

대한부인종양·콜포스코피학회의 4가 인유두종 바이러스 백신 접종 권고안

성균관대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 고려대학교 의과대학 산부인과학교실², 이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실³, 연세대학교 의과대학 산부인과학교실⁴, 울산대학교 의과대학 산부인과학교실⁵, 가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실⁶, 국립암센터 자궁경부암센터⁷, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실⁸, 가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실⁹, 연세대학교 의과대학 병리학교실¹⁰, 계명대학교 의과대학 산부인과학교실¹¹

김병기¹ · 이낙우² · 김승철³ · 김영태⁴ · 김용만⁵ · 김찬주⁶ · 박상윤⁷ · 송용상⁸ · 이재관² · 이원철⁹
조남훈¹⁰ · 조치흠¹¹ · 허수영⁶ · 박종섭⁶ · 이규원²; 대한부인종양·콜포스코피학회 자궁경부암

정복 추진 Task Force팀

생식기 인유두종 바이러스 감염은 가장 흔한 성접촉 감염이지만 대부분의 감염은 자연적으로 소멸된다. 그러나 고위험군 인유두종 바이러스의 지속적 감염은 우리나라 여성 생식기암 중에서 가장 흔한 자궁경부암을 유발하는 것으로 알려져 있다. 또한 인유두종 바이러스 감염은 생식기 사마귀의 원인일 뿐만 아니라 자궁경부암을 제외한 다른 항문-생식기암 발생과도 관련이 있다. 인유두종 바이러스 백신은 인유두종 바이러스의 major capsid 단백질 L1 단백질로 구성되어 있으며 DNA 재조합 방법을 이용하여 L1 단백을 효모에서 발현시켜 만든 바이러스 형체와 유사한 감염력이 없는 virus-like particle (VLP)이다. 4가 인유두종 바이러스 백신은 인유두종 바이러스 6, 11, 16, 18형의 L1 단백질로부터 만들어진 4개의 유형 특이적 VLP와 aluminum adjuvant의 혼합제제이다. 4가 백신으로 시행한 임상 시험 결과 인유두종 바이러스 6, 11, 16, 18형에 의한 감염이 되지 않은 여성의 경우 각각의 유형에 의한 자궁경부암 전암병변, 질암 및 외음암의 전암병변, 생식기 사마귀에 높은 예방효과를 나타내었다. 한국 여성에서의 최적 접종 연령은 성활동과 백신 효과 지속 기간을 감안할 때 본 학회에서는 15-17세를 권장한다. 한편 4가 인유두종 바이러스 백신은 9세 이상의 여아에서부터 접종이 가능하며 따라잡기(catch-up) 백신 접종은 18-26세까지를 권장한다. 그러나 인유두종 바이러스 백신을 접종한 여성이라 하더라도 자궁경부암에 대한 선별 검사는 계속해야 한다.

중심단어 : 인유두종 바이러스, 자궁경부암, 생식기 사마귀, 인유두종 바이러스 백신

서론

전세계적으로 인유두종 바이러스(Human papilloma-virus, HPV)는 생식기 감염을 일으키는 가장 흔한 원인 중의 하나이며, 미국의 경우 매년 6,200,000명의 새로운 감염이 보고되었다.¹ 이러한 인유두종 바이러스 감염은

대부분 증상이 없고 자연적으로 소멸되지만, 그 중 일부에서는 지속적 감염을 나타내면서 자궁경부암이나 항문-생식기암을 유발하기도 하고 생식기 사마귀를 형성하기도 한다.

인유두종 바이러스는 현재까지 100가지 이상의 유형이 알려져 있고 이중 40여가지 정도가 생식기 감염을 일으킨다.² 생식기 인유두종 바이러스는 자궁경부암과의 역학적 관련성에 따라서 크게 두 군으로 분류하는데 6, 11형과 같은 저위험군은 대부분 양성 병변인 생식기 사마귀나 재발성 호흡기 유두종(recurrent respiratory papillomatosis)과 관련이 있다. 고위험군은 자궁경부암이나 항문-생식기암을 유발하며^{3,4} 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73과 82형을 포함하며 상피내

논문접수일 : 2007년 11월 14일 채택일 : 2007년 11월 21일
교신저자 : 박종섭, 137-040 서울시 서초구 반포동 505번지
가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실
전화 : (02) 590-2748 · 전송 : (02) 595-8774
E-mail : jspark@catholic.ac.kr
이규원, 136-705 서울시 성북구 안암동 5가 126-1
고려대학교 의과대학 산부인과학교실
전화 : (02) 02-920-5333 · 전송 : (02) 921-5357
E-mail : pumplee@kumc.ac.kr

종양과 같은 전암성 병변 및 암을 유발한다.⁵ 고위험군 인유두종 바이러스는 자궁경부암 조직의 99%에서 확인되며⁶ 전세계적으로 약 70%의 자궁경부암은 인유두종 바이러스 16형 및 18형과 관련이 있다.⁷ 그러나 고위험군 인유두종 바이러스 감염만으로 곧 자궁경부암이 발생하는 것은 아니며 대부분의 경우에는 자연 소멸이 되고 일부의 여성에서만 암으로 진행하게 된다.^{3,4} 자궁경부암은 전세계적으로 2002년 한 해 동안 493,243명의 신환이 발생하였고 전세계의 여성암중 세번째 흔한 발생을 보이며, 그 중 78%의 환자가 개발도상국에서 발생하였다.⁸ 전세계적으로 한 해 동안 273,505명이 자궁경부암으로 사망하였으며, 개발도상국에서는 여성의 가장 흔한 사망 원인이 되고 있다.

인유두종 바이러스 감염은 자궁경부암 이외 외음암, 질암, 음경암, 항문암 등과도 관련이 있으나^{9,10} 이러한 암들은 자궁경부암보다는 드물게 발생한다.¹¹⁻¹⁵ 비생식기암중에서는 일부 구강암과 인두암이 인유두종 바이러스 감염과 관련이 있을 것으로 추정되고 있다.¹⁶

2006년 6월 인유두종 바이러스 6, 11, 16, 18형을 예방하는 4가 인유두종 바이러스 예방 백신(가다실, Merck사)이 미국 식약청으로부터 9-26세 여성에서 인유두종 바이러스 6, 11, 16, 18에 의한 자궁경부암, 자궁경부 상피내종양, 질과 외음부의 상피내종양, 항문-생식기암 및 항문-생식기 사마귀의 예방을 위하여 허가가 되었으며 미국 질병관리본부 산하의 예방접종자문위원회(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)의 접종권고안이 발표되었다.¹⁷

이에 대한부인종양·콜포스코피학회는 자궁경부암 정복 추진 TF (task force)팀을 조직하여 4가 인유두종 바이러스 백신에 대한 접종권고안을 만들기 위해 2007년 2월 첫 모임을 가졌다. 이후 2007년 7월 까지 6차례의 모임을 갖고 4가 인유두종 바이러스 백신과 관련된 자료를 검토하였으며 안전성, 면역원성(immunogenicity) 및 효용성을 포함한 인유두종 바이러스 예방 백신에 관해 발표된 임상 연구 자료 검토 부문, 한국인의 인유두종 바이러스 감염에 대한 역학적 특성 부문, 인유두종 바이러스 예방 백신에 대한 외국 가이드라인 수집 및 정리 부문으로 팀내 역할을 분담하고 해당 위원들이 모임에서 발표하고 토론하였다.

한편 각계의 의견을 수렴하기 위해 2007년 6월 11일

4가 인유두종 바이러스 예방 백신의 접종권고안 개발 포럼을 개최하여 부인종양 전문가, 식품의약품안전청 및 질병관리본부 담당자 등이 모여 토론을 벌였다. 팀내 모임과 포럼에서 정리된 내용을 바탕으로 자궁경부암 정복 추진 TF팀에서는 4가 인유두종 바이러스 백신에 대한 접종권고안을 개발하였고 산부인과 및 유관 분야 관계자에게 배포하였다. 접종권고안을 개발하는 과정에서 접종 대상 연령에 관한 논란이 가장 많았는데 그 이유는 외국과는 다른 한국 여성의 성경험 현황을 반영하여야 한다는 것이었다. 따라서 본 학회는 전문기관에 의뢰하여 조사한 한국 젊은 여성의 성생활 양상에 관한 가장 최근의 설문조사 결과를 기준으로 하여¹⁸ 접종 대상 연령을 정하였다. 4가 인유두종 바이러스 백신은 새로운 백신이므로 향후 발표되는 인유두종 바이러스에 관한 역학 연구 및 임상 시험 연구 결과를 계속 검토하여 필요 시 본 학회의 개정 접종권고안을 지속적으로 개정해 나갈 예정이다.

본 론

1. 인유두종 바이러스의 생물학적 특성

인유두종 바이러스는 약 8,000개의 염기쌍으로 이루어진 이중나선의 원형으로 구성된 DNA 유전체가 약 55 nm 직경의 naked icosahedral capsid로 싸여있는 구조이다. 인유두종 바이러스는 현재까지 대략 100여종의 다른 유전형이 알려져 있으며,¹⁹ 이 중 약 40여종이 항문생식기에 친화성을 보인다. 인유두종 바이러스는 조직 친화성에 따라 크게 피부 친화형과 점막 친화형으로 나뉜다 (Table 1). 또한 발암 기전과 관련하여 고위험군과 저위험군으로 크게 대별되며,²⁰ 고위험군 인유두종 바이러스 DNA의 일부를 세포내로 이입(transfection)할 경우 세포의 불멸화(immortalization)가 유도되는 것이 밝혀졌기 때문에 인유두종 바이러스가 자궁경부암의 발생에 있어 필요조건으로 밝혀지게 되었다.^{21,22}

인유두종 바이러스 유전체는 8-9개의 open reading frames (ORF)와 noncoding region으로 구성되어 있으며, noncoding region은 조절부위에 해당하고 이는 단백질은 만들지 않으면서 바이러스 복제와 전사조절에 필요한 부위이다.²³ Noncoding region에는 다양한 세포 인자들 (cellular factors)이 결합하는 부위가 있고, 이 중 모든 유

Table 1. Classification of HPV

Group	Prototypes	Site	Acute disease	Chronic disease
Cutaneous	HPV 1, HPV 2	Skin	Warts	None
Cutaneous-high risk	HPV 5, HPV 8	Skin	Flat lesions or warts	SCC
Mucosal-low risk	HPV 6, HPV 11	Anogenital mucosa	Wart	None
Mucosal-high risk	HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 45	Anogenital mucosa, oral mucosa	Flat lesions	SCC

HPV; human papillomavirus, SCC; squamous cell carcinoma

형에 공통적으로 존재하는 결합 부위가 있는 반면, 특이적으로 세포 인자 결합 부위가 있어 이는 곧 바이러스 유형의 조직 친화성이 다양함을 대변해 주고 있다. 인유두종 바이러스 유전체에는 감염된 기간 동안 나타나는 시기에 따라 초기에 발현되는 여섯 개의 early (E) 단백질 (E1, E2, E4, E5, E6, E7)과 후기에 발현 및 합성되는 두 개의 late (L) 단백질 (L1, L2)이 있다. E1과 E5는 DNA-binding 단백질을 암호화하여 안정적인 바이러스 유전자 부체(episome) 형태를 유지한다.²⁴ 특히 E2는 E6와 E7의 promoter에 결합하여 유전자 발현을 조절하여 인유두종 바이러스 암유전자인 E6, E7의 발현을 저해한다.²⁵ E4 ORF의 단백질 암호화 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않지만, cytokeratin network을 붕괴시켜 인유두종 바이러스 감염 세포에서 특징적인 원반세포증(koilocytotic) 모양을 형성시키고 mRNA의 안정성 조절을 가능하도록 한다고 알려져 있다.^{24,26} Late 단백질을 발현하는 L1과 L2 ORF는 각각 major, minor capsid 단백질을 암호화하며, 오직 최종 분화된 각질세포(keratinocyte)에서만 발현되고, 이러한 capsid 단백질은 바이러스의 DNA가 세포안으로 들어가는 것을 촉진시키는 역할을 한다.²⁷

Early 단백질 중 자궁경부암의 진행에 중요한 역할을 하는 유전자는 E6와 E7 유전자이며 인유두종 바이러스의 암유전자이다. 특히 고위험 인유두종 바이러스의 E6 단백질은 정상세포의 세포주기조절 및 세포자멸사(apoptosis)에 매우 중요한 역할을 하는 p53 종양 억제 단백질과 결합하여 ubiquitin 단백질분해기전에 의해 p53을 분해시키고, p53-dependent G1억제와 세포자멸사의 유도를 방해하게 된다. E7 단백질 또한 retinoblastoma (Rb) 단백질에 결합하여 E2F-related 단백질의 pRb와의 결합을 방해하여 조절 상실된 세포분열 및 세포주기순환이 야기되는 것으로 알려졌으며 이러한 기전이 자궁경부암 발암 기전

의 하나로써 제시되고 있다.²⁹ 하지만, E6, E7 유전자는 p53 혹은 Rb protein 이외에도 다른 세포 인자들과 작용하여 세포자멸사를 방해하거나, 세포전사를 변환시키고, 세포간의 신호전달을 변화시킴으로써 세포의 생명을 연장시키기도 하며, 특히 E7 유전자는 Rb 유전자 뿐만 아니라 p107, p130 등과 결합하여 세포주기 조절을 방해함으로써 세포의 악성변환의 역할을 할 수 있다^{30,31} (Table 2).

성생활이 시작되면 많은 수의 여성이 인유두종 바이러스 DNA에 노출되게 된다. 인유두종 바이러스에 감염되면 인유두종 바이러스 DNA는 여성생식기에 약 6-12개월간 유지되었다가 자연적으로 소멸된다. 그 이후에는 다른 형의 인유두종 바이러스가 감염될 때까지는 대부분의 여성에서 소멸된 상태로 유지된다. 하지만, 고위험군인 인유두종 바이러스 16, 18형인 경우에는 오랜 기간 동안 감염이 유지되며, 이렇게 지속적인 인유두종 바이러스 감염은 자궁경부암의 암화 과정에서 가장 중요한 인자가 된다.

