

1. ワクチンの現状と展望

吉川 裕之

筑波大学大学院人間総合科学研究科婦人周産期医学

本邦では子宮頸癌は20代, 30代の若年層で急増しており, 罹患のピークは35-39歳にある。世界的には, 子宮頸癌は罹患数・死亡数において女性の癌で第2位を占めている。子宮頸癌はHPVワクチンにより一次予防が可能である。HPV16とHPV18のウイルス様粒子をワクチンとして用いる。現在, HPV16/18の2価ワクチン(Cervarix)とHPV16/18にHPV6/11を加えた4価ワクチン(Gardasil)がある。これらのワクチンの接種で自然免疫の数十倍も高い中和抗体価が得られ, 感染をブロックする。臨床試験でワクチンは子宮頸部の前がん病変であるCIN2/3やAISの発生をほぼ100%ブロックした。重篤な副作用はきわめて少なく, その効果は10年以上持続すると予想されている。HPVワクチンはすでに世界110か国以上で承認され, 26か国では思春期女子に公費負担で接種している。多くの若い女性が命を失うこと, 助かった場合でも生殖機能を失うことはすこぶる重大である。HPVワクチンにより近い将来において, 子宮頸癌が征圧されることを期待したい。

はじめに

ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus, HPV) では, 約15の型 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 82型など) が, 子宮頸癌関連 HPV として知られ, 最も高頻度に検出されるのは HPV16 であり, 次いで HPV18 である¹⁾ (図1)。子宮頸癌の原因とはならない HPV は low-risk types と呼ばれ, 尖圭コンジローマや喉頭乳頭種 (小児型, 成人型) の原因である HPV6, 11 型が代表的である。

HPV 感染は最も頻度の高い性感染で, 20 歳前後の女性のコホート研究では 3-5 年で 40-60% に HPV 感染が起こる²⁾。HPV 感染からみると, 子宮頸癌発生は, むしろ例外的なイベントといえる。HPV がん蛋白である E6/E7 の機能と HPV 感染細胞に対する細胞免疫が重要な鍵を握っている。

HPV 感染は子宮頸癌発生の必要条件で, 感染を予防することで子宮頸がん征圧が期待できる。

1. HPV ワクチンの概要

人工的に作成した HPV16 と HPV18 のウイルス様粒子 (virus-like particle, VLP, 図2) を用いる。グラクソスミスクライン社の HPV16/18 の2価ワクチン (Cervarix) と米国メルク社の HPV16/18 に HPV6/11 を加えた4価ワクチン (Gardasil) がある。血清中和抗体を誘導し, HPV の細胞への感染をブロックする。Gardasil は 117 か国で, Cervarix も 100 か国で認可されている。遺伝子を持たない VLP には感染性はない。アジュバントとともに, 1回 0.5 ml で3回接種 (Cervarix が 0, 1, 6 か月, Gardasil が 0, 2, 6 か月), 筋注である。HPV 感染は皮膚・粘膜損傷部の基底細胞に侵入することから始まるが, ワクチンにより誘導された中和抗体が HPV に結合し, 感染をブロックする (図3)。

2. 対象

認可の対象は 9-26 歳で, universal vaccination の対象としては 11-12 歳の少女が推奨されている。13-26 歳は catch-up vaccination として位置づけられている²⁾。当面は女性だけが対象となる。欧米においても, universal vaccination の対象年齢は国によって異なる。イタリアでは 12 歳, ドイツでは 12-16 歳, フランスでは 14-15 歳である。考える要素

