

NECA - 주제공모연구

# 인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

2012. 12. 31

## 연구 경과

### 연구 시작일

2012년 3월 1일

### 연구 종료일

2012년 12월 31일

### 연구기획관리위원회 심의일

2013년 1월 3일

### 보고서 최종 수정일

2013년 6월 5일

한국보건 의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECAIRB12-007-1)을 받은 연구사업입니다.

## 주의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

## 연구진

### 연구책임자

김윤희  
한국보건 의료연구원 보건서비스분석실  
책임연구원

안정훈  
한국보건 의료연구원 보건서비스분석실  
연구위원

### 참여연구원

[내부]  
김윤정  
한국보건 의료연구원 보건서비스분석실 연구사  
김지민  
한국보건 의료연구원 보건서비스분석실 연구사  
박주연  
한국보건 의료연구원 보건서비스분석실 연구사

### [외부] (가나다 순)

강석범  
국립암센터 산부인과 교수  
김기동  
분당서울대학교병원 산부인과 교수  
김선영  
텍사스대학교 보건대학 보건관리학  
김재원  
서울대학교병원 산부인과 교수  
김종혁  
서울아산병원 산부인과 교수  
문혜성  
이화여자대학교병원 산부인과 교수  
이윤재  
분당차병원 한방부인과  
이은주  
중앙대학교병원 산부인과 교수  
허수영  
서울성모병원 산부인과 교수

### 통계 자문 위원

장은진  
한국보건 의료연구원 보건서비스분석실  
책임연구원

# 목차

---

Executive Summary .....	i
요약문 .....	i

---

1. 서론 .....	1
1.1. 연구 배경 .....	2
1.2. 연구 필요성 .....	6
1.3. 연구 목적 .....	7
1.4. 연구의 틀 .....	7

---

2. 선행연구 및 현황 .....	9
2.1. HPV 백신의 임상적 효과 .....	10
2.2. HPV 백신의 경제성 분석 .....	15
2.3. 모형에 대한 이론적 · 실증적 검토 .....	45

---

3. HPV 감염 관련 역학 .....	52
3.1. 연구 방법 .....	53
3.2. 연구 결과 .....	53
3.3. 소결 .....	75

---

4. HPV 백신의 임상적 효능 평가 .....	77
4.1. 연구 방법 .....	78
4.2. 연구 결과 .....	82
4.3. 소결 .....	94

---

5. HPV 감염 관련 질환의 환자수 및 의료비용 .....	95
5.1. 연구 방법 .....	96
5.2. 연구결과 .....	104
5.3. 소결 .....	118

---

6. 자궁경부암 관련 질환 비용조사 .....	119
6.1. 연구 방법 .....	120
6.2. 연구 결과 .....	124
6.3. 소결 .....	130
7. 자궁경부암 관련 질환 환자 설문조사 .....	131
7.1. 연구 방법 .....	132
7.2. 연구 결과 .....	134
7.3. 소결 .....	140
8. HPV 백신의 경제성 분석 .....	141
8.1. 연구 방법 .....	142
8.2. 연구 결과 .....	157
8.3. 소결 .....	162
9. 논의 .....	163
9.1. 연구결과 요약 및 고찰 .....	164
9.2. 연구의 의의 .....	171
9.3. 연구의 한계 .....	172
10. 결론 및 정책제언 .....	174
11. 참고문헌 .....	176
12. 부록 .....	189
12.1. 검색전략 및 결과 .....	190
12.2. 선택한 문헌 목록 .....	193
12.3. 배제한 문헌 목록 .....	196
12.4. 임상 연구 특성 및 비뮴림 위험 평가 결과 .....	210
12.5. 자궁경부암 환자조사 설문지 .....	226
12.6. 자궁경부암 환자조사 가이드라인 .....	232
12.7. 국가 암검진율 및 민간검진율 .....	239

---

<b>표 차례</b>	
표 1-1. HPV 백신 예방접종의 영향을 주는 요인 .....	3
표 1-2. 우리나라 학회별 HPV 백신 접종 권고현황 .....	4
표 1-3. 세계 각국의 HPV 백신 접종 정책 .....	5
표 2-1. HPV 백신 전반 .....	10
표 2-2. 선형 체계적 문헌고찰의 특성 및 결과 정리 .....	12
표 2-3. 아일랜드 HTA 보고서 요약 .....	15
표 2-4. 예방접종 시나리오(아일랜드) .....	16
표 2-5. 민감도 분석 변수(아일랜드) .....	17
표 2-6. 경제성 분석 결과(아일랜드) .....	18
표 2-7. 스웨덴 HTA 보고서 요약 .....	20
표 2-8. 노르웨이 HTA 보고서 요약 .....	23
표 2-9. 노르웨이 HTA 보고서의 비용항목 .....	25
표 2-10. 덴마크 HTA 보고서 요약 .....	28
표 2-11. HPV 백신의 경제성 분석에 대한 선행연구 .....	33
표 2-12. HPV 경제성 분석에 대한 선행연구의 분석 모형 .....	36
표 2-13. HPV 경제성 분석에 대한 선행연구의 분석 모형에서 사용한 가정 검토 .....	44
표 2-14. 동적모형 사용 시 가용한 국내 자료 정리 .....	51
표 3-1. 성행동 관련 선행연구 .....	55
표 3-2. 국내 HPV 감염률 관련 연구 .....	60
표 3-3. 나라별 HPV 유병률 비교 .....	61
표 3-4. HPV 유형별 감염률 .....	62
표 3-5. 한국의 정상세포조직상 HPV 유형별 감염률 .....	63
표 3-6. 국내 전암상태 및 자궁경부암에서의 HPV 유형별 감염률 .....	64
표 3-7. 국내 전암상태 및 자궁경부암에서의 HPV 유형분포 .....	65
표 3-8. 국가별 전암상태 및 자궁경부암에서의 HPV 유형분포 .....	66
표 3-9. 자궁경부암에서의 HPV 유형분포 .....	67
표 3-10. CIN 2+ 전암상태의 HPV 유형분포 .....	67

---

표 차례

표 3-11. 2009년 연령별 자궁경부암(C53) 조발생률 .....	69
표 3-12. 자궁경부암 발생률 .....	70
표 3-13. FIGO 보고서의 생존율 분석 자료 예시 .....	74
표 4-1. 체계적 문헌고찰의 일차 결과 및 이차 결과 .....	78
표 4-2. 검색한 국내외 데이터베이스 .....	79
표 4-3. 각 임상연구별 ITT, mITT, PP 분석 차이 .....	84
표 4-4. 백신 관련 임상시험에서의 임신 관련 결과 .....	93
표 5-1. HPV 감염 관련 질환의 환자수 및 요양급여비 자료원 관련 청구자료 내역 .....	96
표 5-2. HPV 감염 관련 질병 분류 .....	97
표 5-3. 특정기호 구분코드 중 암 관련 코드 .....	98
표 5-4. 재발환자 정의를 위한 수술치료, 항암치료, 방사선치료 청구코드 .....	100
표 5-5. 건강상태별 상병코드 연계 .....	102
표 5-6. 의료이용량 정의 .....	103
표 5-7. HPV 관련 주요 질환의 유병환자수 및 10만명당 유병률 .....	104
표 5-8. HPV 감염 관련 질환별 유병환자수 및 1인당 요양급여비(주부상병 기준) .....	106
표 5-9. 주요 질환의 신환자수 및 10만명당 발생률 .....	108
표 5-10. 2008-2009년 대상자의 연도별 재발비율 .....	110
표 5-11. 2008-2009년 대상자의 연령별 재발비율 .....	110
표 5-12. CIN 신환자의 연도별 1인당 요양급여비(주부상병 기준, ±3% 제외) .....	111
표 5-13. 2008년 자궁경부암 신환자의 연도별 상태별 1인당 요양급여비 .....	112
표 5-14. 2009년 자궁경부암 신환자의 연도별 상태별 1인당 요양급여비 .....	113
표 5-15. CIN 신환자의 연도별 1인당 의료이용 .....	114
표 5-16. CIN 신환자의 의료기관 종별 1인당 의료이용 .....	114
표 5-17. 2008년 자궁경부암 신환자의 연도별 상태별 1인당 의료이용 .....	116
표 5-18. 2009년 자궁경부암 신환자의 연도별 상태별 1인당 의료이용 .....	116
표 5-19. 2009년 CIN 신환자의 1년 이내 전이확률 .....	117
표 6-1. 비용자료 수집의 진료계산서(영수증) 항목 내용 .....	121

표 차례

표 6-2. 의료기관 비용조사 대상자 .....	124
표 6-3. CIN1의 1인당 의료비용 및 의료이용 .....	125
표 6-4. CIN 2/3의 1인당 의료비용 및 의료이용 .....	126
표 6-5. 자궁경부암의 재발여부별 연도별 1인당 의료비용 .....	127
표 6-6. 자궁경부암의 재발여부별 연도별 1인당 의료이용 .....	129
표 7-1. 자궁경부암 관련 질환 환자 설문 조사지 구성 .....	132
표 7-2. 자궁경부암 환자의 질환유형별 삶의 질 .....	135
표 7-3. 자궁경부암 환자의 질환유형별 비공식적 의료비용 .....	136
표 7-4. 자궁경부암 환자의 질환유형별 간병률 및 1인당 간병비중 .....	137
표 7-5. 자궁경부암 환자의 질환유형별 입내원일수, 간병일수, 간병시간 .....	138
표 7-6. 자궁경부암 환자의 1회 외래진료시 총 소요시간 .....	139
표 8-1. 경제성 분석 모형 개요 .....	142
표 8-2. 연령군별 자궁경부암 사망확률 .....	148
표 8-3. 자궁경부암 상태에서의 전이확률 분석 결과 .....	149
표 8-4. 백신 비용 .....	149
표 8-5. 건강상태에 따른 1인당 평균 의료비용 .....	150
표 8-6. 1인당 평균 비공식적 의료비용 .....	151
표 8-7. 교통비용 .....	152
표 8-8. 시간비용 .....	152
표 8-9. 간병비용 .....	153
표 8-10. 상태별 EQ-5D .....	154
표 8-11. 민감도 분석 범위 .....	155
표 8-12. HPV 백신 예방접종 프로그램과 자궁경부암 검진프로그램의 효과 .....	156
표 8-13. HPV 백신 예방접종 프로그램과 자궁경부암 검진프로그램의 비용 .....	157
표 8-14. 경제성 분석 결과 .....	157
표 8-15. 민감도 분석 결과 .....	158
표 8-16. 비용-효과적이 되는 자궁경부암 환자수 .....	161

그림 차례

그림 1-1. 연구의 틀 .....	8
그림 2-1. SEIR 모형 .....	46
그림 2-2. HPV 질환의 단순한 구획모형 .....	47
그림 2-3. HPV 질환의 코호트 모형 .....	48
그림 2-4. HPV 질환의 동적모형 .....	48
그림 2-5. Netlogo의 실행화면 .....	50
그림 3-1. 자궁경부암 연령표준화발생률-연도별추이 .....	68
그림 4-1. 선택 연구의 비돌림 위험 평가 결과 그래프 .....	83
그림 4-2. 각 연구의 비돌림 위험 평가 결과 .....	83
그림 4-3. HPV 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+ .....	86
그림 4-4. HPV 16번 유형과 연관된 CIN 2+ .....	87
그림 4-5. HPV 16, 18, 6, 11번 유형과 연관된 CIN 2+ .....	88
그림 4-6. HPV 16, 18, 6, 11번 유형과 연관된 CIN 1+ .....	89
그림 4-7. HPV 16, 18번 유형의 6개월 지속 감염률 .....	90
그림 4-8. HPV 16, 18번 유형의 12개월 지속 감염률 .....	90
그림 4-9. 모든 CIN 2+ .....	91
그림 4-10. HPV 31번 유형의 6개월 지속 감염률 .....	92
그림 5-1. 자궁경부암 관련 질환의 신환자 선정방법 .....	98
그림 5-2. 자궁경부암 신환자 정의를 위한 과거력 제외기간 길이에 따른 환자수 추이 .....	99
그림 5-3. 주요 질환의 연령별 유병률 추이 .....	105
그림 5-4. 자궁경부암 관련 질환의 연령별 신환자 분포 .....	109
그림 6-1. 비용자료 수집대상자 정의 .....	120
그림 6-2. 자궁경부암 관련 질환 비용조사 흐름도 .....	122
그림 7-1. 자궁경부암 관련 질환 환자 설문조사 흐름도 .....	133
그림 7-2. 조사대상자 분포 .....	134
그림 8-1. 경제성 분석 모형: 마콕 모형 .....	145
그림 8-2. HPV 감염 유병률 추정 .....	146
그림 8-3. Tornado diagram : 민감도 분석 결과 .....	160

# Executive Summary

## I. Introduction

Governments and local organizations in America, Europe, and Australia are now beginning to fund vaccinations against human papilloma virus (HPV) vaccination program, following the WHO recommendation in 2009 that all women aged 9 to 13 years be vaccinated.

The HPV vaccines Gardasil (Merck&Co., Inc.) and Cervarix (GSK) have come to market in Korea, after receiving approval from the Korea Food & Drug Administration in June, 2007 and July, 2008, respectively. Korea has not yet introduced HPV vaccination into the national vaccination program, and there is ongoing disagreement on the subject of HPV vaccination among Korean academics.

Two previous cost-benefit studies showed that the cost of a national HPV vaccination program is high compared with the benefits, leading to the conclusion that the vaccination program is not cost-effective with the current price of HPV vaccines. Considerable uncertainty remains, however, because insufficient data caused the previous studies to rely on some questionable assumptions.

This study was performed with cost-utility analysis that is widely used to estimate the efficiency of HPV vaccination in the healthcare sector. This study also tried to elevate the completeness by incorporating data from the claims to the National Health Insurance (NHI) and from patient survey.

The purpose of this study is generate useful information for national healthcare-policy decision-making by evaluating the economics of a national HPV vaccination program from a societal perspective.

## 2. HPV infection epidemiology

### 2.1. Methods

Literature review were conducted to examine sexual behavior, HPV

vaccination rate, HPV infection rate, HPV types, HPV type distribution in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer, disease statistics for CIN and cervical cancer, and survival rate of patients with cervical cancer.

We preferred Korean epidemiologic data in our economic evaluation. We used data from other countries to compare with the Korean data, or to substitute for it when necessary.

## **2.2. Results**

Results from Kim et al. (2007), Shin et al. (2010), and the Sixth Health Behavior Online Survey on the Sexual Behavioral Pattern of Korean Adolescents showed that Korean women tend to have their first sex at a later age and tend to have sex at a lower frequency compared with American, European, and Australian women. Korean women have their first sex at 19 to 21 years of age, on average. A survey of women from 12 to 29 years of age in the six largest Korean cities (Seoul, Busan, Taegu, Incheon, Kwangju, and Taejeon) found that 5% had their first sex under the age of 16.

While there are no official statistics on the HPV vaccination rate in Korea, one study (Bang et al., 2011) reported that 12% of a sample of 200 university students had received HPV vaccinations.

The prevalence of HPV infection among Korean women is estimated to be approximately 10-15%, with a higher prevalence typically among younger women (Shin et al., 2007). The infection rate among sexually experienced young women, 28.8%, was especially high compared with that among women in general, 15.2% (Shin et al., 2007). According to research on the HPV infection rate among sexually experienced women in general in 15 countries (Franceschi et al., 2006), African women had the highest rate of infection, 27%, and European women had the lowest rate of infection, 2.7-9.4%; the rate among Korean women was 14.8%. A systematic review of research on HPV types among Korean women found that HPV type 16 was the most common, with an infection rate of 6%, followed by HPV types

18 and 58 (Bae et al., 2008).

The rate of HPV infection was 63.2% among patients with premalignant cervical cancer (ASCUS or CIN I), and that of high-risk HPV infection among patients with ASCUS or CIN I was 56.3%. Among patients with CIN 2, CIN 3, or cervical carcinoma in situ (CIS), the rate of HPV infection was 85.6%, and that of high-risk HPV infection was 83.7%. Among patients with invasive cervical cancer, the HPV infection rate was 88.3%, and that of high risk HPV infection was 84.6%. Data from East Asian countries display a similar trend, with Korea among the top five affected types (Bae et al., 2008).

According to the Central Cancer Registry (2009), the number of new cervical cancer patients in Korea was 4,443 in 1999 and 3,733 in 2009, and the incidence rate standardized by age decreased from 18.6 persons in 1999 to 12.0 persons in 2009. Supposing that the average life span of Korean women is 84 years, the chance of a Korean woman having cervical cancer at some point in her life will be 1.4%.

Survival data on Korean patients with cervical cancer are limited, so the survival rate is based mainly on the FIGO Annual Report, which contains data from Korea. An analysis of 11,775 patients with cervical cancer found that: the 1-year survival rate was 89.8%; the 2-year survival rate was 80.7%; the 3-year survival rate was 75.5%; the 4-year survival rate was 72.3%; and the 5-year survival rate was 69.3%. The same data found that: the 1-year progression-free survival rate was 92.9%; the 2-year progression-free survival rate was 85.4%; the 3-year progression-free survival rate was 81.4%; the 4-year progression-free survival rate was 79.3%; and the 5-year progression-free survival rate was 77.7% (Quinn et al., 2006).

### **3. Clinical efficacy of HPV vaccines**

#### **3.1. Methods**

We conducted a systematic literature review of the latest evidence on the clinical efficacy and safety of all types of HPV vaccines. We do not confine

age, race, region, HPV infection and sexual experience. HPV types 16 and 18 related CIN2+, CIN3+ and persistent infection rate for the duration of 6/12months were reviewed as primary outcome.

We used research domestic database such as KoreaMed, KISS, KMBASE, NDSL and overseas database such as Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, CENTRAL (Cochrane Library). We conducted a quality assessment of the selected literatures by first and second selection/exclusion process, using Cochrane's Risk of Bias (RoB). Meta-analysis was performed categorizing the data by ITT (intent-to-treat), mITT (modified-intent-to-treat), and PP (per protocol) criteria.

### 3.2. Results

Nine clinical studies were selected among 5,661 literatures. It was estimated that the risk of bias in each study was low.

The relative risk (RR) of HPV types 16 and 18 relating CIN 2+ was 0.52 [95% CI 0.37-0.7] in ITT meta-analysis, 0.09 [95% CI 0.04-0.22] in mITT analysis, 0.06 [95% CI 0.03-0.12] in PP analysis. Thus, all three analyses suggested that HPV vaccination significantly decreases the risk of HPV types 16 and 18 relating to CIN 2+ (Figure 1).

The RR in ITT analysis, representing the efficacy for all the vaccinated subjects regardless of their HPV infection, was 0.52, which leads us to conclude that the clinical risk of HPV types 16 and 18 related CIN 2+ is reduced by 48%. The clinical risk of developing HPV types 16 and 18 related CIN 2+ among the only HPV uninfected subjects vaccinated more than once is reduced by 91% based on the mITT analysis and that of developing HPV types 16 and 18 related CIN 2+ among the HPV uninfected subjects vaccinated entirely three times is reduced by 94% based on the PP analysis.

It was found that the persistent infection rate of HPV types 16 and 18 was decreased by 56% (RR = 0.44; 95% CI 0.34-0.57) according to the combined analysis of ITT and mITT analysis, and by 92% (RR = 0.08; 95% CI 0.04-0.15) according to the PP analysis. In the ITT and mITT combined

analysis, the RR for the 12 month-persistent infection rate was 0.45 [95% CI 0.34-0.58] and in the PP analysis, the RR for the 12 month-persistent infection rate was 0.09 [95% CI 0.06-0.13] (Figure 2).

More studies must be reviewed before a conclusion that HPV vaccination provides cross protection against multiple virus types can be reached; because we currently do not have enough data on cross protection, and the data described here is only for the quadrivalent HPV vaccine.

There is no clear evidence based on post-marketing analyses and safety data from clinical trials that HPV vaccines are not safe. Thus, we conclude that HPV vaccines currently appear to be safe. However, it is necessary to track the long-term outcomes of vaccinations and the results of post-marketing analyses.

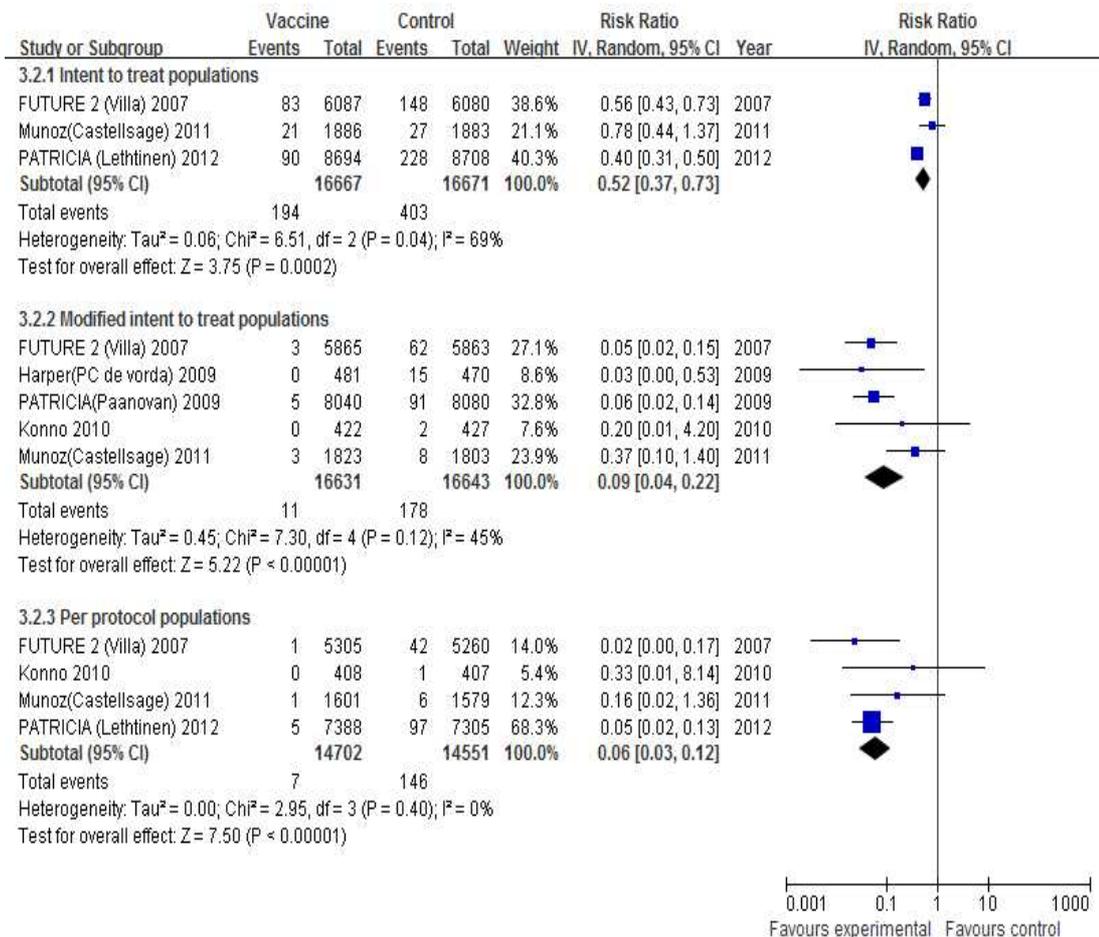


Figure 1. HPV types 16 and 18 related CIN 2+(ITT, mITT, PP 분석)

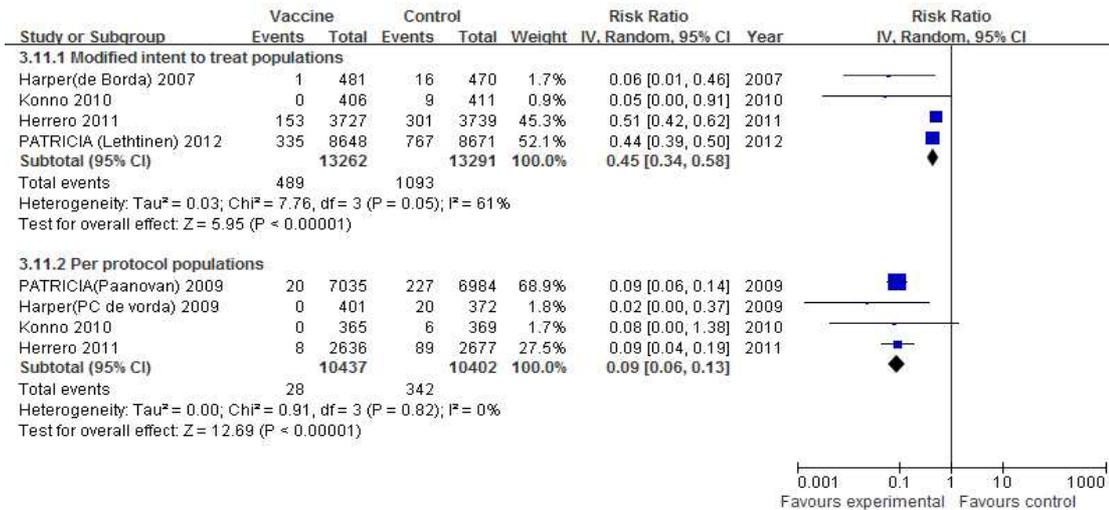


Figure 2. HPV types 16 and 18 related 12 month-persistent infection rate (mITT and PP combined analysis)

#### 4. The number patients of HPV - related diseases and the medical costs

##### 4.1. Methods

NHI claims data provided by Health Insurance Review & Assessment Service (HIRA) was used to estimate the number of patients with HPV - related diseases and the medical costs associated with HPV - related diseases. We included the Patients with primary disease or first sub-ordinate disease related HPV infection, as classified by ICD-IOcode.

We then conducted a more detailed analysis of patients with CIN I, CIN 2/3, or cervical cancer, which we used in our economic model. We defined new patients as those who did not utilized medical services for the previous two years, and we used data from 2007 and 2008 as a wash-out period. After consulting a clinician, we defined the ICD-IO code N870 as being CIN1, the ICD-IO code N871 as being CIN2, and the ICD-IO code N872/D06 as being CIN3. We calculated the number of new patients with CIN separately, because there is no sub-code for N87, and the frequency of uncategorized ICD-IO codes, like N879, was around 50%.

Cervical cancer (C53) was analyzed with more specific health condition separating follow ups after 2 years of post-diagnosis follow-ups or 2 years of suffering a recurrent/persistent condition. For this specific classification, patients suffering a recurrent/persistent condition are defined as patients who had got a surgery, chemotherapy, or radiation therapy at second year following diagnosis. Procedure codes for surgery, chemotherapy, and radiation therapy are also used along with claims code of HIRA with the consultation of clinicians.

## 4.2. Results

### (1) Prevalence rate and medical costs of cervical cancer (C53)

The prevalence rate of cervical cancer was 90.8 per a population of 100,000 with a decreasing trend over recent years. It was most prevalent among women at the age of 40s to 60s, and the count of cervical cancer prevalent patients among women at 60s per 100,000 persons was 194.9. The average treatment cost per patient with cervical cancer was KRW 3,482,030 and it was found that the treatment cost per patient is increasing annually, while the number of the prevalent patients is decreasing annually.

### (2) Incidence rate, recurrence rate, and medical cost of new patients

Depending on whether patients with uncategorized CIN were included, the number of patients for CIN I ranged from 25,946 (incidence rate 104.4 per 100,000 women) to 46,463 in 2009 (incidence rate 187.0 per 100,000 women), and it had a trend to increase from 35,018 (incidence rate 139.9 per 100,000 women) to 69,431 (incidence rate 277.4 per 100,000 women) in 2011.

Depending on the estimation methods, the estimated range of CIN 2/3 incidence rates per 100,000 women was 97.8-175.1 in 2009, decreasing to 88.1-174.8 in 2011.

The number of new patients with cervical cancer decreased from 5,593 (22.5 per 100,000 women) in 2009 to 4,958 (19.8 per 100,000 women)

in 2011. The incidence rate of cervical cancer increased with age, peaking at 70 years of age (Figure 3). The two-year rate of recurrence/persistence among new patients with cervical cancer was 5.44% in the second half of 2008. The rate of recurrence in the third year after diagnosis was 1.8%, and the rate of recurrence/persistence after an initial recurrence was 25.8%.

Excluding the highest and lowest 3% of total patient costs as outlier, we estimated that in 2009 the average treatment cost per new patient with CIN I was KRW 209,979, while the average treatment cost per patient with CIN 2/3 was more than three times higher at KRW 679,291. The average treatment cost per patient in the first year following diagnosis of cervical cancer was KRW 6,570,000 while the average cost per follow-up patient without recurrence was KRW 1,000,000 and that per patient with recurrence was 16 times higher at KRW 16,220,000.

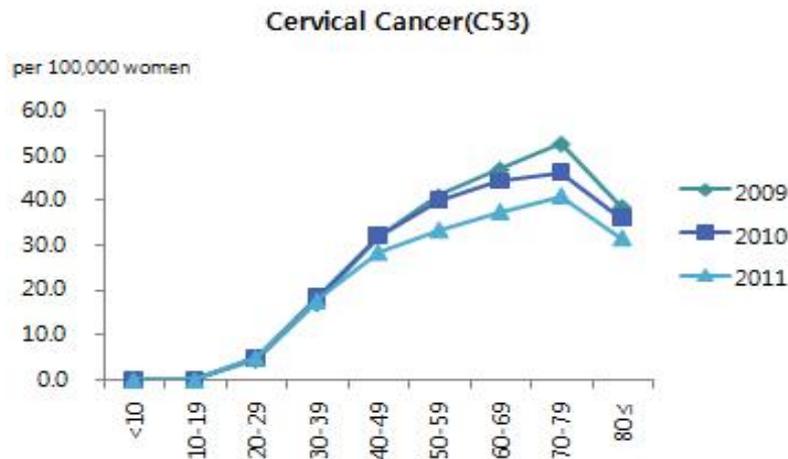


Figure 3. Incidence rate of cervical cancer

## 5. Cost analysis of cervical cancer relevant diseases

### 5.1. Methods

With the approval of the IRB of the NECA and other medical institutions, we performed a retrospective analysis of the 3-year medical costs for new patients diagnosed with cervical cancer or CIN in 2009 in six medical institutions.

## 5.2. Results

We identified 1,705 patients who had medical expenses recorded in 2009. We excluded 17 patients who had no medical expenses recorded during the first year following diagnosis. Among the 1,692 remaining patients, 288 had CIN I, 675 had CIN 2/3, and 729 had cervical cancer; 655 (89.8%) of the patients with cervical cancer had a first-time diagnosis and not a recurrence. The average treatment amount per patient in the first year following CIN I diagnosis was about KRW 560,000 and the average medical costs was about KRW 850,000. The average amount of non-health insurance benefit was KRW 290,000 and the average out-of-pocket payment was about KRW 510,000. The percentage of out-of-pocket payment was 72.5% on average per patient and the percentage of non-health insurance benefit was 37.5% on average per patient. The average treatment amount per patient of a first year CIN 2/3 diagnosed patients was about KRW 820,000 and the average medical costs was about KRW 1,200,000. The average amount of non-health insurance benefit was about KRW 370,000 and the average out-of-pocket payment was about KRW 630,000. The percentage of out-of-pocket payment was 58.5% on average per patient and that of non-health insurance benefit was 35% on average per patient.

The average medical cost per patient following a non-recurrent cervical cancer diagnosis was KRW 18,400,000 in the first year, KRW 1,700,000 in the second year, KRW 1,200,000 in the third year. Thus, the annual medical costs gradually decreased among non-recurrence patients but the proportions of out-of-pocket expenses and non-health-insurance benefits remained largely the same from year to year. The frequencies of hospital stays and outpatient visits and the average length of hospital stays also decreased from year to year.

The average medical cost per patient following a recurrent cervical cancer was KRW 30,000,000 in the first year, KRW 6,560,000 in the second year and KRW 1,650,000 in the third year.

## **6. Survey on cervical cancer patients**

### **6.1. Methods**

With the approval of the IRB of the NECA and other medical institutions, we conducted a survey from Oct. 2012 to Dec. The quality of life and medical expenses of 452 patients with CIN or cervical cancer who were treated by an ob/gyn at one of six medical institutions in Seoul and the surrounding metropolitan areas. We measured the patients' quality of life using the EQ-5D tool. The questionnaires included demographic information, quality of life, unofficial medical costs, time costs, and caregiver costs.

### **6.2. Results**

The utility weight was highest among CIN I patients at a valuation of 0.933, followed by those among patients with CIN 2/3, at a valuation of 0.933, among patients with cervical cancer, at a valuation of 0.874, and among patients with recurrent cervical cancer, at a valuation of 0.784. Thus, the severity of the disease was in inverse proportion to the quality of life.

The unofficial medical costs for the first year were highest among patients with cervical cancer (including recurrent cervical cancer), and tended to decrease as the treatment period became longer. The more severe the cervical cancer was and the shorter the treatment period was (less than one year after diagnosis), the more caregiving days and caregiving hours were required. The average time required to visit a hospital was 1.7 h for patients with CIN I, 4.2 h for patients with CIN 2/3, 4.7 h for patients with first-diagnosis cervical cancer, and 5.6 h for patients with recurrent cervical cancer.

## **7. Economic evaluation of HPV vaccination**

### **7.1. Methods**

#### **(1) Model overview**

Economic evaluation was conducted to compare a national HPV vaccination program that vaccinates 12 year-old girls with cervical cancer screening and the current system that screens for cervical cancer and does not provide HPV vaccination. We analyzed the effect of the vaccination program on the rates of HPV infection and cervical cancer and conducted a cost-utility analysis applying quality adjusted life years (QALYs), which take into account the extension of life span and the quality of life. We took a societal perspective, considering patient time costs, caregiver costs, and transportation costs, in addition to actual medical costs. We used a Markov model with a 1-year cycle and lifetime analysis period. The Markov states were: well, HPV infection, CIN 1, CIN 2/3, cervical cancer (initial cancer), follow-up cervical cancer, recurrent/persistent cancer, follow-up recurrent/persistent cancer, and death. We limited the HPV infections to those caused by HPV types 16 and 18 (Figure 4).

We conducted the analysis with the assumptions that vaccination does not affect the cervical cancer-screening rate and that the effect of the vaccine lasts for a lifetime. We did not consider any herd-immunity effects or cross-protection effects.

We estimated the rate of HPV infection by calibrating the age-specific HPV prevalence, frequency of sexual activity, and HPV infection-regression rate. We used the annual rate of cervical cancer screenings among Korean women as the proportion of CIN treatment and management. We used claims data from the NHI to estimate the transition probabilities from CIN 1 to CIN 2/3 and from CIN 2/3 to cervical cancer. We used the FIGO annual report (Quinn et al., 2006) and a review of previous research to estimate death rate for each health state.

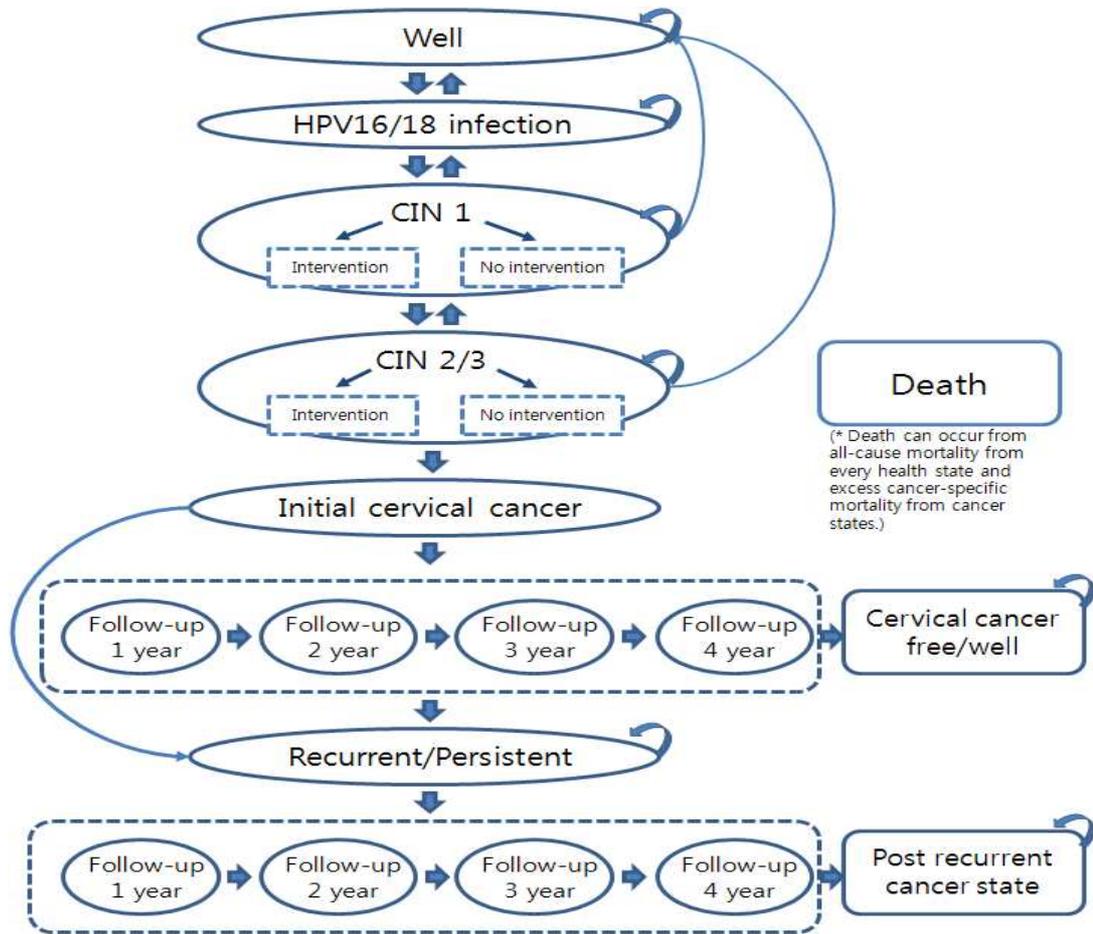


Figure 4. Decision analytic model of economic evaluation: markov model

(2) Costs

We estimated the annual cost of vaccines to be KRW 343,144, using equal proportion of the two vaccines on the Korean market, Gardasil and Cervarix, and assuming that the price would be 70% less than the current market price once a national vaccination program is implemented. We calculated the cost of screening for cervical cancer from the age-specific national cancer-screening rate and the private cancer-screening rate. We computed the annual medical costs per patient diagnosed with CIN or cervical cancer from the NHI claims data, and we estimated the unofficial medical costs based on the results of the patient surveys. We estimated the transportation costs, time costs, and caregiver costs from the NHI claims data, the patient surveys, and the unit costs reported in previous research.

### (3) Effects

We used the persistent infection rates of HPV types 16 and 18 obtained from our meta-analysis of the systematic literature review. We applied the result of the mITT analysis, RR 0.45 [CI 0.34-0.58], to estimate the effect of subjects being vaccinated more than once.

### (4) Sensitivity analysis

Sensitivity analysis was conducted to reflect the uncertainty among the variables for the vaccine cost, vaccination rate, vaccine efficacy, discount rate, medical costs, and death rate among patients with recurrent cervical cancer.

## 7.2. Results

### (1) Total effectiveness

Our model showed that for a cohort of 12-year-old girls (n=300,405), a national HPV vaccination and cervical cancer screening program would result in 2,042 patients developing cervical cancer, whereas the present screening program would result in 3,709 patients developing cervical cancer. Thus, the number of cases of cervical cancer would be reduced by about 45%. From this, we estimated that the cohort would get a total of 1,648 life years gained (LYG) and an additional 1,849 QALYs .

### (2) Total costs

We estimated that a national HPV vaccination program would cost KRW 90.9 billion to implement, assuming the vaccine cost is reduced to 70% of the current price and 86% of eligible women receive vaccinations, and reduce the costs associated with CIN and cervical cancer by KRW 17.4 billion and KRW 13.9 billion, respectively. We estimate that the total cost of a national HPV vaccination program would be KRW 167 billion (with a discount rate of 5%) compared with the current screening program cost of KRW 107.2 billion, thus requiring an additional KRW 59.8 billion.

(3) Incremental cost-utility Ratio

According to cost-utility analysis result, the KRW 59.8 billion implementation of a national HPV vaccination program would generate an additional 1,849 QALY, providing an incremental cost-utility ratio of KRW 32 million per QALY. Considering the threshold of Korean cost-effectiveness, which is KRW 20 million to 30 million (Ahn et al., 2010), we conclude that the vaccination program is not cost-effective

Table 1. The result of economic evaluation

Cost-utility analysis			
	Costs	QALYs	Incremental cost-utility ratio (ICUR)
HPV vaccination program	167,041,109,046	5,689,390	
only screening program	107,230,164,873	5,687,541	
Difference	59,810,944,173	1,849	<b>32,350,288원/QALY</b>
Cost-effectiveness analysis			
	Costs	LYG	Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)
HPV vaccination program	167,041,109,046	5,920,325	
only screening program	107,230,164,873	5,918,677	
Difference	59,810,944,173	1,648	<b>36,290,804원/LYG</b>

(4) Sensitivity analysis

Sensitivity analysis showed that the vaccination rate, medical costs, and death rate among the patients with recurrent cervical cancer did not affect the result significantly, whereas the vaccine cost, the vaccine efficacy, and the discount rate strongly impacted on the cost-effectiveness of the vaccination program. A national HPV vaccination program would be cost-effective if the vaccine price drops by 50% or when individuals are fully vaccinated three times after the program is implemented, thus maximizing the effectiveness of the vaccine. The number of patients with cervical cancer and a discount rate for future costs and benefits had especially strong effects on the results of the economic evaluation.

## **8. Conclusion and Policy suggestions**

Although the HPV vaccination program for 12-year-old girls was not cost-effective under the current conditions in Korea, cost-effectiveness is very sensitive to changes in certain variables. The WHO recommends introducing national HPV vaccination programs when: 1) the prevention of cervical cancer is a priority for public health policy, 2) sustainable financing is available, and 3) the introduction of a national vaccination program is cost-effective. This study will help to prioritize and validate plans to introduce HPV vaccination programs.

## 요약문

### 1. 서론

2009년 WHO에서 권고안을 통해 9-13세의 모든 여성에게 HPV 예방 접종을 권고한 이후 미국, 유럽, 호주 등지에서는 국가 차원에서 HPV예방접종을 도입하거나, 국가 또는 지역자치단체차원의 실정에 따라 재정지원을 하고 있는 추세이다. 한국에서 시판되고 있는 HPV 백신은 가다실(Gardasil, Merck&Co.,Inc)과 서바릭스(Cervarix, GSK)가 있다. 가다실은 2007년 6월, 서바릭스는 2008년 7월부터 식품의약품안전청(KFDA)으로부터 시판허가를 받고 도입되었다. 아직 우리나라에서는 HPV 백신이 국가예방접종으로 시행되고 있지 않으며 국내 관련 학회에서 권고하는 접종대상에서도 차이가 존재하고 있다.

한국에서 수행된 선행연구 모두 비용-편익 분석으로 편익에 비해 비용이 높은 것으로 나타나 현재 백신 비용 수준에서는 경제성이 없는 것으로 결론지었다. 그러나 자료의 부족으로 분석 단계에서 여러 가정을 사용하는 등 연구의 불확실성이 큰 것으로 보고되었다. 본 연구는 HPV 백신의 경제성을 평가함에 있어 보건의료분야에서 더 많이 활용되는 비용-효용 분석을 적용하였다. 이를 위해 건강보험청구자료 분석 및 환자 조사 등을 통해 연구의 완결성을 높이고자 하였다.

본 연구의 목적은 HPV 백신의 경제성 분석을 통해 관련 정책 결정 및 의사 결정에 근거를 제공하는 것이다. 사회적 관점에 따른 HPV 백신의 경제성 분석 결과를 통해 국가 예방접종프로그램 도입 여부에 대한 합리적인 의사결정에 기여할 것으로 예상된다.

### 2. HPV 감염 역학

#### 2.1. 연구방법

성행동 패턴, 백신 접종률, HPV 감염률 및 HPV 유형, CIN(cervical intraepithelial neoplasia)과 침윤성 자궁경부암에서의 HPV 유형 분포, 자궁경부암 전암 상태와 침윤성 자궁경부암의 질환통계, 자궁경부암의 생존율 등에 관련된 내용을 문헌 고찰하였다.

경제성 분석에서 활용하기 위해 역학 자료는 한국인을 대상으로 한 연구를 우선적으로 살펴보았으며, 국내 자료가 없거나 국내 자료와 비교를 위해 국외 문헌도 선택적으로 확인하였다.

## 2.2. 연구결과

한국인의 성행동 패턴에 대한 문헌은 김찬주 등(2007), 신경림 등 (2010), 제6차 (2010년) 청소년건강행태온라인조사 통계 자료가 있다. 지표 정의가 달라 직접적인 비교는 어렵지만, 검토결과 우리나라의 젊은 여성들에서 첫 성관계가 이루어지는 평균연령은 미국, 유럽, 호주 등에 비해 높으면서 성관계 경험률은 낮은 것으로 나타났다. 첫 성관계가 이루어지는 평균연령은 19-리세로 보고되었으며 6대 대도시(서울, 부산, 대구, 인천, 광주, 대전)에 거주하고 있는 12-29세 여성을 대상으로 한 조사에서는 첫 성관계를 경험한 나이가 만 16세 이하인 비율은 5%인 것으로 나타났다.

한국의 HPV 백신 접종률에 대한 공식 통계는 없다. 단, 서울 소재 5개 대학의 여학생 200명을 대상으로 조사한 결과 12%가 접종을 한 것으로 보고한 문헌이 있다(방경숙 등, 2011).

한국의 HPV 감염 유병률은 약 10-15%로 추정되며 특히 젊은 연령에서 높게 나타났다(신해림 등, 2007). 특히, 젊은 여성 중 성경험이 있는 여성에서 HPV감염률이 38.8%로 일반여성 15.2%에 비해 높았다(신해림 등, 2007). 15개국의 성경험이 있는 일반 여성을 대상으로 연령별 HPV 감염률을 보고한 Franceschi 등(2006)에서는 아프리카가 27%로 HPV 감염률이 가장 높았고, 유럽이 2.7-9.4%로 가장 낮았으며, 한국은 14.8%로 중간 정도에 해당하였다. 한국 여성을 대상으로 체계적 문헌고찰(Systematic Review)을 수행한 결과 HPV 유형 중 감염률이 가장 높은 유형은 HPV 16번 유형으로 6%의 감염률을 보였으며 그 다음이 HPV 58번, HPV 18번 유형 순이었다(Bae 등, 2008).

자궁경부암 전암 상태(ASCUS, CIN I) 환자에서의 HPV 감염률은 63.2%였으며, 고위험 HPV 감염 비율은 56.3%였다. CIN 2, 3 또는 CIS 환자에서의 HPV 감염률은 85.6%로 고위험군 HPV 감염비율은 83.7%였다. 자궁경부암 환자에서의 HPV 감염률은 88.3%였고, 고위험군 HPV 감염비율은 84.6%인 것으로 확인되었다. 우리나라가 속한 동아시아 연구결과를 비교했을 때 아시아 전체의 결과와 호발 유형 5위까지는 비슷한 경향을 보였다(Bae 등, 2008).

중앙암등록자료(2009)에서 한국의 자궁경부암 신환자는 1999년에는 4,443명, 2009년에는 3,733명이었으며 연도별 연령표준화 발생률 또한 1999년 18.6명에서 2009년 12.0명으로 감소하였다. 한국 여성이 평균 수명 84세까지 생존한다고 가정했을 때 평생에 한 번 이상 자궁경부암에 걸릴 확률은 1.4%였다.

자궁경부암 생존율은 국내 보고가 적어 우리나라 자료도 포함된 FIGO Annual Report를 활용하였다. 전체 자궁경부암 11,775명을 대상으로 한 전체 생존율 분석에서 자궁경부암 환자의 평균 연령은 51.7세였으며 1년 생존율은 89.8%, 2년 80.7%, 3년 75.5%, 4년

72.3%, 5년 69.3%로 보고하고 있다. 한편 무진행 생존율은 1년 92.9%, 2년 85.4%, 3년 81.4%, 4년 79.3%, 5년 77.7%로 나타났다(Quinn 등, 2006).

### 3. HPV 백신의 임상적 효과성 평가

#### 3.1. 연구방법

체계적 문헌고찰을 통해 HPV 백신의 임상적 효과성 및 안전성에 대한 최신의 근거를 확인하고자 하였다. 환자군은 여성을 대상으로 모든 연령대의 대상자를 포함하였으며 인종, 지역, HPV 감염여부 및 성경험 여부 등에 제한을 두지 않았다. 중재법은 HPV 백신을 모두 포함하였다. 주요 결과로 HPV 16, 18번 관련 CIN2+ 및 6개월/12개월 지속감염률(persistent-infection rate) 등을 확인하였다.

검색 DB는 국내 DB로 KoreaMed, KISS, KMBASE, NDSL를, 국외 DB는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, CENTRAL(Cochrane Library)을 검색 하였다. 1차 선택/배제 과정과 2차 선택/배제 과정을 거쳐 선정된 문헌들에 대하여 Cochrane's Risk of Bias(RoB)를 사용한 비뚤림 위험 평가를 실시하였다. 선택된 ITT(intent-to-treat), mITT(modified-intent-to-treat), PP(per protocol) 기준에 따라 각 문헌에서 보고된 임상시험 결과를 분류하여 메타 분석을 수행하였다.

#### 3.2. 연구결과

문헌 5,661건 중 총 9개의 임상연구를 선정하였다. 각 연구의 비뚤림 위험은 전체적으로 낮은 경향을 보여 결과에 영향을 주지 않을 것으로 판단되었으며, 각 임상연구의 결과 제시 방법에 따라 ITT, mITT, PP분석으로 나누어 분석하였다.

HPV 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+ 발생에 대한 메타분석 결과 ITT분석에서는 RR이 0.52[95% CI 0.37-0.7]로 분석되었다. mITT분석에서는 RR이 0.09[95% CI 0.04-0.22], PP분석에서는 RR이 0.06[95% CI 0.03-0.12]으로 모든 분석에서 백신군에서 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+ 발생을 유의하게 감소시키는 것으로 분석되었다(그림 1). 즉, 감염여부와 관계없이 한 번 이상 예방접종을 받은 모든 사람을 대상으로 본 효과라고 할 수 있는 ITT분석의 RR값은 0.52로 백신의 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+에 관련한 임상적 효과는 48%로 추정할 수 있다. 기존 감염자를 배제하고 한번 이상 예방접종을 받은 사람을 대상으로 분석하는 mITT 분석에서 CIN 2+관련 임상적 효과는 91%이었으며, 감염이 되지 않은 사람들 중 3회 모두 접종한 사람들을 대상으로 한 PP분석에서는 16, 18번 유형 관련 CIN 2+ 관련 임상적 효과는 94%로 볼 수 있다.

HPV 16, 18번의 6개월 지속 감염률은 ITT와 mITT를 통합 분석한 결과 HPV 백신은

6개월 지속감염률을 56%(RR=0.44[95%CI 0.34-0.57]) 낮추는 것으로 나타났고, PP 분석에서는 92%(RR=0.08[CI 0.04-0.15]) 감소시키는 것으로 확인되었다. 12개월 지속 감염률의 경우 ITT와 mITT를 통합 분석한 결과에서는 RR 0.45[CI 0.34-0.58]였으며, PP분석에서는 0.09[CI 0.06-0.13]로 분석되었다(그림 2).

교차 보호 효과(cross protection effect)에 대해서는 포함된 연구수가 적고 4가 백신만 포함되어 결론을 위해서는 좀 더 많은 연구를 검토할 필요가 있을 것으로 생각된다.

현재까지의 백신 관련 임상시험에서의 안전성 결과나 시판 후 분석 등의 결과를 살펴보면, HPV 백신이 안전하지 않다고 볼 근거는 없었다. 따라서 현재까지의 자료로는 안전하다고 판단할 수 있으나, 장기간의 안전성, 시판 후 분석 결과를 관찰할 필요가 있다.

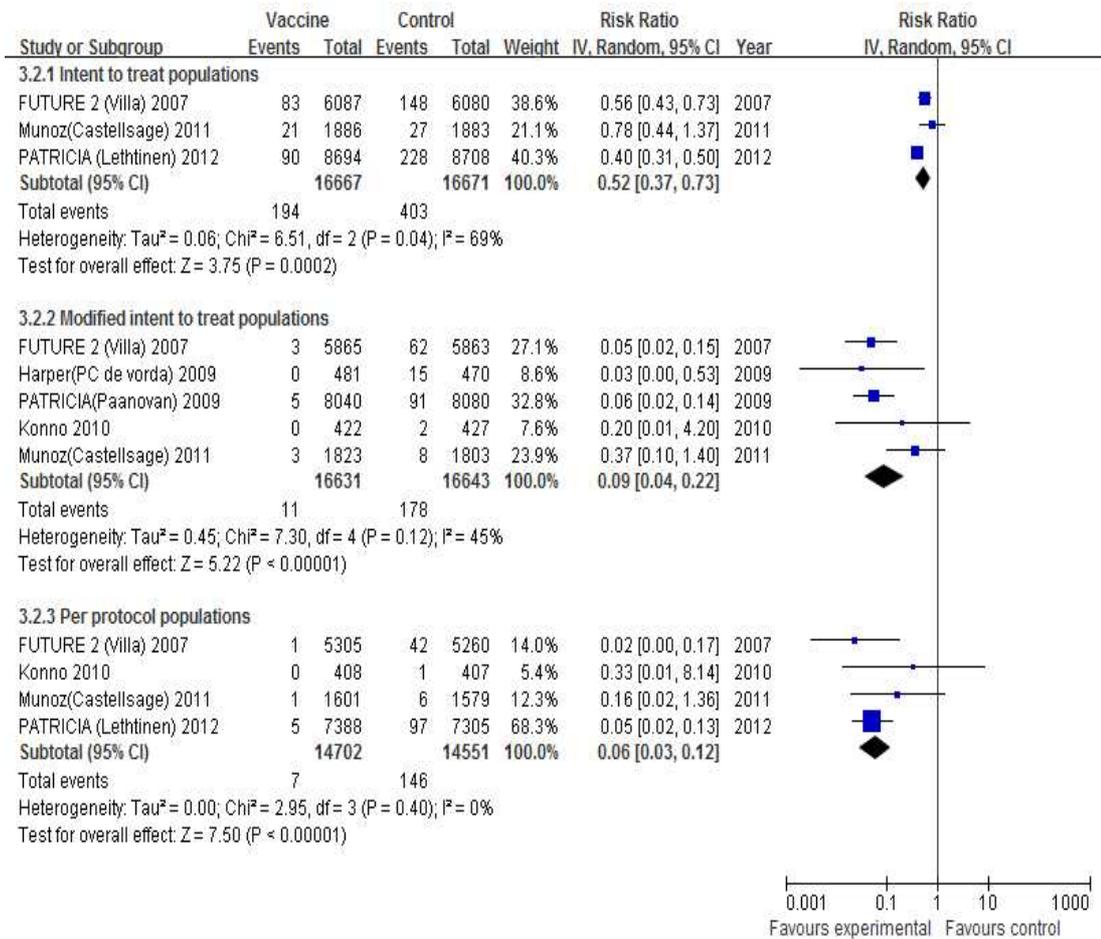


그림 1. HPV 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+(ITT, mITT, PP 분석)

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

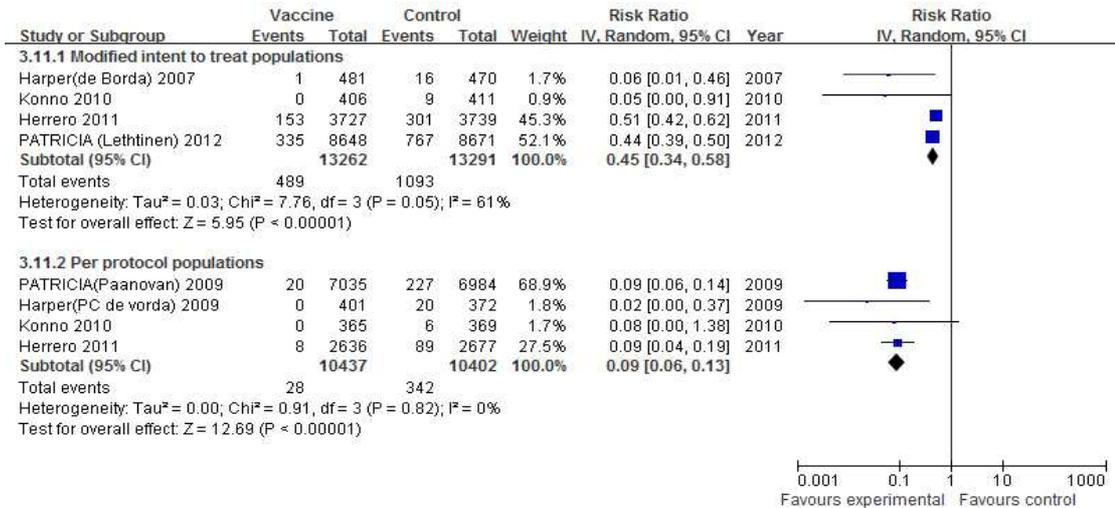


그림 2. HPV 16, 18번 유형의 12개월 지속 감염률(통합 mITT, PP 분석)

### 4. HPV 감염 관련 질환의 환자수 및 의료비용

#### 4.1. 연구방법

HPV 감염 관련 질환의 환자수 및 의료비용 추정을 위해 건강보험심사평가원에서 제공하는 건강보험청구자료를 활용하였다. 2007년 1월 1일-2011년 12월 31일까지 5개년도의 요양개시일을 기준으로 주상병을 포함한 제 5부상병에 HPV 감염 관련 질환의 상병코드가 있는 경우를 자료원으로 활용하였다.

유병환자 파악에 있어 해당 질환 상병코드가 주상병 또는 제1부상병에 기입된 경우로 정의하였으며 암 환자의 경우 명세서 내역 정보(T200)의 특정기호 구분코드 중 암 관련 코드(VO27, VI93, VI94)가 함께 코딩된 환자로 제한하였다.

경제성 분석 모형에서 고려한 자궁경부암 질환인 CIN 1, CIN 2/3, 자궁경부암에 대해서는 더 자세한 분석을 수행하였다. 신환자는 과거 2년간 해당질환으로 의료이용이 없었던 환자로 정의하였으며 이를 위해 2007-2008년 자료를 과거력 제외기간으로 활용하였다. 임상과의 자문을 받아 상병코드 N870은 CIN 1, N871은 CIN 2, N872 및 D06은 CIN 3로 정의하였다. 그러나 N87의 하부코드가 없거나 N879와 같은 미분류된 상병코드가 50% 수준이어서 이를 추가로 고려한 CIN 신환자수도 함께 산출하였다.

자궁경부암(C53)은 건강상태를 좀 더 세분화하여 진단 후 2년째부터 추적 관리를 하거나 재발 또는 지속(recurrent/persistent) 상태에 있는 경우를 구분하여 분석하였다. 이를 위하여 임상 전문가의 자문을 받아 2년차, 3년차에 수술치료, 항암치료, 방사선치료를 받은 환자를 재발/지속환자로 정의하였다. 수술치료, 항암치료, 방사선치료의 처치 코드에 대해서도 임상과의 도움을 받아 건강보험심사평가원의 청구코드와 연계하여 활용하였다.

4.2. 연구결과

(1) 자궁경부암(C53)의 유병률과 의료비용

2011년 인구 10만명당 자궁경부암 유병률은 90.8명으로 최근 들어 감소추세를 보이고 있다. 연령별로는 40-60대 여성에서 주로 발생하는 것으로 나타났으며, 60대 여성 10만명당 자궁경부암 유병률은 194.9명이었다. 자궁경부암(C53) 환자의 1인당 평균 요양급여비는 3,482,030원으로 연도별로 유병 환자수는 감소하는데 비해 1인당 요양급여비는 꾸준히 증가하는 것으로 나타났다.

(2) 자궁경부암(C53) 신환자의 발생률, 재발비율, 의료비용

CIN I 발생 환자수는 미분류 CIN 환자 고려 여부에 따라 2009년 25,946명(10만명당 발생률 104.4명)에서 46,463명(10만명당 발생률 187.0명) 수준이었으며 2011년 35,018명(10만명당 발생률 139.9명)에서 69,431명(10만명당 발생률 277.4명)으로 계속 증가하는 경향을 보이고 있었다. CIN 2/3 환자의 경우 10만명당 발생률이 추정방법에 따라 2009년 97.8명-175.1명 수준이었으며 2011년은 88.1명-174.8명으로 감소하였다.

자궁경부암의 신환자수는 2009년 5,593명(10만명당 발생률은 22.5명)에서 2011년 4,958명(10만명당 발생률 19.8)로 감소하는 경향을 보였다. 연령별로 증가하다 70세에서 정점을 이루는 것으로 확인되었다(그림 3).

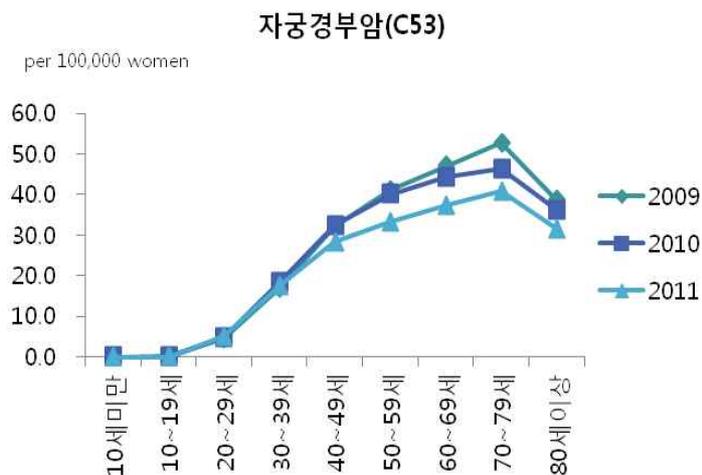


그림 3. 자궁경부암 연령별 신환자 분포

자궁경부암 신환자의 재발비율을 분석한 결과 2008년 하반기 신환자 중 2년째에 재발/지속 환자는 5.44%로 나타났다. 발병 3년차에 추적관리를 하다 재발한 사람은 1.8%,

재발 후 다시 재발/지속상태인 환자는 25.8%였다. 2009년 기준으로 했을 때 2년차 재발/지속환자 비중은 6.42%였다.

1인당 평균 의료비용을 추정하기 위해 이상치  $\pm 3\%$ 를 제외하고 1인당 평균 요양급여비를 분석한 결과 2009년도 CIN I 신환자의 1인당 평균 요양급여비는 209,979원으로 CIN 2/3 환자의 1인당 평균 요양급여비는 679,291원으로 CIN I 환자에 비해 3배 이상이었다. 2009년 자궁경부암 신환자의 1년차 1인당 평균 요양급여비는 657만원이었고 재발이 없이 추적관리 환자의 1인당 평균 요양급여비는 100만원, 재발한 환자는 1,622만원으로 재발 환자에서 비용이 16배 더 높았다.

## 5. 자궁경부암 관련 질환 비용조사

### 5.1. 연구방법

자궁경부암의 비용을 파악하기 위해 한국보건 의료연구원 및 각 의료기관의 연구윤리심 의위원회(IRB)의 승인을 받아 서울 및 경기도 수도권 내 6개의 의료기관에서 자궁경부암 환자의 비용자료를 수집하였다. 비용자료는 참여 의료기관에서 제출한 2009년 CIN 또는 자궁경부암을 진단받은 신환자의 3년간 진료비계산서 자료를 이용하여 후향적으로 조사하였다.

### 5.2. 연구결과

6개 의료기관에서 2009년 발생한 자궁경부암 관련 비용자료를 수집한 대상자는 총 1,705명이었다. 이 중 질병이 발생한 첫 해 의료이용이 없었던 환자 17명을 제외하고 1,692명을 최종 분석하였다. CIN I 환자는 288명이었고, CIN 2/3환자는 675명이었다. 자궁경부암 환자는 729명이었고 이중 자궁경부암이 재발하지 않은 환자는 655명 (89.8%)이었다.

CIN I 환자의 진단 1년차 1인당 평균 요양급여비는 약 56만원이었고 총 의료비는 약 85만원이었다. 비급여 본인부담금은 약 29만원이었으며 법정 본인부담금을 합한 본인부담금 총액은 약 51만원이었다. 총 의료비 중 본인부담금의 비중은 1인당 평균 72.5%였고, 비급여 비중은 1인당 평균 37.5%였다. CIN 2/3 환자의 진단 1년차 1인당 평균 요양급여비는 약 82만원이었고 총 의료비는 약 120만원이었다. 비급여 본인부담금은 약 37만원으로 본인부담금 총액은 약 63만원이었다. 총 의료비 중 본인부담금의 비중은 1인당 평균 58.5%였고, 비급여 비중은 1인당 평균 35%였다.

자궁경부암 환자 중 재발하지 않은 환자의 1년차 1인당 평균 총 의료비는 1,840만원, 2년차 총 의료비는 170만원, 3년차 총 의료비는 120만원이었다. 재발하지 않은 환자에서는

연도별로 의료비용이 점차 감소하였으며 총 의료비 중 본인부담금 비중과 비급여 비중은 연도별로 큰 차이가 없었다. 자궁경부암이 재발한 환자의 입원횟수와 입원일수, 외래횟수는 연도별로 감소하였다.

재발한 환자의 재발 1년차 1인당 평균 총 의료비는 3,000만원, 재발 2년차 총 의료비는 656만원, 재발 3년차 총 의료비는 165만원이었다. 재발한 환자의 연도별 의료비용은 재발 1년차가 가장 높았으며 총 의료비 기준으로 1년차 대비 2년차 비용은 78.6% 감소하였고, 2년차 대비 3년차 비용은 74.8% 감소하였다.

## 6. 자궁경부암 관련 질환 대상 환자 설문조사

### 6.1. 연구방법

자궁경부암 환자를 대상으로 삶의 질 등을 측정하고 질환과 비용 산출을 위한 관련 자료를 얻고자 한국보건 의료연구원 연구윤리심의위원회(IRB) 승인 및 각 의료기관의 IRB의 승인을 받아 서울 및 경기도 수도권 내 6개의 의료기관에서 설문조사를 수행하였다. 조사대상자는 CIN 또는 자궁경부암으로 각 의료기관 산부인과를 한 환자를 대상으로 하였다.

설문조사는 2012년 10월-12월까지 진행되었으며 총 설문조사 참여자는 452명이었다. 환자의 삶의 질은 EQ-5D 도구를 활용하여 측정하였고, 주요 조사내용은 환자 기본정보, 삶의 질, 비공식적 의료비용, 시간비용 및 간병비용 등으로 구성되었다.

### 6.2. 연구결과

환자 설문조사 결과 삶의 질 가중치는 CIN 1 환자 0.937, CIN 2/3 환자 0.933, 자궁경부암 환자 0.874, 자궁경부암 재발환자 0.784로 중증일수록 삶의 질이 낮았다.

자궁경부암 환자(자궁경부암 재발환자 포함)의 경우 초기 1년 동안의 비공식적 의료비용이 가장 높았으며, 치료기간이 길어질수록 비공식적 의료비용은 감소하는 것으로 나타났다. 자궁경부암 환자의 질병의 상태가 중할수록, 치료기간이 짧을수록(진단일로부터 1년 이내) 입내원일수, 간병일수, 간병시간이 길었다. 의료기관 방문시 보호자 및 유급 간병인 동행여부를 통해 간병률을 추정한 결과 입원/외래 모두 CIN 환자에 비해 자궁경부암 환자(재발포함)의 간병률이 월등히 높았으며, 발병 후 1년 미만 환자의 간병률이 가장 높았다.

자궁경부암 환자가 진료를 위해 외래 방문시 소요되는 평균시간은 CIN 1 환자 1.7시간, CIN 2/3 환자 4.2시간, 자궁경부암 환자 4.7시간, 자궁경부암 재발환자 5.6시간으로 확인되었다.

## 7. HPV 백신의 경제성 분석

### 7.1. 연구방법

#### (1) 모형의 개요

국가 예방접종프로그램으로 12세 여아에게 HPV 백신 접종을 하는 대안과 현재의 자궁경부암 검진만 하는 대안에 대한 경제성 분석을 수행하였다. HPV 백신 접종으로 HPV 감염의 감소가 CIN과 자궁경부암 발생 감소에 미치는 영향을 확인하였으며 최종적으로 수명 연장과 삶의 질을 고려한 질보정수명연수(QALYs)를 적용하여 비용-효용 분석을 수행하였다. 사회적 관점에서 의료비용 뿐 아니라 시간비용, 간병비용, 교통비용 등을 모두 포함하였다. 분석주기를 1년으로 하고 분석기간을 평생으로 한 마콕 모형을 적용하였다. 모형에서 고려한 건강상태는 건강(well), HPV 감염, CIN 1, CIN 2/3, 자궁경부암(initial cancer), 자궁경부암 추적 관리, 재발암 또는 지속암(recurrent/persistent cancer), 재발암/지속암 추적 관리, 사망으로 구분된다. 이때 HPV 감염은 HPV 16, 18번 유형 특이적으로 적용하였다(그림 4).

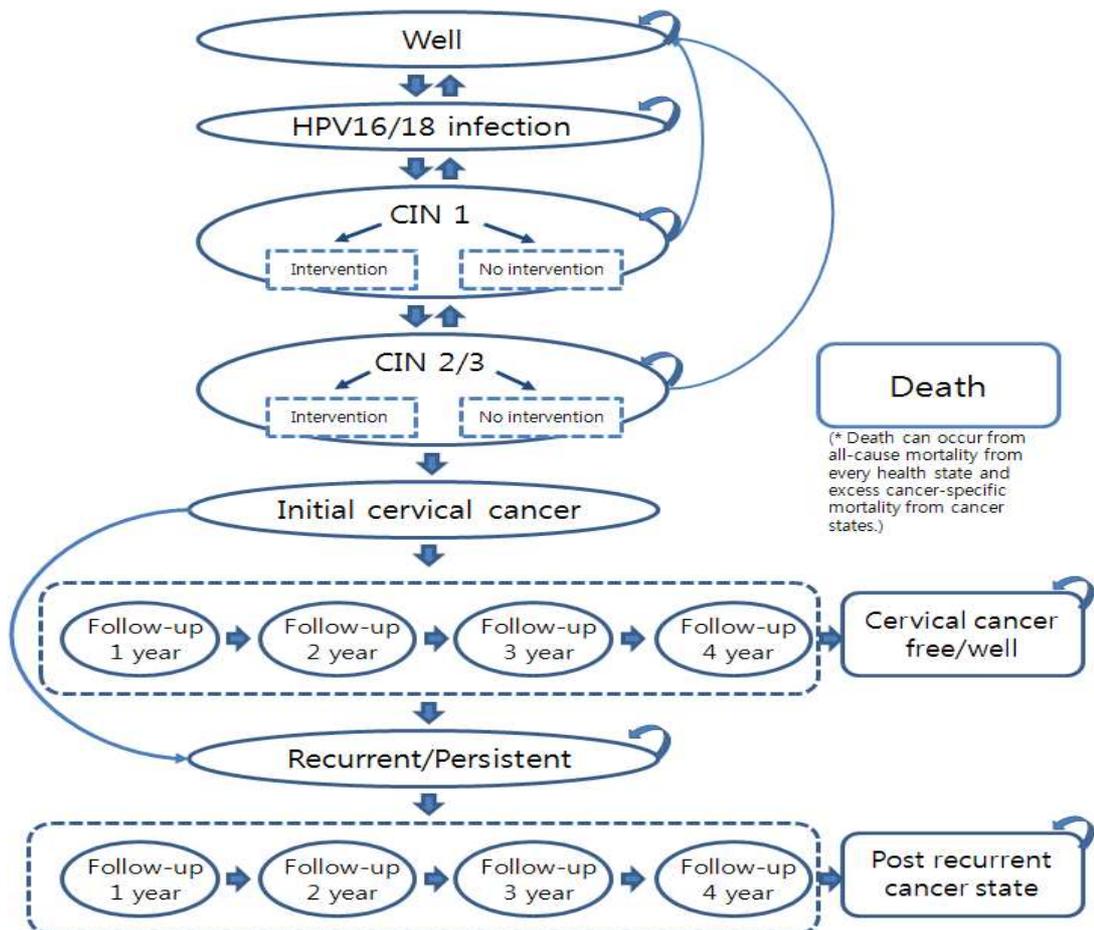


그림 4. 경제성 분석 모형: 마콕 모형

예방접종이 자궁경부암 검진율에 영향을 주지 않으며 백신의 보호효과는 평생 유지되는 것으로 가정하여 분석을 수행하였다. 또한 집단면역 효과, 교차보호효과 등을 고려하지 않았다.

### (2) 주요 전이확률

HPV 감염 발생확률은 연령별 HPV 유병률, 성경험률, 감수성 및 HPV 감염 소실률 등을 고려하여 시뮬레이션(calibration)을 거쳐 추정하였다. CIN 치료 및 관리 비중은 우리나라 여성들의 연 평균 자궁경부암 검진비율을 적용하였으며 CIN I에서 CIN 2/3, CIN 2/3에서 자궁경부암으로의 전이확률은 건강보험청구자료 분석 결과를 활용하였다. 자궁경부암 각 상태별 사망확률과 전이확률을 확인하기 위해 FIGO annual report(Quin 등, 2006), 건강보험청구자료 분석, 선행 연구 등을 활용하였다.

### (3) 비용

백신 비용의 경우 국내에서 시판되고 있는 HPV 백신인 가다실과 서바릭스의 비중을 고려하여 기본 분석에서는 두 가지 백신 비중을 각각 50%로 하고, 국가 예방접종 프로그램으로 도입될 경우 시장 가격보다 70% 할인되는 것으로 가정하여 343,144원을 적용하였다. 검진비용은 국가 암 검진과 민간검진의 비율 및 연령에 따른 검진율을 적용하여 산출하였다. CIN 및 자궁경부암으로 진단을 받은 환자의 연간 의료비용은 건강보험청구자료 분석 결과를 활용하였고 비공식적 의료비용은 환자 설문조사 결과를 적용하였다. 건강보험청구자료 분석과 환자 설문조사 결과를 이용하여 의료이용량을 파악하고 선행연구에서 보고한 단위비용을 적용하여 교통비용, 시간비용, 간병비용을 산출하였다.

### (4) 효과

체계적 문헌고찰을 통해 메타분석한 HPV 16, 18번 유형의 12개월 지속감염률을 활용하였다. 본 연구에서는 1회 이상 접종한 사람의 비율을 이용하여 효과를 적용하기 위하여 mITT 분석 결과인 RR 0.45[CI 0.34-0.58]를 적용하였다.

### (5) 민감도 분석

변수의 불확실성 및 변동 가능성이 있는 부분을 반영하기 하기 위하여 민감도 분석을 수행하였다. 백신의 가격 및 인하율, 예방접종 비율, 백신의 효과에 대해 민감도 분석을 수행하였고 그 외에도 결과에 영향을 줄 수 있는 의료비용, 자궁경부암 재발 환자에서의 사망률 변화에 따른 결과를 확인하였다.

## 7.2. 연구결과

### (1) 총 효과

2012년 기준으로 12세 여아 코호트 300,405명에게 HPV 예방접종 프로그램 도입시 HPV 백신 접종 프로그램군의 자궁경부암 예상 발생환자 수는 2,042명이었고 현재 검진 프로그램군은 3,709명으로 나타나 HPV 백신 접종으로 자궁경부암 발생 환자를 1,667명으로 줄일 수 있는 것으로 확인되었다. 이때 추가로 얻게 되는 전체 코호트의 기대수명은 1,648LYG, 질보정수명은 1,849QALYs로 산출되었다.

### (2) 총 비용

국가예방접종 도입 후 백신비용 인하율을 70%로 하고 HPV 백신 접종률을 86%로 가정했을 때 백신 접종 비용으로 약 909억원이 소요되는 것으로 나타났다. 예방접종 프로그램 도입 이후 CIN 발생 감소로 절감되는 비용은 약 174억원, 자궁경부암 발생 감소로 절감되는 의료비용은 약 139억원인 것으로 나타났다. 암 발생 감소 및 생존률 증가에 따라 검진비용은 약 2억 5천만원이 더 소요되는 것으로 추정되었다. 이를 종합하면 HPV 예방접종 프로그램 도입시 소요되는 총 비용은 1,670억원(할인을 5%적용)으로 도입 전 비용인 1,072억원에 비해 약 598억원이 추가로 소요되는 것으로 나타났다.

### (3) 점증적 비용-효용비

비용-효용 분석 결과 HPV 예방접종 프로그램 도입시 1,849QALYs를 추가로 얻는 것에 대해 비용은 598억원이 더 소요되어 점증적 비용-효용비는 3,200만원/QALY로 산출되었다. 한국의 비용-효과성 기준을 2,000-3,000만원으로 볼 때(안정훈 등, 2010) 이는 비용-효과적이지 않은 대안으로 판단된다.

표 1. 경제성 분석 결과

비용-효용 분석			
	비용	효용(QALYs)	점증적 비용-효용비(ICUR)
국가예방접종	167,041,109,046	5,689,390	
검진프로그램	107,230,164,873	5,687,541	
두 군의 차이	59,810,944,173	1,849	<b>32,350,288원/QALY</b>
비용-효과 분석			
	비용	효과(LYG)	점증적 비용-효과비(ICER)
국가예방접종	167,041,109,046	5,920,325	
검진프로그램	107,230,164,873	5,918,677	
두 군의 차이	59,810,944,173	1,648	<b>36,290,804원/LYG</b>

(4) 민감도 분석

민감도 분석 결과 접종률, 의료비용 자료원에 따른 의료비용 변화, 자궁경부암 재발환자에서의 사망률은 결과에 크게 영향을 주지 않았으나 백신 비용 및 백신효과, 할인율 등은 비용-효과성 여부에 변화를 가져오는 것으로 확인되었다. HPV 국가예방접종 도입 후 현재의 백신비용 수준에서 50%까지 낮추거나 3회 모두 접종하여 접종효과를 극대화할 경우 HPV 예방접종이 비용-효과적이 되는 것으로 나타났다. 특히 HPV 16, 18번 감염 기여율이나 HPV 감염 후 CIN I로 전이확률과 같은 CIN 및 자궁경부암 환자 수와 직접적으로 관련이 있는 요인들이 경제성 분석 결과에 민감하게 영향을 주었다. 또한 미래에 발생하는 비용과 편익에 대한 할인율도 분석 결과에 큰 영향을 주는 것으로 분석되었다. 이와 같이 경제성 분석을 수행함에 있어 여러 불확실성이 존재하고 있어 연구 결과 해석에 주의가 필요할 것이다.

또한 자궁경부암 신환자수가 증가하여 4,000명(임계값이 3,000만원일 때)~5,200명(임계값이 2,000만원일 때) 이상이 되거나 백신 1회 접종 비용이 9-11만원 수준이 되면 HPV 백신 프로그램이 비용-효과적이 되는 것으로 나타났다.

**8. 결론 및 정책제안**

경제성 분석 결과 HPV 예방접종 프로그램 도입시 1,849QALYs를 추가로 얻는 것에 대해 비용은 598억원이 더 소요되어 점증적 비용-효용비는 3,200만원/QALY로 산출되었다. 한국의 비용-효과성 판단 기준을 2,000-3,000만원으로 볼 때(안정훈 등, 2010) 이는 비용-효과적이지 않다고 볼 수 있다. 즉, 현재 한국의 상황에서 만 12세 여아에게 HPV 백신 예방접종 프로그램을 도입하는 것이 비용-효과적이지 않았다. 그러나 변수들의 변화에 따라 비용-효과성 여부가 민감하게 바뀌고 있으며 자궁경부암 관련 역학적 상황이 변하거나 백신비용이 더 인하될 경우 HPV 예방접종 프로그램이 비용-효과적으로 전환될 가능성이 있어 이에 대한 고려가 필요할 것으로 판단된다.

WHO에서는 1) 자궁경부암 예방이 공공 보건 정책의 우선순위일 때, 2) 제도적으로 가능하고, 재원의 안정적 확보가 가능할 때, 3) 국가필수예방접종 도입이 비용-효과적일 때 HPV 예방접종 프로그램을 국가필수예방접종으로 도입하는 것을 고려할 수 있다고 밝히고 있다. 본 연구 결과를 바탕으로 제도 도입에 대한 우선순위 및 타당성을 검토하는 장이 마련되기를 기대한다.

