

인유두종바이러스 백신

Human Papillomavirus Vaccine

서 경

연세대학교 의과대학 산부인과학교실

Kyung Seo, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology,
Yonsei University Medical College, Seoul, Korea

책임저자 주소: 135-720 서울시 강남구 도곡동

영동세브란스병원 산부인과

전화: 82-2-2019-3430

팩스: 82-2-3462-8209

e-mail: kyungseo@yuhs.ac

Abstract

Human papilloma virus (HPV) vaccine is designed to prevent cervical cancer by preventing HPV infection of the uterine cervix. HPV vaccines are made of virus-like particles which are composed of L1 protein of viral coats. Two HPV vaccines have been developed. "Cervarix" is a bivalent vaccine which contains L1 protein of HPV 16 and HPV 18, and "Gardasil" is a quadrivalent vaccine which contained L1 protein of HPV 6 and HPV 11 in addition to HPV16 and HPV18. Clinical studies showed that both vaccines are highly effective to prevent cervical, vaginal and vulvar precancerous lesion in the population who are naive to HPV infection. Furthermore quadrivalent vaccine showed high efficacy to prevent genital warts. Efficacy of the vaccine decreased in total population who included both HPV-naive and HPV-infected people. Both vaccines demonstrated immune responses and immune memory up to 5 years. Safety studies showed no demonstrable major adverse reaction.

From the public health standpoint, HPV vaccine is an important vaccine for young adolescent girls who have not begun sexual activities. Efficacy for mid-aged women needs more evidence based on pathology-based efficacy studies.

Key words: human papillomavirus vaccine, efficacy

서론

Human Papillomavirus(HPV)는 DNA 바이러스로이며 주로 인간을 포함한 동물의 피부와 점막에 감염을 유발하는 바이러스로서 현재 약 130여 형(type)의 HPV가 알려져 있다.¹ HPV중 30-40종류는 성적 접촉을 통하여 항문 및 생식기 주위의 감염을 유발하며 이중 일부는 생식기 사마귀 등의 양성 종양을 유발하며 특히 15-20 종류의 고위험 HPV에 감염된 경우 일부에서 지속적인 감염(persistent infection)을 유발하여 자궁경부암을 비롯한 일부 암의 발생 원인이 되는 것으로 알려졌다.² 현재까지 알려진 고위험 HPV 형으로는 대표적으로 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 등이 있으며 이들 고위험 HPV의 분포는 세계적으로 지역에 따라 차이가 있으나 자궁경부암 발생 원인의 경우 HPV16과 HPV18이 차지하는 비중이 전체 고위험 HPV의 60-70%로 일정한 편이다.³ 저위험 HPV 형으로는 대표적으로 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108 등이 알려져 있으며, 이중 HPV6과 HPV11은 생식기 사마귀를 약 90%를 차지하고 있는 가장 흔한 원인이다.⁴

HPV 감염이 자궁경부암을 유발시키는 기전은 HPV의 E6단백과 E7단백의 역할에 관하여 많은 기전들이 연구되고 있다. 대표적인 기전으로는 E6단백은 p53 기능을 억제하여 세포분열주기 조절기능을 교란 시킴으로써 종양이 유발하는 것이 알려져 있으며 E7단백의 경우는 pRB의 기능을 억제하여 세포의 DNA생성을 촉진하고 세포 분열주기 조절기능을 교란시키는 것으로 알려져 있다.^{5,6}

HPV 감염은 흔한 감염으로서 성활동을 시작한 이후 3-4년 이내 그 누적 감염률이 약 50%에 달하는 것으로 보고하고 있다.⁷ HPV가 자궁경부를 감염시키는 경우 그 감염의 자연 경과

Table 1. Human Papillomavirus Vaccines

| | HPV Quadrivalent Vaccine (Gardasil) | HPV Bivalent Vaccine (Cervarix) |
|--|---|--|
| HPV Type | 6, 11, 16, 18 | 16, 18 |
| Substrate | Yeast (<i>S. cerevisiae</i>) | Baculovirus-infected insect cells |
| Adjuvant | Alum (Amorphous Aluminium Hydroxyphosphate Sulphate) | AS04 (Aluminium Hydroxide & Monophospholyl Lipid A) |
| Schedule | 0, 2, 6 Months | 0, 1, 6 Months |
| Dose | 0.5 ml | 0.5 ml |
| Injection Type | IM | IM |
| Adverse Events | No serious vaccine-related adverse events | No serious vaccine-related adverse events |
| Population Group for Vaccine Application | Females aged 9–26 years (Males aged 9–15 years) | Females aged 10–25(45) years |

