

XX. 사람유두종바이러스 감염증

1. 개요	379
2. 사람유두종바이러스	379
3. 발병기전	380
4. 임상양상	382
5. 진단 및 신고기준	383
6. 치료	384
7. 역학	384
8. 예방	391
- 자주 묻는 질문(FAQ)	398
- 참고문헌	400

1. 원인 병원체

- 사람유두종바이러스(Human Papillomavirus, HPV)

2. 임상양상

- 감염은 대부분 무증상이고 자연적으로 소멸
- 지속적인 HPV 감염은 자궁경부암, 자궁경부 전암병변, 항문 생식기의 사마귀와 호흡기에 생기는 유두종 병변 등을 일으킴
- HPV 16, 18은 자궁경부암 원인의 70%를 차지하며, HPV 6, 11은 생식기 사마귀 원인의 90%를 차지함
- HPV 감염 후 자궁경부 전암병변을 거쳐 자궁경부암으로 발전하는데 평균 10년 이상의 시간이 걸림

3. 진단

- 검체(자궁경부 또는 성기 부위의 병변조직이나 도말물)에서 HPV 특이 유전형 검출
- HPV 특이 유전형 : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
- ※ HPV 특이 유전형에 대한 기준은 IARC 분류 기준(Group 1, Group 2A)에 근거

4. 치료

- HPV 감염에 대한 특이적인 치료법은 없음
- 치료는 HPV-관련성 병변의 치료에 집중됨. 자궁경부, 질, 외음부 전암병변과 생식기 사마귀에 대한 치료법은 냉동요법(cryotherapy), 전기지집술(electrocautery), 레이저치료, 외과적 절제술 등 병변의 제거를 위한 다양한 방법이 있음

5. 예방

- 안전한 성생활
- 예방접종

[접종대상 및 시기]

- 만 11-12세 여아(만 9세부터 접종가능)
- 따라잡기 접종
 - 2가 백신(서바릭스): 만 13-25세
 - 4가 백신(가다실): 만 13-26세
 - 9가 백신(가다실 9): 만 13-26세

[접종용량 및 방법]

- 0.5mL 근육주사
- 총 2회 접종(0, 6개월 간격)
 - 2가 백신: 만 9-14세
 - 4가 백신: 만 9-14세
 - 9가 백신: 만 9-14세
- 총 3회 접종
 - 2가 백신: 만 15-25세
1차 접종 1개월 후에 2차 접종, 6개월 후에 3차 접종
 - 4가 백신: 만 15-26세
1차 접종 2개월 후에 2차 접종, 6개월 후에 3차 접종
 - 9가 백신: 만 15-45세 여성, 만 15-26세 남성
1차 접종 2개월 후에 2차 접종, 6개월 후에 3차 접종

백신의 종류	첫 접종 나이*	접종 횟수	접종 일정
2가, 4가, 9가 백신	만 9-14세	2회	0, 6-12개월
2가 백신	만 15-25세	3회	0, 1, 6개월
4가 백신	만 15-26세	3회	0, 2, 6개월
9가 백신	여성: 만 15-45세 남성: 만 15-26세	3회	0, 2, 6개월

면역저하자는 첫 접종 나이에 관계없이 총 3회 접종

* 나이에 성별 표시가 없는 경우는 남녀 모두에게 해당하는 연령임

만 11-12세 여성 대상 2가 또는 4가 백신 2회 접종이 국가예방접종에 해당됨

[이상반응]

- 국소반응: 접종 부위의 통증, 부종, 발적
- 전신반응: 발열, 메스꺼움, 근육통 등
- 드물게 일시적인 의식소실이 나타날 수 있으므로 HPV 백신 접종 후 20-30분간 피접종자를 면밀히 관찰

[금기사항]

- 이전 백신 접종 후 또는 라텍스(HPV2에 해당)나 효모(HPV4, HPV9에 해당)에 급성 과민성반응 병력이 있는 대상자는 금기

1 | 개요

사람유두종바이러스(Human papillomavirus, 이하 HPV)는 생식기 감염을 일으키는 가장 흔한 이중나선상 DNA 바이러스로, 주로 피부와 점막을 감염시킨다. 현재까지 약 200여 형(type)의 HPV가 알려져 있으며 이중 40여종이 성적 접촉을 통하여 항문 및 생식기 주위의 감염을 유발시킨다. 대부분 증상이 없고 2년 내에 자연적으로 소멸되지만, 질환으로 진행하면 피부나 점막의 사마귀, 항문생식기 및 구인두의 전암 병변이나 암을 일으킨다. HPV가 일으키는 암 중 여성은 자궁경부암, 남성은 구인두암이 가장 흔하다.

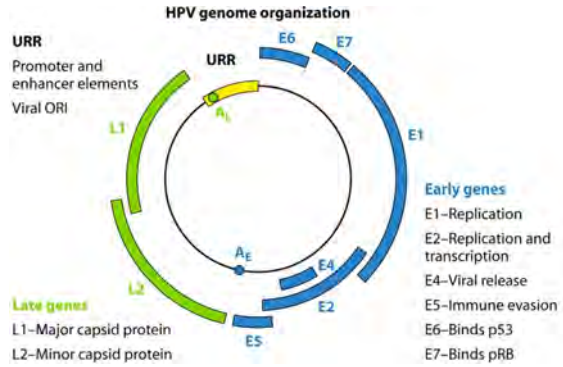
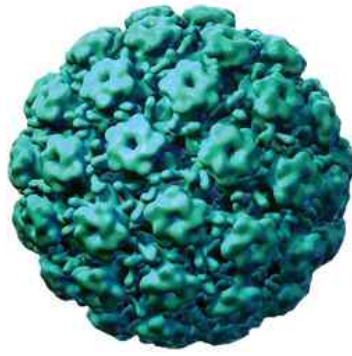
자궁경부 상피내병변(cervical intraepithelial neoplasia, 이하 CIN) 및 자궁경부암의 90% 이상이 HPV 감염과 관련되어 있다. 전 세계적으로 HPV 감염에 따른 자궁경부암의 질병부담이 커짐에 따라 세계보건기구(WHO)는 2014년 10월 HPV 백신에 대한 최신 권고안을 발표하여 HPV 백신이 각 국가의 국가예방접종사업(National Immunization Program, 이하 NIP)에 포함되어야 함을 강조하였다. 우리나라에서도 2016년 6월부터 만 12세 여아를 대상으로 2가, 4가 HPV 백신을 국가예방접종사업에 포함시켜 예방접종을 실시하고 있다.

현재까지 사용승인을 취득한 HPV 백신에는 Merck사의 4가/9가 백신(가다실, Gardasil)과 GSK사의 2가 백신(서바릭스, Cervarix) 세 종류가 있다. 2가 백신은 자궁경부암의 70%의 원인으로 지목되는 HPV 16, 18에 대한 예방백신이며, 4가 백신은 이 두 가지 형 이외에도 생식기 사마귀의 90%의 원인이 되는 HPV 6, 11에 대한 예방이 가능하고 9가 백신은 HPV 6, 11, 16, 18과 더불어 자궁경부 전암병변 및 자궁경부암에 대한 고위험 HPV 31, 33, 45, 52, 58의 예방효과를 추가하였다.

2 | 사람유두종바이러스(Human Papillomavirus)

가. HPV의 구조

HPV는 *Parvoviridae* 과 *Papillomavirus* 속에 해당하며 약 8,000개의 염기쌍으로 이루어진 이중나선상 DNA 바이러스이다. HPV는 직경이 55nm인 20면체의 외각을 가지며 초기유전자(early region, E: E1, E2, E4, E5, E6, E7)와 후기 유전자(late region, L: L1, L2)의 8개 유전자와 이들을 조절하는 영역인 상류 조절유전자(upstream regulatory region)로 구성된다(그림 20-1). 특히, E1과 E2 영역은 바이러스 DNA 복제를 담당하고 E6과 E7은 숙주의 발암 억제 단백질인 p53과 pRb(retinoblastoma protein)에 각각 결합하여 각질세포를 불멸화시켜 악성종양 상태로 진행시킨다. L1과 L2는 캡시드를 구성하는 단백질로 바이러스의 껍질을 구성하며 L1은 주요 캡시드 단백질(major capsid protein)을, L2는 부캡시드 단백질(minor capsid protein)을 암호화하여 HPV의 항원성을 결정한다.



[그림 20-1] HPV의 구조

[자료 출처: Margaret A. Stanley. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. Clin Microbiol Rev 2012;25:215-222]

나. HPV의 종류

HPV는 조직친화성에 따라 크게 피부친화형과 점막친화형으로 나뉜다. 또한 역학적 연관성에 따라 주로 암을 유발하는 고위험군과 양성 병변을 유발하는 저위험군으로 나뉜다. 대표적인 고위험군으로는 HPV 16과 18이 있으며, 그 외 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 82 등이 있다. 고위험군 HPV 감염과 관련 있는 암으로는 자궁경부암, 질암, 외음부암, 음경암, 항문암, 구강암, 구인두암 등이 있다. 저위험군으로는 HPV 6, 11이 대표적인데, 저위험군 HPV 감염과 관련있는 질환으로는 생식기 사마귀와 재발성 호흡기 유두종(recurrent respiratory papillomatosis, 이하 RRP) 등이 있다.

