

3. HPV ワクチン

川名 敬

東京大学医学部産科婦人科学 講師

ヒトパピローマウイルス (HPV) は子宮頸癌や尖圭コンジローマの原因となりうるウイルスである。この10年の間に HPV 感染を予防できる HPV ワクチンが開発され、大規模臨床試験によって多くの HPV 関連疾患に対する予防効果が全世界的に証明された。HPV 関連疾患で最も重要なものは子宮頸癌である。子宮頸癌の罹患率のピークは20年間で20才近く若年化し現在は25-45才がピークである。がんを予防できるワクチンという観点から極めて重要な意義を持つ。ただし子宮頸癌予防に関してはその限界も理解しておく必要がある。一方、尖圭コンジローマの予防については、海外では既に population impact が現れてきている。尖圭コンジローマに近い将来社会から撲滅されることも夢ではない。本稿では HPV ワクチンをレビューしたい。

HPV の自然史

HPV は、ヒトにだけ感染する小型な DNA ウイルスである。HPV は、100 種類以上の“タイプ genomic type (遺伝子型)”に分けられる。HPV は、感染する部位は皮膚と粘膜であり、粘膜に感染する HPV を粘膜型 HPV と言う。粘膜型 HPV は、性的接触によって生殖器粘膜や外陰部皮膚に感染する。HPV は粘膜や皮膚の重層扁平上皮の基底層にある基底細胞を標的細胞としているために、重層扁平上皮に微細な傷がつかないと基底層まで侵入できない¹⁾。湯船や銭湯で感染することはなく、性的接触による傷ができて初めて感染が成立する。近年、活動の多様化によって性行為感染 sexually transmission による HPV 感染は様々な粘膜におよぶ (図 1)。

粘膜型 HPV は関連する疾患によって大きく2つに分けられる。子宮頸癌をはじめとする HPV 関連癌から検出される HPV をハイリスク (high-risk) HPV と呼び、16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 68 型が代表的なハイリスク HPV である¹⁾。尖圭コンジローマなどの良性乳頭腫

から検出される HPV をローリスク (low-risk) HPV と呼び、HPV6, 11, 42, 43, 44 が挙げられる。感染部位はハイリスク HPV、ローリスク HPV とともに全く同じであるにも関わらず、それらの自然史、疫学、関連疾患は大きく異なる²⁻⁶⁾。

米国からの別の報告で、血清疫学調査と HPV-DNA 検査を組み合わせた解析によると、米国の全女性の70-80%は HPV に感染したことになるという⁹⁾。つまり、性交経験のある女性はほぼ全ての女性が HPV に感染したことがあると言っても過言ではない。米国の研究 (男性の陰茎における HPV 陽性率) では、男性においても同様の疫学結果が得られており、男女が共有していることは明らかである。日本の報告では、年齢別の日本女性における HPV-DNA 検査の陽性率は、10代が最も高率で30-40%にも及ぶ。その後、20代で20-30%、30代で10-20%、40代で5-10%、と年齢とともに DNA 陽性率は見かけ上は減少する²⁵⁾。一方、日本における年齢別の性交経験率は、15才で約10%、18才で約40%、22才で約80%となっている。まさに初交年齢に一致する15-25才ぐらいに HPV の初感染のピークもあると言える。すなわち初めての性交時に HPV は感染し、まだ潜伏状態になる前の15-20才でもっとも HPV-DNA 陽性率が高いということであろう。

HPV 関連癌

ハイリスク HPV が様々な粘膜に感染すると、それぞれの臓器の粘膜内に上皮内腫瘍 intraepithelial lesion: IN (癌の前駆病変)を形成し、更にその一部が癌に進行する。したがって、HPV 関連癌と呼ばれるものは図 1 に示すように多岐にわたる^{7,8)}。ただし、多くの癌では、ハイリスク

