

인유두종 바이러스 백신

Human Papillomavirus Vaccine

김 경 호 | 이화여대 소아과 | Kyung Hyo Kim, MD

Department of Pediatrics, Ewha Womans University College of Medicine

E-mail : kaykim@ewha.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(2): 144 - 157

Abstract

Vaccination has had a major effect on protection of humans against disease. The human papillomavirus (HPV) vaccine is the most recent breakthrough in the vaccine development, which provides an exceptional opportunity for cancer prevention through vaccination. The prophylactic quadrivalent vaccine using L1 virus-like particles (VLPs) of HPV 6, 11, 16, and 18 is now available in Korea, and the bivalent vaccine containing VLPs of HPV16 and HPV18 is available in other countries. Results from the phase IIb and III trials show that these two HPV vaccines are safe and well-tolerated. They offer HPV-naïve women a very high level of efficacy against persistent infection and cervical intra-epithelial lesions associated with the HPV types included in the vaccine. The quadrivalent vaccine has also been shown to protect against vulvar and vaginal lesions and genital warts caused by types 6 and 11. Recent studies on both vaccines indicate there is a high level of cross-protection against infections associated with other related oncogenic HPV types, which are responsible for a further 10% of cervical cancers globally. The Korean Society of Pediatrics has developed guidelines for the use of the prophylactic HPV vaccine for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. They address the use of prophylactic HPV vaccines, including who should be vaccinated and at what age, as well as a summary of policy and implementation issues. With the introduction of the vaccines, general issues have to be raised such as duration of protection after vaccination, data on different immunization schedules, data on infants and young children, cross-protection, impact on cervical cancer screening, vaccination of males, potential replacement infection and vaccine compatibility. This review provides an up-to-date summary of recent studies and available information concerning HPV vaccination.

Keywords : Papillomavirus vaccines; Guideline

핵심용어 : 인유두종바이러스 백신; 지침

서론

생식기 인유두종 바이러스(human papillomavirus, HPV) 감염을 예방하기 위한 두 가지 백신이 현재 개발되어 있다. 자궁경부암의 원인이 되는 HPV 16과 18형 및

생식기 사마귀를 일으키는 6과 11형을 포함하는 4가 백신인 가다실®(Gardasil®, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA)과 16과 18형을 포함하는 2가 백신인 서바릭스™(Cervarix™, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium)이다(1, 2). 4가 HPV 백신은 2006년

6월 멕시코와 미국에서 승인된 이후 2007년 12월까지 전 세계적으로 약 90여개 국가들에서 사용이 승인되어 있으며 (3~5) 우리나라에서는 2007년 6월 승인되어 사용되고 있다(6). 2가 HPV 백신은 2007년 12월 현재 전 세계적으로 약 40여개 국가에서 사용이 승인되어 있으나 국내에는 아직 도입되지 않다.

인유두종 바이러스

생식기 HPV 감염은 HPV에 의한 성매개 감염으로 대부분 증상이 없이 저절로 낫지만(7, 8) 감염이 반복되거나 지속되는 경우 여성에게 자궁경부암을, 여성과 남성 모두에게는 항문생식기 암과 생식기 사마귀를 일으킬 수 있다(9, 10). 약 100가지의 HPV형 중 40가지 이상이 생식기 감염을 일으킨다(11, 12). 이 중 저위험(low risk)형은 양성 혹은 저등급(low grade) 자궁경부 세포 이상, 생식기 사마귀 및 재발성 호흡기 인유두종증(recurrent respiratory papillomatosis)을 일으키며 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54형 등이 있다(13). 고위험(high risk) 형은 자궁경부암과 항문생식기 암의 전구인 저등급과 고등급(high grade) 자궁경부 세포 이상을 일으키며 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58형 등이 있다(13). 전 세계적으로 자궁경부암의 약 70%가 16과 18형에 의해 발생한다(14).

HPV는 Papillomaviridae과(family), *papillomavirus* 속(genus)의 비피막형 이중 나선 DNA 바이러스이다(12). HPV는 계놈의 특정 부위 염기서열에 따라 “형(types)”으로 분류되며 발견된 순서 대로 숫자가 정해진다(11). HPV는 주(major) 캡시드(capsid) 단백질 L1과 부(minor) 캡시드 단백질 L2로 이루어진 캡시드 껍질과 안의 8kb의 둥근 계놈으로 구성된다. L1 단백질은 바이러스를 닮은 빈 껍질인 바이러스 유사체(virus-like particles, VLPs)를 스스로 형성한다. 구조적 계놈인 L1과 L2 외에 초기 계놈인 E1, E2, E4, E5, E6 및 E7이 있고 이들은 바이러스의 전사(transcription), 복제(replication) 및 숙주 계놈과의 작용에 관여한다. 특히 고위험 HPV의 E6와 E7 유전자는 세포의 불멸(immortalization)과 변형(transformation)에 관련되는 종

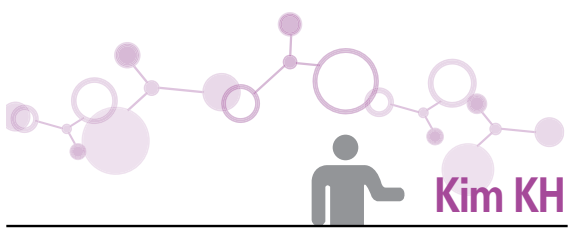
양단백으로 세포 순환 조절자를 조종하고 염색체의 비정상을 유도하며 세포자멸사(apoptosis)를 차단한다(15).

HPV 감염은 상피에 국한되므로 숙주 면역 반응에 의해 잘 공격받지 않지만 체액 및 세포 면역 반응이 증명되어 있고 다양한 바이러스 산물에 대한 혈청 항체가 알려져 있다(16). 특성이 가장 잘 규명된 형 특이항체들은 VLP를 만드는 L1 캡시드 단백질의 형태적 항원 결정기에 대한 항체들이다. 감염된 사람 모두가 항체를 만들지는 않는다. 한 연구에서는 HPV 6, 16 혹은 18 감염을 가진 여성의 54~69%가 항체를 가졌다(17). 새로 감염된 여성 중 혈청전환(seroconversion)되는 중앙(median) 기간은 약 8개월이다(13).

HPV 감염의 역학

생식기 HPV 감염은 생식기 접촉, 특히 성교에 의해 전염되며 가장 중요한 위험인자는 성 활동, 특히 성 파트너의 수이다(18). 외국의 한 연구에서는 18~25세 여성 중 평생 한 명의 성 파트너를 가진 경우 14.3%, 두 명은 22.3%, 세 명 이상은 31.5%에서 HPV 감염이 있었다(19). 성교 이외에 다른 종류의 생식기 접촉을 통한 HPV 전염은 드물다. 다른 위험요인으로서는 면역 상태와 파트너의 성 행동 등이 있다(18). 생식기 HPV 감염은 성 이외의 경로로 전염될 수 있지만 드물며 모체에서 신생아로의 전파도 가능하다(20). HPV가 성 활동에 의해 전염되므로 HPV의 역학을 이해하기 위해서는 성적 행동에 관한 자료가 필요하다.

HPV 감염의 대부분은 일시적이며 증상이 없다. 70%는 1년 이내에, 약 90%는 2년 이내에 소실되며 중앙 지속 기간은 약 8개월이다(7, 8). 고위험 HPV형에 의한 지속 감염이 자궁경부암 전구와 침습성 자궁경부암의 가장 중요한 위험요인이다(9). 감염이 지속되거나 전암 병소로 진행할 위험요인은 HPV형에 따라 다르며 HPV 16이 다른 고위험 HPV형에 비해 발암성이 더 크다(21). 자궁경부암 발생의 관련요인으로 흡연, 다출산 경력, 고연령, 다른 성매개 감염, 면역 억제, 장기간의 경구용 피임제 복용 및 그 밖의 숙주 요인들이 있다(22). HPV 감염 후 감염이 유지되어 전암 병변을 거쳐 자궁경부암으로 발전하기까지는 약 20~30년이 걸



린다. 그러나 HPV 감염 후 획득한 면역의 지속 기간이나 역할 등에 대해서는 아직 잘 알려지지 않았다.

