

자궁경부암 백신접종의 최신지견

김 병 기 | 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과

Update of human papillomavirus vaccination

Byoung-Gie Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Infection with one of 15 types of high-risk human papillomavirus (HPV) is the cause of cervical cancer. Worldwide, 70% of cervical cancer is caused by either HPV type 16 or 18. The current HPV vaccine is composed of virus-like particles (VLPs) of the L1 capsid protein as well as adjuvant. Quadrivalent HPV vaccine contains L1 VLPs from HPV types 6, 11, 16, and 18, and the bivalent vaccine contains HPV 16 and 18 L1 VLPs. HPV vaccines have demonstrated almost 100% efficacy in preventing HPV 16- or 18- associated cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse (CIN3+) in large-scale randomized studies. The HPV vaccine was confirmed to be safe by the WHO Global Advisory Committee for Vaccine Safety after reviewing information from clinical trials and post-marketing surveillance of two HPV vaccines. Local injection site reactions were the most commonly observed side effect, and these resolved spontaneously. A three-dose schedule is recommended prior to sexual contact and potential exposure to HPV, but a two-dose schedule is also recommended for adolescent girls aged 9 to 13 years. Recently, cervical cancer screening and HPV vaccination to prevent cervical cancer and HPV-related disease have become major public health issues. The effects of HPV vaccination, such as a rapid decrease in HPV prevalence, genital warts, and cervical precancerous lesions, have been observed in several countries in which HPV vaccination coverage is very high. At this point, cost-effectiveness analysis should be performed in Korea with the view to include HPV vaccination in the national immunization program to increase the coverage of HPV vaccination. In the future, we can eradicate cervical cancer through the universal HPV prophylactic vaccine and therapeutic HPV vaccine, together with cervical cancer screening.

Key Words: Uterine cervical neoplasms; Human papillomavirus; Papillomavirus vaccines

서론

자궁경부암은 2008년 전 세계적으로 매년 약 530,000명의 신환이 발생하고 275,000명이 사망하였으며 국내에서는 2011년 3,780명이 발생하고 1,100명이 사망한 주요 여성암

이다[1]. 자궁경부암의 원인은 잘 알려진 대로 인유두종바이러스(human papillomavirus, HPV)로서 현재까지 밝혀진 190종 이상에서 최소한 40여 종이 생식기 감염을 일으킨다[2]. 이중 자궁경부암 발생과 관련된 15종을 고위험군으로 분류하고 나머지를 저위험군으로 분류한다. 자궁경부에 고위험군 HPV가 감염되면 대부분 6개월 이상의 기간이 지나면 대부분 제거가 되지만 그 중 5-10% 정도는 지속 감염으로 진행하게 된다. 이러한 지속 감염은 점차 진행되어 전암 단계인 상피내종양(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)으로 이행할 수 있는데 CIN은 세 등급, 즉 CIN1, CIN2, CIN3를 거쳐 자궁경부암으로 진행하게 된다. 자궁경부암의 99% 이상이 HPV에 의하여 발생한다. HPV는 자궁경부암

Received: January 21, 2015 Accepted: February 4, 2015

Corresponding author: Byoung-Gie Kim
E-mail: bgkim@skku.edu

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이외에도 외음암, 질암, 항문암, 음경암, 구강인두암 등을 유발하기도 한다.

현재 임상에 도입되어 상용화된 자궁경부암 백신은 실제로는 HPV 감염 예방백신으로서 4가 백신(가다실)과 2가 백신(서바릭스) 두 종류가 있다. 이 글에서는 주로 이 두 종류의 HPV 예방백신에 대한 효과, 부작용 등을 알아보고자 한다.

인유두종바이러스

HPV는 Papovaviridae계에 속한 약 8,000개의 염기로 이루어진 DNA 바이러스이다. E1, E2, E4, E5, E6, E7을 포함한 early region과 L1, L2를 포함한 late region으로 구성되어 있는데 이중 고위험군 E6와 E7 단백질은 각각 p53, Rb 단백질의 기능을 억제함으로써 정상적인 통제를 벗어난 세포 증식을 유도한다. L1과 L2는 캡시드 단백질로 바이러스의 껍질을 구성한다. 이중 L1은 주(major) 캡시드 단백질로 대부분의 HPV의 껍질을 구성한다. L2는 부(minor) 캡시드 단백질로 바이러스 껍질의 일부를 구성한다. 고위험군 HPV 중에서 16형과 18형이 전세계적으로 전체 자궁경부암의 약 70%의 원인이 되며 31형, 33형, 45형 등이 가장 중요한 원인이 된다[3].

