

Koilocytotic atypia 와 자궁경관의 편평상피암과의 관계에 대한 병리학적 검색

고려대학교 부속병원 임상병리과

김혜연 · 김인선 · 백승룡

서 론

Papova virus는 1962년 Melnick 등이 DNA를 함유하고 있으며 공통적으로 항에테르성으로서 전자현미경상 유사한 모양을 지닌 바이러스군을 일컬어 붙여진 명칭으로서 사람에서의 유두종바이러스(Papillomavirus of man), 토끼의 유두종바이러스(Papillomavirus of rabbits, Shope papilloma virus), 쥐의 폴리오마바이러스(Polyomavirus of mice), 원숭이의 공포성바이러스(vacuolating virus of monkey, Simian virus 40) 등이 현재까지 알려져 있고¹⁾, 그중 가장 흥미를 끄는 것은 사람에서의 유두종바이러스로서 피부의 wart, 성기의 condyloma 등과 후두의 유두종을 일으키는 원인으로 규명되어져 있다²⁾.

성기에서의 감염은 주로 성적활동이 왕성한 연령에서 일어나며 육안적으로 뚜렷한 condyloma를 형성하기도 하고 때로는 육안상의 변화없이 조직학적으로만 유두종바이러스 감염을 의미하는 병변으로 나타나기도 하는데 후자의 병변은 koilocytotic atypia³⁾, flat condylomas⁴⁾, Noncondylomatous cervical wart virus infection⁵⁾ 또는 condylomatous atypia⁶⁾ 등으로 불리워지고 있으며 이는 수달 혹은 수년씩 지속하기도 하고⁵⁾ 때로는 condyloma를 유발하기도 하여³⁻⁶⁾ 준임상적인 상피의 증식(subclinal epithelial proliferation)으로 생각되어 지고 있다.

이러한 병변은 세포조직학상이나, colposcopy 상, 편평상피이형증과 유사하여 오진율이 많고⁷⁾ 또한 이 두병변이 함께 동반되어지는 보고들^{3, 6-8)}이 산재하며 이와 함께 자궁경관에 침윤성 편평상피암으로의 이행을 암시하는 보고들도^{2, 4, 6, 8, 10, 11)} 현재 증가하고 있는

추세이다. 따라서 저자들은 유두종바이러스 감염으로 인한 koilocytotic atypia 와 자궁경관암과의 상관관계를 규명하는데 도움이 되고저 고려대학교 부속병원 임상병리과에서 진단된 편평상피이형증, carcinoma in situ 및 침윤성암 45예의 조직학적 소견에 대해 검색하였다.

재료 및 방법

1) 연구방법

자궁경부암에서 유두종바이러스의 역할을 검색하고자 편평상피이형증, carcinoma in situ 및 침윤성암등으로 자궁절제된 검체에서 종양이 없는 부위의 경부상피 병변을 검색하고자 하였다. 대조를 위하여 자궁근종으로 절제된 자궁을 이용하였다.

2) 연구대상

1972년 1월부터 1982년 8월까지 만 10년 8개월에 걸쳐 고려대학교 부속병원에서 자궁적출술을 시행하여 편평상피이형증, carcinoma in situ 및 침윤성암으로 진단된 45예와 이와 유사한 시기에 자궁근종으로 진단된 45예를 선택하였다. 이들의 연령분포는 표 1에서 보는바와 같이 암질환군은 29세에서 62세에 이르기까지 다양한 분포를 보였으며 평균 연령은 44.57 ± 9.58세였다. 대조군역시 최저연령은 28세였고, 최고연령은 67세로 평균연령은 43.39 ± 7.39세로 암질환군과 대조군 모두가 비슷한 연령분포를 보였다.

3) koilocytotic atypia 의 진단기준

koilocyte란 일반적으로 세포검사상 과염색성인 비교적 큰핵과 불규칙한 핵막을 갖고며 뭉쳐진 염색질을 보이는 특성과 함께 텅빈 세포질로 구성된 세포라는 점을 고려하며 1982년 Reid¹⁰⁾등이 제안한 blind

semiobjective histologic scoring system에 따라 점수를 계산하였다. 즉 Intraepithelial capillary loops, basal cell hyperplasia, koilocytotic cytoplasmic vacuolization, koilocytotic nuclear changes, binucleation 등과 dyskeratosis 등의 7가지 항목에 걸쳐 변화가 전혀 없으면 0점, 그리고 현저한 변화시는 3점으로 정하고, 의문스러운 경우는 1점으로 계산하였다 (표 2).