連絡先

〒305-8575

茨城県つくば市天王台 1-1-1

筑波大学臨床医学系産科婦人科学

TEL : 029-853-3049

FAX : 029-853-3072

E-mail : hyoshi@md.tsukuba.ac.jp

HPV

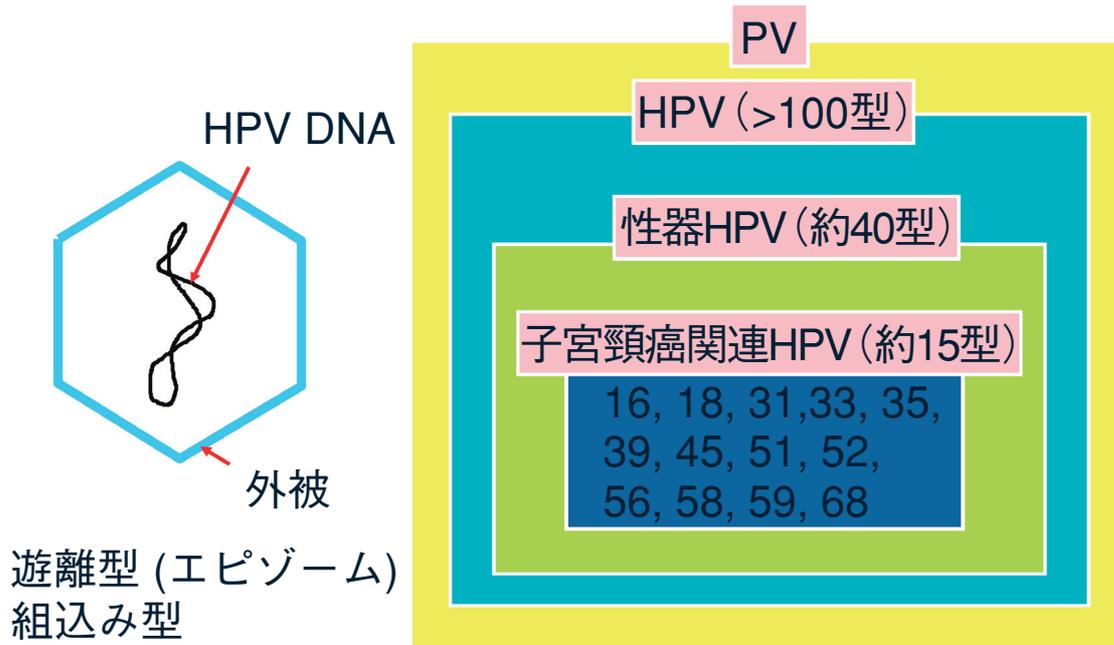


図 1



HPV (ヒトパピローマウイルス) 粒子 (米国メルク社より)

図 2

中和抗体によるHPV感染のブロック

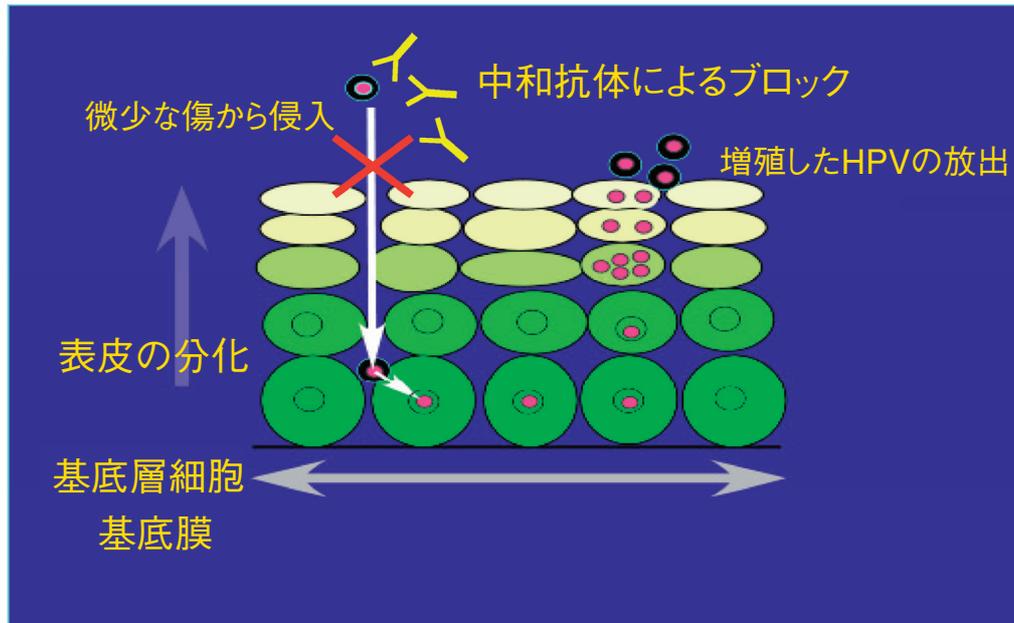


図 3

としては、1). 性行為開始 (sexual debut) 年齢, 5% 程度経験する年齢が目安, 2). 9 歳以降では若いほど抗体価が高くなる (時間とともに低下), 3). 性教育状況, 本人, 親の考え, などがある. 本邦では sexual debut が欧米に比べ 2-3 年ほど遅く, 性教育も遅いので, 対象年齢を考慮する必要がある.

