

기관고유연구사업 최종보고서

(과제번호 : 1110320)

HPV 감염자의 지속감염, 자궁경부상피내종양으로의 이행에  
관련된 역학적, 유전학적 특성 연구: HPV 코호트 연구

Prospective study of human papillomavirus infection on  
progression of persistence of infection to cervical  
intraepithelial neoplasia: HPV Cohort study

과제책임자 : 김 미 경

국립암센터

1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구사업 최종보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.

HPV 감염자의 지속감염, 자궁경부상피내  
종양으로의 이행에 관련된 역학적, 유전학  
적 특성 연구: HPV 코호트 연구

국립암센터

# 제 출 문

## 국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “HPV 감염자의 지속감염, 자궁경부상피내종양으로의 이행에 관련된 역학적, 유전학적 특성 연구: HPV 코호트 연구” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2012. 11. 7.

국립암센터

과 제 책 임 자 : 김 미 경  
 연 구 원 : 박 상 윤  
 " : 김 주 영  
 " : 서 상 수  
 " : 강 석 범  
 " : 임 명 철  
 " : 황 중 하  
 " : 이 동 옥  
 " : 정 연 경  
 " : 이 찬 화  
 " : 김 정 선  
 " : 싯다르타  
 " : 이 빛 나  
 " : 오 혜 영  
 " : 박 진 아  
 " : 공 지 숙

## 목 차

요약문 (한글) .....	1
요약문 (영문) .....	3
1. 연구의 최종 목표 .....	5
2. 연구의 내용 및 결과 .....	6
3. 연구결과 고찰 및 결론 .....	46
4. 연구성과 및 목표달성도 .....	47
5. 연구결과의 활용계획 .....	49
6. 참고문헌 .....	51

## 그림 목차

Figure 1. 연구 수행 체계 .....	6
Figure 2. HPV 감염자 관리용 웹기반 시스템 구축 자료 .....	7
Figure 3. HPV 코호트 연구 체계 .....	9
Figure 4. HPV 코호트 연구시스템 과정 .....	10
Figure 5. HPV 감염자 코호트 웹기반 시스템 .....	12
Figure 6. 대상자 검체 채취 관리 과정 .....	13
Figure 7. 대상자 검체 보관 관리 시스템 .....	13
Figure 8. 웹 베이스 기반의 대상자 시교 바코드 관리 .....	13
Figure 9. 국립암센터 HPV 코호트 연구대상자 .....	17
Figure 10. 모집된 연구대상자 .....	18
Figure 11. A quantitative method, methylation single base extension .....	25
Figure 12. Microbiome 예비 분석 결과 I .....	26
Figure 13. Microbiome 예비 분석 결과 II .....	26

**표 목차**

Table 1. 연도별 HPV 감염자 수 현황 ..... 6

Table 2. HPV 코호트 연구 자료의 종류 ..... 10

Table 3. 각 데이터베이스의 종류 및 주요 변수 ..... 11

Table 4. 연도별 대상자 수 I ..... 15

Table 5. 연도별 대상자 수 II ..... 16

Table 6. 검진센터 2회 이상 방문횟수 ..... 17

Table 7. HPV 감염 1년 추적 조사 연구 대상자 ..... 21

Table 8. HPV 감염 2년 추적 조사 연구 대상자 ..... 22

Table 9. General characteristics of subject by HPV infection at baseline · 27

Table 10. General characteristics of subjects by PAP SMEAR at baseline · 29

Table 11.. General characteristics of subjects by CIN grade at baseline ..... 31

Table 12. General characteristics of HPV infection at 1 year follow-up ..... 33

Table 13. General characteristics of HPV infection at 2 year follow-up ..... 35

Table 14. Logistic regression analysis for HPV infection at baseline ..... 37

Table 15. Logistic regression analysis for 1 year follow-up of HPV infection · 38

Table 16. Logistic regression analysis for 2 year follow-up of HPV infection · 40

Table 17. Logistic regression analysis for PAP SMEAR at baseline ..... 42

Table 18. Logistic regression analysis for CIN grade at baseline ..... 44

**<요약문>**

연구분야(코드)	E-1	과제번호	1110320
과제명	HPV 감염자의 지속감염, 자궁경부상피내종양으로의 이행에 관련된 역학적, 유전학적 특성 연구: HPV 코호트 연구		
연구기간/연구비 (천원)	합계	2011년 01월 01일 ~ 2012년 12월 31일	160,000
	1차년도	2011년 01월 01일 ~ 2011년 12월 31일	80,000
	2차년도	2012년 01월 01일 ~ 2012년 12월 31일	80,000
	3차년도	년 월 일 ~ 년 월 일	
과제책임자	성명	김미경	
	소속	암역학연구과	
책임단어	국문	인유두종바이러스, 지속감염, 자궁경부상피내종양, 위험요인, 숙주요인, 유전적 감수성	
	영문	human papilloma virus, persistence, cervical intraepithelial neoplasia, risk factor, host factor, genetic susceptibility	
<p><b>◆ 연구목표</b></p> <p>&lt;최종목표&gt;</p> <p>1. HPV의 지속감염과 자궁경부상피내종양으로의 이행에 관련된 특성 연구</p> <p>(1) HPV 감염자 코호트 구축 및 추적관리</p> <p>(2) 숙주요인(Host factor), 환경요인 및 바이러스 요인 규명</p> <p>&lt;당해년도 목표&gt;</p> <p>1. HPV 지속감염과 자궁경부상피내종양으로의 이행에 관련된 특성 연구</p> <p>(1) 숙주요인(Host factor), 환경요인 및 바이러스 요인 규명</p> <p>(2) HPV 감염자 코호트 구축 및 추적관리</p>			
<p><b>◆ 연구내용 및 방법</b></p> <p>1. HPV 지속감염과 자궁경부상피내종양으로의 이행에 관련된 특성 연구</p> <p>(1) 숙주의 역학적 환경요인(생활습관) 요인: 인구학적 요인, 생식력, 흡연 및 음주력, 사회경제적 요인, 질병 과거력, 가족력 등 위험요인들의 로지스틱 분석을 통한 지속감염과 자궁경부상피내종양에 대한 위험도 분석</p> <p>(2) 바이러스 요인 연구: Hybrid Capture II를 이용하여 고위험군 인유두종 바이러스의 존재 유무와 viral load를 정량 측정하고 고위험군 인유두종 바이러스의 유형(genotyping) 분석</p> <p>2. HPV 감염자 코호트 구축 및 추적관리</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 대상자 국립암센터 검진센터에 건강검진을 위해 내원한 여성 검진자 중 HPV 검사를 시행하고 양성 소견을 보이는 사람 중에서 연구에 참여하기로 동의한 사람을 대상으로 선별함. 단 암으로 진단 받은 적이 있는 자는 제외함. 이들을 추적 관찰함</li> <li>▪ 대상자의 HPV type, viral load, 생활습관(인구학적 요인, 생식력, 흡연 및 음주력, 사회경제적 요인, 질병과거력, 가족력 등), 위험요인, 유전학적 요인 등을 조사 분석하고</li> </ul>			

## Project Summary

<b>Title of Project</b>	Prospective study of human papillomavirus infection on progression of persistence of infection to cervical intraepithelial neoplasia: HPV Cohort study
<b>Key Words</b>	human papilloma virus, persistence, cervical intraepithelial neoplasia, risk factor, host factor, genetic susceptibility
<b>Project Leader</b>	Kim Mi Kyung
<b>Project Goal</b>	
<b>&lt; Final Goal &gt;</b>	
1. Study of characteristics relevant to persistent infection of HPV and transition to cervical intraepithelial neoplasia	
(1) Building of HPV infectee cohort and management of HPV infectee follow-up	
(2) Identification of host factor, environmental factor and virus factor	
<b>&lt; Pertinent Goal &gt;</b>	
1. Study of characteristics relevant to persistent infection of HPV and transition to cervical intraepithelial neoplasia	
(1) Identification of host factor, environmental factor and virus factor	
(2) Building of HPV infectee cohort and management of HPV infectee follow-up	
<b>Contents and Methods</b>	
1. Study of characteristics relevant to persistent infection of HPV and transition to cervical intraepithelial neoplasia	
(1) Epidemiological factors (life style) of host: Risk analysis of persistent HPV infection and transition to cervical intraepithelial neoplasia using logistic analysis for risk factors such as demographic factor, fertile factor, smoking and drinking history, socioeconomic factor, disease history, family history and so on	
(2) Viral factors: checking of high risk-HPV types and quantitative measurement of viral load using Hybrid Capture II and genotyping analysis of high risk-HPV types	
2. Building of HPV infectee cohort and management of HPV infectee follow-up	
(1) Subjects: Among women visiting Center for Cancer Prevention and Detection, National Cancer Center for healthcare, collection of women having HPV test record, HPV infected result and written consent for participating in this study. Excluding of women diagnosed with cancer previously and Follow-up investigation of these women.	
(2) Investigation of HPV type, viral load, life style (demographic factor, fertile ability,	

database화 및 추적관리를 위한 체계 구축 ▪ 임상적 양상 및 임상경과 조사: 자궁경부상피내종양 진단 구축된 HPV 코호트를 추적관리하여 HPV 검사와 자궁경부 세포검사를 반복하고 자궁경부 확대경검사(colposcopy) 및 조준하 생검(directed biopsy)과 조직검사를 시행하여 HPV 감염으로부터 저등급 병변(LSIL) 또는 치료를 요하는 고등급 상피내 종양(CIN 2,3)으로 진행되는지를 추적 관찰함.		
<b>◆ 연구성과</b>		
1. 주요 결과		
▪ 국립암센터 검진센터에 건강검진을 위해 내원한 여성 검진자 중 연구에 참여하기로 동의한 사람(16,842 명)을 선별하여 대상자의 HPV type, viral load, 생활습관(인구학적 요인, 생식력, 연 및 음주력, 사회경제적 요인, 질병 과거력, 가족력 등), 위험요인, 유전학적 요인 등의 자료 수집 및 DB화 ▪ 고 위험군 HPV DNA viral load에 따라 대상자들의 인구학적 특성과 저등급병변군과 고등급병변군의 분포도를 알아보고, 각각의 조직검사 결과별로 중증도가 높아질수록 viral load값이 증가하는지의 상관관계를 분석함. 다단계 암화과정에서 각각의 단계에 관여하는 위험인자(역학적, 유전학적 인자)와의 관련성을 분석 ▪ HPV 코호트 구축을 위한 database 체계 설계 및 코호트 시스템 구축 ▪ Methylation 예비 분석: 특정 유전자 A에 대한 메틸레이션도가 정상군과 비교하였을 때, 고등급 CIN군, SCC군에서 유의적으로 더 높음, ▪ Microbiome 예비 분석: 자궁내 서식하는 박테리아 군집에 대한 서열 분석 결과, 시료 개수의 부족으로 인하여 정상군, HPV 감염군, CIN군, SCC군 간의 통계적인 유의한 차이는 없었으나, 후속 연구의 기반을 마련하는 계기가 되었음.		
2. 정성적/정량적 성과		
<b>구 분</b>	<b>건 수</b>	<b>비 고</b>
학술지 논문제출	4	1 HPV viral load and alcohol synergize to increase the risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 in HPV positive women:Korean HPV Cohort Study Cancer Causes Control (IF=2.877) 제출중 2 Obesity, physical activity, calorie intake and the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer PLOS ONE (IF=4.092) 제출중 3 Passive smoking facilitate the risk of CIN 1 in high risk HPV-positive women: Korean HPV Cohort Study Cancer Causes Control(IF=2.877) 제출중 4 Usefulness of Urine Mass Spectrometry to Identify Women infected with HPV 16 or Diagnosed with Higher Grades of Cervical Intraepithelial Neoplasia Disease Markers (IF=1.642) 제출중
	2	1 HPV 코호트(등록 및 추적관찰) DB 구축완료: 2001년부터 현재(2011년)까지 등록된 여성 검진자 자료를 체계화하여 DATABASE화 2 웹기반 코호트 시스템(생체자료 관리시스템 포함) 구축 완료
	<b>◆ 참여연구원 (최종연도 참여인원)</b>	
	<b>성 명</b>	김미경, 박상윤, 김주영, 서상수, 강석범, 임병철, 황종하, 이동욱, 정영경, 이찬화, 김정선, 싯다르타, 이빛나, 오혜영, 박진아, 공지숙

smoking history, drinking history, socioeconomic factor, disease history, family history and so on), risk factors, genetic factors of these subjects. Establishing of database containing these information and building of management system for follow-up

(3) Investigation of clinical history and progress: diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia

(4) Follow-up management of established HPV cohort: Follow-up investigation of diagnosis regression from HPV infection to Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) or High grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN II, III) using repeating of HPV test and PAP SMEAR test and using colposcopy and directed biopsy

**Research achievements**

1. Main Results

- (1) Collection of data such as HPV type, viral load, life style, risk factor, genetic factors of the study subjects and establishment of database containing these information
- (2) Investigation of demographic characteristics according to high-risk HPV DNA viral load and distribution for LSIL and HSIL
- (3) Identifying association between viral load and pathological grade and association with risk factors (epidemiological, genetic host factor and viral factor) involved in each step of carcinogenesis
- (4) Preliminary study of Methylation and Microbiome analysis
  - Higher methylation ratio of specific gene in CIN and SCC group, compared to Normal
  - Providing basal results of microbiome analysis for follow-up study
- (5) Designing database systems to build HPV cohort and establishment of cohort system

2. Qualitative/Quantitative achievement

Class	Case	Remarks
Publishing of articles	1	HPV viral load and alcohol synergize to increase the risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN)1 in HPV positive women:Korean HPV Cohort Study Cancer Causes Control (IF=2.877) Submitted
	2	Obesity, physical activity, calorie intake and the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer PLOS ONE (IF=4.092) Submitted
	3	Passive smoking facilitate the risk of CIN I in high risk HPV-positive women: Korean HPV Cohort Study Cancer Causes Control(IF=2.877) Submitted
	4	Usefulness of Urine Mass Spectrometry to Identify Women infected with HPV 16 or Diagnosed with Higher Grades of Cervical Intraepithelial Neoplasia Disease Markers(IF=1.642) Submitted
Others	1	Establishment of HPV cohort (enroll/follow-up) DB: Database for health examination data of women enrolled from 2001 to 2011
	2	Web-based cohort system (containing management for samples)

1. 연구의 최종목표

■ 연구목적

자궁경부암의 위험인자로 인유두종바이러스(HPV) 감염의 지속성(persistence)이 인정되고 있으며, 이로 인해 일련의 암화과정이 시작되고 이들 과정을 저해할 적절한 방어기전이 작동하지 않는다면 HPV 감염상태는 자궁내상피내종양으로 진행되고 나아가 침윤성 암으로 이행될 것임. 이 암화과정에는 HPV 이외의 다른 여러 가지 요인 즉, 숙주의 유전적, 환경적 요인과 바이러스가 가지는 요인들이 기여할 것으로 생각됨. 따라서 본 연구에서는 HPV 감염이 된 사람들을 전향적으로 관찰하여 상피내종양으로 이행에 영향을 주는 다른 중요한 위험요인(환경요인)과 개인의 유전적 감수성이 복잡한 상호 연관성을 통해 암화과정의 각 단계에서의 역할을 비교함으로써 암화과정에서 기여하는 요인을 규명하고자 함.

