

인유두종바이러스 관련 질환의 예방을 위한 남성 대상 백신의 임상적 유용성

이세영

중앙대학교 의과대학 이비인후과학교실

Clinical Benefit of Vaccinating Male Against HPV-related Disease

Sei Young Lee, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

= Abstract =

HHPV (Human Papillomavirus) is a DNA virus that can cause benign lesions, genitourinary cancer, and oropharyngeal cancer by penetrating the mucous membrane and skin. It is widely known to be transmitted mainly through sexual contact. As with many viral infections, vaccines have been developed to prevent infection with HPV. Currently, in many countries, HPV vaccines are mainly used for national immunization for women to prevent diseases that traditionally occur frequently in women, especially cervical cancer. However, since the vaccination rate is relatively low, many countries are struggling with ways to increase the vaccination rate. Meanwhile, the incidence of oropharyngeal cancer caused by HPV in men has been increasing recently. In the United States, the annual number of oropharyngeal cancers in men already exceeds the number of cervical cancers in women, so HPV infection in men has emerged as a major problem. Accordingly, interest in HPV vaccination in men has also increased, and studies on the effectiveness and necessity of vaccination of both women and men compared to women alone are being actively conducted. In this paper, the evidence of HPV vaccination for men will be reviewed through previous studies, and its validity and cost-effectiveness will be analyzed to bolster the clinical usefulness of HPV vaccination for men.

Key Words : HPV · Vaccine · Prevention · Oropharyngeal cancer

서론

1970년대 zur Hausen 박사가 최초로 HPV 감염이 자궁경부암의 원인이라는 가설¹⁾을 세운 이후로 HPV의 감염은 다양한 양성 질환과 암을 일으킬 수 있으며, 특히 자궁경부암^{2,3)} 및 구인두암^{4,5)}의 중요한 원인인자라는 사실이 밝혀졌다. 이에 따라 IARC (International Agency for Research

on Cancer)에서는 1995년 HPV-16과 HPV-18 발암물질로 분류하였으며, 2007년에는 HPV-16을 두경부암의 위험인자로 분류하였다. HPV 감염은 가장 흔한 성 접촉 매개의 바이러스 감염으로 미국에서는 7,000만명 이상이 감염되어 있고 매년 1400만명 정도가 새롭게 HPV에 감염된다고 알려져 있으며,⁶⁾ HPV 감염은 전세계적으로 연간 60만례 이상의 암을 유발하는 것으로 알려져 있는데 이는 전체 암의 약 5.2%에 해당한다.⁷⁾

HPV에 의한 암은 과거 자궁경부암이 가장 많은 빈도로 발생하였으나 구인두암의 비율이 점차 증가하여 미국의 경우 2015년을 기점으로 구인두암이 HPV 감염에 의해 발생하는 가장 흔한 암이 되었다.⁸⁾ HPV에 의한 구인두암은 전통적인 두경부암의 원인 인자인 담배 및 술에 의한 암과는 다른 임상적 양상을 보이는데 일반적으로

Received : May 15, 2022

Accepted : May 24, 2022

+Corresponding author: Sei Young Lee, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,
Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro,
Dongjak-Gu, Seoul, 06973, Korea

Tel: +82-2-6299-1780; Fax: +82-2-825-1675

E-mail: syleemd@cau.ac.kr

전통적인 두경부암에 비해 발생 연령이 낮고, 원발부위의 크기에 비해 경부 림프절 전이가 심하며, 방사선 치료에 효과가 좋아 예후가 우수한 것으로 알려져 구인두암을 진단하였을 때 HPV에 의해 발생한 암인지 아닌지를 확인하는 것이 매우 중요하게 여겨지고 있다.⁸⁻¹¹⁾

HPV 감염은 바이러스 감염이라는 특성상 다른 바이러스 감염과 유사하게 백신을 통해 감염의 예방이 가능하다. 최초의 HPV 백신이 2006년 FDA (Food and Drug Administration)에서 승인을 받았는데 자궁경부암 등 여성 질환의 예방목적으로의 HPV 백신의 효과는 이미 많은 연구를 통해 입증된 바 있으며,¹²⁻¹⁴⁾ 동일한 바이러스에 의해 발생하는 구인두암 역시 암 예방에 대한 백신의 효과를 얻을 수 있을 것으로 충분히 예상할 수 있다. 하지만 구인두암은 HPV 백신 접종이 주요 대상인 여성보다는 남성에서 훨씬 많이 발생하고 전암병변이 없다는 한계로 인해 HPV 백신의 구인두암 예방 효과는 아직까지는 객관적으로 입증이 되지 않았으나 HPV 백신 접종 이후 시간이 경과함에 따라 향후 구인두암의 예방 효과도 명확히 나타날 것으로 예상되고 있다.

