

## 교차 예방 효과를 포함한 자궁경부암 예방 백신들의 효과에 대한 최신 지견

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

김찬주·박태철·박종섭

### Efficacy of human papillomavirus vaccines including cross protection : A review of recent evidence

Chan Joo Kim, M.D., Ph.D., Tae Chul Park, M.D., Ph.D., Jong Sup Park, M.D., Ph.D.

*Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology,  
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

The efficacy and immunogenicity of human papillomavirus (HPV) vaccines has proven excellent in several phase 2 and phase 3 trials involving tens of thousand women. Two versions of HPV vaccine had been developed, both target HPV 16 and HPV 18, which involve approximately 70% of cervical cancer. We have summarized the recent review of all randomized controlled trials in which vaccines against HPV were compared with placebo regarding efficacy, safety, and immunogenicity. Both vaccines have an excellent safety profile, are highly immunogenic, and have attributed complete type specific protection against persistent infection and associated lesions in fully vaccinated girls and young women. Data strongly suggest that both vaccines can have a variable level of cross protection against HPV types genetically and antigenically-closely related to vaccine types. Demonstration of cross protection against combined endpoints [cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 and adenocarcinoma *in situ*] for HPV-31 has been reached for the quadrivalent vaccine. Bivalent HPV vaccine showed significant type-specific cross-protection against CIN2+ associated with HPV-31, HPV-33, and HPV-45. The bivalent vaccine is also registered for above age 26 in Australia, Israel and Korea. In our country, we have already set up the clinical guideline of both vaccines. Although these prophylactic vaccination is likely to provide important gains in the prevention of cervical cancer, we should have need to establish the new screening guideline in post-vaccination period and to make next version of vaccination-guidelines related of specific subgroups of patients who would benefit from the vaccine (women older than 26 years, boys, and men).

**Key Words:** Cervical cancer, Cervical intraepithelial neoplasia, HPV, Vaccine, Quadrivalent vaccine, Bivalent vaccine, Cross protection

## 서 론

인유두종 바이러스 (Human papillomavirus, HPV) 감염은 가장 흔한 원인 인자이다.<sup>1</sup> HPV는 100여종이상의 아

형이 존재하는 double-stranded DNA virus로 편평상피 세포 또는 편평상피세포로의 변화를 겪는 상피세포에 감염이 된다.<sup>2</sup> 자궁경부암 외에 HPV는 또한 질암이나 두경부암, 음경암, 항문암을 일으키기도 한다. 자궁경부암은 매년 발생하는 신환의 건수만으로도 2005년에 전세계적으로 약 500,000건이 발생하였으며 약 26,000명이 사망하였다. 이러한 자궁경부암은 100,000명당 발생빈도가 1~50까지 매우 다양하여, 라틴 아메리카, 사하라 남부 아프리카, 중

접 수 일 : 2009. 11. 7.  
채 택 일 : 2009. 12. 28.  
교신저자 : 박종섭  
E-mail : jspark@catholic.ac.kr

남부 아시아, 동남부 아시아 지역 등은 매우 발생 빈도가 높은 지역이다.<sup>3</sup>

14세에서 60세 여성에 대한 HPV 감염률은 약 25~30%에 이르며,<sup>4</sup> 남성에 있어서의 감염률도 이와 비슷하다.<sup>5</sup> HPV 감염은 과거의 천연두 (variola) 바이러스보다 흔하며, 이러한 이유로 HPV 감염의 근절을 위한 노력은 매우 절실하게 필요하다. 성적으로 활발한 여성에서 일생동안 HPV 누적 감염빈도는 80~90%에 이르지만, 대부분의 HPV 감염은 무증상으로 약 2년 이내에 80%의 경우에 자연 소멸된다.<sup>6</sup> 그러나, 면역 기능이 저하된 여성이나 나이가 든 여성에서는 상대적으로 지속감염으로 존재하기가 쉽다.

HPV형 (Genotype)은 이들의 DNA염기서열에 따라 정해지며, 발견된 순서에 따라 번호가 매겨져 있다. 수많은 HPV형은 두 개의 큰 군으로 나누어 질 수 있는데, 피부 감염을 일으키는 군과 점막 감염군이다. 또한 양성의 병변을 일으키는 저위험군과 암이나 전암 병변을 일으키는 고위험군으로 나뉜다. 생식기 감염을 일으키는 약 40여종의 HPV형 중 저위험군인 HPV 6, HPV 11은 생식기 사마귀를 일으키며, 고위험 바이러스인 HPV 16, HPV 18 및 이들과 유사한 HPV-31, 33, 35, 52, 58, 39, 45, 59, 56, 66, 51 등은 자궁경부암을 일으킨다.<sup>2,7</sup>

침윤성 자궁경부암은 전암 단계 즉, epithelial atypia, cervical intraepithelial neoplasia (CIN)을 거쳐서 발생하며, CIN은 CIN1, CIN2, CIN3의 여러 spectrum을 가진

다.<sup>8</sup> HPV 16은 지역에 따라 약간씩 다르지만, 전세계적으로 약 50%의 원인이 되며, HPV 18형이 약 7~20%정도의 원인이 되고 있다.<sup>9</sup> 자궁경부암은 1950년대에 자궁경부 세포검사를 통한 검진이 도입된 이후 꾸준히 그 사망률이 감소하여, 선진국에서는 약 70% 이상의 감소를 이루었다. 이러한 자궁경부 세포검사를 미국에서 매년 시행하면서 엄격한 추적 관리를 동시에 시행하여, 자궁경부암의 발생빈도를 10만 명당 35~40명에 달하던 상태에서 10만 명당 10명 정도로 현저하게 감소시켰다. 자궁경부암 조기 검진의 일차적인 목적은 자궁경부암 전암병변인 고위험 상피내 병변을 조기에 발견하여 제거함으로써, 검진을 한 여성들에서 자궁경부암으로의 발전을 막는데 있다. 우리나라의 자궁경부암 검진은 1988년부터 매년 시행하는 건강검진의 한 부분으로서 NHIC (National Health Insurance Corporation)에서 권유되어 왔으며, 2004년부터는 NCS Program은 대상 여성을 꾸준히 늘려나가고 있다. 그러나, 여전히 2002년 통계에서도, 자궁경부암은 제 5위의 여성암이며, 침윤성 암과 상피내암을 합친 경우에는 3위의 암이다.<sup>9</sup> 자궁경부암의 발생빈도는 1993~1995년에는 10만 명당 19정도였으나, 1999~2002년에는 10만 명당 15정도로 감소하였다.<sup>10</sup> 그러나 노인 인구 즉 70세 이상의 연령에서의 자궁경부암의 발생빈도는 1993년에서 2002년을 통하여 증가한 것을 알 수 있다 (Fig. 1A). 또한 모든 연령 (20~80세)에서 상피내암의 발생이 늘어난 것도 특징이다 (Fig. 1B). 전체적

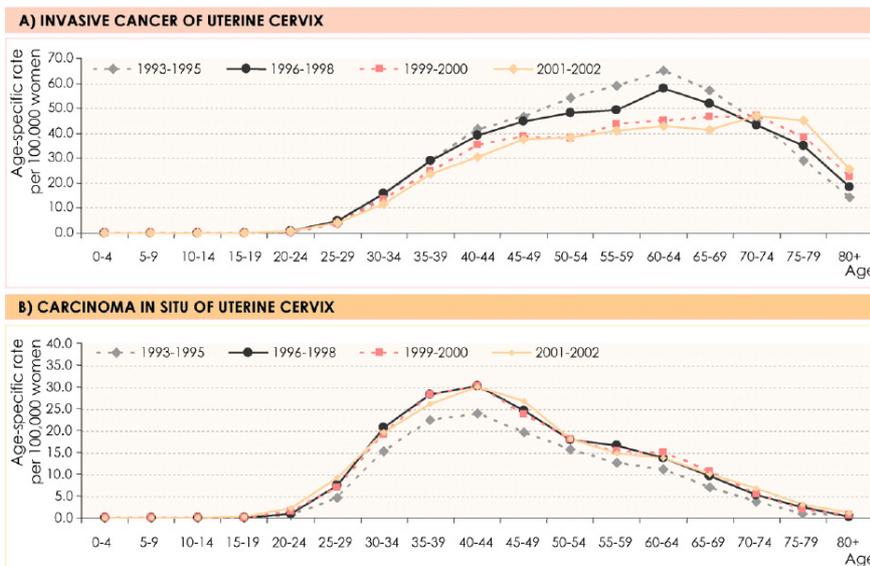


Fig. 1. Age-specific incidence rates of invasive cancer and carcinoma in situ of uterine cervix in Korea (1993-2002). Adapted from the National Cancer Incidence Database by the Korean Central Cancer Registry.<sup>10</sup>

으로 1993년에 전체 자궁경부암내에서의 상피내암의 빈도는 28%에 불과하였으나, 2002년에 41%로 증가하였다 (Fig. 1B). 이러한 국내 현실에서는 자궁경부암 전암 단계 질환의 효과적인 발견을 위한 체계확립 외에도 원인이 되는 HPV 감염에 대한 예방은 매우 절실하게 필요한 실정이다.

