

인유두종 바이러스 백신

대한소아과학회 감염위원회

김경효 · 김종현 · 박수은 · 신선희 · 오성희 · 이환중 · 조대선 · 최은화 · 허재균 · 홍영진

Human Papillomavirus Vaccine

Kyung Hyo Kim, M.D., Jong-Hyun Kim, M.D., Su Eun Park, M.D., Seon Hee Shin, M.D.,
Sung Hee Oh, M.D., Hoan Jong Lee, M.D., Dae Sun Jo, M.D., Eun Hwa Choi, M.D.,
Jae Kyun Hur, M.D., and Young Jin Hong, M.D.

The Committee on Infectious Diseases, The Korean Pediatric Society

4가 인유두종 바이러스 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.

- 1) 예방접종은 9세부터 시작할 수 있다.
- 2) 13-18세의 여성 중 4가 HPV 백신을 접종 받지 않았거나 완전히 접종받지 않은 경우 예방접종을 받을 수 있다.

2. 접종 용량 및 접종 방법

0.5 mL 용량, 3회 근육 주사
1차 접종 2개월, 6개월 후에 각각 2차, 3차 접종

3. 이상 반응

통증, 부종, 발적의 국소 반응과 발열, 오심, 인후염 등의 전신 반응

4. 금기사항

백신 접종의 일반적인 금기 사항에 준함
효모(yeast)나 백신성분에 대한 즉각적 과민 반응 병력이 있는 경우

서론

생식기 인유두종 바이러스(human papillomavirus, HPV)는

본 글은 최근 국내에서 사용이 인가된 4가 인유두종 바이러스 백신의 사용 가이드라인을 소아과 의사들에게 제공하기 위한 것으로 국내 자료도 있지만 대부분 외국자료에 기초한 것이다.

성매개 감염을 일으킨다. 생식기 HPV 감염은 대부분 증상이 없이 저절로 낫지만 지속적인 감염은 여성에게 자궁경부암을, 여성과 남성 모두에게는 항문생식기 암과 생식기 사마귀를 일으킬 수 있다. 약 100가지의 HPV 형 중 40가지 이상이 생식기 감염을 일으키며 자궁경부암과의 역학적 관련성에 따라 저위험(low risk) 형과 고위험(high risk) 형으로 분류된다. 저위험형은 양성 혹은 저등급(low grade) 자궁 경부 세포 이상, 생식기 사마귀 및 재발성 호흡기 인유두종증(recurrent respiratory papillomatosis)을 일으키며 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54형 등이 있다. 고위험

형은 자궁경부암과 항문생식기 암의 전구인 저등급과 고등급 (high grade) 자궁 경부 세포 이상을 일으키며 자궁경부암의 99%에서 발견되는데 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58형 등이 있다. 전 세계적으로 자궁경부암의 약 70%가 16과 18형에 의해 발생한다.

생식기 HPV 감염을 예방하기 위해 현재까지 세계적으로 두 가지의 HPV 백신이 개발되었다. Merck사는 자궁경부암의 원인이 되는 HPV 16과 18형 및 생식기 사마귀를 일으키는 6과 11형을 포함하는 4가 백신인 가다실®(Gardasil®)을 개발하였으며, GlaxoSmithKline사는 16과 18형을 포함하는 2가 백신인 서바릭스™(Cervarix™)을 개발하였다. 가다실®은 멕시코에서 2006년 6월 2일, 미국에서 2006년 6월 8일 승인된 이후 2007년 7월까지 우리나라를 포함하여 78개국에서 사용이 승인되어 있다. 서바릭스™는 2007년 7월 현재 전 세계적으로 승인된 국가가 없다.

본 글은 최근 국내에서 사용이 인가된 4가 HPV 백신의 사용 가이드라인을 소아과 의사들에게 제공하기 위한 것이다.

원인 바이러스

HPV는 Papillomaviridae 과(family), *papillomavirus* 속(genus)의 비피막형 이중 나선 DNA 바이러스이다. HPV는 계놈의 특정 부위 염기서열에 따라 “형(types)”으로 분류되며 발견된 순서대로 숫자가 정해진다. HPV는 주(major) 캡시드(capsid) 단백질인 L1과 부(minor) 캡시드 단백질인 L2로 이루어진 캡시드 껍질과 안의 8 kb의 둥근 계놈으로 구성된다. 정제된 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 불멸 (immortalization)과 변형(transformation) 기능과 관련이 있는 종양단백질로 세포 순환 조절자를 조종하고 염색체의 비정상을 유도하며 세포자멸사(apoptosis)를 차단한다.

HPV 감염은 상피에 국한되므로 숙주 면역반응에 의해 잘 공격받지 않지만 체액 및 세포 면역 반응이 증명되어 있고 다양한 바이러스 산물에 대한 혈청 항체가 알려져 있다. 특성이 가장 잘 규명된 형 특이 항체들은 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. 새로 감염된 여성 중 혈

청전환(seroconversion)되는 중앙(median) 기간은 약 8개월이다.