4) 점수계산 방법의 적용

매예마다 7개 항목의 점수를 모두 합친 total wart score를 계산하였고 각군의 산술평균과 표준편차를 계산한 후 95% 신뢰구간을 결정한 다음 암질환군의 95% 신뢰 구간에 속하는 예는 유두종바이러스에 의한 감염을 의미하며 대조군의 95% 신뢰구간내의 예는 감염받지 않은 상피를 의미하고 그사이영역의 예는 감염이 의심되는 예로 분류하였다.

연구 성적

1) Koilocytotic atypia 의 조직학적 소견

바이러스에 감염받은 예에서는 점막하층 모세혈관의 증식과 함께 상피의 acanthosis가 현저하였고 koilocytotic cytoplasmic vacuolization 과 함께 과염색성의 핵이 변성되거나 또는 농축되는 소견이 관찰되었다 (Fig. 1, 2).

Table 1. Age distribution of neoplastic and control groups

Age	Neoplastic group		Control group
	Squamous cell carcinoma	Dysplasia & in situ	
21-30	1	1	2
31-40	10	6	19
41-50	6	8	19
51-60	10	1	4
61-70	1	1	1
Total	28	17	45

일부 예에서는 koilocytotic atypia 와 인접한 상피세포의 악성변화도 함께 관찰되었다 (Fig. 3).

감염을 받지 않은 예에서는 단계적으로 성숙을 보이는 정상세포들이 관찰되었다. 암질환군과 대조군을 기준에 따라 살펴보면 표 3에서 보는바와 같이 암질환군에서는 koilocytotic cytoplasmic vacuolization 과 basal cell hyperplasia가 각각 98%로 가장 흔히 동반되는 소견이었으며 intraepithelial capillary loop가 60%로 간질의 변화는 상피의 변화보다는 덜 동반되는 것을 알 수 있었다. 대조군에서는 basal cell hyperplasia가 31%, koilocytotic nuclear changes 와 acanthosis가 13%에서 관찰되었다 (표 3).

Table 2. Grading criteria for the seven histologic parameter used in the scoring system

	Definitely absent Score:0	Questionable Score:1	Definitely present Score:3
Intraepithelial capillary loops	scant: confined to lower half	occasional upper layer loop	prominent loops may projecting into upper half
Basal cell hyperplasia	single row of cuboidal cells	2-4 rows	up to 4 rows, basal cell hyperchromasia
Acanthosis	parabasal cells limited to lower 1/3	moderate parabasal cell thickening (1/3-2/3)	pronounced thickening, marked hypercellularity
Koilocytotic cytoplasmic change	uniformly cleared, horizontally tapered intermediate layer cells	foci of nontapered cells with globular vacuoles	round cells with irregular vacuolization
Koilocytotic nuclear change	small, ovoid nuclei with surface pyknosis	delayed surface maturation	margination with clumping chromatin clearing and nuclear collapse
Binucleation	nil	rare	prominent
Dyskeratosis	nil	rare	prominent

(Cancer 50:377, 1982)