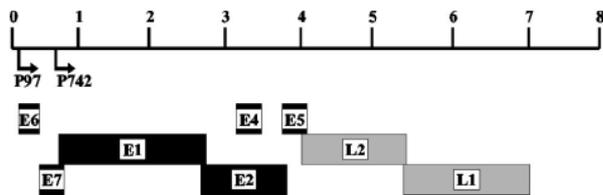
현재 두 종류의 HPV 예방 백신이 임상에 사용이 가능하다. Gardasil은 Merck사 백신으로, HPV 16, 18, 6, 11형에 대한 예방을 가능하게 하며, 또 다른 백신인 Cervarix는 GSK사 백신으로 HPV 16, 18에 대한 예방이 가능하다. 이에 최근 보고된 대규모 무작위 임상 시험 결과를 위주로 대조군에 비하여 이들 백신이 나타내는 CIN2 이상의 병변에 대한 예방 효과와 안전성, 면역효과에 대하여 정리함으로써 임상적 적용을 돕고, 백신 투여 여성에 대한 향후 연구의 가능성을 제시하고자 한다.

## 본 론

### 1. Human Papillomavirus (HPV)

HPV는 외막이 없는 (nonenveloped) 바이러스로 icosahedral capsids 형태이다. 이들은 감염된 숙주세포의 핵 내에서 증식을 하며, 원형의 DNA 유전자 (double-stranded, circular DNA genomes)의 크기는 약 8 kb 정도이며, 이들 HPV DNA는 세포의 histone과 관계하여 chromatin-like complexes를 형성한다.<sup>11</sup> HPV는 평균 여덟 부분의 주요 open reading frames (ORF)을 가진다 (Fig. 2). 고위험 HPV형은 전사가 2개의 promoter에서 시작이 되는데 이 중 한 개는 E6 ORF의 upstream에 존재하며 productive replication 직전에 발현된다.

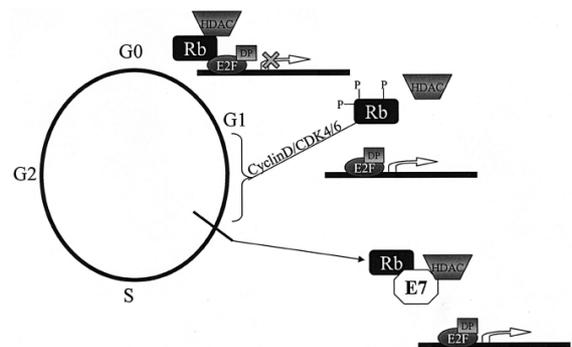
E2는 site-specific DNA binding protein으로 E1을 동원하여 초기 promoter에서 바이러스 전사를 조절한다.<sup>12</sup>



**Fig. 2.** Genomic organization of high-risk HPV-31. Early ORFs are indicated in black, while capsid genes are shown in gray. Early and late promoters are designated by arrows.<sup>11</sup>

E2에 대한 결합 부위는 초기 promoter를 활성화시키는 transcription factor의 장소에 매우 인접해 있다.<sup>13</sup> 고위험 바이러스의 E6, E7 단백질은 바이러스의 oncoprotein 역할을 한다. 고위험 바이러스의 E6는 p53 tumor suppressor protein, cellular ubiquitin ligase와 작용하여 “trimeric complex” 즉 E6AP를 만들며, p53의 빠른 변화 (rapid turnover)를 일으킨다. E7은 tumor suppressor인 Rb family (retinoblastoma) family 및 세포주기 조절 단백질과 관여를 한다. E7 단백질의 주 역할은 Rb family와 반응시키는 하지만, 다른 여러 partner도 존재하는데 class I histone deacetylases HDAC1, HDAC2 등이 있다. Rb의 unphosphorylated forms은 E2F/DP1 전사인자와 complex를 이루어 S-phase progression이나 apoptosis관련 유전자의 promoter에 붙어서 전사를 억제한다.<sup>14,15</sup> G1에서 S phase로의 진행시, cyclin-kinase complexes가 Rb를 phosphorylation시키며, E2F transcription factor complexes에서 Rb의 방출 및 DNA합성에 관여하는 유전자의 전사가 일어난다 (Fig. 3).

E7 결합은 E2F/DP1 complex에서 Rb를 고립시키며, 최종적으로 여러 유전자들의 활성화를 가져온다.<sup>16,17</sup> Rb와의 결합외에도 E7은 ubiquitin proteasome pathway의 분해 (degradation)를 매개한다.<sup>18-22</sup> Rb family members는 상피세포의 분화가 일어나는 동안 발생하는 세포주기 탈출



**Fig. 3.** Cartoon of cell cycle regulatory activities mediated by Rb, HDAC, and E2F/DP-1 proteins. The effects of E7 on Rb and HDAC binding are indicated. Rb-HDAC complexes repress the activity of E2F/DP-1 transcription complexes bound to DNA in G1. As cells move into the S phase, Rb becomes phosphorylated by cyclin D/cdk4/6 kinases, leading to the release of Rb-HDAC proteins. E7 binds Rb and HDACs independently, resulting in the constitutive activation of E2F-inducible genes.<sup>20</sup>

(cell cycle exit)의 주요 조절인자로 존재하며, E7에 의한 Rb기능의 폐기는 분화된 suprabasal cell에서의 productive replication을 가능하게 한다.

Rb family members와의 결합외에 E7단백은 cyclins A, E 및 cyclin-dependent kinase (cdk) inhibitors p21 and p27와 관여한다.<sup>23-26</sup>

2개의 cdk inhibitors, 즉 p27, p21은 E7과 결합하여, 그들의 활동이 방해받음으로써, cdk의 활동성을 더욱 증강시킨다.<sup>24,25,27-29</sup>

고위험 HPV E7단백과 결합하는 세번째 단백질 group으로는 histone deacetylases (HDACs)이 있다. E2F-inducible promoters의 억제 (repression)는 Rb와의 결합 뿐 아니라, HDACs과도 결합한다 (Fig. 3).<sup>20</sup> E7 단백질은 즉 Rb결합과는 상관 없이 HDAC과 결합하며, 이러한 immortalization, episomal maintenance에 있어서의 E7 역할에 매우 중요하다.

HPV 첫 감염은 basal cells에서 일어나며, 바이러스 유전자의 발현이 순차적으로 일어나는 반응 (cascade)이 활성화되면서 바이러스의 replication이 일어난다. 제일 먼저 발현되는 바이러스 유전자는 replication factor인 E1, E2이며, 이들은 replication의 origin에 결합하여 cellular polymerases와 DNA replication을 증개하는 부단백 (accessory protein)을 동원한다. E5, E6, E7 세 종류의 HPV 단백질은 증식을 자극하는 특징을 가지고 있다. 이들은 또한 DNA가 손상을 입은 뒤에 발생할 수 있는 apoptosis를 저해한다. E6, E7은 각각 단독적으로도 인간 세포의 조직 배양상태에서 immortalization을 야기한다. 그러나, 동시에 발현될 경우에 그 효율성이 증대된다. 자궁경부 상

피의 부기저막층 (suprabasal layer)으로 들어오게 되면 후기 바이러스 유전자 (late viral gene)의 발현이 시작되면서 바이러스 구조단백인 L1, L2가 발현이 된다. 이러한 L1, L2 단백질은 자동으로 모여서 (spontaneously self-assemble) icosahedral capsids를 만든다. 이러한 HPV capsid에는 바이러스 유전자가 존재하게 되며, 이렇게 성숙된 바이러스 입자는 상피세포의 최상층에서 상피세포가 떨어져나갈 때에 방출이 된다.

저위험 병변에서, 고위험 HPV 유전자는 부체형 (episome)으로 존재한다. 그러나, 고위험 병변이나 자궁경부암으로 진행이 되면서 이들은 종종 숙주의 유전자로 융합형 (integrated form)으로 발견이 된다. 이러한 융합은 E2ORF 내에서 일어나며, 억제작용을 하던 E2의 소멸을 일으키며, E6, E7 과발현을 일으켜서 유전자의 변화를 촉진시키게 된다

고위험 바이러스 감염이 일어나서 변화된 세포 (transformed carcinogenic cells)는 반드시 면역 감시를 회피하는 기전을 가지게 된다. 이러한 HPV자체에 의한 면역 회피 기전의 장점을 가진 종양 세포는 예를 들면 수치상 세포에 의한 여러 면역반응을 일으킬 수 없는 assembly-deficient L1 mutants를 양산하는 방식이나, 면역 억제 단백질분해효소 분비, transforming growth factor-beta 생산, 종양이 있는 부위의 전반적인 T-세포 불활성화, 활성화된 종양내 임파구에서 CD25 하향 조절 등 부가적인 면역회피 방법들을 동원하게 된다. 이러한 HPV에 의한 숙주 면역체계의 파괴에도 불구하고, 대부분의 면역능이 존재하는 여성들은 결국에는 바이러스 감염을 소멸시킬 수 있다. HPV지속 감염이 HPV와 관련이 있는 암들의 발

**Table 1.** Characteristics of HPV VLP vaccines

	Gardasil	Cervarix
Manufacturer	Merck & Co. Inc.	GlaxoSmithKline
VLP type	HPV-6/11,16/18	HPV-16/18
Dose of L1 peptide	20/40/40/20 µg	20/20 µg
Producer cells	aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant	<i>Trichoplusia ni</i> (Hi-5) insect cell line infected with L1 recombinant baculovirus
Adjuvant	225 µg aluminum hydroxyphosphate sulfate	500 µg aluminum hydroxide, 50 µg 3-O-deacylated-4'-monophosphoryl lipid
Injection schedule	0, 2, 6 months	0, 1, 6 months

HPV: human papillomavirus, VLP: virus-like particle.