HPV 형에 따라 차이가 있으나 2-3년 이내에 약 90% 에서 감염이 소실(clear)되며 저위험 HPV는 고위험 HPV에 비해 빨리 소실되는 양상을 보여주고 있다.⁸⁹ HPV 감염의 소실에는 세포 면역기전이 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. HPV 감염의 일부에서 감염이 소실되지 못하고 지속되면(persistent infection) 자궁경부의 세포변화를 동반하게 된다. 자궁경부 상피내종양(Cervical Intraepithelial Neoplasia 이하 CIN)은 CIN1의 저등급 병변 및 CIN2, CIN3의 고등급 병변으로 구분된다. CIN1의 경우 약57%에서 소실되며, 32% 지속, 11%에서 진행되나 침윤성 자궁경부암으로 진행되는 확률은 1% 정도로 보고하고 있다. 반면에 CIN2의 경우 약43%에서 소실되며, 35% 지속 22%에서 CIN3로 진행되고, 약 5%에서 침윤성 자궁경부암으로 진행되며, CIN3의 경우 약32%에서 소실되며 56% 지속 12%에서 침윤성 자궁경부암으로 진행되고 있어 CIN2이상의 병변이 전암병변으로 판단된다.¹⁰⁻¹⁴ HPV 감염이 자궁경부암으로 발전되는 과정에 관여하는 요인들은 연령, 흡연, 배우자수, HPV 형, 복합 HPV감염, HLA, 영양, 클라미디아 감염 등의 위험요인들에 관한 보고들이 있으나 이와 같은 위험요인들에 역할에 관해서 아직 일치되는 연구 결과들을 보여주지 못하고 있다.¹¹ 자궁경부암 이외에도 HPV 감염으로 유발되는 암의 종류를 보면 항문암, 남성성기암, 질암, 외음부암, 인두암, 구강암 등이 알려져 있으며, 자궁경부암의 경우 그 귀속 위험도가 100%로, 전부가 HPV에 의해서 유발되는 암으로 판단되며, 항문암의 경우 그 귀속 위험도가 90%, 남성성기암, 여성의 질 및 외음부암의 경우 40%, 인두암 12%, 구강암 3%의 귀속 위험도를 보고하고 있다.¹⁵

본론

HPV 백신은 현재 세계적으로 Merck사의 가다실(Gardasil)과 GSK사의 서바릭스(Cervarix) 두 종류가 승인되어 판매되고 있으며 두 HPV 백신은 함유된 HPV 유형이 각각 4가지 및 2가지로 차이는 있으나 근본적으로 동일한 백신으로서 HPV 바이러스 외피의 L1 단백질을 제조하여 바이러스양 입자(Virus-Like Particle)로 만든 백신이다 (Table 1). 한국의 경우는 현재 가다실만 승인되어 판매 중이나 곧 서바릭스도 승인될 것으로 예상된다. 가다실의 경우는 HPV 6,11,16,18의 네 유형을 포함하고 있으며, 서바릭스의 경우는 HPV 16,18 두 유형만을 포함하고 있는 백신이다. 그 외 두 백신의 차이점으로는 가다실의 경우는 효모 세포를 이용하여 백신 단백질을 생산하였으며 서바릭스의 경우는 일종의 곤충세포에서 백신을 생산하고 있다. 두 백신은 첨가제(adjuvant)의 성분에 차이가 있어 가다실의 경우는 첨가제로 알루미늄 제제(Amorphous Aluminium Hydroxyphosphate Sulphate)를 사용한 반면 서바릭스의 경우에는 알루미늄 제제(Aluminium Hydroxide)에 Monophospholyl Lipid A를 추가한 AS04라는 첨가제를 사용하고 있다. 백신의 접종 스케줄은 가다실의 경우 0-2-6개월을 권장하고 있으며 서바릭스의 경우 0-1-6개월의 스케줄을 권장하고 있다. 현재 가다실의 경우는 한국을 포함한 약 102개국에서 승인, 시판 중이며 대부분 9세에서 26세까지를 접종 권장연령으로 하고 있다. 서바릭스의 경우 약 60여 개국에서 승인 및 시판되고 있으며 대부분 25세까지 권장되고 있으나 일부 국가에서

