

# 자궁경부암 예방주사

## Prophylactic Vaccine for Cervical Carcinoma

김 영 태 | 연세의대 산부인과 | Young Tae Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine

E-mail : ytkchoi@yumc.yonsei.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(2): 151 - 158

### Abstract

Cervical cancer is the second most common malignant neoplasm affecting women worldwide, with a high rate of mortality throughout the world. Since epidemiologic, biologic, and genetic data have identified a consistent association of human papillomavirus (HPV) infection with cervical cancer development, many researchers have worked on the development of HPV vaccine to establish an efficient program to manage cervical carcinoma in developed countries. Therefore, the aims of this study are to overview the current status of vaccine and to systematically analyze the development process of HPV vaccine through a review of the literature. The basic and clinical data on HPV vaccine inside and outside the country were collected by Medline searching. Recent lines of research on the safety and efficacy of candidate prophylactic vaccines against HPV have shown very promising results with nearly 100% efficacy in preventing persistent infections and the development of cervical precancerous lesions. The variable routes of vaccine administration have been tried—nasal and oral vaccination, as well as parental injection. Recently, clinical trials involving a large population and multi-institutions are ongoing, and also clinical trials are expected in Korea. Although the results of previous HPV vaccine studies are invariably encouraging, several drawbacks need to be addressed. Because the genotype of HPV is regionally different, Korean-specific vaccine needs to be developed, and there are many unsolved problems regarding, for example, the booster injection, optimal timing of vaccination, and vaccination in men.

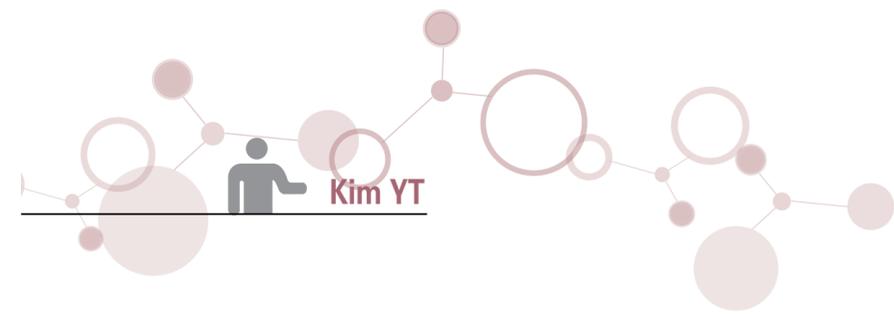
**Keywords :** Human papillomavirus vaccine; Cervical cancer; Human papillomavirus

핵심용어 : 인유두종바이러스백신; 자궁경부암; 인유두종바이러스

### 서론

지난 30년간 자궁경부암의 원인을 찾으려는 노력이 계속 되어 왔으며, 1970년대에 zur Hausen이 인유두종 바이러스(human papillomavirus, HPV)의 감염이 자궁경부암 발생의 주요한 원인인자라고 처음 발표한 이래 다양한 역학적, 생물학적, 분자유전학적 연구가 활발히 진행되었다(1).

자궁경부암 발생과 HPV와의 인과관계를 보여주는 역학적 연구에서 Koutsky 등(1992)은 자궁경부세포검사에서 정상으로 나타난 241명의 여성을 대상으로 하여 고위험 HPV에 감염되어 있는 여성에서는 2년 후에 28%에서 고등급의 자궁경부상피내종양(high grade cervical intraepithelial neoplasia, HG-CIN)으로 이환되었으며 반면에 고위험 HPV에 감염되어 있지 않았던 여성에서는 단지 3%만이 고



등급 병변으로 이환되는 결과를 보고하여 HPV 감염의 중요성을 강조하였다(2). 또한 Campion 등(1986)은 2년 이상 경증의 자궁경부이형증(mild cervical dysplasia)이 있는 환자에서 중증의 자궁 경부이형증(severe cervical dysplasia)으로 진행된 환자의 85%가 HPV-16과 HPV-18에 감염되어 있다고 하였으며, 고위험군 HPV-16과 HPV-18의 자궁경부감염이 있는 환자에서는 비감염군보다 적게는 11배, 많게는 116배나 높게 고도 자궁경부이형증으로 진행된다고 보고하였다(3).

그러나 흥미로운 사실은 모든 인유두종바이러스 감염 환자가 반드시 자궁경부암으로 진행하지는 않기 때문에 다른 인자가 작용할 것임을 알 수 있다(Figure 1). 따라서 부인암 학자들은 여러 연구를 통해 자궁경부암을 발생시키는 다른 요인으로 피임약, 산과력, 성 전파성 질환, 담배, 영양 혹은 면역기능 억제상태 등을 밝혀냈으며, 발생의 원인적 연구에 관한 노력이 계속되고 있다. 그러나 현재까지는 자궁경부암 발생에 있어 첫번째 필요원인으로 인유두종 바이러스를 들고 있으므로 궁극적으로 자궁경부암 퇴치에 있어서 인유두종바이러스 감염을 예방하는 치료전략이 시도되게 되었다.