최초 HPV 백신은 효과가 입증된 자궁경부암의 예방을 위해 여성에 대해서만 접종하는 것으로 승인을 받았으나 이후 남성에게도 HPV 감염에 의한 질환이 발생할 수 있으며 이에 대한 HPV 백신의 예방 효과가 추가로 입증됨에 따라 2009년에 남성에 대한 HPV 백신 접종을 추가로 승인 받았다.¹⁵⁾ 남성을 대상으로 하는 HPV 백신 접종은 비용 효과와 관련하여 많은 논란이 있는 실정이지만 점차 많은 국가에서 여성과 남성 모두에게 HPV 백신 접종을 시행하고 있다. 남성에게 HPV 백신 접종이 점차 증가하는 이유는 낮은 접종률로 인해 여성에게만 HPV 백신을 접종

하는 것으로는 충분한 집단면역을 달성하지 못할 가능성이 높다는 점과 이성과의 성 접촉이 없는 남성에서도 HPV 감염이 발생할 수 있다는 점 및 최근 HPV 감염에 의한 구인두암의 증가가 주로 남성에게 발생한다는 점 등이 있다.

본 논문에서는 현재 시판되어 사용되고 있는 HPV 백신의 종류와 특성 및 전세계적인 HPV 백신 접종 현황에 대해 알아보고자 하며, 현재 여성만을 대상으로 HPV 백신을 국가예방접종에 포함하고 있는 국내 현실에 비추어 남성을 대상으로 한 HPV 백신의 임상적 유용성과 필요성에 대해 알아보고자 한다.

HPV 백신 현황

현재 국내에서 시판 중인 HPV 백신은 모두 3가지 종류가 있다. 최초의 HPV 백신은 2006년에 FDA 승인을 받은 Gardasil[®]로 HPV-6, 11, 16, 18에 대한 백신이며, 9세부터 26세의 여성을 대상으로 승인을 받았고 이후 2009년에 남성에게까지 접종 대상이 확대되었다. 다른 백신으로는 Cervarix[®]가 있는데 HPV-16과 18에 대한 백신으로 2009년에 FDA 승인을 받았는데 남성은 접종 대상이 아니며 9세에서 25세 사이의 여성만을 대상으로 승인을 받았다. 가장 최근에 개발된 HPV 백신은 2014년에 FDA 승인을 받은 GADASIL 9[®]으로 HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58에 대한 백신이며, 9세에서 26세의 여성과 9세에서 15세의 남성을 대상으로 접종하는 것으로 승인되었다. 현재 ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, 미국 예방 접종 자문위원회)의 권고에 따르면 3가지 백신 모두 11세에서 26세 사이의 여성과 남성에게 권고되고 있으며, 접종 횟수는 모두 3회가 권고되고 있다(Table 1).

Table 1. 국내 시판 중인 HPV 백신 현황

	Cervarix [®] (2vHPV)	Gardasil [®] (4vHPV)	GARDASIL 9 [®] (9vHPV)
제조사	GSK	Merck	Merck
표적 HPV 유형	HPV-16, 18	HPV-6, 11, 16, 18	HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
권장 예방 접종 일정	0, 1, 6 개월	0, 2, 6 개월	0, 2, 6 개월
백신 조성	20 mg HPV-16 and 20 mg HPV-18 VLPs	20 mg HPV-6, 40 mg HPV1-1, 40 mg HPV-16, and 20 mg HPV-18 VLPs	30 µg HPV-6, 40 µg HPV-11, 60 µg HPV-16, 40 µg HPV-18, 20 µg HPV-31, 20 µg HPV-33, 20 µg HPV-45, 20 µg HPV-52, and 20 µg HPV-58 VLPs
FDA 승인	- 9~25세 여성(2009년 10월 16일)	- 9~26세 여성(2006년 6월8일) - 9~26세 남성(생식기 사마귀의 경우, 2009년 10월16일) - 9~26세 남성(항문암의 경우, 2010년 12월22일)	- 9~26세 여성(2014년 12월10일) - 9~15세 남성(2014년 12월10일)
현재 ACIP 권장 사항	- 여성: 11세 또는 12세에 3회 연속 접종, 이전에 예방 접종을 받지 않은 경우 26세까지	- 여성: 11세 또는 12세, 이전에 예방 접종을 받지 않은 경우 26세까지 - 남성: 11세 또는 12세, 이전에 예방 접종을 받지 않은 경우 21세까지, 남성과 성관계를 갖는 남성 및 면역 저하 남성(HIV 감염자 포함)의 경우 26세까지	- 여성: 11세 또는 12세, 이전에 예방 접종을 받지 않은 경우 26세까지 - 남성: 11세 또는 12세, 이전에 예방 접종을 받지 않은 경우 21세까지, 남성과 성관계를 갖는 남성 및 면역 저하 남성(HIV 감염자 포함)의 경우 26세까지