連絡先

〒113-8655

東京都文京区本郷7-3-1

東京大学医学部産科婦人科学

TEL: 03-3815-5411

FAX: 03-3816-2017

E-mail: kkawana-ky@umin.ac.jp

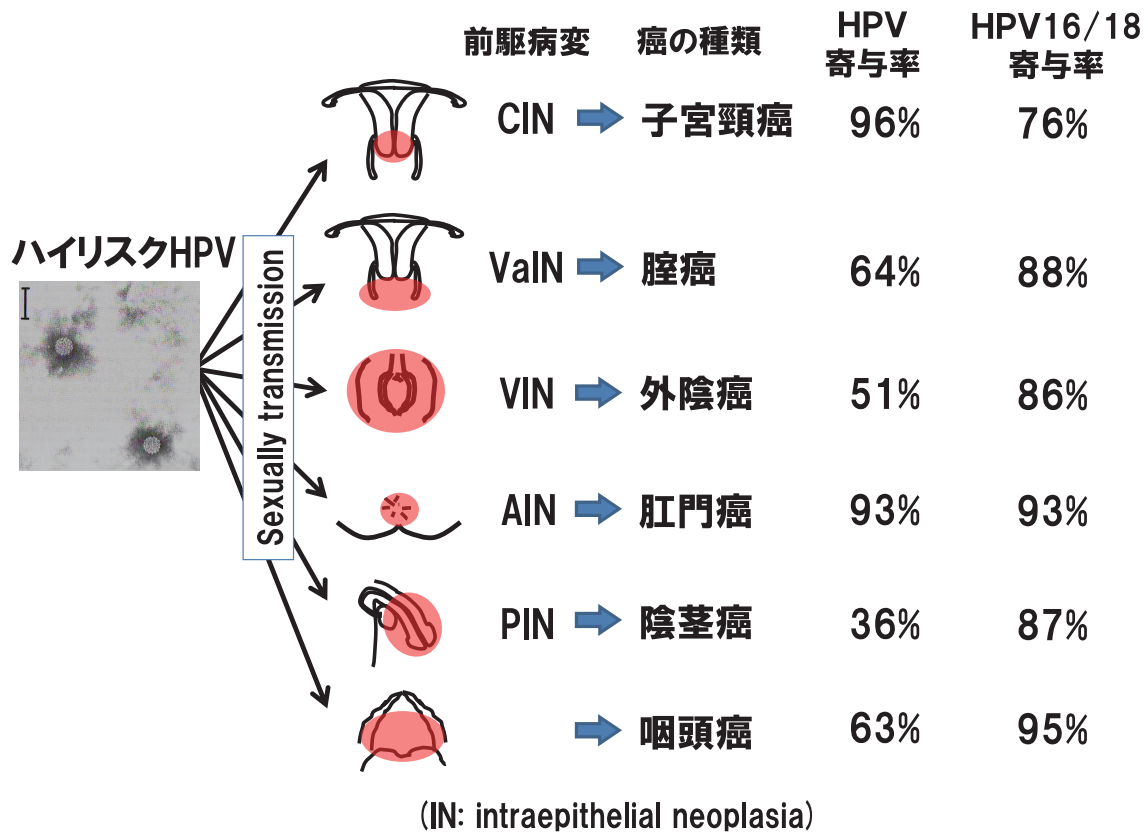


図1 ハイリスク HPV に関連する癌

HPV だけで癌が発生するわけではなく、概ね HPV 寄与率は 50% 前後となっている (図 1)。しかし子宮頸癌と肛門癌だけは、HPV 関与率が子宮頸癌 96%、肛門癌 93% と高く“ウイルス発癌”と言っても過言ではない。興味深いことは、子宮頸癌以外の HPV 関連癌では、約 90% が HPV16/18 に起因する⁸⁾。各臓器粘膜における HPV 感染の分布は子宮頸部と同様に様々な粘膜型 HPV が感染しているが、癌まで至るのはほとんどが HPV16/18 であるといえる。多くの基礎的データ、疫学データから HPV16/18 の発癌性がいかに高いかが窺える^{1,9,10)}。そういう意味では、実は子宮頸癌はむしろ例外的である。子宮頸癌における HPV16/18 の寄与率は約 70% である。つまり子宮頸部だけは HPV16/18 以外のハイリスク HPV でも癌化してしまうということである。子宮頸部は HPV に曝露される頻度が高いことに加え、粘膜免疫学的な防御機構の弱さを持つこと¹¹⁾が、HPV の増殖に適した微小環境になっていることがその理由であろう。