# I. 서론

---

## I.1. 연구 배경

### I.1.1. 자궁경부암 질병부담

2011년에 발표된 중앙암등록본부 통계자료에 의하면 2009년 우리나라 여성에서 발생한 자궁경부암 발생분율은 4.0%로 보고되었다. 인구 10만 명당 조발생률은 15.1명으로 여성 전체암 중 7위에 해당하였고, 2009년 기준 연령표준화발생률은 10만명당 12.0명으로 1999년 18.6명에 비해 감소하는 경향을 보이고 있다. 통계청 사망원인통계 자료에 따르면 2010년 암으로 사망한 여성 총 26,837명 중 자궁경부암으로 사망한 경우는 956명으로 전체 암사망자의 3.6%에 해당하였으며, 조사망률은 인구 10만 명당 3.8명인 것으로 나타났다. 2005-2009년 자궁경부암의 5년 상대생존율은 80.3%로 나타났으며, 이는 1993-1995년 대비 2.8%p 증가한 수치이다.

신해림 등(2007)은 국립암센터에서 수행한 연구결과(국립암센터, 2006)를 토대로 2005년 기준 자궁경부암의 사회적비용을 2,800억원으로 추정하였다. 연구 결과에 따르면 직접 의료비는 716억원, 비의료비는 391억원, 이환비용은 999억원, 조기사망에 따른 비용은 727억원으로 보고하였다.

### I.1.2. HPV 백신 정책

#### I.1.2.1. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 권고사항

WHO에서는 인유두종바이러스(Human papilloma virus, 이하 HPV) 백신과 관련하여 position paper(2009) 및 background paper(WHO, 2008) 등을 발표하였다. 보고서에서는 다음(표 1-1)의 요인들이 HPV 예방접종의 효과와 비용-효과성에 영향을 준다고 제시하였다.

WHO에서는 HPV 백신은 1) 자궁경부암 예방이 공공 보건 정책의 우선순위일 때, 2) 제도적으로 가능하고, 재원의 안정적 확보가 가능할 때, 3) 국가필수예방접종 도입이 비용-효과적일 때 국가필수예방접종으로 도입을 고려할 수 있다고 밝혔다.

또한 WHO에서는 HPV 백신은 HPV 유형의 감염에 노출되지 않았던 여성에게 가장 효과적이므로 HPV 예방접종 프로그램은 9/10세-13세 여아에게 우선적으로 급여해야 한다고 권고하고 있다. 가능하다면 HPV 감염 예방을 위한 교육 프로그램이나 자궁경부암 검진프

로그를 *coordinated strategy*의 일부로 함께 시행해야 한다고 기술하고 있다. 아울러 HPV 예방접종이 자궁경부암 검진 프로그램을 대체해서는 안 된다고 권고하고 있다.

표 1-1. HPV 백신 예방접종의 영향을 주는 요인

---

**[임상적 효과에 영향을 주는 요인]**

- 해당 집단에서의 백신의 효과
- 자궁경부암 및 HPV 감염과 관련된 다른 질환의 발생률
- 이들 중 HPV 백신 유형과 관련된 질환의 비중
- 예방접종 시기에 HPV 백신 유형에 감염되지 않은(*naive*) 대상 집단의 비중
- 예방접종 급여 범위
- 예방접종의 *protection* 기간
- 예방접종 이후 HPV 백신 유형과 무관한 유형의 대체 또는 잠재적인 *cross-protection*
- 예방접종이 자궁경부암 검진율에 미치는 영향

**[비용-효과성에 영향을 주는 요인]**

- 예방접종이 자궁경부암 검진율에 미치는 영향
  - HPV 유형의 자연 경과
  - 임상적 효능
  - 효과(*population effectiveness*)
  - 대상 집단의 연령
  - 예방접종의 *protection* 기간
  - 급여 수준
  - 집단면역에 대한 가정
  - 다른 자궁경부암 예방 프로그램의 비용
- 

### 1.1.2.2. 세계 각국의 HPV 백신 접종 국가 정책

2009년 WHO에서 권고안을 통해 9-13세의 모든 여성에게 HPV 예방접종을 권고한 이후 미국, 유럽, 호주 등지에서는 국가 차원에서 백신 접종을 적극 도입하고, 국가 또는 지역자치단체차원에서 각국의 실정에 맞는 예방접종 프로그램을 지원하고 있는 추세이다 (IVI, 2009; 최은화 등, 2010 재인용; Koulova, 2008; 신해림 등, 2007).

미국암협회(American Cancer Society, ACS)에서는 2007년 3월 자궁경부암 및 전암병변 예방을 위한 HPV 백신 접종을 권고하기 시작하였으며, 11-12세 여아에게 기본 예방접종을 실시하고 13-18세 여아에게 따라잡기(*catch-up*) 예방접종을 실시하도록 명시하고 있다. 비용의 경우 저소득층 가정의 아동 백신 프로그램 또는 지역/주를 통해 지원받거나 민간의료보험을 통해 부담하고 있다.

영국은 2008년 9월부터 HPV 백신을 국가필수예방접종(National Immunization Program, NIP)으로 도입하였다. 12-13세 여아를 대상으로 하며, 접종비용은 국가의료제도(National Health Service, NHS)에서 일차적으로 부담하고 있다.

호주에서는 국가필수예방접종으로써 2007년 4월부터 12-13세 여아에게 HPV 백신 예방접종을 실시하고 있으며, 따라잡기(catch-up) 예방접종 대상자의 경우 13-18세는 2008년 까지, 18-26세의 경우 2009년 6월까지 일시적으로 무료 예방접종을 실시하였다.

### 1.1.2.3. 우리나라 현황

국내에서 시판되고 있는 HPV 백신은 가다실(Gardasil, Merck&Co.,Inc)과 서바릭스(Cervarix, GSK)가 있다. 가다실은 2007년 6월, 서바릭스는 2008년 7월부터 KFDA로부터 시판허가를 받고 도입되었다. 아직 우리나라에서는 HPV 백신이 국가예방접종으로 시행되고 있지 않으며 국내 관련 학회에서의 접종대상에서도 차이가 존재하고 있다.

표 1-2. 우리나라 학회별 HPV 백신 접종 권고현황

	대한감염학회	대한소아과학회	대한부인종양·콜포스코피학회
접종대상	9세 이상 26세 미만의 성경험을 하기 전 여성에게 우선 접종	4가 HPV 백신의 최적 접종 연령은 11-12세이나, 9세부터 접종을 시작할 수 있고, 13-18세의 여성도 따라잡기 접종을 할 수 있다고 권고	4가 HPV 백신 접종 연령을 9-26세의 여성과 9-15세의 남아(생식기 사마귀 예방 목적)로 제시 최적 접종연령은 한국 여성의 첫 성경험 연령을 고려하여 15-17세로, 따라잡기 접종이 가능한 연령을 18-26세로 권고

표 1-3. 세계 각국의 HPV 백신 접종 정책

Country	Female Primary cohort	Catch-up cohort	Recommended	Male Primary cohort	Funding Public-/Private-sector
	Age(yr)				
Algeria	12-13		9-11, 14-26	9-15	No
Argentina	11-15	17-26	9-10, 16		Private
Australia	12-13	14-26			Public
Austria	9-15	16-26		9-15	No
Belgium	10-13	14-15			Public & Private
Bermuda	11-12		16-26		Private
Canada	9-26		9-10, 13-26		Public for 12-14
Cyprus	9-15	16-26		9-15	No
Czech Rep.	9-18				Private
Denmark	12	13-15			Public
France	14	15-23			Public & Private
Germany	12-17	18-26			Private
Greece	12-15		16-26		Public for 12-15
Greenland	11-15			11-15	No
Hong Kong			9-26		No
Israel	9-26				Public
Italy	12	15, 18, 25			No
Lichtenstein	9-26				Public
Luxemburg	11-12	13-18			No
New Zealand			9-26	9-15	No
Norway	11-12	13-16			No
Poland			9-26		No
Slovakia	12				Public
Spain	11-14				Public
Sweden	13-17				Private
Switzerland	11-14	15-19	20-26		No
The Netherlands	9-26			9-15	Private
UK	12-13	14-18			Public
USA	11-12	9-10, 13-18	19-26		Public & Private

\* 자료원: 최은화 등, 국가필수예방접종 도입의 우선순위 설정. 2010

## 1.2. 연구 필요성

### 1.2.1. 국외 HPV 백신의 경제성 분석

HPV 예방접종에 대한 경제성 분석 연구가 국외에서 다수 수행된 바 있으며 이들 결과들을 바탕으로 관련 정책 결정이 이루어지기도 하였다. Techakehakij & Feldman(2008)은 2007년 8월 이전까지 출판된 8개의 경제성 분석 연구를 검토한 결과 이 중 이상치 연구 두 개 연구를 제외하고 6개의 논문에서 ICER가 IQALY 당 \$16,600에서 \$27,231로 나타났다고 보고하였다. GDP를 기준으로 비용-효과성을 확인한 결과 1인당 GDP가 높은 국가에서 비용-효과적으로 나오는 경향이 있었다.

Jeurissen & Makar(2009)은 HPV 백신의 경제성 분석을 수행한 11개의 문헌에 대하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 면역원성이 높거나, 임상적 효과가 높을 경우, 백신 비용이 낮을 경우, 집단면역이 형성될 경우, 그리고 첫 성경험 전에 HPV 백신을 접종할 경우 비용-효과적인 것으로 나타났으며, 자궁경부암의 발생률을 절반가량 낮출 수 있는 것으로 보고하였다.

Marra 등(2009)은 수학적 모델을 사용한 2개의 연구와 비용-효과를 분석한 13개의 연구를 고찰한 결과, 각 연구마다 다른 모델 구조와 기준을 사용하였지만, 모든 연구 결과에서 HPV 백신 접종을 통해 HPV 감염과 전암병변, 자궁경부암의 발생을 낮출 수 있는 것으로 보고하였다. 또한 현재 사용되고 있는 선별검사인 Pap smear 검사만 하는 경우에 비해 비용-효과적이며, 남성을 포함하지 않고 여성만을 대상으로 할 경우 비용-효과적인 것으로 나타났다.

Armsrong(2010)은 2010년 2월까지 미국에서 수행된 HPV 백신의 비용-효과 분석 연구 11개를 검토했다. 대부분의 연구에서 12세 여아에 대하여 예방접종을 하는 것으로 가정하였으며 24-26세까지를 따라잡기(catch up) 시기로 보고 분석하였다. 민감도 분석 결과를 포함한 결과의 범위가 1 QALY당 \$997에서 \$12,749,000로 매우 컸고, 모델에서의 가정에 따라 결과의 차이가 큰 것으로 나타났다. 문헌고찰 결과 12세 여아에게 국가 필수 예방접종할 때 가장 비용-효과적인 것으로 나타났다. 따라잡기(catch up) 접종 시기를 21세로 했을 때 ICER가 \$100,000, 26세까지 했을 때 ICER는 \$150,000이었다. 한편, Managed care organization에서는 CDC의 권고사항인 9세에서 26세까지의 모든 여성에 대한 예방접종을 급여하는 것을 고려하고 있다.

## 1.2.2. 국내 HPV 백신의 경제성 분석

국내 HPV 예방접종에 대한 경제성 분석 연구는 신해림(2007)과 최은화(2010) 연구가 있다. 신해림(2007)은 비용-편익 분석 결과, 백신 비용을 3회에 60만원으로 가정할 때, 15세에 진입하는 여아에게 100% 접종시 1,900억원, 50% 접종시 9,700억원의 비용이 소요된다고 보고했다. 그러나 접종받은 연령군에서 백신 접종으로 예방 가능한 자궁경부암 발생수는 몇 천명수준으로, 예방을 통해 얻을 수 있는 편익은 100% 접종시 1,200억원 50% 접종시 620억원으로 추정하였다. 따라서, 편익에 비해 비용이 높은 것으로 추정하여 현재 백신 비용 수준에서는 경제성이 없는 것으로 판단하였다.

최은화(2007)에서도 백신 비용에 대한 두 가지 시나리오에서 비용은 각각 1,391억원, 1,376억원으로 추정하였고 이에 대해 편익은 각각 399억원, 414억원으로 추정하여 비용이 편익보다 훨씬 높은 것으로 보고하였다.

그러나 국내 두 선행 연구 모두 비용-편익 분석을 수행하였으며 자료의 부족으로 분석 단계에서 여러 가정을 사용하여 연구의 불확실성이 큰 것으로 보고하였다.

본 연구에서는 선행연구와는 달리 보건 의료분야에서 더 많이 활용되는 비용-효용 분석을 수행하고자 하며 건강보험 청구자료 분석 및 환자 조사 등을 통해 연구의 완결성을 높이고자 하였다.

## 1.3. 연구 목적

본 연구는 사회적 관점에 따른 HPV 백신의 경제성 분석을 통해 관련 정책 결정 및 의사 결정에 근거를 제공하고자 하며, 연구 결과를 통해 관련 정책 수립시 합리적인 의사결정에 기여할 수 있을 것으로 예상된다.

## 1.4. 연구의 틀

본 연구에서는 다른 내용은 다음과 같다.

첫째, 국내외 문헌 고찰을 통하여 HPV 감염과 관련된 역학 정보들을 파악하였다. 국내

역학 자료가 있을 경우 가능한 국내 자료를 제시하였으며 외국 역학 자료를 통해 한국의 상황과 차이점이 있는지 검토하였다. 여기에는 다음과 같은 내용들이 포함된다. 한국에서의 성행동 패턴, 백신 접종률, HPV 감염률 및 HPV 유형, 자궁경부암 전암 상태와 침윤성 자궁경부암에서의 HPV 유형 분포 및 발생률/유병률 등과 같은 내용을 다루었다.

둘째, 체계적 문헌고찰을 통하여 HPV 백신의 임상적 효과를 평가하였다.

셋째, 건강보험 청구자료 분석을 통하여 HPV 감염 관련 질환의 환자수 및 의료비용을 추정하였다.

넷째, 의료기관에서 환자 단위 영수증을 수집하여 자궁경부암 전암단계 및 자궁경부암의 치료기간별 의료비용을 확인하였다.

다섯째, 자궁경부암 환자에게 EQ-5D 도구를 이용하여 자궁경부암 전암단계 및 자궁경부암의 병기별 삶의 질을 조사하였다.

여섯째, 위에서 진행했던 연구결과들을 활용하여 HPV 백신에 대한 비용-효용 분석을 수행하여 HPV 백신의 비용 대비 효과를 확인하였다.

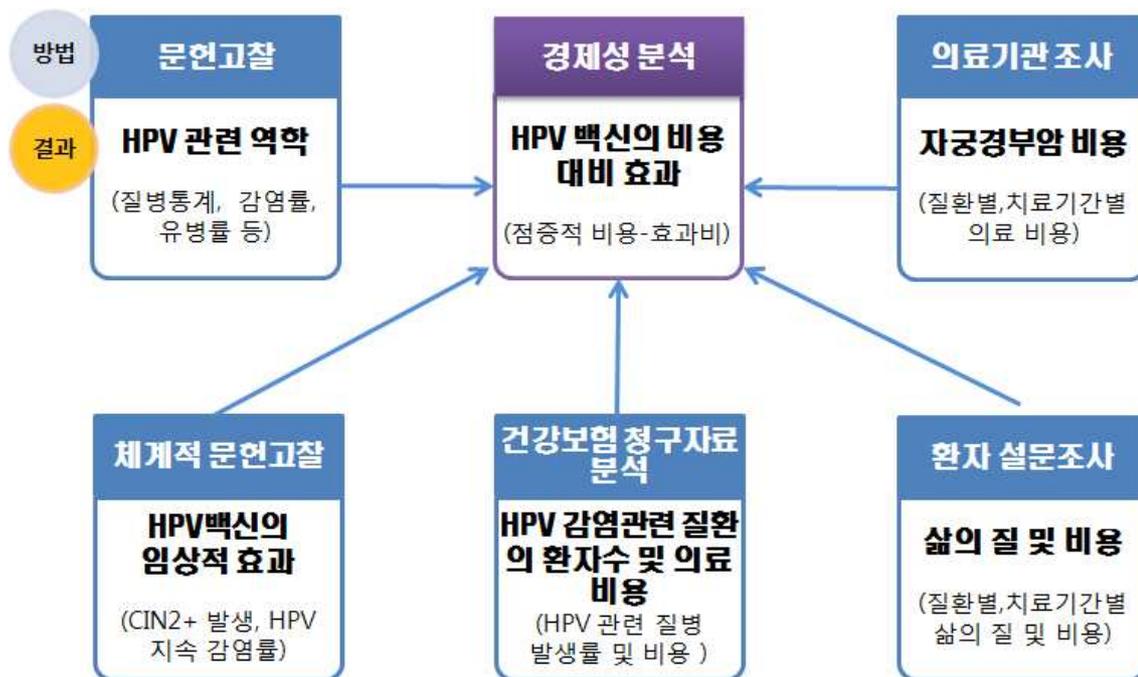


그림 1-1. 연구의 틀

## 2. 선행연구 및 현황

---

## 2.I. HPV 백신의 임상적 효과

### 2.I.I. HPV 백신 일반

2012년 현재 국내에서 시판되고 있는 HPV 백신은 가다실(Gardasil, Merck&Co.,Inc) 과 서바릭스(Cervarix, GSK)가 있다. 가다실은 2006년 6월 미국 식약청 승인을 받고 우리나라에는 2007년 6월 식약청 승인을 받았고 서바릭스는 2008년도 7월부터 식약청 승인 받아 시판중이다.

가다실은 4가 백신으로 6, 11, 16, 18번 유형에 효과가 있으며 인유두종바이러스 16, 18 번 유형에 의한 자궁경부암, 외음부암, 질암의 예방효과가 있으며 인유두종바이러스 6, 11번 유형에 의한 생식기 사마귀(첨형콘딜로마) 및 인유두종바이러스(HPV) 6, 11, 16, 18번 유형에 의한 전암성 또는 이형성 병변의 예방하는 것으로 알려져 있다(아래 표 참고).

서바릭스는 2가 백신으로 16, 18번 유형에 효과가 있으며 HPV 16, 18에 의한 자궁경부 암, 일시적, 지속적 HPV 감염, 유의성이 불확실한 비정형 편평세포(ASC-US)를 포함하는 세포학적 이상, 자궁경부 상피내종양(CIN I, 2, 3)을 예방하는 적응증을 가지고 있다.

대한부인종양·콜포스코피학회에서 2011년 발간한 부인암 진료권고안에 따르면 접종 대상은 가다실(4가백신)의 경우 6-26세 여성, 9-15세 남성을 대상으로 하고 있고 서바릭스(2가백신)은 10-25세 여성을 대상 연령으로 삼고 있지만 최적 접종연령은 한국 여성의 첫 성경험 연령을 고려하여 15-17세를 권장하고 있다.

HPV 예방 접종은 HPV 감염 예방을 위한 약제이기 때문에 지속적인 감염 또는 백신 접종 당시 존재할 수 있는 HPV 관련 병변에 대해 치료할 수 있도록 고안되어 있지 않다. 아울러 자궁경부암 예방접종이 도입되어도 현행 자궁경부암 정기 검진은 변경 없이 지속되어야 한다는 점을 임상권고 개정안에 포함하고 있다(표 2-1).

표 2-1. HPV 백신 전반

품목(회사)	가다실(한국 MSD&SK 케미칼)	서바릭스(글라소스미스클라인)
허가시기	2007년 6월	2008년 7월
종류	HPV 6, 11, 16, 18(Quadrivalent)	HPV 16, 18(Bivalent)
연령	9-26세 여성 및 남성	10-25세 여성
효능/효과	1. 인유두종바이러스 6,11,16 및 18번 유형에 의한 다음 질병의 예방: 자궁경부암, 외음부암, 질암, 생식기 사마귀(첨형콘딜로마) 2. 인유두종바이러스 6,11,16,18번 유형에 의한 다음의 전암성 병변 또는 이형성 병변의 예방: 자궁경부 상피내 선암, 자궁경부 상피내 종양 1기, 2기 및 3기, 외음부 상피내 종양 2기 및 3기, 질 상피	1. 인유두종바이러스 16, 18번 유형에 의한 자궁경부암 예방 2. 인유두종바이러스 16, 18번 유형에 의한 다음의 예방: 일시적·지속적 감염, 유의성이 불확실한 비정형 편평세포(ASC-US)를 포함하는 세포학적 이상, 자궁경부 상피내종양

품목(회사)	가다실(한국 MSD&SK 케미칼)	서바릭스(글라스스미스클라인)
	내 종양 2기 및 3기(16-26세 여성에서의 유효성 및 안전성과 9-15세의 소아 및 청소년에서의 면역 원성 및 안전성을 근거로 설정. 남성에서 유효성은 평가되지 않음	(CIN 1,2,3)
접종 용량 및 방법	0.5mL을 0,2,6개월에 3회 근육주사	0.5mL을 0,1,6개월에 3회 근육주사
접종의 치료효과 <sup>1)</sup>	자궁경부암 4가 예방백신은 예방을 위한 약제이므로 해당 종류의 HPV에 의하여 감염되었거나 생식기 사마귀가 발병된 경우에 대해 치료할 수 있도록 고안되지 않음	자궁경부암 2가 예방백신은 예방을 위한 약제이므로 지속적인 감염 또는 백신접종시 존재할 수 있는 HPV 관련 병변에 대해 치료할 수 있도록 고안되지 않음
교차 예방 효과 <sup>1)</sup>	백신에 포함되어 있지 않은 10가지 유형(HPV - 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59)에 대한 부분적 예방 효과를 보임	HPV 16,18번 유형 외에도 HPV 45,31,33번 유형에 대해서는 각각의 유형에 대해 통계적으로 유의한 예방 효과를 보임

\* 식약청 허가사항 참조

1) 대한부인종양학회 · 콜포스코피학회의 자궁경부암 예방백신의 임상권고안

## 2.1.2. 임상적 효과

임상적 효과를 알아보기 위해 검색을 통해 HPV 백신의 효과성과 안전성을 검토한 선행 연구들을 살펴보았다. 총 5편의 체계적 문헌고찰을 검토한 결과 이 중 안전성만을 검토한 Agorastos 등(2009)의 논문은 제외하고 4편의 연구 특성을 <표 2-2>에 정리하였다. Lu 등(2011), Rambout 등(2007), Medeiros 등(2009)의 체계적 문헌고찰은 대상군, 중재, 비교군, 결과지표 등이 거의 유사하였으며 주요 결과지표를 16, 18번 유형과 연관된 CIN2+로 설정하여 연구하였다. La Torre 등(2007)은 결과지표로 지속적인 감염 상태만을 설정하여 연구하였으며, Medeiros 등(2009)은 우발적 감염(incident infection)을 추가로 고려하였다.

각각 연구의 결과를 보면 per protocol(PP)로 분석했는지, intent to treat(ITT)로 분석했는지에 따라 결과에서 많은 차이가 나타내기는 했으나 2011년에 출판된 Lu 등(2011)의 결론에 따르면 PP 분석에서 HPV 16번 유형과 연관된 CIN 2+의 RR이 0.04(0.01-0.11), HPV 18번 유형과 연관된 CIN 2+의 RR이 0.10(0.03-0.38)로 HPV 백신이 높은 효과를 나타내고 있음을 알 수 있다.

5편의 논문 중 2007년에 출판된 논문이 2편, 2009년에 출판된 논문이 2편, 2011년에 출판된 논문이 1편이었다. 가장 최근에 출판된 논문의 마지막 검색일이 2009년 7월이고 현재 다수의 HPV 백신 관련 연구가 진행되고 있으며, 지속적으로 추적 관리 결과가 보고되고 있는 점을 고려한다면 새로운 체계적 문헌고찰이 필요하다고 볼 수 있다.

표 2-2. 선행 체계적 문헌고찰의 특성 및 결과 정리

	대상 (Participants)	중재 (Intervention)	비교군 (Comparator)	결과변수 (Outcomes)	연구디자인 (Study design)	포함된 연구수 /대상자 수	주요 결과 (Results)	검색 DB	비뚤림 위험 평가방법	언어 제한
Lu, 2011	여성	L1 VLP-based HPV vaccine	No limitation	CIN 2+ associated with HPV 16, CIN 2+ associated with HPV 18, CIN 1+ associated with HPV 16, CIN 1+ associated with HPV 18, persistent HPV 16 infection of ≥6 months, persistent HPV 18 infection of ≥6 months, CIN 2+ associated with HPV 31, 33, 45, 52, 58, persistent infection ≥ 6 months with HPV 31, 33, 45, 52 and/or 58	RCTs	7 trials /44142	<ITT> RR of CIN2+ associated with HPV 16: 0.47(0.36-0.61) RR of CIN2+ associated with HPV 18: 0.10(0.03-0.38)	MEDLINE, CCRCT (up to 2009/07/3 1) hand search	Methodolgi cal quality (Allocation concealme nt, blinding, dropout, expected efficacy, sample size calculation)	English
Rambout, 2007	여성	any vaccine against HPV	placebo or no HPV vaccinati	CIN 2+, Any CIN, Persistent HPV infection 12 months, Persistent HPV	RCTs	6 studies /36795	<mITT> RR of CIN 2+: 0.52(0.43-0.63)	Medline, EMBASE,C CRCT,clini cal trial	Jadad scale	No limitati on

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

	대상 (Participants)	중재 (Intervention)	비교군 (Comparator)	결과변수 (Outcomes)	연구디자인 (Study design)	포함된 연구수 /대상자 수	주요 결과 (Results)	검색 DB	비뚤림 위험 평가방법	언어 제한
			on	infection 6 months, External genital lesions, Safety			〈PP〉 RR of CIN 2+: 0.14(0.09-0.21)	registry, google scholar and grey literature		
Medeiros, 2009	여성	vaccine with L1-VLP	placebo	Hi-SIL, Lo-SIL, Condiloma, VIN I and/or VAIN I grade, VIN II and/or VAIN II grade, Adenocarcinoma in situ,AE, immunogenicity	RCTs	6 / 47,236	OR of Lo-SIL associated HPV 16, 18: 0.06(0.03-0.15) OR of Hi-SIL associated HPV 16, 18: 0.09(0.03-0.34)	MEDLINE, CANCERLI T, LILACS, EMBASE, Cochrane Library (1997/01- 2007/09)	Risk of bias	No limitati on
La Torre, 2007	여성	Anti HPV bivalent and tetravalent vaccines	placebo or no HPV vaccinati on	cervical persistent infection of HPV 16, 18	RCTs	5 / 22630	RR of persistent cervical infection of HPV 16: 0.10(0.07-0.15) RR of persistent infection of HPV 18: 0.22(0.13-0.39)	Pubmed, EMBASE, Cochrane Library (1990-200 7/07/15)	Jadad scale	No limitati on
Agorastos, 2009	여성			Safety				MEDLINE		English

VLP: virus-like particle, VIN: vulval intraepithelial neoplasia, VAIN: vaginal intraepithelial neoplasia, AIN: anal intraepithelial neoplasia, CIS: cervical intraepithelial neoplasia

### 2.1.3. 면역원성 관련

현재까지의 연구들을 살펴보면 Rowhani-Rahbar 등(2012)은 백신의 항체가 GMT 상으로 8.5년에 가까운 기간 동안 역가가 유지되고 있는 것으로 보고하고 있으며, De Carvalho 등(2009)에서도 16, 18번 유형의 2가 백신이 7.3년까지 항체역가가 유지됨을 보고하고 있다. 백신은 HPV 자연감염보다 높은 항체 역가를 형성하는 것으로 알려져 있는데, 혈액상으로 확인한 면역원성이 과연 자궁경부에서의 HPV 감염을 막아줄 것인지에 대한 논란이 있다.

현존하는 HPV 백신은 HPV 16번 유형과 18번 유형의 주요 구조단백을 재조합한 virus like particle(VLPs)로 구성되어 있다. VLPs는 L1에 대한 중화 항체를 고농도로 유발한다. 백신에 의한 방어는 항체를 통해 이루어지나, Stanley 등은 2012년에 발표한 HPV 감염 관련 종설에서 현재까지 백신의 면역과 방어의 연관성은 입증되지 않았다고 밝혔다. 토끼와 개에서의 실험연구에서 항체에 의해 VLP가 제거 방어되는 명백한 증거는 있었으나, VLP로 유발된 항체에 의한 기전이 상피내 감염의 방어에 영향을 줄 수 있는지는 입증되지 않은 측면이 있다는 것이다. 경부 표면, 질의 상부 하부 상피 등의 기저 상피세포의 HPV가 감염된 세포 항체를 함유한 경부 점액으로 편평원주 이행대가 세척된다고 하여도 표면의 항체가 방어의 기전을 할 수 있는지는 논란이 있다.

따라서 면역원성으로 확인한 면역력이 HPV 백신의 임상적 효과를 반영한다고 볼 수 없으므로, 본 연구에서 주요 효과는 자궁경부에서의 인유두종바이러스로 인한 세포 변화로 보았으며 면역원성을 주요 효과로 검토하지는 않았다. 산부인과 및 감염내과 임상전문가에서의 자문에서도 같은 결론을 도출하여 이번 연구에서는 임상적 효과만을 검토하였다.

## 2.2. HPV 백신의 경제성 분석

### 2.2.1. 주요국의 HTA 보고서

#### 2.2.1.1. 아일랜드

아일랜드의 HPV 보고서를 간략하게 요약하면 아래 표와 같다.

표 2-3. 아일랜드 HTA 보고서 요약

국가(출판연도)	아일랜드(2008)
대상군(P)	12세 여아
중재법(I)	- 12세 여아에게 매년 예방접종(접종률, 80%) - 따라잡기 시나리오 추가로 고려
비교군	자궁경부암 검진(검진율, 80%)
임상적 효능 지표	CIN 2+ 발생률(감소 효과 95.2%, 95% CI 85-99%)
효과지표	LYG
비용항목	직접의료비용만 포함(보험자 관점)
결과	- 12세 여아들에 대한 국가 HPV 예방접종은 아일랜드 보건의료체계 세팅에서 비용-효과적임. - 따라잡기 프로그램의 경우 13세에서 15세 여아들에게 예방접종 첫해에 예방접종을 하는 것이 가장 비용-효과적인 전략이었음.
비고(주요 가정)	- 집단면역 효과 고려(동적 모형 사용) - 교차보호효과(cross-protection) 고려하지 않음 - 백신의 평생 보호효과가 있는 것으로 가정(10년 후 재접종 민감도 분석)

#### 2.2.1.1.1. 연구방법

##### 1) 대상군 및 중재법(예방접종 시나리오)

HPV 예방접종에 대한 적정 연령은 다양한 요인들 - 성 경험 연령, 예방접종의 수월성, 감염 발생률 등에 좌우된다. 아일랜드 자료에서는 젊은 여성의 약 22%가 17세 이전에 성 경험이 있는 것으로 보고하고 있다. 국가 예방접종 프로그램의 경우 백신 접종률을 높이기 위해 학교 기반으로 진행할 것을 권고해 왔다.

이런 배경 하에 12세 여아에게 매년 예방접종하는 시나리오에 대하여 경제성 분석을 수

행하였다. 따라잡기 프로그램은 예방접종 첫 해에 일제히 수행하는 것으로 가정하였으며 HPV 16, 18번 감염에 이미 노출된 적이 있는 사람들에서는 백신 효과가 없는 것으로 가정하였다.

표 2-4. 예방접종 시나리오(아일랜드)

시나리오	접종률
12세 여아에게 매년 예방접종	80%
12세 여아에게 매년 예방접종 + 예방접종 첫해 13-15세까지 따라잡기 예방접종	80%
12세 여아에게 매년 예방접종 + 예방접종 첫해 13-17세까지 따라잡기 예방접종	80%
12세 여아에게 매년 예방접종 + 예방접종 첫해 13-19세까지 따라잡기 예방접종	80%
12세 여아에게 매년 예방접종 + 예방접종 첫해 13-26세까지 따라잡기 예방접종	80%(학교) 30%(의원)

기본분석에서는 백신 접종률을 80%로 가정하였으며 백신 접종률이 60%인 경우를 민감도 분석에 포함하였다. 학생이 아닌 대상자들에 대한 따라잡기 프로그램에서는 백신 접종률을 30%로 가정하였다. 모든 예방접종 시나리오에서 예방접종은 검진 프로그램과 함께 이루어지는 것으로 가정하였다.

#### 2) 비교 대상

80%가 검진에 참여하는 것으로 가정하였으며 검진의 주기는 25-44세까지는 3년 주기, 이후 60세까지는 5년 주기로 가정하였다.

#### 3) 분석모형

집단면역 효과를 고려한 동적 모형(transmission dynamic model)을 통해 HPV 및 CIN I의 발생률을 추정한 후 마콕 모형을 통해 여러 예방접종 시나리오에서의 CIN 2/3과 자궁경부암 발생률과 비용 자료를 결합하여 비용-효과 분석을 수행하였다.

비용은 즉시 발생하고, 이로 인한 편익은 미래에 발생하게 되는 예방접종 프로그램에 대한 경제성 평가를 수행하는데 있어 할인율 적용이 매우 중요한 이슈가 된다. 연구에서는 비용과 성과 모두에 3.5%의 할인율을 적용하였다.

#### 4) 효과 측정

서바릭스와 가다실에 대한 선행 임상연구를 각각 검토하였으나 연구에서는 가다실에 대

한 임상시험 중 하나인 Future II study (protocol O15)에서의 결과를 경제성 분석에 사용하였다. 이 임상시험이 네 개의 가다실 임상 시험 연구 중 단일 임상시험으로는 가장 큰 규모였으며 Future II study에서의 mITT 분석 결과 백신 효능이 95.2%로 4개의 임상 시험을 결합한 결과인 98%보다 보수적이라고 판단되었기 때문이다.

5) 비용 산출

백신 가격 및 투여비용을 고려한 예방접종 비용과 예방접종으로 인한 CIN 또는 자궁경부암 발생 감소에 따른 비용 감소분을 고려하였다. 직접 의료비용만 고려하였으며 아일랜드 자료의 부족으로 미시적 비용 산출 방법으로 산출하였다. 백신 가격은 회당 €100로 추정하였으며 백신 투여비용은 학교 단위 프로그램에서는 회당 €30, 병원 방문이 필요한 따라잡기 프로그램에서는 3회에 대하여 €175로 가정하였다.

CIN 1, CIN 2/3, 자궁경부암 치료비용을 산출할 때는 각 건강상태별 가용한 치료방법 및 치료방법 비중을 전문가 자문 및 통계 자료 등을 통해 얻은 후 단위비용 자료를 이용하여 산출하였다.

6) 민감도 분석

일원 민감도 분석을 수행하였으며 연구에서 고려한 parameter는 다음과 같다.

표 2-5. 민감도 분석 변수(아일랜드)

Parameter	기본분석	민감도 분석
백신 비용(회당)	€100	€80- €120
학교기반 프로그램에서 백신 투여비용(회당)	€30	€15- €45
백신 효능(HPV 감염이 없는 여아)	95.2%	95% CI (85-99%)
HPV 16, 18번 유형이 CIN 1/2/3와 자궁경부암 발생에 기여하는 비중	74% 자궁경부암 50% CIN 2/3 35% CIN 1	60% 자궁경부암 40% CIN 2/3 21% CIN 1
백신 접종률(학교 기반 프로그램)	80%	60%
자궁경부암 검진율	80%	62%
직접의료비용: CIN 1 CIN 2/3 침습적 자궁경부암	€617 €1,632 €18,160	+/- 20%
할인율	3.5%	0%, 6%
효과지속기간	평생	10년 후 1회 추가 접종 필요한 것으로 가정(€158)

2.2.1.1.2. 결과

1) 경제성 분석 결과

12세 여아에게 예방접종을 하면 연간 자궁경부암 III건(56%)과 자궁경부암 관련 사망 52건(56%)이 예방되는 것으로 추정되었다. 또한 CIN 1의 약 30%, CIN 2의 약 40%가 예방되는 것으로 나타났다. 이를 통해 12세 코호트가 예방접종으로 얻는 추가 LYG는 401.8년(할인을 적용)으로 추정되었다.

예방접종 비용은 접종률을 80%로 가정했을 때 연간 €9.73million이 소요되는 것으로 나타났으며 CIN과 자궁경부암 발생 감소로 절감되는 치료비용은 €2.74million(할인을 적용)로 추정되어 총 비용은 €6.98million(할인을 적용)으로 나타났다. 이들 결과를 바탕으로 LYG 당 비용은 추정한 결과 ICER는 €17,383/LYG로 나타났다.

표 2-6. 경제성 분석 결과(아일랜드)

점증적 비용(현재가치)	점증적 효과(현재가치)	점증적 비용-효과비
€6,984,496	401.8 years	€17,383/LYG

따라잡기 프로그램의 경우 앞선 시나리오와 비교하여 ICER을 산출하였다. 예를 들어 예방접종 첫해 15세까지에 대한 따라잡기 프로그램을 12세 소녀들의 연간 예방접종 프로그램과 동시에 수행할 경우(시나리오 2) 12세 소녀들에 대해서만 예방접종을 하는 경우(시나리오 1)와 비교하여 ICER를 산출한 결과 €52,968/LYG로 추정되었다. 따라잡기 프로그램이 도입되면 예방접종으로 인한 성과가 개선되지만 프로그램 첫 해에 예방접종 비용의 증가가 두드러져 15세까지 따라잡기를 하는 경우에만 비용-효과적이었고 이후 시나리오에서는 비용의 더 크게 증가하여 비용-효과적이지 않았다. 높은 연령일수록 예방접종 전 HPV 노출로 인해 예방접종의 효과가 덜하였으며 이는 비용-효과성 분석 결과에도 영향을 주었다.

2) 민감도 분석 결과

할인율, 효과지속기간(추가 접종 여부), HPV 16, 18번 유형 CIN과 자궁경부암의 발생에 기여하는 비중, 백신 접종률에 따라 결과가 민감하게 변하였다. 반면 직접 의료비용, 백신 효능, 검진율, 예방접종 및 투여 비용 등은 결과에 큰 영향을 주지 않는 것으로 나타났다(ICER: ±€4,000 이내 변화). 그러나 12세 여아에 대한 예방접종 프로그램은 모든 민감도 분석에서 여전히 비용-효과적인 것으로 나타났다.

### 2.2.1.1.3. 논의

#### 1) 백신 효능

cross-protection(교차보호효과) 및 strain replacement(유형 교체)의 가능성이 있지만 자료의 부재로 이를 고려하지 않았다.

#### 2) 효과 지속기간

백신의 효과가 언제까지 지속될지 장기 효능 자료가 없기 때문에 민감도 분석에서는 10년 후 1회 추가 접종을 더 하는 것으로 가정하였다. 추가 접종이 1회만 필요한지에 대해서도 논란이 있으나 벨기에 HTA 결과 추가 접종 횟수는 비용-효과 분석 결과에 유의미한 영향을 주지 않았다.

#### 3) 아일랜드 자료의 부재

여러 역학 자료 및 비용 자료에 대한 아일랜드 자료가 부족하여 민감도 분석을 폭넓게 수행하였다. 민감도 분석 결과 경제성 분석 결과에 큰 영향이 없는 것으로 확인되었다. 역학 자료의 경우 다른 자료를 활용할 경우 calibration을 통해 타당성을 확인하였다.

#### 4) 분석모형

연구에서는 transmission dynamic model을 선택하였으며 이는 기존의 static cohort model에 비해 여러 이점이 존재한다. 첫째, 집단면역 효과를 결합하여 따라잡기 예방접종 시나리오와 같은 population-related issues를 다룰 수 있으며 둘째, 성행동 패턴과 감염의 자연사 등에 대한 보다 자세한 정보 제공이 가능하다.

그러나 모형 사용을 위해 보다 많은 가정과 불확실성이 발생할 수 있으므로 이를 고려하여 사용해야 한다. 한편 이는 선행연구에서 보고하는 결과들의 차이의 원인이 된다.

#### 5) 효과지표

연구에서는 자료의 부재로 QALY를 사용하지 못하였다. LYG로 했을 때 보다 보수적인 결과가 도출되나 선행연구들간 비교 가능성을 높인다는 장점이 있다. QALY 지표를 사용하기 위해서는 자궁경부암 장기 생존자의 삶의 질에 대한 정보가 필요할 것이다.

#### 6) 자궁경부암 검진의 중요성

자궁경부암의 약 30%는 예방접종으로 해결되지 않는 HPV 유형에 의해 유발되며 예방

접종효능이 100%가 아니다. 검진 또한 예방접종을 받지 않은 성인 여성을 보호하는 데도 필수적이다. 따라서 HPV 예방접종은 자궁경부암 국가검진 프로그램의 필요성을 대체하지 않는다. 그러므로 여성들에게 HPV 예방접종을 받았더라도 검진에 참여할 것을 알리고 동기 부여하는 것이 필요하다. 예방접종(1차 예방)과 검진(2차 예방)은 아일랜드에서 자궁경부암을 관리하는 상호보완적인 접근법이다. 추후 HPV 예방접종이 자궁경부암 국가검진에 미치는 영향 및 HPV DNA검사와 같은 새로운 검진기법 등에 대한 모니터링이 필요할 것이다.

### 2.2.1.2. 스웨덴

스웨덴의 HPV 보고서를 간략하게 요약하면 아래 표와 같다.

표 2-7. 스웨덴 HTA 보고서 요약

국가(출판연도)	스웨덴(2007)
대상군(P)	12세 여아
중재법(I)	- 12세 여아에게 예방접종(접종률, 95%) - 따라잡기 시나리오 추가로 고려(13-18세)
비교군	자궁경부암 국가검진(검진율, 70%)
임상적 효능 지표	구체적인 언급 없음
효과지표	LYG
비용항목	직접의료비용, 직접의료비용(사회적 관점)
결과	HPV 예방접종은 12세 여아 코호트에서 191LYG를 더 얻는 것으로 되어 있으나 총 비용과 점증적 비용-효과비가 제시되지 않음
비고(주요 가정)	- 집단면역 효과 고려(동적 모형 사용) - 교차보호효과(cross-protection) 고려하지 않음 - 백신의 보호효과는 75세까지로 제한

#### 2.2.1.2.1. 연구방법

##### 1) 대상군 및 중재법(예방접종 시나리오)

12세 여아에게 HPV 백신을 예방접종하는 시나리오에 대하여 경제성 분석을 수행하였다. 13-18세 여아에 대한 따라잡기 시나리오를 추가로 고려하였으며 HPV 16, 18번 유형 감염에 이미 노출된 적이 있는 사람들에게는 백신 효능이 없는 것으로 가정하였다. 기본분석에서는 백신 접종률을 95%로 가정하였으며, 모든 예방접종 시나리오에서 예방접종은 검진 프로그램과 함께 이루어지는 것으로 가정하였다.

## 2) 비교대상

스웨덴 여성의 70%가 검진에 참여하는 것으로 가정하였으며 검진은 75세까지 3년 주기로 받는 것으로 가정하였다.

## 3) 분석모형

French 등(2007)의 연구에서 사용한 집단면역 효과를 고려한 동적 모형(dynamic model)을 이용하여 HPV 및 CIN I의 발생률을 추정한 후, 여러 예방접종 시나리오에서의 CIN 2/3 및 자궁경부암 발생률과 비용 자료를 결합하여 비용-효과 분석을 수행하였으며, 할인율은 3%를 적용하였다.

## 4) 효과 측정

보고서에 따르면 서바릭스와 가다실에 대한 선행 임상연구를 각각 검토한 것으로 되어 있으나 경제성 분석에서 적용한 구체적인 수치를 보고서에 제시하지 않았다.

## 5) 비용 산출

백신 가격 및 투여비용을 고려한 예방접종 비용과 예방접종으로 인한 CIN 또는 자궁경부암 발생 감소에 따른 비용 감소분을 고려하였다. 비용 산출 시에는 각 건강상태별 가용한 치료방법 및 치료방법 비중을 전문가 자문 및 통계 자료 등을 통해 얻은 후 단위비용 자료를 이용하여 산출하였다. 또한, 사회적 관점에서 병원방문 시 환자의 시간비용, 학교기반 예방접종에서 간호 인력의 시간비용 등과 같은 직접비의료비용도 함께 고려되었다.

백신 1회 투여시 비용은 약 1,100SEK로 가정하였고, 접종대상자수는 60,000명, 접종률은 95%로 가정하였으며, 예방접종당 50SEK의 비용이 소요되는 것으로 가정하였다.

간호 인력에 대한 시간비용은 여아 1인당 예방접종 시 2명의 간호 인력을 필요로 하고, 총 3회 접종하는 것으로 가정하였다. 접종시간과 추적 관리 시간을 포함하여 여아 1인을 예방접종 하는 동안 총 30-45분(접종 1회당 5분 × 3회 + 3회동안의 추적 관리시간 15-30분)의 시간이 소요되는 것으로 가정하여, 간호인력 1인당 여아 1인을 예방접종(총 3회) 하는데 125-190SEK의 비용이 소요되는 것으로 가정하였다. 따라잡기 예방접종의 경우도 3회 접종과 동일한 비용이 소요되는 것으로 가정하였다.

## 6) 민감도 분석

본문에 별도의 민감도 분석을 수행하였다는 언급은 있으나 구체적인 변수 및 적용 범위에 대한 정보는 제시하지 않았다.

### 2.2.1.2.2. 결과

#### 1) 경제성 분석 결과

Pap smear 검진비용은 연간 약 202백만SEK의 의료비용이 드는 것으로 추정되었다(1차 검진 690,000회 × 건당비용 250SEK + 2차 검진 20,000회 × 건당비용 1,500SEK). 단, HPV 16, 18번 유형에 대한 일반아동의 예방접종으로 인한 검사비용 감소는 예상하지 않았다. 반면에, CIN 2/3 및 자궁경부암 치료 비용감소는 연간 약 120백만 SEK로 추정하였다.

HPV 16, 18번 유형 백신에 대한 일반 국가 예방접종 프로그램이 도입되더라도 Pap smear 검진 프로그램은 계속 유지될 것으로 가정하였다. 프로그램에 참여하는 기본 인원이 60,000명이고 백신접종률은 95%, HPV 16, 18번 유형 관련 자궁경부암 비중을 70%라고 가정한다면 스웨덴에서는 HPV 16, 18번 유형 백신접종과 Pap smear 검진의 결합(combination)으로 50년 후 연간 980건의 자궁경부암이 예방될 것으로 추정하였다. 이는 현재와 비교했을 때 매년 230건의 자궁경부암을 추가적으로 예방할 수 있다는 것을 의미한다. 이 중 1/3(77건)은 조기사망에 해당할 것으로 예상되며, 할인 없이 약 995년의 life years를 얻을 것으로 계산되었다. 할인을 3%를 적용한 결과 효과는 995 life years에서 191 life years로 조정되었다. 63년간(예: 12세-75세)의 HPV 16, 18번 유형 관련 일반아동 백신 프로그램 및 Pap smear 검진프로그램의 연간 비용을 추정하였으며(총 비용은 제시되지 않음), 만약 재접종이 필요할 경우 연간 65백만SEK의 추가비용이 소요될 것으로 나타났다.

#### 2) 민감도 분석 결과

민감도 분석 결과 백신 비용, 예방접종률, 백신의 보호효과 및 할인을 따라 결과가 민감하게 달라지는 것으로 기술하고 있으나 구체적인 내용은 제시하지 않았다.

### 2.2.1.2.3. 논의

#### 1) 백신 효능

교차 보호 효과의 가능성이 있지만 자료의 부재로 이를 고려하지 않았다.

#### 2) 효과지속 기간

백신의 효과가 언제까지 지속될지 장기 효능 자료가 없기 때문에 75세까지로 제한하여 분석하였으나 이에 대한 근거는 별도로 제시하고 있지 않았다.

### 3) 자료의 부재

현재 HPV 백신에 대해 활용할 수 있는 임상 데이터는 상대적으로 제한되어 있으며, 기 출판된 연구들도 CIN 2/3와 같은 다양한 대리지표들을 사용하고 있으며 5년 이상의 추적 관리 자료를 제시하고 있지 않다. 재접종 여부를 판단하기 위한 스웨덴 여성인구의 HPV 16, 18번 유형 관련 감염빈도 자료 또한 불충분하였다. 특히, 비용-효과분석 시 해당국가의 자료 활용여부는 결과에 큰 영향을 미칠 수 있음에도 불구하고 노르웨이 역학자료를 기반으로 자료를 분석하고 있어 분석결과가 실제 현실과는 다를 수 있다.

### 4) 분석모형

연구에서는 동적 모형을 선택하였으며 이는 기존 모형에 비해 집단면역 효과를 결합하여 따라잡기 예방접종 시나리오와 같은 인구학적 이슈를 다룰 수 있으며, 성행동 패턴과 감염의 자연사 등에 대한 정보를 보다 자세히 제공할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 모형 사용을 위해 보다 많은 가정과 불확실성이 발생할 수 있으므로 이를 고려하여 사용해야 하며, 이는 선행연구에서 보고하고 있는 결과 값 차이의 원인이 된다. 또한 예방접종 프로그램에 참여한 일반인들이 Pap smear 선별검사를 덜 받을 가능성을 모델이나 민감도 분석에서 고려하지 않았다.

### 5) 효과지표

연구에서는 자료의 부재로 QALY 지표를 활용하지 못하였다. 예방접종 프로그램의 효과를 분석하기 위해 다른 세팅 하에서도 비교가능한 일반적 삶의 질에 대한 정보, 완전한 백신효과를 반영하기 위해 분석모형에 다른 HPV 관련 질환을 포함하여야 하며, 기본가정을 견고히(robust) 하기 위해서는 최악의 시나리오부터 최상의 시나리오까지 확장하여 모델에 반영하여야 할 것이다.

## 2.2.1.3. 노르웨이

노르웨이의 HPV 보고서를 간략하게 요약하면 아래 표와 같다.

표 2-8. 노르웨이 HTA 보고서 요약

국가(출판연도)	노르웨이(2007)
대상군(P)	12세 여아
중재법(I)	- 12세 여아에게 예방접종(접종률, 90%) - HPV 백신 예방접종과 5년마다 자궁경부암 검진 병행

비교군	자궁경부암 검진 단독 시행과 비교(검진율 80%)
임상적 효능 지표	90% 효과로 가정함
효과지표	LYG, QALY
비용항목	- 보험자 관점: 직접비용 - 사회적 관점: 생산성 손실 등 간접비용까지 포함
결과	12세 여아들에 대한 국가 HPV 예방접종은 노르웨이의 기존 백신프로그램과 비교할 때 잠재적으로 비용-효과적이었으나 관점과 경제성 분석에 사용된 모수의 가정에 따라 경제성 분석 결과가 민감하였음
비교(주요 가정)	- 집단면역 효과 고려(동적 모형 사용) - 교차보호효과(cross-protection) 고려하지 않음 - 연간 면역력이 0.0079T씩 감소하는 것으로 가정 (2023년 16-25세 여성에게 1회 추가접종 50-80% 시행하는 것으로 가정)

### 2.2.1.3.1. 연구방법

#### 1) 대상군 및 중재법(예방접종 시나리오)

HPV 16, 18번 유형 예방접종에 대한 임상시험은 환자들의 대부분이 노르웨이 외 지역에서 등록되었고 목표대상 연령도 연구마다 차이가 있었다. 노르웨이 보건 체계를 반영하기 위해 12세 여아를 대상으로 한 임상시험 효능 자료를 모델에 적용했다.

12세 여아를 대상 HPV 백신 접종률을 90%로 가정하고 백신 효능도 90%로 가정하였으며, 예방접종을 받은 여성은 25-69세때 3년마다 자궁경부암 검진을 병행하는 것으로 가정하였다.

#### 2) 비교 대상

HPV 백신 예방접종과 자궁경부암 검진을 병행한 중재군과 자궁경부암 검진 단독 프로그램 대상자를 비교하였다. 25-69세 여성을 대상으로 평균 매 3년마다 검진을 시행하고 검진율은 80%로 가정하여 중재군과 대조군을 비교하였다.

#### 3) 분석모형

이 연구에서는 HPV 백신의 경제성은 노르웨이 보험자 관점과 사회적 관점에서 수행하였다. 경제성 분석을 위해서 HPV 전이를 고려한 동적 모델을 활용해 자궁경부암 발생률과 사망률을 추정하였고 이를 비용자료와 합성해 경제성 분석을 실시하였다. HPV 16, 18번 유형 예방접종에 대한 건강 예측과 경제성 결과는 영국 연구 모델에 노르웨이 상황을 반영하였다. 동적모델은 평균 파트너수를 기준으로 성활동을 low, medium, high 등 3그룹으로 분류해 HPV 감염과 자궁경부암 진행에 대한 동적 전이를 추정하였다. 질병 모델의 결

과는 미래 자궁경부암 발생률 감소, 자궁경부암으로 인한 사망 감소와 같은 HPV 16, 18번 유형 예방접종의 장기 영향력을 측정할 수 있다. 이 모델에서는 HPV 자연사, 임상적 결과 인구, 검진, 백신 종류 등에 대한 다양한 가정이 이뤄진다. 예를 들어 3년마다 25-69세에 여성을 대상으로 하는 검진프로그램을 재설정하거나 2002년 노르웨이 성건강 설문조사의 성 행동 패턴을 반영할 수 있도록 성활동 관련 변수의 수정까지를 모델에 포함하고 있다. 또한 2008년부터 2060년까지 연구의 목표인 연간 질병발생률과 사망률을 예측할 수 있다.

이러한 동적 질병 모델결과와 비용자료를 합성해 경제성 분석 모델(마코프 모형)을 이용한 경제성 분석을 실시하였다. 장기간 편익과 비용을 평가하기 위해 노르웨이에서 추천하는 4%의 할인율을 적용했고, 할인율 0%, 3%에 대해서도 민감도 분석을 실시하였다.

#### 4) 효과 측정

효과 측정값은 2007년에 노르웨이에서 수행한 체계적 문헌고찰 등을 바탕으로 90% 효능과 90%로 접종률로 가정하였다.

#### 5) 비용 산출

표 2-9. 노르웨이 HTA 보고서의 비용항목

항목	비용 산출 내용
<b>직접 비용</b>	
검진 비용	Pap smear 및 세포진 검사 비용
검진 양성 관리비용	HPV 검사, 질경 검사, 조직검사비용
전담단계 및 자궁경부암 치료비용	- 이상 부위 절제 및 제거술 - 자궁경부암 치료는 노르웨이 현재 가이드라인에 따라 치료하는 것을 원칙으로 함 - 자궁경부암 치료는 수술요법, 항암치료, 방사선 요법 등을 포함함
백신 비용	6개월 안에 3회 접종, 10년 후 추가접종 1회
<b>간접비용</b>	
자궁경부암 치료와 관련된 생산성 손실	- 외래 방사선 치료 또는 항암치료로 인한 생산성 손실은 약 2시간으로 가정 - 노르웨이 평균 임금 수준에 따라 생산성 손실 측정 - 노르웨이 2005년 고용통계에 따라 16-74세 여성의 2/3를 직장인으로 가정
자궁경부암 치료관련 교통비용	- 왕복 시간은 90분, 치료시간은 2시간으로 가정 - 교통시간은 330명에 대한 설문조사값 활용
자궁경부암 사망과 관련된 생산성 감소	- 자궁경부암 사망으로 인한 직장 여성의 생산성 손실은 연간 316,800NOK - 노르웨이에서 보고된 자궁경부암 사망자와 근무 감소일 자료를 활용해 자궁경부암 치료와 비슷하게 평균 임금을로 생산성 손실 가정

경제성 분석에서 사용된 비용은 직접비용과 간접비용으로 구분하여 비용자료를 수집하였다. 하지만, 노르웨이에서의 표준예방접종은 학교기반 예방접종 시스템을 활용하도록 되어 있어 대상자에게 백신이 전달되는 비용은 간접비용에 포함하지 않았다. 비용자료는 가장 최근의 2005-2006년의 국가 입원, 외래 DRG자료를 기초해 사용하였다.

간접비용을 산출하기 위해서는 인적자본접근법(human capital approach)을 사용해 생산성 손실을 측정했다. 자궁경부암 조기사망 및 유병률과 관련된 치료비용 등은 선행 연구에서 보고된 값을 활용했다.

#### 6) 민감도 분석

본 연구에서는 백신 효능과 적용 범위 등 특히 임상적인 특정 변수에 대해서 확률적 민감도분석(Probabilistic sensitivity analysis, PSA)을 수행하는 것이 불가능했다. 제한적 이나마 불확실성을 해결하기 위해 일원 및 다원 민감도분석을 하였다. 변수는 백신 효능, 백신 적용 범위, 예방 접종, 할인율의 비용 등에 대한 민감도 분석을 실시했다.

### 2.2.1.3.2. 결과

#### 1) 경제성 분석 결과

2008년부터 2060년까지 매년 12세의 모든 여성에게 예방접종을 할 경우 2,906명의 자궁경부암을 예방하고 673명의 자궁경부암 관련 사망을 감소하는 것으로 추정되었다. 또한 2060년까지 암발생률과 사망률을 50%까지 감소시키는 것으로 나타났다. 총 비용은 보험자 관점에서 14억NOK(1인당 866NOK), 사회적 관점에서는 4억 1,831만NOK(1인당 271NOK)가 백신군에서 추가로 발생하는 것으로 추정되었다.

할인이 적용된 누적 편익은 2,962LYG(1인당 0.00189LYG)와 3,539QALYs(1인당 0.0023QALYs)로 추정되었다. 이를 통해 HPV 백신접종의 ICER를 추정한 결과 477,000NOK/LYG, 399,000NOK/QALY였다. 한편 생산성 손실 등 간접비용을 고려한 비용-효과 분석결과 ICER가 141,000NOK/LY, 118,000NOK/QALY로 감소하였다. HPV 백신은 정책결정자들이 수용 가능한 범위의 점증적 비용효과비를 보였을 뿐만 아니라 노르웨이의 기존 백신프로그램(예 영유아 폐렴구균백신)과 비교하여 잠재적으로 비용-효과적이라고 할 수 있다.

#### 2) 민감도 분석 결과

백신의 효능, 백신 coverage, 예방기간, 백신 비용 등 분석의 결과에 영향을 주는 변수들에 대해 민감도 분석을 하였다. 또한 기본 분석기간은 52년이었는데 70년의 기간으로도

민감도를 분석하였다. 분명히 분석기간이 길수록 비용-효과가 더 증가되었다.

기준 검진(3년마다 1회)과 예방접종 20년 후 5년마다 검진을 하는 것을 비교했을 때는 5년마다 검진을 하는 것은 기준 검진과 비교해 비용절감을 하는 것으로 나타났다. 5년마다 검진이 2038년 혹은 2048년까지 지연될 것으로 가정한다면 사회적 관점에서 ICER는 각각 QALY당 582,000NOK와 850,000NOK로 추정된다. 만약 예방접종 + 2048년부터 5년마다 검진 전략에서 예방접종 + 2008년에서 2060년까지 3년마다 검진으로 전략을 바꾼다면 ICER는 QALY당 230만NOK가 발생될 것이다.

HPV 16, 18번 유형 예방접종의 비용-효과분석에서 예방접종을 받은 여성의 검진수행 감소 여부는 상대적으로 민감하지 않았다. 추가접종을 50% coverage했을 때 QALY당 140만NOK가 발생하며 이는 ICER의 80% 정도로 적합하다.

HPV 16, 18번 유형 예방접종의 비용-효과 분석 결과는 바이러스 유형 교체에 민감하였다. 기준 예방접종-검진 시나리오와 비교해서 ICERs는 사회적 관점에서 바이러스 유형 교체가 55%일 때 거의 5배나 증가했다.

교차보호효과와 관련한 비용-효과 분석 결과는 민감하지 않았다. 하지만 교차보호효과와 바이러스 유형교체를 조합한 시나리오에서 기존 예방접종-검진 시나리오와 비교했을 때 사회적 관점에서 ICERs는 교차보호효과 20%, 유형 교체 55%일 때 거의 4배 가까이 증가했다.

### 2.2.1.3.3. 논의

#### 1) 백신 효능

체계적 문헌고찰에서는 일시적 혹은 영구적 감염과 관련해 HPV 유형에 특이적이고 높은 백신효능을 보였다. 게다가 일정 간격으로 시행한 세포 혹은 조직학적 검사 결과에서도 높은 효능을 보였다. 하지만 백신 효과에 대해 결론을 내리기에는 추적 관리기간이 너무 짧고(<4년), 추가 예방접종에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. 이 백신에 대해 효과와 부작용에 대한 장기간 관찰 자료가 매우 중요해질 것이다.

예방접종은 20년 후 검진 간격을 늘리면 비용-효과적이라는 것은 근거로 선택될 수 있다. 교차보호효과와 백신효과의 점진적인 감소는 백신의 비용-효과와 자궁경부암 미래 발생률에서 각각 긍정적인 효과와 부정적인 점 모두를 가지고 있다. 이 때, 잠재적으로 주의해야 할 점은 향후 50년 동안 HPV 16, 18번 유형 백신의 영향을 크게 감소시킬 수 있는 종양발생 HPV 유형에 의한 HPV 16, 18번 유형의 바이러스 유형 교체이다.

2) 모수의 불확실성

비용-효과 분석 결과는 관점(보험자적, 사회적)과 경제성 모델에서 사용한 가정에 따라 민감함을 보였다. 백신 효능, 면역기간, 백신 비용, HPV 백신프로그램에 필요한 기타 자료 등 현재 모델에서 변수의 불확실성을 보다 정확하게 추정하는 것이 필요하다.

3) 대상자

추후에는 HPV 백신 예방접종을 받은 인구의 지속적인 모니터링과 보다 정확한 장, 단기 생존율을 적용한 효과와 비용-효과성을 확인하기 위하여 조사대상을 12세보다 넓은 범위로 확대하거나 자궁경부암의 예방에 초점을 둔 연구가 필요하다.

2.2.1.4. 덴마크

덴마크의 HPV 보고서를 간략하게 요약하면 아래 표와 같다.

표 2-10. 덴마크 HTA 보고서 요약

국가(출판연도)	덴마크(2007)
대상군(P)	12세 여아
중재법(I)	자궁경부암 국가검진 + 자궁경부암 HPV 백신(16, 18번 유형)(접종률, 70%)
비교군	자궁경부암 국가검진을 3년 주기로 시행(23세-59세 대상)
임상적 효능 지표	자궁경부암
효과지표	LYG
비용항목	백신비용, 진료비, 치료비용, 검진비용
결과	12세 여아들에 대한 국가 HPV 예방접종에 대한 점증적 비용효과비는 85,000DKK/LYG(간접비용 제외)이었으며 따라잡기를 고려할 경우 89,000DKK/LYG(간접비용 제외)였음 12세 남아를 포함할 경우 매년 예방접종 비용이 두 배가 되지만 추가 효과는 상대적으로 높지 않았음
비고(주요 가정)	백신의 보호효과 HPV 16번 유형은 33년 후, HPV 18번 유형은 50년 후 소멸하는 것으로 가정

#### 2.2.1.4.1. 연구방법

##### 1) 대상군 및 중재법(예방접종 시나리오)

12세에서 백신 접종 시뮬레이션은 HPV 백신을 접종받은 사람을 대상으로 하였다. 백신 접종율은 70%를 적용하였다. HPV 백신을 접종하면 16번 유형과 18번 유형 감염에 대한 보호만 가능한 것으로 가정하였다.

##### 2) 비교 대상

HPV 백신 예방접종과 자궁경부암 검진을 병행한 중재군과 자궁경부암 검진 단독 프로그램 대상자를 비교하였다. 덴마크에서 시행중인 23-59세 여성을 대상으로 평균 매 3년마다 검진을 시행하는 것을 분석에도 적용하였다.

##### 3) 분석모형

코호트 시뮬레이션 모형을 구축하여 그 속에 속해있는 개인들의 전이형태를 표현하였다. 개인 수준에 기반한 모델의 장점은 각각에 할당된 패턴에 따라서 개인의 행태의 차이가 결과로 나타나는 장점이 있다. 예를 들면 성행태, 파트너의 수, 관계 기간, 지속적인 파트너 수, 성행위의 빈도, 성행위당 감염 위험도, 감염 기간 등을 고려할 수 있다.

코호트 시뮬레이션 모형을 적용하기 위하여 행위자(agent)를 기반으로 한 네트워크 모델인 Netlogo 프로그램을 이용하였다.

본 모델에서 개인은 25,000명으로 구성되며 성별로 동일하게 나뉘고 구축된 이후에는 외부 요인의 영향을 받지 않는다. 시뮬레이션 시작 시 연령 구성은 덴마크 인구를 나타낼 수 있도록 하였다. 이 모델에서 모든 개인은 79세에 사망하는 것으로 하였고 시뮬레이션의 분석 주기는 한 달이다. HPV 감염은 성 접촉으로 출발하여 파트너가 자주 바뀌는 경우로 가정하였기 때문에 모든 개인에 동반 파트너 수를 할당하였다. 예를 들면, 80%는 한명의 파트너를, 20%는 2명의 파트너를 선호하였다. 본 모델은 HPV 16, 18번 유형 예방만을 대상으로 시뮬레이션 하였기 때문에 세포 변화와 자궁경부암을 일으킬 수 있는 잠재적인 발암성의 HPV 유형은 고려하지 못했다. HPV 16, 18번 유형은 덴마크 여성의 이환율에 기초하여 각 연령그룹에 분배하였고 남성에서도 동일하게 적용되는 것으로 가정하였다. 감염이 일반적으로 성관계에 의해 발생하기 때문에, 관계의 수와 기간, 성관계의 빈도가 자연스럽게 모델의 역학에 영향을 주었다. 한 달 동안의 성관계의 빈도자료는 캐나다인의 젊은 대학생들의 연구 결과를 참조하였다.

모델이 시작되었을 때 모든 개인은 14세 이상의 파트너를 찾았고, 파트너의 연령은 개인 나이에서 10세였다. 13세 이하는 이 모델내로 들어오지 못했다. 예를 들면 20세의 사람

의 경우 최소 13세, 최대 30세의 파트너를 찾을 수 있다. 만약 맞는 파트너를 발견하면 관계를 형성하는데 지속 기간은 두 개인의 선호 중 낮은 선호로 결정된다. 또한 성행위 빈도는 여성 파트너의 빈도의 선호로 결정되고 이 과정은 개인 간의 선호에 따라 반복되었다. 만약 파트너를 찾지 못하는 경우 탐색은 중단되고 원하는 만큼의 파트너를 채우지 못한 사람으로 대체하였다. 이런 방식으로 파트를 찾다보면 HPV 16, 18번 유형에 감염된 사람과 적어도 한번 이상 관계를 가질 경우 파트너도 감염될 위험이 발생한다. 본 모델에서는 성관계 당 HPV 감염 위험률을 0.3으로 하였다. 만약 개인이 HPV에 감염된다면 CIN으로 세포가 변화할 가능성이 있기 때문에 CIN1에서 CIN2/3 혹은 자궁경부암으로 진행할 가능성도 포함하였다. 이 모델은 매 3년마다 23-59세를 대상으로 시행하고 있는 자궁경부암 검진 프로그램의 시뮬레이션도 포함하고 있다. 할인율은 3%를 적용하였다.

#### 4) 효과 측정

잠재적으로 모든 세포의 변화의 70%와 모든 자궁경부암의 잠재적인 70%는 백신을 통해 예방 가능하다고 가정하였다. 이 70%의 감소는 수년간 최고의 효과가 나타났을 때이며, 이 시간은 몇 가지 파라미터에서 행해진 감염 다이내믹에 의하며 이는 모델 시뮬레이션에 설명되어 있다. 또한 백신의 지속성은 전 생애로 가정하였다. CIN 1-3의 70% 잠재적 감소라는 가정은 민감도 분석에서 CIN 1은 잠재적으로 25%, CIN 2/3는 60% 감소 효과가 있는 것으로 하였고 이는 Harper 등의 연구 결과와 같다.

#### 5) 비용 산출

1회 백신 접종 비용은 2007년 2월 20일 기준으로 가다실의 제품을 기준으로 3,118DDK를 적용하였다. 2007년 2월 말에는, 서바릭스의 마케팅 허가가 되지 않아 가격 산정이 불가능하였다. 검진 프로그램은 백신과 현재 기술 모두 변하지 않은 상태로 지속된다고 가정하여 모든 시나리오에 검진 비용이 포함되도록 하였다.

#### 6) 민감도 분석

HPV 백신 접종률, 남아 접종시 효과, 띠라잡기의 효과, 처음 접종 연령, 간접비의 포함 여부 등에 대해서 민감도 분석을 실시하였다.

### 2.2.1.4.2. 결과

#### 1) 경제성 분석 결과

12세 여아 70%에 예방접종하였을 때 HPV 16번 유형은 33년 후, HPV 18번 유형은

50년 후 소멸되는 것으로 나타났다. 백신을 접종할 경우 자연히 CIN과 자궁경부암이 줄어들고 HPV 16, 18번 유형으로 인해서 발생하는 질병이 예방된다는 것을 의미한다.

매년 12세 여아 70%에게 예방접종하는 비용은 기백만DKK(약 140억원)이다. 백신 접종 비용은 모형이 지속되는 동안 발생한다. HPV 16, 18번 유형과 관련하여 새롭게 발생하는 세포 변화나 자궁경부암의 감소로 인해 유병률이 줄어들게 되어 자궁경부암 환자 발생률이 매년 280명이 될 때까지 감소하는 숫자가 커지게 된다. 이는 시간적 측면의 요소가 분석에서 비용과 효과 측면에서의 결과에 영향을 주게 된다는 것을 의미한다.

62년간 예방접종에서 첫 몇 년간 절감되는 치료비용은 크지 않지만 자궁경부암 치료에 13백만DDK(약 25억원), CIN1 치료 및 관리에 0.5백만DDK(약 1억원), CIN2/3 치료에 19.4백만DDK(약 38억원)로 총 절감되는 비용은 매년 32.9백만DDK(약 64억원)이다. 주로 CIN 2/3의 치료비용을 절감하게 되는데 이러한 효과는 예방접종 후 15-30년이 지난 후에 나타나기 때문에 HPV 백신 프로그램이 장기간 유지되어야하고 40년간 프로그램을 유지한다면 절감되는 비용은 매년 25.7백만DDK(약 50억원)이다.

62년간 백신 프로그램을 지속할 경우 HPV 백신 접종으로 자궁경부암은 67% 감소하는 것으로 나타났다. 62년간 백신 프로그램을 지속할 경우 백신 접종 군에서 총 447년의 기대수명이 연장되고 이것은 백신을 맞은 여아 한명 당 약 7.2일에 해당한다.

## 2) 민감도 분석 결과

매년 12세 여아에게 70% 접종률로 따라잡기 프로그램 없이 접종하였을 때 비용-효과비는 대략 LYG당 85,000DKK로 추정된다(간접비용 제외). 13-15세에 따라잡기 프로그램은 상대적으로 높은 수명의 연장을 얻으나 비용-효과 비가 89,000DKK으로 증가하였다. 12세의 남아를 포함하게 될 경우 매년 예방접종 비용이 두 배가 되지만 기대되는 효과는 상대적으로 높지 않았다.

### 2.2.1.4.3. 논의

#### 1) 모형의 불확실성

모델과 모델 시뮬레이션은 수많은 대안을 가장 단순화하여 현실을 반영하였기 때문에 모형이 현실을 대표한다고 말하기는 어렵다. 그렇기 때문에 본 연구에서 HPV감염률, 자궁경부암의 발생률 등과 같이 가장 중요한 변수를 실제 자료를 적용하였으나 가정을 적용한 변수도 있다. 예를 들면 HPV 16, 18번 유형 감염 기간인데, 이는 캐나다의 자료를 참조하여 산출해낸 값으로 가장 현실적인 대상이었지만 덴마크의 감염률을 보여주는 자료는 아니다. 이러한 점을 보완하기 위하여 여러 가지 민감도 분석을 시행하여 불확실성을 보정하기 위

한 노력을 하였다.

### 2) 자궁경부암 검진의 중요성

덴마크의 자궁경부암 발생률은 시간이 지나면서 줄어드는 경향을 보인다. 이는 자궁경부암에 대한 검진 프로그램의 효과로 볼 수 있는데 자궁경부암 검진이 HPV 예방접종이 도입되어도 바뀌지 않을 것으로 예상된다. 하지만 현재 검진 프로그램을 지속할 경우 자궁경부암의 발생률은 현재와 비슷한 수준을 유지할 것이라 가정하고 평가하였다.

### 3) 효과지표

효과 측정 단위는 수명의 연장이고 이는 치명적인 질병을 피할 수 있었을 때에만 기대여명에 기여할 수 있다. 하지만 중등도와 심각한 세포 변화를 피할 수 있는 경우에는 건강 관련 삶의 질의 향상이 있을 수 있다. 본 연구에서는 삶의 질 향상은 고려되지 않아 일정 부분 예방접종의 효과가 과소평가되었다. 또한, HPV 백신 예방접종으로 인해서 불임을 야기할 수 있는 원추생검술의 수를 줄였으나 이러한 효과는 이번 분석에서 고려하지 않았다.

## 2.2.2. 경제성 분석 문헌 고찰

HPV 백신의 경제성 분석에 대한 선행연구는 많이 보고된 편이며 관련 연구에 대해 체계적 문헌 고찰을 수행하거나(Jit, 2011; Marra 등, 2009; 독일 HTA, 2009) 선택적으로 경제성 분석 연구들을 검토한(Newall 등 2007; Armstrong, 2010; Demarteau 등, 2011) 연구들도 다수 보고되었다. HPV 백신의 경제성 분석 연구는 유럽과 북아메리카, 아시아 등 전 세계적으로 수행되었으며 유럽과 미국 등에서의 경제성 분석 결과는 비용-효과적인 것으로 나타난 반면, 일본은 제외한 태국, 말레이시아 등 아시아에서 수행된 경제성 분석에서는 가장 기본적인 예방접종 시나리오도 비용-효과적이지 않은 것으로 나타났다. 본 장에서는 본 연구를 수행하면서 참고한 문헌들을 선택적으로 정리하였다.

표 2-11. HPV 백신의 경제성 분석에 대한 선행연구

저자, 연도 (국가)	대상군 및 중재법	분석 관점	분석기간/ 분석주기	분석모형	분석방법	효과 지표	효과산출방법	비용항목	결과 (HPV 백신 위주)
Tully, 2012(캐나다)	- 12세 여아 매년 학 교단위 예방접종 - 12세 여아 매년 학 교단위예방접종 + 18세까지 여아 따라 잡기 예방접종 - 18세 여아의 학교단 위 따라잡기 예방접종 - 12-26세 여아의 의 료기관 단위 접종 - 21세에 검진 시작 + 18세 여아의 학교단위 따라잡기 예방접종 - 25세에 검진 시작 + 12-26세 여아의 의료 기관 단위 따라잡기 예 방접종		80세/ 1년	dynamic model	비용-효 용분석	QALY	삶의 질 가중치: 선행연 구 이용	- 직접의료비용 · CIN, 자궁경부암 비용 - 자궁경부암 검진비용 · 백신 비용(학교, 병원 기반으로 구분)	- 12세 여아에게 의료기관과 학교단위로 접근하는 것은 따라잡기를 고려하는 것에 비해서 비용 효과적임 - 현재 검진방법과 따라잡기를 하지 않는 것에 비해서 따라잡기와 최초검진 시기를 늦추는 대안이 비용 절감 ※ 임계값: \$50,000/QALY
Praditsitthikom, 2011 (태국)	다음의 조합으로 48개 시나리오에 대하여 분석 - Pap Smear검진여부 및 검진주기 - VIA 검진 여부 및 검 진주기 - HPV 백신 예방접종 및 접종연령(15세-60세)	사 회 적 관점 보 험 자 관점	100년/ 1년	semi-Markov model - 건강상태에 머 문 기간에 따라 전이확률 결정	비용-효 용 분석	QALY	- Pap Smear, VIA: SR 수행 - 백신 효능: 선행 SR 이용 - 삶의 질 가중치: 설문조사	- 공식적 의료비용 · 백신비용 · Pap Smear, VIA, HPV 비용 · CIN 1, CIN 2/3 비용 · 자궁경부암 비용 - 비공식적 의료비용 - 교통비용 - 시간비용	- 현재의 HPV 백신 가격하에서 예방접종은 비용-효과적이지 않음 (정기적인 자궁경부암 검진이 가장 비용-효과적이었음) ※ 임계값: Bt100 000 /QALY

저자, 연도 (국가)	대상군 및 중재법	분석 관점	분석기간/ 분석주기	분석모형	분석방법	효과 지표	효과산출방법	비용항목	결과 (HPV 백신 위주)
Yamamoto, 2011(일본)	다음의 조합(3×2)에 대하여 분석 - 검진율이 20/50/80%일 때 - 11세 여아 예방접종 여부	사회적 관점	50년/ 1개월	Markov model	비용-효 용분석	QALY	- 백신 효능: 선행 8개 RCT 이용 - 삶의 질 가중치: 선행 연구 이용	- 공식적 의료비용 · 백신 비용 · 검진(Pap- test) 비용 · CIN 1, CIN 2/3 검사 비용 · 자궁경부암 치료비용 - 시간비용	- 11세 여아 100% 접종 + 50% 검진이 가장 비용-효과적임(ICER 1,920,636) ※ 임계값: 4,500,000 yen/ QALY
Westra, 2011 (네덜란드)	-12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50세 예방 접종	보 험 자 관점	100세/ 1년	Markov model	비용-효 용분석	QALY , LYG	- 백신 효능: 선행연구 이용 - 삶의 질 가중치: 선행 연구 이용	- 백신비용 : 백신접종군과 백신비 접종군으로 코호트 구 성을 통해 순수비용만 찾음(백신접종군비용 - 백신비접종군비용)	- 12-16세 여아에게 접종했 을 때 비용 효과적이었음
Ezat, 2010 (말레이시아)	- 검진만 고려 - 예방접종만 고려 - 검진 + 예방접종	사회적 관점	life time/ time/		비용-효 용분석	QALY	-삶의 질 가중치: SF-36, PCS, MCS	-직접의료비 · 의료비용 -직접의료비 · 생산성손실 · 대체식품 · 교통비용	- 검진을 70%까지 확대했을 때 가장 비용 효과적임(946.74 RM/QALY) - 검진과 예방접종을 함께 적용하는 방법은 5,346.67RM/QALY로 나타남.

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

저자, 연도 (국가)	대상군 및 중재법	분석 관점	분석기간/ 분석주기	분석모형	분석방법	효과 지표	효과산출방법	비용항목	결과 (HPV 백신 위주)
Kim, 2008(미국)	- 검진만 고려 - 12세 여아 예방접종 - 12세 여아 예방접종 + 18세까지 따라잡기 - 12세 여아 예방접종 + 21세까지 따라잡기 - 12세 여아 예방접종 + 26세까지 따라잡기	사회적 관점	90년/5년	dynamic model	비용-효 용분석	QALY		- 공식적 의료비용 · 백신비용 · 검진, 진단, 치료 관련 비용 - 교통비용 - 시간비용	- 12세 여아에게 예방접종할 경우 ICER는 \$43,600/QALY로 비용-효과적임 ※ 임계값: \$50,000/QALY
Jit, 2008(영국)	- 검진 - 12세 여아 학교 단 위 예방접종 + 18세까지 따라잡기 예방접종	보 건 의 료 체 계 관점	100년/ 5년	HPV transition dynamic model	비용-효 용분석	QALY	-삶의 질 가중치: 선행 연구 이용	- 직접의료비용 · 자궁경부암 검진비용 · 전암단계 치료비 · 자궁경부암 치료비용 · 백신비용 · 입원 외래비용	- 12세 여아에게 4가 백신을 학교 프로그램으로 접종률이 60-80% 일 때 비용효과적임 - 따라잡기로 18세까지 접종 했을 때 비용 효과적이었고 남학생에게는 비용-효과적이 지 않음 ※ 임계값: 20,000-30,000€/QALY
Brisson, 2007(캐나다)	- 12세에 예방접종 - 12세 예방접종 + 22 세에 추가 접종	보 건 의 료 체 계 관점	life long	compartmenta l deterministic model(dynami c model)	비용-효 용분석	QALY	-삶의 질 가중치: EQ-5D(31명 대상)	- 의료비용 · 검사비용, 치료비용 · 백신비용(2가,4가백 신의 비용은 같다고 가정)	- 접종하는 시기, 백신 효과 지속기간, 백신 비용에 영향 을 많이 받는 것으로 나타남

### 2.2.3. 분석 모형 및 건강상태

본 장에서는 본 연구에서 주로 참고한 모형 중 모형을 그림으로 비교적 자세히 제시한 경제성 평가 연구를 중심으로 정리하였다. 모형은 주로 동적 모형 혹은 마코프 모형을 적용하였다. 모형의 건강상태는 건강(well), HPV 감염, CIN, 자궁경부암, 사망 상태를 고려하였으나 구체적으로 살펴 보면 HPV 감염을 고위험/저위험으로 나누거나 자궁경부암을 진단되었거나 또는 진단되지 않은 경우 또는 진행단계별로 세분화하는 등 연구마다 다소 다른 모형을 사용하였다. 모든 모형에서 CIN상태에서는 이전단계 혹은 건강(well)상태로 돌아올 수 있지만 자궁경부암이 진행된 상태에서는 전 단계로 돌아가지 못하는 것으로 가정하였다. 대부분의 모형에서 분석주기는 1년으로 고려하였다.