현재 국내에서는 Cervarix[®]와 Gardasil[®]이 만 12세 여학생을 대상으로 2회 무료 접종을 시행하고 있다.

전세계적으로 보았을 때 HPV 백신을 국가예방접종으로 시행하고 있는 국가는 2020년 기준으로 113개 국이며, 이중 여성에게만 HPV 백신을 접종하는 국가는 70개이며, 여성과 남성 모두에게 HPV 백신을 접종하는 국가는 43개이다. 여성에게만 HPV 백신을 접종하는 70개국 중 16개국에서 GADASIL 9[®]을 접종하고 있으며, 여성과 남성 모두에게 HPV 백신을 접종하는 43개국 중 22개국에서 GADASIL 9[®]을 접종하고 있다.

HPV의 집단면역

이론적으로 성 접촉을 매개로 전염되는 바이러스 감염은 성 접촉이 시작되기 전에 성 접촉을 하는 한 쌍 중 한 명만 백신을 접종하면 나머지 한 명도 백신의 예방 효과를 얻을 수 있다. HPV 백신의 접종이 최초에 여성에게 승인이 되었고 현재 많은 국가에서 여성에게만 HPV 백신을 접종하는 이유는 여성에게 발생하는 자궁경부암의 예방이 주요 목적이기도 하였지만 백신의 비용 효과적인 측면을 보았을 때 여성에게만 HPV 백신을 접종하여도 시간이 경과되면 백신을 접종하지 않은 소수의 여성이나 남성도 백신의 예방 효과를 얻을 수 있다는 예측 때문이다.¹⁶⁾

이러한 집단면역 효과를 얻기 위해서는 접종 대상의 접종율이 매우 중요하다. 한 연구에 따르면 여성의 40%에게 HPV 백신을 접종하였을 경우 70년 뒤 남성의 HPV-16 감염율이 36% 감소한다고 하였으며, 여성의 80%에게 HPV 백신을 접종할 경우에는 남성의 HPV-16 감염율이 86% 감소할 것이라고 보고하였다.¹⁷⁾ 더불어 여성의 접종율이 50% 미만이면 집단면역 효과가 거의 없다는 보고도 있다.¹⁸⁾ 따라서 효과적인 집단면역의 달성을 위해서는 가능한 여성의 HPV 백신 접종율을 높이는 것이 필요하다. 하지만 현재 미국의 여성 HPV 백신 접종율은 42%에 불과하고,¹⁷⁾ 백신 접종율이 전세계에서 가장 높은 수준인 한국의 경우도 여성의 HPV 백신 접종율이 60~70% 수준이다. 그러므로 여성만을 대상으로 HPV 백신을 접종하여 단시간 내에 효과적인 집단면역을 달성하는 것은 현재로서는 불가능에 가깝다. 이러한 이유로 남성에게도 HPV 백신을 접종하자는 주장이 점차 설득력을 얻고 있다. 실제로 여성과 남성 모두에게 HPV 백신을 접종하였을 때 얻을 수 있는 집단면역에 대한 스웨덴의 전향적 연구를 보면 현재 미국의 HPV 접종율과 유사하게 여성의 45%와 남성의 20~30%에게 HPV 백신을 접종하였을 때의 집단면역 효과가 여성에게만 HPV 백신을 접종하였을 때

