



# 자궁경부암과 HPV 백신

## Human Papillomavirus Vaccine

김 미 경 · 노 재 홍 · 송 용 상 | 서울의대 산부인과 | Mi-Kyung Kim, MD · Jae Hong No, MD · Yong-Sang Song, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University College of Medicine

E-mail : yssong@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(12): 1180 - 1186

### Abstract

Cervical cancer is the second most common cancer affecting women worldwide. Cervical cancer is caused by persistent infection with high-risk types of human papillomavirus (HPV). The most common oncogenic HPV genotypes are 16 and 18, causing approximately 70% of all cervical cancers. Recently, two HPV vaccines, quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) and bivalent (HPV 16, 18) vaccines, have been licensed and are now marketed in Korea. HPV vaccines are prepared from virus-like particles (VLPs) produced by recombinant technology. Clinical trials have confirmed that both vaccines have high efficiency against persistent infection of HPV 16 or 18 and moderate to severe precancerous lesions. In women who have no evidence of past or current infection with the HPV genotypes in the vaccine, both vaccines show > 90% protection against persistent HPV infection for up to 5 years after vaccination. In addition, vaccine efficacy against precancerous lesions associated with HPV 16/18 was reported to be 100%. Although most clinical trials to date have investigated the effectiveness of HPV vaccines in young females, elderly females and males may also be candidates for HPV vaccines. Since HPV vaccines are prophylactic, the largest impact of vaccination is expected to result from high coverage of young adolescents before exposure to HPV. Cervical cancer screening will still be required, even after HPV vaccines are introduced, although the screening program may need to be adapted to achieve cost-effective reductions in the burden of cervical cancer prevention strategies.

**Keywords:** Cervical cancer; Human papillomavirus; Vaccination; Prevention

**핵심 용어:** 자궁경부암; 인유두종바이러스; 백신; 예방

### 서론

자궁경부암은 세계적으로 여성에서 두 번째로 호발하는 암으로, 연간 49만건 이상이 새로 발생하고 27만 명 이상이 자궁경부암으로 사망하고 있다(1). 우리나라에서는 자궁경부암이 여성에서 유방암, 위암, 대장암, 갑상선암에 이어 다섯번째로 높은 발생빈도를 보이며 전체 여성암의 9.8%를 차지하고 있다(2). 자궁경부암 세포검사(Pap

smear)의 도입은 자궁경부암의 발생률과 사망률을 낮추는데 크게 기여하였으나, 높은 위음성률 및 이에 따른 비용 증대의 문제점 또한 존재한다.

인유두종바이러스(Human Papillomavirus, HPV) 감염은 자궁경부암의 가장 중요한 위험인자이며, 자궁경부암의 99% 이상에서 HPV DNA를 발견할 수 있다. HPV는 주로 성접촉에 의해 감염되므로 콘돔과 같은 barrier의 지속적인 사용으로 감염 위험을 약 70%까지 낮출 수 있지만 완벽하

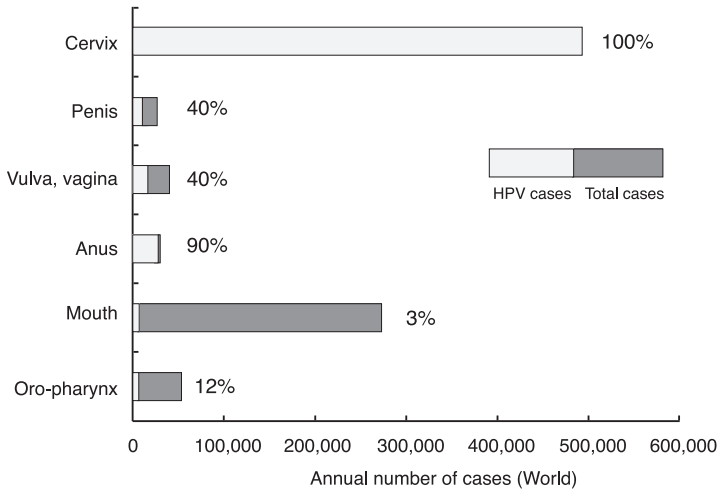


Figure 1. HPV prevalence in HPV-associated cancers. Adapted from (6).

