

WOMB STORY

산부인과 최신정보지 움스토리



10

HPV

Human Papillomavirus

Human Papillomavirus (HPV) – related cancer 06

인유두종바이러스의 발암기전 09

자궁경부암 선별검사를 위한 HPV 검사 15

HPV 검사의 종류 18

HPV 예방 백신의 임상적 의의 21

HPV와 자궁경부암에 작별을 고한다 24

Vol.3 No.3 | July 2019

산부인과 최신정보지 웬스토리

WOMB STORY



Vol.3 No.3 July 2019

웬트의 매거진을 통해
다학적 최신 지견을
만나 보세요!

UMT Medical Magazine 구독신청을 원하신다면,
QR code를 스캔해주세요.



| UMT Medical Magazine |

- eyeFit (안과)
- Bonejour (골다공증질환)
- LiverUpdate (간내과)
- JoinOS (장형외과)
- WombStory (산부인과)
- UROworld (비뇨의학과)
- HeartBit (순환기내과)

ISSN 2508-9137



93

9 772508 913007

ADVISORY BOARD

김승철 교수	이화의대 이대목동병원
남계현 교수	순천향의대 부천병원
김재원 교수	서울의대 서울대학교병원

EDITORIAL BOARD

허수영 교수	가톨릭의대 서울성모병원
이재관 교수	고려의대 고려대학교구로병원
성석주 교수	차의과학대 강남차병원
장석준 교수	아주의대 아주대학교병원
김성훈 교수	연세의대 세브란스병원
배재만 교수	한양의대 한양대학교병원
김태중 교수	성균관의대 삼성서울병원
이성종 교수	가톨릭의대 서울성모병원
민경진 교수	고려의대 고려대학교안산병원

통권 제10호 | 발행일 2019년 7월 17일 | 발행인 신남철 ncshin@e-umt.com
 발행처 웬트(UMT) www.e-umt.com | T. 070-4818-8516 | F. 02-6442-8528
 구독·광고협찬 및 제보 문의 조재영 jyjo@e-umt.com | 디자인 정아름, 김보미
 편집 WOMB STORY 편집위원회 | 편집책임 김승철(이화의대) | 편집위원 남계현
 (순천향의대), 김재원(서울의대), 허수영(가톨릭의대), 이재관(고려의대), 성석주(차의
 과학대), 장석준(아주의대), 김성훈(연세의대), 배재만(한양의대), 김태중(성균관의대),
 이성종(가톨릭의대), 민경진(고려의대)



WOMB STORY 독자 여러분, 안녕하십니까?

한 해의 절반이 지나가고, 본격적인 더위가 기승을 부리는 한 여름입니다. 무더위와 에어컨 찬바람에 밀리지 마시고 건강 잘 챙기시길 바랍니다.

지난 9호 '성폭력 피해자 돕기'에 이어 이번 10호는 '인유두종바이러스'에 대해서 다루었습니다. 이번 호를 통해 후에는 임상에서 흔하게 시행하는 HPV 검사, 예방 백신 접종이 가지는 의의에 대해 완벽한 이해를 얻게 되리라 확신합니다.

먼저 인유두종바이러스(Human Papillomavirus, HPV)와 연관된 암에 대해 전체적인 조망을 한 후에 HPV 발암기전을 심도 있게 살펴보고, 이에 기반한 HPV 검사들 이용한 자궁경부암 선별검사 전망에 대해 논의했습니다. 현재 국내에서 사용 가능한 HPV 검사 방법도 자세히 알아봤습니다. 주지하시다시피 국내에는 현재 시판중인 세 가지 HPV 예방 백신이 있는데, 모두 효과적으로 HPV 감염, 자궁경부 전암병변 발생을 예방하는 점, 예방 접종 중요성과 동시에 자궁경부 병변 조기 발견을 위한 자궁경부암 선별검사가 여전히 중요하다는 점을 강조했습니다. 결어에 해당하는 'HPV와 자궁경부암에 작별을 고한다' 에서 내보인 향후 전망에서는 자궁경부암을 퇴치하려면 효율적인 백신 프로그램 운영, HPV 백신접종률 70% 이상 달성이 중요하다는 점을 확인할 수 있습니다. 또한 당장은 아니지만 이에 따른 선별검사 방법의 변화도 예상해 볼 수 있겠습니다.

WOMB STORY는 환자 진료에 바로 도움이 될 수 있는 메거진이 되려고 노력하고 있습니다. 독자 여러분의 의견을 적극 반영하고 싶습니다. 하시라도 지도편달 환영합니다.

바쁜 와중에 기꺼이 집필을 맡아주신 집필진과 더불어 주제 선정 및 감수에 힘써 주신 편집위원 교수님들께 존경과 감사의 말씀을 전합니다.

감사합니다.

2019년 7월

WOMB STORY 편집위원
서울의대 서울대학교병원

— 상상만 하십니까?

움트와 함께 하면 **비즈니스**가 됩니다.



CONTENTS

인사말	03	인사말 김재원 서울의대 서울대학교병원
Columns	06	Human Papillomavirus (HPV) – related cancer 성석주 차의과학대 강남차병원
	09	인유두종바이러스의 발암기전 허수영 가톨릭의대 서울성모병원
	15	자궁경부암 선별검사를 위한 HPV 검사 공태욱 아주의대 아주대학교병원
	18	HPV 검사의 종류 배재만 한양의대 한양대학교병원
	21	HPV 예방 백신의 임상적 의의 김성훈 연세의대 세브란스병원
	24	HPV와 자궁경부암에 작별을 고한다 오영택 / 이재관 고려의대 고려대학교구로병원

Human Papillomavirus (HPV) – related cancer



성 석 주
차의과학대 강남차병원

“ 고위험군 HPV에 장기간 지속되는 감염은 자궁경부, oropharynx(the part of the throat at the back of the mouth, including the soft palate, the base of the tongue, and the tonsils), 항문, 직장, 음경, 질, 외음부 등 HPV가 세포를 감염시키는 신체 일부에서 암을 유발할 수 있다. ”

| 서론 |

고위험성 HPV는 전 세계적으로 전체 암의 약 5%를 유발하며, 매년 57만 명의 여성과 6만 명의 남성들이 HPV 관련 암에 걸린다. 대부분의 경우 HPV는 2년 이내에 스스로 사라지며 건강상의 문제를 일으키지 않는다. 면역체계가 HPV와 싸우는 것으로 생각된다. HPV가 여러 해 동안 체내에 있을 때만 이러한 암을 유발할 수 있다. HPV가 왜 대부분의 경우에 없어지지만 모든 경우에 그렇지는 않은지는 알려져 있지 않다.

각 암종에 따른 고위험군 HPV 감염 연관성은 표 1과 같다.

표 1. High-risk HPV induced cancers

site	percentage of cancers associated with high-risk HPV infection
cervix	100
anus	90
vagina	75
penis	60
vulva	70
oropharynx	70

| 본론 |

1. 자궁경부암(cervical cancer)

사실상 모든 자궁경부암은 HPV에 의해 발생한다. 일부 고위험군 HPV와 자궁경부암의 연관성은 잘 확립되어 있다.

HPV는 체액의 교환이 아니라 피부 대 피부 접촉을 통해 확산된다. 대부분의 경우 바이러스는 해롭지 않고 대부분의 사람은 증상이 없다. 신체는 대부분의 HPV 감염을 자연적으로 제거한다. 보통 무해하지만 일부 고위험성 유형은 자궁경부 세포의 변화를 유발하며, 제때 감지되지 않으면 암으로 변할 수 있다. HPV는 자궁경부 상피세포의 변형에 필수적이지만 이것만으로는 충분치 않으며, 다양한 cofactors와 molecular events가 자궁경부암의 발생 여부에 영향을 미친다.

생식기 HPV 감염과 자궁경부암의 연관성은 1980년대 초 독일의 바이러스 학자인 *Harold zur Hausen*에 의해 처음 입증되었다. 그 후 HPV와 자궁경부 편평세포암 사이의 연관성이 잘 확립되었다.

자궁경부암은 거의 전적으로 바이러스에 의한 것으로 확인된 여성 최초의 암이다. HPV와 자궁경부 편평세포암 사이의 연관성의 크기가 흡연과 폐암의 연관성보다 높다. 과학자들은 주로 자궁경부, 질, 외음부, 음경, 항문을 감염시키고 성접촉을 통해 퍼지는 약 30개의 HPV 종류를 확인했다. 이 중 4종은 자궁경부암의 악성세포 내에서 가장 많이 발견되는데, 16형이 약 절반을 차지하며 18, 31, 45형은 25~30%의 추가 발병률을 차지한다. HPV는 전 세계 자궁경부 편평세포암 환자의 99.7%에 관련되어 있다. 자궁경부의 선암도 HPV와 관련이 있지만 상관관계가 뚜렷하지 않고 연령에 따라 다르다. 40세 미만 여성의 경우 선암의 89%에 HPV가 존재한 반면 60세 이상 여성의 경우 43%에 그쳤다.

Pap과 HPV를 통한 정기검사는 사실상 거의 모든 전암 병변과 자궁경부암을 찾아낼 수 있다. 자궁경부암은 전암상태에서 발견되고 조기에 치료된다면 완전히 예방할 수 있다. 라텍스 콘돔은 HPV 전염 위험을 줄일 수는 있지만, 완전히 제거할 수는 없다.

2. 항문암(anal cancer)

항문암의 빈도는 증가하고 있는 추세이다. 항문암의 90% 이상은 HPV에 의해 발생한다. 고위험군으로는 남성과 성관계를 가진 남성(MSM), HIV 양성 여성, 자궁경부암 이력이 있는 이성애자 남녀 등이 있다. HPV는 항문암의 90% 이상에서 검출된다. HPV 16형은 항문암의 약 70%에서 검출된 가장 일반적인 유전자형이다. HPV 백신은 이전에 감염됐던 적이 없는 어린 MSM에서 anal intraepithelial neoplasia grades 2-3 (AIN 2-3)뿐만 아니라 지속적인 항문 HPV 감염을 예방할 수 있다. AIN 2+로 치료받았던 성인 남성에서 HPV 백신의 접종이 재발률을 낮출 수 있다는 연구도 있다. 항문암에서 검출된 HPV 유형은 9가 HPV 백신에 포함되어 있다. 따라서 성행위가 시작되기 전에 소년·소녀에게 투여했을 때 9가 HPV 백신은 항문암을 효과적으로 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

3. 외음부암(vulvar cancer)

대부분의 외음부암(70%)은 HPV에 의해 발생한다. HPV 양성인 외음부 편평세포암(vulvar squamous

cell carcinoma, VSCC)의 비율은 지리적 영역에 따라 18~75%로 차이가 있다. HPV와 연관된 외음부암은 비교적 젊은 여성에서 발생하며 고등급 상피내종양에서부터 발생한다. HPV와 관련 없이 발생하는 외음부암은 좀 더 나이든 여성에서 발생하며 보통 염증성 피부질환과 분화된 외음부 상피내종양(VIN)으로부터 발생한다. HPV-양성 외음부암은 basaloid 또는 warty types을 보이고, HPV-음성 외음부암은 keratinizing type을 보이는 경향이 있지만, 유형들 사이에는 종종 중복이 있다.

VSCC에서 HPV의 연관성에 따른 예후의 차이는 아직 확실치 않지만, HPV-양성 외음부암이 예후가 좀 더 좋다는 보고가 더 많다. 현재까지 HPV-양성 외음부암이나 HPV-음성 외음부암의 치료는 차이가 없지만, 치료 백신에 기반한 새로운 면역학적 치료가 임상시험에서 평가되고 있다.

