

# WOMB STORY

산부인과 최신정보지 움스토리

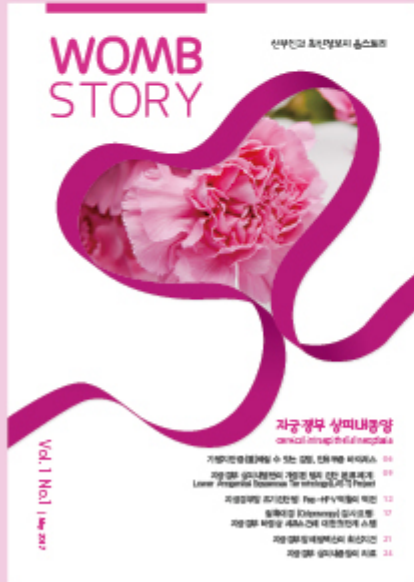


## 자궁경부 상피내종양

Cervical intraepithelial neoplasia

- 가볍지만 중(重)해질 수 있는 감염, 인유두종 바이러스 06
- 자궁경부 상피내병변의 개정된 병리 진단 분류 체계:  
Lower Anogenital Squamous Terminology(LAST) Project 09
- 자궁경부암 조기진단법: Pap-HPV 역할의 역전 12
- 질확대경 (Colposcopy) 검사 요령: 17  
자궁경부 비정상 세포소견에 대한 첫단계 스텝
- 자궁경부암 예방백신의 최신지견 21
- 자궁경부 상피내종양의 치료 24

산부인과 최신정보지 움스토리  
WOMB STORY



Vol.1 No.1 May 2017

본지는 산부인과 전문가와 함께하는  
산부인과 전문매거진입니다.

WOMBSTORY는 계간지로 연간  
4회 발행되며, 무료 구독 신청이 가  
능합니다.

구독신청 070 4818 8504

ISSN 2508-9137



9 772508 913007

ADVISORY BOARD

김승철 교수	이화의대 이대목동병원
남계현 교수	순천향의대 부천병원
김재원 교수	서울의대 서울대학교병원

EDITORIAL BOARD

허수영 교수	가톨릭의대 서울성모병원
이재관 교수	고려의대 고대구로병원
성석주 교수	차의과학대 강남차병원
장석준 교수	아주의대 아주대학교병원
김성훈 교수	연세의대 세브란스병원
주 웅 교수	이화의대 이대목동병원
김태중 교수	성균관의대 삼성서울병원
이성종 교수	가톨릭의대 성빈센트병원
민경진 교수	고려의대 고대안산병원

통권 제1호 | 발행일 2017년 5월 19일 | 발행인 신남철 ncshin@e-umt.com |  
 발행처 움트(UMT) www.e-umt.com 070-4818-8504 | 편집 움스토리 편집위원회 |  
 편집책임 김승철 | 디자인 임수진 정아름 | 움스토리 구독·광고/협찬 및 제보 문의  
 차연정 yjcha@e-umt.com | fax 02-6442-8528 | 편집진 책임자 김승철  
 (이대의대) 편집자 남계현(순천향의대), 김재원(서울의대), 허수영(가톨릭의대), 이재관  
 (고려의대), 성석주(차의과학대), 장석준(아주의대), 김성훈(연세의대), 주웅(이화의대),  
 김태중(성균관의대), 이성종(가톨릭의대), 민경진(고려의대)

## WOMB STORY 창간호 인사말



**WOMB STORY** 독자 여러분, 안녕하십니까?

만물이 생동하는 봄을 맞이하면서 산부인과 전문 매거진 “**WOMB STORY**”를 창간하게 됨을 매우 기쁘게 생각하며 축하합니다.

“**WOMB STORY**”는 앞으로 산부인과 전문의들에게 산부인과 영역의 최신정보를 제공하도록 노력할 것입니다.

매 권마다 산부인과 영역의 유명 대학교수님들을 필자로 모시고, 정성껏 다양한 주제를 집필하여, 풍부한 전문 지식과 정보를 제공하는 “**WOMB STORY**”는 개원의 선생님들뿐만이 아니라 대학의 산부인과 전공의 선생님, 나아가 대학교수님들께도 매우 유익한 매거진이 될 것으로 확신합니다.

이번 창간호에서는 개원가의 산부인과 전문의 선생님들께서 흔히 접하시는 질환인 자궁경부 상피내종양에 초점을 맞추어, 인유두종 바이러스(Human Papillomavirus)의 이해와 종양의 발병기전, 진단, 예방, 치료에 집중적으로 최신지견을 모아 편집하였습니다.

그동안 “**WOMB STORY**”와 같은 산부인과 전문 매거진의 부재로 목말라 있던 선생님들께 단비와 같은 “**WOMB STORY**” 창간 소식을 전하며, 앞으로 많은 지도 편달을 부탁드립니다.

2017년 5월

**WOMB STORY** 편집책임  
이화의대 이대목동병원

김승철

# — 상상만 하십니까?

움트와 함께 하면 **비즈니스**가 됩니다.



## CONTENTS

### 인사말

- 03 인사말  
김승철 이화의대 이대목동병원

### Columns

- 06 가볍지만 중(重)해질 수 있는 감염, 인유두종 바이러스  
김승철 이화의대 이대목동병원
- 09 자궁경부 상피내병변의 개정된 병리 진단 분류 체계:  
Lower Anogenital Squamous Terminology(LAST) Project  
김성훈 연세의대 세브란스병원
- 12 자궁경부암 조기진단법: Pap-HPV 역할의 역전  
이재관 고려의대 고대구로병원
- 17 질확대경(Colposcopy) 검사 요령: 자궁경부 비정상 세포  
소견에 대한 첫 단계 스텝  
남계현 순천향의대 부천병원
- 21 자궁경부암 예방백신의 최신지견  
성석주 차의과학대 강남차병원
- 24 자궁경부 상피내종양의 치료  
이성종 가톨릭의대 성빈센트병원

## 가볍지만 중(重)해질 수 있는 감염, 인유두종 바이러스



김 승 철  
이화의학대 이대목동병원

“

인유두종 바이러스와 자궁경부암의 인과관계는 이미 명확하게 증명되어 있고, 인유두종 바이러스 감염을 예방하는 것이 곧 자궁경부암을 예방하는 것이다.

”

37세 직장인 A씨는 한 달 전 회사 건강검진에서 자궁경부 세포검사 이상을 통보받았다. 세포검사와 동시에 했던 바이러스 검사에서도 고위험군 바이러스가 검출되었다는 결과도 함께였다. 건강검진 결과를 설명해 준 의사의 조치에 따라 A씨는 대학병원의 산부인과를 방문했고 그곳에서 조직검사까지 받게 되었다. A씨는 ‘질확대경 하 조준 생검’이라는 검사를 받았고 그 결과 양성(benign) 판정, 이후 3개월째에 추적검사를 하자는 말을 듣고 나서야 두려웠던 마음이 다소 진정되었다.

진정된 마음도 잠시, 병원을 나서 직장으로 돌아가던 A씨의 마음 한구석에 다시금 불안감이 들기 시작했다. 평소 본인의 의학 상식이 보통 이상이라고 자부해 왔던 A씨, 본인에게서 발견된 바이러스가 ‘인유두종 바이러스’라는 사실과 이 바이러스는 자궁경부암을 일으킨다는 사실이 이내 떠올랐기 때문이다.

### 인유두종 바이러스 (Human papilloma virus, HPV)

인유두종 바이러스라는 이름은 이 바이러스가 인간의

상피세포에 침투하여 유두(乳頭) 모양의 병변을 형성한다는 사실에서 유래하였다. 현재까지 200종 이상의 아형이 존재하는 것으로 알려져 있는데 그 중 약 40여 종이 성관계나 피부 접촉, 점막 접촉을 통해 전염되는 성 매개 감염체이고 다른 종류는 생식기 이외의 부위에 사마귀를 일으킨다.

자궁경부암이나 자궁경부 상피내종양과 관계가 있는 바이러스는 바로 성 매개로 감염되는 인유두종 바이러스이다. 이 중 생식기 사마귀만을 일으키는 종류들을 저위험군 바이러스라고 하고 자궁경부암을 일으킬 수 있는 10여 가지 종류들을 고위험군 바이러스라고 한다. 위 A씨의 사례에서 검출된 고위험군 바이러스가 여기에 속한다. 고위험군 바이러스 중 16형과 18형이 암 발생과 가장 관계 깊은 아형이며 전체 자궁경부암의 약 70%는 이 두 가지 종류의 바이러스에 의해 발생한다.

인유두종 바이러스 감염은 매우 흔해서 미국 질병 관리국 통계에 의하면 전체 여성의 90%, 전체 남성의 80%가 평생에 한번은 인유두종 바이러스에 감염될 확률이 있다고 한다. 개개인이 한 번 이상 감염될 확률은 높지만, 이는 고위험군 및 저위험군 바이러스를 함께

추산한 것이며 이 중 대부분은 바이러스 감염이 지속되지 않고 증상 없이 일회성으로 지나가게 되므로 바이러스 감염 때문에 병원 치료를 받거나 암 발병에 이르는 사람은 그중 일부에 지나지 않는다.