역학

1. 감염의 전파와 위험 요인

생식기 HPV 감염은 생식기 접촉, 특히 성교에 의해 전염되며 가장 중요한 위험 인자는 성 활동, 특히 성 파트너 수이다. 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. 성교 이외 다른 종류의 생식기 접촉을 통한 HPV 전염은 드물다. 다른 위험 요인으로는 면역 상태와 파트너의 성 행동 등이 있다. 생식기 HPV 감염은 성 이외 경로로 전염될 수 있지만 드물며 모체에서 신생아로의 전염도 가능하다. HPV가 성 활동에 의해 전염되므로 HPV의 역학을 이해하기 위해서는 성적 행동에 관한 자료가 필요하다.

2. HPV 감염의 자연 경과와 암과의 연관성

HPV 감염의 대부분은 일시적이며 증상이 없다. 70%는 1년 이내에, 약 90%는 2년 이내에 소실되며 중앙 지속 기간은 약 8개월이다. 고위험 HPV형에 의한 지속 감염이 자궁경부암 전구와 침습성 자궁경부암의 가장 중요한 위험 요인이다. 감염이 지속되거나 전암 병소로 진행할 위험 요인은 HPV 형에 따라 다르며 HPV 16이 다른 고위험 HPV 형에 비해 발암성이 더 크다. 자궁경부암 발생의 관련 요인으로 흡연, 다출산 경력, 고연령, 다른 성매개 감염, 면역 억제, 장기간의 경구용 피임제 복용 및 다른 숙주 요인들이 있다. HPV 감염 후 자궁경부암이 발생할 때까지는 약 20-30년이 걸린다. 그러나 HPV 감염 후 획득한 면역의 지속 기간이나 역할 등에 대해서는 아직 잘 알려지지 않았다.

3. HPV의 유행율과 빈도

1) 외국

자궁경부암은 전 세계적으로 여성의 암 사망 원인 중 두 번째로 흔하며 매년 약 50만 명이 새로 진단받고 25만 명이 사망한다. 개발도상국에서는 여성에서 가장 흔한 암이다.

미국에서는 14-44세 인구 중 새로운 HPV 감염이 매년 620만 명에서 발생하며 이 중 74%가 15-24세이다. 2006년 침습성 자궁경부암으로 진단된 예는 약 9,700명, 사망한 예는 약 3,700명이

었다. 미국의 HPV 유병율은 다음과 같다. 성적으로 활동적인 18-25세 여성에서 전체 HPV 유병율은 26.9%이었고 6 혹은 11형은 2.2%, 16 혹은 18형은 7.8%이었다. 14-59세의 여성을 대상으로 한 2003-04년의 연구에서는 전체 HPV 유병율은 26.8%이었고 20-24세 여성의 유병율이 44.8%로 가장 높았으며 6, 11, 16 및 18형의 유병율은 각각 1.3%, 0.1%, 1.5% 및 0.8%이었다. HPV 감염의 누적 위험율에 관한 자료는 거의 없다. HPV DNA 검출은 감염을 의미하며 과거 감염은 아니므로 누적 위험율을 평가하기에는 혈청 유병율 자료가 더 좋다. 그러나 자연 감염을 앓은 모든 사람이 혈청 항체를 가지지 않으므로 실제보다 낮게 평가될 수 있다. 20-29세 여성의 표본 집단에서 HPV 16의 혈청 유병율은 25%이었다. 그런데 HPV 감염을 가진 사람의 60% 정도에서 항체가 검출되므로 이 연령의 여성 41% 정도가 HPV 16에 노출된 것으로 추정된다. DNA 검사로 시간의 흐름에 따른 HPV 감염을 조사한 연구에서 바이러스 획득은 성적 데뷔 직후에 일어남을 입증했다. 미국 여자 대학생들을 대상으로 한 전향적 연구에서 감염의 누적 확률은 처음 성교 후 24개월에 38.9%이었다. 모든 HPV 형 중 HPV 16 획득이 10.4%로 가장 높고 HPV 18은 5.6%에서 획득되었다.

HPV 감염은 남성에서도 흔하다.

2) 국 내

2002년 한국암등록사업 연례 보고서에 의하면 자궁경부암은 우리나라 여성에서 다섯 번째 흔한 암으로 한 해 약 4,000여명의 환자가 발생한다. 최근 정기적인 암 검진 실시로 자궁경부암에 의한 사망이 줄고 있지만, 2005년 통계청의 사망원인통계연보에 따르면 연간 약 1,000여명이 자궁경부암으로 사망하여 사망률은 인구 10만 명당 4.4명이었다.