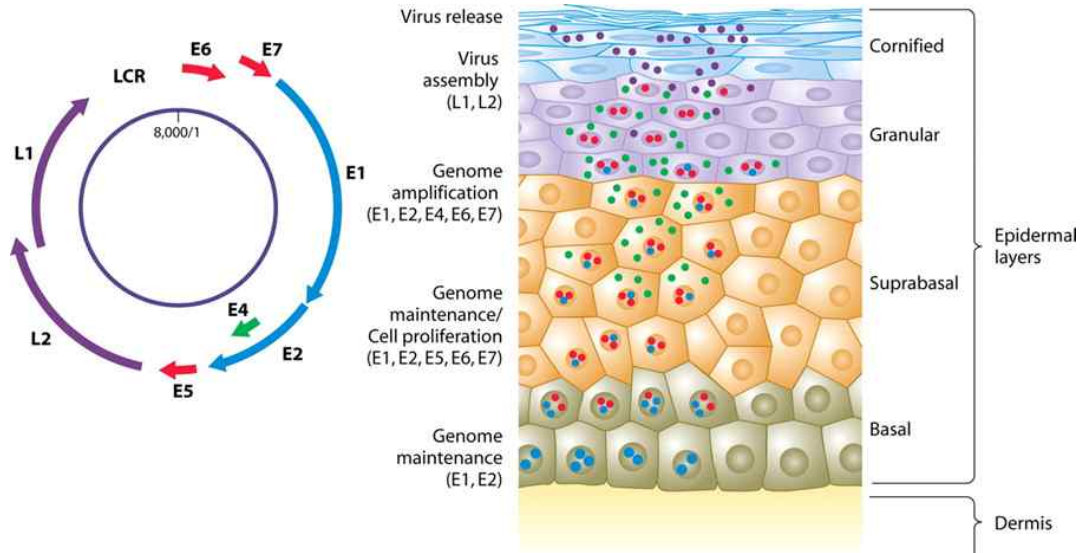
3 | 발병기전

가. HPV의 전파경로

1) HPV 감염의 전파

HPV 감염은 성접촉으로 인한 외음부 상피표면의 미세한 열상을 통해 기저세포(basal cell)에서 시작되며 바이러스 유전자의 발현이 순차적으로 일어나는 반응이 활성화되면서 바이러스의 복제가 일어난다. 제일 먼저 발현되는 바이러스 유전자는 복제인자(replication factor)인 E1, E2이며, 이들은 복제 개시점에 결합하여 세포중합효소와 DNA 복제를 중개하는 부단백질(accessory protein)을 동원하게 된다. E5, E6, E7 세 종류의 HPV 단백질은 증식을 자극하면서 DNA가 손상을 입은 뒤에 발생할 수 있는 세포자기사멸을 저해하는 특성도 가지고 있다. E6, E7은 각각 단독적으로도 인간세포의 조직 배양상태에서 불멸화를 야기시킬 수 있는데 동시에 발현될 경우에는 그 효율성이 증대된다.

HPV가 자궁경부 상피의 부기저막층으로 들어오게 되면 바이러스 구조단백질인 L1, L2가 발현이 된다. 이들 L1, L2 단백질은 자동으로 모여서 20면체 캡시드를 형성하고 이러한 HPV 캡시드에 바이러스 유전자가 유입되어 성숙된 바이러스가 되며, 성숙된 바이러스 입자는 상피세포의 최상층에서 상피세포가 떨어져 나갈 때에 동시에 방출이 된다(그림 20-2). 그러나 HPV에 감염된 CIN환자의 10-20%는 침윤암으로 진행되는 사실에서 암 발생에 다른 요인들이 작용하는 것으로 추정되며 그 요인으로는 외부 요인(흡연, 피임약), 개개인의 유전적 감수성 등이 있을 수 있다.



[그림 20-2] HPV 감염의 전파

[자료 출처: Maciej Lazarczyk et al. The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. Microbiol Mol Biol Rev 2009; 73:348-370]

2) HPV의 면역학

일반적으로 바이러스 감염이 되면 우선 선천면역반응이 작용하여 바이러스 및 감염된 세포가 파괴되지만, HPV의 경우에는 이러한 면역반응을 피해간다. 즉, 처음 감염된 기저세포에 존재하는 HPV 입자는 감염된 세포의 파괴를 유도할 정도로 충분한 면역반응을 일으키지 못한다. 감염된 기저세포에서 상피세포의 바깥층까지 세포분화가 일어나야 바이러스의 항원성 캡시드 단백질이 발현되며 오직 HPV에 감염된 상피세포 중 바깥층의 각질세포에 표출되는 HPV 항원을 대식세포나 단핵구가 인식하여 면역반응이 일어난다.

하지만 HPV 감염 이후 인터페론과 nuclear factor-kappa B signaling이 저하되면서 초기 단백질, 특히 E6와 E7 단백질이 선천면역반응에 대항하여 작동하게 되는데, HPV에 감염된 세포는 활성화되지 않은 자연살해세포에는 저항을 보이고, 오직 사이토카인에 의해 활성화된 자연살해세포와 대식세포에 의해 파괴된다. 또한, HPV는 너무 적은 양의 항원분비로 인하여 인체가 HPV 감염을 인지하지 못하기 때문에 면역반응을 유도하지 못하기도 한다. 이렇게 면역반응을 피해가는 HPV의 능력으로 인해 HPV는 세포 속에 오래 존재할 수 있고, 면역체계에 의해 제거되는 시간이 오래 걸리게 된다. 이러한 HPV 감염에 따른 선천면역반응은 감염 후 즉시 일어나지만, 고위험군 HPV에 대한 항체의 혈청전환은 약 6개월에서 1년이 걸리며, 형성된 항체는 약 10-15년 동안 유지된다.

나. HPV의 발암기전

HPV DNA 유전자는 상피세포 분화단계의 발현시기에 따라 초기유전자(E1, E2, E4, E5, E6, E7)와 후기유전자(L1, L2)로 분류된다. 초기유전자 중 E6와 E7은 암화과정과 직접 관련되어 있어 HPV의 발암 유전자로 간주된다. E6는 종양 억제 단백질인 p53의 기능을 억제하여 세포분열주기 조절기능을 교란시킴으로써 종양을 유발하고, E7은 pRb의 기능을 억제하여 세포의 DNA 생성을 촉진하고 세포 분열주기 조절기능을 교란시킨다.

HPV는 상피의 상처를 통하여 기저상피세포에 침입한 후 숙주세포의 DNA 복제기전을 이용하여 서서히 복제를 시작하게 된다. 감염된 기저세포가 분화하여 상층부로 이동함에 따라 DNA의 복제가 본격적으로 시작되며 L1, L2의 유전자가 발현되면서 바이러스가 만들어지며 퍼지게 된다.

다. HPV 감염의 자연사

성생활이 시작되면 수많은 여성이 HPV에 노출되게 된다. 일반적으로 HPV는 여성생식기에 약 6-12개월간 유지되었다가 자연적으로 소멸된다. 하지만 일부 HPV 감염 특히 고위험군인 HPV 16, 18인 경우에는 장기간 감염이 유지되며, 지속적인 HPV 감염은 자궁경부암의 암화과정에서 가장 중요한 인자가 된다. 또한 한 유형의 HPV 감염이 다른 유형의 HPV 감염을 예방하지 못하며 HPV 감염의 5-30%는 다른 유형과 동시감염으로 나타난다. 자궁경부암은 HPV 감염에서부터 상피내종양을 거쳐 침윤암으로 진행되는데 상피내종양까지는 서로 가역적이며, 침윤암으로 진행하기까지는 약 10-15년 정도 걸린다.

CIN1의 경우 약 57%에서 소실되며, 32%에서 지속, 11%에서 진행되며 침윤성 자궁경부암으로 진행되는 확률은 1% 정도로 보고되고 있다. 반면에 CIN2의 경우 약 43%에서 소실되며, 35%에서 지속, 22%에서 CIN3로 진행되고, 약 5%에서 침윤성 자궁경부암으로 진행된다. CIN3의 경우 약 32%에서 소실되며 56%에서 지속, 12%에서 침윤성 자궁경부암으로 진행된다.

라. HPV 감염 위험요인

HPV 감염의 주요 위험요인은 성생활이다. 최근 또는 평생의 성파트너 수가 많을수록, 상대자의 성파트너 수가 많을수록 HPV 감염 위험이 높다. 연령별로는 성생활이 시작되는 10-20대의 젊은 연령에서 HPV 감염률이 높다. 성접촉 이외의 경로로 HPV에 감염되는 경우는 매우 드물다.

4 | 임상양상

성생활이 시작되면 수많은 여성이 HPV DNA에 노출되게 된다. HPV에 감염되면 대부분 증상이 없고, 여성 생식기에 약 6-12개월간 유지되었다가 자연적으로 소멸된다. 하지만 일부 HPV 감염 특히 고위험군 HPV의 경우 오랜기간 동안 감염이 유지되며, 이러한 지속적인 HPV 감염은 자궁경부암, 자궁경부 전암병변(precancerous lesion; epithelial atypia; CIN), 질암과 외음부암, 항문 및 생식기의 사마귀와 호흡기에 생기는 유두종 등의 다양한 임상질환을 일으킨다.

가. 자궁경부암과 자궁경부 전암병변

CIN은 병변의 암 진행단계에 따라 CIN 1, 2, 3단계가 있으며 단계가 올라갈수록 병증이 더욱 진행된 것을 의미한다. HPV 감염에 의한 CIN이 시작되더라도 곧바로 암으로 진행되는 것은 아니지만, 치료 없이 관찰하는 경우 병변의 자연퇴행이나 진행되는 정도는 매우 다르다. CIN1의 경우 자연퇴행은 60% 정도이며 암으로의 진행은 1%로 드물다. 그러나 CIN2, CIN3 병변은 자연퇴행이 30-40%로 낮으며 치료를 하지 않을 경우 자궁경부암 등으로의 진행이 CIN2는 5%, CIN3는 12% 이상으로 높다. 자궁경부 편평상피암 위험은 비감염 여성과 비교해 HPV 16 감염 이후 약 400배, HPV 18 감염 이후 약 250배 높은 것으로 나타났다. 고위험군 HPV는 자궁경부 전암병변 및 자궁경부암의 99%에서 검출된다. HPV 16은 자궁경부암의 50%, HPV 16과 18은 자궁경부암의 66%의 원인이 된다. 그 외 HPV 31, 33, 45, 52, 58은 자궁경부암의 15%와 다른 HPV 관련 암종의 11%를 유발한다. 그러나, 거의 모든 자궁경부암은 고위험군 HPV 감염이 원인이지만, HPV 감염이 반드시 암으로 발전하지는 않는다.

나. 질암과 외음부암 및 질과 외음부의 전암병변

HPV는 외음부암과 질암 및 외음부와 질 상피내종양과 관련이 있다. 이러한 질암과 외음부암의 자연사는 완전히 알려져 있지는 않으며 아직까지 일반적인 선별검사가 제시되어 있지 않다. 대부분의 질암과 중증 질 상피내종양은 HPV 감염이 원인이다. 이 경우 HPV 16이 가장 흔한 유형이며 질 상피내종양이나 질암을 가진 여성의 1/3 정도는 자궁경부암을 포함한 생식기암 혹은 항문생식기암을 앓았던 과거력을 가지고 있다. 중년 여성에게 많은 외음부암의 40%는 HPV 16과 관련이 있으며, 외음부 상피내종양 2, 3 병변의 76%, 외음부암 조직의 42%는 HPV 16 또는 18 감염이 원인이다.