지는 않다. 이에 자궁경부암을 예방하기 위해 최근 HPV 백신이 개발되었으며, 2006년 HPV 백신이 허가되면서 HPV 백신을 국가예방접종프로그램으로 시행하는 나라가 늘고 있다.

여기에서는 HPV의 병인론과 최근까지 발표된 HPV 백신의 임상 자료를 요약하고 HPV 도입 후 향후 과제에 대해 간략히 요약해 보고자 한다.

## HPV와 질병 및 면역 반응

### 1. HPV와 질병

HPV는 8kb double-stranded DNA 바이러스로 100여 개의 유전형이 있고, 이 중 자궁경부암을 유발하는 고위험군에는 HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66형 등 13개의 유전형이 속한다. HPV 감염은 주로 성접촉을 통해 감염되며, 20대에 가장 높은 유병률을 보인다. 유병률은 인종과 지역에 따라 14~90% 정도로 다양하게 보고되고 있으며 미국의 한 연구에서는 14~59세 여성에서 약 27%로 보고하였다(3). HPV 감염은 대개 수 개월 내에 자연 치유되며 2년 내에 90%의 감염이 사라진다. 하지만 일부 환자에서 12개월 이상 감염이 지속되면 자궁경부 상피내종양을 거쳐 자궁경부암으로 진행하게 된다(4). 고위험군 바이러스

인 경우 지속적 감염의 위험성이 높으며, 이 중 HPV 16, 18에 의한 자궁경부암은 전체 암의 약 70%를 차지한다(5).

고위험군 바이러스는 자궁경부암 이외에도 항문암, 외부생식기암(외음부암, 질암, 음경암) 및 두경부암을 일으키기도 한다. 각각의 암에서의 HPV 유병률은 Figure 1과 같다(6).

저위험군 바이러스 중에서는 HPV 6과 11이 대표적이며 콘딜로마(condyloma)의 90% 이상에서 발견된다. HPV 6, 11과 관련된 다른 질환으로는 재발성 호흡기 유두종(recurrent respiratory papillomatosis)이 있다. 이는 분만중에 바이러스의 수직전파로 발생한다고 알려져 있으며 유병률은 매우 낮지만 일단 발병하면 재발이 잦아 평균 20회의 반복적인 수술을 받게 된다(7).

### 2. HPV와 면역반응

HPV는 점막 감염(mucosal infection)만을 일으키고 혈액 내로 침투하지 않고 조직 파괴를 일으키지 않음으로써 인체 면역 반응을 피해가는 특성이 있다(8). 또한 HPV oncoprotein인 E6, E7 단백질이 세포독성 면역 반응을 억제하는 것으로 알려져 있다. 이에 따라 자연적인 HPV 감염 이후 약 50~60%의 여성에서만 항체 형성이 관찰되고(9), 자궁경부암 환자에서도 모두 항체가 발견되지는 않는다. 항체가 형성되더라도 재감염을 완전히 예방하지는 못하는 것으로 알려져 있다.

## HPV 백신

### 1. 백신의 특성

HPV 백신은 유전자 재조합(recombinant technology)을 이용하여 HPV 바이러스의 capsid protein인 L1 단백질을 이루어진 virus like particle (VLP)를 항원으로 한다(10). HPV 백신은 HPV virion과 형태적으로 유사한 VLPs를 통해 인체에서 HPV에 대한 중화항체(neutralizing anti-