## 인유두종바이러스 예방백신

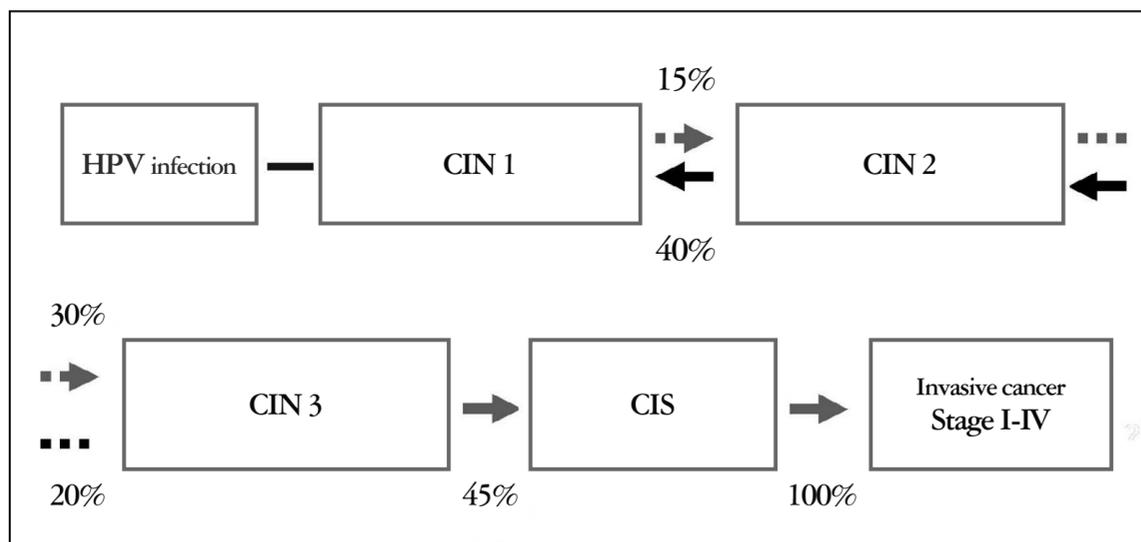
인유두종바이러스 감염을 일차적으로 예방할 수 있는 방안은 우선 HPV가 성 전파성 질환을 매개하는 특징이 있기 때문에 성 위험인자들(sexual risk factor)을 변화시키는 것이다. 또한 예방백신요법을 이용하여 일차적으로 인유두종 바이러스 감염을 막는 것이라 할 수 있겠다. 인유두종 바이러스 예방백신의 성공은 공중보건에 있어서도 극적인 효과를 볼 수 있다. 즉, 백신으로 인해 효과적으로 면역능이 생긴 사람에게 있어 감염의 위험이 줄어들 뿐만 아니라, 나머지 사람들에게도 감염인자의 노출이 감소함에 따라 집단면역의 파생효과까지 기대할 수 있다. HPV 감염의 제거에서 혈청학적 및 세포 면역체계(serologic, cellular immune system)의 역할은 매우 중요하다. 중화항체의 형성은 초기 바이러스 감염 및 전파를 막는 데 효과적이며, 세포 매개 면역 반응은 감염된 상태 및 감염과 연관된 질병의 소실에 중요하다. 예

방 백신(prophylactic vaccine)은 인유두종바이러스에 감염되기 전에 투여하여 바이러스 중화항체를 유도함으로써 바이러스의 점막 침입을 막는 것이 주요기전이다.

B형 간염 바이러스(hepatitis B virus)의 예방 백신 프로그램으로 인해 간염(hepatitis)을 10.5%(1984)에서 1.7%(1992)까지 줄였고, 심지어는 간암의 발생률을 50% 줄이는 혁신적 역할을 하였다고 알려져 있다(4). 만일 인유두종 바이러스 백신도 비슷한 기대 효과를 나타낼 수만 있다면, 자궁경부암 또한 전 세계적으로 드문 질환의 하나가 될 수 있다는 고무적인 추론을 해볼 수 있겠다.

대부분의 백신은 바이러스의 약독화 형태(attenuated form)에 기초한다. 그러나 인유두종바이러스의 경우에는 효과적인 실험실 배양 시스템(culture system)이 없기 때문에 약독화 인유두종바이러스 백신(attenuated HPV vaccine) 개발은 불가능하다. 설사 새로운 배양 시스템이 있어도 백신을 만들기 위해 충분한 바이러스를 배양할 수가 없다. 게다가 병이 없는 사람에게 위험한 바이러스 종양유전자(oncogene)가 노출되는 것이기 때문에 윤리적으로도 받아들여질 수가 없다. 따라서 인유두종바이러스의 경우에는 상기와 같은 약독화 바이러스 백신을 사용할 수가 없어 효과적인 예방백신의 개발이 난관에 봉착하여 왔다. 그러나 이러한 문제점은 대부분의 포유류, 곤충 및 yeast에서 발현되고 있는 HPV의 L1 단백질을 이용한 연구를 통해 극복되게 되었다.