자궁경부암은 전 세계적으로 여성의 암 사망 원인 중 두 번째로 흔하며 매년 약 50만명이 새로 진단받고 25만명이 사망한다. 개발도상국에서는 여성에서 가장 흔한 암이다(2). 국내에서는 2002년 한국암등록사업 연례 보고서에 의하면 자궁경부암은 우리나라 여성에서 다섯 번째 흔한 암으로 한 해 약 4,000여명의 환자가 발생하고(23), 2005년 통계청의 사망원인통계연보에 따르면 연간 약 1,000여명이 자궁경부암으로 사망하여 사망률은 인구 10만명당 4.4명이었다(24). 1999~2000년 부산에서의 조사시 성적으로 활동적이며 세포 검사는 정상인 20~74세의 여성 863명 중 HPV 감염률은 10.4%이었고 특히 젊은 연령층에서 높았으며 70, 16 및 33형이 많았다(25). 2002년 부산의 16~25세 학생을 대상으로 한 다른 연구에서는 HPV DNA가 여학생의 15.2%(102명/672명), 남학생의 8.7%(33명/381명)에서 검출되었다(26). 성적으로 활동적인 학생에서 HPV 유병률은 여학생은 38.8%(64명/165명), 남학생은 10.6%(23명/217명)이었다(26). 한편 병원에 방문한 검진자 약 4,500명을 대상으로 한 연구들에서 HPV 감염 유병률은 45~50%이었다(27). 따라서 HPV 감염 유병률은 약 10~50%로 성별, 연령 및 인구 특성 별로 다양하였다(27).

침습성 자궁경부암 조직에서 HPV를 검출한 26개 국내 연구들의 종합 분석에서 자궁경부암 조직의 82%에서 HPV가 발견되었으며 HPV 16과 18형은 각각 51.7%와 15.2%로 이 두 가지 형이 약 67%를 차지하였다. 그 밖에 58, 33, 35, 52형이 많았다(27).

HPV 백신의 개발 현황

HPV 백신은 인체에서 방어 면역을 유도하는 L1 주 캡시드 단백질 항원으로 사용된다(1, 28). L1 단백질은 매개체에 표현되면 형태적으로 온전하며 감염성은 없는 VLP로 된다(16, 29, 30). 4가 백신에는 HPV 6, 11, 16, 및 18형의 L1 단백질이, 2가 백신에는 HPV 16과 18형의 L1 단백질이 포함되어 있다. 현재 국내에 허가되어 있는 4가 HPV 백신은 L1 단

백을 효모(yeast)인 *Saccharomyces cerevisiae*에 표현시킨 것으로 백신 0.5mL에는 HPV 6, 11, 16, 및 18형의 L1 단백질이 각각 20 μ g, 40 μ g, 40 μ g 및 20 μ g씩 포함된다. 또한 225 μ g의 무정형 aluminum hydroxyphosphate sulfate, sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate 및 주사용수가 들어 있으며 치메로살이나 항생제는 없다. 2가 HPV 백신은 HPV의 L1주 캡시드 단백질 항원을 baculovirus-곤충 세포 시스템 발현 체계를 사용하여 만들었다. 백신 0.5mL은 각각 20 μ g의 HPV 16, HPV 18 VLP와 AS04 (500 μ g의 aluminum hydroxide와 50 μ g의 3-deacylated monophosphoryl lipid A) 면역 보강제를 포함한다.

HPV 백신의 효능과 면역원성

1. 최근의 효능 연구 결과

두 가지 HPV 백신의 효능을 평가하기 위한 II상 및 III상 임상연구가 시행되었고 일부는 계속 진행되고 있다. 그동안 이들 연구에 대해 보고된 결과들은 이미 2007년 대한의사협회지에 2회에 걸쳐 자세히 고찰된 바 있다(31, 32). 그러므로 본 특집에서는 최근 보고된 연구 결과에 관해서만 기술하고자 한다.

가장 최근의 4가 HPV 백신과 2가 HPV 백신에 대한 III상 효능 연구 결과가 2007년 보고되었다(Table 1)(33~35).

2가 HPV 백신의 유효성은 15~25세의 여성 18,644명을 대상으로 연구되었다(33). 9,258명의 여성은 HPV 백신을, 9,267명은 대조 백신을 접종받았으며 1차 연구의 종말점은 HPV 16과 18 관련 자궁경부 상피내 신생물(cervical intra-epithelial neoplasia, CIN) 2+나 자궁경부 상피내 선암(adenocarcinoma in situ, AIS)에 대한 백신의 효능을 보는 것으로 접종 전 16과 18형에 대한 혈청 항체나 DNA가 음성인 여성만 포함시켰다. 연구 설계는 전체 대상에서 HPV 16이나 18 DNA가 검출되는 CIN2+가 23에 검출되는 경우 중간 효능 분석을 하도록 하였다. 분석은 변경된 intention-to-treat (ITT)로 수행하였다. 중간 분석까지 평균 추적 기간은 14.8개월이었고 백신군에서 2예, 대조군에

Table 1. Efficacy data from Phase III randomised controlled trials of human papillomavirus vaccines

Vaccine	Population Analysed	Disease Endpoint	HPV Types	Number of Patients	Vaccine Efficacy (cases in v:c)	CI*
Cervarix	modified intention to treat analysis [†]	CIN2 + or AIS	16 or 18	V: 7,788 C: 7,838	90.4% (2:21)	53.4, 99.3
Gardasil	Per-protocol susceptible population	CIN2 + or AIS	16 or 18	V: 8,579 C: 8,550	99% (1:85)	93, 100
	Unrestricted susceptible population [‡]	CIN2 + or AIS	16 or 18	V: 9,729 C: 9,737	98% (3:121)	93, 100
	Intention to treat population	CIN2 + or AIS	16 or 18	V: 10,291 C: 10,292	44% (142:255)	31, 55
	Intention to treat population	CIN2 + or AIS	Any type	V: 10,291 C: 10,292	18% (394:483)	7, 29
	Per-protocol susceptible population	Condyloma	6, 11, 16, 18	V: 2,261 C: 2,279	100% (0:48)	92, 100
Gardasil	unrestricted susceptible population [§]	Condyloma	6, 11, 16, 18	V: 2,667 C: 2,684	96% (3:67)	86, 99
	Intention to treat population	Condyloma	6, 11, 16, 18	V: 2,723 C: 2,732	76% (21:86)	61, 86
	Intention to treat population	Condyloma	Any type	V: 2,723 C: 2,732	51% (55~111)	32, 65

* 97.9% CI reported for Paavonen, et al (33), 95% CI reported for Future 2 Study (34) and Garland, et al (35)

[†]: Defined as "This analysis assesses prophylactic efficacy in women uninfected with the individual HPV type at study entry (day 0). The total vaccinated cohort included women who had prevalent infection with oncogenic HPV often with several types, as well as low-grade cytological abnormalities at study entry and who received at least one vaccine dose."

[‡]: Defined as "all women who were seronegative and PCR-negative to HPV 16, HPV 18 or both at day 1, including those who received incomplete vaccination regimens, were exposed to HPV 16/18 before receiving three doses or who had major protocol violations."

[§]: Defined as "subjects who were seronegative and HPV DNA negative on PCR analysis for HPV6, HPV11, HPV16 or HPV18 at day 1: were included even if protocol violations were present: were included even if results on cervical cytologic examinations at day 1 were abnormal."