다. 항문암

HPV 16, 18은 항문편평상피암의 90% 정도에서 관련이 있다. 항문 상피내종양(anal intraepithelial neoplasia)은 항문편평상피암의 전암병변으로 알려져 있으며, 이러한 전암병변의 자연사는 CIN의 경우보다 덜 명확하다. 항문암의 위험도가 높은 여성은 주로 자궁경부암과 외음부암, 자궁경부 고위험병변의 병력을 가진 여성들이다.

라. 생식기 사마귀

모든 생식기 및 항문 사마귀는 HPV에 의해 야기되며 90% 이상이 HPV 6, 11과 관련이 있다. HPV 6 또는 11의 감염에서 생식기 사마귀가 발생하기까지 기간의 중간값은 남성의 경우 11-12개월, 젊은 여성의 경우 5-6개월이다. 그러나 HPV 6, 11에 감염된 모든 여성에서 생식기 사마귀가 생기지는 않는다. 생식기 사마귀는 치료될 수 있으며 20-30%는 자연퇴행한다. 이러한 생식기 사마귀는 치료가 되었거나 자연 퇴행한 경우와 관계없이 재발률이 30% 이상이다.

마. 재발성 호흡기 유두종

저위험군 HPV, 특히 6, 11은 드물게 재발성 호흡기 유두종을 일으키는데 이 질환은 상기도, 특히 후두에 생기는 사마귀의 일종이다. 발병연령에 따라 청소년기-발생 재발성 호흡기 유두종과 성인기-발생 재발성 호흡기 유두종이 있다. 청소년기-발생 재발성 호흡기 유두종은 일반적으로 18세 이전에 발생하며, 중앙 연령은 4세이고 분만 전후 산모로부터의 수직감염이 원인이 된다.

5 | 진단 및 신고기준

신고범위 : 병원체보유자

신고를 위한 진단기준

- 병원체보유자
 - 세포진 검사 결과 비정상(\geq ASCUS)이면서, 진단을 위한 검사기준에 따라 감염병병원체 감염이 확인된 사람
 - 세포진 검사 결과 상관없이 HPV 특이 유전형 16, 18이 확인된 사람

임상증상

- 해당없음

진단을 위한 검사기준

- 검체(자궁경부 또는 성기 부위의 병변조직이나 도말물)에서 HPV 특이 유전형 검출
 - HPV 특이 유전형 : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
 - ※ HPV 특이 유전형에 대한 기준은 IARC 분류 기준(Group 1, Group 2A)에 근거

▶ **신고시기** : 7일 이내 신고

▶ **신고방법** : 표본감시기관은 성매개감염병 신고서를 작성하여 관할 보건소로 팩스 또는 웹(<http://is.kdca.go.kr>)의 방법으로 신고

* 표본감시 대상 의료기관 여부 확인 : 관할 보건소로 문의

▶ **질병관리청 담당부서** : 에이즈관리과, 바이러스분석과(진단)

6 | 치료

HPV 감염에 대한 특이적인 치료법은 없다. 치료는 HPV-관련성 병변의 치료에 집중된다. 자궁경부, 질, 외음부 전암병변과 생식기 사마귀에 대한 치료법은 냉동요법(cryotherapy), 전기지짐술(electrocautery), 레이저 치료, 외과적 절제술 등 병변의 제거를 위한 다양한 방법이 시도되고 있으며 생식기 사마귀의 경우 국소적 약물치료가 가능하다. 이들 병변에 대한 치료는 HPV-관련성 병변을 제거하는 것일 뿐, 바이러스 감염을 완전히 제거하지는 못한다. 그러나, 자궁경부 전암병변의 조기발견과 치료로 자궁경부암으로의 진행을 막을 수 있다.

7 | 역학

가. 국내 자궁경부암 발생률

자궁경부암은 과거 우리나라 여성에게 발생하는 암 중 1-2위를 차지하였으나, 최근 10여 년간 발생률이 꾸준히 감소하는 경향을 보이고 있다. 보건복지부와 중앙암등록본부가 2020년에 발표한 '2018년 국가암등록통계'에 따르면 2018년에 우리나라에서는 243,837(남 128,757명, 여 115,080명)건의 암이 신규발생하였는데, 그 중 자궁경부암은 2018년에는 3,500건으로 전체 여성암 환자의 3.0%, 자궁경부암의 조발생률은 10만명 당 13.6명으로 여성암 중에서는 8위를 차지하였으며 이는 2017년에 비해 다소 감소한 경향을 보였다(그림 20-3). 연도별 연령표준화 발생률 또한 1999년 10만명 당 18.6명에서 2018년에는 10만명 당 10.5명으로 지속적으로 감소추세를 보이고 있으며 2007년까지는 연평균 4.6%씩 감소하다가 그 이후로는 2.2%로 감소폭이 줄어들었다. 그러나 자궁경부암에 포함되지 않는 전암단계인 자궁경부상피내암은

최근 10년동안 급속히 증가하여 자궁경부암이 감소하고 있다고 할 수는 없다. 2018년 주요 암종별 연령군별 발생률 분석에서는 자궁경부암이 15-34세 연령군에서 갑상선암과 유방암에 이어 세 번째로 많이 발생하였다.

(단위: 명, %, 명/10만 명)

순위	2018년					2017년		순위 변동
	암종	발생자수	분율	조발생률	연령표준화 발생률	발생자수	분율	
	모든 암	115,080	100.0	447.8	288.5	111,518	100.0	
	갑상선 제외	93,156	-	362.5	212.9	90,966	-	
1	유방	23,547	20.5	91.6	65.6	22,513	20.2	
2	갑상선	21,924	19.1	85.3	75.5	20,552	18.4	
3	대장	11,223	9.8	43.7	21.8	11,612	10.4	
4	위	9,414	8.2	36.6	19.6	9,864	8.8	
5	폐	9,104	7.9	35.4	16.8	8,471	7.6	
6	간	4,008	3.5	15.6	7.4	3,962	3.6	
7	췌장	3,591	3.1	14.0	6.5	3,344	3.0	↑(+1)
8	자궁경부	3,500	3.0	13.6	10.5	3,510	3.1	↓(-1)
9	담낭 및 기타담도	3,339	2.9	13.0	5.3	3,318	3.0	
10	자궁체부	3,182	2.8	12.4	8.5	3,006	2.7	

[그림 20-3] 2018년 주요 암종 발생자수 및 발생분율, 여자

[자료 출처: 2018년 국가암등록통계 중앙암등록본부, 2021]

건강보험심사평가원의 통계에 따르면 2020년 기준 연령구간별 점유율을 살펴보면 자궁경부암 환자 중 40대 환자가 1만 6461명으로, 약 25.7%를 차지하고 있으며 다음으로는 50대 환자와 30대 환자가 각각 20% 이상으로 많은 환자수를 기록했으며 2016년과 비교했을 때, 20-30대 환자의 증가율이 높게 나타났다. 20대의 경우 2016년 환자 수 2,606명에서 2020년 3,836명으로 약 47%, 30대의 경우 2016년 1만 1,966명에서 2020년 1만 3,970명으로 약 16.7% 증가하였다.

2020년 연령표준화 발생률 추정치를 국제 비교하였을 때 한국의 발생률은 일본과 영국에 비해서는 낮은 수준이나 미국과 호주에 비해 높은 편이다. 국제암연구소에서 발표한 2020년 암발생률 추정치를 살펴보면, 우리나라는 인구 10만명 당 8.1명으로 15.2명인 일본에 비해서 낮고 6.2명인 미국에 비해서는 발생률이 높았다(표 20-1). 자궁경부암의 2020년 사망자수는 810명으로 인구 10만명 당 3.1명으로 2010년 대비 18%가 감소하였고 2019년 대비 9.9%가 감소하였다(표 20-2).

<표 20-1> 주요 국가별 자궁경부암 발생률, 2020

(단위: 명)

구분	한국	일본	미국	영국	호주
Age-standardized(World) incidence(per 100,000)	8.1	15.2	6.2	9.9	5.6

[자료 출처: ICO/IARC HPV Information Centre, 2021]

<표 20-2> 국내 자궁경부암 사망자수 및 사망률, 2020

	2010	2012	2014	2016	2018	2019	2020	증감률	
								10년 대비	19년 대비
사망자수	956	889	960	897	845	898	810	-15.3	-9.8
사망률 (명/10만명)	3.8	3.5	3.8	3.5	3.3	3.5	3.1	-18.0	-9.9

[자료 출처: 통계청 사망원인통계, 2021]

나. 기타 HPV 관련질환 발생률

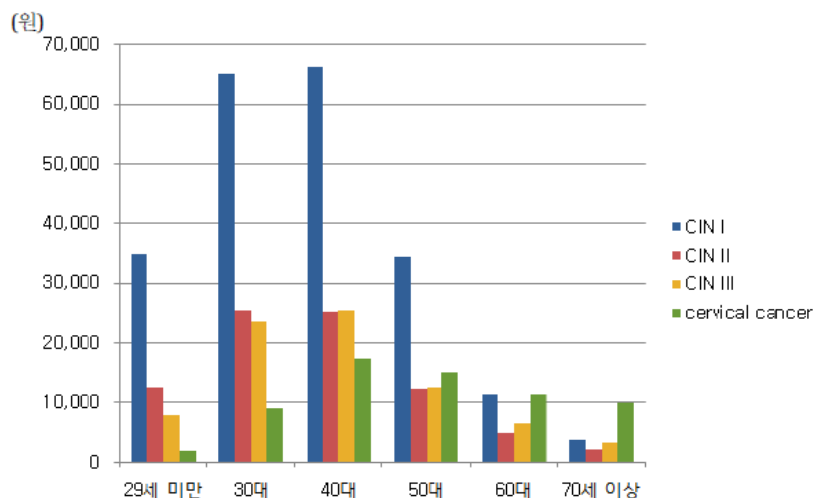
1) 자궁경부 상피내암

자궁경부 상피내암(0기암, carcinoma in situ)의 2018년 여자 발생자수는 8,215명으로, 상피내암의 조발생률은 인구 10만 명당 여자 32.0명이었으며 2000년 주민등록연앙인구로 보정한 연령표준화발생률은 인구 10만 명당 여자 33.6명이었다. 2018년 가장 많이 발생한 상피내암은 자궁경부암이었으며 전반적으로 증가추세에 있다(표 20-3). 자궁경부 전암병변 발병자는 전반적으로 증가하는 추세이며 이에 반해 자궁경부암은 지속적으로 감소하는 추세이다. 이러한 경향은 자궁경부암 검진이 활성화됨에 따라 암을 조기에 발견하는 효과 때문으로 해석된다. 특히 가장 낮은 단계의 자궁경부 상피내 종양 1급은 2003년도 5,678명에서 2007년도 19,393명, 2013년도 28,485명으로 다른 질환군에 비해 크게 증가하였다(표 20-3).