4. 구강암, 구강인두암(oral and oropharyngeal cancer)

구강암의 약 30%는 HPV와 관련이 있다. HPV-연관 구강인두 편평상피세포암(oropharyngeal squamous cell carcinoma, OPSCC)의 빈도가 세계적으로 증가하고 있다.

HPV-positive OPSCC의 위험인자는 남성, 백인, 40세에서 59세 사이의 나이, 평생 여러 명의 섹스 파트너를 갖는 경우, 구강성교를 하는 경우 등이다. 고위험 HPV 아형은 OPSCC의 병원성에 중요한 역할을 하지만 구강 편평세포암(oral squamous cell carcinoma, OSCC)에는 훨씬 적은 역할을 한다. HPV-양성 OPSCC와 p16-양성 OPSCC는 모두 단기 예후가 좋기 때문에 HPV-양성 OPSCC에서 치료에 대한 논쟁이 있다.

치과 의사는 HPV-양성 OPSCC의 조기 진단에 중요한 역할을 할 수 있다.

5. 음경암(penile cancer)

자궁경부암은 거의 항상 고위험성 HPV 감염과 연관되어 있다. 남성의 경우, 음경암은 HPV 감염 이후 또는 독립적으로 발병할 수 있다. 대부분의 음경암(60%)은

HPV에 의해 발생한다. 음경 편평세포암의 Basaloid와 warty 아형은 HPV 감염과 가장 빈번히 연관되어 있다. HPV 감염에 의한 분자 변형에 대한 추가 연구는 예후 인자와 향후 치료 대상을 제공할 수 있다. HPV 감염에 대한 효과적인 치료법이 개발될 때까지, 예방은 질병 통제에 초점이 될 것이다.

여성의 경우 HPV 감염과 그에 따른 자궁경부암 발병을 예방하기 위해 예방접종을 점점 더 많이 활용하고 있다. 일상적인 남성 예방접종에 대한 새로운 권고사항은 남성과 여성 모두에게 암을 더욱 감소시킬 수 있다.

6. 질암(vaginal cancer)

HPV에 감염된 대부분의 여성은 질암에 걸리지 않는다. HPV는 질암의 70% 이상과 질 전암(VAIN)의 90% 이상에서 발견된다.

HPV 6형과 11형은 여성과 남성 생식기와 항문 부위를 감염시켜 눈에 보이는 생식기 사마귀의 원인이 될 수 있다. 생식기 사마귀가 있는 여성은 질 전암병변(VAIN)에 걸릴 위험이 높아지며 질암에 걸릴 수도 있다.

고위험성 HPV의 종류는 13가지가 있으며, 이것들에 대한 지속적인 감염은 암을 유발할 수 있다. 질암과 가장 강하게 연관된 HPV의 유형은 HPV 16형이다. 이 바이러스에 감염된 대부분의 여성은 질암에 걸리지 않는다. 그래서 다른 요소들도 포함되어 있을 것으로 생각된다.

HPV 바이러스에 노출되기 전에 HPV 백신을 맞은 소녀들은 VAIN에 걸릴 위험이 낮다. 그러나 HPV에 노출된 후 HPV 백신을 맞은 소녀들에서는 고등급 VAIN의 위험이 감소되지 않는다.

| 결론 |

HPV 관련 암은 비 HPV 관련 암과 비교하여 일반적으로 양호한 예후를 가지고 있다. 예방 백신과 같은 효과적인 예방 조치는 이러한 암의 발생을 줄이는 데 도움이 될 수 있다. WOMB STORY

참고문헌

1. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370:890–907.
2. Nwokolo NC, Barton SE. Sexually transmitted diseases of the vulva. *Ridley's The Vulva, Third Edition*. 2009;6:44–70.
3. Scully C. Oral squamous cell carcinoma; from an hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission. *Oral Oncol*. 2002;38:227–234.
4. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004;31:744–754.
5. Stanley MA, Winder DM, Sterling JC, et al. HPV infection, anal intra-epithelial neoplasia (AIN) and anal cancer: Current issues. *BMC Cancer*. 2012;12:398.
6. Harper DM. Current prophylactic HPV vaccines and gynecologic premalignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21:457–464.

인유두종바이러스의 발암기전



허수영
가톨릭의대 서울성모병원

“ 자궁경부암의 발생에 가장 중요한 인자는 지속적인 고위험 인유두종바이러스 (Human Papillomavirus, HPV) 감염으로 인유두종바이러스는 자궁경부상피내종양을 일으키게 되고 단계적인 전암병변을 거쳐 암으로 발전하게 된다. 인유두종바이러스의 발암기전에 대한 최신 지견을 살피고 정리하여 소개하고자 한다. ”

| 서론 |

HPV는 Papillomaviridae family에 속하는 DNA 바이러스로 가장 흔하게 성적으로 전파되는, 주로 피부와 점막에 감염을 유발하는 바이러스이다. 1977년 독일인 의사 zur Hausen이 최초로 자궁경부암의 원인인자로 HPV를 지목하였으며, 이후 1980년대 분자 생물학적 방법을 통해 많은 학자들이 HPV와 자궁경부암과의 인과관계를 연구하여 HPV의 중요성에 대해 모두 인식하게 되었다.

현재까지 약 200여 종의 HPV 및 동물유두종바이러스 (animal papillomavirus) 유전형(genotype)이 동정되었으며, 이 중 40여 종이 생식기 감염과 연관되어 있다. 암과의 역학적 관련성에 따라서 크게 두 군으로 분류하는데, 고위험군(High risk)에는 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82형이 있고 대부분 HPV 관련 암을 유발하며, 저위험군(Low risk)에는 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89형이 있는데 암을 유발하지 않지만 생식기 사마귀 등을 일으킨다.

대부분의 HPV 감염은 인체의 면역체계에 의해 제거되는 일시적인 것으로서 평균 감염기간은 9개월 정도이며,

1년 6개월 후에는 90% 환자에서 특별한 치료 없이도 자연소실된다. HPV 감염률과 감염 바이러스의 종류는 연령, 지역 및 인종 간 차이를 보인다.

| 본론 |

1. 유전체 구조(genomic organization)

HPV는 약 7,900 bp의 이중가닥 원형(double stranded circular) DNA를 55 nm 직경의 외피가 없는(non-enveloped) 정이십면체 캡시드(icosahedral capsid)가 둘러싼 DNA 바이러스이다. HPV DNA는 평균 8개의 주요 해독틀(open reading frame, ORF)을 가진다. 감염된 기간 동안 발현되는 시기에 따라 초기에 나타나는 여섯 개(E1, E2, E4, E5, E6, E7)의 초기 단백질과 후기에 발현되는 두 개(L1, L2)의 후기 단백질을 합성하는 유전자를 가진다. 두 유전자 사이에 long control region (LCR) 또는 upstream regulatory region (URR) 이라고 불려지는 비코드화 부위(non-coding region)를 가지고 있는데, 이곳에는 바이러스 복제(replication) 및 전사(transcription)에 관련된 프로모터(promoter), 증강인자(enhancer)-전사조절서열(transcriptional regulatory sequence), DNA 복

제기점(replication origin) 등을 포함하고 있다. HPV의 유전자 전사는 프로모터에서 시작되는데, 잘 알려진 것이 HPV 16형의 경우에는 P₉₇이고 전사가 끝나는 지점은 poly(A) 개시 신호점인 A₈이다. HPV의 URR에는 enhancer가 존재하는데, 이는 DNA 상의 특정 염기서열로 여기와 맞는 다른 전사조절인자가 상호작용하면 유전자의 전사를 촉진하거나 억제할 수 있다. Enhancer는 세포, 조직 특이성을 나타내며 HPV가 세포에 감염된 후 초기의 유전자 발현과 잠복기에 매우 중요하다.

2. 생활사(life cycle)

HPV 감염은 상피세포층에 미세한 찰과상(abrasion)이 일어난 후 기저세포(basal cell)에서 시작된다. 바이러스의 주캡시드단백질(major capsid protein) L1이 세포막이나 세포외기질(extracellular matrix)에 위치한 heparan sulfate chains of proteoglycan (HSPG)와 결합하고 L1 캡시드 구조의 입체형태 변화가 오게 되면 부캡시드단백질(minor capsid protein) L2가 바이러스 표면에 노출된다. 노출된 L2-N 말단을 furin이 절단하면 아직 알려지지 않은 이차 수용체(receptor)와 결합하게 되고 클라트린(clathrin) 혹은 소포(caveola) 매개 세포내 이입(endocytosis)을 통하여 세포 내로 들어온다. 바이러스는 초기 엔도솜(endosome)으로 운반되고, 후기 엔도솜으로 성숙될 때 낮은 pH 환경으로 바뀌면서 L1은 L2-viral DNA에서 분리된다. L2-viral DNA는 retromer와 retriever라는 단백질복합체에 의하여 골지그물(Golgi network)에 운반된다. L2-viral DNA가 핵 내로 전달되기 위해서는 초기 유사분열로 세포주기가 진행되어야 한다. 핵에서 L2는 바이러스 유전체가 nuclear domain (ND10)으로 전달되도록 매개하는 역할을 한다.

HPV의 생활사는 숙주세포인 각질세포(keratinocyte)의 분화상태와 밀접하게 연관되어 있다. HPV 복제주기의 시작은 설치복제(establishment replication)라고 불리는 단계로서 상피의 분화하지 않는 기저세포에서 유전자부체(episome)로서, 세포당 50~100개 바이러스 유전체의 낮은 복제수(copy number)로 존재한다. 바이러스 복제는 숙주세포 DNA 복제기구에 의존하며 E1, E2에 의해서 지지된다. 바이러스 DNA 복제는 E2가 URR 내에 E2 결합부위(E2 binding site, E2BS)에 결

합하는 것으로 시작되는데, 이는 E1이 동원되고 바이러스 복제기점에 결합하기 위해 필수적이다. E1은 helicase-ATPase activity를 가지고 있는데, 바이러스 DNA 복제기점에 이중육합체(double-hexamer)로 조립되며 중합효소(polymerase) α-primase, 복제단백질 A, topoisomerase I과 같은 여러 가지 숙주 복제인자와 상호작용을 한다. E2는 전사촉진(trans-activation)과 전사억제(trans-repression)가 가능한 전사조절인자(transcriptional factor)로서 기능을 하며, 유전체의 분리를 매개한다.

중층상피(stratified epithelium)에서 감염된 세포는 표피층으로 이동하면서 분화되고 증식성 바이러스 복제(productive viral replication)가 시작된다. 감염되지 않은 세포는 말단분화되기 위해 기저층을 떠나는 데, 이는 세포주기가 중단되고 DNA 복제가 멈춘다는 것을 의미한다. 바이러스 유전체가 증폭되기 위해서는 세포가 증식과 DNA 복제가 가능한 상태이어야 한다. 따라서 바이러스는 분화되는 세포에서 세포주기 정지와 세포자멸사(apoptosis) 신호를 방해해야 하는데, 이는 상대적으로 낮은 수준의 E6, E7의 발현으로 가능하다. E6, E7은 p53와 pRB 기능을 비활성화하여 세포가 계속 합성기(S phase)로 진행하도록 한다. E4, E5도 효율적인 증식성 바이러스 복제에 기여를 한다.

상피분화에 따라 suprabasal layer로 들어오면 증식성 바이러스 복제는 더 활성화되어 세포당 수천 개의 바이러스 복제수가 되는 바이러스 유전체의 증폭이 일어난다. 후기 바이러스 유전자인 L1, L2가 발현된다. 구조 단백질인 L1, L2가 형성되면 이 단백질은 스스로 모여져서 정이십면체 캡시드를 만드는데, 캡시드 내에는 바이러스 유전자가 존재하며, 이렇게 성숙된 바이러스 입자는 상피세포 최상층에서 상피세포가 떨어져 나갈 때 방출된다. 상피세포의 세포 분화 과정이 종료되면서 HPV 생활사도 완료된다.