Table 2. Summary of Efficacy Studies, Cervical Intraepithelial Neoplasia(CIN) 2 or more As Endpoints Efficacy(%) and 95% Confidence interval

| | Gardasil | | Cervarix | |
|--|----------------------------|----------------------------|-------------|----------------------|
| | Protocol 013 (FUTURE 1) | Protocol 015 (FUTURE 2) | HPV001/007 | HPV008 (PATRICIA) |
| Per-protocol susceptible | 100(94-100) | 98(86-100) | | |
| Unrestricted susceptible, Modified intention-to-treat | 98(92-100) | 95(85-99) | 100(-8-100) | 90(53-99) |
| Intention-to-treat (for vaccine type HPV) Including CIN1 | 55(40-66) | 44(26-58) | 100(42-100) | 89(59-99) |

45세까지 권장연령을 확장하고 있으며 국내에서도 곧 인가될 전망이다.

HPV백신 접종 후 보고된 부작용은 접종부위 통증, 부종 발적 등 경증 및 중등도의 국소적 증상이었다(CDC 2007). 백신 접종 후 보고된 전신적 부작용은 백신군과 대조군 사이에 발생 차이가 없었으며 발열이 가장 흔한 증상이었고 그 외 오심 등의 경증 및 중등도의 국소적 증상이었다. 사망을 포함한 중증의 전신적 부작용은 접종군 및 대조군의 0.1%이내에서 보고 되었으며 두 군간의 발생 차이가 없어 백신 접종과 관련이 없는 것으로 평가하였다. HPV백신은 아직 임신부에게 권장되지는 않지만 백신 투여 후 임신이 확인된 경우에서 백신군과 대조군 사이에 유산, 사산 또는 선천성 기형의 발생의 차이가 없었다. 백신이 투여된 수유부의 경우도 백신과 관련된 부작용 발생의 증가가 없었다.¹⁶⁻¹⁹

HPV 백신은 다른 감염예방백신과는 달리 암을 예방하기 위한 백신으로 개발되었기 때문에 백신의 효과를 측정하는 기준도 단지 감염 예방뿐만 아니라 침윤성 자궁암 또는 최소한 전암병변으로 판단되는 CIN2이상의 고등급 상피내종양을 최종 효과로 측정하는 것을 권장하고 있다. 따라서 WHO(세계보건기구)는 2003년 및 2006년 전문가 보고에서 각국의 HPV 백신 허가에 대한 효과 측정 방법은 궁극적으로 각국이 결정할 문제이기는 하나 현재까지의 지식을 근거로 하면 조직학적 자궁경부 상피내종양 중등도 이상의 병변(CIN2, CIN3)이나 자궁경부암을 기준으로 효과를 측정하는 것을 권장하고 있다.²⁰ HPV 감염을 평가 기준으로 사용할 경우에는 일시적 감염이 아니라 중등도 이상의 자궁경부 상피내종양이나 자궁경부암 발생과 관련이 깊은 1년 이상의 지속적 감염이 유용한 효과측정 기준이 될 수 있을 것이라고 보고한바 있다.

현재까지 보고된 두 백신 효과에 대한 연구들로는 무작위 이중 맹검 위약대조군 연구들로서 대개 15세에서 26세까지의

여성들을 대상으로 하고 있다 (Table 2). 최근 보고된 중요한 HPV 백신의 효과 연구로는 가다실의 경우 프로토콜013(FUTURE1), 프로토콜 015(FUTURE2) 등이 있으며 서바릭스의 경우에는 HPV001/007 및 HPV008(PATRICIA) 등의 보고가 있다.^{16,21-25} 가다실의 연구 결과는 대상인구 중 HPV에 감염되어 있지 않으며 또한 HPV의 항체를 가지고 있지 않는 프로토콜 연구집단을 대상으로 연구의 경우 거의 100%에 가까운 CIN2이상의 전암병변 예방 효과를 보여주고 있다. 또한 이러한 효과는 일부 접종 일정이 완료되지 못했던 불완전한 대상 접종자들을 포함하여도(Unrestricted susceptible) 95% 이상의 좋은 효과를 보여주고 있다. 그러나 연구시작 당시 HPV 감염 및 면역 보유 유무에 상관없이 전체대상자를 분모로 하여 분석한 결과(Intention-to-treat for vaccine type HPV)는 백신의 효과가 44-55%로 감소하고 있음을 보여주고 있다. 이는 HPV 백신이 예방백신으로서 기감염자에게는 효과가 없음을 보여주고 있다.