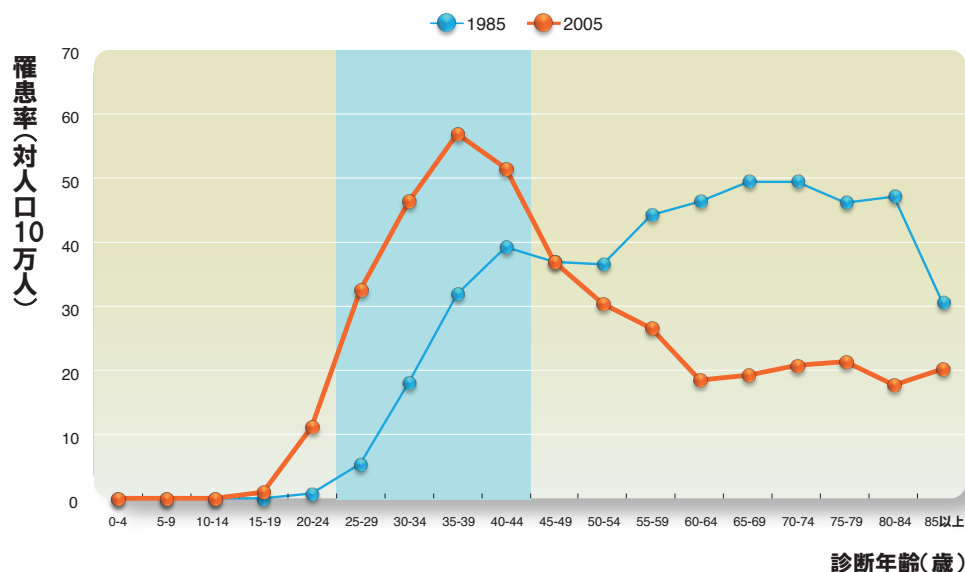
子宮頸癌以外の HPV 関連癌において HPV が寄与する癌のほとんどが HPV16/18 が原因であることから、HPV16/18 感染を予防できる HPV ワクチンによる疾患予防のインパクトは子宮頸癌よりもむしろ他の HPV 関連癌の方が高い。つまり HPV16/18 の感染を予防すれば、少なくとも

HPV に起因する肛門癌、陰癌、咽頭癌、外陰癌、陰茎癌の大部分は撲滅できると期待される⁸⁾。

子宮頸癌の疫学と HPV タイプ

WHO が 1999 年に公表した世界のデータでは、全世界で HPV 感染者は年間 3 億人ずつ増加すると推定されている⁷⁾。そのうち子宮頸癌の発生数は年間約 60 万人である。子宮頸癌ではハイリスク HPV がほぼ 100% に検出され、そのうち約 45% は HPV16 型、15% は HPV18 型が原因である。HPV52, 58, 31, 33 型がこれに続いている。子宮頸癌の相対危険度は HPV16 型、18 型が特に高く、HPV 陰性と比べて 200 ~ 400 倍と言われる⁹⁾。しかも HPV16 型、18 型は感染してから子宮頸癌に至るまでに要する期間も短い。実際、20-40 才代の子宮頸癌は 16 型、18 型が 70-80% を占めており進行の速さが窺える。その原因として、HPV16, 18 型は他のハイリスク HPV と比べて遺伝子異常が蓄積しやすいことが関係する。以上のことから、HPV16 型、18 型は、ハイリスク HPV の中でも特にハイリスクの“very high-risk”と言える。

15-25 才でほとんどの女性が HPV に感染するわけだが、感染する HPV のタイプがその女性の運命を分けるといっても過言ではない。HPV16, 18 型にたまたま感染してし



国立がんセンターがん対策情報センター 地域癌登録全国推計によるがん罹患データ (1990年～2005年)

図2 日本における年代別子宮頸癌罹患率

まった女性の中で、免疫によって感染を制御できなかった女性は、たった5-10年(つまり20-30才ぐらい)で癌に至ってしまうのである。図2は、1985年と2005年の子宮頸癌の年齢別罹患率を示している。この20年間で子宮頸癌の罹患ピークが20歳ぐらい若くなっている。これは近年の初交年齢の若年化もあるだろうが、HPV16/18型が蔓延しているために、感染から発症までの期間が短縮していることが関与していると考えている。学童児にHPVワクチンを接種して、HPV16/18型感染を減少させ、20才以降のがん検診でそれをカバーすることによってこの20-40才のピークをなくすることができるかも知れない。

もちろん、HPV16, 18型に感染したら必ず子宮頸癌になるというわけではなく、HPV16, 18型でもその約70%は自然に免疫によって制御される。そしてHPVワクチンは、このHPV16型, 18型の感染を予防するためのワクチンなのである。このワクチンによって、不幸にしてHPV16, 18型に感染してしまう女性を減らすことができるのである。

尖圭コンジローマとその母子感染症

HPVワクチンは、癌予防という点で非常にインパクトがある。もう一つの重要な予防可能疾患が尖圭コンジローマである。HPV6型, 11型が尖圭コンジローマの原因ウイルスである。尖圭コンジローマ罹患者は子宮頸癌の数倍にも達し、10-20才代の若年者については女性が男性の2倍近い罹患患者数である^{5,6)}。感染すると75%以上が発症し、