HPV 감염은 대부분 일과성이며 숙주의 면역반응으로 자연적으로 소실되지만 어느 단계이건 소실되지 않는 경우에는 CIN으로 진행할 수 있다. CIN1의 경우에는 세포 내 HPV DNA가 episomal 형태로 존재하는 경우가 많으며 이 단계에서는 바이러스의 복제와 점막세포 탈락과 함께 바이러스 확산이 정상적으로 일어난다. 그러나 HPV 감염이 지속적 감염으로 변화되면 점차 고등급병변으로 진행되었다가 자궁경부암을 유발한다.

일반적으로 HPV 감염은 특히 젊은 여성에서는 매우 흔하지만 대부분 자연 소실된다. 바이러스 감염 후 6-18개월이 지나면 감염되었던 여성의 약 70%까지에서 L1 항원구조에 대한 중화항체가 검출되는데 이러한 중화항체가 HPV가 자궁경부 기저세포 내로 침투하는 것을 예방할 수 있지만 자연

감염 후에 생성되는 항체는 대부분 역가가 매우 낮다. 따라서 같은 유형의 HPV 새로운 감염을 일관성 있게 예방하지는 못한다. 이미 HPV가 세포 내로 침입한 경우에는 세포독성 T 림프구가 바이러스의 E6, E7과 같은 단백을 인지함으로써 감염된 세포를 제거하게 된다.

인유두종바이러스 예방 백신

1. 인유두종바이러스 백신의 구성

현재 임상에 이용되고 있는 자궁경부암 예방백신은 항원으로 바이러스 유사입자(virus-like particle, VLP)와 면역반응을 증강시키기 위한 항원보강제로 구성되어 있다. Yeast나 baculovirus를 이용한 유전자 재조합 기술로 HPV L1 단백을 대량으로 생성하고 이들이 in vitro에서 자연적으로 실제 HPV 바이러스와 유사하지만 내부에 HPV DNA를 전혀 가지고 있지 않은 공과 같은 VLP구조를 형성한다. 따라서 VLP는 감염 가능성이나 발암 가능성이 전혀 없는 안전한 제제이다.

현재 시판되고 있는 두 가지 HPV 백신은 4가 백신(가다실)과 2가 백신(서바릭스)가 있는데 4가 백신의 경우 HPV 6, 11, 16, 18형의 L1 VLP를 함유하고 있고 2가 백신의 경우 HPV 16, 18형의 L1 VLP를 함유하고 있다. 그러나 HPV 6, 11형은 생식기 사마귀의 주요원인이지만 자궁경부암과는 관련이 없는 저위험군 HPV 이므로 자궁경부암을 예방하는 차원에서는 두 백신 모두 HPV 16, 18형을 예방하는 2가 백신에 해당한다. 항원의 면역 반응을 높이기 위한 항원보강제는 4가 백신의 경우 이미 다른 백신에 많이 이용되었던 aluminium hydroxyl-phosphate sulphate가 이용되었고 2가 백신의 경우에는 알루미늄염에 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A가 첨가된 ASO4라고 하는 새로운 항원보강제가 이용되었다.

2. 백신의 효과

두 백신은 9세-26세 여성에서 접종이 권장되는데 모두 3회 접종(4가 백신은 0, 1, 6개월; 2가 백신은 0, 2, 6개월)

이 원칙이며 가능하면 성접촉이 시작되기 전에 접종하는 것이 가장 이상적이다. 최근 9-13(14)세 연령의 소녀들을 대상으로 한 임상시험 결과 두 백신 모두 2회 접종(0, 6개월) 후 항체의 역가가 15-26세 여성의 3회 접종 후 항체 역가보다 낮지 않아서 이들 연령에서는 최근 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서도 2회 접종을 권고하고 있다[4].