**Table 1.** Characteristics of the two HPV vaccines

	Quadrivalent vaccine	Bivalent vaccine
Manufacturer and trade name	Merck; Gardasil	Glaxo Smith Kline; Cervarix
VLPs of genotypes	6, 11, 16, 18	16, 18
Substrate	Yeast	Baculovirus expression system
Adjuvant	Aluminum	ASO4
Schedule	0, 2, 6 month	0, 1, 6 month
Adolescent safety and immunogenicity bridging trials	Females and males, 9~15 years	Females 10~14 years; males 10~18 years
Other trials in progress or due to start	Efficacy study in males Efficacy study in women > 26 years Studies of administration at the same time as other vaccines Safety and immunogenicity in HIV-infected and other immunocompromised groups	Efficacy, immunogenicity, bridging and safety studies in women > 26 years Studies of administration at the same time as other vaccines Safety and immunogenicity in African populations, including HIV-infected women

body) 생성을 유발하지만 HPV DNA를 포함하고 있지 않기 때문에 감염의 위험은 없다. HPV 백신의 방어 기전은 백신으로 인해 유도된 항HPV 항체가 혈청에서 자궁경부점막으로 전달되어 HPV의 지속적 감염을 예방하는 것으로 생각되고 있다.

현재 허가되어 시판중인 HPV 백신은 두 종류가 있으며 각각의 특성은 Table 1에 정리되어 있다. 4가 백신인 Gardasil<sup>®</sup>은 HPV 6, 11, 16, 18의 L1 단백질질을 항원으로 하고 있으며 보조제(adjuvant)로서 amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate를 함유하고 있다. 2가 백신인 Cervarix<sup>®</sup>는 HPV 16, 18의 L1 단백질질을 항원으로 하고 있으며 ASO4를 보조제로 사용하고 있다. 두 백신 모두 1회 투여량인 0.5 mL를 근육주사로 접종하며 총 3회를 6개월에 걸쳐 투여한다. 3회 접종 후 항체는 100%의 여성에서 형성되며, 자연 감염시 형성되는 항체가(antibody level)보다 10배에서 많게는 104배까지 높은 항체가를 나타낸다(11). 항체가는 접종 나이와 반비례 관계를 보여 15세 미만의 여성에서 접종시 가장 높은 항체가를 보이지만, 그보다 나이가 많은 여성에서도 역시 자연 감염 때보다는 높은 항체가를 보인다.

## 2. 백신에 대한 임상 연구

현재까지 개발된 두 백신 모두 HPV 16, 18에 의한 자궁경부, 외음부, 질 상피내 종양과 자궁경부암에 대한 예방 효

과와 4가 백신의 경우 저위험군 바이러스로 인한 침형 콘딜로마 등에 대한 예방 효과를 기대하고 있다. HPV 백신의 효과에 대한 임상 연구는 궁극적으로 자궁경부암을 예방하는 효과를 primary endpoint로 잡아야 하겠지만 이를 위해선 수 십년의 연구기간이 필요하기 때문에 HPV 백신의 효능에 관한 연구는 상피내종양(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)의 발생, HPV의 지속적인 감염, 면역원성에 대한 연구로 시행되었다. 4가 백신은 16세, 2가 백신은 15세를 최저연령으로 하여 26세까지의 여성을 대상으로 임상 연구가 진행되었다. Pap smear를 시행할 수 없는 9~15세 여성들에 대해서는 항체가를 비교하여 간접적으로 효과를 보는 immunobridging study로 백신의 효과와 안전성을 평가하였다.

4가 백신의 경우 현재까지 발표된 4개의 Phase II/III 임상 연구(11~14)를 종합한 결과, 접종 전 HPV 16, 18에 감염되지 않았고 세 번의 접종을 계획 대로 맞은 여성(per-protocol population)인 경우 HPV 16, 18에 의한 CIN 2/3 및 adenocarcinoma in situ (AIS)의 예방 효과는 99%에 달했다(Table 2)(15). 접종 전에 이미 HPV 16 혹은 HPV 18에 감염된 여성(intention-to-treat population)의 경우 백신의 효과가 44%로 떨어져 HPV에 노출되기 전, 즉 성경험이 있기 전에 백신을 투여하는 것이 백신의 효과를 극대화시킬 수 있음을 보여주었다. 하지만 성경험이 있는 24~45세 여성에서도 HPV 감염이 없고 이전에 콘딜로마나 자궁경부

**Table 2.** Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine among women who received three doses of vaccine according to protocol and had no evidence of past or current infection with the vaccine-related HPV genotypes.