HPV는 유전자 발현이나 바이러스 입자 생성을 면역감시(immune surveillance)가 잘되지 않는 상피의 가장 최상층에서만 일어나도록 바이러스 생활사를 조절하여 숙주의 면역 반응에 인지되지 않도록 한다.

3. 자궁경부암 진행의 분자적 기전(molecular mechanism) 악성 형질전환(malignant transformation)과 진행(progression)은 다양한 요인이 포함된 복잡한 상호작용 네트워크에 의해 발생된다. 자궁경부암 발생은 숙주세포 유전자에 DNA 변형이 축적되는 다단계 과정이다. 이러한 과정에는 세포주기 진행, 염색체 안정, 끝분절(telomere) 활성화, 및 apoptosis의 중요한 조절인자들인 종양유전자(oncogene)와 종양억제유전자(tumor suppressor gene)에서 발생하는 후생유전적(epigenetic)·유전적 변화가 모두 포함된다. 종양발생의 시작에서 가장 중요한 것은 숙주의 유전체로 HPV 유전체가 통합(integration)되는 것이다.

초기 단백질 가운데 E6, E7 단백질이 자궁경부암 발암 기전에 중요한 역할을 한다. E6 단백질은 p53과 결합하여 세포주기 조절을 와해하고 끝분절효소(telomerase)를 활성화하며, E7 단백질은 망막아세포종 유전자(retinoblastoma, RB gene) 단백질과 결합하여 p21, p27의 기능을 억제하고 세포 증식을 유발한다.

17번 염색체의 단완(p)에 위치한 p53은 대표적인 암억제유전자로서 대부분의 정상조직에서 발현되며 p53 단백질을 생성한다. p53은 세포가 UV, 방사선, 바이러스 등으로 DNA 손상을 받게 되면 세포 내 양이 증가하게 된다. 이렇게 증가된 p53은 p21이나 Bax1의 발현을 유도한다. p21은 사이클린 의존성 단백질인산화효소(cyclin-dependent [protein] kinase, CDK)의 활성을 저해하여 세포주기가 합성전기(G1 phase)에서 합성기(S phase)로 진행되는 것을 방해한다.

13번 염색체의 장완(q)에 위치한 RB는 암억제유전자로서 RB 단백질(RB protein, pRB)을 생성한다. pRB는 핵 내에 존재하여 주로 E2F와 결합하는데, 세포주기에 따라 인산화 정도가 달라지는 인단백질(phosphoprotein)이다. E2F는 transcriptional factor로서 S phase 단백질, DNA 중합효소 α , c-myc 등의 유전자 발현에 필요하며 세포가 DNA 복제 단계인 S phase로 진입할 수 있게 한다. 세포주기 G1 phase에서는 pRB는 저인산화(hypophosphorylation)되어 E2F/DP1 전사인자와 복합체를 이루어 S phase 관련 유전인자의 프로모터에

붙어서 전사를 억제한다. late G1 phase에서 cyclin/CDK4/6 복합체가 pRB를 인산화시키면, E2F가 해리되어 활성화한다. pRB의 세포 내 역할은 세포 증식을 억제하는 것으로 생각할 수 있다.

p53과 pRB의 역할을 정리하면, 세포 손상의 신호가 감지되고 p53의 생성이 증가하여, p21을 통하여 CDK 작용을 억제하면 pRB의 인산화가 지연되어 세포주기가 S phase로 진행되지 않는 것이다. 또한 p21은 DNA 중합효소(polymerase) δ 를 활성화하는 Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 작용을 방해하여 세포 내 DNA 합성을 직접 저해하기도 한다. 이러한 상태에서 세포는 생성된 변이를 DNA 복구효소(repair enzyme)를 가동하여 교정하고 온전한 염색체 DNA를 유지하게 하여 암 발생을 막는다.

고위험군 HPV의 E6 단백질은 약 150개의 아미노산(amino acid)으로 되어 있으며 E7과 함께 종양단백질(oncoprotein)로 작용한다. 정상세포에서 p53은 유비퀴틴 의존성 단백질분해(ubiquitin-dependent proteolysis) 시스템에 의하여 분해되는데, 외부에서 DNA 손상을 유도하는 자극이 오게 되면 분해되지 않고 그 양이 증가하게 된다. 그러나 HPV에 감염된 세포에서, E6는 ubiquitin ligase E6 associated protein (E6AP)라는 단백질과 복합체를 형성하여 p53과 결합하고, 이는 p53의 ubiquitination을 가속화시킨다. 이렇게 분해가 촉진된 p53은 DNA 손상에도 그 수치가 증가하지 않아 세포는 G1 check point 기능이 가동되지 않고 유전체 불안정성(genomic instability)이 발생한다. 고위험군과 달리 저위험군 HPV E6는 p53과 결합하는 정도가 매우 낮아 p53을 비활성화시키지 않는다.

HPV의 E7 단백질은 약 100개의 amino acid로 되어 있으며, 핵 내에 존재하는 단백질이다. E7는 E2F-1보다 Rb와 더욱 잘 결합하는데, 떨어진 E2F가 활성화하여 세포 내 DNA가 계속 합성되는 결과를 초래한다. 고위험군과 달리 저위험군 HPV E7는 pRB와 결합하는 정도가 1/10에 불과하다. E7 단백질은 CDK 억제제(inhibitor)인 p21, p27과 결합하여 그들의 활동을 방해하고 결과적으로 CDK의 활동성을 증가시킨다.

산화스트레스(oxidative stress)나 HPV 단백질에 의하여 DNA 이중 염색분체 손상(double strand break)이 발생하고 DNA 손상반응(DNA damage response)이 유도되면 p53, ATR이 손상을 복구하기 위해 활성화되지만, HPV E6, E7은 이러한 DNA 손상반응을 비활성화시킨다. E7은 ATR에 작용하여 claspin을 분해하고, Rb와 결합하여 E2F를 활성화시키고, p21, p27과 결합하여 CDK 억제작용을 방해한다. E6는 p53을 분해하여 DNA 복구를 방해하며, FAS-associated death domain protein (FADD)을 분해하여 apoptosis를 방해하고, 전사조절억제인자인 NFX1을 분해하여 인간 텔로머라제역전사중합효소(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)를 활성화한다. 이러한 과정으로 HPV는 DNA 손상반응 기구를 자신의 복제를 위하여 이용한다. HPV와 숙주 유전체는 E2-Bromodomain protein 4 (BRD4) 복합체에 의해서 매개되어 매우 근접하게 묶이게(tethering) 되며 비상동매개말단연결(nonhomologous mediated end joining, NHEJ)에 의하여 HPV와 숙주 유전체가 융합되고 최종적으로 숙주의 유전체로 바이러스 유전체가 통합(integration)된다. 통합되는 과정은 E2 유전자에서 발생하며, E2가 파손된다. E2의 E6, E7 조절기능이 파괴되어 E6, E7의 발현은 급격하게 증가되고 암 발생에 중요한 역할을 하게 된다.

E2 유전자에서 만들어지는 E2 단백질은 바이러스 유전체 내의 E2 결합부분에 작용하여 전사를 조절한다. HPV 16, 18형의 URR에는 E2가 결합할 수 있는 E2BS가 4개가 있는데, 2개는 P₉₇(HPV 16), P₁₀₅(HPV 18) 프로모터 바로 옆에 있다. P₉₇, P₁₀₅에서 떨어져 있는 2개의 E2BS에 E2 전체 단백질이 붙으면 세포내인자인 Sp1과 함께 바이러스 유전자의 전사가 활성화된다. 프로모터 가까이 있는 E2BS는 TATAA box와 Sp1이 붙는 자리와 겹쳐 있고, E2가 붙으면 초기 전사개시복합체의 합성이 방해되고 전사가 억제된다. 낮은 농도의 E2는 전사개시점과 떨어져 있는 E2BS에 먼저 붙어서 전사를 증가시키지만 E2의 농도가 높아지면 Sp1, TBP(TATAA binding protein)이 붙어서 접근이 어려웠던 프로모터 근처에도 E2가 붙을 수 있게 된다. 이는 E2가 Sp1을 밀어내고 다른 자리에서는 TFID (transcriptional factor II D)가 붙지 않게 하여 전사를 억제한다. 따라서 바이러스 유전체

가 통합되면서 E2가 파손되고, 이로 인해 E6, E7의 발현을 억제하던 기능이 상실되면서 급격한 E6, E7 발현 증가가 발생하는 것이다.

고위험군 HPV의 E6, E7 단백질은 DNA 손상, 중심체 이상(centrosome abnormality), 염색체 분리 결손(chromosomal segregation defect)을 유도하여 염색체 불안정성(chromosomal instability)을 일으킨다. 고위험군 HPV의 E6는 telomerase를 활성화시킨다. Telomerase는 염색체의 DNA 말단에 telomere라는 반복성의 서열(sequence)를 붙여주어 염색체가 계속 복제되는 과정에서 자신의 중요 sequence를 잃지 않게 하는 기능을 하는 효소인데, 대부분의 암세포에서는 활성이 높게 나타나지만 정상세포에서는 거의 검출되지 않는다.

정상세포에서는 DNA 메틸화(methylation)가 염색질 구성(chromatin organization)과 유전체 각인(genomic imprinting) 등을 포함하여 유전자 발현을 조절하는 데 중요하다. 그러나 종양에서는 종양억제유전자 promoter의 CpG island에서 고메틸화(hypermethylation)가 일어나고 전사가 되지 않으며, DNA 메틸화 효소(DNA methyltransferase, DNMT) 1의 활성도가 증가한다. HPV 관련 암 발생에서도 이러한 이상이 관찰되는데, E7은 DNMT1과 결합하고 활성을 자극하며, pRB/E2F 경로를 통해서 DNMT1의 전사를 활성화한다. E6는 p53을 억제하여 DNMT1의 발현을 촉진한다. E6, E7에 의한 DNMT1의 활성화는 종양억제유전자의 고메틸화를 일으키고 유전자휴면(gene silencing)을 발생시킨다. 자궁경부암에서 빈번하게 메틸화되어 있는 유전자는 cell adhesion molecule 1 (CADM1), Cyclin A1 (CCNA1), cadherin 1 (CDH1), death-associated protein kinase 1 (DAPK1) 등이 있다.

유전자의 발현은 히스톤 변형(histone modification)에 의해서 영향을 받는데, 히스톤에서 아세틸화(acetylation), 메틸화(methylation), 인산화(phosphorylation), 수모화(sumoylation), 유비퀴틴화(ubiquitination)를 포함하는 다양한 번역 후 변형(posttranslational modification)이 일어난다. 히스톤 변형 효소인 histone acetyltransferase (HAT)는 염색질의

전사(transcription)를 활동적으로 만들며, histone deacetylase (HDAC)는 염색질의 전사를 휴면상태로 만드는데, 이 두 요소의 균형이 유전자 전사 조절에 핵심적인 역할을 한다. HPV E6, E7은 HDAC, HAT, Histone lysine demethylase (KDM) 등과 결합하고 발현을 조절하여 염색질 재형성(chromatin remodeling)과 전사 조절에 기여하고 유전자 발현을 활성화하거나 휴면상태로 만든다.

고위험군 HPV E6, E7은 신호전달경로(signaling pathway)를 변형시킨다. E6는 PTEN을 비활성화시키고 PI3K/Akt 경로를 활성화시킨다. Akt의 하류 표적(downstream target)인 mammalian target of rapamycin (mTOR)가 활성화되고, 이는 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 경로를 활성화시키며 또 다른 Akt의 하류표적인 c-myc도 발현이 증가된다.

