

## 자궁경부암과 인유두종바이러스 백신

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 가정의학교실

김선영 · 박정임 · 송윤미<sup>†</sup>

### 서 론

자궁경부암은 자궁경부 세포진 검사가 도입된 이래 그 발생이 크게 줄어들었으나 아직도 전 세계적으로 여성 암 중 두 번째로 흔히 발생하는 암이다.<sup>1)</sup> 한국 중앙암 등록자료에 의하면 자궁경부암은 1999~2002년 사이 한국 여성 암 발생의 9.5%를 차지하는 네 번째로 흔한 암이었다.<sup>2)</sup> 또한 발생률에 비한 사망률이 낮은 편이지만 최근인 2007년에도 한국 여성의 자궁경부암 사망률은 10만명 당 4.4명으로 여성 암 사망의 7위이었으며 총 1,005명의 여성이 자궁경부암으로 사망하였다.<sup>3)</sup>

자궁경부암 발생위험은 성 행태와의 연관성이 높아서 성관계를 시작한 나이가 어리거나 다수의 성상대자를 둔 경우 증가하며, 출산 횟수 증가, 면역저하, 흡연에 의해서도 위험이 증가한다고 알려져 왔다.<sup>4)</sup> 하지만 인유두종 바이러스(human papilloma virus, HPV) 감염에 대한 연구가 수행되면서 HPV 감염은 자궁경부암의 가장 중요한 위험요인이며 자궁경부암 발생의 필요조건으로 밝혀졌다.<sup>4)</sup> 생식기 HPV 감염은 대부분의 경우 증상이 없이 저절로 낫지만, 감염이 반복되거나 지속되면 여성과 남성 모두에게 항문생식기 암과 생식기 사마귀를 일으킬 수 있고, 여성에서 자궁경부암을 유발한다.<sup>5)</sup> 따라서 지속적인 HPV 감염을 예방할 수 있는 방법이 개발된다면 자궁경부암 질병 부담을 더욱 줄일 수 있을 것으로 기대되어 왔고, 이러한 기대에 부응하여 현재까지 두 종류의 HPV 백신이 개발되어 시판이 승인되었다.<sup>6)</sup>

이 글에서는 자궁경부암 발생과 관련된 HPV 특성과 HPV vaccine의 효능 및 사용권고사항을 정리하였다.

### 본 론

#### 1. 인유두종 바이러스(HPV)

1) HPV의 생물학적 특성<sup>7)</sup>: HPV는 피막이 없는 이중 나선 DNA 바이러스로 캡시드 단백질(L1과 L2)으로 이루어진 캡시드 껍질 안에 8 kb의 둥근 유전체(genome)를 가진다. 모든 유형의 HPV가 초기유전자(early region), 후기유전자(late region), 상류 조절유전자(upstream regulatory region)로 이루어진 유전구조를 가지며 유전체의 특정 부위 염기서열에 따라 “형(types)”을 분류하고 발견된 순서대로 번호를 부여하는데 지금까지 100개 이상의 HPV 유형이 발견되었다.

상류 조절유전자는 코딩에 관여하지 않으며, 초기유전자와 후기 유전자의 DNA복제[(replication)와 전사(transcription)]를 조절한다. 후기유전자 중 L1의 정제단백질은 바이러스양 입자(virus-like-particle, VLP)로 불리는 바이러스와 유사한 빈 껍질을 만드는데 이 성질을 이용하여 HPV백신이 개발되었다. 초기유전자인 E1, E2, E4, E5, E6 및 E7는 바이러스의 전사, 복제 및 숙주 게놈과의 작용에 관여한다. 특히 고위험 HPV의 E6와 E7은 다양한 세포요인 및 종양 억제 단백질과의 결합을 통해 그 기능을 방해함으로써 세포의 변형(transformation)을 일으키고 세포자멸사(apoptosis)를 초래한다.<sup>8)</sup>

2) HPV 검사법<sup>9)</sup>: HPV는 배양할 수 없으며 HPV의 유전정보를 이용하여 감염을 확인한다. Liquid nucleic acid hybridization을 이용한 Digene Hybrid Capture<sup>®</sup> 2 High Risk HBV DNA검사, nucleic acid amplification방법을 이용한 PCR, 혈청학적 검사인 VLP based enzyme immunoassay, competitive radioimmunoassay, quadruplex competitive immunoassay 등 다양한 검사법이 있다. 검사방법에 따라 검사 결과의 민감도와 유형별 특이도가 다양하며 검체 채취 부위, 채취방법도 검사의 정확도에 영향을 미친다.

