

HPV 백신의 효과와 안정성

김우진¹, 김성엽²

제주대학교 의과대학 ¹의학과, ²산부인과학교실

The efficacy and safety of HPV vaccination

Woo Jin Kim¹, Sung Yob Kim MD^{2*}

*Department of ¹Medicine, ²Obstetrics and Gynecology
College of Medicine, Cheju National University, Jeju 690-756, Korea*

Abstracts

HPV vaccine was licensed for use in the United States and Europe in June 2006, and is now available in most nations. It was highly successful in reducing the incidence of precancerous cervical lesions caused by HPV-16 and HPV-18. The titer of HPV antibody was maintained during 4.5 years of the extended follow up phase. HPV prescreening before vaccination is generally not needed, because HPV vaccination has protective effect for the remaining types in infected women.

Systemic clinical adverse events were reported by a similar proportion of vaccine and placebo recipients. The estimated rate of anaphylaxis following HPV vaccine is slightly higher than other vaccines. However, overall rates are very low and it may leave no serious sequelae if managed appropriately. The patient is required to be seen for about 15 minutes after vaccination.

Key words: HPV vaccine, Gardasil, Cervarix

* E-mail: mdlkim66@cheju.ac.kr

HPV 백신의 효과와 안정성

서론

HPV(Human Papillomavirus 인유두종바이러스) 감염은 성적으로 전파되는 가장 흔한 감염 중의 하나이다.1) HPV는 성기 사마귀와 같은 양성질환에서부터 자궁경부암까지 다양한 질병을 일으킨다. 대부분의 HPV 감염은 무증상이고 자연관해 되지만, oncogenic type의 HPV는 지속적인 감염을 유발하여 자궁경부암을 일으킬 수 있다.2) 자궁경부암은 전세계적으로 흔한 여성암으로, 2007년 한 해동안 미국에서는 11,150명의 여성에서 자궁경부암이 발병했으며 3700명은 이로 인해 사망하였다.1) 우리나라 여성에서도 자궁경부암은 위암, 유방암에 이어 5위를 차지하는 호발암이며, 상피내암을 포함할 경우 두 번째로 흔한 암이다.3)

자궁경부암의 발생은 전 세계 모든 지역에서 거의 100% HPV 감염과 관련되어 있다. 100가지가 넘는 HPV의 subtype 중에서 적어도 15가지의 HPV가 자궁경부암을 일으킨다. 이 중에서도 HPV type 16번과 18번이 전 세계적으로 자궁경부암의 70% 정도를 일으키고, 6번과 11번은 성기 사마귀와 JRRP(juvenile recurrent respiratory papillomatosis)의 90%를 일으킨다.1) 이 외에 31번, 33번, 35번, 45번, 52번, 58번의 여섯 가지가 자궁경부암의 원인으로 전 세계 공통적으로 흔하며, 이 여섯 가지 subtype은 자궁경부암의 20%를 일으킨다.4)

HPV 감염이 자궁경부암을 유발시키는 기전에는 HPV의 E6단백과 E7단백의 역할이 중요하다. E6단백은 p53 기능을 억제하여 세포분열주기 조절기능을 교란시킴으로써 종양이 유발되는 것으로 알려져 있다.5) E7단백은 pRB의 기능을 억제하여 세포의 DNA생성을 촉진시키고 세포 분

열주기 조절기능을 교란시키는 것으로 알려져 있다.6)

본론

1. HPV 백신의 효과

HPV 백신은 'virus-like particle'를 형성하는 HPV의 major capsid protein(L1)을 사용하여 만들었다. VLP은 실제 HPV와 형태가 똑같아 보이지만, 내부에 DNA를 갖고 있지 않기 때문에 실제로 감염을 일으키지는 않는다. 따라서 HPV 백신은 HPV의 감염력을 갖고 있지 않고, 실제 HPV와 같은 면역성만을 유도한다.1)

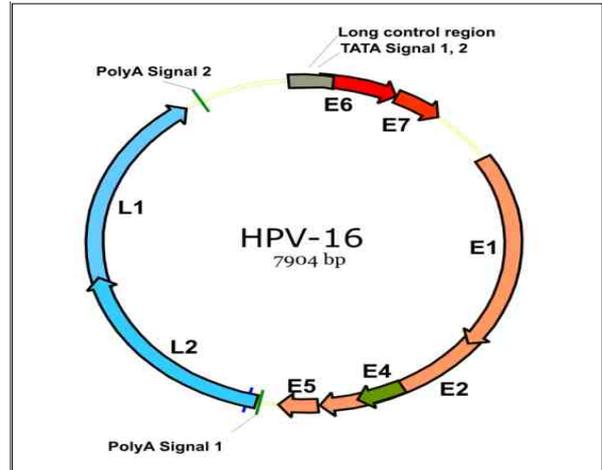


Figure 1. Genome organization of human papillomavirus type 16, one of the subtypes known to cause cervical cancer. (E1-E7 early genes, L1-L2 late genes: capsid)