높은 감염 확률에 비해 상대적으로 낮은 질병 발생률에도 불구하고 인유두종 바이러스의 예방과 검진이 의학적, 정책적으로 중요시 되는 이유는 고위험군 바이러스 감염이 된 경우에도 암이 진행될 시점까지는 아무런 증상이 없다는 사실, 암 발생 전 단계인 자궁경부 상피내종양 단계에서 발견되면 말끔한 치료로 암을 예방할 수 있다는 사실 때문이다.

## 자궁경부암 발병 기전

인유두종 바이러스는 인체의 상피세포에 감염된다. 상피세포란 인체 기관이나 장기의 겉표면을 둘러싸는 세포를 말한다. 피부, 인후두, 소화기관, 항문, 질, 자궁경부 등 대부분의 인체 조직 표면은 상피세포로 둘러싸여 있다. 상피세포에 침투한 인유두종 바이러스는 상피세포의 정상 DNA 중간에 자신의 DNA를 결합시켜 상피세포가 바이러스의 단백질을 생성해 내도록 만든다. 고위험군 인유두종 바이러스에 의해 생성되는 단백질 중 E6, E7이라는 두 가지 단백질은 종양단백이라고 불리는데, 이들은 정상 세포의 기능을 방해하여 세포의 증식을 촉진하고 정상적인 세포 노화 및 사멸을 방해하여 종국에는 암세포로의 변성을 일으킨다.

고위험군 인유두종 바이러스 감염 이후 암세포의 발생까지는 10-30년 정도의 시간이 걸리는 것으로 알려져 있다. 이 기간 동안 인체의 면역시스템이 고위험군 바이러스 감염을 감지하여 소멸시킬 수 있는데 이를 일회성 감염이라 하며 이 경우는 자궁경부암이 발생하지 않는다.

반면 바이러스가 인체의 면역시스템에 의해 소멸되지 않는 이른바 지속감염 상태가 되면 세포 변성 과정이 비가역적으로 진행되게 된다. 상피세포 내에서 생성되

는 고위험군 인유두종 바이러스의 종양단백들은 우리 몸에서 세포의 이상 변성을 막아주는 암 억제 유전자들을 방해하여 통제되지 않는 세포 증식을 일으킨다. 뿐만 아니라 주변의 다른 유전자들의 돌연변이를 일으켜 세포의 이상 변성과 증식을 더욱 촉진하여 결국 암 세포의 출현까지 이르게 된다.

앞의 사례에 소개된 A씨의 경우 상피세포의 변성이 아직 일어나지 않은 상태이거나 변성 초기의 가역적인 상태에서 추가 치료가 필요하지 않은 상황으로 보인다. 고위험군 인유두종 바이러스 감염이 되었으나 바이러스의 활성이 점차 감소하고 종양단백의 생성도 줄어들어 세포 변성이 심하게 되지 않았음을 알 수 있는데 숙주의 면역시스템이 효과적으로 작동하여 바이러스를 무력화시키는 경우 이와 같은 결과가 나타날 수 있다.

세포 변성이 어느 정도인지는 A씨가 받은 질확대경하 조준 생검을 통해 정확하게 평가할 수 있는데, 1차 선별검사인 세포검사 결과 비정형 세포가 보이고 고위험군 인유두종 바이러스가 발견된 경우 이와 같은 조직 검사는 필수적이다.

고위험군 인유두종 바이러스가 지속감염 상태가 되어 암 발생까지 이어질지 혹은 일회성 감염에 그쳐 세포 변성이 심각하지 않을지는 개개인의 신체 상태에 따라 다를 수 있다. 연구 결과들에 의하면 다음과 같은 경우 지속감염의 위험이 높아 질 수 있다.

- 면역기능이 저하된 사람
- 흡연자
- 만성염증질환이 있는 사람
- 기타 유전자 다형성

## 인유두종 바이러스 감염에 대한 오해와 진실

인유두종 바이러스 검사 결과 양성, 즉 감염 통보를 받

게 되면 여성들은 이후의 결과와는 별도로 성매개 감염에 이환되었다는 사실에 심리적 스트레스로 압박 받는다. 적지 않은 여성들, 특히 인유두종 바이러스의 전파 경로에 대한 지식이 더 많은 여성일수록 인유두종 바이러스 감염을 성적 행태에 대한 낙인이나 배우자의 의도와 연관시켜 생각하는 경향이 있다. 일정 정도 맞는 사실도 있으나 부정확한 지식으로 인한 오해로 불필요한 갈등이 생겨나는 수도 있어 마지막으로 인유두종 바이러스 감염에 대한 사실들을 정리해 본다.

- 인유두종 바이러스 감염은 성관계 경험이 없는 사람에게도 생길 수 있다.
- 인유두종 바이러스는 피부 대 피부 접촉으로 감염될 수 있다.
- 대부분의 경우 바이러스는 무증상 일회성 감염으로 지나간다.
- 인유두종 바이러스 감염 이후 자궁경부암까지 진행되는 여성의 비율은 높지 않으나 정기 검진은 반드시 받아야 한다.
- 30세 이후에서는 인유두종 바이러스의 지속 감염이 암 발생으로 이어질 확률이 그 이전 나이의 여성들보다 높다.
- 라텍스 콘돔은 인유두종 바이러스 감염을 감소시킬 있지만, 완전히 막지는 못한다.

## 맺는 글

인유두종 바이러스와 자궁경부암이 인과관계는 이미 명확하게 증명되어 있고, 인유두종 바이러스 감염을 예방하는 것이 곧 자궁경부암을 예방하는 것이 된다. 10여 년 전 이미 인유두종 바이러스 백신이 개발되어 시판되었고 작년부턴 우리나라에서도 국가 예방접종으로 시행되고 있다. 그러나 아직은 백신으로 모든 자궁경부암을 예방할 수는 없는 실정이다.

때문에 인유두종 바이러스의 전파 경로, 발암 과정을 잘 이해하고 정기 검진의 필요성, 자궁경부 상피내종양 단계 질환 발견과 치료의 중요성을 깨달아 개인

이 자궁경부암 예방을 위한 생활습관을 지속적으로 유지해 나가는 것이 매우 중요하다.

### 참고문헌

1. Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus-associated cancers-United States, 2004-2008. Morbidity and Mortality Weekly Report 2012; 61(15):258-261.
2. Satterwhite CL, Tortone E, Meltes E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: Prevalence and incidence estimates, 2008. Sexually Transmitted Diseases 2013; 40(3):187-193.
3. Shi R, Devarakonda S, Liu L, Taylor H, Mills G. Factors associated with genital human papillomavirus infection among adult females in the United States, NHANES 2007-2010. Biomed Central Research Notes 2014; 7:544.





## 자궁경부 상피내병변의 개정된 병리 진단 분류 체계:

### Lower Anogenital Squamous Terminology(LAST) Project

김성훈  
연세의대 세브란스병원

“

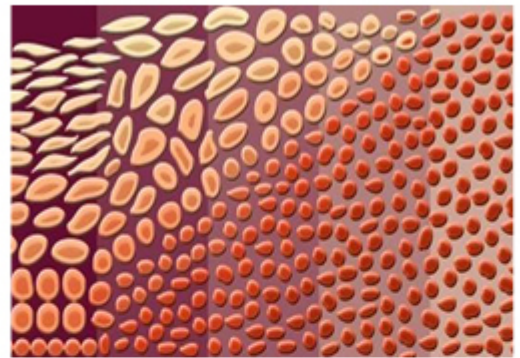
자궁경부 상피내병변의 진단은 조직검사를 통해 이루어지고, 그 진단 분류 체계는 이전에는 자궁경부 상피내종양(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) I, II, III인 3단계법을 사용하였지만, 근래에 들어 2012년 College of American Pathologists와 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology(ASCCP)가 함께 발표한 LAST project 이후 저등급(low-grade) 혹은 고등급(high-grade) 편평상피내병변(squamous intraepithelial lesion, SIL)인 2단계법을 사용하게 되었다.

”

자궁경부암에서 인유두종 바이러스가 발암 기전의 주요 선형 인자임은 이미 여러 생물학적, 임상 및 발병연 구결과 상세히 밝혀져 있으며, 최근에는 자궁경부암뿐만 아니라 항문암, 외부생식계암, 구강암, 편도암, 후두암, 식도암에 이르는 두경부 및 생식계통의 편평상피암종에도 인유두종 바이러스 감염이 상당 부분 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 자궁경부암은 다른 암에 비해 전암병변으로부터 침윤성암까지 진행되는 기간이 비교적 길어 조기 진단 및 치료가 가능하기 때문에 전암병변인 자궁경부 상피내병변의 적절한 진단이 매우 중요하다고 할 수 있다.

자궁경부 상피내병변은 1953년 Reagan 등이 이형증(dysplasia) 개념을 도입하였으며, 세계보건기구에서 자궁경부 세포의 미성숙도와 상피층의 점유율에 따라서 경증, 중등도, 중증 이형증으로 나누고, 최상 표피층까지 이형세포로 바뀐 경우에는 자궁경부 상피내암으로 정의하였다. 1968년 Richart 등은 자궁경부암

의 전암병변이라는 개념을 도입하여 자궁경부 상피내종양이라는 용어를 사용하고, 경증 이형증은 자궁경



WHO 분류	정상	경증 상피 이형증	중등도 상피 이형증	중증 상피 이형증	상피 내암
CIN 분류	정상	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
개정된 2단계 분류 (LAST project)	정상	LSIL		HSIL	

그림 1. 자궁경부 상피내병변 병리 진단 분류 체계의 변천사

부 상피내종양 I, 중등도 이형증은 자궁경부 상피내종양 II, 중증 이형증과 상피내암은 자궁경부 상피내종양 III으로 3단계 분류법을 사용하였다. 최근에 들어 Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) project가 발표된 이후에는 자궁경부 세포 진단 분류와 유사한 저등급편평상피내병변 또는 고등급편평상피내병변의 2단계법으로 다시 변경되었다.