〈표 20-3〉 자궁경부 전암병변 및 자궁경부암 환자의 연도별 발병자수, 2003-2013

연도	질환	CIN I	CIN II	CIN III	Cervical cancer
2003		5,678	4,121	7,279	8,970
2004		7,243	4,347	6,035	6,605
2005		9,776	5,898	6,228	6,721
2006		14,388	6,976	8,113	6,734
2007		19,393	8,732	7,457	5,749
2008		22,431	8,490	7,393	5,726
2009		22,037	7,999	7,847	5,011
2010		26,104	8,974	7,733	5,040
2011		32,041	9,846	7,569	4,934
2012		28,772	8,712	6,784	4,541
2013		28,485	8,679	7,184	4,806

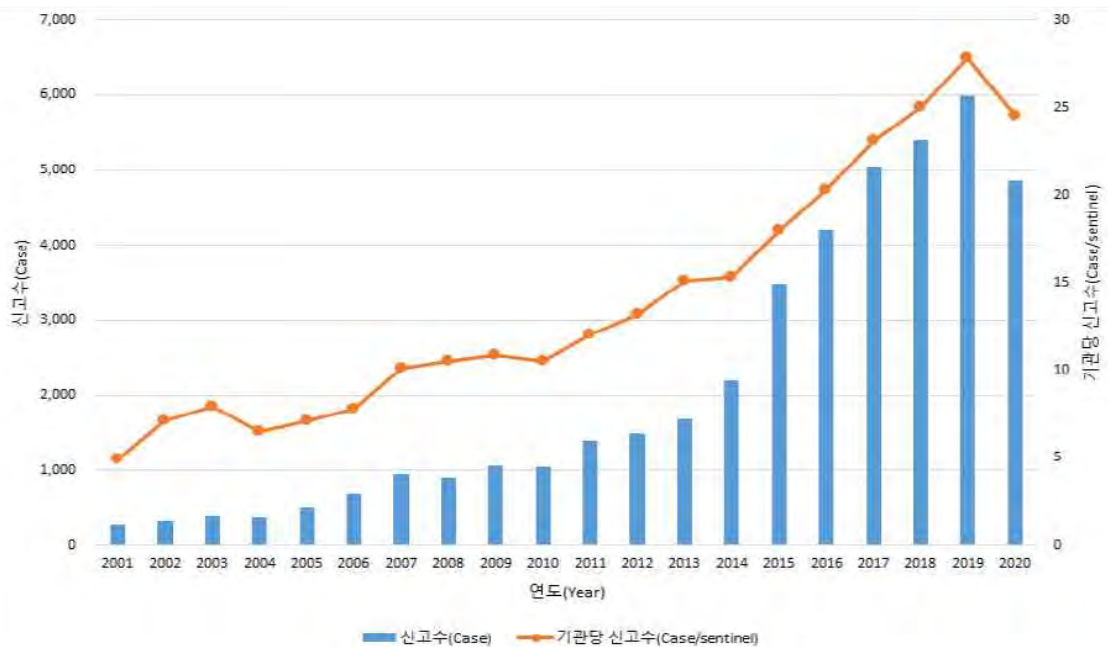
자궁경부 상피내 종양 1급의 발병자는 20대부터 증가하여 30대와 40대에 각각 65,216명, 66,405명으로 상승한 후 급격한 감소를 보이는 양상을 보였다. 자궁경부 상피내 종양 3급은 주로 30대와 40대에서 각각 26.7-31.8%, 29.3-36.6%로 많은 비중을 차지하고 있었으며 29세 이하와 60대 이상에서는 연도가 지나도 낮은 빈도로 분포하면서 큰 변화가 없는 것으로 관찰되었다(그림 20-4).



[그림 20-4] 자궁경부전암병변 및 자궁경부암 발병자의 연령에 따른 분포

2) 생식기 사마귀

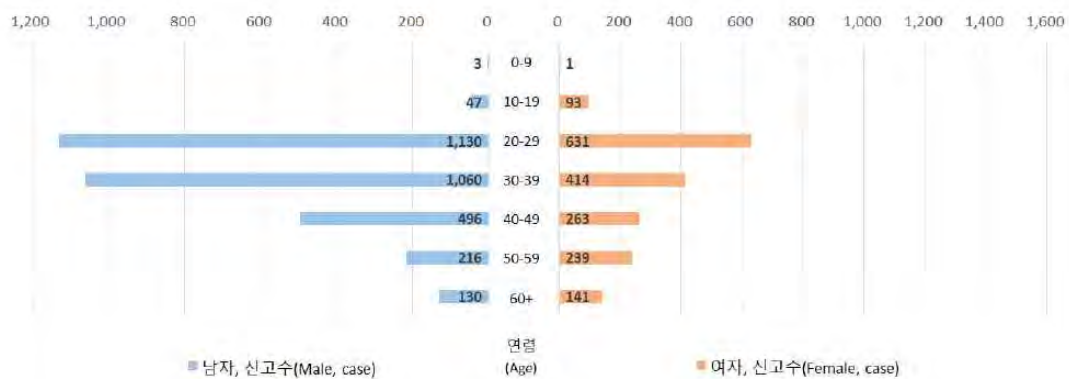
생식기 사마귀는 저위험군 바이러스 중에서도 HPV 6, 11과 관련이 크다. 생식기 사마귀의 90% 이상에서 HPV 6, 11이 발견된다. 2020년 질병관리청의 통계자료에 따르면 성매개 감염병 중 HPV로 인한 생식기 사마귀 발생 신고 수는 매년 증가추세로 2001년 281명(남: 187명, 여: 94명)에서 2020년 4,864명(남: 3,082명, 여 1,782명)으로 17.3배 크게 증가한 것을 볼 수 있었다. 생식기사마귀는 2014년 이후 연평균 25.2% 증가하면서 전연령대에서 2014년 대비 2.3-3.3배 증가추세였으나, 2020년에는 4,864건 발생하여 2019년 5,986건에 비해 보고가 18.7% 감소하였다 (그림 20-5).



[그림 20-5] 생식기 사마귀 연도별 신고현황

[자료 출처: 질병관리청, 2020 감염병 감시연보]

생식기 사마귀 관리에 있어 전체적으로 높아진 발병률 외에도 주목해야 할 부분은 환자의 연령대이다. 2020년 질병관리청 신고현황에 의하면 생식기 사마귀의 발병을 젊은 층, 특히 20대에서 40대 연령층이 대부분 차지하였다 (그림 20-6). 전 연령대에서(10대 이하 제외) 남성 발생이 높았다.



[그림 20-6] 2020년 생식기 사마귀 성별 연령별 신고현황

[자료 출처: 질병관리청, 2020 감염병 감시연보]

2014-2018년 발생 보고의 성비는 2019년 남성 64.0%, 여성 36.0%이며 2020년 남성 63.4%, 여성 36.6%였다. 연령별로는 20-40대가 2019년 보고의 82.3%, 2020년 보고의 82.1%로 대부분을 차지하였으며, 60세 이상은 2019년 6.5%, 2020년 5.6%가 보고되었다(그림 20-7).



[그림 20-7] 2014-2018년 생식기사마귀 성별, 연령별 신고, 보고현황

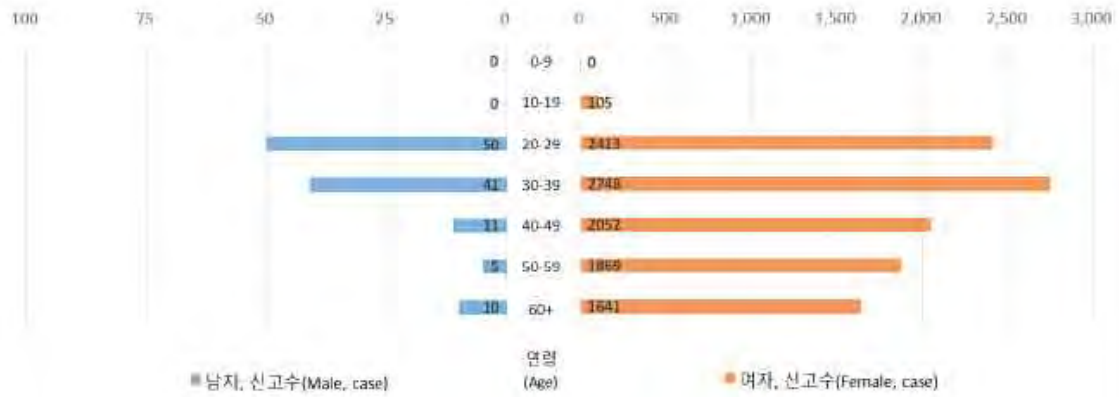
[자료 출처: 질병관리청, 2020 감염병 감시연보]

다. HPV 감염 유병률

모든 자궁경부암이 HPV 감염에 의한 것이기는 하나 HPV 감염이 모두 암으로 발전하는 것은 아니다. HPV 감염은 매우 흔하며, 대부분 특별한 증상 없이 자연 소실된다. 그러나 HPV 감염이 지속되는 경우, 전암병변을 거쳐 자궁경부암으로 발전할 위험이 있다. HPV 감염에서 전암병변을 거쳐 자궁경부암으로 진행하는데 대체로 10년 이상의 시간이 걸리는 것으로 알려져 있다.