3) HPV 감염의 역학: 약 40개 형의 HPV가 생식기 감염을 일으킨다. 발암 기전과 관련해서 고위험형과 저위험형으로 나뉜다. 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56,

<sup>†</sup> 교신저자: 송윤미

Tel: 02-3410-2442, Fax: 02-3410-0388

E-mail: yunmisong@skku.edu

58, 59, 68, 73, 82형이 대표적인 고위험형 HPV이고, 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108형은 저위험형이며, 26, 53, 66형은 고위험형일 가능성이 높다.<sup>10)</sup> 저위험형 HPV 중 6, 11형은 생식기 사마귀의 약 90%와 연관이 있고<sup>11)</sup>, 6형은 저등급 자궁경부세포이상(low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)의 6% 정도를 일으킨다.<sup>12)</sup> 고위험형 HPV는 자궁경부암과 항문생식기 암의 전구 병변을 일으키는데 전 세계적으로 자궁경부암의 95% 이상에서 고위험형 HPV감염이 확인된다. 고위험형 중에서도 16, 18, 31, 33, 45형 HPV는 LSIL의 약 60%, 자궁경부 편평상피암(squamous cell carcinoma)의 약 80%와 연관이 있고, 특히 16, 18형 HPV는 약 전세계적으로 자궁경부암의 70%를 발생시킨다.<sup>12)</sup>

한국인에서 조사된 HPV 감염 유병률은 약 10~50%로 성별, 연령, 대상군 특성 별로 다양하였다.<sup>13)</sup> 자궁경부 전구암이나 침습성 암과 연관된 HPV 유형 빈도는 16, 18, 58형이 흔한 것으로 보고되었다.<sup>14,15)</sup>

**4) HPV 감염의 자연사와 임상적 결과:** 생식기 HPV 감염은 생식기 접촉, 특히 성교에 의해 전염되는데, HPV에 감염은 대부분에서 일시적이고 증상을 유발하지 않으며 임상문제를 일으키지 않으며 약 70%는 1년 이내에, 90%는 2년 이내에 소실된다.<sup>16)</sup>

하지만 일부에서 HPV 감염이 소실되지 못하고 지속되면서 자궁경부의 세포변화를 동반하게 되어 자궁경부의 상피내종양을 거쳐 침윤암을 진행시키게 된다.

HPV 감염이 지속되고 전구암 병변이 진행할 위험은 HPV형에 따라 다른데 HPV 16, 18형 같은 고위험형은 그 위험이 다른 형에 비하여 특히 높다. HPV 감염이 지

속되어 자궁경부암을 유발하는 것과 관련된 가장 중요한 위험요인은 성 활동, 특히 성 파트너의 수이고 면역 상태, 파트너의 성 행동, 장기적인 경구피임약 복용 등도 위험요인이다.<sup>4,17,18)</sup> HPV 감염이 자궁경부암으로 발전하기까지는 20~30년의 시간이 걸린다.

**5) HPV 감염의 예방:** HPV 감염여부를 정기적으로 검사하거나 남성 파트너의 감염 여부를 확인하는 것은 HPV의 감염을 예방하는데 유용하지 않다.<sup>19)</sup> 그러나 콘돔사용은 HPV 감염 및 HPV 관련 질환의 위험을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>20)</sup>

**6) HPV 감염 선별검사<sup>9)</sup>:** HPV 감염 및 자궁경부의 전암성 병변을 조기에 발견하여 치료하기 위한 선별검사로 가장 흔히 시행되는 것은 자궁경부세포진검사로, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)<sup>21)</sup>, American Cancer Society (ACS)<sup>22)</sup>, U.S.Preventive Services Task Force (USPSTF)<sup>23)</sup>는 일반적으로 첫 성 경험 후 3년 이내 혹은 21세부터 자궁경부 세포진검사를 받도록 권고한다.

그러나 HPV 감염 진단을 선별검사에 포함시킬 것인가에 대해서는 논란이 있다. ACOG와 ACS는 30세 이상의 여성에서 자궁경부세포진검사에 보조적으로 HPV진단검사를 시행하도록 권고한다. 또, ACOG와 American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)는 자궁경부세포진검사에서 경계성 비정상세포(ASCUS)가 발견된 여성에서 추가적으로 HPV DNA 검사를 시행할 것을 권고한다. 반면에 USPSTF는 HPV 검사를 일상적으로 시행하는 것은 근거가 불충분하다는 결론을 내렸다.

Table 1. Characteristics of Human Papillomavirus vaccines.