표 2-12. HPV 경제성 분석에 대한 선행연구의 분석 모형

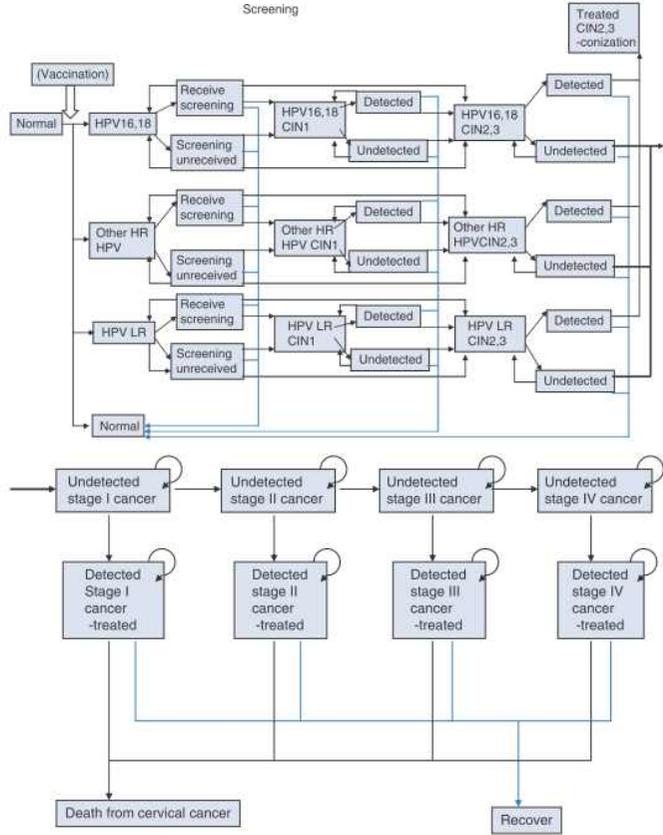
저자, 연도 (국가)	분석모형	모형 구조	모형 개요
Praditsithikorn, 2011 (Thailand)	semi-Markov v model - 특정 건강상태에 머문 기간에 따라 전이확률 결정		<ul style="list-style-type: none"> <li>- HPV 감염이 없는 여성에서 시작함</li> <li>- HPV 감염이 없는 여성은 다음 주기(1년 후)에 HPV 감염 상태로 전이하거나 현재의 건강한 상태로 남아있을 수 있음</li> <li>- HPV에 감염된 여성은 다음 주기(1년 후)에 CIN 1로 전이할 수 있으며 그 다음 주기에 다시 건강한 상태로 돌아올 수 있음</li> <li>- CIN 1로 전이된 여성은 CIN 2/3로 전이할 수 있으며 그 다음 주기에 다시 CIN 1로 돌아올 수 있음</li> <li>- 자궁경부암 단계로 넘어가면 이전 건강상태 또는 감염이 없는 건강한 상태로 돌아올 수 없음</li> <li>- 자궁경부암은 FIGO 기준에 따라 1기에서 4기까지 단계가 존재하며 각 병기별로 지속, 호전, 재발, 사망의 건강상태가 있음</li> <li>- 모든 건강상태에서 일반적인 원인으로 사망이 발생할 수 있음</li> </ul>

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

저자, 연도 (국가)	분석모형	모형 구조	모형 개요
Myers, 2000 (USA)	Markov model	<p>The diagram illustrates a Markov model for HPV infection and cervical cancer progression. The states and their transitions are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Well</b>: Can transition to <b>Undetected HPV</b>, <b>Low grade SIL</b>, <b>High grade SIL</b>, <b>Unknown Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Detected Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Cervical cancer survivor</b>, or <b>Death from Other Cause</b>.</li> <li><b>Undetected HPV</b>: Can transition to <b>Well</b>, <b>Low grade SIL</b>, <b>High grade SIL</b>, <b>Unknown Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Detected Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Cervical cancer survivor</b>, or <b>Death from Other Cause</b>.</li> <li><b>Low grade SIL</b>: Can transition to <b>Well</b>, <b>Undetected HPV</b>, <b>High grade SIL</b>, <b>Unknown Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Detected Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Cervical cancer survivor</b>, or <b>Death from Other Cause</b>.</li> <li><b>High grade SIL</b>: Can transition to <b>Well</b>, <b>Undetected HPV</b>, <b>Low grade SIL</b>, <b>Unknown Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Detected Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Cervical cancer survivor</b>, or <b>Death from Other Cause</b>.</li> <li><b>Unknown Cervical Cancer Stages I-IV</b>: Can transition to <b>Well</b>, <b>Undetected HPV</b>, <b>Low grade SIL</b>, <b>High grade SIL</b>, <b>Detected Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Cervical cancer survivor</b>, or <b>Death from Other Cause</b>.</li> <li><b>Detected Cervical Cancer Stages I-IV</b>: Can transition to <b>Well</b>, <b>Undetected HPV</b>, <b>Low grade SIL</b>, <b>High grade SIL</b>, <b>Unknown Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Cervical Cancer Death</b>, or <b>Cervical cancer survivor</b>.</li> <li><b>Cervical cancer survivor</b>: Can transition to <b>Well</b>, <b>Undetected HPV</b>, <b>Low grade SIL</b>, <b>High grade SIL</b>, <b>Unknown Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Detected Cervical Cancer Stages I-IV</b>, or <b>Death from Other Cause</b>.</li> <li><b>Treated SIL</b>: Can transition to <b>Well</b>, <b>Undetected HPV</b>, <b>Low grade SIL</b>, <b>High grade SIL</b>, <b>Unknown Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Detected Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Cervical cancer survivor</b>, or <b>Death from Other Cause</b>.</li> <li><b>Benign Hysterectomy</b>: Can transition to <b>Well</b>, <b>Undetected HPV</b>, <b>Low grade SIL</b>, <b>High grade SIL</b>, <b>Unknown Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Detected Cervical Cancer Stages I-IV</b>, <b>Cervical cancer survivor</b>, or <b>Death from Other Cause</b>.</li> <li><b>Death from Other Cause</b>: A terminal state.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 모든 자궁경부암은 HPV 감염에서부터 시작됨</li> <li>- HPV regression은 과거 발견되었던 HPV 바이러스 유형을 발견할 수 없는 경우로 정의하고 특정 기간 동안 감염 환자 중의 비중으로 HPV regression rate를 표현함</li> <li>- Low grade SIL은 HPV 감염 또는 건강한 상태로 돌아갈 수 있으며 high grade SIL은 Low grade SIL, HPV 감염, 건강한 상태로 돌아갈 수 있음</li> <li>- 그러나 일단 자궁경부암이 발생하면 이전 상태로 돌아갈 수 없음. 암은 진단받은 상태와 진단받지 않은 상태로 나뉘며 각각 1기에서 4기까지 구분됨. 분석 주기마다 병기 한 단계씩 이동 가능</li> <li>- SIL 또는 자궁경부암 이외의 문제로 자궁적출술을 시행한 건강상태를 포함함</li> <li>- 자궁경부암 관련 사망은 자궁경부암이 발견된 상태에서만 발생하는 것으로 가정</li> </ul>

저자, 연도 (국가)	분석모형	모형 구조	모형 개요
Elbasha, 2007 (USA)	Dynamic model	<p><b>A</b></p> <p>Death</p> <p>Infected, 16/18 types <math>Y_{16/18}</math></p> <p>Clearance 16/18</p> <p>Immune, 16/18 types <math>Z_{16/18}</math></p> <p>Infection 6/11</p> <p>Infected, 6/11 types <math>Y_{6/11}</math></p> <p>Clearance 6/11</p> <p>Immune, all 4 types <math>Z_{all}</math></p> <p>Clearance 16/18</p> <p>Clearance 6/11</p> <p>Infected, 16/18 types <math>U_{16/18}</math></p> <p>Clearance 6/11</p> <p>Death</p> <p>Susceptible <math>X_{16/18} + X_{6/11}</math></p> <p>Infection 16/18</p> <p>Infection 6/11/16/18</p> <p>Coinfected <math>Y_{12}</math></p> <p>Clearance 6/11/16/18</p> <p>Clearance 16/18</p> <p>Clearance 6/11</p> <p>Death</p> <p>Infected, 6/11 types <math>Y_{6/11}</math></p> <p>Clearance 6/11</p> <p>Immune, 6/11 types <math>Z_{6/11}</math></p> <p>Infection 16/18</p> <p>Infected, 16/18 types <math>U_{16/18}</math></p> <p>Clearance 16/18</p> <p>Death</p> <p>Death</p> <p>Death</p> <p>New entrants</p> <p>Waning immunity</p> <p>Death</p> <p><b>B</b></p> <p>Death</p> <p>CIN 1 <math>CIN_{16/18}</math></p> <p>Progression</p> <p>CIN 2 <math>CIN_{16/18}</math></p> <p>Progression</p> <p>CIN 3 <math>CIN_{16/18}</math></p> <p>Progression</p> <p>Death</p> <p>Death</p> <p>Death</p> <p>HPV infection <math>Y_{16/18}, U_{16/18}, Y_{6/11}, U_{6/11}</math></p> <p>Regression</p> <p>Normal or HPV <math>Z_{16/18}, U_{16/18}, Z_{6/11}, U_{6/11}</math></p> <p>Regression</p> <p>Localized cancer <math>CC_{16/18}</math></p> <p>Progression</p> <p>Death</p> <p>Death</p> <p>Death</p> <p>Genital warts <math>GW_{16/18}</math></p> <p>Progression</p> <p>Regression</p> <p>Distant cancer <math>CC_{16/18}</math></p> <p>Progression</p> <p>Regional cancer <math>CC_{16/18}</math></p> <p>Progression</p> <p>Death</p> <p>Death</p> <p>Death</p>	<p>A단계</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Susceptible compartment(X)에서 시작하여 성-연령에 따라 움직임</li> <li>- Susceptible host는 HPV 16, 18번 유형(Y1) 또는 6, 11번 유형에 감염될 수 있으며(Y2) 서로 다른 유형으로 추가 감염될 수 있음(Y12)</li> <li>- 감염된 사람은 건강해질 수 있으며 이 경우 감염된 HPV 유형에 면역력이 생김(Z1, Z2). 그러나 이후 다른 HPV 유형에는 감염될 수 있음(U1, U2)</li> <li>- 모든 유형의 HPV 감염 이후 건강해졌다면 평생 면역력을 갖게 된 것임(Z12)</li> </ul> <p>B단계</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HPV 감염상태(Y, U) 후 CIN 1, CIN 2, CIN3, localized, regional, distant cervical cancer로 옮겨갈 수 있음.</li> <li>- CIN은 HPV 감염 또는 건강한 상태로 돌아갈 수 있음</li> <li>- HPV 6, 11번에 감염된 경우 genital warts로 생길 수 있으며 회복될 수도 있음</li> </ul>

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

저자, 연도 (국가)	분석모형	모형 구조	모형 개요
Yamamoto, 2011 (Japan)	Markov model		<ul style="list-style-type: none"> <li>- HPV 감염이 없고 2차 성징(sexual activities)이 나타난 이후 여성에서 시작</li> <li>- HPV 감염이 없는 여성은 다음 주기에 4가지 중 하나의 상태로 이전하게 됨             <ul style="list-style-type: none"> <li>· HPV16, 18번 유형에 감염(HPV 16, 18)</li> <li>· 다른 high-risk HPV에 감염(Other HR)</li> <li>· low-risk HPV에 감염(LR)</li> <li>· 감염 안 됨(Normal)</li> </ul> </li> <li>- HPV에 감염된 여성은 검진 여부에 따라 다음 주기에 CIN 1이나 CIN 2,3로 전이하거나 다시 건강한 상태로 돌아올 수 있음</li> <li>- CIN 1로 전이된 여성은 detect 여부에 따라 다음 주기에 CIN 2/3로 전이하거나 다시 건강한 상태로 돌아올 수 있음</li> <li>- CIN 2/3이 발견되면 원추절제술을 시행함</li> <li>- 자궁경부암 단계로 넘어가면 이전 건강상태 또는 감염이 없는 건강한 상태로 돌아올 수 없음</li> <li>- 자궁경부암은 FIGO 기준에 따라 1기에서 4기까지 단계가 존재하며 각 병기별로 호전, 지속, 악화, 사망의 건강상태가 있음</li> <li>- 모든 건강상태에서 일반적인 원인으로 사망이 발생할 수 있음</li> </ul>

저자, 연도 (국가)	분석모형	모형 구조	모형 개요
Kim, 2008 (USA)	hybrid model (dynamic model+ 마름 모형)	<p>The diagram illustrates a hybrid model structure. It is divided into three main horizontal sections representing different HPV types and their progression stages. The top section is for HPV 18, the middle for HPV 16, and the bottom for HPV 18 (labeled as Prior 18). Each section shows transitions between HPV infection, CIN 1, and CIN 2,3 stages. Rates of transition are denoted by <math>\lambda_{18}</math> and <math>\lambda_{16}</math>. A box labeled 'Reductions in HPV-16 and -18 Incidence (from Dynamic Model)' points to the transition from Normal to HPV Infected. A simplified diagram at the bottom shows the following states and transitions: Normal <math>\xrightarrow{\text{Infection}^1}</math> HPV Infected <math>\xrightarrow{\text{Progression}^2}</math> CIN 2,3 <math>\rightarrow</math> Cancer <math>\rightarrow</math> Death<sup>4</sup>. There are also reverse transitions: HPV Infected <math>\xrightarrow{\text{Clearance}}</math> Normal, CIN 2,3 <math>\xrightarrow{\text{Regression}}</math> HPV Infected, and CIN 1 <math>\leftrightarrow</math> CIN 2,3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 감염률은 연령, HPV 유형, 감염경험 여부, HPV 유형별 면역력에 따라 달라짐</li> <li>- HPV 감염과 CIN 1로의 전이는 연령과 HPV 유형에 따라 달라짐</li> <li>- 자궁경부암 상태는 병기별(local, regional, distant), 발견여부별(미발견, 증상으로 발견, 검진으로 발견)로 세분화됨</li> <li>- 사망은 모든 건강상태에서 전체 사망률로 발생하며 암 상태일 때 초과로 암 관련 사망이 발생하는 것으로 가정함</li> </ul>

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

저자, 연도 (국가)	분석모형	모형 구조	모형 개요
Westra, 2011 (Netherlands)	Markov Model		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 10개의 건강상태로 구분</li> <li>· HPV-susceptible, HPV감염, CIN 1-3, 자궁경부암 1-4, 사망)</li> <li>- HPV 감염 후 전이는 CIN부터 자궁경부암으로 모든 과정을 거침</li> <li>- HPV susceptible과 HPV 감염간의 전이 확률은 HPV유형에 따른 감염력 차이를 반영하기 위해 유형별로 구분</li> <li>- HPV 감염 후 자연적으로 면역이 생성되지 않고 CIN, 자궁경부암에서 susceptible 상태로 검진을 통해서 돌아 올 수 있음</li> </ul>
Brisson, 2007(Canada)			<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6개의 건강상태로 구분</li> <li>· susceptible, 감염, 면역, CIN 1-3, SCC(small cell carcinoma)를 HPV 유형별로 구분(16, 18, 16, 18번 유형을 제외한 고위험유형, 저위험유형)</li> <li>- 여러 가지 유형이 함께 감염될 수 있음. 고위험군의 조합일 경우 더 공격적으로 전이</li> <li>- HR, LR유형의 감염은 자연 면역이 되지 않음(여러가지 조합으로 감염될 수 있고 같은 유형에도 재감염이 가능)</li> <li>- 치료를 하게 되면 HPV에 감염된 상태로 머물러 있을 수 있고, 감염에서 회복될 수 있고 자궁적출술 등을 통해서 대상자에서 제외될 수 있음</li> <li>- 실선은 진행, dash-line은 회복, 점선은 검진과 치료, 사선으로 뺀 선은 HPV 감염 이외의 원인으로 사망 혹은 자궁적출술 시행</li> </ul>

저자, 연도 (국가)	분석모형	모형 구조	모형 개요
Tully, 2012(Canada)	dynamic model	<p>The diagram illustrates the model structure. Part (a) shows a flow from <math>R_{k,F}^{16/18}</math> to <math>S_{k,F}^{16/18}</math>, then to <math>I_{k,F}^{16/18}</math>, <math>L_{k,F}^{16/18}</math>, <math>H_{k,F}^{16/18}</math>, <math>C_{k,F}^{16/18}</math>, and finally <math>V_{k,F}^{16/18}</math>. There are feedback loops from <math>V_{k,F}^{16/18}</math> back to <math>S_{k,F}^{16/18}</math> and <math>I_{k,F}^{16/18}</math>. Part (b) shows a sub-model with states <math>S_{k,M}^{16/18}</math>, <math>I_{k,M}^{16/18}</math>, and <math>R_{k,M}^{16/18}</math>, with transitions between them and feedback loops.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5세 단위의 연령, 성, 질병상태(susceptible, 감염, 자연면역, vaccine immunity, CIN, SCC), HPV유형에 있어 총화하여 모델에 적용</li> <li>- susceptible → 감염 이후 LSIL or HSIL → 자궁경부암으로 갈 수 있음</li> <li>- 특정 상태에서 자연면역을 얻게 되는데 지속기간이 길지 않아 특정 시점에는 susceptible 상태로 돌아옴</li> <li>- 감염 상태에서 CIN 1 혹은 CIN 2/3으로 바로 진행될 수 있음. 자궁경부암 단계에서는 CIN으로 돌아갈 수 없음</li> </ul>

## 2.2.4. 경제성 분석에서 고려한 주요 가정

WHO에서는 HPV 백신과 관련하여 position paper(2009) 및 background paper(WHO, 2008) 등을 발표하였는데 다음의 요인이 HPV 예방접종에 대한 비용-효과성 결과에 크게 영향을 준다고 밝히고 있다.

- 예방접종이 자궁경부암 검진율에 미치는 영향
- HPV 백신 유형의 자연 경과
- 임상적 효능
- 효과(population effectiveness)
- 대상 집단의 연령
- 효과 지속 기간
- 급여 수준
- 집단 면역에 대한 가정
- 다른 자궁경부암 예방 프로그램의 비용

이 중 예방접종이 자궁경부암 검진율에 미치는 영향, 효과 지속기간, 접종률, 급여 수준(접종률), 집단 면역 고려 여부 등에 대하여 선행 경제성 분석 연구들의 가정을 확인하였다. 이 외에 할인율과 따라잡기 고려 여부를 추가로 검토하였다.

대상질환으로 자궁경부암 외에 성기사마귀와 같이 HPV 감염과 관련한 질환을 추가로 고려한 경우도 있으나 대부분은 자궁경부암에 초점을 두고 분석하였다. 집단면역은 동적 모형을 통해 고려하기도 하였으나 고려하지 않은 연구들도 다수 존재하였다. 효과지속기간은 선행연구 모두 기본분석에서 평생으로 가정하였고 민감도 분석에서 효과가 소실되는 경우를 고려하였다. 교차보호효과는 대부분 연구에서 고려하지 않았으며 접종률은 주로 80% 또는 100%를 적용하였다. 예방접종이 검진율에 미치는 영향을 반영하는 방법으로 이를 별도로 고려하기보다 검진율 변화를 예방접종 시나리오에 통합하여 각각의 대안으로 고려한 연구들이 많았다. 대부분의 연구에서 따라잡기 예방접종을 고려하였으나 앞서 분석결과에 따르면 이는 대부분 비용-효과적이지 않은 대안으로 나타났다.

표 2-13. HPV 경제성 분석에 대한 선행연구의 분석 모형에서 사용한 가정 검토

저자, 연도 (국가)	고려 대상질환	집단 면역 고려 여부	효과 지속기간	교차보호효과(Cross -protection) 고려 여부	접종률	예방접종이 검진율(Pop smear)에 미치는 영향 고려 여부	할인율	따라잡기 고려 여부
Praditsitthikorn, 2011(Thailand)	CIN + 자궁경부암	고려하지 않음	기본: 평생 민감도 분석: 10 년, 5년	고려하지 않음	20%, 100%	검진율의 효과를 동시에 고려함	0%, 3%(기본), 5%, 10%	고려하지 않음
Yamamoto, 2011 (Japan)	CIN + 자궁경부암	고려하지 않음	평생	고려하지 않음	100%	검진율(20%, 50%, 80%)의 효과를 동시에 고려함	3%	고려하지 않음
Kim, 2008 (USA)	CIN + 자궁경부암 HPV 16, 18번 유형 관 련 다른 암 성기사마귀 HPV 6, 11번 유형 재 발성 호흡기 유두종증	고려함	기본: 평생 민감도: 10년	고려함	100%	고려함	3%	18/21/26세
Westra, 2011 (Netherland)	CIN + 자궁경부암	고려함(민감도)	기본: 평생 민감도: 20년	고려하지 않음	100%	고려하지 않음	1.5%(기본), 4%	12-50세
Ezat, 2010(Malysia)	CIN + 자궁경부암	고려하지 않음	언급없음	고려하지 않음	96%	검진율(40%, 70%, 80%)의 효과를 동시에 고려함	3%	9-26세
Brisson, 2007 (Canada)	CIN + 자궁경부암 성기 사마귀	고려하지 않음	기본: 평생 민감도: 30년	고려하지 않음	100%	고려하지 않음	0%, 3%(기본분석)	12-22세
Jit, 2011(UK)	CIN + 자궁경부암 성기사마귀	고려함	기본: 평생 민감도: 10년	고려함	70%, 80(기본), 90%	고려하지 않음	1.5% 3.5%(기본분석)	13-17세 65%, 27-18세 30%
Tully, 2012 (Canada)	CIN + 자궁경부암	고려함	기본: 평생	고려하지 않음	40%, 60%, 80%(기 본)	시작하는 연령에 따라 검진율이 달라지는 것으로 적용	3%	12 - 18 세 의 80%

## 2.3. 모형에 대한 이론적 · 실증적 검토

### 2.3.1. 백신의 경제성 평가 모형

#### 2.3.1.1. 모형 유형

경제성 평가에서 모형(model)이란 어떤 시스템의 행동(behavior)을 설명하는 이론적인 구성물이다. 백신 프로그램은 잠재적인 집단면역효과(herd immunity effect) 때문에 인구 집단에서 복잡한 역학적 영향을 만들고, 백신은 단지 특정 유형(serotype)들만 예방할 수 있으므로 백신 프로그램의 경제성 평가를 수행할 경우에는 이런 특징들을 반영해야 한다. 그리고 HPV 백신과 같이 몇 십년이 지난 후의 암의 발생을 예방하는 백신과 같이 백신이 예방하는 질병이 발생하기 까지 시간이 긴 경우, 백신접종으로 인한 궁극적인 건강 편익(health benefit)을 파악하기 위해서는 모델링(modelling)이 필요하다(Kim & Goldie, 2008).

일반적인 경제성 분석에서 모형은 비수학적 모형(non-mathematical model)과 수학적 모형(mathematical model)로 구분할 수 있다. 비수학적 모형은 수식을 사용하지 않는 모형으로 경제성 평가 시 거의 사용되지 않는다.

수학적 모형은 모형에 입력하는 값에 따라 경험적(empirical) 모형과 이론적(theoretical) 모형으로 나눌 수 있는데, 경험적 모형은 모형의 입력값으로 임상시험이나 관찰연구의 자료를 이용하는 모형이며, 이론적 모형은 수학적, 통계분석방법 또는 모의실험 등을 통해 모형의 입력값을 얻는 방법이다.

이론적 모형 중 결정분석모형(decision analytic model)은 경제성 평가시 가장 많이 사용되는 방법으로, 1) 모형의 입력값이 시간에 따라 변하는지에 따라 정적(static) 모형과 동적(dynamic) 모형으로 구분할 수 있으며, 2) 모형에 우연성(chance)을 반영하는지에 따라 결정적(deterministic) 모형과 확률적(stochastic) 모형으로 구분할 수 있으며, 3) 모형에서 대상자 총수 또는 개개인을 고려하는지 여부에 따라 집합(aggregate) 모형과 개인(individual) 모형으로 구분할 수 있다. 추가적으로 4) 사건이 연속된 시간에서 일어나는지에 따라 이산(discrete) 모형과 연속(continuous) 모형으로 구분할 수 있으며, 5) 시간에 따라 모형에 새로운 대상자들이 들어올 수 있는지에 따라 개방형(open) 모형과 폐쇄형(close) 모형으로 구분할 수 있다. 각 모형에 대한 세부적인 특성은 Kim & Goldie(2008)을 참고하기 바란다.

### 2.3.1.2. 동적모형

백신의 경제성 분석에서 개인이 감염될 확률은 개인의 접촉패턴, 전염성, 시간에 따른 모집단내 감염의 분포에 따라 달라지므로, 집단면역효과의 고려가 중요한 경우 동적인 전염을 반영하는 동적모형이 적절하다.

일반적으로 감염질환의 경우 많이 사용하는 구획(compartment) 모형은 4개의 구획 Susceptible, Exposed, Infectious, Recoverd로 이루어진 SEIR 모형이다. SEIR 모형을 사용하여 다른 구획으로 움직이는 전이확률을 알아내는데, 가장 기본적인 SEIR 모형은 아래 그림과 같다.

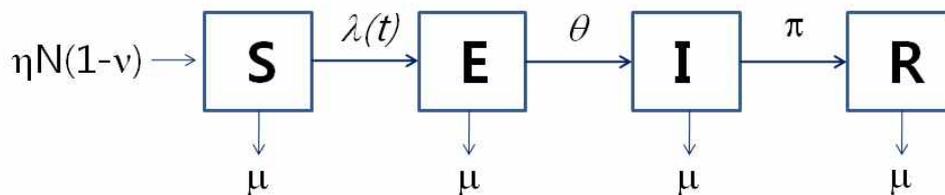


그림 2-1. SEIR 모형

여기서  $S(t)$ 는 시간  $t$ 에서 susceptible한 대상자 수,  $E(t)$ 는 시간  $t$ 에서 exposed된 대상자수,  $I(t)$ 는 시간  $t$ 에서 감염된 대상자 수,  $R(t)$ 는 시간  $t$ 에서 recover되거나 면역이 있는 대상자수를 나타낸다.  $\eta$ 는 출생률,  $\mu$ 는 사망률(감염으로 인한 추가사망은 없다고 가정)이며,  $\nu$ 는 백신의 효과를 나타낸다. 감염력  $\lambda(t) = \beta(t)I(t)$ 에서  $\beta(t)$ 는 감염계수 (transmission coefficient)로 감염된 대상자가 susceptible한 대상자를 만나는 비율과 그런 만남을 통해 감염될 확률을 복합적으로 나타내는 값이다.

동적모형은 일반적으로 미분방정식으로 표현되는데, 모수(parameter)값이 단지 시간에만 의존할 경우 미분방정식으로 표현되며, 모수값이 시간과 다른 중요한 변수(예를 들어 연령)에 의존하는 경우는 편미분방정식으로 표현된다.

위 SEIR 모형에서 시간  $t$ 에서 susceptible한 대상자 수의 변화율인  $\frac{dS(t)}{dt}$ 는

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= \text{출생한 대상자중 면역이 없는 대상자수} - \text{감염된 대상자수} - \text{사망자수} \\ &= \mu N \times (1-\nu) - \lambda(t)S(t) - \mu S(t) \text{로 표현할 수 있다.} \end{aligned}$$

따라서 시간  $t+1$ 에서 susceptible한 대상자 수는 다음과 같이 계산할 수 있다.

$$S(t+1) = S(t) + \frac{dS}{dt}$$

[그림 2-1]의 SEIR 모형을 미분방정식으로 표현하면 다음과 같으며, 이 4개의 미분방정식을 동시에 풀어서 감염자수를 추정할 수 있다.

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= \eta N(1-\nu) - \lambda(t)S(t) - \mu S(t) \\ \frac{dE(t)}{dt} &= \lambda(t)S(t) - (\mu + \theta)E \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \theta E(t) - (\mu + \pi)I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \pi I(t) - \mu R(t)\end{aligned}$$

여기서  $N = S + E + I + R$ 이다.

## 2.3.2. HPV 백신의 경제성 평가 모형

특히 HPV 백신의 경우 장기간 효과에 대한 자료가 없기 때문에, 장기간 역학적, 경제적 영향을 예측하여 정책결정자들에게 정보를 제공하고 백신정책을 평가하기 위해 많은 수학적 모형이 개발되었다(Dasbach 등, 2006).

### 2.3.2.1. 모형 유형

HPV 질환의 자연사(natural history)를 나타내는 가장 단순한 구획 모형은 아래 그림과 같다. 여기서 susceptible은 아직 감염이 되지 않아 감염가능한 단계이며, HPV infected는 HPV 감염단계, CIN은 CIN 단계, Cervical cancer는 자궁경부암 발생단계이다.

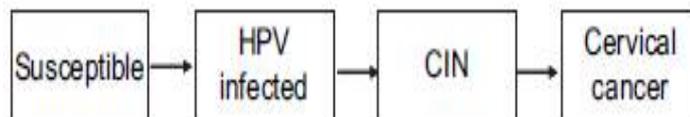


그림 2-2. HPV 질환의 단순한 구획모형

코호트 모형은 HPV 질환의 진행과 사망을 고려한 모형으로, 흔히 마코프 모형(Markov model)이라고 부른다. 코호트 모형은 백신의 집단면역효과를 설명하지 않으므로, 백신의

효과를 과소추정할 수 있으며, 백신의 예방기간이 일생동안이 아니거나 질병상태 사이의 진행이 나이에 의존하는 경우 백신의 효과가 과대추정 될 수 있다. 여기서  $p_1$ 은 정해져 있으므로, HPV 백신이 시간이 흐름에 따라 인구집단을 대상으로 HPV 감염을 얼마나 감소시켰는지 설명하지 못한다.

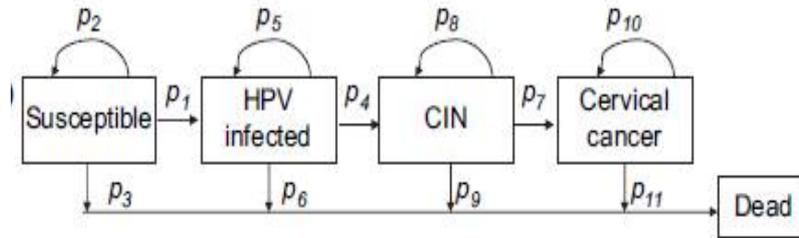


그림 2-3. HPV 질환의 코호트 모형

집단면역효과의 고려가 중요한 경우 개인의 접촉패턴, 전염성, 시간에 따른 모집단내 감염의 분포 등 동적인 전염을 반영하는 동적모형은 아래 그림과 같다. 여기서  $\eta$ 는 모형에 새로 들어오는 susceptible(감염이 안된) 대상자 수이며,  $\mu$ 는 사망률(mortality rate),  $\lambda$ 는 susceptible 대상자의 작은 단위시간(예를 들어 1일) 동안의 감염률(rate)을 나타낸다.

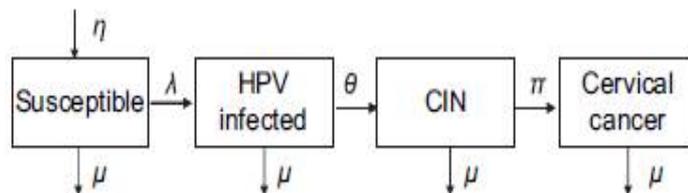


그림 2-4. HPV 질환의 동적모형

시간에 따라 HPV 감염의 발생이 줄어든다는 것은 인구집단에서 susceptible 대상자들을 감염시킬 사람들이 적어지기 때문에 susceptible 대상자들이 덜 감염된다는 것이며, 이런 백신의 간접이득을 백신의 집단면역효과라고 한다. 인구집단에서 HPV 감염의 발생률이 변하는 것을 설명하기 위해, 감염률  $\lambda$ 는 시간, 나이, 감염된 대상자들의 성적파트너 수, 감염되지 않은 대상자의 성적파트너 수, 성관계의 방식, 한 번의 성관계에 대한 전염확률 등의 항목들의 함수로 측정되어야 한다. 따라서 HPV 감염률  $\lambda$ 는 시간에 따른 HPV 감염의 동적인 전염을 설명할 수 있게 된다.

확률적 동적모형은 연속형 시간을 시간 구간  $(t, t+h]$ 로 구분하는 확률적 이산시간 (stochastic discrete-time) SEIR 모형을 세우고, 마코프 체인 몬테카를로(Markov chain Monte Carlo, MCMC) 방법을 이용하여 감염자수를 추정하는 방법이다(Lekono & Finkenstädt, 2006). 여기서는  $h=1$ 을 가정하였으며, 이 모형에서 감염계수  $\beta(t)$ 는 다음과 같이  $t^*$ 시점까지는 상수이고,  $t^*$  시점 이후에는 감소하는 지수분포로 가정하였다. 여기서  $\beta$ 는 초기 감염률(transition rate)이다.

$$\beta(t) = \begin{cases} \beta & t < t^* \\ \beta e^{-q(t-t^*)} & t \geq t^* \end{cases}$$

### 2.3.2.2. 모형적용 사례

Kim & Goldie(2008)은 미국에서 HPV 백신의 비교효과분석을 실시하였는데, 동적모형을 이용하여 HPV 16, 18번 유형의 감염자수를 추정하였다. 이 연구에서는 남성과 여성을 별도로 모형화했으며, 연령과 성적 행동 수준(연간 새로운 파트너수)에 따라 감염계수를 다르게 가정하였다.

Jit 등(2008)은 영국에서 12세 여학생들에 대한 HPV 백신접종의 경제성 평가를 위하여 비용-효과분석을 실시하였다. 이 연구에서는 감염동적모형(transmission dynamic model)을 사용하여 HPV 백신 접종유무에 따라 기대되는 자궁경부암 검진수와 같은 HPV와 연관된 질환의 질병부담과 전암증상으로서 자궁경부의 이상에 대한 치료, 자궁경부암과 항문성기 사마귀로 진단된 건수를 예측하였다. 이때 감염동적모형은 집단면역의 이득을 설명하기 위하여 성적전달(sexual transmission)을 고려했고, 인구를 HPV 유형, 연령, 성적활동에 따라 층을 나누어 분석하였다. 여기서 HPV 유형은 자궁경부암을 위한 세 개 그룹(16번, 18번, 기타 고위험 유형)과 항문성기 사마귀에 대한 두 개 그룹(6번과 11번)로 구분하였다.

노르웨이(2007)에서는 HPV 백신의 비용-효과분석을 실시하였는데, 경제성 평가는 두 부분으로 나누어 진행되었다. 먼저 영국에서 개발된 C++로 작성된 HPV 감염동적모형을 사용하여 노르웨이에서의 자궁경부암과 자궁경부 이형종의 발생률 및 자궁경부암의 사망률을 추정하고, 두 번째로 이들 값과 비용을 이용하여 엑셀을 사용하여 HPV 백신 효과에 대한 경제성 분석을 실시하였다. 이때 감염동적모형은 연령, 감염상태, 성적활동에 따라 층을 나누어 분석하였다.

덴마크(2007)와 아일랜드(2008)에서는 자궁경부암에 대한 HPV 백신의 경제성 평가를 실시하였는데, 두 단계로 나누어 진행하였다. 1) 먼저 감염동적모형을 사용하여 다른 가

정들 하에서 HPV 16, 18번 유형에 의한 감염을 모형화하고, 2) 다음으로 감염동적모형의 결과를 바탕으로 다른 백신 시나리오들에서 CIN 1-3의 발생빈도를 추정하고, 이를 경제성 분석 모형에 입력하여 비용-효과분석을 실시하였다.

감염동적모형은 개인을 기반으로 한 모의실험 모형(individual-based simulation mode)이며, HPV 감염 확산에 영향을 주는 성적행동패턴으로 덴마크(2007)에서는 연령대별 성행위 빈도, 관계기간, 파트너 수, 동시 파트너(concurrent partner) 수, 'one night stand' 수를 고려하였으며, 아일랜드(2008)에서는 성행위 시작 연령, 파트너 수, 관계기간, 동시 파트너수를 감염동적모형에 반영하였다. HPV 16, 18번 유형에 의한 감염만 고려하고 다른 유형에 따른 감염은 고려하지 않았으며, HPV 16, 18번 유형에 감염된 대상자만이 CIN이 발생할 위험이 있으므로, CIN 1-3과 자궁경부암 발생률의 추정치로 모형을 조정(calibrating)해서 CIN의 서로 다른 단계로의 전이확률, 자궁경부암으로의 전이확률들을 산출했다.

이 연구들에서는 성적행동패턴과 HPV 감염을 모의실험하기 위해 Netlogo를 사용했는데, 성적행동패턴은 네트워크의 노드(node), 관계는 네트워크의 연결(link)로 정의하고 대상자는 25,000명을 모의실험하여 HPV 감염자수를 추정하였다. 이 모형에서 HPV 감염자수를 추정하기 위해서 연령별, HPV 유형별 HPV 유병률(prevalence) 자료가 필요하다.

참고로 Netlogo는 미국의 Northwestern 대학의 Uri Wilensky 교수와 Center for Connected Learning가 개발한 프로그램으로 시간에 따른 복잡한 시스템을 모형화하는데 많이 사용한다. 특히 epiDEM(epidemiology: understanding disease Dynamics and Emergence through Modeling) 라이브러리는 감염질환의 전염을 모형화하는데 많이 사용되고 있다.

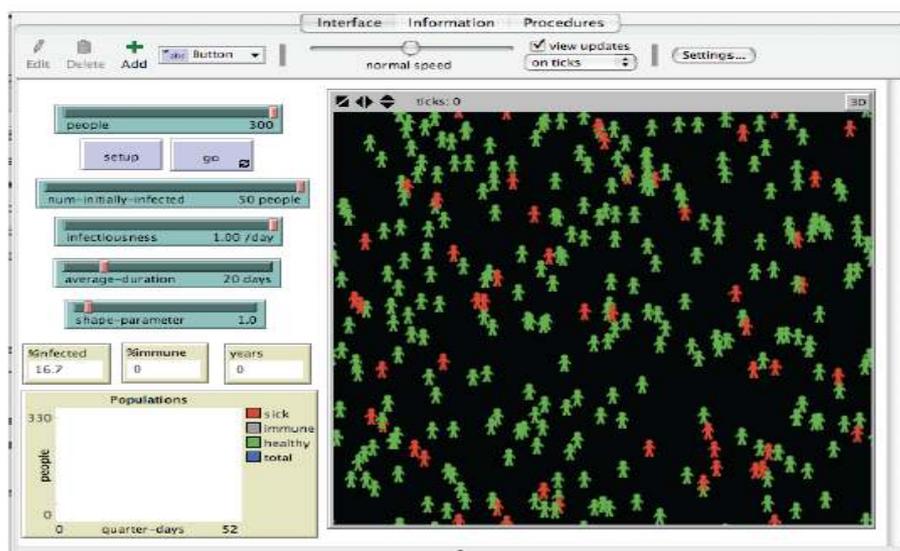


그림 2-5. Netlogo의 실행화면

### 2.3.2.3. 동적모형 사용 시 가용한 국내 자료

앞서 살펴본 모형적용 사례들을 바탕으로 국내에서 동적모형을 적용할 경우 고려해야 할 변수들을 확인하고 실제 가용 자료를 확인하였다. HPV 감염 확산에 영향을 주는 성적행동 패턴으로 성행위 시작연령, 성행위 빈도, 관계기간, 성관계 대상자 수, 동시 성관계 대상자 수, 일회성 대상자 수 등을 모형에 반영할 수 있으며 가용한 국내 자료는 다음과 같다.

그러나 이들 변수들이 연령별로 크게 차이가 있어 실제로 모형에 활용하기 위해서는 연령 별 자료가 필요하나 국내 보고된 자료에서 이를 구분하여 제시하고 있는 경우는 드물어 현재 국내에서 동적 모형을 구축하는데 한계가 있다.

표 2-14. 동적모형 사용 시 가용한 국내 자료 정리

변수	김찬주 등 (2007)	신경림 등 (2010)	청소년실태조사 (2011)
조사대상 및 결과제시	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상 : 6개 대도시 12-29세 여성(층화표본 2,400명)</li> <li>결과제시 : 전체평균, 미혼여성, 연령구간으로 구분</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상 : 전국 대학생 남, 여(비례할당표집 6,000명)</li> <li>결과제시 : 전체평균</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상 : 중1-고3 남, 여(층화비례표본 약 8만명)</li> <li>결과제시 : 전체평균, 남/여로 구분</li> </ul>
성관계 경험률	<ul style="list-style-type: none"> <li>전체 39%</li> <li>미혼여성 33%</li> <li>연령별                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12-15세 2%</li> <li>- 16-19세 12%</li> <li>- 20-24세 51%</li> <li>- 25-29세 75%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전체 38.1%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전체 5.3%</li> <li>성별                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 남자 7.2%</li> <li>- 여자 3.2%</li> </ul> </li> </ul>
성행위 시작연령	21±3.0세	19.3±2.3세	13.6세
성관계 대상자 수	2.8명	4.8±7.8명	N/A
성관계 대상자 연령	23.2±4.1세	N/A	N/A
성관계 빈도	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>범주형 자료                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1회 15.9%</li> <li>- 5-10회 50.1%</li> <li>- 주1회 23.2%</li> <li>- 주3회 8.2%</li> <li>- 매일 2.6%</li> </ul> </li> </ul>	N/A
첫 성관계 후 다음 관계까지의 기간	106일	N/A	N/A

\* N/A : Not Available(자료 없음)

### 3. HPV 감염 관련 역학

---

## 3.1. 연구 방법

본 장에서는 성행동 패턴, 백신 접종률, HPV 감염률 및 HPV 유형, 자궁경부암 전암 상태와 침윤성 자궁경부암에서의 HPV 유형 분포, 자궁경부암 전암 상태와 침윤성 자궁경부암의 질환통계, 자궁경부암의 생존율 등에 관련된 내용을 문헌 고찰하였다.

경제성 분석에서 활용하기 위해 역학 자료는 한국인을 대상으로 한 연구를 우선적으로 살펴보았으며, 국내 자료가 없거나 국내 자료와 비교를 위해 국외 문헌도 선택적으로 확인하였다.

## 3.2. 연구 결과

### 3.2.1. 한국에서의 성행동 패턴

선행연구 검토 결과 한국 젊은 여성들의 한국에서의 성행동 패턴은 이미 HPV 국가예방접종이 적용되고 있는 나라들과는 차이를 보였다. 지표정의가 달라 직접적인 비교는 어렵지만 우리나라 젊은 여성들은 미국이나 유럽<sup>1)</sup>, 호주<sup>2)</sup> 등에 비해 첫 성관계가 이루어지는 평균연령은 높으면서 성관계 경험률은 낮은 것으로 나타났다.

국내 여성들의 성생활 양상에 대한 김찬주 등(2007)의 연구결과에 따르면 6대 대도시 에 거주하고 있는 12-29세 2,400명 여성 중 39%(934명)와 미혼 여성 2,190명 중의 33%(724명)가 이미 성적 노출이 이루어진 상태였다(12-15세 2%, 16-19세 12%, 20-24세 51%, 25-29세 75%). 기혼여성을 포함한 12-29세 여성 934명의 평균 성관계 경험 대상자 수는 2.8명(미혼여성 기준 2.6명, 12-19세 연령 기준 1.8명)이었으며, 성관계 경험이 있는 여성의 54%가 2명 이상의 상대 남성을 갖고 있었다. 한국 여성들의 첫 성관계 시작 연령은 평균 21세로 이들 중에서 만 16세 이하에 첫 성관계를 경험한 비율은 5%였

- 
- 1) 2002년 미국 보고(National Survey of Family Growth)에 의하면, 16세 여성의 40%, 18세 여성의 70%에서 최소한 한 명 이상의 성교 대상자가 있는 것으로 보고되었으며(Mosher 등, 2005), 첫 성관계가 이루어지는 평균연령이 미국의 경우 16세, 프랑스는 18세, 독일의 경우 17세라는 보고가 있음(Wright 등, 2006).
  - 2) 미국 고등학생의 경우 전체 46.0%, 남학생 46.1%, 여학생 45.7%가 성관계 경험이 있는 것으로 나타났으며(Eaton 등, 2010), 호주대학생을 대상으로 한 Grunseit 등(2005)의 연구에 따르면, 남학생의 64%, 여학생의 57%가 성관계 경험이 있는 것으로 나타남.

고, 만 19세 이하 때 성관계를 경험한 비율은 25%로 나타나 전체 성 경험자중 25%는 미성년시기에 첫 성관계를 경험한 것으로 나타났다. 미혼 여성에서의 첫 성관계 경험 연령은 평균 20.7세로 만 16세 이하에 첫 성관계 경험 비율은 7%, 만 19세 이하 때 성관계 경험 비율은 28%로 나타났다. 첫 성관계 경험 시 상대의 연령은 평균 만 23.2세였고, 첫 성관계 경험 후 다음 경험까지의 시간은 1주일 이내가 37%, 68%정도가 한 달 이내에 2번째 성관계 경험을 하는 것으로 나타났으며, 다음 성관계까지의 시간은 평균 106일이었다.

신경림 등(2010)은 한국대학생의 성행동을 파악하기 위하여 전국의 대학생 6,000명(남성 3,758명, 여성 2,242명)을 대상으로 설문조사를 시행하였다. 조사 결과, 전체 대상자 중 총 2,285명(38.1%)이 성관계 경험이 있다고 응답(남성 50.3%, 여성 17.5%)하였으며, 현재까지의 성관계 빈도는 5-10회가 1,143명(50.1%)로 가장 많았고, 첫 성관계 시기는 평균  $19.3 \pm 2.3$ 세였다. 성관계 상대를 애인이라고 응답한 대상자가 76.0%(1,738명)으로 대다수였으나, 일회성 상대나 성 매매자와 관계를 했다고 응답한 경우도 11.3%나 되었다. 지금까지 성관계 대상자 수는 평균  $4.8 \pm 7.8$ 명으로 보고하였다.

한편, 질병관리본부에서 시행된 제6차(2010년) 청소년건강행태온라인조사 통계에 따르면 중1-고3 학생의 5.3%가 성관계를 경험하였으며, 남학생은 7.2%로 여학생 3.2%보다 높았다. 중학교 입학 전 성관계 경험률은 중1-고3 학생 중 1.2%, 성관계 경험 학생 중 23.6%였다. 중1-고3 학생의 평균 성관계 시작연령은 만 13.6세로 나타났다(남학생 만 13.5세, 여학생 만 14.0세).

표 3-1. 성행동 관련 선행연구

저자(연도)	연구대상 및 조사방법	주요 연구결과
김찬주 등(2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6대 대도시(서울, 부산, 대구, 인천, 광주, 대전)에 거주하고 있는 12-29세 여성 중, 층화표본추출 방법을 통해 선정된 2,400명을 대상으로 조사(전화인터뷰) 시행</li> <li>- 2,400명 중 2,190명이 미혼(12-19세 전체가 미혼, 20세 이후는 기혼/미혼 무작위 선정)</li> <li>- 직업: 학생 60%, 직장인 31%, 기타 10%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>성 경험</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12-29세 여성 중 39%, 이 가운데 미혼 여성의 33%가 이미 성적 노출이 이루어진 상태였으며, 19세 미만의 8%(<b>12-15세 2%, 16-19세 12%</b>), 20-29세 미혼 여성의 56%(20-24세 51%, 25-29세 75%)가 성적 노출이 있었음.</li> <li>- 만 15세 이상 여성응답자 중 2%가 만 15세 이전에 성관계 경험을 가졌던 것으로 나타났음.</li> <li>- 만 20세 이상 성인응답자의 27%가 만 19세 이전에 성관계 경험이 있었으며, 만 25-29세 여성의 경우 22%, 만 20-24세 여성의 경우 32%가 만 19세 이전에 첫 성관계를 경험한 것으로 조사되어 우리나라 여성의 첫 성관계 경험 연령대가 점점 낮아지고 있음을 알 수 있었음.</li> </ul> </li> <li>• <b>성적 대상</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 기혼여성을 포함한 12-29세 여성의 평균 성관계 경험 대상 수는 2.8명(미혼여성 기준 2.6명, 12-19세 연령 기준 1.8명)이었으며, 성관계 경험이 있는 여성의 54%가 2명 이상의 상대 남성을 갖고 있었음.</li> </ul> </li> <li>• <b>첫 성관계 경험</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 여성들의 평균 첫 성관계 시작연령은 21세(중앙값 20세)로 만 16세 이하에 첫 성관계를 경험한 비율이 5%이며, 만 19세 이하 때 성관계를 경험한 비율이 25%로 나타나 전체 성관계 경험자중 25%는 미성년시기에 첫 성관계 경험을 한 것으로 나타났음.</li> <li>- 12-29세 미혼 여성에서의 첫 성관계 경험 연령은 평균 20.7세로 만 16세 이하에 첫 성관계 경험 비율은 7%, 만 19세 이하 때의 성관계 경험 비율은 28%로 나타났음. 각 연령별로는 16-19세 연령의 35%가 15세 이전, 20-24세의 63%가 19세 이전에 첫 성관계 경험이 있었던 것으로 나타났음.</li> <li>- 첫 성관계 경험 시 대상자의 연령은 평균 만 23.2세였고, 만 19세 미만의 미성년들의 경우 첫 성관계 경험 대상자들이 주로 비슷한 연령대의 미성년 남자들인 것으로 조사되었음.</li> </ul> </li> </ul>

저자(연도)	연구대상 및 조사방법	주요 연구결과																																								
신경림 등(2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 비례할당표집방법을 통해 한국대학생의 대표 표본을 산출하였으며, 지역, 성별(지역별 대학생 남녀비율에 따라 성별 구성), 대학종류(2/4년제, 남녀공학/여대)에 따라 하위집단을 선정한 뒤 설문 조사 시행</li> <li>- 총 연구대상자 수: 6,000명</li> <li>- 지역: 서울/경기/강원 2,556명, 대전/충북/충남 996명, 부산/울산/경남 900명, 전북/전남/광주 738명, 제주 78명</li> <li>- 성별: 남성 3,758명, 여성 2,242명</li> </ul>	<p>- 전체 대상자의 38.1%가 성관계 경험이 있다고 응답(남성 50.3%, 여성 17.5%)하였으며, 성관계 빈도는 5-10회가 50.1%로 가장 많았고, 첫 성관계 시기는 평균 19.3±2.3세였음.</p> <p>- 지금까지 성관계 대상자 수는 평균 4.8±7.8명이었음.</p> <div style="text-align: right; margin-right: 20px;">(N=2,285)</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: left;">표. 성 경험 관련 특성</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">항목</th> <th style="text-align: center;">분류</th> <th style="text-align: center;">n(%) 또는 M±SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5" style="text-align: center;">성관계 빈도</td> <td style="text-align: center;">1회</td> <td style="text-align: center;">363 (15.9)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5-10회</td> <td style="text-align: center;">1,143 (50.1)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">주 1회</td> <td style="text-align: center;">531 (23.2)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">주 3회</td> <td style="text-align: center;">188 (8.2)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">매일</td> <td style="text-align: center;">60 (2.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">성관계 시작 연령</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">19.3±2.30</td> </tr> <tr> <td rowspan="5" style="text-align: center;">성관계 대상자</td> <td style="text-align: center;">사랑하는 사람</td> <td style="text-align: center;">1,738 (76.0)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">(학교) 동료 중 한 사람</td> <td style="text-align: center;">247 (10.8)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">일회성 파트너</td> <td style="text-align: center;">146 (6.4)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">매춘부</td> <td style="text-align: center;">113 (4.9)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">기타</td> <td style="text-align: center;">41 (1.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">성관계 대상자 수</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">4.8±7.81</td> </tr> </tbody> </table>	표. 성 경험 관련 특성			항목	분류	n(%) 또는 M±SD	성관계 빈도	1회	363 (15.9)	5-10회	1,143 (50.1)	주 1회	531 (23.2)	주 3회	188 (8.2)	매일	60 (2.6)	성관계 시작 연령			19.3±2.30			성관계 대상자	사랑하는 사람	1,738 (76.0)	(학교) 동료 중 한 사람	247 (10.8)	일회성 파트너	146 (6.4)	매춘부	113 (4.9)	기타	41 (1.9)	성관계 대상자 수			4.8±7.81		
표. 성 경험 관련 특성																																										
항목	분류	n(%) 또는 M±SD																																								
성관계 빈도	1회	363 (15.9)																																								
	5-10회	1,143 (50.1)																																								
	주 1회	531 (23.2)																																								
	주 3회	188 (8.2)																																								
	매일	60 (2.6)																																								
성관계 시작 연령																																										
19.3±2.30																																										
성관계 대상자	사랑하는 사람	1,738 (76.0)																																								
	(학교) 동료 중 한 사람	247 (10.8)																																								
	일회성 파트너	146 (6.4)																																								
	매춘부	113 (4.9)																																								
	기타	41 (1.9)																																								
성관계 대상자 수																																										
4.8±7.81																																										
질병관리본부(2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 중1-고3 학생을 대상으로 실시하는 익명성 자기 기입식 온라인 조사로서 모집단 총화, 표본배분(비례배분법 적용), 표본추출(2단계 집락 추출법 사용) 단계를 거쳐 조사대상 선정</li> <li>- 총 조사대상자 수: 약 8만명</li> <li>- 성행태관련 문항(11문항): 처음몽정/월경시기, 성관계경험, 성관계시작시기, 음주후성관계경험, 피</li> </ul>	<p>- 중1-고3 학생의 5.3%가 성관계를 경험하였으며, 남학생은 7.2%로 <b>여학생 (3.2%)</b>보다 높았음. 고등학생의 경우 전체의 8.1%가 성관계를 경험하였으며, 남학생은 11.2%, 여학생은 4.6%로 나타났음.</p> <p>- 중학교 입학 전 성관계 경험률은 중1-고3 학생의 1.2%, 성관계 경험 학생의 23.6%에 해당하였음.</p> <p>- 중1-고3 학생의 평균 성관계 시작연령은 만 13.6세로 나타났음(남학생 만 13.5세 여학생 만 14.0세).</p>																																								

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

저자(연도)	연구대상 및 조사방법	주요 연구결과
	<p>임실천, 피임방법, 임신경험, 인공임신중절수술경험, 성병경험/치료, 성교육경험</p>	<p><b>그림 27. 성관계 경험을 추이</b></p> <p>※ 성관계 경험률: 평생 동안 이성 또는 동성과 성관계 경험이 있는 사람의 비율          ※ 중학교 입학 전 성관계 경험률: 중학교 입학하기 이전에 이성 또는 동성과 성관계를 해본 적이 있는 사람의 비율          ※ 성관계 시작연령: 평생 성관계 이성 또는 동성 경험자중 이성 또는 동성과 성관계를 처음 시작한 연령의 평균</p>

### 3.2.2. 한국에서의 HPV 백신 접종률

우리나라의 HPV 백신 접종률에 대한 공식 통계는 없다. 단, 방경숙 등(2011)이 우리나라 서울소재 5개 종합대학의 여대생 200명을 대상으로 조사한 연구에서 백신 접종자는 24명으로 12%에 불과하다고 보고하고 있다. 또한, 아시아지역의 HPV 접종률과 관련된 조사결과에서 2008년에 한국, 말레이시아, 대만, 태국에서 접종대상에 속하는 10대 소녀와 성인 여성 중 백신을 접종한 비율은 4%에 미만으로 나타났다는 보고가 있다(메디컬헤럴드신문, 2010).

한편, 국가예방접종을 HPV 백신을 도입하지 않은 외국의 경우에도 백신 접종률이 낮은 것으로 보고되었다. Tracy(2010)가 미국암연구학회 연례 학술대회에서 미국의 26세 이하 27%만 1회 접종하고 3회를 모두 접종하는 한 사람은 이들 중 30%밖에 되지 않는다고 발표하였다. 2006년 8월부터 2010년 8월까지 메릴랜드대 메디컬센터에 내원한 9-26세 연령대 여성 9,658명의 의료기록을 분석한 결과 27.3%만 인유두종바이러스 초회 접종을 받은 것으로 나타났을 뿐 아니라 이들 중에서도 39.1%는 1번, 30.1%가 2번 접종받았고 3회 접종을 모두 마친 여성은 초회접종을 받은 여성들 중에서도 전체의 30.7% 밖에 되지 않았다.

영국의 경우 급여 이후 152개 primary care trusts(PCT)를 통하여 HPV 백신 접종에 대한 모니터링을 수행한 결과 12-13세 여아들에서 1회 때 88.1%, 2회 때 86.0%, 3회 때 80.1%였으며 17-18 여아에 대한 따라잡기 접종에서는 1회 62.2%, 2회 54.2%, 3회 31.8%가 예방접종을 받은 것으로 보고되었다(Annual HPV vaccine uptake in England. 2010).

### 3.2.3. 한국에서의 HPV 감염률 및 HPV 유형

HPV 감염은 매우 흔한 바이러스성 질환이며, 대부분 특별한 증상 없이 자연소실 되지만, 감염이 반복되거나 감염이 유지되는 경우 자궁경부암으로 발전할 위험이 높아진다. HPV 감염 이후 감염이 유지되어 전암병변을 거쳐 자궁경부암으로 발전하기까지 약 20-30년의 시간이 걸린다.

우리나라 일반 여성을 대상으로 한 HPV 감염 유병조사에 따르면, HPV 감염 유병률은 약 10-15%로 추정되며 특히 젊은 연령층 여성에서 높았다. 연령군별 HPV 감염 유병률은 나라마다 차이가 있으나, 대체적으로 성생활이 시작되는 젊은 연령층에서 유병률이 높고, 연령이 증가하면서 감소하는 양상을 보였다(신해림 등, 2008).

우리나라 HPV 감염 유병률에 대한 연구는 지역사회 일반 여성 대상 연구와 병원방문 여성을 대상으로 한 연구(신해림 등, 2004)가 있고, 메타 분석한 연구(배정훈 등, 2008) 등이 있다. 일반인 대상으로 한 연구는 10%내외의 유병률을 보이는 반면 병원대상연구에서는 HPV 감염 유병률이 50%까지 보고되었다. 이를 통해 조사 대상에 따라 감염 유병률이 큰 차이를 보이는 것을 알 수 있다. 특히 젊은 여성 중 성 경험이 있는 여성에서의 HPV 감염률은 38.8%로 일반여성의 평균 유병률인 15.2%로 보다 매우 높았다(신해림 등, 2004).

정주현 등(2010)은 2005년 6월부터 2007년 7월까지 가천의대 길병원에서 HPV chip test를 시행한 여성을 대상으로 HPV 유병률을 조사하였다. 총 2,086명 중 1,019명(48.8%)이 HPV 감염에 양성이었고, 1,067명(51.2%)이 음성이었다. 양성인 1,019명의 표본에서 HPV 유형이 분류된 경우는 832예(81.6%)이고, 나머지 187예(18.4%)는 기타(미분류형)에 속하였다. 바이러스 감염 양성에서 단일 감염이 600예(72.1%)로 가장 많았으며, 이중 감염이 177예(21.3%), 삼중 감염이 43예(5.2%), 사중 감염이 7예(0.8%), 오중 감염이 5예(0.6%)이었다.

표 3-2. 국내 HPV 감염률 관련 연구

문헌	대상	조사기간	검사방법	감염률
정주현 등 (2010)	가천의대 길병원 방문한 여성 2,086명	2005년 6월 -2007년 7월	HPV chip test, PAP smear	모든 유형 : 48.8% 단일 감염 72.1%, 2가지 이상 감염 : 27.9%  단일감염 중 HPV 16 : 27.7%, HPV 58 : 10.5% HPV 18: 9.7%
국립암센터 기관고유연구 사업 보고서	부산, 수원지역 자궁경부암 검진 여성 4,595명	2005년 -2006년	HC2 HPV DNA	HPV DNA 고위험 유형 7.9% (부산 수원 차이 없음)
Clifford 등 (2007)	부산지역 부산지역 16-25세 고등학교 대학교 남녀 학생 1,335명	2002년	multiplex HPV serology	여성: 15% 남성: 12%
신해림 등 (2004)	부산지역 16-25세 고등학교 대학교 남녀 학생 1,053명	2002년	LiPA HPV DNA	전체: 여성 -15.2%, 남성 - 8.7% 고위험: 여성 -8.6%, 남성 - 4.2% 저위험: 여성 -2.5%, 남성 - 2.6%
신해림 등 (2003)	부산지역 20-70세 성경험 있는 일반여성 863명	1999년 -2000년	GP5+/6+ HPV DNA	모든 유형 10.4% 고위험 유형 6.3% 저위험 유형 4.2%
주덕원 등 (2004)	서울아산병원 검진 센터에 자궁경부암 검진위해 내원한 일반여성 3,091명	2002년	HC2 HPV DNA	고위험 유형 12.6%
최병선 등 (2003)	성매매업 여성 417명	2001년 9월 -12월	HC2, Chip HPV DNA	모든 유형 47% 고위험 유형 40.8% 저위험 유형 18.5%
황효성 등 (2004)	지역 병원에 자궁 경부암 검진받기 위해 방문한 여성 2470명	2002년 10월 -2003년 5월	Chip HPV DNA	모든 유형 44.8% 고위험 유형 34.3% (정상세포군에서의 고위험 유형 27.8%)
조남훈 등 (2003)	연세대병원, 분당차 병원 외래 방문 여성 685명	2000년 7월 -12월	Chip HPV DNA	고위험 유형 50.2% (정상세포군에서의 고위험 유형 32.4%)
안희정 등 (2003)	분당차병원 산부인과 방문 여성 1,650명	2001년 8월 -2002년 5월	Chip HPV DNA	모든 유형 49.8% 고위험 유형 44.8% (정상세포군에서의 고위험 유형 31.1%)

Franceschi 등(2006)은 15개국 성경험이 있는 일반 여성을 대상으로 연령별 HPV 감염률을 보고하였다. 총 대상자는 18,498명이었으며, 연령범위는 15-74세였다. 이중 나라별 HPV 감염 유행률은 아프리카가 27%로 가장 높고, 유럽이 2.7%-9.4%로 낮으며, 우리나라는 14.8%로 중간 정도에 해당한다.

표 3-3. 나라별 HPV 유병률 비교 (IARC HPV prevalence surveys, 1993-2004)

	200년 국가별 1인 수입 <sup>1)</sup> (US\$)	각 연령군별 HPV 감염자(%)					여성100명당 연령보정 HPV 유병률 <sup>2)</sup> (95%CI)
		15-24	25-34	35-44	45-54	≥55	
Europe							m
Italy, Turin	20,160	0	225 (13.3)	228 (12.7)	229 (5.7)	331 (5.1)	9.4 (7.5-11.2)
The Netherlands, Amsterdam	25,210	26 (15.4)	432 (10.9)	994 (3.4)	1138 (3.6)	709 (2.8)	7.7 (4.0-11.4)
Spain, Barcelona	14,790	160 (6.3)	158 (2.5)	173 (2.9)	160 (0.6)	257 (1.2)	2.9 (1.7-4.1)
Latin America							
Argentina, Concordia	7,490	151 (25.2)	197 (21.3)	201 (16.4)	193 (11.9)	166 (10.2)	17.7 (15.1-20.3)
Chile, Santiago	4780	136 (21.3)	189 (11.6)	218 (8.3)	170 (10.0)	258 (14.0)	13.7 (11.3-16.1)
Colombia, Bogota	2,050	441 (27.2)	783 (16.2)	526 (10.1)	110 (3.6)	121 (14.0)	15.5 (13.6-17.4)
Mexico, Morelos	5,110	276 (16.7)	280 (8.9)	269 (3.7)	179 (12.3)	336 (19.3)	12.4 (10.6-14.2)
Asia							
Korea, Busan	9,790	<b>7 (28.6)</b>	<b>152 (13.2)</b>	<b>280 (8.9)</b>	<b>236 (11.0)</b>	<b>195 (8.7)</b>	<b>14.8 (5.8-23.8)</b>
Thailand, Lampang	2,010	129 (14.0)	179 (10.6)	177 (8.5)	167 (8.4)	372 (4.6)	9.6 (7.5-11.7)
Thailand, Songkla	2,010	70 (4.3)	116 (6.9)	124 (0.0)	133 (3.0)	273 (4.4)	3.8 (2.1-5.5)
Vietnam, Hanoi	380	124 (0.8)	182 (2.7)	187 (2.1)	171 (1.8)	343 (0.9)	1.6 (0.8-2.4)
Vietnam, HoChiMinh	380	158 (21.5)	172 (9.9)	185 (7.6)	155 (7.1)	248 (6.9)	11.4 (9.1-13.6)
China, Shanxi	840	46 (13.0)	176 (7.4)	177 (20.3)	180 (16.7)	91 (14.3)	14.0 (10.5-17.4)
India, Dindigul	450	339 (16.8)	863 (16.1)	462 (18.4)	239 (16.3)	37 (16.2)	16.8 (14.9-18.8)
Africa							
Nigeria, Ibadan	260	120 (30.8)	189 (25.4)	134 (26.9)	196 (26.0)	294 (24.8)	27.0 (23.9-30.2)

1) 출처: World Bank Web site ([www.worldbank.org](http://www.worldbank.org)) 자료

2) 15-74세 세계 표준인구 자료를 기초로 보정(이탈리아 25-74세, 인도, 중국: 15-59세)

Clifford 등(2007)에서는 남성에서도 HPV 유병률을 보고하였는데 젊은 일반 남성에서의 HPV 감염률은 12%, 젊은 여성에서는 15%로 보고하였다. 신헤림 등(2004)은 우리나라의 젊은 남자 대학생에서의 HPV 감염률은 8.7%로 Clifford 등의 연구보다 낮은 것으로 나타났다.

Bae 등(2008)은 1995-2007년 사이에 발표된 한국 여성대상 HPV 유형별 유병률 관련 문헌 18편을 검토하고 메타분석을 실시하였다. 메타분석에 포함된 대상자는 13,842명이었으며 그 중 정상 세포조직 대상자는 9,579명이었다. 그 결과 정상 세포조직상 보정된 HPV 유병률은 23.9%(95% CI; 23.8-24.1%) 였으며, HPV 유형별 감염률은 아래 표와 같다. 가장 HPV 유형 중 가장 높은 것은 HPV 16번 유형으로 6%의 감염률을 보였으며 그 다음이 HPV 58번, HPV 18번 유형 순이었다.

표 3-4. HPV 유형별 감염률

HPV 유형	정상세포조직대상 (n=9579)
HPV any	20.40%
High-risk HPV	16.70%
HPV 16	6.00%
HPV 18	1.00%
HPV 58	2.30%
HPV 33	0.40%
HPV 52	0.90%
HPV 35	0.40%
HPV 31	0.40%
HPV 45	0.20%
HPV 56	0.90%
HPV 59	0.20%
Low-risk HPV	3.80%

자료원: Bae 등. 한국여성의 HPV 유형 분포 ; 메타분석. 2008

아시아 여성에게 가장 흔한 HPV 유형은 16, 33, 52, 56, 52, 18번 유형이지만 (Clifford 등, 2005), 우리나라의 지역사회 일반여성(고등학생, 대학생)을 대상으로 한 연구에서는 HPV 70, 16, 33번 유형은 중년여성에서, HPV 51, 53, 56, 16, 52번 유형은 젊은 여성에서 흔한 것으로 나타났다(신해림 등, 2004).

신해림 등(2007)에서 이용한 자료에 따르면 정상세포 조직 대상자에서 HPV DNA chip을 사용한 경우 HPV 유병률은 32.8%였고, PCR based test를 시행한 경우에는 약 11.8%였다. HPV 유형별로는 HPV 16번이 DNA chip 시행연구에서는 16.2%였고, PCR 시행한 연구에서는 2.3%로 보고되었다. 자세한 표는 아래와 같다. 신해림 등 (2007)에서는 아래 표를 바탕으로 우리나라 일반여성에서의 HPV 유병률을 10%정도로 추정하였다.

표 3-5. 한국의 정상세포조직상 HPV 유형별 감염률

문헌	대상수	HPV Any	HPV 16	HPV 18	HPV 31	HPV 33	HPV 35	HPV 39	HPV 45	HPV 51	HPV 52	HPV 56	HPV 58	HPV 59	HPV 66	HPV 68	연구기간
<b>진단방법: HPV DNA Chip</b>																	
Wui 등(2006)	404	154	20	15	6	3	5	2	0	2	9	5	20	0	9	2	2004-2005
Park 등(2004)	290	51	23	3	0	3	5	8	2	7	7	2	2	1	0	6	2000-2002
Park 등(2003)	36	8	5	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	2001-2003
An 등(2003)	1143	401	256	20	NA	NA	3	NA	NA	NA	18	21	13	0	NA	NA	2001-2002
소계	1873	614	403	38	6	6	13	10	4	9	34	28	35	1	9	9	
%		32.8	16.2	2													
<b>진단방법: Type-specific PCR</b>																	
Na 등(2000)	100	34	2	0	NA	1995-1997											
Ahn 등(1999)	20	2	2	0	NA	1995-1996											
Hwang(1999)	130	13	5	2	0	0	0	NA	NA	NA	2	NA	3	NA	NA	NA	정보없음
Sohn 등(1994)	20	10	10	0	NA	1993-1994											
Shin 등(2003)	821	70	6	3	0	9	1	5	2	1	4	5	4	2	4	3	1999-2001
소계	1091	129	25	5	0	9	1	5	2	1	6	5	7	2	4	3	
%		11.8	2.3	0.5													

### 3.2.4. 자궁경부암 전암 상태와 침윤성 자궁경부암에서의 HPV 유형 분포

Bae 등(2008)은 1995-2007년 사이에 발표된 한국 여성을 대상으로 한 연구를 메타 분석하여 ASCUS, LSIL, HSIL, CIN 1, CIN 2, CIN 3, CIS, 침윤성 자궁경부암(invasive cervical cancer) 환자에서의 HPV 유형을 정리하였다. ASCUS, LSIL, CIN 1 환자 2620명을 대상으로 HPV 감염 유형을 살펴보았을 때 자궁경부암 전암상태(ASCUS, CIN 1 환자에서의 HPV 감염률은 63.2%이었으며, 고위험 HPV 감염 비율은 56.3%였으며 CIN 2/3 또는 CIS 환자에서의 HPV 감염률은 85.6%로 고위험군 HPV 감염률은 83.7%였다. 침윤성 자궁경부암 환자에서의 HPV 감염률은 88.3%였으며, 고위험군 HPV 감염률은 84.6%인 것으로 확인되었다.

최근에 발표된 국내 연구의 HPV 감염 분포를 살펴보았을 때, 자궁경부암 환자를 대상으로 한 연구가 거의 없었고, 정확한 유형 분포가 발표되기보다는 고위험군 감염, 저위험군 감염으로 나누어 발표된 연구가 많아 정확한 비교가 어려웠다. 그러나 CIN2/3에서 HPV 16번 유형, HPV 58번 유형 순으로 빈도가 나타나는 것은 Bae 등(2008)의 연구와 비슷한 경향을 보였다.

표 3-6. 국내 전암상태 및 자궁경부암에서의 HPV 유형별 감염률

HPV 유형	ASCUS, LSIL, CIN 1 (n=2620)	HSIL, CIN 2/3, CIS (n=1027)	Invasive cervical cancer (n=616)
HPV any	63.2%	85.6%	88.3%
High-risk HPV	56.3%	83.7%	84.6%
HPV 16	20.0%	40.6%	53.2%
HPV 18	4.0%	7.2%	11.9%
HPV 58	7.4%	14.1%	8.6%
HPV 33	2.7%	4.9%	3.7%
HPV 52	4.1%	5.0%	3.4%
HPV 35	2.2%	4.1%	1.9%
HPV 31	1.7%	3.0%	1.7%
HPV 45	0.6%	1.2%	1.6%
HPV 56	2.5%	2.7%	1.2%
HPV 59	0.3%	0.6%	1.2%
Low-risk HPV	7.5%	5.4%	4.1%

\* 자료원 : Bae 등. 한국여성의 HPV 유형 분포 ; 메타분석, 2008

표 3-7. 국내 전암상태 및 자궁경부암에서의 HPV 유형분포

도시		ASCUS, LSIL	HSIL
Kim 등 (2009)	부산	Low risk HPV subtypes: 25.0% High risk HPV subtypes: 32.1%	Low risk HPV subtypes: 0% High risk HPV subtypes: 75%
Lee 등 (2011)	제주	<b>ASCUS</b> HPV 16: 20.9% HPV 52: 19.4% HPV 31: 11.8% HPV 53: 7.4% HPV 66: 7.4%	<b>HSIL+SCC*</b> HPV 16: 33.9% HPV 58: 20.8% HPV 52: 11.3% HPV 31: 7.5% HPV 33: 7.5%
		<b>LSIL</b> HPV 52: 18.7% HPV 53: 12.5% HPV 56: 10.4% HPV 66: 10.4%	
Lee 등 (2009)	서울	<b>ASCUS</b> HPV 16: 11.4% HPV 52: 6.7% HPV 58: 5.1% HPV 18: 3.2% HPV 33: 2.3%	<b>HSIL</b> HPV 16: 32.4% HPV 58: 17.6% HPV 52: 14.7% HPV 33: 11.8% HPV 82: 5.9%
		<b>LSIL</b> HPV 16: 22.7% HPV 52: 7.4% HPV 58: 6.7% HPV 66: 5.5% HPV 51: 4.1%	

High risk of HPV subtypes: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 69  
Low risk of HPV subtypes: 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44

국외의 자궁경부암 전암상태나 자궁경부암에서의 HPV 유형 분포 연구를 보면 폴란드, 호주, 포르투갈 등 국가에 따라 자궁경부암 환자 중 HPV 16번 유형에 감염된 환자의 비율이 52.9-80.0%, HPV 18번 유형에 감염된 환자의 비율은 5.7-18.3%로 다양한 결과를 보였다. 전암 상태의 경우에도 CIN I, 2/3에서도 가장 많은 유형은 HPV 16번 유형으로 동일하였으나 두 번째로 많은 유형은 지역에 따라 HPV 18번 유형이거나 HPV 52번 유형 등으로 다양한 양상을 보였다.

표 3-8. 국가별 전암상태 및 자궁경부암에서의 HPV 유형분포

국가, 도시		CIN 1	CIN 2	CIN3	Invasive cervical cancer
Bardin 등 (2008)	Poland, Warsaw	NA	NA	NA	HPV 16: 73.9% HPV 18: 5.7% HPV 45: 5.7% HPV 31: 3.4% HPV 52: 3.4%
Stevens 등 (2006)	호주, Melbourne	NA	HPV 16: 28.7% HPV 52: 9.0% HPV 18: 7.4% HPV 39: 6.6% HPV 45: 4.9%	HPV 16: 28.7% HPV 52: 9.0% HPV 18: 7.4% HPV 39: 6.6% HPV 45: 4.9%	HPV 16: 52.9% HPV 18: 18.3% HPV 45: 6.3% HPV 39: 3.1% HPV 73: 2.6%
Sowjanya 등 (2005)	India, Andra Pradesh	NA	NA	NA	HPV 16: 66.7% HPV 18: 19.4% HPV 45: 5.6% HPV 35: 5.6% HPV 33: 5.6%
Medeiros 등 (2005)	Portugal	HPV 16: 44.2% HPV 18: 3.1% HPV 6,11: 18.9%	HPV 16: 59.1% HPV 18: 4.5% HPV 6,11: 4.5%	HPV 16: 77.3% HPV 18: 15.0% HPV 6,11: 1.8%	HPV 16: 80.0% HPV 18: 15.0% HPV 6,11: 0%

Smith 등(2007)이 2007년에 자궁경부암 환자의 HPV 유형을 메타분석한 결과에 따르면 HPV 감염률은 87.3%였으며, 전 세계의 자궁경부암 환자 HPV 유형별 감염 빈도는 HPV 16>HPV 18>HPV 33>HPV 45>HPV 31번 유형 순이었다. 그러나 지역별로 나누어 봤을 때 Asia에서의 HPV 감염률은 85.9%였으며, HPV 16>HPV 18>HPV 58>HPV 33> HPV 52번 유형 순을 보였다. 전 세계의 전암상태 환자(CIN 2+)의 HPV 감염률은 84.9%이며, 빈도는 HPV 16>HPV 31>HPV 33>HPV 18>HPV 58번 유형 순이었다. 아시아에서의 CIN 2+ 환자의 HPV 감염률은 78.0%이며, 빈도는 HPV 16>HPV 58>HPV 52>HPV 18> HPV 33번 유형순으로 유형 분포에 지역적 특이성이 있음을 확인할 수 있었다. 우리나라가 속한 동아시아 연구결과를 비교했을 때 아시아 전체의 결과와 호발 유형 5위까지는 비슷한 경향을 보였다. 또한 이는 Bae 등(2008)이 아시아연구를 대상으로 메타분석한 결과와 비교해보아도 그 결과가 크게 다르지 않았다(표 3-7).

표 3-9. 자궁경부암에서의 HPV 유형분포

	Global (%) (n=14,595) <sup>a)</sup>	Asia (%) (n=5,652) <sup>a)</sup>	Eastern Asia (%) (n=4,176) <sup>a)</sup>	Asia (%) (n=5,954) <sup>b)</sup>
any	87.3	85.9	83.8	85.9
16	54.4	52.0	52.7	52.4
18	15.9	14.9	12.2	14.5
33	4.3	3.9	4.4	3.8
45	3.7	2.6	0.8	2.8
31	3.6	2.2	2.4	2.3
58	3.3	5.6	6.5	5.5
52	2.5	3.8	4.2	3.8
35	1.7	1.7	1.8	1.3
59	1.0	1.5	1.3	1.2
55	0.7	0.7	0.6	NA
39	0.6	0.5	0.3	0.3
51	0.7	0.9	0.8	0.7
6	0.5	0.5	0.5	0.4
68	0.5	0.7	0.9	0.6
73	0.5	0.2	0.1	0.2
66	0.3	0.3	0.2	0.2
11	0.2	0.4	0.3	NA
70	0.2	0.3	0.3	0.2
82	0.2	0.2	0.2	0.4

자료원 a) : Smith et al(2007)

자료원 b) : quoted from Bae et al(2008)

표 3-10. CIN 2+ 전암상태의 HPV 유형분포

	Global (%) (n=7,094) <sup>a)</sup>	Asia (%) (n=1,364) <sup>a)</sup>	Eastern Asia (%) (n=1,132) <sup>a)</sup>	Asia (%) (n=1,653) <sup>b)</sup>
any	84.9	78.0	81.3	81.0
16	45.4	33.7	35.4	33.1
18	6.9	6.6	5.7	7.3
33	7.3	5.9	6.4	6.6
45	2.3	0.9	0.9	1.7
31	8.6	5.4	5.4	5.2
58	7.0	12.2	12.2	11.8
52	5.1	9.5	9.5	10.6
35	3.8	3.3	3.3	3.1
59	0.8	0.0	0.0	1.4
55	2.9	3.6	3.6	NA
39	2.0	1.2	1.2	1.4
51	3.6	5.1	5.1	5.7
6	2.2	0.6	0.7	0.6
68	1.1	1.1	1.1	0.8
73	1.8	0.0	0.0	0
66	1.9	0.7	0.7	1.0
11	1.3	1.5	1.5	NA
70	1.3	0.7	0.7	0.4
82	1.2	1.5	1.5	0.6

자료원 a) : Smith et al(2007)

자료원 b) : quoted from Bae et al(2008)

### 3.2.5. 자궁경부암 전암 상태와 침윤성 자궁경부암의 질환통계

우리나라의 자궁경부암 전암상태와 침윤성 자궁경부암 현황 파악을 위하여 중앙암등록 자료와 한국 부인암등록자료를 확인하였다.