자궁경부 세포 진단 분류 체계는 1988년 미국 Bethesda에서 열린 National Cancer Institute(NCI) Workshop에서 자궁경부암의 발생에 있어 인유두종 바이러스의 중요성을 고려하여 이전의 3-4단계로 분류되어 세포병리의와 임상 의의의 사이에 의사전달에 혼란이 오던 것을 2단계로 단순화시키고, 검체의 적정성 여부를 포함시키며, 서술적으로 진단을 기술하는 The Bethesda system(TBS)이라는 양식이 제안되었으며, 1991년, 2001년 2번의 개정을 거쳐 현재의 분류를 사용하게 되었다. 현재 사용되고 있는 자궁경부 전암 병변의 세포 검사 분류 체계는 의미미결정 비정형 편평세포(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US), HSIL을 배제할 수 없는 비정형 편평세포(atypical squamous cells-cannot exclude HSIL, ASC-H), 저등급편평상피내병변, 고등급편평상피내병변, 비특이성 비정형 선세포(atypical glandular cells not otherwise specified, AGC-NOS), 종양성 비정형 선세포(atypical glandular cells "favorable neoplasia, AGC-favor neoplasia)으로 분류한다.

본 장에서는 개정된 자궁경부 상피내병변의 병리 진단 분류와 현재 사용되고 있는 자궁경부 세포 진단 분류 체계는 둘 다 저등급편평상피내병변과 고등급편평상피내병변이라는 동일한 용어를 사용함으로써 인하여 임상 의들로 하여금 혼란을 야기할 수 있음에도 불구하고 이러한 병리 진단 분류 체계가 사용되어야 하는 이유에 대하여 기술하고자 한다.

표 1. The Bethesda System 2001 분류

**편평세포**

**비정형 편평세포**

- 의미미결정 비정형 편평세포
- 고등급편평상피내병변을 배제할 수 없는 비정형 편평세포

**저등급편평상피내병변**

- 인유두종 바이러스 감염/경증 이형증/자궁경부 상피내종양 1을 포함

**고등급편평상피내병변**

- 중등도와 중증 이형증, 상피내암/자궁경부 상피내종양 2, 3을 포함

**편평세포암**

**선세포**

**비정형 선세포**

- 자궁경관내 세포, 자궁내막세포, 다른 특별한 점이 없는 세포

**비정형 선세포, 종양의 가능성이 있는**

- 자궁경관내 세포, 다른 특별한 점이 없는 세포

**자궁경관내 선상피내암**

**선암종**

**1. 과거 자궁경부 상피내병변 분류의 한계점**

2012년 3월에 Lower Anogenital Squamous Terminology(LAST) project는 많은 병리학자와 임상 의가 모여 항문과 외성기(Anogenital)에 관한 인유두종 바이러스에 의한 편평상피내병변에 관한 병리학적 용어정리를 위해 회의가 개최되었다. 이러한 논의 후에 자궁경부 편평상피내병변에 대한 용어는 이전과 달리 2단계 분류법을 사용하기를 권고하였다. HPV 관련 편평상피병변 조직 병리학에 사용되었던 3단계 자궁경부 상피내종양 분류의 가장 큰 한계점은 자궁경부 상피내종양 II와 III은 모두 고등급 병변으로 간주되지만 자궁경부 상피내종양 II는 자궁경부 상피내종양 III에 비해 진단의 재현성이 현저히 떨어지는 것이다. 자궁경부 상피내종양 II는 병리학적으로 자궁경부 상피내종양 I과 III이 혼합되어 있는 형태로 마치 자궁경부 세포 병리의 비정형 편평세포(ASCUS)에서 이형세포가 관찰되지만 명확한 전암성 세포라고 할 수 없는 모

호한 특징을 가진다. 이렇게 CIN II 처럼 세포가 혼합되어 있는 경우 독립적인 임상적 의미를 가지기 어렵고, 조직병리학적으로 명확한 진단을 내리기 어려운 경우가 많다.

## 2. LAST project와 변경된 자궁경부 상피내 병변 분류

LAST project는 이러한 불확실성을 해결하기 위해 비정형 편평세포의 진단의 확실성을 높이기 위해 고위험 인유두종 바이러스 검사를 사용하는 것처럼 특정 바이오 마커 p16<sup>INK4a</sup> 면역 조직 화학 염색(p16)을 이용하는 것을 권고하였다. 이전 진단의 자궁경부 상피내종양 II 에서 p16 염색이 양성이면 HSIL, 음성이면 LSIL로 변경된 진단 용어를 사용하는 것이다. 변경된 진단 용어는 되도록이면 임상에게 친숙한 용어를 선택하여 자궁경부 세포병리에 사용되는 용어와 유사한 2등급 시스템을 사용하였다. 자궁경부 상피내병변은 고등급 또는 저등급으로 분류되어 자궁경부 세포병리에서 사용하는 Bethesda System과 같은 용어를 사용하기로 결정하였다. 새로운 용어로 변경되는 기간 동안 임상가의 요청에 의해 이전에 사용하였던 3단계 분류법을 주 진단명 외에 추가로 표시하는 것이 가능하다. 예를 들어, 이전에 “자궁경부 상피내종양 II”로 진단되었던 조직은 이제 “고등급편평내피세포” 또는 “고등급편평내피세포(자궁경부 상피내종양 II)”로 진단될 것이다.

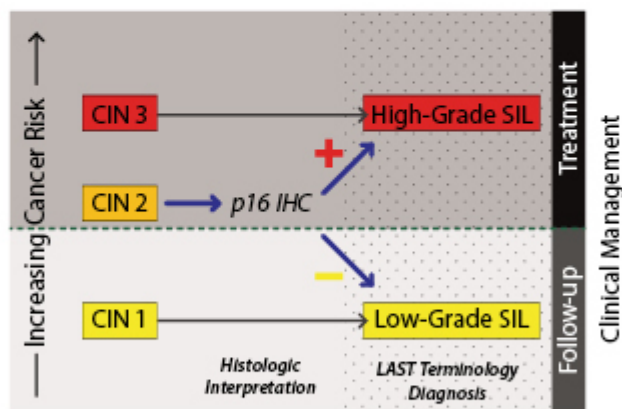


그림 2. p16을 이용한 변경된 자궁경부 상피내종양의 진단<sup>2</sup>

정리해 보면, The College of American Pathologists 와 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology가 참여한 LAST project는 모든 외성기에 관한 인유두종 바이러스에 의한 편평상피내병변에 관한 새로운 조직병리학적 용어를 사용할 것을 권장하였다. 이전에 사용하였던 "CIN" 대신에 저등급편평상피내병변 또는 고등급편평상피내병변의 2단계 명명법 사용을 권장하였다. 이전의 자궁경부 상피내종양 II 는 자궁경부 상피내종양 I 과 III이 혼합되어 있어 병리학적으로 명확한 진단을 내리기 어렵고, 또한 독립적인 임상적 의미를 가지고 있지 않다. LAST project는 이러한 불확실성을 해소하기 위해 특정 면역 조직 화학 염색(p16)을 이용하여 이전 진단의 자궁경부 상피내종양 II 에서 p16 염색이 양성이면 HSIL, 음성이면 LSIL로 진단 용어를 변경하였다. 여성의 저등급편평상피내병변은 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Guidelines에 따라 경과 관찰 해야 한다. 고등급편평상피내병변은 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Guidelines에 따라서 절제 또는 소작술을 시행해야 한다. 따라서, 이러한 LAST project의 변경된 분류법은 임상에게 세포 검사와의 동일한 용어를 사용함으로써 혼란을 가중시키는 것이 아니라 치료의 방침까지도 결정해 주는 매우 유용한 분류법이라 할 수 있다.

### 참고문헌

1. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol.* 2012; 120(6):1465-71.
2. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(3):205-42.
3. 대한산부인과학회 제5판 부인과학 Chapter 15. 자궁경부 상피내종양 376-378

## 자궁경부암 조기진단법: Pap-HPV 역할의 역전



이 재 관  
고려의대 고대구로병원

“

아직도 우리나라는 외국에 비해 높은 자궁경부암 발생률을 보여 자궁경부암 발병과 관련된 한국인의 환경 및 숙주요인에 관한 좀 더 많은 연구가 필요하며 국가적으로 인유두종 바이러스 감염에 대한 적극적인 홍보와 인유두종 바이러스 검사의 철저한 정도 관리가 병행되어야 할 것이다.

”

### | 서론

자궁경부암은 다른 장기의 암과는 달리 성행위가 그 원인이 된다는 점과 전암 단계를 거쳐서 침윤암으로 진행된다는 점, 전암 단계가 7-20년 정도로 비교적 길어서 이 기간에 조기진단이 가능하다는 점, 다른 장기와 달리 이 부위에 대한 진찰이 용이하다는 점 등이 환자 및 의사들의 이해와 노력, 관계기관의 지원 구체화에 따라 수년 내에 팔목할 만하게 이 질환의 발생률이 감소될 수 있음을 암시한다.