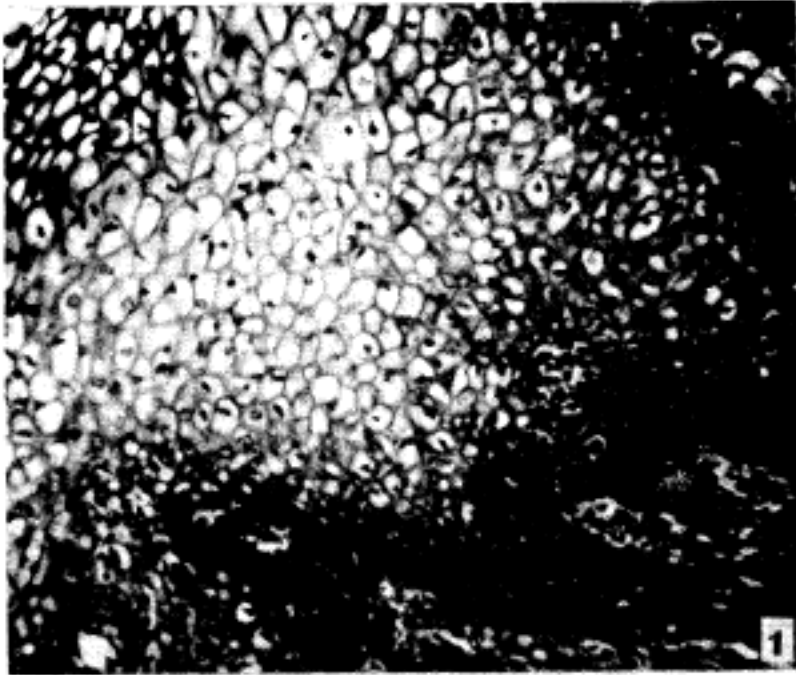


Fig. 1. Papillomavirus-infected cervical squamous epithelium. (H&E, $\times 200$)
There are acanthosis and definite koilocytes, including some balloon cells.

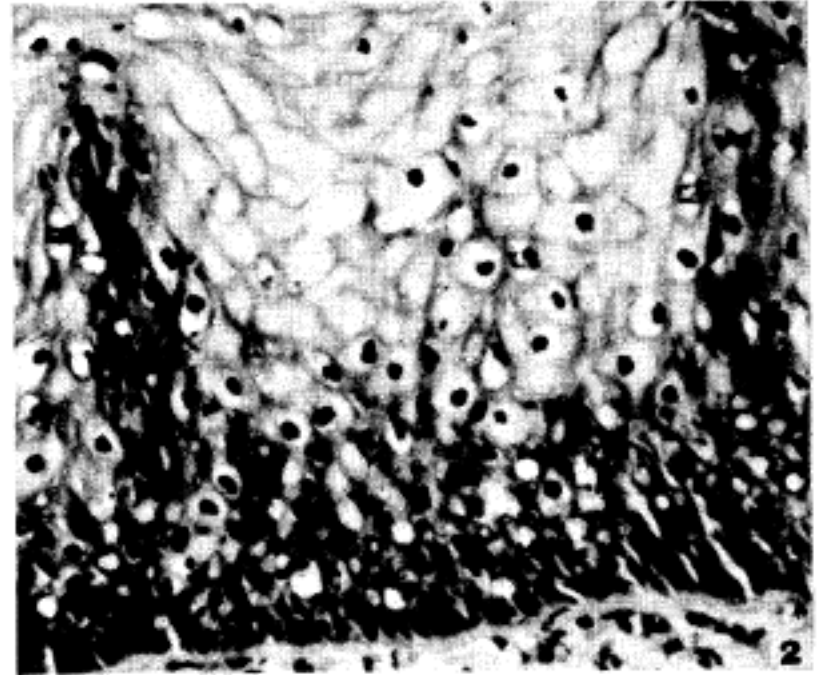


Fig. 2. Papillomavirus-infected cervical squamous epithelium. (H&E, $\times 400$)
These intermediated layer cells show pronounced chromatin clumping. With accentuated nuclear margins and patches of parachromatin.



Fig. 3. Papillomavirus-infected cervical squamous epithelium. (H&E, $\times 100$)
One margin of the area of the carcinoma reveals adjacent koilocytotic changes.

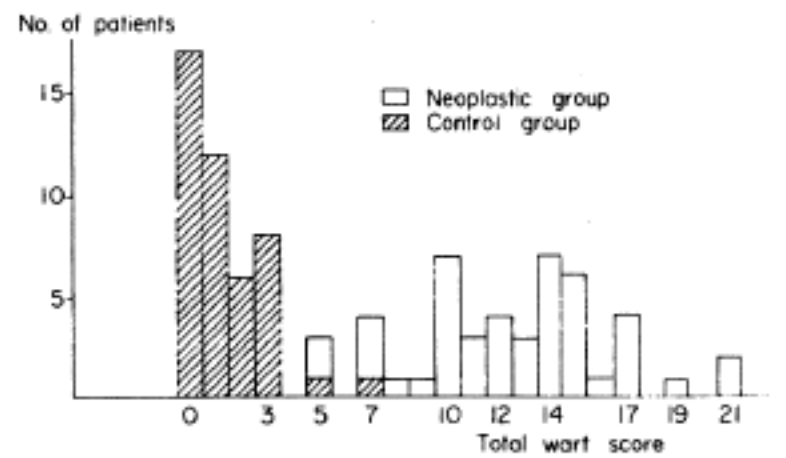


Fig. 4. Comparative histogram of total wart score of neoplastic and control groups.