■ 최종목표

- (1) HPV의 지속감염과 자궁경부상피내종양으로의 이행에 관련된 특성 연구
  - 1) 숙주요인(Host factor), 환경요인 및 바이러스 요인 규명: 역학적 특성, 환경-바이러스상호작용
  - 2) HPV 감염자 코호트 구축 및 추적관리

■ 당해연도목표

- (1) HPV 지속감염과 자궁경부상피내종양으로의 이행에 관련된 특성 연구
  - 1) 숙주요인(Host factor), 환경요인 및 바이러스 요인 규명: 역학적 특성, 환경-바이러스상호작용
  - 2) HPV 감염자 코호트 구축 및 추적관리

■ 연구 사업의 목표과 범위

구 분	목 표	내용 및 범위
1차년도 (2011)	HPV 지속감염으로의 이행에 관련된 특성 연구	지속감염에 영향을 미치는 역학적 요인 및 예후 인자 분석
	HPV 감염자 코호트 구축	기존의 검진자코호트 중 HPV 코호트 자료 구축 및 코호트시스템 구축
2차년도 (2012)	HPV 지속감염과 자궁경부상피내종양으로의 이행에 관련된 특성 연구	1. 지속감염과 자궁경부상피내종양으로의 이행에 영향을 미치는 역학적 요인 및 예후 인자 분석 2. Methlation 분석 3. Microbiome 분석
	HPV 감염자 코호트 구축	HPV 감염자 및 병변 이행자의 HPV viral load, type 추적관찰

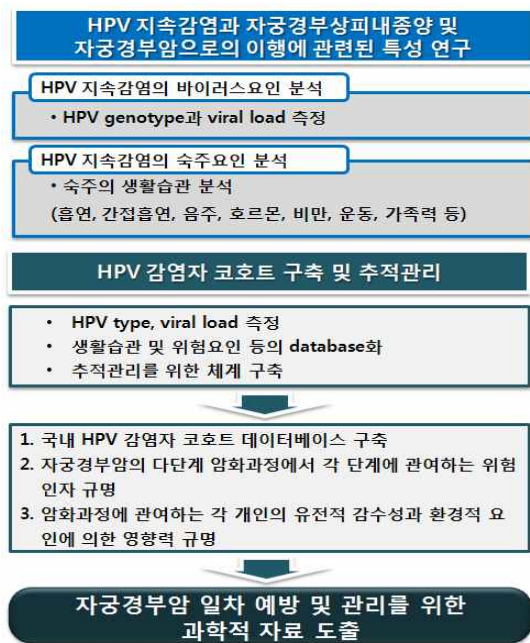


Figure 1. 연구 수행 체계

2. 연구의 내용 및 결과

■ 연구 방법

(1) HPV 감염자 코호트 구축 및 추적관리

1) 연구 대상자 (HPV 감염자)

Table 1. 연도별 HPV 감염자 수 현황

국립암센터 검진센터	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	총합
연도별 검진 여성인원	457	1531	1323	1509	1529	1478	2346	2289	2210	1700	470	16842명
연도별 HPV 검사명수	440	1510	1264	1396	1428	1411	2193	1956	1813	1462	401	15274명
연도별 HPV positive	81	252	166	232	322	312	390	385	349	397	116	3002건
2년이상 추적관찰건수*	3,682명											

\* 기준시점에 HPV검사 결과가 있고, 이 후 HPV 검사 결과가 1년 이상 있는 대상자수

- HPV 감염자 코호트 구축을 위한 선별대상은 국립암센터 검진센터에 자궁암 검진을 위해 내원하여 검사한 20세 이상의 여성으로, HPV 검사가 양성 소견을 보이는 사람 중에서 연구에 참여하기로 동의한 사람을 HPV 감염군으로 선별했음. 이들의 HPV 검사결과를 추적 관찰하여 HPV 지속감염군 (2년 이상 연속으로 양성이 확인된 군: *Persistence*)과 감염이 없어진 군 (*Clearance*)으로 나눔. 이들을 계속해서 추적 관찰하여 저등급 병변이 소멸 또는 인유두종 바이러스가 소멸되는지 여부 및 고등급 상피내종양 (CIN II, III) 으로 진행되는지 여부를 관찰함.
- 대상자 선정기준은 20세 이상인 여성이면서 성경험이 있는 여성이고 대상자의 진단병명이 CIN III 이하 이면서 추적관찰이 가능한 대상자임. 대상자 제외기준은 20세 미만이거나, 고령으로 조사에 응답할 수 없는 여성, 다른 암으로 진단받은 적이 있는 여성임.
- 이들 대상자는 내원 당시 설문지를 통해 자료 수집 완료 (인구학적 요인, 생식력, 흡연 및 음주력, 사회경제적 요인, 질병과거력, 가족력 및 기타 관련 요인 등).

2) HPV 감염자 코호트 웹기반 시스템

- HPV 감염자를 관리하기 위한 웹기반 시스템을 구축하여 추적 관찰을 용이하도록 하였으며, 이를 통해 연구 자료의 구축, 관리 및 이용이 가능하도록 했음.



Figure 2. HPV 감염자 관리용 웹기반 시스템 구축 자료

3) 자궁경부 세포검사

- HPV viral 부하량 (load) 측정  
Hybrid Capture II system (HC II; Digene Diagnostics, Gaithersburg, Maryland, US)을 이용하여 고위험군 인유두종 바이러스(16,18,31,33,35,45,51,52,56)의 존재유무를 확인하고

RLU(relative light unit)값을 측정하여 viral load의 반정량 측정,

▪ HPV 유형(genotyping) 분석

HPV DNA Seeplex kit (Seegene Co., Seoul, Korea)을 이용하여 14개 고위험군 인유두종 바이러스의 유형을 분석.

4) 임상 조사: 임상적 양상 및 임상경과 조사

- 구축된 HPV 감염자 코호트를 추적 관찰하여 2회 이상 HPV 검사에서 음성 결과를 보이는 경우 HPV 소실군, 세포검사 및 질확대경 검사에서 고등급 병변으로 진행이 1년간 관찰되지 않는 군을 HPV 지속 감염군, 관찰 기간중 질확대경 조준하 생검에서 정상 또는 저등급 병변(LSIL)에서 치료를 요하는 고등급 상피내 종양(CIN II, III)으로 진행한 군을 병변 진행군으로 분류하여 각 군에서의 바이러스 인자 및 숙주면역 및 환경요인을 측정 분석.

5) 상피내종양 진단

- 상피내종양이 발생하는지를 진단하기 위해 8개월에 한 번씩 산부인과 의사가 내진과 자궁경부 세포 검사를 시행. 자궁경부세포 검사나 육안 관찰에서 이상이 있을 경우, 질확대경 검사를 시행하고 CIN II, III 이상이 의심되는 경우 필요한 부위의 조직검사를 동시에 시행하여 확진.

6) Methylation and Microbiome 분석

- 시료에서 추출 및 정제된 genomic DNA을 상용화된 kit와 extension primers를 이용하여 single base extension 반응을 시킨 후, 확장된 시료는 ABI sequencer 에서 분석되어, Mh/Uh 비율을 계산함 (Mh, 메틸화된 cytosine에 대한 최고점; Uh 메틸화 되지 않은 cytosine)

- Microbiome 분석은 DNA pyrosequencing 을 이용하였고, 간단히 설명하면 비교적 박테리아, 세균 중에서 보존이 잘 되어 있는 16S rRNA 을 증폭한 후, DNA pyrosequencing을 통해 서열을 분석하여 서식하는 박테리아 종류를 알아내는 방법임. 보편적인 서열 분석 기술들과 비교했을 때, high-throughput 데이터를 만들어 내기 때문에 더 많은 정보와 더 깊은 범위를 포괄할 수 있어서 아직까지 뚜렷하게 밝혀내지 못한 미생물에 대한 서열분석 시 매우 유의한 방법임.

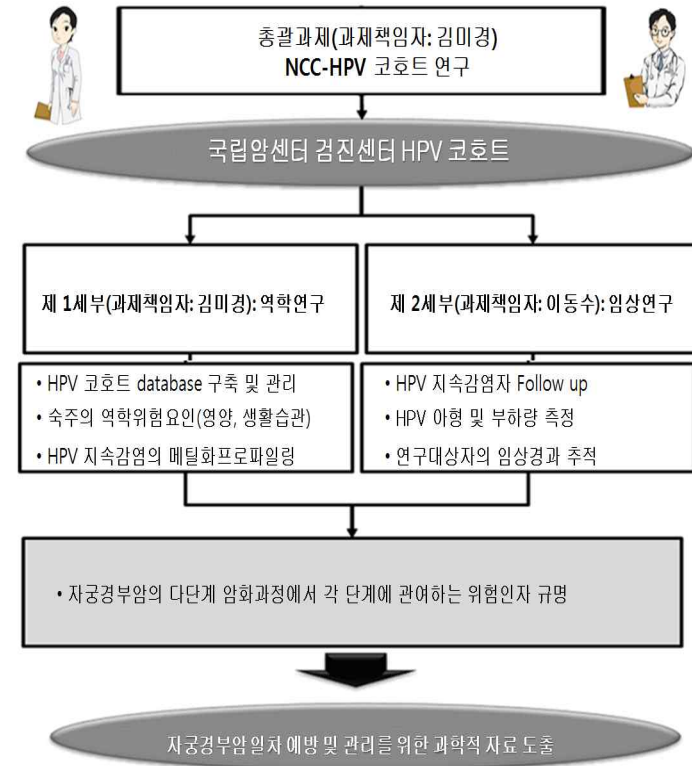


Figure 3. HPV 코호트 연구 체계

▣ 연구 내용 및 결과

(1) HPV 코호트 연구 구축을 위한 자료 및 시스템 구성

2001년 5월 30일부터 2011년 4월 22일까지, 국립 암센터 암예방검진센터에 방문한 여성 검진자 16,842 명이 등록됨. 그 중 14,807 명이 HPV 검사에 참여하여, HPV positive (viral load  $\geq 1.0$ )로 진단된 1,495명파, HPV negative (viral load  $< 1.0$ )로 진단된 13,312명이 본 연구에 참여함.

Table 2. HPV 코호트 연구자료의 종류 (등록시)

자료	관리부서	기타사항	주요변수
인적사항	암예방검진센터	일부DB취합	등록번호, 이름, 방문일자, 생년월일, 진화번호, 주소, 신체계측치, 혈액 DB, 각종 기능 검사치
검진검사 결과	센터	Viral load 결과	일반사항, 건강검진관련, 과거병력 관련, 수술력관련, 약물복용 관련, 흡주, 흡연관련, 가족력관련, 간염, 헬리코박터균감염관련, 위장관 증상, 여성관련항목, 남성관련항목
건강기록지 (역학실문지)	암역학연구과	암예방검진센터건강기록지(개인검진실문지1 <sup>th</sup> -8 <sup>th</sup> )	
영양실문지	영양팀	3-day-recall, 식습관조사	
IRB 심의서 및 동의서	암역학연구과	암역학연구과에서일부관리 (동의서있는 대상자자료요청할)	2004년 이전(동의서면제해당자료) 2005년 이후(검진자 중 동의서취득한 자)
Genomic DNA	암역학연구과(KFDA bank 등록 후 사용)		
Cervical cell	암역학연구과(KFDA bank 등록 후 사용)		

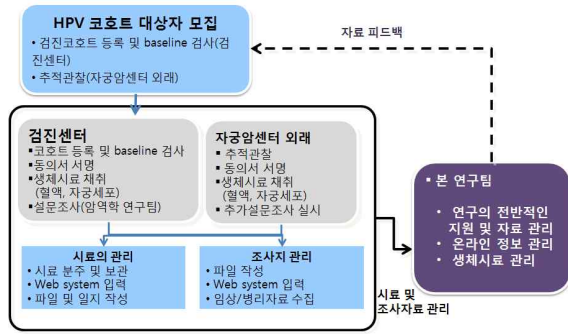


Figure 4. HPV 코호트 연구시스템 과정

Table 3. 각 데이터베이스의 종류 및 주요 변수

HPV 코호트 연구 DATABASE		
<b>Data set_1</b> 검진센터 데이터	성명, 주민등록번호, 나이, 방문일자, 신장, 체중, BMI, WHR, 혈압, 혈액(백혈구, 적혈구, 헤모글로빈, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤), 간 기능검사, 신장검사, 갑상선검사, 위 검사, 식도검사, 장검사, 뇌 검사, PAP Smear, HPV	
<b>Data set_2</b> 암역학 연구데이터	Id ver. 200105-200309)	질병력, 가족력, 수술력, 약물용, B형간염예방접종, 흡주, 흡연, 신체활동량, 계통별문진, 일반적사항, 여성문항, 식습관
	ver1 (200706-200801)	표지(건강검진자, HPV), 과거병력(여러질환), 수술관련(자궁, HPV), 약물복용력, 가족력, 계통별문진(스트레스, 위장관증상), 간염, 헬리코박터(간염예방접종, 헬리코박터파이로이 균 검사), 흡주 흡연(흡주횟수, 흡연상태), 신체활동(신체활동량), 일반사항(결혼, 학력, 월수입 등), 여성항목(유방, 자궁암 검사 등, HPV 검사 결과 정상여부, 결혼, 생리, 폐경 등), 기타항목(종합검진 횟수, 비타민 복용, 인유두종바이러스 예방접종, 흡주, 간접흡연, 직장 등)
	ver2,3 (200801-200804)	표지, 흡주흡연, 과거병력, 가족력, 수술력(자궁, HPV관련), 약물복용, 건강검진(자궁, HPV), 과거병력(여러질환), 수술관련(자궁, HPV), 약물 복용력, 가족력관련, 예진문항, 간염, 헬리코박터균 감염관련, 흡주 흡연(금주기간 추가), 신체활동, 일반적 사항(현재 몸무게, 키, 체중변화, 다이어트, 폐경 등), 기타항목, 여성관련항목
	ver4,5 (200805-200901)	표지, 건강검진(자궁, HPV), 과거병력, 수술관련(자궁, HPV관련), 약물복용력, 가족력관련, 흡주 흡연, 간염, 헬리코박터균 감염관련, 예진문항, 신체활동, 일반적 사항, 스트레스 사회지지관련, 여성관련항목
	ver6,7,8 (200902-현재)	표지, 건강검진(자궁, HPV), 과거병력, 수술관련, 약물복용력, 흡주 흡연, 가족력관련, 간염, 헬리코박터균 감염관련, 위장관증상, 여성관련항목
<b>Data set_3</b> 의무기록실 데이터	환자번호, 성명, 주민번호, 나이, 방문일자, 병리번호, 진료과, 주체취부위, 병리seq, 병리결과	



2. HPV 감염자 코호트 웹기반 시스템

HPV 감염자를 관리하기 위한 웹기반 시스템을 구축하여 추적 관찰을 용이하도록 하였으며, 이를 통해 연구 자료의 구축, 관리 및 이용이 가능하도록 함. 대상자 검체를 채취 후, 보관까지의 절차를 체계적으로 시스템화하였음.



Figure 5. HPV 감염자 코호트 웹기반 시스템

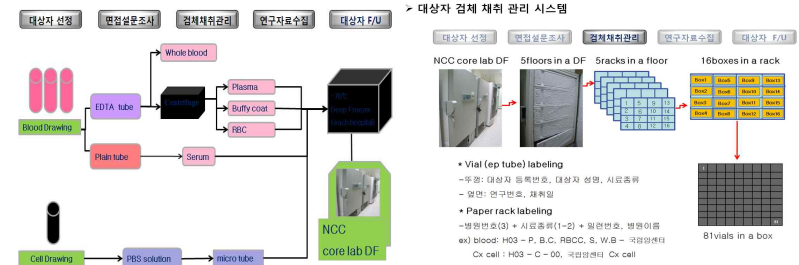


Figure 6. 대상자 검체 채취 관리 과정

대상자 검체 채취 관리 시스템

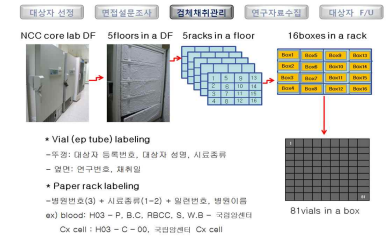
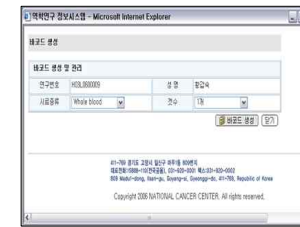