1) HPV 감염 유병률

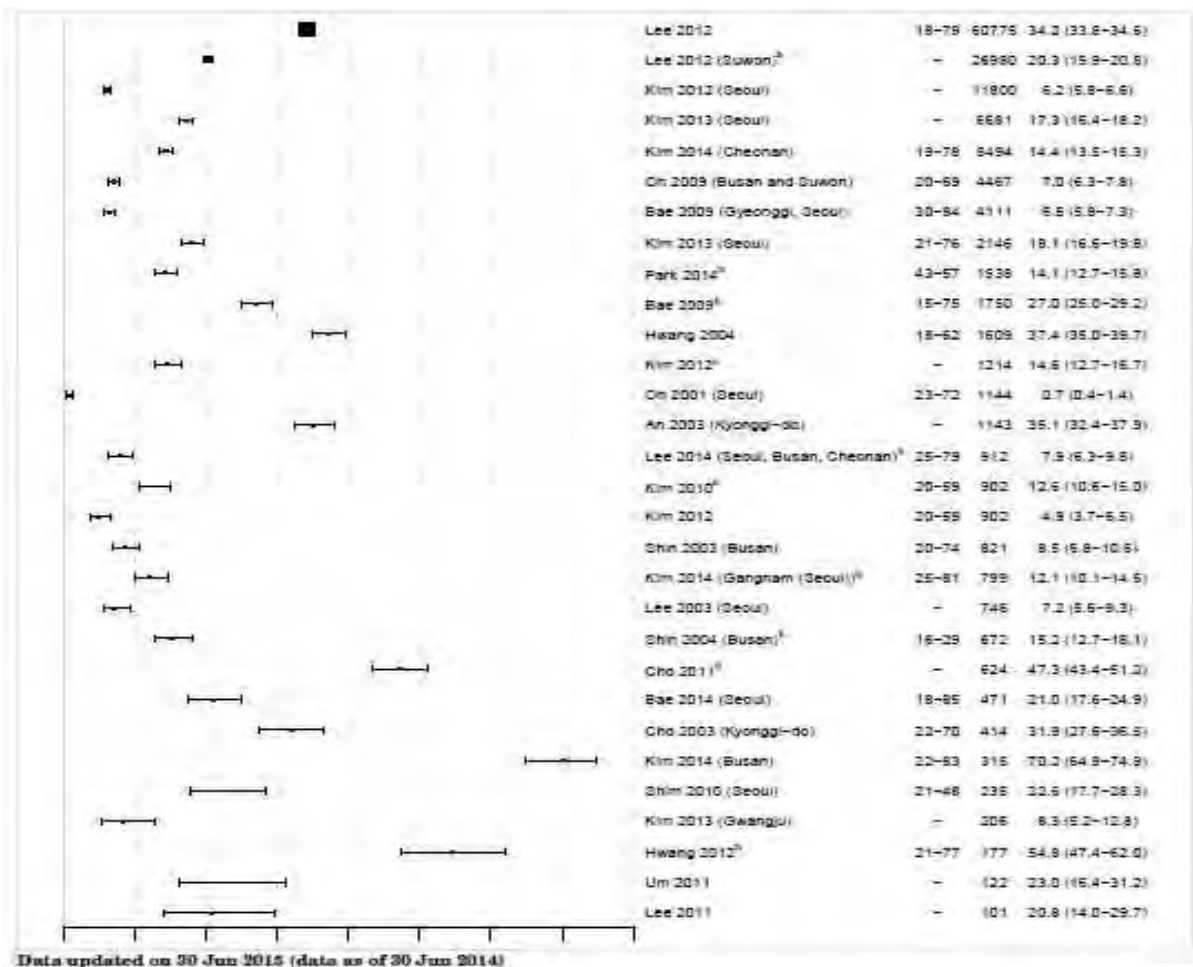
2019년 감염병예방법이 개정되어 2020년 HPV 감염증 또한 표본감시대상으로 새롭게 추가되면서 질병관리청이 발표한 2020 감염병 감시연보에 따르면 2020년 HPV 감염 총 신고수는 10,945명으로 남성에서는 117명(1.1%), 여성에서는 10,828명(98.9%)이 보고되었으며, 연령별로는 20-40대가 66.8%, 60대 이상이 15.1%로 보고되었다(그림 20-8).



[그림 20-8] 2020년 HPV 성별 연령별 신고현황

[자료 출처: 질병관리청, 2020 감염병 감시연보]

2021년 ICO/IARC HPV information centre에서 한국 여성의 HPV 감염율을 보고한 자료들을 모두 수집하여 분석한 결과, 0.7-70.2%까지 다양하였으며 25세 이하의 HPV 감염율이 28.6%로 가장 높았으며 다른 연령대에서는 10- 12%인 것으로 보고되었다(그림 20-9).



[그림 20-9] 우리나라 정상자궁경부 여성에서의 HPV 감염율, 연구별

[자료 출처: ICO/IARC HPV Information Centre, 2021]

2) 자궁경부질환별 HPV 유형분포

나 등이 우리나라 18,815명 여성의 건강검진 결과를 바탕으로 분석한 보고에 따르면 전체 HPV 감염률은 27.8%로, 고위험군 HPV 감염률은 22.2%, 저위험군 HPV 감염률은 11.4%였으며 가장 많이 검출된 HPV 유형은 HPV 52 (3.2%), 58(2.7%), 16(2.0%), 56(1.9%), 51(1.8%)이었다. 연령별 HPV 감염률은 30세 이하에서 36.1%로 가장 높았고 30-39세는 26.2%, 40-49세는 27.6%, 50-59세는 26.7%였으며 60-69세는 29.4%, 70세 이상에서 30.5%로 다시 증가하는 양상을 보였다. 또한 정상자궁경부에서의 HPV 감염율은 21.9%(고위험군, 16.3%), ASCUS/AGUS에서는 50.4%(고위험군, 44.7%), LSIL에서는 89.9%(고위험군, 80.3%), ASC-H에서는 93.4%(고위험군, 92.1%), HSIL에서는 98.9%(고위험군, 98.9%)로 나타났다.

배 등이 1995-2007년까지 우리나라 HPV 감염률을 보고한 18개의 연구결과(13,842례)를 종합하여 메타분석을 한 결과, 정상 자궁경부에서의 HPV 감염률은 20.4%, 고위험군 HPV 감염률은 16.7%였고 자궁경부암 전암 상태(ASCUS, CIN 1) 환자에서의 HPV 감염률은 63.2%, 고위험군 HPV 감염비율은 56.3%였다. 또한, CIN 2/3 또는 CIS 환자에서의 HPV 감염률은 85.6%, 고위험군 HPV 감염비율은 83.7%였고 자궁경부암 환자에서의 HPV 감염률은 88.3%, 고위험군 HPV 감염비율은 84.6%인 것으로 확인되었다. 자궁경부 전암병변 및 자궁경부암에서 HPV 유형별 감염률을 보면 HPV 16이 우리나라 자궁경부질환에서 가장 호발하였으며, HPV 16, 18이 전체 자궁경부암의 65.1%를 차지하였고 5개의 주요 고위험군 HPV(16, 18, 58, 33, 52)등이 자궁경부암의 80.8%를 차지하였다.

2021년 ICO/IARC HPV information centre에서 분석한 자료에 의하면 우리나라에서 정상자궁경부의 HPV 16/18 감염률은 6.3%, 저등급 자궁경부 병변에서는 33.2%, 고등급 자궁경부 병변에서는 6.7%, 자궁경부암에서는 68.0%로 나타났으며, 정상자궁경부에서 HPV 16이 가장 호발하였으며 그 다음으로 HPV 58/52/18/56/35/51/39/33/59 순이었다(표 20-4).

〈표 20-4〉 우리나라 자궁경부질환별 HPV 16/18의 감염률

	No. tested	HPV 16/18 Prevalence %(95% CI)
Normal cytology ^{1,2}	13,772	6.3(5.9-6.7)
Low-grade lesions ^{3,4}	659	33.2(29.7-36.9)
High-grade lesions ^{5,6}	704	46.7(43.1-50.4)
Cervical cancer ^{7,8}	1651	68.0(65.7-70.2)

Data updated on 19 May 2017(data as of 30 Jun 2015/30 Nov 2014)

[자료 출처: ICO/IARC HPV Information Centre, 2021]

3) HPV 혈청유병률

현재 또는 과거의 HPV 감염력을 추정할 수 있는 혈청유병률을 조사한 연구들에서 HPV 혈청유병률은 15-20%인 것으로 나타났다. 2009년 우리나라 9-59세 일반여성 1,094명을 대상으로 조사한 HPV 16 또는 18의 혈청유병률은 8.7%로 나타났으며, 25-29세 연령군에서 13.4%로 가장 높았고, 30대 이후 7.6%로 낮아지다가 40대에서 10.9%로 다시 상승하는 경향을 보였으며 HPV 16과 HPV 18의 혈청유병률은 각각 7.4%와 2.7%로 보고되었다.

가. 안전한 성생활

HPV 감염의 주요 위험요인이 성생활인 만큼 안전한 성생활을 통하여 HPV 감염 위험을 줄일 수 있다. 그러나 HPV 감염은 매우 흔하기 때문에 성생활을 하는 일반인 누구라도 감염될 수 있다.

성파트너 수가 적을수록, 상대자의 성파트너 수가 적을수록 HPV 감염의 위험이 줄어들기 때문에 최소한의 성파트너 수를 유지하는 것이 가장 중요한 HPV 감염 예방법 중 하나이다. 콘돔의 사용은 HPV 감염 및 관련 질환의 위험을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있으나, HPV 감염이 생식기 주변의 광범위한 피부와 점막의 접촉을 통해서 전파되는 만큼, 콘돔의 사용으로 HPV 감염을 완전히 차단하기에는 한계가 있다.

여성이 정기적으로 HPV 검사를 받거나 남성에게 HPV 감염 여부를 확인하는 것은 아직 비용효과적으로 유용하지 않다. 또한, HPV 감염은 매우 흔하면서도 일시적이기 때문에 HPV 검사 결과가 향후의 HPV 감염 위험을 예견하는데 별 도움이 되지 않는다. HPV 감염을 통해 자연면역이 획득되기도 하나, 이후의 HPV 감염 예방에는 효과적이지 않다.

자궁경부암은 HPV 감염에 기인하므로 HPV 감염을 예방하면 자궁경부암 또한 예방이 가능하다. 따라서 안전한 성생활을 유지하고 HPV 예방접종을 받으면 자궁경부암을 상당 부분 예방할 수 있다. 또한 정기적인 자궁경부암 검진을 통하여 조기발견 및 완치가 가능하다. HPV 예방 백신을 접종받았다 하더라도 이를 통해 예방 가능한 HPV 유형은 소수의 HPV 유형에만 국한되므로, 이 외의 자궁경부암을 유발하는 HPV 고위험 유형에 대한 감염의 위험은 여전히 남아있다. 따라서 HPV 백신 피접종자도 반드시 정기적인 자궁경부암 검진을 받아야 한다.