중앙암등록자료에서는 자궁경부암 신환자를 1999년에는 4,443명, 2009년에는 3,733명으로 보고하고 있으며 여성 인구를 대상으로 자궁경부암의 연도별 연령표준화 발생률<sup>3)</sup> 추이를 살펴보았을 때 1999년 18.6명에서 2009년 12.0명으로 모든 암종의 발생률이 증가하는 가운데 자궁경부암은 발생률이 감소한 것을 확인할 수 있었다.

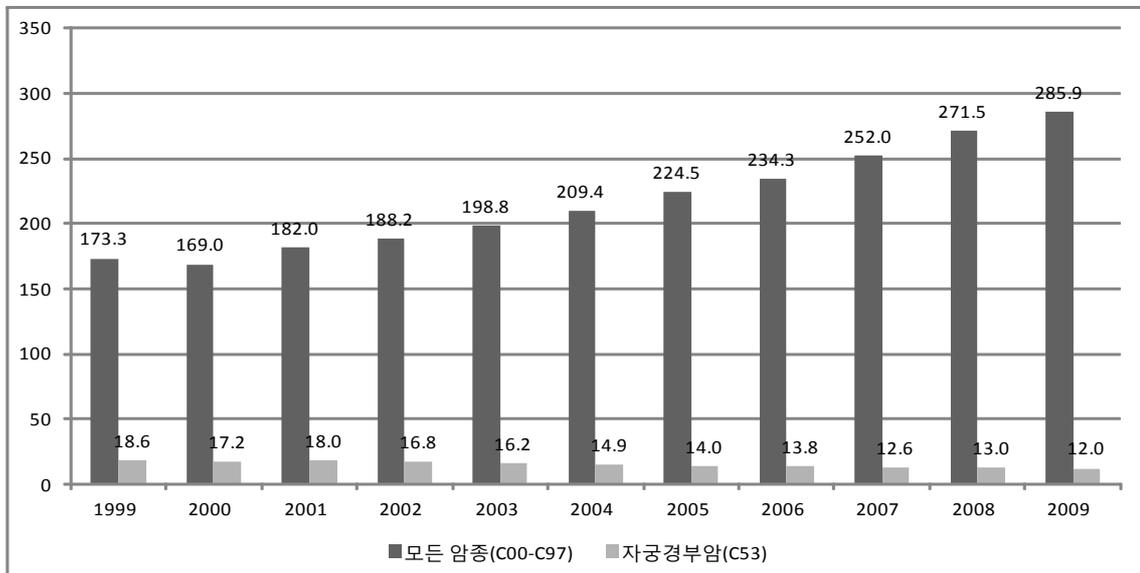


그림 3-1. 자궁경부암 연령표준화발생률-연도별추이(출처: 통계청, 보건복지부통계(2009))

자궁경부암 발생률은 모든 암 발생률 중 1.94%를 차지하는 것으로 나타났다. 발생률을 비교해 보면 전체 발생자중 자궁경부암 발생자는 30대부터 49세에서 증가하는 경향을 보였다. 조발생률<sup>4)</sup>로 환산하였을 때 모든 암종의 10만명당 발생률은 387.8명으로 자궁경부암은 15.1명(여성인구 기준)으로 나타났다. 자궁경부암의 경우 연령이 증가할수록 증가하는 경향을 보이고 있으며 40세부터는 증가하는 경향이 뚜렷하게 나타나고 있다.

- 3) 연령표준화발생률은 각 연령군에 해당하는 표준인구의 비율을 가중치로 주어 산출한 가중평균발생률이다. 조발생률은 해당 인구집단에서의 암발생 정도를 절대적으로 평가할 때 주로 사용하며, 지역간 혹은 시기에 따른 암발생률을 비교하기 위해서는 연령구조 차이를 보정한 연령표준화발생률을 사용한다. 표준인구는 우리나라 2000년 주민등록연앙인구를 사용하였다(국가암등록사업 연례 보고서, 2011).
- 4) 조발생률은 해당 관찰기간 동안 특정 인구집단에서 새로이 발생한 암환자수로 정의한다. 일반적으로 인구 100,000명당 발생하는 암환자수로, 소아암의 경우는 1,000,000명당 발생하는 암환자수로 나타낸다. (국가암등록사업 연례 보고서, 2011)

표 3-11. 2009년 연령별 자궁경부암(C53) 조발생률(출처: 통계청, 암등록통계, 2009)

연령군	모든 암 발생자수	조발생률 (명/10만명) <sup>1)</sup>	자궁경부암 발생자수	조발생률 (명/10만명) <sup>1)</sup>
계	192,561	387.8/376.7	3,733	7.5/15.1
0-4세	459	20.2/17.4	-	-
5-9세	258	9.4/8.6	-	-
10-14세	420	12.4/12.2	1	0.0/0.1
15-19세	590	17.1/18.0	1	0.0/0.1
20-24세	928	29.5/38.2	18	0.6/1.2
25-29세	2,630	66.1/100.6	111	2.8/5.7
30-34세	4,856	124.9/187.5	237	6.1/12.4
35-39세	8,796	194.1/285.5	332	7.3/15.0
40-44세	12,694	293.0/406.9	447	10.3/21.0
45-49세	18,167	415.8/533.0	474	10.8/22.1
50-54세	21,807	583.2/630.9	454	12.1/24.5
55-59세	19,427	751.4/667.8	339	13.1/26.1
60-64세	21,376	1,024.1/763.0	310	14.9/28.9
65-69세	25,226	1,314.6/851.0	307	16.0/29.5
70-74세	23,820	1,610.1/990.3	282	19.1/33.1
75-79세	16,566	1,789.4/1,141.4	214	23.1/36.2
80-84세	9,298	1,816.8/1,268.6	122	23.8/24.5
85세이상	5,240	1,575.8/1,180.9	83	25.0/33.6

1) 연령군별 발생률은 남·여 전체를 합쳐서 발생률을 제시함. 자궁경부암의 경우 여성 특이적 암이므로 여성에 한정하여 발생률 또한 제시함. 예) 남녀의 발생률/여성의 발생률

2009년 기준 자궁경부암 유병자수<sup>5)</sup>는 16,391명으로 여성의 암유병자의 5.5%를 차지했다. 평균 수명 84세까지 생존한다고 가정했을 때 자궁경부암에 평생에 한 번 이상 걸릴 확률은 1.4%로 전체 암 32.7%보다 낮게 나타났다.

2007년 한국 부인암등록자료는 2004년 1월 1일부터 2004년 12월 31일까지 만 1년 동안 부인암을 진단받고 일차치료를 위해 병원에 입원한 환자를 대상으로 수집된 자료이다. 자궁경부암 발생환자수와 병기 등의 정보가 자세히 제시되어 있다. 2004년 전체 자궁경부암 건수는 3,148건이었고 병기 분포별로 살펴보았을 때 I기는 58.4%, II기 27.1%, III기 6.7%, IV기 4.4%로 I기와 II기 분포가 85.5% 차지하였다. 연령별 자궁경부암 발생률을 살펴보면 중앙암등록자료와 유사하게 30세부터 점차 증가하는 것을 확인할 수 있다.

5) 5년 암유병자수는 기준년도의 다음해 1월 1일을 기준으로 이전 5년 동안 암을 진단받은 암환자 중 생존해 있는 암환자 수로 정의된다. 즉, 2007년 5년 유병자는 2003년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 암을 진단받은 사람 중에서 2008년 1월 1일 기준 생존한 사람의 숫자를 의미한다. 다중원발암이 발생한 사람의 경우 각각을 유병자수에 포함하였다.

표 3-12. 자궁경부암 발생률

저자(연도)	연구대상 및 조사방법	주요 연구결과																																																		
중앙암등록본부	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 단위: 명/10만명</li> <li>- 연령군별 암발생 순위: 여성, 2009</li> <li>- 성별 주요 암발생 순위: 여성, 2009</li> <li>- 연령표준화발생률: 표준인구를 우리나라 2000년 주민등록 연앙인구로 사용</li> <li>- C53 코드</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 여성 연령군별 암발생률: 15-34세군: 자궁경부 5.3%, 35-64세군: 자궁경부 22.0%</li> <li>- 성별 암발생: 자궁경부암 발생자수 3,733(명/10만명), 분율 4.0%, 조발생률 15.1(남녀전체 7.5), 표준화발생률 12.0(남녀전체 6.2)</li> <li>- 연도별 연령표준화발생률 추이(여성): 자궁경부 1999년 18.6 -&gt; 2009년 12.0 (연간 변화율 -4.4%)</li> </ul>																																																		
중앙암등록본부	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 주요 암종 유병분율, 2009</li> <li>- 유병자수: 2000년-2009년 동안 암을 진단받은 사람 중 2010년 1월 1일 기준으로 생존해 있는 사람 수로 정의되며, 기준 시점에 암치료를 받고 있는 환자 뿐 아니라 완치된 암생존자도 포함됨.</li> <li>- 다중원발암 환자의 경우 중복으로 계산</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 총 유병자수: 437,502명(여성) 중 자궁경부 32,582명</li> <li>- 유병기간별 암유병자수 및 분율, 2009년(2010년 1월 1일 기준)</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>암종</th> <th>1년 이하</th> <th>2년 이하</th> <th>5년 이하</th> <th>10년 이하</th> </tr> <tr> <th>(국제질병분류코드)</th> <th>유병자수 분율(%)</th> <th>유병자수 분율(%)</th> <th>유병자수 분율(%)</th> <th>유병자수 분율(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>남녀 전체 대상</b></td> </tr> <tr> <td>모든 암(C00-C97)</td> <td>165,129 100.0</td> <td>294,725 100.0</td> <td>565,421 100.0</td> <td>808,503 100.0</td> </tr> <tr> <td>자궁경부(C53)</td> <td>3,534 2.1</td> <td>7,026 2.4</td> <td>16,391 2.9</td> <td>32,582 4.0</td> </tr> <tr> <td>자궁체부(C54)</td> <td>1,672 1.0</td> <td>3,082 1.0</td> <td>6,325 1.1</td> <td>9,982 1.2</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>여성 대상</b></td> </tr> <tr> <td>모든 암(C00-C97)</td> <td>83,471 100.0</td> <td>152,218 100.0</td> <td>300,030 100.0</td> <td>437,502 100.0</td> </tr> <tr> <td>자궁경부(C53)</td> <td>3,534 4.2</td> <td>7,026 4.6</td> <td>16,391 5.5</td> <td>32,582 7.4</td> </tr> <tr> <td>자궁체부(C54)</td> <td>1,672 2.0</td> <td>3,082 2.0</td> <td>6,325 2.1</td> <td>9,982 2.3</td> </tr> </tbody> </table>	암종	1년 이하	2년 이하	5년 이하	10년 이하	(국제질병분류코드)	유병자수 분율(%)	유병자수 분율(%)	유병자수 분율(%)	유병자수 분율(%)	<b>남녀 전체 대상</b>					모든 암(C00-C97)	165,129 100.0	294,725 100.0	565,421 100.0	808,503 100.0	자궁경부(C53)	3,534 2.1	7,026 2.4	16,391 2.9	32,582 4.0	자궁체부(C54)	1,672 1.0	3,082 1.0	6,325 1.1	9,982 1.2	<b>여성 대상</b>					모든 암(C00-C97)	83,471 100.0	152,218 100.0	300,030 100.0	437,502 100.0	자궁경부(C53)	3,534 4.2	7,026 4.6	16,391 5.5	32,582 7.4	자궁체부(C54)	1,672 2.0	3,082 2.0	6,325 2.1	9,982 2.3
암종	1년 이하	2년 이하	5년 이하	10년 이하																																																
(국제질병분류코드)	유병자수 분율(%)	유병자수 분율(%)	유병자수 분율(%)	유병자수 분율(%)																																																
<b>남녀 전체 대상</b>																																																				
모든 암(C00-C97)	165,129 100.0	294,725 100.0	565,421 100.0	808,503 100.0																																																
자궁경부(C53)	3,534 2.1	7,026 2.4	16,391 2.9	32,582 4.0																																																
자궁체부(C54)	1,672 1.0	3,082 1.0	6,325 1.1	9,982 1.2																																																
<b>여성 대상</b>																																																				
모든 암(C00-C97)	83,471 100.0	152,218 100.0	300,030 100.0	437,502 100.0																																																
자궁경부(C53)	3,534 4.2	7,026 4.6	16,391 5.5	32,582 7.4																																																
자궁체부(C54)	1,672 2.0	3,082 2.0	6,325 2.1	9,982 2.3																																																

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

저자(연도)	연구대상 및 조사방법	주요 연구결과																																																							
중앙암등록본부	- 평균수명까지 생존시 암발생 확률, 2009 - 평균수명: 84세	- 자궁경부 누적발생확률: 1.4%(전체암 32.7%)																																																							
중앙암등록본부	- 2009년 국가암등록통계 참고 - SEER stage 분류를 따름	- 자궁경부암 현황 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">발생연도</th> <th colspan="3">자궁경부암(C53)</th> </tr> <tr> <th>발생자수</th> <th>조발생률</th> <th>연령표준화발생률 †</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>99'</td><td>4,443</td><td>18.9</td><td>18.6</td></tr> <tr><td>00'</td><td>4,253</td><td>18.0</td><td>17.2</td></tr> <tr><td>01'</td><td>4,572</td><td>19.2</td><td>18.0</td></tr> <tr><td>02'</td><td>4,402</td><td>18.4</td><td>16.8</td></tr> <tr><td>03'</td><td>4,359</td><td>18.1</td><td>16.2</td></tr> <tr><td>04'</td><td>4,122</td><td>17.1</td><td>14.9</td></tr> <tr><td>05'</td><td>4,023</td><td>16.6</td><td>14.1</td></tr> <tr><td>06'</td><td>4,032</td><td>16.5</td><td>13.8</td></tr> <tr><td>07'</td><td>3,719</td><td>15.2</td><td>12.5</td></tr> <tr><td>08'</td><td>3,888</td><td>15.8</td><td>12.9</td></tr> <tr><td>09'</td><td>3,733</td><td>15.1</td><td>12.0</td></tr> <tr><td>APC</td><td></td><td>-4.4*</td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>† 표준인구를 우리나라 2000년 주민등록연앙인구로 사용 *APC: 연간 % 증가율, p &lt; 0.05</p>	발생연도	자궁경부암(C53)			발생자수	조발생률	연령표준화발생률 †	99'	4,443	18.9	18.6	00'	4,253	18.0	17.2	01'	4,572	19.2	18.0	02'	4,402	18.4	16.8	03'	4,359	18.1	16.2	04'	4,122	17.1	14.9	05'	4,023	16.6	14.1	06'	4,032	16.5	13.8	07'	3,719	15.2	12.5	08'	3,888	15.8	12.9	09'	3,733	15.1	12.0	APC		-4.4*	
발생연도	자궁경부암(C53)																																																								
	발생자수	조발생률	연령표준화발생률 †																																																						
99'	4,443	18.9	18.6																																																						
00'	4,253	18.0	17.2																																																						
01'	4,572	19.2	18.0																																																						
02'	4,402	18.4	16.8																																																						
03'	4,359	18.1	16.2																																																						
04'	4,122	17.1	14.9																																																						
05'	4,023	16.6	14.1																																																						
06'	4,032	16.5	13.8																																																						
07'	3,719	15.2	12.5																																																						
08'	3,888	15.8	12.9																																																						
09'	3,733	15.1	12.0																																																						
APC		-4.4*																																																							
한국 부인암 등록사업 조사보고서 2007	- 발생기간: 2004.1.1~2004.12.31 - 전국 120개 병원 참여 - 병기는 FIGO stage 분류를 따름. - 분석대상에서 제외된 건수 전체 부인암 중 494건	- 2004년 전체 자궁경부암 건수: 3,148건 - 병기 분포: I기 58.4%, II기 27.1%, III기 6.7%, IV기 4.4%로 I기와 II기 분포가 85.5% 차지함. - 질환 분류에 따른 병기(자궁경부암) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>병기</th> <th>Ia1</th> <th>Ia2</th> <th>Ib1</th> <th>Ib2</th> <th>IIa</th> <th>IIb</th> <th>IIIa</th> <th>IIIb</th> <th>IVa</th> <th>IVb</th> <th>불명</th> <th>합계</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>건수</td> <td>638</td> <td>113</td> <td>877</td> <td>211</td> <td>254</td> <td>599</td> <td>60</td> <td>152</td> <td>72</td> <td>65</td> <td>107</td> <td>3,148</td> </tr> </tbody> </table>	병기	Ia1	Ia2	Ib1	Ib2	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb	불명	합계	건수	638	113	877	211	254	599	60	152	72	65	107	3,148																													
병기	Ia1	Ia2	Ib1	Ib2	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb	불명	합계																																													
건수	638	113	877	211	254	599	60	152	72	65	107	3,148																																													

저자(연도)	연구대상 및 조사방법	주요 연구결과																																																																																																																																																																																																																																																		
		<p>- 자궁경부암의 연도별 발생 동향 및 병기별 분포(1991-2004)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>건수 (%)</th> <th>1991</th> <th>1992</th> <th>1993</th> <th>1994</th> <th>1995</th> <th>1996</th> <th>1997</th> <th>1998</th> <th>1999</th> <th>2000</th> <th>2001</th> <th>2002</th> <th>2003</th> <th>2004</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1기</td> <td>1,257 (41.8)</td> <td>1,315 (41.7)</td> <td>1,578 (49.2)</td> <td>1,824 (54.2)</td> <td>1,318 (34.7)</td> <td>1,428 (40.4)</td> <td>2,013 (61.6)</td> <td>1,921 (61.6)</td> <td>1,664 (56.2)</td> <td>1,606 (55.4)</td> <td>1,907 (56.3)</td> <td>2,048 (58.4)</td> <td>1,963 (59.1)</td> <td>1,839 (58.4)</td> </tr> <tr> <td>2기</td> <td>1,209 (40.1)</td> <td>1,287 (40.9)</td> <td>1,135 (35.3)</td> <td>1,152 (34.1)</td> <td>1,486 (39.0)</td> <td>1,419 (40.2)</td> <td>905 (27.8)</td> <td>893 (28.6)</td> <td>876 (29.6)</td> <td>882 (30.4)</td> <td>1,043 (30.8)</td> <td>998 (28.5)</td> <td>938 (28.2)</td> <td>853 (27.1)</td> </tr> <tr> <td>3기</td> <td>356 (11.9)</td> <td>354 (11.3)</td> <td>253 (7.8)</td> <td>210 (6.2)</td> <td>688 (18.0)</td> <td>475 (13.4)</td> <td>198 (6.1)</td> <td>179 (5.9)</td> <td>208 (7.0)</td> <td>179 (6.2)</td> <td>196 (5.8)</td> <td>212 (6.1)</td> <td>160 (4.8)</td> <td>212 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>4기</td> <td>83 (2.8)</td> <td>91 (2.9)</td> <td>95 (3.0)</td> <td>110 (3.2)</td> <td>255 (6.7)</td> <td>169 (4.8)</td> <td>83 (2.5)</td> <td>86 (2.8)</td> <td>135 (4.6)</td> <td>93 (3.2)</td> <td>150 (4.4)</td> <td>126 (3.6)</td> <td>139 (4.2)</td> <td>137 (4.4)</td> </tr> <tr> <td>불명</td> <td>106 (3.5)</td> <td>101 (3.2)</td> <td>149 (4.6)</td> <td>89 (2.6)</td> <td>60 (1.6)</td> <td>43 (1.2)</td> <td>66 (2.0)</td> <td>38 (1.2)</td> <td>80 (2.7)</td> <td>139 (4.8)</td> <td>90 (2.7)</td> <td>122 (3.5)</td> <td>122 (3.7)</td> <td>107 (3.4)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>3,011</td> <td>3,148</td> <td>3,210</td> <td>3,385</td> <td>3,807</td> <td>3,534</td> <td>3,265</td> <td>3,117</td> <td>2,963</td> <td>2,899</td> <td>3,386</td> <td>3,507</td> <td>3,322</td> <td>3,148</td> </tr> </tbody> </table> <p>- 연령에 따른 병기(자궁경부암)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">병기</th> <th colspan="7">나이</th> <th rowspan="2">불명</th> <th rowspan="2">합계</th> </tr> <tr> <th>&lt;20</th> <th>20-29</th> <th>30-39</th> <th>40-49</th> <th>50-59</th> <th>60-69</th> <th>&gt;69</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I a1</td> <td>0</td> <td>28</td> <td>163</td> <td>245</td> <td>94</td> <td>84</td> <td>24</td> <td>0</td> <td>638</td> </tr> <tr> <td>I a2</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>17</td> <td>32</td> <td>26</td> <td>27</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>113</td> </tr> <tr> <td>I b1</td> <td>0</td> <td>22</td> <td>129</td> <td>297</td> <td>228</td> <td>138</td> <td>63</td> <td>0</td> <td>877</td> </tr> <tr> <td>I b2</td> <td>0</td> <td>10</td> <td>43</td> <td>82</td> <td>38</td> <td>28</td> <td>9</td> <td>1</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>II a</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>31</td> <td>75</td> <td>47</td> <td>70</td> <td>29</td> <td>0</td> <td>254</td> </tr> <tr> <td>II b</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>44</td> <td>118</td> <td>151</td> <td>158</td> <td>122</td> <td>3</td> <td>599</td> </tr> <tr> <td>III a</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>14</td> <td>27</td> <td>0</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>III b</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>8</td> <td>29</td> <td>42</td> <td>44</td> <td>27</td> <td>1</td> <td>152</td> </tr> <tr> <td>IV a</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>9</td> <td>7</td> <td>17</td> <td>9</td> <td>29</td> <td>0</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>IV b</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>17</td> <td>15</td> <td>14</td> <td>12</td> <td>1</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>불명</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>15</td> <td>29</td> <td>21</td> <td>15</td> <td>24</td> <td>0</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>합계 (%)</td> <td>0 (0)</td> <td>75 (2.4)</td> <td>468 (14.9)</td> <td>937 (29.8)</td> <td>688 (21.9)</td> <td>601 (19.1)</td> <td>373 (11.8)</td> <td>6 (0.2)</td> <td>3,148 (100)</td> </tr> </tbody> </table>	건수 (%)	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	1기	1,257 (41.8)	1,315 (41.7)	1,578 (49.2)	1,824 (54.2)	1,318 (34.7)	1,428 (40.4)	2,013 (61.6)	1,921 (61.6)	1,664 (56.2)	1,606 (55.4)	1,907 (56.3)	2,048 (58.4)	1,963 (59.1)	1,839 (58.4)	2기	1,209 (40.1)	1,287 (40.9)	1,135 (35.3)	1,152 (34.1)	1,486 (39.0)	1,419 (40.2)	905 (27.8)	893 (28.6)	876 (29.6)	882 (30.4)	1,043 (30.8)	998 (28.5)	938 (28.2)	853 (27.1)	3기	356 (11.9)	354 (11.3)	253 (7.8)	210 (6.2)	688 (18.0)	475 (13.4)	198 (6.1)	179 (5.9)	208 (7.0)	179 (6.2)	196 (5.8)	212 (6.1)	160 (4.8)	212 (6.7)	4기	83 (2.8)	91 (2.9)	95 (3.0)	110 (3.2)	255 (6.7)	169 (4.8)	83 (2.5)	86 (2.8)	135 (4.6)	93 (3.2)	150 (4.4)	126 (3.6)	139 (4.2)	137 (4.4)	불명	106 (3.5)	101 (3.2)	149 (4.6)	89 (2.6)	60 (1.6)	43 (1.2)	66 (2.0)	38 (1.2)	80 (2.7)	139 (4.8)	90 (2.7)	122 (3.5)	122 (3.7)	107 (3.4)	Total	3,011	3,148	3,210	3,385	3,807	3,534	3,265	3,117	2,963	2,899	3,386	3,507	3,322	3,148	병기	나이							불명	합계	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>69	I a1	0	28	163	245	94	84	24	0	638	I a2	0	4	17	32	26	27	7	0	113	I b1	0	22	129	297	228	138	63	0	877	I b2	0	10	43	82	38	28	9	1	211	II a	0	2	31	75	47	70	29	0	254	II b	0	3	44	118	151	158	122	3	599	III a	0	1	3	6	9	14	27	0	60	III b	0	1	8	29	42	44	27	1	152	IV a	0	1	9	7	17	9	29	0	72	IV b	0	0	6	17	15	14	12	1	65	불명	0	3	15	29	21	15	24	0	107	합계 (%)	0 (0)	75 (2.4)	468 (14.9)	937 (29.8)	688 (21.9)	601 (19.1)	373 (11.8)	6 (0.2)	3,148 (100)
건수 (%)	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004																																																																																																																																																																																																																																						
1기	1,257 (41.8)	1,315 (41.7)	1,578 (49.2)	1,824 (54.2)	1,318 (34.7)	1,428 (40.4)	2,013 (61.6)	1,921 (61.6)	1,664 (56.2)	1,606 (55.4)	1,907 (56.3)	2,048 (58.4)	1,963 (59.1)	1,839 (58.4)																																																																																																																																																																																																																																						
2기	1,209 (40.1)	1,287 (40.9)	1,135 (35.3)	1,152 (34.1)	1,486 (39.0)	1,419 (40.2)	905 (27.8)	893 (28.6)	876 (29.6)	882 (30.4)	1,043 (30.8)	998 (28.5)	938 (28.2)	853 (27.1)																																																																																																																																																																																																																																						
3기	356 (11.9)	354 (11.3)	253 (7.8)	210 (6.2)	688 (18.0)	475 (13.4)	198 (6.1)	179 (5.9)	208 (7.0)	179 (6.2)	196 (5.8)	212 (6.1)	160 (4.8)	212 (6.7)																																																																																																																																																																																																																																						
4기	83 (2.8)	91 (2.9)	95 (3.0)	110 (3.2)	255 (6.7)	169 (4.8)	83 (2.5)	86 (2.8)	135 (4.6)	93 (3.2)	150 (4.4)	126 (3.6)	139 (4.2)	137 (4.4)																																																																																																																																																																																																																																						
불명	106 (3.5)	101 (3.2)	149 (4.6)	89 (2.6)	60 (1.6)	43 (1.2)	66 (2.0)	38 (1.2)	80 (2.7)	139 (4.8)	90 (2.7)	122 (3.5)	122 (3.7)	107 (3.4)																																																																																																																																																																																																																																						
Total	3,011	3,148	3,210	3,385	3,807	3,534	3,265	3,117	2,963	2,899	3,386	3,507	3,322	3,148																																																																																																																																																																																																																																						
병기	나이							불명	합계																																																																																																																																																																																																																																											
	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>69																																																																																																																																																																																																																																													
I a1	0	28	163	245	94	84	24	0	638																																																																																																																																																																																																																																											
I a2	0	4	17	32	26	27	7	0	113																																																																																																																																																																																																																																											
I b1	0	22	129	297	228	138	63	0	877																																																																																																																																																																																																																																											
I b2	0	10	43	82	38	28	9	1	211																																																																																																																																																																																																																																											
II a	0	2	31	75	47	70	29	0	254																																																																																																																																																																																																																																											
II b	0	3	44	118	151	158	122	3	599																																																																																																																																																																																																																																											
III a	0	1	3	6	9	14	27	0	60																																																																																																																																																																																																																																											
III b	0	1	8	29	42	44	27	1	152																																																																																																																																																																																																																																											
IV a	0	1	9	7	17	9	29	0	72																																																																																																																																																																																																																																											
IV b	0	0	6	17	15	14	12	1	65																																																																																																																																																																																																																																											
불명	0	3	15	29	21	15	24	0	107																																																																																																																																																																																																																																											
합계 (%)	0 (0)	75 (2.4)	468 (14.9)	937 (29.8)	688 (21.9)	601 (19.1)	373 (11.8)	6 (0.2)	3,148 (100)																																																																																																																																																																																																																																											

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

저자(연도)	연구대상 및 조사방법	주요 연구결과																																																																																																																																																																																																																													
		<p>- 연령과 병리조직(자궁경부암)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">나 이</th> <th colspan="7">병 리 조 직</th> <th rowspan="2">합 계</th> </tr> <tr> <th>SCCA</th> <th>ADSCCA</th> <th>ADCA</th> <th>CCCA</th> <th>SCA</th> <th>Others</th> <th>불 명</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 20</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>20 - 29</td> <td>60</td> <td>2</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>30 - 39</td> <td>361</td> <td>17</td> <td>60</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>13</td> <td>14</td> <td>468</td> </tr> <tr> <td>40 - 49</td> <td>727</td> <td>36</td> <td>119</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>21</td> <td>28</td> <td>937</td> </tr> <tr> <td>50 - 59</td> <td>548</td> <td>27</td> <td>85</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>10</td> <td>15</td> <td>688</td> </tr> <tr> <td>60 - 69</td> <td>523</td> <td>11</td> <td>42</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>12</td> <td>9</td> <td>601</td> </tr> <tr> <td>&gt; 69</td> <td>330</td> <td>5</td> <td>22</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>10</td> <td>373</td> </tr> <tr> <td>불 명</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>합 계 (%)</td> <td>2,554 (81.1)</td> <td>98 (3.1)</td> <td>335 (10.6)</td> <td>11 (0.3)</td> <td>12 (0.4)</td> <td>61 (1.9)</td> <td>77 (2.4)</td> <td>3,148 (100)</td> </tr> </tbody> </table> <p>- 병기와 병리조직(자궁경부암)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">병 기</th> <th colspan="7">병 리 조 직</th> <th rowspan="2">합 계</th> </tr> <tr> <th>SCCA</th> <th>ADSCCA</th> <th>ADCA</th> <th>CCCA</th> <th>SCA</th> <th>Others</th> <th>불 명</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I a1</td> <td>578</td> <td>8</td> <td>27</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>17</td> <td>7</td> <td>638</td> </tr> <tr> <td>I a2</td> <td>87</td> <td>6</td> <td>17</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>113</td> </tr> <tr> <td>I b1</td> <td>645</td> <td>49</td> <td>138</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>17</td> <td>22</td> <td>877</td> </tr> <tr> <td>I b2</td> <td>156</td> <td>9</td> <td>35</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>II a</td> <td>202</td> <td>6</td> <td>29</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>11</td> <td>254</td> </tr> <tr> <td>II b</td> <td>529</td> <td>10</td> <td>43</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>9</td> <td>599</td> </tr> <tr> <td>III a</td> <td>52</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>III b</td> <td>128</td> <td>1</td> <td>13</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>152</td> </tr> <tr> <td>IV a</td> <td>55</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>IV b</td> <td>47</td> <td>2</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>불 명</td> <td>75</td> <td>3</td> <td>13</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>합 계</td> <td>2,554 (81.1)</td> <td>98 (3.1)</td> <td>335 (10.6)</td> <td>11 (0.3)</td> <td>12 (0.4)</td> <td>61 (1.9)</td> <td>77 (2.4)</td> <td>3,148 (100)</td> </tr> </tbody> </table>	나 이	병 리 조 직							합 계	SCCA	ADSCCA	ADCA	CCCA	SCA	Others	불 명	< 20	0	0	0	0	0	0	0	0	20 - 29	60	2	7	1	2	2	1	75	30 - 39	361	17	60	2	1	13	14	468	40 - 49	727	36	119	3	3	21	28	937	50 - 59	548	27	85	1	2	10	15	688	60 - 69	523	11	42	2	2	12	9	601	> 69	330	5	22	2	1	3	10	373	불 명	5	0	0	0	1	0	0	6	합 계 (%)	2,554 (81.1)	98 (3.1)	335 (10.6)	11 (0.3)	12 (0.4)	61 (1.9)	77 (2.4)	3,148 (100)	병 기	병 리 조 직							합 계	SCCA	ADSCCA	ADCA	CCCA	SCA	Others	불 명	I a1	578	8	27	1	0	17	7	638	I a2	87	6	17	0	0	2	1	113	I b1	645	49	138	4	2	17	22	877	I b2	156	9	35	2	1	6	2	211	II a	202	6	29	1	1	4	11	254	II b	529	10	43	2	2	4	9	599	III a	52	0	3	0	0	0	5	60	III b	128	1	13	0	0	4	6	152	IV a	55	4	7	0	0	1	5	72	IV b	47	2	10	0	4	1	1	65	불 명	75	3	13	1	2	5	8	107	합 계	2,554 (81.1)	98 (3.1)	335 (10.6)	11 (0.3)	12 (0.4)	61 (1.9)	77 (2.4)	3,148 (100)
나 이	병 리 조 직							합 계																																																																																																																																																																																																																							
	SCCA	ADSCCA	ADCA	CCCA	SCA	Others	불 명																																																																																																																																																																																																																								
< 20	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																							
20 - 29	60	2	7	1	2	2	1	75																																																																																																																																																																																																																							
30 - 39	361	17	60	2	1	13	14	468																																																																																																																																																																																																																							
40 - 49	727	36	119	3	3	21	28	937																																																																																																																																																																																																																							
50 - 59	548	27	85	1	2	10	15	688																																																																																																																																																																																																																							
60 - 69	523	11	42	2	2	12	9	601																																																																																																																																																																																																																							
> 69	330	5	22	2	1	3	10	373																																																																																																																																																																																																																							
불 명	5	0	0	0	1	0	0	6																																																																																																																																																																																																																							
합 계 (%)	2,554 (81.1)	98 (3.1)	335 (10.6)	11 (0.3)	12 (0.4)	61 (1.9)	77 (2.4)	3,148 (100)																																																																																																																																																																																																																							
병 기	병 리 조 직							합 계																																																																																																																																																																																																																							
	SCCA	ADSCCA	ADCA	CCCA	SCA	Others	불 명																																																																																																																																																																																																																								
I a1	578	8	27	1	0	17	7	638																																																																																																																																																																																																																							
I a2	87	6	17	0	0	2	1	113																																																																																																																																																																																																																							
I b1	645	49	138	4	2	17	22	877																																																																																																																																																																																																																							
I b2	156	9	35	2	1	6	2	211																																																																																																																																																																																																																							
II a	202	6	29	1	1	4	11	254																																																																																																																																																																																																																							
II b	529	10	43	2	2	4	9	599																																																																																																																																																																																																																							
III a	52	0	3	0	0	0	5	60																																																																																																																																																																																																																							
III b	128	1	13	0	0	4	6	152																																																																																																																																																																																																																							
IV a	55	4	7	0	0	1	5	72																																																																																																																																																																																																																							
IV b	47	2	10	0	4	1	1	65																																																																																																																																																																																																																							
불 명	75	3	13	1	2	5	8	107																																																																																																																																																																																																																							
합 계	2,554 (81.1)	98 (3.1)	335 (10.6)	11 (0.3)	12 (0.4)	61 (1.9)	77 (2.4)	3,148 (100)																																																																																																																																																																																																																							

### 3.2.6. 자궁경부암의 생존율

FIGO Annual Report는 부인암에서의 치료결과에 대하여 3년마다 각국의 결과를 모아 발표하는 보고서로 자궁경부암에 대한 생존율을 확인할 수 있는 접근 가능한 최신 보고서는 1999년부터 2001년까지의 자료를 수집하여 보고한 26번째 보고서(Quin 등, 2006)이다.

보고서에서는 37개국에서 제공한 11,775명 자궁경부암 환자의 생존율을 분석하였으며 대상국 중에는 한국도 포함되어 있다.

표 3-13. FIGO 보고서의 생존율 분석 자료 예시

	All	Not available	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Gyeonggi-do (S-Y Park)	45	-	24	17	4	-
Kyunggi-do (SJ Kim)	91	-	42	40	5	4
Seoul (HP Lee)	255	1	168	67	7	12
Seoul (JE Mok)	467	-	310	109	22	20
Seoul (H-S Saw)	42	-	22	16	1	3

\* 자료원: Quinn 등(2006)의 Table 4 재편집

병기별, 조직학적 유형별, 치료 유형별, 연령군별로 5년간의 전체 생존확률(overall survival probability)과 무진행 생존확률(Relapse-free survival probability)을 제시하고 있다. 보고서에서 진행(relapse)은 초기 단계에서의 국소 재발, 전이암에서의 원격 재발 등을 포함하는 개념으로 사용되었다.

11,775명을 대상으로 한 전체 생존율 분석에서 자궁경부암 환자의 평균 연령은 51.7세였으며 1년 생존율은 89.8%, 2년 80.7%, 3년 75.5%, 4년 72.3%, 5년 69.3%로 보고하고 있다. 한편 무진행 생존율은 1년 92.9%, 2년 85.4%, 3년 81.4%, 4년 79.3%, 5년 77.7%로 나타났다.

### 3.3. 소결

한국인의 성행동패턴에 대한 문헌검토 결과 성행동에 대한 지표 정의가 달라 직접적인 비교는 하지 못했지만 우리나라 여성들이 미국, 유럽, 호주 등에 비해 첫 성관계 시작 평균 연령이 높았다(첫 성관계 평균연령 : 한국 - 21세(김찬주 등, 2007), 미국 16세, 프랑스 18세, 독일 17세(Wright 등, 2006). 또한 평균 성관계 대상자 수는 4.8명으로 보고하고 있다(신경림 등, 2010).

국내 HPV 백신 접종율에 대한 통계는 현재 없다. 단, 서울소재 5개 대학의 여학생 200명을 대상으로 조사한 결과 12%가 접종한 것으로 보고한 문헌이 있다(방경숙 등, 2011).

국내 HPV 감염 유병률은 약 10~15%로 추정되며 특히 젊은 연령에서 높게 나타났다(신해림 등 2008). 특히, 젊은 여성 중 성경험이 있는 여성에서 HPV감염율이 38.8%로 일반여성 15.2%에 비해 높았다(신해림 등, 2004). Franceschi 등(2006)은 15개국 성경험이 있는 일반 여성을 대상으로 연령별 HPV 감염률을 보고하였다. 총 대상자는 18,498명이었으며, 연령범위는 15~74세였다. 이중 나라별 HPV 감염 유병률은 아프리카가 27%로 가장 높고, 유럽이 2.7%~9.4%로 낮으며, 우리나라는 14.8%로 중간 정도에 해당한다.

한국 여성대상 연구 SR결과 HPV 유형 중 가장 높은 것은 HPV 16번 유형으로 6%의 감염율을 보였으며 그 다음이 HPV 58번, HPV 18번 유형 순이었다(Bae 등, 2008). 아시아 여성에게 가장 흔한 HPV 유형은 16, 33, 52, 56, 52, 18번 유형이지만(Clifford 등, 2005), 우리나라의 지역사회 일반여성(고등학생, 대학생)을 대상으로 한 연구에서는 HPV 70, 16, 33번 유형은 중년여성에서, HPV 51, 53, 56, 16, 52번 유형은 젊은 여성에서 흔한 것으로 나타났다(신해림 등, 2004).

자궁경부암 전암 상태(ASCUS, LSIL, CIN I) 환자에서의 HPV 감염률은 63.2%이었으며, 그 중 가장 높은 빈도는 HPV 16번 유형으로 20.2%였고 HPV 58번, 18번 유형 순이었다. HSIL, CIN 2,3, CIS 환자에서의 HPV 감염률은 85.6% 였으며 HPV 16번 유형 40.6%, HPV 58번, 18번 유형 순이었다. 침윤성 자궁경부암 환자에서의 HPV 감염률은 88.3%였으며, 빈도는 HPV 16번 유형 53.2%, HPV 18번 유형 11.9%, HPV 58번 유형 8.6% 순이었다. 우리나라가 속한 동아시아 연구결과를 비교했을 때 아시아 전체의 결과와 호발 유형 5위까지는 비슷한 경향을 보였다(Bae 등, 2008).

중앙암등록자료(2009)에서는 자궁경부암 환자를 1999년에는 4,443명, 2009년에는

3,733명이었으며 연도별 연령표준화 발생률 추이를 살펴보았을 때 1999년 18.6명에서 2009년 12.0명으로 모든 암종의 발생률이 증가하는 가운데 자궁경부암은 발생률이 감소하였다. 조발생율로 환산하였을 때 모든 암종의 10만명당 발생률은 387.8명으로 자궁경부암은 15.1명(여성인구 기준)으로 나타났다. 2009년 기준 자궁경부암 유병자수는 16,391명으로 여성의 암유별자의 5.5%를 차지했다. 평균 수명 84세까지 생존한다고 가정했을 때 자궁경부암에 평생에 한 번 이상 걸릴 확률은 1.4%였다.

자궁경부암 생존율은 한국자료도 포함된 FIGO Annual Report를 참고하였다. 11,775명을 대상으로 한 전체 생존율 분석에서 자궁경부암 환자의 평균 연령은 51.7세였으며 1년 생존율은 89.8%, 2년 80.7%, 3년 75.5%, 4년 72.3%, 5년 69.3%로 보고하고 있다. 한편 무진행 생존율은 1년 92.9%, 2년 85.4%, 3년 81.4%, 4년 79.3%, 5년 77.7%으로 나타났다(QUINN et al, 2006).

## 4. HPV 백신의 임상적 효능 평가

---

## 4.1. 연구 방법

체계적 문헌고찰을 통해 인유두종 바이러스(HPV) 백신의 임상적 효과성 및 안전성에 대한 최신의 근거를 확인하고자 하였다.

### 4.1.1. 체계적 문헌고찰을 위한 연구 고려 기준

#### 4.1.1.1. 연구대상(Type of participants)

여성을 대상으로 하였으며, 연령 제한 없이 모든 연령대의 대상자를 포함하였다. 인종, 지역, HPV 감염여부 및 성경험 여부 등에 제한을 두지 않았다.

#### 4.1.1.2. 중재법(Interventions)

VLP(virus-like particles)를 포함하는 예방적 인유두종 바이러스 백신을 대상으로 하였다. 1가(monovalent), 2가(bivalent), 4가(quadrivalent) 백신 모두를 대상으로 하였다.

#### 4.1.1.3. 비교군(Comparisons)

위약, VLP를 포함하지 않는 백신의 보조제, 다른 종류의 백신(예를 들어 B형 간염 백신이나 A형 간염 백신) 등을 비교군으로 하였으며, 제한을 두지 않았다.

#### 4.1.1.4. 결과(Outcomes)

일차 결과(primary outcome)와 이차 결과(secondary outcome)는 아래 내용을 살펴 보았다.

표 4-1. 체계적 문헌고찰의 일차 결과 및 이차 결과

일차 결과	이차 결과
<ul style="list-style-type: none"> <li>· HPV 16, 18번 유형과 연관된 CIN2+</li> <li>· HPV 16, 18번 유형과 연관된 CIN3+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· HPV 16, 18번 유형과 연관된 AIS</li> <li>· HPV 16, 18번 유형과 연관된 CIN1+</li> <li>· HPV 16, 18, 6, 11번 유형과 연관된 CIN 2+</li> <li>· HPV 16, 18, 6, 11번 유형과 연관된 CIN 1+</li> <li>· HPV 16, 18번 유형의 6개월/12개월 지속 감염률</li> <li>· HPV 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68번 유형의 6/12개월 지속감염률</li> <li>· HPV 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68번 유형과 연관된 CIN 2+</li> <li>· 모든 CIN 1+, CIN 2+, CIN 3+, AIS</li> <li>· 안전성</li> </ul>

#### 4.1.1.5. 연구유형(Type of studies)

무작위배정비교임상연구를 대상으로 하였다.

#### 4.1.1.6. 언어(language)

제한을 두지 않았다.

### 4.1.2. 문헌검색

검색에 이용한 국내외 데이터베이스는 다음 표와 같다. 각 데이터베이스별 특성을 고려하여 “Human papilloma virus vaccine”, “HPV vaccine”, “Gardasil”, “Cervarix” 등을 변형하여 검색하였다. 자세한 검색전략과 검색 결과는 부록에서 기술하였다. 또한 추가로 수기검색을 시행하였다. 국외 데이터베이스 검색일은 2012년 4월 14일이었고, 국내 데이터베이스 검색일은 2012년 4월 30일이었다. 현재 진행중인 연구를 파악하기 위해 Clinicaltrials.gov를 추가 검색하였다.

표 4-2. 검색한 국내외 데이터베이스

국내 데이터베이스	KoreaMed	<a href="http://www.koreamed.org">http://www.koreamed.org</a>
	KISS	<a href="http://kiss.kstudy.com">http://kiss.kstudy.com</a>
	KMBASE	<a href="http://kmbase.medic.or.kr">http://kmbase.medic.or.kr</a>
	NDSL	<a href="http://www.ndsl.kr">http://www.ndsl.kr</a>
	과학기술학회마을	<a href="http://society.kisti.re.kr">http://society.kisti.re.kr</a>
국외 데이터베이스	Ovid-Medline	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com/">http://ovidsp.tx.ovid.com/</a>
	Ovid-EMBASE	
	CENTRAL (Cochrane Library)	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>

### 4.1.3. 문헌 선택 기준 및 방법

검색된 모든 문헌들을 각 문헌당 두 명의 연구자(KJM, KYH, KYJ, LYJ, PJY 중 2명으로 배분)가 독립적으로 문헌을 검토하였다. 1차 선택/배제 과정에서는 제목과 초록을 통해 이번 연구의 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌들을 배제하였다. 2차 선택/배제 과정에서는 제목과 초록에서 선택과 배제가 명확하게 판단되지 않았던 문헌의 원문을

검토하여 선택기준에 적합한 문헌인지 판단하였다. 독립적으로 선택/배제를 시행한 연구자 두 명의 의견에 불일치가 있을 경우 논의하여 의견 일치를 이루었다.

단, HIV감염 등 중증 감염환자나 질환이 있는 사람을 대상으로 한 연구, 접종 스케줄이나 용량만 비교하였거나, 약제 간 비교인 경우 배제하였다. 또한 여러 무작위배정비교임상시험을 결합하여 분석하였거나, 기존 무작위배정비교임상시험의 일부 그룹의 결과 등을 추가 분석한 경우에는 배제하였다.

#### 4.1.4. 비뚤림 위험 평가

비뚤림 위험 평가는 각 문헌당 두 명의 연구자(KJM, KYH, KYJ, LYJ, PJY 중 2명으로 배분)가 독립적으로 시행하였다. Cochrane's risk of bias를 사용하여 평가하였다. Risk of bias 도구는 총 7개의 평가항목으로 이루어졌으며, 각 항목에 대해 비뚤림 위험 낮음/높음/불확실의 3가지 형태로 평가를 하도록 되어있다. 적절한 무작위 순서 생성 방법을 사용 여부, 배정 은폐의 적절성 여부, 눈가림이 제대로 시행되었는지 여부, 결측치 등의 처리가 적절성 여부, 선택적 결과 보고 여부, 기타 비뚤림 위험은 없는지 평가하였다. 의견 불일치가 있는 경우에는 논의를 통해 합의하였으며, 평가 결과는 Review manager 프로그램 이용하여 나타내었다.

한 임상연구가 여러 편의 문헌을 통해 보고된 경우 최종 분석 문헌을 주요 평가 대상으로 하였으나, 이전 관련 문헌이나 부록에 평가 관련 정보가 있는지 모두 확인하여 비뚤림 위험평가를 시행하였다.

#### 4.1.5. 자료 추출

자료 추출은 사전에 정한 자료 추출 양식에 두 명 이상의 연구자(KJM, KYH, KYJ, LYJ, PJY 중 2명)가 각각 독립적으로 시행하였다. 추출한 자료에 불일치가 있을 경우 논의하여 의견 일치를 이루었다. 결과(outcome) 추출시 연구시행국가, 대상자 연령, 비교군 종류, 임상시험의 선택/배제 기준, 대상자 수 등을 함께 추출하였다.

한 임상연구가 여러 편의 문헌을 통해 다른 추적관리의 결과로 보고된 경우, 가장 최근에 보고된 결과를 중심으로 추출하였다.

많은 연구들이 ITT(intent-to-treat), mITT(modified-intent-to-treat), PP(per protocol) 형식으로 결과를 보고하였으나, 선정배제기준이나 ITT의 분석대상 및 방법에 차이가 있었다.

연구진에서 ITT, mITT, PP의 분석대상에 대한 기준을 만들어 그에 맞추어 추출하여 이질성을 줄이고자 하였다. 예를 들어 임상시험에서 ITT로 결과를 분석하였다고 언급하였더라도, 본 연구에서 정한 기준 상 mITT를 만족한다면 mITT로 분류하여 추출하였다.

#### 4.1.6. 자료 분석

메타분석은 Review manager 5.0 프로그램을 이용하여 시행하였다. 관심 결과가 이분형 자료이기 때문에 고정효과모형(fixed effect model)으로 역-분산 추정법(generic inverse variance estimation method)을 사용하여 HPV 백신의 효과를 분석하였다. 이질성 검정을 위해서 카이제곱 검정법(Q statistics)과 Higgin's I<sup>2</sup> statistic을 사용하였다. 또한 Funnel plot과 Begg 순위상관검정과 Egger 검정 활용하여 소규모 연구영향 (small study effect) 분석을 계획하였으나 메타분석에서 포함된 연구의 수가 매우 적어 분석을 진행할 수 없었다.

#### 4.1.7. 안전성 검토

체계적 문헌고찰을 이용한 문헌 중에 임상연구에서의 안전성 관련 결과를 추출하여 검토하였으며, 또한 이번 연구에서 선택된 임상연구 외에도 각 백신별로 통합분석(pooled analysis)을 통해 보고하고 있는 연구가 있어 그 연구 결과를 검토하였다. 또한 현재 시행하고 있는 감시프로그램의 결과나 시판 후 안전성 조사 등의 자료 추가로 검토를 시행하였다.

미국의 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, 이하 CDC)에서는 HPV 백신의 안전성 검토를 위하여 세 가지의 시스템을 가지고 있다.

- The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) : CDC와 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration)이 발생할 수 있는 유해사례 및 부작용을 감지할 수 있도록 하는 초기 경고 공공 시스템
- The Vaccine Safety Datalink (VSD) : 백신으로 인한 유해사례를 평가하고 모니터링할 수 있게 한 CDC와 몇몇 의료 조직들의 협력 시스템
- The Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network : 백신으로 인해 발생할 수 있는 유해사례에 대한 연구를 수행하는 미국내 의료 연구 센터와 CDC 사이의 협력 시스템

## 4.2. 연구 결과

### 4.2.1. 검색결과

국외 database에서 검색된 수는 총 2,825건이었다. Ovid-Medline이 862건, Ovid-EMBASE는 1784건, Cochrane Library는 179건이었다. 국내 database 검색으로는 총 2,836건의 문헌이 확인되었다. KoreaMed는 197건, Kmbase는 1,382건, KISS는 684건, NDSL은 449건, KiSTi는 124건 확인되었다. 국내외 문헌을 중복제거 후 남은 문헌 수는 2,082건이었으며, 1차 선택배제 후 선별된 문헌수는 132편이었다. 132편의 원문을 찾아 2차 선택배제를 진행한 결과 총 18편의 문헌이 질적 합성에 포함되었으며, 총 9개의 임상연구에 대해 메타분석이 시행되었다(그림 4-1).

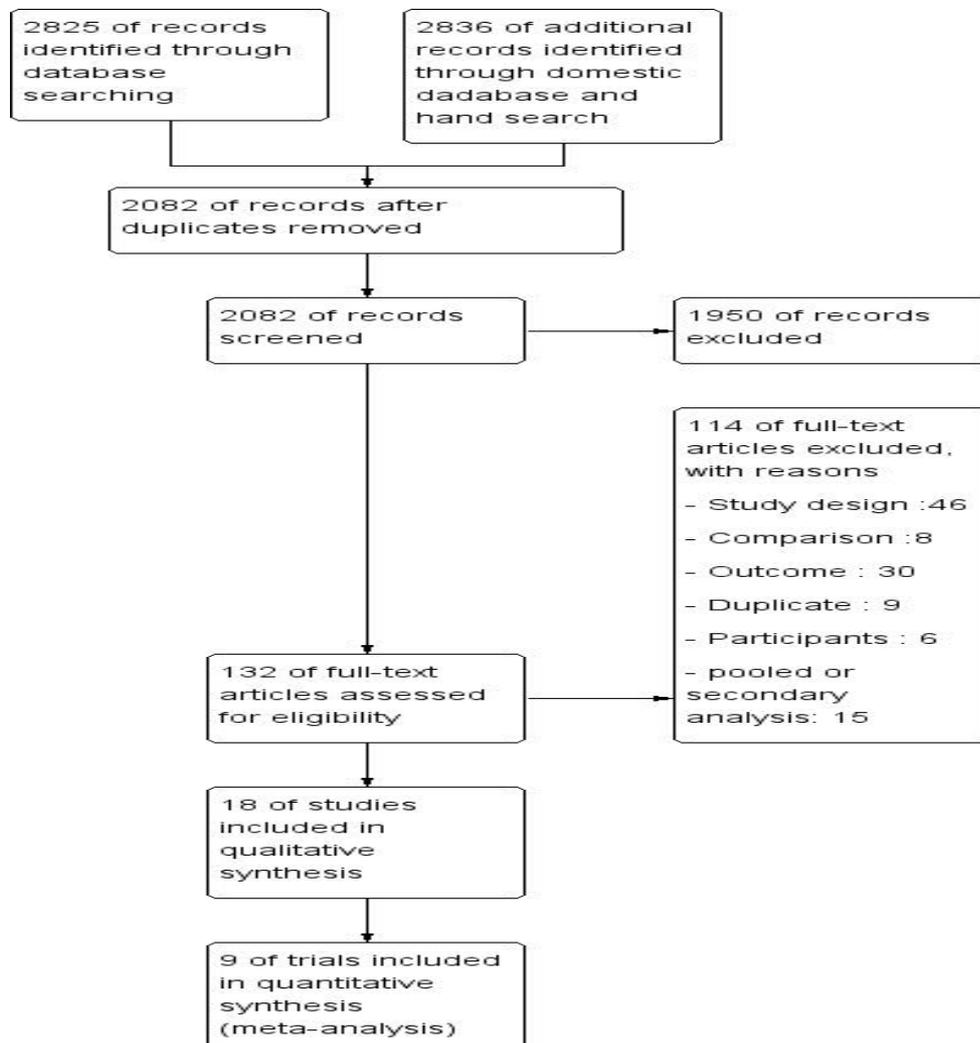


그림 4-1. 체계적 문헌고찰 검색 흐름도

### 4.2.2. 비돌림 위험 평가 결과

총 9개의 임상연구의 비돌림 위험을 평가하였다. 전체적으로 비돌림 위험이 낮은 편이었다. 배정 순서 은폐 관련 언급이 없어 비돌림 위험이 불명확한 연구가 3편 있었으며, Herrero가 최종 결과를 아직 발표하지 않아 선택적 결과보고 등에서 비돌림 위험이 ‘높음’으로 평가하였다. 선택 비돌림과 관련된 무작위순서배정이나 배정순서 은폐 등의 항목에서 일부 비돌림 위험이 불명확했으나 전체적으로 대부분의 항목에서 비돌림 위험이 낮았다(그림 4-2, 그림 4-3).

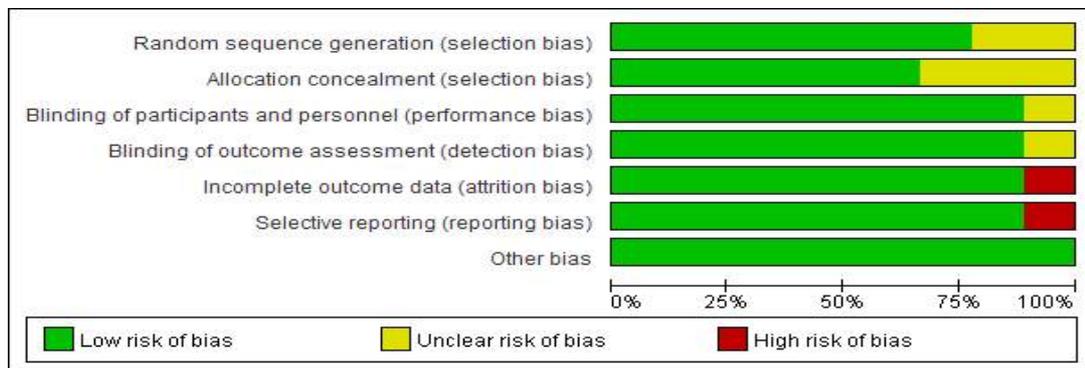


그림 4-1. 선택 연구의 비돌림 위험 평가 결과 그래프

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
FUTURE 1 2007	+	+	+	+	+	+	+
FUTURE 2 2007	+	+	+	+	+	+	+
Harper 2006	+	+	?	?	+	+	+
Herrero 2011	?	+	+	+	+	+	+
Konno 2010	?	?	+	+	+	+	+
Mao 2006	+	?	+	+	+	+	+
Munoz 2009	+	+	+	+	+	+	+
PATRICIA 2007	+	+	+	+	+	+	+
Villa 2005	+	?	+	+	+	+	+

그림 4-2. 각 연구의 비돌림 위험 평가 결과

### 4.2.3. 연구 특성 및 추출

선정된 개별 연구의 특성에 대한 자세한 사항은 부록에서 제시하였다. 선정된 개별 연구의 추출은 각 연구별로 보고한 결과의 형태나 분석 형태에 차이가 있어서 어려움이 있었다.

ITT 분석의 경우 무작위배정을 받은 대상 전부를 대상으로 하는 것을 엄격한 ITT로 볼 수 있으나, 실제 엄격한 ITT분석을 시행하여 보고한 연구는 FUTURE 1, FUTURE 2, Herrero 등의 연구가 해당되었고 ITT라고 보고하더라도 각 연구별로 기준이 다르기 때문에 본 연구에서는 ITT, mITT, PP에 해당하는 기준을 만들었다. ITT는 무작위배정을 받은 사람 대상 전체를 보고한 경우, HPV 감염상태나 자궁경부의 정상여부와 상관없이 첫 번째 주사를 맞은 사람을 대상으로 보고하는 경우까지 포함하였다. mITT는 중재 백신의 해당 유형(2가 백신: 16, 18번 유형, 4가 백신 : 16, 18, 6, 11번 유형)에 대해 혈액학적이거나 DNA 상으로 감염이 없는 사람을 대상으로 하면서 주사를 한 번 이상 맞은 환자를 대상으로 한 분석을 대상으로 추출하여 분석하였다. 주사를 3번 모두 맞았으면서 기준에 해당 아형에 감염이 되지 않았던 사람을 대상으로 한 분석을 한 경우를 PP분석으로 보고 추출하여 분석하였다.

표 4-3. 각 임상연구별 ITT, mITT, PP 분석 차이

연구	Intent to treat	Modified intent to treat	Per protocol
FUTURE 1	HPV 감염상태나 HPV와 연관된 생식기 질환 여부와 관계없이 무작위 배정받은 모든 대상자	HPV 6, 11, 16, 18번 유형의 혈청 및 DNA 음성 반응이 확인된 대상자	3번의 백신/위약을 모두 투여받은 대상자이면서 방문 첫날 당시 HPV 6, 11, 16, 18번 유형의 혈청 및 DNA 음성 반응이 확인된 대상자. 또한 7개월 동안 DNA 음성반응을 보이면서 프로토콜 위반이 없는 대상자
FUTURE 2	HPV 감염상태나 HPV와 연관된 자궁경부질환 여부와 관계없이 무작위 배정받은 모든 대상자	HPV 6, 11, 16, 18번 유형의 혈청 및 DNA 음성 반응이 확인된 대상자	3번의 백신/위약을 모두 투여받은 대상자이면서 방문 첫날 당시 HPV 16, 18번 유형의 혈청 및 DNA 음성 반응이 확인된 대상자. 또한 7개월 동안 DNA 음성반응을 보이면서 프로토콜 위반이 없는 대상자
Herrero et al.	감염여부와 상관없이 무작위배정된 모든 대상자		1년 안에 3번의 백신/위약을 모두 투여받은 대상자이면서, 16번 또는 18번 유형 혈청 및 DNA 음성반응이 확인된 대상자, 또한 기저상태에서 정상 또는 저병변의 경부상태였으면서 프로토콜 위반이 없는 대상자

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

연구	Intent to treat	Modified intent to treat	Per protocol
PATRICIA	최소 한 번 이상 백신을 투여받은 모든 대상자	첫 달에 정상자궁경부상태였으며, 14개 발암성 HPV 유형의 DNA 음성이면서 16, 18번 유형의 혈청 음성반응이 확인된 대상자	3번의 백신/위약을 모두 투여받은 대상자이면서 방문 첫날 당시 HPV 16, 18번 유형의 혈청 음성 반응이 확인된 대상자. 또한 첫날 및 6개월 시점에 16, 18번 유형의 DNA 음성이 확인되었으면서 기저상태에서 정상자궁경부 또는 저병변상태였으며 프로토콜 위반이 없는 대상자
Munoz et al.	최소 한번 이상 백신이나 위약을 투여받았으면서 첫날이후 한번이상 추적관찰이 된 대상자	1번 이상의 백신/위약을 투여받았으면서 첫 번째 날 이후에 1회 이상 추적관찰이 시행되었고 HPV 백신 해당 유형에 방문 첫날 당시 감염되지 않은 대상자	1년 안에 3번의 백신/위약을 모두 투여받은 대상자이면서 방문 첫날 당시 HPV 6, 11, 16, 18번 유형의 혈청 및 DNA 음성 반응이 확인된 대상자. 또한 7개월 동안 같은 유형의 DNA 음성반응을 보이면서 프로토콜 위반이 없으면서 7개월 이후에 한번 이상 추적관찰이 된 대상자
Mao et al.	최소 한번 이상 백신이나 위약을 투여받았으면서 첫날이후 한번이상 추적관찰이 된 대상자	최소 한번 이상 백신이나 위약을 투여받았으면서 방문 첫날 HPV 16번 유형에 혈청 및 DNA 음성반응을 보이면서 첫날 이후 추적관찰이 시행된 대상자	백신/위약을 3회 투여받았고, 방문당 시부터 7개월동안 16번 유형 DNA 음성이었으며, 방문 첫날 16번 유형에 혈청 음성인 대상자이면서 프로토콜 위반이 없고 세 번째 백신 투여 후 14-72일내 방문이 이루어진 대상자
Harper et al.		1번 이상 백신/위약을 투여받았으면서 첫날 방문시 14개 유형의 HPV의 DNA 음성이 확인되었으며 결과 측정이 가능한 결과를 가진 대상자	3회 백신/위약을 투여받았으면서 방문 첫날 14개의 HPV 유형에 DNA 음성이면서 16번과 18번 혈청음성이면서 프로토콜 위반이 없었던 대상자
Konno et al.	최소 한번 이상 백신 또는 위약을 맞는 대상자	한번 이상 백신 또는 위약을 투여받았으면서 첫날 자궁경부가 정상 또는 저등급병변이었으면서 효과 평가가 가능한 대상자	3회의 백신/위약을 투여받았으면서 첫날 자궁경부가 정상 또는 저등급병변이면서 프로토콜 위반이 없고 효과 평가 자료가 있는 대상자
Villa et al.		6, 11, 16, 18번 유형에 첫 방문일에 혈청 및 DNA 음성이면서 1회 이상 백신또는 위약을 투여받은 대상자	1년 안에 백신/위약을 3회 이상 투여받았으면서 방문 첫날 6, 11, 16, 18번 유형에 DNA 및 혈청 음성이면서 7개월째에도 DNA 음성이 유지되고 있으면서 프로토콜 위반이 없었던 대상자

### 4.2.4. 메타분석 결과

#### 4.2.4.1. HPV 16번 및 18번 유형과 연관된 CIN 2+

HPV 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+ 결과를 메타분석 결과 ITT분석에서는 RR이 0.52(CI 0.37-0.73)로 분석되었다. mITT분석에서는 RR이 0.09(CI 0.04-0.22), PP 분석에서는 RR이 0.06[CI 0.03-0.12]였다. ITT분석, mITT분석, PP분석 모두에서 백신 군에서 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+를 유의하게 감소시키는 것으로 분석되었으나, ITT 분석에서는 이질성이 높은 것이 확인되었다.

이질성은 각 연구에서 정한 ITT의 기준이 달라 분석 방법 차이 등으로 인해 발생한 것으로 판단되었다. 중재백신 등 다른 요소에 따라 나누어 분석해보고자 하였으나, ITT에 해당하는 연구가 세 편밖에 없어 소그룹 분석을 시행하기 어려웠다.

ITT와 mITT 모두 이질성이 있는 것을 감안하여 ITT와 mITT를 통합하여 추가적으로 분석을 시행하였다. 단, ITT와 mITT 값이 모두 있는 연구의 경우에는 ITT의 값을 사용하여 분석하였다. ITT와 mITT 통합 분석한 결과 RR값은 0.08이었으며 I<sup>2</sup>가 45%로 ITT와 mITT를 따로 분석한 결과와 큰 차이가 없었다.

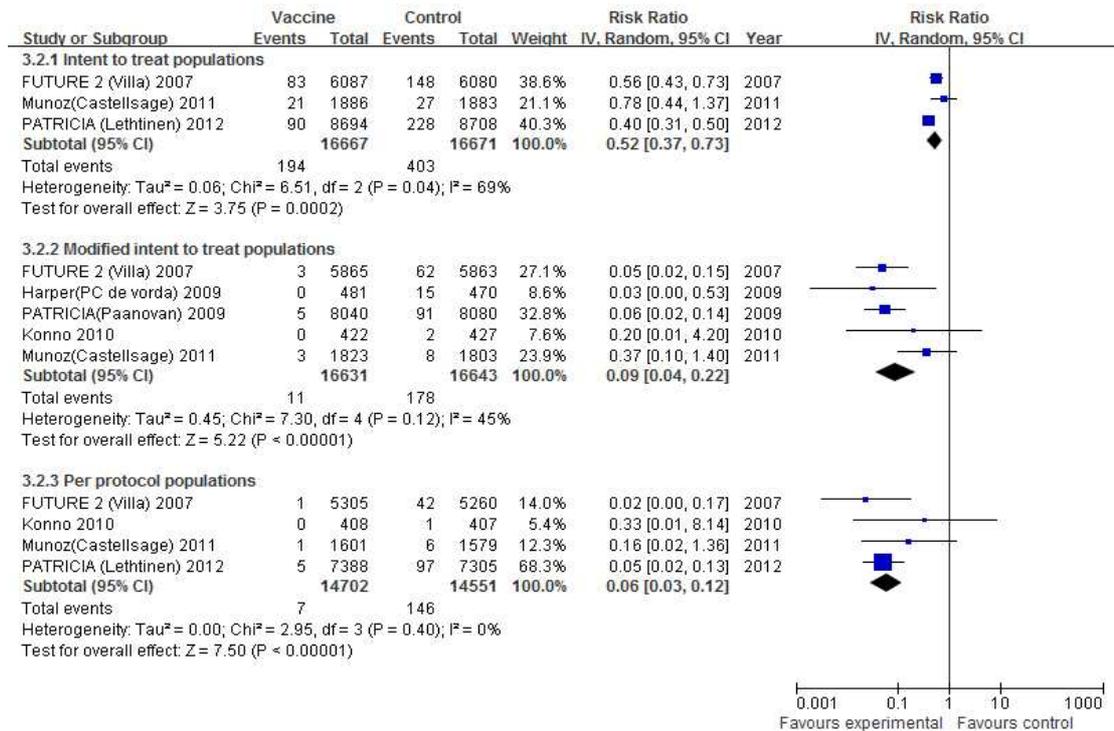


그림 4-3. HPV 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+(ITT, mITT, PP 분석)

즉, 감염여부와 관계없이 한 번 이상 예방접종을 받은 모든 사람을 대상으로 본 효과라고 할 수 있는 ITT분석의 RR값은 0.52로 백신의 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+에 관련한 임상적 효과는 48%로 추정할 수 있다. 기존 감염자를 배제하고 한번 이상 예방접종을 받은 사람을 대상으로 분석하는 mITT 분석에서 CIN 2+관련 임상적 효과는 91%이었으며, 감염이 되지 않은 사람들을 대상으로 3회 모두 접종한 사람들을 대상으로 한 PP분석에서는 16, 18번 유형 관련 CIN 2+ 관련 임상적 효과는 94%로 볼 수 있다.

#### 4.2.4.2. HPV 16번 유형과 연관된 CIN 2+

HPV 16번 유형과 연관된 CIN 2+ 결과를 추출하여 메타분석하였다. ITT로 보고한 연구는 극히 적어 FUTURE 2 연구와 Mao 연구뿐이었다. 그러나 두 연구의 규모의 차이가 크고, 값 차이도 큰 편으로 이질성이 높아 ITT 관련 결과는 주의 깊게 해석해야 한다. mITT 분석에서는 RR값이 0.05(CI 0.02-0.11)이었으며 이질성이 관찰되지 않았다. PP분석에서는 RR값이 0.03(CI 0.01-0.08)였으며 이질성이 관찰되지 않았다.

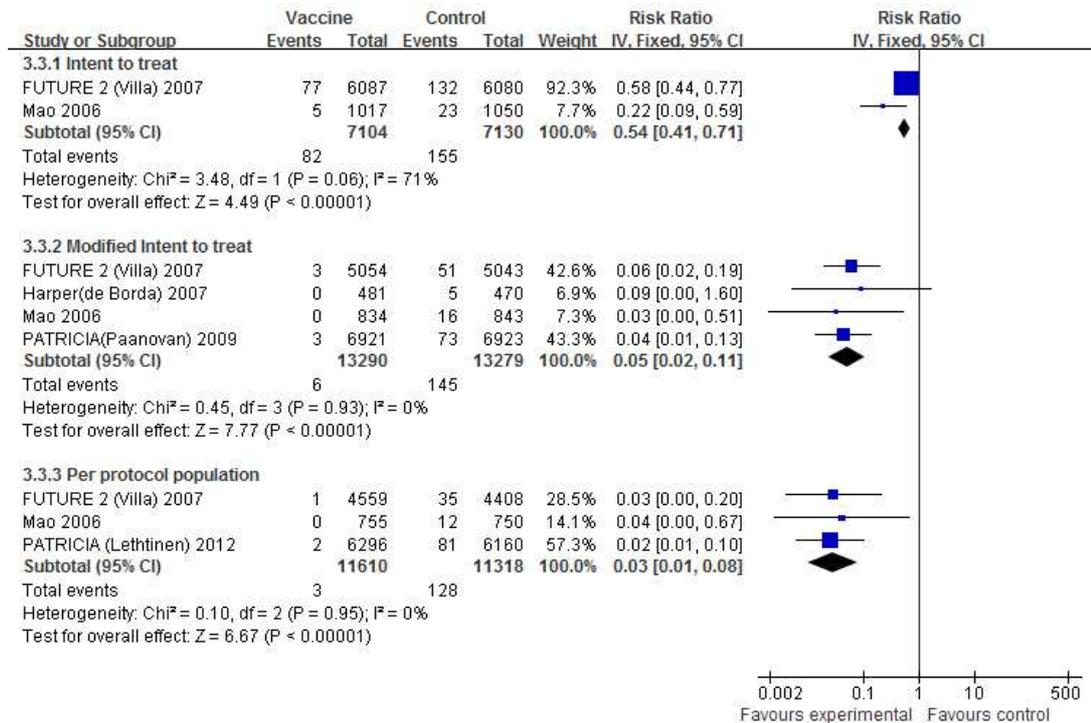


그림 4-4. HPV 16번 유형과 연관된 CIN 2+(ITT, mITT, PP 분석)

#### 4.2.4.3. HPV 18번 유형과 연관된 CIN 2+

HPV 18번 유형과 연관된 CIN 2+ 결과를 추출하여 메타분석을 시도하였으나, ITT로 보고한 연구는 한 편밖에 없었다. mITT 분석에 포함된 연구는 3편이었으나, 발생수가 0으로 보고된 연구가 있었고, PP분석에서도 포함된 연구는 두 편밖에 없어 메타분석이 적절하지 않다고 판단하였다. FUTURE II 연구나 PATRICIA 연구에서 관찰되는 RR값은 0.03-0.13 정도였으나, 포함된 연구수가 적고 각 연구별 차이가 있어 결론을 내리기 적합하지 않았다.

#### 4.2.4.4. HPV 16, 18, 6, 11번 유형과 연관된 CIN 2+

HPV 16, 18, 6, 11번 유형과 연관된 CIN 2+ 결과는 4가 백신 관련 연구에서만 추출할 수 있을 만큼 관련 연구가 적었다. 이 결과를 보고한 연구는 FUTURE I 과 Munoz 등 2 편이었으며, 2편 모두 ITT, mITT, PP분석을 보고하였다. ITT 분석 결과를 메타분석한 결과 RR 0.68(CI 0.51-0.92)였으나, mITT나 PP는 발생자 수가 0으로 보고된 경우가 있어 이질성이 높아지는 결과를 보였다. mITT는 RR 0.08(CI 0.00-5.69)에 이질성이 높아 결론을 내릴 수 없었으며, PP는 RR 0.06(CI 0.00-0.78)으로 나타났다.

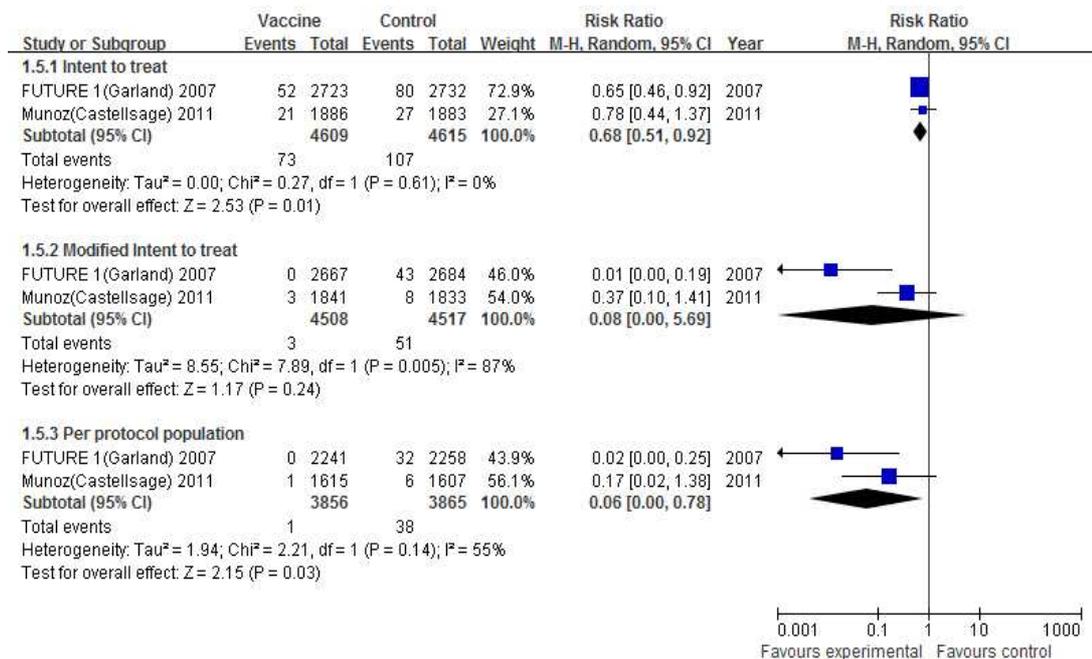


그림 4-5. HPV 16, 18, 6, 11번 유형과 연관된 CIN 2+(ITT, mITT, PP 분석)

#### 4.2.4.5. HPV 16, 18, 6, 11번 유형과 연관된 CIN 1+

HPV 16, 18, 6, 11번 유형과 연관된 CIN 1+ 결과는 4가 백신 관련 연구에서만 보고되었다. 이 결과를 보고한 연구는 FUTURE I, Munoz 등과 Villa 등으로 세 편이었다. ITT 분석 결과를 메타분석한 결과 RR 0.48(CI 0.38-0.60)이었다. mITT는 RR 0.06(CI 0.02-0.17), PP는 RR 0.04(CI 0.01-0.19)로 나타났다.

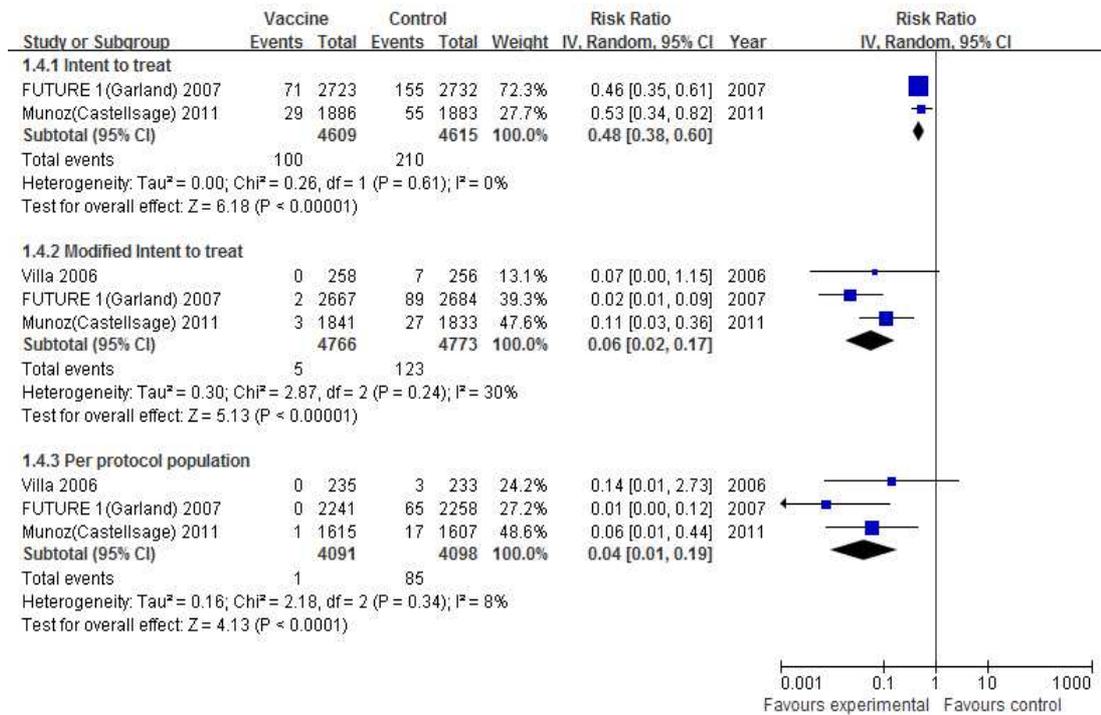


그림 4-6. HPV 16, 18, 6, 11번 유형과 연관된 CIN 1+(ITT, mITT, PP 분석)

#### 4.2.4.6. HPV 16, 18번 유형의 6개월 지속 감염률

ITT 대상 연구수가 적고 연구내 ITT분석 기준이 달라 ITT와 mITT를 통합 분석하였다. mITT분석 결과는 RR 0.44(CI 0.34-0.57)로 보고되었다. 그러나 mITT분석에서 Harper 등과 Konno 등의 연구가 규모가 작고 감염 발생이 0건으로 보고되어 그 효과가 타 연구와 차이가 크게 나타나면서 이질성이 높게 나타난 것으로 생각된다. PP분석에서도 Harper 등과 Konno 등의 연구는 소규모 연구로 백신군의 지속 감염 발생을 0으로 보고하여 다른 연구와 효과차이가 크게 나타나 이질성이 나타났으나, 연구결과에 영향을 주는 정도는 아니었다. PP분석을 통한 RR값은 0.08(CI 0.04-0.15)였다.