생에 가장 큰 위험인자이기도 하지만, 암으로의 진행에는 HPV 감염과 지속이라는 인자 외에 다른 인자들도 요구된다.

HPV 유전자 중 capsid를 만드는 L1, L2단백내에 HPV DNA유전자는 담겨져 있게 되며, 자연 감염에서는 L1단백에 대한 중화 항체가 만들어진다. 이러한 현상에 근거하여 HPV 예방 백신의 발전이 이루어졌다.

## 2. Human Papillomavirus Vaccines

현재 상용화되어 있는 HPV 예방 백신은 DNA가 없는 HPV외곽 단백질 L1으로 만들어진 바이러스양 입자 (DNA free virus-like particles, VLP)이다. HPV L1 VLP는 형태학적 구조상으로는 비어있는 껍질 구조 (capsid)이면서, 형태학적, 항원적인 면에서는 바이러스 입자와 거의 비슷하다. 이들은 내부엔 DNA가 들어 있지 않으며, 감염성이 없는 상태이다. 현재 국내 및 전세계적으로 시판되고 있는 Gardasil (quadrivalent HPV 16/18/6/11 L1 VLP vaccine, Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. 동유럽 지역 등 일부에서는 Silgard로 명명)과 Cervarix (bivalent HPV 16, 18 L1 VLP vaccine, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) 모두 L1단백만으로 이루어진 VLP백신이다 (Table 1).<sup>30</sup> Cervarix는 자궁경부암의 70%의 원인으로 지목되는 HPV-16, 18에 대한 예방 백신이며, Gardasil은 이 두 가지형 이외에도, 외부 성기 사마귀의 75~90%의 원인이 되는 HPV-6, 11에 대한 VLP도 추가되어 있다. 이들은 모두 냉장상태로 이송이 되어야 하며, 삼각근 부위에 근육주사를 하게 되어 있으며, 접종 시기는 약간씩 다르다.

Gardasil 백신은 항원 증강제 (adjuvant)로 aluminum hydroxyphosphate sulfate만을 사용하고 있으며, Cervarix의 항원 증강제는 AS04로 불리우는 복합 항원 증강제이다. AS04는 lipopolysaccharide의 독성을 제거한 monophosphoryl lipid A와 aluminum hydroxide로 구성되어 있다. 이러한 aluminum salt에 근거한 항원 증강제들은 전형적으로 Th2 반응을 일으킨다. 그러나, Cervarix의 MPL 항원 증강제는 toll-like receptor 분자를 통한 선천면역을 활성화시켜서, T-세포의 Th1/Th2 분화를 야기하는 복합적인 모습을 보이게 된다.<sup>31,32</sup> HPV 예방 백신으로서 이용되는 Th2 면역반응과 달리 이러한 Cervarix의 Th1 면역반응은 치료용 백신에서 세포성 면역을 유도하기 위하여 찾게 되는 방법이다.

최근 보고된 GSK010 연구는 1,106 명의 여성에 대하여 1:1 blinded randomized phase IIIb study를 통하여 Cervarix와 Gardasil을 각각의 접종 방식대로 3회 투여한 뒤 마지막 백신 투여 후 1개월째의 항체를 pseudovirion-based neutralization assay법으로 측정하여 비교 분석하였다. Cervarix는 이 연구에서 18~26세, 27~35세, 36~45세 각 연령군에서 HPV-16에 대한 중화항체가 약 2.3~4.8배 높았으며, HPV-18에 대한 중화항체도 6.8~9.1배 높았다.<sup>33</sup> 이러한 항체가의 증가는 백신의 효과 증대 및 활성화된 면역 기억세포의 존재를 의미한다.

### 1) Storage, administration and schedules

Cervarix와 Gardasil은 모두 1회용 pre-filled syring 나 1회용 glass vial에 sterile suspension의 형태로 공급되며 반드시 냉동이 아닌, 2~8°C 상태로 보존되어야 한다.

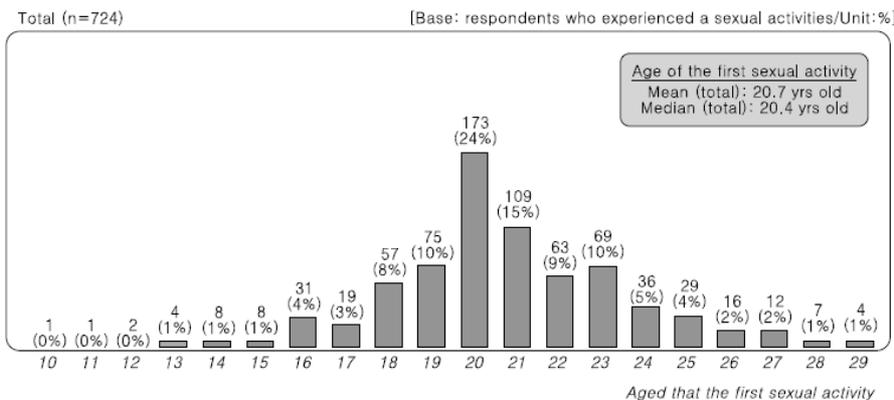


Fig. 4. Age of the first sexual activity in Korean young women (data from 2,190 single women).<sup>34</sup>

두 가지 예방 백신 모두 여성의 첫 성적 접촉보다 먼저 이루어지는 것이 좋기 때문에 대부분의 백신 허가국에서는 10~14세를 권유하고 있지만, 예방 접종 초기에는 해당 연령보다 나이가 많은 여성에 대하여도 “정기적인 또는 일시적인 따라잡기 백신 (routine or temporary catch-up vaccination)”을 권유하고 있다.

국내 6개 대도시 12~29세 여성 2,400명에 대한 연구에서 평균 첫 성관계 시작 연령은 21세라는 보고에 근거하여 (Fig. 4), 한국 여성에서의 최적 접종 연령은 15~17세로, 9세 이상의 여아에서부터 접종이 가능하며 따라잡기 백신 접종은 18~26세까지를 권고하고 있다.<sup>34,35</sup> Gardasil은 0, 2개월, 6개월째에 예방 접종을 하게 되어 있으며 첫 주사와 두 번째 주사 사이의 최소 간격은 4주이며, 두 번째와

세 번째 주사의 최소 간격은 12주이며 필요하다면 약간의 변동은 허가될 수 있다.<sup>36</sup> Cervarix는 0, 1개월, 6개월째에 예방 접종이 이루어지는데, 만약 접종 간격에 변화가 필요하다면 두 번째 주사를 첫 주사로부터 1~2.5개월 사이에 줄 수도 있다.<sup>37</sup> 그러나, 예방 접종 계획이 중단된 경우라 하여도 세 번째의 주사를 처음부터 시작할 필요는 없으며, 남은 예방 접종을 가능하면 권장 계획에 맞추어 놓아 주는 것이 권유된다. 이러한 한 cycle의 예방 접종 뒤에 다시 추가 접종 (booster dose)은 권장되지 않는다.

2) Vaccine 효과 판정을 위한 임상 연구들

Cervarix와 Gardasil의 최근 임상 연구 결과를 Table 2와 Table 3에 정리하였다. GSK 010을 제외한 모든 연구는

**Table 2.** Outline of Cervarix (bivalent HPV vaccine) trials in women

	GSK001/007	PATRICIA (Study 008 : Papilloma Trial to Prevent Cervical Cancer In Young Adults)	GSK010
Vaccine	Cervarix	Cervarix	Cervarix vs Gardasil
Study Phase	II	III	IIIb
Objectives	Efficacy and safety	Efficacy and safety	Immunogenicity comparison of Cervarix and Gardasil
Control	500 µg aluminum hydroxide	Hepatitis A vaccine	Two groups Cervarix and Gardasil
No. of Participants	1,113	18,644 (135 centers, 14 countries in Asia, Pacific, Europe, Latin America, North America)	1,106
Mean age, years (range)	20 (15-25)	20 (15-25)	18-45 and Stratified; 18-26/27-35/36-45
Lifetime no. of sex partners	≤6	≤6	NR
Screening frequency	6 months	12 months	NR
Mean duration of follow up	48 months	34.9 months	1 months after the completion of the 3 dose schedule
Primary efficacy endpoint	Incident -16/18 infection	HPV-16/18 (+) CIN2+	HPV 16 and 18 neutralizing antibody responses by PBNA (Pseudovirion-based neutralization assay) against HPV 16 or HPV 18
Secondary endpoints	Persistent infection, CIN1+, adverse events	Persistent infection or CIN1+ by any type, adverse events	Safety was monitored throughout

HPV: human papillomavirus, NR: not reported.