자궁경부암의 병인론이 거의 밝혀져 있고, 진단법이 충분히 개발되고 있으며 치료에 관한 새로운 시도도 시행되고 있으므로 팔목할만한 효과가 있으리라고 기대되나 한국에서 자궁경부암은 여성암 중 22.3%를 차지하고 매년 4,000여 명의 새로운 자궁경부암 환자가 발생하고 있다. 수십 년간 자궁경부 세포검사를 통해 자궁경부암의 발생을 줄이려는 노력에도 불구하고 우리나라에서 매년 1,000여 명의 환자가 자궁경부암으로 사망하고 있어 많은 학자들은 자궁경부 세포검사의 높은 위음성율과 낮은 민감도, 세포병리 검사실의 정

도 관리 부족을 지적하면서 새로운 선별검사방법에 대한 필요성을 제기하였다.

### | 세포검사에 기초한 자궁경부암 선별검사의 한계

1943년 Dr. Papanicolaou가 소위 Pap smear system을 제시하고 난 후 자궁경부 세포검사는 자궁경부암의 선별검사로서의 역할을 수행하면서 자궁경부암으로 인한 사망률 및 유병률 감소에 많은 공헌을 하여왔다. 미국은 50년간 세포검사에 기초한 자궁경부암 선별검사를 충분히 활용하여 60% 이상의 자궁경부암 발생률을 감소시킬 수 있었고, 자궁경부암을 여성암 중 발생률 순위 1위에서 7위로, 발생률을 100,000명당 9명으로 감소시킬 수 있었다. 그러나 집단 검진 체계가 잘 유지되고 자궁경부 세포검사의 권고안이 잘 준수되고 있는 국가에서도 자궁경부 세포검사의 높은 위음성율로 인하여 집단검진의 실시에도 불구하고 침윤성 자궁경부암은 계속 발생되고 있어 세포검사에 기초한 자궁경부암 선별검사의 진단적 오류가 사회적,

법적 문제로 대두되고 있는 실정이다.

Cuzick 등은 세포검사에 기초한 선별검사가 자궁경부암 퇴치에 실패한 원인으로 환자군들이 선별검사를 시행하지 않는 점, 세포검사 자체의 기술적 한계와 채취 오류를 지적하면서 자궁경부 고등급 병변 진단에 자궁경부 세포검사는 40-80%의 민감도를 보인다고 하였다. 서 등은 1,023명의 환자를 대상으로 시행한 자궁경부 세포검사서 71%의 민감도와 89%의 특이도, 29%의 높은 위음성률을 보고하였으며 김 등은 249명의 자궁경부암 환자의 병력을 조사한 결과 40%의 환자가 과거 세포검사를 시행한 경험이 없었으며 3년 이내 세포검사를 시행한 환자 중 72%가 정상 세포검사로 보고되어 자궁경부 세포검사의 높은 위음성률과 낮은 민감도, 세포병리 검사실의 정도 관리 부족을 지적하면서 새로운 선별검사방법에 대한 필요성을 제기하였다.

## 자궁암 선별검사로서의 인유두종 바이러스 검사법

지속적인 인유두종 바이러스 감염이 자궁경부 고등급 병변과 자궁경부암의 원인임이 알려지면서 자궁경부 세포검사와 함께 인유두종 바이러스 검사의 선별검사

로서의 임상적 효용성에 대한 관심이 증대되었다. 고위험군 인유두종 바이러스 검사는 자궁경부 세포검사에 기초한 자궁경부암 일차 선별검사의 효율을 증대시키고 자궁경부 세포검사서 비정상적으로 판정된 환자의 치료 지침을 마련하며 고등급 병변으로 진단된 환자의 치료 후 관리에 도움이 되는 것으로 알려져 있다. Cuzick 등은 기존의 세포검사에 인유두종 바이러스 검사를 병용한 경우 고등급 병변의 민감도를 30% 향상시켜 100%의 민감도를 보인다고 하였으며 Lorincz 등은 1,000명 이상을 대상군으로 한 8개의 임상연구를 분석한 결과 인유두종 바이러스 검사가 자궁경부 세포검사에 비해 높은 민감도를 보였으며 두 가지 검사를 병용한 경우 8개 임상연구 중 7개 연구에서 95% 이상의 민감도를 보였고 3개의 연구에서는 100%의 민감도를 보였다고 하였다.

이 등은 593명의 환자를 대상으로 자궁경부 고등급 병변 진단에 인유두종 바이러스 검사의 효용성을 확인한 결과 CIN 2 이상의 병변 진단에 인유두종 바이러스 검사가 세포검사에 비해 유의하게 높은 민감도를 보였으며(92.4%, 76.3%) 인유두종 바이러스 및 세포검사를 병용하였을 때 97.8%의 높은 민감도를 보였다고 하였다.

표 1. Screening utility of HPV-DNA test, cytology, and their combination

Tests		Confirmed by Biopsy		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
		CIN 1	CIN 2				
HPV DNA test	Positive	188	183	92.4*	52.4	49.3	93.2
	Negative	207	15*				
Cytology	Abnormal	135	151	76.3*	65.8	52.8	84.7
	Normal	260	47*				
Combined tests	Abnormal and/or positive	250	194	97.8	36.7	43.6	97.3
	Normal and negative	145	4				

\* P, .001.

PPV; Positive predictive value, NPV; Negative predictive value

## 외국에서의 전향연구: 인유두종 바이러스 병행 선별검사

2003년 미국 식품의약국(FDA)에서는 30세 이상의 여성에서 세포검사에 부가적인 선별검사로 환자관리상 인유두종 바이러스 검사의 유무를 확인하는 목적으로 Hybrid capture(HC) 2 HPV DNA 검사를 승인하였으며 미국 부인종양학회(ACS)와 미국 산부인과학회(ACOG)에서도 HC2 HPV DNA 검사를 선별검사로 사용할 것을 진료지침에 추가하여 사용의 영역을 넓혀가고 있는 실정이다.

현재 선별검사로써 세포검사와 인유두종 바이러스 검사 병행 검사에 대한 무작위 전향연구(RCT, randomized controlled trial)가 진행되고 있는데 영국에서 HART(HPV in Addition to Routine Testing), ARTISTICS(A Randomized Trial in Screening to Improve Cytology)가 진행 중이며 캐나다에서 CCaST(Canadian Cervical Cancer Screening Study)가 네덜란드에서 POBASCAM(Population Based Screening Study Amsterdam)이 진행 중에 있어 자궁경부암 선별검사에서의 인유두종 바이러스 검사법의 유용성과 비용대비 효과에 대한 연구결과들이 자궁경부암 선별검사 관리체계에 유용한 정보를 제공할 것으로 보인다.

### 요약

고위험 인유두종 바이러스가 자궁경부암 발병의 원인이라는 사실이 알려지면서 고위험 인유두종 바이러스 검사의 영역은 점차 넓어지고 있으며 분자 유전학의 발달로 발암기전에 중요한 바이러스 인자에 대한 많은 연구가 이루어져 고위험 인유두종 바이러스 검사의 중요성이 높아지고 있다. 수년 전 자궁경부 세포검사에서 비정형 세포검사 결과의 관리 지침으로 사용되던 인유두종 바이러스 검사가 고등급 병변의 환자 관리 및 자궁경부암 일차 선별검사의 보조검사로 사용되고 있으며 현재 자궁경부암의 단독 선별검사로써 유용성에 관한 전향 연구가 각국에서 진행 중에 있어 연구

의 결과가 기대된다.

아직도 우리나라는 외국에 비해 높은 자궁경부암 발생률을 보여 자궁경부암 발병과 관련된 한국인의 환경 및 숙주요인에 관한 좀 더 많은 연구가 필요하며 국가적으로 인유두종 바이러스 감염에 대한 적극적인 홍보와 인유두종 바이러스 검사의 철저한 정도 관리가 병행되어야 할 것이다. 학회 차원에서는 자궁경부암 검진의 단독 선별검사로 인유두종 바이러스 검사의 유용성에 대한 전향연구가 필요하며 이를 기초로 한국 실정에 맞는 인유두종 바이러스 검진의 권고안과 상피내암 진료 권고안 마련이 필요할 것으로 생각된다.

### 참고문헌

1. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, March 1995). *Obstet Gynecol.* 2003;102(2):417-27.
2. Cuzick J. Screening for cancer: future potential. *Eur J Cancer.* 1999;35:1925-1932.
3. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systemic review of the role of human papillomavirus (HPV) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions. *Br J Cancer.* 2000;83:561-85.
4. Kim JW, Kang SB, Seo DK, Choi SH, Lee CM, Kim YB, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. Cytologic Screening History of 249 Patients with Cervical Cancer. *J of Korean Cancer Assoc* 1998;30(6):1198-1206.
5. Lee KJ, Lee JK, Saw HS. Can human papillomavirus DNA testing substitute for cytology in the detection of high-grade cervical lesions? *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(3):298-302.
6. Lorincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:959-968.
7. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ; American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003;53(1):27-43.