Type (name)	Quadrivalent vaccine (Gardasil)	Bivalent vaccine (Cervarix)
Related HPV type (amount, L1 protein)	6 (20 ug), 11 (40 ug), 16 (40 ug), 18 (20 ug)	16 (20 ug), 18 (20 ug)
Expression system	Yeast ( <i>Sacchromyces cerevisiae</i> )	Baculovirus expression system in <i>Trichoplusia ni</i> cells
Adjuvant	Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate	ASO4 (aluminium hydroxide(Al(OH)3) and 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A(MPL))
Preservatives	None	None
Infectivity	No	No
Schedule	0, 2, 6 months	0, 1, 6 months
Dose	0.5 ml	0.5 ml
Administration route	Intramuscular	Intramuscular
Adverse events	Mainly local reaction	Mainly local reaction
Population for vaccine application	Females (9~26 years), Males (9~15 years)*	Females aged 10~25 (45*) years

\*in some countries.

2. 인유두종 바이러스 백신

HPV 감염을 예방하기 위하여 현재까지 개발되어 승인된 백신은 모두 유전자재조합 백신이며 두 가지가 있다(표 1). 4가 백신인 가다실(Gardasil®, Merck & Co., inc., Whitehouse Station, NJ, USA)은 고위험형 HPV인 16형과 18형, 저위험형 HPV인 6형과 11형 등 4가지 유형의 HPV에 대한 백신으로, 2006년 6월 멕시코와 미국에서 시판이 허가되었고, 한국에서는 2007년 6월에 허가받았다. 2가 백신인 서바릭스(Cervarix®, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium)는 고위험형 HPV인 16형과 18형에 대한 백신으로 2007년 5월에 호주에서 사용허가를 받았고, 한국에서는 2008년 7월에 허가받아 9월부터 시판될 예정이다.

1) 백신의 특성<sup>9,24)</sup>: HPV 백신은 DNA 재조합기술을 이용하여 바이러스 외피의 L1단백을 바이러스양 입자(virus-like particles, VLPs)로 제조한 것으로 바이러스 DNA가 없으므로 감염을 일으키지는 못한다. 2가 백신은 HPV 16, 18형의 L1 단백을 함유하고 있으며, 4가 백신은 HPV 6, 11, 16 및 18형의 L1 단백을 함유한다. 두 백신 모두 항생제나 thimerosal 같은 보존제를 함유하고 있지 않다.

2) 백신의 효능: HPV 백신의 효능(efficacy)은 백신 접종 후 지속적인 HPV감염이나 임상질환이 예방되는 정도를 측정함으로써 평가한다.

현재 개발된 두 HPV 백신(가다실, 서바릭스)의 효능은 II, III상 무작위 이중맹검 위약-대조군 연구를 통해 평가

되었으며, 일부는 계속 진행되고 있다.

4가 HPV백신의 효능에 대해서는 2007년 Future II study group이 지금까지 수행된 II상(1가 백신연구 1개, 4가 백신연구 한 개)과 III상(4가 백신 연구 두 개) 임상연구 자료 4개를 합쳐서 메타분석을 수행하였다(표 2).<sup>25)</sup> 그 결과에 의하면 16~26세 여성 20,583명에서 백신 접종 후 3년 동안, 16형과 18형 HPV감염에 대한 백신의 효능은 per protocol 분석 시 99% (95% 신뢰구간: 93~100%)이었고 intention-to-treat 분석 시 44% (95% 신뢰구간: 31~55%)이었다. 4가 백신은 모든 종류의 HPV에 의한 중등도 이상의 자궁경부 상피내종양(cervical intraepithelial neoplasia, CIN 2/3)나 상피내 선암(adenocarcinoma in situ, AIS)의 발생 위험을 18% (95% 신뢰구간: 7~29%) 감소시켰다. 한편 백신 투여 시 이미 HPV에 감염되어 있었거나 감염된 과거력이 있는 집단 내에서 HPV 16, 18형과 연관된 CIN 2/3이나 AIS에 대한 4가 HPV 백신의 효능은 연구 대상자 수가 적고 관찰된 효능의 신뢰구간이 너무 넓어서 명확한 결론을 내릴 수 없었다.

2가 백신의 효능을 평가한 연구는 총 2개의 II, III상 임상시험 결과가 보고되었다(표 3).<sup>24)</sup> II상 임상시험연구는 북미와 브라질에서 수행되었으며 연구시작 당시 자궁경부나 혈청검사상 HPV DNA 음성이었던 15~25세 여성(백신군 393명, 대조군 383명)만을 참여시켰다. HPV 백신을 최소 1회 접종한 후에 4.5년을 추적관찰하였는데, 12개월째 지속적 HPV감염 예방 효능은 100% (95% 신뢰구간: 33.6~100)이었고, 4.5년간 모든 CIN 예방효능은 100% (95% 신뢰구간: 42.4~100)이었다.<sup>26)</sup>

Table 2. Efficacy data from combined analysis of four randomized clinical trials of quadrivalent human papillomavirus vaccines against cervical intraepithelial neoplasia.

