



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

보건학석사 학위논문

사람유두종 바이러스 백신의
경제성 분석

Economic evaluation of
human papillomavirus vaccination

2021년 8월

서울대학교 보건대학원
보건학과 보건정책관리학전공
심혜원

사람유두종 바이러스 백신의
경제성 분석

Economic evaluation of
human papillomavirus vaccination

지도교수 정 완 교

이 논문을 보건학석사 학위논문으로 제출함
2021년 5월

서울대학교 보건대학원
보건학과 보건정책관리학전공
심 혜 원

심혜원의 석사 학위논문을 인준함
2021년 6월

위 원 장 이 태 진

부위원장 김 선 영

위 원 정 완 교

요약(국문초록)

사람유두종 바이러스는 생식기 감염을 일으키는 가장 흔한 원인 중 하나로 자궁경부암 및 항문생식암, 생식기 사마귀 등을 형성한다. 세계보건기구는 HPV 감염 관련 질병을 국제 보건 문제로서 중요성을 인식하고, 각 국가의 국가예방접종 사업에 HPV 백신을 포함할 것을 강조하였다. 국내에서는 만 12세 여성 청소년을 대상으로 HPV 2가 및 4가 백신을 사업에 포함하였다. 그러나 여성만을 대상으로 한 예방 접종은 남성 간 성적 접촉을 통한 전파를 포함하여 집단 면역의 효과를 제대로 보기 어려우며, 성 건강이 주로 여성의 책임이라는 인상을 강화시킬 수 있어 남아 확대에 대한 사회적 요구가 증가하고 있다. 또한 한국 여성은 다른 지역에 비해 HPV 52, 58형의 유병률이 높으며, 자궁경부암 외에 항문생식암 및 구인두암 등을 포함하여 질병의 예방에 있어 백신의 기여도가 증가한다는 점에서 9가 백신 도입에 대한 요구도 증가하고 있다. 이에 따라 HPV 백신의 남아 대상 확대 및 9가 백신 도입에 대한 경제성 분석 연구의 필요가 제기되는 바이다.

본 연구는 남아 대상 확대 및 9가 백신 도입을 가정하여 사회적 관점에서 결정적 집단수준 동적모형을 활용하여 경제성 분석을 실시하였으며, HPV 감염 관련 질병으로 자궁경부암, 질암, 외음부암, 항문암, 음경암, 구강암, 편도 및 구인두암, 자궁경부, 질 및 외음의 제자리암과 이형성, 생식기 사마귀를 분석에 포함하였다. 국민건강보험 국민건강자료, 지역별 고용조사 및 선행 문헌에서 보고한 값을 활용하여 의료비용, 백신 접종 관련비용, 교통비용, 시간비용, 간병비용, 생산성 손실비용을 산출하였다. 효과와 관련하여, 백신 효과는 선행 체계적 문헌고찰에서 선정된 문헌들을 바탕으로 메타분석을 실시 및 모형 투입을 통해 추정하였으며, 건강관련 삶의 질을 반영한 QALY를 효과 지표로 하여 비용-효용 분석을 실시하였다.

분석 결과, 만 12세 여아 대상 HPV 4가 접종 대안과 HPV 4가 남녀 동시 접종 대안은 열등 대안(strongly dominated)으로 배제되었다. 남은 HPV 9가 여아 단독 접종 대안과 HPV 9가 남녀 동시 접종 대안을 대상으로 ICER를 계산하였으며, HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 비교하여 HPV 9가 백신 남녀 동시 접종 대안의 ICER 값은 약 119,222,275 원/QALY로 산출되었다. 비용-효과성을 판단하기 위한 임계값으로 1년 수명연장에 대한 지불의사금액인 약 3,304만원을 적용할 경우, HPV 9가 백신 남녀 동시 접종 대안은 비용-효과적이지 않은 것으로 확인되어, 최종적인 선택 대안은 HPV 9가 여아 단독 접종 대안이었다.

비용-효과성의 기준에서 HPV 백신의 9가 백신 여아 접종 대안은 현행 대안과 비교하여 cost-saving한 대안으로 9가 백신 도입 정책은 긍정적일 것으로 사료된다. 남아 확대 대안은 비용-효과적이지 않았으나, 보건의료 의사결정은 경제성 이외에 형평성, 정치적 및 사회적 수용성 등을 함께 고려하여 실시되어야 하기에 포괄적인 기준을 고려한 정책 결정이 필요한 것으로 보인다. 따라서 본 연구 결과를 바탕으로 사회적 요구에 따라 HPV 감염 및 질병, 백신과 관련한 정책 결정에 대한 우선순위 및 타당성을 검토하는 근거로 활용되기를 기대한다.

**주요어 : 사람유두종 바이러스, 백신, 동적모형, 비용-효과 분석,
비용-효용 분석, 경제성 평가**

학 번 : 2019-21620

* 이 연구는 국민건강보험공단의 자료(NHIS-2021-1-047)를 활용한 것으로, 연구의 결과는 국민건강보험공단과 관련이 없음을 밝힙니다.

목 차

제 1 장 서론	1
제 1 절 연구 배경 및 필요성	1
제 2 절 연구 목적	4
제 2 장 선행 연구 고찰	5
제 1 절 사람유두종 바이러스	5
1. 사람유두종 바이러스 및 관련 질병 현황	5
2. 사람유두종 바이러스 백신 및 국가예방접종 사업	9
제 2 절 백신의 경제성 평가	11
제 3 절 사람유두종 바이러스 백신의 경제성 분석	14
제 3 장 연구 방법	18
제 1 절 연구 설계	18
1. 비교 대안	18
2. 연구 집단	19
3. 분석 관점 및 방법	19
4. 분석 모형	20
5. 분석 기간 및 주기	23
6. 건강 상태	24
7. 할인율	24
제 2 절 모형 투입 요소	25
1. 백신 및 역학 자료	25
2. 비용 자료	40
3. 효과 자료	51

제 4 장 연구 결과	54
제 1 절 기본 분석 결과	54
제 2 절 민감도 분석 결과	56
제 5 장 논의 및 결론	62
제 1 절 연구 결과에 대한 고찰	62
제 2 절 연구 한계점 및 의의	66
제 3 절 연구 결론	69
참고문헌	70
부록	85
Abstract	99

표 목 차

[표 1] HPV 감염 관련 암의 전 세계 2020년 추정 발생자 수	2
[표 2] HPV 감염 관련 암의 전 세계 2020년 추정 사망자 수	2
[표 3] 국내 HPV 감염 관련 질병의 연도별 환자 수 및 환자 당 의료비	6
[표 4] 2015년 HPV 감염 관련 질병의 의료비	7
[표 5] 2017년 남성의 HPV 감염 관련 질병의 발생률, 신환자 수, 진료비	8
[표 6] 2017년 여성의 HPV 감염 관련 질병의 발생률, 신환자 수, 진료비	9
[표 7] 비교 대안	18
[표 8] 남성의 HPV 6/11/16/18 형 백신효과	28
[표 9] 여성의 HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 형 백신효과	28
[표 10] HPV 감염증 예방접종 현황	29
[표 11] 모형 투입 HPV 예방 백신 접종률	30
[표 12] HPV 감염 확률 및 유형별 감염 기여율	31
[표 13] HPV 감염 관련 질병 상병코드	32
[표 14] 특정기호 구분코드 중 암 관련 코드	33
[표 15] 자궁경부, 질 및 외음 전암병변 상병코드 연계	34
[표 16] HPV 감염 관련 질병의 신환자 수, 10만명당 조발생률 및 연령표준화 발생률	37
[표 17] 2019년 HPV 감염 관련 질병의 성/연령(10세)별 10만명당 발생률	38
[표 18] HPV 유형별 질병 기여율	39

[표 19] 보건 및 교통부문 소비자 물가지수	41
[표 20] 백신 및 접종 관련 비용	41
[표 21] HPV 감염 관련 질병의 1인당 평균 의료비용	42
[표 22] 질병별 비급여 비율	43
[표 23] HPV 감염 관련 질병별 환자 1인당 외래방문일수, 입원 횟수	45
[표 24] HPV 감염 관련 질병별 환자 1인당 입원일수	46
[표 25] 연령별 시간당 임금 및 일일 임금 추정결과	49
[표 26] 사망 연령별 조기사망 생산성 손실비용	50
[표 27] 무병상태 삶의 질(EQ-5D)	52
[표 28] 암 외 질병의 episode 당 QALY 감소분	52
[표 29] 암 종별 치료 및 치료 후 QALY 감소분	53
[표 30] 암 종별 5년 상대생존율	53
[표 31] 기본 분석 결과	55
[표 32] 민감도 분석 결과-백신 효능	57
[표 33] 민감도 분석 결과-백신 접종률	58
[표 34] 민감도 분석 결과-질병 발생률	58
[표 35] 민감도 분석 결과-HPV 9가 백신 가격	59
[표 36] 민감도 분석 결과-효용	60
[표 37] 민감도 분석 결과-할인율	61
[부표 1-1] 각 임상연구 특성표	86
[부표 2-1] 2017년 HPV 감염 관련 질병의 성/연령(10세)별 10만명당 발생률	95
[부표 2-2] 2018년 HPV 감염 관련 질병의 성/연령(10세)별 10만명당 발생률	96

[부표 2-3] 2019년 HPV 감염 관련 질병의 성/연령(10세)별 10만명당 발생률 95% 신뢰구간 상한	97
[부표 2-4] 2019년 HPV 감염 관련 질병의 성/연령(10세)별 10만명당 발생률 95% 신뢰구간 하한	98

그 립 목 차

[그림 1] HPV 유형의 평생의 누적 노출 확률 모형	22
[부그림 1-1] 선택 연구의 비뚤림 위험 평가 결과 그래프	85
[부그림 1-2] 각 연구의 비뚤림 위험 평가 결과	85
[부그림 1-3] 남성의 HPV 6/11/16/18 형 6개월 지속감염률	92
[부그림 1-4] 여성의 HPV 6/11/16/18 형 6개월 지속감염률	93
[부그림 1-5] 여성의 HPV 6/11/16/18 형 12개월 지속감염률	94

제 1 장 서론

제 1 절 연구 배경 및 필요성

사람유두종 바이러스(Human papillomavirus, 이하 HPV)는 생식기 감염을 일으키는 가장 흔한 원인 중 하나이다. 현재 약 200종(type)이상의 HPV가 있으며, 이 중 40여 종이 성적 접촉을 통하여 항문 및 생식기 주위의 감염을 유발하며, 대부분 증상이 없고 자연적으로 소멸되지만 일부에서는 지속적으로 감염을 일으켜 자궁경부암이나 항문생식암 등을 유발하기도 하고 생식기 사마귀를 형성하기도 한다(질병관리본부, 2017; Gargano et al., 2020).

국제암연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC)에서 보고한 바에 따르면, 자궁경부암은 전 세계적으로 여성에서 4번째로 흔한 암으로 2020년 발생자 수는 604,127명, 사망자 수는 341,831명으로 추정되었다(Ferlay et al., 2020). HPV가 항문생식암에 기여한다는 자료가 제한적이지만, 항문, 외음부, 질, 음경암과의 강한 관련성이 있다는 자료가 증가하고 있다(Bruni et al., 2019). 세계적으로 2020년에 항문생식암 발생자 수는 항문암 50,865명, 외음부암 45,240명, 음경암 36,068명, 질암 17,908명으로 추정되며, 사망자 수는 항문암 19,293명, 외음부암 17,427명, 음경암 13,211명, 질암 7,995명으로 추정되었다(Ferlay et al., 2020). 두경부암의 경우 대부분 담배 및 알코올 소비와 관련이 있으나, 특정 고위험 HPV에 의한 감염이 관련 있는 것으로 나타났다(Bruni et al., 2019). 2020년 추정된 발생자 수는 구강암의 경우 입술 및 침샘을 포함하여 431,296명, 구인두암은 98,412명이었다. 사망자 수의 경우 구강암은 200,535명, 구인두암은 48,143명으로 추정되었다(Ferlay et al., 2020).

[표 1] HPV 감염 관련 암의 전 세계 2020년 추정 발생자 수

암	발생자수	조발생률 ¹⁾	연령표준화 발생률 ¹⁾
자궁경부암	604,127	15.6	13.3
항문암	50,865	0.65	0.54
외음부암	45,240	1.2	0.85
질암	17,908	0.46	0.36
음경암	36,068	0.92	0.80
입술, 구강암	377,713	4.8	4.1
침샘암	53,583	0.69	0.57
구인두암	98,412	1.3	1.1

1) 인구 십만 명당 발생자 수

자료원: Ferlay et al. (2020).

[표 2] HPV 감염 관련 암의 전 세계 2020년 추정 사망자 수

암	사망자수	조사망률 ¹⁾	연령표준화 사망률 ¹⁾
자궁경부암	341,831	8.8	7.3
항문암	19,293	0.25	0.20
외음부암	17,427	0.45	0.30
질암	7,995	0.21	0.16
음경암	13,211	0.34	0.29
입술, 구강암	177,757	2.3	1.9
침샘암	22,778	0.29	0.23
구인두암	48,143	0.62	0.51

1) 인구 십만 명당 사망자 수

자료원: Ferlay et al. (2020).

세계보건기구(World Health Organization, 이하 WHO)는 자궁경부암과 그 외 HPV 관련 질병을 국제 보건 문제로서 중요성을 인식하고 각 국가의 국가예방접종 사업(National Immunization Program, NIP)에 HPV 백신을 포함할 것을 강조하였다(WHO, 2014; WHO, 2017). 현재까지 개발된 백신은 2가 백신(HPV 16, 18형), 4가 백신(HPV 6, 11, 16, 18

형), 9가 백신(HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형)으로 세 종류가 있으며, 국내에서는 2016년 6월부터 2가와 4가 HPV 백신이 국가예방접종 사업에 도입되어 만 12세 여아를 대상으로 무료접종을 실시하고 있다(서재경 외, 2019). 국가예방접종 사업 이후 접종률은 점차 높아지는 것으로 나타났으며, 접종률은 해당 연도에 출생한 여성 청소년의 접종 기록이 전산 등록된 비율로, 예방접종통합관리시스템에 등록된 인적 및 접종력(2가, 4가, 9가 백신)을 기준으로 산출되었다(질병관리본부, 2020b).

현재 한국에서 남성은 국가예방접종 사업에 의한 HPV 백신 접종 대상이 아니며, 접종률이 현저히 낮다. 그러나 남성의 경우 HPV 감염 시 별다른 증상이 나타나지 않으며, 감염 여부를 확인할 특별한 검사법도 없기에 감염 사실을 모른 채 여성에게 HPV를 전파하는 역할을 할 수 있다(장인순, 2018). 여성만을 대상으로 한 예방접종은 남성과 성관계를 가진 남성을 포함하여 집단면역의 효과를 제대로 보기 어렵다. 남성이 함께 백신을 접종할 경우 HPV 감염률과 관련 질병의 발생률을 낮출 수 있으며, 남성의 생식기 사마귀나 기타 관련 암이나 질병을 예방할 수 있다(Boiron et al., 2016). WHO는 효과적인 HPV 예방접종 전략으로 남아를 국가예방접종 사업에 포함시키는 것을 하나의 방안으로 제시하였다(WHO, 2017). 2013년 호주를 시작으로, 미국, 영국 등에서 HPV 국가예방접종 사업 대상에 남아를 포함하고 있으며, 국내에서도 요구가 증가하고 있다(AIHW, 2018; 서재경 외, 2019).

HPV 9가 백신은 현재 국가예방접종 사업에 포함되어 있지 않다. Kim et al.(2019b)은 한국 여성에 있어서 HPV 52, 58형의 유병률이 다른 지역에 비해 높아 9가 백신의 기여도가 92%까지 증가한다고 보고하였고, 이에 따라 자궁경부암을 포함하여 다른 항문생식암 및 구인두암 등의 질병 예방에 백신의 기여도가 증가하여 관련 질병 발생을 감소시킬 것이다. 국가예방접종 대상이 아닌 경우 접종 시 9가 백신을 많이 선택하고 있으며, 남아 대상 확대와 함께 9가 백신을 국가예방접종 사업에

포함하는 것에 대한 요구도 증가하고 있다(서재경 외, 2019).

검진으로 인해 자궁경부암 발생을 줄였지만 다른 HPV 감염 관련 질병에는 특별한 검진이 없어, 남아 확대 및 9가 백신 도입은 현행 사업에 비해 성적 지향성에 상관없이 HPV 감염 관련 질병의 발생률을 줄이는 효과적인 공중보건전략이 될 것이다. 따라서 남아 확대와 9가 백신의 도입의 필요성과 사회적 요구에 따라 관련 정책 결정에 기여하기 위해 경제성 분석의 필요가 제기되는 바이다.

제 2 절 연구 목적

본 연구에서는 HPV로 인한 질병의 효과적인 예방 및 질병부담의 절감을 위한 경제적인 대안의 파악을 바탕으로 건강을 증진시키기 위한 정책 수립에 함의를 제공하는 것을 목적으로 한다. 이를 위해 만 12세 여자 단독 HPV 4가 백신 접종과 남아 대상 확대 및 9가 백신 도입을 가정하여, 각 대안에 대한 비용과 효과를 추정한 후 점증적 비용-효과비 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, 이하 ICER)를 추정하여 백신 접종에 대한 경제성 분석을 실시하고자 한다.

제 2 장 선행 연구 고찰

제 1 절 사람유두종 바이러스

1. 사람유두종 바이러스 및 관련 질병 현황

HPV는 사마귀를 일으키는 유두종 바이러스군의 일종으로 성적 접촉에 의해 피부와 점막에 감염된다. 역학적 연관성에 따라 HPV는 주로 암을 유발하는 고위험군(high-risk type)과 양성 병변을 유발하는 저위험군(low-risk type)으로 나뉜다. HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 82형 등이 고위험군으로 분류되며, 저위험군으로는 HPV 16, 18형이 대표적이다. 고위험군 HPV는 자궁경부암, 질암, 외음부암, 음경암, 항문암, 구강암, 구인두암 등을 유발할 수 있으며, 저위험군 HPV는 첩형 콘딜로마 또는 곤지름과 같은 생식기 사마귀와 재발성 호흡기 유두종(Recurrent Respiratory Papillomatosis, RRP) 등을 유발할 수 있다. 모체로부터 아기로의 수직감염은 매우 드물지만, 자연분만 시 산도를 통하여 신생아의 호흡기가 바이러스 감염이 되어 소아형 재발성 호흡기 유두종(Recurrent Respiratory Papillomatosis, RRP)을 유발할 수 있다(Lee, 2015; 질병관리본부, 2017).

Ki et al.(2018)은 HPV 백신이 2016년 국가예방접종 사업으로 시행되기 전의 기간인 2002년부터 2015년의 국민건강보험공단의 건강보험 청구자료를 바탕으로 국내 HPV 감염과 관련한 질환의 유병자 및 비용을 추정하였다. HPV 관련 질병을 주상병으로 한 환자를 기준으로 하였으며, HPV 관련 질병은 ICD-10 상병코드를 이용하여 생식기 사마귀(A63.0), 두경부암(C00-C10), 항문암(C21), 외음암(C51), 질암(C52), 자궁경부암(C53), 음경암(C60), 두경부(D00.0), 항문(D01.3), 자궁경부(D06),

외음(D07.1), 질(D07.2), 음경(D07.4)의 제자리 암종, 양성 후두종(D41.1), 자궁경부(N87), 질(N89), 외음(N90)의 이형성으로 정의하였다. 추정된 결과 HPV 관련 질환 환자 수는 남성의 경우 2002년 12,719명에서 2015년 43,835명으로 3.4배 증가하였으며, 여성의 경우 2002년 66,179명에서 2015년 219,421명으로 3.3배 증가하였다. 환자 당 의료비의 경우 남성에 있어서 2002년 539.8 USD(757.9 USD, 물가지수 보정 후)에서 2015년 1,074.9 USD로 2배 증가하였고, 여성은 2002년 물가지수 보정한 환자 당 의료비가 758.5 USD이며 2015년에 609.9 USD로 다소 감소하였다[표 3].

[표 3] 국내 HPV 감염 관련 질병의 연도별 환자 수 및 환자 당 의료비

연도	남		여	
	환자 수	환자 당 의료비 ¹⁾ (USD) ²⁾	환자 수	환자 당 의료비 ¹⁾ (USD) ²⁾
2002	12,719	757.9	66,179	758.5
2003	14,988	828.9	79,407	688.5
2004	16,503	770.7	87,990	643.1
2005	18,032	798.5	99,860	631.5
2006	20,373	976.2	118,919	708.8
2007	23,148	1,089.1	138,975	717.9
2008	25,487	1,096.1	158,851	687.7
2009	28,360	1,056.8	168,428	680.9
2010	29,911	1,066.5	185,566	665.8
2011	33,362	1,068.0	200,945	631.9
2012	35,247	1,137.4	198,370	625.2
2013	38,082	1,025.6	201,248	610.4
2014	41,591	1,023.8	208,635	603.1
2015	43,835	1,074.9	219,421	609.9

1) 소비자물가지수로 보정한 환자 당 의료비

2) 2002년부터 2015까지의 평균 1 USD = 1,100 KRW

자료원: Ki et al. (2018).

[표 4] 2015년 HPV 감염 관련 질병의 의료비

HPV 관련 질병	환자 수	총 의료비 (million USD) ¹⁾	HPV 기여 총 의료비 (million USD) ¹⁾	HPV 질병 기여율
암				
구강	9,391	39.5	0.9	2.2
편도	2,384	11.6	3.6	30.8
구인두	843	3.5	1.1	30.8
항문	2,071	5.8	5.1	88.0
외음	588	2.0	0.8	39.7
질	383	1.4	1.1	78.0
자궁경부	27,540	75.1	75.1	100
음경	< 300	0.6	0.3	50.0
제자리 암종				
두경부	< 200	0.1	0.0	2.2 ²⁾
항문	< 100	0.0	0.0	88.0 ²⁾
자궁경부	29,605	10.7	10.7	100 ²⁾
외음	< 300	0.1	0.0	39.7 ²⁾
질	< 400	0.1	0.1	78.0 ²⁾
음경	< 100	0.0	0.0	50.0 ²⁾
양성/전암 병변				
생식기 사마귀	46,614	6.0	5.4	90
후두	5,042	1.2	1.1	90
자궁경부	148,628	23.1	19.4	84
질	985	0.2	0.2	96
외음	309	0.1	0.1	76.3
총	263,256	180.9	124.9	

1) 2002년부터 2015까지의 평균 1 USD = 1,100 KRW

2) 각 부위의 암과 질병 기여율이 동일하다고 가정

자료원: Ki et al. (2018).

또한 Ki et al.(2018)은 HPV의 질병 기여율을 적용하여 2015년 국내 HPV 관련 질병 환자 수, 총 의료비, HPV 기여 총 의료비를 추정하였

다. 그 결과, 추정된 HPV 기여 총 의료비는 124.9 million USD로 HPV 관련 질병의 2015년 총 의료비인 180.9 million USD의 69.0%를 차지하고 있다고 보고하였다[표 4].

HPV 감염 관련 질환의 발생률 추정 연구로는 서재경 외(2019)가 있다. 2008년부터 2017년까지 국민건강보험공단 청구자료를 활용하여 HPV 감염 관련 상병이 있는 명세서를 기준으로 HPV 질병 기여율을 적용하여 HPV 관련 질병 신환자 및 진료비용을 산출하였다. 연도별 신환자 추이 분석을 위해 Wash out 기간을 2년으로 하여, 2010년부터 2017년까지 신환자를 산출하였다. [표 5], [표 6]은 남성과 여성의 질병별 HPV의 기여율을 반영하여 산출한 2017년 신환자 수, 발생률, 진료비 총액이다.

[표 5] 2017년 남성의 HPV 감염 관련 질병의 발생률, 신환자 수, 진료비

HPV 관련 질병	HPV 기여 신환자 수	HPV 기여 발생률 ¹⁾	HPV 기여 진료비 총액 ²⁾	HPV 질병 기여율(%)
암				
구강	24.7	0.10	297,431	2.2
편도	101.9	0.39	1,701,946	30.8
구인두	47.7	0.18	443,149	30.8
항문	276.3	1.07	1,230,462	88.0
음경	33	0.13	162,335	50.0
제자리 암종				
두경부	1.1	0.00	438	2.2 ³⁾
항문	15	0.06	32,747	88.0 ³⁾
음경	14.5	0.06	10,940	50.0 ³⁾
양성/전암 병변				
생식기 사마귀	25,426.8	98.34	3,811,100	90
후두	2,320.2	8.97	778,313	90

1) HPV 기여율에 따른 인구 10만명당 발생률

2) HPV 기여율을 반영한 환자 수에 대한 비용 (단위 : 천원)

3) 각 부위의 암과 질병 기여율이 동일하다고 가정

자료원: 서재경 외 (2019).

[표 6] 2017년 여성의 HPV 감염 관련 질병의 발생률, 신환자 수, 진료비

HPV 관련 질병	HPV 기여 신환자 수	HPV 기여 발생률 ¹⁾	HPV 기여 진료비 총액 ²⁾	HPV 질병 기여율(%)
암				
구강	17.2	0.07	168,237	2.2
편도	20	0.08	260,099	30.8
구인두	8.9	0.03	79,057	30.8
항문	240.2	0.93	1,743,640	88.0
외음	56	0.22	428,766	39.7
질	54.6	0.21	456,806	78
자궁경부	3,978	15.35	36,953,717	100
제자리 암종				
두경부	0.9	0.00	279	2.2 ³⁾
자궁경부	10,982	42.02	10,203,588	100 ³⁾
항문	23.8	0.09	28,974	88.0 ³⁾
외음	47.6	0.18	57,461	39.7 ³⁾
질	117.8	0.45	124,090	78 ³⁾
양성/전암 병변				
생식기 사마귀	13,826.7	53.34	2,077,676	90
후두	1,087.2	4.19	267,867	90
자궁경부	85,324.7	329.15	16,579,589	84
질	11,782.1	45.45	566,036	96
외음	5,081.6	19.60	349,610	96.3

1) HPV 기여율에 따른 인구 10만명당 발생률

2) HPV 기여율을 반영한 환자 수에 대한 비용 (단위 : 천원)

3) 각 부위의 암과 질병 기여율이 동일하다고 가정

자료원: 서재경 외 (2019).