Figure 7. 대상자 검체 보관 관리 시스템

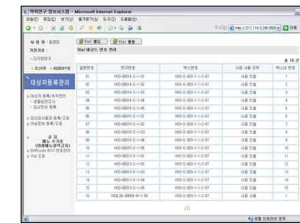
바코드 생성



박스 번호 관리



Vial 조회



시료번호	시료종류	수량	시료번호	시료종류	수량	시료번호	시료종류	수량
1	Whole blood	1	12	Whole blood	1	23	Whole blood	1
2	Whole blood	1	13	Whole blood	1	24	Whole blood	1
3	Whole blood	1	14	Whole blood	1	25	Whole blood	1
4	Whole blood	1	15	Whole blood	1	26	Whole blood	1
5	Whole blood	1	16	Whole blood	1	27	Whole blood	1
6	Whole blood	1	17	Whole blood	1	28	Whole blood	1
7	Whole blood	1	18	Whole blood	1	29	Whole blood	1
8	Whole blood	1	19	Whole blood	1	30	Whole blood	1
9	Whole blood	1	20	Whole blood	1	31	Whole blood	1
10	Whole blood	1	21	Whole blood	1	32	Whole blood	1
11	Whole blood	1	22	Whole blood	1	33	Whole blood	1
12	Whole blood	1	23	Whole blood	1	34	Whole blood	1
13	Whole blood	1	24	Whole blood	1	35	Whole blood	1
14	Whole blood	1	25	Whole blood	1	36	Whole blood	1
15	Whole blood	1	26	Whole blood	1	37	Whole blood	1
16	Whole blood	1	27	Whole blood	1	38	Whole blood	1
17	Whole blood	1	28	Whole blood	1	39	Whole blood	1
18	Whole blood	1	29	Whole blood	1	40	Whole blood	1
19	Whole blood	1	30	Whole blood	1	41	Whole blood	1
20	Whole blood	1	31	Whole blood	1	42	Whole blood	1
21	Whole blood	1	32	Whole blood	1	43	Whole blood	1
22	Whole blood	1	33	Whole blood	1	44	Whole blood	1
23	Whole blood	1	34	Whole blood	1	45	Whole blood	1
24	Whole blood	1	35	Whole blood	1	46	Whole blood	1
25	Whole blood	1	36	Whole blood	1	47	Whole blood	1
26	Whole blood	1	37	Whole blood	1	48	Whole blood	1
27	Whole blood	1	38	Whole blood	1	49	Whole blood	1
28	Whole blood	1	39	Whole blood	1	50	Whole blood	1
29	Whole blood	1	40	Whole blood	1	51	Whole blood	1
30	Whole blood	1	41	Whole blood	1	52	Whole blood	1
31	Whole blood	1	42	Whole blood	1	53	Whole blood	1
32	Whole blood	1	43	Whole blood	1	54	Whole blood	1
33	Whole blood	1	44	Whole blood	1	55	Whole blood	1
34	Whole blood	1	45	Whole blood	1	56	Whole blood	1
35	Whole blood	1	46	Whole blood	1	57	Whole blood	1
36	Whole blood	1	47	Whole blood	1	58	Whole blood	1
37	Whole blood	1	48	Whole blood	1	59	Whole blood	1
38	Whole blood	1	49	Whole blood	1	60	Whole blood	1
39	Whole blood	1	50	Whole blood	1	61	Whole blood	1
40	Whole blood	1	51	Whole blood	1	62	Whole blood	1
41	Whole blood	1	52	Whole blood	1	63	Whole blood	1
42	Whole blood	1	53	Whole blood	1	64	Whole blood	1
43	Whole blood	1	54	Whole blood	1	65	Whole blood	1
44	Whole blood	1	55	Whole blood	1	66	Whole blood	1
45	Whole blood	1	56	Whole blood	1	67	Whole blood	1
46	Whole blood	1	57	Whole blood	1	68	Whole blood	1
47	Whole blood	1	58	Whole blood	1	69	Whole blood	1
48	Whole blood	1	59	Whole blood	1	70	Whole blood	1
49	Whole blood	1	60	Whole blood	1	71	Whole blood	1
50	Whole blood	1	61	Whole blood	1	72	Whole blood	1
51	Whole blood	1	62	Whole blood	1	73	Whole blood	1
52	Whole blood	1	63	Whole blood	1	74	Whole blood	1
53	Whole blood	1	64	Whole blood	1	75	Whole blood	1
54	Whole blood	1	65	Whole blood	1	76	Whole blood	1
55	Whole blood	1	66	Whole blood	1	77	Whole blood	1
56	Whole blood	1	67	Whole blood	1	78	Whole blood	1
57	Whole blood	1	68	Whole blood	1	79	Whole blood	1
58	Whole blood	1	69	Whole blood	1	80	Whole blood	1
59	Whole blood	1	70	Whole blood	1	81	Whole blood	1

Figure 8. 웹 베이스 기반의 대상자 검체 바코드 관리

3. HPV 코호트 연구 대상자 통계

Table 4는 국립암센터 HPV 연도별 검사 대상자수에서, 연도별 검진 여성 총인원과 연도별 HPV 검사 총인원을 구분하여, 연도별 누적된 인원수를 2001년 5월 30일부터,

2011년 4월 22일까지, 약 10년간 조사하여 추적한 결과, 총 연도별 검진 여성 총인원 명수는 16,842명이고, 총 대상자의 건수는 24,229건으로 조사되었다. 또한 연도별 HPV 검사 총 인원은 14,807명으로 조사되었고, 총 건수는 27,310건으로 집계되었다. 국립암센터 HPV검사 결과에서는, Negative(v\_load<=1.0)는 연도별 누적 결과 총 21,308건으로 조사되었고, 13,312명으로 집계되었다. Positive(v\_load>1.0)의 경우 연도별 누적 결과 총 3,002건으로 조사되었고, 1,495명으로 집계되었다.

Table 5은 검진센터 대상자 중 동의사가 있는 대상자의 HPV 대상자수, 그리고 검진센터에 방문한 대상자 중 검진센터 1회이상 방문한 대상자수를 2001년 5월 30일부터, 2011년 4월22일까지 약 10년간 관찰한 결과, 검진자 코호트 연구와 동의사 있는 대상자수는 총 10,444명으로 조사되었고, 검진 센터 대상자 중 동의사가 있는 대상자의 HPV 대상자 수는 HPV Negative(v\_load<=1.0) 일 경우 총 8,565명으로 조사되었으며 총 대상자 명는 9,844명 집계되었으며, HPV Positive(v\_load>1.0)일 경우 총 대상자는 1,279명으로 조사되었다. 검진센터에 방문한 대상자 중 검진센터 1회 이상 방문한 대상자 검사 건수는 총 24,229건으로 조사되었으며, 대상자 명수는 총 16,842명으로 조사되었다. 이외에 다른 집단과의 비교에서는 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다.

- 14 -

Table 4. 연도별 대상자 수

국립암센터 HPV 연도별 검사 대상자 수			국립암센터 HPV 검사 결과 positive건 수	
연도	연도별검진여성총인원	연도별 HPV 검사 총인원	Negative(v_load<=1.0)	Positive(v_load>1.0)
2001	457명	440명	393건	81건
2002	1,531명	1,510명	1440건	252건
2003	1,323명	1,264명	1537건	166건
2004	1,509명	1,396명	1777건	232건
2005	1,529명	1,428명	1995건	322건
2006	1,478명	1,411명	2164건	312건
2007	2,346명	2,193명	2943건	390건
2008	2,289명	1,956명	2923건	385건
2009	2,210명	1,813명	2798건	349건
2010	1,700명	1,462명	2621건	397건
2011(4.22까지)	470명	401명	717건	116건
<b>총 대상자 건수</b>	<b>24,229건</b>	<b>27,310건</b>	<b>21,308건</b>	<b>3,002건</b>
<b>총 대상자 명수</b>	<b>16,842명</b>	<b>14,807명</b>	<b>13,312명</b>	<b>1,495명</b>

Table 5. 연도별 대상자 수

연도	검진자 코호트연구 동의서가 있는 대상자수	검진센터 대상자 중 동의서가 있는 대상자(10,444건)의 HPV 대상자수			검진센터에 방문한 대상자 중 검진센터 1회이상 방문한 대상자 수	
		Negative (v_load≤1.0)	Positive (v_load>1.0)	동의서가 있는 HPV 검사 총 인원	대상 검사 건수	대상자 수
2001		-	-	-	457	457명
2002	504명	418명	80명	498명	1572	1531명
2003	1133명	954명	149명	803명	1570	1323명
2004	1420명	1148명	197명	1345명	1937	1509명
2005	1511명	1205명	218명	1423명	2118	1529명
2006	1429명	1186명	180명	1366명	2296	1478명
2007	1499명	1256명	170명	1426명	3393	2346명
2008	1134명	926명	123명	1049명	3450	2289명
2009	887명	693명	78명	771명	3444	2201명
2010	703명	600명	55명	655명	3131	1700명
2011(4.22까지)	224명	179명	29명	208명	861	470명
총 대상자 건수	-	-	-	-	24229건	-
총 대상자 명수	10444명	8565명	1279명	9844명	-	16842명

- 16 -

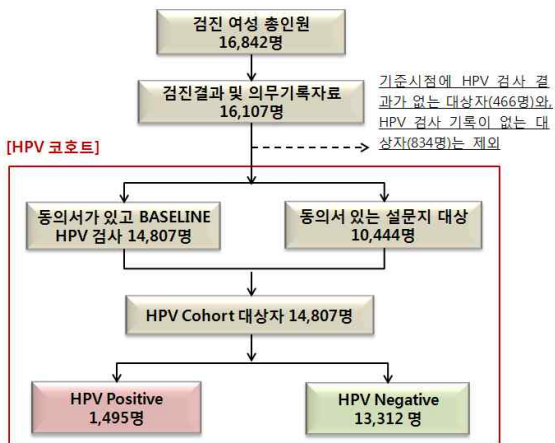


Figure 9. 국립암센터 HPV 코호트 연구대상자

Table 6. 검진센터 2회 이상 방문횟수

방문횟수	visit 2	visit 3	visit 4	visit 5	visit 6	visit 7	visit 8	≥visit 9
대상자수	2059	761	404	207	137	89	49	30

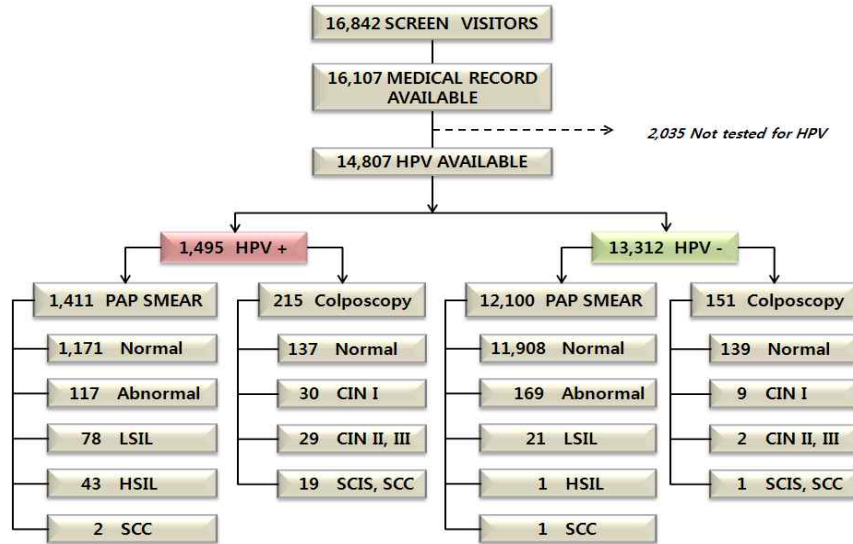


Figure 10. 모집된 연구대상자

Normal in PAPANICOLAOU SMEAR: Normal, Inflammation, Reactive changes and Microbial Infection; Abnormal: Atypical glandular cells, ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) and ASC-H (Atypical squamous cells-cannot exclude HSIL); LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; Normal in Colposcopy: Normal; CIN I: Cervical intraepithelial neoplasia 1 (mild dysplasia); CIN II: Cervical intraepithelial neoplasia 2 (moderate dysplasia); CIN III: Cervical intraepithelial neoplasia 3 (severe dysplasia); SCIS: Squamous cells carcinoma in situ; SCC: Squamous cell carcinoma

- 18 -

#### 4. HPV 지속감염과 자궁경부상피내종양으로의 이행에 관련된 특성 연구

HPV 지속 감염 여부는 1년, 2년 추적 조사 연구로 진행되었고, 자궁경부상피내 종양으로의 이행에 관련된 특성 연구는 세포학 검사와 병리학 검사 결과를 토대로 진단 등급에 따른 대상자들의 특성을 조사하였다.

##### (1) 대상자들에 대한 사회·인구학적 특성 비교

###### 1) 총 대상자와 기준시점에서 HPV 음성 혹은 양성 대상자들의 일반적인 특성

Table 9는 검진센터 방문한 16,842명과 그 중 의무기록과 기준시점의 HPV 검사기록을 모두 갖고 있는 대상자들을 HPV 음성 (Negative, -, n=1,495)와 HPV 양성 (Positive, +, n=13,312)로 구분한 대상자 집단들의 일반적인 사회·인구학적 특성들 즉, 나이, 비만, 교육상태, 수입, 흡연, 간접흡연, 음주상태, 결혼상태, 자녀수, 초경시작 나이 그리고 폐경여부에 대한 평균값과 대상자 수에 대한 정보가 제공되어 있다. 총 연구 대상자들의 평균 연령은 48.9세이며 기준시점에서 (baseline) 총 연구 대상자들의 평균 연령은 ???세이고, HPV 음성과 양성인 대상자들의 평균 연령은 각각 49.1세와 47.2세였다. 대상자의 50% 정도가 BMI <18.5%이고, 20% 정도가 BMI ≥ 25이고, 대학교 이상의 교육을 받은 대상자는 40%이고, 한 달 가정 수입은 400만원 이상 집단이 40%정도이다. 흡연자와 비흡연자는 각각 90%와 10% 정도이고, 2차 간접 흡연자와 간접 비흡연자는 각각 85%와 15% 정도였다. 흡연자와 금주자의 비율은 유사하였고, 가임기와 폐경기 여성 비율 또한 유사하였다. 첫 월경 나이는 14세 이상이 80% 이상이고, 자녀수는 2명과 3명이 각각 50%와 33% 정도로 많았다. 운동은 '한달'고 답한 대상자들이 60% 정도이고 암 가족력을 갖고 있는 대상자가 약 60% 정도였다.

###### 2) 기준시점에서 세포학 및 병리학 진단 등급에 따른 대상 집단들의 일반적인 특성

###### ① PAPANICOLAOU grade

Table 10은 기준시점에서 PAPANICOLAOU 검사 기록이 있는 대상자들을 모은 후, Bethesda 세포학 등급 체계에 따라 Normal, Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), Squamous cell carcinoma (SCC)로 분류하여 각 그룹 대상자들의 나이, 비만, 교육상태, 수입, 흡연, 간접흡연, 음주

상태, 자녀수, 초경 나이, 폐경 여부, 운동, 그리고 암 가족력 등의 일반적인 특성을 조사하였다. Normal 그룹에는 일반적인 염증, 반응성 세포 변화, 비정형 선상피 세포 (Atypical glandular cells), 비정형 편평 상피 세포 (Atypical squamous cells of undetermined significance, Atypical squamous cells-cannot exclude HSIL) 진단 결과를 받은 대상자들이 포함되어 있다. Normal 집단의 평균 연령은  $49.1 \pm 9.75$ 세, LSIL의 평균 연령은  $43.7 \pm 9.07$ 세, HSIL/SCC 집단의 평균 연령은  $47.7 \pm 10.76$ 세로 나타났다. Normal 집단의 평균 BMI는  $22.6 \pm 3.95$ , LSIL의 평균 BMI는  $21.7 \pm 3.30$ , HSIL/SCC 집단의 평균 BMI는  $21.7 \pm 2.93$ 으로 조사되었다. 그 외의 다른 특징들은 총 대상자의 일반적인 특징들의 분포와 유사하다.

## ② BIOPSY grade

Table 11은 기준시점에 COLPOSCOPY 검사 기록이 있는 대상자들을 모은 후, Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) dysplasia 체계에 따라 Normal, CIN I (mild dysplasia, 경도 이형성), CIN II (moderate dysplasia, 중도 이형성), CIN III (severe dysplasia, 고도 이형성), Squamous cell carcinoma in situ (SCIS), Squamous cell carcinoma (SCC)로 분류하였고, 이를 Normal, CIN I, CIN II 이상 그룹으로 단순화하여 각 그룹의 나이, 비만, 교육상태, 수입 흡연, 간접흡연, 음주 상태, 자녀수, 초경 나이, 폐경 여부, 운동, 그리고 암 가족력 등의 일반적인 특성을 조사하였다. 진단 결과를 받은 대상자들이 포함되어 있다. Normal 집단의 평균 연령은  $46.9 \pm 8.55$ 세, CIN I 집단의 평균 연령은  $42.9 \pm 7.34$ 세, CIN II 이상 집단의 평균 연령은  $43.4 \pm 8.14$ 세로 나타났다. Normal 집단의 평균 BMI는  $20.8 \pm 6.58$ , CIN I의 평균 BMI는  $20.8 \pm 4.11$ , CIN II 이상 집단의 평균 BMI는  $20.3 \pm 4.85$ 로 조사되었다. 그 외의 다른 특징들은 총 대상자의 일반적인 특징들의 분포와 유사하다.