4가 백신의 효과는 FUTURE I과 FUTURE II 3상 임상시험 결과 HPV 16형과 18형에 의한 CIN2는 ATP (according to protocol)군에서 100% (94.7-100), CIN3는 96.8% (88.1-99.6), AIS 100% (30.9-100)의 예방효과를 나타냈다[5]. 한편 intention to treat (ITT)-naive군에서도 HPV 16형과 18형에 의한 CIN2, CIN3, AIS를 각각 100% 예방하였다. 그러나 ITT-naive군에서 HPV 16, 18형을 포함한 모든 유형의 HPV에 의한 CIN3는 43.0% (95% confidence interval, 28.8-58.7%)를 예방하였다. 4가 백신은 자궁경부암 예방 외에 부가적으로 HPV naive 여성에서 HPV 6, 11형에 의한 생식기 사마귀를 100% 예방하였다[5,6].

2가 백신의 경우는 PATRICIA 3상 임상시험 결과 ATP군에서는 HPV 16, 18형에 의한 CIN2+는 94.9% (87.7-98.4), CIN3+는 91.7% (66.6-99.1), AIS는 100% (-8.6-100)를 예방하였다[7]. TVC (total vaccine cohort)-naive군에서는 CIN2+가 99.0%, CIN3+는 100%, AIS는 100%를 예방하였으며 HPV 16, 18형을 포함한 모든 유형의 CIN3+를 93.2% (95% confidence interval, 78.9-98.7%)를 예방하였다.

두 백신의 효과에 대한 직접적 비교임상연구는 없었고 각각의 3상 임상시험에 따른 백신의 효과는 대상 여성군에 따라 달라질 수 있기 때문에 자궁경부암 예방에 어느 백신이 더 효과적인지는 알 수 없다. 다만 면역원성에 대한 비교연구가 시행되었는데 그 결과 HPV에 대한 항체의 역가는 18-26세 여성의 경우 3회 백신 접종 후 1개월째 2가 백신이 4가 백신에 비하여 HPV 16에 대한 중화 항체가 3.7배, HPV 18에 대한 중화 항체는 7.3배 더 높은 역가를 나타냈다[8]. 이러한 현상은 다른 연령군에서도 유사한 결과를 보였는데 첫 접종 후 48개월이 지난 시점에도 HPV 16에 대하여 2.0-5.2배, HPV 18에 대하여 8.6-12.8배 더 높은 중화

항체 역가를 나타냈다. 한편 이러한 항체는 4가 백신의 경우 최소한 8년, 2가 백신의 경우 8.4년 이상 유지되는 것을 확인하였으나 4가 백신의 경우 접종 후 4년 뒤 HPV 18형에 대한 항체가 음전되는 현상이 관찰되었지만 5년째 4번째 접종을 하였을 경우 항체 역가가 급증하는 기억반응(anamnestic response) 현상을 확인하였고 HPV 감염과 질환 예방은 8년까지 관찰되었으므로 이러한 항체 역가의 차이가 장기적인 임상적 효과와 직접적인 관련이 있는지는 확인되지 않았다. 2가 백신의 경우 7년 뒤 4번째 접종을 하였을 때 동일하게 기억반응이 확인되었다.

두 백신 모두 백신에 포함되지 않은 HPV 유형에 대하여 일부 유의한 교차예방효과를 보였다. L1 유전자의 염기서열이 유사한 A9종에는 HPV16, 31, 33, 52, 58이 속하며 A7종에는 HPV 18, 45형이 속한다. 메타분석 결과 4가 백신의 경우는 HPV 31형, 2가 백신의 경우 HPV 31, 33, 45형에 교차예방효과를 나타냈다[9,10]. 하지만 교차예방효과의 지속 기간 등은 아직 논란이 있다.

접종 횟수에 대한 연구에서 2가 백신의 경우 9-14세 소녀를 대상으로 2회 접종과 이전의 대규모임상시험에서 실제 임상적 효과를 나타낸 15-25세 연령의 3회 접종군을 비교하였을 때 9-14세 연령의 2회 접종군이 15-25세 연령의 3회 접종군에 비하여 항체 형성이 우월한 것으로 보고하였다[11]. 4가 백신의 경우에도 9-13세 여아에서는 효과가 입증된 16-26세 여성에서 3회 접종군에 비하여 항체 형성이 열등하지 않다고 보고되었다[12]. 이러한 연구결과를 근거로 WHO에서도 2014년 10월에 HPV 백신접종을 9-13세 소녀를 대상으로 2회 접종으로 변경하였다[4]. 단 2회 접종 시에는 두 백신 모두 첫 접종 후 6개월 이후에 두 번째 접종을 하도록 권고하였다. 한편 15세 이상의 연령에서는 두 백신 모두 기존과 같이 3회 접종을 권고하고 있다.