2. 사람유두종 바이러스 백신 및 국가예방접종 사업

현재 HPV 백신은 세 종류가 있으며, 2가 백신(HPV 16, 18형), 4가 백신(HPV 6, 11, 16, 18형), 9가 백신(HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52,

58형)이 있다. 2가 백신인 서바릭스(Cevarix®, GSK)는 2007년 호주에서 처음 허가를 받았으며, 국내에서는 2008년 식약처에서 허가를 받았다. 4가 백신인 가다실(Gardasil®, Merck)은 2006년 미국에서 승인을 받았고, 국내에서는 2007년부터 승인을 받아 시판 중이다(김재훈 외, 2016). 9가 백신인 가다실9(Gardasil®9, Merck)은 2014년 미국에서 처음 허가를 받았으며, 국내에서는 2016년 허가를 받았다(US FDA, 2018; Min et al., 2019). 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템에 따르면, HPV 2가 백신의 경우 만 9-25세 여성 및 남성, 4가 백신은 만 9-26세 여성 및 남성, 9가 백신의 경우 만 9-45세 여성과 만 9-26세 남성에게 3회 접종으로 허가 받았으며, 이후 2가 백신과 9가 백신의 경우 만 9-14세, 4가 백신은 만 9-13세에서 2회 접종에 대한 허가를 받았다.

세 가지 HPV 백신은 모두 각 유형에 대한 일시적 및 지속적 감염과 항문생식암 및 제자리암종, 성기사마귀 등을 예방한다. 2가 백신의 경우, 90% 이상 고등급 자궁경부 상피내 종양, 상피내 선암을 포함하여 HPV 관련 비정형 및 전암병변에 대해 예방 효과를 보였으며(Herrero et al., 2011; Lehtinen et al., 2012), 구강의 HPV 16 및 18형 감염에 대해 강력한 예방을 보였는데, 4년 간 백신 접종이 지난 이후, HPV 16, 18형의 감염이 93% 감소한 것으로 보고되었다(Herrero et al., 2013). 4가 백신의 경우, HPV 6, 11, 16 및 18형에 의해 발생하는 자궁경부 HPV 감염, 전암병변, 성기사마귀 예방에 탁월한 효과를 보이고 있으며(Giuliano et al., 2011; Garland et al., 2016), 구강, 항문, 외음부, 음경의 감염을 유의하게 감소시킨다는 것을 입증하였다(Olsson et al., 2009; Wilkin et al., 2018; Schlecht et al., 2019). 9가 백신은 해당 유형과 관련된 저등급 및 고등급 자궁경부 전암 병변을 95% 이상의 예방 효과를 보였으며(Joura et al., 2015; Giuliano et al., 2019; Saadeh et al., 2020), 질과 외음부 질병 발생을 약 80-85%, 90% 예방하였다(Buchanan et al., 2016; Zhai et al., 2016; Saadeh et al., 2020). 또한 Guevara et al. (2019)는 9가 백신에 의

한 항체가 태반을 통해 전달되어 신생아의 HPV 6, 11형의 감염으로부터 잠재적으로 예방할 수 있다고 보고하였다.

WHO(2017)은 3개의 HPV 백신은 공중보건관점에서 HPV 16, 18형에 의해 주로 발생하는 자궁경부암의 예방과 관련해 백신의 면역원성, 효능, 효과가 동등한 것으로 보고하였으며, HPV 백신의 선택은 해당 지역의 특성에 따라 결정할 것을 권장하였다.

국내 국가예방접종 사업은 2016년부터 HPV 2가, 4가 백신에 대해 만 12세 여성 청소년을 대상으로 6개월 간격으로 각 2회 무료 지원하고 있으며, 사업 기간 내 1차 접종을 완료한 경우 1차 접종일로부터 24개월 하루 전까지 2차 접종을 지원하고 있다(질병관리본부, 2019). 세계보건기구에 따르면, 2019년 기준 전 세계 106개국에서 국가예방접종 사업으로 HPV 예방접종을 시행하고 있다(WHO, 2020). 9가 백신을 국가예방접종 사업에 포함한 국가는 27개국으로 호주, 미국 등이 있으며(Lee, 2019), 2018년 기준으로 남성을 포함하고 있는 국가는 미국, 호주, 이탈리아 등 총 20개국이 있다(김현희 외, 2019).

제 2 절 백신의 경제성 평가

보건의료 분야에서 경제성 평가는 한정된 자원 안에서 효율적인 자원 사용을 위해 여러 선택 대상이 되는 보건의료부문의 각종 사업, 기술, 의약품 등을 대안으로 투입된 비용과 결과 측면에서 동시에 비교 분석하는 방법이다(Drummond et al., 2005).

경제성 평가 유형에는 최소-비용 분석(Cost-minimization analysis, CMA), 비용-효과 분석(Cost-effective analysis, CEA), 비용-효용 분석(Cost-utility analysis, CUA), 비용-편익 분석(Cost-benefit analysis,

CBA)이 있다. 최소-비용 분석의 경우, 효과가 동일하다는 전제하에 비용을 비교하여 비용이 최소가 되는 대안을 선택하는 분석으로, 비교 대안들의 효과가 동등함을 입증해야 하며, 완전한 경제성 분석의 유형으로 적절하지 않다. 비용-효과 분석은 몇 명을 질병으로부터 예방했는가, 몇 명을 사망에서 구했는가, 혹은 질병의 경과를 얼마나 줄였는가와 같이 자연적인 단위를 효과 지표로 사용하여 여러 대안의 동일 종류 효과에서 그 수준이 다른 경우에 효과 당 비용을 비교하는 분석 방법이다. 비용-효용 분석은 대안들의 여러 종류의 결과를 하나의 효용, 건강 관련 삶의 질(Health related Quality of Life)을 지표로 효과를 평가한다. 사용하는 결과 지표로는 질보정수명(Quality Adjusted Life Years, 이하 QALY), 장애보정수명(Disability Adjusted Life Years, DALY), 동등건강연수(Healthy Years Equivalent, HYE), SAVEs(Saved Young Life Equivalent) 등의 지표가 개발되어 있으며, 이들을 비용과 함께 비교하는 분석 방법이다(Drummond et al., 2005). 2020년 개정된 국내 의약품 경제성평가지침에 따르면, 경제성 분석 기법으로 비용-효용 분석을 기본 분석으로 실시하며, 결과 지표는 QALY로 개념, 형평성, 가정 등의 한계를 가지고 있으나 아직 가장 적절한 대안으로 서로 다른 연구 결과들을 비교하기 용이하다는 점에서 사용할 것을 권고하였다(건강보험심사평가원, 2020b). 비용-편익 분석의 경우, 선택 대안들의 비용 및 여러 결과 모두 화폐단위로 산출하여 비교 분석하는 방법이다. 이 방법은 생명을 화폐단위로 산출하는 것의 윤리적 우려, 소득 수준에 따른 가치 측정의 형평성 측면의 문제 등으로 보건 의료 부문의 경제성 평가에서 많이 사용되지 않고 있다(Drummond et al., 2005; 건강보험심사평가원, 2020b).

경제성 평가의 결과 지표로는 궁극적으로 대안들에게서 기대하는 효과인 최종 결과(final outcome)를 사용하는 것이 권장되며, 임상연구만을 이용하여 평가하는 것은 여러 한계로 종료시점에서 최종결과를 확인할 수 없는 경우가 많아, 모형 구축을 통해 최종 결과를 추정할 후 이를 분

석에 활용하여 보건의료 분야의 자원분배 의사결정에 정보를 제공한다. 백신에 대한 경제성 분석의 경우에도, 백신 프로그램의 집단 면역의 복잡한 효과를 반영하고, 백신이 예방하는 질병이 발생하기까지 시간이 긴 경우 궁극적인 건강 편익을 파악하기 위해서는 모형을 활용하는 것이 필요하다(Drummond et al., 2005; Kim & Goldie, 2008).

경제성 분석에서 모형은 어떤 시스템의 행동을 설명하기 위한 이론적인 구성물로, 수식 사용의 여부에 따라 수학적 모형(mathematical model)과 비수학적 모형(non-mathematical model)으로 구분할 수 있으며, 비수학적 모형은 보건의료 경제성 평가에서 거의 사용되지 않는다. 수학적 모형은 모든 모형 투입 값으로 임상 시험 또는 관찰 연구에서 제공하는 환자 수준의 자료를 활용하는 실증적(empirical) 모형과 수식, 통계분석 방법 또는 모의실험을 통해 추정된 자료를 활용하는 이론적(theoretical) 모형으로 구분할 수 있다(Kim & Goldie, 2008).

이론적 모형 중 결정 분석 모형(decision analytic model)은 보건의료 경제성 평가에 가장 많이 사용되는 방법으로, Kim & Goldie (2008)에서는 이를 모형의 속성에 따라 구분하였다. 첫 번째 속성으로 모형의 값이 시간에 따라 변하는 지에 따라서 동적(dynamic) 모형과 정적(static) 모형으로 구분하며, 두 번째는 모형에서의 변화가 무작위적으로 변하는 지 또는 미리 결정된 규칙에 따라 변하는 지에 따라 확률적(stochastic or probabilistic) 모형과 결정적(deterministic) 모형으로 구분하였다. 세 번째 속성으로 모형 내 대상자들의 행동이 집합적으로 고려되는 지 개인을 별개로 고려하는 지에 따라 집합(aggregate) 모형, 개인(individual-based) 모형으로 구분하였다. 네 번째는 사건이 연속된 시간에서 일어나는 지에 따라 이산(discrete) 모형과 연속(continuous) 모형으로 구분하며, 다섯 번째는 시간에 따라 모형에 새로운 대상자가 투입될 수 있는 지에 따라 개방형(open) 모형과 폐쇄형(close) 모형으로 구분하였다. 마지막으로 모형의 수식이 모수들의 선형 함수로 구성되는 지에 따라 선형

(linear) 모형과 비선형(non-linear) 모형으로 구분하였다. 여섯 가지의 속성 중 처음 세 가지 속성에 따라 모형 구조를 핵심적으로 특징화하며, 총 8개 유형의 모형으로 구분할 수 있으나, 그 중 결정적 개인수준 정적 모형과 결정적 개인수준 동적모형은 불가능하진 않지만, 양립할 수 없어 비현실적인 모형으로 제외되어 대표적으로 6개 모형으로 구분된다(Kim & Goldie, 2008).

ISPOR에서는 감염성 질병에 있어서 백신을 접종하지 않은 사람에 대해서도 질환의 역학(dynamics)이 달라질 수 있어, 이를 반영하는 동적모형을 권장하고 있다. 동적 전파모형의 경우 집단의 행동을 반영하기 위해 개인 또는 집단을 단위로 구성할 수 있으며, 집단 내 개인의 행동을 추적하는 경우에는 확률적 모형의 속성을 가지며, 집단의 행동을 통합하여 추적하는 경우 결정적 및 확률적 모형의 속성을 가질 수 있다(Pitman et al., 2012; Kim & Goldie, 2008). 그러나 제한적인 자료와 동적모형 수행에 있어 기술적 제한이 있는 환경에서는 정적 모형을 활용한 코호트 모형이 사용될 수 있다. 이는 백신 프로그램이 보건의료 자원의 필요 또는 건강 결과에 영향을 미칠 수 있는 잠재적 부정적인 직접 또는 간접 건강 효과가 없는 경우로 그 예는 감염자의 평균 연령의 변화, 혈청형 대체, 접종률 변화에 따른 발생 주기의 변화 등이 있다(Mauskopf et al., 2018).

제 3 절 사람유두종 바이러스 백신의 경제성 분석

국내 HPV 예방접종에 대한 경제성 분석 연구는 비용-편익 분석 연구와 비용-효용 분석 연구가 있다. 비용-편익 분석 연구는 신해림 외(2007)와 최은화 외(2010)로, 신해림 외(2007)은 자궁경부암의 일차예방을 위한 HPV 백신 도입의 근거를 마련하기 위한 연구로 백신 가격을 3

회에 60만원으로 가정할 경우 15세에 진입하는 여아에게 100% 접종 시 1,900억원, 50% 접종 시 9,700억원이 소요된다고 보고하였다. 접종 대상 연령군에서 백신 접종으로 예방 가능한 자궁경부암 발생 수는 몇천명 수준이며, 편익은 100% 접종 시 1,200억원, 50% 접종 시 620억원으로 추정하였다. 따라서 편익에 비해 비용이 높은 것으로 추정하여 경제성이 없는 것으로 판단하였다. 최은화 외(2010)에서는 백신 비용에 대한 두 가지 시나리오에서 3회 접종 시 100% 접종에서 비용은 각각 1,391억원, 1,376억원으로 추정하였고, 편익은 각각 399억원, 414억원으로 추정하여 비용이 편익보다 높은 것으로 보고하여 경제성이 없는 것으로 판단하였다.

비용-효용 분석을 수행한 연구는 김윤희 외(2012)와 서재경 외(2019)가 있다. 김윤희 외(2012)는 비용-효용 분석 결과 만 12세 여아를 대상으로 HPV 예방접종을 사업에 도입 시 백신 3회 접종의 경우 1,849QALYs를 추가로 얻는 것에 대해 비용은 598억원이 소요되어 점증적인 비용-효용비는 3,200만원/QALY로 산출되었다. 따라서 비용 효과적이지 않은 것으로 판단하였다. 이 후 2014년 한국보건의료연구원에서 이 연구를 바탕으로 재분석을 수행하여, 2회 접종 시 국가예방접종 사업에 도입하는 것은 비용 효과적이라는 결론을 도출하였다(임태환, 2015). 서재경 외(2019)는 남아 확대에 대한 질병비용 비교와 현행 국가예방접종 사업 대상인 여아의 연령 확대에 대한 비용-효용 분석을 수행하였다. 국내 12세 남아에서의 HPV 백신을 접종하였을 때, 투입비용은 450억원으로 추정되며, 질병비용은 200억원으로, 절감 가능한 최대비용은 투여비용의 50%에 미치지 않을 것으로 예상하였다. 12세 여아의 경우는 백신 투입비용이 420억원이고 관련 질병 비용은 최대 1,600억원으로 약 4배의 비용을 절감할 수 있을 것으로 추정하였다. 또한 여아의 연령 확대에 대한 비용-효용 분석의 결과, 점증적인 비용-효용 비는 650-1,300만원/QALY로 산출되어, 비용 효과적인 것으로 판단하였다. 그러나 국내 선행 연구 모두 동적모형을 활용하지 않고, 마콕 모형을 적용하여, 집단 면

역에 대한 효과를 볼 수 없다는 한계가 있으며, 성 전파 감염임에도 불구하고, 여성만을 대상으로 연구를 수행했다는 한계가 존재한다. 또한 대상 질병을 자궁경부암으로 한정하여 연구를 수행하여, 백신 효과를 과소 추정하였다고 할 수 있다.

국외의 경우, HPV 예방접종에 대한 경제성 분석 연구가 다수 수행된 바 있으며, 이들을 바탕으로 관련 정책 결정이 이루어지기도 하였다(김윤희 외, 2012). Ng et al.(2018)은 HPV 백신의 경제성평가에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 국가예방접종 사업에서 HPV 9가 백신 확대, 남아 확대, 여아 연령 확대에 대한 비용-효과 및 비용-효용 분석을 수행한 문헌을 검토하였다. 9가 백신 확대에 있어서 비용 효과성을 확인한 선행연구는 6편이었고, 3편의 연구에서 적어도 조사한 가격 범위 내에서 9가 백신을 접종하는 것이 4가 백신에 비해 비용 효과적이라고 보고하였다. 비용 효과적이라고 보고한 3편 중 1편은 모든 성별을 대상으로 연구를 수행하였고(Boiron et al., 2016), 2편은 여성을 대상으로 하였다. 나머지 3편의 연구 중 2편의 연구는 모든 성별에 있어 4가 백신에서 9가 백신 접종으로 전환하는 것이 비용 절감이라는 결론을 보고하였고(Brisson et al., 2015; Chesson et al., 2016a), 1편의 연구는 이전 4가 백신 3회 접종을 완료한 13-18세 여성들이 9가 백신을 추가 접종하는 것은 비용 효과적이지 않다고 보고하였다(Chesson et al., 2016b). HPV 국가예방접종 사업에서 남아 확대에 대한 비용 효과성을 확인한 선행연구는 14편이 있었으며, 모든 연구에서 자궁경부암을 모형에 포함하였으며, 11편의 문헌에서 생식기 사마귀를 포함하였고 8편의 문헌에서 구인두암, 항문생식암을 포함하였다. 또한 모든 연구에서 집단 면역 효과를 반영할 수 있도록 동적모형을 활용하였다. 14편의 선행 연구 중 8편의 문헌에서 4가 백신 접종의 남아 확대가 비용 효과적이라고 보고하였다. 비용 효과적이라고 보고한 8편 중 6편의 연구에서 HPV 관련 질환 중 남성과 관련이 있는 질환을 폭넓게 모형에 포함하였으며(Elbasha & Dasbach, 2010; Chesson et al., 2011; Bresse et al. 2014; Laprise et al., 2014; Haeussler et al., 2015; Olsen & Jørgensen, 2015), 2편의 경우는 여아 백신 접종률이

75% 이하일 때 비용 효과적이라고 보고하였다(Kim et al., 2007; Chesson et al., 2011). 따라서 여아 백신 접종률이 낮고 남성 관련 질환을 모형에 포함할 경우, 남아 확대가 더 긍정적인 결과를 가져온다고 확인하였다. Ng et al.(2018)에 포함되지 않은 연구 중 4가 백신 여아 대상 접종과 9가 백신의 여아 및 남아 확대 접종의 있어 비용 효과성을 확인한 De La Fuente et al.(2019) 연구에서는 두경부암을 모형에 포함한 경우에, 현행 여아 대상 4가 백신 접종에 비해 9가 백신의 여아 및 남아에 대한 국가예방접종 사업 실시가 비용 효과적이라고 보고하였다.

제 3 장 연구 방법

제 1 절 연구 설계

1. 비교 대안

HPV 백신 접종 대상 및 백신 종류에 따른 비용-효용 분석을 실시하는 것을 연구 목적으로 하기에, 질병관리청에서 보고한 HPV 백신 접종 대상 및 접종 시기를 바탕으로 네 가지 대안을 선정하였다(질병관리청, 2020b).

[표 7] 비교 대안

구분	백신 종류	접종 대상	접종 횟수
1	HPV 4가 백신	만 12세 여성 청소년	2회
2	HPV 4가 백신	만 12세 여성 및 남성 청소년	
3	HPV 9가 백신	만 12세 여성 청소년	
4	HPV 9가 백신	만 12세 여성 및 남성 청소년	

첫 번째 대안은 만 12세 여아를 대상으로 HPV 4가 백신을 2회 접종하는 것이다. 기존 국내에서 제공되는 HPV 백신 프로그램을 바탕으로 선정하였다. 두 번째 대안은 만 12세 남아까지 확장하여 모든 성별을 대상으로 HPV 4가 백신을 2회 접종하는 것으로, 첫 번째 대안에서 대상자를 확대한 대안이다. 세 번째 대안은 만 12세 여아를 대상으로 HPV 9가 백신을 2회 접종하는 것으로, 4가 백신에서 예방하는 HPV 4가지 유형(HPV 6, 11, 16, 18형)에서 5가지 유형(HPV 31, 33, 45, 52, 58형)을 포함한 9가 백신을 접종하여 예방하는 HPV 유형을 확대하는 방안이다. 네

번째 대안은 만 12세 여아 및 남아를 대상으로 HPV 9가 백신을 2회 접종하는 것으로, 첫 번째 대안에서 대상자와 예방하는 HPV 유형을 확장한 대안을 비교 대안으로 채택하였다.

2. 연구 집단

본 연구는 총 187개의 가상의 연령별 코호트를 모형에 투입하여 모의 실험하여 분석하는 것으로, 만 12세에서 99세의 88개 코호트와 분석 기간을 100년으로 하여 첫 해 이후 만 12세가 되는 99개 코호트를 포함하였다(Chesson et al., 2016a). 분석 기준 시점은 2019년으로 백신 접종 첫 해로 가정하여, 첫 해 모형에 투입되는 연구 집단인 88개의 가상 코호트의 성별 및 연령별 인구수는 통계청에서 보고한 2019년 주민등록연앙인구를 반영하였다. 첫 해 이후 만 12세가 되는 99개 코호트의 인구 구조는 100년 동안 만 12세의 성별 및 인구수가 동일하다고 가정하여, 2019년 만 12세 주민등록연앙인구를 동일하게 적용하였다. 총 코호트의 사망률은 통계청 2019년 완전생명표에서 보고한 정지인구에서 사망자 수를 나누어 산출한 성별 및 연령별 생명표 사망률을 100년 동안 일정하다고 가정하여 적용하였으며(통계청, 2019), 분석 기간 동안 99세가 되는 코호트의 경우, 100세에 도달하면 사망한다고 가정하였다.

3. 분석 관점 및 방법

본 연구는 HPV 백신 종류 및 대상 확대 사업이 미치는 영향을 보다 포괄적으로 살펴보기 위해 사회적 관점에서 비용과 효과를 산출하고자 하였다(건강보험심사평가원, 2020b). 분석 방법은 건강관련 삶의 질을 반

영한 QALY(질보정수명, Quality-Adjusted Life Years)를 효과 지표로 하는 비용-효용 분석을 수행하였다.

4. 분석 모형

본 연구는 HPV 감염과 관련 질환의 전파에서 집단 면역을 고려하기 위해 Chesson et al.(2016a)에서 개발한 결정적 집단수준 동적모형(Deterministic aggregate-level dynamic model)을 사용하였다. HPV 유형별로 모형을 구축하며, 주요 특성으로는 질병의 자연사 과악의 제한을 극복하기 위하여 특정 연령 코호트에 대해 특정 연도의 HPV 유형으로 인한 건강 예후의 백분율 감소가 해당 HPV 유형에 대한 누적된 생애 노출의 백분율 감소와 동일하다는 가정을 기반으로 하며, 성 역학 자료의 제한으로 동적모형을 사용하지 못하는 한계를 극복하기 위하여 연구 기간의 매 해 대상자들의 연령 및 성별 특정 HPV 유형 감염 확률을 가정하여 투입하게 된다는 점이다. 또한 국내 HPV 백신 경제성 평가 선행 연구인 김윤희 외(2012)와 서재경 외(2019) 및 활용하는 모형의 선행 연구인 Chesson et al.(2016a)과 동일하게 백신의 보호효과가 평생 지속된다고 가정하였다.

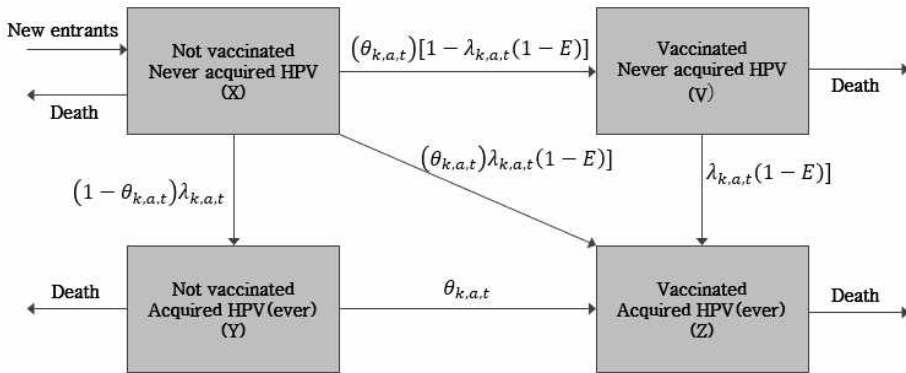
본 연구에서 활용하는 모형은 [그림 1]과 같이 백신 접종 상태(“vaccinated”, “not vaccinated”)와 각 HPV 유형별 감염 상태(“never infected”, “ever infected”)에 따라 백신 미접종 및 HPV 유형에 감염된 적 없는 상태(X), 백신 접종 및 HPV 유형에 감염된 적 없는 상태(V), 백신 미접종 및 HPV 유형에 감염된 상태(Y), 백신 접종 및 HPV 유형에 감염된 상태(Z)의 네 개의 상호 배타적인 구획으로 이루어져있다. HPV 유형에 감염된 경우, 평생의 자연 면역을 갖게 된다고 가정하여 백신 미접종 및 HPV 유형에 감염된 상태(Y)에서 백신 미접종 및 HPV 유

형에 감염된 적 없는 상태(X)로 이동할 수 없고, 백신 접종 및 HPV 유형에 감염된 상태(Z)에서 백신 접종 및 HPV 유형에 감염된 적 없는 상태(V)로 이동할 수 없다.

매년 12세 여아와 남아는 백신 미접종 및 HPV 유형에 감염된 적 없는 상태(X)로 모형에 투입되며, 100세에 도달하면 모형에서 퇴장하게 된다. 본 연구 대안에 따라 매년 백신 접종이 이뤄지며, 모형은 매년 연령별, 성별 HPV 유형별 누적 노출을 추적하여, 백신 접종 프로그램이 없었을 경우와 비교하게 된다. t+1년의 연령별 HPV 유형별 감염 확률은 백신 접종의 결과로 성 파트너의 HPV 유병률의 변화를 반영하기 위해 t년의 상대 성의 HPV 유형의 누적 노출 감소에 따라 비례적으로 조정된다.

