

인유두종바이러스 백신

순천향대학교 의과대학 감염내과 추은주
가톨릭대학교 의과대학 감염내과 최정현

1. 접종 권장대상

가. 11~12세 여아

13~26세 여성: 이전에 백신을 접종하지 않았거나 백신접종을 완료하지 못한 경우

27~45세 여성: 전문가와 상의하여 이득이 있는 경우 고려

나. 남성: 9~26세 접종 가능

개정 배경

인유두종바이러스 (Human Papillomavirus, HPV) 백신은 자궁경부암을 예방하는데 효과적이다. 대규모 무작위배정 임상연구결과에서와 같이 실제 임상에서도 HPV 백신 접종 이후 각 지역의 자궁경부질환의 감소가 확인되고 있다. 대규모 관찰연구에서 국가 HPV 백신 접종 이후 자궁경부암 발생률이 현저히 낮아졌다. 또한 4가, 9가 HPV 백신은 질, 외음부상피내종양 (squamous intraepithelial lesion)도 감소시켰다. 백신의 효능은 이전에 HPV감염이 없는 경우 가장 높았다. 우리나라는 HPV 감염에 의한 암 이환율과 사망률이 높다. 2007년 새로운 HPV 감염과 연관된 암 발생 11.3%, HPV 감염과 연관된 사망 6%로 보고된바 있다. 2016년 HPV 백신(2가, 4가)이 국가필수예방접종에 포함되어 12세 여아에서 2회 접종이 시작되었다. HPV 백신 접종 이후 한국에서 자궁경부암이 70-90% 예방효과를 보였다[1].

현재 사용 가능한 백신은 GlaxoSmithKline (GSK)사의 2가백신(Cervarix[®])과 Merck사의 4가백신(Gardasil[®]), 9가백신(Gardasil9[®])이 있다. 식품의약품안전처는 2020년 9가백신 접종 연령을 만 45세 여성까지 확대 승인하였다.

인유두종바이러스 백신 접종권고 개정사항

9~15세 소아에서 16~26세 여성과 비교하여 면역 반응의 비열등성이 입증되어, 면역원성 가교시험(immunogenicity bridge study)에 기초하여 9~15세 소아에서 9가백신의 효과가 추론되었다. 2회 접종 일정으로 9개의 HPV 유형에 대한 HPV 항체 반응 평가에서 3회 접종한 16~26세 여성에 비해 백신의 각 HPV 유형에서 비열등하여 9~14세 소아에서 2회 접종을 추천한다[2]. 9가백신의 접종연령 확대는 연령대별 면역반응을 비교한 임상연구 결과를 바탕으로 하였다[3]. 9가백신을 접종 받은 27~45세 여성과 16~26세 여성의 면역반응을 비교한 연구에서 두 그룹 간의 비열등성을 입증하였다. 16~26세 여성과 비교하여 27~45세 여성에서 9가백신의 면역원성[HPV 유형 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58에 대한 7개월 후 기하평균항체(GMT)]를 평가하기 위한 공개임상시험결과 두 군 간에 차이가 없었다. 또한 백신을 투여받은 27~45세 여성에서의 안전성 평가에서도 16~26세 여성과 유사한 안전성 결과를 확인하였다. 27~45세 여성을 대상으로 한 11개 임상연구에서 2가, 4가, 9가백신의 면역학적 가교시

험자료로 백신의 효능과 안전성이 입증되었다. 2가, 4가백신 Per-Protocol 분석을 한 3개 임상연구에서 백신형(vaccine type)에 의한 지속적 HPV 감염, 항문생식기사마귀, 자궁경부상피내종양에서 효능이 입증되었다. 9개 연구에서 3가지 백신 3회 접종 이후 첫 접종 7개월 후 백신형 HPV에 대한 항체전환율은 93.6~100%였다. 중증이상반응이나 백신관련 사망 보고는 없었다.