평균 연령 20세의 젊은 여성들을 대상으로 한 무작위 맹검 임상 연구들이었다. Gardasil은 성적 대상자의 수를 5명 이내로, Cervarix는 6명 이내로 정하여 연구되었으며 phase II 연구들은 대개 HPV 감염 예방을 최종 목표로 정하여 보고하였으나, 최근의 중요한 phase III trial들은 모두 CIN2 이상의 자궁경부 질환을 최종 결과로 정하여 그 효과를 분석하였다. 이러한 CIN2 이상의 질환은 미국 FDA나 다른 국가에서도 임상적으로 자궁경부암을 대치하는 임상적 최종 목표로 되어 있다 (Table 2).<sup>37-39,41-43</sup>

각 임상 연구에서 screening interval은 6~12개월이었으며, 이러한 간격은 매우 중요한데, 추적 관찰 기간이 짧을수록 더욱 많은 감염과 질환이 발생할 수 있기 때문이다.

또한 이러한 임상 연구 논문에서 자주 등장하는 단어로 according-to-protocol (ATP), modified intention-to-treat (MITT), intention-to-treat (ITT)가 있는데, ATP 분석이란 가장 엄격한 군으로 연구 참여 대상자 중 가장 "이상적"인 즉 임상 연구 규칙을 잘 지킨 사람만을 분석하는 것으로 이 연구가 가장 좋은 연구방법으로 여겨지고 있다. 이와 정반대되는 개념으로 ITT 분석법이 있는데, 이는 모든 연구 대상자를 포함하는 것이다. 즉 이중에는 예방 접종을 첫 1회만 맞은 사람도 포함이 된다. 이러한 ITT 분석법은 일반적인 "대중"을 대상으로 한 효과 분석이다. MITT 분석법은 이 둘 두 방법의 중간에 해당하며, 연구의 어떠한 특정한 규제를 어긴 사람만 제외하고 분석하는 방

법이다.

Cervarix의 PATRICIA 임상 연구 (Papilloma Trial Against Cancer in Young Adults)는 모두 ATP군을 대상으로 하였다.<sup>40</sup> ATP군으로 분석의 대상이 되는 여성은 Cervarix가 목표하는 HPV-16, 18형에 대하여 백신 투여 당시 sero-negative이면서 예방 접종을 기간 (6개월) 동안 HPV DNA 음성인 경우로 정한 연구 (GSI001/007)가 있었으며, 마지막 백신 투여 후 한 달 이내까지 (7개월째) HPV DNA음성인 경우로 정한 연구 (Merck 007, FUTURE I/II; Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ecto-cervical disease)가 있다 (Table 3).<sup>41</sup>

### 3) Prophylactic efficacy against vaccine types

Gardasil에서 목표로 한 HPV-16, 18 감염과 이와 관련된 질환에 대한 예방 효과는 Table 4와 같다. ATP 분석에서는 모두가 95% 이상의 높은 효과를 보이고 있다. 그러나 전체 군에서는 그 효과가 떨어지는데 이는 연구 대상에 포함된 첫 1개월 이내에 아주 낮은 정도의 HPV 감염을 가진 여성이 포함되었을 가능성이 있기 때문이다. FUTURE I, II의 ITT 분석에서 매우 효과가 낮은 것은 MITT 분석처럼 HPV 감염환자가 포함되어 있을 경우와, 특히 대상 여성이 "백신 형과 같은 감염 (vaccine type-associated prevalent infection)"인 경우에는 매우 빠른 속도로 병변이 진행되었기 때문이다.

**Table 3.** Outline of Gardasil (quadrivalent HPV vaccine) trials in women

	Merck 007	FUTURE I	FUTURE II
Vaccine	Gardasil	Gardasil	Gardasil
Study Phase	II	III	III
Control	225 µg aluminum Hydroxyl-phosphate sulfate	225 µg aluminum Hydroxyl-phosphate sulfate	225 µg aluminum Hydroxyl-phosphate sulfate
No. of Participants	552	5,455	12,167
Mean age, years (range)	20 (16-23)	20 (16-24)	20 (15-26)
Lifetime no. of sex partners	≤4	≤4	≤4
Screening frequency	6 months	6 months	12 months
Mean duration of follow up	60 months	36 months	36 months
Primary efficacy endpoint	HPV-6/11/16/18 persistent infection and cervical or external genital disease	HPV-6/11/16/18 CIN1+ and external genital disease	HPV-16/18 CIN2+
Secondary endpoints	adverse events	adverse events	adverse events

HPV: human papillomavirus.

### 3. The quadrivalent vaccine

Gardasil은 FUTURE-1 연구에 의하면 16~24세 여성 5,455명에 대한 연구로서 HPV-16/18에 의한 CIN2, CIN3, adenocarcinoma *in situ* (AIS)에 대한 예방 효과는 평균 3년의 추적 관찰 기간중 100% (95% confidence interval [CI], 94~100%)였다.<sup>43</sup> FUTURE-II 연구, 즉 15~26세 여성 12,167 명에 대한 임상 3상 연구에서는 첫 주사가 투여되고 평균 3년 후 per-protocol 군의 여성 (임상 시험 초기 단계에서 HPV-16, 18 DNA 음성이면서 seronegative인 여성으로 백신 투여 1개월째부터 7개월째 까지 같은 종류의 HPV형에 대하여는 음성으로 유지되는 상태)에 대하여 HPV-16 또는 HPV-18에 의한 CIN2, CIN3, AIS에 대한 효과는 98% (95% CI, 86-100)였다.<sup>38</sup>

ITT군 (무작위 배정이 된 모든 여성으로 백신 투여 당시의 HPV상태나 세포 검사의 결과와 상관없이 전체 여성)에서 HPV아형에 관계없이 모든 고위험 상피내 병변에 대한 백신의 효과는 17% (95% CI, 1-31)였다.

FUTURE I과 II 연구를 합한 15~26세 여성 17,622명에 대한 결과에서 임상 시험 당시에 예방 백신의 아형 중 1~3개에서 음성이었던 여성의 경우에 초기에 음성이었던 HPV형과 관련된 CIN2, CIN3, AIS에 대하여 100% 예방 효과 (95% CI, 79-100)를 보였다.<sup>45</sup>

Gardasil을 사용한 세 가지 임상 연구와 HPV-16 monovalent vaccine trial을 합친 결과에 의하면<sup>46</sup> 백신 아형과 관련된 CIN3에 대한 예방 효과는 ATP 분석에서 98% (95% CI, 89-100), AIS에 대한 효과는 100% (95% CI, 31-100)였다. 백신 접종 당시에 HPV-16 또는 HPV-18에

이미 감염이 되어 있을 수도 있는 ITT군에서 HPV-16/18 관련성 CIN3에 대한 효과가 44% (95% CI, 31-55)였다.

고위험 외음부 병변 (high-grade vulvar/vaginal dysplasias 즉 VIN2/3와 VaIN2/3)의 ATP분석에 의하면 HPV-16/18 관련형 VIN2/3 or VaIN2/3는 100% 효과가 있었다 (95% CI, 72-100).<sup>47</sup>

남성에 대한 Gardasil 예방 접종의 효과는 16~26세의 4,065명에서 연구 초기에 백신 아형에 대하여 음성이었던 남성인 경우, 3년간 추적 관찰을 하여 HPV 지속 감염에 대한 예방 효과가 86% (95% CI, 75-92), 백신과 관련된 외부 성기 병변에 대한 예방 효과가 90% (95% CI, 69-98)였다.<sup>48,49</sup>

FUTURE I과 FUTURE II 연구에서 과거나 현재 백신과 같은 아형에 감염이 되었거나 현재 감염되어 있는 4,722명 여성에 대한 ATP 분석을 시행하여 백신 아형과 관련된 CIN2+, AIS에 대하여는 100% 효과가 있어 한 가지 아형에 대한 예방 백신의 효과가 다른 형에 영향을 미치지 않는다는 것이 보고되었다.<sup>50</sup>

현재까지 미국 ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices of the Center of Disease Control)에 의하면 9~26세의 소녀와 여성에 허가가 나 있으며, 현재 45세까지 허가를 받기 위하여 대기 중이다.<sup>51</sup> 또한 현재 전 세계 108개국 이상에서 허가가 난 상태로, 미국 외에도 캐나다, 호주, 덴마크, 프랑스 등의 국가에서 11세 연령부터 권유되고 있으며,<sup>52</sup> 비교적 자궁경부암의 빈도가 낮은 선진국에서는 매우 비용-효과적으로 우수한 것으로 판정되었으며,<sup>53</sup> 최근 FDA, EMEA에서 외음부암과 질암에 대한 예방 효과를 획득하였다.<sup>54</sup>

**Table 4.** Prophylactic efficacy of Gardasil vaccines against infection and lesions related to vaccine targeted HPV types

Study	No. of subjects		End point	Vaccine efficacy (95% CI)		
	Vaccine group	Placebo group		ATP	MITT	ITT
Merck007	235	233	HPV persistence (4 month)	96 (83-100)	94 (83-98)	NR
Merck007	235	233	External genital lesions	100 (<0-100)	100 (<0-100)	NR
Merck007	235	233	CIN1+, AIS	100 (<0-100)	100 (<0-100)	NR
FUTURE I	2,241	2,258	CIN1+, AIS	100 (94-100)	98 (92-100)	55 (40-66)
FUTURE I	2,261	2,279	External genital lesions	100 (94-100)	95 (87-99)	73 (58-83)
FUTURE II	6,087	6,080	CIN2+, AIS	98 (86-100)	95 (85-99)	44 (26-58)

HPV: human papillomavirus, FUTURE: females united to unilaterally reduce endo/ectocervical disease, CIN: cervical intraepithelial neoplasia, CIN1+: CIN grade 1 or worse, CIN2+: CIN grade 2 or worse, AIS: adenocarcinoma *in situ*, CI: confidence interval, ATP: according to protocol, MITT: modified intention to treat, ITT: intention to treat, NR: not reported.

