의 주요 원인은 인유두종 바이러스(HPV)로 알려져 있으며, 자궁경부암 환자의 99.7%에서 HPV DNA가 검출된다고 하였다. 또한 세계적으로 HPV 16 및 18의 유병률이 가장 높은 것으로 보고되고 있으나, 한국을 포함한 아시아에서는 HPV 52 및 58의 유병률이 더 높게 나타나고 있다. 따라서 본 연구에서는 부산지역 여성의 HPV 유병률과 고위험군 인유두종 바이러스(HR-HPV) 유전자형을 분석하여 자궁경부암 예방을 위한 기초 자료를 확보하고자 하였다. 2016년 1월부터 2017년 12월까지 부산 산부인과병원을 내원한 여성 중 HPV 유전자형 검사를 시행한 여성 1,995예를 대상으로 분석하였다. 본 연구에서는 부산지역 여성에서 28.3%(565/1995)의 HPV 유병률을 확인하였다. 특히 HR-HPV 감염률은 75.4%(426/565)로 높게 나타났으며, HR-HPV 유전자형은 52형(63/565, 11.2%)이 가장 높게 나타났고, 그 다음으로 58형(56/565, 9.9%), 53형(55/565, 9.7%), 16형(53/565, 9.4%) 순으로 나타났다. 또한 18~39세이하의 젊은 여성들의 HR-HPV 감염률이 60.3%(257/426)로 높게 나타나므로 지속적인 감시가 필요할 것으로 사료된다. 또한 세포학적 결과에서 자궁경부내 상피의 이상소견이 높아지는 HSIL과 SCC에서 HPV 16형이 높은 감염률을 보였으나, 향후 더 많은 검체를 이용하여 자궁경부내 종양 발생과 관련된 HR-HPV 유전자형을 확인해야 될 것으로 사료된다.