Harper 등은 HPV 백신을 이용한 임상 시험 결과를 2004년과 2006년에 Lancet에 발표하였다. 그 결과 HPV subtype 16, 18번에 의한 일시적

감염에 대한 효과가 92%였고, 12개월간의 지속적 감염에 대한 백신효과는 100%를 보였다.7 또한 Harper 등은 임상 시험에 참여한 환자를 4.5년 동안 추적한 결과를 2006년에 Lancet에 발표하였다. 이 논문의 결과, HPV 16, 18번에 대한 높은 항체 역가가 4.5년간 지속되고, 이러한 항체 역가는 자연감염에서 나타나는 항체 역가에 비해서 17배(16번), 14배(18번) 이상으로 지속되는 것을 확인하였다.8)

이 외의 많은 연구에서도 HPV 백신은 면역성이 높고, 안전하며, HPV와 관련된 종양과 genital wart의 발생을 감소시키는 효과가 있음을 입증하였다.9-11)

814명의 아시아-태평양 지역의 여성(16~26세)을 대상으로 한 연구에서도 quadrivalent HPV vaccine이 그 효용성과 안정성이 높은 것으로 밝혀짐에 따라, 가다실은 우리나라를 포함한 아시아 여러 나라에서도 승인을 받고 있다.12)

한편 Sanders 등과 Shalini 등은 HPV 백신이 비용-효과적 측면에서도 매우 바람직할 것이라는 연구 결과를 발표하였다.13,14)

2. 가다실과 서바릭스

여러 임상 연구에서 HPV에 감염되지 않은 여성을 대상으로 한 HPV 백신의 효과가 입증됨에 따라, 2006년 FDA에서 자궁경부암을 예방하기 위한 백신인 가다실을 승인하였고 유럽에서는 가다실과 서바릭스 두 종류가 모두 승인되었다. 두 HPV 백신은 근본적으로 동일한 백신이지만 몇 가지 차이점이 있다. 가다실에 함유된 HPV 유형은 4가지(6, 11, 16, 18)이고, 서바릭스에는 2가지(16, 18)가 함유되어 있다. 그리고 가다실의 경우는 S. cerevisiae라는 효모 세포를 이용하여 백신 단백질을 생산하며, 서바릭스의 경우는 일종의 곤충 세포에서 백신 단백질을 생산한다. 또한 가다실의 경우는 첨가제로 알루미늄 제재(Amorphous Aluminium Hydroxyphosphate Sulphate)를

사용하고 있고, 서바릭스의 경우에는 알루미늄 제재(Aluminium Hydroxide)에 Monophospholyl Lipid A를 추가한 AS04라는 첨가제를 사용하고 있다.1) 백신의 접종 스케줄은 가다실의 경우 0-2-6개월을 권장하고 있는 반면, 서바릭스의 경우 0-1-6개월의 스케줄을 권장하고 있다.1)

대개 12~26세의 여성들을 대상으로 이 두 가지 백신의 효과에 대한 여러 무작위 이중 맹검 위약 대조군 연구들이 시행되었다. 최근 보고된 중요한 HPV 백신의 효과 연구로는 가다실의 경우에는 프로토콜-013 (FUTURE1), 프로토콜-015 (FUTURE2) 등이 있으며 서바릭스의 경우에는 HPV-001, -007 등이 있다.15-19)



Figure 2. Gardasil

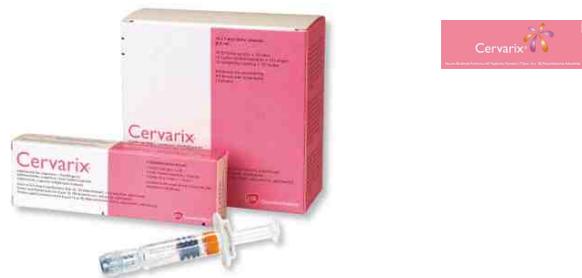


Figure 3. Cervarix

가다실에 대한 연구인 프로토콜 013, 015에서, HPV에 감염되어 있지 않고 또한 항체도 없었던 연구 집단의 경우 거의 100%에서 CIN2이상의 전암 병변을 예방하는 효과가 있는 것으로 나타

났다.16) 또한 이러한 효과는 총 3번의 접종 중 일부 접종 일정이 완료되지 못했던 불완전한 접종자들을 포함하여도 95% 이상의 좋은 효과를 보여주고 있었다.15)

서바릭스에 대한 연구인 HPV-001, HPV-007에서는 거의 100%에서 항체가 생성되고 53개월 후까지 계속 유지되는 것을 확인하였다.18) 백신의 보호 효과는 48개월까지 줄어들지 않았다. 서바릭스 접종군에서는 CIN1, CIN2, 혹은 그 이상의 병변이 한명도 발견되지 않은 반면 대조군에서는 발견되는 것을 확인하였다.18) 현재 Phase I II study인 HPV-008, -009가 진행 중에 있다.