**Table 5.** Prophylactic efficacy of Cervarix vaccines against infection and lesions related to vaccine targeted HPV types

Study	No. of subjects		End point	Vaccine efficacy (95% CI)*		
	Vaccine group	Placebo group		ATP	MITT	ITT
GSK001/007	414	385	HPV persistence (6 month)	96 (75-100)	94 (78-99)	NR
GSK001/007	414	385	HPV persistence (12 month)	100 (52-100)	94 (61-100)	NR
GSK001/007	481	470	CIN1+	NR	100 (42-100)	NR
GSK001/007	481	470	CIN2+	NR	100 (98-100)	NR
PATRICIA	7,344	7,312	CIN2+	98.1 (88.4-100)	97.7 (91-99.8)	NR
PATRICIA	7,344	7,312	CIN3+	100 (36.4-100)	100 <sup>†</sup> (78.1-100)	NR

HPV: human papillomavirus, GSK: GlaxoSmithKline, PATRICIA: papilloma trial against cancer in young adults, CIN: cervical intraepithelial neoplasia, CIN1+: CIN grade 1 or worse, CIN2+: CIN grade 2 or worse, CI: confidence interval. ATP: according to protocol, MITT: modified intention to treat, ITT: intention to treat, NR: not reported.

\*95% confidence intervals, except 97.9% confidence intervals used in PATRICIA.

<sup>†</sup>A post-hoc analyses of PATRICIA including HPV -specific causal attribution in 3 CIN 2/3 cases with multiple HPV types generated efficacy estimates of 100% (97.9%CI: 74.2-100) → ref. <sup>42</sup>

#### 4. The bivalent vaccine

Cervarix가 HPV-16/18 관련성 CIN2-CIN3에 대한 예방 효과에 대한 가장 최근의 연구는 15~25세 여성에 대하여 vaccine 투여 8,093명과 대조군으로 8,069명에 대한 임상 3상 연구 (phase III randomised, double-blind, controlled trial; PATRICIA; PApilloma TRIal against Cancer In young Adults)였다.<sup>40</sup> Cervarix의 예방 효과는 HPV 감염의 예방만이 아닌 CIN2 이상의 병변으로 보고하였으며, 백신 접종 전 단계와 6개월째에 DNA음성, sero-negative인 여성을 ATP-E군으로 정하여 효과를 보고하였다. 마지막 주사 후 평균 34.9개월 (표준편차, 6.4)의 추적 기간 후 HPV-16/18 관련성 CIN2 이상의 병변에 대한 효과는 92.9% (96.1% CI, 79.9-98.3)였으나, 다중 감염인 경우에 원인이 되는 형을 찾아서 분석한 결과 예방 효과가 98.1% (88.4-100)였다. ATP-E군에서 12종류의 HPV-16, 18이 아닌 HPV type과 관련된 CIN2 이상의 병변에 대한 백신의 예방 효과는 54.0% (34.0-68.4)였다. 전체 여성 18,644명 즉 한번이라도 예방 접종을 받은 여성인 TVC군에서 병변의 HPV 종류에 관계없이 CIN2 이상의 병변에 대한 백신의 효과는 30.4% (16.4-42.1)였으며, TVC-naive군 (백신 투여 당시 세포 검사와 HPV sero-negative) 11,641명에서의 효과는 70.2% (54.7-80.9)였다.

15~25세 여성 776명에 대한 phase II 연구를 6.4년까지 연장한 연구 결과에 의하면 첫 접종 당시에 백신과 같

은 HPV에 감염이 되어 있지 않았던 여성으로 최소 1회 이상의 Cervarix 접종을 한 경우, HPV-16/18 관련성 CIN2-3에 대한 백신의 효과는 100% (95% CI, 51-100)였다.<sup>55</sup>

2009년 10월16일 미국 FDA의 허가를 받은 Cervarix는 이미, EU 27개국을 포함한 67개국과 멕시코, 호주, 싱가포르, 필리핀 등에서 허가가 난 상태이며, Australia 등 일부 국가에서는 26세 이상에서 허가가 난 상태이다. Cervarix는 또한 2008년 6월 영국의 보건성 (Department of Health's immunization program)에 의하여 12~13세 여성에 대하여 국가 백신으로 선정이 되어 사용이 되고 있다.<sup>56</sup>

#### 5. 교차면역 (Cross-protection)

Cervarix는 HPV-16, HPV-18외에도 HPV-45형에 대하여서도 상당한 항체 형성을 유도하는 면역능을 보였는데, HPV-45형은 자궁경부암의 6%에 해당하는 하는 형으로 HPV-31, 52형과 함께 자궁경부암의 10%를 차지하는 중요한 형이다.<sup>42,57</sup> 이러한 교차 면역의 능력은 강력한 면역억증제만의 효과가 아니라 Cervarix에 포함된 VLP의 L1 C'말단의 변화 (modification)때문이다. 즉 L1 단백질의 C'terminal에서 35개의 amino acids가 제거된 상태이기 때문이다 (unpublished data, GSK files). 이러한 변형에 의하여 교차 면역 효과는 A9 species에 속하는 HPV-31/33/58형 또는 A7 species에 속하는 HPV-45형에서 관찰

이 되었다.

Cervarix 연구인 GSK 001/007의 연장 추적 관찰 중에 HPV-45에 대하여 MITT 분석법으로 94% (95% CI, 63-100), HPV-31에 대하여는 55% (95% CI, 12-78) 감염 예방 효과가 관찰되었다.<sup>41</sup> 이러한 HPV 백신에 들어있지 않은 다른 형의 HPV 감염에 대한 예방 효과가 알려지면서 “교차예방”에 대하여 관심이 증대되었다. 2007년 이전에는 이러한 교차 면역에 대한 정확한 정의가 없었으나, 2007년 여름 WHO (World Health Organization Expert

Committee on Biological Standardization)에서는 이러한 “교차 면역능”은 어느 정도이든지 CIN 이상의 자궁경부 병변의 감소 및 같은 HPV 형이 자궁경부 세포검사에서 발견될 때로 정의하였다.<sup>58</sup>

PATRICIA 연구 결과에 의하면 ATP-E군에서 Cervarix는 6개월 이상의 지속적인 HPV 감염에 대하여 HPV-31 (HPV-16형과 가장 유사한 형)에 대하여 78.7% (96.1% CI, 70.2-85.2), HPV-33에 대하여 45.7% (96.1% CI, 25.1-60.9), HPV-45 (HPV-18형과 가장 유사한 형)에 대

**Table 6.** Bivalent HPV vaccine (Cervarix) efficacy against persistent infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more (CIN2+) associated with oncogenic human papillomavirus (HPV) types in women who were DNA negative at baseline for corresponding HPV type (according-to-protocol cohort for efficacy)

	N	n	Vaccine efficacy (96.1% CI)	P-value
6 month persistent infection				
HPV-31 Vaccine	7394	46	78.7%	<0.0001
Control	7398	215	(70.2-85.2)	
HPV-33 Vaccine	7527	67	45.7%	<0.0001
Control	7496	123	(25.1-60.9)	
HPV-45 Vaccine	7587	23	75.7%	<0.0001
Control	7540	94	(60.4-85.7)	
12 month persistent infection*				
HPV-31 Vaccine	7248	21	79.4%	<0.0001
Control	7252	102	(66.1-88.1)	
HPV-33 Vaccine	7375	31	38.0%	0.0344
Control	7347	50	(-1.4 -62.6)	
HPV-45 Vaccine	7435	10	63.0%	0.0049
Control	7388	27	(18.4-84.7)	
CIN2+				
HPV-31 Vaccine	7583	2	92.0%	<0.0001
Control	7599	25	(66.0-99.2)	
HPV-33 Vaccine	7720	12	51.9%	0.0332
Control	7706	25	(-2.9-78.9)	
HPV-45 <sup>†</sup> Vaccine	7782	0	100%	0.0619
Control	7745	4	(-67.8-100)	

For combined HPV types, women included in the analysis were DNA negative for at least one HPV type at months 0 and 6 (i.e. women were included in the analysis of at least one single type). Women were included regardless of their serostatus at month 0.

