

자궁경부의 Human papillomavirus 감염 : 상피내종양과의 상관성에 대한 면역조직화학적 및 세포학적 연구

영남대학교 의과대학 병리학교실

김 미 진 · 최 원 희 · 이 태 숙

서 론

Human papillomavirus (HPV)는 papova virus에 속하며 사람의 항문-생식기 콘딜로마를 비롯하여 피부의 사마귀, 후두와 안구, 구강의 유두종등 주로 양성상피성 종양을 일으키지만¹⁻⁴⁾ 동물실험상 악성종양의 발생에도 중요한 역할을 하는 것이 Shope⁵⁾와 Jarrett등⁶⁾에 의하여 증명된 바 있으며 사람에서도 우체양 표피 이형성증(epidermodysplasia verruciformis)⁷⁻⁹⁾과 유년기 후두유두종(juvenile laryngeal papilloma)¹⁰⁾ 등에서 악성변화가 흔히 관찰된다. 그러나 자궁경부의 콘딜로마는 대부분 육안적으로 평편한 병변을 나타내며 상피내종양과 구별이 힘들어 자궁경부의 감염은 드문 것으로 생각되어 왔으나^{11,12)} 근래에 평탄형 콘딜로마(flat condyloma)에 대한 질 확대경 검사의 증가와 더불어 세포학적, 조직학적 검사에 대한 세밀한 관독으로 자궁경부 콘딜로마가 훨씬 흔하며, 과거에 경도 또는 중등도의 자궁경부 이형성증으로 진단된 많은 예가 콘딜로마임이 밝혀졌다^{13,14)}. 또한 최근 Kurman등¹⁵⁾과 Ludwig 등¹⁶⁾은 자궁경부 콘딜로마가 상피내종양 및 자궁경부암과 밀접한 관계가 있으며 콘딜로마가 이들 병변에 원인적 요소로 작용할 수 있는 가능성은 제시한 바 있으며, 더우기 여성생식기 HPV 감염이 젊은 여성에서 비정상적인 자궁경관 질세포진 검사 소견을 나타내는 가장 흔한 원인적 인자로 그 빈도는 모든 여성의 1~2%에서 관찰되며 이는 자궁경부 상피내종양의 발생빈도의 약 2배를 나

타낸다¹⁶⁻¹⁸⁾.

따라서 자궁경부의 HPV 감염은 이제 암발생 가능성의 증가에 따른 환자의 관리문제 등으로 임상 및 기초의학적 관심이 증대되어 외국에서는 이에 대해 활발히 연구되고 있으나¹⁹⁻²⁹⁾ 국내에서는 1986년 박 등³⁰⁾의 병리조직학적 연구보고만 있을 뿐이다. 또한 자궁경부 상피성 종양의 screening method인 통상의 자궁경관-질도말검사상 상피내종양과 콘딜로마를 구별할 수 있는 특징적인 세포학적 양상의 파악이 중요할 것으로 사료되나 세포학적 소견과의 상관관계에 대한 연구는 드물게 보고되어 있는 실정이다^{13,31)}. 이에 저자들은 면역조직화학적 방법을 사용하여 자궁경부의 HPV 감염 및 존재를 확인하고 동시에 조직검사상 나타나는 상피의 특징적인 병리조직학적 소견 및 자궁경관-질도말검사의 특징적인 세포학적 소견을 관찰하여 한국인에서의 자궁경부 HPV 감염과 자궁경부 상피내종양과의 상관관계 및 자궁경관-질도말검사의 세포학적 특성에 관한 기초적인 자료를 마련하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 연구재료

본 연구에 이용한 재료는 1983년 6월 1일부터 1988년 5월 31까지 영남대학교 의과대학 부속병원 해부병리과에 의뢰된 생검 및 외과적 적출물중 자궁경부 이형성증 및 상피내암으로 진단된 152예 가운데 조직표본의 보존이 비교적 양호한 131예(97예의 생검, 8예의 원추생검, 26예의 자궁적출)와 자궁경부의 유두상 콘딜로마로 진단된 6예를 합한 총 137예를 연구대상으로 하였다. 상피내종양 131예는 경도 이형성증이 32예, 중등도 이형성

*본 논문의 요지는 1988년 10월 22일 대한병리학회 제40차 추계학술대회에서 발표되었음.

증이 22예, 고도 이형성증이 14예, 상피내암이 63예였다. 파라핀 절편은 생검조직에서 1개씩 원추생검 및 자궁절제조직에서 평균 2.5개씩 총 182개의 절편을 취하였다.

2. 연구방법

모든 파라핀고정 조직편은 BioGenex Laboratoris사의 Histogen[®] Immunohistology kit를 사용한 peroxidase-antiperoxidase(PAP)방법을 이용하여 HPV 항원의 존재를 조사하였다. PAP염색상 양성반응을 나타낸 18예에 대하여 제작된 H&E 염색표본과 자궁경관-질 도말표본 12예를 광학현미경으로 재검색하여 HPV 항원의 출현빈도 및 분포양상, 콘딜로마의 유형별 분류, HPV감염에 의한 조직학적 변화, 콘딜로마성 병변의 빈도와 PAP 검사 성적의 비교, 콘딜로마의 세포학적 소견, 그리고 콘딜로마 환자의 연령분포 등을 관찰하였다.

콘딜로마성 병변은 본 연구에서 관찰된 조직학적 양상을 근거로 하여, 공동세포성 비정형증(koilocytotic atypia)에 첨가하여 주름진 핵(nuclear wrinkling), 극세포증(acanthosis), 양핵 혹은 다핵성(bi-or multinucleation), 이각화증(dyskeratosis), 염증세포의 세포의 유출(exocytosis), epithelial pearl 중 두 가지 이상의 소견이 관찰되는 경우로 정하였다. 이형성증의 정도에 따른 HPV 항원 및 공동세포성 비정형증의 분포양상을 관찰하기 위하여 상피를 상 1/3, 상 1/2, 상 2/3로 나누어 관찰하였다.

1) **면역조직화학적 검색** : 파라핀에 포매된 조직을 4 μ 두께로 세절하여 탈파라핀과 합수과정을 거쳐 phosphate buffered saline으로 세척한 후 3% 과산화 수소 효소로 조직을 전처리하여 내인성 과산화효소 활동을 억제하였다. 조직내 비특이적 단백질과의 결합을 차단시키는 차단제로서 정상혈청을 20분간 작용시킨 후 일차항체, 연결항체, labelling reagent의 순서로 작용시켜 완충액, aminoethyl carbazole 및 과산화 수소 효소의 혼합용액을 첨가하여 발색시킨 다음 Mayer hematoxylin으로 대조염색하였다. 대조병변으로는 양성 대조병변으로 전자현미경으로 증명된 human plantar wart를 음성 대조병변으로 정상 피부조직을 사용하였다.

2) **조직학적 검색** : 조직은 10% 중성 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매한 후 4 μ 두께로 세절하여 통상적

Table 1A. Frequency of HPV antigen on PAP stain

Histologic diagnosis	Total No. examined	No with HPV antigen (%)
Condyloma	6	1 (16.7)
Mild dysplasia	32	4 (12.5)
Moderate dysplasia	22	3 (13.6)
Severe dysplasia	14	2 (14.3)
Carcinoma in situ	63	8 (12.7)
Total	137	18 (13.1)

Table 1B. Final histological diagnosis of 18 cases reviewed

Initial diagnosis	Diagnosis after review	No.
Condyloma	Condyloma	1
Mild dysplasia	Condyloma	2
	Condyloma + mild dysplasia	2
Moderate dysplasia	Condyloma + moderate dysplasia	3
Severe dysplasia	Condyloma + severe dysplasia	2
Carcinoma in situ	Condyloma + severe dysplasia	3
	Condyloma + Carcinoma in situ	5
	Total	18

인 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였다.

3) **세포학적 검색** : 자궁경부의 세포채취는 산부인과 외래에서 면봉으로 자궁경관과 이행대를 찰과하여 슬라이드에 도말한 후 95% 알코올에 고정하여 Papanicolaou 염색을 하였다.

성 적

1. HPV 항원에 대한 PAP 검사성적

HPV 항원에 대한 PAP 염색상 18예 (13.1%)에서 양성 반응을 보였는데 콘딜로마 6예 중 1예 (16.7%), 경도 이형성증 32예 중 4예 (12.5%), 중등도 이형성증 22예 중 3예 (13.6%), 고도 이형성증 14예 중 2예 (14.3%), 상피내암 63예 중 8예 (12.7%)로 모든 상피내종양에서 비슷한 비율로 관찰되었다 (Table 1A). 이것을 조직화학적으로 재검토한 결과 순수한 콘딜로마 병변만을 나타내는 경우는 드물었고 15예 (83.3%)에서 다양한 정도의 상피내종양과 동반되어 있었다 (Table 1B).

Table 2. Histologic types of condyloma lesion

Types	No. of cases (%)
Flat	14 (77.8)
Endophytic	3 (16.7)
Papillary	1 (5.5)
Total	18 (100)

2. 콘딜로마의 조직학적 유형

조직학적으로 평탄형 콘딜로마가 14예(77.8%)로 가장 많았고 내향성 콘딜로마는 3예, 유두상 콘딜로마는 1예에서 관찰되었다(Table 2).