나. 예방접종

1) 백신

(가) 역사

HPV 백신은 자궁경부암 발생에 가장 주요하게 관여하고 있는 HPV 16과 18의 캡시드 단백질인 L1 단백질을 유전자 재조합으로 생산한 항원을 사용한다. 재조합 L1 단백질은 바이러스 유사입자(virus like particle, VLP)를 이룰 수 있으며, L1 바이러스 유사입자는 HPV 캡시드와 유사한 구조를 가지고 있어 HPV 감염을 예방하는 항체형성을 비롯한 면역반응을 유도하여 HPV 감염을 예방하도록 고안되었다. HPV 관련 전암 병변 및 악성 종양에 대한 HPV 16과 18의 예방 효과만을 제공했던 기존 2가/4가 백신의 질환 예방 능력을 만회하기 위해 HPV 16, 18 외에 HPV 31, 33, 45, 52, 58형의 L1 VLP를 추가하여 9가 백신이 개발되었다. 따라서 현재까지 개발된 백신은 세 종류로 2가 백신(HPV 16, 18형 포함, Cevaxix[®], GSK), 4가 백신(HPV 6, 11, 16, 18형 포함, Gardasil[®], Merck), 9가 백신(HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형 포함, Gardasil 9[®], Merck)이 있다. 4가 백신인 가다실은 2006년 미국에서 처음 허가를 받았고 국내에서는 2007년부터 사용되고 있으며 9가 백신인 가다실 9는 2014년 미국 FDA에서 처음 승인을 받은 이후 국내에서는 2016년 허가를 받았고 2가(HPV 16/18) 백신인 서바릭스(Cevaxix[®], GSK)는 2007년에 오스트레일리아에서 처음 허가를 받은 이후 국내에서는 2008년부터 사용되고 있다. 2014년 세계보건기구에서 HPV 백신 지원 프로그램이 각국의 국가예방접종사업에 포함되어야 한다는 성명서를 발표한 이후 국제적으로 백신 접종률은 더욱 높아지고 있다. 우리나라에서도 2016년 6월부터 만 12세 여아를 대상으로 한 국가예방접종사업으로, 2가 및 4가 백신을 포함한 HPV

예방접종을 실시하고 있으며 2021년 6월까지 HPV 백신을 국가예방접종사업에 포함시킨 국가는 우리나라를 포함하여 총 110개국이다.

(나) 백신 종류 및 국내유통 백신

세 백신 모두 유전자 재조합 백신이다. 2가 백신은 HPV 16, 18의 L1 단백질을 포함하고 있으며, 4가 백신의 경우 HPV 16, 18과 생식기 사마귀의 주요 원인 바이러스인 HPV 6, 11의 L1 단백을 포함하고 9가 백신은 HPV 6, 11, 16, 18 외에 HPV 31, 33, 45, 52, 58의 L1 단백을 포함하고 있다. 세 백신은 백신에 함유된 면역증강제에도 차이가 있는데, 4가/9가 백신의 경우 amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate 성분의 면역증강제가 포함되어 있는 반면에, 2가 백신의 경우 aluminum hydroxide에 monophosphoryl lipid 성분이 포함되어 있다(표 20-5).

(다) 백신 효능

세계보건기구의 가이드라인에 따르면 HPV 백신의 경우 아직까지 백신의 자궁경부암 예방효과에 대한 면역학적인 지표가 알려져 있지 않다. 가장 확실한 임상지표인 자궁경부암 발병은 평균 10년 이상이 걸리므로, 백신의 효과와 장기 지속성에 대한 연구에 CIN 2/3, 자궁경부 상피내 선암종(Adenocarcinoma in situ, 이하 AIS)을 임상지표로 사용하는 것을 권장하고 있다. 4가 및 2가 백신의 효과를 평가한 대표적인 임상시험으로 다국적 3상 임상연구인 FUTURE(The Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) I 과 FUTURE II, PATRICIA(The Papilloma Trial against Cancer in Young Adults: HPV008)와 Costa-Rica vaccine trial(CVT)이 있다.

이들 임상연구에서 두 가지 백신 모두 HPV 백신 유형과 관련된 지속감염, CIN 2/3 및 AIS에 대하여 높은 예방효과를 보였다. HPV 16, 18과 관련된 CIN 2+ 이상의 예방효과는 2가 백신의 경우 92-100%, 4가 백신의 경우 97-100%의 효과를 보여주었으며, 4가 백신의 경우 HPV 6, 11과 관련된 생식기 사마귀에서 96%의 예방효과를 보여주었다. 그러나 백신접종 당시 기감염된 HPV 백신 유형으로 기인한 질환에 대한 예방효과는 없었다. 9가 백신의 경우, 4가 백신의 효능이 입증된 상태에서 14,215명의 16-26세 여성을 대상으로 4가 백신과 9가 백신의 비교로 효능과 면역원성을 확인하였다. 그 결과, HPV 6, 11, 16, 18에 대해서는 면역원성이 두 군 사이에서 비슷하게 유지되었으며 약 2년 후 항체기도 비슷하게 유지되었다. HPV 31, 33, 45, 51, 58형에 대한 백신의 효능은 자궁경부/외음부/질질환의 경우 97.4%, CIN2/3 또는 AIS의 경우 97.1%, CIN3의 경우 100%, 6개월 이상 지속 감염의 경우 96.0%, 12개월 이상 지속 감염의 경우 96.7%, 이로 인한 자궁경부 조직검사를 비롯한 시술의 경우 90.2%, 비정상 자궁경부 세포검사의 비율의 경우 92.9%로 우월하게 관찰되었다.

〈표 20-5〉 국내 유통 HPV 백신 종류와 특성

	HPV 2가 백신	HPV 4가 백신	HPV 9가 백신
제품명	서바릭스(Cervarix®)	가다실(Gardasil®)	가다실(Gardasil 9®)
제조사	GlaxoSmithKline	Merck & Co., Inc	Merck & Co., Inc
주성분	HPV 16, 18 L1 단백질	HPV 6, 11, 16, 18 L1 단백질	HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 L1 단백질
기질 (cell substrate)	바쿨로바이러스에 감염된 곤충세포 (Baculovirus-infected insect cells)	효모(<i>S. cerevisiae</i>)	효모(<i>S. cerevisiae</i>)
면역증강제 (adjuvant)	AS04(aluminum hydroxide & monophosphoryl lipid A)	Alum(amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate)	AS04(aluminum hydroxide & monophosphoryl lipid A)
효능·효과	• HPV 16, 18형에 의한 자궁경부암예방 • HPV 16, 18형에 의한 다음의 예방	• 9-26세 여성에서의 HPV에 의한 다음의 질병 예방	• 9-45세 여성에서의 HPV에 의한 다음의 질병 예방

	HPV 2가 백신	HPV 4가 백신	HPV 9가 백신
	<ul style="list-style-type: none"> - 일시적, 지속적 감염 - 유의성이 불확실한 비정형 편평세포 (ASC-US)를 포함하는 세포학적 이상 - 자궁경부 상피내종양(CIN1, 2, 3) - 외음부 상피내종양 2기, 3기 - 질 상피내종양 2기, 3기 	<ul style="list-style-type: none"> - HPV 16, 18형에 의한 자궁경부암, 외음부암, 질암, 항문암 - HPV 6, 11형에 의한 생식기 사마귀 - HPV 6, 11, 16, 18형에 의한 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방 <ul style="list-style-type: none"> · 자궁경부 상피내 선암 · 자궁경부 상피내 종양 1기, 2기, 3기 · 외음부 상피내 종양 2기 및 3기 · 질 상피내 종양 2기 및 3기 · 항문 상피내 종양 1기, 2기, 3기 · 9-26세 남성에서의 HPV에 의한 다음의 질병 예방 <ul style="list-style-type: none"> - HPV 16, 18형에 의한 항문암 - HPV 6, 11형에 의한 생식기 사마귀 - HPV 6, 11, 16, 18형에 의한 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방: 항문 상피내 종양 1기, 2기, 3기 	<ul style="list-style-type: none"> - HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 자궁경부암, 외음부암, 질암, 항문암 - HPV 6, 11형에 의한 생식기 사마귀 - HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방 <ul style="list-style-type: none"> · 자궁경부 상피내 선암 · 자궁경부 상피내 종양 1기, 2기, 3기 · 외음부 상피내 종양 2기 및 3기 · 질 상피내 종양 2기 및 3기 · 항문 상피내 종양 1기, 2기, 3기 · 9-26세 남성에서의 HPV에 의한 다음의 질병 예방 <ul style="list-style-type: none"> - HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 항문암 - HPV 6, 11형에 의한 생식기 사마귀 - HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방: 항문 상피내 종양 1기, 2기, 3기

(라) 백신의 면역원성 및 지속기간

2가 백신의 경우, 초기 혈청음성이었던 9-55세 여성 피험자의 99% 이상이 3차 접종 후 1개월 뒤에 HPV 16 및 18 모두에 대하여 항체양전이 관찰되었다. 백신에 의해 유도된 IgG 기하평균역가(Geometric Mean Titer, GMT)는 과거 HPV에 감염되었다가 치유된 여성에서 관찰된 역가보다 훨씬 높았으며 초기 혈청양성 및 혈청음성이었던 피험자들은 백신 접종 후 유사한 역가에 도달하였다. 4가 백신의 경우, 3상 임상시험에서 등록된 피험자의 하위집단을 추적관찰한 결과, 총 IgG Luminex 면역분석(IgG LIA)으로 모든 집단(만 9-45세 여성, 만 9-26세 남성)에서 최초 접종 후 7개월에 항-HPV 6, 11, 16, 18형 GMT cLIA 최고치를 관찰하였으며 이후, 24-48개월 동안 GMT는 감소하였으나 전반적으로 안정화되었고 백신 접종 후 14년간 3회 접종 피험자군의 면역성의 지속 기간을 관찰하였다. 9가 백신의 경우 9-15세 남녀 소아에서 3회 접종 후 최소 7년동안 항체반응의 지속성을 입증하였으며 HPV 유형에 따라 91-99%의 시험대상자가 혈청양성을 보였다. 또한, 9가 백신을 접종한 만 16-26세 여성에서 백신 1회 접종 후 최소 5년 동안 항체 반응이 지속되는 것으로 나타났으며, HPV 유형에 따라 78-100%의 시험대상자가 혈청 양성을 보였고 27-45세군의 면역원성 또한 16-26세 여성에 비해 비열등성을 보였다.