자궁경부는 자궁내구의 표면을 이루는 원주상피와 자궁외구를 덮는 편평상피로 이루어져 있다. 두 상피가 만나는 부분을 편평원주 접합부(squamocolumnar junction, SCJ)로 부른다. SCJ는 역동적인 부분으로 사춘기, 임신기, 폐경기의 호르몬 자극에 따라 반응한다. 이러한 편평원주 접합부에 인유두종 바이러스 감염이 제거 혹은 퇴화되지 못하고 지속되면 자궁경부상피에 전암단계인 자궁경부 상피내종양이 발생하게 되고 이는 시간이 지나 자궁경부암으로 진행하게 된다. 자궁경부암은 인유두종 바이러스 감염에서부터 상피내종양을 거쳐 침윤암으로 진행되는데 상피내종양까지는 서로 가역적이며, 침윤암으로 진행하기까지는 약 10-15년 정도 걸린다.

Table 2. Molecular targets of HPV

E6		E7	
Target	Effect	Target	Effect
p53	Antiapoptosis	Rb	Disruption of cell cycle regulation
Paxillin	Actin cytoskeleton disruption	p107	Disruption of cell cycle regulation
Bak	Antiapoptosis	p130	Disruption of cell cycle regulation
IRF-3	Decreased interferon- β transcription	E2F/cyclin A complex	Disruption of cell cycle regulation
Unknown	Increased telomerase activity	Cydin E	Disruption of cell cycle regulation
PDZ proteins	Increased cellular proliferation	p21	Disruption of cell cycle regulation; diminished cytostasis by TNF- α
p300/CBP	Inhibition of transcription	Unknown	Abnormal centrosome duplication
E6-BP	Unknown	p27	Abrogation of TGF- β growth arrest
		p48 and IRF-1	Abrogation of interferon- α signaling

Rb; retinoblastoma, TNF; tumor necrosis factor, IRF; interferon regulatory factor, CBP; CREB binding protein, E6-BP; E6 binding protein.

2. 인유두종 바이러스의 면역학

대부분의 바이러스 감염처럼 인유두종 바이러스 감염에 있어 발생하는 인체의 선천적 및 후천적 면역 반응이 매우 중요하다. 대부분 바이러스가 감염되면 antigen presenting cell (APC)이 자극되어 24-48시간 내에 국소적으로 cytokine이 분비되고, 3-5일 만에 항원 특이적인 cytotoxic T lymphocytes (CTL)을 형성한다. CD4+ CTL에 의해 항체가 형성되면 CD8+ CTL에 의해 5-7일 내에 감염된 부위에서 세포면역 반응을 일으킨다. 이와 같은 일련의 반응을 통하여 감염이 소실되거나 재감염에 대한 면역반응을 형성시킨다.

일반적으로 바이러스 감염이 되면 우선 선천적 면역 반응이 작용하여 바이러스 및 감염된 세포가 파괴되지만, 인유두종 바이러스의 경우에는 이러한 면역반응을 피해간다. 즉, 인유두종 바이러스 입자는 처음 감염된 세포에 존재할 때에는 감염된 세포의 파괴를 유도하지 못한다. 상피세포의 바깥층(superficial layer)까지 세포 분화가 일어나야 antigenic capsid proteins이 표현되며, 오직 인유두종 바이러스에 감염된 상피세포 중 바깥층의 각질세포(superficial keratinocyte)에서만 인유두종 바이러스 항원을 대식세포(macrophage)나 단핵구(mononuclear cell)가 인식하여 면역반응이 일어나게 된다. 하지만, 인유두종 바이러스 감염 이후 interferon (IFN)과 nuclear factor-B signaling이 저하되면서 early 단백, 특히 E6와 E7의 전사가 선천적 면역 반응에 대항하여 작동하게 되고³², 인유두종 바이러스에 감염된 세포는 자연대식세포

(natural killer cell, NK cell)에는 저항을 보이며 오직 cytokine에 의해 활성화된 NK cell과 macrophage에 의해 파괴됨이 관찰된다. 또한 인유두종 바이러스는 너무 적은 양의 항원 분비로 인하여 인체가 인유두종 바이러스 감염을 인지하지 못하기 때문에 면역 반응을 유도하지 못하기도 한다. 이렇게 면역 반응을 피해가는 인유두종 바이러스의 능력으로 인해 인유두종 바이러스가 세포 속에 오래 지속될 수 있고, 면역 체계에 의해 제거되는 시간이 오래 걸릴 수 있다. 이러한 선천적 면역 반응은 즉시 일어나는 반면, 고위험군 인유두종 바이러스에 대한 항체의 혈청 전환(seroconversion)은 약 6개월에서 1년이 걸린다.³³ 하지만, 이러한 혈청 전환이 일어나는데 수개월이 걸리지만, 인체내에서의 항체 유지는 약 10-15년 동안 안정적으로 가능하다. 면역 반응은 항체를 분비하는 CD4+ T-helper 세포, CD8+ T-killer 세포와 B 세포와 같은 항원 특이적 세포를 활성화시킨다.³⁴ 실험적 접종을 통해 본 결과 먼저 혈청내에 IgM과 IgA의 반응이 일어난 후 IgM은 급격히, IgA는 서서히 없어지면서 안정된 IgG가 나타난다. 또한 유형 특이적 IgG와 IgA가 국소적으로 자궁경부의 점액에 나타나기도 한다.

항체의 형성은 감염과 재감염의 전파를 막는 데 중요한 역할을 하지만, 보다 강한 세포 매개 반응이 바이러스 제거에 필요하다.³⁵ 이 반응은 antigen presenting cells, T helper 세포, cytolytic T 세포, costimulatory cytokines가 관련한다. 하지만, 인유두종 바이러스는 주조직적합복합체(major histocompatibility complex) class I과 II 항원

의 출현을 억제하는 여러 가지 기능을 가지고 있다. 바이러스 유전자인 E5와 E7의 전사는 class I의 heavy chain promoter의 활동을 억제하고, 세포 표면에서 항원을 presentation하는데 필요한 단백을 운반하는데 필요한 transporter associated with antigen presentation (TAP)-1과 latent membrane protein (LMP)-2의 발현을 억제한다. E5와 E7은 또한 class II antigen presentation도 억제한다. E7 과발현은 Langerhans 세포의 antigen presenting cells로서의 역할을 감소시킨다. 또한 인유두종 바이러스 암유전자는 IFN 혹은 interleukin-18과 같은 세포 매개 반응을 촉진하는데 필요한 cytokine에 표적을 맞추어 작용 한다. 이러한 인유두종 바이러스의 면역 억제 조절 작용들은 주로 고위험군에서 밝혀져 있고 이는 곧 고위험군이 면역 억제 기피 및 악성변화에 주로 작용한다는 것을 간접적으로 말해 주고 있다.

3. 인유두종 바이러스의 검사

1) 인유두종 바이러스 검사 방법의 종류

인유두종 바이러스유형별 검사방법의 high-throughput technology 개발에 힘입어 최근 효율적인 선별검사방법으로 일반적인 consensus primer (GP5+/6+, MY 09/11)를 이용한 PCR 방법, 인유두종 바이러스 probe를 이용한 hybrid capture system과 oligonucleotide probe를 이용한 DNA microarray 방법 등이 대표적이며 이들 각 방법의 장단점은 Table 3과 같다. 그러나 이 검사방법의 효용성의 가치에도 불구하고 단독 기능이 아닌 세포 진단의 보조적인 기법으로 이용되어야 함이 널리 인식되고 있다.³⁶

PCR기법은 대상 유전자의 길이 및 위치에 따라 감수성 및 특이성이 결정되는데 일반적으로 L1부위를 선택하며 미국에서는 주로 MY09/11/HMB01을,³⁷ 유럽에서는 주로 GP5+/6+ primer를³⁸ 선택하며 간혹 SPF1/SPF2를 사용하기도 한다. 이들은 각각 primer마다 유형별로 감수성의 차이가 있는데 예를 들면 GP5+/6+는 인유두종 바이러스-53과 61을 증폭하는데 약점을 가지고 있으며, 39 MY계통은 상대적으로 lot-to-lot variation으로 재현성과 효율성이 낮은 점이 약점으로 지적되었으나 최근에 PGMY09/PGMY11 primer의 도입으로 단점이 많이 개선되었다.^{40,41}

PCR의 단체 선별기능이 취약한 점을 보완하기 위해 개발된 진단법이 바로 2세대 hybrid capture system (HC-II)으로 통상적인 ELISA 기법을 적용한 방법이며 측정 가능한 검체 DNA의 최소 역가는 1.0 pg/ml으로 이 농도는 약 5,000 인유두종 바이러스 genomes에 해당하는 감수성이 무척 예민한 방법이다. 그러나 고위험군과 저위험군의 두 군을 그룹으로서 확인하는 방법적 제한으로 유형별 검사가 불가능하고 다수의 유형이 혼합 감염되었을 경우에도 확인이 안 되는 단점이 있다. 최근에는 감수성과 특이성이 비슷한 oligonucleotide microarray 방법인 인유두종 바이러스 DNA Chip이 개발되었는데, 이것은 PCR로 증폭한 후 특정 유형별 염기서열에 특이적인 oligo DNA probe를 장착한 Chip판에 감수성이 높은 형광물질을 이용하여 scanner로 판독하는 방법(Fig. 1)으로서 제품마다 다소 차이가 있으나 대체로 최소 역가가 20-100 fg (100-500 genome)으로 HC2보다도 10-50배 더

Table 3. Comparison of detection methods for HPV

	PCR	HC-II	DNA Chip
Detectable type	General type	12 type HR	22-35 types
DNA amplification	+	-	+
Detection method	Gel electrophoresis	Chemiluminescent	Streptavidin-R-Phyco erythrin 후 scanning
Advantage	-Simple method -Low cost	-Quantifiable -High sensitivity & reproducibility	-Typing -Mixed infection detection -High sensitivity & specificity
Disadvantage	-Low efficacy -Low sensitivity -Not quantifiable -Interpretation error d/t low resolution	-No typing -Unable to detect mixed infection -Unable to detect low risk type	-Not quantifiable -Needs expert -Needs expensive instrument

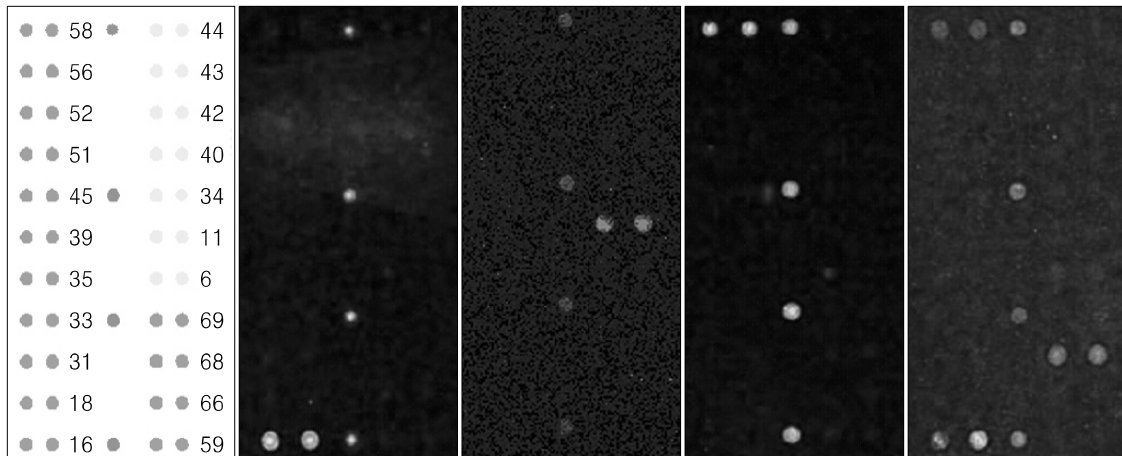


Fig. 1. System of HPV DNA chip and representative scans of positive finding for various types of HPV. Four spots in the middle line are β -globin genes as internal controls. Mixed type infections as well as various types of HPV infection can be easily identified by HPV DNA chip.

Table 4. Primers and probes for real-time PCR

Name	Sequence	Tm (°C)
Probe 16E2	5'-(Hex)-CACCCCGCCGCGACCCATA-(BHQ2)-3'	70
Primer 16E2F	5'-AACGAAGTATCCTCTCCTGAAATTATTAG-3'	59
Primer 16E2R	5'-CCAAGGCGACGGCTTTG-3'	60
Probe 16E6	5'-(6-FAM)-CAGGAGCGACCCAGAAAGTTACACAGTT-(BHQ1)-3'	69
Primer 16E6F	5'-GAGAACTGCAATGTTTCAGGACC-3'	59
Primer 16E6R	5'-TGTATAGTTGTTTGACGCTCTGTGC-3'	60

감수성이 예민한 방법으로 알려져 있다.

2) 인유두종 바이러스 physical status 확인 방법

인유두종 바이러스의 감염 여부 및 감염 유형을 확인하는 방법 외에도 현재 인유두종 바이러스의 이학적 성상이 인체내유전자에 동화된 상태인지(integrated) 아니면 유전자부체로 존재하는지 감별하는 방법도 매우 중요한 임상적 정보가 된다. 인유두종 바이러스가 원형의 형태에서 조절인자인 E2 ORF가 끊어지면서 손실이 오면 선상형태가 되고 끊어진 끝부분이 인체내 유전자내로 삽입되는 현상을 동화 현상이라 부른다. 따라서 E2유전자와(76-bp) E6유전자(81-bp)의 비율을 구하면 동화여부 및 동화정도를 파악할 수 있고 최근 정량화된 TaqMan-based 5'-exonuclease real-time PCR기법을 사용하면 정량적으로 정확한 판정이 가능하다.⁴² E2를 측정하는데 필요한 primers 와 probe는 E2 ORF의 E2 hinge region을 인식하도록 제작되었는데 그 이유는 그 부분이 가장 많이

손실되는 부분이기 때문이다.^{43,44} PCR 서열은 Table 4와 같으며 PCR조건은 50°C 2분, 95°C 10분 이후 two-step PCR을 거치는데 melting step을 95°C 15초간, 그리고 annealing step을 60°C 1분간, 전체 45 cycles을 증폭시킨다. 샘플 DNA는 200 ng 이면 충분하다. E2 to E6 copy 비율은 순수하게 유전자부체 형이면 동일한 E2 and E6 genes (i.e. E2/E6 비= 1)을 보일 것이고, 동화되면 점차 E2의 copy수가 줄어 1이하로 줄어 100% 동화되면 0의 수치를 보이게 된다. 대조군으로는 100% 동화된 형태로 인유두종 바이러스-16이 존재하는 SiHa세포주를 이용한다.