V: vaccine group. C: control group. CIN2+: cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more severe, AIS: adenocarcinoma in situ

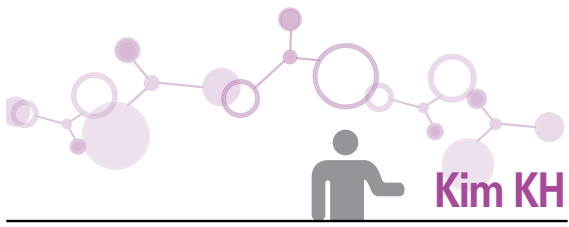
서 21예의 HPV 16이나 HPV 18 DNA 검출 CIN2+가 발생하였다. 결론적으로 HPV 16/18 DNA를 가진 CIN2+에 대한 2가 백신의 효능은 90.4%이었다(97.9% CI; 53.4, 99.3 $p < 0.0001$).

4가 백신의 효능에 대한 최근의 연구 결과는 그동안 시행된 4개의 II상과 III상 연구를 종합한 것이다(34). HPV 6/11/16/18 백신을, 접종받은 16~26세 여성 20,583명 중 9,087명은 4가 백신을, 1,204명은 HPV 16이 포함된 백신을, 10,292명은 대조약을 투여받았다. 이들은 주기적으로 파파니콜로 바른표본과 질확대경검사나 조직검사를 받았다. 1차 연구의 종말점은 HPV 16/18 관련 CIN2/3, AIS 및 자궁경부암의 종합 발생률이었다. 평균 추적 기간은 처음

백신 접종 후 3.0년이였다. 분석 결과 17,129명의 per protocol (PP)군에서 HPV 16/18형에 대한 백신의 효능은 99% (95% CI 93-100)이었다. ITT 군에서 HPV 16/18형에 대한 백신의 효능은 44%이었고 백신은 모든 형의 HPV에 대한 CIN2/3 혹은 AIS의 발생을 18% (95% CI 7-29) 감소시켰다.

결국 두 가지 백신 모두 HPV 감염이 없는 여성에서 90% 이상의 효능을 보였다(33, 34). 그런데 이 두 백신의 3상 연구 결과는 각각 비교 분석한 연구 대상군이 조금씩 다르므로 직접적으로 비교할 수는 없다. 또한 추적 관찰한 기간도 두 가지 백신에서 다르다.

4가 HPV 백신은 HPV 6과 11에 의한 생식기 사마귀에



대해서도 비슷한 정도의 효능을 보여 주었다(Table 1)(35). 16~24세 여성 5,455명을 대상으로 2,723명에게는 백신을 2,732명에게는 대조약을 접종하여 4가 백신의 항문생식기 질병에 대한 효능을 연구하였다. 1차 연구의 종말점은 HPV 6, 11, 16 및 18 관련 생식기 사마귀, 외음부 상피내 신생물(vulvar intraepithelialneoplasia, VIN)이나 암, 질 상피내 신생물(vaginal intraepithelialneoplasia, VaIN)이나 암, CIN, AIS, 혹은 암이었다. 백신 접종 후 평균 3년을 추적하였다. PP군에서 type 6, 11, 16 및 18 관련 생식기 사마귀에 대한 백신의 효능은 100%이었고 ITT군에서는 76%이었다. HPV 모든 형에 의한 생식기 사마귀에 대한 백신의 효능은 ITT군에서 51%이었다.

2. 방어 기간과 항체의 지속 기간

4가 HPV 백신 II상 연구에서 참가자 중 일부인 241명을 처음 접종 후 60개월간 추적하였다. 3년 동안 추적한 모든 참가자와 60개월 동안 추적한 일부 그룹의 종합 분석에서 백신 HPV형에 의한 지속 감염이나 질환에 대한 효능은 95.8% (CI=83.8%~99.5%)이었고, 백신형 관련 CIN이나 외부 생식기 질환에 대한 효능은 100% (CI=12.4%~100%)이었다(36). 방어 기간에 대한 임상 연구가 계속 진행중이다.

항체의 지속 기간을 본 연구는 현재까지 II상 4가 HPV 백신 연구에서 시행된 60개월의 추적기간이 가장 길다(36). 항체가는 3차 접종 후 시간이 지남에 따라 감소하지만 24개월에 안정기(plateau)를 이룬다. 36개월에 백신 접종자의 항HPV 16 항체가는 처음 연구 시작시 혈청 양성이었던 대조군 참가자의 항체가에 비해 높았으며 항HPV 6, 11 및 18 항체가는 대조군 중 혈청 양성자의 항체가와 비슷했다. 36개월에 혈청 양성률은 HPV 6, 11, 16 및 18에 대해 각각 94%, 96%, 100% 및 76%이었다. 추적 기간 중 혈청 항체가 음성으로 되었어도 효능이 감소한다는 증거는 없었다(36). 백신 접종 여성들은 연구 참여 5년 후 백신 재접종시 기왕 반응을 보였다(37).

2004년에 발표된 2가 HPV 백신 연구의 4~5년간에 걸친 지속적 효능 연구가 2006년 다시 발표되었다(38). 2004년도 다기관, 이중맹검 무작위배정 위약대조 연구의 추적

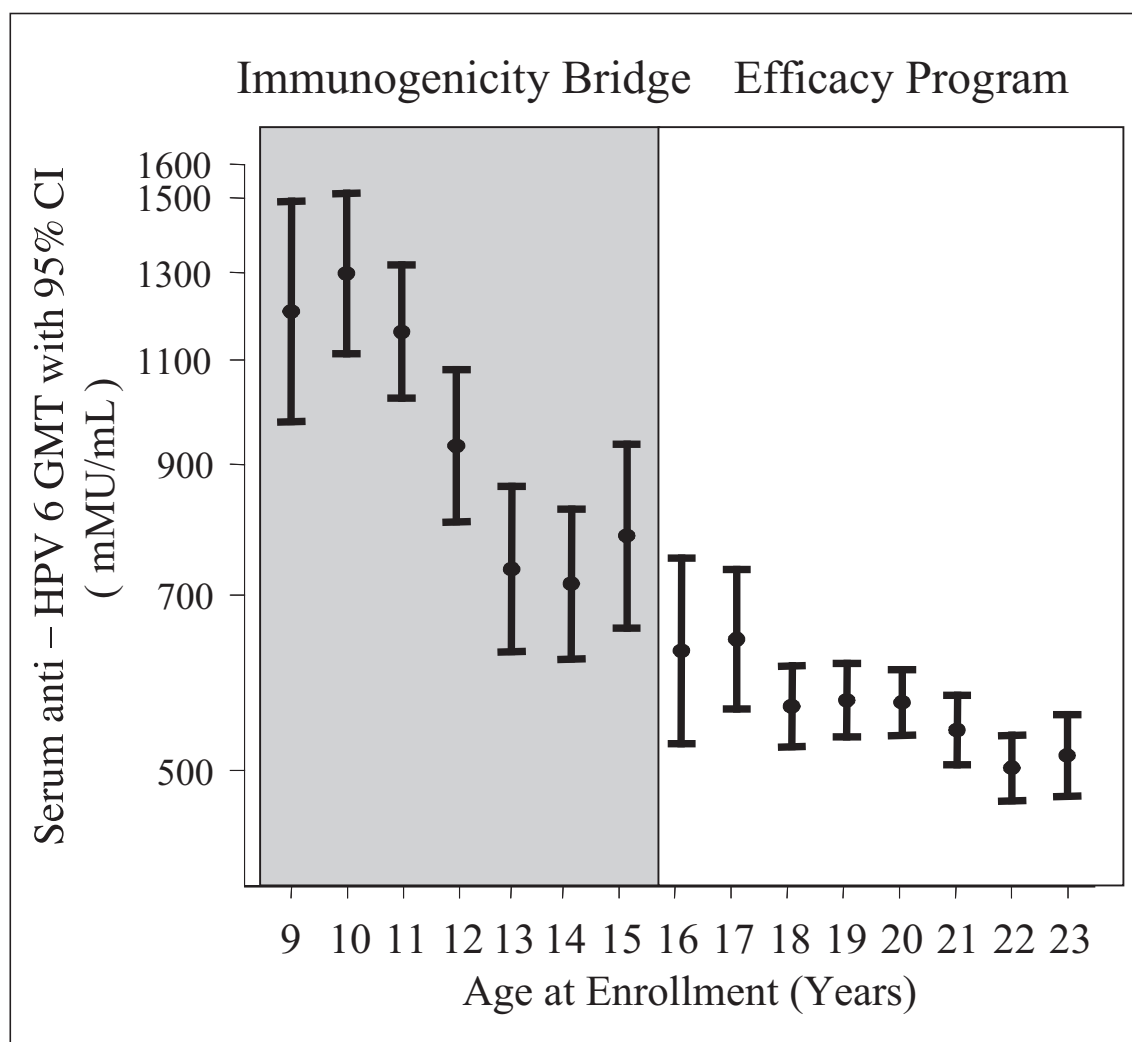
연구로 2가 백신을 모두 3회 접종 받은 393명과 위약을 투여받은 383명을 대상으로 자궁경부 시료로 HPV DNA를 평가하였고 매년 자궁경부 세포학적 평가를 시행하였다. 또한 장기간의 면역원성과 안전성을 연구하였다. 연구 결과 연장된 추적 기간 동안 HPV 16/18 항체에 대해 98% 이상에서 혈청 양성률이 유지되었다. HPV 16과 18 종말점에 대해 백신의 효능은 의미있는 결과를 보여 일과성 감염에는 96.9%, 지속 감염에는 6개월을 정의시 94.3% (63.2~99.9), 12개월 정의시 100% (33.6~100)이었다. 초기 효능과 연장된 추적 연구의 종합 분석에서 백신 형에 의한 CIN에 대한 백신의 효능은 100% (42.4~100)이었다. 또한 HPV 45와 31에 대해서도 일과성 감염에 대해 교차 방어를 보였다. 즉 HPV 45에 대해서는 94.2% (63.3~99.9), HPV 31에 대해서는 54.5% (11.5~77.7)의 백신 효능을 보였다.