(마) 만 9-14세 2회 접종 일정

미국소아과학회(AAP)와 질병통제예방센터(CDC), 예방접종자문위원회(ACIP) 등은 만 11-12세 여성에게 의무적으로 HPV백신을 접종할 것을 권고하고 있다. 접종 횟수에 대한 연구에서 2가 백신의 경우 만 9-14세 여아를 대상으로 2회 접종과 이전의 대규모 임상시험에서 실제 임상적 효과를 나타낸 만 15-25세 연령의 3회 접종군을 비교하였을 때, 만 9-14세 연령의 2회 접종군이 만 15-25세 연령의 3회 접종군에 비하여 항체 형성이 비열등하거나 우월한 것으로 보고하였다. 4가 백신의 경우에도 만 9-13세 여아의 2회 접종에서는 효과가 입증된 만 16-26세 여성에서의 3회 접종군에 비하여 항체 형성이 열등하지 않다고 보고되었다. 9가 백신에서도 마지막 접종 4주 후 시행한 HPV 항체 검사에서 0, 6개월 및 0, 12개월 2회 접종군 모두 3회 접종군에 비해 항체가 비열등함을 확인할 수 있었고 0, 6개월 2회

접종군에 비해 0, 12개월 2회 접종군이 HPV 45형을 제외하고 8가지 HPV 형에 대한 항체가 더 높게 관찰되었다. 따라서 10대에 HPV 백신을 접종하는 것이 접종 완료에 필요한 비용을 절약할 수 있어 경제성 측면에서 긍정적이며 HPV 감염에 노출되기 이전에 예방할 수 있어 더욱 효과적이다.

이러한 연구결과를 근거로 세계보건기구에서도 2014년 10월에 HPV 백신접종을 만 9-13세 여아를 대상으로 2회 접종하는 것으로 변경하였다. 단 2회 접종 시에는 두 백신 모두 첫 접종 후 6개월 이후에 두 번째 접종을 하도록 권고하였다. 한편 만 15세 이상의 연령에서는 두 백신 모두 기존과 같이 3회 접종을 권고하고 있다.

2) 실시기준 및 방법

(가) 접종대상

- 만 11-12세 여아(만 9세부터 접종가능)
- 따라잡기 접종(표 20-6)
 - 2가 백신: 만 13-25세 여성
 - 4가 백신: 만 13-26세 여성
 - 9가 백신: 만 13-26세 여성

〈표 20-6〉 백신 종류에 따른 접종방법

백신의 종류	첫 접종 나이*	접종 횟수	접종 일정
2가, 4가, 9가 백신	만 9-14세	2회	0, 6-12개월
2가 백신	만 15-25세	3회	0, 1, 6개월
4가 백신	만 15-26세	3회	0, 2, 6개월
9가 백신	여성: 만 15-45세 남성: 만 15-26세	3회	0, 2, 6개월

면역저하자는 첫 접종 나이에 관계없이 총 3회 접종

* 나이에 성별 표시가 없는 경우는 남녀 모두에게 해당하는 연령임

만 11-12세 여성 대상 2가 또는 4가 백신 2회 접종이 국가예방접종에 해당됨

(나) 접종시기 및 방법(표 20-6)

- 접종시기
 - 총 2회 접종
 - 2가 백신: 만 9-14세
 - 4가 백신: 만 9-14세
 - 9가 백신: 만 9-14세
 - 2회 접종일정(0, 6개월)
 - 단, 면역저하 소아[HIV 감염증, 만성 신부전과 신증후군, 면역억제제나 방사선치료를 하는 질환(악성 종양, 백혈병, 림프종, 호지킨병) 혹은 고형장기이식, 선천성 면역결핍 질환*] 및 조혈모세포이식 환자의 경우 3회 접종을 실시
 - * B세포(체액면역) 혹은 T세포 결핍증, 보체결핍증(특히, C1, C2, C3 및 C4 결핍증), 탐식구질환(만성 육아종질환은 제외)
 - 4가 백신의 경우 첫 접종 후 6개월 이내에 2회 접종한 경우에는 3회 접종을 실시해야 하며, 2차 접종과 3차 접종을 최소 간격인 12주 이후에 3차 접종을 실시해야 한다.

- 2가 백신의 경우 2차 접종을 1차 접종 후 5-7개월 사이에 투여할 수 있으며, 나이에 관계없이 2차 접종을 1차 접종 후 5개월 이내에 실시한 경우에는 2차 접종과 3차 접종의 최소간격인 12주 이후에 3차 접종까지 실시하도록 한다.

· 총 3회 접종

- 2가 백신: 만 15-25세

1차 접종 1개월 후에 2차 접종, 6개월 후에 3차 접종

- 4가 백신: 만 15-26세

1차 접종 2개월 후에 2차 접종, 6개월 후에 3차 접종

- 9가 백신: 만 15-45세 여성, 만 15-26세 남성

1차 접종 2개월 후에 2차 접종, 6개월 후에 3차 접종

- 2가 백신은 2차 접종을 1차 접종 후 1-2개월 사이에, 3차 접종을 1차 접종 후 5-12개월 사이에 투여할 수 있다. 4가 백신의 1차 접종과 2차 접종 사이의 최소간격은 1개월, 2차 접종과 3차 접종 사이의 최소간격은 3개월, 1차 접종과 3차 접종 사이의 최소간격은 6개월이다. 또한 1년 이내에 3회 접종을 모두 완료해야 한다. 9가 백신은 2회 접종 일정한 경우, 만약 1차 접종 후 5개월 이전에 2차 접종이 이루어지면, 2차 접종 후 최소 4개월 간격을 두고 3차 접종하도록 하며 3회 접종 일정한 경우, 2차 접종은 1차 접종일로부터 최소 1개월 후, 3차 접종은 2차 접종일로부터 최소 3개월 이후에 이루어져야 하며, 1년 이내에 3회 접종을 모두 완료해야 한다.

· 백신 성상

- 흔들면 탁한 액체이고, 정치해두면 백색의 침전물과 무색의 상등액이 주사기에 담겨있다.

· 접종용량 및 방법

- 1회에 0.5mL 근육주사
- HPV 백신은 삼각근 부위에 근육주사 한다.

(다) 특수 상황에서의 접종

· 남성

- 4가 백신의 경우 HPV 16과 18이 관련되는 음경암, 구강암, 구인두암, 항문암 및 HPV 6과 11이 관련하는 생식기 사마귀와 재발성 호흡기 유두종의 발생을 예방하기 위하여 만 9-26세 남성에게 접종할 수 있다. 9가 백신의 경우 만 9-26세 남성에서 HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 항문암과 관련 전암성 병변 및 HPV 6, 11에 의한 생식기사마귀의 발생을 예방하기 위하여 접종할 수 있다. 단, 남성 HPV 백신 접종에 대한 질병 예방효과는 여성 피접종자의 자궁경부암 예방 효과만큼 높지 않으며, 현재로서는 남성 피접종자에서의 질병 예방효과를 증명하는 연구가 부족하다.

· 임신부

- 임신 중 사용이 권장되지 않는다. 1차 또는 2차 접종 후 임신이 확인된 경우에 추가 접종은 분만 이후로 연기할 것을 권하며 임신 중 접종 받았다 하더라도 추가적인 조치가 필요하지 않다.

· 수유부

- 4가 백신의 경우 수유부에 접종가능하며 2가 백신의 경우 접종에 의한 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

· 면역저하자

- 질환 또는 약물로 인하여 면역기능이 저하된 경우에는 접종할 수 있다. 단, 백신의 면역반응은 약화될 수 있다.

- 접종대상 이외의 연령

- 2018년 10월 미국 식품의약국에서 24-45세 여성 대상 4가 백신의 임상시험 결과와 여성과 남성에서의 가교 면역원성 및 안전성 자료를 근거로 9가 백신의 허가연령을 9-45세 여성 및 남성으로 확대하였다. 우리나라에서의 HPV 백신 접종 상한연령은 2가 백신; 25세, 4가 백신; 26세, 9가 백신; 여성 45세, 남성 26세이다. 그러나 HPV 백신을 27세 이상 여성에게 모두 추천하지는 않는다. 과거에 HPV 백신을 적절한 일정대로 접종받지 못한 27-45세 여성 중 접종으로 인한 이득이 있을 것으로 판단되는 경우에는 백신 접종으로 인한 효과를 충분히 설명하고 접종할 수 있다.

3) 동시접종 및 교차접종

- 4가 백신의 경우 B형간염 유전자재조합 백신과 동시에 투여할 수 있다. 단, 각각 다른 부위에 주사하여야 한다.
- 2가 백신의 경우 성인용 디프테리아, 파상풍, 백일해(Tdap) 백신 및 불활성화 폴리오(IPV) 백신 및 DTaP-IPV 혼합백신, 불활성화 A형간염 백신(HepA) 및 B형간염 백신(HepB, 유전자재조합)과 동시 투여할 수 있으며 동시 투여한다면 항상 다른 부위에 접종하여야 한다.
- HPV 백신 간의 교차접종은 권장하지 않는다. 3가지 HPV 백신을 교차해 사용할 때의 안전성, 면역원성, 효능에 관한 연구자료는 제한적이다. 2가 및 4가/9가 백신은 특성, 성분, 적응증, 사용조건이 다르기 때문에 매회 접종에는 가능한 동일한 백신을 사용해야 한다. 4가 백신 3회 접종을 완료한 피접종자에게 9가 백신을 접종하는 경우, 4가 백신 3차 접종일로부터 최소 12개월 후에 9가 백신의 접종요법을 시작한다.

4) 금기사항 및 주의사항

- 금기사항
 - 이전 백신 접종 후 또는 백신성분인 라텍스(HPV2에 해당), 효모(HPV4, HPV9에 해당)에 급성 과민성반응 병력이 있는 대상자는 접종을 금한다.
- 주의해서 접종해야 하는 경우
 - 급성 중증 열성 질환자의 경우 접종을 연기한다. 그러나 감기와 같은 경미한 감염 때문에 접종을 연기할 필요는 없다.
 - 저혈소판증이나 기타 혈액응고장애가 있는 환자는 근육주사 시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.

5) HPV 백신 접종 후 자궁경부암 검진

HPV 백신은 예방용 백신이므로 지속적인 감염 또는 백신 접종 시 존재할 수 있는 HPV 관련 병변에 대해 치료할 수 있도록 고안되지 않았다. 또한 이 백신은 모든 유형의 HPV에 의한 질환을 예방하는 것이 아니다. 따라서 자궁경부암을 예방하기 위해서는 HPV 백신을 접종하였다 하더라도 자궁경부암 검진을 정기적으로 받아야 한다.