Table 3. Histologic features of neoplastic and control groups

Characteristics	% of cases demonstrating characteristics	
	Neoplastic group	Control group
Koilocytotic cytoplasmic vacuolization	98	13
Basal cell hyperplasia	98	31
Koilocytotic nuclear change	96	13
Binucleation	96	11
Dyskeratosis	93	11
Acanthosis	87	13
Intraepithelial capillary	67	11

2) 암질 환군과 대조군에서의 wart score 의 비교

Wart score 는 그림 4와 같이 암질 환군에서는 5점에서 21점까지 고루 분포되어 있었고 그 평균 wart score 는 12.67 ± 3.08 이었으며 대조군은 5점과 7점의 2예를 제외하고는 모두가 0점에서 3점사이에 놓여 있었고 평균 wart score 는 1.33 ± 1.52 였다. 따라서 각각의 95% 신뢰구간은 암질 환군이 5.07~20.27이었고 대조군이 -1.7~4.3이므로 암질 환군 45예중 43예(95.6%)와 대조군 45예중 1예(2.2%)에서 유두종바이러스의 감염을 의미하는 세포의 변화가 관찰되었고 대조군중 43예(95.6%)에서 바이러스에 감염받지 않은 정상상피세포가 관찰되었다. 따라서 암질 환군과 대조군을 합하여 90예중 44예(48.8%)에서 바이러스의 감염을 알 수 있었다(표 4).

이 결과를 유두종바이러스의 감염과 자궁경관암과의 상호관계를 입증하기 위하여 Yates 보정을 시행한 카이제곱 분석법(chi-square analysis) 결과 $X^2 = 79.23$, $p < 0.01$ 로 깊은 상관관계가 있음을 알게되었다.

총괄 및 고안

자궁 경관암 유발에 있어서 현재까지 알려져있는 주된 요인들로는 조기성관계, 난잡한 성행위등과 낮은 사회적, 경제적 여건 등을 들 수 있는데 이는 자궁 경관암이 성관계로 전파되는 바이러스성 감염과 관련되어 있음을 간접적으로 시사해 주고 있다^{2-4, 15-17}.

잠재적으로 종양을 유발하리라고 추측되어지고 또 보고되어진 예로는 Herpes simplex type 2(HSV₂)¹⁵⁻¹⁸,

Table 4. Comparison of the prevalence of non-infected, suspected and infected epithelium within the neoplastic and control groups

	Non-infected	Suspected	Infected
Neoplastic group	0	2	43
Control group	43	1	1

cytomegalovirus^{15, 21})와 유두종바이러스(human papillomavirus)^{14, 15, 17, 22})등이 있다. 그중에서 유두종바이러스는 성적활동이 왕성한 연령에서 주로 감염을 보이며 일단 감염이 되면 Woodruff와 Peterson²³)등이 서술한 전형적인 유두종형태의 condyloma 와 Koss²⁴)등이 koilocytotic atypia라 서술한 육안적으로는 정상상피세포들이 조직학상 condyloma 와 유사한 양상을 띄는 병변을 유발한다.

Koiloaytotiz atypia 는 Meisls^{3, 4})등은 아마도 condyloma 의 초기병변 내지는 그 진행과정으로 추측하여 flat condyloma 라 하였고 Loverty 와 Reid⁵)등은 시일이 지남에 따라 일부 예에서 위와 같은 소견이 수년씩 지속됨을 관찰하여 noncondylomatous cervical wart infection이라 하였다. 그외에도 Ludwig⁶)등은 noncondylomatous 라는 명칭보다는 오히려 condylomatous atypia 라는 명칭이 더 적당하다고 주장하였다.

이렇듯이 많은 명칭으로 불리워지고 있는 koilocytotic atypia 는 유두종바이러스에 의한 준임상적인 소견임에는 틀림이 없겠다.