N: number of evaluable women in each group, n: number of evaluable women reporting at least one event in each group, HPV: human papillomavirus, CI: confidence interval.

\*Women with a 12-month persistent infection were also counted in the analysis of 6-month persistent infection.

<sup>†</sup>In the analysis of the total vaccinated cohort, there were no cases associated with HPV-45 in the vaccine group and six cases in the control group, corresponding to a vaccine efficacy of 100% (96.1% CI, 7.0-100; P=0.0312).

하여 75.7% (96.1% CI, 60.4–85.7)의 효과를 보였다.<sup>40</sup> 특히, ATP-E군에서 Cervarix는 HPV-45를 가지는 CIN2 이상의 자궁경부 병변에 대하여 통계학적으로 유의하지는 않았지만, 대조군에서는 4예가 발생하였으나, 백신 투여군에서는 한 건도 발생하지 않았으며, 전체 백신 투여군, 즉 TVC (Total Vaccinated Cohort)군에서 HPV-45양성인 CIN2 이상의 자궁경부 병변에 대하여 백신 투여군의 효과는 100% (96.1% CI, 7.0–100;  $P=0.0312$ )였다. PATRICIA 연구의 ATP-E군에서 12종류의 모든 non-vaccine oncogenic HPV 형 즉 HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68과 HPV-16, 18 즉 14종과 관련된 CIN2 이상의 병변에 대한 Cervarix의 효과는 61.9% (96.1% CI, 46.7–73.2;  $P<0.0001$ )였다. TVC (한번이라도 예방 접종이 이루어진 경우와, 접종 전 HPV DNA의 존재 유무에 상관 없는 모든 여성)군에서 CIN2 이상의 병변에 대한 Cervarix의 효과는 30.4% (96.1% CI, 16.4–42.1)였으며, TVC-naive (연구 시작 당시에 14종의 HPV에 모두 음성인 면서 HPV-16, 18에 대한 seronegative였던 환자군 즉 성적 접촉이 이루어지기 전의 여성)군인 11,641명에서의 CIN2 이상의 병변에 대한 Cervarix의 효과는 70.2% (96.1% CI, 54.7–80.9)였다 (Table 6).

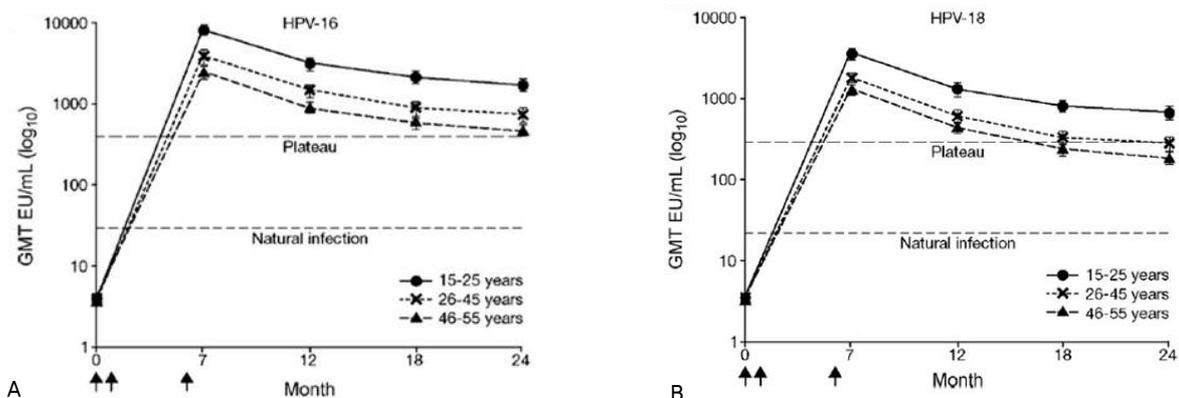
Gardasil에 대한 교차 면역 효과 분석은 과거의 16~26세 여성을 대상으로 한 FUTURE I 연구 (protocol 013)와 FUTURE II 연구 (protocol 015)라는 임상 3상 연구대상

을 합쳐서 17,622명의 여성에 대하여 4년간 경과 관찰을 하였다.<sup>59</sup> ATP군과 비슷하게 연구 초기 단계의 모든 여성은 14종의 HPV형에 음성인 경우만 분석하였으며, Gardasil에 의하여 HPV-31/45 감염은 40.3% 감소 (95% [CI], 13.9–59.0)하였으며, CIN1–3/AIS는 약 43.6% (95% CI, 12.9–64.1) 감소하였다. HPV-31/33/45/52/58 감염과 CIN1–3/AIS는 25.0% (95% CI, 5.0–40.9), 29.2% (95% CI, 8.3–45.5)감소하였다. 10종의 nonvaccine HPV type에 대한 CIN2–3/AIS 감소 효과는 32.5% (95% CI, 6.0–51.9)였으며, HPV-31형의 감소 효과가 컸다.

### 6. 26세 이후 여성에 대한 HPV 예방 백신의 효과 (Effectiveness Above Age 26)

HPV 감염도 다른 성적 매개성 질환처럼 젊은 여성에서 흔하기는 하면서 30세 이후에는 그 감염 빈도가 감소하기는 하지만, 바이러스의 감염 자체는 40세 이후에도 지속된다.<sup>60</sup>

여러 임상 연구에 의하면 26세 이후의 여성에 대하여, Cervarix와 Gardasil은 그 효과가 보고되었으며,<sup>54,61,62</sup> Gardasil은 24~45세 여성에서 CIN2 이상의 병변에 대하여 효과를 보고하였다.<sup>61</sup> Cervarix는 26~55세 연령과 15~25세 연령대에서 마지막 백신 투여 한 달 뒤에 100% 항체가 만들어졌다.<sup>62</sup> 15~26세 연령의 여성에서의 CIN2 이상의 임상적 효과를 보이는 항체 역가와 비슷한 정도로



**Fig. 5.** Antibody levels in women between 15 and 55 years of age (ATP immunogenicity cohort) initially seronegative for HPV-16 or HPV-18 antigens. (a) HPV-16; (b) HPV-18; GMT=geometric mean titre; EU/mL=ELISA units per milliliter. Arrows indicate the vaccination timepoints (Months 0, 1 and 6). Geometric mean titres are shown with 95% confidence interval. Seropositivity defined as  $\geq 8$  EU/mL for anti-HPV-16 and  $\geq 7$  EU/mL for anti-HPV-18. Plateau=GMTs at Months 45-50 timepoint of the long-term efficacy study extension phase.<sup>41</sup> Natural infection=GMTs in women seropositive, DNA negative for HPV-16 and HPV-18 from the phase III trial.<sup>42,63</sup>

항체가 나타나므로, Cervarix도 27세 이후의 여성에 대하여 임상적 효과가 나타날 것으로 결론지을 수 있다 (Fig. 5). 이러한 외삽 (extrapolation)에 의한 효과 추정 방법을 “면역 가교 연구 (immunobridging).”라고 하며 이러한 연구법으로 Gardasil은 15세 미만의 어린이나 소년들에게 추정 효과를 주장하여 접종 대상에 포함시킬 수 있었다.<sup>63</sup> 미국에서 HPV 예방 백신이 9~26세에 비하여 Asutralia의 경우처럼 45세까지도 허가가 난 국가들이 있는 상황이다. 미국에서도 ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices)에서 26세 이상의 여성에 대하여 예방 접종을 받을 기회를 놓친 여성으로 1개 이상의 HPV 백신 아형에 감염이 되지 않은 여성은 예방 접종에 의하여 효과를 볼 수 있다고 하였다.

## 7. 안전성 (Safety)

HPV 예방 백신의 주성분인 VLP 자체는 비감염성 단백질로 이루어져 있으며, 이러한 이유로 이 백신은 다른 단백질 subunit 백신인 tetanus나 B형 간염 백신과 비슷한 안전성을 가질 것으로 기대되며, 대부분의 부작용은 주사 부위의 국소적이거나 일시적인 통증으로 대조군에 비하여 백신 투여군에서 높았다.

백신과 관련된 전신 증상의 보고 빈도는 Cervarix 연구인 GSK PATRICIA study에 의하면 주사 7일 이내의 열이 대조군에서는 10%, 백신 투여군에서는 12.4%로 나타났으며, Gardasil 연구인 Merck FUTURE I study에 의하면 대조군에서 11.5%, 백신 투여군에서 14.8%로 비슷하였다.<sup>44</sup>

2007년 6월 WHO의 GACVS (Global Advisory Com-

**Table 7.** 자궁경부암 예방 백신 (Cervarix)의 국내 임상 권고안

### 가. 효능·효과

자궁경부암 예방 백신, 서바릭스는 HPV16 및 18형에 의한 다음 질병의 예방에 사용된다.