1999-2000년 조사 시 부산에서 성적으로 활동적이며 세포 검사는 정상인 20-74세의 여성 863명 중 HPV 감염율은 10.4%이었고 특히 젊은 연령층에서 높았으며 70, 16 및 33형이 많았다. 2002년 부산의 16-25세 학생을 대상으로 한 다른 연구에서는 HPV DNA가 여학생의 15.2%(102명/672명), 남학생의 8.7%(33명/381명)에서 검출되었다. 성적으로 활동적인 학생에서 HPV 유병율은 여학생은 38.8%(64명/165명), 남학생은 10.6%(23명/217명)이었다. 한편 병원에 방문한 검진자 약 4,500명을 대상으로 한 연구들에서 HPV 감염 유병율은 45-50%이었다. 따라서 HPV 감염 유병율은 약 10-50%로 성별, 연령 및 인구 특성 별로 다양하였다.

침습성 자궁경부암 조직에서 HPV를 검출한 26개 국내 연구들의 종합 분석에서 자궁경부암 조직의 82%에서 HPV가 발견되

었으며 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.

임상적 특징

1. 자궁경부암과 그의 전구 병소

HPV는 자궁경부암의 원인으로 HPV 16과 18은 편평상피암의 68%, 선암의 83%의 원인이다. HPV 자궁경부 감염은 파파니콜로 바른표본(Papanicolaou smear)에서 비정형 편평세포(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US), 비정형 샘세포(atypical glandular cells), 저- 혹은 고등급 편평상피내 병소(low- and high-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL and HSIL)와 상피내 선암(adenocarcinoma in situ, AIS)를 일으킬 수 있다. HPV 16과 18이 고등급 병소에서 더 흔히 발견되어 한 연구에 의하면 HPV 16의 이환율은 ASC-US의 13.3%, LSIL의 23.6%, HSIL의 60.7%이었다. 조직학적으로 자궁경부 상피내 종양(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 1, 2, 3 단계 및 AIS를 일으키는데 CIN 1은 60%에서 저절로 낮고 드물게(1%) 암으로 진행하며 CIN 2와 3은 30-40%에서 저절로 낮고 치료를 하지 않으면 많은(>12%) 경우 암으로 진행된다.

2. 기 타

HPV는 질과 음문의 암 및 상피내 종양과 관련이 있다. 자연 경과를 잘 알려지지 않았고 선별검사도 존재하지 않는다. 대부분의 질암과 질 상피내 종양(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN) 3 단계는 HPV 양성이며 HPV 16이 가장 흔하다. HPV 16과 18이 음문 상피내 종양(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) 2/3의 76%, 음문 암의 42%에서 발견되었다.

HPV는 항문 편평 세포암의 약 90%와 관련이 있고 여성에서 남성보다 흔하다.

HPV는 생식기 사마귀(genital warts, condyloma)를 일으키며 약 90%가 HPV 6과 11과 관련이 있다. HPV 6과 11 감염 후 항문생식기 사마귀 발생까지 평균 2-3개월 걸린다. 사마귀는 20-30%에서 저절로 소실되며 재발율은 약 30%이다.

저위험 HPV 형인 6이나 11에 감염되면 드물게 상부호흡기 특히 후두에 재발성 사마귀나 호흡기 인유두종증을 일으킨다. 발생 나이에 따라 아동과 성인 발병형으로 나눈다. 아동 발병형은 대개 18세 전에 발병하며 분만 중 모체에서 아기로 수직 감염되

어 생긴다.

진 단

HPV는 배양할 수 없어 DNA 검출로 감염을 진단한다. 분석 방법은 민감도와 형 특이도에서 상당히 다르며 시료를 얻은 해부학적 부위와 검체 수집 방법이 검출에 영향을 준다.

미국 FDA에서는 유일하게 Digene Hybrid Capture[®]2 (HC2) High-Risk HPV DNA 검사만 임상적 사용에 허가하였다. 액체 핵산 교잡법(liquid nucleic acid hybridization)을 사용하여 13개의 고위험 형(HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 및 68)을 검출하는 것으로 결과는 양성 혹은 음성으로 보고되며 각각의 형을 진단할 수는 없다. 이 검사는 파파니콜로 바른표본에서 확실치 않은(equivocal) 결과인 ASC-US가 나온 여성의 선별검사를 위해 인가되었다. 남성에서의 사용은 승인되지 않았다.

핵산 증폭(amplification) 방법은 HPV 역학 및 기초 연구에서 사용되며 형을 진단하고 경우에 따라 양적 결과도 낸다. PCR 검사는 역학적 연구에서 가장 흔히 사용되며 L1 유전자의 유전적 보존 부위를 검사한다. 4가 HPV 백신 연구에서는 다중(multiplex) 검사법이 사용되어 각 HPV 형의 L1, E6 및 E7 유전자를 검출하였다.