3. 면역원성

4가 HPV 백신의 면역원성은 HPV L1에 대한 IgG 항체를 형특이 경쟁적(competitive) Luminex 면역법으로 측정하며 milliMerck unit (mMU) 단위로 표현한다(39, 40). 항체의 양전 기준은 항 HPV 6, 11, 16 및 18 항체가가 각각 20mMU/mL, 16mMU/mL, 20mMU/mL 및 24mMU/mL 이상일 경우로 정했다. 2가 백신의 면역원성은 ELISA 방법으로 측정한다. 항체의 양전 기준은 항HPV 16 항체가가 8 ELISA units/mL, 항HPV 18 항체가가 7 ELISA units/mL 이상일 경우로 정했다(41). 두 종류 HPV 백신의 항체가 측정 방법이 다르므로 항체가를 사용한 두 백신의 면역원성 비교는 가능하지 않다.

(1) 외 국

면역원성 자료는 16~26세 여성을 대상으로 한 II상과 III상 임상 연구와 9~15세 소년·소녀를 대상으로 한 면역원성 연구에서 얻을 수 있다(42~44). 백신의 면역원성 연구에서 9~15세 여성에서 면역원성이 효능 연구에 참여한 16~26세 여성에서의 면역원성에 비해 우수하였다. 백신 접종 후 혈청 양성률은 모든 나이 군에서 HPV 6, 11, 16 및 18에 대해 99%이었으며 항 HPV 항체가는 9~15세 여성들이 16~26세 여성들에 비해 2~3배 높았다(Figure 1).



Abbreviation: GMT; geometric mean titer, CI; confidence interval
Source: Merck, unpublished data, Presented at ACIP meeting, February 2006

Figure 1. Serum anti-HPV 6 antibody titers after quadrivalent HPV vaccination by age at enrollment. Immunogenicity bridge study was done in female 9~15 year of age and efficacy program was done in female 16~23 year of age.

모든 연구에서 3회 접종 1개월 후 백신에 포함된 4가지 HPV형에 대해 성별, 민족, 국가, 흡연 여부 혹은 체질량 지수와 관계없이 99% 이상의 항체 양전률을 보였다. 백신 접종 후 항체가는 자연 감염에 의한 항체가보다 높았다. 연구 참여시 특정 백신 HPV형에 혈청 항체 양성이었던 여성은 항체 음성이었던 사람들과 비교해 특히 첫 번째 접종 후 그 혈청형에 대해 높은 항체가를 보였다. 이는 자연 습득 항체가 백신 접종에 의해 추가 상승되었음을 의미한다. 아직 HPV 감염에 대한 면역과 혈청학적 관련성은 밝혀지지 않았고 방어에 필요한 최소 항체가도 알려지지 않았으나 향후 백신접종 코호트의 추적을 통해 가능할 것이다.

(2) 국 내

한국에서 4가 HPV 백신의 면역원성 연구가 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 위약 대조 방법으로 9~23세 건강한 여성 176명을 대상으로 수행되었다(45). 피험자의 나이, 체질량 지수, 성 경험이 두 군간에 유사하였고 투여 전 혈청 항체 양성인 피험자는 백신군에서 2.6%, 위약군에서는 없었다. 4가 HPV 백신 3차 접종 후 항체 반응은 HPV 6, 11, 16,

18에 대해 각각 98%, 100%, 99% 및 99%의 양전률을 보였다. 특히 청소년군(만 9~17세)은 모든 형에서 혈청 양전율이 100%였다. 7개월째 항체가는 HPV 6, 11, 16, 18에 대해 각각 565mMU/mL, 1,005mMU/mL, 5,181mMU/mL 및 886mMU/mL으로 항HPV 6의 항체가는 외국 임상 자료와 유사했고 항HPV 11, 16, 18의 항체가는 외국 임상 자료보다 약간 높았다. 청소년군(9~17세)의 7개월째 항 HPV 6, 11, 16, 18의 항체가는 성인 여성군(18~23세)보다 2배 이상 높아 외국의 결과와 유사하였다(Table 2).

4. 교차 방어 연구 결과

HPV 16은 Figure 2에서 보여 주듯이 A9 HPV의 일부로 여기에는 HPV 33, 31, 58, 52 및 35형이 포함되어 있다(46). 세계적으로 자궁경부암의 15.6%가 이 5가지 형에 의해 발생하며(14) 각각 자궁경부암의 4.4%, 3.5%, 3.4%, 2.5% 및 1.8%의 원인을 차지한다(14). HPV 18은 HPV A7에 속하며 이 군에는 HPV 45, 59, 39 및 68형이 포함되어 있다(46). 세계적으로 자궁경부암의 6%가 이 4가지 형에 의해 각각은 3.7%, 1.1%, 0.7% 및 0.5%를 차지한다(14).

최근 4가 HPV 백신과 2가 HPV 백신의 백신에 포함되지 않은 HPV형에 대한 교차 방어와 관련된 연구 결과가 보고되었다. 두 가지 백신의 비백신 HPV형에 대한 교차 반응 효능 분석은 각각 다른 종말점을 사용하고 있고 약간 다른 HPV형들에 대해 보고하고 있다(Table 3).

2가 HPV 백신은 HPV16과 HPV18 외에 자궁경부암의 가장 흔한 원인인 HPV 31, 33, 45, 52, 58형 각각과 12가지의 비백신 HPV 형들에 대해 일과성 감염(38) 및 지속 감염(33)에 대한 효능을 보고하고 있다. HPV45에 의한 6개월의 지속 감염에 대한 백신의 교차 방어 효능은 59.9%(97.9% CI 2.6-.85.2), HPV31에 대해서는 36.1%(97.9% CI 0.5-59.5), HPV52에 대해서는 31.6%(97.9% CI 3.5-.51.9)이었고 HPV16과 18을 제외한 12가지의 암 유발 HPV형에 의한 12개월 지속 감염에 대한 종합 효능은 27.1%(97.9% CI 0.5-.46.8)이었다.