3. HPV 항원의 분포양상

HPV 항원은 일반적으로 이행대(transformation



Fig. 1. Mild dysplasia with koilocytotic atypia. Positive cells are confined to upper half of epithelium. (PAP stain, x100)

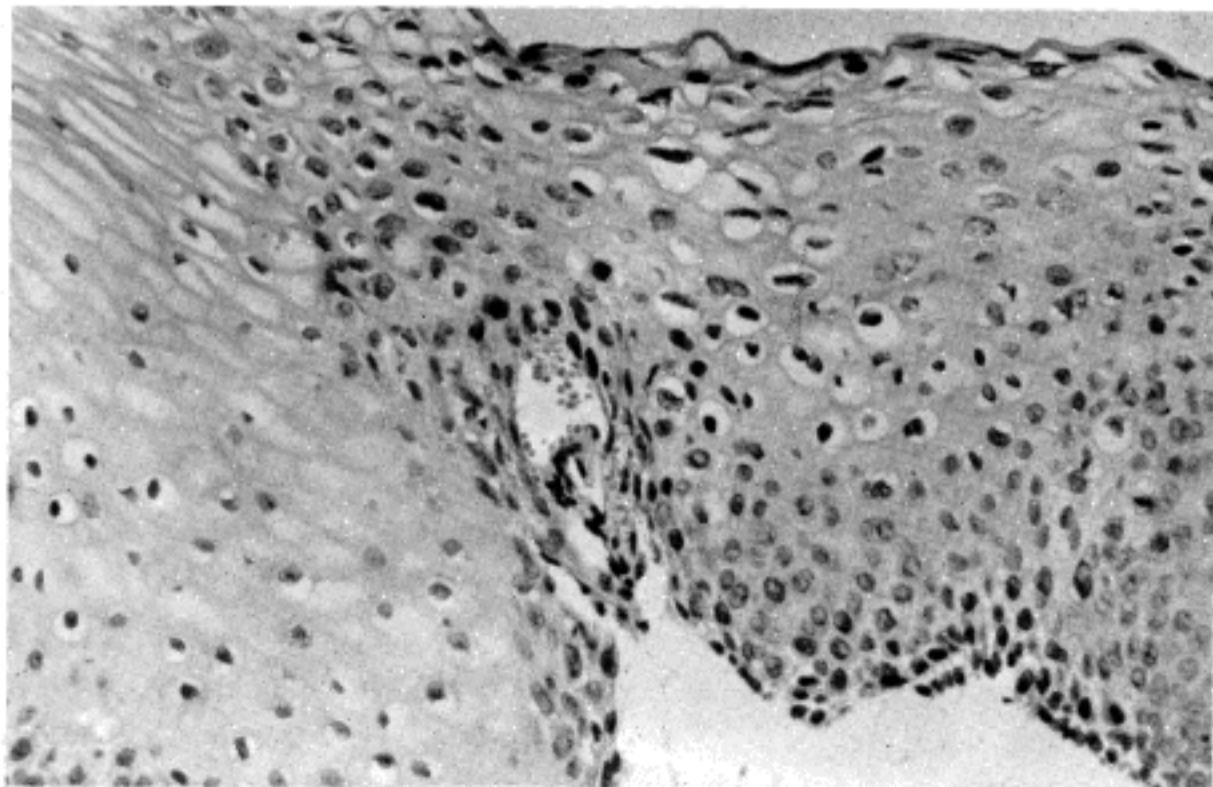


Fig. 2. Junction of mild dysplasia associated with condyloma on right with area of metaplastic squamous epithelium on left. (H&E stain, x100)

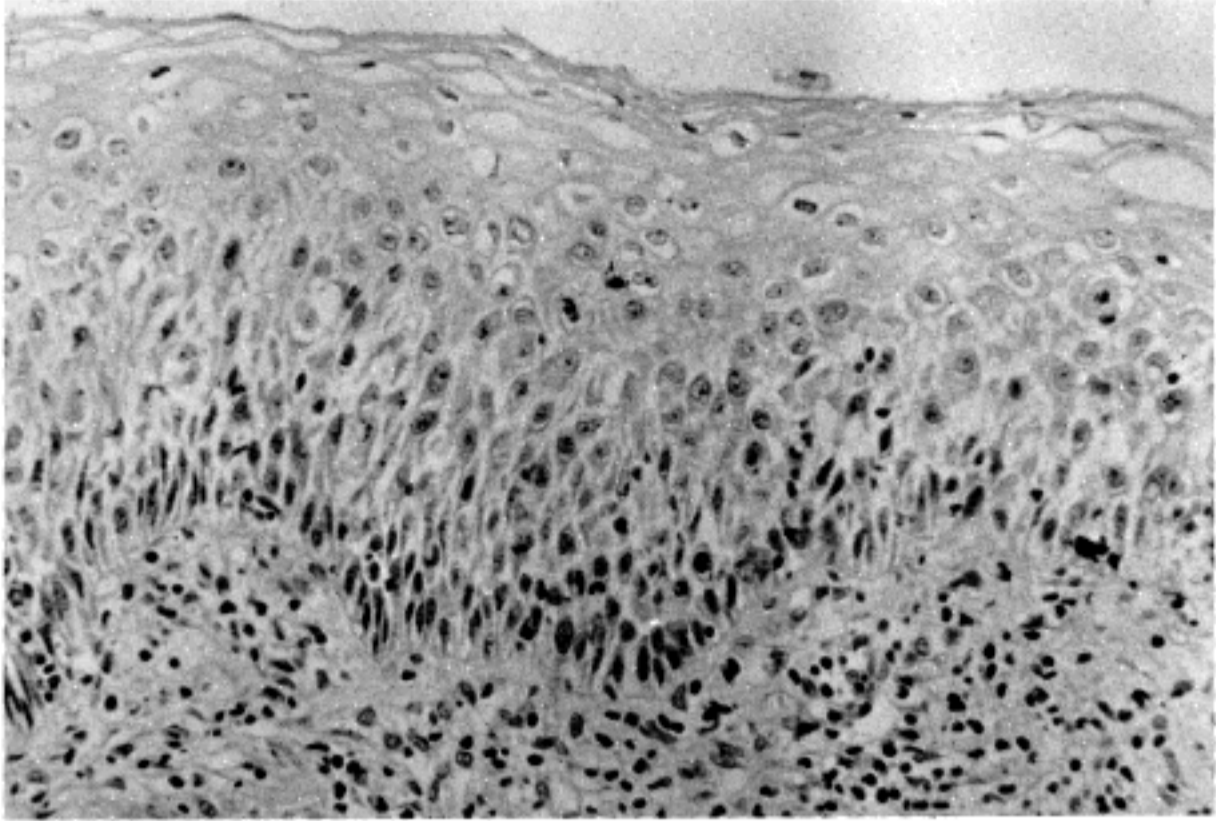


Fig. 3. Moderate dysplasia comprised of cells containing HPV antigen in upper one third of epithelium. (PAP stain, x100)

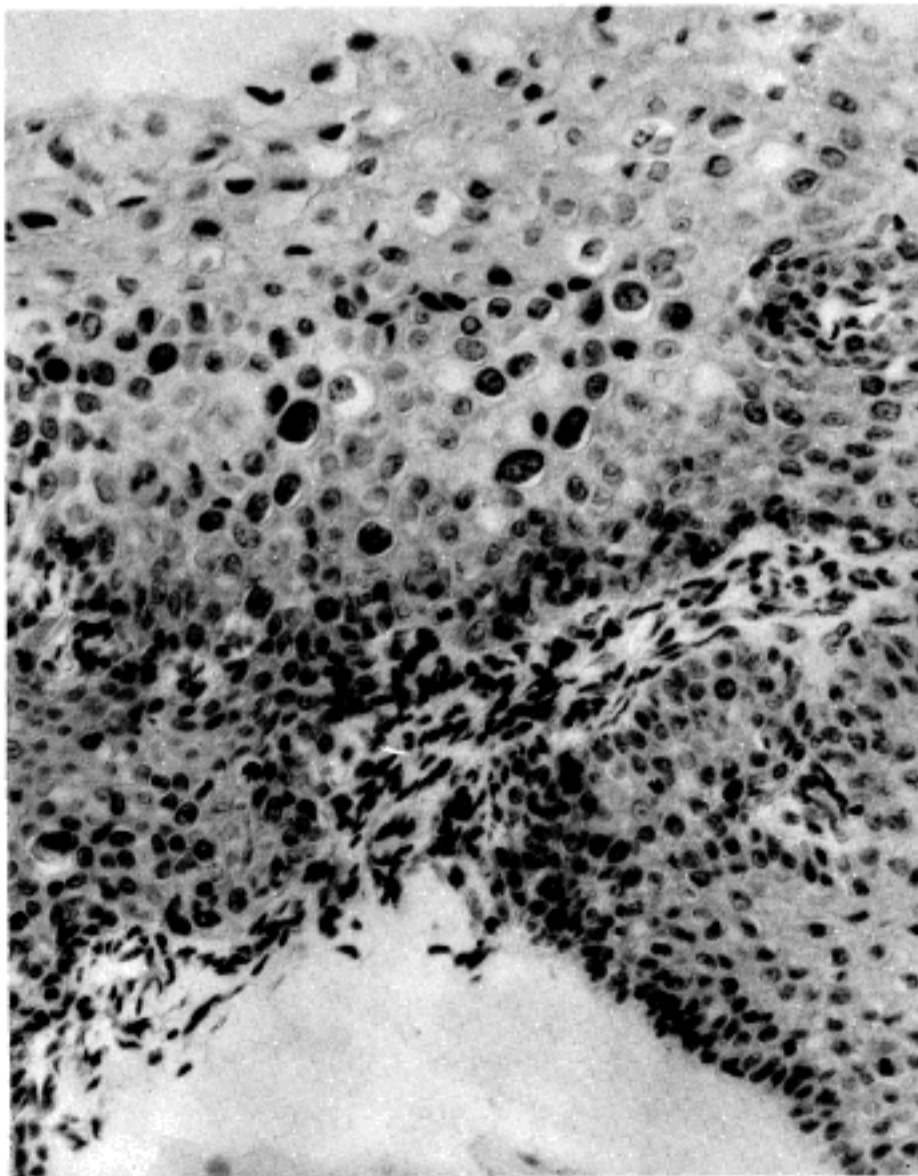


Fig. 4. Severe dysplasia; koilocytotic cells containing HPV antigen are present on surface overlying the lesion. (PAP stain, x100)