산출 식은 [그림 1]과 같으며, k는 성(1=여성, 2=남성), a는 연령, t는 기간 즉, 주기를 나타낸다. t=0은 백신 프로그램 시행 시작 전년도를 의미하며, 백신 미접종 및 HPV 유형에 감염된 적 없는 상태(X), 백신 미접종 및 HPV 유형에 감염된 상태(Y)의 각 성별 및 연령별 코호트 비율은 백신 접종이 없었을 경우, HPV 유형별 누적 감염 확률을 바탕으로 한다. $\theta_{k,a,t}$ 는 성별 k, 연령 a의 t년도 백신 접종률을 의미하며, 본 연구의 대안에 따라 백신 접종은 12세에서만 접종이 이뤄진다고 가정한다. E_k 는 성별 k에 대한 백신 효과를 의미하며, $\lambda_{k,a,t}$ 는 연간 성별 k, 연령 a의 t년도 연간 HPV 유형 감염 확률을 의미한다. HPV 유형 감염 확률은 $\lambda_{k,a,t} = P_{k,a}(1 - A_{k,a,t})$ 로 산출되며, $P_{k,a}$ 는 백신 접종이 없었을 경우, 연간 HPV 유형별 감염 확률을 의미하며, $A_{k,a,t}$ 는 백신 접종으로 인한 HPV 유병률의 인구집단 변화를 반영하기 위한 보정 변수이다. 성별 k, 연령 a의 t년도 누적 노출 감소($C_{k,a,t}$)는 $C_{k,a,t} = 1 - (\overline{e_{k,a,t}}/e_{k,a,t})$ 로, $e_{k,a,t}$ 는 백신 접종이 없을 경우 t년도의 성별, 연령별 HPV 누적 노출, $\overline{e_{k,a,t}}$ 는 백신 접종을 시행할 경우 t년도의 성별, 연령별 HPV 누적 노출

을 의미한다. 보정 변수 $A_{k,a,t}$ 는 $A_{k,a,t} = (1-\epsilon)C_{k',a,t-1} + \epsilon\widehat{C_{k',a,t-1}}$ 로 산출되며, $C_{k',a,t-1}$ 은 $C_{k',a-5,t-1}$ 부터 $C_{k',a+5,t-1}$ 까지 평균(k의 상대 성별인 k'의 a세의 ± 5 세의 누적 감소 C의 평균, 12세 미만과 100세 이상 제외)이며, $\widehat{C_{k',a,t-1}}$ 은 12세부터 99세까지 $C_{k',a,t-1}$ 의 평균을 나타낸다. ϵ 은 연령별 성적 접촉 행태(sexual mixing across age groups)를 반영하기 위한 것으로 동질성 혼합 assortative mixing) 즉, 동일한 연령군 내에서 접촉이 이뤄질 것으로 가정하여 선행 연구와 동일하게 0.1을 가정하고 분석을 시행하였다.



[그림 1] HPV 유형의 평생의 누적 노출 확률 모형
(자료원: Chesson et al., 2016a)

본 연구는 HPV 기여 사망이 전체 사망에 미치는 영향이 매우 적은 부분을 차지하기 때문에 단순화를 위하여 모든 구획(X, Y, V, Z)에 적용되는 성별 및 연령별 사망률은 동일하다고 가정하였다.

HPV 감염 관련 질병의 감소는 특정 연령 코호트에 대해 특정 연도의 HPV 유형으로 인한 건강 예후의 백분율 감소가 해당 HPV 유형에 대한

누적된 생애 노출의 백분율 감소와 동일하다는 가정을 바탕으로 10만명 당 질병 발생률($R_{k,a}$)과 HPV 유형의 질병 기여율(AT_{type}), 질병 발생 시간 차이(lag time)를 고려하여 $R_{k,a}(POP_{k,a,t}/100,000)(AT_{type})C_{k,a-lag,t-lag}$ 와 같이 계산한다. $POP_{k,a,t}$ 는 t년도의 인구 수이며, 각 질병별 발생 시간 차이는 선행 연구와 동일하게 암의 경우 5년, CIN2/3, VAIN2/3, VIN2/3은 2년, CIN1, VAIN1, VIN1은 1년, 성기 사마귀는 0년으로 가정 하여 산출하였다.

질병 발생 시 지출하게 되는 비용의 경우, Chesson et al.(2016a)의 QALY 산출과 동일한 가정을 바탕으로 암 외의 질병의 경우 발생 후 1년 동안 의료비용 및 의료이용을 가정하며, 암의 경우 발생 후 2년 동안은 암종별 치료와 관련하여 의료이용으로 인한 비용이 발생하고, 2년 후에 암 사망이 발생할 수 있다고 가정하였다. 따라서 암 발생 첫 해 이후 비용은 일반 사망률과 할인율 및 암의 상대 생존율을 적용하여 산출하였다. 비용 및 QALY와 관련하여 바탕이 되는 기본 산출 식은 다음 절 효과자료에 보고한 [식 2], [식 3], [식 4]와 같다.

5. 분석 기간 및 주기

연구 목적에 따른 비용-효용 분석을 위해서는 관련 임상시험 혹은 관찰연구 등을 시행하고 그 결과로 발생하는 비용 및 효과를 장기간 추적 관찰하는 것이 가장 이상적이지만, HPV 백신 접종으로 인해 관련 질병의 예방까지는 긴 시간이 소요되기 때문에 현실적으로 불가능하다. 따라서 모형을 활용하여 장기간의 효과를 추정하는 것이 적절하다(Kim & Goldie, 2008; 서재경 외, 2019).

분석 기간은 주요한 임상결과를 확인할 수 있을 정도로 충분히 길게 하는 것이 권장되므로(Mauskopf et al. 2018), HPV 백신의 경제성 평가

를 수행한 국내외 선행문헌과 동일하게 100년으로 적용하며, 분석 주기는 1년으로 설정하였다(김윤희 외, 2012; 서재경 외, 2019; Chesson et al., 2016; Ng et al., 2018).

6. 건강 상태

본 연구에서는 HPV 감염 관련 질병을 포괄적으로 포함하고자 하였다. 연구 모형에 기존 국내 선행연구에서 포함한 자궁경부암 외에도 질암, 외음부암, 항문암, 음경암, 구강암, 편도 및 구인두암, 자궁경부, 질 및 외음의 제자리암과 이형성, 생식기 사마귀를 포함하여 분석하였다(Ng et al., 2018; De La Fuente et al., 2019).

7. 할인율

건강보험심사평가원의 의약품 경제성 평가지침 개정안에 따라 4.5%를 할인율로 비용과 효용을 현재가치화 하여 기본분석을 실시하며(건강보험심사평가원, 2020b), 비용과 효용 모두 할인하지 않은 경우(0%)와 3%, 5%의 할인율로 민감도 분석을 실시하였다.

제 2 절 모형 투입 요소

1. 백신 및 역학 자료

(1) 백신의 임상적 효과

본 연구의 경제성 모형에서는 HPV 백신에 따른 HPV 유형별 감염률 감소를 통해 관련 질병이 예방되는 효과를 반영하고자 하였다. HPV 감염은 대부분의 경우 증상이 없이 저절로 낫지만, 감염이 반복되거나 지속되면 여성과 남성 모두에게 항문생식기암 및 두경부암으로 진행될 수 있으며, HPV 백신은 HPV의 일시적 감염과 지속적 감염을 예방한다(김선영 외, 2008; Shanmugasundaram & You, 2017). 백신 효과 및 효능을 위한 결과지표로 6개월 이상 HPV 지속감염은 모든 이해 관계자에게 허용되고 선호되는 주요 임상결과이며(Prabhu & Eckert, 2016), 국내 선행 HPV 백신 경제성 평가 연구에서와 마찬가지로 HPV 지속 감염률을 효과 지표로 적용하기로 하였다(김윤희 외, 2012; 서재경 외, 2019).

Arbyn et al.(2018)은 청소년 및 성인 여성에서 HPV 4가 백신 효과에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하였고, Bergman et al.(2019)은 남성과 여성에서 HPV 4가 및 9가 백신의 효과에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 두 편의 체계적 문헌고찰에서 선정된 최종 문헌을 바탕으로 남성 및 여성에서 HPV 유형별 6개월 및 12개월간의 지속감염에 대한 메타분석을 수행하였으며, Review manager 5.4 프로그램을 이용하였다. 요약통계량 결합을 위한 메타분석의 통계적 모형은 포함된 연구의 인구집단이 동질하지 않다고 판단되어 연구간 변동성을 반영하기 위하여 변량효과 모형(Random effect model)을 채택하였다. 연구 간 이질성이 없는 경우 변량효과 모형은 고정효과 모형과 동일한 추정치를 제공하며(김수영 외,

2011), 본 연구의 성별 및 유형별 요약통계량을 결합한 문헌들의 경우, 이질성이 낮은 것으로 나타났다. 추정법은 DerSimonian and Laird 추정법(D-L 추정법)으로, 변량효과 모형에서 가중치를 추정할 때 일반적으로 사용되는 방법이며 비교가능성이나 단순성 등을 고려할 때 일반적으로 추천되는 방법이다. 개별 연구 내 분산에 대한 가중치는 역-분산, 멘텔-헨젤 추정법 등을 활용할 수 있다. 본 연구에서는 역-분산 추정법을 활용하며, 메타분석의 가장 일반적인 방법으로 효과 추정치 분산의 역수를 개별 연구의 가중치로 사용한다. 역-분산 추정법은 결합하고자 하는 연구들의 수는 작지만 각 연구들이 표본수가 큰 연구들인 경우에 효과적인 방법이다(DerSimonian & Laird, 1986; 김수영 외, 2011).

체계적 문헌고찰에 포함된 임상연구 및 문헌을 기본으로 활용하였으며, 한 임상연구가 추가적으로 문헌을 보고한 경우, 분석 대상으로 포함하였다. 총 11개의 임상연구 및 문헌이 선정되었으며, HPV 4가 백신에 포함된 유형의 지속감염을 결과로 보고한 임상연구 중 남성을 대상으로 한 연구는 2편, 여성을 대상으로 한 연구는 총 8편이었다. HPV 9가 백신의 지속감염을 보고한 임상연구는 여성을 대상으로 1편이 있었으며, HPV 4가 백신을 대조군으로 하여 비교한 지속감염을 보고하였다.

Signorelli et al.(2017)의 9가 백신의 효과 및 안전성에 대한 체계적 문헌고찰에 따르면 9가 백신은 4가 백신에 비하여 16-26세 남성 및 여성에서 HPV 6, 11, 16, 18형에 대하여 비열등하다고 보고하고 있으며, Bergman et al. (2019)의 남성과 여성에서 HPV 4가 및 9가 백신의 효과에 대한 체계적 문헌고찰에 따르면, 9-26세 여성에서 고등급 자궁경부상피내종양, 상피내 선암(adenocarcinoma in situ, AIS), 자궁경부암, 고등급 자궁경부, 질, 외음부 질병에 대해 유의한 차이를 보이지 않았고, 남성 및 여성에 대하여 면역원성의 유의한 차이는 없었으며, GMT (geometric mean titer)는 비열등한 것으로 보고하였다. 혈청전환 (seroconversion)의 경우 24개월까지 추적한 결과, 4가 백신과 9가 백신

모두 접종군에서 100% 혈청전환 되었다고 보고하였다. HPV 9가 백신은 HPV 6/11/16/18 유형에서 HPV 4가 백신과 비교해 비열등성이 확인되어 4가 백신의 지속감염률과 동일하며, 나머지 HPV 31/33/45/52/58 유형의 지속감염률은 HPV 4가 백신과 교차보호가 없다고 가정하여 해당 임상연구에서 보고한 지속감염률을 활용하였다. 남성의 경우 HPV 9가 백신에 대한 지속감염을 보고한 임상연구 및 문헌이 없어, 여성의 효과와 동일하다고 가정하였다. 선정된 임상연구의 특성과 비뚤림 위험 평가 결과는 Arbyn et al.(2018)과 Bergman et al.(2019)에서 제시한 기 질 평가한 내용 및 문헌특성을 바탕으로 본 분석에 포함된 임상연구를 기준으로 재편집하였으며, [부록 1]에 제시하였다.

본 연구는 만 12세의 여아 및 남아를 대상으로 접종을 시작하면 연령에 맞춰 2회 접종을 완료하는 것으로 가정하였으며, 만 12세의 경우 2회 접종이 권고되고 있으며 3회 접종에 비해 비열등성이 확인되었다(Meites et al., 2016). 따라서 Per-protocol(PP) 분석 값을 바탕으로 메타분석을 시행하였으며, 그 결과는 [표 8], [표 9]과 같다[부록 1]. 본 경제성 분석의 연구에서는 6개월 지속감염률 RR 값, 12개월 지속감염률 RR 값의 차이 및 임상연구 수를 모두 고려한 결과, 6개월 지속감염률 RR 값을 적용하였다.

여성에서 HPV 백신이 HPV 11형에 대하여 지속감염률 RR의 95% 신뢰구간이 0.01에서 2.68로 확인되었다. 그러나 11형에 대해 지속감염을 보고한 임상연구는 1편이며, 백신 접종군에서 지속감염이 0건으로 보고되었다(Villa et al., 2006). 또한 개별유형을 보고하지 않고 6/11형 등의 지속감염을 보고하여 메타분석에 포함되지 않은 임상연구 문헌 Castellsagué et al. (2011)과, 지속 감염과 질병 발생의 함께 보고해 제외된 임상연구 문헌 Yoshikawa et al. (2013)에서 보고한 바에 따르면, 두 연구 모두 백신 접종군에서 11형의 지속감염이 없었던 것으로 확인되어 여성에서 HPV 백신이 HPV 11형의 지속감염률이 86%를 감소시키는

것을 기본분석으로 설정하였다. 또한 민감도 분석을 실시하여, 다른 유형의 95% 신뢰구간에서 파악된 지속감염률 감소(%) 하한과 함께 효능이 없는 것(0%)으로 가정하여 분석하였다.

[표 8] 남성의 HPV 6/11/16/18 형 백신 효과

HPV 유형	6개월 지속감염	
	RR [95% CI]	VE [95% CI] ¹⁾
6	0.12 [0.05-0.31]	88 [69, 95]
11	0.08 [0.02, 0.45]	92 [55, 98]
16	0.23 [0.12, 0.43]	77 [57, 88]
18	0.05 [0.01, 0.27]	95 [73, 99]

1) $VE(\%) = (1 - RR) * 100$, VE=Vaccine Efficacy, RR=Relative Risk

자료원: Arbyn et al.(2018), Bergman et al.(2019)에 선정된 연구 대상, 저자 계산

[표 9] 여성의 HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 형 백신 효과

HPV 유형	6개월 지속감염		12개월 지속감염	
	RR [95% CI]	VE [95% CI] ¹⁾	RR [95% CI]	VE [95% CI] ¹⁾
6	0.03 [0.00, 0.46]	97 [54, 100]	-	-
11	0.14 [0.01, 2.68]	86 [-168, 99]	-	-
16	0.07 [0.05, 0.09]	93 [91, 95]	0.07 [0.05, 0.11]	93 [89, 95]
18	0.06 [0.04, 0.09]	94 [91, 96]	0.07 [0.04, 0.13]	93 [87, 96]
31	0.05 [0.02, 0.10]	95 [90, 98]	0.04 [0.02, 0.11]	96 [89, 98]
33	0.01 [0.00, 0.07]	99 [93, 100]	0.01 [0.00, 0.09]	99 [91, 100]
45	0.03 [0.01, 0.09]	97 [91, 99]	0.03 [0.01, 0.11]	97 [89, 99]
52	0.03 [0.02, 0.05]	97 [95, 98]	0.03 [0.01, 0.06]	97 [94, 99]
58	0.05 [0.03, 0.09]	95 [91, 97]	0.05 [0.02, 0.10]	95 [90, 98]

1) $VE(\%) = (1 - RR) * 100$, VE=Vaccine Efficacy, RR=Relative Risk

자료원: Arbyn et al.(2018), Bergman et al.(2019)에 선정된 연구 대상, 저자 계산

(2) 백신 접종률

2016년 6월부터 국가예방접종 사업으로 사람유두종 바이러스 감염증 예방접종 ‘건강여성 첫걸음 클리닉 사업’을 실시하였다. 사업 대상은 만 12세 여성 청소년으로 사업 기간 내 1차 접종을 완료한 경우 1차 접종일로부터 24개월 하루 전까지 2차 접종 비용을 지원하고 있다. 질병관리청의 2021년도 국가예방접종 지원사업 관리지침에서 보고한 바에 따르면, 첫 사업 이후 접종 대상 출생년도별 예방접종 현황은 [표 10]과 같다(질병관리청, 2020b).

[표 10] HPV 감염증 예방접종 현황¹⁾

구분	대상자수 ²⁾	1차 접종		2차 접종	
		접종건수	접종률(%)	접종건수	접종률(%)
2003년생	236,817	146,934	62.0	128,303	54.2
2004년생	228,040	116,550	73.0	147,703	64.8
2005년생	210,144	184,054	87.6	163,287	77.7
2006년생	216,905	193,006	89.0	162,104	74.7
2007년생	240,736	206,576	85.8	151,345	62.9
2008년생	226,914	104,750	46.2	19,802	8.7

1) 2020.11.30.기준

2) 대상자 수는 행정안전부 주민등록인구 기준 여성 청소년

자료원: 질병관리청 (2020b).

본 연구에서는 사업 대상의 2차 접종률을 바탕으로 만 12세 여아 접종률은 75%로, 여아 접종률은 남아 대상 확대와 관계없이 동일하게 유지된다고 가정하였다. 국내 남성을 대상으로 국가적 차원의 보고된 예방접종률 현황은 없으며, 중, 고등학교 및 대학교 남학생들을 대상으로 예방접종률을 조사한 결과에 따르면 0~2.4%로 남성의 HPV 접종률은 여성에 비해 현저히 낮다(최정아 & 김경아, 2016; Choi & Park, 2016; 장

인순, 2018; Kim et al., 2019a, 박은영 & 김태임, 2020). 장인순(2018)에 따르면 예방접종 여부와 상관없이 HPV 백신 접종 의사가 있는 경우가 남학생은 47.6%, 여학생은 86.2%로 거의 2배 정도가 차이가 있었으며, 초등학교 고학년 남학생 어머니를 대상으로 한 박은영 & 김태임(2020)의 연구에서 보고한 바에 따르면 초등학교 고학년 남학생의 HPV 백신 접종률은 0%였으며, 남학생 어머니의 68.2%에서 접종 계획이 있다고 답하였으나, 그 중 '6개월 이내에 백신을 접종하겠다'에 응답한 어머니는 18.4%에 불과하였다. 또한 의료보험 혜택이 주어지는 경우 HPV 접종 계획이 68.2%에서 76.2%로 증가하였다. 접종 의도는 중간 수준보다 다소 높은 것으로 나타났지만, 해당 연구를 포함하여 국내 선행연구에서 보고한 실제 남아의 HPV 접종률은 매우 저조한 것을 고려할 때, 국내 선행연구를 바탕으로 만 12세 남아 접종률은 50%로 가정하였다. 4가 백신 접종과 9가 백신에 대하여 접종 대안별로 해당 백신만 접종하며, 접종 백신 종류와 상관없이 여아 및 남아의 백신 접종률은 동일하다고 가정하였다. 적용된 접종률 가정의 불확실성 및 변동의 가능성을 반영하기 위해서 민감도 분석을 수행하였으며, [표 11]과 같이 분석 범위를 가정하였다.

[표 11] 모형 투입 HPV 예방 백신 접종률

접종 대상자 구분	만 12세 여아, 남아 접종률		
	기본분석	민감도분석1	민감도분석2
여아 대상 접종	75%, 0%	80%, 0%	70%, 0%
여아 및 남아 대상 접종	75%, 50%	80%, 70%	70%, 30%

(3) 사람유두종 바이러스 감염 확률

국내 HPV 유형의 감염 확률은 김윤희 외(2012)에서 여성의 연령별 HPV 감염 유병률과 성 경험률, 감수성 및 HPV 감염 소실률 등을 고려한 모의실험을 통해 추정된 각 연령별 HPV 전체 유형의 감염 확률을 적용하였으며, [표 12]은 10세 단위별 평균 감염 확률을 제시하였다. 각 유형별 HPV 감염 확률은, 해당 선행 연구의 경우 HPV 전체 유형의 감염 확률에서 HPV 16, 18 유형으로 인해 발생하는 감염 기여율을 반영하여 산출하였으며, 본 연구는 Ouh et al. (2018)에서 보고한 HPV 9가 백신에 해당하는 유형의 감염 기여율을 반영하여 산출하였다[표 12]. 남성의 HPV 유형의 감염 확률은 국내 보고된 자료가 부족하며, 여성과 유사할 것으로 추정되어(양상국, 2009), 여성의 감염 확률과 동일하다고 가정하였다.

[표 12] HPV 감염 확률 및 유형별 감염 기여율

연령	HPV 감염 확률	HPV 유형	감염 기여율
12-19세	0.047	6	0.082977
20-29세	0.240	11	0.041159
30-39세	0.145	16	0.028317
40-49세	0.140	18	0.018439
50-59세	0.100	31	0.023049
60-69세	0.030	33	0.110635
70-79세	0.010	45	0.111953
80-89세	0.006	52	0.033586
90-99세	0.005	58	0.012512

자료원: 김윤희 외 (2012); Ouh et al. (2018).

(4) 사람유두종 바이러스 관련 질병 발생률

HPV 관련 질병 발생률은 국민건강보험 국민건강자료(NHIS-NHID)를 활용하였다. HPV 감염 관련 질병은 김윤희 외(2012)와 이재관 외(2017)을 바탕으로 ICD-10 상병코드를 이용하여 정의하였다.

[표 13] HPV 감염 관련 질병 상병코드

	질병	ICD-10
암	구강의 악성 신생물	C00-08
	편도 및 입인두의 악성 신생물	C09-10
	항문 및 항문관의 악성 신생물	C21
	외음의 악성 신생물	C51
	질외 악성 신생물	C52
	자궁경부의 악성 신생물	C53
	음경의 악성 신생물	C60
제자리암종	자궁경부의 제자리암종	D06
	외음의 제자리암종	D071
	질의 제자리 암종	D072
이형성	자궁경부의 이형성	N87
	경도 자궁경부이형성	N870
	중등도 자궁경부이형성	N871
	달리 분류되지 않은 중증 자궁경부이형성	N872
	상세불명의 자궁경부의 이형성	N879
	경도 질이형성	N890
	중등도 질이형성	N891
	달리 분류되지 않은 중증 질이형성	N892
	상세불명의 질의 이형성	N893
	경도 외음이형성	N900
	중등도 외음이형성	N901
달리 분류되지 않은 중증 외음이형성	N902	
상세불명의 외음이형성	N903	
성기사마귀	항문생식기의 사마귀	A630

자료원: 김윤희 외 (2012); 이재관 외 (2018).

발생률의 조작적 정의는 김윤희 외(2012)와 Choi et al.(2020)에 따라 주상병과 제1부상병에 해당 상병코드가 있는 환자의 최초요양개시일 기준으로 과거 2년 간 주상병부터 제5부상병까지 해당질환으로 의료이용이 없었던 환자로 설정하였으며, 암 및 제자리암종 환자의 경우 최초 요양개시일 1개월(30일) 이내에 특정기호 구분코드 중 암 관련 코드(V027, V193, V194)가 함께 코딩된 환자로 제한하였다[표 14]. V027 코드의 경우, 「본인일부부담금 산정특례에 관한 기준」 제2020-188호에 따라 2020년 9월 1일부터 삭제되었으나 2019년까지는 산정특례 적용 대상이었기에 대상 코드에 포함하였다.

[표 14] 특정기호 구분코드 중 암 관련 코드

구분코드	ICD-10
V027	미등록 암환자가 해당 상병(C00-97, D00-09, D32-33, D37-48)으로 진료 받은 당일
V193	등록한 암 환자가 등록일로부터 5년간 해당 상병(C00-97, D00-09, D32-33, D37-48)으로 진료를 받은 경우
V194	등록 암환자가 등록일로부터 5년간 해당 상병(C00-97, D00-09, D32-33, D37-48)으로 가정간호를 받은 경우

자료원: 「본인일부부담금 산정특례에 관한 기준」(2013.01.04. 제2013-4호로 개정되고 2020.09.01. 제2020-188호로 개정되기 이전의 것) 별표 1, 별표 2, 별표 3

본 연구는 자궁경부, 질 및 외음의 전암 단계도 함께 고려하였으며, CIN 1, CIN 2/3, VAIN 1, VAIN 2/3, VIN 1, VIN 2/3으로 김윤희 외(2012)와 ICD-10코드 정의에 따라 조작적으로 정의하였다. 자궁경부(D06), 질(D072), 외음(D071)의 제자리암종의 경우, CIN 3, VAIN 3, VIN 3으로 분류하였다. N87은 자궁경부 이형성만을 위한 코드로 하부코드가 없거나 N879와 같이 미분류된 상병코드의 경우 N870-N872의 분포에 따라 배정하였다. N89와 N90은 질과 외음의 이형성 외에 다른 비염증성 장애를 포함하기에 하부코드가 없는 경우는 제외하였고, N893과

N903과 같이 미분류된 상병코드의 경우 N890-N892, N900-N902의 분포에 따라 배정하였다[표 15].