Wnt/ β -catenin, Notch, Hedgehog 신호전달경로의 활성화는 암줄기세포(cancer stem cell)의 중요한 특성이다. HPV 16의 E6는 Wnt/ β -catenin 경로를 활성화

시켜 β -catenin을 축적하고 이는 세포 증식을 증진시키는 다양한 유전자의 전사를 증가시킨다. Notch 신호전달경로는 세포 증식, 분화, apoptosis에 필수적인데, E6는 p53을 비활성화하여 Notch1의 발현을 하향 조절한다. E6, E7은 세포의 microRNA 발현을 억제할 수 있는데, 이는 세포신호전달경로를 변형시켜 자궁경부암 발생 과정에 또 다른 요소로 작용할 것이다.

| 결론 |

고위험군 HPV는 세포에 감염 후 저위험 병변에서 유전자부체(episome)로 존재하면서 E6, E7 유전자를 낮은 수준으로 발현한다. 그러나 고위험 병변으로 진행되면서 HPV DNA가 숙주세포의 염색체에 융합되어 숙주 유전자와 통합된다. 이러한 융합은 E2 유전자에서 발생하며, E2가 파손되면 이전까지 E2에 의해 억제되었던 E6, E7의 발현이 급격하게 증가하고, 증가된 E6, E7 단백질은 각각 p53과 pRB와 결합하여 이들의 기능을 비활성화시킬 것이다. 먼저 E7에 pRB가 결합하여 E2F가 해리되고 활성화하여 세포주기는 계속 가동되고

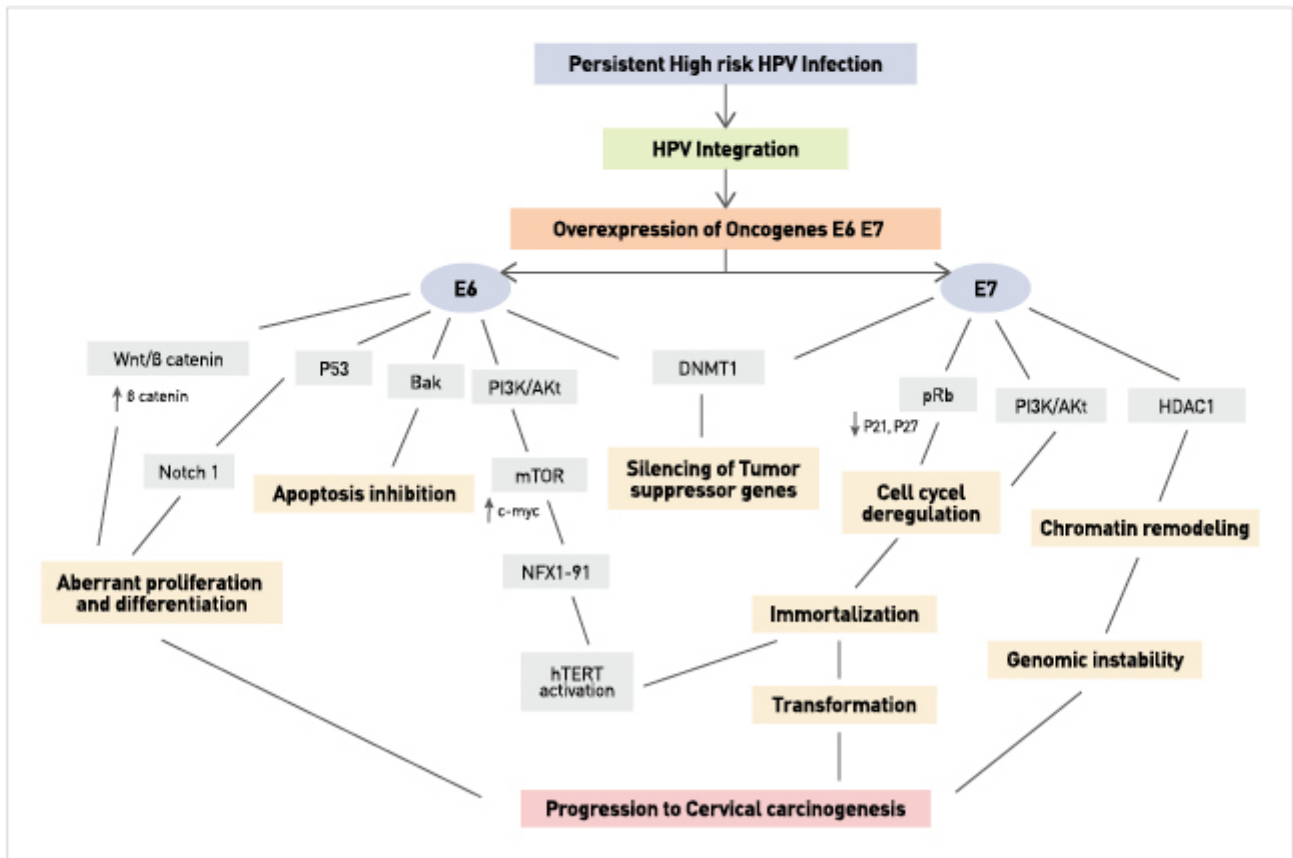


그림. Molecular events in progression to cervical carcinogenesis * 출처: Gupta SM, et al, J Biomed Sci, 2019;26:28.

조절되지 못할 것이다. 원래 각질세포는 말단분화하면 DNA 합성이 더 이상 진행되지 않도록 프로그래밍되어 있어서, 세포는 이러한 세포주기의 비정상 가동을 인지하여 p53을 증가시켜 세포주기를 억제하거나 apoptosis 경로를 가동하여 자살하려고 한다. 그러나 이미 세포 내에 E6가 p53의 분해를 촉진하고 있어 p53의 증가가 일어나지 않고, 결국 세포는 계속 증식을 진행하여 불멸화(immortalization)될 것이다. 또한 E6, E7은 염색체 불안정성을 유도하고, 끝분절(telomere)을 활성화하며, apoptosis를 억제한다. 종양억제유전자에서 히스톤 변형 및 DNA 메틸화와 같은 후생유전적(epigenetic) 변형도 E6, E7에 의하여 발생한다. 이러한 변형이 계속 진행되면 종양발생돌연변이(oncogenic mutation)가 축적되고, 마침내 악성 형질전환(malignant transformation)이 발생할 것이다. WOMB STORY

참고문헌

1. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2-13.
2. Estêvão D, Costa NR, Gil da Costa RM, et al. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2019;1862:153-162.
3. Gheit T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology. *Front Oncol.* 2019;9:355.
4. Gupta SM, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *J Biomed Sci.* 2019;26:28.
5. Viariso D, Gissmann L, Tommasino M. Human papillomaviruses and carcinogenesis: well-established and novel models. *Curr Opin Virol.* 2017;26:56-62.

자궁경부암 선별검사를 위한 HPV 검사



공 태 욱
아주의대 아주대학교병원

“ HPV 검사는 자궁경부 세포검사보다 상대적으로 높은 검사 민감도를 보이며 전암 병변 및 자궁경부암을 예방할 수 있다. 그러나 국내에서 자궁경부 세포검사와 HPV 검사에 대한 대규모 비용효과 분석이 선행되어야 1차 선별검사 방법으로 사용될 수 있을 것이다. ”

| 서론 |

자궁경부암이란 자궁의 입구인 자궁경부에 발생하는 여성 생식기암으로, 인유두종바이러스(HPV)가 자궁경부암의 발생에 중요한 역할을 한다. 자궁경부암은 다른 암과 달리 전암병변을 거쳐 암으로 진행되는데, 전암병변은 저등급 단계와 고등급 단계로 나뉘어진다. 지속적인 고위험 HPV 감염에 의해 발생한 이형성 세포가 자궁경부 가장 바깥층인 상피세포에 존재하는 경우 자궁경부암의 전암병변인 저등급 및 고등급 단계로 진행하게 되며, 이 단계를 거쳐 상피층을 넘어 기저막을 침범하여 자궁경부 기질에 암세포가 존재하는 경우 침윤성 자궁경부암으로 진행된다.

현재 국가암검진프로그램에 사용되고 있는 자궁경부 세포검사(Pap test)에 의해 자궁경부암의 발병률이 현저히 감소하였으나, 자궁경부 세포검사의 낮은 검사 민감도(질병을 가지고 있는 환자를 대상으로 질병이 있다고 진단하는 확률)에 의한 높은 위음성율로 인해 유럽을 중심으로 상당수의 국가에서 최근 HPV 검사를 자궁경부암의 1차 선별검사로 도입하여 자궁경부 세포검사와 병행하거나 단독으로 사용하고 있다.

| 본론 |

1. 자궁경부암 선별검사

한국에서 자궁경부암은 1999년 10만 명당 16.3명에서 2015년 10만 명당 9.1명으로 꾸준히 발병률이 감소하고 있다. 이런 변화를 이끌어낸 중요한 요인 중 하나는 자궁경부 세포검사를 국가암검진프로그램에 도입한 것이다. 이 검사는 그리스 출신의 *George Papanicolaou* 박사가 1943년 '질 세포 검사를 통한 자궁암 진단'이라는 논문을 통해 소개하였다. 하지만 자궁경부 세포검사의 민감도는 50% 정도로 낮아 위음성율이 높다는 것이 단점으로 지적되어 왔다.

2. 인유두종바이러스(HPV)

1984년에 독일의 *Harald zur Hausen* 박사팀이 HPV를 통한 자궁경부암 발생에 대한 기전을 밝혀냈으며, HPV 16번과 18번 유전자형을 발견하였다. 현재까지 알려진 100여 종의 HPV 중에서 남성과 여성의 성기 부위를 감염시킬 수 있는 HPV의 유형은 약 40여 종이 있다. 국제암연구소는 12개의 고위험군 HPV(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)를 1등급 발암물질로 분류하였으며, 특히 16번과 18번이 가장 중요하고

전 세계적으로 70% 이상의 자궁경부암에서 발견된다고 보고하였다. 이후 2001년에 미국에서 시행된 임상연구(ALTS) 결과를 근거로 자궁경부 세포검사에서 비정형세포의 결과가 나온 여성은 추가로 HPV 검사를 시행하여 결과가 양성으로 나온 경우 질확대경을 시행하도록 진료권고안이 확립되었으며, 2003년 13개의 고위험 HPV(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)를 동시에 발견할 수 있는 Hybrid Capture 2 검사가 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았다.

3. HPV 검사 관련 최신 연구 동향

2007년 HPV 검사와 자궁경부 세포검사를 비교한 첫 번째 전향적 무작위 배정 대조 임상연구에서 고등급 전암병변 2단계 이상을 발견할 수 있는 HPV 검사의 민감도는 95%로 자궁경부 세포검사의 민감도 55%에 비해 우수한 결과를 보여주었다. 이후 유럽을 중심으로 시행된 4개의 대표적인 연구(Swedescreeen, POBASCAM, ARTISTIC, NTCC)에서도 유사한 결과를 보여주었으며, 통합 분석 결과에서도 HPV 검사가 자궁경부 세포검사와 비교하여 자궁경부암에 대해 60~70% 더 향상된 보호효과를 보여주었다. 미국에서도 4만2천여 명의 여성을 대상으로 세계 최대 규모의 자궁경부암 선별검사 임상시험(ATHENA)을 진행하였으며 HPV 단독검사와 동시검사(HPV 검사와 자궁경부 세포검사 동시 시행)의 민감도는 각각 76.1%, 61.7%로 자궁경부 세포검사의 민감도 47.8%에 비해 고등급 전암병변 3단계 이상을 발견할 수 있는 능력이 더욱 우수하였다.