Population analyzed	Per-protocol susceptible population*	Unrestricted susceptible population <sup>†</sup>	Intention to treat population <sup>†</sup>	Intention to treat population <sup>†</sup>
Disease endpoint	CIN 2/3, AIS	CIN 2/3, AIS	CIN 2/3, AIS	CIN 2/3, AIS
HPV types	16 or 18	16 or 18	16 or 18	Any types
Number of participants				
Vaccinees	8,579	9,729	10,291	10,291
Controls	8,550	9,737	10,292	10,292
Efficacy (95% CI)	99% (93, 100)	98% (93, 100)	44% (31, 55)	18% (7, 29)
Cases, in Vaccinees : Controls	1 : 85	3 : 121	142 : 255	394 : 483

CIN: cervical intraepithelial neoplasia, AIS: adenocarcinoma in situ. \*Those who were PCR negative and seronegative to the relevant HPV type at enrolment, remained PCR-negative to the same vaccine HPV type up until 1 month after dose three, received three doses of vaccine or placebo within 1 year, and did not violate protocol. <sup>†</sup>Those who were PCR negative and seronegative to HPV 16, HPV 18, or both at day 1, including those who received incomplete vaccination regimens, were exposed to HPV 16/18 before receiving three doses, or had major protocol violations. <sup>‡</sup>Include all women, regardless of HPV DNA findings, serostatus, or presence of CIN at the time of vaccination.

**Table 3.** Efficacy data from randomized clinical trials of bivalent human papillomavirus vaccines against cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

Protocol	HPV 008		HPV001/007	
HPV types	16 or 18		16 or 18	
Mean follow-up duration (SD)	14.8 (4.9) months		4.5 years	
Age range of participants, years	15~25		15~25	
Number, Vaccinees : Controls	7,788 : 7,838		481 : 470	
Disease endpoint	CIN 1/2/3	CIN 2/3	CIN 1/2/3	CIN 2/3
Efficacy (97.9% CI)				
Intention-to-treat analysis	89.2%* (59.4~98.5)	90.4%* (53.4, 99.3)	100% <sup>‡</sup> (42.4~100)	100% <sup>‡</sup> (-7.7~100)
Additional analysis <sup>†</sup>	96.1% (71.6~100)	100% (74.2~100)		
Cases in Vaccinees: Controls				
Intention-to-treat analysis	3 : 28	2 : 21	0 : 8	0 : 5
Additional analysis	1 : 26	0 : 20		

\*Prespecified modified intention-to-treat analysis in those who were seronegative and DNA negative for the relevant HPV vaccine type at baseline, including lesions with several oncogenic HPV types. <sup>†</sup>Analysis after excluding those with abnormal cytology in which HPV 16 or HPV 18 was not found. <sup>‡</sup>Combined analysis of the initial efficiency and extended follow-up studies.

III상 임상시험연구는 북미, 남미, 유럽, 아시아 태평양 지역, 유럽의 15~25세의 여성(백신군 9,258명, 대조군 9,267명)을 대상으로 14.8개월간 수행되었다. HPV 16형, 18형 DNA와 연관된 CIN2/3 예방효능은 Intention-to-treat 분석에서 연구 시작 시 자궁경부 HPV DNA와 HPV혈청 검사결과가 음성이었던 여성에서는 90.4% (97.9% 신뢰구간: 53.4~99.3%)였다.<sup>27)</sup>

4가와 2가 백신 간의 효능을 직접 비교 평가한 임상시험연구 결과는 없었다. 3회 접종이 권고되는 HPV 백신에 대하여 1회나 2회만 접종했을 때 보호 효과가 발생하는지에 대해서는 아직 알려진 바가 없다.<sup>19)</sup>

**3) 백신접종의 면역원성과 보호효과의 지속 기간<sup>28-30)</sup>:** 백신 투여 후 항체가를 측정할 연구 모두에서, 4가 백신을 3회 접종하고 나서 1개월 후, 백신에 포함된 4가지 HPV형에 대하여 99% 이상의 항체 양전율을 보였으며 이는 성별, 민족, 국가, 흡연 여부, 체질량 지수와 관계가 없었다. 백신 접종 후 항체가는 HPV자연감염에 의해 획득된 항체가보다 높았으며 백신접종 18개월째 HPV 항체는 9~15세에서 16~26세 여성들에 비해 2~3배 높았다. 백신 접종 후 항체 지속기간에 관한 연구에서는 36개월째 혈청 항체양성률은 HPV 6, 11, 16, 18형에 대하여 94%, 96%, 100%, 76%로 관찰되었다. 백신투여 후 항체와 효능의 변화는 최장기 5년간 추적관찰 되었는데 그 동안 효능이 소멸한다는 증거는 없었다.<sup>31)</sup>