Major papillomavirus capsid protein인 L1이 다른 gene product가 없는 특별한 발현 벡터 시스템(specific expression vector system)에 발현이 되면 바이러스양 입자인 virus-like particles(VLPs)을 self assembly하는 능력이 있음이 보고되었다(5~10). 1991년 Zhou 등은 HPV 16 L1 capsid protein을 재조합 시스템을 이용하여 실제 바이러스와 거의 흡사한 바이러스양 입자(VLPs)를 만드는 데 성공함으로써 인유두종 바이러스 백신 개발에 있어 가장 큰 공헌을 하였다(11). 바이러스양 입자를 assembly하는 데 있어 물론 L1(major capsid protein) 단독으로 충분하지만, L2(minor capsid protein)가 같이 첨가되면 더 효과적인 capsid 생산을 할 수 있다고 보고하기도 하였다(5, 12). 바이러스양 입자(VLPs)는 5개의 L1 단백질이 합쳐져서 capsomer를 형성하



**Figure 1.** Natural history of human papillomavirus infection

고, 또 72개의 capsomer가 합쳐져서 형성된 것이다(Figure 2). 이렇게 만들어진 바이러스양 입자는 바이러스의 실제적 구조와 매우 비슷하며, 면역성 또한 비슷한 수준이다. 하지만, VLPs에는 해로운 바이러스 유전체(viral genome)가 존재하지 않기 때문에 안전하게 사용할 수 있는 것이다. 바이러스 유전체(genome)는 없으면서 단지 외부피막만을 갖고 있는 바이러스양 입자(virus like particle, VLP)를 사용하면 이에 대한 충분한 면역반응이 일어남이 관찰되게 되었다. 바이러스양 입자 혹은 pentameric L1 capsomere를 주사하면 높은 역가의 혈청중화항체들(serum-neutralizing antibodies)이 만들어지게 되며 여러 다양한 동물모델을 통해 L1-expressing vector를 주사하고 뒤이어 HPV를 감염시켜도 미리 만들어진 혈청중화항체로 인해 HPV의 감염이 방지되는 것이 밝혀지게 되었다(13~16). 또한 동물실험을 통해 VLP를 통한 면역반응으로 생성된 IgG를 수동적으로 동물에게 주입하고 canine oral papillomavirus(COPV) 혹은 cotton-tail rabbit papillomavirus(CRPV)를 실험적으로 감염시켜도 이에 대한 보호반응이 일어남이 규명되었으며 이러한 결과를 통해 예방백신을 사용하여 동물에서 생성된 중화 IgG 항체는 실험적인 HPV의 감염을 보호할 수 있다는 사실이 확인되었다.

인유두종바이러스의 성 전파성 감염을 예방하기 위해서는 중화항체가 점막 표면에서 작용을 할 수 있어야 한다. Robbins 등의 고무적인 연구결과를 통해 VLP를 주사하여 생성된 혈청중화항체는 생식기에 스며들게 되며 월경기간

동안 충분한 양의 항체가 유지되는 것이 보고되었다(17). 뿐만 아니라 생식기의 림프절 내에서의 국소형 질세포(plasma cell)에서도 국소적으로 항체가 만들어질 수 있다. 최근에는 쥐 실험에서 VLPs 백신의 비강 흡입을 통해 혈청 IgG와 점막 분비액 IgA를 포함한 항체의 발현에 효과적임을 제시하였고(18~20), 또한 HPV VLPs 백신을 경구