HPV 백신은 다른 백신(dTpa, dTpa-IPV, 디프테리아-파상풍-백일해-소아마비 백신)의 추가 접종과 함께 접종할 수 있으며 A형 간염이나 B형 간염백신과 함께 접종할 수 있다[4]. HPV 백신을 동시에 다른 백신과 함께 접종할 경우 일부 항체 역가가 약간 낮기는 하지만 임상적으로는 의미가 없으며 동시에 접종하더라도 반드시 각각 다른 부위에 접종하

여야 한다. 그러나 독감, 홍역, 유행성 이하선염, 풍진 백신과의 동시 접종은 보고되어 있지 않다.

3. 백신의 안전성

백신의 안전성에 관해서는 최근 WHO의 국제백신안전자문위원회(Global Advisory Committee for Vaccine Safety, GACVS)가 임상시험과 시판 후 조사 자료를 모두 검토하였으며 결론적으로 백신은 매우 안전하다는 견해를 제시하였다[4]. 백신 접종 후 가장 흔한 이상 반응은 주사 부위 국소적 통증(80%)이었으며, 주사 부위의 발적, 부종 등이 관찰되었지만 대부분 짧은 시간 내에 자연 소실되었다. 전신적인 반응으로는 발열, 오심·구토·복통과 같은 소화장애, 근육통이나 관절통 등이 관찰되었다. 시판 후 조사에서도 유의한 특별한 증상은 없었지만 다른 백신과 마찬가지로 접종 후 실신이 보고되었는데 이에 대한 주의와 접종 후 일정 시간 관찰로 적절하게 대처할 수 있다. 백신접종 후 자가면역 질환이 증가할 가능성에 대한 우려가 있었지만 4년 이상의 백신 시판 후 조사에서 그러한 증거는 없었으며 접종 후 Bell 마비와 길렌바레증후군이 보고되었지만 예방접종과 상관없는 일반적인 같은 연령대의 인구에서 예측되는 발생빈도에 비하여 차이가 없었기 때문에 백신과 그 증상의 관련이 없는 것으로 판단되었다[13]. 한편 임신 중에는 HPV 백신 접종을 연기할 것을 권고하고 있으나 모르고 맞은 경우에는 안전할 것으로 기대된다. 그 이유는 임상시험 중 임신 사실을 모른 채 접종을 하였던 일부 여성에서 대조군(2.67/100분만)에 비하여 신생아 장애율이 더 높지 않았다(2.5/100분만)[14].

4. 새로운 인유두종바이러스 백신

현재 상용화된 두 HPV 백신은 전체 자궁경부암의 약 70%를 예방할 것으로 알려져 있는데 보다 광범위한 예방 효과를 기대할 수 있는 HPV 백신이 연구되고 있다. 4가 백신에서 다섯 유형 항원(HPV 31/33/45/52/58)을 더 추가로 포함한 9가 백신의 최근 임상시험 결과, 백신이 포함하고 있는 아홉 개 모든 HPV 유형에서 예방효과가 확인되었다[15]. 9가 백신은 이론적으로는 전체적으로 약 90% 이상의 자궁경부암을 예방할 수 있을 것으로 추정되지만 지역별로 각 유형

별 HPV 감염률에 차이가 있을 수 있으므로 4가 HPV 백신에 비하여 9가 HPV 백신의 자궁경부암 예방 효과에 대한 이득은 나라에 따라서 차이가 있을 수 있다.

한편 HPV 캡시드 단백질은 대부분 L1 단백질로 이루어져 있지만 소량의 L2 단백을 포함하고 있다. 그러나 L2 단백질은 HPV 감염 시 우리 몸의 면역체계에 일시적으로 잠깐만 노출이 되므로 자연 감염 후 면역반응이 거의 일어나지 않아서 항체 역가가 매우 낮다. 그러나 아미노산 20-38번까지의 L2 항원구조는 고위험군 HPV 유형에 상관없이 동일하므로 이에 대한 항체는 여러 유형의 HPV에 대하여 중화효과를 나타낸다. 최근 이러한 L2 캡시드 단백을 이용하여 항원보강제와 항원노출을 위한 기술 등이 결합하여 광범위한 유형에 대한 예방효과를 가진 L2 VLP HPV 백신이 연구 중이다.