HPV 혈청 검사는 VLP를 이용한 효소면역법이 가장 흔히 사용되며 L1 단백질에 대한 항체를 검사한다. 여기에 사용되는 항원은 진핵세포(eukaryote) 발현 체계(expression system)를 통해 제조하며 구조적으로 온전한 VLP를 사용한다. 현재 혈청 검사는 연구실에서만 가능하고 아직 표준화된 시약이나 결과의 양성 한계치(threshold)는 없다. 4가 HPV 백신 연구에서 혈청내 중화항체 측정은 경쟁적 방사성면역검사(competitive radioimmunoassay)와 4중 경쟁적 면역검사(quadriplex competitive immunoassay)를 사용하였다.

4 가 HPV 백신

1. 개발 현황

현재 4가 HPV 백신(Gardasil[®], Merck and Co, Inc.)이 국내에 허가되어 있다. HPV의 L1주 캡시드 단백질이 항원으로 사용된다. 재조합 DNA기술을 사용해 L1 단백질이 *Saccharomyces*

cerevisiae(yeast)에 표현되면 형태적으로 온전하며 감염성은 없는 VLPs로 스스로 조립(self-assemble) 된다. 백신 0.5 mL에는 HPV 6, 11, 16, 및 18형의 L1 단백질 각각 20 µg, 40 µg, 40 µg, 및 20 µg 씩 포함된다. 또한 225 µg의 무정형 aluminum hydroxyphosphate sulfate, sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate 및 주사용수가 들어 있으며 치메로살이나 항생제는 없다.

2. 백신효능과 면역원성

1) 효능

1가 HPV 16 백신과 4가 HPV 백신 효능 평가를 위한 두 개의 II상 임상연구가 16-23세 여성을 대상으로 시행되었고, 4가 HPV 백신 효능 평가를 위한 두 개의 III상 연구가 16-23세 혹은 16-26세 여성을 대상으로 있었다. 모두 무작위배정 이중맹검 위약대조 연구들로 백신형 관련 지속적 HPV 감염, CIN, VIN, VaIN 및 생식기 사마귀 등이 종말점으로 평가되었다. 자궁경부암 진료 시 침습성 자궁경부암을 예방하기 위해 CIN 2/3와 AIS를 선별하는 것이 중요하므로 침습성 자궁경부암을 종말점으로 하는 연구는 가능하지 않다. 그러므로 백신 효능의 일차적 종말점과 백신 승인에는 HPV 16과 18 관련 CIN 2/3 혹은 AIS를 합한 빈도가 이용되어 CIN 2/3 혹은 AIS가 침습성 자궁경부암의 대리 표지(surrogate markers)로 사용되었다. 4가 HPV 백신의 효능을 보는 두 개의 III상 연구는 북미, 남미, 유럽, 호주 및 아시아에서 시행되었다. 참가자가 백신을 3회 모두 접종받고 프로토콜 규정 위반이 없으며, 3차 접종 후 한 달까지 혈청 음성이고 HPV-PCR 음성이어서 백신 관련 HPV 형 감염의 증거가 없는 경우, 4가 HPV 백신은 HPV 6, 11, 16 및 18 관련 지속감염, 백신형 관련 CIN, CIN 2/3 및 외부생식기 병소(생식기 사마귀, VIN 및 VaIN)의 예방에 높은 효능을 보였다. 백신 접종 전 백신형에 대한 PCR 양성인 경우 백신의 백신형에 의한 질병 방어 효능은 없다. 접종 전 하나 이상의 HPV 형에 감염된 경우 다른 백신 HPV 형에 의한 질병에 대해서는 예방되었다. 백신이 백신에 포함되지 않은 HPV형 질환을 방어한다는 증거는 없었다.

3) 지속적 HPV 감염

두 개의 II상 연구에서는 4개월 간격으로 2회 이상 연속 방문 시, 혹은 마지막 일회 방문 시 백신 HPV 형이 검출된 경우를 지속적 감염이라고 정의하고 이를 평가하였다. II상 4가 백신 연구에서 276명의 여자들이 백신을, 275명은 위약을 접종받았다. 3차 접종 후 약 2.5년이 지난 연구종료 시 지속적 HPV 6, 11, 16, 18

감염이나 질환에 대한 효능은 89.5% (95% confidence interval [CI] = 70.7-97.3%)이었다. 연구종료 시 지속적 감염이 있던 백신 접종자 중 3명은 마지막 방문 시 HPV 16이 검출되었고 한 명은 12, 18개월에 HPV 18에 의한 감염이 있었지만, 24, 30, 혹은 36개월에는 없었다. II상 1가 HPV 16 백신 연구에서 지속적 HPV 16 감염에 대한 효능은 중간 분석에서 100%, 연구 종료 시에는 94.3%이었다.