一度罹患すると再発を繰り返し、心理的負担が大きい疾患である。しかも尖圭コンジローマを合併した妊婦では、出生児に発症しうる若年性再発性呼吸器乳頭腫症(juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: JORRP)がHPV6/11の母子感染症として問題となる。これらの点から尖圭コンジローマは、命に係わる疾患ではないものの特に若年女性にとって脅威である。

JORRPは、気道粘膜にびまん性に形成される良性乳頭腫である。喉頭・咽頭・気管支・細気管支に至るまでの気道粘膜にも発生する。小児の良性咽頭・喉頭腫瘍の中では最も多い疾患で、小児の嗄声の原因の第2位である¹²⁾。JORRPから検出されるHPVタイプは大部分がHPV6/11である。米国では年間2000～2500例が発症する。声帯も含めた喉頭が最も好発部位であり、嗄声が初発症状になることが多い。広汎な細気管支への進展がする場合もあり、時に気道閉塞を起こし致死的となる。尖圭コンジローマ合併妊婦では、尖圭コンジローマを持たない妊婦の230倍の母子感染のリスクである。非妊時に不顕性感染者でも、妊娠すると尖圭コンジローマを発病することもある。

JORRPの最も厄介な点は、再発を繰り返すことであり、乳児期に発症すると年間4-6回の手術を要し、生涯に必要な手術回数は中央値13回という^{12,13)}。手術摘出のために気管狭窄して気管切開を要する場合もある。HPVワクチンによって生殖可能年齢になる前にHPV6/11感染を予防すれば、尖圭コンジローマはほとんど消失するはずであり、それに伴ってJORRPの発症もなくなると期待できる。

表1 2つのHPVワクチン

	サーバリックス® 2価HPVワクチン	ガーダシル® 4価HPVワクチン
開発企業	GSK	MSD
カバータイプ	16/18型	16/18/6/11型
アジュバント	AS04	アルミニウム塩
接種対象者	10才以上の女性	9才以上の女性
適応疾患 (国内承認)	HPV16,18による ・子宮頸癌と上皮内腫瘍(CIN2,3)	HPV16,18による ・子宮頸癌と上皮内腫瘍(CIN1-3, AIS) ・外陰上皮内腫瘍(VIN1-3) ・膣上皮内腫瘍(VaIN1-3) HPV6/11による ・尖圭コンジローマ
接種方法	0, 1, 6ヶ月3回筋注	0, 2, 6ヶ月3回筋注

HPV ワクチン

欧州の Glaxo Smith Kline (GSK) 社と米国の Merck (MSD) 社によって現在、世界各国で販売されている (表1)。いずれのワクチンも同じワクチン抗原を用いている。HPV ウイルスの殻 (キャプシド) を模倣した蛋白質 L1 であり、ウイルス様粒子 virus-like particle: L1-VLP と呼ぶ。外観はウイルス粒子とほぼ同様の立体構造をしているが中身は空で感染性は全くない。現行の HPV ワクチンはいずれも、複数の HPV タイプの L1-VLP をカクテルにしたカクテルワクチンである。サーバリックス® は、HPV16, 18 型の L1-VLP をカクテルにした 2 価 HPV ワクチンである。ガーダシル® は、16, 18, 6, 11 型の L1-VLP をカクテルにした 4 価 HPV ワクチンである。

わが国では、2009 年 10 月にサーバリックス® が、2011 年 7 月にガーダシル® が製造承認され、ようやく 2 つの HPV ワクチンが両方使用できるようになった。2 つの HPV ワクチンの明らかな違いは適応疾患である。2 価ワクチンは HPV16/18 に起因する子宮頸部上皮内腫瘍と子宮頸癌だけである。4 価ワクチンは多くの開発段階で大規模臨床試験によって多くの疾患予防効果を証明している。その結果、わが国においても 4 価 HPV ワクチンの適応疾患として多くの HPV 関連疾患が承認されている (表1)。しかも 4 価 HPV ワクチンの臨床試験は男性に対しても施行されている¹⁴⁾ (後述)。

HPV ワクチンは、サーバリックス®, ガーダシル® いずれも 3 回の筋肉注射である。接種間隔は、サーバリックス® は 0, 1, 6 か月、ガーダシル® は 0, 2, 6 か月と添付文書に記載されているが、実際にはいずれのワクチンも 1 か月程度のずれは問題ないと報告されている。