최근에는 T-림프구의 면역반응을 이용한 HPV 치료백신의 임상시험이 진행되고 있다. 치료백신은 예방백신과 달리 이미 HPV에 감염된 세포를 치료하는 목적이므로 L1단백을 이용하는 것이 아니라 HPV 16형 혹은 18형의 E6 혹은 E7을 이용한 펩타이드, 유전자 재조합 DNA 혹은 바이러스 벡터를 활용한다. 일부 연구는 현재 1상 연구에서 효과와 안전성을 확인하고 2상 연구를 진행 중이다.

5. 제반 문제들

HPV 백신은 2014년 8월까지 58개 국가에서 필수 예방접종 프로그램으로 운영되고 있다. HPV 백신의 비용효과 분석은 해당 국가에서 백신의 가격, 국가필수예방접종 운영 경비, HPV 감염율, 접종방법(2회 혹은 3회 접종), 자궁경부암 조기진단 검진율, 자궁경부암의 진단과 치료에 필요한 비용 등에 의해 결정된다. 나라마다 보건의료 자원의 차이가 존재하겠지만 전세계적으로 대부분의 국가에서 사춘기 이전 연령에서 여아들에게 접종하는 것은 비용효과적일 것으로 제시되고 있다. 이에 따라 대부분의 국가에서 필수예방접종의 연령을 11세-12세로 하는 경우가 많은데 우리나라는 아직 국가필수예방접종프로그램에 들어 있지 않기 때문에 향후 이에 대한 적절한 비용효과 분석이 필요하다. 일부 연구에서 남아의 HPV 백신 예방접종도 비용효과적이라는 보고도 있지만 대부분의 연구는 HPV 감염이 매우 높은 여성에서

의 HPV 백신 접종률을 높이는 것이 더 비용효과적이며 여성에서의 접종률이 50% 이상이 되면 남아에서 예방 접종은 더 이상 비용효과적이지 않을 것이라는 연구도 있다[16].

호주와 영국, 벨기에 등 일부 국가에서는 HPV 백신을 학교 백신 프로그램을 활용함으로써 백신 접종률이 전체 접종 대상의 70%를 상회하는 성공적인 결과를 보고하였다. 반면에 미국의 경우 13-17세 여아를 대상으로 하였는데 병원에서 자발적으로 접종하는 것을 권유하는 방식으로 이루어졌는데, 2012년 33.8%의 예방 접종률을 나타냈다. 따라서 HPV 백신 접종률 향상에는 학교 백신프로그램이 더 효과적인 것을 알 수 있다. 접종률이 높은 국가들의 여러 역학 조사에서 백신 접종 연령대(25세 미만)에서 최근 HPV 감염률, 생식기 사마귀 발병률, 자궁경부 전암병변 발생률의 감소가 관찰되었다[17-19]. 호주의 연구에 따르면 백신 접종 후 HPV6/11/16/18형 감염률이 77% 감소하였으며 21세 미만 여성의 생식기 사마귀가 93% 감소하였다고 보고하였다. 또한 25세 이하 여성에서 자궁경부 전암병변이 감소하였는데 학교 백신프로그램을 통하여 예방접종을 받았던 여성의 경우 CIN3+와 AIS에 대한 예방효과가 47.5%라고 하였다. 따라서 HPV 예방백신 접종률이 높은 국가에서는 향후 자궁경부암 발생이 급속도로 감소하는 것을 관찰 할 수 있을 것으로 추정된다.

결론

자궁경부암은 15개 유형의 고위험군 HPV 감염에 의해서 발생한다. 전세계적으로 자궁경부암의 70%는 이중 HPV 16형과 18형에 의하여 발생한다. 현재 상용화된 HPV 예방백신은 HPV 예방 백신은 HPV의 L1캡시드 단백질로 만들어진 VLP 항원과 항원보강제로 이루어져 있으며 4가(6/11/16/18)와 2가(16/18) HPV 백신이 임상에서 이용되고 있다. HPV 백신의 효과는 두 백신 모두 HPV16형과 18형에 의한 CIN3+를 거의 100% 예방하는 것으로 보고되었다. HPV 백신의 안전성은 WHO 산하 GACVS에서 대규모 임상시험과 시판 후 조사에서 충분히 검토되었으며 현

재까지 접종부위의 국소적 반응 외에는 유의한 이상반응이 관찰되지 않았다. HPV 백신 접종은 성접촉이 시작되기 전에 접종하는 것이 가장 효과적이며 3회 접종이 원칙이지만 9-13세 연령에서는 2회 접종을 권하고 있다.