에 비해 20~30% 증가한다고 보고하였으며 이러한 집단면역 효과는 백신의 대상이 아닌 다른 HPV 종류에서도 관찰되었다고 보고하였다.¹⁹⁾

남성 질환에서 HPV 백신의 역할

HPV 백신의 접종은 HPV에 의해 발생하는 남성 질환을 예방하는 데에도 효과가 있다고 알려져 있다. 남성에서의 HPV 백신 접종에 대한 전향적 연구를 보면 이성과의 성 접촉이 있는 남성을 대상으로 HPV 백신을 접종하였을 때 HPV 감염이 없는 남성의 경우 외부 생식기 부위의 백신 효과가 90.4%이었고 지속적인 HPV 감염에 대한 백신 효과는 85.6%라고 보고하였다.²⁰⁾ 이성과의 성 접촉이 없고 동성 간의 성 접촉만 하는 남성을 대상으로 한 전향적 연구에서는 HPV 백신을 남성에게 접종하였을 때 HPV 감염이 없는 남성은 grade 2나 3의 intraepithelial neoplasia가 74.9% 감소하였고, 지속적인 HPV 감염을 94.9% 감소시킨다고 보고하였다.²¹⁾ 이와 같이 남성에게 HPV 백신을 접종하는 것은 남성의 HPV 감염을 효과적으로 감소시킬 수 있을 뿐 아니라 남성에게 발생하는 HPV 감염에 의한 질환을 예방하는 데 큰 도움이 된다. 이러한 남성을 대상으로 한 HPV 백신의 효과는 여성만을 대상으로 HPV 백신을 접종하였을 때 집단면역의 효과를 얻을 수 없는 동성 간의 성 접촉만 하는 남성에게는 큰 의미가 있으며 남성에게 HPV 백신을 접종하여야 하는 또 하나의 이유가 된다.

HPV 감염과 구인두암

구인두암은 술과 담배 등이 원인이 되어 HPV 감염이 없이 발생하는 암과 HPV에 의해 발생하는 암으로 나눌 수 있는데 HPV 감염이 없이 발생하는 구인두암은 흡연율이 감소함에 따라 점점 줄어들고 있으나 HPV 감염에 의해 발생하는 구인두암은 점차 증가하여 서구 국가에서는 1990년대에 들어서 HPV 감염에 의해 발생하는 구인두암의 빈도가 HPV 감염 없이 발생하는 구인두암을 앞지르게 되었다.²²⁾ 이후에도 HPV 감염에 의해 발생하는 구인두암은 발생 빈도는 계속 증가하여 미국의 경우 2015년에는 구인두암의 발생률이 자궁경부암을 앞서게 되었으며 이에 따라 HPV 감염에 의해 발생하는 가장 흔한 암이 구인두암이 되었다.⁶⁾ HPV 감염에 의한 구인두암이 계속 증가하는 이유로는 최초 성 접촉 연령이 낮아지고 성 접촉 대상 수가 증가하는 것이 원인으로 지목되고 있다.²³⁾

구인두암은 여성보다는 남성에서 훨씬 많이 발생하는

데 평생 성 접촉 대상 수가 여성보다 많고 여성에 비해 흡연율이 높으며,²⁴⁾ 여성보다 남성이 HPV 감염에 대한 면역반응이 낮은 것이 원인으로 여겨지고 있다. HPV 감염의 자연경과를 보면 여성의 HPV 감염은 10대 후반부터 20대에 가장 높은 감염률을 보이다가 이후로 감염률이 점차 감소하지만 남성의 경우 10대 후반에 HPV 감염이 시작되어 감염률이 낮아지지 않고 이후로 지속되는 경향이 있다.^{20,25,26)} 여성의 HPV 감염률이 시간이 지남에 따라 점차 감소하는 이유는 남성과는 다른 면역반응에 의한 것으로 여겨지고 있는데 연구에 따르면 HPV 감염 이후에 여성의 경우 70% 이상에서 major coat protein L1에 대한 항체가 형성되지만 남성의 경우 20~30%만이 항체가 형성된다고 알려져 있다.^{27,28)} 하지만 HPV 감염에 대한 남성의 낮은 자연 항체 생성률과는 달리 남성의 HPV 백신에 의한 항체 생성은 거의 100%에 이르는 확인되어 여성과 남성의 HPV 백신에 대한 면역 효과는 동등하다.²⁹⁾ 따라서 HPV 감염에 의한 구인두암의 발생 빈도가 주로 남성을 대상으로 지속적으로 증가하고 있고, 남성의 HPV 감염에 대한 자연 항체 획득률이 낮다는 점은 남성에게 HPV 백신 접종이 필요할 수 있다는 근거를 제공한다.