3) 인유두종 바이러스 검사

인유두종 바이러스 검사가 임상적으로 유용하게 이용되려면 그 예민도와 함께 특이도가 높은 검사 방법을 선택하는 것이 중요하다. 그러나 인유두종 바이러스에 감염되었더라도 실제 병변을 일으키지 않는 잠복감염의

경우도 있고 인유두종 바이러스의 유형에 따라 차이가 있으나 일반적으로 인유두종 바이러스 감염환자의 약 10-15% 정도에서만 전암 병변으로 발전하므로 실제로 자궁 경부 병변이 존재하는지의 기준으로 본 인유두종 바이러스검사의 특이도는 세포진 검사에 비하여 떨어질 수 밖에 없다. 그러나 세포진 검사와 병행하여 일차 검진으로서 인유두종 바이러스 검사를 함께 이용한다면 자궁경부암을 조기 진단 하고 자궁 경부암의 발생율을 줄이며 사망률을 감소시키는 데 큰 기여를 할 수 있으리라 생각된다.

4. 인유두종 바이러스 감염의 역학

1) 인유두종 바이러스 전파와 위험 요인

여성 외부생식기의 인유두종 바이러스 감염은 우선적으로 성교를 통한 성기 접촉에 의해 전파된다. 사실상 인유두종 바이러스 유병률과 발생률에 대한 모든 연구들에서, 대부분 감염에 대한 위험요인으로 일관되게 성행위에 대해 조사하여왔고, 가장 중요한 것은 일생 및 최근의 성 배우자 수이다. 예를 들어, 한 연구는 한 명의 성 배우자를 가진 18-25세 여성 중 14.3%가, 두 명의 파트너를 가진 여성 중에서 22.3%, 세 명 이상의 성 배우자를 가진 31.5%의 여성이 인유두종 바이러스에 감염되었다고 보고하였다. 삽입이 없는 단순한 성기의 접촉(즉, 구강-성기, 손-성기, 성기-성기 접촉)에 의한 인유두종 바이러스의 감염도 보고되었지만 성교를 통한 감염보다는 빈도가 훨씬 낮다. 이외 인유두종 바이러스 감염의 알려져 있는 위험 요인은 남성 성 배우자의 성 행태와 여성의 면역 상태가 있다. 생식기 인유두종 바이러스 감염은 성적인 경로가 아닌 다른 경로를 통해서 전파될 수도 있지만 매우 드물다. 이에겐 모체로부터 신생아로의 감염이 해당된다.

인유두종 바이러스가 성행위에 의해 전파되기 때문에, 인유두종 바이러스 역학을 알기 위해서는 성행위에 대한 자료가 필수적이다. 미국의 경우 2002년 National Survey of Family Growth는 미국 여성의 24%가 15세까지 성행위 경험이 있다고 지적하였다. 이 수치는 16세까지는 40%, 18세까지는 70%로 증가된다. 15-19세의 여성과 20-24세의 여성의 성행위에서 남성 성 배우자 수에 대한 중간값은 각각 1.4명과 2.8명이었다.

2) 인유두종 바이러스 감염의 자연사

인유두종 바이러스 감염의 대부분은 일시적이고 무증상이며 임상적으로 문제가 되지 않는다. 새로운 인유두종 바이러스 감염의 70%는 1년 안에 사라지고, 거의 90%는 2년 안에 사라진다. 새로운 인유두종 바이러스 감염 지속 기간의 중간값은 8개월이다. 고위험군 인유두종 바이러스의 지속적인 감염은 대부분 자궁경부암의 전암 및 침윤성 자궁경부암의 위험 요인으로서 중요하다. 지속적 감염의 위험과 전암 병변으로의 진행은 인유두종 바이러스 유형에 의해 달라지는데, 특히 인유두종 바이러스 16은 다른 고위험군 인유두종 바이러스보다 발암성이 크다. 역학 연구 결과, 인유두종 바이러스 이외에 자궁경부암과 관련된 요인들은 흡연, 출산 횟수의 증가, 연령 증가, 다른 성병 유무, 면역 저하, 장기간 경구피임약의 사용, 기타 숙주 요인 등이 논의되고 있으며, 이런 요인들은 인유두종 바이러스에 의한 자궁경부암 발생에 기여할 것이다. 인유두종 바이러스 감염 시작에서 자궁경부암으로 발전되는 기간은 보통 10년 정도이다. 인유두종 바이러스 감염 후에 자연적으로 획득한 면역에 대한 역할 및 기간을 포함하여 인유두종 바이러스 자연사의 많은 부분은 충분히 알려져 있지 않다.

3) 한국의 인유두종 바이러스 유병률과 발생률

Shin 등⁴⁵은 1999년에 부산에서 성경험이 있는 863명과 성경험이 없는 103명의 여성을 무작위로 선정하여 인유두종 바이러스-DNA검사를 시행하였다. 인유두종 바이러스-DNA양성은 36개의 인유두종 바이러스 유형에 대한 oligoprobe cocktail을 사용하여 PCR-EIA로 평가하였다. 인유두종 바이러스 anti-VLPs IgG 검사는 ELISA를 이용하였다. 이렇게 조사한 전체 인유두종 바이러스 DNA 유병률은 10.4%(95% 신뢰구간, CI: 8.5-12.7%)였다.

Joo 등⁴⁶은 2002년 3월부터 2002년 12월까지 서울아산병원 건강증진센터에서 3091명의 여성을 대상으로 유병률을 조사하였다. 인유두종 바이러스 DNA검사는 Hybrid Capture II로 하고 인유두종 바이러스 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68형에 대하여 검사를 실시하였다. 전체 인유두종 바이러스 감염 유병률은 12.6%였다. 이는 2000년도 인구주택총조사의 우리나라 여성인구분포에 맞춰서 표준화하면 15.5%가 된다. 연령

별 감염률은 30세 미만에서 24.1%, 31-40세가 14.3%, 41-50세가 13.7%, 51-60세가 9.5%, 61-70세가 13.3%, 71세 이상에서 10.7%였다. 특히 20-30세 군에서 다른 연령군에 비해 유의하게 높은 감염률을 나타내었다.

Shin 등⁴⁷은 2002년에 16-26세의 부산의 남녀를 대상으로 인유두종 바이러스 유병율을 조사하였다. 이 연구는 여성이 성행위를 한 시기와 인유두종 바이러스에 양성을 보이는 나이, 연령과 특정 인유두종 바이러스 유형의 유병률, 앞으로 인유두종 바이러스 백신에 대한 여성들의 태도를 조사하였다. 대상자는 여성이 672명, 남성이 381명이었고 이 중 인유두종 바이러스 양성자가 여성은 15.2%, 남성이 8.7%로 조사되었다. 인유두종 바이러스 양성인 남녀중에서 고위험군 인유두종 바이러스 감염은 여학생이 68.9%, 남학생은 54.8%였다. 중복감염의 경우에서 여학생이 41.3%였고, 남학생이 15.4%였다.

Lee 등⁴⁸은 2000년 8월부터 2003년 9월 사이에 한 곳의 산부인과에서 11,314명의 여성을 대상으로 자궁경부암 선별검사로 자궁경부 세포검사와 인유두종 바이러스-DNA 검사를 시행하였는데, 그 결과 인유두종 바이러스-DNA 양성률을 9.8%로 보고하였다.

국내 인유두종 바이러스 유형의 분포에 관한 연구에서 Kim 등⁴⁹은 자궁경부의 고등급 병변 이상의 군에서 인유두종 바이러스 16, 58형의 빈도 순으로, 박 등⁵⁰은 인유두종 바이러스 16, 18, 58형의 빈도 순으로 또, 조 등⁵¹은 인유두종 바이러스 16, 58, 18형의 빈도 순으로 검출되었다고 보고하였다. Hwang 등⁵²은 다양한 자궁경부 조직에서 인유두종 바이러스 16, 58, 18, 33, 31, 52 및 35순으로 검출되었다고 하였다. Jung 등⁵³은 14,264명을 대상으로 한국여성에서의 인유두종 바이러스 감염을 조사한 결과 인유두종 바이러스 16, 18이 많이 검출되는 것은 외국과 유사하나 상대적으로 33, 56, 58이 많이 검출되어 외국과 다른 양상을 보였다고 보고하였다. 그리고 한국 전역의 지역별 조사에서 항구가 있는 인천, 부산 지역이 타 지역에 비해 높게 나타났다고 하였다.

Wui 등⁵⁴은 2004년 12월부터 2005년 9월까지 자궁경부 세포검사와 인유두종 바이러스 DNA 검사를 동시에 시행하여 ASCUS이상의 결과를 보인 경우 질 확대경 조준하 생검을 시행하여 자궁경부 상피내 종양 및 자궁경부암으로 진단된 여성을 대상으로 질확대경과 조직검사에서 정상 소견을 보인 404명을 대조군으로 하여 인유두

종 바이러스 유형분포와 인유두종 바이러스 다중 감염 빈도를 비교하였다. 그 결과 상피내 종양이 있는 119명, 침윤암이 있는 26명의 유형분포는 인유두종 바이러스 16, 58, 18, 33형의 빈도 순으로 보고하였다.

Choi 등⁵⁵은 2002년 1월부터 2005년 1월까지 자궁경부 세포검사를 시행하였던 환자 578명 중 ASCUS의 결과를 나타낸 환자 중 인유두종 바이러스 DNA chip (바이오메드랩, Seoul, Korea)을 이용한 검사에서 양성을 나타낸 환자 143명을 대상으로 인유두종 바이러스 유형을 분석하였다. 결과는 인유두종 바이러스 16, 58, 52, 35, 51형의 순으로 높은 빈도를 나타냈다고 보고하였다.

5. 인유두종 바이러스 감염의 임상적 결과

인유두종 바이러스는 가장 흔하게 성적으로 전파되는 감염성 질환으로서, 지속적인 인유두종 바이러스 감염은 자궁 경부암, 자궁 경부 전암 병변, 항문 생식기의 사마귀와 호흡기에 생기는 유두상 병변 등의 다양한 임상 질환을 일으킨다.

1) 자궁경부암과 자궁 경부 전암 병변

인유두종 바이러스는 자궁경부암의 필수적 원인이지만 충분한 원인은 아니다. 국내 2004년도 통계에 의하면 자궁 경부암 중에서 71.6%가 편평상피암이었으며, 선암이 10.6%, 선-편평상피암이 3.1%였다.⁵⁶ 미국의 경우 자궁 경부암 중에서 3/4이 편평상피암, 나머지가 선암이었다. 인유두종 바이러스 16, 18 유형이 편평상피암의 68%, 선암의 83%에서 발견이 되었다.⁵⁷

인유두종 바이러스 감염은 대개가 무증상이지만, 자궁 경부 감염에 의하여 상피내종양 1, 2, 3 등의 조직학적 변화나, 선상피내암(adenocarcinoma in situ, AIS) 등을 일으킬 수 있다. 자궁경부 상피내종양 1, 2, 3 병변에서 치료 없이 관찰하는 경우, 병변의 자연 퇴행이나, 진행 정도는 매우 다르다. 상피내종양 1의 경우 자연 퇴행이 60%정도이며, 암으로의 진행은 드물다(1%). 그러나 상피내종양 2, 3 병변은 자연퇴행이 30-40%로 낮으며, 치료를 하지 않을 경우 자궁경부암 등으로의 진행이 12% 이상으로 높다.⁵⁸ 자궁 경부암 조기 검진을 위한 자궁경부 세포검사는 자궁경부 세포의 이상을 반영하는 세포학적 변화를 관찰하는 방법이지만, 종종 애매하거나, 불명확한 경우가 있다. 자궁 경부 세포 검사의 이상 소견으로는 ASCUS, AGC (atypical glandular cells), LSIL (low-

grade squamous intraepithelial lesions), HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions), AIS 등의 결과가 있는데 인유두종 바이러스 16, 18 유형이 고위험 병변에서 가장 흔히 발견된다. Datta와 Koutsky 등의 연구에 의하면 인유두종 바이러스 16, 18형의 유병율이 ASC-US에서 13.3%, LSIL에서 23.6%, HSIL결과에서 60.7%였다.⁵⁹

국내 자궁경부암의 빈도는 1993-1995년에는 여성인구 10만명당 19.0명이었으나, 1996-1998년, 1999-2002년에는 17.8명, 15.1명으로 감소하였다. 그러나 이러한 자궁경부암 발생 빈도의 감소는 주로 자궁경부 편평상피암의 빈도 감소 때문이며, 자궁경부 선암의 빈도는 크게 변화가 없었다.⁶⁰ 자궁경부 선암은 주로 자궁경부의 내구에서 발생하는 암으로, 빈도는 1993-1995년에는 여성인구 10만명당 1.2명, 1999-2002년에는 1.4명이었으며, 자궁경부 편평상피암은 1993-1995년에는 여성인구 10만명

당 15.1명이었으나, 1996-1998년, 1999-2002년에는 14.3명, 12.2명으로 크게 감소하는 양상을 보였다(Fig. 2A).

50-59세 연령의 여성에서의 발생율은 1993-1995년의 56.4에서 1999-2002년의 40.1로 많이 감소하였으나(Fig. 2B), 60세 이상의 연령대에서는 증가하는 양상을 보였다.

2002년도 한국 중앙 암등록자료에 의하면, 자궁경부암은 전암 병변인 상피내암이 41.9%로 6.1%의 유방암 전암 병변의 경우보다 상당히 높았다.⁶¹ 자궁경부암 환자의 5년 생존율은 FIGO 병기에 따라 상당히 다르며, Ia2와 Ib1환자의 생존율은 비슷하였으며, Ib2환자의 생존율은 IIa의 경우보다 우수하였다.⁶⁰(Fig. 2C).