## 3) HPV 감염 추적 대상자들에 대한 일반적인 특성

### ① HPV 감염 1년 추적 대상 집단의 정의와 일반적인 특성

HPV 감염 지속성에 대한 위험 요인을 알아보고자, HPV 감염여부에 대하여 1년간 추적 조사한 대상자들을 아래 Table 7에서 제시된 바와 같이 그룹화하였다. 즉, 기준 시점에 양성이고 1년 후 지속적으로 양성인 집단을 'Persistence', 기준 시점에 양성이고 1년 후 음성인 집단을 'Clearance', 기준 시점에 음성이고 1년 후 양성인 집단을 'New infection', 기준 시점이 음성이고 1년 후 음성인 집단을 'Negative'라 하였다. HPV 감염 1년 추적 조

사 연구의 총 인원수는 1,810명 이었고, Persistence, Clearance, New Infection, Negative에 속하는 대상 집단의 인원수는 각각 200, 271, 80, 1,259명이었다. Table 12는 1년 추적 조사 연구 대상 집단들의 일반적인 특성에 대한 분석 결과이다. 1년 추적 조사 연구 대상자들의 평균 연령은 48.1세 이며, 각 대상 집단의 평균 연령은 Negative, New Infection, Clearance, Persistence 순으로 48.8세, 46.1세, 46.1세, 47.1세이다. 1년 추적 조사 총 연구 대상자들의 평균 BMI는  $20.6 \pm 6.5$ 이고, Negative의 평균 BMI는  $20.6 \pm 6.6$ 이고 New infection의 평균 BMI는  $19.3 \pm 7.6$ 이고 Clearance의 평균 BMI는  $21.3 \pm 5.5$ 이고 Persistence의 평균 BMI는  $20.3 \pm 6.2$ 로 나타났다. 그 외의 다른 특징들은 총 대상자들의 일반적인 특징들과 유사한 양상을 보였다.

HPV 감염		1년 추적 조사 연구	
기준시점	1년 후	대상 집단	인원수
-	-	Negative	1,259
-	+	New Infection	80
+	-	Clearance	271
+	+	Persistence	200
총 합			1,810

Table 7. HPV 감염 1년 추적 조사 연구 대상자

### ② HPV 감염 2년 추적 대상 집단의 정의와 일반적인 특성

HPV 감염여부에 대하여 2년간 추적 조사한 대상자들을 아래 Table 8에서 제시된 바와 같이 그룹화하였다. 즉, 기준 시점에 양성이고 1년, 2년 후 지속적으로 양성인 집단을 'Persistence', 기준 시점에 양성 혹은 음성이고 2년 후 음성인 집단을 'Clearance', 기준 시점에 음성이고 2년 후 양성인 집단을 'New infection', 기준 시점에 양성이고 1년 시점에 음성이고 다시 2년 후 양성인 집단도 'New infection', 기준 시점이 음성이고 1년과 2년 후 모두 음성인 집단을 'Negative'라 하였다. HPV 감염 2년 추적 조사 연구의 총 인원수는 734명 이었고, Persistence, Clearance, New Infection, Negative에 속하는 대상 집단의 인원수는 각각 82, 150, 34, 468명이었다. Table 13은 2년 추적 조사 연구 대상 집단들의 일반적인 특성에 대한 분석 결과로, 총 연구 대상자들의 평균 연령은 47.6세 이며, 각 대상 집단의 평균 연령은 Negative, New Infection, Clearance, Persistence 순으로 48.2세, 47.7세, 45.4세, 47.9세이다. 2년 추적 조사 총 연구 대상자들의 평균 BMI는  $20.1 \pm 6.8$ 이고, Negative의 평균 BMI는  $20.2 \pm 6.9$ 이고 New infection의 평균 BMI는  $19.3 \pm 7.7$ 이고 Clearance의 평균 BMI는  $19.3 \pm 7.7$ 이고 Persistence의 평균 BMI는  $16.6 \pm 8.7$ 로 나타났다. 그 외의 다른 특

정들은 총 대상자들의 일반적인 특징들과 유사한 양상을 보였다 (Table 13).

HPV 감염			2년 추적 조사		2년 추적 조사 연구	
기준시점	1년 후	2년 후	집 단	인원수	최종 대상 집단	인원수
-	-	-	Negative	468	Negative	468
-	-	+	New Infection	23	Clearance	150
-	+	+	Persistence	15	New infection	34
-	+	-	Clearance	41	Persistence	82
+	+	+	Persistence	67		
+	+	-	Clearance	41		
+	-	+	New Infection	11		
+	-	-	Clearance	68		
총 합				734		734

Table 8. HPV 감염 2년 추적 조사 연구 대상자

## (2) HPV 지속감염과 관련된 위험 요인 분석

### 1) 기준 시점에서 HPV 양성 진단 대상자들의 비교 위험도 조사

Table 14에서 제시되어 있는 바와 같이 39세 미만을 기준으로, 나이와 HPV의 비교위험도를 관찰하였을 때, 60세 이상이 0.58(0.47~0.71)배 낮게 나타났다. BMI와 HPV의 비교위험도에서  $18.5 \leq \text{BMI} < 23$ 를 기준으로 봤을 때,  $25 \leq \text{BMI}$ 로 조사된 집단이 0.71(0.55~0.92)배 더 낮게 나타났다. 흡연과 HPV 비교 위험도에서 비흡연자를 기준으로 봤을 때, 흡연자 집단이 1.28(1.03~1.59)배 더 높게 나타났다. 폐경 여부 비교 위험도에서 가임 집단을 기준으로 봤을 때, 폐경 집단이 0.79(0.69~0.90)배 더 낮게 조사되었다. 자녀수와 HPV 비교 위험도에서 두 자녀 집단을 기준으로 봤을 때, 세 자녀 이상 집단이 1.17(1.00~1.37)배 높게 나타났다. 이외에 다른 특성들에 대한 비교에서는 통계적으로 유의적인 차이가 나타나지 않았다.

### 2) HPV 감염 1년 추적 집단의 HPV 감염 연속성의 비교 위험도 조사

Table 15는 HPV 감염 1년 추적 집단을 대상으로 HPV 감염 연속성의 비교 위험도를 조사한 결과이다. **Persistence** 집단은 Negative 집단을 기준으로 logistic regression 분석되었다. 나이와 Persistence의 비교 위험도에서는 39세 미만 집단을 기준으로 봤을 때,

40~49세와 50~59세 집단이 각각 0.47(0.32~0.71)배와 0.55(0.34~0.89)배 낮았다. 교육 수준과 Persistence의 비교 위험도에서는 중학교 이하 집단을 기준으로 봤을 때, 대학교 이상 집단이 0.52(0.34~0.80)배 낮게 나타났다. 초경 나이와 Persistence의 비교 위험도에서는 13세 이하 집단을 기준으로 봤을 때, 14~15세 집단이 0.62(0.44~0.91)배 낮게 나타났고, 폐경 여부는 가임 집단을 기준으로 봤을 때, 폐경 집단이 0.63(0.44~0.88)배 낮게 나타났다. 자녀수와 Persistence의 비교 위험도에서는 두 자녀 집단을 기준으로 봤을 때, 세 자녀 이상 집단이 0.61(0.41~0.91)배 낮게 나타났고, 암 가족력은 없는 경우를 기준으로 봤을 때, '있다'고 답한 집단이 0.70(0.51~0.95)배 낮게 나타났다. Clearance 집단은 Persistence 집단을 기준으로 logistic regression 분석되었다. 비만과 Clearance의 비교 위험도는  $18.5 \leq \text{BMI} < 23$ 를 기준으로,  $23 \leq \text{BMI} < 25$  집단과  $25 \leq \text{BMI}$  집단이 각각 2.97(1.17~7.52)배와 3.40배(1.31~8.97) 높게 나타났다. 초경 나이 13세 이하 집단을 기준으로 초경 나이와 Clearance의 비교 위험도는 0.57(0.34~0.98)배 낮게 나타났다. 이외에 다른 특성들에 대한 비교에서는 통계적으로 유의적인 차이가 나타나지 않았다. New infection 집단은 Negative 집단을 기준으로 logistic regression 분석되었고, New infection과 일반적인 특성의 비교 위험도에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

### 3) HPV 감염 2년 추적 대상 집단들의 비교 위험도 조사

Table 16은 HPV 감염 2년 추적 집단을 대상으로 HPV 감염 연속성의 비교 위험도를 조사한 결과이다. Persistence 집단은 Negative 집단을 기준으로 logistic regression 분석되었다. 가임 집단을 기준으로 폐경 여부와 Persistent 비교 위험도는 폐경 집단이 0.45(0.25~0.80)배 낮게 나타났다. Clearance 집단은 Persistence 집단을 기준으로 logistic regression 분석되었다. 39세 이하 집단을 기준으로 나이와 Clearance의 비교 위험도는 연령이 높아질수록 낮아져, 50세~59세 집단과 60세 이상 집단이 각각 0.28(0.11~0.72)배와 0.27(0.07~1.13)배 낮게 나타났다. 초경 나이 13세 이하 집단을 기준으로 초경 나이와 Clearance의 비교 위험도는 14~15세 집단이 0.57(0.34~0.98)배 낮게 나타났다. 이외에 다른 특성들에 대한 비교에서는 통계적으로 유의적인 차이가 보이지 않았다. New infection 집단은 Negative 집단을 기준으로 logistic regression 분석되었고, New infection과 일반적인 특성의 비교 위험도에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

### (3) 자궁경부상피내종양으로의 이행과 관련된 위험 요인 분석

#### 1) 기준시점에서 동일한 PAP SMEAR/BIOPSY 진단 대상 집단들의 비교 위험도 조사

## ① PAP SMEAR grade

Table 17은 PAP SMEAR 검사 진단을 구분하여, 나이, 비만, 교육상태, 수입 흡연, 간접흡연, 음주 상태, 자녀수, 초경 나이, 폐경 여부, 운동, 그리고 암 가족력을 비교하였다. 39세 이하 집단을 기준으로 나이와 LSIL 비교 위험도를 관찰하였을 때, 연령대가 높아질수록 더 낮아지는 양상을 보여, 50~59세 집단과 60세 이상 집단은 각각 0.29(0.16~0.55)배, 0.24(0.10~0.55)배 더 낮게 나타났다.  $18.5 \leq \text{BMI} < 23$  집단을 기준으로 비만과 LSIL 비교 위험도를 관찰하였을 때,  $23 \leq \text{BMI} < 25$  집단과  $25 \leq \text{BMI}$  집단이 각각 0.38(0.18~0.82)배와 0.32(0.14~0.70)배 낮게 나타났다. 월수입 300만원 이하 집단을 기준으로 월수입과 HSIL/SCC 비교 위험도를 관찰하였을 때, 월수입 500만원 이상 집단이 2.81(1.10~7.20)배 높게 나타났다. 가임 여성 집단을 기준으로 폐경 여부와 LSIL 비교 위험도를 관찰하였을 때, 폐경 집단이 0.45(0.24~0.87)배 낮았고, 초경 나이 13세 이하 집단을 기준으로 초경 나이와 LSIL 비교 위험도를 관찰하였을 때, 초경 나이 16세 이상 집단이 0.51(0.27~0.94)배 낮게 나타났다. 두 자녀 집단을 기준으로 자녀수와 LSIL 비교 위험도를 관찰하였을 때, 세 자녀 이상 집단이 0.36(0.17~0.74)배 낮았다. 이외에 다른 집단과의 비교에서는 통계적으로 유의적인 차이가 보이지 않았다.

## ② BIOPSY grade

Table 18은 Colposcopy 검사 진단을 구분하여, 나이, 비만, 교육상태, 수입 흡연, 간접흡연, 음주 상태, 자녀수, 초경 나이, 폐경 여부, 운동, 그리고 암 가족력을 비교하였다. 39세 이하 집단을 기준으로 나이와 CIN I의 비교 위험도는 50~59세 집단이 0.36(0.13~0.99)배 낮게 나타났고, 비흡연자 집단을 기준으로 흡연과 CIN I의 비교 위험도는 흡연자 집단이 4.67배 높게 나타났고, 간접흡연과 CIN I의 비교 위험도는 간접흡연자 집단이 0.29(0.10~0.83)배 낮게 나타났다. 가임 여성 집단을 기준으로 폐경과 CIN I의 비교 위험도는 폐경 집단이 0.21(0.05~0.90)배 낮았다. 암 가족력이 없는 집단을 기준으로 암 가족력과 CIN I의 비교 위험도는 암 가족력이 있는 집단이 0.28(0.10~0.77)배 낮게 나타났다. 39세 이하 집단을 기준으로 나이와 CIN II 이상의 비교 위험도는 50~59세 집단이 0.34(0.13~0.87)배 낮게 나타났고, 운동을 하지 않는 집단을 기준으로 운동과 CIN II 이상의 비교 위험도는 운동을 하는 집단이 2.41(1.17~4.95)배 높게 나타났다.

## 5. 예비연구

### (1) 메틸레이션 분석

- Normal (n=50), HPV 감염 (n=50), CIN (n=35), Squamous cell carcinoma (n=50) 집단을 대상으로 특정 유전자 A의 메틸레이션도를 분석한 결과 (Figure 11), Normal과 비교하였을 때, CIN과 Cancer 집단의 메틸레이션이 통계적으로 유의한 수준 ( $p=0.0056$  in Normal VS Cancer,  $p<0.0001$  in Normal VS Cancer)으로 높게 나타났다.
- 그러나 개체수가 너무 적어 논문으로 이용되기 어려웠고, 이번 사전 연구는 후속 연구에 기반이 될 수 있을 것으로 사료 됨.

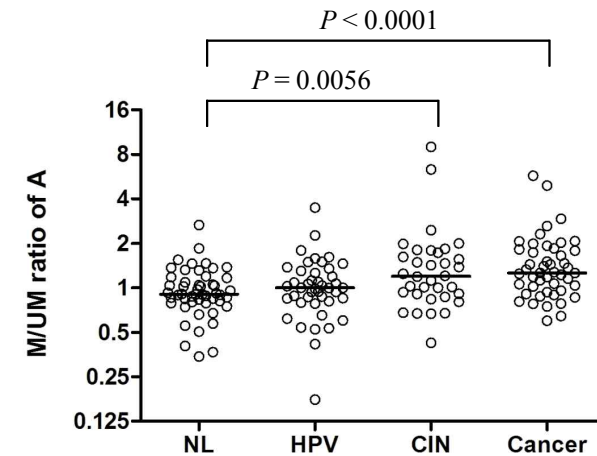


Figure 11. Quantitative method, methylation single base extension

### (2) Microbiome 분석

- Normal, HPV 감염, CIN 대상자의 자궁 경부 검체 (n=20) 를 대상으로 DNA pyrosequencing 분석법을 이용하여 자궁 내 서식하는 미생물 군집을 확인한 결과, 개체수가 너무 적어 통계적으로는 유의한 결과를 보이지는 않았으나, 후속 연구의 기반이 되는 자료가 마련됨.