**4) 백신의 안전성:** 2가나 4가 HPV백신 접종 후 발생한 이상 반응 발생빈도나 종류는 외국과 한국에서 수행된 임상시험 모두에서 비슷하게 관찰되었다.<sup>26,27,30,32)</sup> 백신접

종 후 발생한 국소 이상반응으로는 접종 부위 통증과 부종, 발적이 가장 흔하였고 대부분은 경증에서 중등증이 었다. 발열, 오심, 인후염 등의 전신 이상 반응은 대부분은 경증 혹은 중등증으로 백신군과 대조군에서 비슷하게 보고되었다.<sup>9,24)</sup>

2가와 4가 백신 모두 FDA category B로 분류되어 있으며, 임산부에 대한 데이터는 충분하지 않다고 생각하여 임산부에 대한 백신접종을 권장하지는 않는다. 4가 HPV 백신 임상시험에 참여한 백신 접종군에서 1,244건의 임신이 있었으나 백신으로 인하여 자연유산이나 태아사망, 선천성 기형의 발생이 더 증가하지는 않는 것으로 생각되었다.<sup>9)</sup> 그리고 수유 중인 여성이 HPV 백신을 접종한 경우에 그로 인해 수유아에서 심각한 건강문제의 발생이 더 증가하지는 않는 것으로 생각된다.<sup>9)</sup>

**5) 비용-효과 문제:** HPV 백신이 자궁경부암 전구병변이나 자궁경부암 발생을 의미 있게 감소시킨다는 전제하에 12세 여아에게 HPV 백신을 접종할 때의 잠재적인 비용-효과를 연구한 결과 자궁경부암 발생 위험이 20~75% 감소되며, 비용-효과는 QALY (quality adjusted life year)당 3,000\$~24,300\$로 보고되었다.<sup>33-36)</sup> 그러나 연구된 결과가 다양하며 비용-효과 계산이 백신의 효과, 자연면역 지속기간, 자궁경부암 선별검사 간격, 백신 접종률과 같은 여러 기본 전제가 바뀌면 크게 달라질 수 있어서 비용-효과에 대한 결론을 내리기는 어렵다.<sup>9)</sup>

**3. HPV 백신 접종에 대한 권고사항<sup>9,24)</sup>**

**1) 접종 용량과 방법:** 4가 HPV백신은 0, 2, 6개월(1차

와 2차 접종 사이의 최소 간격은 4주, 2차 접종과 3차 접종 사이 최소 간격은 12주) 스케줄로, 매회 0.5 ml씩, 어깨 세모근에 근육주사한다.

2가 HPV백신은 0, 1, 6개월 스케줄로, 매회 0.5 ml씩, 어깨 세모근에 근육주사한다. 부득이한 경우에는 2회째 접종을 1회 접종 후 1~2.5개월 사이에 할 수도 있다.

아직 충분한 경험이 쌓이지는 않았으나 HPV 백신은 불활성화백신이므로 파상풍, 인플루엔자, B형 간염 백신 등 다른 백신과 동시에 접종해도 될 것으로 생각된다.

HPV 백신 접종 전의 HPV DNA나 HPV 항체에 대한 선별 검사는 어떤 연령에서도 추천되지 않는다.

**2) 접종 연령:** 적절한 HPV백신 접종은 청소년기로 권고되는데 그 이유는 첫째, HPV 감염은 성매개 감염이기 때문에 성 접촉을 통해 HPV에 노출되기 전에 백신을 투여하는 것이 효과적이며, 둘째, 12~15세에 접종 시 항체가 상승효과가 크고, 셋째, 10대에 HPV에 감염되는 경우 지속적인 자궁경부 HPV감염이나 편평상피내 병소가 더 많이 발생하기 때문이다.<sup>37)</sup>

지금까지 4가 백신의 임상 시험은 9~26세 여성에서만 수행되었기 때문에, 이 연령에서만 허가를 받은 상태이며 26세 이상의 여성에서 안정성과 효능에 대한 연구가 진행되고 있다.