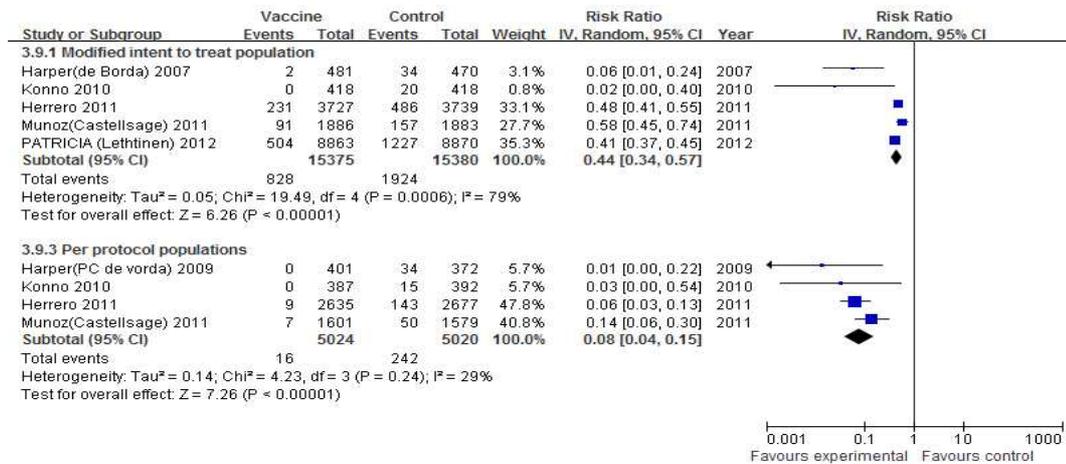


그림 4-7. HPV 16, 18번 유형의 6개월 지속 감염률

#### 4.2.4.7. HPV 16, 18번 유형의 12개월 지속 감염률

ITT대상 연구가 두 편, mITT 대상 연구가 두 편으로 각각 그 수가 적고 각 연구별로 ITT와 mITT의 기준이 달랐던 점을 감안해 통합분석하였다. 그러나 ITT로 분석된 Herrero 와 PATRICIA 연구가 비교적 대규모 연구였고, mITT로 보고한 Harper 등과 Konno 등의 연구가 규모가 작고 감염 발생 건수가 0으로 보고된 것도 있어 이질성이 높게 나타난 것으로 생각된다. 각각 추정된 결과는 ITT 0.46(CI 0.41-0.51), mITT 0.06(CI 0.01-0.30)이었으나 mITT 분석 연구가 소규모 연구로 통합결과에서는 RR 0.45(CI 0.34-0.58)로 확인되었다. 그러나 소규모 연구가 감염 관련 발생 건수가 적은 편으로 두 개의 대규모 임상연구 결과와 차이를 보이고 이로 인해 이질성이 높아져 해석에 주의가 필요할 것이라 생각된다(PP 분석결과 0.09(CI 0.06-0.13)).

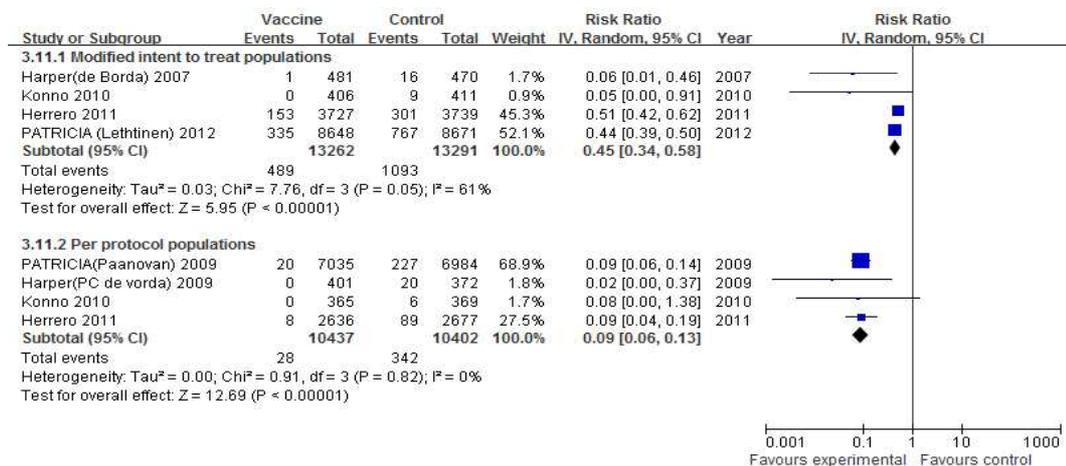


그림 4-8. HPV 16, 18번 유형의 12개월 지속 감염률(통합 mITT, PP 분석)

#### 4.2.4.8. 모든 CIN 2+

PP에 해당하는 문헌은 Mao 등의 연구만 있어, ITT와 mITT로만 분석하였다. 모든 CIN 2+ 분석결과는 ITT에서는 RR 0.83(CI 0.64-1.09), mITT에서는 RR 0.52(0.23-1.15)였으며 유의한 결과를 보이지 않았다. 또한 포함된 연구가 많지 않음에도 이질성이 높아 결론을 내릴 수 없었다. 어떤 의미에서는 16, 18번 유형뿐만 아니라 다른 아형으로 인한 발생 경우까지 포괄하여 교차분석효과로 볼 수 있는 결과이나 이번 분석에서는 결론을 도출할 수 없었다.

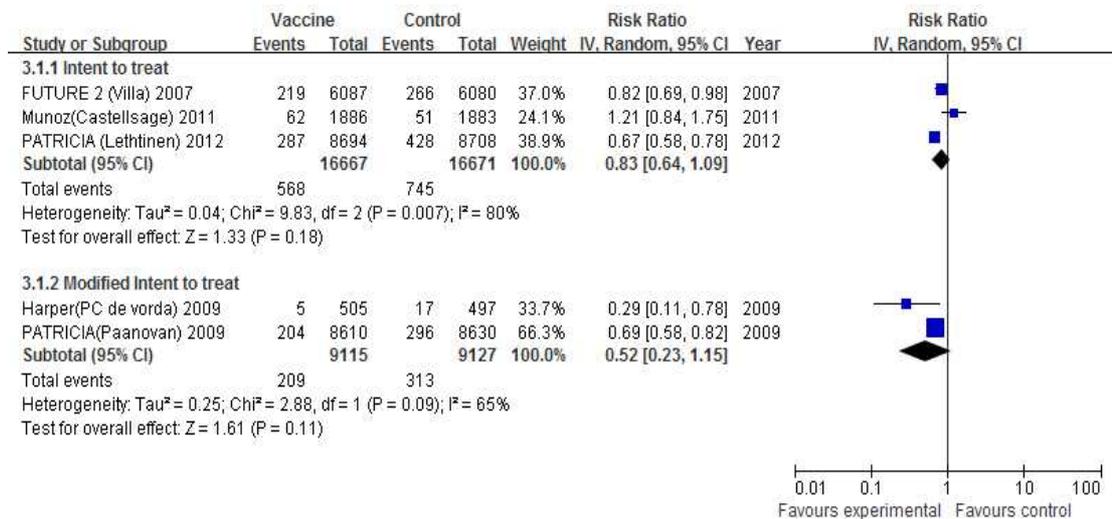


그림 4-9. 모든 CIN 2+ (ITT, mITT 분석)

#### 4.2.4.9. HPV 31번 유형의 6개월 지속 감염률

이번 연구에서 교차보호효과 관련한 결과를 추출 분석하고자 하였으나, HPV 31, 33번 유형 등 다른 유형과 연관된 결과를 보고한 연구는 PATRICIA와 Herrero 등의 연구뿐이었다. Herrero 등이 PP분석 결과만 보고하여 PP만 분석하였을 때 RR 0.27(CI 0.19-0.40)으로 나타났다. 그러나 최근 발표된 Malagón 등의 메타분석에서 타 임상시험에서 관련 data 등을 활용하여 HPV 31번 유형의 6개월 지속 감염률에 대한 백신효과로 4가 백신은 77.1%(95% CI 67.2-84.4), 2가 백신효과는 46.2%(95% CI 15.3-66.4)로 보고한 바 있어 비교 고찰이 필요할 것이라 생각된다.

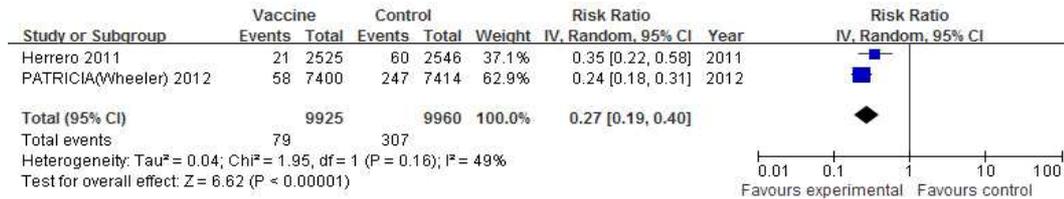


그림 4-10. HPV 31번 유형의 6개월 지속 감염률 (PP 분석)

## 4.2.5. 안전성 분석 결과

### 4.2.5.1. 임상시험 관련 안전성 평가

Descamps 등은 2가 백신인 서바릭스와 관련한 총 11개의 임상연구 자료를 분석하여 안전성을 분석하였다. 11개의 임상연구에서 서바릭스를 한 번 이상 투여 받은 16,142명의 접종자와 A형간염이나 Al(OH)<sub>3</sub> 등의 대조약을 한 번 이상 투여받은 13,811명의 결과를 분석하였다. 총 45,988건의 백신 투여건을 분석한 결과, 주사 투여후 7일 이내에 통증, 발적 등의 국소 증상이나 피로 등의 전신 증상은 백신군에서 높았다. 심각한 부작용은 백신군에서 2.8%, 대조군에서 3.1%로 크게 다르지 않았다. 또한 의학적으로 유의한 상태(백신군 19.4 vs 대조군 21.4%)나, 새로운 만성 질환의 발생(백신군 1.7% vs 대조군 1.7%), 새로운 자가면역 질환의 발생(백신군 0.4% vs 대조군 0.3%)은 임상적으로 다르지 않았다. 임신율이나 유산을 또한 다르지 않은 것으로 관찰되었다.

Garland 등은 가다실을 투여한 5개의 임상연구를 통합하여 임신결과와 유산 등을 조사하였다. 12,341명의 백신 투여군과 11,028명의 대조군의 임신결과 등을 살펴보았을 때 총 12,341명의 백신 투여군에서 1,796명이 11,028명의 백신투여군에서 1,824명이 임신을 하였다. 출산, 사산, 유산 등의 결과에서 유의한 차이는 없었다. 또한 선천성 기형 발생 또한 차이가 없는 것으로 관찰되었다. 백신이 임신 결과나 태아에게 미치는 영향을 없다고 판단되나 안전성을 위한 연구가 아닌 만큼 시판 후 조사 등의 결과를 살펴 결론을 내려야 할 것을 밝혔다.

Wacholder 등은 임상연구에서 서바릭스를 투여받은 여성과 대조군이었던 여성의 임신결과를 보고하였다. 2개의 대규모 임상 연구 결과를 조합하여 13,075명의 백신 접종군과 대조군인 A형 간염 백신 접종군 13,055명의 결과를 조사하였다. 유산율은 백신군에서 11.5%, 대조군에서 10.2%로 분석되었다. 일차 분석에서 p값은 0.16으로 백신이 유산확률을 높이는 유의성은 없었다. 이차 분석에서 백신을 접종 시기 3개월 이내 임신인 경우 백신군은 14.7%, 백신군은 9.1%의 유산율이 나타나는 것으로 나타났으나 백신이 유산 확률을 높이지는 않는다고 결론을 내리고 있다.

표 4-4. 백신 관련 임상시험에서의 임신 관련 결과

	Garland et al.		Wacholder et al.	
	Gardasil (n=12,341)	Placebo (n=11,028)	Cervarix (n=13,055)	Placebo (n=13075)
Total number of pregnancy	2008	2029	1805*	1825*
Intrauterine pregnancy	2006	2026	1786	1813
miscarriage	559	602	197	176
Elective abortion	175	191	127 †	128 †
live birth	1447	1424	1401	1449
Still birth	17	15	15	13

\* 자궁내 임신만을 선택 후 분석불가능 데이터가 제외되어 정리를 위해 분석된 자궁내 임신에 난관임신, 포상기태임신 합산함

† Information on induced abortion collected only in those countries where it is legal

#### 4.2.5.2. 시판 후 안전성 평가

미국 질병관리본부의 HPV 백신 관련 시판 후 안전성 검토 시스템 중 VAERS와 VSD는 현재까지의 결과를 발표한 바 있다. VAERS 관련 HPV 안전성 분석자료는 Slade 등에 의해 2009년에 발표되었다. Slade 등은 VAERS에 보고된 2006년 6월 1일부터 2008년 12월 31일까지의 예방접종에 따른 부작용을 분석하였다. 총 12,424건의 보고가 있었으며, 십만 번 접종(dose) 당 53.9건의 부작용이 있었다. 총 772건의 심각한 부작용이 있었으며, 32건의 사망도 있었다. 십만 접종 당 8.2건의 실신과 7.5건의 국소 반응, 6.8건의 어지러움증, 5.0건의 메스꺼움, 4.1건의 두통, 3.1건의 과민반응, 2.6건의 소양증, 0.2건의 아나필락시스 반응과 사망, 0.04건의 횡단성 척수염과 철회염, 0.009건의 운동 신경질환이 있었다. 대부분의 부작용이 다른 백신과 비교하여 높지 않았으나, 실신과 정맥혈전증이 불균형하게 보고되었으며 보고가 안 되었을 가능성이 있어 제한점으로 두고 참고하여야 한다고 결론내리고 있다.

VSD 관련 HPV 안전성 분석자료는 Gee 등에 의해 2011년에 발표되었다. VSD 관련 분석자료를 보면 4가 백신인 가다실이 투여된 600,558건을 분석한 결과 이상 접종에서 수반된 특이한 부작용은 길랑바레증후군, 뇌졸중, 심부정맥혈전증, 충수돌기염, 간질, 알레르기 반응 등이었다. 접종 후에 부작용이나 위험의 가능성이 유의하게 높아지지 않았다. 단지 9-17세 여성에서 VTE에 대한 RR값이 1.98로 유의하지 않게 높은 결과가 나왔다. 총 8건의 잠재적인 VTE 케이스에 대한 의학 기록 분석을 시행하였고 5건에서 VTE에 대한 위험인자인 경구피임약, 응고장애, 흡연, 비만 등이 확인되어 백신에 의해 유의하게 증가하는 위험성은 없는 것으로 확인되었으나 VTE에 대해서는 추후 연구가 필요하다고 하였다.

### 4.3. 소결

5,661건 중 총 9개의 임상연구가 선정하였다. 각 연구의 비돌림 위험은 전체적으로 낮은 경향을 보여 결과에 영향을 주지 않을 것으로 판단되었으며, 각 임상연구의 결과 제시 방법에 따라 ITT, mITT, PP분석으로 나누어 분석하였다.

HPV 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+를 통해 본 백신의 효과는 ITT분석에서는 48%, mITT분석에서는 91%, PP분석에서는 94%로 확인되었다. 그러나 각 임상연구에서 ITT분석기준 등의 차이가 있어 ITT분석에서는 이질성이 높은 것으로 확인되었다. 각 연구별로 보고된 임상결과는 HPV 16번 유형과 연관된 CIN 2+, HPV 18번 유형과 연관된 CIN 2+, HPV 16, 18, 6, 11번 유형과 연관된 CIN 2+등으로 다양하였으며, 각각 결과를 보고한 연구 수가 적었다. HPV 16, 18, 6, 11번 유형과 연관된 CIN 2+를 통해 본 백신의 효과는 ITT분석의 경우 32%, PP분석은 94%로 분석되었다. HPV 16, 18번 유형의 6개월 지속 감염률은 ITT와 mITT를 통합 분석한 결과 백신 효과를 56%로 볼 수 있었으며, PP 분석에서는 92%를 나타내었다. 12개월 결과에서도 유사한 결과를 보였으나, 6개월의 mITT분석 결과는 이질성이 높아 결과 해석에 대해 주의해야 할 것으로 판단된다.

추가로 교차 보호 효과를 알아보려고 모든 CIN 2+나 31번 유형 등의 6개월 지속 감염률 등을 분석하였다. 모든 CIN 2+에서는 유의한 효과를 관찰할 수 없었으나, 31번 유형의 지속 감염률에 대한 백신의 효과는 PP분석에서 73%로 확인되었다. 그러나 포함된 연구수가 적고 현재 연구에서는 4가 백신만 포함되어 결론을 위해서는 좀 더 많은 연구를 검토할 필요가 있을 것으로 생각된다.

현재까지의 백신 관련 임상시험에서의 안전성 결과나 시판 후 분석 등의 결과를 살펴보면, HPV 백신이 안전하지 않다고 볼 근거는 없었다. 따라서 현재까지의 자료로는 안전하다고 판단할 수 있으나, 장기간의 안전성, 시판 후 분석 결과를 관찰할 필요가 있다.

## 5. HPV 감염 관련 질환의 환자수 및 의료비용

---

## 5.1. 연구 방법

### 5.1.1. 자료원

HPV 감염 관련 질환의 환자수 및 요양급여비 추정을 위해 건강보험심사평가원에서 제공하는 건강보험 청구자료를 활용하였다. 2007년 1월 1일 - 2011년 12월 31일까지 5개년도의 요양개시일을 기준으로 주상병을 포함한 제 5부상병에 HPV 감염 관련 질환의 상병코드가 있는 경우를 대상으로 하였다. HPV 감염 관련 질환에 대한 정보는 신해림 등(2007)의 연구를 참고하였다.

자세한 청구자료 자료원 내역은 아래 표와 같다.

표 5-1. HPV 감염 관련 질환의 환자수 및 요양급여비 자료원 관련 청구자료 내역

• 진료기간	2007.01.01. ~ 2011.12.31. (5개년도)	
• 요양기관 종별	상급종합병원, 종합병원, 병원, 요양병원, 의원, 보건소, 보건지소, 보건진료소, 보건의료원	
• 보험자 종별	건강보험, 의료급여	
• 대상 질환	자궁경부암(C53*), 구강암(C06*), 입인두암(C10*), 항문암(C21*), 외음암(C51*), 질암(C52*), 음경암(C60*), 자궁경부 상피내 암종(D06*), 기타 생식기관의 상피내암종(D07*), 입인두의 상피내암종(D000), 항문의 상피내암종(D013), 후두의 상피내암종(D141), 자궁목의 형성이상(N87*), 질의 비염증성 장애(N89*), 외음부 및 회음부의 기타 비염증성 장애(N90*), 성기사마귀(A630)	
• 청구자료 상세내역	<b>테이블</b>	<b>내용</b>
	T200 명세서일반내역	명세서 요약정보
	T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역
	T400 수진자 상병내역	상병정보
	T530 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보
T380 진료특정내역	MS007-암질환 Stage, MS008-암질환 TNM 정보	

요양기관의 경우 한방 의료기관(한방종합병원, 한방병원, 한의원) 및 치과 의료기관(치과병원, 치과의원)은 제외하였으며 건강보험 가입자와 의료급여 수급자의 청구자료를 포함하여 자료를 제공받았다. 환자의 주민등록번호와 요양기관 기호는 임의로 부여한 식별번호로 대체하여 제공받았다.

요양급여비 관련 변수로 심결요양급여비용총액, 심결보험자부담금, 심결본인부담금 등의 변수를 제공받았다. 심결요양급여비용은 건강보험통계연보 상에서 진료비와 같은 개념이다. 즉, 요양기관에서 건강보험환자 진료에 소요된 급여비용으로 공단부담금과 급여내 환자본인 부담금을 합한 금액이며, 요양기관에서 청구한 총진료비 중 심사결정된 진료비이다. 여기에는 비급여 본인부담비용은 제외되어 있다. 심결보험자부담금은 건강보험통계연보 상에서 급여비와 같은 개념으로 요양급여비용 총액 중에서 보험자인 건강보험공단이 부담한 금액으로 심사결정되어 지급된 비용이다. 심결본인부담금은 급여 항목내에서 환자가 본인부담한 금액으로 비급여 항목에 대하여 환자가 지불한 금액은 제외되어 있다.

## 5.1.2. HPV 감염 관련 질환별 유병 환자 추이 및 의료비용

### 5.1.2.1. 분석 대상자 정의

연도별로 HPV 감염 관련 질환별 유병 환자 추이를 분석하기 위해 2007년 1월 1일 - 2011년 12월 31일까지의 건강보험 청구자료를 요양개시일 기준으로 명세서를 분석하였다.

해당 질환 상병코드가 주상병에 기입되어 있는 경우(이하 주상병 기준)와 주상병 또는 제부상병에 기입된 경우(이하 주부상병 기준)에 대하여 각각 환자수 및 진료비용을 파악하였다. 암 환자의 경우 명세서 내역 정보(T200)의 특정기호구분코드 중 암 관련 코드 (V027, VI93, VI94)가 함께 코딩된 환자로 제한하였다.

표 5-2. HPV 감염 관련 질병 분류

분류	코드	질병명
자궁경부암	C53*	자궁목의 악성신생물
기타 HPV감염 관련 암	C06*	기타 및 상세불명의 구강의 악성신생물
	C10*	입인두의 악성신생물
	C21*	항문 및 항문관의 악성신생물
	C51*	외음의 악성신생물
	C52*	질지의 악성신생물
	C60*	음경의 악성신생물
자궁경부 상피내 암종	D06*	자궁목의 상피내 암종
기타 HPV감염 관련 상피내 암종	D07*	기타 및 상세불명 생식기관 상피내 암종
	D000	입술, 구강 및 인두의 상피내 암종
	D013	항문 및 항문관 상피내 암종
	D141	후두의 상피내 암종
자궁목의 형성 이상	N87*	자궁목의 형성이상
질 및 외음부 질환	N89*	질의 기타 비염증성 장애
	N90*	외음부 및 회음부 기타 비염증성 장애
성기사마귀	A630	항문성기의(성병의) 사마귀

표 5-3. 특정기호 구분코드 중 암 관련 코드

- V027: 미등록 암환자가 해당 상병(C00-C97, D00-D09, D32-D33, D37-D48)으로 진료를 받은 당일
- V193: 등록된 암환자가 등록일로부터 5년간 해당 상병(C00~C97, D00~D09, D32~D33, D37~D48, D76.0, L41.2)으로 진료를 받은 경우
- V194: 등록된 암환자가 등록일로부터 5년간 해당 상병(C00-C97, D00-D09, D32-D33, D37-D48)으로 가정간호를 받은 경우

### 5.1.2.2. 분석 내용

HPV 예방접종이 자궁경부암 이외의 구강암, 질암, 항문암 등과 같은 다른 암 질환 감소에도 영향을 주는 것으로 보고되었지만 경제성 분석에서는 이들 질환에 미치는 영향을 모두 고려하지 못하였다. 따라서 본 연구에서는 자궁경부암을 포함한 HPV 감염 관련 질환의 질병부담을 파악함으로써 제한적으로나마 추후 HPV 백신 도입의 기초 자료를 제공하고자 하였다. 따라서 각 질환별 환자수 및 진료비용을 산출하였으며, 성·연령군별 환자수를 도출하였다.

### 5.1.3. 자궁경부암 관련 질환의 신환자 추이 및 의료비용<sup>6)</sup>

#### 5.1.3.1. 분석 대상자 정의

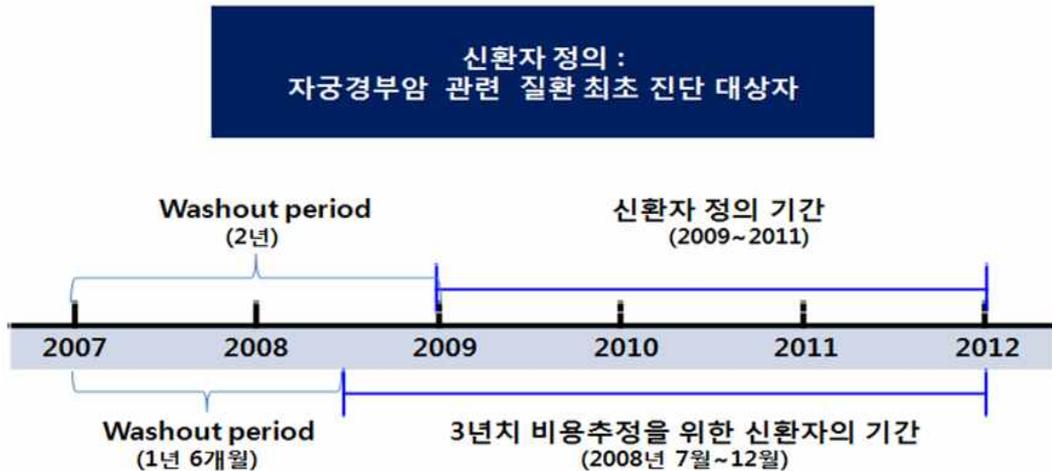


그림 5-1. 자궁경부암 관련 질환의 신환자 선정방법

6) 본 분석은 경제성 분석에서 고려한 각 건강상태별 비용을 산출하기 위한 것으로 경제성 분석 모형이 설정된 후 이에 맞추어 분석이 이루어졌다. 경제성 분석 모형은 8장에서 제시할 예정이며 건강보험 청구자료 분석의 연속성 상에서 편의상 본 장에서 관련 내용을 모두 기술하고자 한다.

경제성 분석에서는 발생환자를 기준으로 비용을 산출하게 된다. HPV 백신의 경제성 분석을 수행하는 본 연구에서도 CIN 1, CIN 2/3 및 자궁경부암 관련 비용이 필요한데 분석 모형에서 분석기간이 평생, 분석주기를 1년으로 설정하여 각 질환이 발생하고 난 후 1년간 비용이 필요하게 된다. 지속적인 추적 관리 및 재발 등이 발생하는 자궁경부암의 경우 진단 이후 2년째, 3년째 비용에 대해서도 비용이 발생할 것으로 보았다. 따라서 이를 포함하여 비용을 산출하였다.

건강보험 청구자료 분석시 최초 진단일에 대한 정보를 제공하지 않기 때문에 질병 발생 시점에 대한 조작적인 정의가 필요하다. 일반적으로 과거 특정기간 동안 의료이용이 없었던 환자로 정의하게 되는데 자궁경부암 관련 질환의 경우 과거 2년간 의료이용이 없었다면 신환자로 정의할 수 있다는 임상주의 의견에 따라 과거력 제외 기간을 2년으로 설정하였다.

이를 확인하기 위해 2010년 주상병과 제1부상병에 자궁경부암(C53) 상병코드가 있는 환자를 기준으로 과거 6개월, 12개월, 18개월, 24개월, 30개월, 36개월간 주상병에서부터 제5부상병까지 자궁경부암으로 의료이용이 없는 환자로 신환자를 정의할 경우의 환자 수 추이를 확인하였다. 분석 결과 자궁경부암 신환자수가 18개월부터 안정적으로 수렴하는 것을 확인하였다.

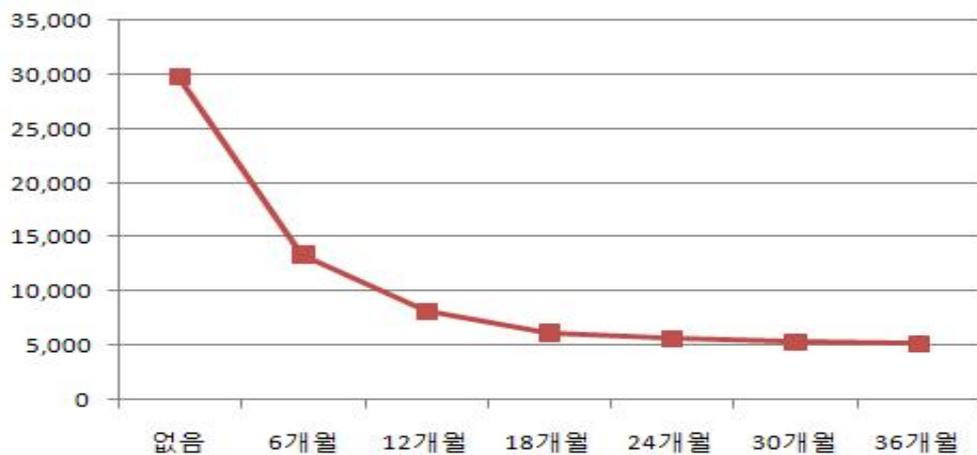


그림 5-2. 자궁경부암 신환자 정의를 위한 과거력 제외기간 길이에 따른 환자수 추이

### 5.1.3.1.1. 자궁경부암

#### 1) 자궁경부암 신환자

먼저 2009년 - 2011년까지 3년간의 청구 자료를 기준으로 각 연도 의료이용자의 최초 요양개시일을 산출하였다. 최초요양개시일을 기준으로 과거 2년 간 주상병에서부터 제5부

상병까지 해당질환으로 의료이용을 한 환자는 모두 제외하였다. 자료 제공기간이 최대 5년이었기 때문에 3년 이상의 추적 관리 비용을 확인하기 위해서 2008년 하반기 환자를 대상으로 과거력 제외기간을 18개월로 하여 비용을 확인하였다. 또한 자궁경부암(C53)의 경우 최초 요양개시일 1개월 이내에 명세서 내역 정보(T200)의 특정기호구분코드 중 암 관련 코드(V027, V193, V194)가 함께 코딩된 환자로 제한하였다.

## 2) 자궁경부암 추적 관리 및 재발

자궁경부암 진단 후 2년째부터는 추적 관리를 하거나 재발 또는 지속(recurrent/persistent) 상태에 있다고 보고 치료 처치내역을 통해 이를 구분하고자 하였다. 이를 위해 임상과의 자문을 받아 2년차, 3년차에 수술치료, 항암치료, 방사선치료를 받은 환자를 재발환자로 정의하였다. 수술치료, 항암치료, 방사선 치료의 처치 코드에 대해서도 임상과의 도움을 받아 건강보험심사평가원의 청구코드와 연계하여 활용하였다. 상세 처치 코드는 아래 표와 같다(표 5-4).

표 5-4. 재발환자 정의를 위한 수술치료, 항암치료, 방사선치료 청구코드

치료항목	처치코드	명칭
수술	R4157	골반및대동맥주위림프절절제술
	R4156	골반내용물제거술
	R4261	자궁경부원추형절제술-수술도 이용
	R4262	자궁경부원추형절제술-전기루프 이용
	R4143	전자궁적출술(림프절제술을 하는 경우)-단순
	R4250	자궁경부암근치술 [질부 접근]
	R4145	전자궁적출술(림프절제술을 하지 않는 경우)-단순
	R4146	전자궁적출술(림프절제술을 하지 않는 경우)-복잡
	R4428	난소 부속기종양적출술 [양측](악성,자궁적출술포함)
	R4427	난소 부속기종양적출술 [양측](악성,자궁적출술포함)
	R4144	전자궁적출술(림프절제술을 하는 경우)-복잡
	R4155	광범위자궁적출 및 양측골반림프절절제술-대동맥주위림프절 생검X
	R4154	광범위자궁적출 및 양측골반림프절절제술-대동맥주위림프절 생검O
항암요법	J0041	주사제 무균조제료(1일당)-주사용 항암제
	KK151	항암제 주입-정맥내 일시 주사 [1일당]
	KK152	항암제 주입 정맥내 점적주사-100ml미만
	KK153	항암제 주입 정맥내 점적주사-100ml~500ml
	KK154	항암제 주입 정맥내 점적주사-501ml~1000ml
	KK155	항암제 주입-동맥내 주사
	KK156	항암제 주입-피하내 주사

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

치료항목	처치코드	명칭
	KK158	항암제 정밀지속적 점적주입위한 Infusion Pump사용료
	CX454	항암제다약제 내성검사 [기능적측정법]
	CZ480	3차원 조직배양 항암제 감수성검사
방사선치료	HD080	밀봉소선원치료-외부 근접(접촉)조사치료 [전치료기간당]
	HD051	체외조사-저에너지방사선치료
	HD052	체외조사-중에너지 방사선치료
	HD053	체외조사-고에너지 방사선치료
	HD054	체외조사-저에너지방사선치료2문대향(2문조사)부터
	HD055	체외조사-중에너지 방사선치료2문대향(2문조사)부터
	HD056	체외조사-고에너지 방사선치료2문대향(2문조사)부터
	HD057	회전조사-저에너지방사선치료[관전압3MEV이하]
	HD058	회전조사-중에너지방사선치료[관전압4MEV-9MEV]
	HD059	회전조사-고에너지방사선치료[관전압10ME이상]
	HD061	입체조형치료[1회당]
	HD071	개봉선원치료-경구투여방법
	HD072	개봉선원치료-정맥주사방법
	HD073	개봉선원치료-기타방법 [복막천자, 흉강천자, 관절천자 등]
	HD081	밀봉소선원치료-강내치료(고선량률분할치료)
	HD082	밀봉소선원치료-강내치료(고선량률분할치료,치료중단시,1회당)
	HD083	밀봉소선원치료-강내치료(저선량률치료,방사성선원삽입당일)
	HD084	밀봉소선원치료-강내치료(저선량률치료,방사성선원삽입일일부터)
	HD085	밀봉소선원치료-조직내치료, 관내치료
	HD086	밀봉소선원치료-조직내치료, 관내치료(고선량률분할치료)
	HD087	밀봉소선원치료-조직내치료, 관내치료(저선량률치료)
	HD088	밀봉소선원치료-조직내치료, 관내치료(저선량률치료)
	HD089	밀봉소선원치료-방사성입자의 자입치료 [본수불문 1회당]
	HD091	전신조사(1회당)-전신
	HD092	전신조사(1회당)-전림프절
	HD093	전신피부전자선조사
	HD110	정위적 방사선 분할치료(1회당)

5.1.3.1.2. CIN I, CIN 2/3

경제성 분석 모형에서는 자궁경부암 전암 단계도 함께 고려하였다. ICD-10코드에서 파악할 수 있는 관련 상병으로 자궁경부암 관련 상병은 자궁목의 형성이상(N87\*), 자궁목의

상피내 암종(DO6\*)이 있으며 본 연구에서는 임상적 의의의 자문을 받아 CIN 1, CIN 2/3를 다음과 같이 상병코드와 연계하여 조작적으로 정의하였다. 즉, 자궁경부의 형성이상 상병코드인 N87의 경우 N870은 CIN 1로 분류하고 N871은 CIN 2로, N872는 CIN 3으로 건강상태를 정의했다. N87의 하부코드가 없거나 N879와 같이 미분류된 상병코드의 경우 N870-N872의 분포에 따라 배정하였다. 자궁목의 상피내 암종(DO6\*)은 임상전문의가의 자문을 통해 CIN 3으로 정의하였다.

표 5-5. 건강상태별 상병코드 연계

건강상태	상병코드	상병명
CIN 1	N87.0	자궁경부의 상피내 신생물[CIN], I등급
CIN 2	N87.1	자궁경부의 상피내 신생물[CIN], II등급
CIN 3	N87.2	자궁경부의 상피내 신생물[CIN], III등급
	D06	자궁목의 상피내 암종

\* N87 하부 정보가 없거나 N879(상세불명의 자궁경부의 이형성)인 경우 N870-N872의 분포에 따라 배정

N870, N871, N872, DO6\*에 대하여 상병코드 입력의 정확성을 확인하기 위하여 관련 치료 및 처치내역을 연계하여 확인하였으며, 분석 결과를 임상 전문의들에게 제시하여 실제 각 단계에서 주로 행해지는 치료 및 처치내역과 일치하는지 확인하였다. 이와 관련한 상세 심평원 수가코드는 부록에 제시하였다.

### 5.1.3.2. 분석내용

#### 5.1.3.2.1. 자궁경부암 관련 질환의 신환자 추이 및 진료비용

연령군별 신환자 추이를 확인하고 요양급여비, 본인부담금, 보험자부담금에 대하여 평균과 표준편차, 중앙값과 사분위 값 등을 분석하였다. 또한 환자의 조작적 정의에 따라 자궁경부암 신환자의 연령별 연도별 재발비율을 확인하고 상태별 진료비용을 산출하였다.

경제성 분석에서 비용 산출시 일반적으로 평균값을 중앙값보다 더 많이 활용한다. 한편 본 연구에서는 관련 질환의 비용 산출 시 중복질환을 별도로 고려하지 않아 극단적으로 높은 비용의 경우 중복질환으로 인한 비용 지출일 가능성이 높다. 한편 청구 과정에서 누락 등의 이유로 비용이 터무니없이 낮은 사례도 있어 본 연구에서는 비용이 전혀 발생하지 않은 환자는 분석 대상에서 제외하였으며, 상하한 3%의 이상치를 제거한 후 평균을 산출하였다.

### 5.1.3.2.2. 자궁경부암 관련 질환의 신환자 의료이용

해당 질환으로 발생한 시간비용과 간병비용 및 교통비용 산출을 위해 필요한 의료이용량을 산출하였다. 의료이용에 따른 시간비용 및 간병비용 산출을 위해 입원일수와 외래방문횟수를 고려하였으며, 교통비용의 경우 의료기관 방문횟수를 중심으로 산출하였다.

표 5-6. 의료이용량 정의

비용 항목	의료 이용량
시간비용 및 간병비용	입원일수 외래방문횟수
교통비용	의료기관종별 입원횟수 의료기관종별 외래방문횟수

## 5.2. 연구결과

### 5.2.1. HPV 감염 관련 질환별 유병 환자 추이 및 의료비용

HPV 감염 관련 질환별 유병 환자 추이 및 의료비용 산출시 주상병 기준, 주부상병에 해당 질환 상병코드가 있는 경우 모두 분석하였으나 본 연구에서는 주부상병 기준으로 분석한 결과만을 제시하였다<sup>7)</sup>. HPV 관련 주요 질환의 유병환자수 및 10만명당 유병률을 살펴보면 자궁경부암(C53)의 유병환자수는 2007년 28,027명, 2011년 기준 22,739명이었다. 이를 10만명당 유병률로 환산하면 114명에서 90.8명으로 최근 들어 감소추세를 보이고 있다. 그 외 자궁목의 상피내암종(D06), 자궁목의 형성이상(N87), 항문성기의 사마귀(A630)의 경우 유병환자수 및 10만명당 유병률은 연도별로 꾸준히 증가하고 있는 것으로 나타났다.

표 5-7. HPV 관련 주요 질환의 유병환자수 및 10만명당 유병률 (단위: 명)

질병 코드 <sup>1)</sup>	2007		2008		2009		2010		2011	
	유병 환자수	유병률/ 10만명 <sup>2)</sup>	유병 환자수	유병률/ 10만명						
C53	28,027	114.0	29,213	118.2	29,724	119.6	29,756	118.1	22,739	90.8
C06	787	1.6	878	1.8	965	1.9	1,027	2.0	985	2.0
C10	669	1.4	671	1.4	714	1.4	794	1.6	755	1.5
C21	1,314	2.7	1,410	2.8	1,497	3.0	1,544	3.1	1,756	3.5
C51	401	1.6	445	1.8	443	1.8	486	1.9	428	1.7
C52	335	1.4	341	1.4	366	1.5	387	1.5	357	1.4
C60	180	0.7	189	0.8	209	0.8	205	0.8	220	0.9
D06	22,314	90.8	24,427	98.8	26,947	108.5	28,698	113.9	29,340	117.2
D07	987	2.0	1,016	2.1	1,214	2.4	1,320	2.6	1,226	2.4
D000	241	0.5	209	0.4	197	0.4	188	0.4	146	0.3
D013	40	0.1	56	0.1	55	0.1	56	0.1	68	0.1
D141	7,282	14.8	6,537	13.2	6,682	13.4	6,342	12.6	6,338	12.6
N87	104,418	424.8	121,045	489.7	131,015	527.4	150,174	595.8	169,093	675.6
N89	25,847	105.2	28,300	114.5	29,845	120.1	28,630	113.6	31,390	125.4
N90	15,375	62.6	17,046	69.0	17,977	72.4	19,117	75.8	17,962	71.8
A630	33,520	68.0	36,697	74.1	40,617	81.6	43,109	85.3	47,174	94.1

주: 1) C53: 자궁경부암, C06: 구강암, C10: 입인두암, C21: 항문암, C51: 외음암, C52: 질암, C60: 음경암, D06: 자궁목의 상피내암종, D07: 기타 생식기관의 상피내암종, D000: 입인두의 상피내암종, D013: 항문의 상피내암종, D141: 후두의 상피내암종, N87: 자궁목의 형성이상, N89: 질의 비염증성 장애, N90: 외음부 및 회음부의 기타 비염증성 장애, A630: 항문성기의 사마귀

2) 10만명당 유병률: 해당연도의 전체 여성인구수로 나눈 후 100,000을 곱하여 산출함

7) 신해림 등(2007)에서도 동일한 기준을 이용하여 제시함

모든 질환에 대해 성·연령군별 유병률 추이를 산출하였으나 본 장에서는 주요 질환인 자궁경부암(C53), 자궁목의 상피내암종(D06), 자궁목의 형성이상(N87), 항문성기의 사마귀(A630)의 결과만을 제시하였다. 자궁경부암(C53) 유병률은 40-60대 여성에서 높았으며, 2011년 기준 60대 여성의 10만명당 자궁경부암 유병률은 194.9명이었다. 자궁목의 상피내암종(D06)은 30-50대에서 주로 나타나고 있었으며, 자궁목의 형성이상(N87)의 경우 20-60대에 걸쳐 고루 발생하였다. 항문성기의 사마귀(A630) 유병률은 20-30대에서 높았으며 2011년 기준 20대 성인 10만명당 유병률은 296.8명이었다.

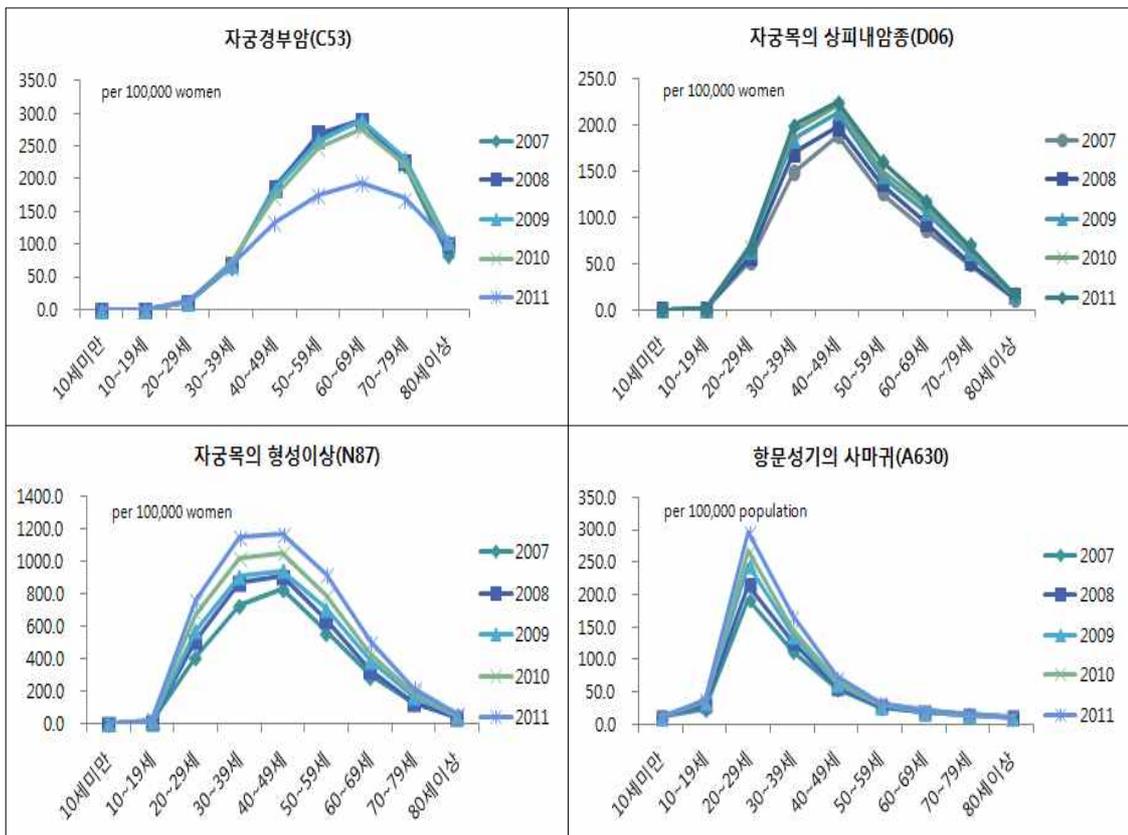


그림 5-3. 주요 질환의 연령별 유병률 추이(주부상병 기준)

<표 5-8>은 HPV 감염 관련 질환별 1인당 요양급여비를 산출한 결과이다. 2011년 기준 자궁경부암(C53) 환자의 1인당 평균 요양급여비는 3,482,030원으로 연도별로 유병환자 수는 감소하는데 비해 1인당 요양급여비는 꾸준히 증가하는 것으로 나타났다. 자궁목의 상피내암종(D06)의 1인당 요양급여비는 404,492원(2011년 기준)이었으며, 자궁목의 형성이상(N87), 항문성기의 사마귀(A630) 또한 연도별로 1인당 요양급여비가 꾸준히 증가추세를 보였다.

표 5-8. HPV 감염 관련 질환별 유병환자수 및 1인당 요양급여비(주부상병 기준) (단위: 명, 원)

	연도	대상자	평균	표준편차	중앙값	분위수(Q1)	분위수(Q3)
자궁경부암 (C53)	2007	28,027	2,260,480	4,847,984	443,860	101,830	1,415,140
	2008	29,213	2,391,102	5,075,014	513,110	109,980	1,563,380
	2009	29,724	2,448,139	5,317,395	613,350	122,160	1,531,200
	2010	29,756	2,653,006	5,694,320	708,785	125,795	1,675,410
	2011	22,739	3,482,030	6,745,649	888,720	223,680	2,932,600
구강암 (C06)	2007	787	3,230,989	6,410,335	855,430	115,320	3,443,680
	2008	878	3,322,781	5,834,860	962,510	149,110	3,589,830
	2009	965	3,471,910	6,215,481	877,560	122,040	3,309,640
	2010	1,027	3,976,558	6,778,086	1,049,680	159,810	4,860,900
	2011	985	5,024,387	9,299,101	1,043,760	231,090	5,776,760
입인두암 (C10)	2007	669	3,338,799	5,979,050	764,930	105,570	3,298,280
	2008	671	3,439,114	6,848,926	776,770	85,730	2,934,920
	2009	714	3,861,843	7,075,755	965,540	99,760	3,893,810
	2010	794	4,084,715	7,670,357	949,820	135,200	4,417,090
	2011	755	4,386,877	8,063,131	1,007,580	155,040	4,869,090
항문암 (C21)	2007	1,314	2,339,377	4,048,982	713,905	226,900	2,308,380
	2008	1,410	2,824,332	5,536,242	746,325	234,610	2,281,910
	2009	1,497	2,884,746	5,654,963	815,280	232,940	2,664,700
	2010	1,544	2,926,718	5,702,441	815,550	191,115	2,478,940
	2011	1,756	3,017,710	5,506,766	824,170	133,300	2,938,330
외음암 (C51)	2007	401	1,835,218	3,901,460	410,810	96,120	1,528,500
	2008	445	2,766,628	5,261,510	832,450	110,540	3,027,140
	2009	443	2,840,271	5,359,977	796,890	148,320	2,879,250
	2010	486	2,820,269	5,184,254	781,380	130,620	2,913,180
	2011	428	3,351,775	6,316,842	929,685	192,285	3,387,610
질암 (C52)	2007	335	3,271,870	5,427,173	864,400	110,690	4,545,790
	2008	341	2,994,131	4,766,874	994,400	167,240	3,727,630
	2009	366	2,961,081	4,999,209	901,600	226,070	2,958,150
	2010	387	3,635,787	6,050,873	1,065,060	242,810	4,376,890
	2011	357	3,977,907	7,526,202	1,283,750	279,680	4,992,930
음경암 (C60)	2007	180	2,874,282	4,988,881	1,030,535	341,560	2,842,950
	2008	189	2,602,287	4,103,558	1,117,630	308,890	2,877,100
	2009	209	2,590,542	5,089,385	830,990	312,500	2,380,520
	2010	205	2,690,212	6,273,266	793,380	300,440	1,936,680
	2011	220	3,037,598	5,775,945	997,870	321,545	2,796,275
자궁목의 상피내암종 (D06)	2007	22,314	347,613	724,170	95,790	41,840	254,300
	2008	24,427	369,243	783,813	104,700	42,120	290,170
	2009	26,947	398,763	828,603	112,070	46,580	307,150
	2010	28,698	385,903	863,023	113,260	47,240	300,000
	2011	29,340	404,492	946,854	123,435	53,730	337,550

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

	연도	대상자	평균	표준편차	중앙값	분위수(Q1)	분위수(Q3)
기타 생식기관의 상피내암종 (D07)	2007	987	375,496	1,115,139	63,040	27,820	255,510
	2008	1,016	468,022	1,139,403	68,465	28,130	271,550
	2009	1,214	471,988	1,397,793	69,700	28,730	299,110
	2010	1,320	475,437	1,682,247	70,740	29,600	266,015
	2011	1,226	561,302	1,878,460	84,500	34,150	399,480
입인두의 상피내암종 (D000)	2007	241	238,841	992,576	51,990	14,120	133,810
	2008	209	245,592	664,245	55,280	15,700	165,030
	2009	197	394,314	911,399	72,530	21,770	265,770
	2010	188	299,871	1,129,751	63,895	24,195	138,780
	2011	146	507,000	1,385,430	81,660	35,020	279,230
항문의 상피내암종 (D013)	2007	40	407,048	1,225,662	59,760	13,115	185,610
	2008	56	375,767	1,126,242	43,315	15,415	219,045
	2009	55	1,033,243	3,064,399	110,820	25,810	478,670
	2010	56	506,713	757,094	218,925	17,950	733,610
	2011	68	670,543	2,501,625	169,405	28,545	490,505
후두의 상피내암종 (D141)	2007	7,282	202,825	680,387	61,810	30,730	203,650
	2008	6,537	210,370	526,906	54,720	29,670	233,350
	2009	6,682	204,624	427,743	48,640	29,420	220,560
	2010	6,342	206,880	501,450	46,790	29,380	203,670
	2011	6,338	218,084	518,018	38,610	29,250	207,500
자궁목의 형성이상 (N87)	2007	104,418	144,327	237,848	82,060	41,840	156,150
	2008	121,045	149,074	254,785	84,240	42,120	161,670
	2009	131,015	157,723	250,568	88,960	43,930	172,680
	2010	150,174	162,618	259,857	92,825	48,020	176,140
	2011	169,094	166,058	264,429	97,620	55,380	179,660
질의 비염증성 장애(N89)	2007	25,847	30,952	127,877	13,530	11,380	21,810
	2008	28,300	32,598	144,542	13,510	11,680	22,410
	2009	29,845	35,373	162,473	14,500	11,930	22,840
	2010	28,630	37,420	172,529	13,910	12,280	23,440
	2011	31,390	37,937	135,642	13,710	12,530	23,380
외음부 및 회음부의 기타 비염증성 장애 (N90)	2007	15,375	45,051	134,651	14,210	11,830	31,230
	2008	17,046	46,755	154,557	14,450	11,680	28,140
	2009	17,978	51,667	169,982	14,890	11,930	30,590
	2010	19,117	48,473	160,193	15,110	12,280	30,250
	2011	17,962	47,230	160,542	15,080	12,530	29,730
항문성기의 사마귀 (A630)	2007	33,520	90,700	311,892	48,980	34,230	89,945
	2008	36,697	96,520	302,659	53,400	37,200	94,330
	2009	40,617	106,766	347,181	57,370	40,350	104,680
	2010	43,109	115,259	424,600	60,850	42,310	110,980
	2011	47,174	114,308	355,022	62,910	45,060	111,850

## 5.2.2. 자궁경부암 관련 질환의 신환자 추이 및 의료비용

### 5.2.2.1. 자궁경부암 관련 질환의 신환자 추이

본 연구에서는 자궁경부암 관련 질환을 CIN 1, CIN 2/3, 자궁경부암으로 분류하였다. 상병코드가 자궁목의 형성이상(N87\*)인 경우 N870은 CIN 1, N871은 CIN 2, N872는 CIN 3으로 건강상태를 정의하였으며, 하부코드가 입력되지 않았거나 N879에 해당하는 경우 N870-N872의 분포에 따라 배정하였다<sup>8)</sup>. 자궁목의 상피내 암종(D06\*)은 임상전문가의 자문을 통해 CIN 3으로 분류하였다.

CIN 1 발생 환자수는 미분류 CIN 환자 고려 여부에 따라 2009년 25,946명(10만명당 발생률 104.4명)에서 46,463명(10만명당 발생률 187.0명) 수준이었으며 2011년 35,018명(10만명당 발생률 139.9명)에서 69,431명(10만명당 발생률 277.4명)으로 계속 증가하는 경향을 보이고 있었다. CIN 2/3 환자의 경우 10만명당 발생률이 추정방법에 따라 2009년 97.8명-175.1명 수준이었으며 2011년은 88.1명-174.8명으로 연도별로 큰 차이를 보이지 않았다.

자궁경부암의 신환자수는 2009년 5,593명(10만명당 발생률은 22.5명)에서 2011년 4,958명(10만명당 발생률 19.8)로 감소하는 경향을 보였다. 연령별로 증가하다 70세에서 정점을 이루는 것으로 확인되었다(그림 5-5).

표 5-9. 주요 질환의 신환자수 및 10만명당 발생률

(단위: 명)

분류	2009		2010		2011		
	신환자수	10만명당 발생률	신환자수	10만명당 발생률	신환자수	10만명당 발생률	
자궁경부암	5,593	22.5	5,667	22.5	4,958	19.8	
CIN 1	미분류 환자 배정 전	25,946	104.4	29,671	117.7	35,018	139.9
	미분류 환자 배정 후	46,463	187.0	55,156	218.8	69,431	277.4
CIN 2/3	미분류 환자 배정 전	24,295	97.8	24,911	98.8	22,055	88.1
	미분류 환자 배정 후	43,511	175.1	46,355	183.9	43,747	174.8

8) 전체 CIN환자 중 N87 또는 N879로 입력되어 있어 미분류된 경우는 44.2% 수준이었으며, 이 경우 상병 코드를 통해 파악된 질병비율(CIN 1 : CIN 2/3 = 6:4)을 미분류 환자들의 배분 비율로 배정하였음(2009년 기준)

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

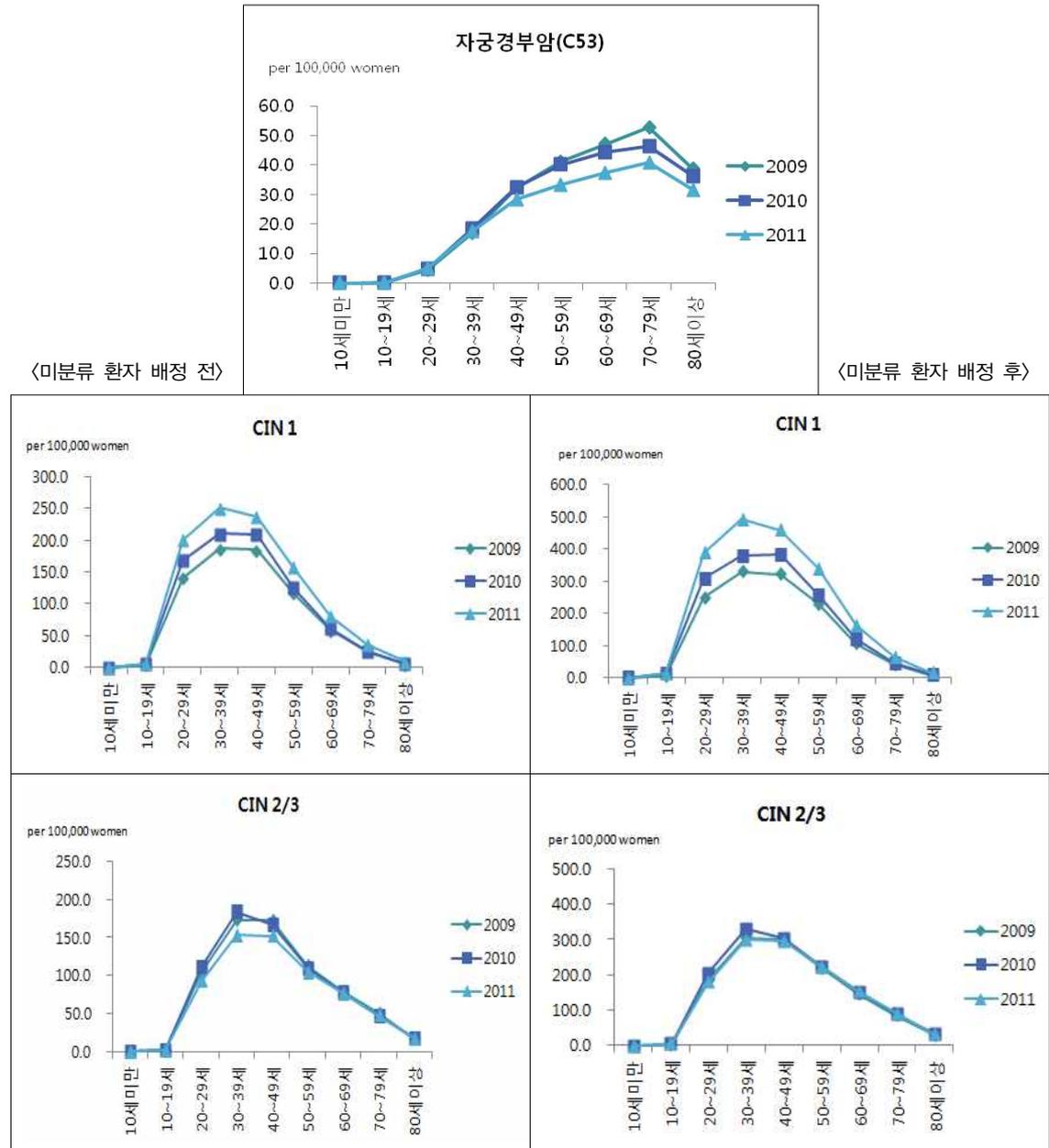


그림 5-4. 자궁경부암 관련 질환의 연령별 신환자 분포(주부상병 기준)

5.2.2.2. 자궁경부암 신환자의 재발비율

재발에 대한 정의는 발병 2년차, 3년차에 수술치료, 항암치료, 방사선 치료를 받은 대상자로 정의하였다. 분석결과 2008년 하반기(7월~12월)에 주·부상병 기준 자궁경부암 신환자는 3,275명이었고 2년차 재발/지속 암 환자는 178명(5.44%)으로 나타났다. 발병 3년차에 추적관리를 하다 재발한 사람은 56명(1.8%), 재발 후 다시 재발/지속상태로 분류된

환자는 46명(25.8%)였다. 연령별로 재발비율은 20대 6명(6.67%), 30대 26명(6.09%), 40대 57명(5.46%), 50대 45명(5.56%), 60대 29명(5.03%)이었다. 2009년 한해 주·부상병 기준 자궁경부암 신환자는 5,593명이었고 2년차 재발/지속 암 환자는 359명(6.42%)였다.

표 5-10. 2008-2009년 대상자의 연도별 재발비율

시점	상태	2008년		2009년	
		대상자	(%)	대상자	(%)
1년차	신환자	3,275	(100)	5,593	(100)
2년차	재발	178	(5.44)	359	(6.42)
3년차	추적→재발	56	(1.81)		
	재발→재발	46	(25.84)		

2008년 신환자의 연령별로 재발한 환자 중 다시 재발 또는 지속 상태로 남아 있는 비율은 20대 1명(16.67%), 30대 7명(26.92%), 40대 16명(28.07%), 50대 12명(26.67%), 60대 10명(34.48%)이었다. 2009년 신환자의 연령별로 재발비율은 10 - 20대 12명(7.79%), 30대 57명(8.12%), 40대 103명(7.47%), 50대 91명(6.83%), 60대 이상 96명(12.68%)이었다.

표 5-11. 2008-2009년 대상자의 연령별 재발비율

시점	상태	연령	2008년		2009년	
			대상자	(%)	대상자	(%)
1년차	신환자	10대	1	(0.03)	3	(0.05)
		20대	90	(2.75)	151	(2.70)
		30대	427	(13.04)	702	(12.55)
		40대	882	(26.93)	1,379	(24.66)
		50대	810	(24.73)	1,333	(23.83)
		60대	577	(17.62)	1,002	(17.92)
		70대	370	(11.3)	782	(13.98)
		80대	118	(3.60)	241	(4.31)
		합계	3,275	(100)	5,593	(100)
2년차	재발	10대	0	(0.00)	1	(33.33)
		20대	6	(6.67)	11	(7.28)
		30대	26	(6.09)	57	(8.12)
		40대	57	(5.46)	103	(7.47)
		50대	45	(5.56)	91	(6.83)
		60대	29	(5.03)	57	(5.69)
		70대	14	(3.78)	32	(4.09)
		80대	1	(0.85)	7	(2.90)
		합계	178	(5.44)	359	(6.42)

시점	상태	연령	2008년	2009년
			대상자 (%)	대상자 (%)
3년차	추적→재발	10대	0 (0.00)	
		20대	1 (1.19)	
		30대	10 (2.49)	
		40대	22 (2.67)	
		50대	10 (1.31)	
		60대	9 (1.64)	
		70대	4 (1.12)	
		80대	0 (0.00)	
		합계	56 (1.81)	
	재발→재발	10대	0 (0.00)	
		20대	1 (16.67)	
		30대	7 (26.92)	
		40대	16 (28.07)	
		50대	12 (26.67)	
		60대	10 (34.48)	
		70대	0 (0.00)	
80대		0 (0.00)		
합계	46 (25.84)			

### 5.2.2.3. 자궁경부암 관련 질환의 의료비용

#### 5.2.2.3.1. CIN 신환자의 요양급여비

2009년도 CIN 1 신환자 28,764명의 1인당 평균 요양급여비는 209,979원이었고 CIN 2/3 환자의 1인당 평균 요양급여비는 679,291원으로 CIN 1에 비해 3.2배 수준이었으며, 연도별 CIN 신환자의 1인당 평균 요양급여비는 꾸준히 감소하는 것으로 나타났다. 단, 비용 추정시에는 하부코드가 입력되지 않았거나(N87) 분류불가(N879)에 해당하는 환자를 제외하고 분석하여 실제 발생률과는 차이가 있음에 유의하여야 한다(2009년 기준: 전체 CIN 환자 중 미분류 비중 44.2%).

표 5-12. CIN 신환자의 연도별 1인당 요양급여비(주부상병 기준, ±3% 제외)

(단위: 원)

		연도	대상자	평균	표준편차	중앙값
요양 급여비	CIN 1	2009	28,764	209,979	232,717	120,775
		2010	32,089	216,157	228,218	131,580
		2011	36,437	176,931	176,922	114,720
	CIN 2/3	2009	22,833	679,291	942,952	357,390
		2010	23,407	696,817	981,407	372,440
		2011	20,712	626,671	833,732	360,745
본인 부담금	CIN 1	2009	28,682	80,496	87,227	48,400
		2010	32,028	82,179	86,344	50,900
		2011	36,348	67,673	69,247	43,400

		연도	대상자	평균	표준편차	중앙값
	CIN 2/3	2009	22,738	157,767	152,074	112,985
		2010	23,323	150,944	142,101	108,800
		2011	20,633	140,453	125,761	105,520
보험자 부담금	CIN 1	2009	28,731	129,842	164,211	69,370
		2010	32,085	134,134	161,825	76,130
		2011	36,399	109,512	122,723	66,710
	CIN 2/3	2009	22,828	522,223	833,143	204,530
		2010	23,404	546,415	898,374	216,485
		2011	20,682	487,413	758,358	217,840

5.2.2.3.2. 자궁경부암 신환자의 의료비용

자궁경부암 신환자의 1인당 평균 의료비용을 추정하기 위해 이상치  $\pm 3\%$ 를 제외하고 1인당 평균 요양급여비를 분석하였다. 2008년 하반기 자궁경부암 신환자 중 상하한의 이상치를 제외한 대상자 수는 첫째 3,071명이었다. 2008년 연도별 상태별 요양급여비 및 공단부담금, 본인부담금은 아래 표와 같다. 자궁경부암환자 1인당 평균 요양급여비는 1년차는 578만원, 2년차 재발이 안 된 경우 93만원, 재발된 경우는 1,409만원으로 차이가 컸고 3년째 비용도 지속적으로 추적관리 중인 환자는 83만원인데 반해 다시 재발 또는 지속상태로 남아 있는 환자의 평균 요양급여비는 1,650만원으로 높았다.

표 5-13. 2008년 자궁경부암 신환자의 연도별 상태별 1인당 요양급여비(주부상병 기준,  $\pm 3\%$  제외)  
(단위: 원)

항목	연차	상태	대상자	평균	표준편차	중앙값	Q1	Q3	
요양 급여비	1년		3,071	5,784,643	6,274,495	3,385,190	403,320	10,096,440	
	2년	추적관리	1,794	939,753	975,220	785,825	195,230	1,242,560	
		재발	166	14,093,093	9,366,072	11,498,190	7,476,450	18,840,090	
	3년	추적→추적	1,417	839,108	1,367,146	682,520	176,640	1,045,710	
		추적→재발	44	15,712,093	11,450,375	12,544,805	9,481,965	19,175,850	
		재발→추적	59	2,492,789	3,461,807	1,225,780	777,740	2,666,210	
		재발→재발	42	16,501,027	9,483,535	13,741,405	10,314,630	23,902,410	
	본인 부담금	1년		2,999	639,171	728,144	353,920	40,500	1,071,790
		2년	추적관리	1,739	66,996	106,273	43,800	12,400	81,400
재발			161	933,704	759,352	747,800	381,050	1,376,710	
3년		추적→추적	1,370	61,099	222,281	37,700	10,700	54,700	
		추적→재발	41	925,405	914,343	709,360	249,080	1,273,660	
		재발→추적	56	162,189	249,180	62,300	23,800	177,305	
	재발→재발	41	991,259	701,998	805,130	543,650	1,499,350		

항목	연차	상태	대상자	평균	표준편차	중앙값	Q1	Q3
보험자 부담금	1년		3,071	5,159,841	5,615,069	2,963,180	342,340	8,994,970
	2년	추적관리	1,794	874,545	896,537	739,635	179,430	1,171,050
		재발	166	13,187,513	8,824,578	10,770,560	7,027,330	17,406,540
	3년	추적→추적	1,417	779,889	1,187,397	644,650	156,240	995,670
		추적→재발	44	14,849,783	10,617,831	12,096,255	9,128,575	18,277,790
		재발→추적	59	2,338,846	3,222,306	1,165,080	739,240	2,533,710
		재발→재발	42	15,533,369	8,871,298	12,949,525	10,078,590	22,151,820

2009년 자궁경부암 신환자의 1년차 1인당 평균 요양급여비는 657만원이었고 재발이 없이 추적관리 환자의 1인당 평균 요양급여비는 100만원, 재발한 환자는 1,622만원으로 재발환자에서 16배의 비용이 더 발생하였다.

표 5-14. 2009년 자궁경부암 신환자의 연도별 상태별 1인당 요양급여비(±3% 제외)

(단위: 원)

항목	연차	상태	대상자	평균	표준편차	중앙값	Q1	Q3
요양 급여비	1년		5,241	6,575,507	6,732,003	4,608,490	708,360	10,959,450
	2년	추적관리	3,113	1,009,844	983,168	869,270	239,780	1,365,330
		재발	321	16,223,710	9,883,711	14,564,260	8,448,990	23,444,720
본인 부담금	1년		5,141	622,992	672,959	411,510	55,470	1,006,840
	2년	추적관리	2,988	62,992	90,506	45,000	14,300	71,500
		재발	301	904,309	767,187	730,690	302,500	1,289,170
보험자 부담금	1년		5,241	5,963,208	6,151,113	4,121,350	621,960	9,994,720
	2년	추적관리	3,112	949,598	923,648	823,345	214,430	1,290,885
		재발	321	15,375,744	9,338,503	13,846,690	8,052,400	22,382,860

#### 5.2.2.4. 자궁경부암 관련 질환의 신환자 의료이용

##### 5.2.2.4.1. CIN I, CIN 2/3

CIN 신환자의 1인당 평균 입원일수는 CIN I 2.1일, CIN 2/3 4.6일이었으며, 외래방문 횟수는 CIN I 4.3회, CIN 2/3 6.4회인 것으로 나타났으며(2009년도 기준), 질병상태와 무관하게 입원일수 및 외래방문횟수는 해마다 감소하는 것으로 나타났다. 의료기관 종별로 입원일수는 큰 차이를 보이지 않았으나, 외래방문횟수의 경우 CIN I은 병원급, CIN 2/3에서는 (상급)종합병원급에서 다소 높게 나타났다. 연도별 추이는 의료기관 종별과 무관하게 꾸준한 감소추세를 보였다.

표 5-15. CIN 신환자의 연도별 1인당 의료이용(주부상병 기준, ±3% 제외)

(단위: 일, 회)

		연도	대상자	평균	표준편차	중앙값
입원일수	CIN 1	2009	3,193	2.12	1.71	2
		2010	3,406	2.00	1.64	2
		2011	2,881	1.80	1.10	2
	CIN 2/3	2009	8,111	4.64	4.83	3
		2010	8,337	4.46	5.46	3
		2011	7,624	3.86	4.27	2
외래방문횟수	CIN 1	2009	28,617	4.28	3.82	3
		2010	31,953	4.33	3.74	3
		2011	36,296	3.54	3.08	3
	CIN 2/3	2009	22,649	6.42	4.78	5
		2010	23,243	6.50	4.86	6
		2011	20,545	5.49	3.95	5

표 5-16. CIN 신환자의 의료기관 종별 1인당 의료이용(주부상병 기준, ±3% 제외)

(단위: 회)

		연도	의료기관 종별구분	대상자	평균	표준편차	중앙값
입원횟수	CIN 1	2009	상급종합	1,088	1.03	0.18	1
			종합	1,140	1.05	0.23	1
			병원	391	1.05	0.24	1
			의원	600	1.03	0.16	1
		2010	상급종합	1,100	1.03	0.19	1
			종합	1,294	1.05	0.24	1
			병원	484	1.04	0.22	1
			의원	556	1.03	0.17	1
		2011	상급종합	793	1.01	0.11	1
			종합	1,114	1.03	0.18	1
			병원	506	1.01	0.11	1
			의원	480	1.02	0.18	1
	CIN 2/3	2009	상급종합	3,768	1.17	0.43	1
			종합	3,403	1.18	0.45	1
병원			716	1.15	0.45	1	
의원			448	1.07	0.27	1	
2010		상급종합	3,657	1.16	0.41	1	
		종합	3,608	1.19	0.48	1	
		병원	811	1.13	0.54	1	

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

		연도	의료기관 종별구분	대상자	평균	표준편차	증양값
외래방문 횟수		2011	의원	502	1.07	0.31	1
			상급종합	3,043	1.13	0.36	1
			종합	3,460	1.15	0.40	1
			병원	799	1.10	0.38	1
			의원	477	1.07	0.27	1
	CIN 1	2009	상급종합	6,319	3.76	3.02	3
			종합	9,098	3.81	3.15	3
			병원	4,246	4.18	3.50	3
			의원	12,616	3.68	3.67	2
		2010	상급종합	6,147	3.96	2.91	3
			종합	9,504	3.88	3.21	3
			병원	5,449	4.06	3.42	3
			의원	15,328	3.58	3.49	2
		2011	상급종합	5,959	3.13	2.23	2
			종합	9,870	3.17	2.55	2
			병원	6,797	3.60	2.92	3
의원			17,573	3.06	3.03	2	
CIN 2/3	2009	상급종합	8,787	5.53	3.94	5	
		종합	9,704	5.63	4.10	5	
		병원	3,514	4.82	4.10	4	
		의원	6,363	3.96	3.95	3	
	2010	상급종합	8,337	5.82	4.10	5	
		종합	10,312	5.59	4.15	4	
		병원	3,926	4.71	4.13	3	
		의원	6,829	3.86	3.80	3	
	2011	상급종합	7,150	4.61	3.19	4	
		종합	8,500	4.73	3.30	4	
		병원	3,631	4.69	3.72	4	
		의원	6,394	3.55	3.33	2	

5.2.2.4.2. 자궁경부암

2008년 하반기 자궁경부암 신환자와 2009년 자궁경부암 신환자의 의료이용도 요양급여비 이상치인  $\pm 3\%$ 를 제외한 환자를 대상으로 1회 이상 해당 의료이용 항목이 발생한 사람들의 1인당 평균값을 산출하였다. 의료이용항목은 입원일수와 외래방문횟수를 살펴보았다.

2008년 신환자의 1인당 평균 입원일수는 1년차에는 31일, 2년차 추적관리 대상자는 16.1일 재발환자는 49.2일이었다. 3년차의 계속 추적관리 중인 추적→추적관리 환자의 입원일수는 1인당 평균 16.6일, 추적관리-재발한 환자는 44.9일, 재발-추적관리한 환자는 21.3일, 재발→재발한 환자는 평균 58.8일이었다. 재발인 환자에서는 입원일이 더 긴 것

을 확인할 수 있었다. 외래방문횟수도 추적관리 대상자보다 재발환자에서 높은 것을 확인할 수 있었다.

표 5-17. 2008년 자궁경부암 신환자의 연도별 상태별 1인당 의료이용(주부상병 기준, ±3% 제외)  
(단위: 일, 회)

항목	연차	상태	대상자	평균	표준편차	중앙값	Q1	Q3
입원일수	1년		1,884	31.0	36.0	20.0	10.5	39.5
	2년	추적관리	152	16.1	22.6	8.0	4.0	17.0
		재발	156	49.2	48.8	35.5	13.0	69.5
	3년	추적→추적	76	16.6	27.9	6.0	3.0	16.0
		추적→재발	42	44.9	44.6	32.0	15.0	58.0
		재발→추적	15	21.3	20.0	11.0	7.0	33.0
		재발→재발	40	58.8	45.0	57.0	18.0	76.5
외래방문 횟수	1년		2,944	16.9	19.1	9.0	3.0	23.0
	2년	추적관리	1,772	7.3	7.3	6.0	3.0	9.0
		재발	163	22.5	15.7	20.0	10.0	31.0
	3년	추적→추적	1,411	6.0	5.8	5.0	3.0	7.0
		추적→재발	44	23.7	21.0	15.5	9.0	34.0
		재발→추적	59	10.9	8.3	8.0	4.0	16.0
		재발→재발	40	23.5	17.1	20.5	10.0	38.5

2009년 자궁경부암 신환자의 1인당 평균 입원일수는 1년차는 30.4일, 2년차에 추적관리한 대상자는 14.5일, 재발환자는 57.1일이었다. 외래방문횟수는 1년차 18.6회, 2년차 추적관리 환자는 7.6회인데 비해 재발환자에서는 26.1회로 높았다. 자궁경부암 신환자의 연도별 상태별 의료이용의 자세한 내용은 아래 표와 같다.

표 5-18. 2009년 자궁경부암 신환자의 연도별 상태별 1인당 의료이용(주부상병 기준, ±3% 제외)  
(단위: 일, 원)

항목	연차	상태	대상자	평균	표준편차	중앙값	Q1	Q3
입원일수	1년		3,439	30.4	33.0	19.0	10.0	39.0
	2년	추적관리	271	14.5	16.5	9.0	5.0	18.0
		재발	301	57.1	54.0	41.0	20.0	77.0
외래방문 횟수	1년		5,056	18.6	20.1	10.0	4.0	29.0
	2년	추적관리	3,071	7.6	8.5	6.0	3.0	10.0
		재발	313	26.1	20.6	21.0	11.0	36.0

### 5.2.3. CIN 신환자의 전이확률

본 연구에서는 건강보험 청구자료를 통해 신환자의 추적기간별 전이확률을 산출하였다. CIN 1 신환자가 1년 이내 CIN 2/3 또는 C53으로 전이될 확률과 CIN 2/3 신환자가 1년 이내 C53으로 전이될 확률을 각각 산출하였다. 이 때, 첫 진단 후 1개월 이내에 상병코드가 변경된 경우 임상전문가의 자문에 따라 질병의 전이가 아닌 진단의 확정에 의한 것으로 판단하여 전이확률 산출 시 이를 배제한 상태에서 확률값을 산출하였다. 또한, 건강상태 정의가 불분명한 경우에는 상병코드를 통해 파악된 질병비율을 미분류 환자들의 배분비율로 배정하여 전이확률을 산출하였다. 분석 결과 2009년도 CIN 1 신환자가 1년 이내 CIN 2/3로 전이될 확률은 8.31%였으며 CIN 2/3 신환자가 1년 이내 C53으로 전이될 확률은 2.14%이었다.

표 5-19. 2009년 CIN 신환자의 1년 이내 전이확률(주부상병 기준)

(단위: 건, %)

분류	추적기간별 상태	빈도	백분율
CIN 1	신환자	28,338	100.0%
	1년 이내 CIN 2/3으로 전이	1,648	5.82%
	1년 이내 C53으로 전이	132	0.47%
	1년 이내 CIne(N87, N879)로 전이된 환자 중 배분비율 적용 <sup>1)</sup>	573	2.02%
	1년 이내 CIN 2/3 이상으로 전이	2,353	8.31%
CIN 2/3	신환자	23,091	100.0%
	C53으로 전이	494	2.14%

주: 1) 전체 CIN환자 중 건강상태 정의가 불분명한 경우, 상병코드를 통해 파악된 질병비율(CIN 1 : CIN 2/3 = 6:4)을 미분류 환자들의 배분 비율로 배정하였음

### 5.3. 소결

2007-2011년 건강보험 청구자료 분석 결과, 2011년 자궁경부암(C53)의 인구 10만명당 유병률은 90.8명으로 최근 들어 감소추세를 보이고 있다. 연령별로는 40-60대 여성에서 주로 발생하는 것으로 나타났으며, 60대 여성 10만명당 자궁경부암 유병률은 194.9명이었 다(2011년 기준). 자궁경부암(C53) 환자의 1인당 평균 요양급여비는 2011년 기준 3,482,030원으로 연도별로 유병 환자수는 감소하는데 비해 1인당 요양급여비는 꾸준히 증가하는 것으로 나타났다.

자궁경부암의 신환자수는 2009년 기준 5,593명(10만명당 발생률은 22.5명)에서 2011년 4,958명(10만명당 발생률 19.8)로 감소하는 경향을 보였으며 CIN I 발생 환자수 는 2009년 46,463명(10만명당 발생률 187.0)에서 2011년 69,431명(10만명당 발생률 277.4)으로 증가하는 경향을 보였다. 한편 CIN 2/3 환자의 경우 2009년 인구 10만명 당 발생률은 175.1명이었으며 연도별로 크게 발생률의 차이를 보이지 않았다(미분류 환자 배정 후 환자수 기준).

자궁경부암 신환자의 재발비율을 분석한 결과 2008년 하반기 신환자 중 2년째에 재발 /지속 암 환자는 5.44%으로 나타났다. 발병 3년차에 추적관리를 하다 재발한 사람은 1.8%, 재발 후 다시 재발/지속상태인 환자는 25.8%였다. 2009년 기준으로 했을 때 2 년차 재발/지속환자 비중은 6.42%였다.

자궁경부암 신환자의 1인당 평균 요양급여비를 추정하기 위해 이상치  $\pm 3\%$ 를 제외하고 1 인당 평균 요양급여비를 분석한 결과 2008년 자궁경부암 환자 1인당 평균 요양급여비는 1 년차는 578만원, 2년차 재발이 안 된 경우 93만원, 재발된 경우는 1,409만원으로 차이 가 컸고 3년째 비용도 지속적으로 추적관리 중인 환자는 83만원인데 반해 다시 재발 또는 지속상태로 남아 있는 환자의 평균 요양급여비는 1,650만원으로 높았다. 2009년 자궁경 부암 신환자의 1년차 1인당 평균 요양급여비는 657만원이었고 재발이 없이 추적관리 환자 의 1인당 평균 요양급여비는 100만원, 재발한 환자는 1,622만원으로 재발환자에서 비용이 16배 더 높았다. 2009년도 CIN I 신환자의 1인당 평균 요양급여비는 209,979원으로 CIN 2/3 환자의 1인당 평균 요양급여비(679,291원)의 1/3 수준이었다.

## **6. 자궁경부암 관련 질환 비용조사**

---

## 6.1. 연구 방법

### 6.1.1. 자료원

자궁경부암의 비용을 파악하기 위해 서울 및 경기도 수도권 내 6개의 의료기관에서 자궁경부암 환자의 비용자료를 수집하였다. 비용자료는 참여 의료기관에서 2009년 CIN 또는 자궁경부암을 진단받은 신환자의 3년간 진료비계산서 자료를 후향적으로 조사하였다. 의료기관 자료수집 전에 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회(IRB) 승인 및 각 의료기관의 IRB의 승인을 받고 진행하였다.