Clinical endpoint	Vaccine		Placebo		Vaccine efficacy
	No. of women	No. of cases	No. of women	No. of cases	
HPV 16/18-related CIN 2/3 or AIS	8,579	1	8,550	85	99% (93~100)
HPV 16/18-related VIN 2/3	7,811	0	7,785	8	100% (42~100)
HPV 16/18-related VaIN 2/3	7,811	0	7,785	7	100% (31~100)
HPV 6/11/16/18-related genital warts (condyloma)	7,897	1	7,899	91	98.9% (93.7~100)

병변이 없었던 경우에는 HPV 백신의 효과가 83% 이상으로 보고하였다(16). 4가 백신의 경우 CIN 외에도 외음부(VIN) 및 질의 상피내종양(VaIN)에 대한 효과도 99%로 보고되었다. 이 외에도 HPV 6, 11에 의한 콘딜로마 발생도 99% 감소시켰다. 4가 백신의 효과는 최소 5년간 지속된다고 보고되었으며, 접종 후 5년째 다시 백신을 투여하였을 때 항체가가 처음 세 번 접종 후의 항체가보다 더 높게 나타나는 면역기억반응(anamnestic response)을 보여 HPV 백신도 B형 간염 백신과 유사하게 장기간 면역력이 유지되어 추가접종이 필요 없을 것임을 시사하였다(17, 18). 4가 백신의 장기간 효과 및 안전성에 대한 9년 이상의 장기 추적 관찰이 북유럽에서 5,500명을 대상으로 National registry를 기반으로 진행중이다(Nordic Long-Term Follow-up Study).

2가 백신에 대한 임상 연구에서도 HPV 16, 18에 의한 CIN 2 이상의 자궁경부병변에 대한 효과를 95% 이상으로 보고하였고(19), 4.5년까지 추적 관찰하였을 때 백신의 효과가 계속 유지됨을 보여주었다(20).

HPV 백신은 HPV 16, 18 이외의 아형에 대한 교차 예방 효과도 보여주었는데, 2가 백신인 경우 HPV 31, 45에 의한 CIN 2 이상의 자궁경부병변 예방 효과를 각각 92%, 100%로 보고하였다(19). 4가 백신의 경우에도 HPV 31, 45에 대한 중화항체가 생성됨을 보여주어 이에 대한 교차 예방 효과가 있음을 시사하였고(21), 최근 발표된 연구에서도 HPV 31, 45에 의한 CIN 및 AIS에 대한 예방 효과를 44% 정도로 보고하였다(22).

남성에 대한 HPV 백신 접종은 비용-효과 측면에서 군중 면역(herd immunity)에 의한 자궁경부암의 예방 효과가

그리 크지 않다고 판단되어 권장되고 있지는 않다. 하지만, HPV와 관련된 두경부암의 비율이 높아지고 있어 자궁경부암 이외의 HPV와 관련된 암의 예방이라는 측면에서 남성에 대한 HPV 백신의 투여를 고려해야 한다는 주장들이 제기되었고, 현재 두 백신 모두 남성에서의 HPV 백신 효과에 대한 임상 연구가 진행중이다. 최근 10~18세 남성을 대상으로 한 2가 백신의 효과와 안전성에 대한 연구에서는 남성에서도 HPV 백신이 높은 항체가를 유발함을 보고하였다(23).