24~45세의 4가백신 임상 연구에서 4년 추적기간 동안 Per-Protocol 분석에 따른 효능이 88.7%이고, HPV 6,11,16,18형에 연관된 지속성 감염, 생식기외 병변, 자궁경부상피내종양에 대한 Intention-To-Treat 분석 효능이 47.2%로 9가백신의 효능이 인정되어 승인되었다. 콜롬비아에서 6년간 추적 관찰한 연구 결과, Per-Protocol 분석에서 HPV 백신형에 대한 면역은 지속되었고, HPV 4가지 백신형에 의한 추가적인 질환이나 HPV형의 변화도 없었다. 10년간 추적 관찰 중으로 아직 추가적인 질환 발생은 없다. 27~45세는 이전에 백신에 포함된 HPV형에 노출되었을 가능성으로 인해 이득이 적고, 비용-효과가 적다[4]. 그러나 백신 접종이 충분하지 못했던 경우 새로운 HPV 감염의 위험이 있고 이런 경우 백신을 접종하는 것이 이득이 있어 전문의와 상의하여 이득이 예상되는 경우 접종을 권고한다. 25~65세 여성 420명을 대상으로 한 연구에서 새로운 성파트너가 생긴 경우 고위험 HPV 감염의 발생은 1년에 25.4%, 전체적으로 64%에서 발생하였다. HPV 백신은 성생활에 의한 HPV 노출 전 접종하는 것이 가장 효과적이라 청소년 시기에 접종되어야 한다. 적절한 백신접종을 하지 못한 27~45세 중 이득이 예상되는 대상자에 대해 다음과 같은 사항을 고려해 접종(shared-clinical decision recommendation)에 대해 상의할 수 있다.

- ① HPV는 가장 흔한 성매개감염이다. 대부분의 HPV감염은 일시적이다.
- ② HPV는 청소년/청년기에 주로 감염되지만, 성인에서도 새로운 감염의 위험이 있다. 어느 연령대이든 새로운 성파트너가 생기면 새로운 HPV감염의 위험인자이다.
- ③ 오랜 기간 1명의 성파트너가 있는 사람은 새로운 감염의 가능성은 적다.
- ④ 대부분의 성적으로 활발한 성인은 몇 가지 HPV감염에 노출되어 있으나 백신접종으로 모든 종류의 HPV에 대해 예방할 필요는 없다.
- ⑤ HPV 항체검사로 면역상태나 감수성을 알 수 없다.
- ⑥ 백신에 포함된 유형에 노출되지 않는 경우 백신의 효능이 높다.
- ⑦ HPV 감염이나 질환의 위험인자 (다수의 성파트너, 백신유형에 대한 이전 감염)가 있거나, 면역저하자에서 백신 효과는 떨어진다.
- ⑧ HPV 백신은 새로운 감염에 대한 예방 백신이다. HPV 감염이나 질환의 진행을 막지 못하고, HPV 감염이 제거되는 시간을 줄이거나 HPV 관련질환을 치료하지는 않는다.
- ⑨ 적은 수의 연구로 한계가 있으나 HPV 백신이 HPV 관련질환의 치료 후 재발을 예방하는데 효과가 있다는 결과들이 있다.

남성을 대상으로 9가백신의 효능을 확인한 관찰연구로 16~26세 여성을 대조군으로 동일한 연령대의 이성과 성관계를 하는 남성 1,100명, 남성과 성관계를 하는 남성 300명을 연구군으로 진행한 연구가 있다. 첫 접종 7개월 후 검사한 9가지의 HPV형에 대해 항체가 있는 여성에 비해 이성과 성관계를 하는 남성에서 비열등하였고 남성과 성관계를 하는 남성에서 이성과 성관계를 하는 남성에 비해 낮게 확인되었다. 9가백신을 4가백신과 비교하여 면역원성과 항체 양성화 비율을 확인하였을 때, 첫 접종 후 7개월 차에 HPV 6, 11, 16, 18형은 항체가 있는

유사하였고 HPV 31, 33, 45, 52, 58형은 높게 측정되었다. 항체 양성화 비율도 9가백신을 접종받은 경우 9가지 HPV 형에 대해 100%로 관찰되었다[5].

9가백신 면역반응의 지속성은 만 16~26세 여성에서 이 백신을 1회 접종 후 최소 5년 동안 항체 반응이 지속되는 것으로 나타났으며, HPV 유형에 따라 78~100%의 시험대상자가 혈청 양성을 보였다. HPV 백신은 장기간 보호지속효과가 유지된다. 여성에서 최소 10년 이상의 고등급 자궁경부, 질, 외음부암에 대한 보호 효과가 있다. 남성에서도 9.5년 추적기간 동안 백신 형에 대한 높은 항체가 유지되고 항문생식기질환 예방효과가 있다[6].