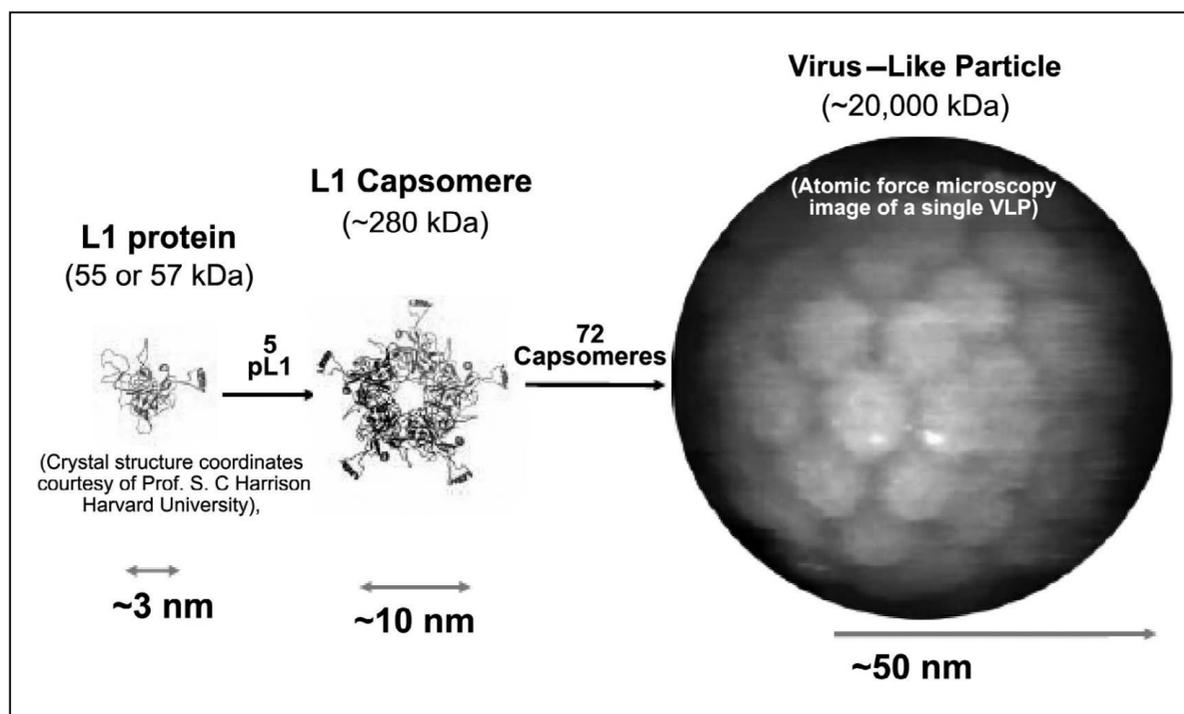
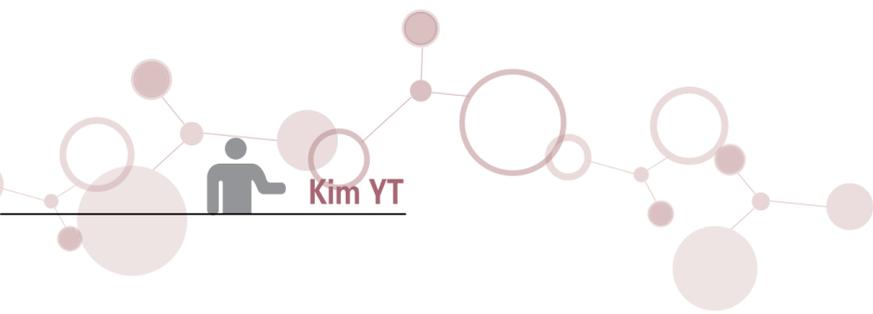
투여하여 전신적으로 중화항체 형성에 성공함으로써 위장관 내에서도 항원성을 잃지 않고 효과적으로 투여될 수 있는 가능성을 보여주었다(19). 2005년 Liu 등은 HPV-16 L1 protein이 유전형질 전환된 식물(transgenic tobacco plants)에서도 발현되고 이는 natural feature를 갖는다는 것을 밝혀 유전자 변형 식물을 이용한 인유두종바이러스 VLPs의 생산의 가능성을 보여주었다(21). 최근의 임상 데이터를 볼 때 HPV-16 VLPs를 근주하게 되면 자궁경부 분비액에서 다량의 항체가 나타나는 것이 알려지게 되었으며(22), 이러한 VLPs를 비강에 50ug IgG와 IgA가 혈장 내에서 유도될 뿐만 아니라 자궁경부 분비액에서도 IgG와 IgA가 모두 효과적으로 유도된다고 보고되었다(23).

## 인유두종바이러스 예방백신의 임상연구

최근에 예방백신을 이용하여 인유두종바이러스와 관계된 종양을 줄이기 위한 노력이 계속 진행되고 있다. 최근 개발된 인유두종바이러스 백신의 종류와 임상시험은 Table 1과 같다.

2001년 Evans 등은 65명의 건강한 여성에게 저위험군인 HPV 11 L1 VLPs 백신을 투여하여 안정성 및 항원성을 평가하였고, 결과적으로 HPV 11 L1 VLPs 백신은 안전하고, T 세포 반응 뿐만 아니라 높은 중화항체 역가를 보였다고 발표한 것이 시초가 되어 가장 많은 고위험군 아형인 HPV 16의 예방백신 및 다른 아형에 관한 임상시험이 계속되었다(24).

2001년 Harro 등의 연구에서는 지원자들에게 HPV 16



**Figure 2.** Structure of virus-like particle

L1 VLPs(10 혹은 50ug)를 세 번 투여하였고, 그 결과 심한 부작용을 보이지 않았으며 모든 지원자들은 혈청전환(seroconversion)되었고, 이는 자연적으로 감염된 사람들에 약 40배 높은 항체 역가를 보였다고 하였다. 항체 양성 혈청은 거짓 바이러스입자(pseudovirion)의 감염을 중화시킬 수 있었으며, 이는 곧 실제 바이러스 감염에도 보호작용을 할 수 있음이 암시되었다(25).

2002년 Koutsky 등(Merck study)은 여대생 16~23세를 대상으로 HPV 16 L1 VLPs를 이중맹검법으로 백신 투여를 시행하였다(26). 먼저 HPV 16과 자궁경부 질환의 여부를 조사하였고, 이에 해당 없는 여대생만을 대상으로 하였다. 따라서 2,393명의 지원자 중에 859명은 제외되었고 제외된 이들은 모집 당시 혹은 마지막 백신 투여 방문시 HPV 16 혈청양성이었거나 HPV 16 DNA가 발견된 사람들이었다. 백신 집단과 위약 집단에는 각각의 40ug 용량의 백신 혹은 위약이 3차례 투여되었다(0일, 2개월, 6개월). 매 6개월 간격으로 자궁경부질의 세포진 검사, HPV 16 검사, HPV 16 항체 검사를 실시하였고, HPV 감염이 의심되는 경우에는 질 확대경검사(colposcopy)를 시행하였으며, HPV 16의 지속적인 감염은 4개월 간격으로 두 차례 방문시 HPV 16 DNA PCR검사에서 양성으로 나오는 경우로 정의하였다. 그 결과 백신을 투여받았던 환자의 99.7%에서 혈청전환이 되었고,