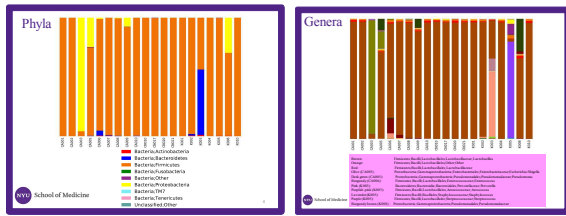


Figure 12. Microbiome 예비 분석 결과 I

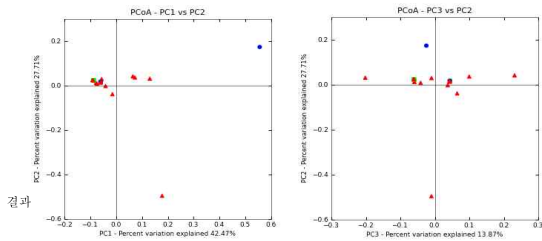


Figure 13. Microbiome 예비 분석 결과 II

- 26 -

Table 9. General characteristics of total subjects and HPV positive or HPV negative subjects at baseline

Characteristics	Total N=16,842	Baseline N=14,807	HPV (-) N=13,312	HPV (+) N=1,495	p-value
<b>Age (Mean ± SD)</b>	48.9 ± 9.7	48.2 ± 7.9	49.1 ± 9.6	47.2 ± 9.8	
≤39 yr	3228 ( 19.2 )	2562 ( 17.3 )	2218 ( 16.7 )	344 ( 23.0 )	<.0001
40~49 yr	6121 ( 36.3 )	5446 ( 36.8 )	4871 ( 36.6 )	575 ( 38.5 )	
50~59 yr	5041 ( 29.9 )	4588 ( 31.0 )	4194 ( 31.5 )	394 ( 26.4 )	
≥60 yr	2452 ( 14.6 )	2211 ( 14.9 )	2029 ( 15.2 )	182 ( 12.2 )	
<b>Obesity (Mean ± SD)</b>	21.2 ± 5.89	21.2 ± 5.9	21.3 ± 5.91	21.0 ± 5.70	
0<BMI<18.5	8390 ( 50.0 )	7328 ( 49.6 )	6531 ( 49.1 )	797 ( 53.4 )	0.001
18.5≤BMI<23	792 ( 4.7 )	670 ( 4.5 )	590 ( 4.4 )	80 ( 5.4 )	
23≤BMI<25	3799 ( 22.7 )	3392 ( 22.9 )	3074 ( 23.1 )	318 ( 21.3 )	
25≤BMI	3787 ( 22.6 )	3396 ( 23.0 )	3098 ( 23.3 )	298 ( 20.0 )	
<b>Education level</b>					
≤Middle school	1326 ( 21.8 )	1254 ( 22.0 )	1143 ( 22.3 )	111 ( 19.1 )	0.198
High school	2439 ( 40.2 )	2315 ( 40.6 )	2071 ( 40.5 )	244 ( 41.9 )	
≥University	2306 ( 38.0 )	2132 ( 37.4 )	1905 ( 37.2 )	227 ( 39.0 )	
<b>Monthly household income</b>					
<3 Million Won	3938 ( 61.5 )	3616 ( 62.0 )	3277 ( 62.2 )	339 ( 60.5 )	0.740
4~5 Million Won	1482 ( 23.1 )	1335 ( 22.9 )	1201 ( 22.8 )	134 ( 23.9 )	
≥5 Million Won	988 ( 15.4 )	878 ( 15.1 )	791 ( 15.0 )	87 ( 15.5 )	
<b>Cigarette smoking</b>					
Nonsmoker	8256 ( 90.5 )	7560 ( 90.4 )	6845 ( 90.7 )	715 ( 87.7 )	0.007
Smoker	872 ( 9.6 )	805 ( 9.6 )	705 ( 9.3 )	100 ( 12.3 )	



<b>Second hand smoking</b>					
Non smoker	801 ( 14.4 )	801 ( 14.4 )	728 ( 14.6 )	73 ( 12.8 )	0.264
Second-hand smoker	4766 ( 85.6 )	4766 ( 85.6 )	4270 ( 85.4 )	496 ( 87.2 )	
<b>Menopausal</b>					
no	3360 ( 44.7 )	3156 ( 45.1 )	2801 ( 88.8 )	3515 ( 91.4 )	0.000
yes	4161 ( 55.3 )	3846 ( 54.9 )	3515 ( 91.4 )	331 ( 8.6 )	
<b>Age at menarche (years)</b>					
≤13	2003 ( 21.1 )	1785 ( 20.4 )	1601 ( 20.3 )	184 ( 21.4 )	0.509
14-15	4466 ( 47.0 )	4110 ( 47.0 )	3699 ( 46.9 )	411 ( 47.7 )	
≥16	3028 ( 31.9 )	2847 ( 32.6 )	2581 ( 32.8 )	266 ( 30.9 )	
<b>No. of child</b>					
0~1	1241 ( 15.2 )	4268 ( 52.1 )	1110 ( 15.0 )	131 ( 16.2 )	0.620
2	4268 ( 52.1 )	1241 ( 15.2 )	3857 ( 52.3 )	411 ( 50.8 )	
≥3	2680 ( 32.7 )	2680 ( 32.7 )	2413 ( 32.7 )	267 ( 33.0 )	
<b>Exercise</b>					
no	1601 ( 39.0 )	1445 ( 38.8 )	1311 ( 38.9 )	2059 ( 37.5 )	0.614
yes	2508 ( 61.0 )	2282 ( 61.2 )	2059 ( 61.1 )	223 ( 62.5 )	
<b>History of Family Cancer</b>					
no	3906 ( 41.1 )	3596 ( 41.3 )	3238 ( 41.2 )	358 ( 41.7 )	0.791
yes	5600 ( 58.9 )	5121 ( 58.8 )	4620 ( 58.8 )	501 ( 58.3 )	

- 28 -

Table 10. General characteristics of subject groups according to PAP SMEAR diagnosis at baseline

Characteristics	Total N=14,222	Normal N=14,075	LSIL N=99	HSIL/SCC N=48	p-value
<b>Age (Mean ± SD)</b>	49.1 ± 9.76	49.1 ± 9.75	43.7 ± 9.07	47.4 ± 10.76	
≤39 yr	2466 ( 17.3 )	2420 ( 17.2 )	35 ( 35.4 )	11 ( 22.9 )	<.0001
40~49 yr	5093 ( 35.8 )	5034 ( 35.8 )	40 ( 40.4 )	19 ( 39.6 )	
50~59 yr	4471 ( 31.4 )	4444 ( 31.6 )	17 ( 17.2 )	10 ( 20.8 )	
≥60 yr	2192 ( 15.4 )	2177 ( 15.5 )	7 ( 7.1 )	8 ( 16.7 )	
<b>Obesity (Mean ± SD)</b>	22.6 ± 3.94	22.6 ± 3.95	21.7 ± 3.30	21.7 ± 2.93	
0<BMI<18.5	6973 ( 22.9 )	6890 ( 49.1 )	54 ( 54.6 )	29 ( 63.0 )	0.0218
18.5≤BMI<23	629 ( 39.6 )	617 ( 4.4 )	10 ( 10.1 )	2 ( 4.4 )	
23≤BMI<25	3273 ( 20.8 )	3248 ( 23.1 )	19 ( 19.2 )	6 ( 13.0 )	
25≤BMI	3314 ( 16.7 )	3289 ( 23.4 )	16 ( 16.2 )	9 ( 19.6 )	
<b>Education level</b>					
≤ Middle school	1264 ( 22.2 )	1259 ( 22.3 )	1 ( 4.2 )	4 ( 26.7 )	0.1583
High school	2309 ( 40.5 )	2291 ( 40.5 )	14 ( 58.3 )	4 ( 26.7 )	
≥University	2125 ( 37.3 )	2109 ( 37.3 )	9 ( 37.5 )	7 ( 46.7 )	
<b>Monthly household income</b>					
<3 Million Won	3500 ( 64.3 )	3475 ( 64.4 )	17 ( 56.7 )	8 ( 40.0 )	0.1162
4~5 Million Won	1185 ( 21.8 )	1170 ( 21.7 )	9 ( 30.0 )	6 ( 30.0 )	
≥5 Million Won	760 ( 14.0 )	750 ( 13.9 )	4 ( 13.3 )	6 ( 30.0 )	
<b>Cigarette smoking</b>					
Nonsmoker	7181 ( 90.7 )	7122 ( 90.7 )	37 ( 92.5 )	22 ( 88.0 )	0.8314
Smoker	738 ( 9.3 )	732 ( 9.3 )	3 ( 7.5 )	3 ( 12.0 )	

- 29 -

<b>Second hand smoking</b>					
Non smoker	700 ( 13.2 )	693 ( 13.1 )	5 ( 19.2 )	2 ( 12.5 )	0.6529
Second-hand smoker	4625 ( 86.9 )	4590 ( 86.9 )	21 ( 80.8 )	14 ( 87.5 )	
<b>Menopausal</b>					
no	3115 ( 45.0 )	3089 ( 45.0 )	18 ( 60.0 )	8 ( 44.4 )	0.2577
yes	3795 ( 54.9 )	3773 ( 55.0 )	12 ( 40.0 )	10 ( 55.6 )	
<b>Age at menarche (years)</b>					
≤13	1661 ( 20.0 )	1646 ( 19.9 )	10 ( 22.7 )	5 ( 19.2 )	0.8766
14-15	3927 ( 47.2 )	3891 ( 47.1 )	22 ( 50.0 )	14 ( 53.9 )	
≥16	2738 ( 32.9 )	2719 ( 32.9 )	12 ( 27.3 )	7 ( 26.9 )	
<b>No. of child</b>					
0-1	1179 ( 14.8 )	1171 ( 14.8 )	4 ( 11.4 )	4 ( 18.2 )	0.4365
2	4125 ( 51.8 )	4093 ( 51.8 )	23 ( 65.7 )	9 ( 40.9 )	
≥3	2653 ( 33.3 )	2636 ( 33.4 )	8 ( 22.9 )	9 ( 40.9 )	
<b>Exercise</b>					
no	1317 ( 39.0 )	1307 ( 39.1 )	6 ( 26.1 )	4 ( 33.3 )	0.4099
yes	2062 ( 61.0 )	2037 ( 60.9 )	17 ( 73.9 )	8 ( 66.7 )	
<b>History of Family Cancer</b>					
no	3426 ( 41.4 )	3392 ( 41.4 )	21 ( 45.7 )	13 ( 48.2 )	0.6512
yes	4850 ( 58.6 )	4811 ( 58.7 )	25 ( 54.4 )	14 ( 51.9 )	

LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; SCC: Squamous cell carcinoma

- 30 -

Table 11. General characteristics of subject groups according to cervical intraepithelial neoplasia (CIN) degrees at baseline

Characteristics	Total N=366	Normal N=276	CIN I N=39	≥CIN II N=51	p-value
<b>Age (Mean ± SD)</b>	46.12 ± 8.68	46.96 ± 8.55	43 ± 7.34	43.39 ± 8.14	
≤39 yr	86 ( 23.1 )	57 ( 20.3 )	13 ( 32.5 )	16 ( 31.4 )	0.0552
40~49 yr	170 ( 45.7 )	126 ( 44.8 )	21 ( 52.5 )	23 ( 45.1 )	
50~59 yr	87 ( 23.4 )	74 ( 26.3 )	6 ( 15.0 )	7 ( 13.7 )	
≥60yr	29 ( 7.8 )	24 ( 8.5 )	0 ( 0.0 )	5 ( 9.8 )	
<b>Obesity (Mean ± SD)</b>	20.85 ± 6.08	20.86 ± 6.58	21 ± 4.11	20.33 ± 4.85	
0<BMI<18.5	216 ( 58.4 )	158 ( 56.2 )	24 ( 60.0 )	34 ( 69.4 )	0.1758
18.5≤BMI<23	14 ( 3.8 )	8 ( 2.9 )	3 ( 7.5 )	3 ( 6.1 )	
23≤BMI<25	65 ( 17.6 )	53 ( 18.9 )	8 ( 20.0 )	4 ( 8.2 )	
25≤BMI	75 ( 20.3 )	62 ( 22.1 )	5 ( 12.5 )	8 ( 16.3 )	
<b>Education level</b>					
≤Middle school	28 ( 20.9 )	24 ( 21.6 )	2 ( 28.6 )	2 ( 12.5 )	0.0839
High school	54 ( 40.3 )	47 ( 42.3 )	4 ( 57.1 )	3 ( 18.8 )	
≥University	52 ( 38.8 )	40 ( 36.0 )	1 ( 14.3 )	11 ( 68.8 )	
<b>Monthly household income</b>					
<3 Million Won	78 ( 56.1 )	61 ( 61.6 )	4 ( 28.6 )	13 ( 50.0 )	0.112
4~5 Million Won	40 ( 28.8 )	27 ( 27.3 )	6 ( 42.9 )	7 ( 26.9 )	
≥5 Million Won	21 ( 15.1 )	11 ( 11.1 )	4 ( 28.6 )	6 ( 23.1 )	
<b>Cigarette smoking</b>					
Nonsmoker	181 ( 92.8 )	144 ( 94.7 )	9 ( 69.2 )	28 ( 93.3 )	0.0029
Smoker	14 ( 7.2 )	8 ( 5.3 )	4 ( 30.8 )	2 ( 6.7 )	

- 31 -

<b>Second hand smoking</b>					
Non smoker	19 ( 13.7 )	13 ( 11.4 )	2 ( 25.0 )	4 ( 23.5 )	0.2507
Second-hand smoker	120 ( 86.3 )	101 ( 88.6 )	6 ( 75.0 )	13 ( 76.5 )	
<b>Menopausal</b>					
no	90 ( 58.1 )	70 ( 55.6 )	6 ( 75.0 )	14 ( 66.7 )	0.3855
yes	65 ( 41.9 )	56 ( 44.4 )	2 ( 25.0 )	7 ( 33.3 )	
<b>Age at menarche (years)</b>					
≤13	43 ( 20.8 )	36 ( 22.2 )	1 ( 6.7 )	6 ( 20.0 )	0.3605
14-15	101 ( 48.8 )	74 ( 45.7 )	9 ( 60.0 )	18 ( 60.0 )	
≥16	63 ( 30.4 )	52 ( 32.1 )	5 ( 33.3 )	6 ( 20.0 )	
<b>No. of child</b>					
0~1	37 ( 19.6 )	29 ( 19.7 )	3 ( 23.1 )	5 ( 17.2 )	0.8529
2	93 ( 49.2 )	70 ( 47.6 )	6 ( 46.2 )	17 ( 58.6 )	
≥3	59 ( 31.2 )	48 ( 32.7 )	4 ( 30.8 )	7 ( 24.1 )	
<b>Exercise</b>					
no	27 ( 32.5 )	18 ( 34.0 )	3 ( 27.3 )	6 ( 31.6 )	0.9067
yes	56 ( 67.5 )	35 ( 66.0 )	8 ( 72.7 )	13 ( 68.4 )	
<b>History of Family Cancer</b>					
no	88 ( 42.9 )	66 ( 41.8 )	9 ( 56.3 )	13 ( 41.9 )	0.5332
yes	117 ( 57.1 )	92 ( 58.2 )	7 ( 43.8 )	18 ( 58.1 )	

Normal: Normal; CIN I: Cervical intraepithelial neoplasia 1 (mild dysplasia); ≥CIN II: CIN II, CIN III, Squamous cell carcinoma in situ and Squamous cell carcinoma

Table 12. General characteristics of Human Papilloma Virus infection at 1 year follow-up

Characteristics	Total N=1,810	Negative N=1,259	New infection N=80	Clearance N=271	Persistence N=200	p-value
<b>Age (Mean ± SD)</b>	48.1 ± 8.5	48.8 ± 8.4	46.1 ± 7.3	46.1 ± 8.6	47.1 ± 9.3	
≤39 yr	280 ( 15.5 )	156 ( 12.4 )	15 ( 18.8 )	62 ( 22.9 )	47 ( 23.5 )	<.0001
40~49 yr	806 ( 44.5 )	566 ( 45.0 )	41 ( 51.3 )	122 ( 45.0 )	77 ( 38.5 )	
50~59 yr	534 ( 29.5 )	393 ( 31.2 )	19 ( 23.8 )	68 ( 25.1 )	54 ( 27.0 )	
≥60 yr	190 ( 10.5 )	144 ( 11.4 )	5 ( 6.3 )	19 ( 7.0 )	22 ( 11.0 )	
<b>Obesity</b>	20.6 ± 6.47	20.6 ± 6.62	19.3 ± 7.58	21.3 ± 5.54	20.3 ± 6.17	
0<BMI<18.5	953 ( 52.7 )	653 ( 52.0 )	46 ( 57.5 )	141 ( 52.0 )	113 ( 56.5 )	0.6333
18.5≤BMI<23	90 ( 5.0 )	61 ( 4.9 )	3 ( 3.8 )	11 ( 4.1 )	15 ( 7.5 )	
23≤BMI<25	411 ( 22.7 )	292 ( 23.2 )	16 ( 20.0 )	63 ( 23.3 )	40 ( 20.0 )	
25≤BMI	354 ( 19.6 )	251 ( 20.0 )	15 ( 18.8 )	56 ( 20.7 )	32 ( 16.0 )	
<b>Education level</b>						
≤Middle school	169 ( 16.5 )	128 ( 16.8 )	8 ( 17.0 )	15 ( 13.0 )	18 ( 18.4 )	0.7523
High school	410 ( 40.1 )	306 ( 40.1 )	18 ( 38.3 )	43 ( 37.4 )	43 ( 43.9 )	
≥University	444 ( 43.4 )	329 ( 43.1 )	21 ( 44.7 )	57 ( 49.6 )	37 ( 37.8 )	
<b>Monthly household income</b>						
<3 Million Won	415 ( 59.2 )	294 ( 59.6 )	19 ( 54.3 )	52 ( 53.6 )	50 ( 65.8 )	0.6585
4~5 Million Won	166 ( 23.7 )	112 ( 22.7 )	9 ( 25.7 )	28 ( 28.9 )	17 ( 22.4 )	
≥5 Million Won	120 ( 17.1 )	87 ( 17.7 )	7 ( 20.0 )	17 ( 17.5 )	9 ( 11.8 )	
<b>Cigarette smoking</b>						
Nonsmoker	1133 ( 90.1 )	828 ( 90.4 )	56 ( 87.5 )	137 ( 90.7 )	112 ( 88.2 )	0.764
Smoker	125 ( 9.9 )	88 ( 9.6 )	8 ( 12.5 )	14 ( 9.3 )	15 ( 11.8 )	