HPV ワクチンはしばしば接種対象が生殖可能年齢の女性となる。HPV ワクチンは、いずれのワクチンも、妊娠が判明している女性には接種不可となっている。しかし、

実際には大規模臨床試験の中で 3 回接種中に妊娠が判明した女性が多く存在し、報告では 1500 人ぐらいのガーダシル® を接種された妊娠経過、奇形率、流産率はプラセボや一般的な発生率と比較して上昇はなかった²⁶⁾。つまり、妊娠や胎児への影響はほとんど無視できると言える。そのような観点から生殖可能年齢の女性に対する接種を躊躇する必要はないと考えられている。

子宮頸癌の予防効果

HPV ワクチンの特徴としては、(1) 10-55 才の接種者の 99% 以上に高力価の HPV 抗体が誘導され、その力価は自然抗体の数 ~ 10 倍にも達する。つまり non-responder がいないという優れたワクチンである。(2) 15-26 才を対象にした大規模臨床試験 (世界数十か国) では、ワクチンタイプ (16/18 もしくは 6/11/16/18) に未感染であれば、ワクチンタイプの感染とそれによる CIN2+ の発症はほぼ 100% 予防される^{15,16)} (表2)。これらの大規模臨床試験においては、ワクチンタイプ全ての DNA と抗体がともに陰性である場合を“未感染 (per-protocol efficacy: PPE 群)”と定義している。すなわち潜伏感染の可能性も考えて、HPV 抗体陽性者を PPE 群から除外したのであろう。一方、様々なバックグラウンドを持つ雑多な集団 (Intention-to-treat (ITT) 群) では、予防効果は約 50% になってしまう (表2)。CIN2+ を発症したのはほとんどが HPV16,18 型の既感染者であらう (後述)。

確実に未感染と断言できるのは“性交未経験者”である学童女児であり、最適な HPV ワクチンの接種対象と言える。性交経験前の学童女子に HPV ワクチンを接種することにより、HPV16/18 型感染は明らかに予防できる。それによって、30 才前後で発症する HPV16/18 型による若年子宮頸癌を予防できる。この世代の日本人女性は、とくに子宮頸癌の癌検診率が低く、早期発見が難しい。その反面、悪性度が高いために浸潤癌になりやすく子宮温存が難し

表2 HPV16/18による子宮頸癌の疾患予防効果 (2価と4価の比較)

2価HPVワクチン		4価HPVワクチン	
予防効果 (発症数比)	サーバリックス®	予防効果 (発症数比)	ガーダシル®
年齢	15-25	年齢	16-26
HPV未感染・3回接種 (学童女子を想定)	92.9% (1 vs 53)	HPV未感染・3回接種 (学童女子を想定)	100% (0 vs 45)
接種者全体 (一般女性を想定)	52.8% (82 vs 174)	接種者全体 (一般女性を想定)	53.0% (79 vs 168)

(Paavonen J, Lancet, 2009)

(Munoz N., JNCI, 2010)

い. このような若年女性の生殖能力を断つことがないようにするには, HPV16/18型を予防できる HPV ワクチンの意義は極めて大きい.

現時点 (7-8年の追跡期間) では, HPV16/18に対する HPV ワクチンの疾患予防効果は2価と4価で同等である. 10-20年先まで有効性が持続するかどうかは不明である. 海外では HPV ワクチン接種が7年ぐらい先行しているので, 持続期間の問題やブースターの必要性については海外からの報告を待ちたい.

現行の2価もしくは4価 HPV ワクチンが予防できるのは HPV16型, 18型による子宮頸癌であって, それは日本における子宮頸癌の60-70%である¹⁷⁾. 残りの約40%の子宮頸癌は現行の HPV ワクチンでは予防できないと考えられる. 基礎研究では, L1-VLPによって誘導された抗体は別のタイプの HPV 感染を阻害できないことが証明されている. しかし, HPV ワクチンの臨床試験における CIN2+ の疾患予防では, 交差性があるというデータが散見された¹⁵⁾. しかし正確には HPV16/18の混合感染も含んだ CIN2+ の予防効果であり, HPV31+16の CIN2+ を予防できたとしても, 実は HPV16による CIN2+ の予防効果を見ている可能性が指摘されていた. そこで Lancet に掲載された HPV ワクチンの最終解析では HPV16/18の混合感染を除いて純粋に HPV16/18以外のハイリスク HPV 感染による疾患予防効果を検討しているが, CIN2+ では HPV16/18以外の疾患予防効果はほとんど見られていない¹⁶⁾. また HPV タイプを問わない CIN2+ の疾患予防効果では, 追跡期間4年の段階では60%であったが, 追跡期間が7.3年まで延びてくると40%に低下している¹⁸⁾. 40%という HPV16/18以外の HPV による CIN2+ はほとんど予防できていないという数字である. この予防効果の低下は, ハイリスク HPV の中でも緩徐に進行する HPV52, 58型などによる CIN2+ が時間とともに徐々に発症してきたことと, HPV16/18以外の HPV に対する中和

活性が時間とともに落ちてきたことが考えられる. つまり, 追跡期間4-5年のデータをもって, HPV16, 18型以外のハイリスク HPV に対する感染予防の交差性を強調するべきではない. さらなる追跡を待たないと交差性についての結論はでない.