2) 질암과 외음부암 및 질과 외음부의 전암 병변
인유두종 바이러스는 외음부암과 질암 및 외음부, 질의

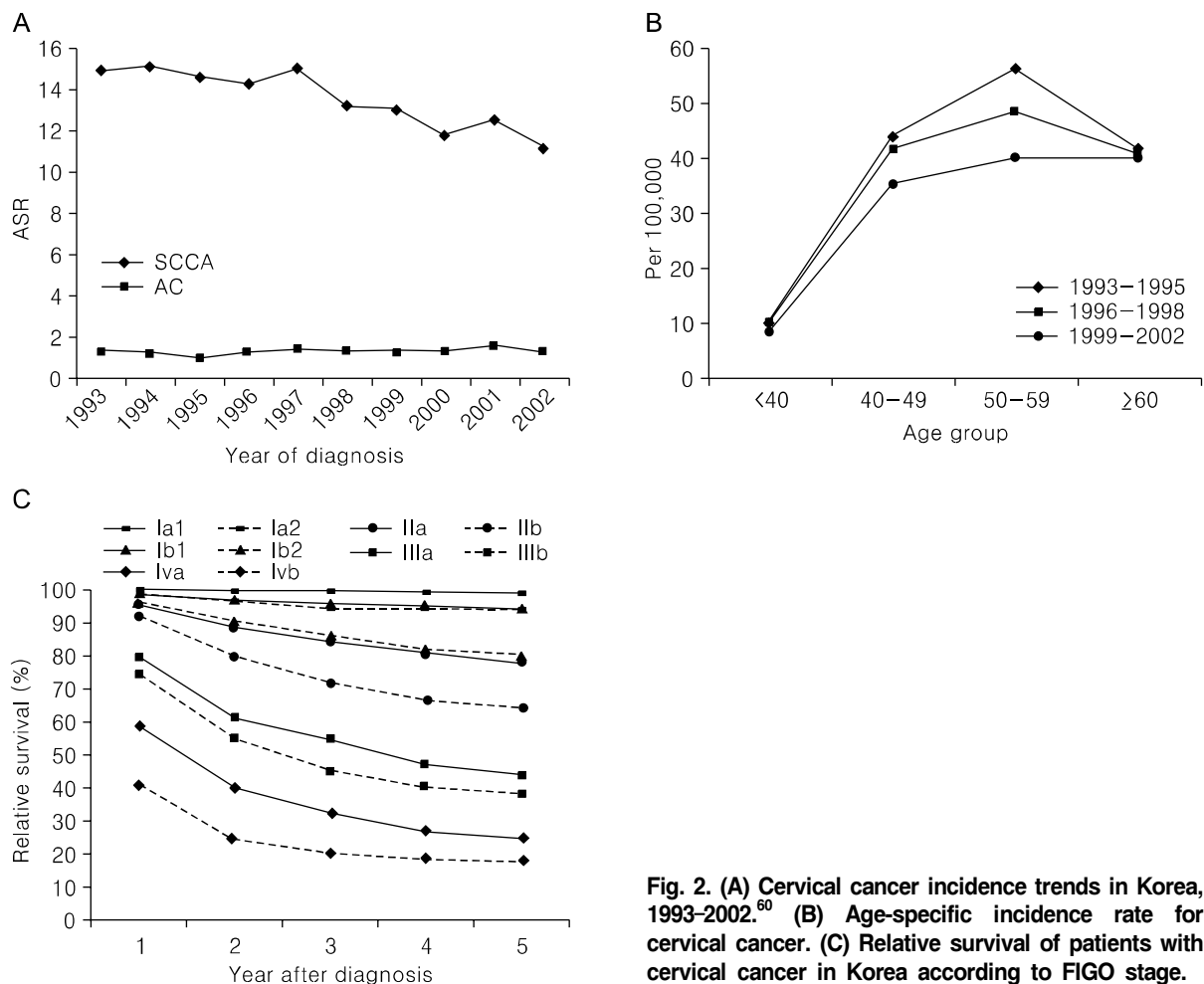


Fig. 2. (A) Cervical cancer incidence trends in Korea, 1993-2002.⁶⁰ (B) Age-specific incidence rate for cervical cancer. (C) Relative survival of patients with cervical cancer in Korea according to FIGO stage.

상피내종양과 관련이 있다. 그러나 자궁경부암과 달리 모든 외음부암이나 질암이 인유두종 바이러스와 관련이 있는 것은 아니다. 이러한 질암과 외음부암의 자연사는 완전히 알려져 있지는 않다.^{62,63} 아직까지 이러한 외음부암과 질암에 대한 일반적인 선별검사는 제시되어있지 않으며, 대부분의 질암과 중증 질 상피내종양은 인유두종 바이러스에 양성이다.⁶⁴ 이 경우 인유두종 바이러스 16 유형이 가장 흔한 유형이며^{65,66}, 질 상피내종양이나 질암을 가진 여성의 1/3 정도는 자궁경부암을 포함한 생식기암 및 항문생식기암을 앓았던 과거력을 가지고 있다.⁶⁵ 질암은 매우 드물며 최근 20년간 20% 정도 감소하였다. 미국 통계에 의하면 2003년도에 질암의 발병율은 0.7명/100,000 명이며, 사망율은 0.2명/100,000명이었 다.⁶⁷ 미국에서의 질암 환자의 평균 연령은 69세이다.

인유두종 바이러스는 외음부 편평상피암 발생 환자의 절반에서 확인된다. 인유두종 바이러스와 관련된 외음부암은 비교적 젊은 여성에서 호발하며, 전암 병변인 외음부 상피내종양 병변이 선행된 이후에 발병한다. 최근의 보고에 의하면 인유두종 바이러스 16 또는 18형이 외음부 상피내종양 2, 3 병변의 76%, 외음부암 조직의 42%에서 발견이 되었다. 2003년도 미국 통계에 의하면 외음부암의 발병율은 2.2명/100,000 명이며, 사망률은 0.4명/100,000명이었 다.⁶⁷ 미국에서 1973-2000년도에 외음부 상피내암의 빈도는 400%나 증가하였으나, 침윤성 외음부암은 20% 정도 증가하였다. 이것은 외음부 전암 병변의 임상 진단 방법의 향상과 보고가 증가한 것도 관련이 있을 수 있다.⁶⁸

3) 항문암

인유두종 바이러스는 항문 편평상피암의 90%정도에서 관련이 있다. 항문 상피내 종양(anal intraepithelial neoplasia ; AIN)은 항문암의 전암 병변으로 알려져 있으며, 이러한 전암 병변의 자연사는 자궁경부 상피내종양의 경우보다 덜 명확하다.⁶⁹ 항문암은 여성에서 더욱 흔하며 미국의 경우 2003년 신환 발생율이 1.6명/100,000 명 여성으로 남성의 1.3명/100,000명보다 높았다.⁶⁷ 미국에서 최근 30년간 항문암의 빈도가 증가되었으며, 특히 남성에서 빈도가 증가되었다.⁷⁰ 항문암의 위험도가 높은 여성은 자궁경부암과 외음부암, 자궁 경부 고위험 병변

의 병력을 가진 여성들이다. 동성연애자인 남성이나, Human Immunodeficiency Virus (HIV) 감염자도 역시 항문암 발생의 고위험군이다.⁷¹ 이러한 항문암을 검진하는 세포 검사법은 아직까지 제시되지 못하고 있다.

4) 생식기 사마귀

모든 생식기-항문 사마귀는 인유두종 바이러스에 의해 야기되며, 90%이상인 인유두종 바이러스 6, 11 유형과 관련이 있다.⁷² 인유두종 바이러스 6 또는 11 유형의 감염에서 새로운 생식기 사마귀의 발생에는 약 2-3개월이 걸린다.⁷³ 그러나, 인유두종 바이러스 6, 11형에 감염된 모든 여성이 생식기 사마귀를 일으키지는 않는다. 이러한 생식기 사마귀는 치료될 수 있으며, 20-30%는 자연퇴행이 일어난다. 이러한 생식기 사마귀는 치료를 하였거나 자연퇴행이 이루어졌거나에 관계없이 재발이 30% 이상으로 매우 흔하다.⁷⁴ 생식기 사마귀의 경우 미국내 health-care claims data를 통해서만 볼 수 있다.⁷⁵ 미국의 경우 성적으로 활발한 청소년과 성인의 1%에서 임상적으로 발견 가능한 생식기 사마귀를 가지고 있다고 알려져 있으나⁷⁶, 우리나라에서는 이에 대한 보고나 자료가 거의 없는 실정이다.

5) 재발성 호흡기 유두종

저위험군 인유두종 바이러스, 특히 6, 11형은 드물게 재발성 호흡기 유두종을 일으키는데 이 질환은 상기도 특히 후두에 생기는 사마귀의 일종이다. 발병 연령에 따라 청소년기-발생 재발성 호흡기 유두종과 성인기-발병의 재발성 호흡기 유두종이 있다. 청소년기-발생 재발성 호흡기 유두종은 일반적으로 18세 이전에 발생하며, 중앙 연령이 4세이지만, 산모로부터 분만 당시 인유두종 바이러스의 수직 감염에 의하여 일어난다,

미국내 1999-2003년에 청소년기-발생 재발성 호흡기 유두종 다기관 등록에 의하면,⁷⁷ 청소년기-발생 재발성 호흡기 유두종의 임상 경과는 다양하다. 청소년기-발생 재발성 호흡기 유두종의 발병률은 18세 미만의 100,000 명 여성에서, 미국 도시 두 군데를 조사한 결과 100,000 명당 0.12명 에서 2.1명으로 다양하였다.⁷⁸ 성인에서 발병하는 청소년기-발생 재발성 호흡기 유두종의 유병율, 발생빈도, 질병의 진행 경과가 잘 알려져 있지 않다.

6) 인유두종 바이러스 감염의 치료

인유두종 바이러스 감염은 치료가 되지 않는다. 치료는 인유두종 바이러스-관련성 자궁경부 병변의 치료에 집중이 된다. 성기 사마귀와 자궁 경부, 질, 외음부 전암 병변에 대한 치료법은 cryotherapy, electrocautery, laser therapy, 외과적 절제술 등 병변의 제거를 위한 다양한 방법들이 시도되고 있다.

생식기 사마귀는 국소적 약물 치료가 가능하다.⁷⁹ 현재까지의 자료에 의하면 이들 병변에 대한 치료는 인유두종 바이러스-관련성 병변을 제거할 수는 있지만, 바이러스 감염을 완전히 제거하지는 못한다.

6. 인유두종 바이러스 감염의 예방

콘돔의 사용은 인유두종 바이러스 감염 및 인유두종 바이러스 관련 질환의 위험을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다.^{80,81} 물론 성관계를 하지 않는 금욕이야말로 인유두종 바이러스 감염을 예방할 수 있는 가장 확실한 방법이다. 그러나 인유두종 바이러스 감염을 정기적으로 검사하거나 남성 파트너의 감염 여부를 확인하는 것은 인유두종 바이러스의 감염을 예방하는데 유용하지 않은

것으로 알려져 있다.⁸²

또한 레티노이드(retinoic acid)를 이용하여 인유두종 바이러스에 의한 전암성 병변의 발생을 억제하는 연구도 진행 중이다.⁸³⁻⁸⁶

최근에 인유두종 바이러스 백신의 개발 및 임상 시험에 관한 많은 연구가 진행되고 있으나 아직 백신 투여 후의 경과 관찰에 대한 시간 및 자료가 부족하기 때문에 현재까지는 적절한 선별검사를 시행하여 인유두종 바이러스의 감염 및 자궁경부의 전암성 병변을 조기에 발견하여 치료하는 것이 중요하다고 할 수 있다. 선별검사로 가장 흔하게 시행되는 자궁경부 세포검사의 경우 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), American Cancer Society (ACS) 그리고 U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)에서 지침을 마련하였고, 일반적으로 성관계를 가진 후 3년 이내에 혹은 21세부터 자궁경부 세포검사를 시행 받을 것을 권고하고 있다(Table 5). 그러나 인유두종 바이러스의 감염의 진단을 선별검사에 포함시킬지의 여부에 대해서는 논란의 여지가 있다. ACOG와 ACS에서는 30세 이상의 여성들을 대상으로 자궁경부 세포검사에 보조적으로 HC-II

Table 5. Cervical cancer screening guidelines

Guidelines	American Cancer Society*	U.S. Preventive Services Task Force [†]	American College of Obstetricians and Gynecologists [‡]
When to start	Approximately 3 years after onset of vaginal intercourse, but no later than age 21 years	Within 3 years of onset of sexual activity or age 21 years, whichever comes first	Approximately 3 years after onset of sexual intercourse, but no later than age 21 years
Intervals			
Conventional Pap test	Annually; every 2-3 years for women aged ≥ 30 years with three negative cytology tests	At least every 3 years	Annually; every 2-3 years for women aged ≥ 30 years with three negative cytology tests
If liquid-based cytology used	Every 2 years; every 2-3 years for women aged ≥ 30 years with three negative cytology tests	Insufficient evidence	Annually; every 2-3 years for women aged ≥ 30 years with three negative cytology tests
If human papillomavirus (HPV) testing used as an adjunct to cytology	Every 3 years if HPV negative, cytology negative	Insufficient evidence	Every 3 years if HPV negative, cytology negative

*Source: Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin 2002;52:342-62.

[†]Source: U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: recommendations and rationale. Available at <http://www.ahrq.gov>.

[‡]Source: ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: cervical cytology screening. Obstet Gynecol 2003;102:417-27.

^{||}Certain exemptions apply (e.g., women who are immunocompromised, infected with human immunodeficiency virus, or have history of prenatal exposure to diethylstilbesterol in utero). See guidelines for details.

검사를 시행할 것을 권고하고 있다. 또, ACOG와 American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)에서는 자궁경부 세포검사 상 ASCUS를 보인 경우 추가적으로 인유두종 바이러스 DNA 검사를 시행할 것을 권고하고 있다. 반면 USPSTF에서는 인유두종 바이러스 감염의 진단을 선별검사로 이용하는 점에 대한 근거가 불충분하고 결론을 내렸다. 그러나 인유두종 바이러스 감염의 진단을 선별검사에 포함시킬지의 여부를 떠나 자궁경부암이 발생한 여성의 약 50%가 진단받기 3년 이내에 자궁경부세포검사를 받지 않았다는 보고를 통해 자궁경부세포검사는 인유두종 바이러스의 감염으로부터 자궁경부암으로 이행되는 과정을 조기에 발견한다는 점에서 매우 큰 의의가 있다고 볼 수 있다.⁸⁷

현재 가장 활발하게 연구되고 있는 인유두종 바이러스 백신으로 씨바릭스(Cervarix)와 가다실(Gardasil)이 있다. 씨바릭스는 인유두종 바이러스 16, 18 유형에 대한 2가 백신으로 유럽 연합(European Union, EU)을 포함한 일부 국가에서는 승인되어 사용되고 있으나 아직 국내의 식품의약품처리의 허가를 위한 임상 시험 중이다. 반면, 가다실의 경우 이미 미국을 포함한 80 여개 국가 및 국내 식품 의약품처리의 허가를 받은 4가 백신으로 9-26세의 여성들을 대상으로 3회의 투여를 통해 인유두종 바이러스 6, 11, 16, 18 유형의 지속적인 감염과 이들 유형에 의한 자궁경부 상피내종양, 외음부의 성기 사마귀의 발생을 예방하는데 효과적인 것으로 알려져 있다.⁸⁸ 그러나 경과 관찰 기간이 짧아 백신 효과의 지속기간은 아직 불분명하고, 자궁경부암과 관련된 모든 인유두종 바이러스 유형의 감염을 예방하지는 못하기 때문에 보다 장기간의 임상 시험에 대한 결과가 보고되기 전까지는 정기적인 자궁경부 세포 검사 및 보조적인 인유두종 바이러스 감염에 대한 검사를 시행하여야 한다.