한편 4가 HPV 백신은 지속 감염, CIN1+ 및 CIN2+에 대한 효능을 31, 33, 45, 52, 58형들로 구성된 HPV군과 10개

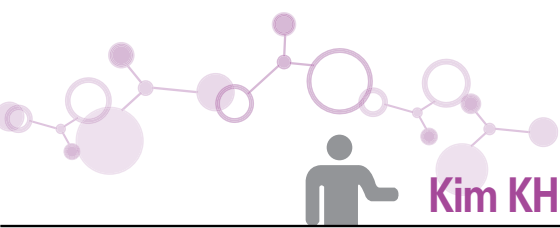


Table 2. Summary of HPV cLIA geometric mean titers by age among subjects who received GARDASIL®

Assay (cLIA)	Time Point	Age group					
		9 to 17 yrs(N = 56)			18 to 23 yrs(N = 61)		
		n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
Anti-HPV 6	Preimmune	56	<8	<8, <8	59	<8	<8, <8
	Postimmune	55	906.5	654.2, 1,256.1	59	379.1	270.5, 531.4
Anti-HPV 11	Preimmune	56	<8	<8, <8	59	<8	<8, <8
	Postimmune	56	1,376.4	1,024.2, 1,849.7	59	763.6	587.4, 992.7
Anti-HPV 16	Preimmune	56	<12	<12, <12	60	<12	<12, <12
	Postimmune	56	8,302.6	6,023.6, 11,443.8	60	3,389.8	2,376.4, 4,835.4
Anti-HPV 18	Preimmune	56	<8	<8, <8	59	<8	<8, <8
	Postimmune	55	1,352.0	959.5, 1,905.1	58	589.8	423.2, 822.0

†: The “all HPV-type specific naive subjects” immunogenicity population includes all subjects who received all 3 vaccinations and were seronegative at Day 1 for the relevant HPV type(s)

N: Number of subjects with the indicated age group; n: Number of subjects contributing to the analysis

CI: Confidence interval; cLIA: Competitive Luminex immunoassay; GMT: Geometric mean titer; mMU: Milli Merck units

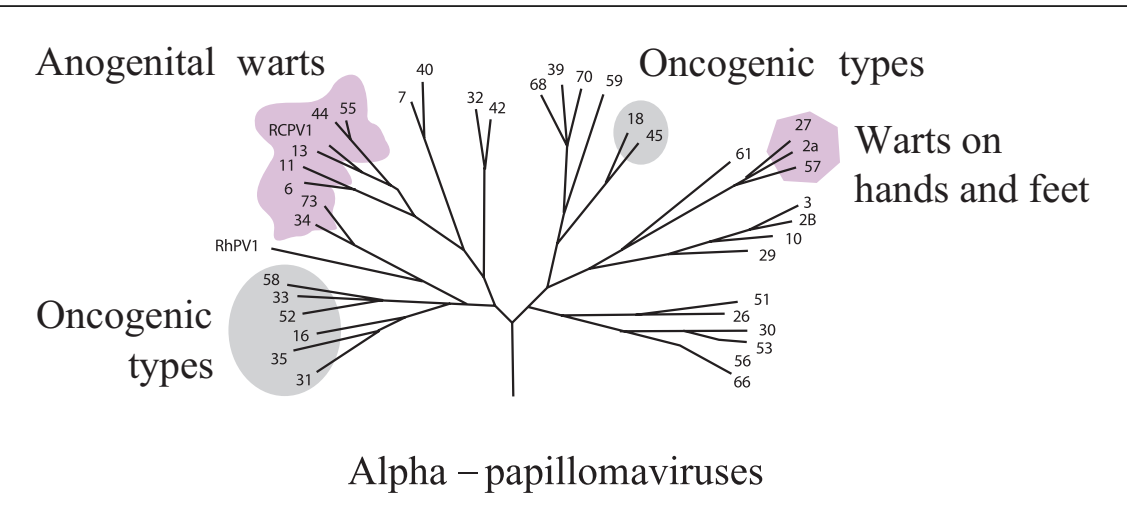


Figure 2. Papillomavirus phylogenetic tree.

의 비백신 암 유발형에 대해 보고하고 있다(47). 1차 분석에서 HPV31, 33, 45, 52, 58군에 의한 6개월 지속 감염에 대한 백신의 효능은 25%(95% CI 9–38), 이들 형에 의한 CIN1+ 혹은 AIS에 대한 효능은 19%(95% CI 1–33)이었고 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59형들에 의한 CIN1+와 AIS에 대한 효능은 27%(95% CI 8–42), CIN2+와 AIS에 대한 효능은 38%(95% CI 6–60)이었다.

HPV 백신의 이상 반응

1. 4가 HPV 백신

외국 연구 보고에서 국소 이상 반응으로 통증이 가장 흔하여 백신군 83.9%, 알루미늄 포함 대조약 접종군 75.4%, 식염수 접종군 48.6%에서 있었다(48). 부종과 발적이 다음

으로 흔한 국소 반응이었다. 백신군 중 국소 이상 반응을 보고한 대부분은 경증에서 중등증이었고 심한 통증, 부종 및 발적은 각각 2.8%, 2.0% 및 0.9%에서 있었다. 발열, 오심, 인후염 등의 전신 이상 반응은 백신군과 대조군에서 비슷하게 보고되었다. 백신군과 대조군 모두에서 전신 이상 반응은 2차 접종이나 3차 접종 후에 비하여 1차 접종 후 더 많이 보고되었다. 전신 이상 반응은 대부분은 경증 혹은 중등증이였다. 백신을 접종받은 여성의 4.0~4.9%가 38℃ 이상의 열이 있었다.

국내 임상 연구에서 이상 반응의 전체적 발생률은 백신군 73% 위약군 59%이었다(45). 국소 이상 반응은 백신군과 위약군에서 각각 72%와 56% 발생했고 가장 빈번하게는 통증, 종창, 홍반의 순이었다. 대부분 경증이었다. 전신 이상 반응 발생률은 백신군 12%, 위약군 7%이었고 가장 빈번하게 발생한 것은 발열(13.7%)이었다. 발열은 대부분 경증과 중등증이였다. 백신 관련 중대한 이상 반응이 발생한 피험자는 없었다. 한국의 9세에서 23세 여성의 백신 내약성은 외국 임상 자료와 전반적으로 유사하였다(45).

2. 2가 HPV 백신

2004년에 발표된 2가 HPV 백신의 임상 연구에서 백신군 531명과 위약군 538명 중 백신 접종과 관련된 중증 이상 반

Table 3. Data of cross protection against non-vaccine human papillomavirus types from randomised controlled trials