<b>Second hand smoking</b>						
Non smoker	98 ( 11.3 )	67 ( 10.8 )	6 ( 14.3 )	19 ( 17.1 )	6 ( 6.7 )	0.1052
Second-hand smoker	767 ( 88.7 )	556 ( 89.3 )	36 ( 85.7 )	92 ( 82.9 )	83 ( 93.3 )	
<b>Age at menarche (years)</b>						
≤13	281 ( 20.9 )	201 ( 20.6 )	11 ( 16.7 )	43 ( 25.6 )	26 ( 19.9 )	0.5138
14~15	630 ( 46.9 )	464 ( 47.4 )	32 ( 48.5 )	78 ( 46.4 )	56 ( 42.8 )	
≥16	432 ( 32.2 )	313 ( 32.0 )	23 ( 34.9 )	47 ( 28.0 )	49 ( 37.4 )	
<b>Menopausal</b>						
no	599 ( 51.4 )	430 ( 49.5 )	33 ( 62.3 )	72 ( 55.8 )	64 ( 55.7 )	0.1315
yes	567 ( 48.6 )	439 ( 50.5 )	20 ( 37.7 )	57 ( 44.2 )	51 ( 44.4 )	
<b>No. of child</b>						
0~1	188 ( 14.4 )	139 ( 14.5 )	6 ( 10.2 )	26 ( 16.7 )	17 ( 13.3 )	0.7047
2	715 ( 54.9 )	523 ( 54.5 )	33 ( 55.9 )	81 ( 51.9 )	78 ( 60.9 )	
≥3	399 ( 30.7 )	297 ( 31.0 )	20 ( 33.9 )	49 ( 31.4 )	33 ( 25.8 )	
<b>Exercise</b>						
no	178 ( 34.3 )	128 ( 34.2 )	7 ( 26.9 )	27 ( 39.1 )	16 ( 32.0 )	0.6914
yes	341 ( 65.7 )	246 ( 65.8 )	19 ( 73.1 )	42 ( 60.9 )	34 ( 68.0 )	
<b>History of Family Cancer</b>						
no	547 ( 41.5 )	400 ( 41.5 )	22 ( 35.5 )	70 ( 41.9 )	55 ( 43.3 )	0.7753
yes	772 ( 58.5 )	563 ( 58.5 )	40 ( 64.5 )	97 ( 58.1 )	72 ( 56.7 )	

Negative: Negative (baseline) + Negative (1st year); New infection: Negative (baseline) + Positive (1st year); Clearance: Positive (baseline) + Negative (1st year); Persistence: Positive (baseline) + Positive (1st year)

- 34 -

Table 13. General characteristics of Human Papilloma Virus infection at 2 year follow-up

Characteristics	Total N=734	Negative N=468	New infection N=34	Clearance N=150	Persistence N=82	p-value
<b>Age (Mean ± SD)</b>	47.6 ± 8.1	48.2 ± 7.9	47.7 ± 8.4	45.4 ± 8.3	47.9 ± 8.2	
≤39 yr	112 ( 15.6 )	59 ( 12.6 )	36 ( 26.5 )	5 ( 14.7 )	12 ( 14.6 )	0.0252
40~49 yr	337 ( 46.8 )	227 ( 48.5 )	58 ( 42.7 )	16 ( 47.1 )	36 ( 43.9 )	
50~59 yr	208 ( 28.9 )	138 ( 29.5 )	34 ( 25.0 )	8 ( 23.5 )	28 ( 34.2 )	
≥60 yr	63 ( 8.8 )	44 ( 9.4 )	8 ( 5.9 )	5 ( 14.7 )	6 ( 7.3 )	
<b>Obesity</b>	20.1 ± 6.83	20.2 ± 6.91	19.3 ± 7.74	19.3 ± 7.74	16.6 ± 8.69	0.029
0<BMI<18.5	403 ( 56.1 )	253 ( 54.2 )	68 ( 50.0 )	20 ( 58.8 )	62 ( 75.6 )	
18.5≤BMI<23	37 ( 5.2 )	24 ( 5.1 )	9 ( 6.6 )	0 ( 0.0 )	4 ( 4.9 )	
23≤BMI<25	153 ( 21.3 )	103 ( 22.1 )	34 ( 25.0 )	8 ( 23.5 )	8 ( 9.8 )	
25≤BMIi	126 ( 17.5 )	87 ( 18.6 )	25 ( 18.4 )	6 ( 17.7 )	8 ( 9.8 )	
<b>Education level</b>						0.4169
≤Middle school	70 ( 14.6 )	47 ( 14.2 )	14 ( 18.4 )	6 ( 22.2 )	3 ( 6.5 )	
High school	191 ( 39.8 )	135 ( 40.8 )	29 ( 38.2 )	7 ( 25.9 )	20 ( 43.5 )	
≥University	219 ( 45.6 )	149 ( 45.0 )	33 ( 43.4 )	14 ( 51.9 )	23 ( 50.0 )	
<b>Monthly household income</b>						0.3071
<3 Million Won	171 ( 62.6 )	111 ( 62.4 )	33 ( 64.7 )	7 ( 53.9 )	20 ( 64.5 )	
4~5 Million Won	63 ( 23.1 )	39 ( 21.9 )	9 ( 17.7 )	5 ( 38.5 )	10 ( 32.3 )	
≥5 Million Won	39 ( 14.3 )	28 ( 15.7 )	9 ( 17.7 )	1 ( 7.7 )	1 ( 3.2 )	
<b>Cigarette smoking</b>						0.4315
Nonsmoker	474 ( 88.8 )	322 ( 88.7 )	77 ( 85.6 )	27 ( 96.4 )	48 ( 90.6 )	
Smoker	60 ( 11.2 )	41 ( 11.3 )	13 ( 14.4 )	1 ( 3.6 )	5 ( 9.4 )	

- 35 -

<b>Second hand smoking</b>											
Non smoker	37	( 9.3 )	27	( 10.1 )	6	( 8.6 )	1	( 4.8 )	3	( 7.9 )	0.8374
Second-hand smoker	359	( 90.7 )	240	( 89.9 )	64	( 91.4 )	20	( 95.2 )	35	( 92.1 )	
<b>Age at menarche (years)</b>											
≤13	124	( 21.5 )	84	( 21.3 )	30	( 30.9 )	5	( 16.7 )	5	( 9.1 )	0.0451
14-15	269	( 46.6 )	189	( 47.9 )	34	( 35.1 )	16	( 53.3 )	30	( 54.6 )	
≥16	184	( 31.9 )	122	( 30.9 )	33	( 34.0 )	9	( 30.0 )	20	( 36.4 )	
<b>Menopausal</b>											
no	294	( 56.9 )	196	( 54.6 )	52	( 65.0 )	14	( 48.3 )	32	( 65.3 )	0.1572
yes	223	( 43.1 )	163	( 45.4 )	28	( 35.0 )	15	( 51.7 )	17	( 34.7 )	
<b>No. of child</b>											
0~1	76	( 13.4 )	51	( 13.0 )	17	( 18.9 )	4	( 13.8 )	4	( 7.4 )	0.3883
2	319	( 56.4 )	220	( 56.0 )	47	( 52.2 )	15	( 51.7 )	37	( 68.5 )	
≥3	171	( 30.2 )	122	( 31.0 )	26	( 28.9 )	10	( 34.5 )	13	( 24.1 )	
<b>Exercise</b>											
no	61	( 30.2 )	41	( 30.6 )	14	( 36.8 )	2	( 28.6 )	4	( 17.4 )	0.4567
yes	141	( 69.8 )	93	( 69.4 )	24	( 63.2 )	5	( 71.4 )	19	( 82.6 )	
<b>History of Family Cancer</b>											
no	238	( 41.3 )	165	( 41.6 )	40	( 42.1 )	14	( 50.0 )	19	( 33.9 )	0.5388
yes	338	( 58.7 )	232	( 58.4 )	55	( 57.9 )	14	( 50.0 )	37	( 66.1 )	

Negative: Negative (baseline) + Negative (1st year) + Negative (2nd year); New infection: Negative (baseline) + Negative (1st year) + Positive (2nd year) and Positive (baseline) + Negative (1st year) + Positive (2nd year); Clearance: Positive (baseline) + Positive (1st year) + Negative (2nd year) and Negative (baseline) + Positive (1st year) + Negative (2nd year); Persistence: Positive (baseline) + Positive (1st year) + Positive (2nd year)

- 36 -

Table 14. Logistic regression analysis model for enrolled the infection of Human Papilloma Virus

Characteristics	HPV Positive	
	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)
<b>Age</b>		
≤39 yr	1(ref.)	1(ref.)
40~49 yr	0.76 ( 0.66 ~0.88 )	0.77 ( 0.67 ~0.89 )
50~59 yr	0.61 ( 0.52 ~0.71 )	0.62 ( 0.52 ~0.73 )
≥60 yr	0.58 ( 0.48 ~0.70 )	0.59 ( 0.48 ~0.72 )
<b>Obesity</b>		
0<BMI<18.5	0.91 ( 0.71 ~1.15 )	1.00 ( 0.78 ~1.28 )
18.5≤BMI<23	1(ref.)	1(ref.)
23≤BMI<25	0.77 ( 0.59 ~0.99 )	0.92 ( 0.71 ~1.20 )
25≤BMI	0.71 ( 0.55 ~0.93 )	0.87 ( 0.67 ~1.14 )
<b>Education level</b>		
≤Middle school	1(ref.)	1(ref.)
High school	1.07 ( 0.93 ~1.25 )	1.07 ( 0.90 ~1.26 )
≥University	1.09 ( 0.93 ~1.27 )	1.02 ( 0.87 ~1.21 )
<b>Monthly household income</b>		
<3 Million Won	1(ref.)	1(ref.)
4~5 Million Won	0.99 ( 0.82 ~1.20 )	0.94 ( 0.77 ~1.14 )
≥5 Million Won	0.98 ( 0.78 ~1.23 )	0.94 ( 0.74 ~1.20 )
<b>Cigarette smoking</b>		
Nonsmoker	1(ref.)	1(ref.)
Smoker	1.28 ( 1.03 ~1.59 )	1.20 ( 0.96 ~1.50 )
<b>Second hand smoking</b>		
Non smoker	1(ref.)	1(ref.)
Second-hand smoker	1.05 ( 0.94 ~1.18 )	1.05 ( 0.92 ~1.20 )
<b>Menopausal</b>		
no	1(ref.)	1(ref.)
yes	0.79 ( 0.70 ~0.90 )	0.79 ( 0.70 ~0.90 )
<b>Age at menarche (years)</b>		
≤13	1(ref.)	1(ref.)
14~15	0.96 ( 0.84 ~1.08 )	0.93 ( 0.82 ~1.06 )
≥16	0.89 ( 0.77 ~1.03 )	0.94 ( 0.81 ~1.10 )
<b>No. of child</b>		
0~1	1.05 ( 0.87 ~1.28 )	0.96 ( 0.79 ~1.18 )
2	1(ref.)	1(ref.)
≥3	0.99 ( 0.86 ~1.14 )	1.17 ( 1.00 ~1.38 )
<b>Exercise</b>		
no	1(ref.)	1(ref.)
yes	0.96 ( 0.83 ~1.11 )	0.98 ( 0.83 ~1.15 )
<b>History of Family Cancer</b>		
no	1(ref.)	1(ref.)
yes	0.95 ( 0.85 ~1.06 )	0.93 ( 0.82 ~1.05 )

Adjusted for age, BMI, income, smoking status, No. of child, menopausal status, menarche age and exercise status except obesity.

Table 15. Logistic regression analysis model for enrolled the infection of Human Papilloma Virus at 1 year follow-up

Characteristics	New Infection		Clearance		Persistence	
	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)
<b>Age (Mean ± SD)</b>						
≤39 yr	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
40~49 yr	0.75 (0.41 ~ 1.40)	0.75 (0.40 ~ 1.40)	1.20 (0.75 ~ 1.93)	1.31 (0.80 ~ 2.14)	0.45 (0.30 ~ 0.68)	0.47 (0.32 ~ 0.71)
50~59 yr	0.50 (0.25 ~ 1.01)	0.58 (0.26 ~ 1.32)	0.96 (0.57 ~ 1.61)	1.05 (0.58 ~ 1.89)	0.46 (0.30 ~ 0.70)	0.55 (0.34 ~ 0.89)
≥60 yr	0.36 (0.13 ~ 1.02)	0.44 (0.13 ~ 1.41)	0.66 (0.32 ~ 1.35)	0.77 (0.34 ~ 1.71)	0.51 (0.29 ~ 0.88)	0.62 (0.33 ~ 1.17)
<b>Obesity</b>						
0<BMI<18.5	1.48 (0.45 ~ 4.89)	1.65 (0.49 ~ 5.55)	1.70 (0.75 ~ 3.85)	2.22 (0.94 ~ 5.23)	0.73 (0.40 ~ 1.32)	0.78 (0.42 ~ 1.45)
18.5≤BMI<23	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
23≤BMI<25	1.15 (0.33 ~ 4.07)	1.43 (0.39 ~ 5.27)	2.15 (0.90 ~ 5.14)	2.97 (1.17 ~ 7.52)	0.58 (0.30 ~ 1.11)	0.67 (0.34 ~ 1.34)
25≤BMI	1.25 (0.35 ~ 4.47)	1.57 (0.42 ~ 5.84)	2.39 (0.98 ~ 5.82)	3.40 (1.31 ~ 8.79)	0.54 (0.27 ~ 1.05)	0.60 (0.30 ~ 1.22)
<b>Education level</b>						
≤Middle school	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
High school	0.90 (0.51 ~ 1.58)	0.75 (0.39 ~ 1.45)	0.70 (0.43 ~ 1.14)	0.78 (0.44 ~ 1.37)	0.73 (0.50 ~ 1.06)	0.70 (0.45 ~ 1.07)
≥University	0.97 (0.57 ~ 1.67)	0.85 (0.46 ~ 1.56)	1.08 (0.67 ~ 1.74)	1.08 (0.62 ~ 1.87)	0.59 (0.40 ~ 0.87)	0.52 (0.34 ~ 0.80)
<b>Monthly household income</b>						
<3 Million Won	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
4~5 Million Won	1.33 (0.65 ~ 2.75)	1.12 (0.53 ~ 2.34)	1.27 (0.67 ~ 2.39)	1.30 (0.67 ~ 2.52)	0.93 (0.54 ~ 1.58)	0.92 (0.53 ~ 1.58)
≥5 Million Won	1.33 (0.59 ~ 3.00)	1.09 (0.47 ~ 2.55)	1.45 (0.63 ~ 3.34)	1.59 (0.67 ~ 3.82)	0.63 (0.31 ~ 1.28)	0.62 (0.30 ~ 1.29)
<b>Cigarette smoking</b>						
Nonsmoker	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
Smoker	1.48 (0.69 ~ 3.17)	1.41 (0.65 ~ 3.07)	0.67 (0.32 ~ 1.43)	0.59 (0.27 ~ 1.31)	1.08 (0.61 ~ 1.91)	1.12 (0.62 ~ 2.00)
<b>Second hand smoking</b>						
Non smoker	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
Second-hand Smoker	1.04 (0.66 ~ 1.63)	0.96 (0.58 ~ 1.61)	0.73 (0.50 ~ 1.06)	0.67 (0.42 ~ 1.06)	0.90 (0.66 ~ 1.21)	0.93 (0.66 ~ 1.31)
<b>Age at menarche (years)</b>						
≤13	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
14~15	1.33 (0.78 ~ 2.28)	1.29 (0.74 ~ 2.23)	0.91 (0.59 ~ 1.39)	0.84 (0.53 ~ 1.33)	0.61 (0.43 ~ 0.87)	0.64 (0.44 ~ 0.91)
≥16	1.42 (0.79 ~ 2.54)	1.56 (0.85 ~ 2.85)	0.62 (0.39 ~ 1.01)	0.57 (0.34 ~ 0.98)	0.79 (0.55 ~ 1.15)	0.88 (0.60 ~ 1.30)
<b>Menopausal</b>						
no	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
yes	0.62 (0.37 ~ 1.05)	0.55 (0.31 ~ 0.97)	0.78 (0.51 ~ 1.20)	0.71 (0.44 ~ 1.15)	0.64 (0.46 ~ 0.90)	0.63 (0.44 ~ 0.88)
<b>No. of child</b>						
0~1	0.66 (0.28 ~ 1.56)	0.56 (0.23 ~ 1.34)	1.17 (0.61 ~ 2.24)	1.39 (0.70 ~ 2.79)	0.67 (0.39 ~ 1.14)	0.65 (0.38 ~ 1.12)
2	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
≥3	1.03 (0.60 ~ 1.74)	1.32 (0.74 ~ 2.34)	1.14 (0.70 ~ 1.86)	1.51 (0.86 ~ 2.66)	0.61 (0.41 ~ 0.91)	0.74 (0.48 ~ 1.14)
<b>Exercise</b>						
no	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
yes	1.28 (0.75 ~ 2.19)	1.19 (0.68 ~ 2.11)	0.90 (0.55 ~ 1.47)	0.92 (0.53 ~ 1.59)	0.84 (0.57 ~ 1.25)	0.97 (0.64 ~ 1.48)
<b>History of Family Cancer</b>						
no	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
yes	1.24 (0.79 ~ 1.94)	1.10 (0.69 ~ 1.77)	0.99 (0.68 ~ 1.45)	1.14 (0.74 ~ 1.75)	0.70 (0.51 ~ 0.95)	0.74 (0.53 ~ 1.03)

Adjusted for age, BMI, income, smoking status, No. of child, menopausal status, menarche age and exercise status except obesity.