7. 4가 인유두종바이러스 백신

1) 조성

4가 인유두종 바이러스백신은 근육주사의 형태로 무균상태로 준비되어 있다. 각각 0.5 mL의 주사액내에는 약 20 mcg의 인유두종 바이러스 6 L1 단백질과 40 mcg의 인유두종 바이러스 11 L1 단백질, 40 mcg의 인유두종 바이러스 16 L1 단백질, 20 mcg의 인유두종 바이러스 18 L1 단백질이 들어있다. 또한 백신 0.5mL내에는 225mcg

의 알루미늄과 9.56 mcg의 염화나트륨, 0.78 mcg의 L-히스티딘, 50 mcg의 폴리솔베이트(polysorbate)⁸⁰, 35 mcg의 붕산나트륨, 그리고 주사를 위한 물이 포함되어 있다. 방부제와 항생제는 들어있지 않다. 백신은 2°C-8°C에 보관해야 하며 냉동보관은 안된다.

2) 용량과 용법

4가 인유두종 바이러스백신은 다음의 스케줄에 따라 각각 0.5 mL의 주사액을 3회 근육 주사한다.

첫번째 백신 접종 후 2개월 후에 두번째 백신을 접종하고 세번째 백신은 첫번째 접종 6개월 후에 접종한다. 4가 인유두종 바이러스백신은 상박의 어깨세모근(deltoid muscle) 또는 대퇴부 전면의 측상방에 근육 주사해야 한다. 방부제와 항생제, 세척제가 포함되어 있지 않은 멸균상태의 바늘과 주사기를 사용하여 1회 사용 용량의 바이알로부터 0.5 mL의 백신을 뽑아낸다. 일단 1회 용량의 바이알에서 주사액을 빼낸 후에는 즉시 백신을 사용하여 하며, 사용한 바이알을 버려야 한다. 특히 청소년이나 젊은 성인에서 백신을 투여한 후에 실신을 할 수도 있으므로, 4가 인유두종 바이러스백신을 투여한 후에는 15분간 관찰하여야 한다.

백신은 제공받은대로 사용하여야 한다. 즉, 희석을 하거나 재구성할 필요가 없다. 그리고 매번 권장되는 용량을 모두 사용하여야 한다. 사용전에 잘 흔들어야 한다. 투여 직전에 잘 흔들어주어야 백신의 성분이 잘 섞일 수 있다.

3) 효능

4가 인유두종 바이러스 백신의 효능은 Table 6-8에서 요약된 것처럼 세 개의 임상시험(007, 013, 015)에서 인유두종 바이러스 16, 18에 의한 자궁경부상피내종양 2/3 또는 전상피내암종의 발생은 100%, 인유두종 바이러스 6, 11, 16, 18에 의한 자궁경부상피내종양 1, 2/3 또는 전상피내암종의 발생은 90.7-100% 예방되었다. 또한 인유두종 바이러스 6, 11, 16, 18에 의한 생식기 사마귀는 98.3%-100% 예방되었다.

한편 인유두종 바이러스 16 또는 18에 의한 생식기 사마귀, 외음부상피내종양1 또는 질상피내종양1의 발생도 100% 예방이 되었다. 또한 외음부상피내종양2/3 또는 질상피내종양2/3의 발생도 백신군에서는 한 명의 환자

도 발생하지 않아 100% 예방이 되었다.

마지막으로 백신투여 시 이미 인유두종 바이러스에 감염되었거나 감염된 과거력이 있는 집단내에서 인유두종 바이러스 16 또는 18과 연관된 자궁경부상피내종양2/3 또는 선상피내암에 대한 4가 인유두종 바이러스 백신의

효능은 인유두종 바이러스 DNA 음성, 인유두종 바이러스 항체양성군에서는 100% 예방이 된 반면, 인유두종 바이러스 DNA 양성, 인유두종 바이러스 항체음성군에서는 31.2%, 인유두종 바이러스 DNA 양성, 인유두종 바이러스 항체양성군에서는 25.8%의 예방 효과를 나타내

Table 6. Summary of quadrivalent HPV vaccine efficacy studies in the per protocol populations*

Protocol	Quadrivalent HPV vaccine		Placebo		Efficacy (95% CI)
	No.	Cases	No.	Cases	
HPV 16- or 18- related CIN 2/3 or AIS					
Protocol 005	755	0	750	12	100.0 (65.1-100.0)
Protocol 007	231	0	230	1	100.0 (-3734.9-100.0)
Protocol 013	2,200	0	2,222	19	100.0 (78.5-100.0)
Protocol 015	5,301	0	5,258	21	100.0 (80.9-100.0)
Combined	8,487	0	8,460	53	100.0 (92.9-100.0)
HPV 6-, 11-, 16-, 18- related CIN (CIN 1, CIN 2/3) or AIS					
Protocol 007	235	0	233	3	100.0 (-137.8-100.0)
Protocol 013	2,240	0	2,258	37	100 (89.5-100.0)
Protocol 015	5,383	4	5,370	43	90.7 (74.4-97.6)
Combined	7,858	4	7,861	83	95.2 (87.2-98.7)
HPV 6-, 11-, 16-, 18- related genital warts					
Protocol 007	235	0	233	3	100 (-139.5-100.0)
Protocol 013	2,261	0	2,279	29	100 (86.4-100.0)
Protocol 015	5,401	1	5,387	59	98.3 (90.2-100.0)
Combined	7,897	1	7,899	91	98.9 (93.7-100.0)

Source: Adapted from Food and Drug Administration. Product approval information—licensing action, package insert: GARDASIL (quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18), Merck & Co. Whitehouse Station, NJ: Food and Drug Administration; 2006. Available at <http://www.fda.gov/cber/label/HPVmer060806LB.pdf>.

*Populations consisted of persons who received all three vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (polymerase chain reaction-negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) before dose 1 and through 1 month post dose 3 (month 7). Median follow-up time for protocols 007, 013, and 015 was 1.9 years; median follow-up time for protocol 005 was 3.9 years.

Table 7. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV 16- or 18-related condyloma, VIN 1 or VaIN 1* and VIN 2/3 or VaIN 2/3 in the per protocol populations (protocols 007, 013, and 015)

Endpoint	Quadrivalent HPV vaccine		Placebo		Efficacy (95% CI)
	No.	Cases	No.	Cases	
Condyloma, VIN 1 or VaIN 1	7,769	0	7,741	24	100.0 (83.4-100.0)
VIN 2/3 or VaIN 2/3	7,769	0	7,741	10	100.0 (55.5-100.0)

Source: Food and Drug Administration. Vaccine and Related Biological Products Advisory Committee, May 18, 2006: FDA GARDASIL briefing information. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration; 2006. Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4222s-index.htm>.

*VIN: vulvar intraepithelial neoplasia, VaIN: vaginal intraepithelial neoplasia.

Table 8. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV 16- or 18-related CIN 2/3 or AIS* caused by the HPV type with which the participant was or had been infected at the time of vaccination (protocols 005, 007, 013, and 015)

Baseline	Quadrivalent HPV vaccine		Placebo		Efficacy (95% CI)
	No.	Cases	No.	Cases	
HPV DNA negative, HPV seropositive	853	0	910	4	100.0 (-63.6-100.0)
HPV DNA positive, HPV seronegative	661	42	626	57	31.2 (-4.5-54.9)
HPV DNA positive, HPV seropositive	473	79	499	69	-25.8 (-76.4-10.1)

Source: Food and Drug Administration. Vaccine and Related Biological Products Advisory Committee, May 18, 2006: FDA GARDASIL briefing information. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration: 2006. Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4222s-index.htm>.

었다.

4) 면역원성

(1) 9-26세에서 면역원성

대부분의 연구에서 4가 인유두종 바이러스 백신의 면역원성은 type-specific competitive Luminex-based immunoassay (cLIA)에 의하여 인유두종 바이러스 L1에 대한 IgG 항체를 검출하여 측정하였다.⁸⁹ 이 검사방법은 각각의 인유두종 바이러스 유형의 중화 항원결정 인자 (neutralizing epitope)에 대한 항체를 측정하는 것이다.

단위(milliMerck units)는 내적으로는 일정하지만 다른 인유두종 바이러스 유형이나 다른 인유두종 바이러스 antibody assay 의 결과와 직접적으로 비교할 수는 없다. 다른 인유두종 바이러스 유형 들간의 항체 역가의 높이 (geometric mean titers [GMTs])는 직접적으로 비교할 수 없다.

면역원성에 대한 자료는 16-26세 사이의 여성을 대상으로 시행된 제 2상 임상 시험 및 16-26세 사이의 여성 및 9-15세 사이의 여성과 남성을 대상으로 시행된 제 3상 이중 맹검 무작위 위약 대조 임상 시험에서 얻어졌는데, 연구 참여자의 99% 이상에서 3번 용량의 완전한 예방접종을 받은 후 1 개월에 백신에 포함된 4가지 유형의 인유두종 바이러스에 대한 항체 반응이 일어났다.

성별, 인종, 국가, 흡연 유무, 신체 비만지수에 관계없이 예방접종 후 높은 역가의 양성 혈청반응율(seropositivity rate)이 관찰되었다.

예방접종 후 관찰되는 항체의 역가는 자연감염 후의 역가보다 높았다. 16-23세 여성에서는, 3번 용량의 완전

한 예방접종을 받은 1 개월 후에 측정한 항 인유두종 바이러스 6, 11, 16, 18 GMT는 위약군의 등록(enrollment) 시 인유두종 바이러스 PCR 음성이면서 인유두종 바이러스 혈청양성반응을 보였던 참여자들에서 관찰되는 GMT 보다 높았다.

등록 시 특정한 백신 인유두종 바이러스 유형에 대하여 양성 혈청반응을 보였던 여성에서는 예방접종을 한 후(특히 첫 번째 예방접종 후)에는 등록 시 음성 혈청반응을 보였던 경우와 비교하면 특정한 유형의 인유두종 바이러스에 대하여 더 높은 항체 역가를 보였다. 이는 예방접종에 의하여 자연적으로 획득한 항체가 추가접종의 효력을 받는 것으로 생각된다.

16-26세 여성의 연구에서 첫 번째와 두 번째 백신 용량의 접종 간격은 6-12 주 이었다. 간격의 변이가 예방접종 후의 GMT를 감소 시키지 않았다. 마찬가지로 두 번째와 세 번째 백신 용량의 접종 간격 12-23 주도 거의 영향을 주지 못하였다.

면역의 혈청학적 상관 관계는 나타나지 않았으며, 보호 효과를 나타내는 최소 역가도 알 수 없었다. 지금까지의 임상시험에서 나타난 높은 효능은 보호 효과를 나타내는 최소 항체 역가를 알아 내는 것을 방해한다. 향후에 예방접종 코호트(cohort) 들의 추적 검사가 더 시행 되어야 면역의 혈청학적 상관 관계 유무를 확인할 수 있을 것이다.

(2) 면역원성 가교(bridging) 연구

면역원성 연구는 9-15세 여성들에서 혈청 양성반응과 GMT를 효능연구가 시행된 16-26세 여성들과 비교할 수 있게 해준다. 모든 연령대에서 인유두종 바이러스 6, 11,

16, 18에 대한 혈청 양성율은 약 99% 이다. 9-15세 여성들에서 3번의 예방접종이 끝난 후 1개월에 측정된 항 인유두종 바이러스 반응은 16-26세 여성보다 낮지 않았으며, 18개월 후에도, 9-15세 여성들에서 항 인유두종 바이러스 GMT 들은 예방접종 효능 임상시험의 16-26세 여성들에서 같은 시점에 관찰한 것보다 2-3배 더 높게 나타났다.⁹²

(3) 항체 지속 기간

4가 인유두종 바이러스 백신의 제 2상 임상시험에서 현재까지 가장 오래 동안 추적 관찰한 기간은 60개월이다. 항체 역가는 3번째 용량을 예방접종 한 후 감소하지만 24개월에 정점지속(plateau)을 이룬다. 36개월에도 예방접종을 받은 사람들의 항 인유두종 바이러스 16 GMT 는 처음부터 혈청양성반응을 보인 위약군 참여자들과 비교하여 더 높게 나타났으며, 항 인유두종 바이러스 6, 11, 18 역가는 유사하였다. 36개월에 혈청양성 반응율은 인유두종 바이러스 6, 11, 16, 18에 대하여 94%, 96%, 100%, 76%로 각각 나타났다. 추적 관찰하는 동안 혈청 반응이 음성이 된 참여자들에서 효능이 소멸한다는 증거는 없다.^{90,93}

5) 안전성 및 부작용

4가 인유두종 바이러스 백신의 주사부위와 전신적 부작용, 추적기간 동안의 새롭게 발생한 의학적 상태, 임신

및 수유중에 안정성 등이 조사되어왔다. 4가 인유두종 바이러스 백신의 안정성에 대한 자료는 9-26세 여성으로 4가 인유두종 바이러스 백신을 접종한 11,778명과 위약을 투여한 9,686 명이 포함된 7개의 임상시험에서 얻을 수 있다.

자세한 자료는 9-23세의 참여자 소그룹에서 연구 백신의 각각의 접종 후 14일 동안 기록하는 예방접종 보고 카드를 사용하여 모아졌다. 상세한 안정성 자료를 분석한 대상군은 4가 인유두종 바이러스백신을 접종 받은 5,088 명의 여성과 위약을 접종받은 3,790명의 여성으로 구성되어있다.⁹²

(1) 국소 부작용

통증이 가장 심한 접종부위의 부작용으로 백신 접종 받은 사람의 83.9%, 알루미늄이 포함된 위약을 접종받은 사람의 75.4%, saline을 접종 받은 사람의 48.6%에서 나타났다(Table 9). 다음으로 나타난 부작용은 부기와 홍반이었다.