## HPV 백신 접종 지침

우리나라에서도 두 가지 백신 모두 시판 허가가 되었으며 Gardasil<sup>®</sup>은 2007년 6월, Cervarix<sup>®</sup>는 2008년 7월에 각각 허가되어 임상에 도입되었다. 아래에서는 현재 FDA에 승인된 4가 백신에 대한 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)와 American Cancer Society (ACS)의 지침 및 두 가지 백신에 대한 대한부인종양 콜포스코피 학회의 임상 권고안에 대해 소개하고자 한다.

### 1. 접종 시기

ACIP와 ACS의 지침 모두 11~12세의 접종시기를 추천하고 있으며 9세부터 접종을 시작할 수 있다고 권고하였다. 따라잡기(Catch-up) 접종은 ACIP에서는 13~26세까지, ACS에서는 13~18세에서 성관계 여부와 관계없이 투여 가능하며 접종 전에 HPV 검사나 Pap smear는 필요없다. ACIP와 ACS 지침에서는 9세 이하나 26세 이상의 여성 및 남성에 대한 투여는 권고되지 않는다. 우리나라 권고안에서도



Gardasil<sup>®</sup>인 경우에는 9~26세의 여성, 9~15세 남성, Cervarix<sup>®</sup>인 경우에는 10~25세의 여성으로 정하고 있다. 최적 접종연령은 성접촉을 시작하는 평균연령을 고려하여 15~17세를 권장하고 있다. 또한 유효성과 면역원성 연구 결과에 근거하여 접종 가능한 연령을 Gardasil<sup>®</sup>은 27~45세, Cervarix<sup>®</sup>는 26~55세로 두고 있다.

## 2. 접종 간격

4가 백신인 경우 2, 3차 접종을 1차 접종 후 2, 6개월 후에 시행하며, 1~2회 사이의 간격이 최소 4주, 2~3회 사이의 간격이 최소 12주가 되어야 하고 이보다 짧은 경우 재접종 하여야 한다. 2가 백신인 경우에는 1차 접종 이후 1, 6개월 후에 2, 3차 접종을 시행한다. 접종 사이의 간격이 길어진 경우는 가능한 빨리 접종하면 되고 처음부터 다시 접종하지는 않는다.

## 3. 다른 백신과의 병합 투여

4가 백신에서 B형 간염 백신과 병합 투여한 임상 연구에서는 두 가지 백신이 서로 면역원성에 영향이 미치지 않는다고 보고되었다. Diphtheria, tetanus, pertussis 백신과의 병합 투여가 현재 연구 진행중이다.

## 4. 자궁경부암 선별검사

향후 백신의 접종으로 상피내종양의 유병률이 낮아지고 따라서 Pap test의 양성 예측도는 낮아지고 음성 예측도는 높아지면서 선별검사에 대한 평가 및 전략이 수정될 수 있으나 아직 충분한 자료가 없고 HPV 백신은 HPV 16, 18과 관계된 70%의 자궁경부암에 대한 예방 효과만 있으므로 자궁경부암 선별검사는 현재의 지침 대로 계속 시행되어야 한다.

## 5. 특별한 상황에서의 백신 접종

임신의 예후 및 태아 기형과 관계는 없는 것으로 보고되었지만 임신중의 백신은 권장되지 않는다. 백신 접종 후 임신을 알게 되었다면 나머지 접종은 출산 뒤로 미루고 계속 임신을 유지하면 된다. 수유중 백신 투여는 4가 백신에서만

연구가 되었고 접종 가능하다. 설사나 경한 상기도 감염 등의 경한 급성 질환은 백신 투여의 금기가 되지 않지만 중증의 급성 질환의 경우 백신 접종을 연기한다. 투약이나 질병으로 면역력이 약화된 사람에서도 투여는 가능하지만 백신의 효과는 정상인 보다 낮을 수 있다.

백신의 성분에 과민반응이 있는 사람은 금기 대상이며 4가 백신의 경우 효모에 알레르기 반응이 있는 사람에서는 아나필락시스의 위험이 있다.