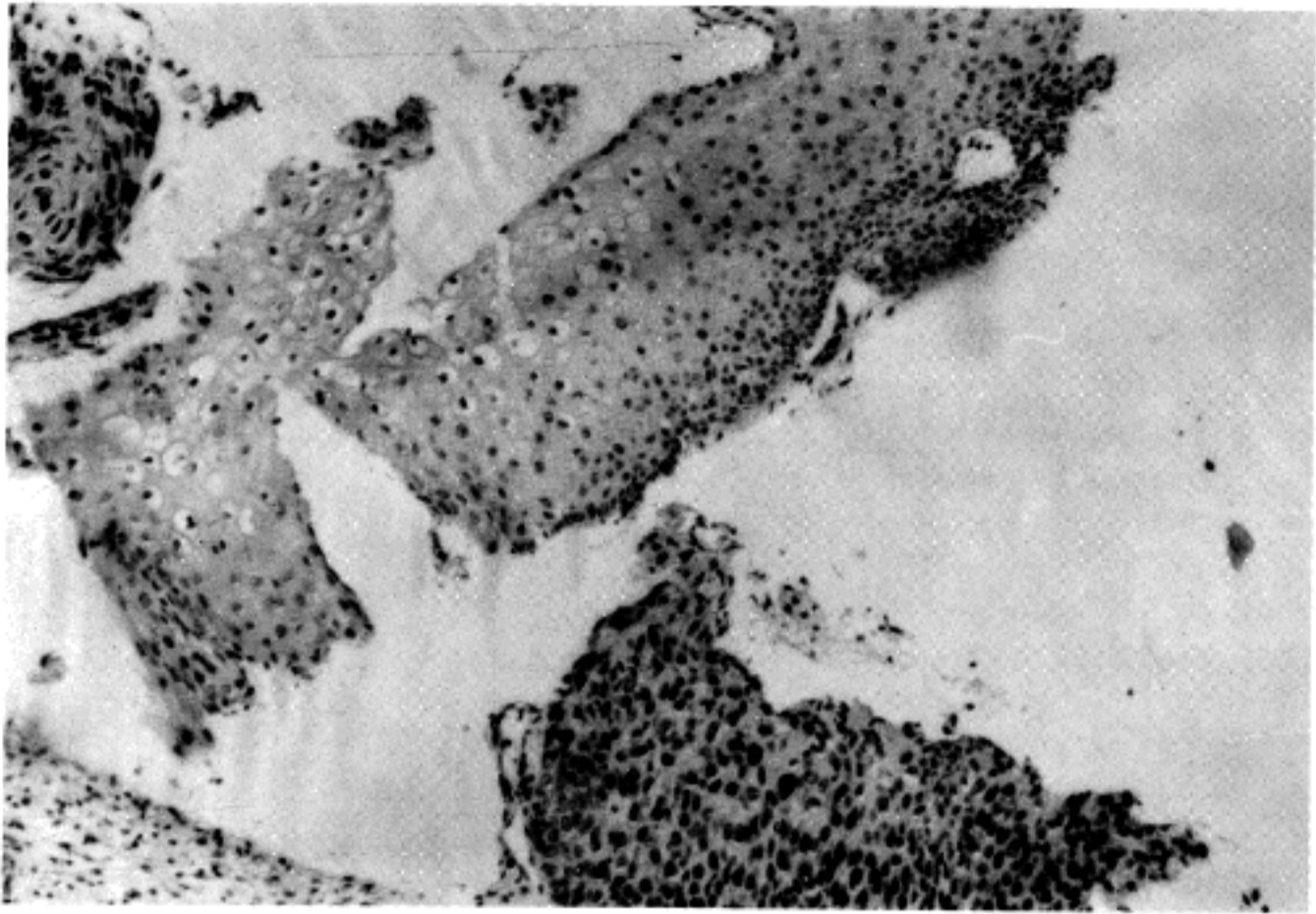


Fig. 5. Mild dysplasia showing koilocytosis on upper left, with adjacent area of carcinoma in situ on lower left. (H&E stain, x100)

Table 3A. Intraepithelial extent of HPV antigen/koilocytotic atypia

Level of HPV antigen/ koilocytosis	No. of cases					Total (%)
	Condyloma	Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in situ	
Upper 1/3	1/-	-/-	2/-	5/2	4/1	12 (66.7)/ 3 (16.7)
Upper 1/2	2/-	2/-	1/2	-/3	1/4	6 (33.3)/ 9 (50.0)
Upper 2/3	-/3	-/2	-/1	-/-	-/-	0 (0)/ 6 (33.3)
Total	3/3	2/2	3/3	3/5	5/5	18 (100)/18 (100)

Table 3B. Distribution of condyloma lesion in CIN

Distribution of condyloma lesion	Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in situ
Concomitant	2	3	3	-
Adjacent	-	-	2	5
Total	2	3	5	5

zone)의 화생성 편평 상피 (metaplastic squamous epithelium)에서 관찰된 바, 이행대가 포함되지 않은 5예를 제외한 13예중 11예 (84.6%)에서 이행대의 화생성 편평상피 상1/3내지 1/2에 존재하는 공동세포내에서 양

성반응을 보였다. 콘딜로마와 경도 및 중등도 이형성증이 동반된 경우 상피의 상 1/2내지 2/3에서 공동세포성 비정형증을 관찰할 수 있었고 HPV 항원은 상피의 1/3내지 1/2에서 관찰되었으며 (Fig. 1,2,3), 고도 이형성증