이 연구 결과를 근거로 하여 2014년 미국 식품의약국(FDA)에서 코바스 HPV 검사(cobas® HPV Test)를 25세 이상 여성의 자궁경부암 1차 선별검사로 승인하였다. 코바스 HPV 검사는 HPV 16번과 18번 유전자형 확인 및 12개의 고위험군 HPV(31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)의 유무를 확인할 수 있는 검사 방법이다.

4. HPV 검사의 1차 선별검사 도입 현황

최근 시행된 자궁경부암 선별검사의 임상연구 결과에 근거하여 유럽을 중심으로 여러 국가에서 HPV 검사를 자궁경부암의 1차 선별검사로 권고하고 있다. 네덜란

드와 영국은 HPV 검사를 자궁경부암의 1차 선별검사(그림 1A)로 시행하고 있으며, 스페인과 스웨덴은 동시검사(HPV 검사와 자궁경부 세포검사)를 시행하고 있다. 미국, 호주, 싱가포르의 HPV 16번과 18번의 유전자형 분석을 포함하는 HPV 검사를 1차 선별검사로 시행하고 있다(그림 1B).



그림 1. 자궁경부암 1차 선별검사로 HPV 검사의 알고리즘 (A) 네덜란드 및 영국의 Triage (B) 미국, 호주, 싱가포르의 Triage

5. 1차 선별검사로 HPV 검사의 비용효과 분석 및 국내도입 1차 선별검사의 시행을 결정하는 데 중요한 요인 중 하나는 과거 검사에 비해 새로운 검사의 비용효과에 따른 경제성이다. 국가별 상황은 다르지만 HPV 검사는 자궁경부 세포검사에 비해 고비용이다. 미국에서 시행된 비용효과 분석에서 검사 주기 등을 고려하였을 때 HPV 검사가 자궁경부 세포검사나 동시검사에 비해 비용효과적이라는 결과를 보였으며, 국내에서도 현행 국가암검진 권고안에 따른 자궁경부 세포검사와 HPV 16번, 18번

유전자형 검사의 경제성을 비교한 연구에서 2~3년 단위로 검사를 진행할 경우 HPV 검사가 자궁경부 세포 검사에 비해 비용효과적이라는 결과를 보였다. 그러나 국내 자궁경부 세포검사가 저비용인 점을 감안한다면 HPV 검사를 1차 선별검사로 사용하는 것에 대한 추가 비용효과 분석과 그 결과에 대한 논의가 충분히 이루어져 할 것이다.

| 결론 |

HPV 검사는 자궁경부 세포검사보다 높은 검사 민감도를 보이며 전암병변 및 자궁경부암을 예방할 수 있다. 그러나 국내에서 저비용의 자궁경부 세포검사와 고비용의 HPV 검사에 대한 대규모 비용효과 분석과 함께 HPV 검사 방법의 종류, 검사 시작 나이, 검사 주기에 대한 연구가 선행되어야 1차 선별검사 방법으로 사용될 수 있을 것이다. [WOMB STORY](#)

참고문헌

1. zur Hausen H, Gissmann L, Schlehofer JR. Viruses in the etiology of human genital cancer. *Prog Med Virol.* 1984;30:170-186.
2. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:293-299.
3. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383:524-532.
4. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136:189-197.
5. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015;136:178-182.
6. Choi SM, Ju W, Huang J, et al. Cost effectiveness of Human Papillomavirus 16/18 genotyping in cervical cancer screening. *J Health Tech Assess.* 2015;3:107-114.

HPV 검사의 종류



배재만
한양의대 한양대학교병원

“ HPV 검사는 DNA를 이용한 검사와 RNA를 이용한 검사로 나눌 수 있다. 현재까지 FDA 승인을 받은 검사는 Hybrid capture 2, Cervista HPV test, Cobas HPV test, Aptima HPV assay 등 4가지이다. 현재는 real-time PCR를 이용하여 DNA를 검출하여 genotyping까지 가능한 검사들이 가장 널리 사용되고 있고, disease progression을 예측할 수 있는 E6/E7 mRNA를 이용한 검사도 사용이 늘어날 것으로 예상된다. ”

| 서론 |

자궁경부암은 HPV가 가장 강력한 위험인자이고 이로 인해 유일하게 백신이 개발되어 있는 암이다. 그러나 암으로 진행되기까지 전암 단계를 상당 기간 거치기 때문에 자궁경부 세포검사와 함께 HPV 검사를 정기적으로 받으면 충분히 예방할 수 있다. 그러나 자궁경부암의 선별검사인 자궁경부 세포검사의 경우 민감도가 떨어지고 위음성율이 높기 때문에 HPV 검사가 자궁경부암의 선별검사로서의 역할이 커져가고 있다. 따라서 여러 종류의 HPV test의 원리와 특징점을 이해하는 것이 자궁경부암의 선별을 위해 반드시 필요하다.

| 본론 |

HPV 검사는 여러 가지 기준으로 분류할 수 있겠으나 먼저 DNA를 이용한 검사와 RNA를 이용한 검사로 나눌 수 있다. DNA를 이용한 검사에는 HPV를 detection 하는 방법에 따라 direct probe method(예: southern blot, in situ hybridization), signal amplification(예:

Hybrid capture 2, Cervista™ HPV), target amplification(예: Cobas® HPV) 등 여러 분류로 나뉜다. RNA를 이용한 검사는 E6/E7 oncogene mRNA(예: Aptima HPV assay)가 대표적이다.

DNA를 기반으로 한 검사

1. Signal amplification

1) Hybrid capture 2 (HC2) high risk DNA test
HC2 검사는 1999년 FDA 승인을 받은 검사로서 13개의 high risk HPV(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)에 대해 RNA probe cocktail를 이용하여 증폭된 chemiluminescent signal을 detection하는 방법이다. HC2 검사는 정량적 검사로 개발되지는 않았으나 몇몇 연구에서 relative light unit (RLU) 값이 viral load를 반영한다고 보고한 바 있다. 그러나 genotyping이 불가능한 점, 위양성율이 높다는 점, low-risk probe와의 cross reaction 등이 단점으로 지적되고 있다.

2) Cervista™ HPV test

Cervista HPV HR test는 2009년에 FDA 승인을 받은 검사로서 HC2의 13개 HPV에 66번 HPV를 추가하여 14개의 HPV type을 검사하는 방법이다. Cervista HPV HR test의 경우는 HC2와 같이 genotyping이 불가하지만 Cervista HPV 16/18의 경우는 16과 18 type에 한해 genotyping이 가능하다. Cervista HPV HR test는 HC2의 위양성율이 높았던 점과 cross reactivity의 문제를 상당부분 개선했고, 필요한 sample의 양이 줄었고 internal control이 있다는 점에서 HC2에 비해 장점이라고 할 수 있다.

2. Target amplification

1) Cobas® HPV test

Cobas HPV test는 2011년에 FDA 승인을 받은 검사로서 real-time PCR를 이용한 정성 검사이다. Cervista HPV test의 14개 type(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)의 HPV를 확인할 수 있고, HPV 16과 18 type에 한해 genotyping이 가능하다. 다른 검사들이 ASCUS triage, co-test로 FDA 승인을 받은 것에 비해 Cobas의 경우는 primary screening test로 2014년 FDA 승인을 받은 검사이다. 이 검사의 장점은 저위험군 HPV type과 cross reaction이 없고 검사자가 sample을 다루면서 생길 수 있는 contamination의 가능성이 매우 적다는 점이다.

2) Abbott Realtime HR HPV assay

14개 type의 HR HPV를 확인할 수 있고 16과 18 type에 대해 따로 보고하는 양식은 Cobas와 동일하다. Multiplex real-time PCR 기법을 이용한 검사법으로 여러 단계를 자동화시킴으로써 검사시간을 줄이고 contamination의 가능성을 더욱 낮췄지만, 주관적인 해석이 한계점의 하나로 지적된다.

RNA를 기반으로 한 검사

현재까지는 HPV DNA test가 대세를 이루고 있으나 앞으로는 HPV E6/E7 oncogene mRNA를 확인하는 것이 대안이 될 수 있다. Transient infection 시 E6/E7 mRNA가 매우 적은 양이 발현되지만, persistent infection 시 overexpression되고 regression이 되지 않는다는 사실이 밝혀지면서 E6/E7 mRNA를 확인하는 것이 disease progression과 더 연관이 클 것으로 예상되고 있다.

1. Aptima HPV assay

2012년 FDA 승인을 받은 검사로 역시 14개 type의 HR type을 detection 하는 검사이다. Aptima HPV 16 18/45는 16, 18, 45 type에 대한 genotyping이 가능하다. Persist infection에 더 민감한 검사라는 장점 외에 저위험군 HPV와 normal flora와도 cross reaction이 없고, HC2보다 더 높은 특이도를 보인다. 다만, HPV vaccination을 한 여성에서 evaluation 된 결과가 없다는 점과 E6/E7 mRNA가 검체의 copy number에 의존적이라는 것은 제한점이라고 하겠다.

국내에서 출시된 검사

FDA 승인을 받은 검사가 HC2가 유일했던 2000년대 초반 시기에 HC2가 genotyping되지 않음에 따라 여러 문제점이 부각되었다. 첫째는 carcinogenic potential이 다른 16 type과 같은 specific한 type을 확인하지 못한다는 점, 둘째는 multiple infection을 확인할 수 없다는 점, 셋째는 specific한 HPV의 monitoring이 불가능하다는 점 등이다. 이러한 문제를 해결하기 위해 HPV DNA chip이란 이름으로 국내 검사 방법들이 출시가 되었다. 대표적인 것이 바이오메드랩의 HPV DNA chip과 Goodgene 사의 HPV genotyping chip이다.

최근에는 real time PCR을 기반으로 한 검사방법들이 개발이 되어 시판되어 있다. 예를 들면, Seegen 사의 Anyplex™ II HPV28 Detection과 Panagene 사의 PANA RealTyper™ Kit가 대표적이다.

표 1. FDA 승인 받은 HPV test 요약

검사	FDA 승인	제조사	Genotyping	특징 및 장단점
Hybrid capture 2	1999	Digene	불가	<ul style="list-style-type: none"> ■ 13개의 고위험군 HPV type ■ Genotyping 불가 ■ 위양성율이 높음 ■ Low risk HPV와 cross reaction (+)
Cervista™ HPV test	2009	Hologic	16, 18	<ul style="list-style-type: none"> ■ 14개의 고위험군 HPV type (HC2 + 66) ■ HC2의 위양성율, cross reaction 문제 개선
Cobas® HPV test	2011	Roche	16, 18	<ul style="list-style-type: none"> ■ Real-time PCR 검사 이용 ■ 14개의 고위험군 HPV type (HC2 + 66) ■ Primary screening test로 FDA 승인
Aptima HPV assay	2012	Hologic	16, 18, 45	<ul style="list-style-type: none"> ■ E6/E7 mRNA 이용 ■ Persistent infection detection에 유용

| 결론 |

자궁경부암은 HPV라고 하는 원인이 명확히 밝혀져 있는 암이다. 따라서 적절한 HPV 검사 방법을 이해하고 잘 적용한다면 자궁경부암 퇴치에 큰 도움이 될 것이다. WOMB STORY

참고문헌

1. Sauter JL, Mount SL, St John TL, et al. Testing of integrated human papillomavirus mRNA decreases colposcopy referrals: could a change in human papillomavirus detection methodology lead to more cost-effective patient care? *Acta Cytol.* 2014;58:162-166.
2. Bae J, Seo SS, Park SY, et al. Natural history of persistent high-risk human papillomavirus infections in Korean women. *Gynecol Oncol.* 2009;115:75-80.
3. Dockter J, Schroder A, Eaton B, et al. Analytical characterization of the APTIMA HPV Assay. *J Clin Virol.* 2009;45:539-547.
4. Burd EM. Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29:291-319.
5. Leal SM Jr, Gulley ML. Current and Emerging Molecular Tests for Human Papillomavirus-Related Neoplasia in the Genomic Era. *J Mol Diagn.* 2017;19:366-377.