항체 역가는 자연적으로 감염된 사람에 비해 58배 높았다. 모든 여성들은 48개월 동안 추적 관찰되었지만, 일차적 평가(primary analysis)는 위약 집단에서 persistent HPV 16이 어느 정도 발생하였을 때 이루어졌다. 따라서 평균 추적관찰 기간 17.4개월 이후에, 위약 집단(n=765)에서 41명의 HPV 16 감염이 발생하였고, 자궁경부 상피내종양(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)이 없었던 persistent HPV 16 환

자가 31명이었고, CIN이 생긴 사람은 9명이었다. 반면 백신을 투여받았던 집단(n=768)에서는 persistent HPV 16이나 HPV 16 연관 CIN 환자는 한 명도 없었다. 이는 곧 연간 100명의 여성에서 지속적 감염이 발생할 확률(persistent infection rate per 100 women-years)은 백신을 투여받은 집단에서는 0이고, 위약 집단에서는 3.8이었으며, 결론적으로 백신의 효과는 100%였음을 알 수 있다. 따라서 overall infection rate per 100 women-year는 백신 집단에서 0.6, 위약 집단에서 6.3으로 효과는 91%라고 할 수 있겠다. 반면에 HPV 16과 연관 없는 CIN은 44명이었으며 이는 각각 백신 집단과 위약 집단에서 동등하게 나타났다. 따라서 이러한 결과를 토대로 볼 때 VLP 백신은 HPV 감염에 있어서 아형특이적(type-specific) 예방을 가능케 했다고 할 수 있겠다.

2004년에는 Ault 등(Merck study)이 HPV 18 L1 VLP 백신으로 이중맹검, 무작위, 위약-대조군 1상 임상시험(double-blind, randomized, placebo-controlled phase I trial)을 실시하였다(27). 세 개의 미국 대학에서 16~23세 40명을 대상으로 백신 대 위약 집단을 2:1로 구성하여 실시하였다. HPV 18 백신은 80ug의 HPV 18 L1 VLP가 포함되었고 0일, 2개월, 6개월의 스케줄로 접종하였다. 본 연구의 목적은 백신집단에서 약 반수 이상에서 anti HPV 18 anti-

**Table 1.** Prophylactic vaccines of human papillomavirus

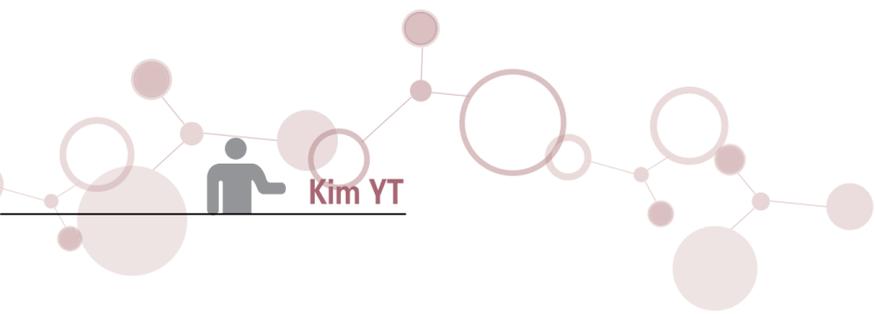
Delivery system	Antigen	Types included	Disease group	Current phase	Sponsore
Prophylactic vaccine candidates					
VLP	L1	16/18		III	MedImmunc/GSK
Recombinant VLP	L1	6/11/16/18		III	Merck
VLP	L1	11		II	MedImmunc/GSK
VLP	L1	16		II/III	NCI/Novavax
VLP	L1	16		III	Merck/CSL Ltd.
DNA	L1	16		Pre	Merck/ Vical, Inc.
Plasmid DNA				Pre	Apollon/Wyeth-Lederle
Therapeutic vaccine candidates					
Encapsulated polynucleotide	E7	16	AIN/CIN	II	Zycos
Fusion protein	E6-E7	16	CIN	I	CSL Ltd./Merck
Fusion protein	E7	16	CIN2/CIN3	II	Stressgen/Roche
Peptide	E7	16	SCC	I/II	Cytel Corp.
Dendritic cells	E7	16/18	SCC	I	Deuts Che Forschungsgeminschaft
Peptide	E7	16	SCC	II	University of Queensland
Peptide		16	CIN2/CIN3/SCC	Pre	Epimmune/Innogenetics
Recombinant Vaccina	E6-E7	16/18	CIN3/SCC	II	Xenova
Recombinant Vaccina	E6-E7	16/18	CIN3/SCC	I	Transgene
Fusion protein	E6-E7	16/18	CIN/SCC	II	Xenova
A0201 peptide	E7	16	CIN/VIN	I	Norris Comprehensive Cancer Center
BCG-HSP fusion protein	E7	16	Warts	II	Stressgen/Roche
VLP	L1	6	Warts	I	University of Queensland/CSL Ltd.
Chimeric vaccine candidates					
Fusion protein	L2-E6-E7	16/18		I/II	Xenova
Fusion protein	L2-E7	6	Warts	II	Xenova/GSK
VLP	L1-E7	16		I/II	MediGene
VLP	L1-E7	16		Pre	NCI/Novavax
VLP	L1-E7	16		Pre	University of Queensland
Recombinant BCG	L1-E7	16		Pre	University of Queensland