HPV 관련 병변이 있거나 Pap test 또는 HPV test에서 양성인 환자에서도 아직 감염되지 않은 HPV type에 대해서는 예방 효과가 있으므로 투여는 가능하나 이미 감염된 type에 대한 방어나 치료 효과는 없음을 알려야 한다.

## 6. 백신의 부작용

가장 흔하게 관찰되는 국소부작용은 주사부위 통증(70~80%)이었으며, 부종과 발적이 약 25%에서 나타나며 심각한 부작용은 3% 미만에서만 나타났다고 보고되고 있다. 두 가지 백신 모두 전신부작용은 발열이 11~16%로 가장 흔하였다. 그 외의 전신부작용으로 구토, 인후두염, 현기증 등이 1~6%의 빈도로 보고되었고 기관지연축, 위장관염, 고혈압, 질출혈, 운동장애 등이 백신과 관련된 심각한 부작용으로 0.1% 미만에서 보고되었으나 대조군과 차이는 없었다. 백신 접종과 관련된 사망은 아직까지 보고되지 않았다.

## HPV 백신 도입 후 제기되는 향후 과제

### 1. 다가백신

HPV 16, 18이 자궁경부암의 70% 이상의 원인이 되고 있지만 나머지 유형에 의한 자궁경부암도 20~30% 정도를 차지하고 있어 이에 대한 추가적인 예방 효과를 위해 다가백신이 연구 진행중이다. 현재 Merck사에서는 HPV 31, 33, 45, 52, 58형에 대한 VLPs를 추가한 9가 백신이 임상시험 단계에 있으며, GSK사에서도 다가 백신을 개발중이다.

### 2. 자궁경부암 선별검사

HPV 백신의 도입이 성공적으로 이루어지게 된다면 자궁

경부암과 high-grade CIN의 발생률이 줄어들 것으로 예측된다. 하지만, HPV 16, 18형에 의한 자궁경부암 발생이 70% 정도로 백신에 의해 자궁경부암이 100% 예방되는 것은 아니며 HPV 16, 18형의 감염이 줄어들면서 다른 고위험 HPV type의 감염률이 증가하는 type replacement 현상이 일어날 수도 있기 때문에 기존의 자궁경부암 선별검사 프로그램은 지속되어야 한다는 것이 일반적인 견해이다.

하지만, HPV 백신이 활성화되어 HPV 16, 18형에 의한 자궁경부암과 CIN 발생률이 줄어들고 자궁경부암으로 발전하는 데 걸리는 시간이 늘어나게 되면 비용-효과 측면을 고려한 새로운 자궁경부암 선별검사 전략의 수립이 불가피하다. 또한 HPV 백신에 의해 high-grade CIN은 50~60% 감소 효과가 있지만 ASCUS 등의 Pap 검사 이상결과나 low-grade CIN의 감소 효과는 20% 정도 밖에 되지 않아 기존의 Pap smear의 양성 예측률(positive predictive value)이 낮아질 것으로 예상된다(24). 이에 따라 유병률이 낮은 상황에서 검사의 질적인 측면이 영향을 덜 받는 HPV 검사를 일차 선별검사로 하고, Pap smear를 HPV 양성을 보인 여성에서 이차 선별검사(cytological triage)로 시행하는 전략이 현재 평가중이다(25). 또한 HPV 검사를 일차 선별검사로 사용하게 되면 국가적인 HPV 감염 레지스트리를 만들어 HPV 감염률과 HPV type의 분포 변화 등과 같은 HPV 백신 도입 이후의 변화를 추적 관찰할 수 있는 장점이 있다. 이러한 surveillance를 통해 자궁경부암 선별검사 시작 연령을 늦추거나 검사 시행 간격을 늘리는 등의 정책적인 변화가 가능할 것이다. HPV 검사의 양성 예측률을 높이기 위한 부가적인 검사로는 HPV typing, HPV E6/E7 mRNA 검사, p16-INK4A 단백질 발현 검사 등이 연구중에 있다.