HPV 예방 백신의 임상적 의의



김 성 훈
연세의대 세브란스병원

“ 자궁경부암에서 인유두종바이러스(Human Papiloma Virus, HPV) 감염은 가장 중요한 위험 인자이다. 현재 시판중인 세 가지 HPV 예방 백신은 모두 효과적으로 HPV의 감염과 자궁경부의 전암병변 발생을 예방해 주고 있다. 하지만, 자궁경부암의 예방과 조기 발견을 위해, 지속적인 자궁경부암 선별검사의 중요성을 잊지 말아야 하겠다.

”

| 서론 |

자궁경부암은 전 세계 여성에게서 4번째로 흔히 발생하는 암이며, 국내에서는 한 해 발생건수가 약 3,500건으로 여성에게 발생하는 암 중에서 7위를 차지하고 있다. 이런 자궁경부암의 발생은 HPV 감염이 가장 핵심적인 역할을 하고 있는 것으로 알려져 있다. HPV가 감염되면 자궁경부암의 발생 위험도가 10배 이상 증가한다고 한다. HPV는 감염되어도 초기에는 눈에 띄는 증상이 없어 감염 사실을 알아채기가 쉽지 않다. 또한 HPV에 감염됐다고 해서 반드시 자궁경부암을 앓게 되는 것도 아니다. 대부분의 HPV는 신체 면역기능에 의해 자연적으로 소멸하지만, 그중 없어지지 않고 끝까지 살아남은 고위험 HPV 감염이 문제가 되어 자궁경부에서 암을 유발한다고 알려져 있다.

이러한 자궁경부암을 예방하기 위해 HPV 백신이 개발되었으며, 2006년부터 예방접종이 시행되고 있다. 세계보건기구 회원국 중 71개 국가에서 국가예방접종으로 도입되었고, 2016년 6월부터 우리나라도 만11~12세 여아에게 국가예방접종이 시행되고 있다. 미국에서는 9

~26세 사이의 소녀와 소년을 대상으로 예방접종을 시행하고 있으며, 미국 질병통제예방센터에서는 여성뿐 아니라 남성에게도 HPV 백신 예방접종을 권장하고 있다. 따라서, 현재 국내에서 접종 가능한 HPV 예방 백신들을 소개하고, 각 백신들의 유사점과 차이점을 비교해 보고자 한다.

| 본론 |

HPV 백신이란

현재까지 알려진 HPV는 총 150여 종에 달한다. 그 중 고위험 HPV 지속 감염이 궁극적으로는 자궁경부암을 유발한다. HPV 16, 18형이 자궁경부암의 약 70%를 유발하고, HPV 31, 33, 45, 52, 48형이 약 20%의 자궁경부암 유발한다고 알려져 있다. HPV는 주로 성접촉에 의해 감염되므로 콘돔과 같은 barrier의 지속적인 사용으로 감염 위험을 약 70%까지 낮출 수 있지만 완벽하지는 않다. HPV 예방 백신은 DNA가 없는 HPV 외곽 단백질 L1으로 만들어진 바이러스 유사 입자(virus like particle, VLP)이다. HPV L1 VLP는

형태학적, 항원적 면에서는 바이러스 입자와 거의 비슷하여 인체에서 HPV에 대한 중화항체(neutralizing anti-body) 생성을 유도하게 된다. 현재 상용화 되어 있는 HPV 백신은 주로 고위험형(16, 18형)의 HPV 감염을 예방할 수 있도록 고안되어 있다. HPV 백신에는 HPV DNA가 포함되어 있지 않기 때문에 실제적인 감염 위험은 물론 전염성도 없다. HPV 백신으로 인해 유도된 항 HPV 항체가 혈청에서 자궁경부점막으로 전달되어 HPV의 지속적 감염을 예방하는 것으로 알려져 있다.

3가지 종류의 HPV 예방 백신

현재 시판중인 HPV 백신은 3가지 종류가 있으며, 각각의 특성은 표 1에 정리하였다. 서바릭스(Cervarix[®])는 HPV 16, 18형을 타겟으로 하는 2가 백신이고, 가다실(Gardasil[®])은 HPV 6, 11, 16, 18형을 타겟으로 하는 4가 백신이다. 마지막으로 가장 최근에 개발된 가다실 9(Gardasil[®] 9)은 기존의 가다실에 HPV 31, 33, 45, 52, 58형을 추가한 9가 백신이다. 우리나라에서도 3가지 백신 모두 시판되고 있으며, 가다실은 2007년 6월, 서바릭스는 2008년 7월, 가다실 9는 2016년 7월에 각각 허가되어 임상에 도입되었다.

허가된 3가지 백신은 모두 자궁경부암의 약 70%의 원인이면서 HPV와 관련된 암의 주요 원인이 되는 HPV 16, 18형을 타겟으로 한다는 유사점이 있다. 반면 서바릭스는 ASO4로 불리는 복합 항원 증강제(adjuvant)를 사용하고, 가다실과 가다실 9는 수산화알루미늄비결정인산황산염이 사용된다는 점에서 차이점이 있다.

또한, 가다실과 가다실 9는 서바릭스에 비하여 생식기 사마귀의 원인이 되는 HPV 6, 11형도 예방할 수 있으며, 가다실 9의 경우 가다실에 비하여 자궁경부암의 약 15%를 차지하는 5가지 추가 유전형(HPV 31, 33, 45, 52, 58)도 예방할 수 있다. 가다실 9의 추가 도입으로 여성의 경우 HPV와 관련된 암의 14%(연간 약 2,800례), 남성은 HPV와 관련된 암의 4%(연간 약 550례)가 예방 가능할 것으로 알려져 있다.

서바릭스 혹은 가다실로 접종을 시작한 경우, 가다실 9으로 접종을 완료할 수 있다고 미국 예방접종자문위원회(advisory committee on immunization practices, ACIP)는 권고하고 있다. 9가 백신에 추가적으로 포함된 5가지 type에 대한 예방을 원하는 대상자가 다른 HPV 백신으로 접종을 시작한 경우에는 다음과 같은 사항을 고려해야 한다.

- ① HPV와 관련된 암의 대부분은 HPV 16, 18형에 의한 것이며, 3가지 HPV 백신 모두 예방 가능하다는 점
- ② 가다실 9에 추가적으로 포함된 5가지 type에 대한 예방 이득은 일반적으로 여성에서 자궁경부암과 전암병변의 예방으로 제한적이며, 남성에서도 HPV와 관련된 암에 대한 비율이 낮다는 점
- ③ 가다실을 3회 접종받은 후 12개월 이내에 추가적으로 9가 백신을 접종한 경우에서도 심각한 안전성 문제는 확인되지 않았다는 점
- ④ 접종자 및 미접종자 여성 모두 자궁경부암 검사를 21세에 시작하여 65세까지 지속해야 한다는 점

표 1. 3가지 HPV 백신의 비교

특 성	2가 백신	4가 백신	9가 백신
제품명	서바릭스 (Cervarix [®])	가다실 (Gardasil [®])	가다실 9 (Gardasil [®] 9)
바이러스유사입자의 유전형	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
제조사	GlaxoSmithKline	Merck	Merck
제조방법	Baculovirus expression system	Yeast	Yeast
항원 증강제	ASO4	Aluminum	Aluminum
접종 스케줄	만9~14세: 0, 6개월 만15~25세: 0, 1, 6 개월	만9~13세: 0, 6개월 만14~26세: 0, 2, 6 개월	만9~14세: 0, 6개월 만15~26세: 0, 2, 6 개월
1회 투여량	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
투여경로	근육 내 투여	근육 내 투여	근육 내 투여

위와 같은 이런 이슈들은 환자 교육과 상담 시에 충분히 고려하여야 한다.

백신의 대체 투여 일정(2 dose)

미국 예방접종자문위원회(ACIP)는 만11~12세 여성에게 의무적으로 HPV 백신을 접종할 것을 권고하고 있다. 만15세 미만의 HPV 백신 2회 접종군에서 항체 형성이 만15세 이상의 3회 접종군에 비하여 비열등하지 않다는 연구 결과가 발표되었고, 이 결과를 근거로 세계보건기구에서는 2014년 10월에 HPV 백신접종을 만 9~13세 소녀를 대상으로 2회 접종하는 것으로 변경하였다. 단, 2회 접종 시에는 3가지 백신 모두 첫 접종 후 6개월 이후에 두 번째 접종을 하도록 권고하고 있다. 한편 만15세 이상의 연령에서는 3가지 백신 모두 기준과 같이 3회 접종을 권고하고 있다.

HPV 백신의 임상 효과

서바릭스, 가다실, 가다실 9을 이용한 대규모 무작위 임상연구와 HPV 백신이 도입된 지역의 인구자료를 통해서 HPV 백신은 매우 효과적으로 HPV의 감염과 자궁경부의 전암병변 발생을 예방해준다고 밝혀졌다. 가다실과 가다실 9은 추가적으로 질암과 외음부암의 발생률도 낮춰준다고 증명되었다. 특히, 이런 백신의 효과는 이전에 HPV에 감염되지 않은 여성에게 더 극대화된다고 밝혀져, 성접촉이 발생하기 이전 연령에 HPV 백신이 접종되어야 함이 강조되고 있다.

| 결론 |

HPV 백신의 도입으로 향후 자궁경부암의 발생 및 사망률의 감소로 인한 사회적인 부담이 줄어들 것으로 예상되고 있고, 관련 연구 결과가 조금씩 발표되고 있다. 우리나라에서도 국가예방접종사업에 HPV 백신이 포함되어, 점차 자궁경부암의 발생이 감소하게 될 것으로 기대된다. HPV 백신의 효과를 극대화하기 위해 성접촉이 발생하기 이전의 연령에 HPV 백신을 접종하도록 적극적인 홍보와 교육에 힘써야 할 것이다. 동시에 아직까지는 HPV 백신만으로 모든 자궁경부암이 예방되는 것은

아니라는 점을 주지하고, 지속적인 자궁경부암 선별검사의 중요성을 잊지 말아야 하겠다. WOMB STORY

참고문헌

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915-1927.
3. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;390:2143-2159.
4. 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.* 2007;369:2161-2170.

HPV와 자궁경부암에 작별을 고한다

오영택 / 이재관
고려의대 고려대학교구로병원



“

- HPV 백신의 도입으로 자궁경부암이 지구상에서 사라질 것이라는 기대가 있다.
- HPV 백신의 안전성과 효과 및 장기적인 면역력 등은 충분히 입증되었다.
- HPV 백신접종률을 높이고 효율적인 백신 프로그램을 운영하는 것이 HPV와 자궁경부암의 퇴치를 위한 핵심이다.

”

| 배경 |

HPV와 자궁경부암을 정복하기 위해서는 효과적인 HPV 조기검진과 예방 백신, 이 두 가지로 나누어 생각해 볼 수 있다. HPV 조기검진에 대해서는 앞에서 충분히 다루어졌기 때문에 HPV 예방 백신에 대해서 논하고자 한다. 온도나 보관 방법 등에 의해 변하지 않고, 효과가 높으면서 부작용이 적은 백신을 개발하는 등의 노력도 매우 중요하지만 추가적으로 어떻게 하면 백신이 많은 사람에게 빨리 보급되고 지역사회의 면역력을 획득할지 고민하는 것이 필요하다.