4) 자궁 경부 질환

두 개의 III상 연구에서 자궁경부질환에 대한 효능이 평가되었다. 16-26세 여성 12,157명을 대상으로 한 연구에서 참가자는 파파니콜로 바른표본, HPV DNA검사 및 면밀한 생식기 검사를 받았고 파파니콜로 바른표본 결과에 따라 질확대경검사(colposcopy)를 받았다. 1차 연구의 종말점으로 HPV 16, 18관련 CIN2, CIN3, AIS 혹은 자궁경부암의 빈도를 보았다. 계획된 대로 접종을 완료한 “프로토콜에 따른 분석”에서 백신의 HPV 16, 18 관련 CIN 2/3 혹은 AIS의 방어 효능은 100%(95% CI=80.9-100%)이었다. 다른 한 연구는 16-23세의 여성 5,442명을 대상으로 하였으며 효능 종말점으로 1) 생식기 사마귀, VIN, VaIN, 음문암 혹은 질암 등을 포함하는 HPV 6, 11, 16 및 18 관련 외부생식기 병소 2) CIN, AIS 혹은 자궁경부암을 포함하는 HPV 6, 11, 16, 18 관련 자궁경부 질환을 관찰하였다. “프로토콜에 따른 분석”에서 백신형과 관련된 모든 등급의 CIN 예방에 대한 백신의 효능은 100%(CI=89.5-100%)이었다. 4개의 임상 연구 자료의 종합 분석에 의하면 백신의 HPV 16, 18 관련 CIN2/3 혹은 AIS에 대한 방어 효능은 100%(CI=92.9-100%)이었다. 3개의 연구 자료 종합 분석에서는 HPV 6, 11, 16 및 18에 의한 CIN 모든 등급에 대한 방어 효능이 95.2%(CI=87.2-98.7%)이었다.

5) 외부생식기 병소

세 개의 임상 연구 종합 분석에 의하면 4가 HPV 백신의 HPV 6, 11, 16, 18 관련 외부생식기 사마귀에 대한 방어 효능은 “프로토콜에 따른 분석”에서 98.9%(CI=93.7-100%)이었다. HPV 16, 18 관련 VIN 2/3 혹은 VaIN 2/3에 대한 효능은 100%(CI=55.5-100%)이었다.

7) 현재 혹은 과거에 백신 HPV 감염을 가졌던 여성에서의 효능

HPV DNA나 항체가 양성인 경우에도 임상 시험에 포함되었으므로 백신접종 시 하나의 백신 HPV 형에 감염된 여성에 대한 백신의 효능 평가가 가능하였다. 이들에게서 백신은 감염되지 않은

나머지 백신 HPV 형에 의한 질병 방위에 높은 효능을 보였다. 백신접종 시 감염이 있었던 경우 감염의 경과에 백신이 미치는 영향을 네 개의 임상 연구에서 평가하였다. 백신접종 시 항체와 HPV DNA 검사에서 음성이었던 HPV 형에 의한 CIN 2/3 나 AIS에 대한 백신의 효능은 100%(CI=-63.6-100%)이었다. HPV DNA는 양성이나 항체 음성인 경우 효능은 31.2%(CI=-4.5-54.9%)이었고 DNA 양성, 항체 양성인 경우 CIN 2/3에 대한 효능은 -25.8%(CI=-76.4-10.1%)이었다.

8) 치료를 위한 분석(intention to treatment) 인구에서의 효능

초기 PCR이나 혈청검사 결과에 관계없이 최소 1회의 백신접종을 받고 처음 접종 후 1개월의 추적 관찰이 가능했던 모든 여성에 대한 분석을 시행하였다. 임상연구 참가자 중 27%가 백신형 HPV에 과거 혹은 현재 감염된 증거가 있었다. HPV 16 혹은 18 관련 CIN 2/3나 AIS의 예방 효능은 39.0%(CI=23.3-51.7%)이었다. 세 개 연구의 종합 분석에서 백신형 관련 CIN에 대한 예방 효능은 46.4%(CI=35.2-55.7%)이었고 백신형 관련 VIN 2/3와 VaIN 2/3에 대한 효능은 69.1%(CI=29.8-87.9%), 백신형 관련 생식기 사마귀에 대한 효능은 68.5%(CI=57.5-77.0%)이었다. “프로토콜에 따른 분석”과 비교해서 “치료를 위한 분석”에서 효능이 낮은 것은 어떤 여성은 백신접종 전 이미 백신형에 감염되어 있었기 때문이다. 평균 추적조사 1.9년 동안 백신군에서 대조군에 비해 CIN 2/3의 발생이 12.2%(CI=-3.2%-25.3%) 감소하였다.

9) 방어 기간

II상 4가 HPV 백신 연구에서 참가자 중 일부인 241명을 처음 접종 후 60개월 간 추적하였다. 3년 동안 추적한 모든 참가자와 60개월 동안 추적한 일부 그룹의 종합 분석에서 백신 HPV형에 의한 지속적 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. 방어 기간에 대한 임상 연구가 계속 진행 중이다.