### 6.1.2. 대상자 및 수집내용

대상자는 2009년 각 의료기관에서 CIN 또는 자궁경부암으로 진단받은 신환자로 정의하였다. 선정된 대상자의 의료비용은 질병 진단일 이후 3년 동안 이용한 의료비용을 입원, 외래 이용건별로 진료비계산서 형태로 수집하였다.



그림 6-1. 비용자료 수집대상자 정의

진료비계산서는 진찰료, 입원료, 식대, 투약 및 조제료, 주사료, 처치료, 수술료, 마취료, 검사료, 영상진단료/방사선료, 방사선치료, 치료재료대, 전액본인 부담금, 재활치료료, 정신요법료, CT, MRI, 초음파, 보철교정료, 수혈료, 제증명료 등을 급여, 비급여, 선택진료로 구분하여 제공하고 있어 항목별 비용 분석을 하는데 용이하다. 자료는 환자 식별대체키, 진료일, 각 항목별 비용 등을 엑셀 형태로 제공받았다. 비용자료 수집을 위한 자세한 진료비계산서 항목은 다음 표와 같다.

표 6-1. 비용자료 수집의 진료계산서(영수증) 항목 내용

분류	변수
환자정보	환자대체키, 연령
명세서 구분	질환명, 해당질환 초진일, 년도
가. 급여	1) 진찰료, 2) 입원료, 3) 식대, 4) 투약 및 조제료, 5) 주사료, 6) 처치료, 7) 수술료, 8) 마취료, 9) 검사료, 10) 영상진단료/방사선료, 11) 방사선치료, 12) 치료재료대, 13) 전액본인부담금, 14) 재활치료료, 15) 정신요법료, 16) CT, 17) MRI, 18) 초음파, 19) 보철교정료, 20) 수혈료, 21) 제증명료, 22) 기타, 23) 계(=1)-22)의 합계=A1+B1), A1) 본인부담금, B1) 공단부담금
나. 비급여	1) 진찰료, 2) 입원료, 3) 식대, 4) 투약 및 조제료, 5) 주사료, 6) 처치료, 7) 수술료, 8) 마취료, 9) 검사료, 10) 영상진단료/방사선료, 11) 방사선치료, 12) 치료재료대, 13) 전액본인부담금, 14) 재활치료료, 15) 정신요법료, 16) CT, 17) MRI, 18) 초음파, 19) 보철교정료, 20) 수혈료, 21) 제증명료, 22) 기타, 23) 계(=1)-22)의 합계=A2), A2) 본인부담금
다. 선택진료	1) 진찰료, 2) 입원료, 3) 식대, 4) 투약 및 조제료, 5) 주사료, 6) 처치료, 7) 수술료, 8) 마취료, 9) 검사료, 10) 영상진단료/방사선료, 11) 방사선치료, 12) 치료재료대, 13) 전액본인부담금, 14) 재활치료료, 15) 정신요법료, 16) CT, 17) MRI, 18) 초음파, 19) 보철교정료, 20) 수혈료, 21) 제증명료, 22) 기타, 23) 계(=1)-22)의 합계=A3), A3) 본인부담금
총계	진료비총액(=가+나+다), 환자부담총액(=A1+A2+A3)

주: 1) 선택진료 항목이 없는 경우 비급여 항목의 선택진료 합계 수집

### 6.1.3. 자료수집 및 분석

비용자료 수집은 한국보건 의료연구원 및 각 참여 의료기관의 기관윤리심의위원회(IRB)의 심의/승인을 획득한 후 각 의료진 및 본 연구를 진행하기 위한 각 의료기관의 담당자와의 협조 하에 진행하였다. 자세한 수집 절차는 흐름도는 아래와 같다.

1) 의료기관의 연구진(의사)은 2009년 1년 동안 CIN, 자궁경부암으로 진단받은 신환자를 대상으로 추출하였다.

2) 추출된 대상자의 진단 후 3년간 영수증단위 비용자료를 얻기 위해 각 의료기관의 원무팀, 전산팀 등 의료기관내 담당자를 선정하였다.

3) 표준화된 비용자료 수집을 위해 비용자료 담당자와 협의를 통해 자세한 추출방식 및 추출형태를 논의, 확정하였다.

4) 환자별로 정리된 비용자료는 개인정보 식별이 불가능한 대체키로 전환 후 한국보건 의료연구원으로 전달하였다.

5) 개인식별정보가 삭제된 비용자료는 한국보건 의료연구원에서 각 의료기관별로 취합하

여 분석하였다.

6) 한국보건의료연구원으로 반입된 비용자료는 의료기관 식별자를 대체키로 전환 후 삭제하였다.

7) 의료기관과 환자의 식별정보가 익명화된 비용자료를 통합하여 분석파일을 생성하였다.

8) 자궁경부 상피내 종양, 자궁경부암 유형별로 의료이용 비용의 평균 및 표준편차, 중앙값 등 요약통계량 산출하였다.

9) 본 자료 수집은 환자 1인당 평균 비용을 확인하고자 하는 목적으로 비급여를 포함한 비용 항목별 세부 분석은 시행하지 않았다.

10) 산출된 비용의 요약통계량 값을 경제성분석의 민감도 분석에 활용하였다.

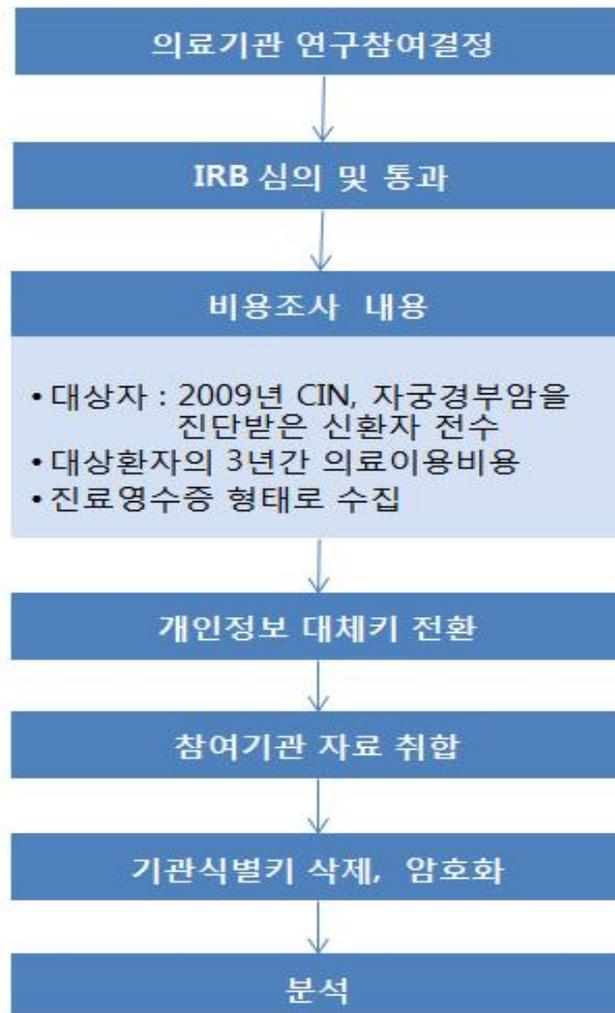


그림 6-2. 자궁경부암 관련 질환 비용조사 흐름도

#### 6.1.4. 자료보안 및 관리

연구원 자료보안관리지침에 의거해 해당자료는 개인식별정보가 없고 의무기록이 없는 비용 자료로 보안관리 대상에 포함되지 않으나 연구원에 취합 후 비밀번호가 걸린 파일로 보관했고 해당 파일에 대한 접근은 본 연구의 책임자와 분석 담당자로만 제한하였다. 또한, 기관식별자료는 자료 취합 후 바로 삭제, 대체키로 전환하였으며 이를 활용한 별도 분석은 시행하지 않았다.

#### 6.1.5. 비용조사 동의서 면제 사유

본 연구의 비용조사는 후향적으로 환자들이 사용한 진료비만을 수집할 예정으로 연구 수행시 환자에게 어떠한 조작도 하지 않기 때문에 “최소한의 위험”에 해당한다. 또한, 본 연구는 2009년에 질병(자궁목의 형성이상, 자궁목의 악성신생물)이 발생한 신환자를 대상으로 하여 환자들 중 사망 혹은 추적이 불가능한 경우가 다수 발생하여 동의서 취득이 어려울 수 있어 “동의서면제”가 연구수행에 꼭 필요하였다.

본 연구는 환자의 개인정보 없이 진료비만을 수집하는 연구로 대상자의 권리와 복지에 부정적인 영향을 주지 않는다고 판단하였다. 따라서 본 연구는 ① 피험자에 대한 최소 위험 연구, ② 피험자 동의 변경 또는 면제가 피험자의 존엄, 권리 및 복지에 불리하게 영향을 주지 않을 때, ③ 동의 취득을 면제하거나 동의 내용을 변경하지 않으면 실제로 연구 수행이 불가능하다고 판단되는 연구에 해당하여 피험자 동의취득은 필요하지 않을 것으로 판단하였다. 위의 동의서 면제사유를 한국보건 의료연구원 및 의료기관의 IRB에 제출하여 승인을 얻어 연구를 진행하였다.

## 6.2. 연구 결과

### 6.2.1. 의료기관 비용조사 대상자

서울 및 경기지역에 소재한 6개 의료기관에서 2009년 발생한 자궁경부암 관련 비용자료를 수집한 대상자는 총 1,705명이었다. 이중 질병이 발생한 첫 해 의료이용이 없었던 환자 17명을 제외하고 1,692명을 최종 분석하였다. 자궁경부암 환자는 729명이었고 이중 자궁경부암이 재발하지 않은 환자는 655명(89.8%)이었고 재발한 환자는 74명(10.2%)이었다. CIN 2/3환자는 675명이었고 CIN I 환자는 288명이었다.

자궁경부암 환자의 평균 연령은 52.7세였고, 40-60대가 68.2%를 차지했으며, 현재까지 추적 관리 중인 환자는 66.5%, 추적소실된 환자는 19.3%, 치료포기한 환자는 6.3%, 사망한 환자는 3.3%, 다른 병원으로 전원한 대상자는 4.5%였다.

CIN 2/3 환자의 평균 연령은 43세였고, 30-40대가 63.4%로 가장 많았으며, 현재까지 추적 관리중인 환자는 51.3%, 추적소실된 환자는 48.3%, 치료포기 환자는 0.6%였으며 사망 및 전원은 없었다. CIN I 환자의 평균 연령은 42.8세였고 30-40대가 60.1%로 가장 많았고, 현재까지 추적 관리중인 환자는 39.6%, 추적소실이 60.1%, 치료포기가 0.3%로 질환특성상 추적소실 환자가 많았다.

표 6-2. 의료기관 비용조사 대상자

	자궁경부암 (N=729)	CIN 2/3 (N=675)	CIN 1 (N=288)
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>연령대별</b>			
mean±sd	52.7 (±14.0)	43.0 (±12.0)	42.8 (±11.9)
20대	19 (2.6)	75 (11.1)	38 (13.2)
30대	119 (16.3)	218 (32.3)	77 (26.7)
40대	187 (25.7)	210 (31.1)	96 (33.3)
50대	165 (22.6)	90 (13.3)	51 (17.7)
60대	145 (19.9)	55 (8.1)	20 (6.9)
70대	94 (12.9)	27 (4.0)	6 (2.1)
<b>재발여부</b>			
재발안함	655 (89.8)		
재발	74 (10.2)		
<b>추적결과 유형별</b>			
추적중	485 (66.5)	346 (51.3)	114 (39.6)
추적소실	141 (19.3)	325 (48.1)	173 (60.1)
치료포기	46 (6.3)	4 (0.6)	1 (0.3)
사망	24 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
전원	33 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

## 6.2.2. CIN의 의료비용 및 의료이용

### 6.2.2.1. CIN 1의 의료비용 및 의료이용

CIN 1 환자의 진단 1년차 1인당 평균 요양급여비는 약 56만원이었고 비급여 본인부담금은 약 29만원, 총 의료비는 약 85만원, 본인부담금 총액은 약 51만원이었다. 총 의료비 중 본인부담금의 비중은 1인당 평균 72.5%였고, 비급여 비중은 1인당 평균 37.5%였다.

CIN 1 환자의 1년차 1인당 평균 입원횟수는 1.2회였고, 입원일수는 4.2일, 외래방문횟수는 4.7회였다.

표 6-3. CIN1의 1인당 의료비용 및 의료이용(±3% 제외) (단위: 원, %, 회, 일)

항목	환자수	평균 (표준편차)		중앙값	q1	q3
<b>의료비용</b>						
요양급여비(a+b)	269	568,575	855,645	232,395	116,696	550,334
급여 본인부담금(a)	267	231,750	267,646	138,299	75,026	257,562
급여 공단부담금(b)	263	346,271	647,784	80,986	35,662	323,310
비급여 본인부담금(c)	261	294,884	390,473	141,820	71,727	334,155
총 의료비(a+b+c)	270	851,524	1,171,995	397,027	185,876	802,693
본인부담금 총액(b+c)	269	516,142	623,138	287,673	157,851	553,630
본인부담금 비중 [(b+c)/(a+b+c)]	269	72.5	17.9	77.5	64.2	83.7
비급여 비중 [(c)/(a+b+c)]	261	37.5	17.6	32.7	25.4	47.4
<b>의료이용</b>						
외래방문횟수	268	4.7	3.5	4.0	2.0	6.0
입원횟수	58	1.2	0.5	1.0	1.0	1.0
입원일수	58	4.2	4.3	3.0	1.0	5.0

### 6.2.2.2. CIN 2/3의 의료비용 및 의료이용

CIN 2/3 환자의 진단 1년차 1인당 평균 요양급여비는 약 82만원이었고 급여 본인부담금은 25만원, 급여 공단부담금은 57만원이었으며, 비급여 본인부담금은 약 37만원, 총 의료비는 약 120만원, 본인부담금 총액은 약 63만원이었다. 총 의료비 중 본인부담금의 비중은 1인당 평균 58.5%였고, 비급여 비중은 1인당 평균 35%였다.

CIN 2/3 환자의 진단 1년차 1인당 평균 입원횟수는 1.2회였고, 입원일수는 3.2일, 외래방문횟수는 5.9회였다.

표 6-4. CIN 2/3의 1인당 의료비용 및 의료이용(±3% 제외) (단위: 원, %, 회, 일)

항목	환자수	평균	표준편차	중앙값	q1	q3
의료비용						
요양급여비(a+b)	633	824,865	1,029,816	524,902	142,045	896,114
급여 본인부담금(a)	628	258,428	314,563	132,737	47,274	354,295
급여 공단부담금(b)	624	576,678	782,445	352,298	78,471	582,474
비급여 본인부담금(c)	630	377,004	441,065	237,633	88,980	468,357
총 의료비(a+b+c)	633	1,200,083	1,391,646	763,443	240,625	1,359,266
본인부담금	633	631,604	708,113	388,727	155,694	830,155
총액(b+c)						
본인부담금 비중 [(b+c)/(a+b+c)]	633	58.5	19.7	58.6	43.5	74.4
비급여 비중 [(c)/(a+b+c)]	630	35.0	15.8	32.4	25.0	42.3
의료이용						
외래횟수	623	5.9	4.4	5.0	3.0	7.0
입원횟수	315	1.2	0.5	1.0	1.0	1.0
입원일수	315	3.2	4.5	1.0	1.0	5.0

### 6.2.3. 자궁경부암의 의료비용 및 의료이용

#### 6.2.3.1. 자궁경부암의 재발여부별 연도별 의료비용

자궁경부암 환자 729명 중 재발하지 않은 환자는 655명(89.8%)였고, 재발한 환자는 74명(10.2%)이었다. 재발하지 않은 환자의 경우 자궁경부암 첫 진단일에서 1년까지의 기간을 1년차, 그 다음해를 2년차, 3년차 순으로 정의하고 각 연도별 1인당 평균 의료비용을 분석하였다. 재발한 환자의 경우 재발 첫 치료일에서 1년까지의 기간을 1년차, 그 다음해를 2년차, 3년차 순으로 정의하고 각 연도별 1인당 평균 의료비용을 분석하였다.

재발하지 않은 환자의 1년차 1인당 평균 요양급여비는 1,200만원, 비급여 본인부담금은 560만원, 총 의료비는 1,840만원, 본인부담금 총액 800만원, 총 의료비 중 본인부담금 비중은 36.9%, 비급여 비중은 25.8%였다. 재발하지 않은 환자의 2년차 1인당 평균 요양급여비는 140만원, 비급여 본인부담금 30만원, 총 의료비 170만원, 본인부담금 총액 49만원, 총 진료비 중 본인부담금 비중은 30.3%, 비급여 비중은 17.9%였다. 재발하지 않은 환자의 3년차 1인당 평균 요양급여비는 100만원, 비급여 본인부담금은 20만원, 총 의료비 120만원, 본인부담금 총액은 36만원, 총 의료비 중 본인부담금 비중은 32.7%, 비급여 비중은 16.9%였다. 재발하지 않은 환자에서는 연도별로 의료비용이 점차 감소하였으

며 총 의료비 중 본인부담금 비중과 비급여 비중은 연도별로 큰 차이가 없었다.

재발한 환자의 재발 1년차 1인당 평균 요양급여비는 2,700만원, 비급여 본인부담금은 370만원, 총 의료비는 3,000만원, 본인부담금 총액은 600만원이었으며, 총 의료비 중 본인부담금 비중은 27.7%, 비급여 비중은 17.9%였다. 재발 2년차 1인당 평균 요양급여비는 497만원, 비급여 본인부담금은 158만원, 총 의료비는 656만원, 본인부담금 총액은 217만원이었으며 총 의료비 중 본인부담금 비중은 25.8%, 비급여 비중은 15.1%였다. 재발 3년차 1인당 평균 요양급여비는 144만원, 비급여 본인부담금은 22만원, 총 의료비는 165만원, 본인부담금 총액은 37만원이었으며 총 의료비 중 본인부담금 비중은 29.7%, 비급여 비중은 12.9%였다. 재발한 환자의 연도별 의료비용은 재발 1년차가 가장 높았으며 총 의료비 기준으로 1년차 대비 2년차 비용은 78.6% 감소하였고, 2년차 대비 3년차 비용은 74.8% 감소하였다. 자세한 내용은 아래 표와 같다.

표 6-5. 자궁경부암의 재발여부별 연도별 1인당 의료비용(±3% 제외) (단위: 원, %)

항목		환자수	평균	표준편차	중앙값	q1	q3
<b>재발안한 환자(N=655명, 89.8%)</b>							
1년차	요양급여비(원)	607	12,993,927	18,118,753	4,334,328	898,310	17,419,349
	급여 본인부담금(원)	601	2,606,809	4,261,791	622,148	74,936	2,830,492
	급여 공단부담금(원)	604	10,464,605	14,175,736	3,298,611	810,498	14,065,975
	비급여 본인부담금(원)	597	5,601,907	9,047,697	1,283,933	186,605	6,088,120
	진료비 총액(원)	610	18,412,544	26,200,675	6,079,806	1,063,063	23,186,140
	본인부담금 총액(원)	609	8,064,090	12,841,345	1,994,523	262,336	8,838,617
	본인부담금 비중(%)	609	36.9	15.9	34.5	25.4	46.8
	비급여 비중(%)	597	25.8	13.9	23.5	16.3	31.7
2년차	요양급여비(원)	489	1,409,432	2,079,144	919,710	434,595	1,522,982
	급여 본인부담금(원)	480	201,522	331,210	74,376	37,750	234,422
	급여 공단부담금(원)	488	1,214,101	1,865,498	850,222	348,516	1,324,087
	비급여 본인부담금(원)	477	307,732	622,393	147,835	81,355	270,533
	진료비 총액(원)	490	1,706,123	2,470,784	1,104,800	541,137	1,804,975
	본인부담금 총액(원)	490	496,977	841,656	257,463	132,351	464,010
	본인부담금 비중(%)	490	30.3	18.3	25.0	17.5	37.7
	비급여 비중(%)	477	17.9	12.8	14.0	11.1	20.6
3년차	요양급여비(원)	438	1,041,766	1,161,032	814,575	369,313	1,214,142
	급여 본인부담금(원)	428	162,037	225,536	77,923	41,595	201,327
	급여 공단부담금(원)	436	887,481	1,022,083	717,475	269,697	1,074,709
	비급여 본인부담금(원)	430	208,739	357,180	116,863	61,780	215,679
	진료비 총액(원)	440	1,241,025	1,445,996	953,998	430,814	1,392,717
	본인부담금 총액(원)	439	362,436	520,409	206,952	128,733	373,408
	본인부담금 비중(%)	439	32.7	21.2	25.2	17.6	39.6
	비급여 비중(%)	430	16.9	12.9	13.2	10.5	17.6

항목		환자수	평균	표준편차	중앙값	q1	q3
<b>재발한 환자 (N=74명, 10.2%)</b>							
재발 1년차	요양급여비(원)	63	27,069,656	52,649,459	4,706,014	1,306,406	23,936,102
	급여 본인부담금(원)	62	2,358,089	3,977,356	337,539	110,986	2,241,881
	급여 공단부담금(원)	63	24,748,998	49,142,726	4,252,577	1,216,180	20,867,876
	비급여 본인부담금(원)	61	3,703,102	6,488,807	1,141,431	293,047	5,017,620
	진료비 총액(원)	63	30,655,200	57,363,499	5,698,338	1,519,700	29,383,466
	본인부담금 총액(원)	62	6,001,464	9,449,566	1,460,087	419,452	8,028,446
	본인부담금 비중(%)	62	27.7	15.6	23.2	17.2	31.0
	비급여 비중(%)	61	17.9	10.8	16.2	11.1	21.4
재발 2년차	요양급여비(원)	31	4,978,384	12,039,606	1,426,176	886,006	3,169,756
	급여 본인부담금(원)	30	612,105	1,474,552	106,994	61,530	264,403
	급여 공단부담금(원)	31	4,386,025	10,614,503	1,168,997	742,060	2,935,730
	비급여 본인부담금(원)	31	1,582,729	4,872,470	241,310	97,860	570,231
	진료비 총액(원)	31	6,561,114	16,890,103	1,664,971	976,801	3,739,987
	본인부담금 총액(원)	31	2,175,089	6,299,751	346,672	199,383	922,911
	본인부담금 비중(%)	31	25.8	15.3	20.4	15.5	32.2
	비급여 비중(%)	31	15.1	7.1	14.6	11.0	17.7
재발 3년차	요양급여비(원)	19	1,443,010	1,730,672	779,536	377,542	1,414,498
	급여 본인부담금(원)	18	173,618	223,227	56,271	37,840	236,910
	급여 공단부담금(원)	18	1,349,559	1,593,633	792,106	514,319	1,343,772
	비급여 본인부담금(원)	18	220,477	228,912	121,375	82,577	295,062
	진료비 총액(원)	19	1,651,883	1,949,348	1,012,802	436,294	1,596,832
	본인부담금 총액(원)	19	373,354	423,827	245,898	93,543	405,571
	본인부담금 비중(%)	19	29.7	24.5	15.9	15.2	31.7
	비급여 비중(%)	18	12.9	5.0	11.4	10.7	14.9

### 6.2.3.2. 자궁경부암의 재발여부별 연도별 의료이용

자궁경부암이 재발하지 않은 환자의 1년차 1인당 평균 입원횟수는 2회, 입원일수는 16.2일, 외래방문횟수는 18.9회였고 2년차 평균 입원 횟수는 1.5회, 입원일수는 12.2일, 외래방문횟수는 7.3회였다. 3년차 평균 입원횟수는 1.3회, 입원일수 11.9일, 외래방문횟수 5.3회였다. 입원횟수와 입원일수, 외래방문횟수는 연도별로 감소하였다.

자궁경부암이 재발한 환자의 재발 1년차 1인당 평균 입원횟수는 5.4회, 입원일수는 30.8일, 외래방문횟수는 18.3회였다. 재발 2년차 1인당 평균 입원횟수는 4.4회, 입원일수는 40.9일, 외래방문횟수는 9.6회였다. 재발 3년차 1인당 평균 입원횟수는 1.3회, 입원일수는 5.7일, 외래방문횟수는 5.6회였다. 재발한 환자의 입원일수는 1개월이 넘을 정도로 길었다. 자세한 내용은 아래 표와 같다.

표 6-6. 자궁경부암의 재발여부별 연도별 1인당 의료이용(±3% 제외)

(단위: 회, 일)

항목		환자수	평균	표준편차	중앙값	q1	q3
<b>재발안한 환자(N=655명, 89.8%)</b>							
1년차	외래횟수(회)	602	18.9	21.8	9.0	5.0	22.0
	입원횟수(회)	365	2.0	1.7	1.0	1.0	2.0
	입원일수(일)	365	16.2	16.8	13.0	7.0	18.0
2년차	외래횟수(회)	490	7.3	7.5	6.0	4.0	8.0
	입원횟수(회)	31	1.5	0.8	1.0	1.0	2.0
	입원일수(일)	31	12.2	12.4	7.0	3.0	19.0
3년차	외래횟수(회)	440	5.3	4.0	4.0	3.0	6.0
	입원횟수(회)	16	1.3	0.6	1.0	1.0	1.0
	입원일수(일)	16	11.9	11.8	6.0	4.0	16.5
<b>재발한 환자 (N=74명, 10.2%)</b>							
재발 1년차	외래횟수(회)	63	18.3	14.6	14.0	7.0	27.0
	입원횟수(회)	43	5.4	3.3	5.0	2.0	7.0
	입원일수(일)	43	30.8	24.1	25.0	15.0	47.0
재발 2년차	외래횟수(회)	31	9.6	7.6	7.0	4.0	12.0
	입원횟수(회)	7	4.4	4.2	3.0	1.0	7.0
	입원일수(일)	7	40.9	29.2	37.0	22.0	45.0
재발 3년차	외래횟수(회)	19	5.6	4.2	4.0	2.0	8.0
	입원횟수(회)	4	1.3	0.5	1.0	1.0	1.5
	입원일수(일)	3	5.7	3.2	7.0	2.0	8.0

### 6.3. 소결

6개 의료기관에서 2009년 발생한 자궁경부암 관련 비용자료를 수집한 대상자는 총 1,705명이었다. 이중 질병이 발생한 첫 해 의료이용이 없었던 환자 17명을 제외하고 1,692명을 최종 분석 대상으로 하였다. CIN I 환자는 288명이었고, CIN 2/3환자는 675명이었다. 자궁경부암 환자는 729명이었고 이중 자궁경부암이 재발하지 않은 환자는 655명(89.8%)이었다.

CIN I 환자의 진단 1년차 1인당 평균 요양급여비는 약 56만원이었고 총 의료비는 약 85만원이었다. 비급여 본인부담금은 약 29만원이었으며 급여내 본인부담금을 합한 본인부담금 총액은 약 51만원이었다. 총 의료비 중 본인부담금의 비중은 1인당 평균 72.5%였고, 비급여 비중은 1인당 평균 37.5%였다. CIN 2/3 환자의 진단 1년차 1인당 평균 요양급여비는 약 82만원이었고 총 의료비는 약 120만원이었다. 비급여 본인부담금은 약 37만원으로 본인부담금 총액은 약 63만원이었다. 총 의료비 중 본인부담금의 비중은 1인당 평균 58.5%였고, 비급여 비중은 1인당 평균 35%였다.

자궁경부암 환자 중 재발하지 않은 환자의 1년차 1인당 평균 총 의료비는 1,840만원, 2년차 총 의료비는 170만원, 3년차 총 의료비는 120만원이었다. 재발하지 않은 환자에서는 연도별로 의료비용이 점차 감소하였으며 총 의료비 중 본인부담금 비중과 비급여 비중은 연도별로 큰 차이가 없었다. 자궁경부암이 재발하지 않은 환자의 입원횟수와 입원일수, 외래방문횟수는 연도별로 감소하였다.

재발한 환자의 재발 1년차 1인당 평균 총 의료비는 3,000만원, 재발 2년차 총 의료비는 656만원, 재발 3년차 총 의료비는 165만원이었다. 재발한 환자의 연도별 의료비용은 재발 1년차가 가장 높았으며 총 의료비 기준으로 1년차 대비 2년차 비용은 78.6% 감소하였고, 2년차 대비 3년차 비용은 74.8% 감소하였다. 자궁경부암이 재발한 환자의 재발 1년차 1인당 평균 입원일수는 30.8일, 재발 2년차 입원일수는 40.9일이었다. 재발한 환자의 입원일수는 1개월이 넘을 정도로 길었다.

## 7. 자궁경부암 관련 질환 환자 설문조사

---

## 7.1. 연구 방법

### 7.1.1. 조사대상 및 조사내용

자궁경부암 환자를 대상으로 삶의 질 등을 측정하고 질환과 관련된 비용자료를 얻고자 서울 및 경기도 수도권 내 6개의 의료기관에서 자궁경부암 환자에 관한 설문조사를 실시하였다. 조사대상자는 자궁경부 상피내 종양(cervical intraepithelial neoplasia) 또는 자궁경부암으로 각 의료기관 산부인과를 방문한 환자를 대상으로 하였다. 의료기관 자료수집 전에 한국보건 의료연구원 연구윤리심의위원회(IRB) 및 각 의료기관의 IRB 승인을 받은 후 조사를 진행하였다.

설문조사는 2012년 10월-2012년 12월까지 진행되었으며 총 설문조사 참여자는 452명이었다. 환자의 삶의 질은 EQ-5D 도구<sup>9)</sup>를 활용하여 측정하였고, 주요 조사내용은 환자 기본정보, 삶의 질, 비공식적 의료비용, 시간비용 및 간병비용 등의 내용으로 구성되었다. 자세한 설문항목은 아래 표와 같고, 해당 설문지는 부록으로 별도 제시하였다.

표 7-1. 자궁경부암 관련 질환 환자 설문 조사지 구성

항목	내용	문항수	작성
환자 기본정보	<ul style="list-style-type: none"> <li>연령</li> <li>첫 진단일 및 질환 유형</li> <li>치료기간 및 치료방법, 재발여부</li> </ul>	3문항	의료진
삶의 질	<ul style="list-style-type: none"> <li>5가지 영역 (운동능력, 자기관리, 일상활동, 통증/불편감, 불안/우울)</li> <li>VAS</li> </ul>	2문항	환자
비공식적 의료비용	<ul style="list-style-type: none"> <li>양방 의료기관 이외 의료비용 지출유무</li> <li>구체적인 지출항목 및 구입횟수, 평균단가               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 일반의약품 또는 건강기능식품</li> <li>- 민간요법</li> <li>- 한방 의료서비스</li> <li>- 기타</li> </ul> </li> </ul>	2문항	환자
시간비용 및 간병비용	<ul style="list-style-type: none"> <li>병원방문 횟수(일수)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 외래/입원</li> <li>- 보호자 동반여부</li> <li>- 유급간병인 고용여부</li> </ul> </li> <li>외래진료 시 총 소요시간</li> </ul>	2문항	환자

9) EQ-5D 도구는 EuroQoL 그룹에서 개발한 것으로 일반적인 건강상태를 측정하는 도구이다. 건강상태를 운동능력, 자기관리, 일상활동, 통증/불편감, 불안/우울의 5가지 영역으로 구분하고 있으며 비교적 간단한 문항을 통해 일반인의 건강상태를 측정할 수 있다는 장점이 있다.

## 7.1.2. 조사방법 및 분석

환자대상 설문조사 진행과 관련하여 정확도를 높이고자 의료진 및 설문조사 담당 연구간호사에게 조사 방법에 대한 사전 설명 및 가이드라인을 별도로 제공하였다. 자세한 조사방법과 흐름도는 아래와 같다.

- 1) 한국보건 의료연구원 및 참여 의료기관의 기관윤리심의위원회(IRB) 심의/승인을 획득한다.
- 2) 각 의료기관의 연구진(의사)은 조사기간 동안 선정기준에 맞는 환자를 선정하여 의료진 기입항목을 작성한 후 연구간호사에게 전달한다.
- 3) 대상 환자에게 설문조사 개요를 설명 한 후 구두동의를 획득하고, 환자들이 작성해야 할 부분에 대하여 대면 설문조사를 실시한다.
- 4) 각 의료기관에서 조사된 설문지는 한국보건 의료연구원에서 취합 및 분석한다.
- 5) 질환 유형별로 평균 삶의 질 가중치(EQ-5D index: 질병관리본부(Lee 등, 2009) 환산수식 적용), 비공식적 의료비용, 간병률 및 소요시간 등을 산출하고 분석결과를 경제성 분석모형 효과 값에 적용한다.

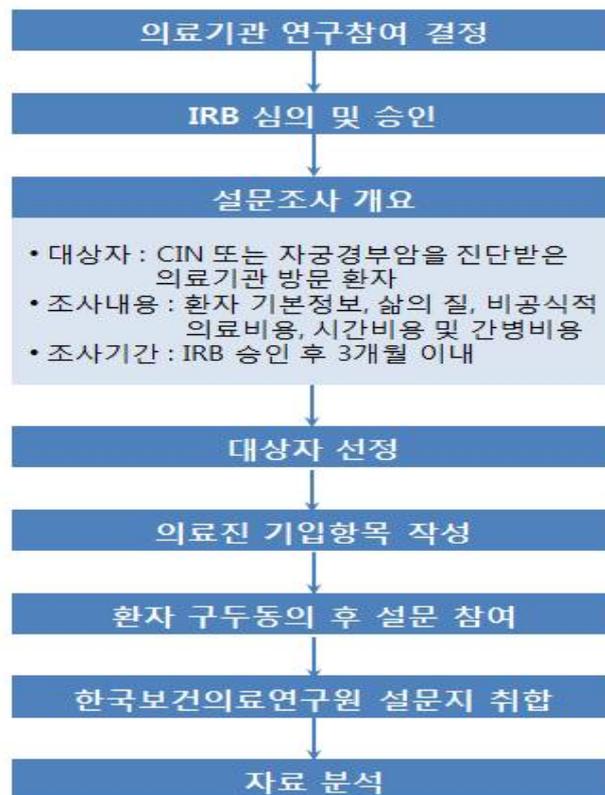


그림 7-1. 자궁경부암 관련 질환 환자 설문조사 흐름도

## 7.2. 연구 결과

### 7.2.1. 조사대상자 분포

설문조사에 참여한 환자는 6개 의료기관 총 452명이었다. 연령별 분포를 살펴보면 40대가 27.9%로 가장 많았고, 50대 27.4%, 30대 17.9%, 60대 16.8% 순이었다. 진단 당시 질환명은 자궁경부암 환자가 395명으로 전체 대상자의 87.4%였으며, CIN 환자가 12.6%(57명)를 차지하였다. 병기별로는 전체 자궁경부암 환자 중 1기로 진단받은 경우가 65.8%로 가장 많았고, CIN 환자 57명 중 CIN 2/3은 86.0%로 나타났다. 질병상태별 치료기간을 살펴보면 CIN 1 환자는 치료기간이 1년~2년 미만인 경우가 50%였고, CIN 2/3 환자는 1년 미만이 53.1%로 가장 많았다. 자궁경부암 환자에서 치료기간이 1년 미만인 환자는 37.8%, 2년 이상인 환자는 41.9%였으며, 자궁경부암 재발환자에서는 재발 후 치료기간이 1년 미만인 경우가 전체의 66.7%를 차지하였다.

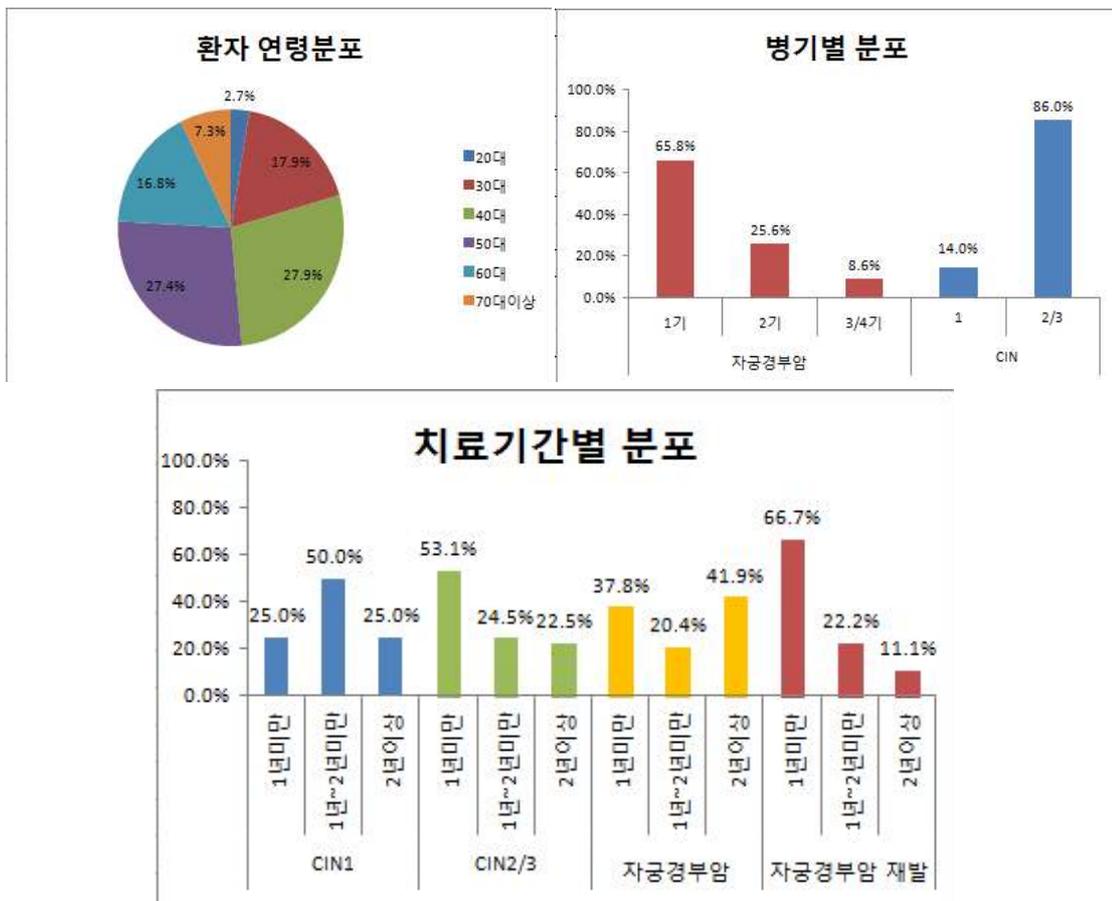


그림 7-2. 조사대상자 분포

### 7.2.2. 질환유형별 삶의 질

EQ-5D 도구를 이용하여 조사대상자의 질환유형별 삶의 질 가중치를 산출하였다. 전체 452명 중 CIN I 환자의 삶의 질 가중치는 0.937, CIN 2/3 환자는 0.933, 자궁경부암 환자는 0.874, 자궁경부암 재발환자는 0.784로 중증질환일수록 삶의 질이 낮았다. 반면, 치료기간별로는 진료초기에 비해 1년 이상 - 2년 미만에서 삶의 질이 증가하다가 2년 이상으로 장기화되면 다시 감소하는 것으로 나타났으나 질환별로 일관된 경향을 보이지는 않았다. VAS 점수의 경우에서도 CIN 환자에 비해 자궁경부암 환자(재발환자 포함)의 삶의 질이 낮은 것으로 나타났다.

표 7-2. 자궁경부암 환자의 질환유형별 삶의 질

구분		대상자 수	평균	표준편차	분위수 (Q1)	중앙값	분위수 (Q3)
EQ-5D index	CIN1	8	0.937	0.073	0.884	0.954	1.000
	진단일-1년 미만	2	0.954	0.066	0.907	0.954	1.000
	1년 이상-2년 미만	4	0.977	0.047	0.954	1.000	1.000
	2년 이상	2	0.840	0.030	0.819	0.840	0.861
	CIN2/3	49	0.933	0.077	0.907	0.913	1.000
	진단일-1년 미만	26	0.939	0.074	0.907	0.957	1.000
	1년 이상-2년 미만	12	0.915	0.078	0.870	0.910	1.000
	2년 이상	11	0.936	0.085	0.870	1.000	1.000
	자궁경부암	368	0.874	0.125	0.818	0.907	1.000
	진단일-1년 미만	139	0.835	0.144	0.766	0.870	0.913
	1년 이상-2년 미만	75	0.898	0.100	0.862	0.907	1.000
	2년 이상	154	0.898	0.107	0.854	0.907	1.000
	자궁경부암 재발	27	0.784	0.197	0.677	0.817	0.913
	치료일-1년 미만	18	0.778	0.220	0.677	0.840	0.913
1년 이상-2년 미만	6	0.805	0.131	0.723	0.770	0.913	
2년 이상	3	0.778	0.229	0.513	0.907	0.913	
EQ-5D VAS	CIN1	8	71.88	12.23	65.00	72.50	82.50
	진단일-1년 미만	2	60.00	14.14	50.00	60.00	70.00
	1년 이상-2년 미만	4	77.50	6.45	72.50	77.50	82.50
	2년 이상	2	72.50	17.68	60.00	72.50	85.00
	CIN2/3	49	74.14	15.11	65.00	75.00	80.00
	진단일-1년 미만	26	73.46	16.90	60.00	72.50	80.00
	1년 이상-2년 미만	12	73.17	11.88	65.00	75.00	80.00
	2년 이상	11	76.82	14.71	70.00	80.00	90.00
	자궁경부암	368	75.99	16.24	70.00	80.00	90.00
	진단일-1년 미만	139	71.09	16.89	60.00	70.00	80.00
	1년 이상-2년 미만	75	80.07	14.96	70.00	80.00	90.00
	2년 이상	154	78.42	15.21	70.00	80.00	90.00
	자궁경부암 재발	27	68.33	19.86	60.00	70.00	90.00
	치료일-1년 미만	18	66.94	16.64	60.00	62.50	80.00
1년 이상-2년 미만	6	71.67	24.63	60.00	75.00	95.00	
2년 이상	3	70.00	34.64	30.00	90.00	90.00	

### 7.2.3. 질환유형별 비공식적 의료비용

전체 대상자 중 자궁경부암 관련 질환 진단 후 치료예정인 환자 2명을 제외한 450명을 대상으로 비공식적 의료비용을 산출하였다. 설문조사에 참여한 환자 중 자궁경부암 관련 질환의 치료 및 관리를 위해 양방 의료기관 이외에서 지출한 의료비용이 있다고 응답한 사람은 159명(35.3%)이었다. 이들의 지난 1년간 자궁경부암 관련 비공식적 의료비용을 확인한 결과, 항목별로는 비타민류, 각종 영양제, 홍삼엑기스 등과 같은 일반의약품 또는 건강기능식품, 민간요법(좌훈 뜸질기, 피마자유 찜질, 버섯다린 물, 겨우살이 물, 개똥쑥, 건강환 또는 야채/과일즙 등) 품목이 가장 많았으며, 침, 뜸, 한약 등의 한방 의료서비스를 이용한 경우도 있었다(항목별 중복응답 허용).

질환유형별 1회 평균 비공식적 의료비용은 자궁경부암 환자가 460,642원으로 가장 많았고, CIN 2/3 환자 298,071원, 자궁경부암 재발환자 253,889원, CIN 1 환자 130,000원 순이었다. CIN 환자의 경우 치료기간이 길어질수록 비공식적 의료비용이 증가한 반면, 자궁경부암 환자(자궁경부암 재발환자 포함)의 경우에는 초기 1년 동안의 비공식적 의료비용이 가장 높았으며, 치료기간이 길어질수록 비공식적 의료비용은 감소하는 것으로 나타났다.

표 7-3. 자궁경부암 환자의 질환유형별 비공식적 의료비용 (단위: 건, 원)

구 분	대상자 수	연평균 이용횟수			1회 평균 비공식적 의료비용			비중	
		평균	표준편차	중앙값	평균	표준편차	중앙값		
CIN 1	전체	2	74.00	65.05	74.00	130,000	155,564	130,000	25.0%
	진단일-1년 미만	1	120.00	-	120.00	20,000	-	20,000	50.0%
	1년 이상-2년 미만	0	-	-	-	-	-	-	-%
	2년 이상	1	28.00	-	28.00	240,000	-	240,000	50.0%
CIN 2/3	전체	14	48.86	87.30	12.00	298,071	261,266	275,000	28.6%
	진단일-1년 미만	5	27.20	34.80	12.00	220,800	146,810	250,000	19.2%
	1년 이상-2년 미만	3	112.00	180.18	12.00	311,000	303,650	300,000	25.0%
	2년 이상	6	35.33	52.73	14.00	356,000	336,533	294,000	54.5%
자궁경부암	전체	131	24.76	63.27	12.00	460,642	669,140	200,000	35.8%
	진단일-1년 미만	43	35.72	91.60	12.00	562,919	875,947	200,000	31.4%
	1년 이상-2년 미만	34	20.47	40.32	12.00	534,601	606,163	270,000	45.3%
	2년 이상	54	18.74	44.84	8.00	332,633	482,436	190,000	35.1%
자궁경부암 재발	전체	9	10.67	8.25	8.00	253,889	162,976	200,000	33.3%
	치료일-1년 미만	6	13.33	9.00	14.00	279,167	193,350	225,000	33.3%
	1년 이상-2년 미만	1	4.00	-	4.00	160,000	-	160,000	16.7%
	2년 이상	2	6.00	2.83	6.00	225,000	106,066	225,000	66.7%

비공식적 의료비용 추정을 위해 설문조사 결과를 활용하여 제한적으로 환자들의 비공식적 의료이용 비중을 산출하였다. 그 결과, 지난 1년간 자궁경부암 환자의 비공식적 의료이용 비중이 35.8%로 가장 높았으며, 자궁경부암 재발환자 33.3%, CIN 2/3 환자 28.6%, CIN 1 환자 25.0% 순으로 나타났다.

### 7.2.4. 질환유형별 간병률

자궁경부암 환자의 질환유형별 입내원일수, 간병일수, 간병시간을 살펴본 결과 질병의 상태가 중할수록(CIN 1 < CIN 2/3 < 자궁경부암 < 자궁경부암 재발), 외래방문횟수, 입원횟수 및 입원일수, 보호자 동반횟(일)수가 많은 것으로 나타났다. 치료기간별로는 모든 질환에서 공통적으로 치료기간이 1년 미만인 경우의 외래방문횟수 및 입원횟수, 입원일수가 가장 많았다. 의료기관 방문 시 보호자 및 유급 간병인 동행여부를 통해 간병률을 추정하고 입원/외래 모두 CIN 환자에 비해 자궁경부암 환자(재발 포함)의 보호자 및 유급 간병인 간병률이 월등히 높았으며, 치료기간이 진단일로부터 1년 미만인 환자의 간병률이 가장 높았다. 1인당 간병비중 또한 질병의 상태가 중할수록 높게 나타났다(표 7-4, 표 7-5).

표 7-4. 자궁경부암 환자의 질환유형별 간병률 및 1인당 간병비중 (단위: 명, %)

구분	간병률				1인당 간병비중 <sup>1)</sup>		
	외래		입원		외래	입원	
	대상자수	%	대상자수	%			
보호자	CIN 1	1	12.5%	0	0.0%	6.3%	0.0%
	CIN 2/3	38	77.6%	24	92.3%	55.0%	91.0%
	자궁경부암(전체)	255	69.7%	136	95.1%	53.8%	85.3%
	진단일-1년미만	122	89.1%	116	96.7%	68.6%	86.8%
	1년이상-2년미만	51	68.0%	14	93.3%	53.5%	78.9%
	2년이상	82	53.2%	6	75.0%	40.9%	75.0%
	자궁경부암 재발(전체)	22	81.5%	12	80.0%	68.3%	75.0%
	진단일-1년미만	15	83.3%	10	83.3%	66.3%	79.9%
	1년이상-2년미만	4	66.7%	2	66.7%	58.3%	55.6%
	2년이상	3	100.0%	0	0.0%	100.0%	0.0%
전체	316	70.2%	172	93.5%	53.9%	85.2%	
간병인	CIN 1	-	-	0	0.0%	-	0.0%
	CIN 2/3	-	-	1	3.8%	-	1.3%
	자궁경부암(전체)	-	-	14	9.8%	-	3.3%
	진단일-1년미만	-	-	13	10.8%	-	3.5%
	1년이상-2년미만	-	-	1	6.7%	-	3.3%
	2년이상	-	-	0	0.0%	-	0.0%
	자궁경부암 재발(전체)	-	-	2	13.3%	-	11.1%
	진단일-1년미만	-	-	1	8.3%	-	5.6%
	1년이상-2년미만	-	-	1	33.3%	-	33.3%
	2년이상	-	-	0	0.0%	-	0.0%
전체	-	-	17	9.2%	-	3.7%	

주: 1) 1인당 간병비중은 자궁경부암 질환으로 간병을 받은 사람들의 실제 간병비중을 산출한 값임. 즉, 전체 환자 10명 중 8명이 간병을 받았다면 간병률은 8/10=80%이고, 환자별로 실제 총 5회의 의료이용 중 3회만 간병을 받았을 경우 1인당 간병비중은 3/5=60%로 계산하였음

표 7-5. 자궁경부암 환자의 질환유형별 입내원일수, 간병일수, 간병시간

(단위: 회, 일, 시간)

	CIN 1 (N=8)			CIN 2/3 (N=49)			자궁경부암 (N=366)			자궁경부암 재발 (N=27)		
	평균	표준편차	중앙값	평균	표준편차	중앙값	평균	표준편차	중앙값	평균	표준편차	중앙값
외래방문횟수	2.88	1.25	3.00	4.90	3.20	4.00	8.20	10.88	4.00	13.89	12.90	9.00
-1년 미만	4.00	1.41	4.00	6.12	3.63	5.00	13.49	14.24	8.00	17.33	14.45	12.50
1년 이상-2년 미만	3.00	0.82	3.00	3.83	2.37	4.00	7.29	8.86	5.00	7.83	4.88	7.00
2년 이상-	1.50	0.71	1.50	3.18	1.33	3.00	3.96	4.62	3.00	5.33	1.53	5.00
입원횟수	0.00	0.00	0.00	0.65	0.72	1.00	1.06	2.13	0.00	2.30	3.35	1.00
-1년 미만	0.00	0.00	0.00	0.92	0.63	1.00	2.31	2.55	1.00	2.39	3.15	1.00
1년 이상-2년 미만	0.00	0.00	0.00	0.42	0.79	0.00	0.64	1.83	0.00	3.17	4.54	0.50
2년 이상-	0.00	0.00	0.00	0.27	0.65	0.00	0.16	1.06	0.00	0.00	0.00	0.00
총입원일수	0.00	0.00	0.00	1.27	2.89	1.00	7.98	17.72	0.00	11.63	16.90	3.00
-1년 미만	0.00	0.00	0.00	2.04	3.75	1.00	17.15	21.33	10.00	14.22	18.31	6.00
1년 이상-2년 미만	0.00	0.00	0.00	0.50	1.00	0.00	4.01	11.09	0.00	9.67	15.34	0.50
2년 이상-	0.00	0.00	0.00	0.27	0.65	0.00	1.75	12.77	0.00	0.00	0.00	0.00
외래방문시 보호자 동반횟수	0.25	0.71	0.00	2.80	2.56	2.00	5.12	9.15	2.00	9.78	12.63	4.00
-1년 미만	0.00	0.00	0.00	3.69	2.94	3.00	9.38	11.88	5.00	12.72	14.56	6.00
1년 이상-2년 미만	0.50	1.00	0.00	1.83	1.40	2.00	4.24	8.81	3.00	3.17	3.66	3.00
2년 이상-	0.00	0.00	0.00	1.73	1.79	2.00	1.78	3.05	1.00	5.33	1.53	5.00
입원시 보호자 동반일수	0.00	0.00	0.00	1.20	2.89	0.00	6.15	13.85	0.00	8.19	15.10	0.00
-1년 미만	0.00	0.00	0.00	1.96	3.78	1.00	12.94	14.59	9.00	11.44	17.46	4.00
1년 이상-2년 미만	0.00	0.00	0.00	0.42	0.79	0.00	2.92	8.99	0.00	2.50	5.65	0.00
2년 이상-	0.00	0.00	0.00	0.27	0.65	0.00	1.68	12.75	0.00	0.00	0.00	0.00
입원시 일평균 보호자 간병시간	0.00	0.00	0.00	3.78	5.96	0.00	6.89	10.10	0.00	8.30	10.87	0.00
-1년 미만	0.00	0.00	0.00	5.46	6.19	5.00	15.55	9.72	24.00	10.94	11.35	8.50
1년 이상-2년 미만	0.00	0.00	0.00	2.67	6.89	0.00	3.31	7.70	0.00	4.50	9.63	0.00
2년 이상-	0.00	0.00	0.00	1.00	2.24	0.00	0.94	4.66	0.00	0.00	0.00	0.00
입원시 간병인 고용일수	0.00	0.00	0.00	0.06	0.43	0.00	0.33	2.00	0.00	0.11	0.42	0.00
-1년 미만	0.00	0.00	0.00	0.12	0.59	0.00	0.83	3.19	0.00	0.11	0.47	0.00
1년 이상-2년 미만	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	0.58	0.00	0.17	0.41	0.00
2년 이상-	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
입원시 일평균 간병인 간병시간	0.00	0.00	0.00	0.49	3.43	0.00	0.79	4.19	0.00	1.78	6.41	0.00
-1년 미만	0.00	0.00	0.00	0.92	4.71	0.00	1.93	6.38	0.00	1.33	5.66	0.00
1년 이상-2년 미만	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.32	2.77	0.00	4.00	9.80	0.00
2년 이상-	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

### 7.2.5. 질환유형별 소요시간

자궁경부암 환자의 병원방문시 질환유형별 1회 외래진료에 소요되는 평균시간은 CIN 1 환자 1.7시간, CIN 2/3 환자 4.2시간, 자궁경부암 환자 4.7시간, 자궁경부암 재발환자 5.6시간으로 질병의 상태가 중할수록 진료에 소요되는 시간도 긴 것으로 나타났으나, 치료 기간별로는 뚜렷한 경향을 보이지 않았다.

표 7-6. 자궁경부암 환자의 1회 외래진료시 총 소요시간

(단위: 시간)

	대상자 수	평균	표준편차	중앙값
CIN1	8	1.69	1.19	1.25
진단일-1년 미만	2	1.00	0.00	1.00
1년 이상-2년 미만	4	1.50	0.41	1.50
2년 이상	2	2.75	2.47	2.75
CIN2/3	49	4.15	3.89	3.00
진단일-1년 미만	26	4.02	3.58	3.00
1년 이상-2년 미만	12	2.26	1.15	2.50
2년 이상	11	6.52	5.36	5.00
자궁경부암	365	4.74	3.71	3.50
진단일-1년미만	136	4.94	3.55	4.00
1년이상-2년미만	75	4.80	3.38	4.00
2년이상	154	4.53	4.01	3.00
자궁경부암 재발	27	5.58	4.47	3.00
재발 치료일-1년 미만	18	6.06	4.71	3.50
1년 이상-2년 미만	6	3.83	4.07	2.50
2년 이상	3	6.17	4.25	4.50

### 7.3. 소결

환자 설문조사 결과 삶의 질 가중치는 CIN I 환자 0.937, CIN 2/3 환자 0.933, 자궁경부암 환자 0.874, 자궁경부암 재발환자 0.784로 중증일수록 삶의 질이 낮았다.

자궁경부암 환자(자궁경부암 재발환자 포함)의 경우 초기 1년 동안의 비공식적 의료비용이 가장 높았으며, 치료기간이 길어질수록 비공식적 의료비용은 감소하는 것으로 나타났다. 자궁경부암 환자의 질병의 상태가 중할수록, 발병된 지 1년 미만인 때의 입내원일수, 간병일수, 간병시간이 길었다. 의료기관 방문시 보호자 및 유급 간병인 동행여부를 통해 간병률을 추정한 결과 입원/외래모두 CIN 환자에 비해 자궁경부암 환자(재발포함)의 간병률이 월등히 높았으며, 발병된 지 1년 미만인 환자의 간병률이 가장 높았다.

환자가 병원방문시 1회 외래진료에 소요되는 평균시간은 CIN I 환자 1.7시간, CIN 2/3 환자 4.2시간, 자궁경부암 환자 4.7시간, 자궁경부암 재발환자 5.6시간으로 확인되었다.

## 8. HPV 백신의 경제성 분석

---

## 8.1. 연구 방법

### 8.1.1. 경제성 분석 모형 개요

본 연구는 국가 예방접종프로그램으로 12세 여아에게 HPV 백신 접종을 하는 대안과 현재의 자궁경부암 검진만 하는 대안에 대한 경제성 분석을 수행하였다. HPV 백신 접종으로 HPV 감염 감소가 CIN과 자궁경부암 발생 감소에 미치는 영향을 확인하였으며 최종적으로 수명연장과 삶의 질을 고려한 QALY를 적용하여 비용-효용 분석을 수행하였다. 사회적 관점에서 의료비용 뿐 아니라 시간비용, 간병비용, 교통비용 등을 모두 포함하였다. 분석주기를 1년으로 하고 분석기간을 평생으로 한 마콥 모형을 적용하였으며 집단면역 효과, 교차보호효과 등은 고려하지 않았다. 또한 예방접종이 검진율에 영향을 주지 않으며 백신의 보호효과는 평생 있는 것으로 가정하여 분석을 수행하였다.

표 8-1. 경제성 분석 모형 개요

항목	본 연구
환자군	12세 코호트(2012년 기준 300,405명)
분석대안 및 비교대안	분석대안: 12세 여아 HPV 백신 예방접종 + 현재 검진(공단검진+일반검진) 비교대안: 현재 검진(공단검진+일반검진)
분석관점	사회적 관점
분석 방법	비용-효용 분석
분석 모형	마콥 모형
분석기간/분석주기	평생/1년
임상적 효능 지표	HPV 감염률(12month persistent infection): RR
효과 지표	QALY
비용 항목	의료비용 - 공식적 의료비용 - 비공식적 의료비용 비의료비용 - 시간비용 - 간병비용 - 교통비용
주요 가정	집단면역 효과 고려하지 않음 교차보호효과 없음 예방접종이 검진율에 영향을 주지 않음 백신의 보호효과 평생 있는 것으로 가정

### 8.1.1.1. 대상 환자군

본 연구에서는 국가 프로그램으로서 HPV 백신 도입을 고려하기 위해 12세 코호트로 설정하였다. 아일랜드, 스웨덴, 노르웨이, 덴마크와 같이 국가 백신 프로그램으로 도입하기 위하여 수행한 연구의 연령군도 12세 여아를 대상으로 수행하였다. HPV 백신은 성경험으로 이미 감염 가능성이 높은 여성들에게서의 임상실험 결과 백신의 효과가 입증되지 않아 성경험이 없는 경우에 접종을 하는 것을 권장하고 있기 때문에 성경험 가능성이 낮을 것으로 예상되는 12세가 타당하다고 판단하였다. 또한 코호트의 경우 HPV 백신을 접종한 군과 접종하지 않은 군을 대상으로 평생(12세 코호트가 모두 사망하는 시점)동안 두 집단 간의 HPV 감염, CIN, 자궁경부암 발생 빈도를 추적할 수 있는 장점이 있다.

가장 최신 자료인 2010년 10세의 코호트(300,456명)에 대하여 10, 11세에서의 사망률을 적용하여 분석기간인 2012년에 12세가 되는 코호트의 수(=300,405명)를 추정하였다.

### 8.1.1.2. 분석대안 및 비교대안

12세 여아 대상 백신접종 후 자궁경부암 검진을 받는 군과 자궁경부암 검진만을 받는 군으로 비교하였다. 12세 여아 코호트의 백신 접종률은 86%를 기본으로 하였는데 이는 영유아 완전접종률을 기준으로 적용하였다.<sup>10)</sup>

2010년 국민건강보험공단에서 제공하고 있는 국가암검진 수검율 자료와 2007-2009년 국민건강영양조사 자료를 이용하여 연 평균 검진율을 산출하였으며, 국가암검진율과 민간검진율을 연령을 고려하여 적용하였다. 국가암검진율은 30대부터 시작하여(16.1%) 60-65세군에서 28.8%로 가장 높았으며 민간검진은 19세부터 시작하는 것으로 하였다(부록 12.7 제시).

### 8.1.1.3. 분석 방법

본 연구에서는 HPV 백신을 접종한 후 CIN, 자궁경부암 발생 감소로 연계 되는 수명 연장과 더불어 삶의 질 개선을 반영한 비용-효용 분석을 수행하였다. 따라서 최종 효과지표는 이를 반영할 수 있는 질보정생존년수(Quality-Adjusted Life Year, QALY)를 적용하였다.

10) 대한부인종양·콜포스코피학회의 인유두종 바이러스 백신 접종 권고안. 대한부인종양학회. 2007.

11) 완전접종률은 만 2세까지 받아야 하는 예방접종(BCG, B형간염 3차, DTaP 4차, IPV 3차, MMR 1차, 수두 1차, 일본뇌염 2차를 모두 받은 경우로 남성 86.8%, 여성 85.8%로 나타남(자료원: 2011년 전국 예방접종률 조사. 질병관리본부. 2011)

#### 8.1.1.4. 분석 모형, 분석기간 및 분석주기

본 연구에서는 사회적 관점으로 HPV 예방 접종을 국가 프로그램으로 도입하는 대안과 현재의 자궁경부암 검진만 시행하는 대안간의 효과와 비용을 비교하였다. 이를 위해 마콕 모형을 이용하여 주어진 기간 동안 환자가 처할 수 있는 일련의 건강상태를 고려하여 시간의 흐름에 따라 일정한 확률로 서로 다른 건강상태로 이동하고 머무는 동안 발생하는 비용과 효과를 확인하였다.

모형에서 고려한 건강상태는 건강(well), HPV 감염, CIN 1, CIN 2/3, 자궁경부암(initial cancer), 자궁경부암 추적 관리, 재발암 또는 지속암(recurrent/persistent cancer), 재발암/지속암 추적 관리, 사망으로 구분된다. 이때 HPV 감염은 HPV 유형은 16, 18번 유형만을 적용하였다. 건강상태는 1년 단위로 고려하였으며 분석기간은 12세부터 평생(12세 코호트가 모두 사망하는 시점)으로 보았다.

재발암/지속암(recurrent/persistent cancer) 상태로 진행된 첫 1년 동안 집중적으로 치료를 받고 이후에도 추적 관리가 이루어질 것으로 예상되기 때문에 재발 시 추적 관리와 처음 암을 진단받고 나서 추적 관리할 때 비용과 삶의 질 측면에서 차이가 있을 것으로 간주하여 추적 관리 이후 건강상태를 구분하였다.

모형은 HPV 감염이 없는 상태의 12세 여아 코호트에서 출발해서 다음 주기(1년 후)에 HPV 감염상태로 전이하거나 현재의 건강상태로 남아 있을 수 있다. HPV에 감염된 여성은 다음 주기(1년 후)에 CIN 1로 전이하거나, 현재 상태에 머물 수 있고 건강(well)상태로 돌아갈 수도 있다. CIN 1로 전이된 여성은 CIN 2/3으로 전이할 수 있으며, CIN 1에 머물거나 건강(well)상태로 돌아올 수 있다. 그러나 일단 자궁경부암 단계로 넘어가면 이전 건강상태 또는 감염이 없는 건강한 상태로 돌아갈 수 없는 것으로 보았다. 자궁경부암은 병기 구분 없이 질병 이환 상태인 자궁경부암 상태(initial cancer)가 있으며 다음 주기(1년 후)에 추적 관리 단계 혹은 재발암/지속암(recurrent/persistent cancer) 상태로 전이할 수 있다. 자궁경부암 상태(initial cancer)는 추적 관리 기간 중 재발암/지속암(recurrent/persistent cancer)상태로 갈 수 있으며 추적 관리 기간 4년을 모두 거친 후 자궁경부암 완치(cervical cancer free/well) 상태가 될 수 있다. 재발암/지속암(recurrent/persistent cancer)은 지속적으로 재발암/지속암으로 남을 수 있으며 추적 관리 기간 4년을 모두 거치면 재발 자궁경부암 완치(post recurrent cancer state) 상태가 될 수 있다.

추적 관리 기간 동안의 삶의 질과 비용에 대해서는 집중 치료시기가 지나면 6개월 - 1년에 한 번 정도 내원을 권유하며, 추적 관리를 위해 방문한 경우 MRI는 1년에 1회, PET은 2년에 1회 정도 검사한다는 임상주의 의견에 따라 추적 관리 2년째부터 추적 관리 4년째

까지의 경우 유사하다고 간주하였다.

암 진단 후 1년이 지나면 추적 관리 상태가 되는데, 암 추적관리 시기의 사망률도 일반 사망률보다 높다고 가정하여 암 특이적 사망률을 적용하였다. 암 완치 이후에는 일반 사망률을 적용하였다. 자세한 경제성분석의 모형은 아래 그림과 같다.

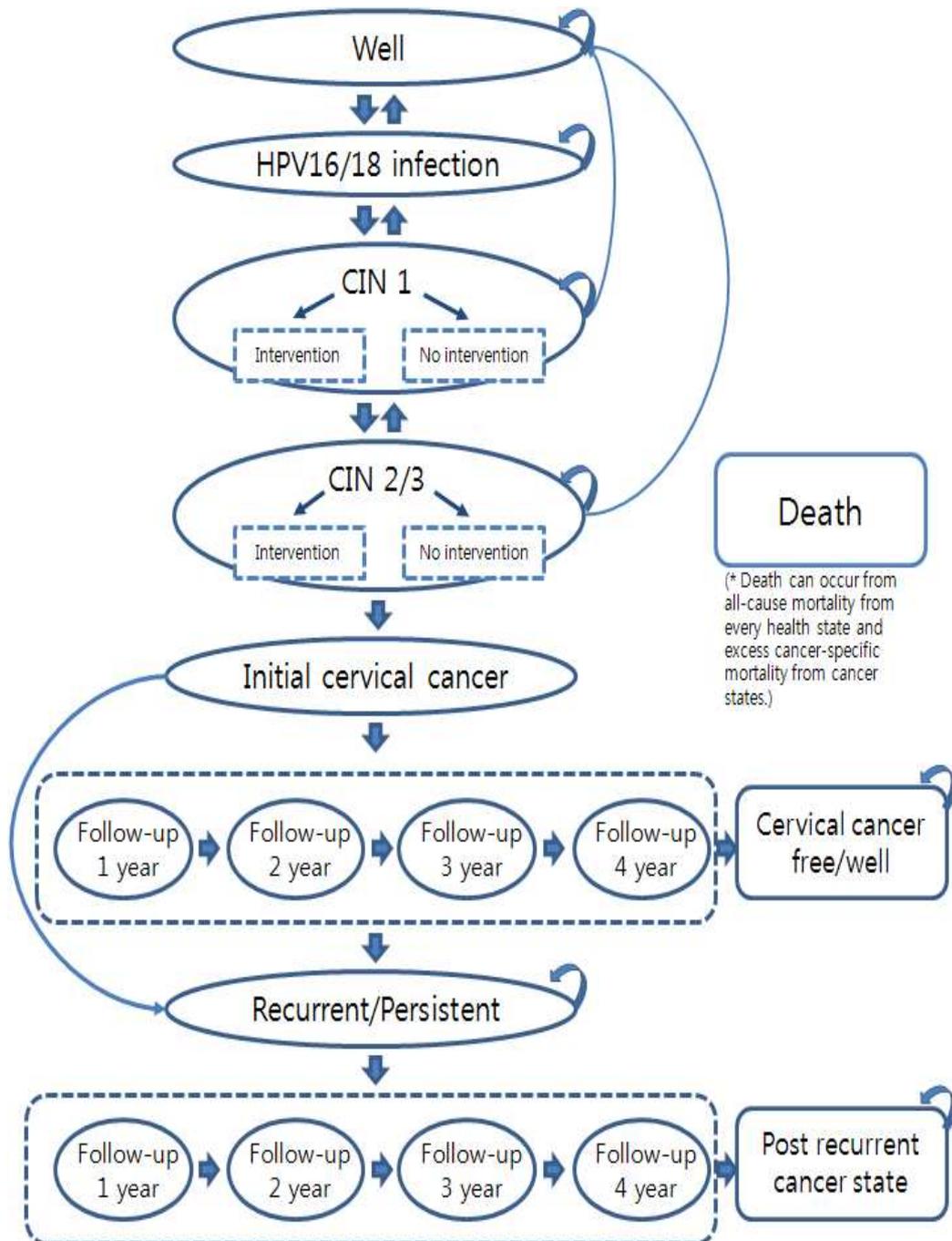


그림 8-1. 경제성 분석 모형: 마콕 모형

## 8.1.2. 주요 전이확률

### 8.1.2.1. HPV 감염확률

HPV 16, 18번 유형 감염확률은 기존 보고된 자료가 없기 때문에 신해림 등(2007)의 보고서에서 제시하고 있는 HPV 감염 유병률을 활용하여 도출하였다. 신해림 등(2007)의 보고서에 따르면 우리나라 HPV 평균 감염 유병률은 14.8%로 연령에 따라 차이를 보이는데 25세 미만의 유병률은 38.8%로 최고점(peak)을 이루고 점차 낮아지는 흐름을 보였다. 이는 성경험이 시작되는 젊은 여성들이 HPV 감염에 대한 감수성이 매우 높고 HPV 감염 유병률이 높음을 알 수 있다.

본 연구에서는 2012년 12세 연양인구를 기준으로 HPV 감염확률을 확인하기 위하여 연령별 HPV 감염 유병률과 성경험률, 감수성 및 HPV 감염 소실률 등을 고려하여 여러 시뮬레이션을 거쳐 HPV 감염확률을 추정하였다. 이러한 방법은 Kim 등(2007)에서도 적용한 방법으로 HPV 전체 유형의 감염확률을 추정한 후, 이 중 HPV 16, 18번 유형으로 인해 발생하는 감염 기여율을 반영하여 산출하였다.

이들을 적용하여 모형에서 산출된 HPV 감염 유병률은 아래 그림과 같다. 신해림 등(2007)의 보고서와 마찬가지로 25세 미만에서 최고점(peak)을 이루고 있으며 이후 점차 낮아지는 경향을 보인다. 하지만 신해림 등(2007)은 5세 단위로 보고하고 있어 본 연구 결과와의 직접 비교는 어렵다.

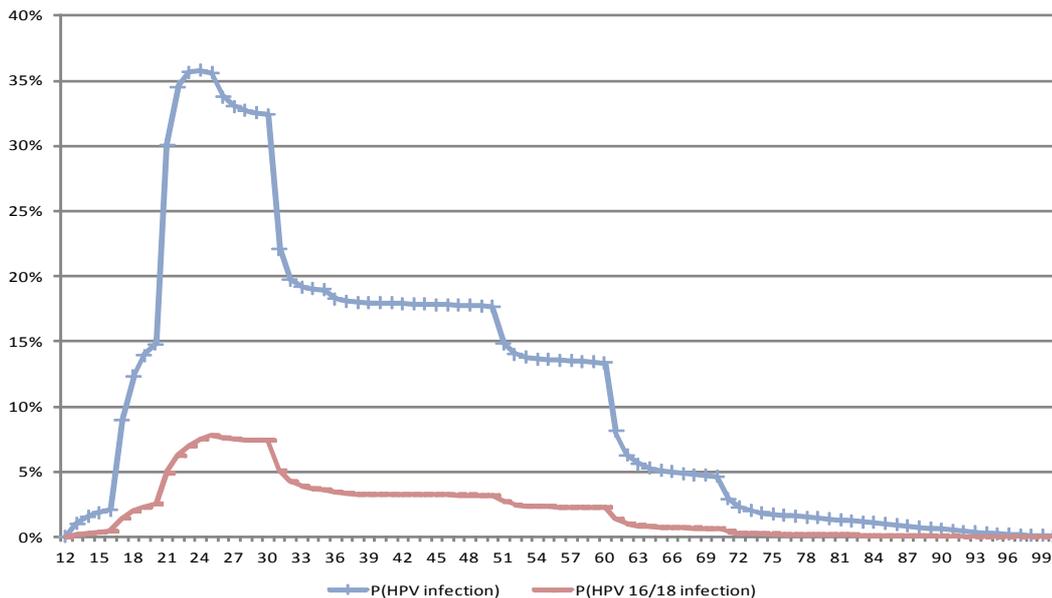


그림 8-2. HPV 감염 유병률 추정

### 8.1.2.2. CIN 소실률(regression)

본 연구에서는 CIN I이 HPV 감염 또는 건강(well)상태로, CIN 2/3가 CIN I 또는 건강(well)상태로 소실(regression)할 수 있는 것으로 보았다. 소실율에 대한 자료는 구축되어 있지 않아 대만과 영국에서의 경제성 분석시 활용한 Debichi 등(2008)의 연구결과를 적용하였다. 1년 이내에 CIN I의 45%가 HPV 감염 또는 건강(well)상태로 소실되고, CIN 2/3는 23%가 CIN I과 건강(well)상태로 소실되는데 이 중 50%가 건강(well)상태로 소실하는 것으로 가정하였다.

### 8.1.2.3. CIN 치료 및 관리 비중

임상 전문가에 따르면 CIN 상태에는 심각한 증상이 나타나지 않는 경우가 많기 때문에 검진을 통해서 이상이 발견된 환자만이 치료를 진행한다는 의견을 참고하였다. 주로 환자가 CIN 상태임을 인지하게 되는 경우는 자궁경부암 검진을 통해서라고 가정하여 국가 암 검진 및 민간 검진율을 합한 우리나라 여성들의 연 평균 자궁경부암 검진비율을 적용하였다.

### 8.1.2.4. CIN I, CIN 2/3에서 자궁경부암 전이확률

건강보험 청구자료를 이용하여 모형에 필요한 전이확률을 산출하였다<sup>12)</sup>. 건강보험 청구자료에서의 결과는 의료이용을 한 군에서의 전이확률이므로 CIN 치료 및 관리 비중을 고려하여 전체 환자군에서의 전이확률을 산출하였다. 의료이용 군의 CIN I에서 CIN 2/3 전이 확률은 8.3%, CIN 2/3에서 자궁경부암 전이 확률은 2.1%로 나타났다. 미치료/미관리 군의 전이 확률은 보고된 자궁경부암 환자수를 기준으로 calibration을 하여 13%를 적용하였다. 이에 대한 불확실성을 확인하기 위해 미치료/미관리군에서의 전이확률에 따른 민감도 분석을 수행하였다.

### 8.1.2.5. 자궁경부암 전이확률과 사망확률

자궁경부암 각 상태별 사망확률과 전이확률을 확인하기 위해 FIGO annual report(Quin 등, 2006), 건강보험 청구자료 분석, 선행 연구 등을 활용하였다. FIGO annual report<sup>13)</sup>에서는 자궁경부암 병기별, 연령군별, 1년-5년 각각의 생존확률을 제시하고 있다. 본 연구의 경제성 분석 모형에서는 자궁경부암 병기를 별도로 고려하지 않았으므로 2007년 한국 부인암 등록사업 조사보고서에 기초하여 우리나라에서의 병기별, 연령군별 환자 분포를 적용하여 각 연령군별 사망확률을 산출하였다.

12) 건강보험 청구자료에 대한 자세한 내용은 보고서 5. HPV 감염 관련 질환의 환자수 및 의료비용 참고

13) FIGO annual report에 대한 자세한 내용은 보고서 3.2.6 자궁경부암의 생존율 부분 참고

표 8-2. 연령군별 자궁경부암 사망확률

연령	1년 이내	1년 이상-2년 이내	2년 이상-3년 이내	4년 이상-5년 이내	5년 이상
15-29세	0.076	0.074	0.042	0.018	0.034
30-39세	0.060	0.080	0.049	0.030	0.044
40-49세	0.049	0.068	0.049	0.027	0.026
50-59세	0.077	0.091	0.068	0.048	0.035
60-69세	0.082	0.093	0.077	0.052	0.043
70-79세	0.165	0.148	0.074	0.087	0.073
80세 이상	0.269	0.224	0.195	0.206	0.239

주: 1) FIGO annual report(Quin 등, 2006)에서의 병기별 · 연령별 사망확률과 한국 부인암 등록사업 조 사보고서의 병기별 환자 분포를 고려하여 산출한 가중평균값임

2) 분석주기가 1년인 경제성 분석 모형에 적용하기 위해 각 1년 주기로 사망확률을 환산함

그러나 추적 관리 2년째부터는 본 모형의 건강상태에 직접적으로 적용에 한계가 있다. 본 연구에서는 2년째가 되었을 때 암을 추적 관리하는 환자와 재발성 또는 지속성 암 상태에 있는 것으로 가정하였으므로 이들 환자들의 각각의 사망확률의 가중치가 FIGO annual report에서 보고하는 2년째 사망확률을 구성하는 것으로 가정하였다. 재발성 또는 지속성 암 상태에 대한 생존율은 이승호 등(2007)에서 보고한 5년 생존율인 20%를 활용하였다. 이승호 등(2007)의 연구는 1999년 1월부터 2003년까지 서울대학교 병원에서 재발성 자궁경부암으로 진단받은 63명의 환자들을 대상으로 분석한 것으로 생존여부는 2006년 12월을 기준으로 확인하였다. 일개 의료기관에서 보고된 자료라는 한계가 있지만 국내 자료이면서 치료법과 상관없이 생존율을 보고하였다는 점에서 해당 연구를 선정하게 되었다. 연구에서는 또한 중앙생존기간을 24개월(95% CI 17.4-30.6)로 보고하고 있어 이를 근거로 한 민감도 분석을 추가로 수행하였다.

자궁경부암 진단 후 추적 관리 비용과 재발성 또는 지속성 암이 계속 진행될 확률 등은 건강보험 청구자료 분석 결과를 활용하였다<sup>14)</sup>. 임상치의 도움을 받아 관련 치료 및 처치 여부에 따라 추적 관리 환자와 재발성 또는 지속성 암 환자 비중을 구분하여 산출하였다.

14) 자료원 및 환자의 조작적 정의 등에 대한 자세한 내용은 보고서 5. HPV 감염 관련 질환의 환자수 및 의료비용 참고

표 8-3. 자궁경부암 상태에서의 전이확률 분석 결과

연령	자궁경부암 상태에서 자궁경부암이 재발하는 경우	추적 관리 1년째에서 자궁경부암이 재발하는 경우	자궁경부암 재발상태에서 재발하는 경우
15-29세	7.79%	1.8%	25.8%
30-39세	8.12%	1.8%	25.8%
40-49세	7.47%	1.8%	25.8%
50-59세	6.83%	1.8%	25.8%
60-69세	5.69%	1.8%	25.8%
70-79세	4.09%	1.8%	25.8%
80세 이상	2.90%	1.8%	25.8%

### 8.1.3. 비용

#### 8.1.3.1. 분석에 포함된 비용 항목

본 경제성 분석은 사회적 관점에서 수행하였으며 의료비용 뿐 아니라 교통비용, 시간비용, 간병비용 등을 고려하였다. 생산성 손실비용은 비용-효용 분석을 수행함에 따라 이중계산의 위험이 있어 제외하였다.

#### 8.1.3.2. 공식적 의료비용

##### 8.1.3.2.1. 백신비용

국내에서 시판되고 있는 HPV 백신인 가다실과 서바릭스의 비중을 고려하여 기본 분석에서는 두 가지 백신 비중을 각각 50%로 하고, 국가 예방접종 프로그램으로 도입될 경우 시장 가격보다 70% 할인되는 것으로 가정하여 단가 343,144원을 산출하였다. 그러나 국가백신으로 도입될 경우 한 가지 제품을 선택할 가능성이 있어 가다실을 100% 접종하는 경우와 서바릭스를 100% 접종하는 경우를 민감도 분석에서 고려하였다. 또한 HPV 백신의 경우 3회 접종을 시행하는 과정에서 중도 탈락하는 경우를 고려하여 산출하였다. 예방접종은 기존에 이용하는 의료기관에서 접종이 가능하기 때문에 의료기관에 따른 비중을 고려하여 재진료를 적용하였다.

표 8-4. 백신 비용

(단위 : 원)					
	가다실단가	서바릭스 단가	3회접종	2회접종	1회접종
백신비용	180,000	150,000	86.33%	8.53%	5.14%

### 8.1.3.2.2. 검진비용

국내에서 자궁경부암은 30세 이상의 여성에게 검진이 제공되는 항목으로 국가 암 검진을 하게 될 경우 20,000원, 일반검진을 하게 될 경우 40,000원을 적용하였다. 이 중 국가 암 검진과 민간검진의 비율 및 연령에 따른 검진율을 적용할 경우 평균 6,422원으로 산출하였다.