# HA 인텐시파이어

피부 속 잠자고 있는  
히알루론산을 깨우는 입체볼륨세럼

피부 속 볼륨  
23% 증가

- | 매일매일 어려워지는 탱탱함
- | 입체적으로 차오르는 탄탄함
- | 매끄럽게 정돈되는 피부결



주름개선  
기능성세럼



The Original Cervical Camera

# 세계 최초 무선 자궁경부 확대촬영장비

써비코그래피는 자궁경부에 최적화 된 촬영장비, 엄격한 정도관리, 검진 시스템이 중요합니다



## 무선 자궁경부 확대촬영장비

1. WiFi 시스템을 통한 무선 영상 전송 방식
2. 휴대할 수 있어 진료실, 수술실, 회진 시 이동 촬영 가능
3. 검사과정을 환자용모니터를 통해 실시간으로 보여줌으로써 환자의 이해도를 높임
4. 공인된 기술력 - FDA, CE, ISO13485, KFDA 승인
5. 케이블 설치 필요없음
6. 써비코그래피 단독검사시 정확도 : **94.3%**  
써비코그래피 세포검사 병합시 정확도 : **98.1%**



ONCOLOGY REPORTS 29: 1645- 1651, 2013





## 질확대경(Colposcopy) 검사 요령: 자궁경부 비정상 세포 소견에 대한 첫단계 스텝

남 계 현  
순천향의대 부천병원

“

선별검사인 자궁경부암 세포검사에서 비정상 소견이 발견된 경우, 질확대경 검사가 첫 번째 기본 검사이다.

질확대경 검사 시 초산 반응은 고등급 병변에서 빨리 일어나고, 저등급 병변에서 늦게 일어난다. 정확한 평가를 위해서는 초산 도포 후 충분히(적어도 1분 이상) 기다리고, 상황에 따라 초산을 추가 도포한다.

질확대경 검사 시 저등급 및 고등급 병변이 같이 있을 수 있으므로, 병변 정도(severity)는 뚜렷하게 보이는 한 곳의 평가보다 병변의 경계, 색조, 혈관 양상을 점수로 합산하여 가장 나쁜 부위를 찾아 생검한다.

”

### |역사

자궁경부암을 초기에 발견하려는 노력은 질확대경 역사와 일치한다. 암이 시작되는 초기에 자궁경부를 확대하여 보면, 다른 소견이 있을 것 이라는 아이디어로 자궁경부를 확대하여 보기 시작 한 것이 질확대경의 역사다. 세포진 검사(pap smear)보다 약 20년 빠른 시기였다. 1924년 12월 독일 본대학 Hans Hinselmann이 질확대경이란 기계를 만들고, 자궁경부를 양안으로 확대하여 보기 시작하였다. 비둘기 알(약 4cm) 크기 정도가 초기암으로 여겨지던 시절이었다. 1928년 비엔나 부인과 의사 Walter Schiller가 전암 단계 혹은 암의 상피 세포는 당원(Glycogen)을 함

유하지 않는다는 것을 알고, 초기암을 잡아내기 위해 자궁경부에 루골 용액을 발라서 보기 시작하였다. Hinselmann은 초산을 도포하였을 때 일정한 형태가 나타나는 것을 발견하고, 1938년부터 초산 검사를 기본 검사로 사용하기 시작하였다.

질세포진 검사 초기에는 모든 비정상 세포 소견에 대하여 자궁경부 원추절제를 시행하였다. 그러나 적지 않은 예에서 병변을 발견하지 못하였고, 과잉 시술이 많았다. 이즈음 비정상 세포 소견에 대하여 질확대경 검사를 통해 병변을 발견하고, 생검한 결과가 원추절제 조직 검사 결과와 일치한다는 논문이 발표되었다. 1970년대 말에는 요즈음 일반적으로 시행하는 비정상 세포 검사에 대하여 진단적 원추절제술이나 무작위 생

검(random biopsy) 대신에 질확대경 검사를 통한 생검을 우선하고, 병의 정도에 따라 처치하는 것으로 바뀌었다. 최근에는 비정상 세포 소견 중 경미한 경우에는 질확대경 검사를 즉시 하는 대신 인유두종 바이러스 검사를 통해 병변이 확실히 있을 것으로 추정되는 예에서만 질확대경 검사를 권유하는 프로토콜로 바뀌게 되었다.

## | 검사 순서

질확대경 검사 순서는 우선 저배율로(배율이 고정된 경우는 최저배율 7배부터) 경부를 관찰한다. 대개 15배 이상의 검사는 필요로 하지 않는다. 검사 전 인유두종 바이러스, 박테리아 등 필요한 검체를 미리 채취한다. 경부 세포 검사가 비정상적이어서, 질확대경 검사를 하는 경우, 반복 세포 검사(repeated pap smear)는 임상적으로 도움을 주지 않기 때문에 추천하지 않는다. 만약 해야 할 경우라면 초산 도포 전 시행한다. 우선 시야에 방해가 되는 혈액이나 냉, 점액 등을 제거하고, 생리식염수(normal saline)를 도포하여 백반(leukoplakia, 초산 도포 전 보이는 하얀 구조물)과 혈관 구조를 관찰한다. 초산 도포 후, 혈관 구조를 다시 보려면 적어도 5분을 기다려야 한다. 초산을 도포하면 혈관 수축으로 작은 혈관은 보이지 않게 되고, 또한 초산백색 상피로 혈관이 가려진다. 혈관을 더욱 선명하게 보려면, 녹색 필터(green filter)를 사용하면 좋다. 다음에 3-5% 초산을 도포하는데, 거즈에 묻혀 사용하는 것은 경부 상피에 상처를 줄 수 있으므로 추천되지 않고, 목화볼(cotton ball)이나 스프레이를 추천한다. 초산은 휘발성이 있어서, 일정 농도가 유지되도록 자주 만들어 사용하거나, 미리 작은 용기에 만들어 놓고, 사용 시마다 하나씩 꺼내 쓰는 것이 좋다. 경험이 적은 초보자가 많이 하는 실수는 초산을 적게 도포하고, 오래 기다리지 않는 데 있다. 초산 반응은 일시적인 것이므로 반응을 유지하기 위하여는 반복 도포를 해야 한다. 정상적으로 원주상피(columnar epithelium)는 초산 도포 후 하얗게 변했다가(blanch) 다시 붉게 돌아온다. 이런 효과가 빠르게 일어나는데, 붉게 돌아오면 다시 도포한다. 상피세포는 무색으로 투명 유리창과 같아서 눈으로

보이는 자궁경부 분홍색은 상피세포 색깔이 아니라



그림 1. 외경부 대부분이 원주 상피로 덮혀있고, 아직 편평화생이 일어나지 않은 외번증(eversion or ectropion) 소견으로, 육안소견만으로 미란으로 치료해서는 안된다.

상피층 밑의 실질 혈관구조(stromal vessel architecture)가 적색이기 때문이다(그림 1).

3-5% 초산을 바르게 되면, 세포 내 수분이 세포 밖으로 빠져 나가면서 핵단백질이나 사이토케라틴(cytokeratins)이 가역적으로 농축되면서 하얀색을 띄게 된다. 상피 세포층의 이형성(dysplasia) 정도에 따라 백색상피의 강도나 색조가 달라지게 된다. 저등급 병변(low-grade CIN)일수록, 백색 색조가 약하고 늦게 반응이 일어나며, 빨리 사라진다. 고등급 병변은 병변이 빨리 생기고, 오랫동안 지속된다. 초산 백색 상피(Acetowhite epithelium)는 모두 비정상적인 소견이 아니고, 정상에서 암까지 다양한 조직 양상에서 일어날 수 있다는 것을 알아야 한다. 젊은 여성일수록 왕성하게 화생(metaplasia)이 일어나므로 이때 일어나는 미성숙 편평화생(immature metaplasia) 부위의 초산 백색상피는 저등급 병변과 감별이 어렵다. 넓게 대칭적으로 자궁경부 주위에 원으로 초산백색상피가 보이면, 정상 소견의 미성숙 편평화생일 가능성이 크다.