10) 면역원성

현재 4가 HPV 백신의 면역원성은 HPV L1에 대한 IgG 항체를 형특이 경쟁적(competitive) Luminex 면역 검사방법으로 측정하며 milliMerck unit(mMU) 단위로 표현한다. 항체의 양전 기준은 항 HPV 6, 11, 16, 및 18 항체가 각각 20 mMU/mL, 16 mMU/mL, 20 mMU/mL, 및 24 mMU/mL 이상일 경우로 정했다.

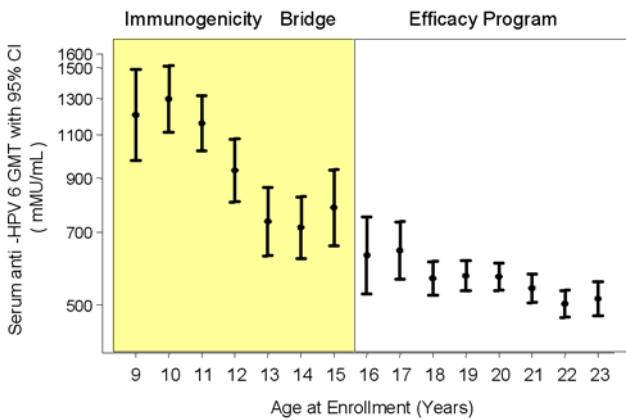


Fig. 1. Serum anti-HPV 6 antibody titers after quadrivalent HPV vaccination by age at enrollment. Immunogenicity bridge study was done in female 9-15 year of age and efficacy program was done in female 16-23 year of age. Abbreviation: GMT, geometric mean titer; CI, confidence interval. Source: Merck, unpublished data, Presented at ACIP meeting, February 2006.

(1) 외국

백신의 면역원성을 보기 위한 연구에서 9-15세 여성들의 면역원성이 효능 연구에 참여한 16-26세 여성들의 면역원성에 비해 우수하였다. 백신 접종 후 혈청 양성율은 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(Fig. 1).

면역원성 자료는 16-26세 여성을 대상으로 한 II상과 III상 임상 연구와 9-15세 소년·소녀를 대상으로 한 면역원성 연구에서 얻을 수 있다. 모든 연구에서 3회 접종 1개월 후 백신에 포함된 4가지 HPV형에 대해 성별, 민족, 국가, 흡연여부, 혹은 체질량 지수와 관계없이 99% 이상의 항체 양성율을 보였다. 백신 접종 후 항체가는 자연감염에 의한 항체가보다 높았다. 연구 참여 시 특정 백신 HPV형에 혈청 항체 양성되었던 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. 16-26세 여성 연구에서 1차와 2차 접종 간격이 6-12주이었고 2차와 3차 접종 간격이 12-23주이었는데 접종 간격에 따른 면역원성의 차이는 없었다. 아직 HPV 감염에 대한 면역과 혈청학적 관련성은 밝혀지지 않았고 방어에 필요한 최소 항체가도 알려지지 않았으나 향후 백신접종 코호트의 추적을 통해 가능할 것이다.

(2) 국내

한국에서 4가 HPV 백신의 면역원성 연구가 무작위 배정, 다

기관, 이중 맹검, 위약 대조 방법으로 9-23세 건강한 여성 176명을 대상으로 수행되었다. 피험자의 나이, 체질량 지수, 성 경험이 두 군 간에 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 양성율을 보였다. 특히, 청소년군(만 9-17세)은 모든 형에서 혈청 양성율이 100%였다. 7개월째 항체가는 HPV 6, 11, 16, 18에 대해 각각 565 mMU/mL, 1,005 mMU/mL, 5,181 mMU/mL 및 886 mMU/mL으로 항 HPV 6의 항체가는 외국 임상 자료와 유사했고 항 HPV 11, 16, 18의 항체가는 외국 임상 자료보다 약간 높았다. 청소년군(만 9-17세)의 7개월째 항 HPV 6, 11, 16, 18의 항체가는 성인 여성군(만 18-23세)보다 2배 이상 높아 외국의 결과와 유사하였다.

11) 항체의 지속 기간

항체의 지속기간을 본 연구는 현재까지 II상 4가 HPV 백신 연구에서 시행된 60개월의 추적기간연구가 가장 길다. 항체가는 3차 접종 후 시간이 지남에 따라 감소하지만 24개월에 안정기(plateau)를 이룬다. 36개월에 백신 접종자의 항 HPV 16 항체가는 처음 연구 시작 시 혈청 양성되었던 대조군 참가자의 항체가에 비해 높았으며 항 HPV 6, 11 및 18 항체가는 대조군 중 혈청 양성자의 항체가와 비슷했다. 36개월에 혈청 양성율은 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. 백신 접종 여성들은 연구 참여 5년 후 백신 재접종 시 기왕 반응을 보였다.