(2) 전신 부작용

4가 인유두종 바이러스 백신과 위약을 접종한 군 모두에서, 두 번째 및 세 번째 접종 용량보다 첫 번째 접종 용량을 접종한 15일 후에 더 많은 전신적 부작용이 보고되었다. 대부분의 사람들에서 전신적 부작용의 강도는 경증 혹은 중등도(mild or moderate) 이었다(Table 10). 총

Table 9. Injection-site adverse events among female participants aged 9-23 years in the detailed safety data, days 1-5 after any vaccination with quadrivalent HPV vaccine

Adverse event	Quadrivalent vaccine (% occurrence)	Aluminum containing placebo (% occurrence)	Saline placebo (% occurrence)
Pain	83.9	75.4	48.6
Mild/Moderate	81.1	74.1	48.0
Severe	2.8	1.3	0.6
Swelling	25.4	15.8	7.3
Mild/Moderate	23.3	15.2	7.3
Severe	2.0	0.6	0
Erythema	24.7	18.4	12.1
Mild/Moderate	23.7	18.0	12.1
Severe	0.9	0.4	0

Source: Food and Drug Administration. Product approval information—licensing action, package insert: GARDASIL (quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18), Merck & Co. Whitehouse Station, NJ: Food and Drug Administration; 2006. Available at <http://www.fda.gov/cber/label/HPV/mer060806LB.pdf>.

Intensity of swelling and erythema was measured by size (inches): mild: 0 to <1; moderate: >1 to <2; and severe: >2.

Table 10. Systemic clinical adverse events among female participants aged 9-23 years in the population with detailed safety data, days 1-15 after vaccination with quadrivalent HPV vaccine

Adverse event (1-15 days after vaccination)	Quadrivalent HPV vaccine (N=5,088)	Placebo (N=3,790)
Pyrexia	13.0%	11.2%
Nausea	6.7%	6.6%
Nasopharyngitis	6.4%	6.4%
Dizziness	4.0%	3.7%
Diarrhea	3.6%	3.5%
Vomiting	2.4%	1.9%
Myalgia	2.0%	2.0%
Cough	2.0%	1.5%
Toothache	1.5%	1.4%
Upper respiratory tract infection	1.5%	1.5%
Malaise	1.4%	1.2%
Arthralgia	1.2%	0.9%
Insomnia	1.2%	0.9%
Nasal congestion	1.1%	0.9%

Source: Food and Drug Administration. Product approval information—licensing action, package insert: GARDASIL (quadrivalent human papillomavirus types 6,11,16 and 18), Merck & Co. Whitehouse Station, NJ: Food and Drug Administration: 2006. Available at <http://www.fda.gov/cber/label/HPVmer060806LB.pdf>.

체적으로 4가 인유두종 바이러스 백신을 접종 받은 여성의 4.0-4.9%에서 첫 번째, 두 번째, 혹은 세 번째 접종 후의 체온이 100°F (38°C) 이상 이었다.

(3) 모든 안정성 연구에서 심각한 부작용

백신과 관련된 심각한 부작용은 0.1% 이하의 사람에서 발생하였으나, 백신이나 위약을 접종한 군에서 모두 유사한 발생률과 유사한 유형을 나타내었다. 7명의 사람들에게서 백신 혹은 위약과 관련이 있거나 관련 가능성이 높거나, 관련이 확실한 유해 사례가 나타났다. 5가지 사례는 4가 인유두종 바이러스 백신을 접종한 사람에게 2가지는 위약을 접종한 사람에게 나타났다. 4가 인유두종 바이러스 백신군의 5가지 사례는 기관지 연축(bronchospasm), 위장관염, 두통/고혈압 질출혈, 주사부위 통증/운동장애 (movement impairment) 이었다.

총체적인 안정성의 분석에서 4가 인유두종 바이러스 백신을 접종한 군에서 10명, 위약을 접종한 군에서 7명

이 임상시험 기간 중에 사망하였다. 백신과 관련된 사망은 없었다.

(4) 새로운 의학적 병력

추적 관찰 4년 후까지의 기간에 새로운 의학적 병력의 발생을 조사하였다. 총체적으로 백신을 접종한 참여자 중 9명 (0.08%)과 위약을 접종한 3명 (0.03%)에서 잠재적으로 다양한 관절염 진단(백신군에서 9명, 위약군에서 2명)과 전신홍반루프스(백신군에서 9명, 위약군에서 1명)와 같은 자가면역질환을 보였다.⁹² 백신 접종군과 위약 접종군 사이에 이러한 상태의 발생률의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

(5) 임신 중 예방접종

4가 인유두종 바이러스 백신 임상시험은 임신한 여성을 대상군에서 제외하였다. 각각의 백신 접종 시기에 임신 반응 검사를 하였고, 임신반응 검사에서 양성으로 나타난 경우에는 임신이 끝날 때까지 예방접종을 연기하였지만, 임상시험 참여자 가운데 백신 접종군에서 1,244건, 위약 접종군에서 1,272건의 임신이 있었다.⁹² 결과가 알려진 경우에서(백신 접종군에서 996건, 위약접종군에서 1,018건), 자연유산율은 유사하였다(25%). 백신 접종군에서 총 15건, 위약 접종군에서 총 16건의 선천성 기형이 발생하였는데, 임신이 일어났던 시점에서 30일 이내에 백신을 접종했던 참여자에서는 5건의 선천성 기형이 발생하였고, 위약을 접종했던 참여자에서는 한 건도 선천성 기형이 발생하지 않았다. 전문가 패널들은 5건의 선천성 기형 즉, 한 건의 혀유착(ankyloglossia)을 동반한 유문협착(pyloric stenosis), 한건의 선천성 물콩팔증, 한건의 선천거대큰창자증, 한 건의 곤봉발(club foot), 한 건의 엉덩뼈 형성이상(hip dysplasia)이 백신 접종과 상관관계가 없는 것으로 판단하였다.

4가 인유두종 바이러스 백신은 쥐 동물실험에서 임신 및 태아에게 해가 없다는 결과를 근거로 Category B로 분류된다.

(6) 수유 중 예방접종

임상시험에서 995명의 여성(백신 접종군 500명, 위약 접종군 495명)이 백신 혹은 위약을 접종 받은 기간 중에 모유 수유를 하였다. 모유 수유 중 백신 접종군 유아 17

명 (3.4%), 위약 접종군 유아 9 명 (1.8%)이 심각한 부작용을 겪었다. 17명의 백신 접종군 유아에서 23건의 부작용은, 12건의 호흡기 감염, 5건의 위장관염 혹은 설사, 및 다양한 다른 단순 증례로서 백신의 접종과는 관련이 없었다.

6) 예방접종의 영향과 비용효과

(1) 인유두종 바이러스의 경제학적 부하(burden)

미국에서 인유두종 바이러스와 관련된 질한 및 항문 성기의 사마귀의 예방과 치료를 위해 연간 직접적으로 소요되는 비용은 40억불(\$4 billion)에 이른다. 이 가운데 2억불은 성기 사마귀의 치료에, 3.4억불은 침윤성 자궁경부암에, 나머지는 기본적인 자궁경부암 선별, 이상 자궁경부 세포검사의 추적검사 및 자궁경부 전암 병변의 추적검사에 소요된다. 질 및 항문 등에서 발생하는 인유두종 바이러스 관련 질화에 소요되는 비용까지 포함한 다면 실제 인유두종 바이러스와 관련한 경제적 손실은 더 많을 것으로 추정된다.⁹⁴⁻⁹⁶

(2) 예방접종 후 기대되는 영향

인유두종 바이러스 백신의 영향을 평가하기 위한 다양하고 다른 모델 등이 개발되었다.⁹⁷ Markov 모델은 12세 여성의 전체 코호트의 예방접종으로 평생의 자궁경부암 발생을 백신의 효능성과 백신의 보호기간에 따라 20%-66% 감소시킬 수 있는 것을 보여준다.^{98,99} 또한 모델에서는 자궁경부 세포검사의 이상 및 자궁경부 전암 병변의 발생이 예방접종의 결과로 감소함을 보여준다. 예를 들면, 저등급 자궁경부 세포검사의 이상의 발생률은 12세 여성의 예방접종 코호트에서 평생 21% 감소하는 것으로 나타난다. 인유두종 바이러스 전파 역학(transmission dynamics)을 통합한 모델에서는 자궁경부암 및 자궁경부 전암 병변에 대하여 인유두종 바이러스 예방접종이 더 큰 잠재적 영향을 주는 것으로 보여진다.¹⁰⁰⁻¹⁰² 12-24세 여성에 대한 추가접종을 평가한 모델에 따라 추가접종을 시행하면 자궁경부암 및 자궁경부 전암 병변의 발생은 더욱 빨리 감소될 것이다.^{102,103}

(3) 인유두종 바이러스 백신의 비용효과

2003년까지 미국에서 자궁경부암 선별 진료에 대한 인유두종 바이러스 예방접종의 잠재적인 비용효과를 평

가한 4개의 연구가 있었다.^{98-100,102} 이 가운데 2개는 Markov 모델을 적용하여 인구집단 내의 인유두종 바이러스 전파에 대한 예방접종의 효과(집단면역, herd immunity)를 고려하지 않고 주어진 코호트에서 인유두종 바이러스 예방접종의 비용과 영향에 초점을 맞추어 quality-adjusted life year (QALY)에 대한 소요 비용을 평가하였다. 다른 연구들은 집단면역의 장점을 포함시킨 역학전파모델(dynamic transmission model)을 가지고 인유두종 바이러스 예방접종의 비용효과를 평가하였다.

인유두종 바이러스 감염의 자연사에 Markov 모델을 적용한 2개의 연구는 예방접종을 받은 12세 여성의 비용효과를 검사하였다. 한 연구에서 100% 백신 접종을 하고, 인유두종 바이러스 16/18에 대하여 90%의 백신 효과가 있으며, 평생 이러한 효과가 지속되며, 백신접종에 소요되는 비용이 377불이라고 가정하였는데,¹¹ 이런 가정하에서 예방접종을 받지 않은 여성과 비교하였을 때 24,300불/quality-adjusted life year (QALY)의 비용으로 예방접종을 받은 코호트에서 자궁경부암의 평생 발생 위험도를 58% 감소시키는 것으로 추정되었다. 다른 한 연구에서는 70% 백신 접종을 하고, 모든 고위험 인유두종 바이러스에 대하여 75%의 백신 효과가 있으며, 10년간 이러한 효과가 지속되며 추가 접종을 할 경우에는 10년 더 효과가 지속되고, 백신접종에 소요되는 비용이 300불, 추가접종에 소요되는 비용은 100불이라고 가정하였다.⁹⁸ 이러한 가정하에서 예방접종을 받지 않은 여성과 비교하였을 때 22,800불/quality-adjusted life year (QALY)의 비용으로 예방접종을 받은 코호트에서 자궁경부암의 평생 발생 위험도를 20% 감소시키는 것으로 추정되었다.

역학전파모델(dynamic transmission model)을 적용한 2개의 비용효과분석 중 한가지 연구는 12세 여성에게 70% 백신 접종을 시행하고, 인유두종 바이러스 16/18에 대하여 90%의 백신 효과가 있으며, 10년간 이러한 효과가 지속되고 추가 접종을 할 경우에는 10년 더 효과가 지속되며, 백신접종에 소요되는 비용이 300불, 추가접종에 소요되는 비용은 100불이라고 가정하였다.¹⁰⁰ 이러한 가정하에서 예방접종을 받지 않은 여성과 비교하였을 때 14,600불/quality-adjusted life year (QALY)의 비용으로 예방접종을 받은 코호트에서 자궁경부암의 평생 발생 위험도를 62% 감소시키는 것으로 추정되었다. 다른

한 연구에서는 12세 및 그 이하의 여성에게 70% 백신 접종을 시행하고, 인유두종 바이러스 6/11/16/18 감염에 대하여 90%, 이러한 4가지 인유두종 바이러스로 유발되는 관련 질환에 대하여 100%의 백신 효과가 있으며, 평생 이러한 효과가 지속되고, 백신접종에 소요되는 비용이 360불이라고 가정하였다.¹⁰² 이러한 가정하에 장기적인 관점에서 예방접종을 받지 않은 여성과 비교하였을 때 3,000불/quality-adjusted life year (QALY)의 비용으로 인유두종 바이러스 16/18과 관련한 자궁경부암의 발생 위험도를 75% 감소시키는 것으로 추정되었다. 또한 이 모델은 12세 여성에게만 예방접종을 하는 경우와 비교하여 12-24세 여성에게 추가접종을 하는 프로그램이 4,700불/quality-adjusted life year (QALY)의 비용이 더 소요될 것으로 추정 하였다.

발표된 연구 들에서 12세 여성에게 기본접종을 하는 경우 비용/QALY는 3,000불에서 24,300불까지 범위로 추정되었다. 이러한 결과는 base-case 시나리오를 가지고 계산한 것이다. 민감도 분석에서 base-case 가정이 수정 되었을 때에는 계산된 비용효과 비(cost effectiveness ratio)는 실질적으로 변화될 것이다. 예를 들면 백신으로 유도되는 보호 효과의 지속기간, 자연 면역의 기간, 자궁 경부암 선별 검사의 빈도, 백신의 적용 정도, 백신의 가격과 같은 요인들이 계산된 인유두종 바이러스 예방접종의 비용효과에 영향을 줄 것이다.^{97-100,102}

7) 4가 인유두종 바이러스 백신의 접종권고안의 근거 요약

미국에서 4가 인유두종 바이러스 백신의 사용이 가능하게 되면서 인유두종 바이러스 감염 및 이로 인한 질병들, 즉 자궁경부암 전암 병변, 자궁경부암, 기타 항문생식기암 및 외음부 사마귀 등의 질환에 대한 질병 부담이 감소하였다. 4가 인유두종 바이러스 백신의 사용은 9-26세 여성에게 허가되었는데, 이 연령대의 여성들에게는 이 백신의 안전성 및 면역원성이 임상연구를 통해 확인되었다. 또한 16-26세의 여성을 대상으로 한 임상 연구에서는 이 백신이 인유두종 바이러스 6-, 11-, 16-, 18과 관련된 자궁경부, 질 및 외음부의 전암 병변과 생식기 사마귀에 효과적임이 확인되었다. 인유두종 바이러스 16-, 18형은 자궁경부암을 일으키는 인유두종 바이러스 중 약 70%를 차지하고 있으며 인유두종 바이러스 6-, 11

은 생식기 사마귀를 일으키는 인유두종 바이러스 중 약 90%를 차지하고 있다. 인유두종 바이러스는 성적 접촉으로 감염되며, 흔히 성생활이 시작된 후 곧 감염되므로 첫 성접촉이 있기 전에 접종하는 것이 이상적이다. 기본 백신 접종(routine vaccination)은 미국의 경우 11-12세이며 9세까지의 어린 여성에게도 접종이 가능하다. 백신 프로그램의 시행 초기에는 11-12세에 인유두종 바이러스 백신을 접종 받을 기회가 없었던 13세 이상의 여성들이 있을 수 있는데 이런 여성들에게는 26세 이전에 따라잡기(catch up) 백신 접종을 할 수 있다.