가다실의 경우는 효과연구에 있어서 CIN2 이상의 병변 뿐만 아니라 CIN3, AIS 또한 HPV 16,18 각각에 대한 효과, 기타 VIN(Vulvar Intraepithelial Neoplasia), VAIN(Vaginal intraepithelial Neoplasia)의 예방 효과에 있어서도 통계적으로 유의한 결과를 보여주고 있으며 또한 4가백신에 포함된 6, 11과 관련된 CIN1 및 생식기 사마귀에서도 통계적으로 유의한 효과를 보여주고 있다.²²⁻²⁴ 서바릭스의 임상효과 연구는 비교적 최근에 보고된 것으로서 아직은 관찰기간이 충분치 않아 현재까지는 HPV 008연구에 있어서 HPV 16, 및 HPV18과 관련된 CIN2이상 병변 및 HPV 16과 관련된 CIN2이상 병변의 예방 효과에 관해서는 통계적으로 유의한 결과를 보여주고 있으나 단독으로 HPV18과 관련된 CIN2 이상의 병변의 예방 효과에 관해서는 통계적으로 유의한 결과를 보여주지 못하고 있다.^{16,25} 그러나 이는 서바릭스의 효과 연구가 중간보고로서 아직 관찰기간이 충분치 않기 때문인 것으로 판단되며 장차 충분한 관찰기간이

경과되면 가다실과 비슷한 효과를 보일 것으로 기대하고 있다.

HPV백신 접종 후 면역 생성 및 지속기간을 조사한 보고들을 보면 두 백신 모두 약 5년 까지 혈중 항체가 측정되고 있으나 가다실의 경우는 36개월 시점에서 HPV18에 대한 항체가 상대적으로 낮은 것을 보여주고 있다. 반면 서바릭스의 경우에는 6년까지 지속적으로 HPV16 및 HPV18에 대한 높은 중화 항체값을 보여주고 있다. 이러한 차이는 서바릭스의 경우 백신에 포함된 AS04라는 새로운 첨가제의 효과라고 설명하고 있다. 서바릭스에 포함된 AS04에는 3-deacy Monophosphoryl lipid A라는 지질 성분인 포함되어 있는 비교적 새로운 첨가제이다. 두 백신에서 첨가제 차이에 대한 항체 생성 농도 및 지속기간의 우열에 대한 논쟁이 있으나 두 백신의 중화 항체 측정 방법이 다르며 현재까지 HPV감염 및 자궁경부암을 예방할 수 있는 최저 중화 항체량에 대한 정보가 없기 때문에 항체 생성에 대한 우열논쟁은 결론 내리기가 어렵다. 또한 B형 간염 백신에서 보는 것과 같이 백신 접종 후 일정기간 이후에는 중화 항체량뿐만 아니라 면역기억능력 여부가 추가접종 여부를 결정하는데 중요한 역할을 하기 때문에 아직까지는 두 백신의 면역지속기간 및 추가 접종 유무에 대한 결론을 내리기 어렵다.

9-15세 청소년에 HPV백신에 대한 효과는 청소년의 경우 아직 성활동을 시작하지 않은 연령이기 때문에 전암병변에 대한 효과 연구를 수행하는 것은 불가능하다. 따라서 청소년에 대한 효과 연구는 백신 접종 후 중화항체 생성 결과를 15-26의 인구 결과와 비교하는 면역학적 가교시험(immunobridging study)으로 판단하였다. 연구결과는 두 백신 모두 9-15세 군에서 15-26세 연령군보다 동등하거나 또는 높은 항체생성 효과를 보여주고 있었다.

26세 이후의 중년여성에 대한 연구 일부 면역원성에 대한 보고는 있으나 전암병변 예방 효과 연구는 진행 중이다. 중년 여성의 경우 감염 발생률도 연령 및 지역에 따라 차이가 있을 뿐만 아니라 관찰되는 감염이 일차 감염인지 재감염인지 또는 잠복 감염의 재활성화 인지 여부를 잘 알지 못하고 있다. 또한 HPV백신에 대한 항체 생성 능력은 나이가 들수록 상대적으로 떨어지며 또한 효과를 보증하는 최저 중화 항체량에 대한 정보가 없는 상태에서 중년여성에 대한 단기간의 면역원성 결과로 향후 자궁암 예방 효과를 예측하기가 쉽지 않다. 따라서 중년여성에 대한 HPV 백신의 효과는 향후 최소한 1년 이상의 지속적 감염, 또는 CIN2 이상의 전암병변을 예방하는 효과가 입증되도록 기다려야 할 것이다.

