

今週の話題：

<ヒトパピローマウイルスワクチン：WHO 声明書、2014 年 10 月>

## \* 序論：

加盟国に対して健康政策事項に関する指針を規定するように指令が出たのに合わせて、WHO はワクチンと国際的に公衆衛生上影響を持つ疾病に対するワクチンの併用についての定期的に更新する声明書を発行した。これらの声明書は主に大規模な予防接種プログラムにおけるワクチンの使用に関することである。これらはそれぞれの疾病およびワクチンにおける極めて重要な背景情報についてまとめられており、現在の WHO の世界情勢におけるワクチンの使用に関しての姿勢を結論付けている。

この声明書は外部専門機関とWHOスタッフによって見直され、さらに予防接種に関する専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) によって見直し、保証されている

(<http://www.who.int/immunization/sage/en/>)。有用な証拠の質はGRADE利用基準によって体系的に評価した。ワクチン声明書の確立までの過程についての記述は以下のアドレスから参照できる。:

[http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)

この声明書は主に国家公衆衛生当局と免疫プログラム責任者の使用のためのものである。他にも、国際基金機関、ワクチン諮問グループ、ワクチン製造業者、医学業界、科学メディア、一般の人々にも向けられている。

この文書はヒトパピローマウイルス (HPV) によって引き起こされた疾病に対するワクチンに関する最初の WHO の声明書を更新するもので、2009 年に発行された。主に子宮頸がんの予防に焦点をあてているが、より広範囲の癌や HPV ワクチン接種によって予防できうる他の病気も考慮に入れている。2014 年 4 月、SAGE は HPV ワクチン領域における最近の進展と女性における HPV ワクチンスケジュールに関する有用な情報を再考した。この会議において提示された証拠は以下のアドレスからアクセスできる。:  
<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html> 2009 年以降の WHO の姿勢の方針変化は、異なる年齢層において推奨されているワクチン投与量に影響がある。

## \* 背景：

HPV は最も多い生殖器に感染するウイルスで、がんに進展しうる前癌病変をも含めさまざまな条件下で男性、女性問わず感染するウイルスである。大半の HPV は症状を示さない、あるいは病気も引き起こさずに自然に寛解するが、HPV ハイリスク遺伝子を持つ人は持続感染する可能性がある。女性では、特有の発癌性のある HPV 型 (最もよくあるのは 16 型と 18 型) は前癌病変を引き起こし、治療しなければ子宮頸がんに進展する可能性もある。

## \* HPV 感染と HPV 関連疾患の疫学：

## ・ 女性の子宮頸がん例における HPV 有病率：

メタ分析の結果、世界中における正常な細胞学的所見を伴う女性の HPV 補正有病率は 11.7%にのぼる (95%信頼区間 (CI) : 11.6-11.7%)。最も高い補正有病率はサブサハラアフリカ地域 (24%; 95%CI : 23.1-25.0%)、ラテンアメリカとカリブ海地域 (16.1%; 95%CI : 15.8-16.4%)、東ヨーロッパ地域 (14.2%; 95%CI : 14.1-14.4%)、東南アジア地域 (14%; 95%CI : 13.0-15.0%) であった。しかしながら、国別の子宮頸がん例における HPV 補正有病率は世界では 1.6%から 41.9%に及ぶ。年齢別では若年者 (25 歳以下) の有病率が最も高く、21.8% (95%CI : 21.3-22.3%、自然) で、中年者の有病率は最も低く、24.0% (95%CI : 23.5-24.5%、補正) であった。中米、南米では高齢者 (45 歳以上) における有病率が上昇していると報告された。アジアとアフリカにおける低所得国の一部では HPV 有病率は女性の全年齢層において類似している。HPV の 16 型と 18 型は世界中で最も流行している型で、中でも 16 型は全地域に最も流行している型である。HPV18 型や 31、39、51、52、56、58、59 型といった他の発癌性を有する型は似た有病率で、HPV16 型に次いで多い。以上の HPV 型に感染した女性は子宮頸管病変を引き起こしうるいくつかの型と同時に感染しうる。

## ・ 男性における HPV 有病率：

サハラ以南のアフリカにおける男性生殖器 HPV のシステマティック・レビューによるとどの HPV 型も有病率は 19.1%から 100%の間をとることが判明した。HIV 陽性の男性における HPV の有病率は 78.2% (95%CI : 54.2-91.6%)、HIV 陰性 (p=0.0632) の男性は 49.4% (95%CI : 30.4-68.6%) と推定された。明らかな年齢別の流行は見られなかった。最もリスクの高い HPV 型は HPV16 型と 52 型で、HPV6 型は一般人口において最もリスクが低かった。

男性における性器 HPV-DNA の有病率のシステマティック・レビューによってヨーロッパから北アメリカにかけての全体の 18 歳以上の男性に限ってデータを調べた。男性における HPV 推定有病率は女性よりも若干年長で最も多く、高齢に進むに従って一定かあるいは減少した。HPV 有病率はすべての部位で高いが、低リスク男性の間では 1%から 84%の間、高リスク男性の間では 2%から 93%の間をとる (例、性行為感染症セミナー参加者、HIV 陽性の男性、HPV 感染した、あるいは異常な細胞がみられた女性をパートナーにもつ男性)。男性と性行為をもつ HIV 陽性の男性は最も高い有病率を示した。肛門への HPV