[표 15] 자궁경부, 질 및 외음 전암병변 상병코드 연계¹⁾

건강상태	상병코드	건강상태	상병코드	건강상태	상병코드
CIN 1	N870	VAIN 1	N890	VIN 1	N900
CIN 2	N871	VAIN 2	N891	VIN 2	N901
CIN 3	N872, D06	VAIN 3	N892, D072	VIN 3	N902, D071

1) N87과 같이 하부 코드가 없거나 N879, N893, N903과 같이 상세불명 이형성의 경우 N870-N872, N890-N892, N900-N902의 분포에 따라 배정

2015년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 청구자료를 바탕으로 2017년부터 10세 단위로 신환자를 산출하였으며, 본 연구에서는 2019년도 발생률을 모형에 적용하였다. [표 16]은 2017년부터 2019년까지 성별 및 질병별 신환자 수, 10만명당 조발생률(Crude incidence rate, CR)과 연령표준화 발생률(Age standardized incidence rate, ASR)이며, [표 17]은 각 건강상태에 대한 2019년 성별 및 연령별 10만명당 발생률을 산출한 결과이다. 2017, 2018년의 성별 및 연령별 발생률은 [부록 2]에 제시하였다. 발생률에 따른 민감도 분석을 위하여 2019년 연령별 발생률의 95% 신뢰구간을 산출하였다. 질병 발생 건수가 포아송 분포를 따른다고 가정하고 Estève et al.(1994)에서 제안한 발생률의 95% 신뢰구간 추정 방식에 따라 발생률 값을 로그 변환 후 신뢰구간을 구한 뒤 다시 지수 변환하여 추정하였으며, 추정한 신뢰구간은 [부록 2]에 제시하였다.

2017-2019년 3년간 2019년 인구기준으로 10만명당 연령표준화 발생률을 산출한 결과, 남성에 있어서 구강암은 감소 추세를 보였으며, 음경암과 성기사마귀는 증가하고 있는 것으로 나타났다. 여성의 경우 구강암, 질암, 자궁경부암에서 감소 추세, CIN 1과 VAIN 1에서 증가 추세를 보이고 있었다.

2019년 남성에서 HPV 감염 관련 연령별 발생률을 산출한 결과, 구강암과 항문암에서 연령이 증가할수록 발생률은 꾸준히 증가하여 90세 이상에서 10만명당 35.09명, 15.20명으로 정점을 이루었으며, 구인두암(편도 및 구인두암, 이하 구인두암)과 음경암의 경우 대체적으로 연령이 증가할수록 증가하다가 80대에서 가장 높은 발생률을 보였다. 항문생식기 사마귀 발생률은 30대에서 10만명당 415.39명으로 가장 높은 것으로 확인되었다. 여성의 경우 구강암, 외음부암, 질암의 경우 연령이 증가할수록 발생률이 꾸준히 증가하였다. 구인두암과 항문암은 꾸준히 증가하다 80대에서 가장 높은 발생률을 보였으며 자궁경부암 또한 80대에서 10만명당 28.60명으로 가장 높은 것으로 나타났다. CIN, VAIN, VIN은 각 30대, 60대, 20대에서 발생률이 정점을 이루었으며, 항문생식기 사마귀 발생률은 20대에서 10만명당 271.36명으로 가장 높은 것으로 나타났다.

Chesson et al.(2016a) 모형을 바탕으로 HPV 유형별 질병 감소를 파악하기 위해, 각 HPV 감염 관련 질병 발생률에 적용하는 HPV 유형별 질병 기여율은 [표 18]과 같다. 자궁경부암과 자궁경부 전암 병변의 경우 스페인 카탈루냐 암 연구소(Institut Catala d'Oncologia, ICO)와 국제암 연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC)의 2019년 HPV 및 관련 질병 보고서에서 한국을 대상으로 유형별 질병 기여율을 메타분석 한 값을 활용하였으며, 외음 및 질의 암과 전암 병변, 항문암은 한국을 포함한 아시아를 대상으로 산출한 HPV 유형별 질병 기여율을 적용하였다(de Sanjosé et al., 2013; Alemany et al., 2014; Alemany et al., 2015; Bruni et al., 2019). 구강암, 구인두암 및 음경암의 HPV 유형별 질병 기여율은 Shin et al.(2002), Kim et al.(2020), Kwon et al.(2019)에서 보고한 값을 활용하였다. 항문생식기 사마귀의 경우 김미경 외(2009)와 질병관리본부(2017)에 따르면 항문생식기 사마귀의 90% 이상이 HPV 6, 11형에 의한 것이라고 보고하였으며, HPV 유형별 질병 기여율의 경우 국내 여성을 포함한 연구가 제한적이었기에 국내 남성을 대상으로 수행한 Park et al.(2014)에서 저위험 유형인 HPV 6, 11형의 질

병 기여율 보고한 값을 바탕으로 남성과 여성과 동일하다고 가정하고 적용하여 분석을 수행하였다.

[표 16] HPV 감염 관련 질병의 신환자 수, 10만명당 조발생률 및 연령표준화 발생률¹⁾

질병	2017			2018			2019		
	N	CR	ASR	N	CR	ASR	N	CR	
남	구강암	2,080	8.13	8.69	2,039	7.96	8.24	2038	7.96
	구인두암	926	3.62	3.89	850	3.32	3.44	900	3.51
	항문암	427	1.67	1.81	364	1.42	1.48	390	1.52
	음경암	81	0.32	0.34	83	0.32	0.34	105	0.41
	성기사마귀	34,527	134.99	133.05	37,838	147.79	146.54	40,280	157.29
여	구강암	1,374	5.36	5.61	1,331	5.18	5.30	1,312	5.10
	구인두암	194	0.76	0.80	147	0.57	0.59	175	0.68
	항문암	383	1.49	1.59	318	1.24	1.28	336	1.31
	외음부암	212	0.83	0.87	168	0.65	0.67	199	0.77
	질암	155	0.60	0.64	148	0.58	0.59	144	0.56
	자궁경부암	4,888	19.05	19.43	4,630	18.02	18.18	4,367	16.97
	CIN 1	103,421.32	403.14	400.71	108,291.73	421.39	420.28	110,865.77	430.91
	CIN 2/3	55,284.68	215.50	214.23	54,867.27	213.50	212.85	55,270.23	214.82
	VAIN 1	553.26	2.16	2.23	618.71	2.41	2.45	726.58	2.82
	VAIN 2/3	536.74	2.09	2.16	510.29	1.99	2.02	567.42	2.21
	VIN 1	151.97	0.59	0.60	432.72	1.68	1.71	381.79	1.48
	VIN 2/3	315.03	1.23	1.23	284.28	1.11	1.11	312.21	1.21
	성기사마귀	17,458	68.05	67.26	17,275	67.22	66.76	17,431	67.75

1) 해당연도의 주민등록연앙인구를 활용하여 10만명당 발생률을 산출, 연령표준화 발생률의 경우 2019년 인구기준으로 표준화하여 산출
 자료원: 국민건강보험 국민건강자료(NHIS-NHID); KOSIS(통계청, 인구동향조사, 시군구/성/연령(1세)별 주민등록연앙인구)

[표 17] 2019년 HPV 감염 관련 질병의 성/연령(10세)별 10만명당 발생률

연령		0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-	CR
남	구강암	0.14	0.38	0.95	2.25	4.96	10.74	19.62	29.24	34.83	39.09	7.96
	구인두암	0.00	0.04	0.03	0.22	1.80	5.74	10.49	12.50	11.48	4.34	3.51
	항문암	0.00	0.00	0.06	0.19	0.68	1.96	3.35	7.25	9.22	15.20	1.52
	음경암	0.00	0.04	0.06	0.11	0.12	0.42	0.68	2.05	4.14	2.17	0.41
	성기사마귀	3.91	19.46	370.23	415.39	165.15	66.13	35.39	21.16	21.27	19.55	157.29
여	구강암	0.10	0.45	1.65	2.40	3.83	5.97	8.74	13.16	18.74	20.90	5.10
	구인두암	0.00	0.00	0.06	0.14	0.34	1.16	1.36	1.70	2.93	0.00	0.68
	항문암	0.00	0.00	0.00	0.14	0.49	1.79	2.72	3.96	6.44	4.78	1.31
	외음부암	0.00	0.00	0.22	0.20	0.44	0.85	1.29	2.36	3.51	5.37	0.77
	질암	0.05	0.00	0.03	0.09	0.39	0.78	1.13	1.75	1.56	2.99	0.56
	자궁경부암	0.00	0.04	3.76	19.39	23.31	24.16	24.76	25.85	28.60	19.70	16.97
	CIN 1	0.00	20.16	627.04	770.21	628.24	525.60	354.62	196.52	67.19	20.10	430.91
	CIN 2/3	0.00	6.74	270.18	429.43	320.29	238.06	179.64	116.76	46.31	14.54	214.82
	VAIN 1	0.16	0.14	0.99	1.21	1.85	6.00	7.18	4.10	1.43	0.00	2.82
	VAIN 2/3	0.03	0.11	0.93	1.21	1.78	3.42	5.96	3.46	2.18	0.00	2.21
	VIN 1	0.38	0.34	2.35	1.50	1.25	2.09	2.08	1.31	0.85	0.00	1.48
	VIN 2/3	0.16	0.56	3.03	1.35	0.68	0.91	1.61	1.11	1.20	0.60	1.21
	성기사마귀	3.79	41.58	271.36	99.75	48.54	31.00	17.84	11.31	8.00	5.37	67.75

자료원: 국민건강보험 국민건강자료(NHIS-NHID); KOSIS(통계청, 인구동향조사, 시군구/성/연령(1세)별 주민등록연앙인구)

[표 18] HPV 유형별 질병 기여율(%)

질병 \ 유형	유형										자료원
	6	11	16	18	31	33	45	52	58		
CIN 1	0.6	1.1	25.8	7.4	2.4	2.7	1.2	6.7	7.1		
CIN 2/3	0.0	0.0	39.6	7.2	8.2	8.5	0.6	8.6	18.7		Bruni et al.(2019)
자궁경부암	0.2	0.1	56.3	11.7	2.5	4.7	2.0	1.5	3.7		
VAIN	0.0	0.0	53.8	0.0	0.0	0.0	7.7	15.4	0.0		Aleman et al.(2014)
질암	0.0	0.0	41.3	2.2	2.2	4.3	2.2	2.2	2.2		
VIN	5.0	0.0	80	5.0	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0		de Sanjosé et al.(2013)
외음부암	0.0	0.5	18.1	1.6	0.5	0.0	1.1	1.1	1.1		Bruni et al.(2019)
음경암	0.0	0.0	35.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		Kwon et al.(2019)
항문암	0.0	0.0	67.3	3.8	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9		Aleman et al.(2015)
구강암	0.0	0.0	5.3	10.5	0.0	2.6	0.0	0.0	0.0		Shin et al.(2002),
구인두암	0.0	0.0	48.6	0.8	0.0	2.7	0.0	0.4	1.6		Kim et al.(2020)
성기사마귀	76.5	15.9	-	-	-	-	-	-	-		Park et al.(2014)

2. 비용 자료

(1) 백신 및 접종 관련 비용

질병관리청 국가예방접종 지원사업 관리지침에 따르면 HPV 4가 백신 비용은 2019년 공고가 기준으로 63,280원이며, 2019년 시행비용은 접종당 18,800원이다. 백신 접종과 함께 건강상담이 제공되며, 건강상담료는 의원 15,690원, 병원 15,640원, 종합병원 17,400원, 상급종합병원 19,160원이다(질병관리본부, 2019; 질병관리청, 2020b). 본 연구에서는 의원급 건강상담료 15,690원을 적용하였다.

지원사업 대상이 아닌 HPV 9가 백신의 비용을 보고하는 자료로는 서재경 외(2019)에서 민감도 분석 수행 시 사용한 HPV 9가 백신 가격으로 82,989원을 보고하였고, 건강보험심사평가원의 2020년 비급여 진료비용 및 제증명수수료 통계에서 백신비용을 포함한 관행수가를 확인할 수 있었다. 따라서 서재경 외(2019)에서 가정한 가격을 바탕으로 기본 분석을 시행하고, 건강보험심사평가원의 2020년 비급여 진료비용 및 제증명수수료 통계에서 보고한 2가 및 4가 백신 비용의 통계청 보건부문 물가지수를 적용한 평균 가격을 활용하여, 지원사업의 접종료를 포함한 2가 및 4가 백신 비용의 평균 할인율을 구하여 9가 백신 비용에 적용한 뒤 접종료를 제한 비용인 88,935원으로 민감도 분석을 수행하였다(건강보험심사평가원, 2020a).

백신 접종 시 교통비용의 경우, 이태진 외(2011)에서 보고한 국민건강영양조사 제3기 자료의 외래 이용자의 건당 평균 편도 교통비 1,981원을 통계청 교통부문 물가지수를 적용하여 왕복 5,922원으로 반영하였다.

[표 19] 보건 및 교통부문 소비자 물가지수

연도	보건부문 물가지수	연도	교통부문 물가지수
2015	100.00	2005	84.138
2019	102.30	2015	100.00
2020	103.85	2019	101.88

자료원: KOSIS(통계청, 소비자물가지조사, 지출목적별 소비자물가지수)

[표 20] 백신 및 접종 관련 비용¹⁾

HPV 백신	백신 비용(원)	접종 관련 비용(원) ²⁾	백신 총 비용(원)
4가 백신	126,560	80,824	207,384
9가 백신	165,978		246,802

1) 접종 횟수 2회 반영하여 산출한 비용

2) 접종 관련 비용: 시행비용, 건강상담료, 교통비용

자료원: 이태진 외 (2011); 서재경 외 (2019); 질병관리청 (2019); 질병관리청 (2020b).

(2) 의료비용

본 연구의 HPV 관련 질병의 의료비용 자료는 국민건강보험 국민건강자료(NHIS-NHID)를 활용하였다. 주상병 및 제1부상병 기준으로 산출한 신환자의 해당 상병을 주상병으로 한 명세서를 바탕으로 의료비용을 산출하였다. 최초 요양개시일 이후 1년 동안의 1인당 평균 진료비를 구하였으며, 본 연구의 모형에 따라 암 환자의 경우 2년 동안 의료를 이용한다고 가정하여 최초 요양개시일 이후 2년차의 1인당 평균 진료비를 산출하였다. 1년차의 의료비용의 경우 2017년, 2018년 신환자를 대상으로 구하였으며, 2년차의 의료비용은 2017년 신환자를 대상으로 산출하였다. 의료비용의 경우 각 명세서의 요양개시일 연도를 기준으로 통계청 보건부문 물가지수로 보정하였다. 한편 청구 과정에서 누락 등의 이유로 비용이 관찰 기간 내 전혀 발생하지 않은 환자는 분석 대상에서 제외하였다.

성별 및 질병별 의료비용을 산출하였으며, 연령에 따라 질병으로 인한 의료비용에 차이가 없다고 가정하여, 전체 1인당 평균 진료비를 산출하였다.

[표 21] HPV 감염 관련 질병의 1인당 평균 급여 의료비용¹⁾

질병	1년차 의료비용(원)		2년차 의료비용(원)		
	평균	표준편차	평균	표준편차	
남	구강암	13,271,584	16,476,921	4,257,447	9,996,745
	구인두암	17,338,666	17,759,940	4,579,726	9,490,890
	항문암	7,498,690	12,966,721	3,613,473	7,623,859
	음경암	6,816,245	11,400,202	5,248,137	12,007,035
	성기사마귀	194,611	238,207	-	-
여	구강암	10,846,661	14,403,169	3,215,675	7,587,438
	구인두암	12,603,212	14,402,129	3,476,897	7,049,766
	항문암	10,726,647	13,555,333	5,613,328	10,086,205
	외음부암	11,016,049	14,347,976	3,413,828	6,019,696
	질암	11,425,642	14,127,687	6,985,122	14,540,920
	자궁경부암	12,829,714	14,888,364	4,706,143	11,165,760
	CIN 1	196,486	219,960	-	-
	CIN 2/3	667,033	1,075,992	-	-
	VAIN 1	259,763	318,171	-	-
	VAIN 2/3	852,376	1,259,877	-	-
	VIN 1	139,210	202,435	-	-
	VIN 2/3	995,485	2,014,132	-	-
	성기사마귀	192,133	219,542	-	-

1) 2019년 기준 물가 보정

자료원: 국민건강보험 국민건강자료(NHIS-NHID); KOSIS(통계청, 소비자물가지수, 지출 목적별 소비자물가지수)

국민건강보험 국민건강자료를 활용하여 산출한 비용은 급여비용만을 포함하고 있기에 ‘2019년도 건강보험환자 진료비 실태조사’에서 보고한 비급여 비율을 적용한 총 비용을 모형에 투입하여 분석하였다. 구강 및

구인두암의 경우 ‘입술, 구강 및 인두의 악성신생물(C00-C14)’의 비급여 본인 부담률을 적용하였으며, 항문암은 ‘직장 상결장 접합부 S, 직장 항문과, 항문관의 악성신생물(C19-C21)’에 해당하는 비율, 외음부 및 질암은 ‘기타 여성생식기관의 악성신생물(C51-C52, C56-C58)’의 비율, 자궁경부암의 경우 ‘자궁경의 악성신생물(C53)’의 비급여 비율을 적용하였다. 음경암의 경우 전체 암 질병에 대한 비급여 비율을 적용하였으며, 암 외의 질병의 경우 전체 질병의 비급여 비율을 적용하여 산출하였다[표 22].

[표 22] 질병별 비급여 비율

질병	비급여 비율	질병	비급여 비율
구강암	16.2%	CIN 1	16.1%
구인두암	16.2%	CIN 2/3	16.1%
항문암	12.0%	VAIN 1	16.1%
외음부암	29.4%	VAIN 2/3	16.1%
질암	29.4%	VIN 1	16.1%
자궁경부암	19.5%	VIN 2/3	16.1%
음경암	13.0%	성기사마귀	16.1%

자료원: 이옥희 외 (2020).

본 연구의 모형에 따라, 암 환자의 경우 암으로 인한 사망은 질병 발생 2년 이후에 발생하며, 2년차 의료비용 적용 시에 할인율 및 암 외의 원인으로 사망한 경우 의료비용이 발생하지 않으므로 통계청 2019년 생명표에서 보고한 연령별 사망확률을 반영하여 총 의료비용을 산출하였다.

(3) 교통비용

질병 발생 후 의료 이용 시 외래의 경우 방문일수마다 1회 왕복 교통비용을 적용하며, 입원의 경우 입원일수마다 교통비용이 발생하지 않기 때문에 입원횟수를 기준으로 1회 왕복 비용을 적용하였다. 외래 및 입원 시 왕복 교통비용의 경우, 이태진 외(2011)에서 보고한 국민건강영양조사 제3기 자료의 외래 이용자의 건당 평균 편도 교통비 1,981원과 입원 이용자의 건당 편도 교통비 10,061원을 통계청 교통부문 물가지수를 활용하여 2019년 기준 왕복 비용 각 5,922원과 30,076원으로 산출하였다. 질병별 외래방문일수 및 입원횟수는 국민건강보험 국민건강자료에서 의료비용과 동일하게 주상병 및 제1부상병 기준으로 산출한 신환자의 해당 상병을 주상병으로 한 명세서를 바탕으로 산출하였다. 최초 요양개시일 이후 1년 동안의 1인당 평균 방문일수 및 횟수를 구하였으며, 암 환자의 경우 2년 동안 의료를 이용한다고 가정하여 최초 요양개시일 이후 2년차의 1인당 평균 방문일수 및 횟수를 산출하였다[표 23].

산출한 1인당 평균 방문일수 및 횟수에 왕복 교통비용을 적용하여 HPV 감염 관련 질병별 교통비용을 산출하였으며, 2년차 교통비용 또한 할인율 및 암 외의 원인으로 사망한 경우 의료이용이 발생하지 않으므로 통계청 2019년 생명표에서 보고한 연령별 사망확률을 반영하여 총 교통비용을 산출하였다.

[표 23] HPV 감염 관련 질병별 환자 1인당 외래방문일수, 입원횟수

질병	1년차		2년차		
	외래방문일수	입원횟수	외래방문일수	입원횟수	
남	구강암	20.66	1.77	11.00	0.68
	구인두암	28.33	2.49	13.19	0.72
	항문암	11.40	1.27	8.88	0.68
	음경암	10.67	1.37	7.25	0.75
	성기사마귀	2.44	0.04	-	-
여	구강암	18.21	1.45	9.68	0.41
	구인두암	22.75	2.05	11.69	0.49
	항문암	16.27	1.72	9.15	0.68
	외음부암	16.75	1.95	7.66	0.52
	질암	18.26	2.34	10.70	1.56
	자궁경부암	20.96	2.73	10.81	0.94
	CIN 1	2.55	0.04	-	-
	CIN 2/3	4.17	0.36	-	-
	VAIN 1	3.27	0.10	-	-
	VAIN 2/3	6.00	0.37	-	-
	VIN 1	1.74	0.04	-	-
	VIN 2/3	5.12	0.40	-	-
	성기사마귀	2.94	0.03	-	-

자료원: 국민건강보험 국민건강자료(NHIS-NHID)

(4) 간병비용

간병비용은 유급간병인 고용을 위해 지불한 비용 혹은 가족 및 친척들이 환자의 간병을 위해 소요한 시간이나 임금손실 비용이다(이태진 외, 2011). 본 연구에서는 가족 및 친척의 비공식적 간병의 경우 대리값으로 유급간병인의 비용을 가정하였으며, 입원 환자는 모두 간병을 받는다고 가정하였다. 간병비용의 경우 '2019년도 의료서비스경험조사'에서 보고한 일평균 간병인 고용 비용인 83,745원을 적용하였다(신정우 외,

2019). 국민건강보험 국민건강자료를 활용하여 산출한 신환자 1인당 1년차, 2년차 평균 입원일수는 [표 24]과 같다. 2년차 간병비용 또한 활인율 및 암 외의 원인으로 사망한 경우 의료이용이 발생하지 않으므로 통계청 2019년 생명표에서 보고한 연령별 사망확률을 반영하여 총 간병비용을 산출하였다.

[표 24] HPV 감염 관련 질병별 환자 1인당 입원일수

질병	1년차	2년차	
	입원일수	입원일수	
남	구강암	21.48	9.78
	구인두암	28.30	10.61
	항문암	18.39	9.94
	음경암	18.46	12.16
	성기사마귀	0.09	-
여	구강암	21.32	10.74
	구인두암	30.42	13.98
	항문암	28.35	31.64
	외음부암	29.30	21.20
	질암	25.58	15.43
	자궁경부암	25.30	12.04
	CIN 1	0.08	-
	CIN 2/3	1.07	-
	VAIN 1	0.28	-
	VAIN 2/3	1.45	-
	VIN 1	0.08	-
	VIN 2/3	1.76	-
	성기사마귀	0.07	-

자료원: 국민건강보험 국민건강자료(NHIS-NHID)

(5) 시간비용

시간비용은 환자의 질병으로 인한 의료이용 시 발생하는 시간적 손실을 의미한다. 인적자본접근법에 따라 의료이용에 소요된 시간에 시간당 임금을 곱하여 산출하였다. 본 연구에서는 유아, 청소년, 노인 등도 비근로시간에 따른 효용을 누리기 때문에 노동시장 비참가자들도 인적자본을 가진다고 보았다. 예를 들어 노인은 잠재적으로 생산 활동이 가능하지만 노동시장의 구조적 특성으로 노동에 대한 수요가 없기 때문에 노동활동을 하지 못하는 것이라고 보았다. 외래방문 시 의료이용에 소요된 시간에 시간당 임금을 적용하였고, 입원 시에는 일일 임금을 적용하였다. 외래 내원 시 만나절인 4시간이 소요되는 것으로 가정하여 시간비용을 산출하였다. 국민건강보험 국민건강자료를 활용하여 산출한 신환자 1인당 1년차, 2년차 평균 입내원일수는 [표 23]와 [표 24]과 같다. 시간당 임금과 일일 임금자료는 ‘2019년 지역별 고용조사’ 자료를 활용하였다. 노동시장 참여가 가장 활발한 만 20세-65세의 평균 임금 자료를 바탕으로 [식 1]과 같이 임금을 연령의 연속함수로 가정하여 비근로 연령층인 0세에서 100세까지의 임금을 외삽하여 추정하였다(이호준 외, 2012). 남녀의 시간 가치가 동일하다고 보고 성별에 관계없이 평균적인 시간당 임금과 일일 임금을 추정하였다[표 25].

$$\ln(WAGE_t) = \alpha + \beta AGE_t + \gamma AGE_t^2 + \epsilon, t: 20-65세 \quad [\text{식 } 1]$$

$$\overline{WAGE}_t = \exp(\bar{\alpha} + \bar{\beta} AGE_t + \bar{\gamma} AGE_t^2)$$

(6) 생산성 손실 비용

질병으로 인한 조기사망으로 손실된 생산성 손실비용의 경우, 시간비용과 동일하게 인적자본접근법을 이용하며, 실제 노동시장 참여 여부와

관계없이 사망자의 생산성 손실 비용도 포함하였다. 질병으로 인한 조기 사망은 한국인의 평균 기대수명에 미치지 못하고 사망하였을 경우를 의미한다(이태진 외, 2011). 기대수명은 통계청 2019년 생명표에서 보고한 값을 활용하였으며, 연평균 임금의 경우 2019년 지역별 고용조사 자료를 바탕으로 시간당 임금과 일일 임금과 동일하게 추정하였다(이호준 외, 2012). 할인율 4.5%를 가정하여 사망 연령별 산출한 조기사망에 따른 생산성 손실비용은 [표 26]과 같다.