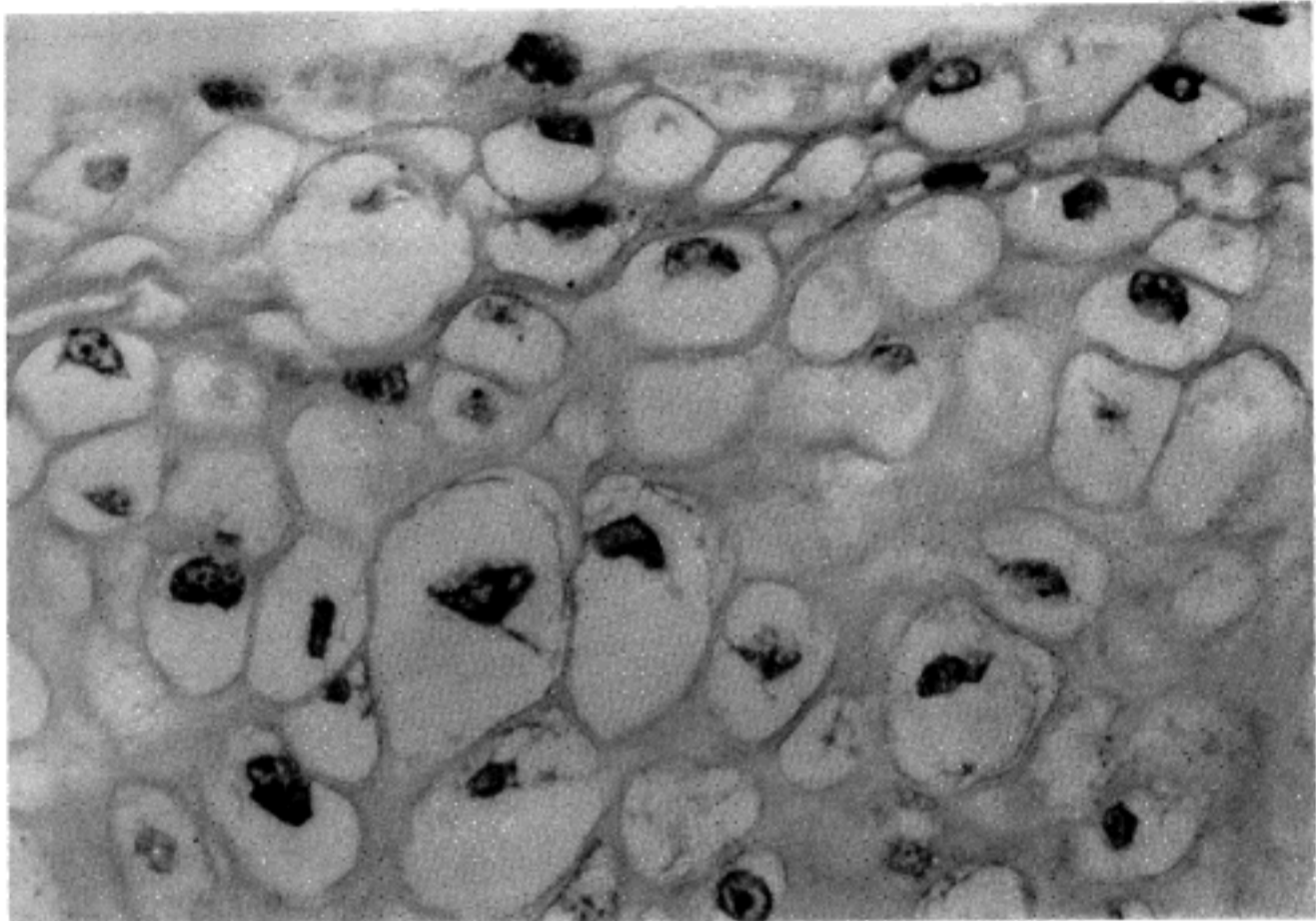


Fig. 6. Koilocytotic atypia; most characteristic cells of condyloma. (H&E stain, x400)

Table 4. Histologic features associated with HPV infection

Histologic features	Condyloma	Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in situ	Total (%)
Koilocytosis	3	2	3	5	5	18 (100)
Nuclear wrinkling	2	2	3	5	5	17 (94.4)
Acanthosis	3	2	2	5	5	17 (94.4)
Exocytosis	3	1	3	4	5	16 (88.9)
Mitosis	1	2	3	5	5	16 (88.9)
Multinucleation	2	2	3	4	4	15 (83.3)
Dyskeratosis	1	—	2	3	2	8 (44.4)
Epithelial pearl	—	1	1	4	1	7 (38.9)
Hyper- & parakeratosis	1	—	1	—	—	2 (11.1)
Epithelial spikes	—	—	1	1	—	2 (11.1)

과 상피내암에서는 상피의 상1/3내지 1/2에서 공동세포성 비정형증을 관찰할 수 있었고 HPV 항원은 상피의 상1/3에서 관찰되어 (Fig. 4) 이형성증의 정도가 심할수록 HPV 항원과 공동세포성 비정형증은 상피의 표재세포층에 있는 소수의 세포에서만 관찰되었다 (Table 3 A). 또한 HPV 항원은 고도 이형성증 2예, 상피내암 전에 병변과 떨어진 부위의 경도 혹은 중등도 이형성증에서 나타났다 (Fig. 5) (Table 3B).

4. 콘딜로마의 조직학적 소견

공동세포성 비정형증이 전예에서 나타나 가장 흔히 발견되는 소견이었고 (Fig. 6) 그밖에 주름진 핵, 극세포증, 염증세포의 세포의 유출, 세포분열, 양핵 혹은 다핵성, 이각화증, epithelial pearl 등의 순서로 관찰되었다 (Table 4).

5. 콘딜로마성 병변의 빈도 및 PAP 검사성적과의 비교

상피내종양 131예에 대하여 조직학적으로 콘딜로마성 병변을 검토했던 결과 67예(51.1%)에서 관찰되었는데 각종의 상피내종양에서 비슷한 비율을 점하였고 이는 PAP 검사상 항원 양성율(31.1%)의 3배를 나타내었다 (Table 5).

6. 콘딜로마의 세포학적 소견

18예 가운데 세포학적 검색이 가능한 12예의 자궁경

Table 5. Frequency of condylomatous lesion in all grades of cervical CIN

Histologic diagnosis	Total No.	No. of condylomatous lesion (%)
Mild dysplasia	43	18 (56.3)
Moderate dysplasia	22	12 (54.5)
Severe dysplasia	14	8 (57.1)
Carcinoma in situ	63	29 (46.1)
Total	131	67 (51.1)

관-질 도말표본을 재검토했던 결과 6예(50.0%)에서만 콘딜로마병변을 관찰할 수 있어(Fig. 7) 조직학적 소견과 일치하지 않았고, 동반된 이형성증의 정도가 심할수록 비정형성 세포가 많이 관찰되었으며(Fig. 8) 상피내암 4예에서는 콘딜로마 병변의 증거는 없었고 2예는 정상도말표본의 양상을 나타내었다(Table 6A). 콘딜로마를 구성하는 세포학적 양상으로는 공동세포성 비정형증이 6예(50.0%), 이각화증이 5예(41.7%), 양핵성이 6예(50.0%)에서 관찰되었고 비정형성 콘딜로마는 3예에서 전형적인 공동세포 및 비정형성 세포와 섞여 관찰되었다 (Fig.9) (Table 6B).

7. 콘딜로마 환자의 연령분포

평균연령은 42.4세로 상당히 높았으며 23세부터 75세 까지 다양하였는데 조직학적으로 순수한 콘딜로마 병변만을 보이는 경우는 평균 35.0세, 상피내종양이 동반된 경우는 평균 43.9세였다(Table 7).

고 찰

Human papillomavirus (HPV)는 polyoma virus, SV40 virus 등과 더불어 papova virus에 속하며 피부

Table 6A. Reviewed cytologic pattern according to histological diagnosis

Reviewed cytologic pattern	Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in situ	Total (%)
Normal	1	—	—	1	2 (16.7)
Condyloma	1	2	—	—	3 (25.0)
Condyloma + atypia	—	1	2	—	3 (25.0)
Atypia	—	—	—	4	4 (33.3)
Total	3	3	2	5	13 (100)

Table 6B. Cytologic features associated with HPV infection

Histological diagnosis	Koilocytosis	Dyskeratosis	Binucleation	Atypical condyloma	Dyskaryosis
Mild dysplasia	1	1	—	—	—
Moderate dysplasia	3	2	3	1	—
Severe dysplasia	2	2	2	2	—
Carcinoma in situ	—	—	1	—	4
Total (%)	6 (50.0)	5 (41.7)	5 (50.0)	3 (25.0)	4 (33.3)

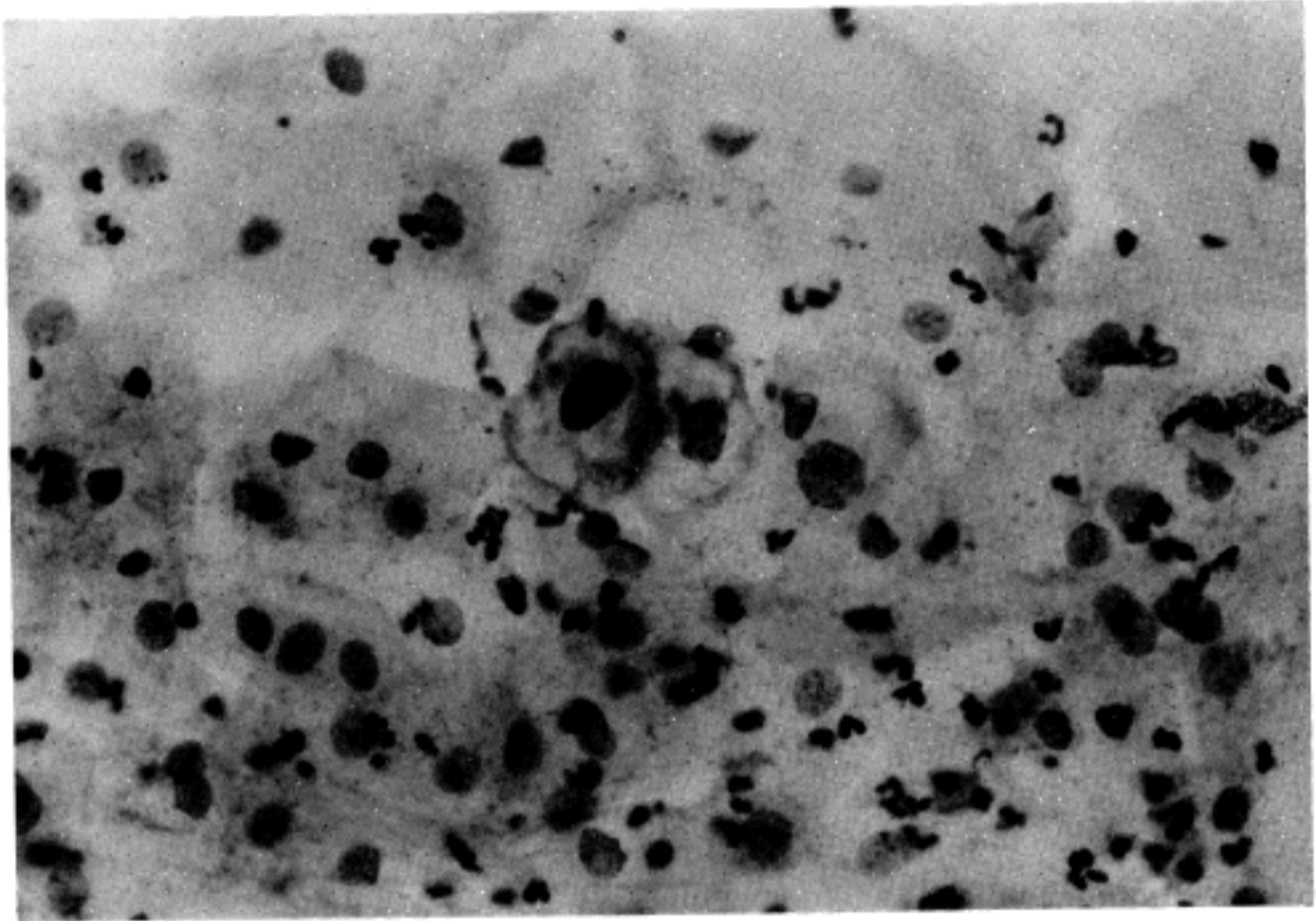


Fig. 7. Cervical smear demonstrates characteristic cytologic pattern of condyloma. The cells show enlarged, hyperchromatic nuclei and peripheral cytoplasmic thickening with halo. (Papanicolaou stain, x400).