VLP, virus-like particle; AIN, anal intraepithelial neoplasia; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; SCC, squamous cell carcinoma

body 수치가 >200mMU/ml가 형성될 수 있는지를 알아보는 것이었다. 2번째 및 3번째 접종 1개월 뒤에 항체를 측정 한 결과 anti HPV 18 antibody가 백신 집단에서는 모두 나타났고, 위약 집단에서는 아무도 나타나지 않았다. 백신을 투여받은 사람 중에서 항체가 >200인 사람이 3개월, 7개월 때에 각각 86%, 100%이었다. Anti HPV 18 역가는 자연적으로 감염된 사람에 비해 60배나 높았으며 부작용으로는 주사 부위의 발적으로 백신 집단에서 위약집단에 비해 의미있게 높게 나타났다. 하지만, 그 외의 전신적 혹은 국소

적 부작용의 차이는 없었다.

2004년 Harper 등은 GSK의 후원으로 HPV 16과 18의 2가 백신을 투여하여 임상시험을 실시하였다(28). 본 연구는 15~25세의 1,113명을 대상으로 북미 및 브라질에서 시행하였고 모두 매 6개월마다 HPV DNA, 세포진 검사, 혈청 항체 측정을 하였으며 매 3개월마다 자가로 시행하는 자궁경부 및 질 부위의 검체물(self-collected sampled cervico-vaginal samples)을 가지고 PCR 검사를 하여 HPV DNA 여부를 검사하였다. 안정성을 평가하기 위해 접종 후 7일 동



안 일지에 그들의 증상을 기록하였고, 접종 30일째에 증상에 관해 직접 문진하였다. 혈청 양성은 혈청 내의 anti HPV 16/18 antibody를 측정하였다. 이전에 HPV 감염이 없었던 사람을 대상으로 백신 집단(n=366)과 위약 집단(n=355)으로 나누어 모두 3번의 접종을 실시하였다. 부작용으로는 위약 집단의 87.6%에서 주사부위의 국소적 반응이 발생하였고, 백신 집단에서는 통증이 94%로 가장 흔한 증상이었다. 그리고 두 그룹에서 모두 두통과 피로를 호소하였다. 효과 면에서는 incidental HPV 16 infection에 대해 100%의 효과가 있으며, HPV 16 and/or 18에는 90.9%의 효과가 있었다. Persistent HPV 16 and/or 18 infection에는 100%의 효과가 있었다. 또한 위약 집단에서는 persistent HPV 16 CIN1 or CIN2 병변이 6명 발생한 데 비해 백신 집단에서는 아무도 없었다. 이는 곧 2가 백신도 안정적이고 incident 및 persistent HPV 16 and/or 18 infection에 예방적이라는 것을 말해주고 있다.

2005년 Lancet에는 Merck사에서 후원하여 4가 백신(HPV 6, 11, 16, 18)을 이용한 이중맹검, 무작위, 위약-대조군 시험(double blind, randomized, placebo-controlled study)이 발표되었다(29). 16~23세까지의 1,158명의 여성을 브라질, 유럽 및 미국에서 모았다. HPV 백신은 4가지 recombinant HPV type-specific VLPs의 혼합형이었으며, 20ug HPV type 6, 40ug HPV type 11, 40ug HPV type 16 및 20ug HPV type 18이 포함되었다. 각각 277명의 백신 집단과 275명의 위약 집단으로 나누어 1일, 2개월, 6개월에 모두 3차례 접종을 실시하였다. 참가자들은 정기적인 부인과 검진과 HPV DNA 검사 및 혈청의 HPV 항체와 세포진 검사를 실시하였다. 최초 종결점(primary endpoint)은 HPV 6, 11, 16, 18에 감염되거나 자궁경부 혹은 외음부 병변이 발생했을 때로 하였다. 그 결과 백신 집단에서 HPV 6, 11, 16, 혹은 18의 persistent infection이나 연관된 병의 발생률이 위약 집단에 비해 약 90% 감소하였다. 그리고 7개월째 측정하였던 항체 수치가 백신 집단에서 자연 감염된 집단에 비해 훨씬 높은 것으로 나타났으며 36개월째 추적 관찰하여 항체 수치를 검사한 결과 백신 집단에서도 위약 집단만큼 혹은 약간 높게 나타났다. 즉, 36개월째

HPV 6, 11, 16의 혈청양성이 백신 집단에서 약 94% 이상 나타났으며, HPV 18은 약간 낮게 나타났지만 89%는 혈청양성이 유지되었다고 발표하였다. 이러한 환자군에 대한 지속적인 추적관찰을 통해 2006년 Villa 등은 5년이 경과하여도 항체수치가 예방적인 수치를 유지한다는 고무적인 연구결과를 발표하였다.