## | 생검 부위 위치 선정

비정상 세포 검사 결과로 질확대경 검사를 시행하여 병변이 있으면, 병변의 크기, 위치, 경계모양, 표면 양상, 초산 반응 속도, 초산백색 반응 색조, 혈관구조 양상 등을 평가하여 넓은 병변 중 가장 나쁜 부위(most severe area)를 선정해야 한다. 각각 평가항목에 점수를 부여하여 합산하는 방법이 다양하게 있는데, 가장

표 1. Reid Colposcopic Index

Colposcopic sign	Zero Points	One Points	Two Points
Margin	Condylomatous or micropillary contour Indistinct borders Flocculated or feathered margins Jagged, angular lesions Satellite lesions, acetowhite lesions outside the transformation zone	Regular lesions with smooth, straight outlines Sharp peripheral margins	Rolled, peeling edges Internal borders between lesions of different severity
Color	Shiny, snow white Transient, indistinct acetowhite, semitransparent	Shiny, off-white Intermediate white	Dull, oyster grey Persistent, dense acetowhite
Vessels	Fine punctation or fine mosaic Uniform, fine-caliber, nondilated capillary loops	Absence of surface vessels following acetic acid application	Coarse punctation or coarse mosaic Individual vessels dilated Wide intercapillary distance
Iodine staining	Positive iodine uptake, producing a mahogany brown color Negative iodine uptake (mustard yellow) of a lesion recognized as low grade by above criteria( $\leq 2/6$ )	Partial iodine uptake Variegated, tortoise-shell appearance	Negative iodine uptake (mustard yellow) of a lesion considered high grade by above criteria ( $\geq 3/6$ )
<b>Total RCI score</b>	0-2=Normal or CIN 1	3-5=CIN 1 or CIN 2	6-8=CIN 2 or CIN 3

많이 쓰이는 방법이 Reid Colposcopic Index (RCI)이다(표 1).<sup>1</sup> 경계(Margin), 색깔(Color), 혈관(Vessels) 및 루골반응(Iodine) 각각에 0, 1, 2점을 주고, 합산하여 0-8점으로 병변과 조직진단을 예측하게 된다. 병변이 넓은 경우 이를 이용하면, 가장 나쁜 곳을 선정하여 생검 할 수 있다. 질확대경 검사에서 뚜렷하게 보이는 부분이 가장 나쁜 부분이 아닐 수 있기 때문에 점수화 하여 생검을 하는 습관이 좋다. 조직 검사 정확도를 높이기 위해서는 생검 갯수를 많이 하는 것이 좋다. 초산백색상피 위에 혈관이 없는 경우는 대개 점수가 1로 CIN 1 혹은 CIN 2를 나타낸다. 혈관이 있더라도 미세하게 점적(punctuation)이 있거나 모자이크(mosaic)이 있으면 저등급 병변이거나 미성숙 화생일 수 있다. 내부 경계(internal margin)가 있으면 바깥 부분이 대개 저등급 병변이고, 경관 쪽에 위치하는 부분이 고등급 병변이다. 초산 백색반응이 1분 넘어 일어 날 수가 있으므로 충분히 기다려야 한다. 고등급 병변은 초산을 바르자마자 나타나기도 하지만, 저등급 병변일수록 오래 인내를 가지고 기다려야 한다. 진행된 경부암의 경우는 표면이 불규칙하고, 자라나는 종양에 따라 경부가 비대칭 소견을 보인다. 혈액 공급이 끊긴 부분은 괴



그림 2. 초산백색 색조가 기저가 보이는 투과성 붉은색이고, 경계가 지도 모양과 비슷한 저등급 소견



그림 3. 51세, 세포 검사, HSIL, HPV HC2: 1,536.69, Type 16, 조직 검사: squamous carcinoma in situ 경계가 평평하고, 초산백색 색조가 진하며, 혈관이 없는 병변이다.



그림 4. 43세, HPV HC2: 2708.13 양성, 조직 검사, squamous cell carcinoma, non-keratinizing type, SCC antigen: 6.9

사나 궤양을 일으킨다. 굵기가 다른 비정형혈관이 보이기도 한다(그림 2, 3, 4).

질확대경의 정확도는 고등급 병변(high-grade lesion)에서는 민감도가 비교적 높지만 저등급 병변(low-grade lesion)에서는 훨씬 떨어진다. 질확대경 정확도가 의심을 받기 시작한 것은 다음 두 가지에 기인한다. 원래는 질확대경 검사에서 가장 나쁘게 생각되는 부위를 한군데 조직검사하여 진단을 하였다. 그러나, 병이 없어 보이는 부분에서의 무작위 생검에서 고등급 병변이 13-37% 발견되었다.<sup>2-4</sup> 또한 생검 숫자가 많을수록 진단 정확도가 높아진다는 연구 결과가 발표되었다.<sup>5</sup> 가장 나쁘게 보이는 병변에서의 한군데 생검을 하는 것은 약 1/3에서 전암 소견을 놓칠 수 있다. 생검 숫자를 하나에서 두 개로, 두 개에서 세 개로 생검 숫자를 늘리면, 의미있게 병을 추가로 발견할 수 있다. 따라서 초산백색 부분, 화생지역 및 그 이상 부분을 모두 생검하기를 권하고, 적어도 두 군데 이상 네 군데까지 생검하기를 권한다. 질확대경이 없어서 검사를 할 수 없는 경우는 텔레서비코그래피 같은 저렴한 장비를 통해 생검 부위를 확인할 수 있다.

폐경 이후 여성에서는 상피위축으로 초산 반응이 뚜렷하지 않기 때문에 생검 시 과소평가 될 수 있다. 또한 이미 한번 치료를 받은 경우에는 병변이 작기 때문에 조직진단에 어려움을 더해준다.

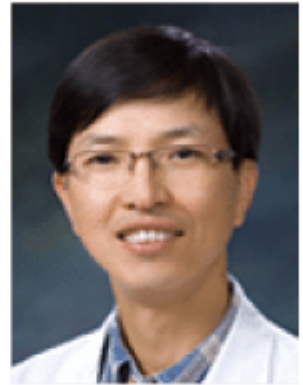
## | 맺는말

최근 질확대경 검사의 현실은 자궁경부암과 전암 단계가 급격히 줄면서 전공의 교육적인 측면에서 자궁경부암의 질확대경 소견을 접할 기회가 많이 감소했다는 사실이다. 또한, 2007년 8월 한국에 자궁경부암 예방접종이 도입되면서, 자궁경부 전암 단계(preinvasive disease)도 줄기 시작했다. 외국 사례를 보면, HPV 백신 도입 5년 뒤 주사를 맞은 12-26세 여성에서 저등급 병변은 34%, 고등급 병변은 47% 감소하였고, 비슷한 결과를 다른 나라에서도 보고하였다.<sup>6</sup> 더불어 자궁경부암의 주원인인 HPV type 16은 병변이 타 인유두종 바이러스 병변에 비해, 뚜렷하고 넓은데,<sup>7</sup> 백신도입으로 HPV 16과 관련된 병변이 줄면서 전암 병변이 더 작아지고, 덜 분명해지면서 미래에는 질확대경 검사가 더욱 어려워질 것으로 예상된다.

### 참고문헌

1. Reid R, Scanzl P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 611-618.
2. Nam K, Chung S, Kwak J, et al. Random biopsy after colposcopy-directed biopsy improves the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *Journal of lower genital tract disease* 2010; 14: 346-351.
3. Huh WK, Siderl M, Stoler M, et al. Relevance of random biopsy at the transformation zone when colposcopy is negative. *Obstetrics & Gynecology* 2014; 124: 670-678.
4. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 430-434.
5. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 264-272.
6. Brotherton JM, Malloy M, Budd AC, et al. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: Observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Research* 2015; 1: 59-73.
7. Nam K, Kwak J, Kim J, Jeon S. Human Papillomavirus Type 16 Causes Larger Colposcopic Lesions Than Other HPV Types in Patients With Grade 3 Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2013; 17: 1-5.

## 자궁경부암 예방백신의 최신지견



성 석 주  
차의과학대 강남차병원

“

인유두종 바이러스(HPV) 감염은 비교적 흔하고 여러가지 생식기 암의 원인이 된다. 예방 백신이 효과적으로 HPV 감염을 예방할 수 있으며, 2가 백신과 4가 백신에 이어서 최근에는 9가 백신이 출시되어 여러가지 HPV type에 대한 예방이 가능할 것으로 생각된다.

”

인유두종 바이러스(HPV)는 100여 종 이상이 있고 그 중 40여 개 유형이 여성 생식기에 감염되며 이 중 15가지 유형이 고위험군 바이러스로 분류되며 거의 모든 자궁경부암과 많은 부분의 외음부암, 질암, 항문암의 원인이다.<sup>1</sup>

이 중 16형과 18형이 가장 널리 퍼진 두 가지 유형으로 자궁경부암의 약 70% 정도의 원인이 되며 그 외 31, 33, 45, 52, 58형을 포함하면 전체 자궁경부암의 약 90% 정도를 차지한다.<sup>2</sup>

또한 HPV 16, 18형은 외음부암의 약 40-50%, 질암의 약 70%를 유발한다.

한편 저위험군 HPV인 6형, 11형은 생식기 사마귀의 약 90%, 저등급 자궁경부 상피내종양의 약 10%, 재발성 호흡기 유두종증의 100%를 유발한다.

그동안 우리나라에서 2가 백신(Cervarix)과 4가 백신(Gardasil)이 접종되어 왔고 2016년부터 9가 백신(Gardasil 9)이 시판되고 있다.

대한부인종양학회에서는 2016년 2가 백신과 4가 백신에 대한 기존 권고안을 개정하여 version 3.0을 발표하였고 9가 백신에 대해서는 9가 자궁경부암 예방백신 FAQ (Frequently Asked Questions)를 발표하였다.

이에 본고에서는 개정된 자궁경부암 예방백신 권고안의 핵심 사항, 9가 자궁경부암 예방백신 FAQ 내용과 우리나라 식약처 허가사항을 알아보기로 하겠다.

### 1. 자궁경부암 예방백신 권고안의 핵심 질문<sup>3</sup>

- (1) 자궁경부암 예방백신 2회 접종이 효과가 있나?  
라는 질문에 2가 백신(9-14세 사이), 4가 백신(9-13세 사이) 모두 성인에서의 3회 접종과 동등한 효과가 있을 것으로 판단되어 2회 접종을 시행할 수 있고 최적 접종 연령은 국내 성행태 연구 및 면역원성 연구를 근거하여 11-12세로 권고하였다. 2016년 6월 20일부터 우리나라에서도 인유두종 바이러스 예방백신이 국가필수예방접종 사업에 포함되어 2016년도에는 2003년 1월 1일부터 2004년 12월 31일 출생한 여성 청소년에게 또 2017년도에는 2004년 1월 1일부터 2005년 12월 31일 출생한 여성 청소년에게 2가 또는 4가 백신을 6개월 간격으로 2회 무료접종하고 있다.