주로 성적활동이 왕성한 연령에 오는데 Ludwig⁶)

Benign squamous epithelium

-----1) Human papillomavirus infection

-----2) Koilocytotic atypia or Condyloma acuminata

-----3) Dysplasia and carcinoma in situ

----- Invasive squamous carcinoma of the cervix

Fig. 5. Integration of the condylomatous lesions of the cervix in the sequence of epithelial changes producing invasive squamous carcinoma. (Acta cytology 27:379, 1977)

등에 따르면 순수한 유두종바이러스감염은 평균연령 27.7세에서 관찰되었고 편평상피이형증이나 carcinoma in situ가 동반된 예도 30대 초반의 여성들이었다. Reid¹⁴⁾ 등의 연구에서도 koilocytotic atypia 가 동반된 preinvasive group 은 32.97±7.09세였고 invasive group 은 43.43±10.35세였다. 저자들의 대상도 역시 평균연령이 45.79±10.18세였다.

조직학적 특징으로는 Koss²⁾ 등이 주장한 koilocytotic cell의 출현과 과염색성핵, 핵막의 wrinkling, 기저세포의 증식, 이핵성 및 다핵성, parakeratosis, dyskeratosis 등이 관찰되어지는데 저자들의 연구에서는 koilocytotic cytoplasmic vacuolization과 이핵성이 98%의 예에서 관찰되어졌고 이는 Ludwig⁶⁾ 등의 보고와 유사하였으나 dyskeratosis가 93%로 Ludwig 등의 52%보다 높게 나타났다. 또한 Meisels⁴⁾ 등은 뚜렷한 핵소체를 관찰하였으나 저자들의 예에서는 Ludwig⁶⁾ 등과 같이 비교적 덜 뚜렷하였다. 이렇듯이 과염색성핵의 출현과 빈번한 핵분열등이 편평상피이형증과의 감별을 요구하게 되고 과거에는 오진율도 높았다⁷⁾. 그러나 koilocytotic atypia와 자궁경부의 편평상피이형증과의 감별은 colposcopy 상의 차이⁵⁾와 함께 세포검사상 koilocyte는 핵의 퇴행성 변화가 뚜렷하며 핵막에서 세포질내로 거미줄처럼 뻗는 물질이 관찰되나 자궁경부의 편평상피이형증에서 보이는 특징적인 핵내의 염색질은 관찰되지 않는다. 특히 조직학적 검사상에는 이두병변의 감별이 어려우면서도 중요한데 그 세포자체와 Reid¹⁴⁾ 등이 지적한 여러조건을 고려하여야 하리라고 생각된다. 최근 koilocytotic atypia가 편평상피이형증 및 carcinoma in situ 등과 동반되어진 예^{6,8,14)} 들도 보고되어져 있어 이두 병변사이에 상관관계에 대한 연구가 활발하고 있다. Syrjanen⁸⁾ 등은 중등도의 편평상피이형증례중

70.8%에서 습진성 병변을 관찰하였고 Ludwig⁶⁾ 등은 230예의 편평상피이형증 및 carcinoma in situ 환자들중 82예(35.7%)에서 위와같은 소견을 관찰하였다. Reid¹⁴⁾ 등은 자궁경부암중 91%에서 koilocytotic atypia를 관찰하였다. 저자들 역시 편평상피이형증, carcinoma in situ 및 자궁경부암환자 45예중 95.6%에서 koilocytotic atypia를 관찰하였는데 이는 아직까지 보고된 예중 가장높은 비율로서, Ludwig⁶⁾ 등은 자궁경부의 punch biopsy specimen을 이용하여 관찰 영역이 한정되었기에 비교적 낮은 비율을 보였으리라 추측되며 Reid¹⁴⁾ 등이 적출된 자궁으로 검색하여 저자들과 비슷한 높은 비율을 보였다고 생각되었다. 지난 20년동안 전형적인 condyloma의 악성전환의 가능성들이^{7-11,23)} 많이 제시되고 있으며 유아기에 wart를 치료받은 병력이 있는 여자에서 편평상피암이 일어난 예²⁶⁾도 보고되어 있고, flat skin wart에서 악성종양이 유발된 예²⁰⁾도 알려져 있다. 따라서 위에 언급한 예들과 또 저자들의 연구로 미루어 유두종바이러스의 감염은 뚜렷한 condyloma를 유발하기도 하며 때론 준임상적인 koilocytotic atypia를 유발하기도 하는데 이는 편평상피이형증, carcinoma in situ와 침윤성암을 유발하리라는 사실을 알게 되었다 (Fig. 5). 이러한 유두종바이러스 감염과 자궁경관의 편평상피암 사이의 원인적 상관관계를 입증하려면 암세포 개개에서 유전정보나, 바이러스감염후 암이 유발된 역학적연구가 시행되어야겠으나 최근 보고¹⁰⁾들에 의하면 양성병변에서 존재하던 바이러스입자가 악성전환시 소실되었다하며 이는 Shope rabbit papillomavirus가 악성변화시 소실되는 것과 부합되는 소견이라 하겠다. 최근 유두종바이러스의 생체의 증식이 조직배양을 통해 가능해졌으므로 이러한 바이러스의 성격에 관한 많은정보를 얻게될 것이며 암세포내의 virus-