9가 HPV 백신의 도입 이후에 우리는 자궁경부암의 종식에 한 걸음 더 다가섰다. 하지만, 자궁경부암을 실제로 지구상에서 볼 수 없게 하는 것은 HPV 백신이 모든 국가, 지역에 고르게 접종되어야만 가능할 것이다. 실제로는 접근성, 비용, 사회기반 프로그램 등의 문제가 항상 따라다닌다. 최근 한 연구에 의하면 고소득 국가에서는 10대 여성의 30% 이상에서 백신 접종을 하는 반면 저소득 국가에서는 1% 미만이라는 보고도 있다.¹ 따라서, 현재 정착되고 있는 국가적 HPV 예방 백신은 안타깝게도 당장 자궁경부암의 완전한 종식을 이

루진 못할 것으로 보이며, 따라서 이에 대한 대안과 전략을 논하고자 한다.

HPV vaccine의 장기적인 효과에 대한 연구

HPV 백신의 대규모 장기간 추적 조사에 대한 연구는 북유럽 국가의 건강 등록 사업 및 바이오 बैं킹 시스템에 의해서 잘 구축되어 있다. 과거의 연구를 살펴보면, FUTURE II 연구에서는 17,622명이 등록되었고, PATRICIA 연구에서는 18,644명이 등록되었다.^{2,3} 두 연구 모두에서 공통적으로 HPV 16/18 양성인 고등급 자궁경부 전암병변(CIN2+)에 95% 이상의 예방효과를 보였고, 심지어 HPV type에 상관없이 CIN3 병변에 높은 예방효과를 나타냈다.

또한, 과거 3상 및 4상 연구에서 HPV 16/18 백신이 다른 HPV type에 대한 광범위한 교차 방어 기능을 갖는다는 연구가 있었다.⁴ HPV type에 상관없이 4가 백신(6/11/16/18)은 콘딜로마의 83%에서 예방효과를 갖는 반면에, 2가 백신(6/11)은 전체 콘딜로마의 90%를 차지하는 HPV 6/11에 대해 33% 정도의 예방효과를 보였다. 또한, 영국에서는 2가 백신(6/11)의 국가백신

사업 도입 이후에 실제로 콘딜로마의 감소를 가져왔다.⁵

4가 백신은 남성에게서도 항문·생식기의 HPV 감염이나 HPV로 인한 병변에 대한 예방효과를 보였다.⁶ 핀란드에서 시행된 연구에서도 남성에게 2가 백신을 투여한 이후에 생식기 HPV 감염의 확연한 감소를 보였다. 이렇듯 여성에서만뿐만 아니라 남성에서도 좋은 효과를 보이는 것이 향후 성별과 관계없이 HPV 백신 투여의 필요성에 대한 이론적인 근거가 된다.

HPV 백신의 장기적인 효과에 대한 연구는 국가백신접종사업이 조기에 잘 구축되어온 북유럽 국가들에서 잘 연구되어있다. 핀란드에서는 16~17세의 2,465명의 2가 백신을 접종받은 여성과 15,627명의 백신접종을 받지 않은 여성을 10년간 추적 조사하였고 CIN3 이상의 병변에 대한 66%의 예방효과를 나타냈다. 이는 무작위 이중 맹검으로 시행한 PATRICIA 연구에서도 비슷한 결과를 보였으며, 백신효과에 대한 결과를 표 1에 정리되어 있다.⁷ 이에 추가적으로 자궁경부암에 대해서도 탁월한 예방효과를 보였다.

국가 차원에서의 HPV와 HPV 관련 질환의 퇴치를 위한 백신접종

백신접종을 통해 인구 집단에서 HPV 바이러스를 완전히 제거하기 위한 관건은 기본적으로 바이러스의 변식력에 달려있으며, 이것이 특정 집단에서 바이러스의 근절에 필요한 백신접종률의 임계치를 결정하게 된다. 바이러스의 집단 내에서의 순환을 막으려면 예방접종을 통해서 감염에 매개될 수 있는 모든 사람을 치료해야만 한다. 따라서 홍역, 유행성 이하선염 및 풍진(MMR)의 완전한 근절을 이루었던 것처럼 HPV의 완전한 근절을 위해서는 남녀 모두에게 백신접종을 해야 한다.

HPV 근절을 위한 예측 모델을 보면 여성에게만 접종하는 것보다는 남녀 모두에게 접종하는 것이 월등히 효과가 좋다(그림 1). HPV 35와 같이 잘 없어지는 HPV type은 남녀 모두에게 접종할 경우 20% 정도의 낮은 백신접종률로 근절을 이루어 낼 수 있다. 하지만 HPV 16이나 18 같은 경우에는 백신에 의한 효과가 100%에 가깝다고 가정하였을 때, 여성에게서만 접종하면 90% 정도의 접종률을 보여야만 근절이 가능한 반면, 남녀 모두에게 접종하면 70%의 접종률로도 근절이 가능하다. 이러한 예측 모델은 지역사회 무작위 시험 데이터에 의해 확인되었다.

현재는 국가마다 백신 프로그램이 다양하다. 대부분의 선진국에서는 10대 여성의 34% 정도가 HPV 백신을 3회 접종받았다. 하지만 안타깝게도 개발도상국에서는 3% 정도에 불과한 것으로 알려져 있다. 북유럽의 고소득 국가의 경우는 50%에서 많게는 80% 정도까지의 접종률이 조사되고 있지만, 선진국이라 할지라도 미국 등에서는 40% 미만의 수준을 유지하고 있다. 이러한 낮은 예방접종률로는 HPV나 HPV 관련 질환 및 암의 완전한 정복을 가져올 수는 없다. 또한, 여성만을 대상으로 하는 HPV 예방접종은 HPV의 완전한 근절뿐 아니라 관련 질환을 퇴치하는 것은 불가능하므로 남녀 모두에게 백신을 접종하는 전략이 보편적으로 시행되어야 한다.

| 결론 |

현재까지의 연구들을 보면 HPV 백신은 대부분의 HPV type에 대한 예방이 가능하며 면역력은 장기간 지속되는 것을 알 수 있다. 또한 HPV가 성매개 감염이라는 특성이 있기 때문에, 이는 백신접종에 의한 좋은 집단 효과를 낼 수 있다. 또한, 남녀 모두에게 백신을 접종하

표 1. PATRICIA와 FUTURE 연구에서 나타난 HPV 백신의 장기적인 효과

백신 종류	백신접종자 수	대조군	결과값	추적기간	백신효과
2가	2,882명	2,892명	CIN3+	0.5~4년	80.5%
2가	2,465명	15,627명	CIN3+	4~10년	27.0%
4가	8,562명	8,598명	CIN3	0.5~4년	43.5%
4가	866명	16,488명	CIN3+	4~10년	100%

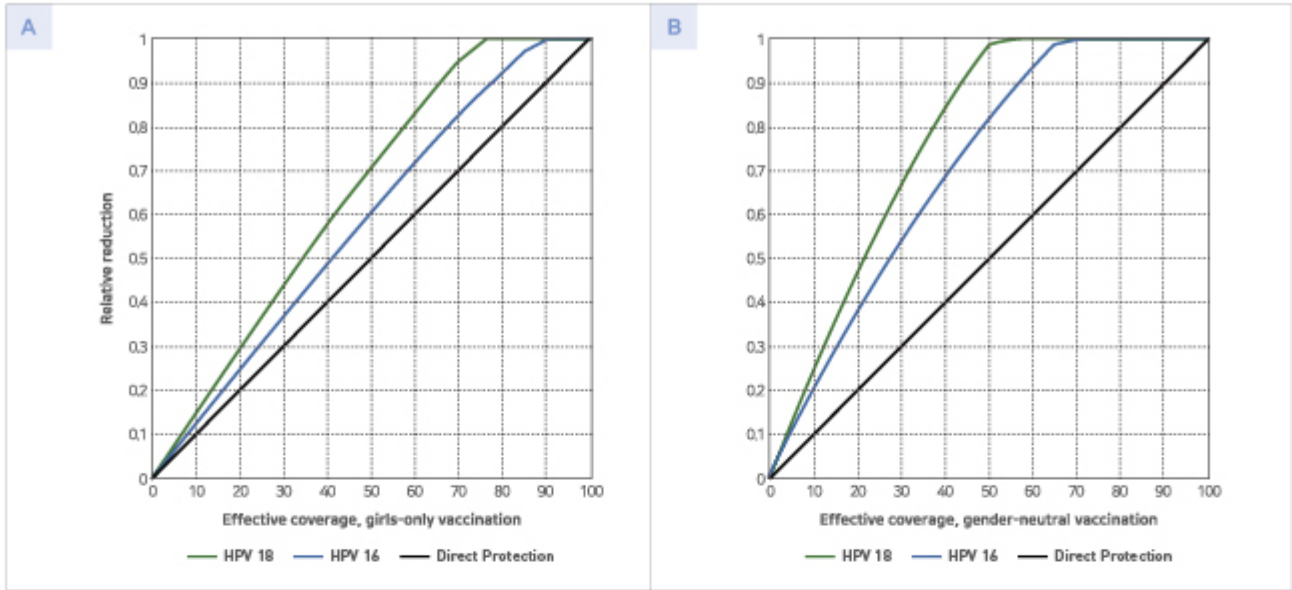


그림 1. (A) 여성에게만 백신접종을 하는 것과 (B) 남녀 모두에게 백신접종을 하였을 때 HPV의 근절에 도달하는 예측 모형⁸

는 전략은 HPV의 박멸뿐만 아니라 HPV 관련 질환의 완전한 근절을 가능하게 한다. 이는 앞으로 HPV 관련 질환의 조기검진 비용 및 자궁경부암 치료에 드는 사회적 비용을 줄일 것으로 기대된다.

아마도 향후 50년간에 걸쳐서 자궁경부암은 거의 사라질 것이며 그 후에 HPV의 완전한 종식을 이룰 수 있을 것으로 본다. 국가예방접종을 받은 연령대가 자궁경부암 정기검진을 받을 연령에 도달하면 기존의 자궁경부 세포진 검사의 양성 예측도(positive predictive value, PPV)가 너무 낮아져서 검사의 의미가 없어지게 된다. 따라서, 백신접종률이 전체 70% 정도를 차지하게 되는 때가 오면 HPV로 일차적인 선별검사를 시행해야 하며 이후에 양성이나 HPV type이나 methylation 검사 등을 통해 추가적인 검사를 시행하게 될 것이다. 백신접종률을 계속 올리고 이것에 관심을 계속 쏟는다면 미래에는 평생 HPV 검사를 2번만 시행하게 될 것이라는 예측이 나오고 있고, 이는 다시 말해 HPV와 자궁경부암에 작별을 고할 준비를 해야 한다는 뜻이다. [WOMES STORY](#)

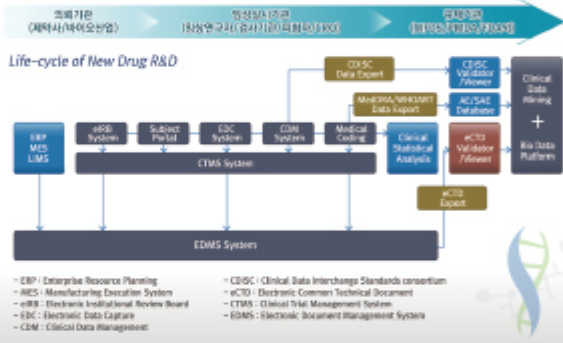
참고문헌

1. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e453-e463.
2. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-1927.
3. 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*. 2007;369:2161-2170.
4. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:89-99.
5. Howell-Jones R, Soldan K, Wetten S, et al. Declining genital Warts in young women in England associated with HPV 16/18 vaccination: an ecological study. *J Infect Dis*. 2013;208:1397-1403.
6. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401-411.
7. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018;142:2186-2187.
8. Lehtinen M, Baussano I, Paavonen J, et al. Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases - scientific basis for global public health policies. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18:153-160.