- (2) 자궁경부암 예방백신 3회 접종이 중년여성에서 효과 있나? 라는 질문에 2가 백신(27-45세), 4가 백신(26-45세) 모두 예방 효과가 있으며 개인별 위험도에 대한 임상적 판단과 접종 대상자의 상황을 고려하여 접종하라고 권고하였다.
- (3) 자궁경부암 예방백신 3회 접종 연령은?이라는 질문에 2가 백신은 9-25세, 4가 백신은 9-26세 여성이라고 권고하였다.  
우리나라 식약처 허가사항도 3회 접종의 대상연령은 이와 동일하다.
- (4) 자궁경부암은 안전한가?라는 질문에 2가 백신과 4가 백신 모두 경미한 부작용은 있지만 심각한 부작용은 없어 비교적 안전하다고 판단하지만 권고문구는 작성하지 않았고, 특수 상황으로 임신부에서는 접종을 권고하지 않으며, 수유부에서는 자궁경부암 예방백신을 접종할 수 있다고 하였고, 2회 접종 시의 안정성은 각 백신 3회 접종 시와 유의한 차이는 없다고 하였다.
- (5) 자궁경부암 예방백신 접종 시 백신에 포함되지 않은 유형에 대한 교차예방 효과가 있는가?에 대한 질문에 4가 백신의 접종 시 백신에 포함되지 않은 인유두종 바이러스 31형에 대한 교차예방 효과가 있다고 하였고 2가 백신의 접종 시 백신에 포함되지 않은 31, 33, 45형에 대한 교차 예방 효과가 있다고 하였다.

## 2. 9가 자궁경부암 예방백신의 FAQ<sup>4</sup>

- (1) 9가 자궁경부암 예방백신은 어느 질환에 효과가 있나요?라는 질문에 9가 자궁경부암 예방백신은 다음의 질환을 예방하는데 효과가 있다고 하였다.
  - 인유두종 바이러스 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 자궁경부암, 외음부암, 질암, 항문암
  - 인유두종 바이러스 6, 11형에 의한 생식기 사마귀(첨형콘딜로마)
  - 인유두종 바이러스 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45,

52 및 58형에 의한 지속적 감염 및 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방:

- 자궁경부 상피내선암(Adenocarcinoma in situ, AIS)
- 자궁경부 상피내종양(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 1기, 2기 및 3기
- 외음부 상피내종양(Vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) 2기 및 3기
- 질 상피내종양(Vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN) 2기 및 3기
- 항문 상피내종양(Anal intraepithelial neoplasia, AIN) 1기, 2기 및 3기

- (2) 9가 자궁경부암 예방백신의 접종 연령은 어떻게 되나요?라는 질문에 9가 자궁경부암 예방백신 임상시험 결과에 근거하여 9-26세 여성 및 9-15세 남성에게 접종할 수 있습니다라고 기술되어 있다. 하지만 식약처의 허가 사항에는 만 9-26세의 여성 및 남성에서 접종할 수 있게 되어 있다.
- (3) 9가 자궁경부암 예방백신의 접종 일정은 어떻게 되나요?라는 질문에 0, 2, 6개월 접종을 기본으로 하며, 2회 접종 스케줄에 대해서는 현재까지 발표된 연구 결과가 없습니다라고 기술되어 있지만, 그 이후에 발표된 연구 결과를 토대로 식약처 허가 사항은 남, 여 모두 만 9-14세에는 0, 6-12개월에 2회 접종이 가능한 것으로 되어 있다.
- (4) 9가 자궁경부암 예방백신은 중년여성(27-45세)에서 접종이 가능한가요?라는 질문에 아직 발표된 연구 결과가 없으며 개인별 위험도에 대한 임상적 판단과 접종 대상자의 상황을 고려하여 접종 여부를 결정하라고 기술되어 있다.
- (5) 9가 자궁경부암 예방백신은 안전한가요?라는 질문에 2가/4가 자궁경부암 예방백신이 여러 기관에서 안전하다고 확인되었으며, 9가 백신이 기존 4가 백신에 비해 유의한 차이가 없으므로 안전하다고 기술되어 있다.

(6) 다른 자궁경부암 예방백신(2가/4가)을 접종 중인 여성에게 자궁경부암 예방백신의 교차접종이 가능한가요?라는 질문에 이런 임상시험은 없다고 기술되어 있다.

(7) 이미 다른 자궁경부암 예방백신(2가/4가)을 접종 완료한 여성에게 9가 자궁경부암 예방백신을 추가로 접종할 수 있나요?라는 질문에 4가 예방백신을 접종 완료한 여성에게 1년이 경과한 이후 9가 예방

백신을 접종하는 것은 추가적인 자궁경부 병변을 예방할 수 있겠다고 기술되어 있다.

지금 현재 우리나라에서 시판되고 있는 인유두종 바이러스 예방백신의 식약처 허가 사항은 아래와 같다.

표 1. 자궁경부암 예방백신의 접종대상, 일정 및 효능, 효과<sup>5,6,7</sup>

		9가 백신	4가 백신	2가 백신
접종대상		만 9-26세 여성, 남성	만 9-26세 여성, 남성	9-25세 여성
3회 접종 일정(대상연령)		0, 2, 6개월 (만 9-26세)	0, 2, 6개월 (만 9-26세)	0, 1, 6개월 (9-25세)
2회 접종 일정(대상연령)		0, 6-12개월 (만 9-14세)	0, 6개월 (만 9-13세)	0, 6개월 (9-14세)
포함한 HPV Type		HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58형	HPV 6,11,16,18형	HPV 16,18형
효능·효과	여성	HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 다음의 예방 자궁경부암 / 외음부암 / 질암 / 항문암 HPV 6,11형에 의한 예방 생식기 사마귀 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 다음의 예방 지속적 감염 자궁경부 상피내선암 자궁경부 상피내종양 1기, 2기, 3기 외음부 상피내종양 2기, 3기 질 상피내종양 2기, 3기 항문 상피내종양 1기, 2기, 3기	HPV 16, 18형에 의한 다음의 예방 자궁경부암 / 외음부암 / 질암 / 항문암 HPV 6,11형에 의한 다음의 예방 생식기 사마귀 HPV 6,11,16,18형에 의한 다음의 예방 자궁경부 상피내선암 자궁경부 상피내종양 1기, 2기, 3기 외음부 상피내종양 2기, 3기 질 상피내종양 2기, 3기 항문 상피내종양 1기, 2기, 3기	HPV 16, 18형에 의한 다음의 예방 자궁경부암 일시적, 지속적 감염 유익성이 불확실한 비정형 편평세포 (ASC-US)를 포함하는 세포학적 이상 자궁경부 상피내종양 1기, 2기, 3기 외음부 상피내종양 2기, 3기 질 상피내종양 2기, 3기
	남성	HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 다음의 예방 항문암 HPV 6,11형에 의한 다음의 예방 생식기 사마귀 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 다음의 예방 항문 상피내종양 1기, 2기, 3기	HPV 16, 18형에 의한 다음의 예방 항문암 HPV 6,11형에 의한 다음의 예방 생식기 사마귀 HPV 6,11,16,18형에 의한 다음의 예방 항문 상피내종양 1기, 2기, 3기	

## 참고문헌

- Schiffman et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007;370:890-907.
- Konno R et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. Vaccine 2008;26 Suppl 12:M30-42.
- Min KJ, Kwon SH, Kim S, Kim HJ, Seong SJ, Song YJ, Shin JW, Lee KH, Lim MC, Chung HH, Ju W, Hong JH, Lee JW, Kim JW, Bae DS, Lee JK. Preventive vaccination against cervical cancer: Korean Society of Gynecologic Oncology Guideline. J Gynecol Oncol. 2016;27(3):e30.
- 부인암 예방 위원회. 9가 자궁경부암 예방백신 FAQ. Seoul: Korean Society of Gynecologic Oncology; 2016.
- 가다실 9 제품설명서([http://www.msd-korea.com/assets/pdf/products/GARDASIL\\_1.pdf](http://www.msd-korea.com/assets/pdf/products/GARDASIL_1.pdf) accessed on May 17, 2017)
- 가다실 제품설명서(<http://www.msd-korea.com/assets/pdf/products/GARDASIL.pdf> accessed on May 17, 2017)
- 서바릭스 제품설명서(<http://kr.gsk.com/media/534017/cervarix.pdf> accessed on May 17, 2017)



## 자궁경부 상피내종양의 치료

이성종  
가톨릭의대 성빈센트병원

“

자궁경부 상피내종양(Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN)의 치료에 대해서 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)의 권고안이 2006년 처음 발표된 이후 2012년도에 개정 권고안이 발표되었다.