[표 25] 연령별 시간당 임금 및 일일 임금 추정결과(단위: 원)

연령	시간	일	연령	시간	일	연령	시간	일
12	6,156	24,746	42	18,980	106,693	72	9,009	38,093
13	6,587	27,045	43	19,081	107,314	73	8,509	35,262
14	7,034	29,476	44	19,142	107,641	74	8,021	32,551
15	7,495	32,037	45	19,164	107,670	75	7,544	29,965
16	7,970	34,724	46	19,147	107,401	76	7,082	27,509
17	8,457	37,533	47	19,089	106,837	77	6,633	25,184
18	8,956	40,456	48	18,992	105,982	78	6,201	22,991
19	9,464	43,487	49	18,857	104,843	79	5,784	20,932
20	9,981	46,615	50	18,683	103,430	80	5,384	19,004
21	10,503	49,830	51	18,473	101,754	81	5,002	17,206
22	11,030	53,120	52	18,227	99,828	82	4,637	15,536
23	11,560	56,471	53	17,947	97,668	83	4,290	13,988
24	12,090	59,867	54	17,634	95,291	84	3,960	12,560
25	12,617	63,292	55	17,291	92,714	85	3,648	11,247
26	13,141	66,727	56	16,920	89,958	86	3,354	10,043
27	13,658	70,155	57	16,522	87,043	87	3,077	8,943
28	14,165	73,555	58	16,100	83,989	88	2,817	7,942
29	14,661	76,907	59	15,656	80,818	89	2,574	7,033
30	15,143	80,189	60	15,193	77,552	90	2,347	6,211
31	15,608	83,380	61	14,713	74,213	91	2,135	5,470
32	16,054	86,458	62	14,218	70,820	92	1,939	4,804
33	16,479	89,402	63	13,711	67,396	93	1,757	4,207
34	16,879	92,191	64	13,196	63,961	94	1,588	3,675
35	17,254	94,804	65	12,673	60,532	95	1,433	3,201
36	17,600	97,222	66	12,145	57,130	96	1,290	2,780
37	17,915	99,425	67	11,616	53,769	97	1,159	2,408
38	18,199	101,398	68	11,086	50,466	98	1,040	2,080
39	18,448	103,124	69	10,559	47,235	99	930	1,792
40	18,663	104,589	70	10,035	44,089	-		
41	18,840	105,782	71	9,518	41,038	-		

자료원: 통계청, 지역별고용조사(2019 상반기, 하반기 A형). 통계청 MDIS, 다운로드.
(20210301 받음)

[표 26] 사망 연령별 조기사망 생산성 손실비용(단위: 만원)

연령	생산성 손실비용	연령	생산성 손실비용	연령	생산성 손실비용
12	50,902.26	42	58,134.37	72	9,847.47
13	52,261.92	43	56,743.01	73	8,887.08
14	53,596.27	44	55,259.28	74	8,006.75
15	54,899.21	45	53,703.47	75	7,169.83
16	56,164.44	46	52,069.60	76	6,408.05
17	57,385.52	47	50,379.91	77	5,691.40
18	58,558.37	48	48,627.80	78	5,046.91
19	59,671.54	49	46,837.31	79	4,464.20
20	60,720.79	50	45,009.46	80	3,920.83
21	61,699.57	51	43,152.91	81	3,440.14
22	62,601.43	52	41,266.81	82	3,000.64
23	63,420.11	53	39,378.18	83	2,620.46
24	64,152.81	54	37,484.75	84	2,260.78
25	64,787.50	55	35,595.96	85	1,953.54
26	65,321.90	56	33,719.51	86	1,676.14
27	65,751.11	57	31,862.75	87	1,443.54
28	66,074.52	58	30,032.57	88	1,233.01
29	66,280.73	59	28,235.39	89	1,049.88
30	66,370.14	60	26,477.11	90	888.03
31	66,340.10	61	24,763.09	91	745.78
32	66,193.25	62	23,110.70	92	630.87
33	65,919.40	63	21,497.61	93	529.42
34	65,522.47	64	19,941.24	94	441.55
35	65,007.25	65	18,444.62	95	372.21
36	64,366.05	66	17,022.95	96	312.77
37	63,605.05	67	15,653.11	97	256.25
38	62,732.02	68	14,362.62	98	187.34
39	61,740.37	69	13,139.56	99	117.52
40	60,639.17	70	11,966.80	-	-
41	59,439.13	71	10,873.74	-	-

자료원: 통계청, 지역별고용조사(2019 상반기, 하반기 A형). 통계청 MDIS, 다운로드. (20210301 받음); KOSIS(통계청, 생명표, 완전생명표(1세별)).

3. 효과 자료

효용은 건강상태 삶의 질을 반영한 QALY를 활용한다. 분석 코호트의 무병 상태 효용의 경우, 2019년 국민건강통계에서 보고한 2019년 성별 및 연령별 삶의 질(EQ-5D) 값을 가중치로 반영하여 QALY를 산출하였다. 각 질병 상태 별 효용 산출의 경우, Chesson et al.(2016a)의 연구에서 산출한 방법을 활용하였다.

Chesson et al. (2016a)의 연구를 바탕으로 한 산출 방법은 다음과 같다. 암 외의 질병의 경우 질병 episode 당 QALY 감소분을 활용하며, 암 질병의 경우 QALY 감소분을 연령 및 성별로 산출하였다. 이는 [식 2]과 같이 성별 및 연령별 무병상태의 삶의 질 값(HQ_x , x : 연령)에 암종별 암 치료 및 치료 후 QALY detriments(Q_{treat} , Q_{post})를 곱하여 암으로 인한 연령 및 성별 삶의 질 감소 값을 산출하였다. 각 암 발생시점을 기준으로 2년 동안은 암종별 치료와 관련하여 QALY가 손실되며 2년 후에는 암 사망이 발생할 수 있다고 가정하였다. 암으로 인해 사망할 확률은 암 종 및 성별의 5년 상대생존율 적용하여 산출하게 된다. 생존할 경우 암 치료 후와 관련한 QALY 손실이 평생 발생한다고 가정하고, 암으로 인한 사망의 경우 남은 평생기간의 무병상태의 QALY 손실이 발생한다고 가정하였다. [식 3]과 [식 4]은 암 발생 후 3년차의 QALY 손실분을 산출한 것이며 이와 같은 방식으로 99세까지 암 발생자의 QALY 손실을 산출하게 된다. 암 발생 시점의 연령과 기간을 기준으로 각 시점의 성별 및 연령별 무병상태의 삶의 질을 적용하며, 암 발생을 기준으로 다음 해년도 부터 할인율(r)을 적용하여 발생 시점을 기준으로 잃는 QALY를 현재가치화 하였다. 또한 암 외의 원인으로 사망하는 경우의 QALY 손실은 질병 발생으로 인한 것이 아니기 때문에 제외하기 위해 통계청 생명표의 2019년 연령별 성별 사망확률(D_x , x : 연령)을 적용하여 총 QALY 손실분을 산출하였다.

$$Q_{treat} * HQ_x + (Q_{treat} * HQ_{x+1} * [1 - D_x]) / (1+r) \quad [\text{식 2}]$$

$$(Q_{post} * HQ_{x+2} * [1 - D_x] * [1 - D_{x+1}]) / (1+r)^2 \quad [\text{식 3}]$$

$$(HQ_{x+2} * [1 - D_x] * [1 - D_{x+1}]) / (1+r)^2 \quad [\text{식 4}]$$

[표 27]은 2019년 국민영양조사에서 보고한 성별, 연령별 삶의 질 (EQ-5D)값 평균이며, 18세 이하는 19-29세 삶의 질 값을 활용하였다.

[표 27] 무병상태 삶의 질(EQ-5D)

연령	남	여
19-29	0.976	0.975
30-39	0.983	0.974
40-49	0.976	0.974
50-59	0.964	0.958
60-69	0.961	0.940
70+	0.904	0.875

자료원: 질병관리청 (2020a).

[표 28] 암 외 질병의 episode 당 QALY 감소분

질병	기본 값	하한 값	상한 값
CIN1	0.007	0.000	0.105
CIN2/3	0.010	0.000	0.115
VAIN1	0.007	0.000	0.105
VAIN2/3	0.010	0.000	0.115
VIN1	0.007	0.000	0.105
VIN2/3	0.010	0.000	0.115
성기사마귀	0.024	0.008	0.100

자료원: Chesson et al. (2016a).

[표 29] 암 종별 치료 및 치료 후 QALY 감소분

구분	기본 값	하한 값	상한 값
구강 및 구인두암	0.250	0.200	0.300
항문암	0.510	0.210	0.830
자궁경부암	0.285	0.240	0.330
질암	0.320	0.160	0.520
외음부암	0.320	0.160	0.520
음경암	0.290	0.200	0.380
암 치료후	0.0305	0.000	0.061

자료원: Jit et al. (2011).

[표 30] 암 종별 5년 상대생존율

구분	성별	5년 상대생존율	자료원
구강 및 구인두암	남	65.0%	KOSIS(보건복지부. 암등록통계)
	여	75.4%	
항문암	남	66.1%	Hur et al.(2020)
	여	66.9%	
자궁경부암	여	80.5%	KOSIS(보건복지부. 암등록통계)
질암	여	71.1%	Ahn & Shin(2011)
외음부암	여	67.2%	Shin et al.(2011)
음경암	남	70.3%	정재영 외(2017)

3. 민감도 분석

모형에 투입된 변수의 불확실성과 다양한 변동 상황이 미치는 영향을 분석하기 위하여 결정적 민감도 분석인 일원 민감도 분석을 수행하였다. Ng et al.(2018)의 HPV 백신의 경제성평가에 대한 체계적 문헌고찰에서 비용-효과성에 영향을 미치는 것으로 확인된 백신 효능, 백신 접종률, 백신 가격, 할인율과 조작적 정의에 의해 산출된 질병 발생률, 국외 선행 연구에서 보고된 값을 활용한 효용을 민감도 분석 수행 변수로 하였다.

제 4 장 연구 결과

제 1 절 기본 분석 결과

본 연구의 목적에 따라 각 대안의 100년의 기간 동안 지출되는 백신 비용 및 백신 접종 사업이 없을 경우 질병에 지출되는 비용에서 백신으로 인해 예방될 수 있는 질병에 지출되는 비용을 제하여 총 비용을 산출하였으며, QALY의 경우 질병으로 인해 손실될 수 있었던 QALY 즉, 백신 접종으로 인해 예방한 QALY 손실분을 산출하였다.

3개 이상의 대안들에서 점증적 비용-효과비인 ICER¹⁾의 산출은 ICER를 과소 추정하여 비용 효과적이지 않은 대안을 수용할 수 있어 몇 가지 단계를 거쳐서 산출된다. 본 연구에서는 우선 QALY를 기준으로 정렬한 뒤, strongly dominated 대안을 모두 제외하였다. 그 다음 남아있는 대안들로 ICER를 산출한 뒤, 추가적으로 배제할 extendedly dominated 대안을 확인하였으며, 배제될 extendedly dominated 대안이 없어 strongly dominated 대안을 배제한 뒤 남아있는 대안을 대상으로 최종적으로 ICER를 산출하였다.

그 결과, 만 12세 여아를 대상으로 HPV 4가 백신 접종 대안은 HPV 9가 백신 여아 단독 접종보다 비용이 높고, 효과는 낮은 열등 대안 (strongly dominated)으로 배제되었으며, 만 12세 여아와 남아의 HPV 4가 백신 접종 대안은 HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안 및 HPV 9가 백신 남녀 동시 접종 대안보다 비용이 높고, 효과가 낮은 열등 대안 (strongly dominated)으로 배제되었다. 두 대안이 배제되고 남은 대안인

1) QALY를 효과지표로 하기에, ICER는 점증적 비용-효용비인 Incremental Cost-Utility Ratio, ICUR라고 할 수 있다.

HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 HPV 9가 백신 남녀 동시 접종 대안을 대상으로 ICER를 산출한 결과하였다. HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 비교하여 HPV 9가 백신 남녀 동시 접종 대안의 ICER는 약 119,222,275원/QALY로 산출되었다. 비용-효과성을 판단하기 위한 ICER 임계값으로 안정훈 외(2012)에서 보고한 1년 수명연장에 대한 지불의사금액(Willingness to Pay, WTP)인 약 3,050만원을 본 연구 기준 시점인 2019년으로 물가를 보정한 약 3,304만원을 적용할 경우, HPV 9가 백신 남녀 동시 접종 대안은 비용-효과적이지 않은 것으로 나타났다. 임계값의 기준으로 1인당 GDP 수준을 참고하기도 하는데, 이규식 외(2015)의 ICER 임계값 기준에 대한 초점집단 인터뷰에서 약제급여평가위원의 의견으로 ICER 기준은 0.85GDP에서 1.2GDP 정도로 설정하며, 예외적으로 2GDP를 쓸 수 있으나 일반적인 임계값이 되어서는 안되며 통상적으로 끌고 나가야 하는 임계값은 1GDP 내외라고 보고하였다. 한국은행에서 보고한 2019년 1인당 GDP는 약 3,711만원으로 0.85GDP와 1.2GDP는 각 3,155만원, 4,453만원에 해당하며, 이를 적용할 경우에도 HPV 9가 백신 남녀 동시 접종 대안은 비용-효과적이지 않은 것으로 나타났다. 결과적으로 선택 대안은 HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안이며, 비용-효과성의 기준에서 이 대안을 선택하는 것은 현행 대안(status quo)인 HPV 4가 백신 여아 단독 접종에 비해 비용은 절감하면서 효과는 증진시키는 cost-saving한 대안으로 확인되었다.

[표 31] 기본분석 결과

대안	비용(원)	효과(QALY)	ICER(원/QALY)
4가 여아 단독 접종	22,180,808,496,851	48,380.6	Strong Dominated
4가 남녀 동시 접종	22,652,749,501,055	52,465.6	Strong Dominated
9가 여아 단독 접종	21,970,043,159,852	57,276.1	NA
9가 남녀 동시 접종	22,528,765,898,492	61,962.5	119,222,274.5

제 2 절 민감도 분석 결과

1. 백신의 임상적 효과

백신의 예방효과가 결과에 영향을 미치는지 확인하기 위하여 HPV 백신 유형별 지속감염률 RR의 95% 신뢰구간 상한과 하한에 해당하는 값으로 민감도 분석을 실시하였으며, 여성에서 HPV 백신의 11 유형에 대한 신뢰구간 하한 값의 경우 앞서 언급한 것과 같이 효과가 없다고 가정하였다.

백신 효과의 하한 값을 적용한 경우, HPV 4가 백신 여아 단독 접종 대안과 남녀 동시 접종 대안은 열등 대안으로 배제되었으며, 남은 대안으로 ICER를 산출한 결과 9가 백신 여아 단독 접종과 비교하여 9가 백신 남녀 동시 접종 대안의 ICER 값은 약 10,410만원/QALY로 기본 분석 결과보다 낮아졌으나 본 연구에서 고려한 비용-효과성 임계값보다 높은 수준으로 비용-효과적이지 않은 대안으로 나타났다. 백신 효과의 상한 값을 적용한 경우 또한 마찬가지로, HPV 4가 백신 여아 단독 접종 대안과 남녀 동시 접종 대안은 열등 대안으로 배제되었으며, 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 비교하여 9가 백신 남녀 동시 접종 대안의 ICER 값은 약 11,588만원/QALY로 산출되어 비용-효과적이지 않은 대안으로 나타났다. 백신 효과 상하한의 범위에서 결과적으로 선택 대안은 HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안으로 나타났으며, 기본 분석 결과와 동일하게 비용-효과성의 기준에서 이 대안을 선택하는 것은 현행 대안(status quo)인 HPV 4가 여아 단독 접종에 비해 비용은 절감하면서 효과는 증진시키는 cost-saving한 대안으로 확인되었다. 즉, 민감도 분석을 수행한 결과 백신 효과는 비용-효과성 결과에 민감한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

[표 32] 민감도 분석 결과-백신 효과

백신 효과	대안	ICER(원/QALY)
효과 하한	4가 여아 단독 접종	Strong Dominated
	4가 남녀 동시 접종	Strong Dominated
	9가 여아 단독 접종	NA
	9가 남녀 동시 접종	104,096,068.3
효과 상한	4가 여아 단독 접종	Strong Dominated
	4가 남녀 동시 접종	Strong Dominated
	9가 여아 단독 접종	NA
	9가 남녀 동시 접종	115,880,402.2

2. 백신 접종률

기본 분석에서 적용한 여아 백신 접종률 75%, 남아 백신 접종률 50% 보다 높은 수준인 여아 80%, 남아 70%와 낮은 수준인 여아 70%, 남아 30%를 적용하여 민감도 분석을 수행하였다.

그 결과 [표 33]에서 나타난 것과 같이 가정한 모든 접종률의 수준에서 기본 분석 결과와 마찬가지로 4가 여아 단독 접종과 남녀 동시 접종 대안은 열등 대안으로 배제되었으며, 남은 두 대안을 대상으로 ICER를 산출한 결과 9가 백신 남녀 동시 접종 대안은 본 연구의 비용-효과성 임계값 하에서 비용-효과적이지 않은 것으로 나타나 선택 대안은 9가 여아 단독 접종 대안으로 백신 접종률은 비용-효과성 결과에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다.

[표 33] 민감도 분석 결과-백신 접종률

접종률	대안	ICER(원/QALY)
여아: 70%, 남아: 30%	4가 여아 단독 접종	Strong Dominated
	4가 남녀 동시 접종	Strong Dominated
	9가 여아 단독 접종	NA
	9가 남녀 동시 접종	92,054,040.9
여아: 80%, 남아: 70%	4가 여아 단독 접종	Strong Dominated
	4가 남녀 동시 접종	Strong Dominated
	9가 여아 단독 접종	NA
	9가 남녀 동시 접종	150,485,869.3

3. 발생률

질병 발생률의 경우 [부록 2]에 제시된 Estève et al.(1994) 따라 추정
한 2019년 연령별 질병 발생률의 95% 신뢰구간 상한과 하한에 해당하는
값으로 민감도 분석을 시행한 결과, 질병 발생률이 비용-효과성에 민감
한 영향을 주지 않는 것으로 나타났다[표 34].

[표 34] 민감도 분석 결과-질병 발생률

발생률	대안	ICER(원/QALY)
발생률 하한	4가 여아 단독 접종	Strong Dominated
	4가 남녀 동시 접종	Strong Dominated
	9가 여아 단독 접종	NA
	9가 남녀 동시 접종	137,372,007.2
발생률 상한	4가 여아 단독 접종	Strong Dominated
	4가 남녀 동시 접종	Strong Dominated
	9가 여아 단독 접종	NA
	9가 남녀 동시 접종	98,597,668.5

4. HPV 9가 백신 가격

건강보험심사평가원의 2020년 비급여 진료비용 및 제증명수수로 통계에서 보고한 2가, 4가, 9가 백신 비용의 통계청 보건부문 물가지수를 적용한 평균 가격은 각 약 125,357원, 155,987원, 192,384원이었다. 지원사업의 접종료를 포함한 2가 및 4가 백신 비용은 비급여 가격에서 약 40%, 48% 할인된 수준이었으며, 따라서 9가 백신 비용 평균 할인율인 44%를 적용한 뒤 접종료 18,800원을 제한 비용인 88,935원으로 민감도 분석을 수행하였다.

본 연구에서 고려한 비용-효과성 임계값 하에서, HPV 9가 백신 가격은 비용-효과성에 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다.

[표 35] 민감도 분석 결과-HPV 9가 백신 가격

9가 백신 가격	대안	ICER(원/QALY)
88,935원	4가 여아 단독 접종	Strong Dominated
	4가 남녀 동시 접종	Strong Dominated
	9가 여아 단독 접종	NA
	9가 남녀 동시 접종	126,307,363.3

5. 효용

본 연구는 국외 선행연구에서 보고한 자료에서 참고하여 모형에 투입하였기에, QALY 손실분의 하한과 상한 값을 바탕으로 민감도 분석을 수행하였다.

질병 발생 시 삶의 질이 많이 손실될 경우 즉, QALY 손실 상한 값을 적용한 경우, 4가 여아 단독 접종과 남녀 동시 접종 대안은 열등 대안으로 배제되었으며, 남은 두 대안을 비교하여 최종적으로 ICER를 산출한 결과 약 5,447만원/QALY까지 낮아졌으나, 비용-효과성 결과에는 민감한 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 질병 발생 시 삶의 질 손실이 낮을 때도 동일하게 비용-효과성 결과에 영향을 미치지 않은 것으로 나타나 결과적으로 효용의 상하한 값 범위에서도 9가 여아 단독 접종 대안이 결과적으로 남은 대안이며, 현행 대안인 HPV 4가 여아 단독 접종 대안보다 cost-saving한 대안인 것을 확인할 수 있다.

[표 36] 민감도 분석 결과-효용

발생률	대안	ICER(원/QALY)
QALY 손실 상한	4가 여아 단독 접종	Strong Dominated
	4가 남녀 동시 접종	Strong Dominated
	9가 여아 단독 접종	NA
	9가 남녀 동시 접종	54,471,648.5
QALY 손실 하한	4가 여아 단독 접종	Strong Dominated
	4가 남녀 동시 접종	Strong Dominated
	9가 여아 단독 접종	NA
	9가 남녀 동시 접종	158,564,202.1

6. 할인율

할인율 4.5%를 적용한 기본 분석과 함께 0%, 3%, 5% 할인율에 따라 민감도 분석을 실시하였다.

0%의 할인율로 미래의 비용과 결과의 가치가 현재와 같다고 가정할

경우, 4가 백신 여아 단독 접종과 남녀 동시 접종 대안 모두 9가 백신 여아 단독 접종 대안 및 9가 백신 남녀 동시 접종 대안에 비해 비용은 높지만 효과는 낮은 열등 대안으로 배제되었다. 남은 대안을 비교하여 ICER를 산출한 결과, 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 비교하여 9가 백신 남녀 동시 접종 대안의 ICER 값은 약 1,663만원/QALY로 비용-효과적인 대안으로 나타났다. 3%, 5%의 할인율을 적용할 경우, 비용-효과성 결과에는 영향을 미치지 않았다. 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 비교하여 9가 백신 남녀 동시 접종 대안의 ICER 값은 할인율이 높아질수록 증가하는 경향을 보이며 3%의 할인율을 적용한 경우 약 6,708만원/QALY 수준까지 낮아졌으나 본 연구에서 고려되는 비용-효과성 임계값보다 높은 수준으로 비용-효과적이지 않은 것으로 확인되었다.

[표 37] 민감도 분석 결과-할인율

할인율	대안	ICER(원/QALY)
0%	4가 여아 단독 접종	Strong Dominated
	4가 남녀 동시 접종	Strong Dominated
	9가 여아 단독 접종	NA
	9가 남녀 동시 접종	16,628,693.9
3%	4가 여아 단독 접종	Strong Dominated
	4가 남녀 동시 접종	Strong Dominated
	9가 여아 단독 접종	NA
	9가 남녀 동시 접종	67,084,367.3
5%	4가 여아 단독 접종	Strong Dominated
	4가 남녀 동시 접종	Strong Dominated
	9가 여아 단독 접종	NA
	9가 남녀 동시 접종	141,785,605.4

제 5 장 논의 및 결론

제 1 절 연구 결과에 대한 고찰

본 연구는 사회적 관점에서 결정적 집단수준 동적모형을 이용하여 현행 국가예방접종 프로그램 대안과 함께 남아 확대 및 HPV 9가 백신 도입 대안을 대상으로 비용-효용 분석을 실시하였다.

기본 분석 결과 비용 효과적인 대안 선택을 위한 ICER 산출 시, 만 12세 여아 대상 HPV 4가 백신 접종 대안과 HPV 4가 백신 남녀 동시 접종 대안은 열등 대안(strongly dominated)으로 배제되었다. 두 대안이 배제되고 남은 HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 HPV 9가 백신 남녀 동시 접종 대안을 대상으로 ICER를 계산하였다. HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 비교하여 HPV 9가 백신 남녀 동시 접종 대안의 ICER 값은 약 119,222,275원/QALY로 산출되었다. 비용-효과성을 판단하기 위한 임계값으로 1년 수명연장에 대한 지불의사금액(Willingness to Pay, WTP)인 약 3,304만원을 적용할 경우, HPV 9가 백신의 남녀 동시 접종 대안은 비용-효과적이지 않은 것으로 나타났다. 최종적인 선택 대안은 HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안이었으며, 비용-효과성의 기준에서 현행 HPV 4가 백신 여아 단독 접종(status quo)에 비해 비용은 절감하면서 효과는 증진시키는 cost-saving한 대안으로 확인되었다.

민감도 분석 결과, 할인율이 비용-효과성 결과에 영향을 미쳤다. 할인율을 0%로 적용한 경우, 기본 분석 결과와 동일하게 HPV 4가 백신 여아 단독 접종 대안과 HPV 4가 백신 남녀 동시 접종 대안은 열등 대안으로 배제되었으며, 남은 두 대안을 대상으로 ICER를 계산하였을 때, HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 비교하여 HPV 9가 백신 남녀 동

시 접종 대안의 ICER 값은 약 1,663만원/QALY로 본 연구에서 적용한 임계값인 약 3,304만원보다 낮아 비용-효과적인 대안으로 나타났다.