3. HPV 감염자에서의 효과

Ferris 등이 가다실의 효과를 알아보기 위해 실시한 연구에서 전체 연구 대상의 27%는 HPV DNA나 HPV 항체가 양성인 사람이었다. 그 중 74%는 오직 하나의 HPV type만 양성이고 다른 세 개의 type에 대한 감염의 증거가 없었다.20) 이렇게 HPV에 이미 감염된 사람의 대부분이 한 가지 type의 HPV에만 감염되어 있기 때문에, 이러한 사람들에게 HPV 백신은 그들이 아직 감염되지 않았지만 백신에는 포함되어 있는 HPV type을 예방하는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다.20, 21)

미국에서 성적으로 활발한 여성이 50세까지 살면서 HPV에 감염된 적이 있을 확률은 80%이상으로 추정된다. HPV의 백신의 대상이 되는 20-24세의 여성에서는 44.8%가 HPV에 감염된 적이 있는 것으로 추정하는 연구도 있다.1) 이렇게 많은 수의 여성이 이미 HPV에 감염되어 있는 상황에서 HPV 백신은 아직 감염되지 않았지만 백신에는 포함되어 있는 다른 type의 HPV를 예방할 수 있으므로, 감염자도 HPV 백신의 대상이 될 수 있다. 따라서 HPV 백신을 맞기 전에 이러한 감염자를 가려내기 위해 따로 prescreening을 할 필요는 없다.21)

4. HPV 백신의 부작용

HPV 백신의 부작용으로는 접종 부위의 통증이 가장 흔하게 보고되었고, 이 외에도 주사 부위의 발적, 부종, 오심, 구토, 어지러움증, 근육통, 코인두염 등이 대조군과 비슷한 비율로 나타났다. 백신과 연관된 심각한 부작용은 0.1% 미만에서 나타났지만, 대조군에서도 비슷한 비율로 나타나 백신에 특이적이지는 않은 것으로 밝혀졌다.1,22)

하지만 이 외에도 HPV 백신과 관련된 syncop에 관한 보고들이 나오고 있다. 미국에서 2005 ~ 2007년 사이에 총 463건의 postvaccination syncope이 보고되었고22) 캐나다나 호주에서도 비슷한 보고가 있었다.24,25) 이 논문들에서는 다른 백신에 비해 syncope이나 anaphylaxis의 발생빈도가 약간 높다는 주장을 하고 있다.26) 하지만 절대적인 빈도가 매우 낮고 적절하게 처치한다면 심각한 결과를 초래하지는 않기 때문에 HPV 백신이 위험하다고 볼 수는 없으며, 의사로 하여금 백신을 맞은 후 약 15분간 환자를 지켜보는 것을 권장하고 있다.1)

HPV 백신은 아직 임신부에게 권장되지는 않는다.1) 하지만 백신 투여 후 임신이 확인된 경우에서 백신군과 대조군 사이에 유산, 사산 또는 선천성 기형의 발생에 유의한 차이가 없었다.7, 8)

결 론

HPV 백신은 자궁경부암을 예방하는 효과와 안정성이 입증되어 FDA 승인을 받고 전 세계에서 실시되고 있다. HPV 백신은 특이적인 부작용은 없지만, 의사나 간호사는 HPV 백신을 맞은 환자를 15분 동안 지켜볼 것이 권장된다. HPV 백신은 이미 HPV에 감염된 여성에게서도 자궁경부암을 예방하는 효과가 있어 백신을 맞기 전,

따로 prescreening을 할 필요는 없다.

우리나라 성인 여성이 접종을 거부한 가장 큰 이유는 60만원 이상의 고가의 비용이었다.27) 캐나다의 한 연구에서도 비용이 백신 수용의 주된 장애 요인으로 보고되었다.28) 이러한 문제점을 해결하기 위해 이미 일부 국가에서는 청소년의 필수 예방 접종 프로그램에 포함시켜 정부 재원이나 의료보험을 통하여 재정을 지원하고 있다. 우리나라에서도 의료보험 등을 통해 백신의 비용을 낮출 수 있는 방안이 필요할 것으로 보인다.