HPV 백신의 접종가능 허가연령은 여성 9~45세, 남성 9~26세이다. 9~14세 여아 및 남아 는 2회 접종을 추천하며 0, 6~12개월 (최소 5개월 간격) 2차 접종을 한다. HIV 감염인을 포함하여 면역저하소아의 경우 3회 접종이 필요하다. 15~45세 여성 및 15~26세 남성 접종자는 0개월(최초 접종일), 1~2개월 (1, 2차 최소 간격 4주), 6개월(2, 3차 최소 간격 12주, 1, 3차 최소간격 5개월)의 접종 일정에 따라 3회 접종해야 한다. 3회 접종 인정의 경우, 2차 접종은 1차 접종일로부터 최소 1개월 후, 3차 접종은 2차 접종일로부터 최소 3개월 이후에 이루어져야 하며, 1년 이내에 3회 접종을 모두 완료하여야 한다. 기초 예방접종은 11~12세 여아에게 접종한다. 백신접종은 9세부터 가능하다. 우리나라에서는 2016년부터 만 12세 여아에게 2가 혹은 4가백신으로 국가예방접종을 시행하고 있다. 따라잡기 예방접종으로 13~26세 여성 중에서 백신 미접종자나 3회 백신접종을 완료하지 못한 경우 접종받도록 한다. 27~45세 중년 여성에 대한 접종 또한 효과가 있으나 개인별 위험도에 대한 임상적 판단과 접종 대상자의 상황을 고려하여 접종한다. HPV 16, 18이 관련된 음경암, 구강암, 구인두암, 항문암 및 HPV 6,11이 관련된 생식기 사마귀와 재발성 호흡기 유두종의 발생을 예방하기 위하여 11~12세 남아에게 접종을 권고한다. 백신 접종은 9세부터 가능하며 13~26세의 경우 따라잡기 접종을 할 수 있다. 직업적으로 노출의 위험이 있는 병원종사자의 경우, 상기도(비강, 구인두) HPV감염이 수술적 절개나 레이저 시술시 위험의 정도는 알려져 있지 않으나 전파가 가능하여 백신 접종이 고려된다 [7]. HIV 감염인은 면역저해상태이나 일반인보다 HPV 유병률이 높아 백신의 효과가 높을 것으로 생각된다. HPV 4가백신 연구에서 18~26세 HIV 감염인 260명 중 34%는 이미 고등급상피내병변이 있어 분석에서 배제되었다. 나머지 144명도 다수가 백신형 HPV에 노출력이 있었다. 하지만 노출되지 않는 백신형에 의한 항문 고등급상피내병변(high grade squamous intraepithelial lesion)을 예방하였다[8].

인유두종바이러스 백신 1회 접종 검토

1회 접종에 대한 논의로, 2~3회 접종과 비교하여 1회 접종도 효과가 있다는 연구결과들이 있어 비용효과적인 측면을 고려하여 WHO 예방접종 전문전략자문그룹(Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, SAGE)은 최근 1회 접종에 대한 논의가 있었고 아래와 같이 권고하고 있다[9].

① 9~20세: 1~2회 접종

② 21세 이상: 2회 접종 (6개월 간격)

③ 단, HIV 등 면역저하자는 1회 접종 효과에 대한 근거가 제한적이므로, 가능한 3회 접종하고 안 되면 최소 2회 접종

국내에서는 국가필수예방접종사업을 통해 12세 여아에서 2019년 81.7%의 접종률을 보이고 최근 17세 여성 청소년까지 확대하여 접종중이다. WHO 경우 백신자원의 효율적인 배분을 강

조한 것으로 이후 1회 접종 의 효과에 대한 자료 축적 시 우리나라에서도 이에 대한 논의 가 있을 것이다.

참고문헌

1. YT Kim, Beatriz Serrano, Jae-Kwan Lee, et al. Burden of Human papillomavirus (HPV)-related disease and potential impact of HPV vaccines in the Republic of Korea. *Papilloma Reser* 2019;7:26-42
2. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(5):130-2
3. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(32):698-702
4. Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. *Ann Intern Med.* 2020;172(1):22-9
5. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* 2016;34:4205-12
6. Goldstone SE, Giuliano AR. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:413-25
7. Harrison R, Huh W. Occupational Exposure to Human Papillomavirus and Vaccination for Health Care Workers. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):663-5
8. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis.* 2018;67(9):1339-46
9. WHO. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer. [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer)
Accessed May 3, 2022.