外陰・膣疾患・尖圭コンジローマの予防効果

子宮頸癌以外の VPD に関する疾患予防効果のデータも数多くあるが, それはすべて4価 HPV ワクチンのデータである. 4価 HPV ワクチン (ガーダシル®) の16-26才を対象にした3つの大規模臨床試験 (世界数十か国) を統合して解析したデータを表3に示す^{16,19,20)}. この表では, 14タイプの HPV-DNA が陰性かつワクチンタイプ (6/11/16/18) の抗体が陰性である集団を“未感染者の集団” (per-protocol efficacy: PPE 群) と記している. PPE 群では, HPV6/11/16/18のいずれかに起因する各臓器の前癌病変 (CIN2/3, AIS, VIN2/3, VaIN2/3) の発症をほぼ100%予防していることがわかる. すなわち3.5-4年の追跡期間中にプラセボ群では各評価疾患がある程度発生しているが, ワクチン群ではほとんど疾患が発生していない (表3上段). この結果から, 絶対的な HPV 未感染者である学童女子に HPV ワクチンを接種すれば, HPV6/11による尖圭コンジローマ, HPV16/18による子宮頸癌, 外陰癌, 膣癌はほぼ撲滅できると推察される. 一方, ワクチンタイプの既感染者, 有病者などを含む一般集団 (intention-to-treat: ITT 群) では, ワクチン群にも評価疾患が発生しているため, 予防効果としては子宮頸部疾患で約50%, 外陰, 膣疾患で70-80%と低下するが, それでも集団として考えると有意差を持って患者数が減少することが証明されている (表3下段). 特に外陰, 膣疾患, 尖圭コンジローマでは ITT 群としては高い予防効果が示され, 成人女性に対する有効性が期待される.

豪州では, 国家プロジェクトとして2007年から HPV4価ワクチン (ガーダシル®) の集団接種を12-13歳の学童

表3 4価HPVワクチンによるHPV6/11/16/18に起因する疾患予防効果

対象：16～26歳女性 追跡期間：3.5～4年						
	ワクチン群		プラセボ群		予防効果 (%)	95% 信頼区間
	n	cases	n	cases		
PPE群						
CIN2/3, AIS	7,864	2	7,865	110	98.2	93,100
VIN2/3	7,900	0	7,902	13	100	67,100
VaIN2/3	7,900	0	7,902	10	100	55,100
尖圭コンジローマ	4,689	5	4,735	140	96.4	91,99
ITT群						
CIN2/3, AIS	8,823	142	8,860	293	51.5	40,60
VIN2/3	8,956	8	8,969	30	73.3	40,89
VaIN2/3	8,956	2	8,969	14	85.7	38,98
尖圭コンジローマ	8,689	63	8,702	305	79.5	73,85

CIN2/3: 子宮頸部上皮内腫瘍高度病変、AIS: 子宮頸部上皮内腺癌、VIN2/3: 外陰上皮内腫瘍高度病変、VaIN2/3: 陰上皮内腫瘍高度病変

女子に行い、更に13-26才の女性に2年間の無料接種キャンペーンを実施した。その間ビクトリア州では、学童児で80-90%、13-26才女性でも70%前後の接種率を得た。その結果、豪州ではすでに尖圭コンジローマ患者が減少していることが報告されている^{21,22)}。2007年のワクチンプログラム開始後、28歳以下のワクチン接種を受けていると思われる世代の女性の尖圭コンジローマ患者数だけが減少しはじめ、たった4年間で患者数が1/4になっている²²⁾。2011年になって若年発症の子宮頸癌前癌病変の罹患者数も減少してきていることが報告された²³⁾。

HPVワクチンの成人に対する接種は？

(i) 15-26才は優先対象といえる

諸外国では、優先接種対象年齢である学童期（多くは11-14才）に打ち損ねた女性（11-26才）に対してキャッチアップ接種としてHPVワクチンを接種することを推奨している。我が国も海外と足並みを揃えるべく15-26才にはHPVワクチンの接種を強く推奨している。表3でもわかるように、15-26才については、雑多な集団であるITT群で明らかにワクチン群の方が疾患発生の頻度が少ない。