2006년도에 세계보건기구는 HPV 백신 접종을 도입하려는 국가를 위해 지침을 제시하였는데 기본 접종 연령을 9~13세, 따라잡기 접종 연령을 14~26세로 권고하였다.<sup>37)</sup>

미국 질병관리본부 예방접종위원회(ACIP)는 4가 HPV 백신에 대해 11~12세 여아에서의 접종을 우선적으로 권고하는데 9세부터도 접종을 시작할 수 있으며 13~16세 여성에서도 따라잡기 접종을 할 수 있다고 권고한다.<sup>9)</sup>

대한소아과학회는 4가 HPV 백신의 최적 접종 연령은 11~12세이나, 9세부터 접종을 시작할 수 있고, 13~18세의 여성도 따라잡기 접종을 할 수 있다고 권고한다.<sup>38)</sup>

대한부인종양·콜포스코피학회에서는 4가 HPV백신 접종 연령을 9~26세의 여성과 9~15세의 남아(생식기 사마귀 예방 목적)로 제시하였고, 최적 접종연령은 한국 여성의 첫 성경험 연령을 고려하여 15~17세로, 따라잡기 접종이 가능한 연령을 18~26세로 권고하였다.<sup>39)</sup>

2가 HPV백신의 효능 평가연구는 15~25세 여성에서만 수행되었으나 10~14세, 26~45세 면역원성에 관한 연구결과를 바탕으로 10~45세의 광범위한 연령대에서 접종이 권고되기도 한다.<sup>24)</sup> 한국에서는 10~25세 여성에서 접종하는 것으로 허가되었다.<sup>40)</sup>

**3) 이미 HPV 감염이 있는 사람에서의 효능:** 2가와 4가

HPV 백신 모두 백신접종 당시 이미 감염되어 있는 HPV를 치료하는 효과는 없다.<sup>41)</sup> 그러나 백신 접종 당시 고위험형인 16, 18형 중 한 가지에만 감염되어 있었던 여성에서 HPV백신 접종의 효과를 분석한 결과, CIN 2/3과 AIS 발생을 예방하는 효과가 확인되었다.<sup>25,42)</sup> 이는 HPV백신 접종이 기존에 감염되어 있지 않은 고위험 HPV형에 대한 보호효과가 있기 때문일 것으로 생각되며 따라서 이미 16 또는 18형에 감염이 된 여성에서도 HPV백신 접종은 이득이 있을 것으로 생각된다.

**4) HPV백신 접종 후의 자궁경부암 선별검사<sup>9)</sup>:** 자궁경부암 선별검사는 HPV 백신 접종과 무관하게 시행해야 한다. 현재 사용되는 HPV 백신은 자궁경부암의 70% 정도와 관련된 HPV에 대해서만 보호 효과가 있으므로 백신접종을 한다고 해도 백신에 함유되지 않은 다른 형의 고위험 HPV에 감염될 수 있고, 백신 접종 전에 이미 감염된 HPV형에 대해서는 예방효과가 없으므로 HPV백신 접종에 의해 자궁경부암이 완전히 예방되는 것은 아니다.

**5) 남성에서의 접종:** HPV 감염은 성매개 감염이므로 남성에서도 감염을 예방하면 여성에게 감염 전파를 예방할 수 있으며, 4가 HPV 백신의 경우 생식기 사마귀를 발생시키는 HPV 6과 11형 항원을 함유하고 있어 남성에서 생식기사마귀 발생을 예방할 수 있을 것으로 생각된다.<sup>37)</sup>

하지만 미국에서는 9~15세 소년에서 HPV백신의 면역원성과 안전성 자료만 있을 뿐 현재까지 남성에서 4가 HPV 백신의 효능이 연구된 바가 없다는 이유로 남성에게는 HPV 백신 접종을 승인하지 않고 있다.<sup>9,22,43)</sup> 반면에 한국에서는 9~15세 소년에서의 HPV백신 접종을 허가하였다.<sup>44)</sup> 2가 HPV 백신은 남성에서 연구된 바가 없으며 접종도 허가되지 않았다.

## 결론

HPV는 자궁경부암의 가장 중요한 위험요인으로, 최근 개발된 HPV백신은 암발생 위험을 특히 더 높이는 고위험형인 HPV16, 18형에 의한 지속적 감염위험을 낮출 뿐만 아니라 CIN, AIS와 같은 자궁경부암 전구병변과 자궁경부암의 발생 위험을 낮추는 효능이 입증되었다.

현재 국내에는 4가와 2가 HPV백신이 허가되었고 4가 백신은 이미 시판 되어 9~26세 연령에서 접종을 시행하고 있다. 하지만 현재까지 진행된 연구의 경과 관찰 기간이 짧아 백신 효과의 지속 기간이 아직 불분명하고, 남성에서의 접종효과를 잘 모르며, 타백신과의 동시 접종 경험이 충분하지 않고, 비용-효과가 명확하지 않아 추가적

인 연구결과를 통해 접종지침이 수정될 여지가 있다.