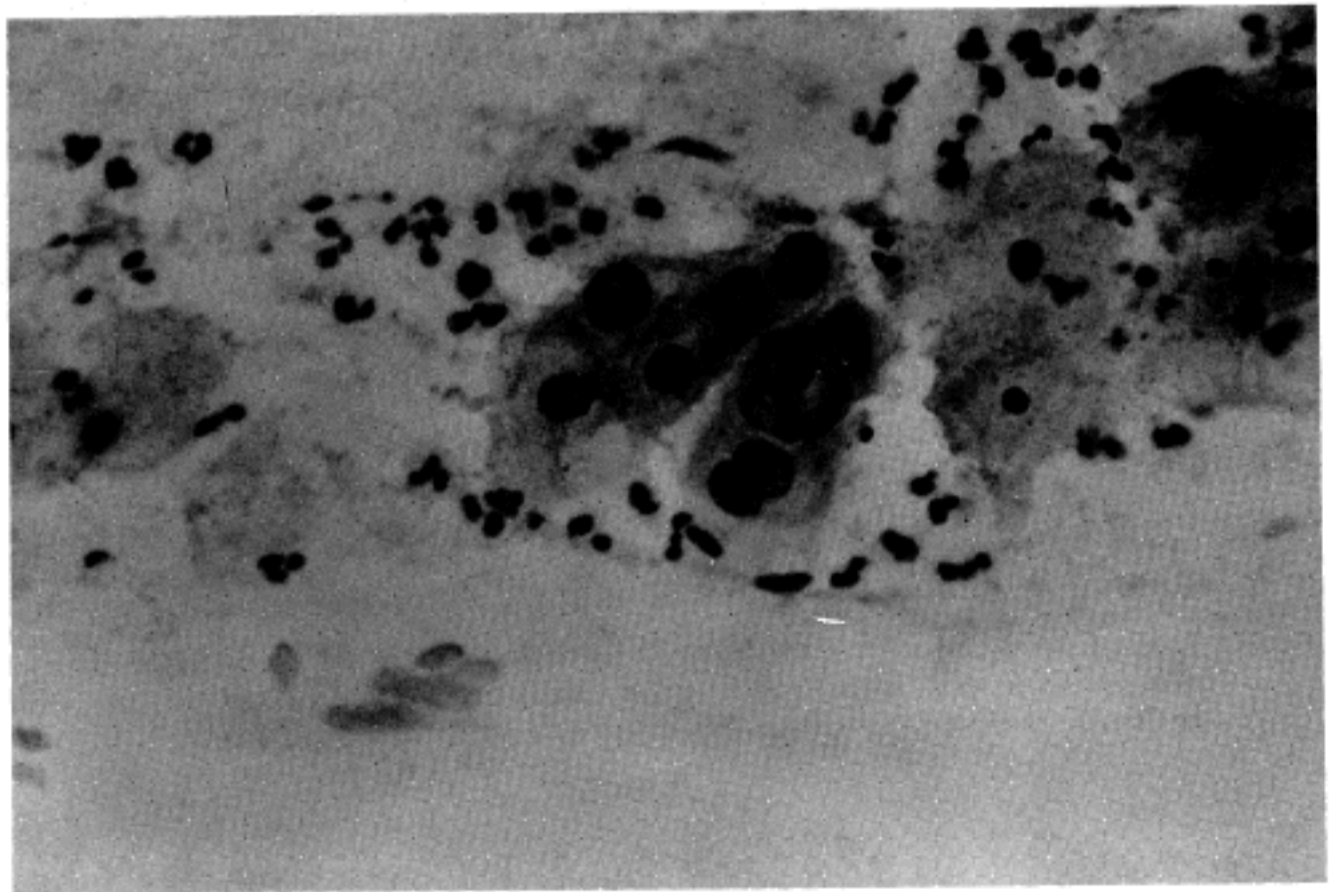


Fig. 8. Cervical smear ; koilocytotic cells with cytoplasmic vacuolization and moderate nuclear atypia including binucleation. (Papanicolaou stain, x400)

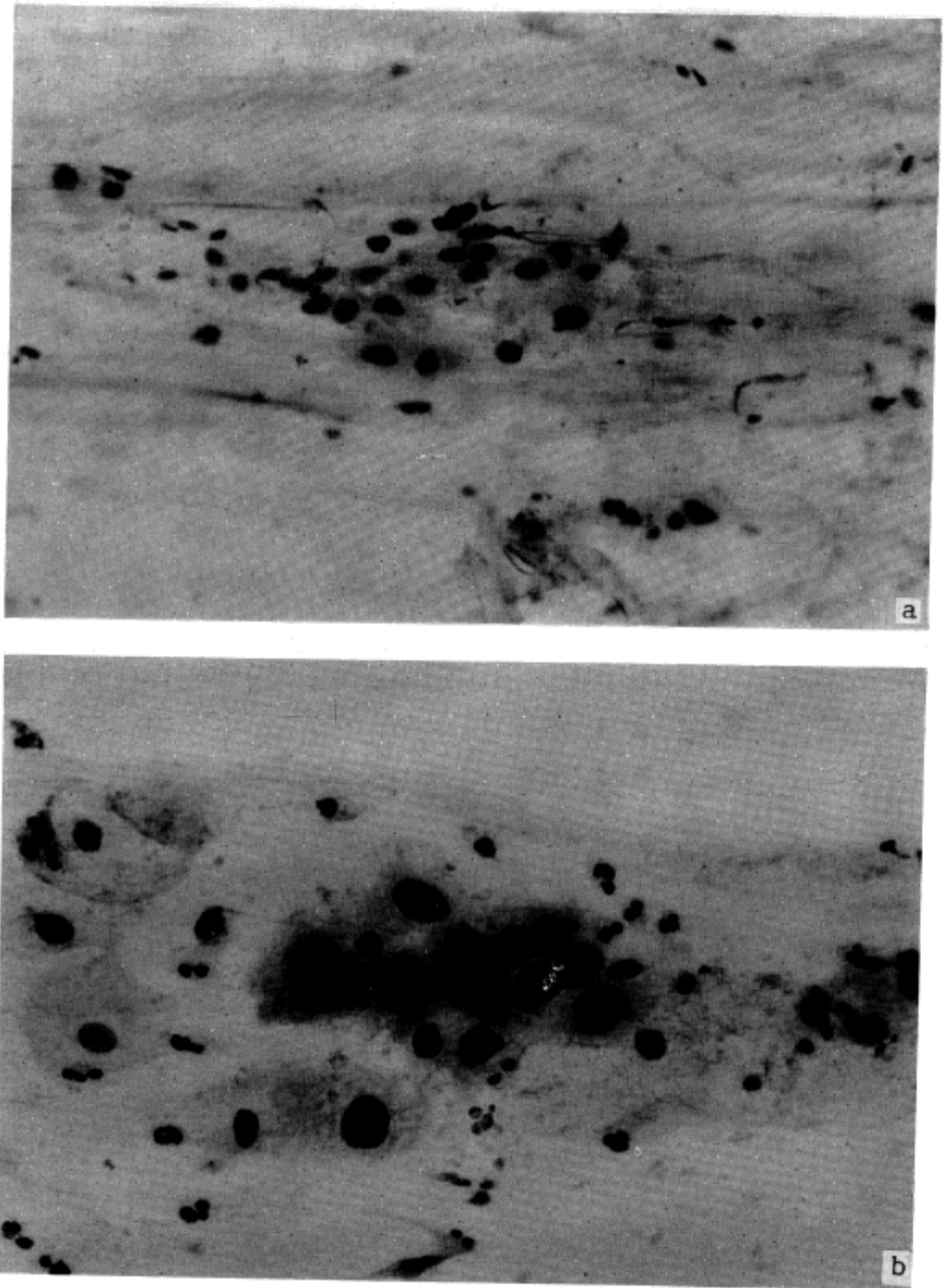


Fig. 9. Cervical smear ; (a) atypical condyloma ; the nuclei are large and dense, but chromatin is smudgy. (Papanicolaou stain, x400) (b) severe dysplasia ; there are marked nuclear atypia with fine chromatin clumping and basophilic cytoplasm. (Papanicolaou stain, x400)

와 점막에서 상피성 종양을 야기하며 현재까지 약 46개 정도의 유형이 알려져 있다³²⁾. 그 중에서 12가지 유형이 생식기 콘딜로마와 관계있으며 특히 제16형, 18형, 31

형, 33형, 그리고 39형은 자궁경부에서 악성종양을 일으키는 경향이 높은 것으로 나타났다^{22,24~29,32~34)}.