Negative; Negative (baseline) + Negative (1st year); New infection: Negative (baseline) + Positive (1st year); Clearance: Positive (baseline) + Negative (1st year); Persistence: Positive (baseline) + Positive (1st year)

Table 16. Logistic regression analysis model for enrolled the infection of Human Papilloma Virus at 2 years follow-up

Characteristics	New Infection		Clearance		Persistence	
	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)
<b>Age (Mean ± SD)</b>						
≤39 yr	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
40~49 yr	0.83 ( 0.29 ~2.36 )	0.80 ( 0.27 ~2.34 )	0.54 ( 0.25 ~ 1.17 )	0.56 ( 0.25 ~ 1.25 )	0.78 ( 0.38 ~ 1.59 )	0.89 ( 0.43 ~ 1.83 )
50~59 yr	0.68 ( 0.22 ~2.18 )	0.42 ( 0.10 ~1.71 )	0.41 ( 0.18 ~ 0.92 )	0.28 ( 0.11 ~ 0.72 )	1.00 ( 0.48 ~ 2.10 )	2.05 ( 0.89 ~ 4.73 )
≥60 yr	1.34 ( 0.37 ~4.92 )	0.78 ( 0.16 ~3.85 )	0.44 ( 0.13 ~ 1.54 )	0.27 ( 0.07 ~ 1.13 )	0.67 ( 0.23 ~ 1.93 )	1.67 ( 0.51 ~ 5.50 )
<b>Education level</b>						
≤Middle school	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
High school	0.73 ( 0.29 ~1.89 )	0.63 ( 0.23 ~1.75 )	0.76 ( 0.38 ~ 1.52 )	0.92 ( 0.39 ~ 2.18 )	0.70 ( 0.39 ~ 1.25 )	0.78 ( 0.40 ~ 1.53 )
≥University	1.33 ( 0.61 ~2.92 )	1.14 ( 0.48 ~2.70 )	0.76 ( 0.39 ~ 1.46 )	0.81 ( 0.36 ~ 1.83 )	0.73 ( 0.42 ~ 1.27 )	0.70 ( 0.37 ~ 1.31 )
<b>Monthly household income</b>						
<3 Million Won	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
4~5 Million Won	1.84 ( 0.67 ~5.03 )	1.97 ( 0.70 ~5.52 )	0.54 ( 0.21 ~ 1.40 )	0.48 ( 0.18 ~ 1.33 )	1.45 ( 0.69 ~ 3.03 )	1.36 ( 0.64 ~ 2.91 )
≥5 Million Won	0.51 ( 0.07 ~3.90 )	0.64 ( 0.08 ~5.18 )	5.42 ( 0.67 ~ 43.64 )	7.60 ( 0.89 ~ 65.12 )	0.20 ( 0.03 ~ 1.51 )	0.15 ( 0.02 ~ 1.14 )
<b>Cigarette smoking</b>						
Nonsmoker	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
Smoker	0.32 ( 0.04 ~2.37 )	0.32 ( 0.04 ~2.40 )	1.63 ( 0.56 ~ 4.74 )	1.29 ( 0.41 ~ 4.03 )	0.68 ( 0.26 ~ 1.77 )	0.70 ( 0.26 ~ 1.87 )
<b>Second hand smoking</b>						
Non smoker	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
Second-hand Smoker	1.36 ( 0.67 ~2.75 )	1.10 ( 0.50 ~2.40 )	1.19 ( 0.69 ~ 2.07 )	1.33 ( 0.67 ~ 2.64 )	0.71 ( 0.44 ~ 1.14 )	0.78 ( 0.45 ~ 1.33 )
<b>Age at menarche (years)</b>						
≤13	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
14-15	1.48 ( 0.64 ~3.43 )	1.56 ( 0.66 ~3.68 )	0.53 ( 0.28 ~ 1.00 )	0.44 ( 0.21 ~ 0.91 )	0.78 ( 0.45 ~ 1.34 )	0.78 ( 0.45 ~ 1.35 )
≥16	1.29 ( 0.50 ~3.34 )	1.30 ( 0.49 ~3.44 )	0.77 ( 0.38 ~ 1.54 )	0.78 ( 0.36 ~ 1.67 )	0.80 ( 0.44 ~ 1.48 )	0.81 ( 0.43 ~ 1.50 )
<b>Menopausal</b>						
no	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
yes	1.48 ( 0.73 ~2.99 )	1.55 ( 0.72 ~3.33 )	0.99 ( 0.50 ~ 1.95 )	0.92 ( 0.42 ~ 2.02 )	0.49 ( 0.28 ~ 0.86 )	0.45 ( 0.25 ~ 0.80 )
<b>No. of child</b>						
0~1	1.16 ( 0.38 ~3.52 )	1.19 ( 0.38 ~3.67 )	2.97 ( 0.96 ~ 9.24 )	2.28 ( 0.70 ~ 7.48 )	0.36 ( 0.12 ~ 1.02 )	0.39 ( 0.14 ~ 1.14 )
2	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
≥3	1.21 ( 0.55 ~2.66 )	1.04 ( 0.44 ~2.44 )	1.40 ( 0.67 ~ 2.92 )	1.85 ( 0.77 ~ 4.46 )	0.48 ( 0.26 ~ 0.91 )	0.58 ( 0.30 ~ 1.14 )
<b>Exercise</b>						
no	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
yes	0.70 ( 0.26 ~1.85 )	0.67 ( 0.24 ~1.86 )	0.71 ( 0.36 ~ 1.40 )	0.85 ( 0.40 ~ 1.81 )	1.22 ( 0.69 ~ 2.13 )	1.58 ( 0.87 ~ 2.86 )
<b>History of Family Cancer</b>						
no	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
yes	0.71 ( 0.35 ~1.44 )	0.58 ( 0.27 ~1.22 )	0.83 ( 0.48 ~ 1.44 )	0.75 ( 0.38 ~ 1.50 )	0.84 ( 0.52 ~ 1.34 )	0.96 ( 0.57 ~ 1.61 )

Adjusted for age, BMI, income, smoking status, No. of child, menopausal status, menarche age and exercise status except obesity.

Negative: Negative (baseline) + Negative (1st year) + Negative (2nd year); New infection: Negative (baseline) + Negative (1st year) + Positive (2nd year) and Positive (baseline) + Negative (1st year) + Positive (2nd year); Clearance: Positive (baseline) + Positive (1st year) + Negative (2nd year) and Negative (baseline) + Positive (1st year) + Negative (2nd year); Persistence: Positive (baseline) + Positive (1st year) + Positive (2nd year)

Table 17. Logistic regression analysis model for the risk of PAP SMEAR diagnosis at baseline

Characteristics	LSIL		HSIL/SCC	
	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)
<b>Age</b>				
≤39 yr		1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
40~49 yr	0.55 ( 0.35 ~ 0.87 )	0.58 ( 0.37 ~ 0.92 )	0.83 ( 0.40 ~ 1.75 )	0.85 ( 0.40 ~ 1.80 )
50~59 yr	0.26 ( 0.15 ~ 0.47 )	0.29 ( 0.16 ~ 0.55 )	0.50 ( 0.21 ~ 1.17 )	0.57 ( 0.22 ~ 1.44 )
≥60 yr	0.22 ( 0.10 ~ 0.50 )	0.24 ( 0.10 ~ 0.55 )	0.81 ( 0.33 ~ 2.01 )	0.97 ( 0.36 ~ 2.63 )
<b>Obesity</b>				
0<BMI<18.5	0.51 ( 0.26 ~ 1.00 )	0.62 ( 0.31 ~ 1.24 )	0.68 ( 0.24 ~ 1.95 )	0.70 ( 0.24 ~ 2.03 )
18.5≤BMI<23	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
23≤BMI<25	0.38 ( 0.18 ~ 0.82 )	0.60 ( 0.27 ~ 1.34 )	0.30 ( 0.08 ~ 1.06 )	0.32 ( 0.09 ~ 1.18 )
25≤BMI	0.32 ( 0.14 ~ 0.70 )	0.55 ( 0.24 ~ 1.25 )	0.44 ( 0.14 ~ 1.44 )	0.47 ( 0.14 ~ 1.63 )
<b>Education level</b>				
≤ Middle school	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
High school	0.78 ( 0.44 ~ 1.38 )	0.86 ( 0.45 ~ 1.67 )	0.46 ( 0.16 ~ 1.28 )	0.52 ( 0.17 ~ 1.58 )
≥University	0.54 ( 0.27 ~ 1.09 )	0.50 ( 0.24 ~ 1.06 )	0.87 ( 0.39 ~ 1.95 )	0.91 ( 0.37 ~ 2.20 )
<b>Monthly household income</b>				
<3 Million Won	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
4~5 Million Won	1.09 ( 0.55 ~ 2.17 )	0.91 ( 0.44 ~ 1.86 )	1.73 ( 0.73 ~ 4.12 )	1.78 ( 0.72 ~ 4.40 )
≥5 Million Won	0.75 ( 0.28 ~ 2.06 )	0.63 ( 0.22 ~ 1.80 )	2.70 ( 1.14 ~ 6.43 )	2.81 ( 1.10 ~ 7.20 )
<b>Cigarette smoking</b>				
Nonsmoker	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
Smoker	0.57 ( 0.18 ~ 1.80 )	0.53 ( 0.17 ~ 1.70 )	1.22 ( 0.38 ~ 3.92 )	1.10 ( 0.33 ~ 3.64 )
- 42 -				
<b>Second hand smoking</b>				
Non smoker	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
Second-hand smoker	0.56 ( 0.34 ~ 0.90 )	0.66 ( 0.38 ~ 1.15 )	0.85 ( 0.46 ~ 1.59 )	0.87 ( 0.43 ~ 1.76 )
<b>Menopausal</b>				
no	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
yes	0.38 ( 0.21 ~ 0.69 )	0.45 ( 0.24 ~ 0.87 )	0.72 ( 0.36 ~ 1.44 )	0.65 ( 0.30 ~ 1.41 )
<b>Age at menarche (years)</b>				
≤13	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
14-15	0.65 ( 0.40 ~ 1.06 )	0.67 ( 0.40 ~ 1.12 )	1.00 ( 0.52 ~ 1.90 )	0.81 ( 0.41 ~ 1.62 )
≥16	0.51 ( 0.27 ~ 0.94 )	0.71 ( 0.37 ~ 1.35 )	0.71 ( 0.31 ~ 1.64 )	0.65 ( 0.27 ~ 1.57 )
<b>No. of child</b>				
0~1	0.40 ( 0.15 ~ 1.10 )	0.37 ( 0.13 ~ 1.02 )	1.00 ( 0.36 ~ 2.83 )	0.96 ( 0.33 ~ 2.82 )
2	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
≥3	0.36 ( 0.17 ~ 0.74 )	0.57 ( 0.27 ~ 1.23 )	1.00 ( 0.48 ~ 2.09 )	1.29 ( 0.57 ~ 2.96 )
<b>Exercise</b>				
no	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
yes	1.23 ( 0.73 ~ 2.07 )	1.61 ( 0.90 ~ 2.87 )	1.18 ( 0.55 ~ 2.53 )	0.94 ( 0.41 ~ 2.17 )
<b>History of Family Cancer</b>				
no	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)	1(ref.)
yes	0.65 ( 0.41 ~ 1.03 )	0.70 ( 0.43 ~ 1.15 )	0.79 ( 0.43 ~ 1.48 )	0.72 ( 0.36 ~ 1.41 )

Adjusted for age, BMI, income, smoking status, No. of child, menopausal status, menarch age and exercise status except obesity.

Normal: Normal; CIN I: Cervical intraepithelial neoplasia 1 (mild dysplasia); ≥CIN II: CIN II, CIN III, Squamous cell carcinoma in situ and Squamous cell carcinoma



Table 18. Logistic regression analysis for the risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) at baseline

Characteristics	CIN I				≥CIN II							
	Univariate OR (95% CI)			Multivariate OR (95% CI)			Univariate OR (95% CI)			Multivariate OR (95% CI)		
<b>Age</b>												
≤39 yr	1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)		
40~49 yr	0.73	(0.34	~1.56 )	0.74	(0.34	~1.64 )	0.65	(0.32	~1.32 )	0.64	(0.30	~1.34 )
50~59 yr	0.36	(0.13	~0.99 )	0.51	(0.17	~1.58 )	0.34	(0.13	~0.87 )	0.37	(0.13	~1.09 )
≥60 yr	-	-	-	-	-	-	0.74	(0.24	~2.26 )	0.99	(0.27	~3.56 )
<b>Obesity</b>												
0<BMI<18.5	0.41	0.10	~1.63 )	0.37	(0.08	~1.72 )	0.34	0.11	~1.12 )	0.27	(0.08	~0.91 )
18.5≤BMI<23	1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)		
23≤BMI<25	0.40	(0.09	~1.84 )	0.48	(0.09	~2.66 )	0.12	(0.03	~0.55 )	0.10	(0.02	~0.48 )
25≤BMI	0.22	(0.04	~1.08 )	0.37	(0.06	~2.20 )	0.21	(0.05	~0.79 )	0.22	(0.05	~0.89 )
<b>Education level</b>												
≤Middle school	1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)		
High school	0.47	(0.16	~1.39 )	0.50	(0.14	~1.74 )	0.34	(0.10	~1.13 )	0.38	(0.10	~1.39 )
≥University	0.14	(0.02	~1.04 )	0.13	(0.02	~1.13 )	1.44	(0.68	~3.07 )	1.47	(0.59	~3.63 )
<b>Monthly household income</b>												
<3 Million Won	1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)		
4~5 Million Won	1.80	(0.69	~4.71 )	1.77	(0.61	~5.10 )	1.66	(0.68	~4.07 )	1.34	(0.52	~3.47 )
≥5 Million Won	2.95	(0.88	~9.84 )	2.31	(0.60	~8.96 )	3.49	(1.22	~9.99 )	2.66	(0.86	~8.19 )
<b>Cigarette smoking</b>												
Nonsmoker	1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)		
Smoker	3.79	(1.09	~13.23 )	4.67	(1.09	~19.96 )	1.39	(0.29	~6.76 )	1.70	(0.32	~8.96 )
<b>Second hand smoking</b>												
Non smoker	1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)		
Second-hand smoker	0.32	(0.13	~0.78 )	0.29	(0.10	~0.83 )	0.61	(0.31	~1.20 )	0.56	(0.25	~1.26 )
<b>Menopausal</b>												
no	1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)		
yes	0.21	(0.05	~0.90 )	0.23	(0.05	~1.04 )	0.64	(0.27	~1.50 )	0.56	(0.22	~1.43 )
<b>Age at menarche (years)</b>												
≤13	1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)		
14-15	0.73	(0.32	~1.63 )	0.59	(0.24	~1.47 )	1.40	(0.72	~2.70 )	1.12	(0.55	~2.29 )
≥16	0.57	(0.21	~1.57 )	0.61	(0.19	~1.99 )	0.66	(0.26	~1.69 )	0.62	(0.22	~1.76 )
<b>No. of child</b>												
0~1	0.64	(0.18	~2.22 )	0.37	(0.09	~1.57 )	0.90	(0.33	~2.47 )	0.83	(0.28	~2.44 )
2	1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)		
≥3	0.52	(0.17	~1.52 )	0.76	(0.23	~2.58 )	0.76	(0.32	~1.81 )	1.04	(0.40	~2.69 )
<b>Exercise</b>												
no	1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)		
yes	1.76	(0.75	~4.12 )	1.59	(0.56	~4.50 )	2.41	(1.17	~4.95 )	2.10	(0.92	~4.79 )
<b>History of Family Cancer</b>												
no	1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)			1(ref.)		
yes	0.44	(0.19	~1.02 )	0.28	(0.10	~0.77 )	1.12	0.60	~2.10 )	0.75	(0.36	~1.56 )

Adjusted for age, BMI, income, smoking status, No. of child, menopausal status, menarch age and exercise status except obesity.