Vaccine	Disease endpoint	HPV Types	Number of Patients	Vaccine Efficacy (cases in v:c)	CI*
Cervarix	PI: 6m	45	V: 6,724	59.9%	2.6, 85.2
			C: 6,747	(10:25)	
	PI: 12m	45	V: 3,584	62.3%	-93.2, 95.4
			C: 3,601	(3:8)	
	PI: 6m	31	V: 6,615	36.1%	0.5, 59.5
			C: 6,667	(47:74)	
	PI: 12m	31	V: 3,527	10.8%	-115.2, 63.6
			C: 3,568	(15:17)	
	PI: 6m	33	V: 6,702	36.5%	-9.9, 64.0
			C: 6,736	(31:49)	
	PI: 12m	33	V: 3,574	45.1%	-91.8, 86.5
			C: 3,603	(6:11)	
	PI: 6m	52	V: 6,532	31.6%	3.5, 51.9
			C: 6,573	(79:116)	
	PI: 12m	52	V: 3,489	46.5%	-12.3, 75.8
			C: 3,508	(16:30)	
Gardasil	PI: 6m	58	V: 6,688	-31.4%	-132.1, 24.7
			C: 6,734	(43:33)	
	PI: 12m	58	V: 3,563	-1.1%	-372.0, 78.4
			C: 3,601	(6:6)	
	PI: 6m	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	V: 6,773	9.0%	-5.1, 21.2
			C: 6,804	(505:554)	
	PI: 12m	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	V: 3,611	27.1	0.5, 46.8
			C: 3,632	(100:137)	
	PI: 6m	31, 33, 45, 52, 58	-	25%	9, 38
	CIN1+ or AIS		-	19%	
	PI: 6m	31 or 45	V: 1,036	45%	18.3, 63.4
			C: 1,029	(41:73)	
	CIN1+ or AIS	31 or 45	V: 4,616	45%	6, 68
			C: 4,675	(23:42)	
	CIN2+ or AIS	31 or 45	V: 4,616	62%	10, 85
			C: 4,675	(8:21)	
Gardasil	PI: 6m	31, 33, 45, 52, 58	V: 1,036	27.8%	6.9, 442.2
			C: 1,029	(109:148)	
	CIN1+ or AIS	31, 33, 45, 52, 58	V: 4,616	33%	8, 52
			C: 4,675	(66:99)	
	CIN2+ or AIS	31, 33, 45, 52, 58	V: 4,616	43%	7, 66
			C: 4,675	(27:48)	
	CIN1+ or AIS	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	V: 4,616	27%	8, 42
			C: 4,675	(135:185)	
	CIN2+ or AIS	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	V: 4,616	38%	6, 60
			C: 4,675	(38:62)	

*: 97.9% Confidence intervals reported for Paavonen, et al (33), 95% CI reported for Brown (47)
V: group. C: control group. PI: persistent infection. CIN1+: cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or more severe.
CIN2+: cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more severe. AIS: adenocarcinoma in situ

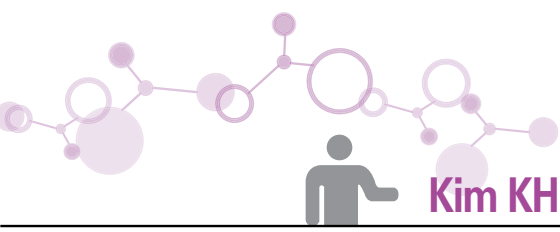


Table 4. Global policy recommendations for human papillomavirus vaccine

Country	Female Primary cohort	Catch-up cohorts Age (yr)	Recommended	Male Primary cohort	Funding Public-/Private-sector
Algeria	12~13		9~11, 14~26	9~15	No
Argentina	11~15	17~26	9~10, 16		Private
Australia	12~13	14~26			Public
Austria	9~15	16~26		9~15	No
Belgium	10~13	14~15	16~26		Public & Private
Bermuda	11~12		9~10, 13~26		Private
Canada	9~26				Public for 12~14
Cyprus	9~15	16~26		9~15	No
Czech Rep.	9~18				Private
Denmark	12	13~15			Public
France	14	15~23			Public & Private
Germany	12~17	18~26			Private
Greece	12~15		16~26		Public for 12~15
Greenland	11~15			11~15	No
Hong Kong			9~26		No
Israel	9~26				Public
Italy	12	15, 18, 25			No
Lichtenstein	9~26				Public
Luxemburg	11~12	13~18			No
New Zealand			9~26	9~15	No
Norway	11~12	13~16			No
Poland			9~26		No
Slovakia	12				Public
Spain	11~14				Public
Sweden	13~17				Private
Switzerland	11~14	15~19	20~26		No
The Netherlands	9~26			9~15	Private
UK	12~13	14~18			Public
USA	11~12	9~10, 13~18	19~26		Public & Private

Abbreviations: P; primary cohort

응은 양 군에서 모두 없었다(41). 백신군에서 주사 부위 통증이 93.4%, 부종 34.3%, 발적 35.6%로 전체적인 국소 이상 반응은 94.0%이었고 백신군이 위약군에 비해 국소 이상 반응이 더 많았다. 전신 이상 반응은 백신군에서 피로감 58.0%, 위장관계 증상 33.5%, 두통 62.3%, 가려움 24.5%, 발진 11.3% 및 체온 상승이 16.6%이었고 모든 전신 이상 반응은 86.3%에서 발생하여 위약군과 비교해 의미있는 차이가 없었다. 2004년도의 다기관, 이중맹검 무작위배정 위약대조 연구의 추적 연구로 2가 백신을 3회 모두 접종받은 393명과 위약을 투여받은 383명을 대상으로 다시 4.5년간 추적, 이상 반응 발생을 관찰하였다. 백신군의 14%에 비해

위약군에서 22%로 위약군에서 더 많은 여성이 이상 반응을 보고하였고 새로운 만성 질환의 시작도 백신군 3%에 비해 위약군 5%에서 더 많이 보고되었다. 중증 이상 반응은 두 군에서 모두 보고되었으나 어떤 것도 백신 관련 혹은 백신 관련 가능으로 판단되지 않았다. 사망한 사람은 없었다.

HPV 백신의 접종대상과 방법

1. 접종대상 결정의 근거

백신 접종대상 연령의 결정에서 세계보건기구와 HPV 백신을 기본 예방접종으로 채택한 여러 국가에서는 첫째, 성

매개 감염인 HPV 감염은 성적 데뷔 후 획득되기 때문에 성 접촉을 통해 HPV에 노출되기 전 백신을 투여해야 하며, 둘째, 비용 효과 면에서 12~15세에 접종시 효과가 크고, 셋째, 10대에 감염시 HPV에 의한 자궁경부 감염의 진행이나 편평상피 내 병소가 더 많이 발생하므로 백신의 기본 접종 연령을 9~18세로 정하고 있다(2).

성적으로 활발하여 이미 HPV에 노출되었을 가능성이 있는 여성도 백신 접종은 받을 수 있고 예방접종으로 이익을 얻을 수 있지만 어느 정도나 이익이 될 지 정확한 평가는 어렵다. 또한 현재 HPV 백신 접종 전 파파니콜로 바른표본, HPV DNA 혹은 HPV 항체에 대한 선별 검사는 어떤 연령에서도 추천되지 않는다(3~5, 49).

HPV 감염은 성매개 감염이므로 여성 뿐 아니라 남성에서 감염을 예방하면 여성에게 감염 전파를 예방할 수 있는 이점이 있다. 또한 4가 HPV 백신의 경우 생식기 사마귀의 주요 원인인 HPV6과 11형이 포함되어 있어 남성에서 접종시 이를 예방할 수 있다. 그러나 현재까지 백신 접종 대상에 관해 남성에서 4가 HPV 백신의 효능 자료는 없고 9~15세 소년에서 면역원성과 안전성 자료만 있다. 이에 근거하여 HPV 백신은 미국 등의 국가들에서는 남성에게 사용이 허가되지 않았지만(3~5) 우리나라를 포함하여 유럽 국가들, 호주, 뉴질랜드, 필리핀 등에서는 남성에게 접종이 허가되었다(50~52).

2. 외국의 현황

세계보건기구는 2006년 HPV 백신 접종을 도입하려는 국가를 위해 가이드라인을 제시하였고 기본 접종 연령을 9~13세, 따라잡기 접종 연령을 14~26세로 권고하였다(2). Table 4에는 2007년 12월까지 HPV 백신을 기본 예방접종으로 채택한 여러 국가에서 추천하는 백신의 기본 접종 및 따라잡기 접종 대상이 요약되어 있다(3, 4, 50~52).