자궁경부 상피내종양에 있어 HPV항원에 대한 PAP

Table 7. Age distribution in condyloma versus condyloma and CIN

Histologic pattern	Range of age (Yrs.)				Average age (Yrs.)
	20-29	30-39	40-49	50	
Pure condyloma	1	1	1	—	35.0
Condyloma + CINI*	1	2	2	—	38.2
Condyloma + CINII**	—	4	4	2	46.8
Total	2	7	7	2	42.4

* CINI : Mild and moderate dysplasia.

**CINII : Severe dysplasia and carcinoma in situ

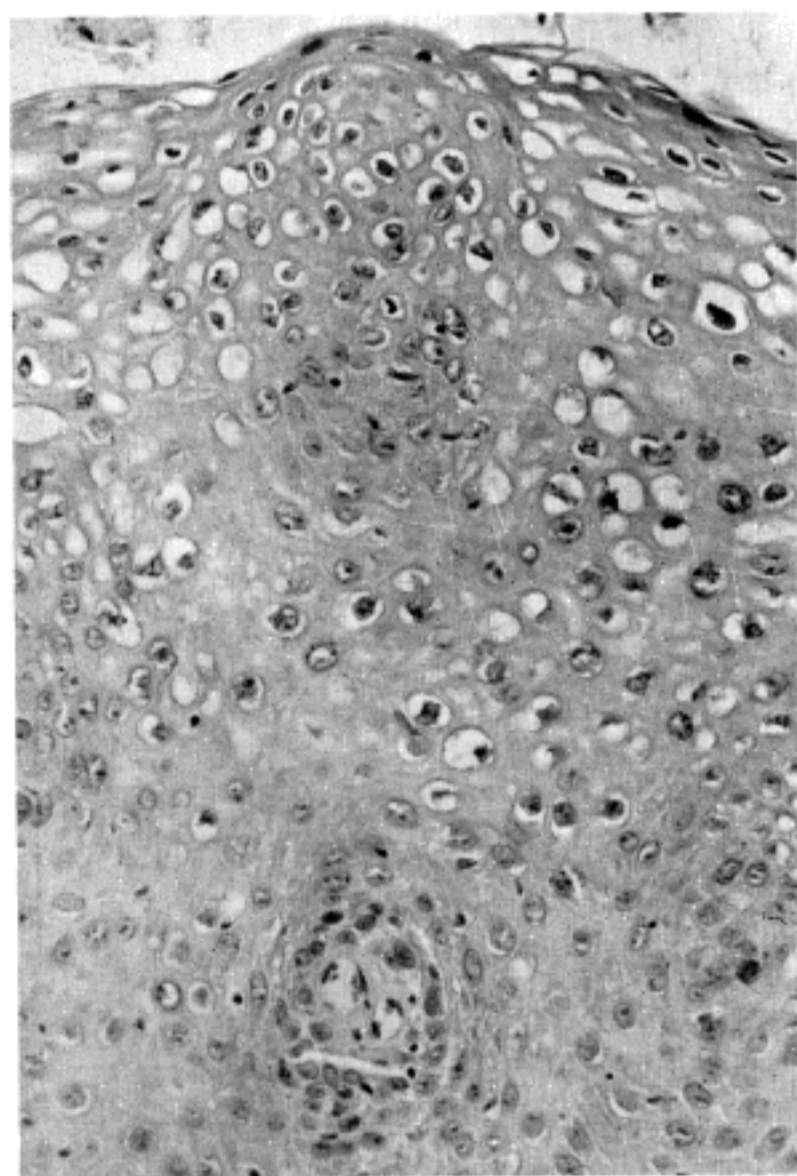


Fig. 10. Condylomatous epithelium with epithelial pearl on upper and tangentially sectioned epithelium with stromal papilla on lower. (H&E stain, x100)

방법을 이용한 연구보고에서는 18.3%내지 28%의 양성율을 보고하였다^{21,22}. 본 연구에서 양성반응은 모두 18예(13.1%)에서 나타나 낮은 양성율을 보였으며 모든 상피내종양에서 비슷한 비율로 관찰되어 경도 이형성증에

서 가장 높은 빈도를 나타낸 Kurman 등²²의 보고와 차이가 있었다. 고도 이형성증 및 상피내암에서는 상대적으로 높은 양성율을 보였으며 조직학적으로 재검색한 결과 대부분 여러정도의 상피내종양과 동반되어 있는 바 이는 HPV 감염과 이형성증으로 진행된 상피와의 밀접한 관련성을 나타내는 것으로 사료되었다.

자궁경부 콘딜로마는 조직학적으로 세 가지 형태 즉 유두상, 평탄형, 내향성 콘딜로마로 구분되며⁸ 이 가운데 평탄형이 가장 많고 유두상, 내향성의 순으로 나타나며^{8,10,18,22,23,31}, Ludwig 등¹⁶은 내향성 콘딜로마를 평탄형의 특수한 변형으로 간주하기도 한다. 본 연구에서는 평탄형 콘딜로마가 14예(77.8%)로 가장 많았으며 가장 드문 형으로 간주되었던 내향성 콘딜로마가 유두상 콘딜로마보다 많이 관찰되었다.

PAP 염색상 HPV 항원은 상피의 상부 공동세포내에서 관찰되며 이형성증의 정도가 심할수록 양성반응을 나타내는 세포가 감소하는 현상은 여러 연구에서 보고한 바 있다^{15,20-22,30,35}. 이러한 소견은 본 연구에서도 관찰되었는데 HPV 항원은 주로 이행대의 화생성 편평상피상 1/3내지 1/2에서 공동세포성 비정형증을 보이는 세포의 핵내에서 관찰되었으며 고도이형성증 및 상피내암에서는 표재세포층의 소수의 세포에 국한되어 나타나 다른 연구보고와 비슷하였다. 이러한 현상은 다른 보고자들^{20,22,24}과 마찬가지로 virus 합성이 분화된 세포에서 일어나고 공동세포는 그로 인한 변성의 결과이며, 상피세포가 종양성 변환을 하면 virus합성이 장애를 받아 고도 이형성증 및 상피내암에서는 소수의 세포에서 HPV 항원이 관찰되는 것으로 생각되었다. HPV 항원을 발견할 수 없었던 기저내지 방기저세포층의 증식은 공동세포성 비정형증 바로 아래에서 일어나며 DNA합성이 증명

되어 이곳에선 viral genome만을 함유하는 것으로 생각된다³⁶⁾. 본 연구에서 양성 반응은 경도 및 중등도 이형성증에서는 모두 병변내에서 관찰되었고 고도 이형성증 일부와 상피내암 전예에서는 그 인접부위에 있는 경도 및 중등도 이형성증에서 관찰되어 박등³⁰⁾, Kurman 등²²⁾ Walker등²¹⁾의 보고와 일치하였고 콘딜로마는 두 가지 방식에서 상피내종양과 동반되어 있음을 알 수 있었다. Purola와 Savia³¹⁾, 및 Syrianen등³⁷⁾은 각각 상피내종양의 25% 및 50%에서 콘딜로마성 병변을 보고한바 있으며 본 연구에서도 상피내종양 67예(51.1%)에서 콘딜로마성 병변을 동반하고 있어 다른 보고와 비슷하였다. 이는 HPV 항원 양성반응을 보인 18예(13.1%)와 비교할 때 콘딜로마성 병변의 약 25%에서 양성반응을 보여 Woodruff 등²⁰⁾, Kurman 등²²⁾, 박등³⁰⁾의 43~56% 매우 낮은 양성율이나, 조직학적으로 나타나는 콘딜로마의 형태학적 변화에 비해 PAP 염색상 양성반응이 떨어지는 점은 상통하는 것으로 생각된다. 이에 대한 이유는 PAP 방법 자체의 한계성과 virus genome의 주기적 표현과 관련된 생물학적 특성 등으로 설명되고 있다^{20,22)}.