또한 현재 개발된 HPV백신이 자궁경부암과 관련된 모든 HPV형에 의한 감염을 예방하지는 못하기 때문에 백신 접종과 관계 없이 정기적인 자궁경부 세포 검사는 권고대로 진행해야 한다.

ABSTRACTS

**Cervical Cancer and Human Papillomavirus Vaccines**

Sunyoung Kim, M.D., Jung-Im Kwak, M.D., Yun-Mi Song, M.D., Ph.D.

Department of Family Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

The necessary role of genital infection by specific types of human papillomavirus (HPV) in cervical cancer development provides an opportunity to reduce the risk of cervical cancer, a second leading cancer in women, through prophylactic vaccination. Two types of vaccines targeting HPV 16 and 18 which are responsible for about 70% of all cervical cancer worldwide have been developed: a quadrivalent vaccine (Gardasil®) and a bivalent vaccine (Cervarix®). Gardasil also targets HPV 6 and 11 causing 90% of genital wart. Both two vaccines contain virus-like particles composed of L1 protein of viral capsid and do not exert infectivity. HPV vaccines were highly effective in preventing persistent infection by vaccine specific type HPV in young women who have not been previously exposed to them. Randomized double-blind placebo-controlled clinical trials have provided evidence that HPV vaccines have high efficacy against cervical precancerous lesion in young women irrespective of baseline HPV infection status. However, HPV vaccines neither treat existing HPV infections nor provide protection against all types of HPV related with cervical cancer. Therefore, even vaccinated females should take cervical cancer screening as recommended. Gardasil has been tested mainly in 9~26 years old females and Cervarix in 15~25 years old. Current recommendation for vaccination age is 9~26 years for Gardasil and 10~25 years for Cervarix, considering sexual debut and previous clinical trials. There are plenty of remaining issues regarding HPV vaccination such as vaccine efficacy in older women and in males, cost-effectiveness, duration of

protection, cross-protection, potential replacement infection, and vaccine compatibility. (J Korean Acad Fam Med 2008;29:821-830)

**Key words:** cancer vaccines, human papillomavirus 16, human papillomavirus 18, uterine cervical neoplasms

참 고 문 헌

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37 Suppl 8:4-66.
2. Ministry of Health and Welfare. 2002 Annual report of the Korea central cancer Registry. In; 2003.
3. Korea National Statistical Office. Annual report on the cause of death statistics. In; 2007.
4. Schiffman MH, Hildesheim A. Cervical cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed. Oxford:Oxford university press;2006. p. 1044-67.
5. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:14-9.
6. Schmiedeskamp MR, Kockler DR. Human papillomavirus vaccines. *Ann Pharmacother* 2006;40(7-8):1344-52.
7. Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious disease*. 6th ed. Philadelphia:Elsevier Inc;2005. p. 1841-55.
8. Duensing S, Münger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer* 2004;109(2): 157-62.
9. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-2):1-24.
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
11. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995;33(8):2058-63.
12. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in

- low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1157-64.
13. Shin HR, Lee DH, Herrero R, Smith JS, Vaccarella S, Hong SH, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. *Int J Cancer* 2003;103(3):413-21.
  14. Cho NH, An HJ, Jeong JK, Kang S, Kim JW, Kim YT, et al. Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korean women: comparison with cytologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):56-62.
  15. Park TC, Kim CJ, Koh YM, Lee KH, Yoon JH, Kim JH, et al. Human papillomavirus genotyping by the DNA chip in the cervical neoplasia. *DNA Cell Biol* 2004;23(2):119-25.
  16. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338(7):423-8.
  17. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157(3):218-26.
  18. Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis* 1996;174(4):679-89.
  19. CDC. Common Questions about HPV and Cervical Cancer. Available at:URL:<http://www.cdc.gov/STD/HPV/common-questions.htm>. In; 2007.
  20. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354(25):2645-54.
  21. 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.
  22. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):7-28.
  23. Screening for cervical cancer: recommendations and rationale. *Am Fam Physician* 2003;67(8):1759-66.
  24. GlaxoSmithKline Biologicals. Cervarix product information. Available from:URL:[http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/PI\\_Cervarix.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/PI_Cervarix.pdf).
  25. Ault KA; Future II study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369(9576):1861-8.
  26. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55.
  27. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9580):2161-70.
  28. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24(27-28):5571-83.
  29. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118(5):2135-45.
  30. Kang S, Kim KH, Kim YT, Kim JH, Song YS, Shin SH, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. *Int J Gynecol Cancer* 2007;18(5):1013-9.
  31. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95(11):1459-66.
  32. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271-8.
  33. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):37-48.
  34. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10(11):1915-23.
  35. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*