### 8.1.3.2.3. 건강상태에 따른 치료비용

건강보험 청구자료를 이용하여 CIN 및 자궁경부암으로 진단을 받은 환자의 연간 치료비용을 추정하였다. 이때 중복질환 혹은 청구 자료과정에서의 누락 등의 이유로 비용의 이상치(outlier)가 발생할 수 있기 때문에 비용이 전혀 발생하지 않는 환자는 분석 대상에서 제외하고 상하한 3%의 이상치를 제거한 후 평균을 산출하였다. 심평원 자료를 이용하여 산출한 의료비용에 비급여 비율을 반영하기 위하여 건강보험공단에서 연구한 '2010년도 건강보험환자 치료비 실태조사(2011)'에서 제시한 CIN 단계 16.0%, 자궁경부암 단계 24.1%를 적용하여 산출하였다. CIN 1은 249,975원, CIN2/3 상태 808,680 원, 자궁경부암 상태 8,663,382원, 자궁경부암 진단 이후 추적 관리 1년째 비용은 1,330,493원, 2년째는 1,105,544원으로 나타났으며 이후 3년, 4년째의 추적 관리 기간 동안 발생하는 의료비용은 2년째와 동일한 것으로 가정하였다.

자궁경부암 재발 상태는 21,375,112원, 자궁경부암 재발추적관리 1년째 비용은 3,284,307원으로 나타났으며 추적 관리 2년, 3년, 4년의 의료비용은 1년차와 동일한 것으로 가정하였다. 완치 이후 자궁경부암으로 인해서 발생하는 진료비를 비롯한 의료비용은 발생하지 않는 것으로 적용하였다. 의료기관 자료를 분석하여 산출된 의료비용, 의료기관 비급여 비율 등을 이용하여 민감도 분석 적용하였다.

표 8-5. 건강상태에 따른 1인당 평균 의료비용 (단위: 원)

건강상태	건강보험 청구자료 분석 (기본분석)		의료기관 자료 분석 (민감도 분석)	
	평균	표준편차	평균	표준편차
CIN1	249,975	277,044	851,524	1,171,995
CIN2/3	808,680	1,122,562	1,200,083	1,391,646
자궁경부암	8,663,382	8,869,570	18,412,544	6,079,806
자궁경부암 추적관리 1년	1,330,493	1,295,347	1,706,123	2,470,784
자궁경부암 추적관리 2년/3년/4년	1,105,544	1,801,246	1,241,025	1,445,996
자궁경부암 재발	21,375,112	13,022,017	30,655,200	5,698,338
자궁경부암 재발추적 관리 1년	3,284,307	4,561,011	6,561,114	1,664,971
자궁경부암 재발추적 관리 2년/3년/4년	3,284,307	4,561,011	1,651,883	1,012,802

### 8.1.3.3. 비공식적 의료비용

CIN, 자궁경부암으로 인해서 일반의약품 또는 건강기능 식품, 민간요법, 한방 의료서비스, 의료기기 구입 등 비공식적으로 지출한 비용이 포함된다. 환자 설문조사를 통해서 최근 3개월 동안 이용 횟수, 1회 평균 소요 비용 및 비공식적 의료비용을 지출한 비중을 고려하여 산출하였다.

표 8-6. 1인당 평균 비공식적 의료비용

(단위: 원)

건강상태	평균	표준편차
CIN1	2,405,000	2,877,934
CIN2/3	4,159,160	6,517,888
자궁경부암	6,221,250	9,680,763
자궁경부암 추적 관리 1년	4,963,013	5,627,365
자궁경부암 추적 관리 2년/3년/4년	2,221,509	3,221,978
자궁경부암 재발	1,239,378	858,388
자궁경부암 재발 추적 관리 1년	106,688	106,688
자궁경부암 재발 추적 관리 2년/3년/4년	900,045	640,296

### 8.1.3.4. 교통비용

CIN, 자궁경부암을 치료 및 관리하기 위해서 의료기관 방문을 위해 교통수단을 이용할 때 발생하는 모든 비용을 의미한다. 건강보험 청구자료를 이용하여 해당 건강상태 환자의 의료기관 입내원횟수를 산출하였고 자세한 내용은 5.2.2.3을 참조하기 바란다. 교통비용 단가는 국민건강영양조사 자료를 분석하여 의료기관 종별로 산출하였다. 이때 입원시 평균 교통비용은 20,976원, 외래방문시 8,848원 이었다(이태진 등, 2012). 최종 교통비용 산출시 입원·외래별 의료기관 종별 환자비중을 고려하였다.

백신 접종시 비용을 산출하기 위하여 접종률, 횟수별 접종 비율, 이용 의료기관 비율을 반영하여 백신 접종시 발생하는 교통비용을 산출하였다.

표 8-7. 교통비용

건강상태	연간 1인당 교통비용(원)		
	입원환자	외래환자	전체 <sup>1)</sup>
CIN1	25,527	34,470	30,441
CIN2/3	61,769	96,070	104,971
자궁경부암	204,685	412,195	531,954
자궁경부암 추적 관리 1년	73,100	138,949	143,438
자궁경부암 추적 관리 2년/3년/4년	66,974	99,633	102,803
자궁경부암 재발	342,980	563,213	870,788
자궁경부암 재발 추적 관리 1년/2년/3년/4년	86,505	210,512	232,504
백신 접종(접종비용 및 접종횟수 고려)	-	8,815	8,815

주: 1) 입원환자수와 외래환자수를 고려한 전체 환자들의 가중평균

\* CIN, 자궁경부암 환자수 5.2.2.2 참고, CIN자궁경부암 관련 질환의 신환자 의료이용 5.2.2.3 참고

### 8.1.3.5. 시간비용

환자 당사자가 질병을 치료하기 위해서 의료기관 방문을 하였을 경우 발생하는 시간적 손실을 의미하는데 의료기간에서 진료를 받는 시간뿐만 아니라 의료기관까지의 왕복 교통시간과 의료기관에 도착하여 진료를 기다리는 대기시간 모두를 포함한다.

건강보험 청구자료를 이용하여 입내원일수를 산출하였고<sup>15)</sup> 환자설문조사를 통해서 의료기관 방문을 위해서 소요하는 시간을 조사하였다.<sup>16)</sup> 입원의 경우 환자가 의료기관 방문을 위해서 소비하는 시간을 하루로 산정하였다. 고용률 및 임금자료는 통계청에서 제공하고 있는 2011년 고용형태별 근로실태조사를 이용하였다. 적용한 임금은 일일기준은 평균 12,965원, 시간당 평균 임금은 1,621원이었고 고용률은 평균 59.1%를 적용하였다. 최종 시간비용 산출시 입원 외래별 의료기관 이용 환자 비중을 고려하였다.

표 8-8. 시간비용

건강상태	연간 1인당 교통비용(원)		전체
	입원환자	외래환자	
CIN1	16,244	6,928	8,696
CIN2/3	35,553	25,518	37,942
자궁경부암	232,934	84,442	234,306
자궁경부암 추적 관리 1년	110,797	34,322	43,504
자궁경부암 추적 관리 2년/3년/4년	127,271	27,239	33,950
자궁경부암 재발	437,287	139,597	546,160
자궁경부암 재발 추적 관리 1년/2년/3년/4년	162,977	57,987	99,422

15) CIN자궁경부암 관련 질환의 신환자 의료이용 5.2.2.3 참조

16) 병원 방문에 따른 소요시간 7.2.5 참조

### 8.1.3.6. 간병비용

환자의 질병 이환 및 치료를 위한 의료 이용시 유급간병인 혹은 가족 혹은 친척의 비공식적 돌봄으로 인해서 소요되는 시간적 손실을 의미한다. 간병비용을 추정하기 위해서 환자 설문 조사를 수행하였다. 가족의 시간비용을 계산하거나 간병인에게 지불하는 비용으로 계산할 수 있는데, 본 연구에서는 간병인에게 지불하는 비용을 기준으로 추정하되 간병률 산정에 있어서는 유급간병인 및 가족 혹은 친척의 돌봄을 고려하였다. 간병료는 간병협회에 따라 가격차이가 있지만 일반적으로 12시간 기준 45,000원(간병인 협회, 2011기준)을 1시간 단위로 환산하여 적용하였다. 최종 간병비용 산출시 입원, 외래별 의료기관 이용 환자 비중을 고려하였다.

표 8-9. 간병비용

	연간 1인당 입원에 따른 간병비용(원)	연간 1인당 외래방문에 따른 간병비용(원)	전체
CIN1	-	502	495
CIN2/3	61,042	52,276	73,539
자궁경부암	1,737,497	582,614	1,702,147
자궁경부암 추적 관리 1년	168,670	81,739	95,319
자궁경부암 추적 관리 2년/3년/4년	43,913	21,327	23,592
자궁경부암 재발	2,055,802	1,038,228	2,940,068
자궁경부암 재발 추적 관리 1년/2년/3년/4년	345,639	85,991	173,865

## 8.1.4. 효과

### 8.1.4.1. 임상시험에서의 효과

체계적 문헌 고찰을 통해 메타분석한 HPV 16, 18번 유형의 12개월 지속 감염률을 활용하였다. 본 연구에서는 1회 이상 접종한 사람의 비율을 이용하여 효과를 적용하기 위하여 mITT 분석 결과인 RR 0.45(95% CI 0.34-0.58)를 적용하였다. 즉, HPV 예방접종으로 HPV 16, 18번 유형의 12개월 지속 감염률을 45% 감소시키는 것으로 보았다. 3회 모두 접종을 할 경우 백신효과가 극대화 되는 것으로 보고 PP 분석 결과인 RR 0.09(95% CI 0.06-0.13)를 적용하였다.

### 8.1.4.2. 분석 모형에 따른 최종 효과 추정

건강 상태(well), 증상이 없는 HPV 감염 상태, 자궁경부암 진단이후 5년이 지난 상태, 자궁경부암 재발 이후 5년이 지난 상태의 삶의 질은 국민건강영양조사에서 보고한 연령별 일반인의 가중치를 적용하였다. 자궁경부암 관련 질환에 대한 건강상태의 경우 CIN 및 자궁경부암 환자를 대상으로 EQ-5D 도구를 활용하여 삶의 질을 조사한 결과를 활용하였다.

CIN 상태는 일반인과 큰 차이를 보이지 않았으며 자궁경부암으로 진단된 해에는 삶의 질이 0.835이었지만 추적 관리 기간 동안은 0.898이었다. 자궁경부암이 재발한 경우는 자궁경부암 상태보다는 삶의 질이 낮은 0.778로 나타났고 재발 이후 추적 관리 동안은 삶의 질이 다소 증가하는 것으로 나타났다.

표 8-10. 상태별 EQ-5D

상태	효용
건강 상태(well): 연령별 적용	0.923 <sup>1)</sup>
CIN1	0.937
CIN2/3	0.933
자궁경부암	0.835
자궁경부암 추적 관리 1년	0.898
자궁경부암 추적 관리 2년/3년/4년	0.898
자궁경부암 재발	0.778
자궁경부암 재발 추적 관리 1년	0.805
자궁경부암 재발 추적 관리 2년/3년/4년	0.778

주: 1) 평균값, 실제 모형에서는 연령별 값 적용

### 8.1.5. 민감도 분석

연구에서 주요 가정과 민감도 분석 범위는 다음과 같다. 변수의 불확실성 및 변동의 가능성이 있는 부분을 반영하기 하기 위하여 민감도 분석을 수행하였다. 특히 HPV 백신을 접종 프로그램으로 도입하는 문제이기 때문에 백신의 가격 및 인하율, 백신의 효과를 분석하였고 그 외에도 결과에 영향을 줄 수 있는 자궁경부암 관련 질환 의료비용, CIN I에서 CIN 2/3로의 전이확률과 CIN 2/3에서 자궁경부암으로 전이확률 및 자궁경부암 재발 환자에서의 사망률 변화에 따른 결과를 확인하였다. 또는 백신과 같이 비용이 현 시점에서 발생하고 편익이 먼 미래에 나타나는 경우 할인율이 결과에 크게 영향을 줄 수 있어 이에 대한 영향을 분석하였다.

표 8-11. 민감도 분석 범위

<b>국가예방접종 도입 후 백신비용 인하율</b>	
기본분석	70%
민감도분석	50%, 60%, 80%
<b>접종률</b>	
기본분석	86%
민감도분석	80%, 70%, 60%
<b>검진율</b>	
기본분석	국민건강영양조사 분석을 통한 연령별 적용
민감도분석	전체 10% 감소, 전체 20% 감소, 전체 10% 증가, 전체 20% 증가
<b>가다실과 서바릭스 점유율(가다실 비율 50%)</b>	
기본분석	50%
민감도	0%, 100%
<b>접종비율</b>	
기본분석	1회 5.14%, 2회 8.53%, 3회 86.33% 접종, RR=0.45
민감도(백신효과까지 변화 고려, 이원 분석)	3회 100%접종, RR=0.09
<b>의료비용 자료원(심평원 청구자료 기준)</b>	
기본분석	심평원 청구자료 기준
민감도	의료기관 비급여 비율, 의료기관 자료
<b>자궁경부암 재발환자에서의 사망률</b>	
기본분석	26.7%
민감도	34.7%
<b>백신효과</b>	
기본분석	RR = 0.45
민감도	95% 하한 CI RR=0.34, 95% 상한 CI RR=0.58
<b>할인율</b>	
기본분석	5%
민감도	0%, 3%, 7.5%
<b>미치료관리군 비율</b>	
기본분석 (CIN 1→CIN 2/3, CIN 2/3→자궁경부암)	13%, 13%
민감도	13%, 10%
	15%, 15%
<b>HPV 16, 18번 유형 감염 기여율</b>	
기본분석	0.304
민감도	0.1, 0.7
<b>HPV 감염→ CIN 1의 전이 확률</b>	
기본분석	0.05
민감도	0.01, 0.15

## 8.2. 연구 결과

### 8.2.1. 총 효과

12세 여아 코호트에게 HPV 백신 예방접종 프로그램을 도입할 경우 생애주기 동안 자궁경부암 발생 건수를 시뮬레이션 한 결과는 다음과 같다. 이때 CIN의 경우 건강 상태(well) 혹은 이전 상태로 소멸되거나 지속적으로 머물 수 있기 때문에 발생건수를 산출하지 않았다. HPV 백신 예방접종 프로그램에서의 자궁경부암 발생환자 수는 2,042명, 현재 검진 프로그램에서는 3,709명으로 HPV 백신 예방접종 프로그램 도입 후 자궁경부암 발생환자가 1,667명으로 감소할 것으로 추정하였다. 이때 예방접종 프로그램이 적용되는 코호트가 추가로 얻게 되는 총 기대수명은 1,648LYG이고, 질보정생존연수는 1,849QALYs로 나타났다.

표 8-12. HPV 백신 예방접종 프로그램과 자궁경부암 검진프로그램의 효과

	자궁경부암 발생환자수(건)	연장수명(LYG)	효용(QALYs)
국가예방접종	2,042	5,920,325	5,689,390
검진프로그램	3,709	5,918,677	5,687,541
두 군의 차이	-1,667	1,648	1,849

### 8.2.2. 총 비용

국가예방접종 도입 후 백신비용 인하율을 70%로 하고 HPV 백신 접종률을 86%로 가정했을 때 백신 접종 비용으로 약 909억원이 소요되는 것으로 나타났다. 예방접종 프로그램 도입 이후 CIN 발생 감소로 절감되는 비용은 약 174억원, 자궁경부암 발생 감소로 절감되는 의료비용은 약 139억원인 것으로 나타났다. 암 발생 감소 및 생존율 증가에 따라 검진비용은 약 2억 5천만원이 더 소요되는 것으로 추정되었다. 이를 종합하면 HPV 예방접종 프로그램 도입시 소요되는 총 비용은 1,670억원(할인을 5%적용)으로 도입 전 비용인 1,072억원에 비해 약 598억원이 추가로 소요되는 것으로 나타났다.

표 8-13. HPV 백신 예방접종 프로그램과 자궁경부암 검진프로그램의 비용

(단위: 천원)

	CIN	자궁경부암	검진비용	백신비용	합계
국가예방접종	21,732,964	21,946,567	32,433,541	90,928,037	167,041,109
검진프로그램	39,160,117	35,888,972	32,181,075	0	107,230,164
두 군의 차이	-17,427,153	-13,942,406	252,466	90,928,037	59,810,944

### 8.2.3. 경제성 분석 결과

비용-효용 분석 결과 12세 코호트에 대하여 HPV 예방접종 프로그램 도입시 1,849QALYs를 추가로 얻는 것에 대해 비용은 598억원이 더 소요되는 것으로 나타나 점증적 비용-효용비는 3,200만원/QALY로 산출되었다. 연장수명을 기준으로 할 경우 3,600만원/LYG로 점증적 비용-효과비가 더 높아지는 것으로 확인되었다. 한국의 비용-효과성 기준을 QALY당 2,000-3,000만원으로 볼 때(안정훈 등, 2010) 이는 비용-효과적이지 않은 대안으로 판단된다.

표 8-14. 경제성 분석 결과

비용-효용 분석			
	비용	효용(QALYs)	점증적 비용-효용비 (ICUR)
국가예방접종	167,041,109,046	5,689,390	
검진프로그램	107,230,164,873	5,687,541	
두 군의 차이	59,810,944,173	1,849	<b>32,350,288원/QALY</b>
비용-효과 분석			
	비용	효과(LYG)	점증적 비용-효과비 (ICER)
국가예방접종	167,041,109,046	5,920,325	
검진프로그램	107,230,164,873	5,918,677	
두 군의 차이	59,810,944,173	1,648	<b>36,290,804원/LYG</b>

## 8.2.4. 민감도 분석

### 8.2.4.1. 일원 민감도 분석

본 연구는 12세 여아 코호트의 평생 동안을 기본으로 하여 백신비용 인하율, 접종률, 백신비용, 접종비용, 사망률, 백신의 효과, 할인율, 미치료군의 전이확률 등을 변화시켜 민감도 분석을 수행하였다. 민감도 분석 결과 접종률, 의료비용 자료원에 따른 의료비용 변화, 자궁경부암 재발환자에서의 사망률은 결과에 크게 영향을 주지 않았으나 백신 비용 및 백신효과 할인율 등은 비용-효과성 여부에 변화를 가져오는 것으로 확인되었다. HPV 국가예방접종 도입 후 현재의 백신비용 수준을 50%까지 낮추거나 코호트 모두 3회 접종하여 접종효과를 극대화할 경우 HPV 예방접종이 비용-효과적이 되는 것으로 나타났다. 특히 HPV 16, 18번 감염 기여율이나 HPV 감염 후 CIN I로 전이확률과 같은 CIN 및 자궁경부암 환자 수와 직접적으로 관련이 있는 요인들이 경제성 분석 결과에 민감하게 영향을 주었다. 또한 미래에 발생하는 비용과 편익에 대한 할인율도 분석 결과에 큰 영향을 주어서 심지어 할인율을 적용하지 않을 경우 예방접종 프로그램이 우월한 대안으로 산출되었으며 3%일 때는 ICUR이 1,100만원 수준으로 떨어지는 것으로 나타났다. 반면, 7.5%를 적용할 경우 ICUR이 8,400만원까지 높아지는 것으로 나타났다.

표 8-15. 민감도 분석 결과

분류	비용(단위: 백만)			효용(단위: QALY)			ICUR
	국가 예방접종	검진 프로그램	차이	국가 예방접종	검진 프로그램	차이	
기본분석	167,041	107,230	59,811	5,689,390	5,687,541	1,849	32,350,288
국가예방접종 도입 후 백신비용 인하율(기본분석 70%)							
50%	141,712	107,230	34,482	5,689,390	5,687,541	1,849	18,650,583
60%	154,377	107,230	47,147	5,689,390	5,687,541	1,849	25,500,436
80%	179,705	107,230	72,475	5,689,390	5,687,541	1,849	39,200,141
접종률기본분석(기본 분석 86%)							
90%	169,642	107,230	62,412	5,689,476	5,687,541	1,935	32,256,872
80%	163,139	107,230	55,909	5,689,261	5,687,541	1,720	32,507,903
70%	156,636	107,230	49,406	5,689,046	5,687,541	1,505	32,830,639
60%	150,133	107,230	42,903	5,688,831	5,687,541	1,290	33,260,899
가다실과 서바릭스 점유율(가다실비율 50%)							

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

분류	비용(단위: 백만)			효용(단위: QALY)			ICUR
	국가 예방접종	검진 프로그램	차이	국가 예방접종	검진 프로그램	차이	
0%	159,413	107,230	52,183	5,689,390	5,687,541	1,849	28,224,640
100%	174,669	107,230	67,439	5,689,390	5,687,541	1,849	36,475,936
<b>접종비율(1회 5.14%, 2회 8.53%, 3회 86.33%, RR=0.45)</b>							
3회 접종 (RR=0.09)	114,741	75,049	39,691	5,690,736	5,687,541	3,194	12,425,030
<b>의료비용 자료원(심평원청구자료기준)</b>							
의료기관 비급여비율	167,615	108,262	59,353	5,689,390	5,687,541	1,849	32,102,626
의료기관 자료	177,223	125,647	51,576	5,689,390	5,687,541	1,849	27,896,196
<b>자궁경부암 재발환자에서의 사망률(기본분석(26.7%))</b>							
35%	166,769	107,203	59,565	5,689,604	5,687,929	1,675	35,564,368
<b>백신효과(기본분석 RR=0.45)</b>							
95% 하한 CI RR=0.41	126,973	75,049	51,924	5,689,789	5,687,541	2,248	23,100,810
95% 상한 CI RR=0.50	143,366	75,049	68,317	5,688,932	5,687,541	1,391	49,127,286
<b>할인율(기본분석(5%))</b>							
0%	429,199	443,298	<b>-14,099</b>	19,756,683	19,742,783	13,901	<b>dominant</b>
3%	220,660	178,905	41,755	8,396,870	8,393,090	3,779	11,048,044
7.5%	133,527	61,073	72,455	3,980,989	3,980,122	867	83,591,793
<b>미치료관리군 비율(CIN1 : 13%, CIN2/3 : 13%)</b>							
CIN1 : 13%, CIN2/3 : 10%	164,073	102,513	61,560	5,689,993	5,688,634	1,359	48,014,807
CIN1 : 15%, CIN2/3 : 15%	172,017	115,370	56,646	5,689,659	5,687,413	2,246	28,389,204
<b>HPV 16, 18번 유형 감염 기여율 (기본분석 : 0.304)</b>							
감염 기여율 0.1	106,022	26,808	79,214	5,690,883	5,690,202	681	116,289,129
감염 기여율 0.7	183,109	150,441	32,668	5,686,841	5,683,352	3,489	9,363,195
<b>HPV 감염 → CIN 1 전이 확률 (기본분석 : 0.050)</b>							
CIN1 전이 확률 0.01	99,931	15,533	84,398	5,691,198	5,690,815	384	219,905,373
CIN1 전이 확률 0.15	212,968	208,478	4,491	5,685,327	5,680,245	5,082	883,609

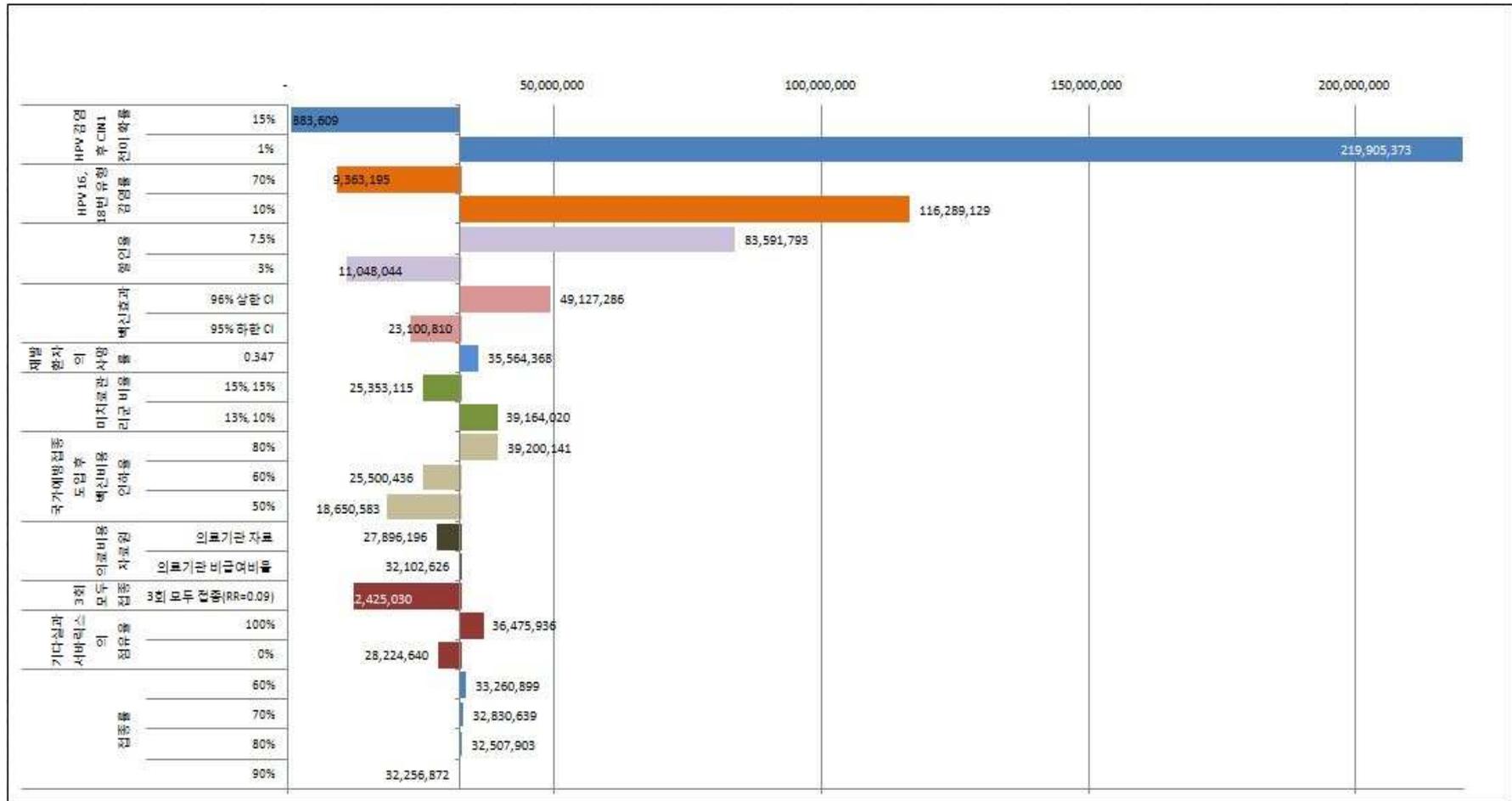


그림 8-3. Tornado diagram : 민감도 분석 결과

### 8.2.4.2. 임계점 분석

비용-효과성 평가 기준이 2,000만원일 때와 3,000만원일 때 비용-효과적이 되는 자궁경부암 환자수와 백신 비용을 분석하였다.

우리나라 자궁경부암 환자수의 경우 추후 감소 혹은 증가할 가능성을 모두 존재하고 있다. 최근 연도별 추이에 따라 자궁경부암 환자수가 감소할 경우 HPV 백신 프로그램의 비용-효과성이 떨어질 수 있는 반면 성 행동 변화 등에 따른 HPV 감염률이 증가할 경우 자궁경부암 환자수가 증가하면 백신의 효과가 커지게 된다. 임계값이 2,000만원일 때는 자궁경부암 발생 환자수가 5,200명 수준이 되어야 HPV 백신이 비용-효과적이 되며, 임계값이 3,000만원일 때 자궁경부암 신환자수가 4,000명 수준이 되면 비용-효과적이 되는 것으로 나타났다.

표 8-16. 비용-효과적이 되는 자궁경부암 환자수

임계값	자궁경부암 환자수	평생 감염률
2,000만원일 때	5,240 명	1.7%
3,000만원일 때	4,085 명	1.4%

또한 비용-효과적이 되는 백신 비용을 분석하였다. 접종 횟수의 비율 및 진료비는 그대로 두고 백신 비용만을 변화시켰을 때 결과를 확인하였다. 분석결과 임계값이 2,000만원일 때는 HPV 백신 1회 접종 비용이 90,881원, 3,000만원일 때 HPV 백신 1회 접종 비용이 116,332원일 때 비용-효과적이 되는 것으로 나타났다.

### 8.3. 소결

12세 여아 코호트에게 HPV 예방접종 프로그램 도입시 HPV 백신 접종 프로그램군의 자궁경부암 발생환자 수는 2,042명, 현재 검진 프로그램군은 3,709명으로 HPV 백신 접종으로 자궁경부암 발생 환자를 1,667명으로 줄일 수 있는 것으로 확인되었다. 이때 추가로 얻게 되는 전체 코호트의 기대수명은 1,648LYG, 질보정수명은 1,849QALYs로 산출되었다. 비용의 경우 국가예방접종 도입 후 백신비용 인하율을 70%로 하고 HPV 백신 접종률을 86%로 가정했을 때 백신 접종 비용으로 약 909억원이 소요되는 것으로 나타났다. 예방접종 프로그램 도입 이후 CIN 발생 감소로 절감되는 비용은 약 174억원, 자궁경부암 발생 감소로 절감되는 의료비용은 약 139억원인 것으로 나타났다. 암 발생 감소 및 생존률 증가에 따라 검진비용은 약 2억 5천만원이 더 소요되는 것으로 추정되었다. 이를 종합하면 HPV 예방접종 프로그램 도입시 소요되는 총 비용은 1,670억원(할인율 5%적용)으로 도입 전 비용인 1,072억원에 비해 약 598억원이 추가로 소요되는 것으로 나타났다. 즉, HPV 예방접종 프로그램 도입시 1,849QALYs를 추가로 얻는 것에 대해 비용은 598억원이 더 소요되어 점증적 비용-효용비는 3,200만원/QALY로 산출되었다. 한국의 비용-효과성 기준을 2,000-3,000만원으로 볼 때(안정훈 등, 2010) 이는 비용-효과적이지 않은 대안으로 판단된다.

민감도 분석 결과 접종률, 의료비용 자료원에 따른 의료비용 변화, 자궁경부암 재발환자에서의 사망률은 결과에 크게 영향을 주지 않았으나 백신 비용 및 백신효과 할인율 등은 비용-효과성 여부에 변화를 가져오는 것으로 확인되었다. HPV 국가예방접종 도입 후 현재의 백신비용 수준을 50%까지 낮추거나 코호트 모두 3회 접종하여 접종효과를 극대화할 경우 HPV 예방접종이 비용-효과적이 되는 것으로 나타났다. 특히 HPV 16, 18번 감염 기여율이나 HPV 감염 후 CIN 1로 전이확률과 같은 CIN 및 자궁경부암 환자 수와 직접적으로 관련이 있는 요인들이 경제성 분석 결과에 민감하게 영향을 주었다. 또한 미래에 발생하는 비용과 편익에 대한 할인율도 분석 결과에 큰 영향을 주는 것으로 분석되었다. 이와 같이 경제성 분석을 수행함에 있어 여러 불확실성이 존재하고 있어 연구 결과 해석에 주의가 필요할 것이다.

또한 자궁경부암 신환자수가 증가하여 4,000명(임계값이 3,000만원일 때)~5,200명(임계값이 2,000만원일 때) 이상이 되거나 백신 1회 접종 비용이 9-11만원 수준이 되면 HPV 백신 프로그램이 비용-효과적이 되는 것으로 나타났다.

## 9. 논의

---

## 9.1. 연구결과 요약 및 고찰

### 9.1.1. HPV 감염 관련 역학

한국인의 성행동 패턴에 대한 문헌들로 김찬주 등(2007), 신경림 등(2010), 제6차(2010년) 청소년건강행태온라인조사 통계 자료가 있다. 검토 결과 지표 정의가 달라 직접적인 비교는 어렵지만 한국 젊은 여성들이 미국, 유럽, 호주 등에 비해 첫 성관계가 이루어지는 평균연령은 높으면서 성관계 경험률은 낮은 것으로 나타났다. 첫 성관계 평균연령은 19.2세로 보고되었다. 6대 대도시(서울, 부산, 대구, 인천, 광주, 대전)에 거주하고 있는 12-29세 여성을 대상으로 한 조사에서는 만 16세 이하에 첫 성관계를 경험한 비율은 5%인 것으로 보고되었다.

한국의 HPV 백신 접종률에 대한 공식 통계는 없다. 단, 서울소재 5개 대학의 여학생 200명을 대상으로 조사한 결과 12%가 접종한 것으로 보고한 문헌이 있다(방경숙 등, 2011).

한국의 HPV 감염 유병률은 약 10-15%로 추정되며 특히 젊은 연령에서 높게 나타났다(신해림 등, 2007). 특히, 젊은 여성 중 성경험이 있는 여성에서 HPV감염률이 38.8%로 일반여성 15.2%에 비해 높았다(신해림 등, 2007). 15개국 성경험이 있는 일반 여성을 대상으로 연령별 HPV 감염률을 보고한 Franceschi 등(2006)에서 아프리카가 27%로 가장 높고, 유럽이 2.7%-9.4%로 낮으며, 한국은 14.8%로 중간 정도에 해당한다. 한국 여성을 대상으로 연구 SR결과 HPV 유형 중 가장 높은 유형은 HPV 16번 유형으로 6%의 감염률을 보였으며 그 다음이 HPV 58번, HPV 18번 유형 순이었다(Bae 등, 2008).

자궁경부암 전암 상태(ASCUS, CIN I) 환자에서의 HPV 감염률은 63.2%이었으며, 고위험 HPV 감염 비율은 56.3%였으며 CIN 2, 3 또는 CIS 환자에서의 HPV 감염률은 85.6%로 고위험군 HPV 감염비율은 83.7%였다. 침윤성 자궁경부암 환자에서의 HPV 감염률은 88.3%였으며, 고위험군 HPV 감염비율은 84.6%인 것으로 확인되었다. 우리나라가 속한 동아시아 연구결과를 비교했을 때 아시아 전체의 결과와 호발 유형 5위까지는 비슷한 경향을 보였다(Bae 등, 2008).

중앙암등록자료(2009)에서 한국의 자궁경부암 신환자는 1999년에는 4,443명, 2009년에는 3,733명이었으며 연도별 연령표준화 발생률 또한 1999년 18.6명에서 2009년 12.0명으로 감소하였다. 한국 여성이 평균 수명 84세까지 생존한다고 가정했을 때 자궁경

부암에 평생에 한 번 이상 걸릴 확률은 1.4%였다.

자궁경부암 생존율은 국내 자료가 제한적이어서 한국 자료도 포함되어 있는 FIGO Annual Report가 주로 활용된다. 전체 자궁경부암 11,775명을 대상으로 한 전체 생존율 분석에서 자궁경부암 환자의 평균 연령은 51.7세였으며 1년 생존율은 89.8%, 2년 80.7%, 3년 75.5%, 4년 72.3%, 5년 69.3%로 보고하고 있다. 한편 무진행 생존율은 1년 92.9%, 2년 85.4%, 3년 81.4%, 4년 79.3%, 5년 77.7%로 나타났다(Quinn 등, 2006).

### 9.1.2. HPV 백신의 임상적 효과

체계적 문헌고찰을 통해 HPV 백신의 임상적 효능 및 안전성을 평가하였다. 검색결과 문헌 5,661건 중 총 9개의 임상연구를 선정하였다. 각 연구의 비뚤림 위험은 전체적으로 낮은 경향을 보여 결과에 영향을 주지 않을 것으로 판단되었으며, 각 임상연구의 결과 제시 방법에 따라 ITT, mITT, PP분석으로 나누어 분석하였다.

HPV 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+ 결과를 메타분석 결과 ITT분석에서는 RR이 0.52[95% CI 0.37-0.7]로 분석되었다. mITT분석에서는 RR이 0.09[95% CI 0.04-0.22], PP분석에서는 RR이 0.06[95% CI 0.03-0.12]으로 모든 분석에서 백신 군에서 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+를 유의하게 감소시키는 것으로 분석되었다(그림 1).

즉, 감염여부와 관계없이 한 번 이상 예방접종을 받은 모든 사람을 대상으로 본 효과라고 할 수 있는 ITT분석의 RR값은 0.52로 백신의 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2+에 관련한 임상적 효과는 48%로 추정할 수 있다. 기존 감염자를 배제하고 한번 이상 예방접종을 받은 사람을 대상으로 분석하는 mITT 분석에서 CIN 2+관련 임상적 효과는 91%이었으며, 감염이 되지 않은 사람들을 대상으로 3회 모두 접종한 사람들을 대상으로 한 PP분석에서는 16, 18번 유형 관련 CIN 2+ 관련 임상적 효과는 94%로 볼 수 있다.

HPV 16, 18번의 6개월 지속 감염률은 ITT와 mITT를 통합 분석한 결과 HPV 백신은 6개월 지속감염률을 56%(RR=0.44[95%CI 0.34-0.57]) 낮추는 것으로 나타났고, PP 분석에서는 92%(RR=0.08[CI 0.04-0.15]) 감소시키는 것으로 확인되었다. 12개월 지속 감염률의 경우 ITT와 mITT를 통합 분석한 결과에서는 RR 0.45[CI 0.34-0.58]이었으며, PP분석에서는 0.09[CI 0.06-0.13]로 분석되었다(그림 2).

교차 보호 효과(cross protection effect)에 대해서는 포함된 연구수가 적고 4가 백신만 포함되어 결론을 위해서는 좀 더 많은 연구를 검토할 필요가 있을 것으로 생각된다.

현재까지의 백신 관련 임상시험에서의 안전성 결과나 시판 후 분석 등의 결과를 살펴보

있을 때, HPV 백신이 안전하지 않다고 볼 근거는 없었다. 따라서 현재까지의 자료로는 안전하다고 판단할 수 있으나, 장기간의 안전성, 시판 후 분석 결과를 관찰할 필요가 있다.

### 9.1.3. HPV 감염 관련 질환의 환자수 및 의료비용

#### 9.1.3.1. 자궁경부암(C53)의 유병률과 요양급여비

2011년 인구 10만명당 자궁경부암 유병률은 90.8명으로 최근 들어 감소추세를 보이고 있다. 연령별로는 40-60대 여성에서 주로 발생하는 것으로 나타났으며, 60대 여성 10만명당 자궁경부암 유병률은 194.9명이었다. 자궁경부암(C53) 환자의 1인당 평균 요양급여비는 3,482,030원으로 연도별로 유병 환자수는 감소하는데 비해 1인당 요양급여비는 꾸준히 증가하는 것으로 나타났다.

#### 9.1.3.2. 자궁경부암(C53) 신환자의 발생률, 재발비율, 의료비용

CIN I 발생 환자수는 미분류 CIN 환자 고려 여부에 따라 2009년 25,946명(10만명당 발생률 104.4명)에서 46,463명(10만명당 발생률 187.0명) 수준이었으며 2011년 35,018명(10만명당 발생률 139.9명)에서 69,431명(10만명당 발생률 277.4명)으로 계속 증가하는 경향을 보이고 있었다.

CIN 2/3 환자의 경우 10만명당 발생률이 추정방법에 따라 2009년 97.8명-175.1명 수준이었으며 2011년은 88.1명-174.8명으로 감소하였다.

자궁경부암의 신환자수는 2009년 5,593명(10만명당 발생률은 22.5명)에서 2011년 4,958명(10만명당 발생률 19.8)로 감소하는 경향을 보였다. 연령별로 증가하다 70세에서 정점을 이루는 것으로 확인되었다. 자궁경부암 신환자의 재발비율을 분석한 결과 2008년 하반기 신환자 중 2년째에 재발/지속 환자는 5.44%로 나타났다. 발병 3년차에 추적관리를 하다 재발한 사람은 1.8%, 재발 후 다시 재발/지속상태인 환자는 25.8%였다. 2009년 기준으로 했을 때 2년차 재발/지속환자 비중은 6.42%였다.

1인당 평균 의료비용을 추정하기 위해 이상치  $\pm 3\%$ 를 제외하고 1인당 평균 요양급여비를 분석한 결과 2009년도 CIN I 신환자의 1인당 평균 요양급여비는 209,979원으로 CIN 2/3 환자의 1인당 평균 요양급여비는 679,291원으로 CIN I 환자에 비해 3배 이상이었다. 2009년 자궁경부암 신환자의 1년차 1인당 평균 요양급여비는 657만원이었고 재발이 없이 추적관리 환자의 1인당 평균 요양급여비는 100만원, 재발한 환자는 1,622만원으로 재발 환자에서 비용이 16배 더 높았다.

#### 9.1.4. 자궁경부암 관련 질환 비용조사

서울 및 경기지역에 소재한 6개 의료기관에서 2009년 발생한 자궁경부암 관련 비용자료를 수집한 대상자는 총 1,705명이었다. 이 중 질병이 발생한 첫 해 의료이용이 없었던 환자 17명을 제외하고 1,692명을 최종 분석하였다. CIN I 환자는 288명이었고, CIN 2/3 환자는 675명이었다. 자궁경부암 환자는 729명이었고 이중 자궁경부암이 재발하지 않은 환자는 655명(89.8%)이었다.

CIN I 환자의 진단 1년차 1인당 평균 요양급여비는 약 56만원이었고 총 의료비는 약 85만원이었다. 비급여 본인부담금은 약 29만원이었으며 법정 본인부담금을 합한 본인부담금 총액은 약 51만원이었다. 총 의료비 중 본인부담금의 비중은 1인당 평균 72.5%였고, 비급여 비중은 1인당 평균 37.5%였다. CIN 2/3 환자의 진단 1년차 1인당 평균 요양급여비는 약 82만원이었고 총 의료비는 약 120만원이었다. 비급여 본인부담금은 약 37만원으로 본인부담금 총액은 약 63만원이었다. 총 의료비 중 본인부담금의 비중은 1인당 평균 58.5%였고, 비급여 비중은 1인당 평균 35%였다.

자궁경부암 환자 중 재발하지 않은 환자의 1년차 1인당 평균 총 의료비는 1,840만원, 2년차 총 의료비는 170만원, 3년차 총 의료비는 120만원이었다. 재발하지 않은 환자에서는 연도별로 의료비용이 점차 감소하였으며 총 의료비 중 본인부담금 비중과 비급여 비중은 연도별로 큰 차이가 없었다. 자궁경부암이 재발안한 환자의 입원횟수와 입원일수, 외래횟수는 연도별로 감소하였다.

재발한 환자의 재발 1년차 1인당 평균 총 의료비는 3,000만원, 재발 2년차 총 의료비는 656만원, 재발 3년차 총 의료비는 165만원이었다. 재발한 환자의 연도별 의료비용은 재발 1년차가 가장 높았으며 총 의료비 기준으로 1년차 대비 2년차 비용은 78.6% 감소하였고, 2년차 대비 3년차 비용은 74.8% 감소하였다.

김소영 등(2009)은 2001년 12월-2005년 5월까지 국립암센터 내원한 암 신환자를 대상으로 암환자의 의료비용을 조사하였다. 암 발생 초기(암진단 후 1년까지)와 암 발생 지속기(이후 2년차)로 구분하였고, 2006년도를 기준으로 보정하여 환자 1인당 의료비를 분석하였다. 의료비는 입원, 외래진료 및 원외 처방약제비용을 포함하였다. 암으로 진단 받은 후 첫 1년간 환자 1인당 지출한 의료비용은 폐암이 1,955만원으로 가장 높았으며, 그 다음으로 유방암이 1,258만원, 간암 1,112만원, 위암 883만원의 순이었다. 암이 지속기에 들어서면, 간암이 772만원으로 가장 높은 비용을 지출하며, 그 다음으로 폐암 619만원, 위암 227만원, 유방암 1,32만원의 순인 것으로 나타났다. 본 연구결과에서는 자궁경부암 첫 1년 비용이 재발이 없는 환자는 1,840만원으로 김소영 연구결과의 폐암 다음으로 높지만 환자

상태 등을 알 수 없어 직접적으로 김소연 등(2009) 연구결과와 비교할 수는 없다. 그리고 2년차, 3년차 의료비용은 각각 170만원, 120만원으로 1년차에 비해 크게 감소하는 것은 김소영 문헌과 같은 경향을 보였다.

또한 의료기관 비용 분석 결과와 건강보험청구자료를 비교했을 때 재발하지 않은 자궁경부암 환자의 건강보험청구자료로는 첫 1년 요양급여비가 658만원인데 반해 의료기관의 첫 1년 요양급여비는 1,299만원으로 2배 가까이 높았다. 하지만, 2년차 평균 요양급여비는 건강보험청구자료 101만원, 의료기관 141만원으로 그 격차가 감소하였다.

### 9.1.5. 자궁경부암 관련 질환 환자 설문조사

의료기관 환자 설문조사 결과 자궁경부암 관련 질환 환자(452명)의 평균 삶의 질 지수는 CIN 1 0.937(SD: 0.07), CIN 2/3 0.933(SD: 0.08), 자궁경부암 환자 0.874(SD: 0.13), 자궁경부암 재발환자 0.784(SD: 0.20)로 중증질환일수록 삶의 질이 낮았다. 국민건강영양조사 제4기(2007-2009년) 자료에 따르면 만 19세 이상 일반인의 삶의 질은 0.923(SD: 0.14), 자궁경부암 환자(의사진단 기준)의 삶의 질은 0.883(SD: 0.146)으로 나타났다. 본 연구결과와 비교해 볼 때, CIN 환자의 삶의 질은 일반인과 큰 차이를 보이지 않았으며 자궁경부암 환자(재발 포함)의 경우 일반인에 비해 삶의 질이 낮은 것으로 나타났다. 네덜란드 자궁경부암 환자 349명을 대상으로 건강관련 삶의 질을 측정 한 연구에서도 일반특성을 보정한 삶의 질 점수는 정신건강을 제외하고는 일반인구와 크게 차이를 보이지 않은 것으로 나타났다(Korfage 등, 2009). Lang 등(2010)에 따르면 대만의 세 군데 메디컬 센터를 외래 방문한 자궁경부암 환자 530명을 대상으로 삶의 질을 조사한 연구에서 환자들의 평균 삶의 질 지수는 0.83(Cohen's kappa values: 0.54-0.73)으로 나타나 우리나라의 자궁경부암 환자와는 다소 차이를 보였다.

치료기간이나 질병상태에 따라 삶의 질이 달라지는 지에 대한 결과는 연구마다 상이하였다. Mantegna 등(2013)은 치료기간이 지남에 따라 삶의 질은 상당한 개선을 보였지만 자궁경부암 환자의 약 10%에서는 수술 후 2년이 경과한 뒤에도 여전히 높은 수준의 심리적 불안상태를 보였다고 보고하였으나 Einstein 등(2012)의 연구에서는 합병증이나 질병의 단계가 삶의 질에 일관된 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 본 연구결과에서도 진료초기(1년 미만)의 환자에서 삶의 질이 가장 낮았고, 치료기간이 경과하면서 삶의 질이 증가하였다가 2년 이상 장기화 되면서 다시 감소하는 것으로 나타나기는 하였으나 질환별로 일관된 경향은 보이지 않았다. 그러나 Kobayashi 등(2009)이 자궁경부암 환자의 삶의 질은 치료양상과 질병단계에 따라 크게 차이를 보일뿐 아니라 심리적 스트레스와 환자

의 자존감에 따라서도 달라진다고 언급하였듯이 삶의 질은 비단 환자의 치료패턴이나 질병 단계 이외에 많은 교란요인이 존재하므로 결과해석에 유의하여야 할 것이다.

비공식적 의료이용에 대해서는 조사에 참여한 자궁경부암 환자 중 35.3%가 비공식적 의료이용 경험이 있는 것으로 나타났으며, 자궁경부암 환자(자궁경부암 재발환자 포함)의 경우에는 초기 1년 동안의 비공식적 의료비용이 가장 높았고, 치료기간이 길어질수록 비공식적 의료비용은 감소하는 것으로 나타났다. 자궁경부암 환자의 질병상태가 중할수록 치료기간이 짧을수록(진단일로부터 1년 이내) 입내원일수, 간병일수, 간병시간이 길었다. 의료기관 방문시 보호자 및 유급 간병인 동행여부를 통해 간병률을 추정한 결과 입원/외래 모두 CIN 환자에 비해 자궁경부암 환자(재발포함)의 간병률이 월등히 높았으며, 발병 후 1년 미만 환자의 간병률이 가장 높았다.

자궁경부암 환자가 진료를 위해 외래 방문시 소요되는 평균시간은 CIN 1 환자 1.7시간, CIN 2/3 환자 4.2시간, 자궁경부암 환자 4.7시간, 자궁경부암 재발환자 5.6시간으로 확인되었다.

### 9.1.6. 경제성 분석

국가 예방접종프로그램으로 12세 여아에게 HPV 백신 접종을 하는 대안과 현재의 자궁경부암 검진만 하는 대안에 대한 경제성 분석을 수행하였다. HPV 백신 접종으로 HPV 감염 감소가 CIN과 자궁경부암 발생 감소에 미치는 영향을 확인하였으며 최종적으로 수명연장과 삶의 질을 고려한 질보정수명연수(QALYs)를 적용하여 비용-효용 분석을 수행하였다. 사회적 관점에서 의료비용 뿐 아니라 시간비용, 간병비용, 교통비용 등을 모두 포함하였다. 분석주기를 1년으로 하고 분석기간을 평생으로 한 마콕 모형을 적용하였다.

HPV 백신의 효과는 체계적 문헌고찰을 통해 메타분석한 HPV 16, 18번 유형의 12개월 지속감염률을 활용하였다. 본 연구에서는 1회 이상 접종한 사람의 비율을 이용하여 효과를 적용하기 위하여 mITT 분석 결과인 RR 0.45(CI 0.34-0.58)를 적용하였다.

분석결과 12세 여아 코호트에게 HPV 예방접종 프로그램 도입시 HPV 백신 접종 프로그램군의 자궁경부암 발생환자 수는 2,042명, 현재 검진 프로그램군은 3,709명으로 HPV 백신 접종으로 자궁경부암 발생 환자를 1,667명으로 줄일 수 있는 것으로 확인되었다. 이때 추가로 얻게 되는 전체 코호트의 기대수명은 1,648LYG, 질보정수명은 1,849QALYs로 산출되었다. 비용의 경우 국가예방접종 도입 후 백신비용 인하율을 70%로 하고 HPV 백신 접종률을 86%로 가정했을 때 백신 접종 비용으로 약 909억원이 소요되는 것으로 나타났다. 예방접종 프로그램 도입 이후 CIN 발생 감소로 절감되는 비용은

약 174억원, 자궁경부암 발생 감소로 절감되는 의료비용은 약 139억원인 것으로 나타났다. 암 발생 감소 및 생존률 증가에 따라 검진비용은 약 2억 5천만원이 더 소요되는 것으로 추정되었다. 이를 종합하면 HPV 예방접종 프로그램 도입시 소요되는 총 비용은 1,670억원(할인율 5%적용)으로 도입 전 비용인 1,072억원에 비해 약 598억원이 추가로 소요되는 것으로 나타났다. 즉, HPV 예방접종 프로그램 도입시 1,849QALYs를 추가로 얻는 것에 대해 비용은 598억원이 더 소요되어 점증적 비용-효용비는 3,200만원/QALY로 산출되었다. 한국의 비용-효과성 기준을 2,000-3,000만원으로 볼 때(안정훈 등, 2010) 이는 비용-효과적이지 않은 대안으로 판단된다.

민감도 분석 결과 접종률, 의료비용 자료원에 따른 의료비용 변화, 자궁경부암 재발환자에서의 사망률은 결과에 크게 영향을 주지 않았으나 백신 비용, 할인율 등은 비용-효과성 여부에 변화를 가져오는 것으로 확인되었다. HPV 국가예방접종 도입 후 현재의 백신비용 수준을 50%까지 낮추거나 코호트 모두 3회 접종하여 접종효과를 극대화할 경우 HPV 예방접종이 비용-효과적이 되는 것으로 나타났다. 특히 HPV 16, 18번 감염 기여율이나 HPV 감염 후 CIN I로 전이확률과 같은 CIN 및 자궁경부암 환자 수와 직접적으로 관련이 있는 요인들이 경제성 분석 결과에 민감하게 영향을 주었다. 또한 미래에 발생하는 비용과 편익에 대한 할인율도 분석 결과에 큰 영향을 주어서 심지어 할인율을 적용하지 않을 경우 예방접종 프로그램이 우월한 대안으로 산출되었으며 3%일 때는 ICUR이 1,100만원 수준으로 떨어지는 것으로 나타났다. 반면, 7.5%를 적용할 경우 ICUR이 8,400만원까지 높아지는 것으로 나타났다.

우리나라 자궁경부암 환자수의 경우 추후 감소 혹은 증가할 가능성을 모두 존재하고 있는데 자궁경부암 신환자수가 증가하여 4,000명(임계값이 3,000만원일 때)~5,200명(임계값이 2,000만원일 때) 이상이 되면 HPV 백신 프로그램이 비용-효과적이 되는 것으로 나타났다. 또한 프로그램 도입 후 백신 1회 접종 비용이 현재의 평균 비용 9-11만원 수준이 되면 HPV 백신 프로그램이 비용-효과적이 되는 것으로 나타났다.

이와 같이 경제성 분석을 수행함에 있어 여러 불확실성이 존재하고 있어 연구 결과 해석에 주의가 필요할 것이다.

본 연구에서는 가능한 보수적으로 추정하고자 하였는데 먼저 효과 적용에 있어 12개월 지속 감염률에 대한 mITT 분석 결과인 55%를 적용하였다. 이는 선행연구에서 적용한 수치보다 보수적인 효과 추정치이다. 또한 본 연구에서는 집단감염에 대한 효과를 확인하지 못해 효과를 과소 추계할 가능성이 있는 정적 모형을 적용하였다. 이에 대한 대안으로 백신 효과에 대한 민감도 분석을 통해 효과 증가에 따른 비용-효과성을 확인하였다.

자궁경부암 신환자에 있어서도 심평원 청구자료 분석 결과에서는 5,000명 수준으로 추

정되었으나 보수적으로 암등록 자료 값인 3,700명을 기준으로 분석을 수행하였다. 자궁경부암 발생률이 높을수록 HPV 예방접종으로 인한 환자수 감소 및 관련 비용 절감이 더 크게 나타나 추후 한국의 역학적 상황에 따라 HPV 백신의 비용-효과성이 달라질 것으로 판단된다. 이는 민감도 분석 결과에서도 확인되었다.

본 경제성 분석 연구에서 적용한 자궁경부암 치료비용은 외국과 직접 비교는 어려우나 환율로 환산한 결과 대체로 미국(Kim 등, 2008)과 유럽에서 적용한 치료비용보다는 낮고 태국(Praditsitthikorn 등, 2011), 대만(Debicki 등, 2008) 등에서 적용한 치료비용보다는 높은 것으로 나타났다. 관련 치료비용이 높을수록 HPV 백신으로 인한 절감 효과가 더 크나 민감도 분석 결과 비용-효과성 여부에는 큰 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

본 연구와 같이 비용과 효과가 먼 미래에 발생하는 백신의 경제성 분석에서 할인율이 미치는 영향에 대해서는 선행연구(아일랜드, 2008)에서도 그 중요성을 언급하고 있으며 국내 선행연구(신해림 등, 2007; 최은화, 2009)에서도 할인율, 백신 비용과 접종률이 비용-편익 분석 결과에 영향을 미치는 주요 요인으로 보았다. 본 연구에서도 이들 변수들이 경제성 분석 결과에 큰 영향을 미치는 것으로 나타나 관련 의사 결정시 이를 고려해야 할 것으로 판단된다.

## 9.2. 연구의 의의

기존의 국내 HPV 백신의 경제성 분석 관련 연구들은 비용-편익분석을 수행하였거나 분석단계에서 여러 가정을 사용하는 등의 제한점이 있다. 하지만 본 연구에서는 이러한 제한점을 해결하기 위해 체계적 문헌고찰을 통해 HPV 백신의 임상적 효과를 확인하고, 건강보험의 청구자료를 활용해 HPV 관련 질환의 의료비용과 의료이용 수준, 전이확률 등을 파악하였다. 또한 비급여비용 등 청구자료로 파악하기 힘든 부분은 실제 의료기관 조사를 통해 산출하였다. 여기에 한국적 상황에 적용할 수 있도록 환자 설문조사를 통해 자궁경부암 관련 질환자의 삶의 질을 파악했다.

본 연구에서는 이와 같이 다양한 국내 자료원에서 산출된 값을 적용해 비용-효용분석을 수행하였다. 즉, 국내에서 가용 가능한 자료를 경제성 분석에 최대한 반영한 것이 본 연구의 장점이라 할 수 있다. 또한 모형 구축 단계부터 전이확률 결정 및 자료 분석 과정에서 임상적 의의 의견을 반영하였으며 관련 방법론 전문가의 의견을 수렴하였다. 이러한 과정들을 통해 국가예방접종 관련 정책 결정 및 의사 결정에 활용될 수 있는 질 높은 연구 결과를 도출하고자 하였다.

### 9.3. 연구의 한계

본 경제성 분석 연구는 다음의 같은 한계를 갖고 있다.

첫째, 자궁경부암 관련 삶의 질을 추정하는데 있어 EQ-5D 도구를 적용하였으나 활용시 주의가 필요하다. EQ-5D 도구는 일반적인 건강결과에 대한 측정도구로서 환자의 삶의 질을 기술할 뿐 아니라 각 영역의 수준별 질 가중치를 적용하여 하나의 요약지표로 제시할 수 있으며, 문항이 단순하고 시간소요가 적어 여러 연구자들이 일반인구 뿐 아니라 다양한 질환을 가진 환자를 대상으로 도구의 신뢰도와 타당도를 검증한 바 있다. 그러나 높은 천장효과(ceiling effect)로 인해 건강의 차이나 시간에 따른 작은 변화를 구분하는 능력이 제한되는 한계가 있어 신뢰도와 타당도가 검증되지 않은 특정 질환군을 대상으로 할 때에는 유의하여 사용해야 한다. 본 연구에서는 국내의 자궁경부암 환자를 대상으로 EQ-5D 도구를 이용하여 삶의 질을 측정하고, 질병관리본부(Lee 등, 2009)의 환산수식을 사용하여 삶의 질 가중치를 도출하였으나 국내 자궁경부암 환자에 적용 가능한지에 대한 도구의 신뢰도와 타당도에 대한 평가 없이 분석결과를 경제성 분석 모형에 반영한 한계를 가진다. 그러나 설문조사 결과 삶의 질 가중치는 CIN 1 환자 0.937, CIN 2/3 환자 0.933, 자궁경부암 환자 0.874, 자궁경부암 재발환자 0.784로 중증일수록 삶의 질이 낮아 EQ-5D가 자궁경부암 환자의 삶의 질을 설명하는데 적절할 수 있음을 간접적으로 확인하였다.

둘째, HPV 백신의 임상적 효과를 파악하는데 있어 동적 모형 활용이 더 이상적이나 본 연구에서는 이를 적용하지 않았다. WHO guideline에서는, 정적모형을 이용할 경우 HPV 백신의 효과가 과소 추계될 수 있으므로 동적 모형을 적용할 것을 권고하고 있다. 한 인구 집단내의 집단면역 효과는 접촉률 및 여러 역학적, 사회문화적, 경제학적 요인에 따라 달라진다. 동적모형 내에서도 세부적인 모형의 형태와 질에 따라 집단면역 효과를 반영해내는 정도가 크게 달라질 수 있다. HPV와 같은 성전파질환의 경우, force of infection (the rate at which susceptible individuals get infected)을 제대로 추정하려면 성전파기전을 제대로 시뮬레이션 할 수 있어야 한다. 이를 위해서는 age- & sex-structured model을 기본으로 하여 homogenous mixing이 아닌 heterogeneous mixing을 가정해야 하는데, 이를 위해서는 성인인구의 성별, 연령별 성 행동 패턴에 관한 광범위한 자료가 필요하다. 검토결과 현재 국내에 이를 고려할 만한 역학 자료가 부족하였다. 또한 연구기간 내에 모형 개발 및 모형을 사용한 분석을 모두 진행하는 것이 현실적으로 어려웠다.

따라서 본 연구에서는 마콕모형을 기본모형으로 하여 임상적 효과에 대한 민감도 분석을

수행함으로써 이를 보완하고자 하였다.

셋째, 본 연구에서는 HPV 백신이 국가예방접종으로 도입됨에 따라 자궁경부암 검진 전략이 바뀌는 것을 고려하지 않았다. 즉, 본 연구에서는 현재 관찰되는 CIN 및 자궁경부암 발생률은 현재의 검진율이 반영될 것으로 보고 비교대안으로 현재의 검진율이 그대로 유지된다고 가정하였다. 여러 선행연구에서 HPV 백신이 국가예방접종으로 도입될 경우 검진율이 저하될 수 있음을 지적한 바 있다. 그러나 검진율이 어느 정도 저하되는지 예측하는 것이 쉽지 않을 뿐 더러 검진율에 미치는 영향을 고려할 경우 분석 모형에서 검진에 따른 임상적 효과를 모형에서 함께 다루어야 한다. 따라서 후속 연구를 통하여 이를 보완할 필요가 있을 것으로 판단된다.

한편 검진율 변화를 고려한 선행연구(덴마크, 2007)의 경우 예방접종을 받은 여성의 검진 감소가 경제성 분석 결과에 큰 영향을 주지 않는 것으로 보고하고 있다.

넷째, 본 연구는 HPV 감염확률, CIN I 또는 CIN 2/3를 발견하지 못해 관리 또는 치료 받지 않은 군에서의 전이확률 등에 대한 국내 자료가 없어 calibration을 통해 추정하였다. HPV 감염확률의 경우 국내 HPV 유병률 자료와 성 경험률, 성 경험에 따른 HPV 감염 위험률 등을 고려하여 산출하였으며 CIN I 또는 CIN 2/3 미치료군에서의 전이확률은 보고된 자궁경부암 신환자수 및 평생 자궁경부암에 한 번이라도 걸릴 확률 등을 고려하여 추정하였다. 그러나 HPV 유병률과 자궁경부암 발생에 영향을 미치는 요인들이 많은 만큼 이를 근거로 해당 값들을 추정하는데 한계가 있을 것으로 판단된다. 한편 민감도 분석 결과 CIN 및 자궁 경부암 환자수와 직접적으로 관련 있는 이들 변수들의 영향이 크게 나타나 연구 결과 해석에 주의가 필요할 것으로 판단된다.

## 10. 결론 및 정책제언

---

경제성 분석 결과 HPV 예방접종 프로그램 도입시 1,849QALYs를 추가로 얻는 것에 대해 비용은 598억원이 더 소요되어 점증적 비용-효용비는 3,200만원/QALY로 산출되었다. 한국의 비용-효과성 판단 기준을 2,000-3,000만원으로 볼 때(안정훈 등, 2010) 이는 비용-효과적이지 않다고 볼 수 있다. 즉, 현재 한국의 상황에서 만 12세 여아에게 HPV 백신 예방접종 프로그램을 도입하는 것이 비용-효과적이지 않았다. 그러나 변수들의 변화에 따라 비용-효과성 여부가 민감하게 바뀌고 있으며 특히 자궁경부암 관련 역학적 상황이 달라지거나 백신비용이 더 인하될 경우 HPV 예방접종 프로그램이 비용-효과적으로 전환될 가능성이 있어 이에 대한 고려가 필요할 것으로 판단된다. 아울러 불확실성을 줄이기 위한 관련 역학 연구가 병행되어야 할 것이다.

WHO에서는 1) 자궁경부암 예방이 공공 보건 정책의 우선순위일 때, 2) 제도적으로 가능하고, 재원의 안정적 확보가 가능할 때, 3) 국가필수예방접종 도입이 비용-효과적일 때 HPV 예방접종 프로그램을 국가필수예방접종으로 도입하는 것을 고려할 수 있다고 밝히고 있다. 본 연구 결과를 바탕으로 제도 도입에 대한 우선순위 및 타당성을 검토하는 장이 마련되기를 기대한다.

## II. 참고문헌

---

- 국립암센터. 암검진의 효과 평가 및 암 비용 연구 보고서. 2006년.
- 교육과학기술부, 보건복지부, 질병관리본부. 제6차(2010년) 청소년건강행태온라인조사 통계. 2011.
- 김소영, 김성경, 박종혁 등. 암환자의 발생 초기 의료비와 이에 영향을 미치는 요인, 예방의학 회지. 2009;42(4):243-250.
- 김지현. 치아상실 치료방법에 따른 치료 전과 후의 구강건강관련 삶의 질. 고려대학교 보건대학원 석사학위논문. 2008.
- 김찬주. 김병기, 김승철, 김영태, 김용만, 박상운, 송용상, 이낙우, 이원철, 이재관, 조치흠, 허수영, 박종섭, 이규완. 한국 젊은 여성의 성생활 양상; HPV 예방 백신 도입을 위한 예비 연구. 부인종양 2007;18(3):209-218.
- 메디컬헤럴드신문, 2010.7.28. <http://www.mediherald.com/news/articleView.html?idxno=10815>
- 방경숙, 성수미, 구보연, 김민지, 김유나, 김진숙, 류수미. 여대생의 인유두종 바이러스 예방접종 여부에 영향을 미치는 요인. 종양간호학회지. 2011;11(3):186-192.
- 보건복지부, 질병관리본부. 2009 국민건강통계-국민건강영양조사 제4기 3차년도(2009) 결과보고서. 2009.
- 신경림, 박효정, 배경의, 차지영. 한국 대학생의 성행동, 생식건강 관련 건강행위, 성경험 특성 실태. 성인간호학회지. 2010;22(6):624-633.
- 신해림, 서경, 박은철, 오진경, 송기준, 한무영, 최귀선, 이후연, 정연경, 김부경, 김지영. 인유두종바이러스(HPV) 감염과 관련된 질병부담 조사. 질병관리본부. 2007.
- 유선미. 성인예방접종의 최신 권고안. Korean J Fam Med. 2010;31(5):345-54.
- 최은화, 이환중, 천병철, 김경호, 김종현. 국가필수예방접종 도입의 우선순위 설정. 질병관리본부. 2010.
- Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM, Garland SM. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. Vaccine. 2009;27(52):7270-81. Epub 2009/10/06.
- Allen PF, McMollan AS, Locker D. An assessment of sensitivity to change of the health Impact Profile in an clinical trial. Community Dent Oral Epidemiol. 2001;29(3):175-182.
- Annemans L, Remy V, Oyee J, LARGERON N. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. Pharmacoeconomics. 2009;27(3):231-45.

- Armstrong E. Prophylaxis of Cervical Cancer and Related Cervical Disease. *J Manag Care Pharm.* 2010;16(3):217-30.
- Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *Journal of managed care pharmacy: JMCP.* 2010 Apr;16(3):217-30.
- Bae JH, Lee SJ, Kim CJ, Hur SY, Park YG, Lee WC, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution in Korean women: a meta-analysis. *Journal of microbiology and biotechnology.* 2008;18(4):788.
- Bardin A, Vaccarella S, Clifford GM, Lissowska J, Rekosz M, Bobkiewicz P, et al. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Warsaw, Poland. *Eur J Cancer.* 2008;44(4):557-64.
- Boot HJ, Wallenburg I, de Melker HE, Mangen MJ, Gerritsen AA, van der Maas NA, et al. Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands. *Vaccine.* 2007 Aug 14;25(33):6245-56.
- Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine.* 2007 Jul 20;25(29):5399-408.
- Canfell K, Shi JF, Lew JB, Walker R, Zhao FH, Simonella L, et al. Prevention of cervical cancer in rural China: evaluation of HPV vaccination and primary HPV screening strategies. *Vaccine.* 2011 Mar 16;29(13):2487-94.
- Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *British journal of cancer.* 2011;105(1):28-37.
- Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerging infectious diseases.* 2008 Feb;14(2):244-51.

- Chow IH, Tang CH, You SL, Liao CH, Chu TY, Chen CJ, et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus DNA testing and Pap smear for cervical cancer screening in a publicly financed health-care system. *British journal of cancer*. 2010 Dec 7;103(12):1773-82.
- De Borba P, Naud P, Roteli-Martins C, De Carvalho N, Teixeira J, Aoki F, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009;374(9706):1975-85.
- De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins C, Naud P, De Borba P, Zahaf T, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*. 2010;28(38):6247-55.
- Demarteau N, Detournay B, Tehard B, El Hasnaoui A, Standaert B. A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer. *International journal of public health*. 2011 Apr;56(2):153-62.
- Demarteau N, Tang CH, Chen HC, Chen CJ, Van Krieking G. Cost-effectiveness analysis of the bivalent compared with the quadrivalent human papillomavirus vaccines in Taiwan. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012 Jul-Aug;15(5):622-31.
- Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Human Vaccines*. 2009;5(5):332-40.
- Eaton DK et al. Youth Risk Behavior Surveillance United States, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 59(SS-5). 2010.
- Einstein MH, Rash JK, Chappell RJ, Swietlik JM, Hollenberg JP, Connor JP. Quality of life in cervical cancer survivors: patient and provider perspectives on common complications of cervical cancer and treatment. *Gynecologic Oncology*. 125(1):163-7, 2012.

- Ezat WP, Aljunid S. Cost-effectiveness of HPV vaccination in the prevention of cervical cancer in Malaysia. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2010;11(1):79-90.
- Foerster V, Murtagh J. Vaccines for prevention of human papillomavirus infection [Issues in emerging health technologies issue 75]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment;2005.
- Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL, et al. 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. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(6):1179.
- Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. 2011;29(46):8279-84.
- Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008 Mar 5;100(5):308-20.
- Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'Shea M K, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*. 2007 Aug 14;25(33):6257-70.
- Goldie SJ, O'Shea M, Campos NG, Diaz M, Sweet S, Kim SY. Health and economic outcomes of HPV 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine*. 2008 Jul 29;26(32):4080-93.
- Goldie SJ, O'Shea M, Diaz M, Kim S-Y. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16,18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproductive Health Matters*. 2008;16(32):86-96.
- Grunseit A, Richters J, Crawford J, Song A, Kippax S. Stability and change in sexual practices among first-year Australian university students (1990-1999). *Archives of Sexual Behavior* 2005;34(5):557-568.

- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomized, controlled trial. *Obstetrical & gynecological survey*. 2005;60(5):303.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4·5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *The Lancet*. 2006;367(9518):1247-55.
- Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Gonzalez P, Kreimer AR, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov*. 2011;1(5):408-19.
- Insinga RP, Dasbach EJ, Allen SE, Carides GW, Myers ER. Reductions in human papillomavirus-disease resource use and costs with quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) recombinant vaccination: the FUTURE Study Economic Evaluation. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008 Dec;11(7):1022-32.
- Jit M, Choi YH. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ*. 2008;337:a769.
- Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YH. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. *Bmj*. 2011;343(sep27 1):d5775.
- Jit M, Demarteau N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsitthikorn N, et al. Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models. *BMC medicine*. 2011;9:54.
- Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British journal of cancer*. 2007 Nov 5;97(9):1322-8.

- Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *The New England journal of medicine*. 2008 Aug 21;359(8):821-32.
- Kim S-H, Lee K-Y, Park T-J, Kim J-S, Kim Y-M, O H-S. Factors Related to Human Papilloma Virus Infection Rate in Women. *Korean Journal of Family Medicine*. 2009;30(12):972.
- Kobayashi M, Ohno T, Noguchi W, Matsuda A, Matsushima E, Kato S, Tsujii H. Psychological distress and quality of life in cervical cancer survivors after radiotherapy: do treatment modalities, disease stage, and self-esteem influence outcomes?. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2009;19(7):1264-8.
- Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2010;20(3):404.
- Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2010;20(5):847-55.
- Korfage IJ, Essink-Bot ML, Mols F, van de Poll-Franse L, Kruitwagen R, van Ballegooijen M. Health-related quality of life in cervical cancer survivors: a population-based survey. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2009;73(5):1501-9.
- Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, Llargeron N, Myers ER. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. *Cost effectiveness and resource allocation: C/E*. 2008;6:4.
- La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Capri S, Ricciardi W. The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix in Italy. *Vaccine*. 2010 Apr 26;28(19):3379-84.

- La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2007;25(50):8352-8.
- Lang HC, Chuang L, Shun SC, Hsieh CL, Lan CF. Validation of EQ-5D in patients with cervical cancer in Taiwan. *Supportive Care in Cancer*. 18(10):1279-86, 2010.
- Lee GH, Kang HJ, Kim SY, Park CM. The prevalence of human papilloma virus infections according to Pap smear results in Jeju island. *Korean Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011;54(11):689.
- Lee K-O, Jeong S-J, Park M-Y, Seong H-S, Shin E-S, Choi K-H, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in Routine Pap Smear of 2,562 Korean Women Determined by PCR-DNA Sequencing. *Journal of Bacteriology and Virology*. 2009;39(4):337.
- Lee YK, Nam HS, Chuang LH, Kim KY, Yang HK, Kwon IS, Kind P, Kweon SS, Kim YT. South Korean Time Trade-Off Values for EQ-5D Health States: Modeling with Observed Values for 101 Health States. *Value Health* 2009;12(8):1187-93.
- 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. *The lancet oncology*. 2011.
- Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano A. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2011;11(1):13.
- Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012.

- Mantegna G, Petrillo M, Fuoco G, Venditti L, Terzano S, Anchora LP, Scambia G, Ferrandina G. Long-term prospective longitudinal evaluation of emotional distress and quality of life in cervical cancer patients who remained disease-free 2-years from diagnosis. *BMC Cancer*. 2013;13:127
- Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intra-epithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(1):18-27.
- Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics* 2009;27(2):127-147.
- Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(7):1166-76. Epub 2009/10/14.
- Medeiros R, Prazeres H, Pinto D, Macedo-Pinto I, Lacerda M, Lopes C, et al. Characterization of HPV genotype profile in squamous cervical lesions in Portugal, a southern European population at high risk of cervical cancer. *European journal of cancer prevention*. 2005;14(5):467-71.
- Mosher WD, Chandra A, Jones J. Sexual behavior and selected health measure: Men and women 15-44 years of age, United States, 2002 advance data from vital and health statistics. *Adv Data* 2005;362:1-55.
- Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2009;373(9679):1949-57.
- Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007;7(4):289-96.

- Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler C, Chow S, Apter D, et al. 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. *The Lancet*. 2009;374(9686):301-14.
- Praditsitthikorn N, Teerawattananon Y, Tantivess S, Limwattananon S, Riewpaiboon A, Chichareon S, et al. Economic evaluation of policy options for prevention and control of cervical cancer in Thailand. *PharmacoEconomics*. 2011 Sep;29(9):781-806.
- Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103.
- Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007;177(5):469-79. Epub 2007/08/03.
- Rowhani-Rahbar A, Alvarez FB, Bryan JT, Hughes JP, Hawes SE, Weiss NS, et al. Evidence of immune memory 8.5 years following administration of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. *Journal of Clinical Virology*. 2011.
- Seto K, Marra F, Raymakers A, Marra CA. The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: a systematic review. *Drugs*. 2012 Mar 26;72(5):715-43. PubMed PMID: 22413761.
- Sharma M, Ortendahl J, van der Ham E, Sy S, Kim JJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Thailand. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2012 Jan;119(2):166-76.

- Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2009;302(7):750-7.
- Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *International Journal of Cancer*. 2007;121(3):621-32.
- Socialstyrelsen. Background to a vaccination programme for the human papilloma virus in Sweden 2007. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2008/2008-132-2>.
- Sowjanya AP, Jain M, Poli UR, Padma S, Das M, Shah KV, et al. Prevalence and distribution of high-risk human papilloma virus (HPV) types in invasive squamous cell carcinoma of the cervix and in normal women in Andhra Pradesh, India. *BMC Infect Dis*. 2005;5:116. Epub 2005/12/24.
- Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clinical microbiology reviews*. 2012;25(2):215-22.
- Stevens M, Tabrizi S, Quinn M, Garland S. Human papillomavirus genotype prevalence in cervical biopsies from women diagnosed with cervical intra-epithelial neoplasia or cervical cancer in Melbourne, Australia. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2006;16(3):1017-24.
- Szucs TD, Langeron N, Dedes KJ, Rafia R, Benard S. Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland. *Current medical research and opinion*. 2008 May;24(5):1473-83.
- Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*. 2008 Nov 18;26(49):6258-65.
- Termrungruenglert W, Havanond P, Khemapech N, Lertmaharit S, Pongpanich S, Khorprasert C, et al. Cost and effectiveness evaluation of prophylactic HPV vaccine in developing countries. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012 Jan-Feb;15(1 Suppl):S29-34.

- Tracy JK. PR-11. Presented at: the Ninth Annual AACR Frontiers in Cancer Prevention Research Conference; Nov. 7-10, 2010; Philadelphia. Department of Health. Annual HPV vaccine uptake in England: 2008/09 - Routine programme for year 8 girls (12-13 years old) and catch-up campaign for year 13 girls (17-18 years old). 2010
- Tully SP, Anonychuk AM, Sanchez DM, Galvani AP, Bauch CT. Time for change? An economic evaluation of integrated cervical screening and HPV immunization programs in Canada. *Vaccine*. 2012 Jan 5;30(2):425-35. PubMed PMID: 22075091.
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *The lancet oncology*. 2005;6(5):271-8.
- Villa LL, Perez G, SK. K, Paavonen J, Lehtinen M, Munoz N. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915-27.
- Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ: British Medical Journal*. 2010;340.
- Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ, et al. Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. *The Journal of infectious diseases*. 2011 Aug 1;204(3):377-84.
- Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The lancet oncology*. 2011.
- WHO. Human papillomavirus vaccines Background Paper. 2008.

- WHO. Human papillomavirus vaccines WHO position paper. The Weekly Epidemiological Record. 2009;84:117-132.
- Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A. Chapter 14: HPV vaccine introduction in industrialized countries. Vaccine 2006;24S3:122-31.
- Yamamoto N, Mori R, Jacklin P, Osuga Y, Kawana K, Shibuya K, et al. Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical cancer in Japan: a cost-effectiveness analysis. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2012 Jan;119(2):177-86.