related-antigen을 찾기위한 혈청학적연구와 유전물질을 입증할 생리학적연구가 활발하므로 곧 밝혀지리라 믿어진다.

결론

Koilocytotic atypia는 유두종바이러스의 감염으로 유발되며 자궁경관암의 원인이 되리라는 사실때문에 많은 병리학자들 간에 관심의 대상이 되어왔다. 따라서 저자는 1972년 1월부터 1982년 8월까지 고려대학교 부속병원 임상병리과에서 진단된 편평상피이형증, carcinoma in situ 및 침윤성암 45예와 대조군을 위해 자궁근종 45예의 병리조직학적 검색을 시행하고 semiobjective scoring system으로 점수를 계산하여 통계적처리로 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 암질환군에서는 koilocytotic cytoplasmic vacuolization과 basal cell hyperplasia가 각각 98%로 가장 높았으며 binucleation과 koilocytotic nuclear change가 96%로 역시 높은 비율로 관찰되었으나 간질의 변화는 상피의 변화보다 덜 뚜렷하였다. 대조군에서는 대부분의 예에서 정상상피가 관찰되었고 basal cell hyperplasia가 31%로 가장 빈번히 관찰되는 소견이었다.

2) 암질환군 45예중 43예(95.6%)에서, 유두종바이러스의 감염이 의심되는 koilocytotic atypia가 관찰되었고 대조군에서는 1예(2.2%)에서만 관찰되었다. 대조군 45예중 43예에서 바이러스에 감염되지 않은 상피세포가 관찰되었고 암질환군중 2예와 대조군중 1예가 의심스러운 병변을 보였다.

결론적으로 자궁경부암과 흔히 동반되어지는 소견으로서, koilocytotic atypia와 자궁경관의 편평상피암과의 뚜렷한 상관관계가 있음을 알게 되었다.

REFERENCES

- 1) Rowson KEK, Mahy BMJ: *Human papova(wart) virus. Bacteriol Rev* 31:110, 1967
- 2) Koss LG, Durfee GR: *Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix; cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. Ann N Y Acad Sci* 63:1245, 1956
- 3) Meisels A, Fortin R: *Condylomatous lesions of the cervix and vagina L. Acta Cyt* 20:505, 1976
- 4) Meisels A, Fortin R, Roy M: *Condylomatous lesions of the cervix II; cytologic, colposcopic and histopathologic study. Acta Cyto* 27:379, 1977
- 5) Reid R, Lavery CR, Coppleson M, Isarangkul W, Hills E: *Noncondylomatous cervical wart virus infection. Obst Gyne* 55:476, 1980
- 6) Ludwig ME, Lowell DM, Livolsi VA: *Cervical condylomatous atypia and its relationship to cervical neoplasia. Am J Clin Path* 76:255, 1981
- 7) Raftery A, Payne WS: *Condyloma acuminata of cervix. Obst Gyne* 4:581, 1954
- 8) Syrjanen KJ: *Condylomatous lesions in dysplastic and neoplastic epithelium of the uterine cervix. Surg Gyne Obste* 150:372, 1980
- 9) Oriel JD, Whimster IW: *Carcinoma in situ associated with virus-containing anal warts. Br J Derm* 84:71, 1971
- 10) Kovi J, Tillman RL, Lee SM: *Malignant transformation of condyloma acuminatum; a light microscopic and ultrastructural study. Am J Clin Path* 61:702, 1974
- 11) Syrjanen KJ: *Current views on the condylomatous lesions in uterine cervix and their possible relationship to cervical squamous cell carcinoma. Obst Gynec Survey* 35:685, 1980
- 12) Kurman RJ, Shah KH, Lancaster WD, Jenson AB: *Immunoperoxidase localization of papillomavirus antigens in cervical dysplasia and vulvar condyloma. Am J Obst Gyne* 140:931, 1981
- 13) Woodruff JD, Braun L, Cavalieri R, Gupta P, Pass F, Shah K: *Immunological identification of papillomavirus antigen in paraffin-processed condyloma tissue from the female genital tract. Obst Gyne* 56:77, 1981
- 14) Reid R, Stanhope R, Herschman BR, Booth E, Phibbs GO, Smith JP: *Genital warts and cervical cancer; 1. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. Cancer* 50:377, 1982
- 15) Josey WE, Nahmias AJ, Naib ZM: *Virus and cancer of the lower genital tract. Cancer* 38:526, 1976
- 16) Josey WE, Nahmias AJ, Naib ZM: *Genital infection with type 2 herpes virus hominis; present knowledge and possible relation to cervical cancer. Am J Obst Gyn* 101:718, 1968
- 17) Zur Hausen H: *Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res* 36:794, 1976
- 18) Rawls WE, Adam E, Melnick JL: *An analysis of*