HPV에 감염된 상피에서 가장 흔히 관찰되는 조직학적 소견은 공동세포성 비정형증으로 이 공동세포는 Koss와 Durfee³⁸⁾가 처음 사용한 용어로 핵은 크고 농염되고 가장자리가 불규칙하며 핵주위에 당원이 없는 빈공간의 세포질 및 두꺼운 세포막을 갖는 세포로서 balloon cell, halo cell, emty cell 등으로 불리어 왔다. 본 연구에서도 공동세포성 비정형증이 가장 흔한 소견으로 18예 모두에서 전형적인 공동세포를 관찰할 수 있었다. 이 세포는 Dyson 등³⁵⁾에 의하면 virus 자체를 표현한다고 하나 Richart와 Crum³⁹⁾은 공동세포는 비특이적이며 콘딜로마의 진단적인 세포로 간주해서는 안된다고 하였다. Epithelial pearl이 7예(38.9%)에서 관찰되었는데, 경도 이형성증 4예 중 1예(25.0%), 중등도 이형성증 3예 중 1예(33.3%), 고도 이형성증 5예 중 3예(60.0%), 그리고 상피내암 4예 중 1예(25.0%)에서 각각 나타나 Kircup 등¹⁹⁾의 보고와 같이 콘딜로마의 중요한 조직학적 소견중의 하나로 생각되었다(Fig. 10). 세포분열이 15예(83.3%)에서 관찰되었고 이형성증의 정도가 진행될수록 비정형성 세포분열도 나타났는데 Winkler 등⁴⁰⁾은 이러한 비정형성 세포분열은 콘딜로마 이상의 병변이 있을 가능성을 예고하며 콘딜로마에서 상피내종양

으로의 전환과정을 의미한다고 주장했는데 본 연구결과도 이에 부합되는 것으로 생각되었으며, 콘딜로마를 구성하는 조직학적 소견들이 개별적으로는 다소 비특이적이나 종합하여 고려할 때 진단적인 가치가 높을 것으로 사료되었다.

콘딜로마의 세포학적 소견에 대해서는 일찌기 Meisels과 Fortin¹³⁾, Purola와 Savia³¹⁾를 비롯하여 최근에는 Koss³³⁾의 보고에서 공동세포를 단연 HPV 감염의 가장 특유한 세포로 간주하며, Meisels 등⁴¹⁾은 전자 현미경적 방법으로 자궁경부 도말표본에서 약 50%의 공동세포를 관찰한 바 있다. 본 연구에서의 세포학적 도말표본상 50.0%에서 콘딜로마 병변을 발견할 수 있었고 조직학적으로 콘딜로마만 있었던 2예에서는 관찰되지 않아, 도말표본상 모든 콘딜로마 병변을 입증할 수 있는 것은 아니며 또 콘딜로마 병변의 세포학적 소견만으로는 다른 진행된 병변의 존재를 배제할 수 없음을 시사했다. 고도 이형성증이나 상피내암이 동반된 콘딜로마인 경우 도말표본에서 콘딜로마의 진단적 세포를 발견하기가 어려웠으며 특히 비정형성 세포로부터 비정형성 콘딜로마의 감별은 이 등⁴²⁾의 보고 처럼 상당히 어려워 자궁경관-질 세포진 검사에서의 콘딜로마 발견율을 저하시키는 요인중의 하나로 생각된다. 다른 연구보고^{43~46)}에서 기술한 바와 같이 본 연구에서 관찰된 비정형성 콘딜로마도 염색질 양상이 상피내종양 세포와의 구별에 중요한 소견이었다.

콘딜로마 환자의 평균연령은 Meisels 등⁴⁷⁾에 의하면 28세로 보고되어 있으나 본 연구에서는 42.4세로 상당히 높았으며 이는 상피내종양 환자를 대상으로 하였기 때문이라고 생각되어진다. Reid 등¹⁸⁾이 지적한 바와 같이 폐경기를 포함한 고연령층에서의 높은 양성율은 이 병변이 장기간 지속되는 질환인지 폐경기후 감염된 것인지를 본 연구에서도 명확히 규명할 수는 없었다.

최근 자궁경부 콘딜로마에 대한 세포조직학적 검사, 면역조직화학적 및 전자현미경적 검사, DNA-hybridization 기법의 적용등 많은 연구보고에 의하면^{16~23)} 콘딜로마가 자궁경부 상피성 종양의 초기병변이며 이형성증, 상피내암, 혹은 침윤성 편평암종으로 진행할 수 있음을 암시하고 있으며 악성변화를 일으키는 과정에는 숙주의 면역상태, virus의 유형, 다른 발암물질과의 상승작용, 반복된 감염등 여러가지 요인이 관여하는 것으로 생각되고 있다^{16,24,43)}.

저자들은 본 연구를 통하여 HPV 감염으로 인한 자궁경부 콘딜로마가 상피내종양과 잘 동반되어 자궁경부 상피성 종양이 콘딜로마에 속발할 수 있음을 뒷받침할 수 있었다. 아울러 통상 H&E 염색표본 및 자궁경관-질 도말표본에서 공동세포가 가장 진단적 세포이나 도말 표본에서의 진단율은 예상보다 낮아서 앞으로는 질확대경 소견과 상호관련시켜 통상 세포진 검사에서의 진단적 가치를 높여야 하며 Monoclonal antibody의 이용과 DNA-hybridization 기법 등을 이용하여 한국에서 자궁경부 감염을 유발하는 HPV의 유형을 규명해야 할 것으로 사료되었다.

결 론

1983년에서 1988년까지 만 5년간 영남대학교 의과대학 부속병원 해부병리과에서 자궁경부 이형성증 및 상피내암으로 진단된 131예와 자궁경부의 유두상 콘딜로마로 진단된 6예를 포함한 총 137예에 대하여 HPV항원에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하고 양성반응을 나타낸 18예에 대하여 통상적 조직표본 및 자궁경관-질 도말표본을 재검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) HPV 항원에 대한 PAP 염색상 18예(13.1%)에서 양성반응으로 나타났는데 유두상 콘딜로마 6예 중 1예(16.7%), 경도 이형성증 32예 중 4예(12.5%), 중등도 이형성증 22예 중 3예(13.6%), 고도 이형성증 14예 중 2예(14.3%), 상피내암 63예 중 8예(12.7%)에서 HPV 항원이 관찰되었다. 이것을 재검색한 결과 15예(83.3%)에서 상피내종양과 동반되어 있었다.

2) HPV 양성인 18예는 유형별로 평탄형이 14예(77.8%), 내향성이 3예(16.7%), 유두상이 1예(5.5%)였다.

3) HPV 항원은 주로 이행대의 화생성편평상피 상1/3내지 상1/2에서 공동세포성 비정형증을 보이는 세포의 핵내에서 관찰되었으며, 경도 및 중등도 이형성증에서는 병변내에서, 고도 이형성증 및 상피내암에서는 인접한 경도 및 중등도 이형성증을 나타내는 부위에서 양성반응을 관찰할 수 있었다.

4) 조직학적 소견상 공동세포성 비정형증이 전 예에서 나타났고 그밖에 주름진 핵, 극세포증, 염증세포의 세포의 유출, 양핵 혹은 다핵성, 이각화증, epithelial pearl 등의 순서로 관찰되었다.

5) 상피내종양 131예 중 67예(51.1%)에서 콘딜로마성 병변을 동반하고 있었다.

6) 세포학적 검색이 가능했던 12예의 도말표본 양상은 정상 2예(16.7%), 콘딜로마 병변 6예(50.0%), 비정형증만을 보이는 경우가 4예(33.3%)였으며, 콘딜로마 병변을 구성하는 세포학적 양상으로는 공동세포성 비정형증이 6예(50.0%), 이각화증이 5예(41.7%), 양핵성이 6예(50.0%)에서 관찰되었고 비정형성 콘딜로마는 3예(25.0%)에서 관찰되었다.

7) 콘딜로마 환자의 평균연령은 42.4%세로 콘딜로마 병변만을 보이는 경우는 평균 35세, 상피내종양이 동반된 경우는 평균 43.9%세였다.

참 고 문 헌

- 1) Andrew C, Pereia HG: *DNA viruses*. 3rd edition Baillière Tindall, London 1972, p 290
- 2) Quick CA, Watts SL, Krzyzek RA, Faras AJ: *Relationship between condyloma and laryngeal papillomata, clinical and molecular virological evidence*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 89:467, 1980
- 3) Lutzner M, Kuffer R, Blanchet-Barolon C, Croissant O: *Different papillomaviruses as the cause of oral warts*. *Arch Dermatol* 118:393, 1982
- 4) Lass JH, Jenson AB, Papale JJ, Albert DM: *Papillomavirus in human conjunctival papillomas*. *Am J Ophthalmol* 95:364, 1983
- 5) Shope RE: *Infectious papillomatosis of rabbits*. *J Exp Med* 58:607, 1933
- 6) Jarrett WFH, Murphy J, O'Neil BW, Laird HN: *Virus-induced papillomas of the alimentary tract of cattle*. *Int J Cancer* 22:323, 1987
- 7) Putter M, Van Mullern PJ: *Behaviour of virus in malignant degeneration of skin lesion in epidermodysplasia verruciformis*. *J Invest Dermatol* 51:324, 1970
- 8) Jablonska S, Dabrowski J, Jukabowicz K: *Epidermodysplasia verruciformis as model in studies on the role papovaviruses in oncogenesis*. *Cancer Res* 32:583, 1972
- 9) Lutzner MA: *Epidermodysplasia verruciformis: An autosomal recessive disease characterized by viral warts and skin cancer; A model for viral oncogenesis*. *Bull Cancer* 65:169, 1978
- 10) Quick CA, Foucar E, Dehner LP: *Frequency and significance of epithelial atypia in laryngeal papillomatosis*. *Laryngoscope* 89:550, 1979
- 11) March MR: *Papilloma of the crevix*. *Am J Obst Gynecol* 64:281, 1952