- 자궁경부암
- 자궁경부 상피내 신생물 (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 등급 1, 2, 3
- 비정형 편평세포를 포함하는 세포적 이상
- HPV의 일시적 및 지속적 감염

### 나. 접종 방법

- 3차 접종
- 0.5 mL, 근육주사
- 2, 3차 접종은 1차 접종 후 1, 6개월 후

### 다. 접종대상

- 1) 접종 대상연령  
10~25세의 여성
- 2) 최적 접종연령  
본 학회는 한국 여성의 첫 성경험 연령을 고려하여 15~17세를 최적 접종 연령으로 권장한다.
- 3) 따라잡기 (Catch-up) 접종 권장 대상  
18~25세 여성
- 4) 면역원성 연구결과에 근거한 예방 효과가 가능한 연령  
26~55세 여성

### 라. 자궁경부암 검진

자궁경부암 예방 백신 접종이 도입되어도 현행 자궁경부암 정기 검진은 변경없이 지속되어야 한다.

### 마. 특수상황

- 1) 비정상 자궁경부 세포검사, HPV 양성  
: 백신의 HPV유형과 다른 종류의 HPV유형에 감염된 경우에는 접종의 효과가 있다.
- 2) 임신부  
임신부에게 접종은 권하지 않는다.  
1차 또는 2차 접종 후 임신이 확인된 경우, 추가 접종은 분만 후로 연기할 것을 권유한다.
- 3) 면역저하여성  
질환 또는 약물로 인하여 면역 기능이 저하된 여성의 경우에는 백신 접종 시 충분한 면역 반응이 유도되지 않을 수도 있다.

mittee on Vaccine Safety)는 두 종류 백신이 모두 안전성 profile이 있다고 결론을 내렸으며, 2008년 12월에 GACVS는 그 동안의 시판된 예방 백신에 대한 검사를 통하여 기존의 예방 접종 schedule을 바꿀만한 근거도 찾지 못했다고 발표하였다.<sup>64,65</sup>

## 결론

Cervarix와 Gardasil에 대한 최근 결과들은 두 종류의 백신이 성적 접촉이 이루어지기 전의 연령대에 투여된다면 HPV-16, HPV-18에 의한 자궁경부암과 자궁경부 상피내 병변에 대하여 탁월한 예방 효과를 가지며, 모두 우수한 안전성을 보이고 있었다. 또한, Gardasil은 condylomata acuminata, HPV-6, HPV-11에 의한 저위험 상피내 병변, 질암과 외음부암 및 전암 병변에 대하여 예방 효과가 있다. Cervarix는 HPV-16, HPV-18이라는 원래의 목적

인 형 (type)외에 HPV 31, HPV 33, HPV 45형에 의한 자궁경부 감염과 CIN 병변에 대하여 효과가 상당한 효과가 보고되었다 (교차 예방 효과). Gardasil도 HPV 45, HPV 31 등에 의한 CIN 병변의 예방에 일부 효과가 보고되고 있다.

호주, 이스라엘에서는 Cervarix만이 45세까지의 연령에 대하여 허가가 나와 있으며, Philippines, Ecuador 에서는 Gardasil이 이 연령까지 허가가 나있는 상태이다. 국내의 HPV 예방 백신에 대한 임상 권고안으로 대한 부인종양 콜포스코피 학회에서는 Cervarix의 접종 대상연령을 “10~25세의 여성”으로, “따라잡기 접종 권장 대상”으로 “18~25세 여성”을, 면역원성 연구결과에 근거한 예방 효과가 가능한 연령으로 “26~55세 여성”이라고 제시하였다 (Table 7).

Gardasil의 접종 대상연령은 “9~26세의 여성”과 “9~15세의 남아 (생식기 사마귀 예방 목적)”로, “따라잡기 접

**Table 8.** 자궁경부암 예방 백신 (Gardasil)의 국내 임상 권고안

가. 효능·효과	자궁경부암 예방 백신, 가다실은 HPV 6, 11, 16 및 18형에 의한 다음 질병의 예방에 사용된다
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 자궁경부암</li> <li>• 생식기 사마귀 (침형 콘딜로마)</li> <li>• 자궁경부 상피내 선암 (Adenocarcinoma in situ, AIS)</li> <li>• 자궁경부 상피내 증양 (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 1기, 2기 및 3기</li> <li>• 외음부 상피내 증양 (Vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) 2기 및 3기</li> <li>• 질 상피내 증양 (Vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN) 2기 및 3기</li> </ul>
나. 접종 방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3차 접종</li> <li>• 0.5 mL, 근육주사</li> <li>• 2, 3차 접종은 1차 접종 후 2, 6개월 후 (0, 2, 6개월) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 최단 0, 1, 4개월 스케줄로 접종가능</li> <li>- 1년 내 3회 접종을 마친 경우 유효성이 입증됨</li> </ul> </li> <li>• 다른 기본 예방 접종과 동시 투여 가능</li> </ul>
다. 접종효과	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 접종 대상연령 <ul style="list-style-type: none"> <li>9~26세의 여성</li> <li>9~15세의 남아 (생식기 사마귀 예방 목적)</li> </ul> </li> <li>2) 최적 접종연령 <ul style="list-style-type: none"> <li>본 학회는 한국 여성의 첫 성경험 연령을 고려하여 15~17세를 최적 접종 연령으로 권장한다.</li> </ul> </li> <li>3) 따라잡기 (Catch-up) 접종 권장 대상 <ul style="list-style-type: none"> <li>18~26세 여성</li> </ul> </li> <li>4) 유효성과 면역원성 연구결과에 근거한 접종 가능 연령 <ul style="list-style-type: none"> <li>27~45세 여성</li> </ul> </li> </ol>
라. 자궁경부암 검진	자궁경부암 예방 백신 접종이 도입되어도 현행 자궁경부암 정기 검진은 변경없이 지속되어야 한다.

중 권장 대상”은 “18~26세 여성”, 효성과 면역원성 연구 결과에 근거한 접종 가능 연령으로 “27~45세 여성”이 권고되고 있다 (Table 8).

이러한 국내외의 HPV 예방 백신 투여에 의한 자궁경부암 예방 효과는 전세계적인 프로그램이 도입되어도, 약 20~30년 뒤에 나타나게 되므로, 자궁경부암 검진은 현재 HPV 감염이 되어 있는 여성에 대하여 또한, HPV 예방 백신을 맞은 모든 여성에 대하여 지속적으로 진행되어야 하며, 이 부분에 대하여는 향후 적극적이고 세부적인 연구가 필요한 실정이다.

자궁경부암 예방 백신은 향후 장래가 매우 희망적이다.

그러나 이러한 예방 백신이 질병예방에 큰 장점을 가지고 있지만, WHO나 아시아지역 건강 협의체 및 재정지원단체, 비정부기관, 정부기관 등의 적극적인 협조와 체계적이고 광범위한 지원이 필수적으로 요구된다.

또한 26세 이후 여성에 대한 HPV 예방 백신을 자궁경부암 예방 분야에 어느 정도로 적극적으로 포함시킬 지에 대하여도 국내 전문가 집단의 의견 취합과 연구가 요구되며, 또한 예방 백신의 효과 외에도, 예방 접종을 받은 여성들의 만족도와 인식 변화, 예방 백신의 비용 등에 대하여도 보다 적극적인 토의가 필요하다.

## 참고문헌

- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-44.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
- World Health Organization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, WHO 2007. Available from: URL: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_IVB\\_07.05\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf)
- Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297: 813-9.
- Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006; 194: 1044-57.
- Stanley M. Immune response to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 1: S16-22.
- 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 Suppl 3: S3/26-34
- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/11-25.
- Shin HR, Jung KW, Won WJ, Kong HJ, Yim SH, Seo SW, et al. National Cancer Incidence for the Year 2002 in Korea. *Cancer Res Treat* 2007; 39: 139-49.
- Chung HH, Jang MJ, Jung KW, Won YJ, Shin HR, Kim JW, et al. Cervical cancer incidence and survival in Korea: 1993-2002. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1833-8.
- Howley PM. Papillomaviridae: the viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p.947-78.
- Cripe TP, Haugen TH, Turk JP, Tabatabai F, Schmid PG 3rd, Dürst M, et al. Transcriptional regulation of the human papillomavirus-16 E6-E7 promoter by a keratinocyte-dependent enhancer, and by viral E2 trans-activator and repressor gene products: implications for cervical carcinogenesis. *EMBO J* 1987; 6: 3745-53.
- Stubenrauch F, Lim HB, Laimins LA. Differential requirements for conserved E2 binding sites in the life cycle of oncogenic human papillomavirus type 31. *J Virol* 1998; 72: 1071-7.
- Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990; 63: 1129-36.
- Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990; 248: 76-9.
- Dyson N, Howley PM, Münger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 243: 934-7.
- Münger K, Werness B, Dyson N, Phelps W, Harlow E, Howley PM. Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *EMBO J* 1989; 8: 4099-105.
- Edmonds C, Vousden KH. A point mutational analysis of human papillomavirus type 16 E7 protein. *J Virol* 1989; 63: 2650-6.
- Weintraub SJ, Chow KN, Luo RX, Zhang SH, He S, Dean DC. Mechanism of active transcriptional repression by the retinoblastoma protein. *Nature* 1995; 375: 812-5.
- Berezutskaya E, Yu B, Morozov A, Raychaudhuri P, Bagchi S. Differential regulation of the pocket domains of the retinoblastoma family proteins by the HPV16 E7 oncoprotein. *Cell Growth Differ* 1997; 8: 1277-86.
- Jewers RJ, Hildebrandt P, Ludlow JW, Kell B, McCance DJ. Regions of human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein required for immortalization of human keratinocytes. *J Virol* 1992; 66: 1329-35.
- Wang J, Sampath A, Raychaudhuri P, Bagchi S. Both Rb and E7 are regulated by the ubiquitin proteasome pathway in HPV-containing cervical tumor cells. *Oncogene* 2001; 20: 4740-9.
- Davies R, Hicks R, Crook T, Morris J, Vousden K. Human papillomavirus type 16 E7 associates with a histone H1 kinase and with p107 through sequences necessary for transformation. *J Virol* 1993; 67: 2521-8