3. 免疫反応

すでに 4-5 年以上は, 自然感染の数十倍の高い抗体価が持続することが確認され³⁾, 下がる傾向もないようで, 10 年間以上効果が持続すると予想されている. 自然感染による抗体価の数十倍の高い抗体価が得られる. また booster にもよく反応することも確認されている. また, 成人に比べ 9-12 歳では抗体価が特に高くなることが知られている.

4. 有効性

臨床試験のワクチン投与群での予防が確認されたのは, HPV16/18 の持続感染と癌直前の CIN2/3, AIS 発生に関してであり, 100% 近い効果がある⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾. 本邦の治験でも Cervarix の安全性と抗体反応については海外と同様のデータが報告されている⁹⁾.

臨床治験では 16-25 歳を対象としているが, 一般診療で同年代にワクチンを接種する場合 (catch up vaccination)

に 100% 近い効果があると誤解してはならない. ワクチン接種前に HPV16 や HPV18 に感染していることがあるからである. ワクチンに用いる HPV 型の PCR および抗体が陰性で 3 回投与された女性において CIN2/3 予防の有効性は 98% であったが, HPV DNA, HPV 抗体の結果に関わらず接種した場合 (しかも少ない投与回数を含めた場合) には 44%, さらに, 他の HPV 型陽性の CIN2/3 発生を含めると有効性は 17% まで減少するという報告がある⁶⁾.

5. 安全性

治験の対象者は数万人に達するが, コントロール群 (アジュバントのみ) と差がなく, 関連のある重篤な有害事象は皆無に近い. アジュバントによる局所反応や微熱がほとんどのものである.

6. 副効用

HPV 関連癌としては, 子宮頸癌が主だが, HPV16/18 が高頻度 (50% 以上) に検出される肛門癌, 膣癌, 外陰癌, 陰茎癌, 中咽頭癌などがある. 子宮頸癌以外の HPV 関連癌の予防も期待される. HPV6/11 を含む Gardasil では尖圭コンジローマ, 若年喉頭乳頭腫の予防もできる.

ワクチン接種が推奨されている年齢の国際比較

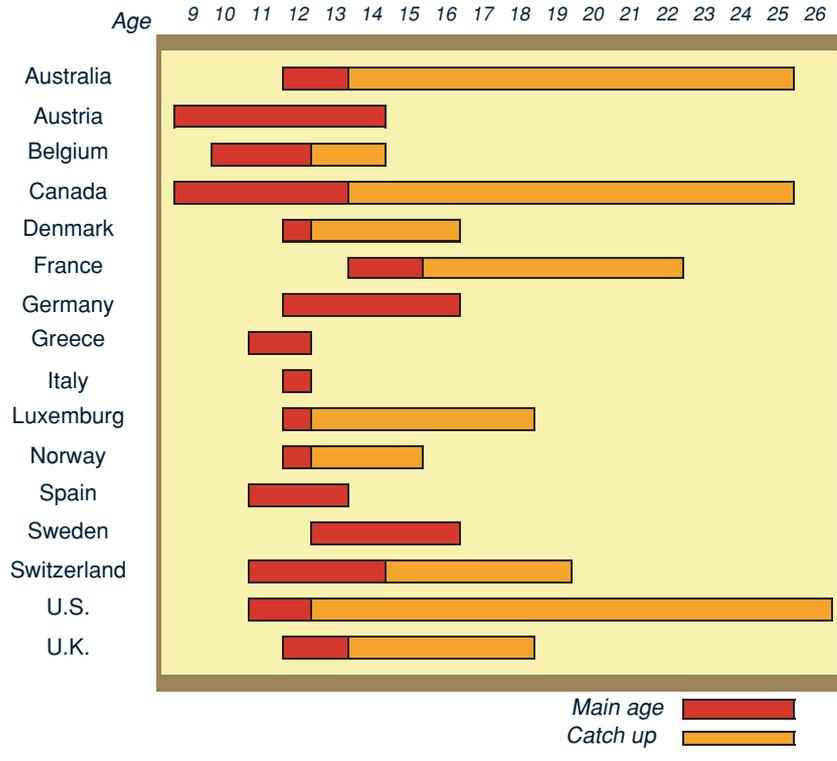


図 4

7. 子宮頸癌検診

主なワクチンの対象と癌検診の対象とは別である。世界的には70-80%を占めるHPV16/18陽性子宮頸癌も、本邦のメタアナリシスでは58%とされ¹⁰⁾、最新の報告では67%とされている¹¹⁾。他のHPV型による子宮頸癌を予防するためにも検診を継続すべきである。HPV31/33/35/45/52/58などを含む多価ワクチンや型共通性のワクチンが投与される時代になれば、30歳頃にHPV testingを行い、HPV陽性者だけに癌検診を行う時代が来ると予想する仮説もある¹²⁾。