Normal: Normal; CIN I: Cervical intraepithelial neoplasia 1 (mild dysplasia); ≥CIN II: CIN II, CIN III, Squamous cell carcinoma in situ and Squamous cell carcinoma

■ 연구결과 고찰 및 결론

- 기준 시점에서 HPV 양성과 음성 대상자 간의 일반적인 특성 (나이, 교육상태, 월수입, 직접흡연, 간접흡연, 음주상태, 자녀수, 초경나이, 폐경 여부, 운동 그리고 암 가족력)에서의 큰 차이는 보이지 않았다. 그러나, HPV 감염 2년 추적 조사 연구에서 각 연구 대상자 집단들의 평균 BMI가 Negative, New infection/Clearance, Persistence 순으로 낮아지는 경향을 보였다.
- 기준 시점에서 일반적인 특성과 HPV 감염의 비교 위험도는 연령이 높을수록 낮게 나타났고 흡연자 비 흡연자 보다 감염률이 높은 것으로 조사되었다. 폐경 여성이 가임 여성 보다 감염률이 낮았고 세 자녀 이상의 여성이 두 자녀 이상의 여성보다 감염률이 더 높게 나타났다.
- HPV 감염 1년 추적 조사한 결과, 나이와 Persistence의 위험도는 연령이 높을수록 낮았고, 교육 수준과 Persistence의 위험도는 대학교 이상의 집단의 위험도가 낮았다. 폐경과 Persistence의 위험도는 폐경 여성이 가임 여성 보다 낮았고, 자녀수와 Persistence의 위험도는 세 자녀 이상 여성이 두 자녀 여성 보다 낮게 나타났다. HPV 감염 2년 추적 조사한 결과, Persistence의 위험도는 폐경 여성이 가임 여성 보다 낮게 나타났고 이는 1년 추적 조사한 결과와 유사하다.
- HPV 감염 1년 추적 조사에서 비만과 Clearance의 위험도는 비만일수록 Clearance될 확률이 높았고 2년 추적 조사에서는 연령이 높을수록 Clearance될 확률이 낮았다.
- 세포검사 진단 결과에 따른 위험도 조사에서는 연령이 높을수록 비만일수록 LSIL 비교 위험도가 낮았고, 폐경 여성일수록, 초경 연령이 늦을수록, 세 자녀 이상의 여성일수록 LSIL 비교 위험도가 낮았다.
- 병리검사 진단 결과에 따른 위험도 조사에서는 흡연자일수록 CIN I 비교 위험도가 높았고, 간접흡연자일수록, 폐경 여성일수록, 암 가족력이 있는 경우일수록 CIN I 비교 위험도는 낮았다. 또한 운동을 하고 있는 여성의 경우 CIN II이상의 비교 위험도가 높았다.
- 결론적으로, HPV 감염 위험도는 젊은 사람일수록, 흡연자일수록, 가임여성일수록, 세 자녀 이상의 여성일수록 높았다. HPV 감염 추적 조사 결과, Persistence 위험도는 교육 수준이 높을수록, 가임 여성일수록, 세 자녀 이상 여성일수록 낮았고, 비만일수록, 연령이 낮을수록 Clearance될 확률이 높았다. LSIL 위험도는 연령이 높을수록 비만일수록 낮았고, 폐경 여성일수록 초경연령이 늦을수록, 세 자녀 이상의 여성일수록 낮았다. CIN I

위험도는 흡연자일수록 높았고, CIN II 이상의 위험도는 폐경 여성일수록, 암 가족력이 있는 여성 일수록 낮았고, 운동 하는 여성일수록 높았다.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 <sup>1)</sup>	저널명(IF)	Year; Vol(No):Page	구분 <sup>2)</sup>	지원과제번호 <sup>3)</sup>
Clinical performance assessment of five human papillomavirus DNA tests using liquid-based cytology samples.	김미경 (교신)	J Obstet Gynaecol Res	2012. 38(2):408-14	국외SCI	없음

\* 제출 중인 논문

논문명	저널명(IF)	저자	상태
1 HPV viral load and alcohol synergize to increase the risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 in HPV positive women:Korean HPV Cohort Study	Cancer Causes Control (IF=2.877)	교신저자	제출중
2 Obesity, physical activity, calorie intake and the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer	PLOS ONE (IF=4.092)	교신저자	제출중
3 Passive smoking facilitate the risk of CIN 1 in high risk HPV-positive women: Korean HPV Cohort Study	Cancer Causes Control(IF=2.877)	교신저자	제출중
4 Usefulness of Urine Mass Spectrometry to Identify Women infected with HPV 16 or Diagnosed with Higher Grades of Cervical Intraepithelial Neoplasia	Disease Markers (IF=1.642)	공동저자	제출중

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 <sup>1)</sup>	지원과제번호
HPV viral load and alcohol synergize to increase the risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN)I in HPV positive women:Korean HPV Cohort Study	Mi Kyung KimJae-Kwan Lee, Sanghoon Lee, Kyung-Jin Min, Jong-Min Lee	AACR, Orlando, USA. April 2011	국외	1110320-1
Obesity, Physical Activity, Calorie Intake and the Risk ofCervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer	Kyeong A So, Kyung Jin Min, Jae Kwan Lee <sup>1</sup> , Mi Kyung Kim	Asian Society of Gynecologic Oncology. November 3-5, 2011	국외	1110320-1

Passive smoking facilitate the risk of CIN 1 in high risk HPV-positive women: Korean HPV Cohort Study	Mi Kyung Kim, Jae-Kwan Lee	AACR, Chacago, USA. April 2012	국외	1110320-2
---	----------------------------	--------------------------------	----	-----------

다. 저 서

저서명	저자	발행기관(발행국, 도시)	쪽수	Chapter 제목, 쪽수 (공저일 경우)
Vitamin A and Cancer Risk. 2011. In: Food and Nutritional Components in Focus: Chemistry, Analysis, Function and Effects.	김미경 (교신)	영국 Royal Society of Chemistry Publishing	p485 ~500	Chapter 28. Vitamin A and Cancer risk. 2011, [DOI_10.1039_[ISBN]]

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표	달성내용	달성도(%)	
			연차	최종
HPV 감염이 된 사람들을 전향적으로 관찰하여 상피내종양으로 이행에 영향을 주는 다른 중요한 위험요인(환경요인)과 개인의 유전적 감수성이 복잡한 상호 연관성을 통해 암화과정의 각 단계에서의 역할을 비교함으로써 암화과정에서 기여하는 요인을 규명하고자 함.	1차 년도	기존의 검진자 코호트 중 HPV 코호트 자료 구축	100	50
		코호트 시스템 구축		
		HPV 감염자의 HPV viral load, type 분석생활습관 및 위험요인 조사		
	2차 년도	기존의 검진자 코호트 중 HPV 코호트 자료 구축	100	100
		코호트 시스템 구축		
		HPV 감염자의 HPV viral load, type 분석생활습관 및 위험요인 조사		

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
기존의 검진자 코호트 중 HPV 코호트 자료 구축	기존의 검진자 코호트 자료, 역학연구 자료, 의무기록 자료 등을 이용하여 HPV 코호트 자료 구축
코호트 시스템 구축	대상자의 등록 및 추적관찰을 위한 웹기반 코호트 시스템 구축
HPV 감염자의 HPV viral load, type 분석생활습관 및 위험요인 조사	검진자 코호트 자료, 역학연구 자료, 의무기록 자료 등을 이용하여 HPV 감염자의 HPV viral load, type 분석생활습관 및 위험요인 조사 및 통계분석

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고	
학술지 논문 게재	6	1 HPV viral load and alcohol synergize to increase the risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN)1 in HPV positive women:Korean HPV Cohort Study	Cancer Causes Control (IF=2.877) 제출중
		2 Obesity, Physical Activity, Calorie Intake and the Risk ofCervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer	PLOS ONE (IF=4.092) 제출중
		3 Passive smoking facilitate the risk of CIN 1 in high risk HPV-positive women: Korean HPV Cohort Study	Cancer Causes Control(IF=2.877) 제출중
		4 Usefulness of Urine Mass Spectrometry to Identify Women infected with HPV 16 or Diagnosed with Higher Grades of Cervical Intraepithelial Neoplasia	Disease Markers(IF=1.642) 제출중
		5 Human cervical microbiome profiles: 16S rRNA Pyrosequencing	
		6 Methylation and the risk of HPV persistent infection	
기타	2	1 HPV 코호트(등록 및 추적관찰) DB 구축완료	
		2 웹기반 코호트 시스템(생체시료 관리시스템 포함) 구축 완료	

(2) 연구성과의 활용계획

가) 본 연구 결과의 기대 효과

○ HPV 감염자를 대상으로 자궁경부상피내종양으로 이행되는 과정을 전향적으로 관찰함으로써 지속 감염 이후 단계 암화과정에서 각각의 단계에 관여하는 위험인자(환경적, 유전학적 인자 및 바이러스 인자)와의 관련성을 규명함으로써 자궁경부암의 일차 예방 전략 수립에 기여할 수 있음

○ 암화과정과 항산화 대사에 관계하는 유전자들의 다형성을 조사함으로써 각 개인의 유전적인 감수성과 환경적 요인(영양 등)에 의한 영향력 및 각 요인간의 상호 작용을 규명할 수 있음

#### 나) 활용 방안

○ 자궁경부암의 위험을 환경적요인(개인의 생활습관) 및 유전적 요인으로 분류하여 자궁경부암 발생의 고위험군을 선별하며 생활습관 위험요인 및 유전형에 따른 개인별로 특화된 맞춤형 자궁경부암 예방 프로그램에 활용 가능함

○ 암화과정에 관계하는 유전자들의 다형성을 조사함으로써 각 개인의 유전적인 감수성과 환경적 요인(영양 등)에 의한 영향력을 규명할 수 있음

○ 지속성 HPV 감염군과 상피내종양으로의 이행군을 감별해낸다면 HPV 감염자 및 상피내종양 환자의 추적 검사에 소요되는 비용을 절감 할 수 있음

○ 자궁경부암의 환경적 인자(생활습관양식)와 유전인자 관련 위험요인의 변화를 통한 1차 예방 실천 지침을 제시할 수 있음

○ 자궁경부암 발생을 감소시키는 환경 요인을 이용한 화학 암예방(chemoprevention) 연구에 활용 할 수 있음

#### 다) 추가 후속연구의 필요성

지난 2년간 구축한 HPV 코호트 대상자를 대상으로 본 연구팀에서 설정한 여러 가지 연구가설을 검증하는 연구를 수행하고자함. 특히 HPV의 일시적 감염에서 지속 감염으로 이행되는 단계와 지속감염에서 자궁경부 상피내종양으로 이행되는 단계에서 metagenome분석과 유전자의 methylation 관련해서 본 연구에서 수행한 예비결과에 근거하여 추가 연구를 수행하고자 함. 또한 이러한 유전적, 메타게놈적 마커와 환경인자와의 상호 작용을 심도있게 규명하고자 함.

## 6. 참고문헌

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS (2001) Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer 37(Suppl 8):S4 - S66
2. Schiffman MH, Brinton LA (1995) The epidemiology of cervical carcinogenesis. Cancer 76(10 Suppl):1888 - 1901
3. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL (2006) Chapter 5:updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine 24(Suppl 3):S3/42 - S3/51
4. Castellsague X, Munoz N (2003) Chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis - role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr 31:20 - 28
5. Wang SS, Hildesheim A (2003) Chapter 5: viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. J Natl Cancer Inst Monogr 31:35 - 40
6. Castle PE, Giuliano AR (2003) Chapter 4: genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients - assessing their roles as human papillomavirus cofactors. J Natl Cancer Inst Monogr 31:29 - 34
7. Romney SL, Ho GYF, Palan PR et al (1997) Effects of b-carotene and other factors on outcome of cervical dysplasia and human papillomavirus infection. Gynecol Oncol 65:483 - 492
8. Mackerras D, Irwig L, Simpson JM et al (1999) Randomized double-blind trial of beta-carotene and vitamin C in women with minor cervical abnormalities. Br J Cancer 79:1448 - 1453
9. de Vet HC, Knipschild PG, Grol ME, Schouten HJ, Sturmans F (1991) The role of beta-carotene and other dietary factors in the aetiology of cervical dysplasia: results of a case - control study. Int J Epidemiol 20(3):603 - 610
10. Ho GY, Burk RD, Klein S et al (1995) Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. J Natl Cancer Inst 87(18):1365 - 1371
11. Nagata C, Shimizu H, Yoshikawa H et al (1999) Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case-control study in Japan. Br J Cancer 81(7):1234 - 1237
12. Hernandez-Hernandez DM, Ornelas-Bernal L, Guido-Jimenez M et al (2003) Association between high-risk human papillomavirus DNA load and precursor lesions

- of cervical cancer in Mexican women. *Gynecol Oncol* 90(2):310 - 317
13. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM et al (2000) Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 355(9222):2194 - 2198
  14. Beskow AH, Gyllensten UB (2002) Host genetic control of HPV 16 titer in carcinoma in situ of the cervix uteri. *Int J Cancer* 101(6):526 - 531
  15. van Duin M, Snijders PJ, Schrijnemakers HF et al (2002) Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer* 98(4):590 - 595
  16. Sun CA, Lai HC, Chang CC, Neih S, Yu CP, Chu TY (2001) The significance of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix. *Gynecol Oncol* 83(1):95 - 99
  17. Kim YM, Park JY, Lee KM et al (2008) Does pretreatment HPV viral load correlate with prognosis in patients with early stage cervical carcinoma? *J Gynecol Oncol* 19(2):113 - 116
  18. Solomon D, Davey D, Kurman R et al (2002) The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 287(16):2114 - 2119
  19. Kulmala SM, Syrjanen S, Shabalova I et al (2004) Human papillomavirus testing with the hybrid capture 2 assay and PCR as screening tools. *J Clin Microbiol* 42(6):2470 - 2475
  20. Kim YO, Kim MK, Lee SA, Yoon YM, Sasaki S (2009) A study testing the usefulness of a dish-based food-frequency questionnaire developed for epidemiological studies in Korea. *Br J Nutr* 101(8):1218 - 1227
  21. Korea Health Industry Development Institute, Ministry of Health and Welfare (ed) (2000) Development of nutrient database, recipe, and portion size [Korean]. Korea Health Industry Development Institute, Ministry of Health and Welfare, Seoul
  22. Cadenas E, Packer L (1996) Handbook of antioxidants. M. Dekker, New York
  23. Kritchevsky D, Bonfield C (1995) Dietary fiber in health & disease. Eagan Press, St. Paul, Minn
  24. Verreault R, Chu J, Mandelson M, Shy K (1989) A case-control study of diet and invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 43(6):1050 - 1054
  25. Ziegler RG, Jones CJ, Brinton LA et al (1991) Diet and the risk of in situ cervical cancer among white women in the United States. *Cancer Causes Control* 2(1):17 - 29
  26. Brock KE, Berry G, Mock PA, MacLennan R, Truswell AS, Brinton LA (1988) Nutrients in diet and plasma and risk of in situ cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 80(8):580 - 585