3. 이상 반응

1) 국소 이상 반응

국소 이상 반응으로 통증이 가장 흔하여 백신군 83.9%, 알루미늄 포함 대조약 접종군 75.4%, 식염수 접종군 48.6%에서 있었다. 부종과 발적이 다음으로 흔한 국소 반응이었다. 백신군 중 국소 이상 반응은 보고한 대부분은 경증에서 중등증이었고 심한 통증, 부종 및 발적은 각각 2.8%, 2.0%, 및 0.9%에서 있었다.

2) 전신 이상 반응

발열, 오심, 인후염 등의 전신이상 반응은 백신군과 대조군에서 비슷하게 보고되었다. 백신군과 대조군 모두에서 전신 이상 반응은 2차 접종이나 3차 접종 후에 비하여, 일차 접종 후 더 많이 보고되었다. 전신 이상 반응은 대부분은 경증 혹은 중등증이

었다. 백신을 접종받은 여성의 4.0-4.9%가 38℃ 이상의 열이 있었다.

3) 임신 및 수유 중 예방접종

4가 백신의 임상시험에서 임신한 여성은 제외하였음에도 불구하고 임상시험 대상자 중 백신군과 대조군에서 임신한 경우가 있었는데 임신 자연 손실율은 양 군에서 비슷하였고 백신과 선천성 이상 발생의 관련성은 없었다. 4가 HPV 백신은 수정의 결합이나 태아에 대한 유해성 증거가 없어 임신 중 약물 사용 분류에서 category B에 해당된다. 모유수유 중 예방접종은 영아에게 이상 반응을 일으키지 않는다.

4) 국내 임상 연구에서의 이상반응

이상반응의 전반적 발생율은 백신군 73%, 위약군 59%이었다. 국소 이상반응은 백신군과 위약군에서 각각 72%와 56% 발생했고 가장 빈번하게는 통증, 종창, 홍반의 순이었다. 대부분 경증이었다. 전신 이상반응 발생율은 백신군 12%, 위약군 7%이었고 가장 빈번하게 발생한 것은 발열(13.7%)이었다. 발열은 대부분 경증과 중등증이었다. 백신 관련 중대한 이상반응이 발생한 피험자는 없었다. 한국의 9세에서 23세 여성의 백신 내약성은 외국 임상 자료와 전반적으로 유사하였다.

4. 접종 대상 및 방법

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.

4가 HPV 백신은 11-12세 여성에게 3회 접종하도록 한다.

- 예방접종은 9세부터 시작할 수 있다.
- 13-18세의 여성 중 4가 HPV 백신을 접종 받지 않았거나 완전히 접종받지 않은 경우 예방접종을 받을 수 있다.

Table 1에는 세계보건기구와 2007년 7월 현재 HPV 백신을 기본 예방접종으로 채택한 여러 국가에서 추천하는 백신의 기본 접종 및 따라잡기 접종 대상이 있다. 백신 접종 대상 연령 결정에서 WHO와 HPV 백신을 기본 예방접종으로 채택한 여러 국가에서는 1) 성매개 감염인 HPV 감염은 성적 데뷔 후 획득되기 때문에 성 접촉을 통해 HPV에 노출되기 전 백신을 투여해야 하며 2) 비용 효과 면에서 12-15세에 접종 시 효과가 크고 3) 10대에 감염 시 HPV에 의한 자궁경부 감염의 진행이나 편평상피내 병소가 더 많이 발생하므로 기본 접종 연령을 9-17세에서 정하였다. 성적으로 활발하여 이미 HPV에 노출되었을 가능성이 있는 여성도 백신접종은 받을 수 있고 예방접종으로 이익을 얻을 수 있지만 어느 정도나 이익이 될 지 정확한 평가는 어렵다.

예방접종 전 파파니콜로 바른표본, HPV DNA 혹은 HPV 항체에 대한 선별 검사는 어떤 연령에서도 추천되지 않는다.

Table 1. Public Health Recommendations of Quadrivalent HPV Vaccine in Several Countries or Organization

Country	Primary Immunization (age(yr))		Catch-up Immunization (age(yr))		Public Funding (Yes/No)
	Female	Male	Female	Male	
WHO	9-13	-	14-26	-	Not applicable
USA	11-12	-	13-26	-	Yes(9-18yr)
Canada	9-26	-	-	-	-
Australia	12-13	-	13-26	-	Yes
Germany	12-17	-	-	-	Yes(65% coverage)
Italy	12	-	-	-	Yes
France	14	-	-23	-	-
Austria	9-15	9-15	-26	-	No
Luxemburg	11-12	-	13-18	-	-
Norway	11-12	-	13-16	-	-
Cyprus	9-15	9-15	15-26	-	-
Slovakia	12	-	-	-	Yes

주) 세계보건기구에서는 2006년 HPV 백신 접종을 도입하려는 국가를 위해 가이드라인을 제시하였고 기본 접종 연령을 9-13세, 따라잡기 접종 연령을 14-26세로 권고하였다. 미국에서는 4가 HPV 백신을 11-12세 여성에게 기본 예방접종으로 3회 접종하도록 권장하며 9세부터 예방접종을 시작할 수 있다고 추천하였다. 또한 HPV 백신을 접종 받지 않았거나 완전히 접종받지 않은 13-26세 여성에게 따라잡기 예방 접종을 권장한다. 캐나다에서는 9-26세 여성에게 기본 접종으로 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. 오스트리아와 사이프러스는 9-15세의 남성에게도 4가 HPV 백신을 기본 접종으로 권고한다.