미국에서는 4가 HPV 백신을 11~12세 여성에게 기본 예방접종으로 3회 접종하도록 권장하며 9~10세와 13~18세 연령에게 따라잡기 접종을, HPV 백신을 접종받지 않았거나 완전히 접종받지 않은 19~26세 여성에게 예방접종을 권장한다(3, 4). 캐나다에서는 9~26세 여성에게 예방접종으

로 권장하며 호주에서는 2007년부터 12~13세 여성들에게 국가에서 무료 예방접종을 실시하고 향후 2년간 학교에서 13~18세 여성들에게 따라잡기 접종을 실시하며 18~26세 여성들은 무료로 지역 병원에서 접종받을 수 있다. 유럽의 독일, 이태리, 프랑스 등을 비롯한 많은 국가에서 국가에 따라 다르지만 9~17세 연령의 여성에게 기본 접종을 권고하고 있다(51, 52).

알제리, 사이프러스, 뉴질랜드, 오스트리아 및 네덜랜드는 9~15세의 남성에게, 그린랜드는 11~15세 남성에게도 4가 HPV 백신을 기본 접종으로 권고하고 있다. 영국에서는 2008년 9월부터 국가에서 12~13세 여성에게 기본접종을, 18세까지의 모든 여성에게 따라잡기 접종을 실시하기로 결정하였다(52).

3. 대한소아과학회에서 추천하는 HPV 백신의 접종대상 및 방법

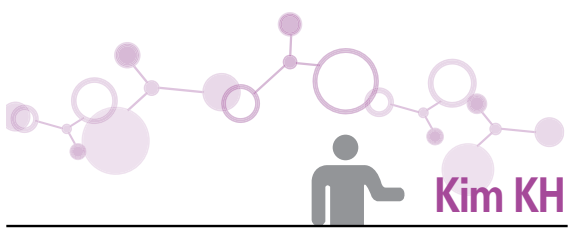
4가 HPV 백신은 국내에서 첫째, HPV 6, 11, 16 및 18형에 의한 자궁경부암과 생식기 사마귀의 예방, 둘째, HPV 6, 11, 16, 18형에 의한 AIS, CIN 2기 및 3기, VIN 2기 및 3기, VaIN 2기 및 3기, 및 CIN 1기 등과 같은 전암성 병변 또는 이형성 병변의 예방을 위한 효능과 효과가 인정되어 사용이 승인되어 있다. 접종은 9~26세 여성과 9~15세 남성에게 허가되어 있으며 이들 적응증은 16~26세 여성에서의 유효성과 안전성 및 9~15세의 소아 및 청소년에서의 면역원성과 안전성 자료를 근거로 설정되었다.

대한소아과학회 감염위원회는 국내에서 인가된 4가 HPV 백신의 사용 가이드라인을 소아과 의사들에게 제공하고 있다(6). 대한소아과학회 감염위원회의 4가 HPV 백신 접종의 가이드라인은 다음과 같다.

4가 HPV 백신은 보호자에게 질병의 위험과 백신 접종으로 얻을 수 있는 이점과 비용 등을 충분히 설명한 후에 접종을 결정하도록 한다. 백신을 접종하기로 한 경우에는 다음의 방법에 따라 실시한다.

(1) 접종 대상

4가 HPV 백신은 11~12세 여성에게 3회 접종하도록 한다. 예방접종은 9세부터 시작할 수 있다. 13~18세의 여성



중 4가 HPV 백신을 접종받지 않았거나 완전히 접종받지 않은 경우 예방접종을 받을 수 있다.

(2) 용량과 투여 방법

백신은 투여 전 잘 흔들어야 한다. 백신은 0.5mL 용량을 3회 근육 주사한다. 삼각근(deltoid muscle)이 선호된다.

1차 접종 2개월 후에 2차, 1차 접종 후 6개월 후에 3차 접종을 한다. 백신은 1회 용량 바이알이나 프리필드시린지로 사용이 가능하다.

(3) 최소 접종 간격

1차와 2차 접종의 최소 간격은 4주, 2차와 3차 접종의 최소 간격은 12주이다.

(4) 다른 백신과의 동시 접종

4가 HPV 백신과 B형 간염 백신을 3회 모두 동시 접종 후 항체가 각각 다른 방문 일에 접종시 항체가보다 열등하지 않았다.

B형 간염 외의 다른 백신과 4가 HPV 백신을 함께 접종한 자료는 없지만 4가 HPV 백신은 생백신이 아니므로 기본 예방접종 수칙을 따른다.

(5) 접종받은 여자에서 자궁경부암의 선별 검사

HPV 백신을 접종받은 여성도 정기적인 자궁경부암 선별 검사는 필요하다. 백신에 포함된 HPV형들은 자궁경부암의 약 70%의 원인이며 접종받았더라도 4가 백신이 방어하지 못하는 암 유발 HPV형에 다시 감염될 수 있기 때문이다.

(6) 면역저하자

4가 HPV 백신은 사백신이므로 질병이나 투약으로 면역 저하된 여성에게 투여될 수 있다. 그러나 면역 반응이나 백신의 효능은 면역학적으로 정상인 사람보다 낮을 수 있다.

(7) 임신중 예방접종

4가 HPV 백신은 임신중 사용이 권장되지 않는다. 그러나 임신중 접종받았다 하더라도 어떠한 조치도 필요 없다.

(8) 주의 및 금기사항

4가 HPV 백신은 경한 급성 질환 중 설사나 상기도 감염을 가진 사람에게 투여할 수 있다. 중등증 혹은 중증의 급성 감염을 가진 사람에게는 호전될 때까지 예방접종을 연기한다. 4가 HPV 백신 접종은 효모(yeast)나 백신성분에 대한 즉각적 과민 반응 병력이 있는 사람에게 금기이다. 예방접

종 후 혈관미주신경(vasovagal) 혹은 혈관억제(vasodepressor) 반응과 같은 실신이 일어날 수 있으며 청소년과 젊은 성인에서 흔하다.

(9) 보 관

백신은 2~8℃에 보관하고 얼리지 말아야 한다.

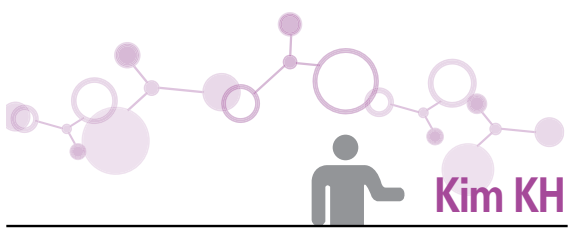
향후 전망

외국의 연구가 많이 보고되고 있지만 국내에서도 HPV 백신의 사용과 함께 이와 관련된 연구가 지속적으로 필요하다. 예방접종의 효과와 안전성에 대한 지속적인 감시 뿐 아니라 방어 기간, HPV 관련 질환이나 바이러스 형의 감시, 동시 접종, 남성에서 효능, 백신 보급과 수행을 위한 적절한 전략 등에 대해 연구해 나가야 한다.

참고문헌

1. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. J Clin Invest 2006; 116: 1167-1173.
2. Pollack AE, Balkin M, Edouard L, Cutts F, Broutet N. WHO/UNFPA Working Group on Sexual and Reproductive Health and HPV Vaccines. Ensuring access to HPV vaccines through integrated services: a reproductive health perspective. Bull World Health Organ 2007; 85: 57-63.
3. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56(RR-2): 1-24.
4. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommended immunization schedules for children and adolescents—United States, 2007. Pediatrics 2007; 119: 207-208.
5. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, Goldie SJ, Harper DM, Kinney W, Moscicki AB, Noller KL, Wheeler CM, Ades T, Andrews KS, Doroshenko MK, Kahn KG, Schmidt C, Shafey O, Smith RA, Partridge EE; Gynecologic Cancer Advisory Group, Garcia F. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin 2007; 57: 7-28.
6. Kim KH, Kim JH, Park SE, Shin SH, Oh SH, Lee HJ, Jo DS, Choi EH, Hur JK, Hong YJ, The Committee on Infectious Diseases, The Korean Pediatric Society. Human Papillomavirus Vaccine. Korean J Pediatr 2007; 50: 811-819.

7. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-428.
8. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, Darragh TM, Brescia R, Kanowitz S, Miller SB, Stone J, Hanson E, Palefsky J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998; 132: 277-284.
9. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, Basu J, Tachezy R, Lewis R, Romney S. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1365-1371.
10. Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 14-19.
11. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur HH. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
12. Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of Infectious Disease*. 6th ed. Elsevier Inc., 2005: 1841-1855.
13. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527.
14. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24(S3): 26-34.
15. Duensing S, Munger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer* 2004; 109: 157-162.
16. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24: S16-S22.
17. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, Galloway DA. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 1911-1919.
18. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218-226.
19. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, Wood TR, Kenney DL, Feng Q, Kiviat NB. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 502-508.
20. Watts DH, Koutsky LA, Holmes KK, Goldman D, Kuypers J, Kiviat NB, Galloway DA. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 365-373.
21. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24: S42-51.
22. Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 20-28.
23. Ministry of Health and Welfare. 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry (Published in 2003).
24. Korea National Statistical Office. Annual Report on the Cause of Death Statistics (published in 2005).
25. Shin HR, Lee DH, Herrero R, Smith JS, Vaccarella S, Hong SH, Jung KY, Kim HH, Park UD, Cha HS, Park S, Touze A, Muñoz N, Snijders PJ, Meijer CJ, Coursaget P, Franceschi S. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. *Int J Cancer* 2003; 103: 413-421.
26. Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, Kong HJ, Rha SH, Jung SI, Kim JI, Jung KY, van Doorn LJ, Quint W. Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis* 2004; 190: 468-476.
27. Shin HR, Seoh K, Song KJ, Park EC, Choi GS, Lee HY, Oh JK, Kim BK, Kim JY. A report of investigation of disease burden associated with human papillomavirus infection in Korea. Korean Center for Disease Control and Prevention (published in 2007).
28. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24: S106-113.
29. Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *J Adolesc Health* 2005; 37 (S6): S10-16.
30. Noad R, Roy P. Virus-like particles as immunogens. *Trends Microbiol* 2003; 11: 438-444.
31. Kim YT. Prophylactic vaccine for cervical carcinoma. *J Korean Med Assoc* 2007; 50: 151-158.
32. Ahn WS. Recent concepts for human papillomavirus vaccine. *J Korean Med Assoc* 2007; 50: 778-784.
33. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, Kitchener HC, Castellsague X, de Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamrarn U, Limson GA, Dionne M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen MO, Dubin G; HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-2170.
34. Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-1868.
35. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-1943.



36. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, Olsson SE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, Krogh G, Lehtinen M, Malm C, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Bryan J, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. 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: 1459-1466.
37. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931-4939.
38. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G; HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-1255.
39. Opalka D, Lachman CE, MacMullen SA, Jansen KU, Smith JF, Chirmule N, Esser MT. 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: 108-115.
40. Dias D, Van Doren J, Schlottmann S, Kelly S, Puchalski D, Ruiz W, Boerckel P, Kessler J, Antonello JM, Green T, Brown M, Smith J, Chirmule N, Barr E, Jansen KU, Esser MT. Optimization and validation of a multiplexed luminex assay to quantify antibodies to neutralizing epitopes on human papillomaviruses 6, 11, 16, and 18. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 959-969.
41. 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.
42. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, Puchalski D, Giacoletti KE, Sings HL, Lukac S, Alvarez FB, Barr E. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 201-209.
43. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, Castellsagué X, Rusche SA, Lukac S, Bryan JT, Cavanaugh PF Jr, Reisinger KS; Protocol 016 Study Group. 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: 2135-2145.
44. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Brown DR, Ferenczy A, Harper DM, Koutsky LA, Kurman RJ, Lehtinen M, Malm C, Olsson SE, Ronnett BM, Skjeldestad FE, Steinwall M, Stoler MH, Wheeler CM, Taddeo FJ, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Marchese R, Esser MT, Bryan J, Jansen KU, Sings HL, Tamms GM, Saah AJ, Barr E. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006; 24: 5571-5583.
45. Kang S, Kim KH, Kim YT, Kim YT, Kim JH, Song YS, Shin SH, Ryu HS, Han JW, Kang JH, Park SY. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. *Int J Gynecol Cancer* 2007.
46. Munoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24(S3): 1-10.
47. Brown D, for the FUTURE Study Group. HPV Type 6/11/16/18 Vaccine: First analysis of cross-protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. ICAAC Chicago. September 2007.
48. 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>.
49. Preparing for the introduction of HPV vaccines, Policy and programme guidance for countries. <http://www.fda.gov/cber/products/hpvmer060806.htm>
50. Soldan K, Dillner J. Comparable strategies needed to evaluate human papillomavirus vaccine efficiency across Europe. *Euro Surveill* 2006; 11: E061123.3.
51. Kudjawu Y, Lévy-Bruhl D, Celentano LP, O'Flanagan D, Salmaso S, Lopalco P, Mullins N, Bacci S; VENICE working group. The current status of HPV and rotavirus vaccines in national immunisation schedules in the EU—preliminary results of a VENICE survey. *Euro Surveill* 2007; 12: E070426.1.
52. Howell-Jones R. Human papillomavirus vaccination: the United Kingdom's recommendation and update on European licensure and efficacy data. *Euro Surveill* 2007; 12: E071115.4.



Peer Reviewer Commentary

강 진 한 (가톨릭의대 소아과)

인유두종 바이러스 백신에 관한 최신 지견을 종합한 본 논문은 최근 대표적 새로운 백신인 인유두종 바이러스 감염 예방 백신(자궁경부암 예방 백신)에 관한 개발의 역학적 배경, 인유두종 바이러스의 미생물학적 특성과 이 바이러스 감염에 의한 인체내 면역학적 특이성 및 임상적 특성을 통한 백신 접종의 필요성을 단계적으로 잘 기술하였다. 과거 전염성 감염 질환을 대상으로 개발된 백신과 달리 인유두종 바이러스 백신은 최종적으로 자궁경부암의 예방 효과를 목적으로 개발된 특성에 따라 이 백신의 접종 대상 및 연령에 관한 견해에 있어 소아청소년과와 산부인과가 다를 수 있는데 이런 측면을 현재까지 실시된 역학 연구, 면역원성 연구 및 임상 연구 결과를 통해 소아청소년과와 산부인과가 각자의 역할을 잘 이해하여 접종 대상 및 연령에 혼선이 없도록 정리하였다. 다소 아쉬움 점은 향후 전망에 있어 남자에 대한 인유두종 바이러스 백신의 접종과 26세 이상 연령의 중년 가임여성에 대한 이 백신의 접종에 관해 초점이 되는 문제점과 진행중인 임상 연구 소개를 통한 새로운 접종 적응증에 관한 내용을 다소 적게 다루었다고 생각하며, 실제 접종률에 영향을 줄 수 있는 경제적 효율성에 관련된 내용이 있었으면 하는 바램이다.

박 수 은 (부산의대 소아과)

본 논문은 최근에 새로 개발된 생식기 인유두종 바이러스 백신의 개발 배경, 임상 연구 결과를 토대로 백신의 효능과 안전성 등에 대한 자료를 소개하고 있다. 생식기 인유두종 바이러스 백신은 자궁경부암을 예방할 수 있는 백신으로 B형 간염 백신과 같이 자궁 경부암의 유병률을 감소시킬 수 있는 백신으로 기대를 모으고 있다. 몇몇 국가에서는 국가 기본 접종에 포함되어 건강한 청소년을 대상으로 접종되고 있지만, 우리나라에서는 현재까지 기본 접종에는 포함되어 있지 않다. 본 논문에서는 대한소아과학회에서 추천하는 접종 대상 및 방법과接种의 금기사항 등에 대해서 자세히 알려주고 있어 향후 인유두종 바이러스 백신을 접종하고자 하는 의사들에게 좋은 지침이 되리라고 생각된다.