思春期を含むこの世代にキャッチアップ接種を勧める理由は2つある。1つはこの世代では性交未経験者が多く含まれること、もう1つは性交経験がありHPVに感染していても、それが16,18型である可能性が高くないことである。後者については、日本でのサーバリックス®の治験の際に得られた健常女性のHPV分布データを見るとわかる。20-25才の日本人女性では、DNA陽性率は16,18型合わせて10%程度、抗体陽性率は30%程度である²⁴⁾。ということは20-25才の約70%がDNA陰性かつ抗体陰性者ということになり、これらの対象者は臨床試験でいうPPE群である。つまりこれらの対象者は、HPV16/18の

CIN2+については93-98%の予防効果が得られると考えて良い。

実際には、HPVのDNA検査だけでは感染を捉えきれず、抗体検査も商業ベースではできないため、接種者個々の感染状況を知ることはできない。HPV16/18未感染であれば高い効果が期待できるし、既感染であれば効果は乏しい。集団として見ると15-26歳のITT群（雑多な集団）ではHPV16,18のCIN2+の予防効果が50-55%となる。半減するだけでもワクチンの価値は高いわけで、15-26才のキャッチアップ接種は全世界的に強く推奨される。

(ii) ワクチンタイプの既感染者には有効性は乏しい

ITT群（全対象者の集団）では、ワクチンを接種したにもかかわらず、HPV16,18のCIN2+が発生している。15-26才でもHPV16,18の既感染者がそれなりに含まれていることが窺える。さらにPPE群ですら年齢が26-34才、35-45才と上昇すると既感染者（潜伏感染）が混入してくるためにHPVワクチンの予防効果は落ちる²¹⁾。HPV16もしくは18のDNAが陽性の場合にはCIN2+の疾患予防は乏しい（表3）。どちらか一方のHPVだけ陽性ならHPVワクチンによってもう一方のHPVを予防できるという考え方もあるが、実際のデータを見ると、結局すでに感染しているHPV16もしくは18によってCIN2+まで進んでしまうのである。DNAが陰性、抗体陽性という場合は、著者は過去の感染ではなく、潜伏感染状態であると考えている。表3で示すように一見100%の予防効果のように見えるが、実際には統計学的な有意差はなく、有意な疾患予防とは言えない。上述の交差性と同じように、追跡期間の長くなるとともに潜伏感染からの再活性化が起こることがありうる。現時点ではDNA陰性抗体陽性の場合にCIN2+の予防効果があると結論づけるのは避けるべきで

ある。

また40才以降になると、既婚者が増え性活動も減少することから、新たなHPV感染が起こらなくなり、ワクチンで感染を予防する必要性が低くなる²²⁾。しかも16, 18型既感染者も多いことから、HPVワクチンを接種するメリットは少ない。成人女性でも、20-30才代の女性と40才以降ではHPVワクチンの適応を分けて考えるべきである。

(iii) 男性へのワクチン接種

4価HPVワクチンでは男性の尖圭コンジローマに対する疾患予防も実証されている。HPVワクチンは子宮頸癌以外にも、肛門癌、陰茎癌、中咽頭癌など男性主体の癌の予防にもつながる。海外(71か国)では4価HPVワクチンは男性も対象となっている。米国では肛門癌も4価HPVワクチンの適応症としてFDAに承認された。我が国でも近い将来、学童男女がHPVワクチンの対象になると思われる。このようなことを考えると、HPVワクチンは、あくまでも“HPV感染予防のためのワクチン”であって、“子宮頸癌ワクチン”だけではないのである。世界的には“HPVワクチン”と呼ばれていることに留意されたい。

わが国における今後の展望

HPVワクチンに関しては、豪州で施行されたような国家プロジェクトが模範例である。接種プログラム開始後たった4年で既に罹患者数が減少しているが、これを実現したのは高い接種率であろう。わが国が豪州に追随するために今一番やらなければならないことは学童児を中心に高い接種率を得ることである。HPVワクチンは2価も4価も比較的高額(3回の接種で4-5万円ぐらい)のワクチンであるため、豪州のように無料化がないと高い接種率は実現できない。わが国では、2011年4月から中学1年～高校1年(自治体によっては小学6年～中学3年)の女子を対象とした公費助成が全ての自治体で実施され始めた。いくら無料化されても、わが国では学校での集団接種ができない以上、接種者が自主的に医療機関を訪ねるしかない。この接種プロジェクトを成功させるためには、産婦人科、小児科、内科、保健師などの医療従事者が中心となって自治体、学校、保護者などに働きかけ、学童期、思春期におけるHPVワクチン接種率を高める啓発活動の取り組みが必要であろう。

