

인유두종 바이러스 백신

강 진 한

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

인유두종 바이러스 감염의 특성

인유두종 바이러스(human papillomavirus)는 papillomaviridae에 속하는 8000 base 이중 나선형 DNA 바이러스로 조기 항원(early antigen; E1-7)과 후기 항원(late antigen; L1, 2)이 병인에 관여한다. 특히, E6, E7 조기 항원은 영구생존(immortalization)을 통해 세포증식과 악성 변형을 유발하여 암 발생에 관여하고, L1 후기 항원은 병원성 주항원의 역할이 있다¹⁾.

인유두종 바이러스 감염에 따른 인체 내 방어면역 반응에 관한 자료는 미흡하나 인유두종 바이러스의 인체 내 감염 후 T 림프구의 효율성 기능이 발현되어 방어면역이 구축되고²⁾, 또한 인유두종 바이러스의 표면항원인 L1, L2 항원이 체액면역반응에 관여하는 것으로 알려져 있다³⁾. 이와 같은 인체 내 체액면역과 세포매개면역이 모두 인유두종 바이러스 감염 후에 발현되어 개체적으로 지속 감염, 국소 감염, 자연 제거 등이 결정되는 것으로 추정되며, 일반적으로 인유두종 바이러스 감염은 감염 12~30개월 이후에 자연적으로 소실되는 특성이 있다. 한편, 인유두종 바이러스 감염은 전신 감염의 양상을 보이지 않으며 국소 감염에 의한 세포증식을 야기하는 데 국소 점막 면역 기능에 따라 개별적 임상 양상이 다른 것으로 보인다. 그리고 인유두종 바이러스는 인체 내 세포매개면역 상태에 따라 감염 후 경과가 달라지는 것으로 추정되며 이런 증거는 세포매개면역에 결손이 있는 환자에서 인유두종 바이러스 감염이 자주 발생되고 더욱 심하기 때문이다. 즉, Th1형 cytokines에 의해 인유두종 바이러스 감염이 방어되는 것으로 많은 연구결과에서 보고된 바 있고^{4~6)}, 면역결핍 바이러스 감염 환자에서 더 많은 cervical neoplasia를 보이고 생식기

IgA도 감소된 사실들은 인유두종 바이러스 감염 방어면역 기전에 세포매개 면역이 중요한 역할이 있음을 증명하는 것이다^{7, 8)}. 이와 같은 인유두종 바이러스 감염과 관련된 방어면역 기전에 따라 인유두종 바이러스 백신은 접종 후 체액면역 뿐만 아니라 세포매개면역도 향진 시켜야 효과를 기대할 수 있을 것이다.

인유두종 바이러스는 유전 항원형 분류에 따라 현재까지 118 감염형이 밝혀져 있고, 임상적으로는 지속 감염 후에 암을 유발하는 고위험 감염형과 암을 발생하지 않는 저위험 감염형으로 분류할 수 있다. 암을 유발하는 고위험 감염형은 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51 등이 대표적이고 지역과 종족에 따라 차이가 있으나 이중 16, 18형에 의해 70% 정도에서 자궁경부암이 발생될 수 있다^{9, 10)}. 정상 여성에서 인유두종 바이러스 감염에 노출될 경우 약 30%에서 지속 감염이 있고 고위험 감염형 및 인유두종 바이러스의 높은 부하 상태에서 지속 감염율이 높아 암으로의 전환 위험성 또한 높을 수 있다. 그리고 조기 감염 여성에서 자궁경부암 발생이 더 높다. 한편, 인유두종 바이러스 고위험 감염형에 의해 자궁경부암 외에도 구강암, 외부 생식기에 발생되는 암, 홍문암 등의 점막암이 발생될 수 있다.

소아에서 인유두종 바이러스 감염은 흔한 질환이 아니지만 드물게 산모로부터 수직감염에 의한 respiratory papillomatosis가 발생될 수 있고, 청소년에서 무분별한 성 접촉에 의해 생식기 사마귀와 같은 국소감염이 발생될 수 있다. 특히, 조기 청소년 연령의 여아는 불완전한 자궁 점액 생성, 미성숙한 자궁점막 상피 및 점막 국소 면역 결함 등과 같은 취약점으로 인하여 성 접촉 후 쉽게 상처를 받고 인유두종 감염 노출 후 감염 위험이 높은 특성이 있어, 무분별한 성적 접촉에 의한 사춘기 연령의 소아들에서 인유두종 바이러스 감염은 많은 문제점

으로 대두되고 있다¹¹⁾.