24. Funk JO, Waga S, Harry JB, Espling E, Stillman B, Gallaway DA. Inhibition of CDK activity and PCNA-dependent DNA replication by p21 is blocked by interaction with the HPV-16 E7 oncoprotein. *Genes Dev* 1997; 11: 2090-100.
25. Jones DL, Alani RM, Münger K. The human papillomavirus E7 oncoprotein can uncouple cellular differentiation and proliferation in human keratinocytes by abrogating p21Cip1-mediated inhibition of cdk2. *Genes Dev* 1997; 11: 2101-11.
26. Ruesch MN, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins alter differentiation-dependent cell cycle exit on suspension in semisolid medium. *Virology* 1998; 250: 19-29.
27. Tommasino M, Adamczewski JP, Carlotti F, Barth CF, Manetti R, Contorni M, et al. HPV16 E7 protein associates with the protein kinase p33CDK2 and cyclin A. *Oncogene* 1993; 8: 195-202.
28. Zerfass-Thome K, Zwerschke W, Mannhardt B, Tindle R, Botz JW, Jansen-Durr P. Inactivation of the cdk inhibitor p27KIP1 by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein. *Oncogene* 1996; 13: 2323-30.
29. Brehm A, Miska EA, McCance DJ, Reid JL, Bannister AJ, Kouzarides T. Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription. *Nature* 1998; 391: 597-601.
30. Inglis S, Shaw A, Koenig S. Chapter 11: HPV vaccines: commercial research & development. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/99-105.
31. Ruiz W, McClements WL, Jansen KU, Esser MT. Kinetics and isotype profile of antibody responses in rhesus macaques induced following vaccination with HPV 6, 11, 16 and 18 L1-virus-like particles formulated with or without Merck aluminum adjuvant. *J Immune Based Ther Vaccines* 2005; 3: 2.
32. Ismaili J, Rennesson J, Aksouy E, Vekemans J, Vincart B, Amraoui Z, et al. Monophosphoryl lipid A activates both human dendritic cells and T cells. *J Immunol* 2002; 168: 926-32.
33. Einstein MH. On behalf of the HPV-010 Study group. Immune response after primary vaccination course: a comparative trial of two prophylactic vaccines. In: Dillner J, editor. 25th International Papillomavirus Conference. Malmö/Sweden; 2009.
34. 김찬주, 김병기, 김승철, 김영태, 김용만, 박상윤 등. 한국 젊은 여성의 성생활 양상; HPV 예방 백신 도입을 위한 예비 연구. *대한부인종양학 포스트코퍼학회지* 2007; 18: 209-18
35. 김병기, 이낙우, 김승철, 김영태, 김용만, 김찬주 등. 대한부인종양·콜포스코피학회 자궁경부암 정책 추진 Task Force팀. 대한부인종양·콜포스코피학회의 4가 인유두종 바이러스 백신 접종 권고안. *대한부인종양학 포스트코퍼학회지* 2007; 18: 259-83
36. Merck USA. Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine, Recombinant], 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007. Available from: URL: [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/g/gardasil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf)
37. GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007. Available from: URL: [http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAAE16635A2DD7A68ED78E8FD/DC/PI\\_Cervarix.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAAE16635A2DD7A68ED78E8FD/DC/PI_Cervarix.pdf); accessed 15 May 2008.
38. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
39. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-43.
40. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler C, Chow SN, Apter D, et al. 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: 301-14.
41. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. 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: 1247-55.
42. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. 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: 2161-70.
43. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459-66.
44. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-43.
45. FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007; 196: 1438-46.
46. 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: 1861-8.
47. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693-702.
48. Palefsky J, Giuliano A, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008. Available from: URL: <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009.
49. Giuliano A, Palefsky J, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008. Available from: URL: <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009.
50. FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007; 196: 1438-46.
51. Barr E, Tammis G. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 609-17.
52. Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A. Chapter 14: HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/S122-31.
53. French KM, Barnabas RV, Lehtinen M, Kontula O, Pukkala E, Dillner J, et al. Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modeling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *Br J Cancer* 2007; 96: 514-8.
54. Skinner SR, Garland SM, Stanley MA, Pitts M, Quinn MA. Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26? *Med J Aust* 2008; 188: 238-42.
55. Harper D, Gall S, Naud P. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix™ (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). *Gynecol Oncol* 2008; 109: 158-9.

56. Available from: URL: <http://www.nhs.uk/Conditions/HPV-vaccination/Pages/Introduction.aspx>
57. Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol* 2008; 110(3 Suppl 1): S18-25.
58. World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. Available from: URL: [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/human\\_papillomavirus/HPVg%20Final%20BS%202050%20.pdf](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/human_papillomavirus/HPVg%20Final%20BS%202050%20.pdf). Accessed 2 August 2007
59. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Generally HPV-Naive Women Aged 16-26 Years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926-35.
60. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453-9.
61. Future III study group. Safety, efficacy, immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (Gardasil) in women aged 24-45. In: 24th International Papillomavirus Congress. Beijing: China; November 3-9, 2007.
62. Schwartz T, Descamps D. Immune Response in Women up to 55 Years of Age Vaccinated With Cervarix, the HPV-16/18 L1 AS04 Vaccine Candidate. Presented at: EURGIN; Monaco, France; October 4-6, 2007.
63. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009; 27: 581-7.
64. WHO Weekly epidemiological record 2007; No. 28/29: 255-6. Available from: URL: [http://www.who.int/wer/2007/wer8228\\_29/en/index.html](http://www.who.int/wer/2007/wer8228_29/en/index.html).
65. WHO Weekly epidemiological record 2009; No. 5: 39. Available from: URL: <http://www.who.int/wer/2009/wer8405/en/index.html>

---

## = 국문초록 =

두 종류의 자궁경부암 예방 백신 (HPV vaccines)의 면역원성은 여러 임상 2상, 임상 3상 연구에 의하여 수만 명의 여성에서 탁월한 효과가 증명되었다. 현재 임상에서 사용되고 있는 두 종류의 자궁경부암 예방 백신은 모두 자궁경부암의 약 70%에서 발견이 되는 HPV-16, HPV-18형의 감염에 대한 예방을 목적으로 하고 있다. 이에 최근 나온 HPV 예방 백신을 이용한 무작위 임상-대조군 연구들을 분석하여 이들 예방 백신의 임상적 효과와 안전성, 면역원성에 대하여 정리하여 보았다. Bivalent HPV vaccine, quadrivalent HPV vaccine 모두 성적 접촉이 이루어지기 전의 소녀들에게 접종이 이루어질 경우, 탁월한 면역 원성과 각각 목적으로 하는 HPV형에 대하여 거의 완벽한 방어 효과와 안전성을 보였다. 최근의 논문 결과들에 의하면 이들 백신은 HPV-16, HPV-18형과 비슷한 항원 구조를 가지는 HPV형에 대하여 교차 예방 효과도 보이고 있다. Quadrivalent vaccine은 HPV-31형에 의한 cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3, adenocarcinoma *in situ*에 대한 예방 효과가 있으며, bivalent HPV vaccine은 HPV-31, HPV-33, HPV-45형의 감염 및 이들 아형에 의한 CIN2 이상의 자궁경부 병변에 대하여 상당한 효과가 보고되었으며, 현재, 국내 뿐만 아니라 오스트레일리아와 이스라엘에서는 26세 이상의 여성에 대하여 등록이 되어 있다. 이들 두 예방 백신에 대하여 임상 권고안이 국내에서는 이미 대한 부인종양학포스코피 학회에 의하여 제시되어 있다. HPV 예방 백신이 장기적으로 자궁경부암의 예방에 상당한 효과가 있을 것으로 기대되고 있으나, 백신 투여를 받는 여성이 늘어나는 시기에는 국내 자궁경부 검진 권고안에 대하여도 새로운 정립이 필요하며, 26세 이상이나 남성 등 특수 군에 대한 예방 효과를 분석하여 자궁경부암 예방 백신의 권고안도 지속적인 개정이 필요하게 된다.

중심단어: 자궁경부암, CIN, HPV, 예방 백신, 4가백신, 2가백신, 교차면역

---