HPV 4가 백신 여아 단독 접종 대안의 경우, 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 비교하여 비용은 높으면서 효과는 낮은 열등 대안(strongly dominated)으로 나타났다. HPV 4가 백신 여아 단독 접종 대안의 비용이 높은 것은 HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안의 증가한 9가 백신의 비용보다 질병 예방으로 인해 절감된 비용이 큰 것으로, 이는 한국 여성에 있어 다른 지역에 비해 HPV 52, 58형의 유병률이 높아 9가 백신의 기여도가 92%까지 증가한다는 선행연구(Kim et al., 2019b)와 그 맥락을 같이한다. 민감도 분석 수행 시 0%의 할인율을 적용하였을 때, HPV 9가 백신 여아 단독 접종과 함께 9가 백신 남녀 동시 접종 대안과 비교하여 HPV 4가 백신 여아 단독 접종 대안이 비용이 높고 효과는 낮은 대안으로 확인되었다. 즉, 현재와 미래의 가치가 동일하다고 가정한 경우 HPV 9가 남녀 동시 접종 대안의 접종 대상의 확대와 높은 9가 백신 가격으로 인한 비용 증가에 비해 9가 백신 기여도 증가와 남녀 동시 접종으로 인한 질병 예방으로 절감되는 비용이 높은 것으로 나타났다. 이는 백신 접종과 관련한 비용은 매년 일정 수준으로 지출되지만, 효과는 시간이 지날수록 접종 대상이 증가하고 집단 면역이 형성되어 뒤늦게 발생하기 때문인 것으로 보인다.

HPV 4가 백신 남녀 동시 접종 대안의 경우, HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 9가 백신 남녀 접종 대안에 비해 비용은 높으면서 효과는 낮은 열등 대안(strongly dominated)으로 나타났으며, 본 연구에서 수행한 모든 민감도 분석에서 동일한 결과를 보였다. HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 비교하여 4가 백신 남녀 동시 접종 대안은 백신 가격은 낮으나 접종 대상의 확대로 발생하는 비용이 크며, 9가 백신 여아 단독 접종 대안의 백신 기여도와 여아 접종률이 높아 질병 예방 효과가 4가 백신 남녀 동시 접종 대안보다 컸기에 HPV 4가 백신 남녀 동시 접

중 대안이 열등 대안으로 나타났다. 9가 백신 남녀 동시 접종 대안과 비교하였을 때, 9가 백신의 기여도 증가와 함께 HPV 관련 질병을 포괄적으로 포함하였기에 9가 백신 남녀 동시 접종 대안은 질병 예방 효과가 상당히 컸고 이에 따라 절감되는 비용이 높았기에 HPV 4가 백신 남녀 동시 접종 대안이 열등 대안으로 나타났다.

HPV 4가 백신 여아 단독 접종 대안과 HPV 4가 남녀 동시 접종 대안을 배제한 뒤 남은 대안은 HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 9가 백신 남녀 동시 접종 대안이었다. 9가 백신 남녀 동시 접종 대안의 경우 9가 백신 여아 단독 접종 대안에 비해 접종 대상의 확대에 인하여 발생하는 비용이 높으나 동시에 질병 발생 감소의 효과도 높은 대안으로 나타났다.

두 대안을 대상으로 ICER를 계산한 결과, 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 비교하여 9가 백신 남녀 동시 접종 대안의 ICER 값은 비용-효과성을 판단하기 위한 임계값 약 3,304만원보다 높아 9가 백신 남녀 동시 접종 대안은 비용 효과적이지 않은 것으로 나타났다. 남아 확대에 인하여 HPV 9가 백신 접종과 관련한 비용이 추가로 발생하였지만, HPV는 성적 접촉을 통해서 전파되기 때문에 여성의 접종률이 높을수록 여아 단독 접종과 대비해서 남녀 동시 접종의 이점은 다소 낮아지게 된다는 선행연구(Ng et al., 2018)에 따라 본 연구의 높은 여아 접종률로 형성된 집단 면역으로 인해 여아 단독 접종과 대비하여 남아 확대를 통한 질병 예방 효과 증가는 크지 않았기에 나타난 결과로 보인다. 국외 선행연구인 Kim et al.(2007)과 Chesson et al.(2011) 또한 브라질과 미국에서 HPV 4가 백신 여아 단독 접종 대비 남녀 동시 접종 대안의 경우 여아 백신 접종률이 75%보다 낮을 때 비용 효과적이라고 보고하였으며, Kim et al.(2007)의 경우 여아 백신 접종률이 90%로 증가했을 때 남녀 동시 접종은 백신 가격을 최대 58%까지 낮추더라도 비용 효과적이지 않다고 보고하였다. 민감도 분석 결과 할인율이 비용-효과성에 결과에 영

향을 미치는 것으로 확인되었다. 0%는 미래의 비용과 결과가 현재의 비용과 결과의 가치가 동일하다는 가정 하에 적용된 할인율로, 9가 백신 남녀 동시 접종 대안은 비용-효과적인 것으로 나타났다. 또한 9가 여아 단독 접종 대안과 비교하여 9가 남녀 동시 접종 대안의 ICER 값은 할인율이 높아질수록 증가하는 경향을 보였다. 이는 비용과 효과가 발생하는 시점이 다르며, 백신의 효과가 뒤늦게 나타난다는 점에서 0%보다 큰 할인율을 적용하는 것은 본 연구의 100년이라는 긴 분석 기간에서, 미래 세대에 거의 0에 가까운 가중치를 남기는 효과를 가지고 있으며, 할인율이 커질수록 그 효과가 커지는 것이기 때문이다. 0%가 아닌 수준의 일정한 할인율을 적용하는 것은 바람직하지 않고 불공평하다는 주장도 제기되고 있어(Severens & Milne, 2004), 추후 연구에서 분석 기간에 따른 할인율 변화도 함께 고려될 수 있을 것이다.

서재경 외(2019)는 백신 국가예방접종 사업에서 대상이 확대되면 축소가 어렵기 때문에 신중한 접근이 필요하며, 남아 확대의 이익에 대한 충분한 검토 및 비용-효과성 평가의 필요성을 언급하였다. 기존 영국의 HPV 백신 국가예방접종은 12-13세 여아를 대상으로 하였으나, 남성에게서 백신 접종 필요성이 대두됨에 따라 경제성 평가를 실시하였다. 여아 접종률이 높아 여아 단독 대비해서 남녀 동시접종이 비용 효과적이지 않았으나, 모든 성별과 성적 취향에 대한 평등한 대우(Equality of treatment for all sexes and sexual orientations)를 고려하여 비백신 대비 남녀 동시접종을 비교한 결과 남녀 동시접종은 비용 효과적인 것으로 나타났다. 이러한 결과를 바탕으로 영국은 12세 남아를 백신 접종 대상으로 확대할 것을 결정하였다(Powell et al. 2018). 여성들만 예방접종을 하는 것은 성 건강이 주로 여성의 책임이라는 인상을 강화시킬 수 있으며, 남성과 성관계를 하는 남성(Men who have sex with men, MSM)의 남성 간 성적 접촉으로 인한 전파는 집단 면역의 혜택을 얻지 못하고 예방 가능한 HPV 감염 관련 질병에 취약한 채로 남아있게 된다. 보건의료

정책 결정을 위한 의사결정 시에는 경제성 이외에 형평성, 정치적 및 사회적 수용성, 기회비용, 질병의 위중도 등을 함께 고려하는 것이 필요하다. 9가 백신 남녀 동시 접종 대안은 비용-효과적이지 않으나, 경제성의 근거와 함께 포괄적인 판단 기준으로 고려한 정책 결정이 필요한 것으로 보인다.

HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안과 HPV 9가 백신 남녀 동시 접종 대안을 비교하였을 때, 남녀 동시 접종 대안으로 확대는 비용 효과적 인 대안으로 보기 어려워 최종적인 선택 대안은 HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안으로 나타났다. 국내 현행 대안(status quo)인 HPV 4가 백신 여아 단독 접종 대안은 9가 여아 단독 접종 대안에 비해 비용은 높으면서 효과는 낮은 열등 대안이기에 9가 여아 단독 접종 대안은 현행 대안과 비교하여 cost-saving한 대안으로 확인되어 비용-효과성의 기준에서 9가 백신의 도입 정책이 필요함을 시사한다.

제 2 절 연구 한계점 및 의의

본 연구는 다른 동적모형보다 다소 단순화한 결정적 집단수준 동적모형을 이용하여 HPV 백신의 비용-효용 분석을 수행하여 경제성을 확인하였다. 모형의 단순화된 구조는 복잡한 모델보다 더 적은 데이터 및 가정을 필요로 한다는 점과 같이 여러 이점을 제공하였으나, 모형의 단순성은 실제 현실을 반영함에 있어서 제한이 있었다.

모형 단순화의 주요 특징으로 첫 번째는 HPV 백신 접종이 HPV 전파에 영향을 미치는 속도와 정도를 더 복잡한 모델의 연속적인 접근보다 과소 추정할 수 있는 주기를 1년으로 한 이산적인 시간접근을 사용하였다는 점이다. Chesson et al.(2016a)의 단순화한 동적모형에 의해 장기적으로 예측된 미국의 HPV 백신接种의 간접 효과인 집단 면역효과는 미

국에서 보고된 선행 연구의 복잡한 동적모형을 활용한 예측과 일치하다고 보고하였다. 그러나 아직 국내에서는 동적모형을 활용한 HPV 백신의 남아 접종 확대 및 9가 백신 도입에 대한 경제성 분석 연구가 부족하여 비교가 어려웠으며, 추후 더 연구가 필요할 것으로 보인다. 두 번째는 연간 새로운 성 파트너 수, 콘돔 사용, 행위 당 또는 파트너십 당 HPV 감염 확률과 같은 요인에 대한 성 역학 자료의 제한을 극복하기 위하여, 성 행동 수준에 따라 인구 집단을 구분하지 않고 성별 및 연령별 HPV 감염 확률을 투입함으로써 단순화하였다. 그러나 HPV는 성적 접촉을 통하여 감염되기 때문에 이런 모형의 단순화는 인구 집단의 성 행동의 변화에 따른 결과의 불확실성을 반영하기 어렵다는 한계가 존재한다. 이는 향후 국내 성 역학 연구를 통해 보완할 수 있을 것이다. 세 번째는 HPV 감염에서 질병으로의 진행을 구체적으로 반영하지 않고 질병의 자연사와 관련된 자료의 제한을 극복하기 위하여 단순화하였다. 이는 HPV 감염 관련 질병의 감소를 시간에 따른 HPV 유형의 감염 감소에 기반하여 추정하였기에 예방접종으로 인한 질병 감소의 과약에 한계를 가지고 있다. 또한 HPV 예방 접종의 추정 영향은 일반적으로 높은 수준의 자연면역을 가진 모델보다 낮은 수준의 자연면역을 가진 모델에서 더 크나 본 연구에서는 유형별로 평생 재감염에 대한 자연 면역을 가정하여 각 대안에서 예방 접종의 영향을 과소 추정하여 실제 현실 반영에 한계가 있었다. 마지막으로 주요 단순화 특징으로 HPV 백신 프로그램 기간 동안 자궁경부암 검진 확률이 일정하다는 가정 하에 HPV 백신 접종의 장기적인 비용과 효과를 추정하였다. 자궁경부암 검진을 모형에 반영하지 않았기에 백신 접종으로 인한 자궁경부암 검진의 변화가 미칠 영향을 과약할 수 없다는 한계가 존재하며, 이는 향후에서 자궁경부암 검진을 포함한 모형 설계를 통해 경제성을 과약함으로써 본 연구의 한계를 보완할 수 있을 것이다.

모형 구조의 단순화 외에도 여러 가정을 포함하였으며, 본 연구는 백

신 접종을 시작하면 총 2회 백신 접종을 완료할 것을 가정하였다. 또한 남성에 대한 역학 자료의 제한으로 HPV 감염률과 백신 효과가 여성과 동일하다고 가정하였으며, 동성 간의 성적 접촉으로 인한 감염을 고려하지 않았다. 최대한 HPV 감염 관련 질병을 포함하고자 하였으나, 자료의 제한 등으로 모든 암의 상피내 암종 및 전암 병변과 수직감염으로 인해 전파되는 소아형 재발성 호흡기 유두종 등을 포함하지 못해 과소 추정의 우려가 있다. 효용의 경우, 삶의 질 수치를 외국의 연구결과 자료에서 참고하여 모형에 투입하였기에 불확실성이 존재하여 민감도 분석을 수행하였으나, 추후 국내 인구를 대상으로 HPV 감염 관련 질병에 대한 포괄적인 삶의 질에 대한 연구를 수행이 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 모수와 관련된 불확실성이 경제성 분석이나 의사결정에 미치는 영향을 분석하기 위하여 모형 구축 과정에서 사용한 가정 등에 대해 민감도 분석을 실시하였다. 결정적 민감도 분석으로 다른 변수는 고정시킨 상태에서 한 변수만을 변화시켜 검토하는 일원 민감도 분석을 실시하였으며, 불확실한 각 변수가 결과에 미치는 영향을 직접적으로 볼 수 있다는 점에서 유용하나, 결과의 불확실성은 여러 변수의 불확실성이 동시에 작용하여 나타난 결과이므로, 일원 민감도 분석 결과만으로는 현실세계의 불확실성을 반영하지 못하며 경제성 평가 결과가 갖는 불확실성의 크기를 과소평가할 수 있어 의사 결정자에게 유용한 정보를 제공하는데 한계점이 존재한다. 이는 향후 확률적 민감도 분석을 통해 모수의 분포와 상관관계 등을 고려한 연구가 필요할 것으로 보인다.

이러한 한계점에도 본 연구는 대표성 있는 보건의로 공공 빅데이터인 국민건강보험 청구자료를 활용하여 국내 HPV 감염 관련 질병의 현황을 파악하고, 이를 바탕으로 사회적 관점에서 동적모형 활용을 통해 집단 면역을 고려하여 HPV 감염이 여성과 남성 모두에게 미치는 영향을 파악함으로써 HPV 백신의 남녀 동시 접종과 9가 백신 도입의 경제성을 평가하였다. 이는 남성 관련 질병을 포괄적으로 포함하고 분석 대안으로

남성 접종 대안을 포함으로써 HPV 감염 관련 질병과 이를 예방하기 위한 백신이 여성만을 대상으로 한다는 인식에서 벗어나 모든 성별이 아울러 관심을 가져야 할 문제로의 인식 변화의 필요성을 환기하고, 국가 예방접종 사업과 관련하여 HPV로 인한 질병의 효과적인 예방 및 질병부담의 절감을 위한 의사결정에 기초자료를 제시한 점에서 의의가 있다.

제 3 절 연구 결론

본 연구 결과, 최종적으로 HPV 9가 백신 여아 단독 접종 대안이 선택 대안으로 나타났다. 이는 국내 현행 대안과 비교하여 cost-saving한 대안으로 확인되어, 비용-효과성의 기준에서 9가 백신 도입 정책이 제안되는 바이다. HPV 9가 백신 남녀 동시 접종 대안은 비용-효과적인 대안은 아니었으나, 보건의료 의사결정은 경제성 이외에 형평성, 정치적 및 사회적 수용성 등을 함께 고려하여 실시되어야 하기에 포괄적인 기준을 고려한 정책 결정이 필요한 것으로 보인다. 이에 본 연구는 사회적 요구에 따라 HPV 감염 및 질병, 백신과 관련한 정책 결정에 대한 우선순위 및 타당성을 검토하는 근거로 활용되기를 기대한다.

참 고 문 헌

- Ahn, Y. O., & Shin, M. H. (2011). Cancer survival in Seoul, Republic of Korea, 1993-1997. IARC scientific publications, (162), 171 - 178.
- AIHW. (2018). Human Papillomavirus in Australia. Vaccine-preventable diseases fact sheets. Australian Institute of Health and Welfare.
- Aleman, L., Saunier, M., Alvarado-Cabrero, I., Quirós, B., Salmeron, J., Shin, H. R., Pirog, E. C., Guimerà, N., Hernandez-Suarez, G., Felix, A., Clavero, O., Lloveras, B., Kasamatsu, E., Goodman, M. T., Hernandez, B. Y., Laco, J., Tinoco, L., Geraets, D. T., Lynch, C. F., Mandys, V., ... HPV VVAP Study Group (2015). Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *International journal of cancer*, 136(1), 98 - 107.
- Aleman, L., Saunier, M., Tinoco, L., Quirós, B., Alvarado-Cabrero, I., Alejo, M., Joura, E. A., Maldonado, P., Klaustermeier, J., Salmerón, J., Bergeron, C., Petry, K. U., Guimerà, N., Clavero, O., Murillo, R., Clavel, C., Wain, V., Geraets, D. T., Jach, R., Cross, P., ... HPV VVAP study group (2014). Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 50(16), 2846 - 2854.
- Arbyn, M., Xu, L., Simoons, C., & Martin-Hirsch, P. P. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD009069.
- Bergman, H., Buckley, B. S., Villanueva, G., Petkovic, J., Garritty, C., Lutje, V., Riveros-Balta, A. X., Low, N., & Henschke, N. (2019). Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2019(11), CD013479.
- Boiron, L., Joura, E., Llargeron, N., Prager, B., & Uhart, M. (2016). Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination

- programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria. *BMC infectious diseases*, 16, 153.
- Bresse, X., Goergen, C., Prager, B., & Joura, E. (2014). Universal vaccination with the quadrivalent HPV vaccine in Austria: impact on virus circulation, public health and cost-effectiveness analysis. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 14(2), 269 - 281.
- Brisson, M., Laprise, J. F., Chesson, H. W., Drolet, M., Malagón, T., Boily, M. C., & Markowitz, L. E. (2015). Health and Economic Impact of Switching from a 4-Valent to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(1), djv282.
- Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Gómez, D., Muñoz, J., Bosch, F.X., & de Sanjosé, S. (2019). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019*. [Date Accessed: 24 February, 2021].
- Buchanan, T. R., Graybill, W. S., & Pierce, J. Y. (2016). Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 12(6), 1352 - 1356.
- Castellsagué, X., Muñoz, N., Pitisuttithum, P., Ferris, D., Monsonego, J., Ault, K., Luna, J., Myers, E., Mallary, S., Bautista, O. M., Bryan, J., Vuocolo, S., Haupt, R. M., & Saah, A. (2011). 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*, 105(1), 28 - 37.
- Chesson, H. W., Ekwueme, D. U., Saraiya, M., Dunne, E. F., & Markowitz, L. E. (2011). The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine*, 29(46), 8443 - 8450.
- Chesson, H. W., Laprise, J. F., Brisson, M., & Markowitz, L. E. (2016b). Impact and Cost-effectiveness of 3 Doses of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Among US Females Previously

- Vaccinated With 4-Valent HPV Vaccine. *The Journal of infectious diseases*, 213(11), 1694 - 1700.
- Chesson, H. W., Markowitz, L. E., Hariri, S., Ekwueme, D. U., & Saraiya, M. (2016a). The impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States: Estimates from a simplified transmission model. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 12(6), 1363 - 1372.
- Choi, I., Lee, D., Son, K. B., & Bae, S. (2020). Incidence, cost and gender differences of oropharyngeal and noncervical anogenital cancers in South Korea. *BMC public health*, 20(1), 1035.
- Choi, J. S., & Park, S. (2016). A study on the predictors of Korean male students' intention to receive human papillomavirus vaccination. *Journal of clinical nursing*, 25(21-22), 3354 - 3362.
- De La Fuente, J., Hernandez Aguado, J. J., San Martín, M., Ramirez Boix, P., Cedillo Gómez, S., & López, N. (2019). Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 15(7-8), 1949 - 1961.
- de Sanjosé, S., Alemany, L., Ordi, J., Tous, S., Alejo, M., Bigby, S. M., Joura, E. A., Maldonado, P., Laco, J., Bravo, I. G., Vidal, A., Guimerà, N., Cross, P., Wain, G. V., Petry, K. U., Mariani, L., Bergeron, C., Mandys, V., Sica, A. R., Félix, A., ... HPV VVAP study group (2013). Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 49(16), 3450 - 3461.
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*, 7(3), 177 - 188.
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Torrance, G. W., O'Brien, B. J., & Stoddart, G. L. (2005). *Methods for the economic evaluation of health care programme*. Third edition. Oxford: Oxford University Press.
- Elbasha, E. H., & Dasbach, E. J. (2010). Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*, 28(42), 6858 - 6867.

- Estève, J., Benhamou, E., & Raymond, L. (1994). Statistical methods in cancer research. Volume IV. Descriptive epidemiology. IARC scientific publications, (128), 1 - 302.
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (<https://gco.iarc.fr/today>). [Date accessed: 24 February, 2021].
- Gargano, J., Meites, E., Watson, M., Unger, E., & Markowitz, L. (2020). Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 5: Human Papillomavirus. Page last reviewed: April 28, 2020. Content source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt05-hpv.html>). [Date accessed: April 3, 2021].
- Garland, S. M., Kjaer, S. K., Muñoz, N., Block, S. L., Brown, D. R., DiNubile, M. J., Lindsay, B. R., Kuter, B. J., Perez, G., Dominiak-Felden, G., Saah, A. J., Drury, R., Das, R., & Velicer, C. (2016). Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clinical infectious diseases. an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(4), 519-527.
- Giuliano, A. R., Joura, E. A., Garland, S. M., Huh, W. K., Iversen, O. E., Kjaer, S. K., Ferenczy, A., Kurman, R. J., Ronnett, B. M., Stoler, M. H., Bautista, O. M., Moeller, E., Ritter, M., Shields, C., & Luxembourg, A. (2019). Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecologic oncology*, 154(1), 110 - 117.
- Giuliano, A. R., Palefsky, J. M., Goldstone, S., Moreira, E. D., Jr, Penny, M. E., Aranda, C., Vardas, E., Moi, H., Jessen, H., Hillman, R., Chang, Y. H., Ferris, D., Rouleau, D., Bryan, J., Marshall, J. B., Vuocolo, S., Barr, E., Radley, D., Haupt, R. M., & Guris, D. (2011). Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males.

- The New England journal of medicine, 364(5), 401 - 411.
- Guevara, A. M., Suarez, E., Victoria, A., Ngan, H. Y., Hirschberg, A. L., Fedrizzi, E., Bautista, O., Shields, C., Joshi, A., & Luxembourg, A. (2019). Maternal transfer of anti HPV 6 and 11 antibodies upon immunization with the 9-valent HPV vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 15(1), 141 - 145.
- Haeussler, K., Marcellusi, A., Mennini, F. S., Favato, G., Picardo, M., Garganese, G., Bononi, M., Costa, S., Scambia, G., Zweifel, P., Capone, A., & Baio, G. (2015). Cost-Effectiveness Analysis of Universal Human Papillomavirus Vaccination Using a Dynamic Bayesian Methodology: The BEST II Study. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 18(8), 956 - 968.
- Herrero, R., Quint, W., Hildesheim, A., Gonzalez, P., Struijk, L., Katki, H. A., Porras, C., Schiffman, M., Rodriguez, A. C., Solomon, D., Jimenez, S., Schiller, J. T., Lowy, D. R., van Doorn, L. J., Wacholder, S., Kreimer, A. R., & CVT Vaccine Group (2013). Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PloS one*, 8(7), e68329.
- Herrero, R., Wacholder, S., Rodríguez, A. C., Solomon, D., González, P., Kreimer, A. R., Porras, C., Schussler, J., Jiménez, S., Sherman, M. E., Quint, W., Schiller, J. T., Lowy, D. R., Schiffman, M., Hildesheim, A., & Costa Rica Vaccine Trial Group (2011). Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer discovery*, 1(5), 408 - 419.
- Hur, H., Jung, K. W., Kim, B. W., Oh, C. M., Won, Y. J., Oh, J. H., & Kim, N. K. (2020). Long-term Oncologic Outcome and Its Relevant Factors in Anal Cancer in Korea: A Nationwide Data Analysis. *Annals of coloproctology*, 36(1), 35 - 40.
- Jit, M., Chapman, R., Hughes, O., & Choi, Y. H. (2011). Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation

- based on transmission model. *BMJ (Clinical research ed.)*, 343, d5775.
- Joura, E. A., Giuliano, A. R., Iversen, O. E., Bouchard, C., Mao, C., Mehlsen, J., Moreira, E. D., Jr, Ngan, Y., Petersen, L. K., Lazcano-Ponce, E., Pitisuttithum, P., Restrepo, J. A., Stuart, G., Woelber, L., Yang, Y. C., Cuzick, J., Garland, S. M., Huh, W., Kjaer, S. K., Bautista, O. M., ... Broad Spectrum HPV Vaccine Study (2015). A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *The New England journal of medicine*, 372(8), 711 - 723.
- Ki, M., Choi, H. Y., Han, M., & Oh, J. K. (2018). The economic burden of human papillomavirus infection-associated diseases in the Republic of Korea, 2002-2015. *Vaccine*, 36(31), 4633 - 4640.
- Kim, H. W., Kim, S. E., Ahn, H. Y., Lee, E. J., Lee, J. L., Kang, S. Y., Kim, S. Y., Lee, Y. J., & Kim, Y. (2019a). Association of perceived severity of the human papilloma with the preventive intention of HPV infection in male adolescents: a cross sectional survey. *Journal of Men's Health*, 15(2), e40-e50
- Kim, J. J., Andres-Beck, B., & Goldie, S. J. (2007). The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British journal of cancer*, 97(9), 1322 - 1328.
- Kim, S. Y., & Goldie, S. J. (2008). Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes : a focused review of modelling approaches. *Pharmaco Economics*, 26(3), 191 - 215.
- Kim, Y. T., Serrano, B., Lee, J. K., Lee, H., Lee, S. W., Freeman, C., Oh, J. K., Alemany, L., Bosch, F. X., & Bruni, L. (2019b). Burden of Human papillomavirus (HPV)-related disease and potential impact of HPV vaccines in the Republic of Korea. *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)*, 7, 26 - 42.
- Kim, Y., Joo, Y. H., Kim, M. S., & Lee, Y. S. (2020). Prevalence of high-risk human papillomavirus and its genotype distribution in head and neck squamous cell carcinomas. *Journal of pathology and translational medicine*, 54(5), 411 - 418.
- Konno, R., Yoshikawa, H., Okutani, M., Quint, W., V Suryakiran, P., Lin, L.,

- & Struyf, F. (2014). Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 10(7), 1781 - 1794.
- KOSIS(보건복지부, 암등록통계, 24개 암종/암발생 시기/성별 5년 상대생존율), 2021.04.15
- KOSIS(통계청, 생명표, 완전생명표(1세별)), 2021.04.15
- KOSIS(통계청, 소비자물가지조사, 지출목적별 소비자물가지수(품목 포함, 2015=100)), 2021.04.15
- KOSIS(통계청, 인구동향조사, 시군구/성/연령(1세)별 주민등록연앙인구), 2021.04.15
- Kwon, W. A., Yoon, M. Y., Kim, S. H., Seo, H. K., Chung, J., Lee, K. H., Joung, J. Y., & Park, W. S. (2019). Single-Center Analysis of Human Papillomavirus Infection and P16INK4A Expression among Korean Patients with Penile Cancer. *BioMed research international*, 2019, 6940582.
- Laprise, J. F., Drolet, M., Boily, M. C., Jit, M., Sauvageau, C., Franco, E. L., Lemieux-Mellouki, P., Malagón, T., & Brisson, M. (2014). Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: a transmission-dynamic modelling study. *Vaccine*, 32(44), 5845 - 5853.
- Lee S. J. (2015). Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg*, 58(12), 822-830.
- Lee, K. E. (2019). Issues on Current HPV Vaccination in Korea and Proposal Statement. *Korean Journal of Women Health Nursing*, 25(4), 359.
- Lehtinen, M., Paavonen, J., Wheeler, C. M., Jaisamrarn, U., Garland, S. M., Castellsagué, X., Skinner, S. R., Apter, D., Naud, P., Salmerón, J., Chow, S. N., Kitchener, H., Teixeira, J. C., Hedrick, J., Limson, G., Szarewski, A., Romanowski, B., Aoki, F. Y., Schwarz, T. F., Poppe, W. A., ... HPV PATRICIA Study Group (2012). 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*, 13(1), 89 - 99.
- Mao, C., Koutsky, L. A., Ault, K. A., Wheeler, C. M., Brown, D. R., Wiley, D. J., Alvarez, F. B., Bautista, O. M., Jansen, K. U., & Barr, E. (2006). Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*, 107(1), 18 - 27.
- Mauskopf, J., Standaert, B., Connolly, M. P., Culyer, A. J., Garrison, L. P., Hutubessy, R., Jit, M., Pitman, R., Revill, P., & Severens, J. L. (2018). Economic Analysis of Vaccination Programs: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 21(10), 1133 - 1149.
- Meites, E., Kempe, A., & Markowitz, L. E. (2016). Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65(49), 1405 - 1408.
- Mikamo, H., Yamagishi, Y., Murata, S., Yokokawa, R., Han, S. R., Wakana, A., Sawata, M., & Tanaka, Y. (2019). Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine*, 37(12), 1651 -
- Min, K. J., Kwon, S. H., Kim, K., Kim, S., Kim, H. J., Seong, S. J., Song, Y. J., Lee, K. H., Lee, S. W., Lee, J. W., Chang, S. J., Ju, W., Kim, Y. T., & Lee, J. K. (2019). Clinical guideline for 9-valent HPV vaccine: Korean Society of Gynecologic Oncology Guideline. *Journal of gynecologic oncology*, 30(2), e31.
- Naud, P. S., Roteli-Martins, C. M., De Carvalho, N. S., Teixeira, J. C., de Borja, P. C., Sanchez, N., Zahaf, T., Catteau, G., Geeraerts, B., & Descamps, D. (2014). Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 10(8), 2147 - 2162.