参考文献

- 1) zur Hausen, H. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*, 2: 342-350, 2002.
- 2) Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systemat-

- ic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model, *BMC Infect Dis*, 9: 119-145, 2009.
- 3) Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, et al., Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80: 560-563, 1983.
- 4) 国立がんセンターがん対策情報センター (厚労省第3次対がん総合戦略研究事業)
- 5) 国立感染症研究所感染症情報センター, 感染症発生動向調査, *JASR*, 29: 239-241, 2008.
- 6) 熊本悦明ほか, 日本における性感染症サーベイランス - 2001年度報告. *日本性感染症学会誌* 13: 147-167, 2002.
- 7) The current status of development of prophylactic vaccines against human papillomavirus infection. Report of a technical meeting. Geneva, 16-18 February, 1999.
- 8) Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR, HPV prophylactic vaccine and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women, *Cancer*, 113: 3036-3046, 2008.
- 9) Bosch FX, et al.: Human papillomavirus and cervical cancer - burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 31: 3-13, 2003.
- 10) Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P, Kisseljov F, D_rst M, Schneider A, von Knebel Doeberitz M. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res*, 68:307-313, 2008.
- 11) Kawana K, et al., Expression of CD1d and ligand-induced cytokine production are tissue-specific in mucosal epithelia of the human lower reproductive tract. *Infect Immun*, 76: 3011-3018, 2008.
- 12) Kimberlin DW: Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Antiviral Res* 63: 141-151, 2004.
- 13) Reeves WC. et al. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 129:976-982, 2003.
- 14) CDC, FDA licensure of quadrivalent HPV vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the ACIP, *MMWR*, 59(20), 2010.
- 15) Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al ; HPV PATRICIA Study Group, Greenacre M.: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*, 374: 301-314, 2009.
- 16) Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, Skinner SR, Apter D, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener H, Teixeira JC, Hedrick J, Limson G, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, De Carvalho NS, Germar MJ, Peters K, Mindel A, De Sutter P, Bosch FX, David MP, Descamps D, Struyf F, Dubin G. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*.13:89-99,

- 2011.
- 17) 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*. 119:2713-2715, 2006.
 - 18) De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, et al., Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women, *Vaccine* 28: 6247-6255, 2010.
 - 19) Kjaer SK, et al., A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions, *Cancer Prev Res*, 2: 868-878, 2009.
 - 20) Muñoz N, et al.: Impact of Human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 102:325-339, 2010.
 - 21) Donovan B, et al., Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data, *Lancet Infect Dis*, E-pub, 2010.
 - 22) Fairley CK, et al., Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect*, 85: 499-502, 2009.
 - 23) Brotherton J, Fridman M, May CL, et al., Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*, 377: 2085-2092, 2011.
 - 24) Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H., Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer*, 19:905-911, 2009.
 - 25) Inoue M et al. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population.: *Int J Gynecol Cancer*. 16, 1007-1013, 2006.
 - 26) Garland SM, Ault KA, Gall SA, et al on behalf of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators, Pregnancy and Infant Outcomes in the Clinical Trials of a Human Papillomavirus Type 6/11/16/18 Vaccine. *Obstet Gynecol*, 114: 1179-1188, 2009.

Human papillomavirus prophylactic vaccine

Kei KAWANA

Assistant Professor

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, 113-8655 Tokyo

Email: kkawana-ky@umin.ac.jp

Human papillomavirus causes viral-dependent cancers, including cervical, anal, vulvar, penile, vaginal, and oropharyngeal, and condyloma acuminata. In the last decade, HPV prophylactic vaccine has been developed and spread worldwide after many large-scale clinical studies. These studies demonstrate significant clinical efficacy for prevention of HPV16/18/6/11-related diseases. In particular, prevention of cervical cancer should be the most important role in the world. In Japan, incidence of cervical cancer does not increase, but the peak of age of the patients at 2005 is 25-45 years old and became 20 years younger than that at 1985. The current two HPV vaccines can prevent the infection of HPV16/18 among high-risk HPVs and will provide a significant impact especially on young-age onset cervical cancer. Furthermore, quadrivalent HPV vaccine, Gardasil, has shown population impact that is decrease of patients with condyloma acuminata in several countries. The clinical efficacy seems to be convincing. Here HPV vaccine will be reviewed based on the literatures.