국내에서도 HPV 4가 백신을 이용한 임상시험이 진행중에 있으며 그 결과를 기다리고 있다. 한국 내 만 9~23세의 여성에 대한 인유두종바이러스(type 6, 11, 16, 18) 재조합 백신 GARDASIL™(Merck Research Laboratories, West Point, PA, USA)의 면역원성 및 안정성 시험을 이중맹검, 무작위, 위약-대조군 시험(double blind, randomized, placebo-controlled study)으로 시행하고 있으며, 고무적인 결과가 기대되고 있다.

## 인유두종바이러스 예방백신의 허용현황

GARDASIL™ 등을 포함한 인유두종바이러스 백신허용의 해외동향을 살펴보면 2006년 6월 8일 미국 식품의약청에서 공식적으로 Merck사의 GARDASIL™이 판매승인을 획득하였고 유럽연합에서는 같은해 9월에 사용승인이 이루어졌다. 글락소스미스클라인사의 CERVARIX™는 2007년 상반기에 승인을 받을 예정으로 있다.

현재 호주, 뉴질랜드, 캐나다, 멕시코, 말레이시아, 대만, 홍콩, 필리핀, 브라질을 포함한 전 세계 43개국에서 GARDASIL™ 예방백신이 공식 승인을 얻어 사용되고 있다. 미국 질병관리센터의 예방접종 자문위원회에서는 성 경험이 없는 11~12세의 여성에서 백신접종을 권고하고 있고 13~26세의 여성에서도 사용 가능하며 의사의 판단에 따라서는 9~10세의 소녀에서도 사용 가능하다고 하였다. 예방접종전에 자궁경부 세포진검사 및 HPV 검사는 필요하지 않다고 하였다. 또한 2006년 9월에는 미국 미시간 주의회에서 2007~2008학년도 6학년 이상 진급하는 여학생들에게 자궁경부암 예방백신 접종을 의무화하는 법안을 통과시키기도 하였다. 그러나 1회 접종부터 반년에 걸쳐 세 차례의 근육주사가 필요하다는 번거로움과 약제 비용이 미국의 경우

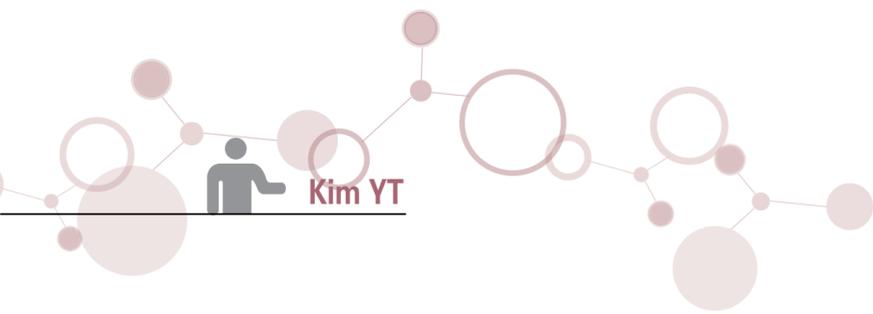
에는 3회 접종에 360달러에 이르는 고가의 예방백신이기에 때문에 국내에서 이러한 백신이 상용화되기 위해서는 정부 및 제약회사를 포함하여 다양한 국내학술단체의 연구를 통해 우리나라 실정에 걸맞는 자궁경부암 예방백신 투여 가이드 라인의 설정이 먼저 시급히 이루어져야 할 것으로 사료된다.

## 결론

부인종양학 분야에서 다양한 역학적, 생물학적, 분자유전학적 연구를 통해 암 발생의 원인인자를 규명하고 이에 대한 백신을 통해 암 발생을 사전에 막을 수 있는 효과적인 치료전략이 모색되고 있는 것이 자궁경부암 예방주사라고 하겠다. 그러나 현재 전체 자궁경부암 발생의 약 70% 정도를 예방할 수 있는 상태이므로 자궁경부암에 대한 조기검진 시스템은 정상적으로 유지되어야 하며 우리나라 실정에 맞는 다가 백신의 개발도 진행되어야 한다. 또한 대규모의 임상 연구를 통해 국내의 실정에 맞는 임상 예방주사 접종지침을 마련하는 것이 요망된다고 하겠다.