인유두종 바이러스 감염의 역학

인유두종 바이러스는 많은 동물 실험연구를 통하여 자궁경부암의 원인 병원체임이 확인되었고, 생식기 사마귀의 주된 원인 바이러스임이 확인되었다^{11, 12)}. 자궁경부암의 경우 전 세계적으로 연간 50만명의 새로운 환자가 발병되고 있으며 25만명 정도가 이 질환으로 사망하고 있다. 특히, 인유두종 바이러스 감염에 의한 자궁경부암의 발생은 조기 검진이 이루어지지 않는 저개발국가에서 발생빈도가 매우 높다. 자궁경부암 발생에 가장 중요한 인유두종 바이러스 감염형은 16, 18형으로 이들에 의한 자궁경부암 발생이 지역과 종족에 따라 차이는 있으나 80% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다. 국내의 경우 90년대 중반에 발표된 연구에서 자궁경부 상피이형증과 침윤성 자궁경부암 조직에서 HPV 16형이 약 60% 정도, HPV 18형은 12% 정도가 발견되어 외국과 역학적 유사성을 보였다^{13, 14)}. 그러나 최근 국립보건연구원의 정상 생활을 하고 있는 여성과 유흥업소와 같은 특수업태에 종사하는 여성의 인유두종 바이러스 감염 역학연구에서 HPV 16(16.9%), HPV 35(6.7%), HPV 58(6.1%), HPV 39(5.5%), HPV-51(4.9%), HPV 52(4.9%), HPV 18(4.2%), HPV 68(4.2%), HPV 59(3.6%) 순의 빈도를 보여 과거와는 다른 양상을 보였다¹⁵⁾. 생식기 사마귀 환자의 경우에는 HPV 6, 11형이 약 90%에서 검출되어 이 두 감염형이 가장 중요한 원인임이 알려져 있다. 국내 연구에서 저위험 감염형의 빈도는 HPV 40(9.1%), HPV 34(4.2%), HPV 42(4.2%), HPV 11(3.1%) 순의 보고가 있었고, 항문 침규 콘딜로마의 경우에는 HPV 6, 11형 감염이 가장 높다는 보고가 있다¹⁶⁾.

인유두종 바이러스 감염은 청소년에서 25세 이하 사이 연령의 젊은이들에서 가장 많이 발생되는데 여성에서의 인유두종 바이러스 감염은 성적 접촉이 많은 연령에 증가하였다가 접촉이 적어진 상태에는 낮아지는 역학적 특성이 있다. 특히, 조기 청소년 여아들에서 무분별한 성 접촉에 의한 감염률이 높고, 이런 환자들에서 호흡기에 재발성 papil-

omatodsis가 동반될 수 있어 이 연령에서 인유두종 바이러스 감염의 예방은 매우 중요하다¹¹⁾.

인유두종 바이러스 백신의 개발 및 현황

인유두종 바이러스 백신의 개발은 다른 백신의 개발과 같이 안전하고, 향상된 면역원성에 의해 추가접종이 필요치 않으며, 상온에서의 보관이 용이하고, 가격도 저렴하여 저개발국가에서도 기본접종으로 활용될 수 있는 것이 최종 목표가 될 것이다. 이런 관점으로 약 20년 전부터 인유두종 바이러스 백신의 개발은 이루어지고 있다¹¹⁾. 인유두종 바이러스 백신은 궁극적으로 예방 백신과 치료 백신으로 분류하여 개발되고 있다. 예방백신의 경우에는 인유두종 바이러스에 의한 일차 감염을 차단하여 인유두종 바이러스 감염을 초기에 예방하는 것에 목적을 두었고, 치료 백신은 기존의 인유두종 바이러스 감염 환자에서 암의 전병소를 없애거나 자궁경부암이 있는 경우에는 암의 병소를 감소시키는 것에 역점을 두었다.

인유두종 바이러스 백신의 작용기전은 접종 후 중화항체를 증강시키고 특히 세포매개면역을 증진시키는 것으로서 인유두종 바이러스 E6, E7 항원에 의해 면역원성을 유도하는 것에 중점을 두어 암 예방과 치료에 최선의 효과를 기대하여 개발되고 있는 것과, 유전자 재조합에 의한 virus like particles (VLPs)을 통하여 인유두종 바이러스 감염의 예방에 중점을 두어 백신의 개발이 이루어 졌다. 특히, 예방 백신은 recombinant viral capsid인 VLPs를 응용한 것으로 실제 VLPs는 인유두종 바이러스의 virion과 형태적으로 유사하고 인체에서 인유두종 바이러스에 대한 중화항체 생성을 유발하나 VLPs는 인유두종 바이러스의 DNA를 지니고 있지 않아 인체에서 증식할 수 없어 병을 일으키지는 않는다. 접종 후 면역원성에 대한 기전은 확실히 밝혀지지 않았으나 백신 내 포함되어 있는 인유두종 바이러스 감염형에 특이 IgG 항체가 자연 감염 때보다 40배 이상 높게 증가하고, IgA 항체도 증가하여 인유두종 바이러스 감염 부위 점막에 전달되어 예방 효과가 있으며, 세포매개면역 또한 유발될 수 있는 것으로 추정하고 있다^{17~19)}. 실제 인유두종 바이러스