また、HPV16/18ワクチンが普及すると、細胞診異常の中で、真の前癌病変が減少するため、HPV testingを最初に行い、HPV陽性例だけに細胞診を行うがん検診に変更すべきという考えも出始めている。

8. 普及状況と公費負担

オーストラリアでは11-26歳の全女性に無料接種している。オーストラリア、スウェーデン、イギリスでは学校で接種している。Universal vaccinationおよび一定期間のcatch-up vaccinationの公費負担が、イタリア、フランス、

ドイツ、カナダなど26か国で始まっている(図4)。本邦で任意接種の場合、360ドルもするHPVワクチンでは接種率が極端に低くなる可能性がある。韓国、台湾でも数%しか普及していないようである。高率に接種するには、がんワクチンとして公的負担または公的補助が必要である。

9. 今後の期待

本邦では、HPV16/18陽性率が60%とやや低いが、20-30歳代に限るとHPV16/18陽性は80%で、腺癌に限るとHPV16/18陽性は90%である¹³⁾。若年子宮頸癌、腺癌は急速に増加しており、癌検診ではrapid growthする癌や腺癌の発見に弱点があり、HPVワクチンがそのような弱点をカバーすることが期待される。

参考文献

- 1) Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 348:518-527, 2003.
- 2) Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Advisory Committee on Immu-

- nization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 56(RR-2):1-24, 2007.
- 3) Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuid A, Costa Clemens SA, Dubin G; HPV Vaccine Study group. HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 367(9518):1247-1255, 2006.
 - 4) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Singhs HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. *N Engl J Med.* 356(19):1928-1943, 2007.
 - 5) Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, Kitchener HC, Castellsague X, de Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamrarn U, Limson GA, Dionne M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen MO, Dubin G; HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 369(9580):2161-2170, 2007. Erratum in: *Lancet.* 370(9596):1414, 2007.
 - 6) The FUTUREII Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Eng J Med.* 356(19): 1915-1927, 2007.
 - 7) Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Garland SM, Harper DM, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Jones RW, Bryan J, Taddeo FJ, Bautista OM, Esser MT, Singhs HL, Nelson M, Boslego JW, Sattler C, Barr E, Paavonen J. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 369(9574):1693-1702, 2007.
 - 8) Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet.* 369(9576):1861-1868, 2007.
 - 9) Konno R, Dobbelaere K O, Godeaux O, Tamura S, Yoshikawa H. Immunogenicity, reactogenicity and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II double-blind, randomized controlled trial at Month 7. *Int J Gynecol Cancer,* 19(5): 905-911, 2009.
 - 10) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa H. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer.* 119(11):2713-2715, 2006.
 - 11) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, Ochi H, Nakao S, Someya K, Yamada N, Hamada H, Yoshikawa H. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sciences,* 100(7): 1312-1316, 2009.
 - 12) Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med.* 353(20):2101-2104, 2005.
 - 13) Nakagawa S, Yoshikawa H, Onda T, Kawana T, Iwamoto A and Taketani Y. Type of human papillomavirus is related to clinical features of cervical cancer. *Cancer* 78 : 1935-1941, 1996.

Progress and Challenges on HPV Vaccination

Hiroyuki YOSHIKAWA

Department of Obstetrics & Gynecology
Graduate School of Human Comprehensive Sciences
University of Tsukuba
1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki

In developed countries including Japan, cervical cancer tends to affect younger woman who may be responsible for young children. Cervical cancer is the second most common cancer in the world. Therefore, the social consequences of the disease can be still tremendous. For cervical cancer prevention, vaccination programs against the two major cancer-causing types (HPV-16/18) started in the world. There are two licensed HPV vaccines; Gardasil (HPV-6/11/16/18) and Cervarix (HPV-16/18). Clinical trials have shown that these vaccines are almost 100% effective in preventing high-grade precancer associated with the HPV types and that these vaccines are safe, well tolerated and highly immunogenic. In 26 countries, universal vaccination of females between 9 and 15 years is recommended and 65-100% of the cost of the vaccine is paid for by the state. We all look with eager anticipation towards the prospects of HPV vaccines and the perspective of eradicating cervical cancer in the not too distant future.