기본 백신접종대상이 11-12세의 여성인 것은 다음과 같은 몇 가지 연구결과에 근거한다. 첫째 청소년에서 4가 인유두종 바이러스 백신은 안전하고 효과적이라는 것, 둘째 11-12세 여성에서 백신접종 후 고 항체역가가 확인된 것, 셋째 미국의 인유두종 바이러스 역학 및 첫 성접촉에 관한 연구 결과, 넷째 첫 성접촉 후 수 년 이내에 인유두종 바이러스를 획득할 가능성이 높다는 것 등이 그것이다. 이상적으로는, 인유두종 바이러스 백신은 첫 성접촉 이전에 접종되어야 하고, 그 예방 효과가 수년간 지속되어야 하며, 성적 활동과 관련하여 인유두종 바이러스에 노출시, 예방 효과를 볼 수 있어야 한다. 백신의 효과는 접종 후 최소한 5년까지는 예방 효과의 감소 없이 인유두종 바이러스 감염을 예방해 주는 것으로 확인되었으며, 인유두종 바이러스 백신효과의 지속기간을 정하기 위한 장기간의 추적관찰 연구가 진행 중에 있다. 백신접종의 권고안에서는 비용-효과면으로도 검토하여 다른 종류의 백신 접종도 권고되는 시점인 11-12세에 의료를 방문하도록 하였다.

비록 기본 접종 추천 연령은 11-12세이지만 13-26세 여성의 대다수가 백신접종으로 이득을 볼 수 있다. 물론 아직 첫 성접촉을 하지 않은 여성인 경우는 백신접종의 이득을 모두 다 얻을 수 있다. 13-26세의 성적으로 활발한 여성은 한 종류 이상의 여러 종류의 인유두종 바이러스 유형에 감염되어 있을 수 있으나, 미국에서 인유두종 바이러스 유형별 유병율을 조사한 연구결과, 성적으로 활발한 여성이라도 인유두종 바이러스 백신에 포함되어 있는 네 가지 인유두종 바이러스 유형에 모두에 감염되어 있는 경우는 매우 적었다. 이 결과는 4가 인유두종 바이러스 백신의 임상 연구에 참여한, 16-24세의 북미 여성들의 자료에서 산출한 것인데, 이 여성들은 같은 연

령대의 일반 미국 여성들보다 성 경험이 있을 것으로 생각되는 여성들이었는데, 성적으로 활발한 여성들의 성적 파트너 수(중앙값 2명)는 일반 미국 여성 및 임상 연구에 참여한 여성들의 성적 파트너 수와 비슷하였다. 백신접종 당시 이미 감염되어 있던 인유두종 바이러스 유형에 의한 지속감염, 자궁경부암 전암 병변 및 생식기 사마귀의 발생에 대해서는 백신의 예방효과가 없었다. 그러나 백신접종 전에 이미 백신 인유두종 바이러스 유형(인유두종 바이러스 백신에 포함되어 있는 인유두종 바이러스 유형) 중 하나 혹은 그 이상의 인유두종 바이러스 유형에 감염되어 있는 여성이라도 아직 감염되지 않은 인유두종 바이러스 유형의 감염에 의한 질병으로부터 예방될 수는 있을 것이다. 그러므로 성적으로 활발한 여성에서의 백신의 총 효능은 낮을 것이라는 점, 연령이 높아지면서 성적 파트너 수와 인유두종 바이러스에 노출될 가능성이 증가하여 백신의 효능이 감소할 것이라는 점을 고려하더라도 대부분의 여성들은 백신접종을 통해 이득을 얻을 수 있다고 하겠다.

8. 4가 인유두종 바이러스 백신(Gardasil™)에 관한 대한부인종양·콜포스코피학회의 접종 권고안

1) 효능

4가 인유두종 바이러스 예방백신(가다실™)은 인유두종 바이러스 6, 11, 16 및 18형에 의한 자궁경부암, 생식기 사마귀, 자궁경부 상피내 전암, 자궁경부 상피내종양 1, 2, 3 등급, 외음부 상피내 종양 2, 3 등급, 질 상피내종양 2, 3 등급을 예방한다.

2) 접종 방법

4가 인유두종 바이러스 백신은 3회 접종의 일정으로 한다. 각각은 백신을 0.5 ml 근육주사하며 2차와 3차 접종은 1차 접종 후 각각 2개월, 6개월 후에 한다. 1차 접종과 2차 접종 사이의 최소간격은 4주이며, 2차 접종과 3차 접종 사이의 최소간격은 12주이다. 4가 인유두종 바이러스 백신의 권고용량에 못 미치는 용량을 접종 받았거나 권고된 접종 간격보다 짧은 시간 간격내에 접종 받은 경우는 재 접종해야 한다. 반대로 4가 인유두종 바이러스 백신접종의 일정이 지연된 경우, 다시 인유두종 바이러스 백신 일정을 시작할 필요는 없다. 1차 백신을 맞은 후 백신 일정이 지연된 경우는 2차 접종을 가능한 한 빨리

시행하며, 2차 접종과 3차 접종의 간격은 적어도 12주는 분리되어야 한다. 만약 3차 접종 일정이 지연된 경우라면 가능한 빨리 3차 접종을 시행한다.

3) 접종 대상

(1) 접종 대상연령은 9-26세의 여성과 9-15세의 남아(생식기 사마귀 예방 목적)이다.

(2) 최적 접종연령은 한국 여성의 첫 성경험 연령을 고려하여, 15-17 세를 최적 접종 연령으로 권장한다. 또한 접종의 효과를 최대화 시키기 위하여 성접촉을 통한 인유두종 바이러스 감염 전에 접종할 것을 권고한다.

(3) 따라잡기(Catch-up) 접종 권장 대상은 18-26세 여성으로 기존에 백신접종을 받지 못했거나, 백신접종을 다 마치지 못한 여성에게 추천된다. 이상적으로는 백신은 성적접촉으로 인유두종 바이러스에 노출되기 전에 투여 되어야 한다. 그러나 인유두종 바이러스에 이미 노출되었을 가능성이 있는 여성이라 할지라도 접종할 수 있다. 성적으로 활발한 여성이라도 네 가지 백신 인유두종 바이러스 유형에 감염되어 있지 않은 여성에서는 백신접종으로 완전한 효과를 얻을 수 있다. 네 가지 백신 인유두종 바이러스 유형 중 하나 혹은 그 이상의 인유두종 바이러스에 이미 감염되어 있는 여성에서는 백신접종으로 얻을 수 있는 이득은 감소할 것이다. 그러나 성적으로 활발한 여성이 백신접종으로 어느 정도의 이득을 얻을 수 있을 것인지, 인유두종 바이러스 감염의 위험성은 지속하는 것인지를 판단하기는 어렵다. 그러나 백신 접종 전에 자궁경부 검사, 인유두종 바이러스 DNA 검사 혹은 인유두종 바이러스 항체를 검사하는 것은 어느 연령대에서도 필요치 않다.

4) 자궁경부암 검진

4가 인유두종 바이러스 예방백신 접종이 도입되어도 현행 자궁경부암 정기 검진은 변경없이 지속되어야 한다. 인유두종 바이러스 백신에 포함된 인유두종 바이러스 유형은 자궁경부암의 약 70%를 차지한다. 백신접종을 받은 여성은 백신접종 이후에 인유두종 바이러스 백신으로 예방 못하는 기타 고위험군 인유두종 바이러스에 감염될 수 있다. 게다가 백신접종 전에 성적으로 활발

한 여성들은 백신접종 전에 백신 인유두종 바이러스 유형에 감염되어 있을 수 있다. 인유두종 바이러스 백신을 접종하는 의료인은 자궁경부암 선별검사의 중요성에 대해 여성들을 교육해야 한다.

5) 특수상황

(1) 비정상 자궁경부 세포검사, 인유두종 바이러스 양성, 성기 콘딜로마가 있는 여성의 경우

백신의 인유두종 바이러스 유형과 다른 종류의 인유두종 바이러스 유형에 감염된 경우에는接种의 효과가 있다.

(2) 임신부

임신부에게 접종은 권하지 않는다. 1차 또는 2차 접종 후 임신이 확인된 경우에 추가 접종은 분만 후로 연기할 것을 권한다.

(3) 수유중인 여성

접종할 수 있다.

(4) 면역이 저하된 여성

질환 또는 약물로 인하여 면역기능이 저하된 여성의 경우에는 접종할 수 있다. 단, 백신의 면역반응은 약화될 수 있다.

6) 접종 대상 외의 연령

27-45세의 여성에서의 접종효과에 대한 연구는 현재 진행중이다.

7)接种의 주의 및 금기사항

(1) 급성질환

설사 또는 감기 등의 경증의 급성질환의 경우 접종할 수 있다. 중등도 또는 중증의 급성 질환은 회복 후로 접종을 연기하여야 한다.

(2) 接种 주사 성분에 과민 또는 알러지

효모 또는 백신 주사 성분에 급성 과민성 면역 반응 병력이 있는 대상자는 접종을 금한다.

(3) 接种후 실신

백신접종 후 실신(혈관미주신경성 혹은 감압성 반응으로 인한 실신)이 발생할 수 있으며 이는 대부분 청소년들에서 발생한다. 2007년 1월까지 백신이상반응보고체계(VAERS)에 보고된 인유두종 바이러스 백신관련 이상반응 중 두 번째로 흔한 것이 실신이었다.(CDC, 미발표 자료, 2007) 그러므로 인유두종 바이러스 백신 투여 15분 후까지 환자를 관찰해야 한다.

8) 接种의 치료 효과

4가 인유두종 바이러스 예방백신은 예방을 위한 약제이므로 해당 종류의 인유두종 바이러스에 의하여 감염되었거나 성기 콘딜로마가 발병된 경우에는 치료 효과가 없다.

9. 4가 인유두종 바이러스 예방接种의 부작용의 분석

2006년 6월 8일 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA)에서 4가 인유두종 바이러스 백신 가다실을 승인하였고 6월 29일 미국 질병관리본부(Center for Disease Control, CDC) 산하 예방접종 자문위원회(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)에서는 국가 接种관리 프로그램에 인유두종 바이러스 예방백신을 추가할 것을 결정하였다. 미국에서는 2006년 7월 14일 예방접종 부작용 보고체계(Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)에 예방접종으로 인한 중대한 부작용이 보고되었다.

6개월 후 82예의 4가 인유두종 바이러스 백신 接种과 관련된 부작용이 예방접종 부작용 보고체계에 보고되었는데¹⁰⁴ 부작용은 11-27세의 소아 및 젊은 연령대에서 발생하였으며 63%가 接种당일에 발생하였으며 3례를 제외한 모든 발생이 接种 일주일내에 발생하는 것으로 보고되었다.

1) 실신 및 경련

4가 인유두종 바이러스 백신 接种과 관련되어 보고된 부작용의 25%정도는 일시적 의식소실, 실신 및 경련 등을 포함한 신경학적 부작용이었다. 14세 여아의 경우 일측 약시(amblyopia), 구토 및 두통을 동반한 예가 보고되었으며 창백해지고 속의 부작용을 보인 예도 보고되었다. 실신을 보인 22명의 여아에서는 발작을 보였는데 4

명에서는 육안적으로 구분이 가는 발작을 보였으며 의식 소실을 동반한 대발작을 보인 예도 있었다. 그리고 운동감소 및 운동이상증을 보인 예도 보고되었다.

2) 관절통 및 열감

4가 인유두종 바이러스 백신 임상 연구중 관절염에 대한 우려가 제기되었으며 열감을 동반한 관절통을 보고한 예가 5예 있었다.

3) 길리안바레(Guillian-Barre) 증후군

4가 인유두종 바이러스 백신 접종후 길리안바레(Guillian-Barre) 증후군으로 진단된 16세 여아 두명에 대하여 보고하였다. 두 증례 모두 접종 13일 후 증상이 발생하였다. 길리안바레(Guillian-Barre) 증후군은 자가 면역체계가 말초신경 체계를 공격하는 심각한 질병으로 초기에 하지의 약화와 이상감각을 보이다가 상지로 증상이 퍼져 심해지면 전신의 마비도 올 수 있는 질병으로 예방접종이 길리안바레(Guillian-Barre) 증후군을 유발할 수 있다.¹⁰⁵

4) 기타 부작용

그외 미국 예방접종 부작용 보고체계에 보고된 부작용으로는 두드러기, 가려움증, 반구진발진, 주사부위 수포형성, 상지 부종, 림프절 병증, 주사부위 통증, 구역 및 구토, 주사부위 감염 및 궤양, 알레르기반응 등이 보고되었다.

결 론

인유두종 바이러스는 자궁경부암 및 항문-생식기암을 유발할 뿐만 아니라 생식기 사마귀의 중요한 원인이다. 2007년 국내 식약청의 허가를 받은 4가 인유두종 바이러스 예방 백신은 9-26세 여성에서 이러한 인유두종 바이러스 6, 11, 16, 18에 의한 자궁경부암, 자궁경부 상피내종양, 질과 외음부의 상피내종양, 항문-생식기암 및 항문-생식기 사마귀를 예방할 수 있다. 이에 대한부인종양·콜포스코피학회는 한국 여성의 특성을 고려한 4가 인유두종 바이러스 백신에 대한 접종권고안을 개발하였으며 이를 본 글에서 소개하였고 향후 새로운 연구 결과에 따라서 지속적인 개정을 해나갈 예정이다.