- 12) Raftery A, Rayne WS: *Condyloma acuminata of the cervix*. *Obst Gynecol* 5:581, 1954
- 13) Meisels A, Fortin R: *Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns*. *Acta Cytol* 20:505, 1976
- 14) Meisels A, Fortin R, Ray M: *Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic and histopathologic study*. *Acta Cytol* 21:379, 1977
- 15) Kurman RJ, Sahah KH, Lancaster W, Jenson AB: *Immunoperoxidase localization of papillomavirus antigen in cervical dysplasia and vulvar condyloma*. *Am J Obst Gynecol* 140:931, 1981
- 16) Ludwig ME, Lowell DM, Livolsi VA: *Cervical condylomatous atypia and its relationship to cervical neoplasia*. *Am J Clin Pathol* 76:255, 1981
- 17) Laverty CR, Russel P, Hills E, Booth N: *The significance of noncondylomatous wart virus infection of two illustrative case*. *Acta Cytol* 22:195, 1978
- 18) Reid R, Laverty CL, Coppleson M, Isarsngkul W, Hills E: *Noncondylomatous cervical wart virus infection*. *Obst Gynecol* 55:476, 1980
- 19) Kirkup W, Evans AS, Brough AK: *CIN and warty atypia; A study of colposcopic, histologic characteristics*. *Br J Obst Gynecol* 89:571, 1982
- 20) Woodruff JD, Braun L, Cavalieri R, Gupta P, Pass F, Shah KV: *Immunologic identification of papillomavirus antigen in condyloma tissues from the female genital tract*. *Obst Gynecol* 56:727, 1980
- 21) Walker PG, Singer A, Dyson JL, Shah KV, Coleman DV: *The prevalence of human papillomavirus antigen in patient with cervical intraepithelial neoplasia*. *Br J Cancer* 48:99, 1983
- 22) Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD: *Papillomavirus infection of the cervix. II. Relationship to intraepithelial neoplasia based on the presence of specific viral structural proteins*. *Am J Surg Pathol* 7:39, 1983
- 23) Ferenczy A, Braun L, Shah JV: *Human papillomavirus (HPV) in condylomatous lesions of the cervix; A comparative ultrastructural and immunohistochemical study*. *Am J Surg Pathol* 5:661, 1981
- 24) Dürst M, Gissman L, Ikenberg H, Zur Hausen H: *Papillomavirus DNA from cervical and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographical regions*. *Proceedings of the National Academy of Science* 80:3812, 1983A
- 25) Okagaki T, Twitts LB, Azchow KR, Ostrow RS, Faras AJ: *Identification of human papillomavirus DNA in cervical and vaginal intraepithelial neoplasia with molecularly cloned virus-specific DNA probes*. *Int J Gynecol* 2:153, 1983
- 26) Gissman L, Villiers EM, zur Hausen H: *Analysis of human genital warts (condyloma acuminata) and other genital tumors of human papillomavirus type 6 DNA*. *Int J Cancer* 29:143, 1982
- 27) Campion MJ, Singer A, Clarkson PK, Mclance DJ: *Increased risk of cervical neoplasia in consorts of men with penile condyloma*. *Lancet* I:943, 1985
- 28) Schneider A, Kraus H, Schumann R, Gissman L: *Papillomavirus infection of the lower genital tract; Detection of viral DNA in gynecological swabs*. *Int J Cancer* 35:443, 1985
- 29) Wanger D, Ikenberg H, Boehm N, Gissman L: *Identification of human PV in cervical swabs by deoxyribonucleic acid in situ hybridization*. *Obst Gynecol* 64:767, 1984
- 30) 박찬금, 박문향, 이종달: *Human papillomavirus 감염과 자궁경부상피내 종양과의 상관관계에 대한 병리학적 및 Immunoperoxidase 연구*. *대한병리학회지* 20:255, 1986
- 31) Puroola E, Savia E: *Cytology of gynecologic condyloma acuminata*. *Acta Cytol* 21:26, 1977
- 32) Steinberg BM, Brandsma JL, Tachiman LB: *Cancer 5; Papillomairuses*. Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1987, p 3
- 33) Koss LG: *Cytologic and histologic manifestation of human papillomavirus infection of the female genital tract and their clinical significance*. *Cancer* 60:1942, 1987
- 34) Zur Hansen E, Savia E: *Cytology of gynecologic condyloma acuminata*. *Acta Cytol* 21:26, 1977
- 35) Dyson JL, Walker PG, Singer A: *Human papillomavirus infection of the uterine cervix; Histologic appearances in 28 cases identified by immunohistochemical techniques*. *J Clin Pathol* 37:126, 1984
- 36) Kurman RJ, Sanz LE, Jenson AB, Perry S, Lancaster WD: *Papillomavirus infection of the uterine cervix. I. Correlation of histology with specific structural antigens and DNA sequences*. *Int J Gynecol Pathol* 1:17, 1982
- 37) Syrianen KJ: *Condylomatous lesions in dysplastic and neoplastic epithelium of the uterine cervix*. *Surg Gynecol Obst* 150:372, 1980
- 38) Koss LG, Durfee GR: *Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix; Cytological and pathologic study of koilocytotic atypia*. *Ann NY Aca*

Sci 163:1245, 1956

- 39) **Richart RM, Crum CP:** *The role of infective agents in the genesis of cervical intraepithelial neoplasia. In Anderson MC (ed) Proceedings of the Fourth World Congress for cervical pathology and colposcopy, London, 1982*
- 40) **Winkler B, Crum CP, Fujii T:** *Koilocytotic lesions of the cervix. The relationship of mitotic abnormalities to the presence of papillomavirus antigens and nuclear DNA content. Cancer 53:1081, 1984*
- 41) **Meisels A, Morin C, Casas-Lordero M:** *Human papillomavirus infection of the uterine cervix. Int J Gynecol Pathol 1:75, 1982*
- 42) **이중달, 박찬금, 김희숙, 김명숙 :** 자궁경부의 비정형 콘딜로마 : 편평세포암종과 유사성. 대한병리학회 제12차 춘계학술대회 초록집, A69, 1987
- 43) **Zur Hansen H:** *Hypothesis. Human genital cancer: Synergism between two virus infections or synergism between a virus and initiation events? Lancet 2: 1370, 1982*
- 44) **이중달 :** 진단세포학. 개정제 2판, 대학서림, 서울, 1986, pp184-188
- 45) **Meisels AM, Roy M, Fortier M, Morin C, Casas-cordero M, Shah K and Turgeon H:** *Human papillomavirus infection of the cervix; The atypical condyloma. Acta Cytol 25:7, 1981*
- 46) **Syrianen KJ, Heinonen U, Kauaniemi T:** *Cytologic evidence of the association of condylomatous lesions with dysplastic and neoplastic changes in the uterine cervix. Acta Cytol 25:17, 1981*
- 47) **Meisels A, Roy M, Fortier M, Morin C:** *Condylomatous lesions of the cervix. Morphologic and colposcopic diagnosis. Am J Diag Gynecol Obstet 1: 109, 1979*

= Abstract =

Human Papillomavirus Infection and Its Relationship to Cervical Intraepithelial Neoplasia: An immunohistochemical, histopathological and cytological study

**Mi Jin Kim, M.D., Won Hee Choi, M.D.
and Tae Sook Lee, M.D.**

*Department of Pathology,
Yeungnam University Hospital*

It has suggested that a significant proportion of

intraepithelial lesion of the cervix may be related to the influence of human papillomavirus (HPV). Its etiological relation with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical squamous cell carcinoma has recently been proposed.

The 131 cases of CIN and 6 condyloma acuminata were stained by immunoperoxidase technique for HPV antigen. The results are as follows:

The 18 cases (13.1%) exhibited positive staining, localized in nuclei of koilocytotic cells confined to superficial and intermediate layer of epithelium. HPV antigen was found in 1 case (16.7) of 6 condyloma acuminata, 4 cases (12.5%) of 32 mild dysplasia, 3 cases (13.6%) of 22 moderate dysplasia, 2 cases (14.3%) of 14 severe dysplasia and 8 cases (12.7%) of 63 carcinoma in situ. In the positive cases of mild and moderate dysplasia, HPV antigen was localized directly within the lesion, while those cases of severe dysplasia and carcinoma in situ contained positive cells in areas of mild or moderate dysplasia adjacent to the lesion.

Of three distinct morphologic patterns, flat type was most common and papillary type was least. Histologically condylomatous lesions were present in 67 cases (51.1%) out of 131 cases of CIN. The histological and cytological feature encountered most frequently was koilocytotic atypia. Other main histological features are bi- or multinucleation, exocytosis of inflammatory cells, acanthosis, mitotic figures, dyskeratosis and epithelial pearl. On the cervical smear, the evidence of condyloma was proved in 50.0%. Cytologically in the condyloma with high degree of CIN, the nuclear atypia was so prominent that the differentiation from dysplasia or carcinoma in situ was very difficult, although the chromatin appeared somewhat smudged. The mean age of 18 cases was 42.4 years which is older than previous study. The results of this study provide common association with HPV and CIN and add great weight to the suggestion that the infection with HPV plays an important part in genesis of cervical cancer.

Key Words: Human papillomavirus, Cervical intraepithelial neoplasia, Malignant potential.