HPV 백신에 대한 접종연령은 국가마다 차이가 있으나 가다실의 경우 미국, EU에서 대개 9-12세까지의 기본 접종으로 권장하고 13세 이후 26세까지를 따라잡기 백신으로 권장하는 추세이다(2개국에서 45세까지 허용). 미국 질병관리본부의

가다실 접종 권고안에 따르면 11-12세 여성에게 기본 접종을 권유하고 그러나 9세부터 접종할 수 있다고 첨부하였으며, 따라잡기 백신의 경우 26세까지를 권고하고 있다. 또한 백신은 Tdap, Td, MCV4와 같은 백신과 같이 투여할 수 있다고 하였으며, 현재까지는 백신을 투여한 여성의 경우에서도 자궁경부암 검진 권고안은 변하지 않는다고 첨부하고 있다. 공중보건학적인 관점에서 HPV백신의 권장연령은 접종 허가 연령과 다르다. 미국의 경우 소아예방접종프로그램(Vaccine For Children)의 경우 9-18세까지 권장하고 있으며 또한 미국 암학회(American Cancer Society)의 경우도 19세 이상의 성활동으로 인한 효과 감소 우려로 인하여 마찬가지로 9-18세까지 권장하고 있다. 서바릭스의 경우 EU등의 국가에서는 10-25세를 접종연령으로 하고 있으나 호주, 뉴질랜드 등 6개국에서 면역원성에 근거해서 45세까지를 허용하거나 접종연령의 상한선을 기술하지 않고 있다. HPV백신은 일차적으로 성활동을 시작하지 않았거나 시작한 시간이 짧은 경우에는 예방효과가 있을 가능성이 많다. 또한 성활동을 하고 있는 여성의 경우도 백신에 포함된 여러 유형의 백신 중 일부 유형에서 효과를 볼 가능성도 있다. 따라서 HPV백신의 경우 26세 이상의 환자라도 환자의 성활동 등을 고려하여 필요 시 off-label로 접종 할 수 있을 것으로 사료된다.

공중보건학적 측면에서 한국인의 HPV백신 접종 권장연령을 결정할 때 고려할 사항으로는 먼저 기초 접종의 시작연령은 한국인의 성활동 시작연령 및 대상 연령에 따른 면역획득능력 등을 고려하여 결정하여야 할 것이다. 따라잡기 백신의 권장연령은 연령별 HPV 감염 및 혈청보유현황, 자궁경부암 검진 방법 및 검진 간격, 기타 백신의 비용효과 등을 고려하여 결정하여야 할 것이다. 현재 한국의 경우 HPV백신이 필수예방접종에 포함되어 있지 않기 때문에 질병관리본부 차원의 HPV 백신권고안은 아직 발표되지 않았다. 관련 학회의 경우 대한소아과학회의 권고안은 11-12세 여성에게 루틴백신을 접종하나 9세부터 가능하다고 하였고 따라잡기 백신의 경우 13-18세 여성에게 권고하고 있다. 반면 대한부인종양 콜포스코피학회의 경우 15-17세까지 비교적 늦은 연령을 최적 접종연령으로 권장하고 있으며 18-26세까지를 따라잡기 백신으로 권하고 있으나 9-14세까지는 확실한 언급이 없다. 이와 같은 부인종양학회의 권고안은 우리나라 여성의 경우 외국에 비해서 성활동 시작연령이 비교적 늦은 것에 기초한 것으로 판단되나 한편 면역 생성 능력의 관점에서 보면 상대적으로 접종 권장 연령이 면역생성능력이 왕성한 청소년기보다는 늦은 연령이어서 이 부분에 대한 고찰이 필요할 것으로 판단된다.