구인두암의 선별검사

HPV 감염에 의해 발생하는 구인두암은 자궁경부암과는 다르게 전암병변에 대한 선별검사가 불가능하다. HPV 감염 이후 암이 발생하기까지는 약 20-30년 정도가 걸리는데 HPV 백신의 개발이 비교적 최근에 이루어졌는데도 불구하고 자궁경부암의 예방 효과가 입증된 것은 자궁경부암이 명확한 전암병변을 가지고 있기 때문이며 이를 통해 조기에 HPV 백신의 효과를 확인할 수 있었다. 자궁경부암의 전암병변은 HPV 백신이 개발되기 이전부터 오래동안 자궁경부암을 예방하기 위한 선별검사에 사용되었다. 하지만 구인두암의 경우 최초로 HPV 감염이 되고 이후에 암이 발생하는 부위가 특유의 ‘crypt’ 구조에서 일어나기 때문에 전암병변의 발견이 불가능하다.³⁰⁾ 전암병변을 발견할 수 없는 구인두암과는 달리 자궁경부암의 경우 HPV 백신 접종 이외에 전암병변의 선별검사로도 암을 예방할 수 있지만 구인두암은 선별검사를 통한 예방이 불가능하다. 따라서 구인두암의 예방을 위한 HPV 백신 접종은 반드시 필요하며 구인두암의 주요 대상인 남성들에 대한 HPV 백신 접종을 적극 고려해야 한다.

남성 대상 HPV 백신 접종이 암 예방 추가 효과

서구 국가들의 경우 여성의 HPV 접종률이 40% 내외에 불과하므로 남성에게 추가로 HPV 백신을 접종할 경우 암 예방 효과가 충분히 증가할 것을 예상할 수 있으나 한국과 같이 여성의 HPV 백신 접종률이 70% 정도로 비교적 높은 국가에서는 남성 대한 HPV 백신의 추가 접종이 암 예방 효과를 얼마나 증가시킬 수 있는지에 대한 의문이 있을 수 있다. 이 부분에 대한 구체적인 연구가 있는데 유럽에서 여성과 남성 모두 70%가 HPV 백신을 접종 받는다고 가정하고 여성만 HPV 백신을 접종한 경우와 여성과 남성 모두 HPV 백신을 접종한 경우의 암 예방 효과를 비교하였다.³¹⁾ 연구 결과를 보면 현재 여성과 남성의 HPV 감염에 의한 암 발생 건수가 연간 각각 32,562건과 15,497건이라고 보았을 때 100년이 지나면 여성에게만 HPV 백신을 접종했을 때는 여성과 남성의 HPV 감염에 의한 암 발생 건수가 연간 각각 5,217건과 6,030건으로 줄어들며 여성과 남성 모두에게 HPV 백신을 접종했을 경우에는 여성과 남성에서 각각 2,062건과 3,911건이 추가로 줄어들게 된다고 하여 여성과 남성의 추가 감소 비율이 각각 39.5%와 64.9%라고 보고하였다. 그리고 이러한 추가적인 암 발생 감소효과는 여성의 경우 주로 자궁경부암에서 나타나고 남성의 경우 구인두암에서 가장 높게 나타난다고 보고하였다. 이 연구를 통해 HPV 백신 접종률을 70%로 높여도 HPV 감염에 의한 암 발생이 줄어드는 데는 상당한 시간이 소요됨을 알 수 있고, 남성에게도 HPV 백신을 접종하는 것은 여성과 남성 모두에서 암 발생을 줄이는데 분명한 효과가 있다는 것을 알 수 있다. 현재 서구 국가의 HPV 백신 접종률이 20-40%라는 점을 고려하면 백신 접종을 통해 HPV 감염에 의한 암 발생이 완전히 사라지기까지는 적어도 수백 년이 걸릴 것이라 예상할 수 있다.