우리나라 여성을 대상으로 HPV 백신에 대한 태도 조사를 한 연구에서 백신에 대한 올바른 정보를 얻은 후에 백신에 대한 선호도가 올라가는 것으로 나타났다.27) 또한 호주의 한 연구에서는 반 이상의 부모(66%)가 자녀의 접종을 찬성했지만, HPV 백신이 문란한 성생활을 조장할 것이라는 잘못된 믿음을 가지는 사람도 있어 백신에 대한 올바른 정보가 필요한 것으로 나타났다.29) 따라서 교육이나 캠페인 등이 백신의 보급을 위한 좋은 방안이 될 것으로 사료된다.

남성은 성기 사마귀를 제외하고는 HPV 감염으로 인한 질환이 드물며, 실제로 남성에서 HPV 감염이나 백신에 대한 연구도 여성에 비해 적은 편이다. 하지만 남성이 HPV의 매개체로서 역할을 한다는 것을 생각해 볼 때, 남성에서도 HPV 백신을 실시해야 한다고 주장하는 논문도 있다.30, 31) 하지만 일부에서는 비용-효과적 측면에서 HPV 백신은 의미가 없다고 주장하고 있어, 앞으로 이 부분에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.32, 33)

참 고 문 헌

1. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) March 23, 2007 / Vol. 56 / RR-2
2. Amanda F. et al. Factors That Are Associated With Parental Acceptance of Human Papillomavirus Vaccines: A Randomized Intervention Study of Written Information About HPV. *Pediatrics* 2006;117:1486-1493
3. Chung HH et al. Cervical cancer incidence and survival in Korea: 1993-2002. *Int Gynecol Cancer*. 2006 Sep-Oct;16(5)
4. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24
5. Mantovani F, Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene*. 2001; 20: 7874-87.
6. Munger K, Basile JR, Duensing S, et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene*. 2001; 20:7888-98
7. Harper DM et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364 (9447):1757-65.
8. Harper DM 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 Apr 15;367(9518): 1247-55.
9. Villa LL. et al. 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 May;6(5):271-8.
10. Stan L. 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

11. Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15-25 years of age. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3 Suppl 1):S11-7. Epub 2008 Jul 22.
12. Tay EH, Garland S, Tang G, Nolan T, Huang LM, Orloski L, Lu S, Barr E. Clinical trial experience with prophylactic HPV 6/11/16/18 VLP vaccine in young women from the Asia-Pacific region. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Sep;102(3):275-83.
13. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papilloma virus. *Emerg Infect Dis.* 2003 Jan;9(1):37-48.
14. Shalini L, Kulasingam et al. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2008, 6:4
15. Garland SM et al. FutureI, Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356: 1928-43.
16. 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.
17. Joura EA et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007; 369: 1693-702.
18. Harper DM. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Nov 13-19;364
19. Paavonen J 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, The.* 2007; 369: 2161-70.
20. Ferris D. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: a combined analysis [Abstract S11-2]. *European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia, Paris, France.* April 23 - 26, 2006.
21. FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papilloma virus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis.* 2007 Nov 15;196(10):1438-46.
22. Stan L. et al. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic Quadrivalent Human Papilloma virus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women. *Pediatrics* 2006
23. Syncope After Vaccination --- United States, January 2005--July 2007. *CDC* May 2, 2008 / 57(17):457-460
24. Brotherton JM et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ.* 2008 Sep 9;179(6):525-33.
25. Laura Eggertson, Adverse events reported for HPV vaccine. *CMAJ.* 2007 November 6; 177(10): 1169 - 1170.
26. Neal A. Halsey MD. The human papillomavirus vaccine and risk of anaphylaxis. *CMAJ* · SEPTEMBER 9, 2008 · 179(6)
27. Marshall H et al. cross-sectional survey to assess community attitude to introduction of Human papillomavirus vaccine. *Aust N Z J Publid Health* 2007; 31: 235-42.
28. Lenselink CH. et al. Parental acceptance of human papillomavirus vaccines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137:103-7.

29. 최경아 · 김정혜 · 이경순 · 오진경, 우리나라 성인 여성의 HPV 감염과 HPV 백신 접종에 대한 지식 및 태도 조사. 대한산부인과학회지 51권 6호 617 ~ 623
30. Ault K, Reisinger K. Programmatic issues in the implementation of an HPV vaccination program to prevent cervical cancer. *Int J Infect Dis.* 2007
31. Stan L. 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
32. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006;6(1):21-31.
33. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(11): 1915-23.