## 참고문헌

- zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinoma. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977;78:1-30.
- Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Pavonon J, Beckmann AM, Derouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992;327:1272-1278.
- Campion MJ, McCance DJ, Cuzick J, Singer A. Progressive potential of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic, and virological study. *Lancet* 1986;2:237-240.
- Ada G. Progress towards achieving new vaccine and vaccination goals. *Internal medicine journal* 2003;33:297-304.
- Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:12180-12184.
- Hagensee ME, Yaegashi N, Galloway DA. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 1993;67:315-322.
- Zhou J, Sun XY, Davies H, Crawford L, Park D, Frazer IH. Definition of linear antigenic regions of the HPV16 L1 capsid protein using synthetic virion-like particles. *Virology* 1992;189:592-599.
- Sasagawa T, Pushko P, Steers G, Gschmeissner SE, Hajibagheri MA, Finch J, Crawford L, Tommasino M. Synthesis and assembly of virus-like particles of human papillomaviruses type 6 and type 16 in fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Virology* 1995;206:126-135.
- Benyacoub J, Hopkins S, Potts A, Kelly S, Kraehenbuhl JP, Curtiss R 3rd, De Grandi P, Nardelli-Haeffliger D. The nature of the attenuation of *Salmonella typhimurium* strains expressing human papillomavirus type 16 virus-like particles determines the systemic and mucosal antibody responses in nasally immunized mice. *Infect Immun* 1999;67:3674-3679.
- Nardelli-Haeffliger D, Roden RB, Benyacoub J, Sahli R, Kraehenbuhl JP, Schiller JT, Lachat P, Potts A, De Grandi P. Human papillomavirus type 16 virus-like particles expressed in attenuated *Salmonella typhimurium* elicit mucosal and systemic neutralizing antibodies in mice. *Infect Immun* 1997;65:3328-3336.
- Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991;185:251-257.
- Kirnbauer R, Taub J, Greenstone H, Roden R, Durst M, Gissmann L, Lowy DR, Schiller JT. Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles. *J Virol* 1993;67:6929-6936.
- Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, Wagner ER, Grindlay GJ, Armstrong A, McGarvie GM, Schiller JT, Lowy DR, Campo MS. Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology* 1996;219:37-44.
- Donnelly JJ, Martinez D, Jansen KU, Ellis RW, Montgomery DL, Liu MA. Protection against papillomavirus with a polynucleotide vaccine. *J Infect Dis* 1996;173:314-320.
- Sundaram P, Tigelaar RE, Brandsma JL. Intracutaneous vaccination of rabbits with the cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) L1 gene protects against virus challenge. *Vaccine* 1997;15:664-671.
- Stanley MA, Moore RA, Nicholls PK, Santos EB, Thomsen L, Parry N, Walcott S, Gough G. Intra-epithelial vaccination with COPV L1 DNA by particle-mediated DNA delivery protects against mucosal challenge with infectious COPV in beagle dogs. *Vaccine* 2001;19:2783-2792.
- Robbins JB, Schneerson R, Szu SC. Perspective: hypothesis: serum IgG antibody is sufficient to confer protection against infectious diseases by inactivating the inoculum. *J Infect Dis* 1995;171:1387-1398.



18. Russell MW, Moldoveanu Z, White PL, Sibert GJ, Mestecky J, Michalek SM. Salivary, nasal, genital, and systemic antibody responses in monkeys immunized intranasally with a bacterial protein antigen and the Cholera toxin B subunit. *Infect Immun* 1996;64:1272-1283.
19. Rose RC, Lane C, Wilson S, Suzich JA, Rybicki E, Williamson AL. Oral vaccination of mice with human papillomavirus virus-like particles induces systemic virus-neutralizing antibodies. *Vaccine* 1999;17:2129-2135.
20. Balmelli C, Roden R, Potts A, Schiller J, De Grandi P, Nardelli-Haeffliger D. Nasal immunization of mice with human papillomavirus type 16 virus-like particles elicits neutralizing antibodies in mucosal secretions. *J Virol* 1998;72:8220-8229.
21. Liu HL, Li WS, Lei T, Zheng J, Zhang Z, Yan XF, Wang ZZ, Wang YL, Si LS. Expression of human papillomavirus type 16 L1 protein in transgenic tobacco plants. *Acta biochimica et biophysica sinica* 2005;37:153-158.
22. Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Schiller JT, Lowy DR, Hildesheim A, Ponci F, De Grandi P. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1128-1137.
23. Kawana K, Yasugi T, Kanda T, Kino N, Oda K, Okada S, Kawana Y, Nei T, Takada T, Toyoshima S, Tsuchiya A, Kondo K, Yoshikawa H, Tsutsumi O, Taketani Y. Safety and immunogenicity of a peptide containing the crossneutralization epitope of HPV16 L2 administered nasally in healthy volunteers. *Vaccine* 2003;21:4256-4260.
24. Evans TG, Bonnez W, Rose RC, Koenig S, Demeter L, Suzich JA, O'Brien D, Campbell M, White WI, Balsley J, Reichman RC. A Phase 1 study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis* 2001;183:1485-1493.
25. Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, Mast TC, Robinson R, Murphy BR, Karron RA, Dillner J, Schiller JT, Lowy DR. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:284-292.
26. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU; Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-1651.
27. Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP, Tamms G, Kim LL, Smith JF, Jansen KU, Allende M, Taddeo FJ, Skulsky D, Barr E. A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. *Vaccine* 2004;22:3004-3007.
28. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-1765.
29. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. 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;6:271-278.



## Peer Reviewer Commentary

### 김재원 (서울의대 산부인과)

본 논문은 최근 그 극적인 효과가 증명된 인유두종바이러스(HPV) 예방백신의 개발 배경 및 주요 임상시험 결과에 대해 기술하고 있다. 필자의 언급대로 HPV 감염 및 자궁경부 상피내종양 발생을 100% 방지하는 효과가 기대된다. 실제 임상적용을 위해서는 다가 백신의 구성, 가격, 접종시기, 적용범위와 같은 구체적인 문제에 대한 관련 학회, 규제기관 및 소비자 단체의 합의가 필요하다. 또한 자궁경부암의 자연사를 고려할 때 예방백신의 접종에도 불구하고 향후 상당한 기간 동안 자궁경부암에 대한 2차 예방 수단인 선별검사는 더욱 발전된 형태로 적용되어야 한다.