참고문헌

1. Weinstock H, Berman S, Cates W Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004; 36: 6-10.
2. Koutsky LA, Kiviat NB. Genital human papillomavirus. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al, eds. *Sexually transmitted diseases*. New York, NY: McGraw-Hill;1999.p.347-59.
3. NIH Consensus Statement. Cervical cancer. NIH Consensus Statement 1996; 14: 1-38.
4. World Health Organization. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. 1995. Lyons, France, IARC; 2000.
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
6. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
7. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3-13.
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
9. World Health Organization. hpv IARC monograph summary. *Lancet Oncology* 2005; 6: 204.
10. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-44.
11. Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL, Cochran LE, Chow WH, Daifuku R. Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA* 1982; 247: 1988-90.
12. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987; 317: 973-7.
13. Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1726-31.
14. Koblin BA, Hessol NA, Zauber AG, Taylor PE, Buchbinder SP, Katz MH, et al. Increased incidence of cancer among homosexual men, New York City and San Francisco, 1978-1990. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 916-23.
15. Ries L, Kosery C, Hankey B, Miller B, Clegg L, Edwards B. *SEER Cancer Statistics Review 1973-1996*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999.
16. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer*

- Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 467-75.
17. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2007; 56/RR-2: 1-23.
 18. Kim CJ, Kim BG, Kim SC, Kim YT, Kim YM, Park SY, et al. Sexual behavior of Korean young women: preliminary study for the introducing of HPV prophylactic vaccine. Korean J Gynecol Oncol 2007; 18: 209-18.
 19. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 930-4.
 20. Munoz N, Bosch FX, de Sanjos S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New Engl J Med 2003; 348: 518-27.
 21. Lorincz AT, Temple GF, Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. J Natl Cancer Inst 1987; 79: 671-7.
 22. zur Hausen H. Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. Cancer Res 1989; 49: 4677-81.
 23. Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. Baillie's best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology 2001; 15: 663-76.
 24. Doorbar J, Elston RC, Napthine S, Raj K, Medcalf E, Jackson D, et al. The E1E4 protein of human papillomavirus type 16 associates with a putative RNA helicase through sequences in its C terminus. J Virol 2000; 74: 10081-95.
 25. Chow LT, Broker TR. In vitro experimental systems for HPV: epithelial raft cultures for investigations of viral reproduction and pathogenesis and for genetic analyses of viral proteins and regulatory sequences. Clin Dermatol 1997; 15: 217-27.
 26. Roberts S, Ashmole I, Gibson LJ, Rookes SM, Barton GJ, Gallimore PH. Mutational analysis of human papillomavirus E4 proteins: identification of structural features important in the formation of cytoplasmic E4/cytokeratin networks in epithelial cells. J Virol 1994; 68: 6432-45.
 27. Roden RB, Kimbauer R, Jenson AB, Lowy DR, Schiller JT. Interaction of papillomaviruses with the cell surface. J Virol 1994; 68: 7260-6.
 28. Kesis TD, Slebos RJ, Han SM, Shah K, Bosch XF, Munoz N, et al. p53 gene mutations and MDM2 amplification are uncommon in primary carcinomas of the uterine cervix. Am J Pathol 1993; 143: 1398-405.
 29. Chellappan S, Kraus VB, Kroger B, Munger K, Howley PM, Phelps WC, et al. Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product. Proc Natl Acad Sci U S A 1992; 89: 4549-53.
 30. Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. Virus Res 2002; 89: 213-28.
 31. Oh ST, Longworth MS, Laimins LA. Roles of the E6 and E7 proteins in the life cycle of low-risk human papillomavirus type 11. J Virol 2004; 78: 2620-6.
 32. Barnard P, Payne E, McMillan NA. The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon-alpha. Virology 2000; 277: 411-9.
 33. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. J Infect Dis 2000; 181: 1911-9.
 34. Hilleman MR. Overview of vaccinology with special reference to papillomavirus vaccines. J Clin Virol 2000; 19: 79-90.
 35. Stanley MA. Immunobiology of papillomavirus infections. J Reprod Immunol 2001; 52: 45-59.
 36. Wise J. UK pilot scheme for HPV testing announced. BMJ 2000; 320: 600.
 37. Hidesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. J Inf Dis 1994; 169: 235-40.
 38. JM. Jacobs MV, Schneiders PJ, van den Brule AJ, Helmerhorst TJ, Meijer CJ, Walboomers. A general primer GP5+/GP6 (+) mediated CPR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high risk and 6 low risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. J Clin Microbiol 1997; 35: 791-5.
 39. Qu W, Jiang G, Cruz Y, Chang CJ, Ho GY, Klein RS, et al. PCR detection of human papillomavirus : comparison between MY09/MY011 and GP5+/6+ primer systems. J Clin Microbiol 1997; 35: 1304-10.
 40. Gravitt P, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler C, Coultee F, Hildesheim A, et al. Apple RJ. Improved amplification of genital human papillomaviruses. J Clin Microbiol 2000; 38: 357-61.
 41. Coultee F, Gravitt P, Kornegay J, Hankins C, Richardson H, Lapointe N, et al. Use of PGMV primers in L1 consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples. J Clin Microbiol 2002; 40: 901-7.
 42. Peitsaro P, Johansson B, Syrjanen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique. J Clin Microbiol. 2002; 40: 886-91.
 43. Kalantari M, Karlsen F, Kristensen G, Holm R, Hagmar B, Johansson B. Disruption of the E1 and E2 reading frames of HPV 16 in cervical carcinoma is associated with poor prognosis. Int J Gynecol Pathol 1998; 17: 146-153.
 44. Vernon SD, Unger ER, Miller DL, Lee DR, Reeves WC. Association of human papillomavirus type 16 integration

- in the E2 gene with poor disease-free survival from cervical cancer. *Int J Cancer* 1997; 74: 50-6.
45. 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: 413-21.
46. Joo WD, Kim SH, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in Korea women: risks of abnormal pap smear and cervical neoplasia. *Korean J Gynecol Oncol* 2004; 15: 309-16.
47. Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, et al. prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Inf Disease* 2004; 190: 468-76.
48. Lee BK, Lee BH, Yoon HJ, Lee SH, Park MH, Kwon HC, et al. Identification of high risk group of HPV associated with cervical cancer in Korean women. *Korean J Obstet Gynecol* 2004; 47: 2359-65.
49. Kim CJ, Jeong JK, Park M, Park TS, Park TC, Namkoong SE, et al. HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesion. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 210-7.
50. 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: 119-25.
51. Cho NH, An HJ, Jeong JK, Kang S, Kim JW, Kim YT, et al. Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korea women: comparison with cytologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 56-62.
52. Hwang TS, Jeong JK, Park M, Han HS, Choi HK, Park TS. Detection and typing of HPV genotypes in various cervical lesion by HPV oligonucleotide microarray. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 51-6.
53. Jung WW, Chun T, Sul D, Hwang KW, Kang HS, Lee DJ, et al. Strategies against human papillomavirus infection and cervical cancer. *J Microbiol* 2004; 42: 255-66.
54. Wui JH, Seong HJ, Lee TS, O HK, Park KK, Choi YS, et al. The distribution of HPV subtype and multiple HPV infection in cervical cancer and precancerous lesion. *Korean J Gynecol Oncol* 2006; 17: 39-46.
55. Choi SH, Baik KD, Lee SI. An analysis of HPV subtype in the uterine cervix and clinical usefulness of HPV DNA chip test. *Korean J Obstet Gynecol* 2007; 50: 465-75.
56. Gynecologic cancer registry for Korean women (2004. 1. 1-2004. 12. 31). *Korean J Obstet Gynecol* 2007; 50: 28-76.
57. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3-13.
58. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
59. Datta DS, Koutsky L, Ratelle S, et al. Type-specific high-risk human papillomavirus prevalence in the US: HPV Sentinel Surveillance Project, 2003-2005 [Abstract 1084]. *Infectious Disease Society of America*, Toronto 2006.
60. Chung HH, Jang MJ, Jung JW, Won YJ, Shin HR, Kim JW, Lee HP (On Behalf of the Members for Gynecologic Oncology Committee of Korean Society of Obstetrics and Gynecology). Cervical cancer incidence and survival in Korea: 1993-2002. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1833-38.
61. Shin HR, Jung KW, Won YJ, Park JG. 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry: Based on Registered Data from 139 Hospitals. *Cancer Res Treat* 2004; 36: 103-14.
62. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 645-51.
63. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1319-26.
64. Daling JR, Sherman KJ. Cancers of vulva and vagina. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York, NY: Oxford University Press; 1996.p.1117-29.
65. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 263-70.
66. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1361-8.
67. US Cancer Statistics Working Group. United States cancer statistics: 2003. Incidence and mortality. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC and the National Cancer Institute. 2005. Available at <http://www.cdc.gov/uscs>
68. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the Incidence of Invasive and In Situ Vulvar Carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1018-22.
69. Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 14-9.
70. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004; 101: 281-8.
71. Schottenfeld D, Winawer S. Cancers of the large intestine. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York, NY: Oxford University Press; 1996: 813-40.

72. 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: 2058-63.
73. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuyper JM, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005; 191: 731-8.
74. Chuang TY, Perry HO, Kurland LT, Ilstrup DM. *Condyloma acuminatum* in Rochester, Minn., 1950-1978. I. Epidemiology and clinical features. *Arch Dermatol* 1984; 120: 469-75.
75. Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1397-403.
76. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
77. Reeves WC, Ruparelia SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 976-82.
78. Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NW, et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 107-9.
79. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2002. *MMWR* 2002; 51(No. RR-6).
80. 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. *The New England journal of medicine* 2006 Jun 22; 354: 2645-54.
81. McNamee K. The female condom. *Australian family physician* 2000; 29: 555-7.
82. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2002; 51 (No. RR-6).
83. Abu J, Batuwangala M, Herbert K, Symonds P. Retinoic acid and retinoid receptors: potential chemopreventive and therapeutic role in cervical cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 712-20.
84. Meyskens FL Jr, Graham V, Chvapil M, Dorr RT, Alberts DS, Surwit EA. A phase I trial of beta-all-trans-retinoic acid delivered via a collagen sponge and a cervical cap for mild or moderate intraepithelial cervical neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute* 1983; 71: 921-5.
85. Weiner SA, Surwit EA, Graham VE, Meyskens FL, Jr. A phase I trial of topically applied trans-retinoic acid in cervical dysplasia-clinical efficacy. *Investigational new drugs* 1986; 4: 241-4.
86. Ruidi C, Aihua D, Peiyu B, Zhongru G, Huazao L, Shifeng S, et al. Chemoprevention of cancer of uterine cervix: a study on chemoprevention of retinamide II from cervical precancerous lesions. *Journal of cellular biochemistry* 1997; 28-29: 140-3.
87. Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K, et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 675-83.
88. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (Main backbone). *MMWR Recomm Rep* 2007 Mar 23; 56(RR-2): 1-24.
89. Opalka D, Lachman CE, MacMullen SA, Jansen KU, Smith JF, Chirmule N, et al. Simultaneous quantitation of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 by a multiplexed luminex assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 108-15.
90. 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: 5571-83.
91. 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: 2135-45.
92. Food and Drug Administration. Product approval information-licensing action [package insert]. Gardasil (quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18). Merck & Co., Whitehouse Station, NJ. Available at <http://www.fda.gov/cber/label/HPVmer060806LB.pdf>.
93. 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: 1459-66.
94. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. The health care costs of cervical human papillomavirus-related disease. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 114-20.
95. Chesson HW, Blandford JM, Gift TL, Tao G, Irwin KL. The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004; 36: 11-9.
96. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Assessing the annual economic burden of preventing and treating anogenital human papillomavirus-related disease in the US: analytic framework and review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 1107-22.
97. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 2006; 24: S178-S186.
98. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*

- 2003; 9: 37-48.
99. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 604-15.
100. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1915-23.
101. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modeling analyses. *PLoS Med* 2006; 3: e138.
102. Elbasha E, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 29-41.
103. French K, Barnabas RV, Matti L, Kontula O, Killner J, Garnett G. Comparing strategies for introducing HPV vaccination in the United States and Europe; Finland: modeling the optimal age and sex pattern of vaccination [Abstract PS 10-7]. Presented at the 23rd International Papillomavirus Conference and Workshop; September 1-7, 2006; Prague, Czech Republic.
104. National Vaccine Information Center. VAERS reports related to HPV4 vaccine <http://www.medalerts.org/vaersdb/findfield.php?PAGENO=2&PERPAGE=10&VAX=HPV4>
105. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Guillain-Barre Fact Sheet* http://www.ninds.nih.gov/disorders/gbs/detail_gbs.htm.

Recommendation guideline of Korean Society of Gynecologic Oncology and Colposcopy for quadrivalent human papillomavirus vaccine

Byoung-Gie Kim¹, Nak Woo Lee², Seung Cheol Kim³, Young Tae Kim⁴, Yong Man Kim⁵, Chan Joo Kim⁶, Sang Yoon Park⁷, Yong Sang Song⁸, Jae Kwan Lee², Won Chul Lee⁹, Nam Hoon Cho¹⁰, Chi Hum Cho¹¹, Soo Young Hur⁶, Jong Sup Park⁶, Kyu Wan Lee²; Korean Society of Gynecologic Oncology and Colposcopy Cervical Cancer Prevention Committee Task Force Team

Department of Obstetrics and Gynecology, Sungkyunkwan University School of Medicine¹, Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University School of Medicine², Department of Obstetrics and Gynecology, Ehwa Women's University School of Medicine³, Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine⁴, Department of Obstetrics and Gynecology, Ulsan University School of Medicine⁵, Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University School of Medicine⁶, Cervical Cancer Center, National Cancer Center⁷, Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University School of Medicine⁸, Department of Preventive Medicine, Catholic University School of Medicine⁹, Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine¹⁰, Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University School of Medicine¹¹

Genital HPV infection is the most common sexually transmitted infection, but the majority of infections are self-limited. However, persistent infection with high-risk types can cause cervical cancer in women, which is the most common female genital cancer in Korea. In addition, HPV infection is the cause of genital warts and is associated with other anogenital cancers. The HPV vaccine is composed of the HPV L1 protein, the major capsid protein of HPV. Expression of the L1 protein in yeast using recombinant DNA technology produces noninfectious virus-like particles (VLP) that resemble HPV virions. The quadrivalent HPV vaccine is a mixture of four HPV type-specific VLPs prepared from the L1 proteins of HPV 6, 11, 16, and 18 combined with an aluminum adjuvant. Clinical trials indicate that the vaccine has high efficacy in preventing persistent HPV infection, cervical cancer precursor lesions, vaginal and vulvar cancer precursor lesions, and genital warts caused by HPV types 6, 11, 16, or 18 among females who have not already been infected with the respective HPV type. The recommended age for primary vaccination of Korean females is 15-17 years, considering sexual debut and duration of protection of the vaccine. Vaccine can be administered as young as age 9 years. Catch-up vaccination is recommended for females aged 18-26 years who have not been previously vaccinated. Vaccination is not a substitute for routine cervical cancer screening, and vaccinated females should have cervical cancer screening as recommended.

Key Words : HPV, cervical cancer, genital wart, HPV vaccine