## 12. 부록

---

## 12.1. 검색전략 및 결과

국외문헌: Ovid-Medline 1946 to April Week 1 2012 (검색일: 2012년 4월 14일)		
	검색어	검색 결과
1	HPV*.mp.	21144
2	human papillomavirus*.mp.	19883
3	human papilloma virus*.mp.	3033
4	exp Papillomavirus Infections/	19829
5	exp Papillomaviridae/	21585
6	vaccin*.mp.	229926
7	immuni*.mp.	290735
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5	36313
9	6 or 7	439402
10	8 AND 9	6093
11	gardasil.mp.	171
12	cervarix.mp.	98
13	exp Papillomavirus Vaccines/	2938
14	Randomized Controlled Trials as Topic/	79256
15	randomized controlled trial/	324061
16	Random Allocation/	73817
17	Double Blind Method/	114001
18	Single Blind Method/	15965
19	clinical trial/	468127
20	clinical trial, phase i.pt	11960
21	clinical trial, phase ii.pt	19045
22	clinical trial, phase iii.pt	6812
23	clinical trial, phase iv.pt	688
24	controlled clinical trial.pt	83872
25	randomized controlled trial.pt	324061
26	multicenter study.pt	141740
27	clinical trial.pt	468127
28	exp Clinical Trials as topic/	253375
29	(clinical adj trial\$.tw	166027
30	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw	111543
31	PLACEBOS/	30724
32	randomly allocated.tw	13439
33	(allocated adj2 random\$.tw	15726
34	or/14-33	987399
35	case report.tw	164737
36	letter/	742890
37	historical article/	281494
38	or/35-37	1178862
39	34 not 38	960282
40	or/10-13	6216
41	39 AND 40	862

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

국외문헌: Ovid-EMBASE 1980 to 2012 April 13 (검색일: 2012년 4월 14일)		
	검색어	검색 결과
1	exp Papilloma virus/	33692
2	exp papillomavirus infection/	14074
3	HPV*.mp.	27536
4	human papilloma virus*.mp.	4428
5	human papillomavirus*.mp.	24910
6	vaccin*.mp.	301591
7	immuni*.mp	356960
8	gardasil.mp.	1369
9	cervarix.mp.	969
10	exp Wart virus vaccine/	5023
11	Clinical trial/	864052
12	Randomized controlled trial/	319802
13	Randomization/	57798
14	Single blind procedure/	15710
15	Double blind procedure/	108195
16	Crossover procedure/	33532
17	Placebo/	196238
18	Randomi?ed controlled trial\$.tw.	73383
19	Rct.tw.	8972
20	Random allocation.tw.	1131
21	Randomly allocated.tw.	16896
22	Allocated randomly.tw.	1792
23	(allocated adj2 random).tw.	704
24	Single blind\$.tw.	11993
25	Double blind\$.tw.	126296
26	((treble or triple) adj blind\$.tw.	263
27	Placebo\$.tw.	172430
28	Prospective study/	200715
29	or/11-28	1236631
30	Case study/	15230
31	Case report.tw.	222754
32	Abstract report/ or letter/	827584
33	or/30-32	1061097
34	29 not 33	1201962
35	or/1-5	48825
36	6 or 7	552892
37	35 AND 26	9711
38	8 or 9 or 10 or 37	10480
39	34 AND 38	1748

## 국외문헌: Cochrane Central Register of Controlled Trials

	검색어	검색 결과
1	Mesh descriptor Papillomavirus Infections explode all trees	576
2	Mesh descriptor Papillomaviridae explode all trees	318
3	(HPV*)	477
4	(human papillomavirus*)	475
5	human papilloma virus*	52
6	vaccin*	8823
7	immuni*	6434
8	gardasil	7
9	cervarix	4
10	MeSH descriptor Papillomavirus Vaccine explode all trees	94
11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1135
12	#6 or #7	11500
13	#11 AND #12	179
14	#13 or #8 or #9 or #10	179

## 국내문헌: Koreamed

	검색어	검색 결과
1	human papilloma virus*	134
2	HPV vaccin*	57
3	gardasil	4
4	cervarix	2
5	#1 or #2 or #3 or #4	197

## 국내문헌: KMBASE

	검색어	검색 결과
1	인유두종	247
2	자궁경부암백신	28
3	cervarix	4
4	gardasil	8
5	HPV	762
6	HPV vaccin*	77
7	human papilloma vaccine	256

## 국내문헌: NDSL

	검색어	검색 결과
1	인유두종바이러스	64
2	cervarix	1
3	gardasil	3
4	HPV	297
5	human papilloma virus	73
6	자궁경부암백신	11

## 12.2. 선택한 문헌 목록

### - PATRICIA Trial

- 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. *The lancet oncology*. 2011.
- Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The lancet oncology*. 2011.
- Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler C, Chow S, Apter D, et al. 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. *The Lancet*. 2009;374(9686):301-14.

### - Castellsague & Munoz et al.

- Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *British journal of cancer*. 2011;105(1):28-37.
- Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2009;373(9679):1949-57.

- **Konno et al.**

- Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2010;20(5):847-55.
- Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2010;20(3):404.

- **FUTURE I**

- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(19):1928-43.

- **FUTURE II**

- Villa LL, Perez G, Kjaer SK, Paavonen J, Lehtinen M, Munoz N, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(19):1915-27.

- **Mao et al.**

- Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(1):18-27.

- **Harper et al.**

- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B,

- Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent LI virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *The Lancet*. 2006;367(9518):1247-55.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent LI virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomized, controlled trial. *Obstetrical & gynecological survey*. 2005;60(5):303.
  - de Borja P, Naud P, Roteli-Martins C, De Carvalho N, Teixeira J, Aoki F, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009;374(9706):1975-85.
- **Herrero et al.**
- Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Gonzalez P, Kreimer AR, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer discovery*. 2011;1(5):408-19. Epub 2012/05/16.
- **Villa et al.**
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) LI virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *The lancet oncology*. 2005;6(5):271-8.

## 12.3. 배제한 문헌 목록

서지사항	배제사유
	1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
Rowhani-Rahbar A, Alvarez FB, Bryan JT, Hughes JP, Hawes SE, Weiss NS, et al. Evidence of immune memory 8.5 years following administration of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. <i>Journal of Clinical Virology</i> . 2012;53(3):239-43.	4
Mundt AJ. 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. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2012;82(3):1039-40.	4
Kim Y, Chung D, Lee M, Yim G, Kim S, Nam E, et al. IgA immune response in saliva induced by AS04-adjuvant HPV-16/18 vaccine. <i>Gynecologic Oncology</i> . 2012;125:S112-S3.	4
Khatun S, Akram Hussain SM, Chowdhury S, Ferdous J, Hossain F, Begum SR, et al. Safety and immunogenicity profile of human papillomavirus-16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine: a randomized controlled trial in healthy adolescent girls of Bangladesh. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> . 2012;42(1):36-41.	4
Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira Jr ED, Vardas E, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. <i>Clinical and Vaccine Immunology</i> . 2012;19(2):261-7.	5
Brown B, Blas M, Cabral A, Carcamo C, Gravitt P, Halsey N. Randomized trial of HPV4 vaccine assessing the response to HPV4 vaccine in two schedules among Peruvian female sex workers. <i>Vaccine</i> . 2012;30(13):2309-14.	3
Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. <i>Human Vaccines</i> . 2011;7(12):1374-86.	3
Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2011;365(17):1576-85.	5

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
Moreira Jr ED, Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Aranda C, Jessen H, et al. Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults. <i>Human Vaccines</i> . 2011;7(7):768-75.	4
Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> . 2011;103(19):1444-51.	3
Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. <i>Lancet Oncology</i> . 2011;12(9):862-70.	7
Krajden M, Cook D, Yu A, Chow R, Mei W, McNeil S, et al. Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. <i>Clinical &amp; Vaccine Immunology: CVI</i> . 2011;18(3):418-23.	3
Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. <i>Cancer Science</i> . 2011;102(4):877-82.	4
Kim SC, Song YS, Kim YT, Ryu KS, Gunapalaiah B, Bi D, et al. Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Immunogenicity and safety in 15-25 years old healthy Korean women. <i>Journal of Gynecologic Oncology</i> . 2011;22(2):67-75.	4
Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, Koutsky LA, Garland SM, Leodolter S, et al. Incident cervical HPV infections in young women: Transition probabilities for CIN and infection clearance. <i>Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention</i> . 2011;20(2):287-96.	1
Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, Garland SM, Ferris DG, Paavonen JA, et al. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. <i>International Journal of Cancer</i> . 2011;129(11):2632-42.	1

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
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.[Erratum appears in N Engl J Med. 2011 Apr 14;364(15):1481]. New England Journal of Medicine. 2011;364(5):401-11.	5
Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P, Perino A, Man SC, Vladareanu R, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: results from a randomized study. Pediatric Infectious Disease Journal. 2011;30(3):e49-55.	3
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 y. Human Vaccines. 2011;7(12):1343-58.	4
Donovan B, Grulich AE. The quadrivalent HPV vaccine is effective prophylaxis against HPV-related external genital lesions in young men. Evidence-Based Medicine. 2011;16(5):157-8.	1
Chapman R, Soldan K, Jit M. Modelling borderline and mild dysplasia associated with HPV 6 and 11 infection. Vaccine. 2011;29(16):2881-6.	1
Bielik J, Marčuková E, Glogowski C. Monitoring of HPV vaccination effectiveness within European Union. Value in Health. 2011;14(7):A555-A6.	1
Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, Iversen OE, Wheeler CM, Perez G, et al. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. International Journal of Cancer. 2011;128(6):1344-53.	4
Zimmerman RK, Nowalk MP, Lin CJ, Fox DE, Ko FS, Wettick E, et al. Randomized trial of an alternate human papillomavirus vaccine administration schedule in college-aged women. Journal of Women's Health. 2010;19(8):1441-7.	3
Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. BMJ. 2010;340:c712.	1

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: Pooled analysis of two randomised controlled trials. <i>BMJ (Online)</i> . 2010;340(7748):696.	7
Oh JK, Lim MK, Yun EH, Lee EH, Shin HR. Awareness of and attitude towards human papillomavirus infection and vaccination for cervical cancer prevention among adult males and females in Korea: a nationwide interview survey. <i>Vaccine [Internet]</i> . 2010; (7):[1854-60 pp.]. Available from: <a href="http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/745/CN-00784745/frame.html">http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/745/CN-00784745/frame.html</a> .	1
Ngan HY, Cheung AN, Tam KF, Chan KK, Tang HW, Bi D, et al. Human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in healthy Chinese women from Hong Kong. <i>Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine [Internet]</i> . 2010; (3):[171-9 pp.]. Available from: <a href="http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/903/CN-00760903/frame.html">http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/903/CN-00760903/frame.html</a> .	4
Medina DMR, Valencia A, de Velasquez A, Huang L-M, Prymula R, Garcia-Sicilia J, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized, controlled trial in adolescent girls. <i>Journal of Adolescent Health</i> . 2010;46(5):414-21.	4
La Torre G, Gabutti G, Cristoforoni P, Bonanni P, Amunni G, Costa S, et al. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination against cervical cancer in young adult women in Italy. <i>Value in Health</i> . 2010;13(7):A435.	1
Group FIIIS, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. <i>BMJ (Clinical research ed)</i> . 2010;341:c3493.	2
Garcia-Sicilia J, Schwarz TF, Carmona A, Peters K, Malkin J-E, Tran PM, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women. <i>Journal of Adolescent Health</i> . 2010;46(2):142-51.	4

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. <i>Vaccine</i> . 2010;28(42):6858-67.	1
Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: Randomised controlled trial. <i>BMJ (Online)</i> . 2010;341(7766):239.	7
Demarteau N, Van Krieking G, Castellsague X. Impact of HPV vaccination on cervical cancer in Asia: Results of a static model. <i>Value in Health</i> . 2010;13 (7):A539-A40.	1
Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meibohm A, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> . 2010;29(2):95-101.	1
Bhatla N, Suri V, Basu P, Shastri S, Datta SK, Bi D, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in healthy Indian women. <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology Research</i> . 2010;36(1):123-32.	4
Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Mauricio HA, Perez G, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine hpv types in sexually active women aged 16-26 years. <i>Journal of Infectious Diseases</i> . 2009;199(7):936-44.	5
Velicer C, Zhu X, Vuocolo S, Liaw KL, Saah A. Prevalence and incidence of HPV genital infection in women. <i>Sexually Transmitted Diseases</i> . 2009;36(11):696-703.	1
Trottier H, Mahmud SM, Lindsay L, Jenkins D, Quint W, Wieting SL, et al. Persistence of an incident human papillomavirus infection and timing of cervical lesions in previously unexposed young women. <i>Cancer epidemiology, biomarkers &amp; prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology</i> . 2009;18(3):854-62.	1
Szarewski A, Kitchener H, Romanowski B, Jaisamrarn U, Descamps D. Cross-protective efficacy of Cervarix against oncogenic types beyond HPV-16/18: Analysis of the according-to-protocol (atp) cohort in a double blind, randomized controlled Phase III efficacy trial. <i>International Journal of Gynecology and Obstetrics</i> . 2009;107:S353.	1

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
Szarewski A. Cervarix, the benefits to girls and women: From clinical trials to clinical practice. <i>International Journal of Gynecology and Obstetrics</i> . 2009;107:S83.	1
Syrjanen K, Shabalova I, Naud P, Kozachenko V, Derchain S, Zakharchenko S, et al. Persistent high-risk human papillomavirus infections and other end-point markers of progressive cervical disease among women prospectively followed up in the New Independent States of the Former Soviet Union and the Latin American Screening study cohorts. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> . 2009;19(5):934-42.	1
Sigurdsson K, Sigvaldason H, Gudmundsdottir T, Sigurdsson R, Briem H. The efficacy of HPV 16/18 vaccines on sexually active 18-23 year old women and the impact of HPV vaccination on organized cervical cancer screening. <i>Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica</i> . 2009;88(1):27-35.	1
Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. <i>Vaccine</i> . 2009;27(41):5612-9.	4
Petaja T, Keranen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. <i>Journal of Adolescent Health</i> . 2009;44(1):33-40.	5
Olsson S-E, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. <i>Human Vaccines</i> . 2009;5(10):696-704.	1
Olsson S. Quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and external genital disease in subjects with prior vaccine HPV type infection. <i>International Journal of Gynecology and Obstetrics</i> . 2009;107:S298.	1
Majewski S, Bosch F, Dillner J, Iversen OE, Kjaer S, Munoz N, et al. The impact of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) virus-like particle vaccine in European women aged 16 to 24. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> . 2009;23(10):1147-55.	4

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
Lazcano-Ponce E, Perez G, Cruz-Valdez A, Zamilpa L, Aranda-Flores C, Hernandez-Nevarez P, et al. Impact of a quadrivalent HPV6/11/16/18 vaccine in Mexican women: public health implications for the region. Archives of Medical Research. 2009;40(6):514-24.	1
Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. International Journal of Gynecological Cancer. 2009;19(5):905-11.	2
Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. Cancer Prevention Research. 2009;2(10):868-78.	1
Hillman RJ. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine against HPV-related genital disease and infection in HIV negative young men. Sexual Health. 2009;6 (4):357.	1
Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. Journal of Infectious Diseases. 2009;199(6):805-14.	7
Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL, et al. 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. Obstetrics and gynecology. 2009;114(6):1179-88.	7
Garland S, Paavonen J, Teixeira J, Hedrick J, Struyf F, Dubin G. Cross-protective efficacy of Cervarix against HPV-45 in a double blind randomized controlled Phase III efficacy trial. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2009;107:S188.	1
Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. Human Vaccines. 2009;5(5):332-40.	1

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
De Carvalho N, Roteli-Martins C, Teixeira J, Naud P, De Borba P, Zahaf T, et al. Sustained levels of total and neutralising antibodies and favourable long term safety with the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine (Cervarix): Follow-up to 7.3 years. <i>International Journal of Gynecology and Obstetrics</i> . 2009;107:S357-S8.	1
Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. <i>The Journal of infectious diseases</i> . 2009;199(7):926-35.	7
Block JP. Quadrivalent HPV vaccine moderately efficacious in preventing HPV infection and related disease in women aged 24 to 45 year. <i>Journal of Clinical Outcomes Management</i> . 2009;16(8):354-6.	1
Barthell E, Woelber L, Hellner K, Camerer B, Giesecking F, Hauschild M, et al. Baseline characteristics and prevalence of HPV 6, 11, 16, 18 in young German women participating in phase III clinical trials of a quadrivalent HPV (6/11/16/18) vaccine. <i>Archives of Gynecology &amp; Obstetrics</i> . 2009;279(6):803-7.	4
Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 64 years. <i>The Lancet</i> . 2009;374(9706):1975-85.	4
Villa L, Munoz N, Perez G, Kruger Kjaer S, Paavonen J, Lehtinen M, et al. Baseline demographic characteristics of subjects enrolled in international quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine clinical trials. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2008;24(6):1623-34.	2
Tay EH, Garland S, Tang G, Nolan T, Huang LM, Orloski L, et al. Clinical trial experience with prophylactic HPV 6/11/16/18 VLP vaccine in young women from the Asia-Pacific region. <i>International Journal of Gynaecology &amp; Obstetrics</i> . 2008;102(3):275-83.	7
Six L, Leodolter S, Sings HL, Barr E, Haupt R, Joura EA. Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 in young Austrian women - baseline data of a phase III vaccine trial. <i>Wiener Klinische Wochenschrift</i> . 2008;120(21-22):666-71.	3

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
Perez G, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, Garcia PJ, Munoz N, Villa LL, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. <i>International Journal of Cancer</i> . 2008;122(6):1311-8.	7
Paavonen J, Future IISG. Baseline demographic characteristics of subjects enrolled in international quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine clinical trials. <i>Current Medical Research &amp; Opinion</i> . 2008;24(6):1623-34.	2
Paavonen J. Efficacy of a prophylactic human papillomavirus vaccine against high-grade vulval and vaginal intraepithelial neoplasia. <i>Therapy</i> . 2008;5(3):325-8.	1
Kreuzkamp B. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital lesions. [German] Humane papillomaviren (HPV): Quadrivalente vakzine schutzt vor anogenitalen lasionen. <i>Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten</i> . 2008;31(1):35-7.	1
Kang S, Kim KH, Kim YT, Kim JH, Song YS, Shin SH, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> . 2008;18(5):1013-9.	4
Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. <i>Vaccine</i> . 2008;26(52):6844-51.	4
Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D, et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. <i>Vaccine</i> . 2008;26(37):4795-808.	1
Castillejo MM. Human papillomavirus vaccine does not protect against cervical intraepithelial neoplasia. [Spanish] La vacuna del virus del papiloma humano no protege frente a la progresion hacia la neoplasia intraepitelial cervical. <i>FMC Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria</i> . 2008;15(3):197.	1
Botha MH. Human Papilloma Virus and cervical cancer: The link is now clear. <i>Obstetrics and Gynaecology Forum</i> . 2008;18(1):25-8.	1
Szarewski A. Prophylactic human papillomavirus vaccines may protect against cervical cancer. <i>Pharmacy in Practice</i> . 2007;17(8):291-4.	1

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> . 2007;26(3):201-9.	4
Olsson SE, Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. <i>Vaccine</i> . 2007;25(26):4931-9.	4
Martini B. Human papilloma virus: Vaccine protects against cervical carcinoma and genital warts. [German] Humane papillomviren: Impfstoff schützt vor zervixkarzinom und genitalwarzen. <i>Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten</i> . 2007;30(2):73-5.	1
Kraus H. HPV vaccination is highly effective for the prevention of cervical precancers. [German] Prakanzerosen der zervix uteri: HPV-impfung hocheffektiv zur praveention zervikaler prakanzerosen. <i>Tumor Diagnostik und Therapie</i> . 2007;28(6):270.	1
Kjaer SK. Human papillomavirus (HPV) infection, cervical cancer and vaccination against HPV: A Nordic perspective. <i>Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica</i> . 2007;86(11):1286-9.	1
Kaufmann AM, Nieland JD, Jochmus I, Baur S, Friese K, Gabelsberger J, et al. Vaccination trial with HPV16 L1E7 chimeric virus-like particles in women suffering from high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3). <i>International Journal of Cancer</i> . 2007;121(12):2794-800.	7
Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. <i>Lancet</i> . 2007;369(9574):1693-702.	7
Howard M, Lytwyn A. The HPV vaccine: An analysis of the FUTURE II study. <i>Canadian Family Physician</i> . 2007;53(12):2157-9.	1
Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: A randomized trial. <i>Journal of the American Medical Association</i> . 2007;298(7):743-53.	5

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
Group FIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions.[Reprint in Ugeskr Laeger. 2007 Nov 12;169(46):3971-4; PMID: 18078651]. New England Journal of Medicine. 2007;356(19):1915-27.	2
Group FIS. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. Journal of Infectious Diseases. 2007;196(10):1438-46.	2
Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. Journal of Infectious Diseases. 2007;196(8):1153-62.	1
Flieger K. HPV vaccine protects young women against CIN 2+. [German] HPV-impfstoff schützt junge frauen vor CIN 2+. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2007;67(11):1183.	1
Bortolussi R, Moore DL, Robinson JL, Rousseau-Harsany E, Samson LM, MacDonald NE, et al. Human papillomavirus vaccine for children and adolescents. [French, English] Le vaccin contre le virus du papillome humain pour les enfants et les adolescents. Paediatrics and Child Health. 2007;12(7):599-610.	1
Beceiro BB. Bivalent vaccine in view of human papillomavirus types 16 and 18 is effective for lowering the incidence of intraepithelial cervical neoplasia in women who previously were not infected by these genotypes. [Spanish] La vacuna bivalente frente a los tipos 16 y 18 del virus del papiloma humano es eficaz para disminuir la incidencia de neoplasias cervicales intraepiteliales en mujeres que no estan previamente infectadas por estos genotipos. FMC Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria. 2007;14(9):595.	1
Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet. 2007;369(9576):1861-8.	7
Human papillomavirus vaccine for genotypes 6, 11, 16 and 18. Cervical cancer prevention: High hopes. Prescrire International. 2007;16(89):91-4.	1
Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. The Journal of infectious diseases. 2007;196(10):1438-46.	7

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
Human papillomavirus vaccine for genotypes 6, 11, 16 and 18: new drug. Cervical cancer prevention: high hopes. <i>Prescrire International</i> . 2007;16(89):91-4.	2
Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. <i>British Journal of Cancer</i> . 2006;95(11):1459-66.	4
Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. <i>Vaccine</i> . 2006;24(27-28):5571-83.	4
HPV vaccine prevents CIN. <i>Journal of Family Practice</i> . 2006;55(4):285.	1
Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. A quadrivalent vaccine prevented persistent infection and disease associated with HPV types 6, 11, 16, and 18. <i>Evidence-based Obstetrics and Gynecology</i> . 2005;7(3):160-1.	7
Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. <i>The lancet oncology</i> [Internet]. 2005; (5):[271-8 pp.]. Available from: <a href="http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/526/CN-00513526/frame.html">http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/526/CN-00513526/frame.html</a> .	2
Vandepapeliere P, Barrasso R, Meijer CJLM, Walboomers JMM, Wettendorff M, Stanberry LR, et al. Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination. <i>Journal of Infectious Diseases</i> . 2005;192(12):2099-107.	7
Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2004;364(9447):1757-65.	2
Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP, Tamms G, Kim LL, Smith JF, et al. A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. <i>Vaccine</i> . 2004;22(23-24):3004-7.	1
Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2002;347(21):1645-51.	7

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
Schwarz TF, Huang LM, Medina DMR, Valencia A, Lin TY, Behre U, et al. Four-year follow-up of the immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine when administered to adolescent girls aged 10-14 years. <i>Journal of Adolescent Health</i> . 2012;50(2):187-94.	1
Woodhall S, Eriksson T, Nyknen AM, Huhtala H, Rissanen P, Apter D, et al. Impact of HPV vaccination on young women's quality of life: A five year follow-up study. <i>European Journal of Contraception and Reproductive Health Care</i> . 2011;16(1):3-8.	1
Wheeler CM, Harvey BM, Pichichero ME, Simon MW, Combs SP, Blatter MM, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine coadministered with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine and/or meningococcal conjugate vaccine to healthy girls 11 to 18 years of age: Results from a randomized open trial. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> . 2011;30(12):e225-e34.	4
Schmeink CE, Bekkers RLM, Josefsson A, Richardus JH, Berndtsson Blom K, David M-P, et al. Co-administration of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine with hepatitis B vaccine: randomized study in healthy girls. <i>Vaccine</i> . 2011;29(49):9276-83.	4
Neuzil KM, Canh do G, Thiem VD, Janmohamed A, Huong VM, Tang Y, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. <i>JAMA: the journal of the American Medical Association</i> [Internet]. 2011; (14):[1424-31 pp.]. Available from: <a href="http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/320/CN-00778320/frame.html">http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/320/CN-00778320/frame.html</a> .	3
Rivera Medina DM, Valencia A, de Velasquez A, Huang LM, Prymula R, Garcia-Sicilia J, et al. Safety and Immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: A Randomized, Controlled Trial in Adolescent Girls. <i>Journal of Adolescent Health</i> . 2010;46(5):414-21.	4
Kim YJ, Kim KT, Kim JH, Cha SD, Kim JW, Bae DS, et al. Vaccination with a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in Korean girls aged 10-14 years. <i>Journal of Korean Medical Science</i> . 2010;25(8):1197-204.	4

서지사항	배제사유 1: 연구디자인 2: 중복 3: 비교군 4: 결과변수 5: 2차분석 등
Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA, Tamms GM, Railkar R, Smith JF, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: A 2-year randomized controlled clinical trial. <i>Mayo Clinic Proceedings</i> . 2005;80(5):601-10.	4
Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. <i>Vaccine</i> . 2009;27(4):581-7.	1
Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. <i>Vaccine</i> . 2008;26(5):686-96.	4
Leroux-Roels G, Haelterman E, Maes C, Levy J, De Boever F, Licini L, et al. Randomized trial of the immunogenicity and safety of the hepatitis B vaccine given in an accelerated schedule coadministered with the human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine. <i>Clinical and Vaccine Immunology</i> . 2011;18(9):1510-8.	4

## 12.4. 임상 연구 특성 및 비독립 위험 평가 결과

연구(연도) NCT number	FUTURE I (2007) NCT00092521
연구설계	RCT
시행국가 (여러 국가인 경우 모두)	16개국 62센터(아시아태평양, 유럽, 북아메리카, 중앙아메리카, 남아메리카)
인증 있는 경우만	
연령평균 백신군/대조군	백신군: 20.2±1.8(범위: , 중앙값: ) 대조군: 20.3±1.8(범위: , 중앙값: ) (범위, 중앙값 없음)
Vaccine 종류	Gardasil(Merck)
대조군 종류	aluminium-containing Placebo (protocol: placebo, HPV16 monovalent vaccine)
Inclusion criteria	연령: 16-24 임신경험이 없는 여성 성기사마귀나 자궁경부 세포조직검사결과 비정상소견이 없는 사람 성 파트너가 4명 초과가 아닌 경우 백신 접종기간(7개월)동안 피임요청
Exclusion criteria	이전에 HPV 백신 접종을 한 경우 이전 비정상적 paps 소견 성기사마귀 과거력
전체 대상자수 모집기간 추적 관리기간	5455명 / (5759 - protocol, 2010년 4월 update) 200201-200303 계획 48개월, mean 36개월
보고된 결과변수	HPV16/18/6/11 associated CIN 2+ HPV16/18/6/11 associated CIN 1+ HPV16/18/6/11 associated CIN 3+ AIS associated HPV 16/18 CIN 1+(any) CIN 2+(any) CIN 3+(any) AIS (any) HPV16/18/6/11 associated VIN HPV16/18/6/11 associated Condyloma CIN, VIN, Condyloma according to vaccine type HPV Condyloma, VIN(any) safety: injection site event, systemic event, SAE

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

Funding source	Merck	
비고		
Risk of bias	Low/High/Unclear	Description
무작위 배정 생성 (Random sequence generation)	Low	A computer-generated randomized allocation schedule provided by the statistician and an interactive voice response system were used to randomize subjects within each study center in a 1:1 ratio
배정순서 은폐 (Allocation concealment)	Low	A computer-generated randomized allocation schedule provided by the statistician and an interactive voice response system were used to randomize subjects within each study center in a 1:1 ratio
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림 (Blinding of participants and personnel)	Low	investigator and Sponsor were blinded to the identity of the clinical material.
결과평가에 대한 눈가림 (Blinding of outcome assessment)	Low	were read in a blinded fashion first for clinical management by pathologists at the central laboratory, then for end-point adjudication by a panel of four gynecologic pathologists, as described in the report by the FUTURE II study group elsewhere in this issue of the Journal. <sup>2</sup>
불충분한 결과자료 (Incomplete outcome data)	Low	All data was reported ITT analysis.
선택적 보고 (Selective reporting)	Low	Primary Outcome Measures: Incidence of HPV 6/11/16/18-related Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)(Any Grade), Adenocarcinoma In Situ (AIS) or Cervical Cancer [ Time Frame: Follow-up through end of study (4years) Incidence of HPV 6/11/16/18-related External Genital Lesions (EGL) [Genital Warts, Vulvar/Vaginal Intraepithelial Neoplasia (Any Grade), Vulvar/Vaginal Cancer
그 외 비뚤림 (Other bias)	Low	No other bias

연구(연도) NCT number	FUTURE II (2007) NCT00092534	
연구설계	RCT	
시행국가 (여러 국가인 경우 모두)	13개국 90센터(아시아, 북아메리카, 라틴아메리카, 유럽)	
인종 있는 경우만		
연령평균 백신군/대조군	백신군: 20.0±2.2 대조군: 19.9±2.1	
Vaccine 종류	Gardasil(AS04-adjuvanted vaccine)	
대조군 종류	hepatitis A vaccine	
Inclusion criteria	연령: 16-23 평생 파트너수가 4명 이내이고, 자궁 손상이 없는 건강한 여성 기존 연구에서 위약 또는 불안정한 접종을 받은 경우 임신하지 않았거나 예방접종 기간(7개월) 동안 효과적으로 피임에 동의한 경우	
Exclusion criteria	과거에 HPV 백신을 접종받은 적이 있거나 예방접종 시리즈를 완료한 경우 과거에 abnormal Paps 검사를 받은 경우 성기사마귀 과거력이 있는 경우	
전체 대상자수 모집기간 추적 관리기간	12,167명 200206-200305 48개월	
보고된 결과변수	Vaccine Efficacy against Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3 or Adenocarcinoma In Situ Associated with HPV-16 or HPV-18 or Any HPV Type	
Funding source	Merck	
비고		
Risk of bias	Low/High/Unclear	Description
무작위 배정 생성 (Random sequence generation)	Low	Subjects were allocated to treatment assignment using a computer-generated randomized allocation schedule generated by the study statistician with permuted blocks of size six.
배정순서 은폐 (Allocation concealment)	Low	The interactive voice response system assigned a separate block of 18 allocation numbers to each study site upon allocation of the first subject at that site.

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

<p>연구참여자, 연구자에 대한 눈가림 (Blinding of participants and personnel)</p>	<p>Low</p>	<p>The quadrivalent HPV-6/11/16/18 virus-like-particle vaccine with amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant (Gardasil, Merck) and a visually indistinguishable aluminum-containing placebo have been described previously.</p>																																										
<p>결과평가에 대한 눈가림 (Blinding of outcome assessment)</p>	<p>Low</p>	<p>End-point assignment was based on the blinded consensus diagnosis of at least two pathologists.</p>																																										
<p>불충분한 결과자료 (Incomplete outcome data)</p>	<p>Low</p>	<p>All data was reported ITT analysis.</p> <table border="1" data-bbox="767 801 1398 1122"> <thead> <tr> <th colspan="3">Reason for exclusion from analyses†</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Per-protocol and unrestricted susceptible populations</td> </tr> <tr> <td>Seropositive or PCR positive to HPV-16 at day 1‡§</td> <td>948 (15.6)</td> <td>962 (15.8)</td> </tr> <tr> <td>Seropositive or PCR positive to HPV-18 at day 1‡§</td> <td>397 (6.5)</td> <td>405 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>Missing day 1 serologic samples or results</td> <td>9 (0.1)</td> <td>8 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Day 1 serologic sample out of acceptable day range</td> <td>8 (0.1)</td> <td>3 (&lt;0.1)</td> </tr> <tr> <td>Missing day 1 swab samples or results</td> <td>109 (1.8)</td> <td>82 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>Day 1 swab sample out of acceptable day range</td> <td>3 (&lt;0.1)</td> <td>2 (&lt;0.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Per-protocol susceptible population only</td> </tr> <tr> <td colspan="3">General protocol violations¶</td> </tr> <tr> <td>Missed dose 2 or 3 of vaccine or placebo</td> <td>128 (2.1)</td> <td>99 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>Missing month 7 swab samples or results  </td> <td>159 (2.6)</td> <td>136 (2.2)</td> </tr> <tr> <td>Seropositive or PCR positive to HPV-16 at or before month 7 (inclusive)‡§</td> <td>1005 (16.5)</td> <td>1160 (19.1)</td> </tr> <tr> <td>Seropositive or PCR positive to HPV-18 at or before month 7 (inclusive)‡§</td> <td>441 (7.2)</td> <td>549 (9.0)</td> </tr> </tbody> </table>	Reason for exclusion from analyses†			Per-protocol and unrestricted susceptible populations			Seropositive or PCR positive to HPV-16 at day 1‡§	948 (15.6)	962 (15.8)	Seropositive or PCR positive to HPV-18 at day 1‡§	397 (6.5)	405 (6.7)	Missing day 1 serologic samples or results	9 (0.1)	8 (0.1)	Day 1 serologic sample out of acceptable day range	8 (0.1)	3 (<0.1)	Missing day 1 swab samples or results	109 (1.8)	82 (1.3)	Day 1 swab sample out of acceptable day range	3 (<0.1)	2 (<0.1)	Per-protocol susceptible population only			General protocol violations¶			Missed dose 2 or 3 of vaccine or placebo	128 (2.1)	99 (1.6)	Missing month 7 swab samples or results	159 (2.6)	136 (2.2)	Seropositive or PCR positive to HPV-16 at or before month 7 (inclusive)‡§	1005 (16.5)	1160 (19.1)	Seropositive or PCR positive to HPV-18 at or before month 7 (inclusive)‡§	441 (7.2)	549 (9.0)
Reason for exclusion from analyses†																																												
Per-protocol and unrestricted susceptible populations																																												
Seropositive or PCR positive to HPV-16 at day 1‡§	948 (15.6)	962 (15.8)																																										
Seropositive or PCR positive to HPV-18 at day 1‡§	397 (6.5)	405 (6.7)																																										
Missing day 1 serologic samples or results	9 (0.1)	8 (0.1)																																										
Day 1 serologic sample out of acceptable day range	8 (0.1)	3 (<0.1)																																										
Missing day 1 swab samples or results	109 (1.8)	82 (1.3)																																										
Day 1 swab sample out of acceptable day range	3 (<0.1)	2 (<0.1)																																										
Per-protocol susceptible population only																																												
General protocol violations¶																																												
Missed dose 2 or 3 of vaccine or placebo	128 (2.1)	99 (1.6)																																										
Missing month 7 swab samples or results	159 (2.6)	136 (2.2)																																										
Seropositive or PCR positive to HPV-16 at or before month 7 (inclusive)‡§	1005 (16.5)	1160 (19.1)																																										
Seropositive or PCR positive to HPV-18 at or before month 7 (inclusive)‡§	441 (7.2)	549 (9.0)																																										
<p>선택적 보고 (Selective reporting)</p>	<p>Low</p>	<p>All outcomes were reported as protocol.</p>																																										
<p>그 외 비뚤림 (Other bias)</p>	<p>None</p>	<p>No other bias</p>																																										

연구(연도) NCT number	PATRICIA NCT00122681
연구설계	RCT
시행국가 (여러 국가인 경우 모두)	14개국 135센터(아시아 태평양 지역, 유럽, 라틴 아메리카, 북 아메리카)
인종 있는 경우만	
연령평균 백신군/대조군	백신군: 20.0.x±3.1(범위: - , 중앙값: ) 대조군: 20.0.x±3.1(범위: - )
Vaccine 종류	Cervarix(AS04-adjuvanted vaccine)
대조군 종류	hepatitis A vaccine
Inclusion criteria	연령: 15-25 평생 파트너수(lifetime sexual partner): 5명 이내 백신 기간 동안 적절한 피임법을 사용하는 것에 동의한 경우 자궁이 손상되지 않은 경우
Exclusion criteria	질확대경검사(colposcopy) 경험이 있는 경우 임신이나 모유수유 중인 경우 만성질환, 자가면역 질환, 면역결핍증이 있는 경우
전체 대상자수 모집기간 추적 관리기간	18,729명 (enroll된 환자 수) 200405-200506 48개월(mean: 43.7, SD: 11.7, median: 47.4, range: 0-62)
보고된 결과변수	CIN2+ associated with HPV-16 or HPV-18 persistent infections with HPV-16, HPV-18, or other oncogenic HPV types(6month, 12month) CIN associated with HPV-16, HPV-18, or other oncogenic HPV types CIN irrespective of HPV DNA in the lesion safety
Funding source	GlaxoSmithKline Biologicals
비고	

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

Risk of bias	Low/High/Unclear	Description
무작위 배정 생성 (Random sequence generation)	Low	We randomly assigned participants in a 1:1 ratio, using an internet-based centralised randomisation system
배정순서 은폐 (Allocation concealment)	Low	We randomly assigned participants in a 1:1 ratio, using an internet-based centralised randomisation system
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림 (Blinding of participants and personnel)	Low	The trial remains double-blinded and will continue until all individuals have completed 48 months of follow-up after the first immunisation. Both vaccines were identical in appearance and were presented in indistinguishable prefilled syringes.
결과평가에 대한 눈가림 (Blinding of outcome assessment)	Low	All CIN endpoints were confirmed by an expert histopathology review panel that was blinded to vaccine status, HPV DNA status before biopsy, and cytology reports
불충분한 결과자료 (Incomplete outcome data)	Low	Compliance was high. Roughly 16% of participants (3034 of 18 644) were lost to follow-up by the end of the study; the number of participants who did not complete the study was balanced between the vaccine and control groups
선택적 보고 (Selective reporting)	Low	All outcomes in protocol were reported
그 외 비뒤림 (Other bias)	Low	No other bias

연구(연도) NCT number	Mao et al.(2006) NCT00365378	
연구설계	RCT	
시행국가 (여러 국가인 경우 모두)	1개국 16개 센터(미국)	
인종 있는 경우만	White, Black, Hispanic, Asian, Native American, Others	
연령평균 백신군/대조군	백신군: 20.0(범위: 16-25) 대조군: 20.0(범위: 16-23)	
Vaccine 종류	HPV16 L1 VLP vaccine	
대조군 종류	hepatitis A vaccine	
Inclusion criteria	연령: 16-23(자궁에 문제가 없는 건강한 미혼여성) 평생 파트너수(lifetime sexual partner): 5명 이내 이전에 abnormal Pap tests 기록이 없는 경우 연구기간 7개월 동안 피임에 동의한 경우 임신하지 않은 경우	
Exclusion criteria	이전에 HPV 백신 접종을 한 경우 임상시험 피험자 등록 전 1개월 이내에 다른 예방접종을 받았거나, 참여과정에서 HPV 백신접종 후 1개월 내 다른 예방접종을 받을 경우 Pap tests에서 SIL이 나타났거나, 생검에서 CIN이 나타난 경우	
전체 대상자수 모집기간 추적 관리기간	2,391명 199810-199911 48개월	
보고된 결과변수	Efficacy for persistent HPV16 infection Efficacy for HPV16-related CIN Efficacy for CIN due to any HPV type	
Funding source	Merck	
비고		
Risk of bias	Low/High/Unclear	Description
무작위 배정 생성 (Random sequence generation)	Low	Permuted blocks were used to ensure that roughly equal numbers of subjects at each site received vaccine and placebo Permuted blocks were used to ensure that roughly equal numbers of subjects at each site received vaccine and placebo. Allocation sequence was generated by computer

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

배정순서 은폐 (Allocation concealment)	Unclear	Not mentioned
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림 (Blinding of participants and personnel)	Low	Vaccine and placebo were visually indistinguishable. Participants and study staff were blinded to the group assignments.
결과평가에 대한 눈가림 (Blinding of outcome assessment)	Low	Afterward, an independent masked group of 4 pathologists (Pathology Panel) reviewed the same slides without knowledge of other clinical or laboratory data.
불충분한 결과자료 (Incomplete outcome data)	Low	Of 2,391 women randomized, 360(15.1%) discontinued participation by month 7 for the following reasons: 9 clinical adverse events, 189 lost to follow-up, 33 pregnancy, 35 protocol deviations, and 94 consent withdrawal.
선택적 보고 (Selective reporting)	Low	All outcomes in protocol were reported.
그 외 비뚤림 (Other bias)	Low	No other bias.

연구(연도) NCT number	Castellsague(2011) NCT00090220
연구설계	RCT
시행국가 (여러 국가인 경우 모두)	7개국 38센터(콜롬비아, 프랑스, 독일, 필리핀, 스페인, 대만, 미국)
인종 있는 경우만	Asian, Black, Hispanic, Native American, White, Other
연령평균 백신군/대조군	연령을 두 군으로 층화무작위배정(34세 이하, 35세 이상) 백신군: 34.3±6.3(범위: 24-45 , 중앙값: 35) 대조군: 34.3±6.3(범위: 21-46 , 중앙값: 34)
Vaccine 종류	Gardasil/SILGARD
대조군 종류	aluminium-containing Placebo
Inclusion criteria	연령: 24-45 HPV감염 과거력이 없는 사람 자궁경부암이나 CIN이 현재, 과거에 없는 사람 자궁경부 수술 경험이 없는 사람 성기사마귀 과거력이 없는 사람 백신 접종 후 7개월동안 피임
Exclusion criteria	임신 중인 경우 HPV 백신 접종 경험이 있는 경우 최근 5년내 자궁경부 생검을 한 경우 HIV 또는 다른 면역질환이 있는 경우
전체 대상자수 모집기간 추적 관리기간	3819명 200406-200504 median 48개월, mean 45.6개월
보고된 결과변수	Persistent HPV 6/11/16/18 infection(6 month) Persistent HPV 16/18 infection(6 month) Persistent HPV 6/11 infection (6 month) HPV16/18 associated CIN 2+ HPV16/18 associated CIN 1+ HPV16/18/6/11 associated CIN 2+ HPV16/18/6/11 associated CIN 1+ HPV16/18 associated VIN 2/3 or VaIN2/3 HPV16/18/6/11 associated VIN 2/3 or VaIN2/3 HPV16/18 associated condyloma HPV16/18/6/11 associated condyloma HPV 6/11/16/18 related ASC-US HR HPV positive or worse HPV 6 related ASC-US HR HPV positive or worse HPV 11 related ASC-US HR HPV positive or worse HPV 16 related ASC-US HR HPV positive or worse HPV 18 related ASC-US HR HPV positive or worse ASC-US HR HPV positive, LSIL or worse severity HPV 31/33/35/52/58 related disease safety(injection site AE, systemic AE, 백신관련성, SAE, AE로 인한 중도탈락, SAE로 인한 중도탈락)
Funding source	Merck(Whitehouse station, NJ, USA)
비고	

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

Risk of bias	Low/High/Unclear	Description
무작위 배정 생성 (Random sequence generation)	Low	A computer-generated allocation schedule was generated by the sponsor's Clinical Biostatistics department.
배정순서 은폐 (Allocation concealment)	Low	Following informed consent and determination that all entry criteria were met, eligible subjects were randomised to a vaccination group using an Interactive Voice Response System. Recruitment was designed to approximately achieve equal proportions between the two age strata study-wide.
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림 (Blinding of participants and personnel)	Low	All study-site investigators and personnel, study participants, monitors, and central laboratory personnel, remained blinded to treatment allocation throughout the study
결과평가에 대한 눈가림 (Blinding of outcome assessment)	Low	All study-site investigators and personnel, study participants, monitors, and central laboratory personnel, remained blinded to treatment allocation throughout the study
불충분한 결과자료 (Incomplete outcome data)	Low	〈Figure 1.〉 period 별로 discontinuation 수가 크게 차이나지 않으며 이유가 다르지 않음
선택적 보고 (Selective reporting)	Low	Primary Outcome Measures: Combined Incidence of HPV 6/11/16/18 Related Persistent Infection, Genital Warts, Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN), Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VaIN), Vulvar Cancer, Vaginal Cancer, Cervical Dysplasia, AIS, and Cervical Cancer secondary outcome Combined Incidence of HPV 6/11 Related Persistent Infection, Genital Warts, VIN, VaIN, Vulvar Cancer, Vaginal Cancer, Cervical Dysplasia, Adenocarcinoma In Situ (AIS), and Cervical Cancer Combined Incidence of HPV 31/33/35/52/58 Related Persistent Infection, Genital Warts, VIN, VaIN, Vulvar Cancer, Vaginal Cancer, Cervical Dysplasia, Cervical AIS, and Cervical Cancer
그 외 비뚤림 (Other bias)	Low	No other bias

연구(연도)	Villa (2006)	
NCT number	NCT00365716	
연구설계	RCT	
시행국가 (여러 국가인 경우 모두)	3개국(미국, 브라질, 노르웨이)	
인종 있는 경우만		
연령평균 백신군/대조군	Overall cohort 백신군: 20.2(범위: 16 - 23) 대조군: 20.0(범위: 13 - 23) Subjects enrolled in protocol extension 백신군: 20.5(범위: 16 - 23) 대조군: 20.3(범위: 16 - 23)	
Vaccine 종류	GARDASIL: Quadrivalent HPV (Types 6,11,16,18) L1 VLP Vaccine	
대조군 종류	Aluminum Adjuvant	
Inclusion criteria	연령: 16-23세 평생 파트너수(lifetime sexual partner): 4명 이내 임신 중이 아니고 임상시험 기간 동안 효율적인 피임법 사용하고 있는 경우	
Exclusion criteria	HPV 백신 경험이 없는 경우 등록 14일 이전에 inactivated or recombinant vaccines을 맞았거나 등록 21일 이전에 live vaccines을 맞은 경우 비정상적인 Pap smears 결과가 있었던 경우 성기사마귀 병력이 있는 경우	
전체 대상자수 모집기간 추적 관리기간	552명(1158명?) 200005-200909 60개월(mean: 5.03years)	
보고된 결과변수	HPV-16 or HPV-18 HPV 6-, 11-, 16- or 18-related Persistent Infection or Disease (Cervical Intraepithelial Neoplasia, Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Vaginal Intraepithelial Neoplasia, Adenocarcinoma in Situ, Cervical Cancer, and Genital Warts) Injection Site Adverse Experiences	
Funding source	Merck & Co., Inc	
비고		
Risk of bias	Low/High/Unclear	Description
무작위 배정 생성 (Random sequence generation)	Low	Randomisation schedules were computer generated by use of a blocking factor of eight

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

배정순서 은폐 (Allocation concealment)	Unclear	Not mentioned
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림 (Blinding of participants and personnel)	Low	Part B was a fully blinded dose-ranging assessment of immunogenicity and efficacy. In the extension, the subject and the investigator, study site personnel, laboratory personnel conducting the clinical assays, and the Pathology Panel used in end point adjudication remained blinded to vaccination group. The placebo consisted of the same adjuvant and was visually indistinguishable from vaccine.
결과평가에 대한 눈가림 (Blinding of outcome assessment)	Low	Endpoint assignment was done by use of consensus diagnoses from a panel of pathologists (RJK, MHS, BMR, and AF) who were blinded to central-laboratory diagnoses, treatment group, and HPV status.
불충분한 결과자료 (Incomplete outcome data)	Low	백신군: 239/277, 대조군: 242/275
선택적 보고 (Selective reporting)	Low	All outcomes in protocol were reported
그 외 비뚤림 (Other bias)	Low	No other bias

연구(연도) NCT number	Herrero et al.(2011) NCT00128661	
연구설계	RCT	
시행국가 (여러 국가인 경우 모두)	코스타리카	
인종 있는 경우만	None	
연령평균 백신군/대조군	전체: 18 - 25세	
Vaccine 종류	Cervarix(AS04-adjuvanted vaccine) 병합투여 A형 간염	
대조군 종류	placebo	
Inclusion criteria	연령: 18세 -25세 여학생 백신 접종 중에 신체 건강, 임신부 혹은 모유 수유하지 않으며 피임약을 이용하는 자 세포 검사 결과 정상인자	
Exclusion criteria	선천적 질병, 백신접종에 반응력이 있는자 A형 간염을 앓았거나 A형 간염 백신 접종을 한 자	
전체 대상자수 모집기간 추적 관리기간	7,466명 20040611-200512 50.4개월	
보고된 결과변수	HPV DNA test CIN2+ 백신 효과(3회 접종 완료군과 3회 이하 접종완료군) 세포검사	
Funding source	GlaxoSmithKline Biologicals, 코스타리카 복지부(NIH Office of Research on Women`s health)	
비고		
Risk of bias	Low/High/Unclear	Description
무작위 배정 생성 (Random sequence generation)	unclear	This analysis presents a double-blind randomized controlled trial of Cervarix among healthy women 18 to 25 years of age. The method was not mentioned.
배정순서 은폐 (Allocation concealment)	low	Randomization (1:1) occurred in a masked fashion at the field site at the time the participant received her first vaccine dose. To allow for this, a range of vaccine ID numbers were randomly assigned to two groups by the Data Management Center

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

<p>연구참여자, 연구자에 대한 눈가림 (Blinding of participants and personnel)</p>	<p>low</p>	<p>Both were formulated in 0.5-mL doses with identical packaging and appearance to assure blinding. To allow for this, a range of vaccine ID numbers were randomly assigned to two groups by the Data Management Center. One group of random vaccine ID numbers was used at the manufacturing plant located in Belgium to label the HPV-16/18 bivalent vaccine. The other was used to label the control Hepatitis A vaccine at the same facility.</p> <p>Vaccine syringes for doses one, two and three were labeled in this manner. Doses two and three vaccine IDs were individually linked to dose one vaccine IDs using a vaccine ID numbering system that utilized an alphanumeric root ID number (e.g., VX12345) followed by a three digit sequence number that identified the dose number (i.e., 001, 002, and 003).</p>
<p>결과평가에 대한 눈가림 (Blinding of outcome assessment)</p>	<p>low</p>	<p>The study is still blinded, and investigators had no access to unmasked data by arm; therefore, no safety data are presented in this report</p>
<p>불충분한 결과자료 (Incomplete outcome data)</p>	<p>high</p>	<p>drop out rate, 사유 등이 서술되어 있지 않으며 compliance 낮으며 out of window 있음.</p>
<p>선택적 보고 (Selective reporting)</p>	<p>high</p>	<p>CIN 관련 결과는 보고되지 않음</p>
<p>그 외 비뚤림 (Other bias)</p>	<p>Low</p>	<p>No other bias</p>

연구(연도) NCT number	Konno(2010) NCT00316693
연구설계	RCT
시행국가 (여러 국가인 경우 모두)	1개국 13센터(일본)
인증 있는 경우만	
연령평균 백신군/대조군	백신군: (범위: 20-25) 대조군: (범위: 20-25)
Vaccine 종류	Cervarix(AS04-adjuvanted vaccine)
대조군 종류	hepatitis A vaccine
Inclusion criteria	연령: 20-25 (첫 예방접종 당시 20-25세에 해당하는 일본여성) 피험자 등록 전 연구에 서면동의한 경우 연구 참가전 과거병력이나 임상참여기록에 문제없는 건강한 경우 소변 임신테스트에서 음성반응을 보인 경우 출산가능성이 없으며 예방접종 30일 전부터 적절한 피임조치를 해야 하며, 임신테스트 음성반응 및 예방접종 완료 후 두 달 동안은 동일한 주의사항을 계속하는데 동의한 경우 자궁경부가 손상되지 않은 경우
Exclusion criteria	첫 번째 예방접종 이전 30일 이내에 연구백신 / 대조군 백신 또는 관련 약물을 투여받은 경우 임신 또는 모유 수유 여성인 경우(연구참여자는 적어도 임신 후 3개월 이상이어야 하며, 수유중이지 않아야 함) 마지막 백신 투여후 두달 내에 임신을 계획중이거나 연구중에 피임을 중단할 가능성이 있는 경우 백신투여 전 6개월 이내에 면역억제제 또는 다른 면역제를 만성 복용하는 경우 이전에 HPV 백신 예방접종을 받았거나, A형간염 질환 과거력 또는 과거에 A형간염 예방접종을 받은 경우 급성 또는 만성 질환, 임상적으로 중요한 장기기능에 이상이 있거나, 백신에 의해 알려진 질환이 악화될 가능성이 있는 경우 암이나 면역질환 치료를 받고 있는 경우 colposcopy를 받았거나 Pap smear 검사 후 colposcopy를 계획하고 있는 경우 임상등록시 과다출혈이나 다량의 질 분비물 등으로 연구를 수행할 수 없는 경우 구강 온도 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ / 겨드랑이 온도 $> 37.5^{\circ}\text{C}$ .
전체 대상자수 모집기간 추적 관리기간	1,046명 200604-200902 24개월 (mean(SD):13.6(3.7))
보고된 결과변수	Vaccine efficacy to prevent persistent infections associated with HPV-16/18 Vaccine efficacy to prevent incident infections and CIN1+ and CIN2+ associated with HPV-16/18

인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석

Funding source	GlaxoSmithKline	
비고		
Risk of bias	Low/High/Unclear	Description
무작위 배정 생성 (Random sequence generation)	Unclear	Women were randomized in a 1:1 fashion to receive either the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine or the Japan-licensed HAV containing 0.5 Kg of inactivated hepatitis A antigen as the control vaccine. But the method did not mentioned.
배정순서 은폐 (Allocation concealment)	Unclear	Japanese women aged 20 to 25 years were randomly assigned to receive either HPV-16/18 AS04-adjuvanted (n = 519) or hepatitis A (n = 521) vaccine at 0, 1, and 6 months. But the method did not mentioned.
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림 (Blinding of participants and personnel)	Low	the study blinding was maintained for all GlaxoSmithKline personnel, investigators, study collaborators, and subjects.
결과평가에 대한 눈가림 (Blinding of outcome assessment)	Low	All CIN end points were confirmed by an expert histopathology review panel that was blinded to vaccine status, HPV DNA status before biopsy, and cytology reports. This interim analysis was performed by an independent and external statistician,
불충분한 결과자료 (Incomplete outcome data)	Low	A total of 1040 eligible women were vaccinated (TVC): 519 in the HPV vaccine group and 521 in the control vaccine group. Ten subjects were excluded from the TVC-E because of high-grade or missing cytology at baseline. The TVC-E therefore included 1030 women: 514 in the HPV vaccine group and 516 in the control group). Twenty-eight women (13 in the HPV vaccine group, 15 in the control group) were excluded from the ATP-E. The ATP-E included 1002 women: 501 in the HPV vaccine group and 501 in the control vaccine group.
선택적 보고 (Selective reporting)	Low	All outcomes in protocol were reported
그 외 비뿔림 (Other bias)	Low	No other bias

## 12.5. 자궁경부암 환자조사 설문지

병 원 명	
일련번호	
조사일시	년 월 일

### 자궁경부암 환자대상 설문조사

안녕하십니까?

한국보건의료연구원에서는 “인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석” 연구를 수행하고 있습니다. 이와 관련하여 본 설문조사에서는 자궁경부암 환자의 질환 유형, 치료방법 및 재발여부, 삶의 질, 비공식적 의료비용, 시간비용 및 간병비용 등 다양한 항목들을 조사하고, 이를 토대로 HPV 백신의 경제성 분석을 시행하고자 합니다.

조사 결과는 연구 목적 이외에는 사용되지 않으며, 설문에 참여하시는 분들의 개인정보는 절대로 공개되지 않습니다. 이 조사에 대하여 문의사항이 있으시면 한국보건의료연구원 000 (전화 00-0000-0000)에게 연락해주시십시오.

설문은 자발적 참여에 의해 진행되는 것이며 구두로 동의하시면 조사가 진행됩니다.

참여해주셔서 감사합니다.

2012. 10

# I. 환자 기본정보

\* 다음은 **의료진 기입항목**입니다.

1) 해당 환자의 연령은 어떻게 됩니까? **만 나이**로 기입해 주십시오.

만 \_\_\_\_\_ 세

2) 환자의 **첫 진단일**은 언제입니까? 암 환자의 경우 암 등록일을 기준으로 기록해 주십시오.

\_\_\_\_\_년 \_\_\_\_\_월 \_\_\_\_\_일

2-1) 환자의 **진단당시 질환명**을 표기하고 해당 병기에 표시해 주십시오.

2-1-1) 질환명	2-1-2) 해당 병기		
① 자궁경부암	① 1기	② 2기	③ 3/4기
② CIN	① 1	② 2/3	

3) 다음 중 환자에게 해당되는 질병상태를 선택하고, **해당 기간 동안** 받은 치료방법을 **모두** 표시해 주십시오.

3-1) 질병상태	3-2) 기간	3-3) 치료방법		
① CIN	① 진단일 - 1년 미만	① 수술	② 방사선 치료	③ 항암화학요법
	② 1년 이상 - 2년 미만	④ 기타 _____		
	③ 2년 이상	① 수술	② 방사선 치료	③ 항암화학요법
② 자궁경부암	① 진단일 - 1년 미만	④ 기타 _____		
	② 1년 이상 - 2년 미만	① 수술	② 방사선 치료	③ 항암화학요법
	③ 2년 이상	④ 기타 _____		
③ 자궁경부암 재발	① 재발로 인한 치료일 - 1년 미만	① 수술	② 방사선 치료	③ 항암화학요법
	② 1년 이상 - 2년 미만	④ 기타 _____		
	③ 2년 이상	① 수술	② 방사선 치료	③ 항암화학요법
		④ 기타 _____		

\* 다음 페이지부터 환자가 직접 질문에 응답할 수 있도록 해 주시기 바랍니다.

## Ⅱ. 삶의 질

아래의 문항은 EQ-5D를 이용하여 귀하의 건강상태를 묻는 질문입니다.

EQ-5D는 일반적인 건강상태를 측정하는 도구로 건강상태를 운동능력, 자기관리, 일상활동, 통증/불편감, 불안/우울의 5가지 영역으로 구분하고 있습니다. 비교적 간단한 문항을 통해 일반인의 건강상태를 측정할 수 있습니다. 또한, EQ-5D는 국제적으로 표준화된 도구로 국가 간의 비교가 가능한 장점이 있습니다.

4) 아래의 각 문항에서 **오늘 귀하의 건강상태**를 가장 잘 설명해주는 하나의 항목에 표시해 주십시오.

### 4-1) 운동능력

- ① 나는 걷는데 지장이 없다
- ② 나는 걷는데 다소 지장이 있다
- ③ 나는 종일 누워 있어야 한다

### 4-2) 자기관리

- ① 나는 목욕을 하거나 옷을 입는데 지장이 없다
- ② 나는 혼자 목욕을 하거나 옷을 입는데 다소 지장이 있다
- ③ 나는 혼자 목욕을 하거나 옷을 입을 수 없다

### 4-3) 일상활동 (예: 일, 공부, 가사일, 가족 또는 여가활동)

- ① 나는 일상활동을 하는데 지장이 없다
- ② 나는 일상활동을 하는데 다소 지장이 있다
- ③ 나는 일상활동을 할 수 없다

### 4-4) 통증/불편감

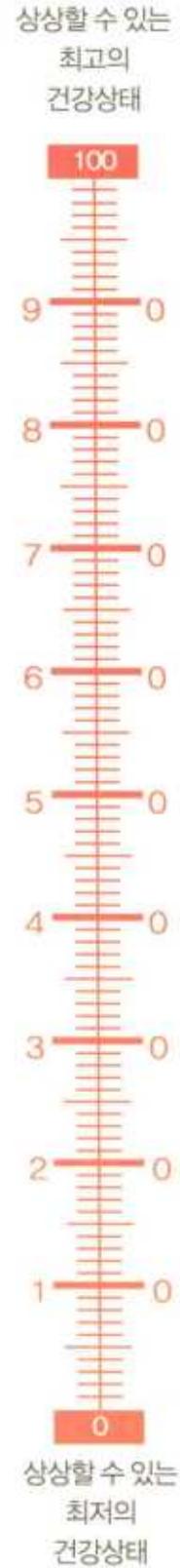
- ① 나는 통증이나 불편감이 없다
- ② 나는 다소 통증이나 불편감이 있다
- ③ 나는 매우 심한 통증이나 불편감이 있다

### 4-5) 불안/우울

- ① 나는 불안하거나 우울하지 않다
- ② 나는 다소 불안하거나 우울하다
- ③ 나는 매우 심하게 불안하거나 우울하다

5) 여기 건강상태가 얼마나 좋고 나쁜지를 표현하는 것을 돕고자, 귀하가 상상할 수 있는 최고의 상태를 100으로, 귀하가 상상할 수 있는 최저의 상태를 0으로 표시한 눈금자(온도계와 비슷함)를 그려놓았습니다.

귀하의 생각에 **오늘 귀하의 건강상태**가 얼마나 좋고 나쁜지를 눈금자위의 한 곳으로 선을 그어서 표시해 주십시오.



### Ⅲ. 비공식적 의료비용

\* 다음은 귀하가 자궁경부암의 치료 및 관리를 위해 **의료기관 이외에서 지출한 비용**에 관한 조사입니다.

6) 귀하는 자궁경부암의 치료 및 관리를 위해 **양방 의료기관 이외에서 개인적으로 지출한 보건의료 관련 비용**이 있습니까? (한방 의료기관에서 지출한 적이 있으면 '예'로 표기)

- ① 예 (☞ 7) 문항으로 이동)  
 ② 아니오 (☞ 8) 문항으로 이동)

7) 귀하가 **지난 7월부터 9월까지 3개월간** 자궁경부암의 치료 및 관리를 위해 **양방 의료기관 이외에서 지출한 보건의료 관련 비용** 항목과 금액을 구체적으로 적어주시기 바랍니다.

구 분	구체적인 항목 (응답자의 답변내용 그대로 기술하시오)	3개월간 구입횟수	평균 단가
7-1) 일반의약품 또는 건강기능 식품 (예: 처방전 없이 약국에서 구입한 진통제, 비타민류 등)	①	회	만원
	②	회	만원
	③	회	만원
7-2) 민간요법 (예: 온열요법(좌훈 뜸질기, 원적외선 찜질기, 피마자유 찜질요법 등), 약초다린 물(버섯 류, 인삼류, 뿌리/나무껍질 등), 기타 건강 환 또는 분말, 과일즙 등)	①	회	만원
	②	회	만원
	③	회	만원
7-3) 한방 의료서비스 (예: 한방 의료기관에 방문하여 치료를 받은 경우 - 침, 뜸, 한약 등)	①	회	만원
	②	회	만원
	③	회	만원
7-4) 기타	①	회	만원
	②	회	만원
	③	회	만원

### IV. 시간비용 및 간병비용

\* 다음은 귀하가 자궁경부암 치료를 위해 병원 방문시 소요되는 **시간비용 및 간병비용**에 관한 조사입니다.

8) 귀하는 **자궁경부암 치료**를 위해 오늘을 포함하여 지난 1년 동안 병원을 몇 번 방문하하셨습니까?

8-1) 외래: \_\_\_\_\_ 회

\* 위와 같은 외래방문 중, **보호자**와 함께 병원을 방문한 횟수는 \_\_\_\_\_ 회였습니다.

(보호자를 동반하지 않은 경우는 "0"회로 기입해 주십시오)

8-2) 입원: \_\_\_\_\_ 회 (총 입원일수: \_\_\_\_\_ 일)

\* 위와 같은 입원기간 중, 귀하의 간병을 위해 **보호자**가 **병원에 머문 일수**는

"총 \_\_\_\_\_ 일"이었으며, **하루 중 보호자가 병원에 머문 평균 시간**은 " \_\_\_\_\_ 시간"

(예: 12시간, 24시간) 이었습니다. (보호자를 동반하지 않은 경우는 "0"일, "0"시간으로

기입해 주십시오)

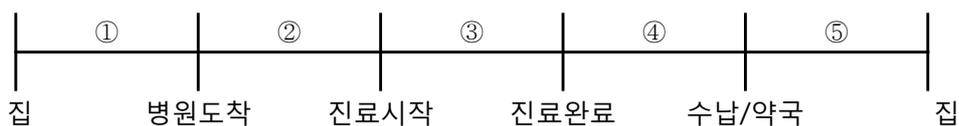
\* 위와 같은 입원기간 중, 귀하의 간병을 위해 **유급 간병인**을 **고용한 일수**는

"총 \_\_\_\_\_ 일"이었으며, **하루 평균 고용시간**은 " \_\_\_\_\_ 시간"(예: 12시간, 24시간)

이었습니다. (유급 간병인을 고용하지 않은 경우는 "0"일, "0"시간으로 기입해 주십시오)

9) 귀하가 자궁경부암 치료를 위해 병원을 방문할 때, **평균적으로 외래진료 1회에 소요되는 총 시간**은 얼마입니까? **아래의 그림을 참고**하여 ①번부터 ⑤번까지의 과정에 해당되는 시간이 모두 포함되도록 응답해 주십시오. (단, 지방거주자인 경우에는 거주 지역을 별도로 표시해 주세요)

\_\_\_\_\_ 시간 \_\_\_\_\_ 분 (\* 거주지역: \_\_\_\_\_ 광역시/도 \_\_\_\_\_ 시/군/구)



- 설문에 참여해주셔서 감사합니다 -

## 12.6. 자궁경부암 환자조사 가이드라인

### 자궁경부암 환자대상 설문조사 가이드라인

안녕하십니까?

한국보건의료연구원에서는 “인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석” 연구를 수행하고 있습니다. 이와 관련하여 본 설문조사에서는 자궁경부암 환자의 질환 유형, 치료방법 및 재발여부, 삶의 질, 비공식적 의료비용, 시간비용 및 간병비용 등 다양한 항목들을 조사하고, 이를 토대로 HPV 백신의 경제성 분석을 시행하고자 합니다.

이 가이드라인은 설문조사를 시행할 때 필요한 지침입니다. 설문조사 진행시 참고하여 주시길 부탁드립니다. 문의사항이 있으시면 한국보건의료연구원 000 (000-0000-0000 / \*\*\*\*\*@neca.re.kr)에게 연락해주십시오.

감사합니다.

2012. 10

**NECA** 한국보건의료연구원  
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

## A. 설문지 가이드라인

### Part I. 조사의 목적

- 본 설문조사는 자궁경부암 환자를 대상으로 삶의 질 등을 알아보고 질환과 관련된 몇 가지 비용자료를 얻는 것이 목적입니다. 이를 위해 다양한 형태로 관련 문항들을 제시하였습니다.
- 설문지에는 실제 설문을 위한 문항들이 포함되어 있습니다. 응답자들이 해당 문항에 빠짐 없이 잘 응답할 수 있도록 도와주십시오.
- 작성하시다가 궁금하신 사항은 한국보건의료연구원 000 (000-0000-0000 / \*\*\*\*\*@neca.re.kr)에게 연락주시기 바랍니다.

### Part II. 조사 대상자 구성

- 설문에 참여하는 대상자의 구성이 다음의 조건을 만족하도록 해 주십시오(설문지 2-3번 문항에 해당).
  - CIN 환자: 전체 설문 참여인원의 10% 수준  
예) 전체 설문참여자가 100명이라면, 이 중 CIN 환자가 10명 내외이어야 합니다.
  - 자궁경부암 환자의 치료기간
    - ① 자궁경부암 환자: 진단일 - 1년 미만에 해당되는 경우가 전체 설문 참여인원의 10% 이상
    - ② 자궁경부암 재발환자: 재발로 인한 치료일 - 1년 미만에 해당되는 경우가 전체 인원의 5% 이상예) 전체 설문참여자가 50명이라면, 치료기간이 1년 미만인 자궁경부암 환자는 5명 이상, 치료기간이 1년 미만인 자궁경부암 재발환자는 3명 이상이 되어야 합니다.

### **Part III. 설문지 작성 방법**

- 본 설문조사는 설문지 앞 페이지에 연구 목적 및 연구기관에 대한 정보를 넣어 직접 구두로 설명하고 응답자가 구두로 설문에 동의하는 것으로 서면동의서를 대신합니다. 따라서 응답자들에게 설문지 맨 앞 장의 안내문을 천천히 읽어 주시고, 이 부분을 충분히 설명하여 응답자(연구참가자)가 설문의 취지를 이해하고 구두 동의를 얻은 후에 본 설문을 진행하여 주시기 바랍니다.
- 응답자들에게 설문 문항을 하나씩 들어가며 문항에 응답할 수 있도록 하되, 설문이 이해가 안 될 경우 질문하도록 하시고, 담당 조사원께서는 잘 설명해주시기 바랍니다.
- 각 질문의 보기에서 하나만 고르도록 하십시오. 여러 개 고를 수 있는 경우는 '다중선택 가능'라는 설명이 있습니다.
- 설문 완료 후 빠진 것이 있는지 확인해주시고 빠진 것이 있으면 응답자에게 질문하여 기록하도록 해주십시오.

### **Part IV. 설문지 구성**

- 본 설문지는 총 5page로 구성되어 있으며 세부항목은 다음과 같습니다.
  - I (3문항): 환자 기본정보(의료진 기입항목)
  - II(2문항): 삶의 질
  - III(2문항): 비공식적 의료비용
  - IV(2문항): 시간비용 및 간병비용

## Part V. 설문 가이드라인

### (1) 환자 기본정보

□ 1)-3)번 문항은 환자 기본정보를 확인하는 질문으로 모두 의료진 기입항목입니다. 해당되는 환자 정보를 빠짐없이 기록해 주십시오

□ 2)번 문항은 환자의 진단일자를 묻는 문항입니다. 설문에 참여하시는 분이 자궁경부암 환자일 경우 암 등록일을 기준으로 기록해 주시고, CIN 환자의 경우 첫 진단일을 기준으로 기록해 주십시오.

- 2-1)번 문항에서는 진단당시 환자의 질환명을 표기하고, 각 질환별 해당병기에 체크해 주십시오.  
기입 예)

2-1-1) 질환명	2-1-2) 해당 병기		
<input checked="" type="checkbox"/> 자궁경부암	① 1기	<input checked="" type="checkbox"/> 2기	③ 3/4기
② CIN	① 1	② 2/3	

□ 3)번 문항은 질병상태별 유병기간 및 치료방법에 대한 질문입니다. 해당되는 질병상태를 선택하고 현재 시점을 기준으로 해당되는 유병기간을 표기한 뒤, 해당 기간 동안 환자가 받은 치료방법을 모두 기록해 주시면 됩니다.

- 이 문항에서는 지금까지 받은 모든 치료방법을 누적해서 표기하는 것이 아니라 현 시점을 기준으로 해당되는 유병기간 및 치료방법을 표기하셔야 합니다. 예를 들어 해당 환자가 자궁경부암 유병기간이 1년 이상-2년 미만에 해당될 경우 진단일-1년 미만에 해당되는 정보는 기재하지 않으셔도 됩니다.

기입 예 1) 자궁경부암으로 진단 받은지 1년 6개월이 경과한 환자로 진단받고 1년이 지난 시점부터 현재까지 방사선 치료를 받은 적이 있는 경우

3-1) 질병상태	3-2) 기간	3-3) 치료방법
① CIN	① 진단일 - 1년 미만	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
	② 1년 이상 - 2년 미만	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
	③ 2년 이상	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
㉞ 자궁경부암	① 진단일 - 1년 미만	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
	㉞ 1년 이상 - 2년 미만	① 수술 ㉞ 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
	③ 2년 이상	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
③ 자궁경부암 재발	① 재발로 인한 치료일 - 1년 미만	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
	② 1년 이상 - 2년 미만	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
	③ 2년 이상	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타

기입 예 2) 3년 전 자궁경부암으로 진단받고 작년에 재발하여 현재 재발 치료를 받고 있는 환자, 재발치료를 위해 2011년 12월 방사선 치료를 처음 받았으며 현재 항암화학요법을 병행하고 있는 환자

3-1) 질병상태	3-2) 기간	3-3) 치료방법
① CIN	① 진단일 - 1년 미만	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
	② 1년 이상 - 2년 미만	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
	③ 2년 이상	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
② 자궁경부암	① 진단일 - 1년 미만	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
	② 1년 이상 - 2년 미만	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
	③ 2년 이상	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
㉞ 자궁경부암 재발	㉞ 재발로 인한 치료일 - 1년 미만	① 수술 ㉞ 방사선 치료 ㉞ 항암화학요법 ④ 기타
	② 1년 이상 - 2년 미만	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타
	③ 2년 이상	① 수술 ② 방사선 치료 ③ 항암화학요법 ④ 기타

## (2) 삶의 질

- 4)번에서 제시된 건강상태 측정도구는 국제적으로 사용하는 표준화 도구임을 설명해 주십시오.
  - 각 항목별로 오늘의 건강상태를 가장 잘 묘사한 항목에 체크하도록 하시면 됩니다.
- 5)번 문항은 응답자 스스로 오늘의 건강상태에 대하여 점수(최저의 상태: 0 - 최고의 상태: 100)를 매기는 문항입니다.

## (3) 비공식적 의료비

- 6)번 문항은 자궁경부암의 치료 및 관리를 위해 양방 의료기관 이외에서 지출한 보건의료 비용이 있는지를 묻는 질문입니다. 응답자가 지출비용이 있다고 할 경우 7)번 문항으로 넘어가서 구체적인 항목과 3개월간 구입횟수, 평균단가를 기재할 수 있도록 합니다. 지출 비용이 없거나 모르실 경우 다음 분류인 “IV. 시간비용” 항목으로 이동하시면 됩니다.
  - 보건의료 비용이란 환자가 본인의 건강을 보호·증진하기 위하여 지출하는 모든 비용을 의미합니다. 즉, 의료기관을 이용하는데 지출한 비용뿐 아니라 일반의약품 또는 건강기능 식품, 민간요법, 한방 의료서비스 등을 이용하기 위해 지출한 비용까지 모두 포함합니다.
  - 단, 6-7)번 문항 응답시 양방 의료기관을 이용하는데 지불한 비용은 제외하고 응답하셔야 합니다. 즉, 의료기관 이외에서 지출한 비용 뿐 아니라 한방의료기관에서 지출한 비용도 함께 조사하셔야 합니다.
  - 만약 6)번 문항에서는 “예”라고 하였으나 지난 7월부터 9월까지 3개월간 지출한 비용이 없으실 경우에는 7)번 문항은 비워두시고 “IV. 시간비용” 항목으로 이동하시면 됩니다.
- 7)번 문항은 지난 7월부터 9월까지 3개월간 양방 의료기관 외에서 지출한 항목과 금액을 구체적으로 기입하는 문항입니다. 응답자가 일반의약품 또는 건강기능 식품, 민간요법, 한방 의료서비스 등에 대해 질문할 경우 예를 들어 설명해주십시오. 구체적인 항목 란에는 환자가 응답하는 제품명을 그대로 적어주시고, 지난 3개월간의 구입횟수 및 해당 항목을 구입하기 위해 지출한 비용의 평균 단가를 적으시면 됩니다.

#### (4) 시간비용 및 간병비용

- 8)번 문항은 환자의 의료기관 방문 빈도를 알아보기 위한 질문으로 오늘을 포함하여 지난 1년 동안 병원에 총 몇 회 방문하였는지를 외래와 입원으로 구분하여 적으시면 됩니다.
- 8-1)문항에는 지난 1년 동안의 총 외래 방문 횟수를 기재하시면 됩니다. 예를 들어, 병원 방문 횟수를 질문하였을 때 환자가 만약 4개월에 1회라고 응답하였다면 설문지에는 1년 기준으로 환산하여 3회라고 기록하시면 됩니다. 그런 다음, 바로 아래에 이 중에서 보호자와 함께 병원을 방문한 횟수를 함께 기록해 주십시오. 이때의 보호자는 가족, 친지, 친구 등과 같이 친분으로 환자를 위해 기꺼이 시간을 투자할 의지가 있는 지인을 의미합니다. 만약, 보호자를 한 번도 동반하지 않은 경우는 "0회"로 기입해 주십시오.
  - 8-2)번 문항은 지난 1년 동안의 총 입원 횟수 및 총 입원 일수를 묻는 질문입니다. 이때에도 외래 방문 횟수와 마찬가지로 환자가 **\*\*개월에 \*\*회**라고 응답한다면 1년 기준으로 환산하여 기록해 주시면 됩니다. 지난 1년 동안 입원 경험이 없는 경우에는 "0회"로 기입하여 주십시오. 그런 다음, 입원기간 중 **보호자**가 환자의 간병을 위해 병원에 방문한 총 방문일수 및 하루 중 병원에 머문 시간을 추가로 기입해 주십시오. 단, 간병을 위해 병원을 방문한 보호자가 여러 명일 경우 모든 보호자를 고려하여 병원에 머문 시간을 기록하여 주셔야 합니다. 예를 들어 총 10일간 입원해 있는 중 7일간 보호자 3명이 번갈아가면서 하루 종일 1인 이상이 환자 옆에 있었다면 보호자가 머문 일수는 총 7일, 머문 시간은 24시간으로 기입하시면 됩니다. 만일 낮에는 유급 간병인을 고용하고 저녁부터 아침까지는 가족이 돌아가며 간병하였으면 머문 시간은 12시간으로 기입하시면 됩니다. 보호자를 동반하지 않은 경우는 "0일", "0시간"으로 기입하시면 됩니다.
  - 마찬가지로, 입원기간 중 환자의 간병을 위해 **유급 간병인**을 고용한 적이 있는 경우, 총 고용일수 및 하루 평균 고용시간을 기입해 주시고, 유급 간병인을 고용하지 않은 경우는 "0일", "0시간"으로 기입하시면 됩니다.
- 9)번 문항은 환자가 자궁경부암 치료를 위해 의료기관을 방문할 때 소요되는 평균 시간을 확인하기 위한 질문입니다. 환자가 집에서 출발하여 병원에 도착한 뒤 진료를 받기위해 대기하고, 의사진료를 받고, 수납 및 처방전 발행을 거쳐 약국에서 처방조제 받은 후 집에 도착할 때까지 소요된 총 시간을 회상하여 빈 칸에 각 구간별 소요된 시간을 기록해 주시면 됩니다. 단, 지방거주자인 경우에는 거주 지역을 별도로 표기해 주십시오.
- 환자가 소요시간을 회상하는데 도움을 주고자 아래에 그래프를 그려두었습니다. ①-⑤번으로 진행되는 동안에 해당되는 시간을 모두 고려하여 기재해 주십시오.

## 12.7. 국가 암검진율 및 민간검진율

연령	국건영검진율 (전체검진율)	공단검진율	일반검진율	연령	국건영검진율 (전체검진율)	공단검진율	일반검진율
12	0.00%	0.00%	0.00%	58	37.35%	21.40%	15.95%
13	0.00%	0.00%	0.00%	59	37.35%	21.40%	15.95%
14	0.00%	0.00%	0.00%	60	34.95%	25.80%	9.15%
15	0.00%	0.00%	0.00%	61	34.95%	25.80%	9.15%
16	0.00%	0.00%	0.00%	62	34.95%	25.80%	9.15%
17	0.00%	0.00%	0.00%	63	34.95%	25.80%	9.15%
18	0.00%	0.00%	0.00%	64	34.95%	25.80%	9.15%
19	4.18%	0.00%	4.18%	65	29.89%	17.50%	12.39%
20	4.18%	0.00%	4.18%	66	29.89%	17.50%	12.39%
21	4.18%	0.00%	4.18%	67	29.89%	17.50%	12.39%
22	4.18%	0.00%	4.18%	68	29.89%	17.50%	12.39%
23	4.18%	0.00%	4.18%	69	29.89%	17.50%	12.39%
24	4.18%	0.00%	4.18%	70	25.57%	15.20%	10.37%
25	20.45%	0.00%	20.45%	71	25.57%	15.20%	10.37%
26	20.45%	0.00%	20.45%	72	25.57%	15.20%	10.37%
27	20.45%	0.00%	20.45%	73	25.57%	15.20%	10.37%
28	20.45%	0.00%	20.45%	74	25.57%	15.20%	10.37%
29	20.45%	0.00%	20.45%	75	21.54%	6.50%	15.04%
30	34.65%	16.10%	18.55%	76	21.54%	6.50%	15.04%
31	34.65%	16.10%	18.55%	77	21.54%	6.50%	15.04%
32	34.65%	16.10%	18.55%	78	21.54%	6.50%	15.04%
33	34.65%	16.10%	18.55%	79	21.54%	6.50%	15.04%
34	34.65%	16.10%	18.55%	80	8.34%	2.30%	6.04%
35	36.44%	16.10%	20.34%	81	8.34%	2.30%	6.04%
36	36.44%	16.10%	20.34%	82	8.34%	2.30%	6.04%
37	36.44%	16.10%	20.34%	83	8.34%	2.30%	6.04%
38	36.44%	16.10%	20.34%	84	8.34%	2.30%	6.04%
39	36.44%	16.10%	20.34%	85	2.47%	0.50%	1.97%
40	38.80%	23.00%	15.80%	86	2.47%	0.50%	1.97%
41	38.80%	23.00%	15.80%	87	2.47%	0.50%	1.97%
42	38.80%	23.00%	15.80%	88	2.47%	0.50%	1.97%
43	38.80%	23.00%	15.80%	89	2.47%	0.50%	1.97%
44	38.80%	23.00%	15.80%	90	2.47%	0.50%	1.97%
45	40.17%	17.00%	23.17%	91	2.47%	0.50%	1.97%
46	40.17%	17.00%	23.17%	92	2.47%	0.50%	1.97%
47	40.17%	17.00%	23.17%	93	2.47%	0.50%	1.97%
48	40.17%	17.00%	23.17%	94	2.47%	0.50%	1.97%
49	40.17%	17.00%	23.17%	95	2.47%	0.50%	1.97%
50	38.60%	25.30%	13.30%	96	2.47%	0.50%	1.97%
51	38.60%	25.30%	13.30%	97	2.47%	0.50%	1.97%
52	38.60%	25.30%	13.30%	98	2.47%	0.50%	1.97%
53	38.60%	25.30%	13.30%	99	2.47%	0.50%	1.97%
54	38.60%	25.30%	13.30%	100	2.47%	0.50%	1.97%
55	37.35%	21.40%	15.95%				
56	37.35%	21.40%	15.95%				
57	37.35%	21.40%	15.95%				

\* 자료원 : 국민건강영양조사(2007-2009), 공단자료(2010)

**발행일** 2013. 6. 7  
**발행인** 이선희  
**발행처** 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.