- Ng, S. S., Hutubessy, R., & Chaiyakunapruk, N. (2018). Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine*, 36(19), 2529 - 2544.
- Olsen, J., & Jørgensen, T. R. (2015). Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*, 13, 4.
- Olsson, S. E., Kjaer, S. K., Sigurdsson, K., Iversen, O. E., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C. M., Perez, G., Brown, D. R., Koutsky, L. A., Tay, E. H., García, P., Ault, K. A., Garland, S. M., Leodolter, S., Tang, G. W., Ferris, D. G., Paavonen, J., Lehtinen, M., Steben, M., Bosch, F. X., ... Haupt, R. M. (2009). 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. *Human vaccines*, 5(10), 696 - 704.
- Ouh, Y. T., Min, K. J., Cho, H. W., Ki, M., Oh, J. K., Shin, S. Y., Hong, J. H., & Lee, J. K. (2018). Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in the Republic of Korea, 2014-2016. *Journal of gynecologic oncology*, 29(1), e14.
- Paavonen, J., Naud, P., Salmerón, J., Wheeler, C. M., Chow, S. N., Apter, D., Kitchener, H., Castellsague, X., Teixeira, J. C., Skinner, S. R., Hedrick, J., Jaisamrarn, U., Limson, G., Garland, S., Szarewski, A., Romanowski, B., Aoki, F. Y., Schwarz, T. F., Poppe, W. A., Bosch, F. X., ... HPV PATRICIA Study Group (2009). Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet (London, England)*, 374(9686), 301 - 314.
- Park, S. J., Seo, J., Ha, S. H., & Jung, G. W. (2014). Prevalence and determinants of high-risk human papillomavirus infection in male

- genital warts. *Korean journal of urology*, 55(3), 207 - 212.
- Pitman, R., Fisman, D., Zaric, G. S., Postma, M., Kretzschmar, M., Edmunds, J., Brisson, M., & ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force (2012). Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-5. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*, 32(5), 712 - 721.
- Powell, N., Hibbitts, S., & Evans, M. (2018). Gender neutral vaccination against HPV. *BMJ (Clinical research ed.)*, 362, k3837.
- Prabhu, M., & Eckert, L. O. (2016). Development of World Health Organization (WHO) recommendations for appropriate clinical trial endpoints for next-generation Human Papillomavirus (HPV) vaccines. *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)*, 2, 185 - 189.
- Saadeh, K., Park, I., Gargano, J. W., Whitney, E., Querec, T. D., Hurley, L., & Silverberg, M. (2020). Prevalence of human papillomavirus (HPV)-vaccine types by race/ethnicity and sociodemographic factors in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2/3/AIS), Alameda County, California, United States. *Vaccine*, 38(1), 39 - 45.
- Schlecht, N. F., Masika, M., Diaz, A., Nucci-Sack, A., Salandy, A., Pickering, S., Strickler, H. D., Shankar, V., & Burk, R. D. (2019). Risk of Oral Human Papillomavirus Infection Among Sexually Active Female Adolescents Receiving the Quadrivalent Vaccine. *JAMA network open*, 2(10), e1914031.
- Severens, J. L., & Milne, R. J. (2004). Discounting health outcomes in economic evaluation: the ongoing debate. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 7(4), 397 - 401.
- Shanmugasundaram, S., & You, J. (2017). Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses*, 9(8), 229.
- Shin, H. R., Lee, D. H., Lee, S. Y., Lee, J. T., Park, H. K., Rha, S. H., Whang, I. K., Jung, K. W., Won, Y. J., & Kong, H. J. (2011). Cancer survival in Busan, Republic of Korea, 1996-2001. *IARC scientific*

- publications, (162), 155 - 162.
- Shin, K. H., Park, K. H., Hong, H. J., Kim, J. M., Oh, J. E., Choung, P. H., & Min, B. M. (2002). Prevalence of microsatellite instability, inactivation of mismatch repair genes, p53 mutation, and human papillomavirus infection in Korean oral cancer patients. *International journal of oncology*, 21(2), 297 - 302.
- Signorelli, C., Odone, A., Ciorba, V., Cella, P., Audisio, R. A., Lombardi, A., Mariani, L., Mennini, F. S., Pecorelli, S., Rezza, G., Zuccotti, G. V., & Peracino, A. (2017). Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. *Epidemiology and infection*, 145(10), 1962 - 1982.
- US Food and Drug Administration. (2018). December 10, 2014 Approval letter – GARDASIL 9. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2014. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9>. Page Last Updated: 3/22/2018.
- Villa, L. L., Costa, R. L., Petta, C. A., Andrade, R. P., Paavonen, J., Iversen, O. E., Olsson, S. E., Høye, J., Steinwall, M., Riis-Johannessen, G., Andersson-Ellstrom, A., Elfgren, K., Krogh, G. v., Lehtinen, M., Malm, C., Tamms, G. M., Giacoletti, K., Lupinacci, L., Railkar, R., Taddeo, F. J., ... Barr, E. (2006). 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. *British journal of cancer*, 95(11), 1459 - 1466.
- Villa, L. L., Costa, R. L., Petta, C. A., Andrade, R. P., Paavonen, J., Iversen, O. E., Olsson, S. E., Høye, J., Steinwall, M., Riis-Johannessen, G., Andersson-Ellstrom, A., Elfgren, K., Krogh, G. v., Lehtinen, M., Malm, C., Tamms, G. M., Giacoletti, K., Lupinacci, L., Railkar, R., Taddeo, F. J., ... Barr, E. (2006). 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. *British journal of cancer*, 95(11), 1459 - 1466.

- Wheeler, C. M., Skinner, S. R., Del Rosario-Raymundo, M. R., Garland, S. M., Chatterjee, A., Lazcano-Ponce, E., Salmerón, J., McNeil, S., Stapleton, J. T., Bouchard, C., Martens, M. G., Money, D. M., Quek, S. C., Romanowski, B., Vallejos, C. S., Ter Harmsel, B., Prilepskaya, V., Fong, K. L., Kitchener, H., Minkina, G., ... VIVIANE Study Group (2016). Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet. Infectious diseases*, 16(10), 1154 - 1168.
- WHO. (2014). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014, *Weekly Epidemiological Record* No. 43 (2014) 465-92.
- WHO. (2017). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017, *Weekly Epidemiological Record* No. 19 92 (2017) 241-68.
- WHO. (2020). National immunization coverage scorecards estimates for 2019. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Wilkin, T. J., Chen, H., Cespedes, M. S., Leon-Cruz, J. T., Godfrey, C., Chiao, E. Y., Bastow, B., Webster-Cyriaque, J., Feng, Q., Dragavon, J., Coombs, R. W., Presti, R. M., Saah, A., & Cranston, R. D. (2018). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(9), 1339 - 1346.
- Yoshikawa, H., Ebihara, K., Tanaka, Y., & Noda, K. (2013). Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer science*, 104(4), 465 - 472.
- Zhai, L., & Tumban, E. (2016). Gardasil-9: A global survey of projected efficacy. *Antiviral research*, 130, 101 - 109
- Zhu, F. C., Hu, S. Y., Hong, Y., Hu, Y. M., Zhang, X., Zhang, Y. J., Pan, Q.

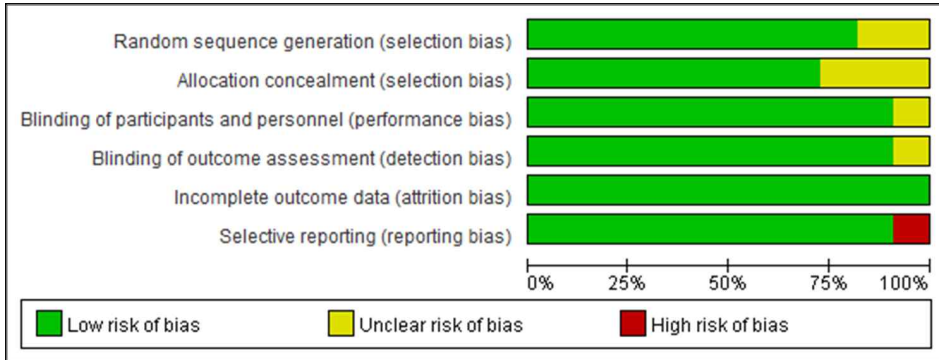
- J., Zhang, W. H., Zhao, F. H., Zhang, C. F., Yang, X., Yu, J. X., Zhu, J., Zhu, Y., Chen, F., Zhang, Q., Wang, H., Wang, C., Bi, J., Xue, S., ... Struyf, F. (2019). Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. *Cancer medicine*, 8(14), 6195 - 6211.
- 건강보험심사평가원. (2020a). 2020년 비급여 진료비용 및 제증명수수료 통계. <https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA020045010000&brdScnBltno=4&brdBltno=2324&pageIndex=1>
- 건강보험심사평가원. (2020b). 약제의 요양급여대상여부 등의 평가 기준 및 절차 등에 관한 규정 일부개정규정(안). 건강보험심사평가원, 약제관리실. 2020.10.08.
- 김미경, 노재홍, & 송용상. (2009). 자궁경부암과 HPV 백신, *J Korean Med Assoc*, 52(12), 1180 - 1186.
- 김선영, 광정임, & 송윤미. (2008). 자궁경부암과 인유두종바이러스 백신. *가정의학회지*. 2009;29:821-830.
- 김수영, 박지은, 서현주, 이운재, 손희정, 장보형, 서혜선, & 신채민. (2011). NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼. 한국보건의료연구원.
- 김윤희, 안정훈, 김윤정, 김지민, 박주연, 강석범, 김기동, 김선영, 김재원, 김종혁, 문혜성, 이운재, 이은주, & 허수영. (2012). 인유두종 바이러스(HPV) 백신의 경제성 분석. *한국보건의료연구원. 연구결과보고서*, 1(1), 1-277.
- 김재훈, 채두병, & 김민아. (2016). 인유두종바이러스 관련 국내외 문헌조사 연구. 연세대학교 산학협력단. 질병관리본부 예방접종관리과.
- 김현희, 최인선, & 배승진. (2019). 인유두종 바이러스 예방백신의 임상적 의의와 안전성. *한국보건사회약료경영학회지*, 7(1), 26-38.
- 박은영, & 김태임. (2020). 초등학교 고학년 남학생 어머니의 자녀 인유두종 바이러스 백신 접종의도 영향요인. *여성건강간호학회지*, 26(1), 37-48.
- 본인일부부담금 산정특례에 관한 기준, [시행 2013. 1. 4.] [보건복지부고시 제 2013-4호, 2013. 1. 4., 일부개정], [https://www.law.go.kr/행정규칙/본인일부부담금산정특례에관한기준/\(2013-4,20130104\)](https://www.law.go.kr/행정규칙/본인일부부담금산정특례에관한기준/(2013-4,20130104))
- 본인일부부담금 산정특례에 관한 기준, [시행 2020. 9. 1.] [보건복지부고시 제 2020-188호, 2020. 8. 27., 일부개정], <https://www.law.go.kr/행정규칙/본인>

- 일부부담금산정특례에 관한 기준/(2020-188,20200827)
- 서재경 외. (2019). 사람유두종바이러스(HPV) 백신 국가예방접종 대상 확대방안. 한국보건의료연구원. 질병관리본부.
- 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템. (<https://nedrug.mfds.go.kr>). 접속일자: 2021.5.3.
- 신정우, 조병희, 최보람, 천미경, 김태민, 신지영, & 진재현. (2019). 2019년도 의료서비스경험조사. 한국보건사회연구원. 보건복지부.
- 신해림, 서경, 박은철, 오진경, 송기준, 한무영, 최귀선, 이후연, 정연경, 김부경, & 김지영. (2007). 인유두종바이러스 감염과 관련된 질병부담 조사. 질병관리본부.
- 안정훈, 김윤희, 신상진, & 박주연. (2012). 보건의료 의사결정에서 비용-효과성에 관한 아시아 공동연구. 한국보건의료연구원, 1(1), 1-76.
- 양상국. (2009). Genital Human Papillomavirus의 감염 관리. 대한요로생식기감염학회지, 4(2), 177-183.
- 이옥희, 박근희, 김주혜, 여형기, 백지아, 김민지, 이유진, 박희일, 홍민희, 최성미, & 서남규. (2020). 2019년도 건강보험환자 진료비 실태조사. 국민건강보험공단 건강보험연구원.
- 이재관, 기모란, 김태진, 노경호, 민경진, 신상엽, 오진경, 이정원, 홍성란, 최화영, 한민지, 이은영, 석예선, & 안지은. (2017). 사람유두종 바이러스 백신 국가예방접종 도입 영향력 평가를 위한 평가도구 개발 및 기준자료 조사. 고려대학교 산학협력단. 질병관리본부.
- 이태진, 신상진, 송현진, 박주연, 정예지, 배은영, & 김윤희. (2011). 보건의료분야에서 비용 산출방법. 한국보건의료연구원. 연구결과보고서, 1(1), 1-311.
- 이호준, 김희영, 정동호, 홍석철, 조창익, 성기택, & 유재준. (2012). 의료시설부문 사업의 예비타당성조사 표준지침 연구. 한국개발연구원.
- 임태환. (2015). 인유두종바이러스 백신의 경제성 분석 연구와 국가필수예방접종 도입. NECA 이슈브리프, 1(0). 한국보건의료연구원.
- 장인순. (2018). 남녀 고등학생의 인유두종 바이러스 예방접종의도 영향요인 비교: HPV 관련 지식, 접종태도와 건강신념 중심으로. 한국보건학회지, 31(2), 59-69.
- 정재영, 임지원, 오창모, 정규원, 조현순, 김성한, 서호경, 박원서, 정진수, 이강현, & 원영주. (2017). Current Trends in the Incidence and Survival

- Rate of Urological Cancers in Korea. *Cancer Research and Treatment*, 49(3), 607-615.
- 질병관리본부. (2017). 예방접종 대상 감염병의 역학과 관리(제5판). 충북.
- 질병관리본부. (2019). 2020년도 국가예방접종 지원사업 관리지침.
- 질병관리청. (2020a). 2019 국민건강통계 국민건강영양조사 제8기 1차년도(2019).
- 질병관리청. (2020b). 2021년도 국가예방접종 지원사업 관리지침
- 최은화, 이환중, 천병철, 김경호, & 김종현. (2010). 국가필수예방접종 도입의 우선순위 설정. 질병관리본부.
- 최정아, & 김경아. (2016). 보건 계열과 비보건 계열 남자대학생의 인유두종 바이러스 지식, 인유두종 바이러스 백신 접종 의향과 접종 저해요인. *지역사회간호학회지*, 27(2), 144-152.
- 통계청. (2019). 생명표 통계정보보고서
- 한국은행. (<http://www.bok.or.kr>). 접속일자: 2021.5.7.

부 록

[부록 1] 백신의 임상적 효능 평가



[부그림 1-1] 선택 연구의 비뚤림 위험 평가 결과 그래프

자료원: Arbyn et al. (2018), 재편집; Bergman et al. (2019), 재편집.

Study	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)
Chinese trial (ph3, 2v)	+	+	+	+	+	+
CVT (ph3, 2v)	+	+	+	+	+	+
Japanese trial (ph2, 2v)	?	?	+	+	+	+
NCT00090285(ph3, 4v)	+	+	+	+	+	+
NCT00543543(ph3, 9v)	+	+	+	+	+	+
NCT00543543(ph3, 9v)	+	+	+	+	+	+
NCT01862874(ph3, 4v)	?	?	+	?	+	+
PATRICIA trial (ph3, 2v)	+	+	+	+	+	+
Phase2 trial (ph2, 1v)	+	+	+	+	+	+
Phase2 trial (ph2, 2v)	+	+	+	+	+	+
Phase2 trial (ph2, 4v)	+	?	+	+	+	+
VIVANE trial (ph3, 2v)	+	+	+	+	+	+

[부그림 1-2] 각 연구의 비뚤림 위험 평가 결과

자료원: Arbyn et al. (2018), 재편집; Bergman et al. (2019), 재편집.

[부표 1-1] 각 임상연구 특성표¹⁾

임상연구	포함문헌	연구방법	대상자	중재법/대조군	결과변수	선정/배제기준
Chinese trial (ph3, 2v)	Zhu et al. (2019)	Phase II/III randomised, double-blind, controlled trial	대상자:중국강소성의4개기관에등록된6051명의여성 (백신군:3026명,위약군:3025명) 연령:18-25세	백신:2가백신 위약:알루미늄합유위약	안전성, 면역원성, 효능(감염 발생, 6개월, 12개월 지속 감염, CIN)	선정기준: 1차 접종 30일 전부터 백신 접종 기간 완료 2개월 후까지 피임할 것에 동의한 여성 배제기준: 임신부 또는 모유수유 중이거나 면역 억제 또는 면역 결핍이 있는 여성, 질확대경검사 이력이 있거나, 백신의 어떤 성분으로 인해 악화될 가능성이 있는 알레르기 질환 보유 또는 이전에 HPV 예방접종 또는 보조제 등을 받은 여성
CVT (ph3, 2v)	Herrero et al. (2011)	Phase III randomised, double-blind, controlled trial	대상자:코스타리카의과나카스테주여성7466명(백신군:3727명,위약군:3739명) 연령:18-25세	백신:2가HPV16/18AS04-보조L1VLP백신 위약:A형간염백신으로허가된하브릭스백신	백신효능(6개월, 12개월 지속감염), 교차보호, 부작용, 임신결과	선정기준: 임신하지 않고 모유수유 하지 않고 백신 기간 동안 피임법을 사용하는 건강한 여성. 과거의 성행위, HPV 상태 및 세포학에 상관없이 등록됨 배제기준: 만성질환 병력, 백신에 대한 반응 이력 및 A형 간염에 대한 예방접종 경력이 있는 여성

임상연구	포함문헌	연구방법	대상자	중재법/대조군	결과변수	선정/배제기준
Japanese trial (ph2, 2v)	Konno et al. (2014)	A phase II randomised, double-blind, controlled multicentre study in Japan	대상자:일본여성1040명(백신군:519명,위약군:521명) 연령:20-25세	백신:2가HPV16/18L1VLP백신 위약:A형간염백신	안전성, 면역원성, 발생 및 12개월 지속감염,Safety, 세포이상과 CIN	선정기준: 임신하지 않고, 자궁경부가 손상되지 않고 백신 접종 기간 동안 적절한 피임약을 사용한 여성 배제기준: HPV백신 또는 A형 간염 백신 등의 백신을 맞은 여성, 이전에 3-O-desacyl 1-4'-monophosphoral lipid A를 투여 받은 여성, A형 간염 감염 및 다양한 임상적으로 의미있는 질환에 걸린 여성, 이전 자궁 경부 검사에서 자궁 세포 이상이 나타난 여성
NCT00090285 (ph3, 4v)	Giuliano et al. (2011)	Phase III, double-blind, parallel, placebo-controlled, randomised and multi-site trial	대상자:아프리카, 아시아태평양,유럽,라틴아메리카,북아메리카의18개국 가로부터모집된 남성4065명 연령:16-26세	백신:4가백신 위약:알루미늄합유위약	안전성, 면역원성, 효능 (6개월 지속감염, 외부생식기 병변; 음경, 항문 주변, 회음부, 상피내 종양, 음경, 항문 주변, 회음부 암)	선정기준: 평생 1-5명의 여성 성관계 파트너를 가진 16-23세 이성애자 남성, 평생 1-5명의 남성 또는 여성 성관계 파트너를 가졌으며 남성과 성관계를 가지는 16-26세 남성

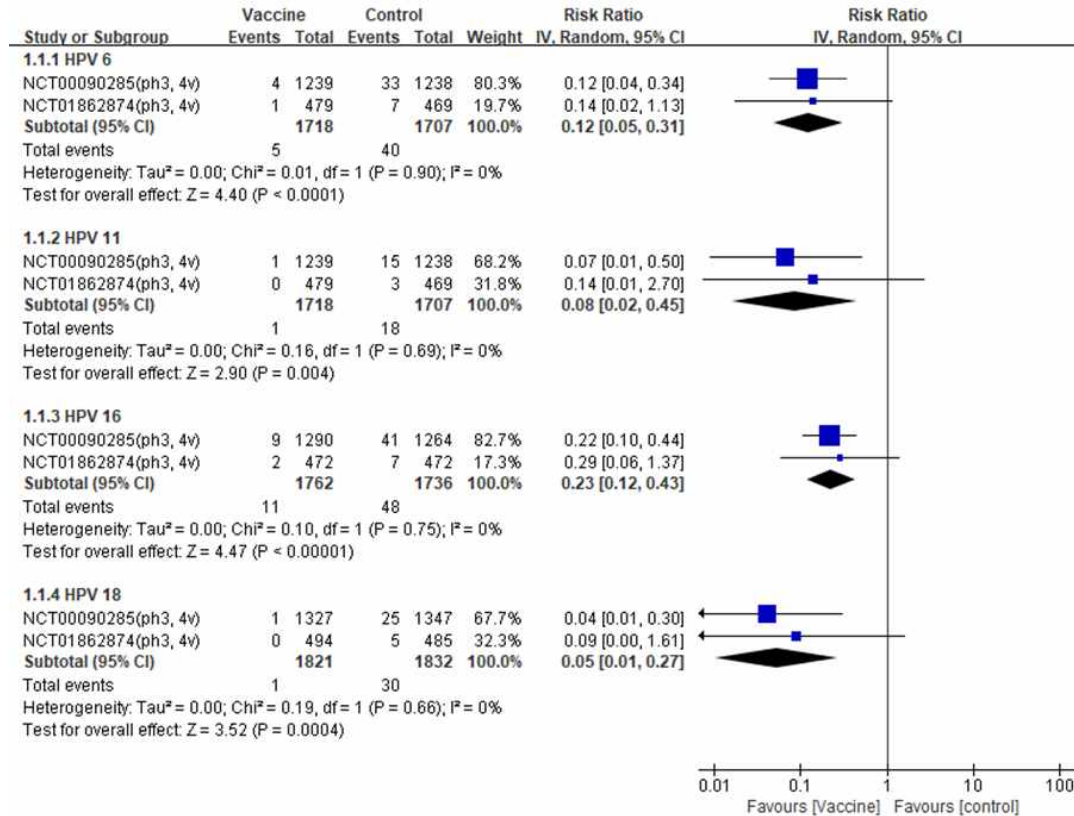
임상연구	포함문헌	연구방법	대상자	중재법/대조군	결과변수	선정/배제기준
NCT 00543543 (ph3, 9v)	Joura et al. (2015)	Phase II/III, double-blind, randomised, multi-centre trial	대상자: 오스트리아, 브라질, 캐나다, 칠레, 콜롬비아, 덴마크, 독일, 홍콩, 일본, 한국, 멕시코, 뉴질랜드, 노르웨이, 페루, 스웨덴, 대만, 태국, 미국에서 모집된 14215명 여성 (9가 백신군 :6792명, 4가 백신군: 6795명) 연령:16-26세	백신1:9가백신 백신2:4가백신	안전성, 면역원성, 효능 (고등급자궁경부, 외음부, 질 질환; 자궁경부암, 6개월 및 12개월 지속감염)	선정기준: PAP 검사 시 비정상 결과 이력이 없고, 평생 성관계 파트너가 4명 이하, 이전 자궁경 부 생검에서 비정상 소견이 없었 던 여성
NCT 01862874 (ph3, 4v)	Mikamo et al. (2019)	Phase III, parallel, randomised, controlled trial	대상자: 일본 남성1124명(백신 군: 562명, 위약군: 562명) 연령: 16-26세	백신: 4가 백신 위약: 알루미늄 함유 위약	안전성, 효능(감 염발생, 6개월 지 속감염, 질병 발 생)	선정기준: 임상적으로 성병에 대 한 증거가 없고, 외부생식기 사 마귀가 없는 일본 남성