6) 예방접종 후 이상반응

HPV 백신은 전반적으로 매우 안전한 백신으로 평가되고 있다. HPV 백신과 관련된 심각한 이상반응은 0.1% 이하에서 발생하였으나 백신이나 위약을 접종한 군에서 모두 유사한 발생률과 유사한 반응을 나타내었다. 가장 흔한 국소 이상반응은 접종부위 통증이며 부종과 발적이 나타나기도 한다. 전반적으로 HPV 백신 피접종자의 80% 가량에서 접종부위 통증과 같은 경미한 이상반응을 보고하였다. 전신 이상반응으로 발열, 메스꺼움, 근육통 등이 나타날 수 있으며 매우 드물게 백신 접종 후 특히 청소년 및 젊은 성인들에서 일시적인 의식 소실이 나타날 수 있다. 의식 소실 후 넘어지며 외상

등의 이차적 질환을 유발할 수 있으므로 HPV 백신 접종 후 20-30분간 피접종자를 면밀히 관찰하여야 한다.

또한, HPV 백신 피접종자에게서 기관지 경련이 심각한 이상반응으로 보고되었다. 시판 후 이상반응으로 특발성 혈소판 감소성 자반병, 림프절병증, 신경계의 급성 파종성 뇌척수염, 어지러움, 길랭-바레(Guillain-Barre) 증후군, 두통, 일시적인 의식소실, 구역, 구토, 관절통, 근육통, 무력증, 오한, 피로, 권태감, 아나필락시스, 두드러기 등이 보고되었으나 HPV 백신과 관련된 심각한 이상반응으로 판정하기는 어렵다.

7) 백신 관리 방법

냉장(2-8℃)·차광 보관한다. 냉동하지 않으며 냉동된 경우 폐기한다. 1회 용량이 주사기에 들어있는데 백신을 냉장고에서 꺼낸 이후 가능한 한 빨리 투여해야 한다. HPV 백신은 백색의 현탁액으로 보관 시 흰색의 침전과 투명한 상등액이 관찰되나 이는 변질을 의미하지 않는다.

✓ 자주 묻는 질문(FAQ)

Question

1. [접종 연령] 결혼한 40대 주부입니다. 지금이라도 HPV 예방접종을 받으면 자궁경부암 예방 효과를 볼 수 있나요?

Answer

현재 허가된 HPV 백신의 접종 상한연령은 2가 백신; 만 25세, 4가 백신; 만 26세, 9가 백신; 여성 만 45세, 남성 만 26세입니다. 각 백신의 허가 연령에 맞추어 접종받을 수 있습니다. 과거에 HPV 백신을 적절한 일정대로 접종받지 못한 만 27-45세 여성 중 접종으로 인한 이득이 있을 것으로 판단되는 경우에는 백신 접종으로 인한 효과를 충분히 설명하고 접종할 수 있습니다.

Question

2. [접종 대상] 저는 대학신입생 남자입니다. 남자도 HPV 예방접종을 받을 수 있나요?

Answer

국가예방접종사업의 범위는 아니지만, 남성도 HPV 백신을 접종받을 수 있습니다. HPV 감염은 남성에게도 항문암, 항문 상피내 종양, 생식기 사마귀의 중요한 원인이 되므로, HPV 백신으로 이러한 질병발생을 예방할 수 있습니다. 백신의 종류와 연령에 따른 접종일정과 각 백신별 질병 예방효과를 의료진과 상의하여 접종여부를 결정하십시오.

Question

3. [사전 검사 HPV 예방접종을 받기 전에 HPV 검사를 받아야 하나요? HPV 검사에서 양성 나오면 접종받아서 안되는 건가요?

Answer

HPV 예방접종 전 사전검사는 필요 없습니다. HPV 감염은 매우 흔하며 대부분 1-2년 이내에 자연 소실되므로 HPV 검사 결과에 따라 HPV 예방접종 여부를 결정할 필요는 없습니다. 한 개 이상의 HPV에 감염되어 있다하더라도 HPV 백신 접종 당시 감염되어 있지 않은 백신의 HPV 유형에는 예방접종의 효과가 있습니다.

Question

4. [접종 후 주의사항] HPV 예방접종을 받았다면 자궁경부암 검진은 안받아도 되나요?

Answer

그렇지 않습니다. HPV 예방접종을 받았다 하더라도 자궁경부암 검진은 반드시 정기적으로 받아야 합니다. HPV 예방접종을 통해 예방 가능한 자궁경부암 관련 HPV 유형은 16과 18에만 국한되므로 이 외의 자궁경부암을 유발하는 HPV 고위험 유형에 대한 감염의 위험은 여전히 남아있습니다.

Question

5. [접종 일정] 지난번 맞은 HPV 백신을 기억하지 못합니다. HPV 백신 접종을 처음부터 새로 시작해야 하나요?

Answer

HPV 백신은 가능한 동일한 백신을 사용해야 합니다. 그러나 앞서 접종한 백신을 기억하지 못하는 경우에는 어느 한쪽의 HPV 백신을 택하여 남은 횟수만큼 추가 접종을 하여 완료합니다.

Question

6. [접종 일정] 개인적 사정으로 HPV 백신 접종일정을 서둘러야만 해요. 접종횟수와 접종간격을 어떻게 계획해야 하나요?

Answer

첫 접종을 시작한 나이를 기준으로 접종 횟수가 결정됩니다. 만 15세 미만엔 첫 접종을 받았으면, 6-12개월 간격으로 2회 접종하며, 만 15세 이상엔 첫 접종을 받았으면 총 3회 접종합니다. 2회를 접종할 때 1차와 2차는 최소 5개월 간격을 두어야 하며, 3회를 접종할 때 1차와 2차는 최소 4주, 2차와 3차는 최소 12주, 1차와 3차는 최소 5개월의 간격을 두고 접종하여야 합니다.

Question

7. [접종 주의 및 금기사항] HPV 1차 예방접종을 받고난 뒤 임신 사실을 알았습니다. 태아에게 영향은 없을까요? 2차 접종을 받아야 할까요?

Answer

HPV 백신 임상시험 시 임신부는 접종대상자에서 제외되었습니다. 임상시험에 참여한 일부 접종지에서 임신이 발견되었으며, 이들의 임신 결과를 평가하였을 때 기형을 비롯한 태아 안전성은 접종군과 대조군 사이에 의미있는 차이가 발견되지 않았습니다. 그러나 HPV 백신 접종과 관련된 태아 안전성이 충분히 평가된 것이 아니므로 임신부에게는 HPV 백신 접종을 하지 않으며, HPV 백신 접종은 임신이 완료되는 시점까지 연기되어야 합니다.

Question

8. [동시접종] HPV 백신을 다른 백신과 함께 접종해도 괜찮을까요?

Answer

네, 가능합니다. 다만 각각 다른 부위에 주사하여야 합니다.

다른 백신과 함께 접종해도 안전한지에 대한 평가는 일부 이루어졌으며, 4가 백신의 경우 B형간염 재조합 백신, 2가 백신의 경우 성인용 디프테리아, 파상풍, 백일해(Tdap) 백신 및 불활성화 폴리오(IPV) 백신 및 DTaP-IPV 혼합백신, 불활성화 A형간염 백신(HepA) 및 B형간염 백신(HepB, 유전자 재조합)과 동시 투여할 수 있습니다.

1. 2018년 국가암등록통계 중앙암등록본부. 2020
2. 대한소아청소년과학회. 예방접종지침서: 2021년 대한소아청소년과학회 감염위원회 보고. 제10판. 사람유두종바이러스 백신. 서울: 대한소아청소년과학회, 2021:247-265.
3. 질병관리청, 2020 감염병 감시연보, Infectious Diseases Surveillance Yearbook, 2014
4. Bae JH, Lee SJ, Kim CJ, Hur SY, Park YG, Lee WC, et al., Human papillomavirus(HPV) type distribution in Korean women: a metaanalysis. *Journal of microbiology and biotechnology* 2008; 18:788.
5. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al., On behalf of FUTURE I/II Study Group. Four years efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomized controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.
6. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M et al., Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1793-802.
7. Einstein M. On behalf of the HPV-010 Study Group. Comparison of immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus(HPV) vaccines as month 48. *Int J Gynecol Obstetrics* 2012;119S3:S334.
8. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S et al., Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus(HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2011;7:1343-58.
9. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciperro KL et al., Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009;114:1179-88.
10. Fanceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT et al., Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006;119:2677-84.
11. FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M et al., Four year efficacy of prophylactic human papilloma-virus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.
12. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
13. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al., Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease(FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356: 1928-43.
14. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R; CVT Group. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: Final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* 2014;32:5087-97.
15. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X 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.
16. Lee EH, Um TH, Chi HS, Hong YJ, Cha YJ. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus Infection in Korean Women as Determined by Restriction Fragment Mass Polymorphism Assay *J Korean Med Sci* 2012;27:1091-7.
17. Malagon T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J et al., Cross-protective efficacy of two human

- papillo-mavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:781-9.
18. Muñoz N1, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Impact of human papillomavirus(HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325-39.
 19. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D et al., HPV PATRICIA Study Group, 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;374:301-14.
 20. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Ferguson M, Peters K, Dionne M et al., Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:1155-65.
 21. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T et al., Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Human Vaccin Immunother* 2012;8:390-7.
 22. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F123-38.
 23. The Future II study group, Prophylactic efficacy of a Quadrivalent Human papillomavirus vaccine in women with virological evidence of HPV infection, *J infect Dis* 2007;196:1438-46.
 24. Luxembourg A, Brown D, Bouchard C, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, et al. Phase II studies to select the formulation of a multivalent HPV L1 virus-like particle(VLP) vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:1313-22.
 25. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711-23.
 26. Sudenga SL, Torres BN, Fulp WJ, Silva R, Villa LL, Lazcano-Ponce E, et al. Country-specific HPV-related genital disease among men residing in Brazil, Mexico and The United States: The HIM study. *Int J Cancer* 2017;140:337-45.
 27. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a ninevalent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;390:2143-59.
 28. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Munk C, Berger S, Dzabic M, et al, Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:943-9.
 29. Nah EH, Cho S, Kim S, Cho HI. Human papillomavirus genotype distribution among 18,815 women in 13 Korean Cities and relationship with cervical cytology findings. *Ann Lab Med* 2017;37:426-33.