11, 16, 18형에 대한 단독 백신 연구에서 18~25세 연령 여자에게 0, 2, 6개월 스케줄로 접종하여 접종 양에 따른 면역원성을 확인하였고¹¹⁾, 최초 접종 12개월 후에 추가접종한 결과 항체가가 더욱 상승하였으며 30개월 이후부터 항체가가 서서히 감소하는 것을 확인하였다. 또한 경부 조직 검사를 통한 지속적 인유두종 바이러스 감염 여부를 확인한 연구에서는 지속 감염이 예방됨을 확인하여 91.2% 이상의 효율성을 보고하였고, 4년간의 추적 연구에서도 지속 감염 예방 효과가 있음을 확인하였다²⁰⁾. 인유두종 바이러스 16, 18형 연구에서도 동일한 연구 결과가 보고되었으며 더불어 조직학적 병변이 있는 상황에서도 항체 형성이 이루어짐을 확인하였고 동시에 31, 45, 52형에 대한 교차면역이 형성됨을 확인하였다²¹⁾. 그리고 이들 연구에서 접종 후 이상반응은 매우 경미하였고 주사부위 통증을 일부에서 호소하였다. 최근 인유두종 바이러스 6, 11, 16, 18형 백신 연구²²⁾에서 36개월까지 항체가가 높게 유지됨을 확인하였으며, 16, 18형 감염이 감소되고 자궁경부 상피이형증도 감소되는 것을 확인하였다²³⁾.

인유두종 바이러스 백신의 활용

인유두종 바이러스 감염에 의한 자궁경부암 발생에 대한 예방은 궁극적으로 인유두종 바이러스 감염을 조기에 차단하는 것이다²⁴⁾. 이런 인유두종 바이러스 감염을 예방하기 위한 방법으로 조기 성교육, 자궁경부 상피이형증 상태의 조기 발견, 인유두종 바이러스 감염형 파악, 국소 감염의 조기 치료, 콘돔 사용 등의 비특이적 조치와, 인유두종 바이러스 백신 접종을 실시하여 인유두종 바이러스 감염을 근본적으로 차단하는 특이적 조치로 분류할 수 있다. 비특이적 조치에서 성적 행동에 관한 사항은 남자의 특징적 성행동에 의한 인유두종 바이러스 감염의 위험도를 낮추는 것인데 결과적으로 효과적인 방법이 아닌 것으로 판정되었고, 조기 자궁경부암 진단과 국소 감염 치료로는 자궁경부암의 조절은 가능하나 완전 차단은 불가능하고 비용이 많이 드는 문제점이 있어 예방접종을 통한 인유두종 바이러스 감염 예방이 가장 효율적 방법으로 제

시되고 있다. 그리고 인유두종 바이러스 감염은 가장 중요한 성매개 질환의 하나로 청소년 및 젊은 가임 연령의 30~50%에서 경험을 하는 것으로 알려져 있어^{24, 25)} 인유두종 바이러스 백신은 조기 청소년 및 후기 청소년 연령 소아에게 접종이 추천되어야 할 것이다.