”

### 1. 자궁경부 상피내종양 1기(CIN 1)의 치료 및 추적관찰

자궁경부 상피내종양 1기의 경우 치료 없이 2-5년 이내에 병변이 호전 될 수 있는 확률이 60-80% 되므로, 수술적 치료보다는 경과 관찰 등의 기대요법이 선택되어 진다. 단, 항암화학요법, 스테로이드, 면역저하자제 등의 치료를 받고 있는 환자과 같이 면역이 저하된 경우 냉동치료 또는 레이저 치료 등을 먼저 고려할 수 있다. 또한, 자궁경부의 CIN 1 상태가 2년 이상 지속될 경우에도 ablation 치료 방법이 고려될 수 있다.

자궁경부 조직검사가 CIN 1일 경우, 치료 및 추적 관찰에 영향을 주는 중요한 요소는, 자궁경부 세포 검사의 결과이다. 예를 들어, ASCUS, ASC\_H, LSIL 일 경우 6-12개월 간격으로 자궁경부 세포 검사(Pap test) 또는 인유두종 바이러스 검사(HPV DNA test)로 추적 관찰을 시행한다. 그러나 Pap test 결과가 HSIL, AGC-NOS (Atypical glandular cells-not otherwise specified)일 경우 진단목적의 조직 제거 또는 6개월 간격으로 Pap test 또는 질확대경 검사가 필요하다.

### 2. 자궁경부 상피내종양 2기(CIN 2), 3기(CIN 3)의 치료

자궁경부 상피내종양 2기를 진단받은 환자들의 약 20%에서 자궁경부 상피내암(Carcinoma in Situ)으로 병변이 진행된다. 또한 CIN 3기를 진단받은 환자의 약 10%에서 침윤성 자궁경부암으로 진행을 할 수 있다. 따라서 CIN 2-3기를 진단받은 환자는 기대요법보다는 수술적 치료가 선호되는데, 치료법 중에서는 원추절제술(LEEP)이 대표적이라 할 수 있다. CIN 2-3기 환자에서는 ablation 치료법은 고려되지 않는다. 원추절제술 후 수술 조직 변연 부위에서 CIN 2-3기 잔존 병변 조직이 보일 경우 Pap test 검사를 매 4-6개월 간격으로 시행할 수 있다. 이러한 경우에 질확대경 검사 단독으로 추적 관찰하는 방법은 아직 권고안에서 정립된 상태는 아니다. 질확대경 검사와 Pap test 검사를 병용하여 추적 관찰을 시행할 수 있다.

원추절제술 후 CIN 2-3기의 잔존 병변이 관찰될 경우 2차 원추절제술을 시행할 수 있다. 2차 원추절제술 시행이 어려운 경우에는 자궁적출술도 시행할 수 있다. 자궁적출술이 시행되기 전에 자궁내막경관에 침윤성



암의 존재 여부에 대해서 수술 전 점검이 필요하다.

### (1) 청소년기 여성의 자궁경부 상피내종양 2-3기 치료법

CIN 2-3기를 진단받은 청소년기의 여성에서는 질확대경 검사에서 병변의 추적 관찰이 가능할 경우 6개월 간격으로 24개월 동안 Pap test 또는 질확대경 검사로 정기 검사를 진행할 수 있다. 특히 CIN 2기일 경우 정기 검진이 치료적 방법보다 먼저 선호되어 질 수 있지만, 수술적 치료를 고려할 수도 있다. CIN 3기 이거나 질확대경 검사에서 병변을 충분히 관찰할 수 없을 경우 수술적 치료가 권고된다. 청소년기에서는 침윤성 자궁경부암 발병 가능성이 낮기는 하지만, 정기적인 검진이 요망된다. 2회 연속 Pap test에서 정상 또는 질확대경 검사에서 병변이 관찰되지 않을 경우에는, 다시 정상 환자에서와 같은 정기적인 Pap test 검사 방법으로 진행할 수 있다.

### (2) 임신한 여성의 자궁경부 상피내종양 2-3기 치료법

임신 중 CIN 2기 또는 CIN 3기가 발견된 경우, 자궁경부 병변 치료는 출산 후로 미룰 수 있다. 자궁경부 병변의 위험성은 임신에 의해 악화되지 않으며, CIN 1기 또는 정상 자궁경부로 자연 호전될 수 있는 확률이 30-45%이다. 따라서 임신 중에는 질확대경 검사로 자궁경부 병변에 대해 추적 관찰을 시행할 수 있다.

## 3. 자궁경부 선세포상피내암종 (Cervical Adenocarcinoma in situ, AIS)의 치료법

자궁경부 절제술 후 얻어진 조직 검사에서 AIS가 발견된 경우에는 자궁적출술이 우선적으로 권고되어 진다. Punch 생검 또는 Pap test에서 AIS 소견을 발견하였을 경우, 자궁경부 절제술을 시행한 후에 자궁적출술을 고려할 수 있다. AIS 병변이 다발성으로 존재할 수 있고, 병변이 연속적으로 존재하지 않고, "Skip-lesion"으로 존재할 수 있어 질확대경 검사로는 AIS

병변 범위에 대해서 충분한 관찰이 불가능하다. 따라서 진단적 자궁경부 절제술이 질확대경 검사에서 얻을 수 없는 자궁경부의 질환 상태를 평가하는 데에 유용한 방법이다. 또한, 자궁경부 절제술 조직 병변 부위에 잔존 병변이 없는 것으로 보고되어도, AIS 병변의 완전 제거를 의미하지는 못한다. 자궁경부 절제술 후 AIS 병변이 잔존할 확률은 약 10% 이하로 보고된다. 만일 수술 후 조직 검사에서 잔존 병변이 AIS 또는 CIN으로 나올 경우 2차 자궁경부 절제술이 필요하다. 추후에 임신을 고려할 경우에는 자궁경부 절제술만으로도 적절한 치료방법이 될 수 있다.

AIS에 대해 자궁경부 절제술을 시행 후 추적 검사는 Pap 검사, HPV DNA 검사, 질확대경 검사, 내자궁경부 조직 검사가 필요하다. AIS 진단을 받았지만 자궁적출술을 시행 받지 않은 환자들은 장기적인 정기 검진이 요망된다.

## 4. 치료방법

### (1) 원추절제술

자궁경부를 원추모양으로 절제하는 수술법으로 자궁경부 조직 상태를 파악할 수 있어 진단적 목적과 치료적 목적으로 시행되는 수술법이다. 자궁경부 상태가 HSIL 또는 AIS 소견을 보일 경우 원추절제술을 고려할 수 있다.

#### 수술적응증

- ① 질확대경으로 병변의 경계부위가 충분히 관찰이 되지 않을 경우
- ② SCJ가 질확대경에서 관찰되지 않을 경우
- ③ 자궁내경관 조직이 CIN 2기 또는 CIN 3기일 경우
- ④ 자궁경부 세포, 조직, 질확대경 소견이 일치하지 않을 경우
- ⑤ 자궁경부 세포, 조직, 질확대경 소견에서 침윤암이 의심될 경우
- ⑥ 침윤암을 충분히 배제할 수 없는 경우

## (2) 자궁적출술

자궁경부에서 CIN 병변이 재발될 경우 자궁적출술이 시행될 수 있다.

### 수술적응증

- ① 자궁경부 미세침윤암
- ② 원추절제술 후 자궁경부내경관에서 CIN 3 소견을 보인 경우
- ③ 추적 검사가 힘들 경우
- ④ 자궁근증, 자궁탈출증, 자궁내막증, 골반염 소견과 같은 다른 부인과 질환을 동반할 경우
- ⑤ 재발성 고등도 CIN 소견을 보이는 경우

## (3) 냉동요법(Cryotherapy)

자궁경부 세포내 수분을 결정화시켜서 세포를 파괴하는 치료 방법으로 자궁경관 협착 또는 출혈과 같은 합병증이 비교적 적은 것으로 알려져 있다. CIN 3기에서의 치료 효과는 낮아 주로 CIN 1-2기 치료에 사용이 된다.

### 치료적응증

- ① CIN 1기가 24개월 지속되거나, CIN 2기 소견 경우
- ② 병변이 작을 경우
- ③ 외자궁경부 병변만 존재할 경우
- ④ 내자궁경부 병변이 존재하지 않을 경우
- ⑤ 조직검사서 내자궁경관 선세포에 병변이 존재하지 않을 경우

### 참고문헌

1. Massad et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829-46.
2. Wright et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007;11:223-39.
3. Berek and Novak's Gynecology 15th Edition.

한채영 여/성/청/결/제

겉만 씻는 청결제가 아니다!

인사이드 뷰티케어 **질경이**

탄력, 보습, 브라이드닝 효과를 한번에!



- ☑ 피부과 테스트 완료
- ☑ 인체적용시험 완료(탄력, 보습, 브라이드닝 개선에 도움)
- ☑ 탈취테스트 완료


냄새케어

탄력

보습

브라이드닝

건조에 의한  
가려움 개선



건강한 아이가  
태어나길 바라는  
엄마의 마음으로  
신약을 개발하는

바이오리더스

여성의 건강을 위한 신약,  
그리고 생명을 위한 약속

- BLS-ILB-E710 [자궁경부전암치료제]
- BLS-PGA-C10 [자궁경부상피이형증 치료제]
- BLS-ILB-MD1 [근디스트로피 치료제]
- BLS-M101, M102 [면역항암제]
- BLS-M201 [대사질환 치료제]
- BLS-H101 [자가면역질환 치료제]