seroepidemiological studies of herpes virus type 2 and carcinoma of the cervix. Cancer Rese 33:1477, 1973

- 19) Goldberg RJ, Gravell M: *A search for herpes simplex virus type 2 markers in cervical carcinom. Cancer Res 36:795, 1976*
- 20) Jablonska S, Orth G, Jarzabek-Chorzelska M, Rzeska G, Obalek S, Glinski W, Favre M, Croissant O: *Epidermodysplasia verruciformis versus disseminated verrucae planae; is epidermodysplasia verruciformis a generalized infection with wart virus? J Inve Derm 72:114, 1979*
- 21) Melnick JL, Lewis R, Wimberly I, Kaufman RH, Adam E: *Association of cytomegalovirus (CMV) infection with cervical cancer; isolation of CMV from cell cultures derived from cervical biopsy.*
- 22) Purola E, Savia E: *Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. Acta Cyto 21:26, 1977*
- 23) Woodruff JD, Peterson WF: *Condyloma acuminata of the cervix. Am J Obst Gy. 75:1345, 1958*
- 24) Eisinfer M, Kucarova O, Sarkar NH, Good RA: *Propagation of human wart virus in tissue culture. Nature 256:432, 1975*
- 25) Oriel JD, Almeida JD: *Demonstration of virus particles in human genital warts. Br J Ven Dis 46:37, 1970*
- 26) Zur Hausen H: *Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinoma. Curr Top Micro Immun 78:1, 1977*

= Abstract =

Koilocytotic Atypia and Cervical Neoplasia

Hye yeon Kim, M.D., In Sun Kim, M.D.
and Seung Yong Paik, M.D.

*Department of Clinical Pathology, College of Medicine,
Korea University, Seoul, Korea*

The concept of koilocytotic atypia of the cervix was defined and developed by Koss although the morphologic alterations were described previously by others.

The koilocytotic atypia and squamous cell carcinoma frequently coexist and their histologic features sometimes merge imperceptibly.

In the author's study, forty-five hysterectomized specimens were obtained for cervical squamous cell carcinoma to determine the association of the koilocytotic atypia with cervical malignancy. Forty-five controls were selected from patients who were underwent hysterectomy for uterine leiomyomas.

According to a blind semiobjective scoring system of the Reid, the results are as follows:

1) The major histologic features of the neoplastic group were koilocytotic cytoplasmic vacuolization (98%), basal cell hyperplasia (98%), binucleation (96%) and dyskeratosis (93%). But stromal changes were not significant.

Those of the control group were basal cell hyperplasia (31%), koilocytotic nuclear changes (13%) and acanthosis (13%).

2) Forty-three of 45 women (95.6%) showed histologic evidence of human papillomavirus infection. Forty-three of the controls, but none of the neoplastic group, had normal cervical epithelium.

As a result, it was evident that there is association of koilocytotic atypia and cervical malignancy.