진행되어진 임상 연구 결과를 분석해 볼 때에 12세 여자부터 접종을 실시하거나 아니면 이보다 더 낮은 연령에서 실시할 경우 백신의 예방효과를 기대할 수 있어 최초 접종시기를 조기 청소년 연령에서 하는 것이 고려되고 있다. 그러나 문제점은 접종 후 생성된 방어면역이 약화되면 효과를 기대하기 어려운 것과, 종교적 반대가 있을 수 있다. 그렇지만 인유두종 바이러스 백신을 후기 청소년 연령의 여아에게는 반드시 접종을 실시하여야 할 것이다. 또한 군집면역을 유도하기 위하여 남자에게도 접종을 실시하는 것이 고려되어야 할 것이다. 그러나 이와 관련하여 부모들의 이해도와 태도가 문제가 될 수 있고, 여자에서와 같은 면역원성이 있는 지에 대한 연구가 없는 문제점이 있다. 세계보건기구에서도 2002년부터 인유두종 바이러스 백신의 효율성, 안전성, 경제성에 관한 측면을 검토하기 시작하였고, 최근에는 인유두종 바이러스 백신의 가교 임상연구에서 접종 연령을 9세 부터 실시하는 것과, 남자에게도 접종이 이루어 질 수 있는가에 대한 검토 및 인유두종 바이러스 백신의 방어면역 기간에 따른 추가접종의 여부도 평가하고 있다²⁴⁾. 이런 내용을 통해 최근에는 인유두종 바이러스 백신 접종 전략은 백신接种의 순응도를 고려하여 중학교 입학 전 접종이 가장 효율적이란 주장이 대두되고 있고, 남녀 모두에게 접종하여 군집면역을 높이고 기본접종으로 도입하여 활용되어야 한다는 방향으로 전개되고 있다. 그러나 인유두종 바이러스 백신의 접종 전략이 성공적으로 이루기 위하여 여는 접종 제공자들에게 인유두종 바이러스 감염에 의한 암 발생에 대한 특성, 인유두종 바이러스 백신의 예방효과 및 안전성을 중점적으로 홍보와 교육을 실시하고, 동시에 이런 전략이 가임 여성의 건강과 자궁경부암 예방에 기초한 것이므로 모든 가임 여성에게 추적접종이 이루어 져야 할 것이고, 이런 활용 전략을 실행할 경우 인유두종 바

이러스 백신의 예방효과가 극대화 될 수 있다^{26, 27)}. 그리고 기본접종으로의 활용은 더 많은 시판 후 임상 연구에 기초하여 방어효과의 기간 및 실제 자궁경부암 발생의 저하 등에 관한 자료가 수집되어 평가된 후에 결정될 수 있을 것이다.

인유두종 바이러스 백신의 향후 문제점

현재까지 진행된 연구에도 불구하고 자궁경부암 발생과 연관된 임상적 결과의 부재, 항체가의 지속 기간에 따른 추가접종 여부와 시기에 대한 문제, 접종 받은 여자의 자궁경부암 조기 진단의 지속 실시 여부와 방법 등에 관한 문제는 향후 지속적으로 제기될 것이다. 이외에도 백신 접종 권장에 관한 접종 제공자들의 능동적 태도, 청소년과 부모들의 접종에 관한 이해와 관심,接种의 공중보건학적 전략 및 대책 등에 관한 문제도 해결할 사항들이다. 그리고 실제 자궁경부암 외에도 다른 부위에 발생하는 점막암에 대한 예방이 가능할 수 있는 가에 대한 문제점, 면역결핍 환자들에게도 효율성을 기대할 수 있는 가에 관한 정보 부재, 대규모 접종 후 인유두종 바이러스 고위험 감염형이 다른 감염형으로 전환될 수 있는 문제점, 지역적으로 암을 유발하는 고위험 감염형이 다른 점 등에 관한 문제점이 더욱 밝혀지고 개선되어야 할 사항들이다. 한편 소아 및 청소년에게 조기접종을 했을 경우 접종 후 획득된 항체가가 어느 기간동안 유지되고 이에 따라 추가접종이 필요할 것인지 아니면 언제 실시하여야 하는지도 중요하다.

성적 접촉이 활발한 청소년 시기부터接种의 필요성이 대두되고 있는 데 이때에 군집면역을 유도하기 위한 남녀 모두에게接种을 해야 하는지의 여부, 남자에게도接种 할 경우 외음부 사마귀의 발생률이 감소하며 더불어 인유두종 바이러스 감염 전파율도 감소할 수 있는 지에 관한 연구가 선행되어야 할 것이다²⁸⁾. 그러나 청소년들에게接种을 했을 경우 오히려 이들 청소년의 성적 활동이 예상 밖의 위험성을 보일 수 있다는 우려도 있고^{29, 30)}, 청소년들에게接种을 실시하는 것은 순응도 측면에서 매우 어려운 일로 이런 관점에서接种 연령을 낮추는 것도 고려하여야 할 것이다. 또한 미개발

국가에서 적극적接种을 위하여 백신의 가격, 운송 및 보관도 향후 이 백신이 갖고 있는 중요한 문제점이다.