임상시험, CRF 작성 이제 MEBICA와 함께 e-CRF로 진행하세요

Compliance and Efficiency · Productivity
Data Quality! Speed! Cost!

MEBICA™ Solution Line Up



- EDC/CDM**
 - Clinical Trial Data 수집 및 관리 등 생명공학 S/W
 - FDA 21 CFR Part 11 준수
- CTMS**
 - MRS, Monitoring, Dashboard, Document Management 등 생명공학 S/W
 - GCP, KGCP
- eIRB**
 - 생명윤리 전반적인 Process를 통합한 생명공학 S/W
 - FERCAP인증 Process 수행
- 기타 Solution**
 - LIMS, BioBank, HomePage, LMS, Groupware, CRM
 - HACCP Software, CCP Monitoring, ICT Cold Chain
 - iFOODu Portal, IoT Sensor

- 1 Use anytime, anywhere**
언제/어디서나 사용할 수 있는 SMART 환경의 소프트웨어.
- 2 Low overhead**
S/W를 설치, 운영, 관리하는 Overhead 없이 Sponsor, 연구 기관, 연구자, 의사, CRA, CRC 및 기타 사용자가 손쉽게 사용.
- 3 Centralized Control**
소프트웨어 관리, 업데이트, 보안시스템 중앙에서 통합관리.
- 4 Speedy**
MEBICA는 검증된 솔루션으로써, 고객의 Risk를 줄이고, 임상시험시간을 단축.
- 5 Cost Savings**
MEBICA는 클라우드 컴퓨팅 기반의 SaaS형식의 서비스로 구축비 절감, 임상시험의 시간 단축을 통한 임상시험비용 원가절감 실현.
- 6 Multi-platform**
MS Windows/Apple iOS/Google Android 등의 운영환경을 완벽히 지원, SMART PAD/Phone 및 기타 개인 컴퓨팅 장치에서 액세스, 다양한 웹브라우저 환경 지원.
- 7 Full Service**
MEBICA는 CRO, 임상시험센터(CTC), Central Lab, 통계학자와의 Network을 구축. 사내 TEST Center, Operation Center, Backup Center등 3중 구조로 안정적 Data 관리 추구.

G L U 1 0 0

간을 세탁하자!

약/물/해/독 OK

간/장/보/호 OK

Glutathione을 주성분으로 질병에 쉽게 노출되어 있는 현대인을 위해 개발한 제품
생리물질로 인체에 부작용이 없으며 항산화작용,¹⁾ 각종 질환예방을 위한 약물해독작용,²⁾ 간장보호³⁾ 등 효능·효과



간질환예방

제품이 필요한 환자가 있습니까? **글루100정**
항산화작용으로 부작용 없이!

*항산화능도 분할: 1정 중 글루타티온(원형) (GSH) 100mg *성상: 흰색의 원형정(원형) *효능효과: 약물해독 *용법용량: 성인: 글루타티온으로
서 1회50~100mg 1일 1~3회 복용한다. 연령, 증상여부라 적절히 증감한다. *사용상의 주의사항: 다음과 같은 경우 이 약의 복용을 즉시 중지하고 의
사, 치과의사, 약사와상의할 것. 성당식 가능한한 이 일부분제를 수지할 것. 1)과민증: 드물게 발진 등이 나타날 수있다. 2) 소화기계: 드물게 식욕부진,
구역, 구토, 위통 등이 나타날 수 있다. *적정량의 주의사항: 1)어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 의약품용 용액 용기에서 꺼내어 다른 용기에
보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다. *적정량법: 7일용기, 실온
(1~30도 보관) *사용기간: 제조일로부터 36개월 *포장단위: 300정병 *유통사: 서울구미바이오제약(주)도화성시 강남구 테헤란로 2길 16

[Reference] 1) 강력한 항산화제. Alternative Medicine Review, 1997; 2(3):155-176. 2) 간의해독과정에 중요한 역할. Alternative Medicine
Review, 1998; 3(3):187-198. 3) 글루타티온은 아세트아미노펜에 의한 간독성에 영향을 줍니다. Gut, 1988; 29(9):1153-1157.



제품이 필요한 환자가 있습니까?

면역력 출인원 피지에이 연질캡슐



NK세포 활성 증가¹ 면역기능 증진^{2,3} 4종 건강기능식품⁴

제품정보

피지에이 연질캡슐의 핵심 성분 폴리감마글루탐산

- 아미노산의 한 종류인 글루탐산이 결합함을 통해 여러 게 모여있는 것
- 수천 년 동안 섭취해 온 청국장 유래의 아미노산 고분자 소재
- 대한민국 식약처 면역력 증진 개별 인정형 기능성 원료[제2012-25호]
- 폴리감마글루탐산을 함유하는 면역증진용 조성물 특허 획득[한국 제047505호] [일본 JP4860109]
- 대한민국 10대 신기술 선정초거대전자장 폴리감마글루탐산 대량생산 제조기술[제2007-9호]
- 한국인 대상 인체적용시험을 통해 증명된 면역증진 기능성

4종 건강기능식품

[Reference]

1) J. Immunol. 2007; 179: 775. 2) Cancer Immunol. Immunother. 2006; 56: 1781. 3) EBIOIM(2013) 08-1781. 4) 폴리감마글루탐산 함유, 발효 여인 비아민도 함유

[특성 및 활용] 청국장 발효장제를 폴리감마글루탐산(폴리 감마 글루탐산)을 주성분으로 함유한 기능성 식품. 국내, 건강기능식품(제2012-25호) 및 식품의약품안전처(제2012-25호)에 의해 인정된 건강기능식품 원료로 구성된 비아민도 함유

[제조방법 및 성분] 발효, 1차 건조, 2차 건조, 3차 건조, 4차 건조, 5차 건조, 6차 건조, 7차 건조, 8차 건조, 9차 건조, 10차 건조, 11차 건조, 12차 건조, 13차 건조, 14차 건조, 15차 건조, 16차 건조, 17차 건조, 18차 건조, 19차 건조, 20차 건조, 21차 건조, 22차 건조, 23차 건조, 24차 건조, 25차 건조, 26차 건조, 27차 건조, 28차 건조, 29차 건조, 30차 건조, 31차 건조, 32차 건조, 33차 건조, 34차 건조, 35차 건조, 36차 건조, 37차 건조, 38차 건조, 39차 건조, 40차 건조, 41차 건조, 42차 건조, 43차 건조, 44차 건조, 45차 건조, 46차 건조, 47차 건조, 48차 건조, 49차 건조, 50차 건조, 51차 건조, 52차 건조, 53차 건조, 54차 건조, 55차 건조, 56차 건조, 57차 건조, 58차 건조, 59차 건조, 60차 건조, 61차 건조, 62차 건조, 63차 건조, 64차 건조, 65차 건조, 66차 건조, 67차 건조, 68차 건조, 69차 건조, 70차 건조, 71차 건조, 72차 건조, 73차 건조, 74차 건조, 75차 건조, 76차 건조, 77차 건조, 78차 건조, 79차 건조, 80차 건조, 81차 건조, 82차 건조, 83차 건조, 84차 건조, 85차 건조, 86차 건조, 87차 건조, 88차 건조, 89차 건조, 90차 건조, 91차 건조, 92차 건조, 93차 건조, 94차 건조, 95차 건조, 96차 건조, 97차 건조, 98차 건조, 99차 건조, 100차 건조

[제조방법] 발효, 1차 건조, 2차 건조, 3차 건조, 4차 건조, 5차 건조, 6차 건조, 7차 건조, 8차 건조, 9차 건조, 10차 건조, 11차 건조, 12차 건조, 13차 건조, 14차 건조, 15차 건조, 16차 건조, 17차 건조, 18차 건조, 19차 건조, 20차 건조, 21차 건조, 22차 건조, 23차 건조, 24차 건조, 25차 건조, 26차 건조, 27차 건조, 28차 건조, 29차 건조, 30차 건조, 31차 건조, 32차 건조, 33차 건조, 34차 건조, 35차 건조, 36차 건조, 37차 건조, 38차 건조, 39차 건조, 40차 건조, 41차 건조, 42차 건조, 43차 건조, 44차 건조, 45차 건조, 46차 건조, 47차 건조, 48차 건조, 49차 건조, 50차 건조, 51차 건조, 52차 건조, 53차 건조, 54차 건조, 55차 건조, 56차 건조, 57차 건조, 58차 건조, 59차 건조, 60차 건조, 61차 건조, 62차 건조, 63차 건조, 64차 건조, 65차 건조, 66차 건조, 67차 건조, 68차 건조, 69차 건조, 70차 건조, 71차 건조, 72차 건조, 73차 건조, 74차 건조, 75차 건조, 76차 건조, 77차 건조, 78차 건조, 79차 건조, 80차 건조, 81차 건조, 82차 건조, 83차 건조, 84차 건조, 85차 건조, 86차 건조, 87차 건조, 88차 건조, 89차 건조, 90차 건조, 91차 건조, 92차 건조, 93차 건조, 94차 건조, 95차 건조, 96차 건조, 97차 건조, 98차 건조, 99차 건조, 100차 건조





Survey EVENT!

WOMB STORY 10호 설문 이벤트

네이버 등 검색창에서 QR 코드 검색 후 스캔합니다



WOMB STORY가 보다 나은 정보지로 거듭나기 위해
독자선생님들의 소중한 의견을 듣고자 합니다!

참여 방법 | '핸드폰 QR 코드' 접속

참여하시는 분들 중 50명을 추첨하여
'스타벅스 아메리카노' 기프티콘을
발송해 드립니다. 언제나 선생님들의
의견을 기다리고 있습니다.

소중한 의견을
서치메드솔루션이 담겠습니다

Scan to discover!



[http://v1.estimatedsheet.kr/
searchmedsolution1.asp](http://v1.estimatedsheet.kr/searchmedsolution1.asp)



설문에 참여하세요!



SEARCHMED
SOLUTION
Research Data Monitoring

서치메드솔루션(SearchMed solution)은 움트 매거진 독자 7만여 전문의를 대상으로 매 분기마다 리서치를 통해 자료를 수집, 분석하고 공유하는 리서치솔루션입니다.

NEW

신 제품 출시 텔 / 레 / 써 / 비 / 코

TeleCervico®

+ Dr. CERVICAM® C20



1300만 화소 Image

1300만 화소와 CMOS 이미지센서 장착으로 실제와 같은 자궁경부 이미지의 색감과 질감 표현



2.4Ghz, 5Ghz wifi

빠른 전송속도와 안정적인 네트워크 서비스 지원



정보보호 강화

이미지 유실방지, 백업기능강화



심플 인터페이스

누구나 사용하기 편리한 UI / UX 디자인개선



Touch Screen

액정터치 방식으로 직관적인 사용환경 제공



인체공학적 디자인

인체공학적 디자인으로 가볍고 사용편리

- 01 5Ghz WiFi 시스템의 빠르고 안정적인 무선 영상 전송
- 02 인체공학적 디자인을 통해 가벼워진 무게와 편리한 사용감
- 03 실시간 Dual view 시스템을 통해 검사 과정을 환자용 스크린을 통해 동시에 보여줌으로서 환자 이해도 높임
- 04 써비코그래피 단독검사시 정확도 : 94.3%
써비코그래피 세포검사 병합시 정확도 : 98.1%
- 05 공인된 기술력 - FDA, CE, ISO13485, KFDA 승인 및 인증