임상연구	포함문헌	연구방법	대상자	중재법/대조군	결과변수	선정/배제기준
PATRICI A trial (ph3, 2v)	Paavonen et al. (2009)	Phase III randomised, double-blind, controlled trial	대상자: 아시아, 태평양 연안, 유럽, 라틴 아메리카, 북아메리카를 포함한 14개국의 135기관에 등록된 18,644명의 여성 (백신군: 9319명, 위약군: 9325명) 연령: 15-25세	백신: 2가 HPV16/18 AS04-보조 백신 위약: A형 간염 백신으로 허가된 하브릭스 백신	안전성, 면역원성, 효능(감염 발생, 6개월 및 12개월 지속감염, CIN1+, CIN2+, CIN3+, AIS), 교차보호	선정기준: 연구 등록 전에 과거 성적 파트너를 6명 이하로 보고 하고, 예방 접종 기간 동안 적절 한 피임약 사용에 동의하고 손상 되지 않은 자궁 경부를 가진 여 성. 초기 HPV DNA 상태, HPV 혈청 상태 또는 세포학에 관계없 이 등록 배제기준: 질경검사를 한 적이 있거나 임신 또는 수유중이거나, 만성 또는 자가면역질환 또는 면 역 결핍이 있는 여성은 제외됨
Phase2 trial (ph2, 1v)	Mao et al. (2006)	Phase IIb, randomised, double-blind, placebo-contro lled trial	대상자: 미국의 16개 기관에 등록된 2392명의 여성(백신군: 1194명, 위약군: 1198명) 연령: 16-23세	백신: 1가 HPV16 L1 바이러스 유사 입자 위약: 시각적으로 구분할 수 없는 알루미늄 함유 위약	안전성, 면역원 성, 효능(HPV 16 의 6개월 지속감 염율, CIN1+, CIN2+, CIN3+)	선정기준: 등록 및 7개월에 HPV16 DNA음성이거나 HPV 16 혈청 음성이고, 각 복용 시 약 1개월마다 다른 예방접종을 받지 않은 어린 여성. 피임을 하 고 있는 여성 배제기준: 임신, 자궁 경부 세포 검사에서 비정상성이 나타났거나, 5명 이상의 성관계 파트너 보유

임상연구	포함문헌	연구방법	대상자	중재법/대조군	결과변수	선정/배제기준
Phase2 trial (ph2, 2v)	Naud et al. (2014)	Phase II randomised, multicentre, double-blind placebo-controlled study	대상자: 브라질, 미국, 캐나다의 32개 기관에 등록된 여성 1113명 (백신군: 560명, 위약군: 553명) 연령:15-25세	백신:2가HPV16 /18L1VLP백신 위약:A형간염백 신	안전성,내약성,면 역원성,효능(감염 발생,6개월및12개 월지속감염,ASC -US+,LSIL+,CIN 1+,CIN2+)	선정기준: 6명 이하의 성 파트너, Pap 검사 시 이상이 없고, 자궁경부에 대한 절개 또는 절개 치료, 외부 콘딜로마타에 대한 지속적인 치료가 없으며, 등록 시 세포학적으로 음성이며 HPV16 및 HPV18 항체에 대한 혈청반응 음성인 건강한 여성
Phase2 trial (ph2, 4v)	Villa et al. (2006)	Phase II randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial	대상자: 브라질, 핀란드, 스웨덴, 노르웨이 미국 여성 1158명 (A연구:52명;B연 구: 중/고선량 554명, 저선량 552명, 저용량 백신 277명, 위약군 275명) 연령:16-23세	백신:4가HPV6/ 11/16/18L1VLP 위약:시각적으로 구분할수없는알 루미늄합유위약	안전성, 내약성, 면역원성, 효능(4개월 이상 또는 마지막 방문시점 지속 감염, CIN1+, CIN2+, CIN3+, 생식기 사마귀, 질 및 외음부 상피내 종양)	선정기준: 임신하지 않고, 이전 Pap검사 시 이상이 없으며, 평생 4명이하의 남성 성관계 파트너를 보유한 여성. 이전 HPV 감염과 관계없이 모집. 성관계 이력이 없는 여성은 18세 이상 및 피임 중인 여성으로 제한함.

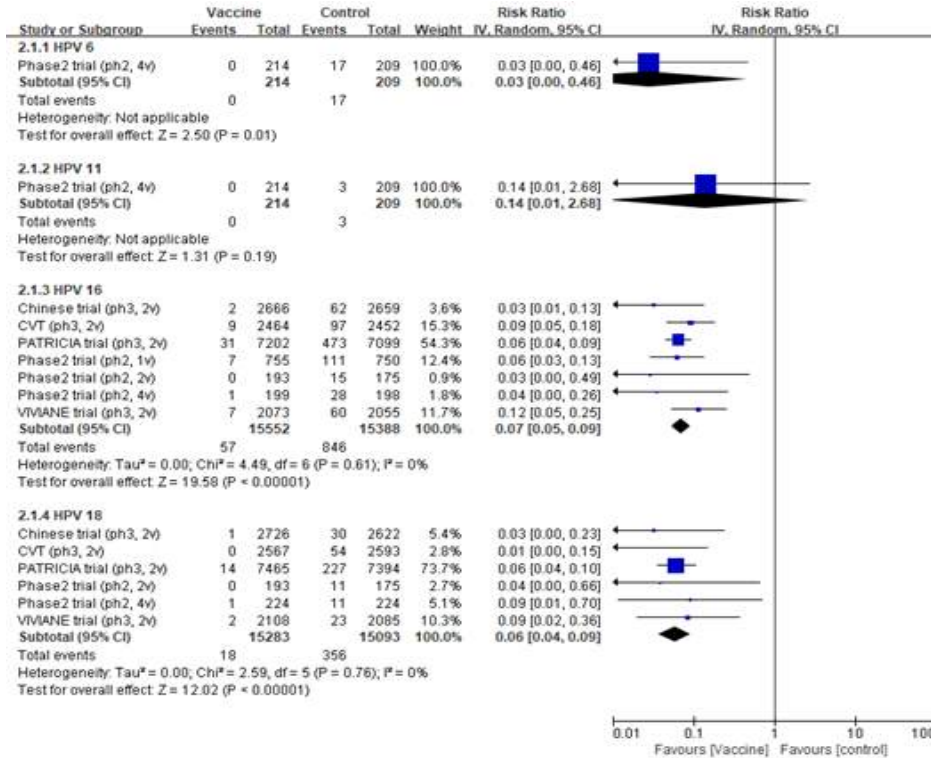
임상연구	포함문헌	연구방법	대상자	중재법/대조군	결과변수	선정/배제기준
VIVIANE trial (ph3, 2v)	Wheeler et al. (2016)	Phase III randomised, double-blind, controlled trial	대상자: 호주, 캐나다, 멕시코, 네덜란드, 페루, 필리핀, 포르투갈, 태국, 영국, 미국 여성 5752명 (백신군: 2881명, 위약군: 2871명) 연령:26세이상	백신:2가HPV16/18AS04-보조 백신 위약:시각적으로 구분할수없는알 루미늄함유위약	안전성, 면역원성, 효능(6개월 및 12개월 지속감염), 교차보호	선정기준: 25세 이상 여성, 각 나이 대에는 실제 현실을 반영하기 위해 15% 여성이 HPV 감염 이력이 있도록 구성, 일생동안 성관계 파트너 수 제한을 두지 않음. 배제기준: 임신 중이거나, 모유수유 중이거나, 만성 또는 자가 면역 질환, 면역결핍이 있는 여성

1) Arbyn et al. (2018), Bergman et al. (2019)에서 제시한 문헌특성을 바탕으로 본 분석에 포함된 임상연구를 기준으로 재편집
 자료원: Arbyn et al. (2018), 재편집; Bergman et al. (2019), 재편집.



[부그림1-3] 남성의 HPV 6/11/16/18 형 6개월 지속감염률(PP분석)

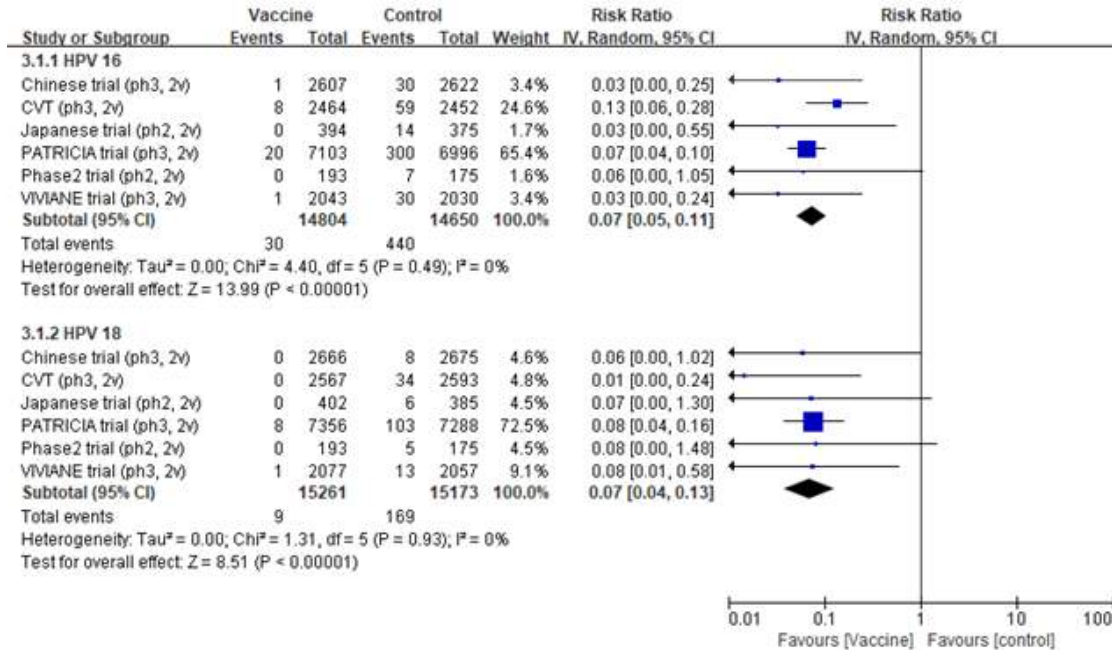
자료원: Arbyn et al.(2018), Bergman et al.(2019)에 선정된 연구 대상, 저자 계산



[부그림 1-4] 여성의 HPV 6/11/16/18 형 6개월 지속감염률(PP분석)¹⁾

1) 31/33/45/52/58 유형의 경우, 1편의 임상연구가 존재하기에 제시하지 않음

자료원: Arbyn et al.(2018), Bergman et al.(2019)에 선정된 연구 대상, 저자 계산



[부그림 1-5] 여성의 HPV 6/11/16/18 형 12개월 지속감염률(PP분석)

1) 31/33/45/52/58 유형의 경우, 1편의 임상연구가 존재하기에 제시하지 않음

자료원: Arbyn et al.(2018), Bergman et al.(2019)에 선정된 연구 대상, 저자 계산

[부록 2] HPV 감염 관련 질병의 성/연령(10세)별 10만명당 발생률

[부표 2-1] 2017년 HPV 감염 관련 질병의 성/연령(10세)별 10만명당 발생률

연령		0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-	CR
남	구강암	0.09	0.32	1.12	2.75	4.36	12.22	21.52	32.31	39.35	39.51	8.13
	구인두암	0.04	0.07	0.06	0.24	1.39	6.69	11.78	13.32	15.07	2.63	3.62
	항문암	0.00	0.04	0.08	0.13	0.87	2.10	4.49	8.48	10.79	10.53	1.67
	음경암	0.00	0.00	0.06	0.05	0.16	0.31	0.57	2.17	2.02	5.27	0.32
	성기사마귀	5.71	17.79	331.60	343.89	130.03	53.69	30.36	18.22	21.81	10.53	134.99
여	구강암	0.18	0.43	1.35	2.41	4.03	7.65	9.54	14.63	18.35	27.33	5.36
	구인두암	0.00	0.00	0.09	0.11	0.66	1.09	2.15	2.06	1.43	2.16	0.76
	항문암	0.00	0.00	0.06	0.30	0.84	1.82	2.94	4.71	7.69	14.38	1.49
	외음부암	0.00	0.00	0.13	0.28	0.59	1.04	1.54	2.17	4.72	2.88	0.83
	질암	0.00	0.00	0.00	0.14	0.42	0.75	1.47	1.79	2.86	0.72	0.60
	자궁경부암	0.00	0.04	4.04	20.75	28.29	27.59	26.89	29.97	35.71	25.17	19.05
	CIN 1	0.03	15.68	586.95	739.66	604.39	481.02	303.73	158.75	55.11	9.89	403.14
	CIN 2/3	0.01	5.24	263.58	424.65	331.45	239.96	177.02	109.60	41.35	10.25	215.50
	VAIN 1	0.05	0.06	0.87	1.02	1.82	5.08	4.83	2.82	1.07	1.44	2.16
	VAIN 2/3	0.04	0.05	1.13	1.39	1.77	3.53	4.85	4.11	1.67	0.00	2.09
	VIN 1	0.39	0.30	0.88	0.65	0.54	0.58	0.57	0.87	0.58	0.00	0.59
	VIN 2/3	0.25	0.36	2.88	1.62	1.05	0.97	1.08	1.24	1.28	0.00	1.23
	성기사마귀	4.25	38.70	264.82	105.56	51.20	29.38	15.88	10.68	5.71	4.32	68.05

자료원: 국민건강보험 국민건강자료(NHIS-NHID), KOSIS(통계청, 인구동향조사, 시군구/성/연령(1세)별 주민등록연앙인구)

[부표 2-2] 2018년 HPV 감염 관련 질병의 성/연령(10세)별 10만명당 발생률

연령		0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-	CR
남	구강암	0.13	0.18	1.23	2.10	4.80	11.91	19.61	28.24	43.03	40.96	7.96
	구인두암	0.04	0.07	0.06	0.35	1.62	5.68	10.56	11.75	9.88	4.82	3.32
	항문암	0.00	0.00	0.11	0.24	0.60	2.00	3.83	5.07	10.91	9.64	1.42
	음경암	0.00	0.00	0.03	0.11	0.05	0.38	0.47	2.07	3.09	2.41	0.32
	성기사마귀	3.91	19.46	370.23	415.39	165.15	66.13	35.39	21.16	21.27	19.55	147.79
여	구강암	0.19	0.40	1.46	2.60	3.56	6.88	9.43	13.04	19.18	20.99	5.18
	구인두암	0.00	0.00	0.03	0.03	0.69	0.91	1.16	1.21	2.18	0.00	0.57
	항문암	0.00	0.00	0.03	0.11	0.60	1.48	2.80	3.89	6.12	7.21	1.24
	외음부암	0.00	0.00	0.06	0.17	0.55	0.76	1.23	2.00	2.49	4.59	0.65
	질암	0.00	0.00	0.00	0.20	0.45	0.69	1.40	1.42	2.38	1.31	0.58
	자궁경부암	0.00	0.36	3.64	22.04	25.77	26.50	25.41	24.45	28.93	30.82	18.02
	CIN 1	0.10	17.13	605.10	759.98	610.40	520.70	345.90	181.48	57.77	15.25	421.39
	CIN 2/3	0.09	5.77	263.70	424.14	319.48	239.56	181.49	108.42	45.30	9.67	213.50
	VAIN 1	0.00	0.11	0.44	0.99	1.78	5.44	6.37	3.71	0.79	0.00	2.41
	VAIN 2/3	0.00	0.13	0.87	0.90	1.66	3.32	5.35	3.66	1.08	1.31	1.99
	VIN 1	0.49	0.26	1.91	1.08	1.08	3.34	3.61	1.12	0.43	0.00	1.68
	VIN 2/3	0.27	0.22	3.57	0.90	0.66	0.74	1.38	1.09	0.71	0.00	1.11
	성기사마귀	4.42	39.81	272.26	100.96	48.17	27.17	15.85	9.78	6.01	1.97	67.22

자료원: 국민건강보험 국민건강자료(NHIS-NHID), KOSIS(통계청, 인구동향조사, 시군구/성/연령(1세)별 주민등록연앙인구)

[부표 2-3] 2019년 HPV 감염 관련 질병의 성/연령(10세)별 10만명당 발생률 95% 신뢰구간 상한

연령		0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-
남	구강암	0.43	0.71	1.33	2.79	5.68	11.77	21.28	32.05	40.23	62.05
	구인두암	0.00	0.27	0.20	0.44	2.25	6.51	11.72	14.39	14.76	17.37
	항문암	0.00	0.00	0.22	0.40	0.99	2.43	4.08	8.71	12.21	31.89
	음경암	0.00	0.27	0.22	0.29	0.28	0.67	1.05	2.90	6.29	15.42
	성기사마귀	4.84	21.23	376.59	422.06	169.07	68.61	37.60	23.57	25.58	37.57
여	구강암	0.39	0.82	2.16	2.97	4.48	6.76	9.85	14.87	21.59	29.11
	구인두암	0.00	0.00	0.25	0.35	0.58	1.53	1.84	2.39	4.19	0.00
	항문암	0.00	0.00	0.00	0.35	0.76	2.25	3.37	4.95	8.20	9.55
	외음부암	0.00	0.00	0.46	0.42	0.70	1.18	1.77	3.16	4.87	10.33
	질암	0.34	0.00	0.22	0.27	0.64	1.10	1.58	2.45	2.55	7.17
	자궁경부암	0.00	0.29	4.50	20.91	24.83	25.68	26.58	28.21	32.07	27.72
	CIN 1	0.00	22.03	635.75	779.51	635.96	532.55	361.33	202.85	72.40	28.17
	CIN 2/3	0.00	7.85	275.92	436.39	325.81	242.76	184.43	121.66	50.67	21.62
	VAIN 1	0.47	0.40	1.41	1.64	2.31	6.79	8.19	5.10	2.38	0.00
	VAIN 2/3	0.36	0.37	1.34	1.64	2.24	4.03	6.89	4.39	3.30	0.00
	VIN 1	0.76	0.68	2.94	1.97	1.64	2.57	2.66	1.93	1.65	0.00
	VIN 2/3	0.47	0.96	3.70	1.80	0.99	1.25	2.12	1.69	2.10	4.24
	성기사마귀	4.73	44.23	277.12	103.14	50.72	32.73	19.39	12.90	9.94	10.33

자료원: 국민건강보험 국민건강자료(NHIS-NHID), KOSIS(통계청, 인구동향조사, 시군구/성/연령(1세)별 주민등록연앙인구)

[부표 2-4] 2019년 HPV 감염 관련 질병의 성/연령(10세)별 10만명당 발생률 95% 신뢰구간 하한

연령		0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-
남	구강암	0.04	0.21	0.68	1.81	4.33	9.80	18.09	26.67	30.15	24.63
	구인두암	0.00	0.01	0.00	0.11	1.43	5.07	9.38	10.87	8.94	1.09
	항문암	0.00	0.00	0.01	0.09	0.48	1.58	2.75	6.03	6.97	7.25
	음경암	0.00	0.01	0.01	0.04	0.05	0.26	0.44	1.45	2.73	0.31
	성기사마귀	3.16	17.84	363.97	408.83	161.32	63.74	33.30	19.00	17.69	10.17
여	구강암	0.02	0.25	1.26	1.93	3.27	5.28	7.76	11.64	16.27	15.01
	구인두암	0.00	0.00	0.02	0.06	0.20	0.87	1.00	1.21	2.05	0.00
	항문암	0.00	0.00	0.00	0.06	0.31	1.43	2.20	3.16	5.06	2.39
	외음부암	0.00	0.00	0.10	0.10	0.28	0.61	0.95	1.77	2.53	2.80
	질암	0.01	0.00	0.00	0.03	0.24	0.55	0.81	1.25	0.96	1.24
	자궁경부암	0.00	0.01	3.15	17.98	21.87	22.72	23.07	23.69	25.50	14.01
	CIN 1	0.00	18.45	618.44	761.03	620.62	518.74	348.04	190.39	62.36	14.34
	CIN 2/3	0.00	5.78	264.55	422.59	314.86	233.46	174.98	112.06	42.33	9.77
	VAIN 1	0.06	0.05	0.70	0.89	1.48	5.31	6.29	3.29	0.86	0.00
	VAIN 2/3	0.00	0.03	0.65	0.90	1.42	2.91	5.16	2.72	1.44	0.00
	VIN 1	0.19	0.17	1.88	1.14	0.95	1.70	1.63	0.89	0.44	0.00
	VIN 2/3	0.05	0.33	2.49	1.02	0.47	0.66	1.22	0.73	0.69	0.08
	성기사마귀	3.03	39.09	265.72	96.48	46.45	29.37	16.41	9.91	6.45	2.80

자료원: 국민건강보험 국민건강자료(NHIS-NHID), KOSIS(통계청, 인구동향조사, 시군구/성/연령(1세)별 주민등록연앙인구)

Abstract

Economic evaluation of human papillomavirus vaccination

Hyewon Sim

Division of Health Care Management and Policy

Department of Public Health Sciences

Graduate School of Public Health

Seoul National University

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted infections, causing cervical, anogenital cancers and genital warts. The World Health Organization has recognized cervical cancer and other HPV-related diseases as global health problems and emphasized that HPV vaccines should be included in each country's national immunization program. Korea has introduced HPV vaccination for 12-year-old girls since June 2016. However, female-only vaccination is difficult to reach herd immunity including transmission through sexual contact between men. Moreover, female-only vaccination may cause misunderstanding that women have to take primary responsibility for sexual health issues. As a result, the social

demand for a gender-neutral (girls and boys) vaccination program is on the rise. Also, there are growing calls for an introduction of a nonavalent vaccine as the prevalence of HPV 52/58 in Korean women which is higher than the one in other regions, and the nonavalent vaccine contributes more to the prevention of diseases such as anogenital cancers. Therefore, the objective of this study is to assess the cost-effectiveness of the gender-neutral vaccination and the introduction of the nonavalent HPV vaccine compared to the current girls-only vaccination with a quadrivalent HPV vaccine.

The study used a deterministic, dynamic population-based model from a societal perspective for the gender-neutral vaccination and the nonavalent vaccine introduction. In this study, HPV-related diseases included cervical, vaginal, vulvar, anal, penis, oral and oropharyngeal cancers, cervical, vaginal and vulvar carcinoma in situ and dysplasia and genital warts. Medical costs, vaccination-related costs, transportation costs, time costs, caregiving costs, and productivity loss costs were estimated based on the National Health Information Database, Regional Employment Survey, and reported unit costs by previous research. The effect of HPV vaccine was derived from meta-analysis conducted by the author based on the literature selected from previous systematic reviews, and cost-utility analysis was performed with QALY as a measure of health outcome values.

The results showed that the girls-only vaccination program with the quadrivalent HPV vaccine and the gender-neutral vaccination program with the quadrivalent HPV vaccine were strongly dominated. The remaining alternatives were the girls-only vaccination program with the nonavalent HPV vaccine and the gender-neutral vaccination

program with the nonavalent HPV vaccine. The ICER of the gender-neutral vaccination program with the nonavalent vaccine (vs the girls-only vaccination program with the nonavalent vaccine) was estimated to be KRW 119,222,275 per QALY. Considering the willingness-to-pay threshold of about 33.04M KRW per QALY gained the gender-neutral vaccination program with the nonavalent HPV vaccine was not cost-effective, so the final choice alternative was the girls-only vaccination program with the nonavalent HPV vaccine.

Compared with the status quo, the introduction of the nonavalent vaccine can improve health outcomes and can be cost-saving, so it is believed to be a good strategy. Although the gender-neutral vaccination program was shown not cost-effective, it still can be considered as one of the options for HPV prevention policy in that healthcare decision-making takes account of other components such as equity, political and social acceptability in addition to cost-effectiveness. These results are expected to be utilized as evidence for reviewing the priorities and validity of policy decisions regarding HPV infections, diseases, and vaccination based on social needs.

**Keywords : Human papillomavirus, Vaccine, Dynamic model,
Cost-effectiveness analysis, Cost-utility analysis,
Economic evaluation**

Student Number : 2019-21620