한국의 경우 예방접종의 권장은 현재 보건소등을 통해서

무료로 접종되는 필수예방접종과 선택예방접종으로 나뉘어 있으나 HPV 백신의 경우에는 고가의 가격으로 인하여 아직은 필수예방접종으로 고려하지 못하고 있으며 자궁 HPV 백신에 대한 비용효과연구의 결과에 따라 필수예방접종에 추가될 수 있을 것이다. HPV 백신에 대한 비용효과연구는 해당 여성 전부에게 접종하였을 때 이론적으로는 전체 자궁경부암의 70%를 감소할 수 있으며 12세 여성의 경우에 HPV 백신을 전반적으로 완전히 도입하면 일생 동안 자궁경부암의 발생을 64%정도 감소시킬 수 있다고 보고한바 있다. 또한 HPV백신의 효과로 여명 연장 효과를 HPV의 경우에는 5.0으로 홍역의 2.7, 백일해 3.3과 비교될 정도의 효과가 보고 되었다.^{26,27} 자궁경부암 예방에 있어서 HPV백신과 자궁경부암 검진을 적절히 조합하였을 때 가장 효과적인 방안으로는 HPV 백신 접종 후 24세부터 매 2년마다 자궁경부암 검진을 하는 것이 비용효과 측면에서 가장 좋다고 보고한바 있다.²⁸ HPV 백신으로 줄여줄 수 있는 질병부담은 단순히 암뿐만 아니라 전암단계의 저등급 및 고등급 병변과 이러한 전암단계의 진단 및 치료에 소요되는 막대한 비용을 줄일 수 있는 효과가 있다.

HPV 백신은 다른 백신과 달리 소아가 아닌 청소년 및 성인 여성을 대상으로 접종해야 되는 백신이기 때문에 우리나라와 같이 학교백신 프로그램이 정립되어 있지 않은 경우에는 백신프로그램을 도입하기가 쉽지 않다. 또한 HPV 감염은 일종의 성매개 감염이기는 하나 아주 흔한 감염이기 때문에 자칫 HPV 감염을 성병으로 오해할 가능성에 대해 적절히 설명하는 것이 필요하다. HPV 백신은 미성년자의 경우 부모의 태도가 중요하며 따라서 피접종자 및 부모에게 HPV 감염에 대한 지식, 교육이 필요하며 HPV 백신이 궁극적으로 자궁경부암을 예방하고자 고안된 백신이지 성병을 예방하는 백신이 아니라는 점을 교육하여야 할 것이다.

결론

HPV백신은 청소년 및 아직 성활동을 시작하지 않은 젊은 여성을 대상으로 접종하였을 경우 해당 HPV유형에 의한 자궁경부암 전암병변을 95%이상 예방할 수 있는 효과적인 예방 백신으로 이미 일부 국가에서는 청소년의 필수예방접종 프로그램에 포함시켜 정부 재원이나 의료보험을 통하여 재정을 지원하고 있다. 한국의 경우 HPV백신을 정부필수예방접종으로 도입하기 위해서는 공중보건학적인 관점에서 HPV 백신의 비용효과를 고려한 HPV백신의 시작연령, HPV백신의 따라잡기 연령상한, HPV백신의 권고수준에 대한 권고안이 만들어져야 할 것이다. HPV백신 도입에 따른 기타 연구 과제로는

자궁경부암 발생 고위험군, HPV백신의 수급대책, HPV백신의 접근방법 및 타백신과의 동시접종 가능성, 또한 HPV백신 정책과 자궁경부암 검진프로그램과의 상호작용, 청소년 및 부모의 HPV백신에 대한 지식태도 수용도 및 도입 시 예상되는 문제점에 대한 연구, HPV백신 프로그램과 생식보건과의 관계, 고가의 선택백신 도입에 따른 건강형평성 문제 및 예상되는 사회적 이슈, HPV백신 도입에 대한 의료인 직종간의 갈등 및 예상되는 문제 등이 있으며 이에 대한 충분한 검토가 있어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348: 518-27.
2. Schiffman M. Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing. *Cancer.* 2007; 111: 145-53.
3. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, *et al.* Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3: S251-61.
4. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, *et al.* External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: S210-24.
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. Castle PE. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2004; 8: 224-30.
8. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3: S52-61.

9. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol.* 2005; 32 Suppl 1: S7-15.
10. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, *et al.* A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1272-8.
11. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 1158-71.
12. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993; 12: 186-92.
13. Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clin Obstet Gynecol.* 2000; 43: 352-62.
14. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1969; 105: 386-93.
15. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3: S11-25.
16. Harper DM, Franco EL, Wheeler 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.
17. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, *et al.* Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 2006; 24: 5571-83.
18. Villa LL, Costa RL, Petta CA, *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; 6: 271-8.
19. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, *et al.* 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: 4931-9.
20. Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine.* 2004; 23: 569-78.
21. Koutsky LA, Harper DM. Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3: S114-21.
22. 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: 1861-8.
23. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, *et al.* Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1928-43.
24. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, *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.
25. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, *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.
26. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, Jr., *et al.* Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: S65-81, quiz S2.
27. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 37-48.
28. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA.* 2003; 290: 781-9.