남성 대상 HPV 백신의 비용 효과성

현재 백신 프로그램에 남성에 대한 HPV 접종을 추가하는 것에 논란의 많은 부분은 비용 효과적인 이유에서 기원한다. Kim 등은 미국에서 남성에게 HPV 백신을 접종하였을 때의 비용효과성을 여성 단독으로 접종하였을 때와 비교하였다. 백신접종률을 75%와 90%로 계산하였을 때 모두 여성 단독으로 HPV 백신을 접종하는 것이 남성에게도 추가로 접종하는 것보다 비용효과성이 우수하였으며, 이러한 비용효과성은 여성 대상 질환뿐 아니라 남성

대상의 질환에서도 우수하게 나타났다고 보고하였다.³²⁾

유사한 연구가 캐나다에서 있었는데 12세 여성과 남성을 대상으로 70%가 HPV 백신을 접종한다고 가정하였고 백신의 효과는 99%, 백신의 효과 지속 기간은 20년으로 설정한 후 70년 뒤 HPV 감염률을 여성 단독 백신 접종과 비교하였으며, 남성에게 백신을 추가 접종한 경우 여성에서는 16%, 남성에서는 23%에서 HPV 감염률의 추가적인 감소가 예상된다고 보고하였다. 하지만 이러한 효과는 여성의 백신 접종률을 높이거나 백신의 효과 지속기간이 길어지면 상당 부분 감소하며 결국 남성에게 HPV 백신을 접종하는 것보다는 여성의 백신 접종률을 높이는 것이 훨씬 비용 효과적이라고 보고하였다.³³⁾ 뉴질랜드의 연구에서도 남성을 대상으로 한 추가적인 HPV 백신의 접종은 질보정수명(quality-adjusted life-years, QALYs)에 대한 비용효과성이 낮은 것으로 나타났으며, 비용효과성을 확보하기 위해서는 백신의 가격이 상당히 낮아져야 한다고 보고하였다.³⁴⁾

이러한 보고들은 일관되게 남성에게 추가로 HPV 백신을 접종하는 것은 비용효과가 낮다고 주장하고 있는데 여기에는 2가지 문제점이 있다. 먼저 남성에게 HPV 백신을 추가 접종하는 것보다는 여성의 백신 접종률을 높이는 것이 비용 효과적이라고 주장하고 있지만 현실적으로 서구 국가들의 여성 HPV 백신 접종률은 최대 40% 내외이며 이는 최근 10년 간 큰 변화가 없다. 최근 코로나19 백신에 대한 서구 국가들의 반응을 보면 여성의 HPV 백신 접종률이 단기간에 의미있게 증가할 가능성은 거의 없을 것 같다. 또 다른 문제점은 HPV 백신이 최근에 개발되어 백신의 효과 지속 기간을 아직까지 명확하게 알지 못한다는 점이다. 백신의 효과 지속 기간이 길수록 남성에 대한 추가적인 HPV 백신 접종 필요성이 낮아지지만 아직까지 이 부분에 대해서는 확실하게 밝혀진 바가 없다.

결론

HPV 백신은 HPV 감염에 의해 발생할 수 있는 여러 질환을 예방하는데 효과가 입증되어 있어 많은 나라에서 필수 예방접종으로 분류되어 있다. 저개발국가나 개발도상국을 포함한 전세계적으로 보았을 때 HPV 감염에 의한 질환은 압도적으로 여성에서 많이 발생하기 때문에 주로 여성을 대상으로 HPV 백신을 접종하는 것이 맞지만 공공보건체계가 잘 갖추어진 국가에서는 정기적인 선별검사를 시행하여 자궁경부암 등 여성 질환의 발생 빈도가 낮기 때문에³⁵⁾ 오히려 남성의 구인두암 발생 빈도가 더 높은 경우가 많으며 이에 따라 남성을 대상으로

한 HPV 백신의 추가 접종의 필요성이 제기되고 있다. 여성의 낮은 HPV 백신 접종률로 인한 집단면역 달성의 어려움과 여성과의 성 접촉이 없는 남성에게 대한 백신 접종의 필요성, 선별검사가 불가능한 남성 위주의 구인두암 발생 빈도의 증가, 남성에서의 낮은 HPV 감염에 대한 자연면역 등이 남성을 대상으로 한 HPV 백신 접종의 근거가 될 수 있으며 여러 예측 모델에서 남성에게 대한 HPV 백신 접종이 추가적인 암 예방 효과가 있음을 보여 주고 있다. 더불어 기존의 HPV 백신 접종의 비용 효과 연구들은 단기간 내 달성이 불가능한 여성의 높은 백신 접종률을 전제로 하고 있어 그 의미가 많이 감소하였다고 볼 수 있다. 이에 따라 미국의 경우 2011년부터 남성에게도 HPV 백신 접종을 권고하고 있고 영국의 경우 2019년 9월부터 12~13세의 남자 아이들에게 무료로 HPV 백신을 접종해 주고 있다. 물론 모든 여성과 모든 남성에게 HPV 백신을 접종하는 것은 옳지 않으며 불필요하다. 하지만 현재와 같이 여성의 HPV 백신 접종률이 낮은 상태에서 남성에 대한 추가적인 HPV 백신의 접종은 향후 발생할 수 있는 많은 HPV 감염 관련 질환을 예방하는데 큰 도움이 될 것으로 여겨지며 조만간 한국도 남성을 HPV 백신 접종 대상에 포함할 것이라고 예상된다.