자궁경부암 검진과 HPV 백신을 통한 자궁경부암을 비롯한 HPV 관련 질환 예방은 오늘날 사회 보건 분야의 중요한 과제이다. HPV 백신을 접종률이 높은 일부 국가에서는 이미 HPV 감염률, 생식기 사마귀, 자궁경부 전암병변 감소와 같은 가시적인 효과가 나타나고 있다. 따라서 이러한 시점에서 HPV 백신 접종률을 높이기 위하여 우리나라에서도 적절한 비용효과 분석에 따른 국가 필수예방접종 프로그램 도입과 같은 사회적 합의와 노력이 필요하다. 향후에는 현재의 백신을 개선한 광범위한 HPV 유형의 감염을 예방할 수 있는 HPV 백신과 이미 감염된 세포를 치료하는 HPV 치료백신이 함께 이용된다면 자궁경부암을 완전히 예방하고 치료할 수 있는 날이 올 것이다.

찾아보기말: 자궁경부암, 인유두종바이러스,
인유두종바이러스 백신

ORCID

Byoung-Gie Kim, <http://orcid.org/0000-0002-0572-8450>

REFERENCES

1. Ministry of Health and Welfare. Korea central cancer registry. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2014.
2. De Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology* 2013;445:2-10.
3. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, Anh PT, Ferreccio C, Hieu NT, Matos E, Molano M, Rajkumar R, Ronco G, de Sanjose S, Shin HR, Sukvirach S, Thomas JO, Tunsakul S, Meijer CJ, Franceschi S; IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366:991-998.
4. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89:465-491.

5. FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Lehtinen M, Steben M, Bosch FX, Joura EA, Majewski S, Munoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan JT, Maansson R, Lu S, Vuocolo S, Hesley TM, Barr E, Haupt R. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.
6. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Raikar 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.
7. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-314.
8. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G; HPV-010 Study Group. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009;5:705-719.
9. Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M, Dauner JG, Pan Y, Porras C, Schiller JT, Lowy DR, Herrero R, Pinto LA. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralizing antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine* 2011;29:2011-2014.
10. Malagon T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:781-789.
11. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Ferguson M, Peters K, Dionne M, Schulze K, Ramjattan B, Hillemanns P, Behre U, Suryakiran P, Thomas F, Struyf F. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:1155-65.
12. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, Sauvageau C, Scheifele DW, Kollmann TR, Halperin SA, Langley JM, Bettinger JA, Singer J, Money D, Miller D, Naus M, Marra F, Young E. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1793-1802.
13. Angelo MG, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:456-465.
14. Goss MA, Lievano F, Seminack MM, Dana A. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 6-year pregnancy registry data. *Obstet Gynecol* 2014;123 Suppl 1:93S.
15. Joura E; VS03-001 Study Team. Efficacy and immunogenicity of a novel 9-valent HPV L1 virus-like particle vaccine in 16- to 26-year-old women. In: EUROVIR. Proceedings of the EUROGIN 2013 Congress; 2013 Nov 3-6; Florence, Italy. Paris: EUROVIR; 2013. p. 102.
16. Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, Berkhof J, Diaz M, Kim JJ. Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F157-F167.
17. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, Bateson D, McNamee K, Garefalakis M, Garland SM. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis* 2012;206:1645-1651.
18. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, Fairley CK, Guy RJ. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
19. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 2013;11:227.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 자궁경부암 백신의 기본적인 사항부터 최근의 쟁점 사항까지 비교적 알기 쉽게 잘 기술되어 있다. 자궁경부암 예방 백신의 원리와 효과, 최근 관심이 되었던 안전성 문제, 2-dose 접종, 9가 백신, 치료 백신에 이르기까지 독자들의 궁금증을 해소시켜 줄 수 있는 논문이다. 자궁경부암 예방 백신의 국가 백신 프로그램에 포함 여부를 활발히 논의하고 있는 시점에서 시의 적절한 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]