1) 용량과 투여 방법

백신은 투여 전 잘 흔들어야 한다. 백신은 0.5 mL 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.

2) 최소 접종 간격

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

3) 다른 백신과의 동시접종

4가 HPV 백신과 B형 간염 백신을 3회 모두 동시 접종 후 항체가 각각 다른 방문 일에 접종 시 항체가보다 열등하지 않았다. B형 간염 외의 다른 백신과 4가 HPV백신을 함께 접종한 자료는 없지만 4가 HPV 백신은 생백신이 아니므로 기본 예방접종 수칙을 따른다.

4) 접종받은 여자에서 자궁경부암의 선별 검사

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

5) 남성에서의 예방접종

남성에서 4가 HPV 백신의 효능 자료는 없고 9-15세 소년에서 면역원성과 안전성 자료가 있다. 미국 등의 국가들에서는 남성에게 사용이 허가되지 않았지만 우리나라를 포함하여 유럽 국가들, 호주, 뉴질랜드, 필리핀 등에서는 남성에게 접종이 허가되었다.

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) 임신 중 예방접종

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

5. 주의 및 금기 사항

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.

예방접종 후 혈관미주신경(vasovagal) 혹은 혈관억제(vaso-depressor) 반응과 같은 실신은 일어날 수 있으며 청소년과 젊은 성인에서 흔하다.

6. 보관

백신은 2-8°C에 보관하고 얼리지 말아야 한다.

향후 전망

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.

한편 HPV 16과 18형을 포함한 2가 HPV 백신인 서바릭스™(GlaxoSmithKline Biologicals)가 개발되어 임상 연구들에서 백신의 효능과 안전성이 입증되었으나 아직 그 사용이 승인되지 않았다. 향 후 2가 HPV 백신이 국내에 도입되면 대한소아과학회 감염위원회에서는 그 사용 가이드라인을 다시 제공할 것이다.

References

- 1) 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.
- 2) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommended immunization schedules for children and adolescents—United States, 2007. Pediatrics 2007; 119:207-8.

- 3) Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. 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.
- 4) Preparing for the introduction of HPV vaccines, Policy and programme guidance for countries. <http://www.fda.gov/cber/products/hpvmer060806.htm>
- 5) 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.
- 6) Soldan K, Dillner J. Comparable strategies needed to evaluate human papillomavirus vaccine efficiency across Europe. *Euro Surveill* 2006;11:E061123.3.
- 7) Kudjawu Y, Lévy-Bruhl D, Pastore Celentano L, O'Flanagan D, Salmasso S, Lopalco P, et al. 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.
- 8) Schiller JT, Lowy DR. Human papillomavirus vaccines for cervical cancer prevention. In : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 4th ed. WB Saunders Co, 2004: 1259-65.
- 9) Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In : Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of Infectious Disease*. 6th ed. Elsevier Inc., 2005:1841-55.
- 10) Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 2006;116:1167-73.
- 11) Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *J Adolesc Health* 2005;37(6 Suppl):S10-S16.
- 12) Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24 Suppl 1:S16-22.
- 13) Noad R, Roy P. Virus-like particles as immunogens. *Trends Microbiol* 2003;11:438-44.
- 14) Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, et al. Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis* 2004;190:468-76.
- 15) Shin HR, Lee DH, Herrero R, Smith JS, Vaccarella S, Hong SH, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. *Int J Cancer* 2003; 103:413-21.
- 16) Hwang HS, Park M, Lee SY, Kwon KH, Pang MG. Distribution and prevalence of human papillomavirus genotypes in routine pap smear of 2,470 Korean women determined by DNA chip. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:2153-6.
- 17) Choi BS, Kim O, Park MS, Kim KS, Jeong JK, Lee JS. Genital human papillomavirus genotyping by HPV oligonucleotide microarray in Korean commercial sex workers. *J Med Virol* 2003;71:440-5.
- 18) An HJ, Cho NH, Lee SY, Kim IH, Lee C, Kim SJ, Mun MS, Kim SH, Jeong JK. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. *Cancer* 2003;97:1672-80.
- 19) Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. 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;26:201-9.
- 20) Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. 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;118:2135-45.
- 21) 신혜림, 서경, 송기준, 박은철, 최귀선, 이후연 등. 인유두종바이러스(HPV) 감염과 관련된 질병부담조사. 2007년 질병관리본부 용역연구과제 중간보고서