참 고 문 헌

- 1) Williamson AL, Passmore JA, Rybicki EP. Strategies for the prevention of cervical cancer by human papillomavirus vaccination. *Best Practice & Research Clin Obst Gynecol* 2005; 19:531-44.
- 2) Welters MJ, de Jong A, et al. Frequent display of human papillomavirus type 16 E6-specific memory T-helper cells in the healthy population as witness of previous viral encounter. *Cancer Res* 2003;63:636-41.
- 3) Carter JJ, Koutsky LA, et al. Comparison of human papillomavirus types of 16, 18 and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000;181:1911-9.
- 4) Braun L, Durst M, Mikumo R, Gruppuso P. Differential response of nontumorigenic and tumorigenic human papillomavirus type 16-positive epithelial cells to transforming growth factor beta 1. *Cancer Res* 1990;50:7324-32.
- 5) Hagari Y, Budgeon LR, Pickel MD, Kreider JW. Association of tumor necrosis factor-alpha gene expression and apoptotic cell death with regression of Shope papillomas. *J Invest Dermatol* 1995;104:526-9.
- 6) Woodworth CD, McMullin E, Iglesias M, Plowman GD. Interleukin I alpha and tumor necrosis factor alpha stimulate autocrine amphiregulin expression and proliferation of human papillomavirus-immortalized and carcinoma-derived cervical epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:2840-4.
- 7) Mandelblatt JS, Kanetsky P, Eggert L, Gold K. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:97-106.
- 8) Marais DJ, Vardas E, Ramjee, et al. The impact of HIV type I status on HPV prevalence and HPV antibodies in serum and cervical se-

- cretions. *J Infect Dis* 2000;182:1239-42.
- 9) De Villers EM, Fauques C, Broker TR, et al. Classification of papillomviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
- 10) Finnen RL, Erickson KD, Chen XS and Garcea RL. Interactions between papillomavirus L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 2003;77:4818-26.
- 11) Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *J Adolesc Health* 2005;37:S10-16.
- 12) Bosch FX and Lorincz A, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
- 13) Park JS, Namkoong SE, Lee HY, Kim SJ, Dainel RW, Shan KV. Detection of HPV genotypes in cervical neoplasia from women using PCR. *Gynecol Oncol* 1991;41:129-34.
- 14) Park JS, Chee YH, Namkoong SE, Han SK, Kim TE, Lee HY, Kim SJ. Human papillomavirus detection in cervical carcinoma tissues and paraortic nodes by the PCR. *Gynecol Oncol* 1994;53:344-51.
- 15) 감염병발생정보(CDMR). 실험실 진단에 의한 인유두종 바이러스 감염 실태조사. 2002. June.
- 16) 김영진, 주재환, 김형록, 김동의. 항문암, 항문 침윤 콘딜로마 및 직장암과 인유두종 바이러스 감염과의 관계. 대한대장항문병학회지 1997;13: 7-14.
- 17) Schiller JT, Davies P. Delivering on promise : HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:343-7.
- 18) Rose RC, White WI, Li M, et al. HPV type II recombinant L1 capsomere induce virus neutralizing antibodies. *J Virol* 1998;72:6151-4.
- 19) Ohlschlager P, Osen W, Dell K, et al. Human papillomavirus type 16 L1 capsomere induce L1-specific cytotoxic T lymphocytes and regression in C57BL/6 mice. *J Virol* 2003;77: 4635-45.
- 20) Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
- 21) Haper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. 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; 364:1757-65.
- 22) Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus(type 6, 11, 16, 18) L2-virus like particle vaccine in young women : a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
- 23) Skjeldestad FE, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus(type 6, 11, 16, 18) L1-virus like particle vaccine(GardasilTM) reduces cervical intraepithelial neoplasia 2/3 risk. Presented at : 43rd ISDA, October 7, 2005; Abstract LB-8a.
- 24) Plummer M, Franceschi S. Strategies for HPV prevention. *Virus Research* 2002;89:285-93.
- 25) Ho GY, Bierman R, Beardsly L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423.
- 26) Raley J, Followwill K, Zimet GD, et al. Gynecologists' attitudes regarding human papillomavirus vaccination : A survey of fellows of the American college of obstetricians and gynecologists. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12:127.
- 27) Mays RM, Zimet GD. Recommending STI vaccination to parents of adolescents : attitudes of nurse practitioners. *Sex Transm Dis* 2004;31: 428.
- 28) Riedesel JM, Rosenthal SL, Zimet GD, Bestein DI, Huang B, Lan D, Kahn JA. Attitudes about human papillomavirus vaccine among family physicians. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18:391-8.
- 29) Zimet GD, Perkins SM, Sturm LA, et al. Predictors of STI vaccine acceptability among parents and their adolescent children. *J Adolesc Health* 2005;37:179-86.
- 30) Olshen E, Woods ER, Austin SB, et al. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *J Adolesc Health* 2005;37:248-51.