- 2007;13(1):28-41.
36. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):604-15.
37. World Health Organization. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. Available from:URL:<http://www.who.int/reproductive-health/publications/hpvpvaccines/text.pdf>. In; 2006.
38. Kim KH, Kim JH, Park SE, Shin SH, Oh SH, Lee HJ, et al. Human papillomavirus vaccine. *Korean J Pediatr* 2007; 50:810-8.
39. Kim BG, Lee NW, Kim SC, Kim YT, Kim YM, Kim CJ, et al. Recommendation guideline of Korean Society of Gynecologic Oncology and Colposcopy for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Korean J Gynecol Oncol* 2007;18(4):259-83.
40. 서바릭스 프리필드시린지. 인유두종 바이러스 백신. Available from:URL:<http://www.gsk-korea.co.kr/product/pdf/cervarix.pdf>.
41. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007;298(7): 743-53.
42. Paavonen J, Jenkins D, Bosch F, Naud P, Salmerón J, Wheeler C, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9580):2161-70.
43. American Academy of pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommended immunization schedules for children and adolescents-United States, 2007. *Pediatrics* 2007;119(1): 207-8.
44. 가다실<sup>®</sup>주 [인유두종바이러스 4가 (6, 11, 16, 18형) 백신(유전자 재조합)]. Available from:URL:<http://www.msd-korea.com/content/corporate/products/gardasil.html>.

## 임 상 퀴 즈

### 자궁경부암과 인유두종바이러스 백신

다음 임상 퀴즈에 응답해서 60% 이상 득점하시는 회원에게는 대한가정의학회 학술회원 평점 4점을 드립니다. 임상 퀴즈에 답하셔서 응답지를 대한가정의학회 사무처로 보내주십시오. 정답은 다음 호에 게재됩니다(팩스: 3210-1538, E-mail: kafm@kafm.or.kr).

1. 인유두종바이러스에 의한 자궁경부 지속감염 위험을 높이는 요인이 아닌 것은?
  - 가) 면역저하
  - 나) 콘돔 사용
  - 다) 경구피임약 장기복용
  - 라) 다수의 성 상대자
  - 마) 16형 인유두종 바이러스 감염
  
2. 자궁경부 전구암이나 침습성 암과 연관된 고위험형 인유두종 바이러스로만 짝지어진 것은?
  - 가) HPV 6과 HPV 11
  - 나) HPV 6과 HPV 18
  - 다) HPV 11과 HPV 16
  - 라) HPV 11과 HPV 18
  - 마) HPV 16과 HPV 18
  
3. 인유두종 바이러스(HPV) 백신에 대해서 맞는 설명은?
  - 가) 임상 시험에서 접종 후 HPV에 대한 면역이 평생 지속되는 것이 확인되었다.
  - 나) 백신 접종 당시 이미 감염되어 있는 HPV에 치료 효과가 있다.
  - 다) 남성에서는 백신 접종 시 아무런 이득이 없다.
  - 라) 모든 종류의 중등도 이상의 자궁경부 상피내종양(CIN 2/3)이나 상피내 선암(AIS)의 발생 위험을 감소시키므로, 자궁경부암 선별 검사 간격을 늘려도 되는 효과가 있다.
  - 마) 이미 HPV 16 또는 18형에 감염이 된 여성에서도 HPV백신 접종은 이득이 있을 것으로 생각된다.
  
4. 인유두종 바이러스(HPV) 백신 접종에 대해서 맞는 설명은?
  - 가) 4가 백신은 0, 2, 6개월 스케줄로 근육주사한다.
  - 나) 가장 적절한 백신 접종연령은 청소년기가 갓 지난 시기이다.
  - 다) 접종 후 5년 후이면 역가가 50% 정도로 감소하므로 1회 재접종이 필요하다.
  - 라) 보존제로 gentamicin을 함유하고 있으므로 gentamicin 과민반응이 있는 사람에서는 접종금기이다.
  - 마) 백신접종 전에 HPV DNA나 HPV 항체 검사를 하여 HPV에 감염되지 않은 여성에게만 접종해야 한다.

**제 29 권 제 10 호 임상퀴즈의 정답은 877쪽에 있습니다.**

..... 절 취 선 .....

**제29권 11호 응답지 (자궁경부암과 인유두종바이러스 백신)**

의사면허번호		전문의 번호			소속 지회	
성 명		연락처(전화)			연락처(E-mail)	
퀴 즈 번 호	1.	가)	나)	다)	라)	마)
	2.	가)	나)	다)	라)	마)
	3.	가)	나)	다)	라)	마)
	4.	가)	나)	다)	라)	마)