## 결 론

HPV 백신의 도입으로 향후 자궁경부암의 발생 및 사망률의 감소로 인한 사회적 부담이 줄어들 것으로 예상하고 있다. HPV 백신의 효과를 극대화시키기 위해선 백신에 대한 적극적인 권장과 교육이 필요할 것이다. 향후 백신 효과의 지속기간, 추가접종의 필요성, 면역원성과 백신효능의

관계, 안전성, 비용효과 분석, 한정된 사회적 자원에서의 백신 투여 전략 등에 대한 추가 연구가 필요하다. 무엇보다 중요한 것은 백신으로 모든 자궁경부암이 예방되는 것이 아니므로 지속적인 자궁경부암 선별검사의 중요성을 주지시키는 것이다.

## 참고문헌

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Chung HH, Jang MJ, Jung KW, Won YJ, Shin HR, Kim JW, Lee HP. Cervical cancer incidence and survival in Korea: 1993-2002. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1833-1838.
3. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *Jama* 2007; 297: 813-819.
4. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 123-137.
5. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63-73.
6. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3): S3/11-25.
7. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* 2008; 118: 1236-1247.
8. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 1): S16-22.
9. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, Galloway DA. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 1911-1919.
10. Hagensee ME, Yaegashi N, Galloway DA. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 1993; 67: 315-322.
11. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Alvarez FB, Bautista OM, Jansen KU, Barr E. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18-27.
12. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Raikar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-278.



13. 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. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-1943.
14. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927.
15. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-1868.
16. Munoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, Clavel C, Luna J, Myers E, Hood S, Bautista O, Bryan J, Taddeo FJ, Esser MT, Vuocolo S, Haupt RM, Barr E, Saah A. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949-1957.
17. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, Olsson SE, Hoyer J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgrén K, Krogh G, Lehtinen M, Malm C, Tammns GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Raikar R, Taddeo FJ, Bryan J, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459-1466.
18. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, Hoyer J, Stienwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgrén K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931-4939.
19. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamram U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Jahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G, Greenacre M. 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.
20. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-1255.
21. Smith JF, Brownlow M, Brown M, Kowalski R, Esser MT, Ruiz W, Barr E, Brown DR, Bryan JT. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Hum Vaccin* 2007; 3: 109-115.
22. Brown DR, Kjaer Sk, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Munoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti KE, Sings HL, James M, Hesley TM, Barr E. 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-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926-935.
23. Pataja T, Keranen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M, Levanen H, Tocklin T, Godeaux O, Lehtinen M, Dubin G. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health* 2009; 44: 33-40.
24. Ronco G, Giorgi Rossi P. New paradigms in cervical cancer prevention: opportunities and risks. *BMC Womens Health* 2008; 8: 23.
25. Franco EL, Cuzick J. Cervical cancer screening following prophylactic human papillomavirus vaccination. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 1: A16-23.



### Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 전 세계 여성의 건강을 위협하는 자궁경부암의 HPV 예방백신에 대하여 기술하고 있다. HPV는 자궁경부암의 거의 100%에서 검출되고 있으며, 자궁경부암 발생에 있어서 중요한 원인 인자로 밝혀져 있다. 최근 유전자재조합 기술을 이용하여 HPV L1 capsid protein을 대량 생산하고, 이를 이용하여 만든 VLP를 항원으로 사용하는 백신이 개발되어 자궁경부암의 예방 목적으로 전 세계의 많은 여성에게 접종되고 있다. HPV 백신은 2가 및 4가 백신이 있으며, 현재까지의 3상 임상연구 결과에 의하면 높은 예방 효과를 보이고 있어 미래에 자궁경부암의 발생을 80% 이상 감소시킬 수 있을 것으로 기대하고 있다. 본 논문에서는 각각의 백신의 특성과 자궁경부암 예방 효과, 부작용 및 백신접종 지침에 관하여 상세히 소개하고 있어 임상 의사들에게 매우 유용한 정보를 제공하고 있다.

[정리: 편집위원회]