References

- 1) zur Hausen H. *Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res.* 1976;36:794.
- 2) Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. *A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. Embo J.* 1984;3:1151-1157.
- 3) Gissmann L, Boshart M, Dürst M, Ikenberg H, Wagner D, zur Hausen H. *Presence of human papillomavirus in genital tumors. J Invest Dermatol.* 1984;83:265-268.
- 4) Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Syrjänen SM, Lamberg MA. *Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. Br J Oral Surg.* 1983;21:147-153.
- 5) Fakhry C, Gillison ML. *Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. J Clin Oncol.* 2006;24:2606-2611.
- 6) Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pahlke SC, O'Brien KK, et al. *Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. J Am Dent Assoc.* 2020;151:245-254.e224.
- 7) Arbyn M, de Sanjosé S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C, et al. *EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. Int J Cancer.* 2012;131:1969-1982.
- 8) Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. *EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as*

- indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3128-3137.
- 9) Licitra L, Perrone F, Bossi P, Suardi S, Mariani L, Artusi R, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:5630-5636.
 - 10) Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:407-420.
 - 11) Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:24-35.
 - 12) Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: National surveillance data. *BMJ.* 2013;346:f2032.
 - 13) Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med.* 2013;11:227.
 - 14) Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamram 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.
 - 15) Centers for Disease Control and Prevention. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:630-632.
 - 16) Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: A repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:958-966.
 - 17) Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: A systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *The Lancet Public Health.* 2016;1:e8-e17.
 - 18) Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:565-580.
 - 19) Lehtinen M, Luostarinen T, Vanska S, Soderlund-Strand A, Eriksson T, Natunen K, et al. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomized trial (III). *Int J Cancer.* 2018;143:2299-2310.
 - 20) Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr. Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011; 364:401-411.
 - 21) Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiol Infect.* 2016;144:449-468.
 - 22) Nasman A, Du J, Dalianis T. A global epidemic increase of an HPV-induced tonsil and tongue base cancer - potential benefit from a pan-gender use of HPV vaccine. *J Intern Med.* 2020;287: 134-152.
 - 23) D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis.* 2009;199:1263-1269.
 - 24) Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, et al. NHANES 2009-2012 Findings: Association of sexual behaviors with higher prevalence of oral oncogenic human papillomavirus infections in U.S. men. *Cancer Res.* 2015;75: 2468-2477.
 - 25) Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: The Manchester cohort. *Br J Cancer.* 2004;91:942-953.
 - 26) Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al. The human papillomavirus infection in men study: Human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2036-2043.
 - 27) Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, Christensen ND, Lee SK, Kuypers J, et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis.* 1996;174:927-936.
 - 28) Edelstein ZR, Carter JJ, Garg R, Winer RL, Feng Q, Galloway DA, et al. Serum antibody response following genital {alpha}9 human papillomavirus infection in young men. *J Infect Dis.* 2011; 204:209-216.
 - 29) Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Vardas E, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19:261-267.
 - 30) Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer.* 2017;123:2219-2229.
 - 31) Marty R, Roze S, Bresse X, LARGERON N, Smith-Palmer J. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer.* 2013;13:10.
 - 32) Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ.* 2009;339:b3884.
 - 33) Brisson M, van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily MC. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J Infect Dis.* 2011;204:372-376.
 - 34) Pearson AL, Kvizhinadze G, Wilson N, Smith M, Canfell K, Blakely T. Is expanding HPV vaccination programs to include school-aged boys likely to be value-for-money: A cost-utility analysis in a country with an existing school-girl program. *BMC Infect Dis.* 2014;14:351.
 - 35) Quinn MA. Cervical screening in the 21st century. *J Med Assoc Thai.* 2004;87 Suppl 3:S94-95.