感染は男性同士で性行為をする人によくみられ、そのほとんどが共通して HIV 感染した人同士であった。

多施設の臨床試験（アフリカ、アジア太平洋、ヨーロッパ、ラテンアメリカ、北アメリカから 18 カ国で実施された。）で異性愛者の男性における陰茎、陰囊、会陰/肛門周囲の HPV 感染有病率を調べた。HPV の型によらず、有病率は陰茎で 18.7%、陰囊で 13.1%、会陰/肛門周囲部位で 7.9%、他の部位は 21.0% であった。HPV はアフリカの男性で最も有病率が高く、アジア太平洋地域で最も低かった。HPV6、11、16、18 型あるいは他のどの検査をされた型でも年齢と感染リスクは相関しなかった。生涯で少なくとも 3 人のセックスパートナーをもつ人は HPV の有病率に多大な影響を及ぼす：HPV6 型、11 型、16 型、18 型に対するオッズ比 (OR) 3.2 (95% CI : 2.1-4.9)；すべての検査された HPV 型に対するオッズ比 4.5 (95% CI : 3.3-6.1)。

・女性における HPV 関連の子宮頸がん：

発癌性のある、ハイリスク HPV 遺伝子型の持続感染は子宮頸がんの進展と強く関連している。子宮頸管扁平上皮細胞癌の進展のリスクは HPV 非感染者に比べて HPV16 型感染者は 400 倍、HPV18 型感染者は 250 倍高くなる。HPV16 型および HPV18 型は 1940-2007 年間の浸潤性子宮頸がんにおいて最もよくある型で、1940-1959 から 2000-2007 年までの期間に補正相対的寄与度において統計的な変動がなかった (HPV16 型は 61.5 から 62.1%、HPV18 型は 6.9 から 7.2%)。HPV16、18、45、31、33、52、58 型は HPV DNA 陽性である扁平上皮細胞癌の約 90% を占める。

ハイリスク発癌性 HPV 型への感染はほとんどすべてのケースの子宮頸がんの原因である一方で、これらの感染は常に癌を引き起こすとは限らない。多くの感染は一過性で、2 年間以内に自然にウイルスが除去されるため、ハイリスク HPV 型に感染したほとんどの女性は癌にまで進展しない。ハイリスク HPV 型の感染はごく少数の女性において持続する；これらの慢性感染のごく少数は前癌病変となり、まれに浸潤性癌になりうる。低資源国における全女性の 2% 未満は生涯で子宮頸がんに進展すると推定される。

子宮頸がんの多く (>80%) は発展途上国で発生し、全女性の癌の約 12% を占める。年齢補正された子宮頸がんの見積もりで、高リスクである地域は、東アフリカ (42.7)、メラネシア (33.3)、南アフリカ (31.5)、中央アフリカ (30.6) を含め、10 万人あたり 30 人以上と推定される。オーストラリア/ニュージーランド (5.5) と西アジア (4.4) で最も割合が低い。2012 年の全世界における子宮頸がんによる死亡者数は 266,000 人と見積もられ、全女性癌死亡者の約 7.5% をしめる。死亡率は全地域の間で 18 倍異なり、先進国では女性 10 万人あたり 2 人以下、一部の発展途上国では 10 万人あたり 20 人以上に及ぶ。適切に実施されたスクリーニングプログラムによって一部の国では死亡率が低下している。一部の国の高い死亡率は少なくとも幾分かは HIV あるいはその他の STIs との共感染が原因である。

・男性と女性における HPV 関連疾患：

肛門性器への HPV 感染は悪性腫瘍あるいは肛門性器疣贅を含む良性の皮膚がん、粘膜腫瘍を引き起こしうる。大部分の HPV 型は肛門性器疣贅を引き起こすが、なかでも 6 型と 11 型は全例の 90% にまで及ぶ。システマティック・レビューによって肛門性器疣贅全体 (初発、再発含めて) の報告された年間発症率 (男性、女性合わせて) は 10 万人あたり 160 から 289 人の間で、中央値は 10 万人あたり 194.5 人であることがわかった。肛門性器疣贅年間発症率の推定中央値は男性で 10 万人あたり 137 人、女性で 10 万人あたり 120.5 人であった。

ある特定の HPV 型に感染すると肛門、中咽頭、外陰部と膣、陰茎の腫瘍の原因ともなりうる。これらの腫瘍の発症率は子宮頸部がんに比べるとかなり低い (全世界の肛門癌推定発症率は年間 27,000 例でおよそ 10 万あたり 1 人である)。大部分の肛門扁平上皮細胞癌 (80%) は HPV、なかでも 16 型によって発症する。

\* 病原体：

ヒトパピローマウイルスはパピローマウイルス科に属する。ビリオンにエンベロープはなく、二本鎖 DNA を含む。ゲノム材料は L1 という主要構造タンパクと L2 という副構造タンパクからなる正 20 面体の capsid で覆われている。これらのウイルスは組織特異性が高く、皮膚、粘膜上皮両方に感染する。主要 capsid タンパクをエンコードする遺伝子である L1 のゲノム配列に基づき、HPV 型の 190 以上が同定され、分子解析によって特徴付けられた。これらの HPV は癌を誘導する能力に基づき高リスク、低リスクグループに分類される。

国際がん研究機関は現在、ヒトにおけるがんに関連する 12 の高リスク HPV 型 (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 型) に加えて発癌性との関連が薄い型 (68、73 型) を定義している。がん患者のこれらの HPV 型の分布と有病率は日々進展し、広く世界中にはびこっている。

\* 病気：

高リスク型、低リスク型両方とも HPV 感染の大部分は (70-90%) は無症候性で、1-2 年以内に自然寛解する。一部の症例では、高リスク型に持続感染すると、もしそのまま検出されず適切に治療されなければ、最終的に主に生殖器のような感染部位で浸潤性がんとなる可能性がある。HPV の持続感染は子宮頸がん必要原因である。

HPV の持続感染は、ある期間にわたって、通常は 6 ヶ月だが、頻回の臨床生物学的検体から HPV 型の特異的な DNA の検出で定義される。しかしこの期間は国際的に受け入れられているわけではない。全成人女性の感染者のうち約 5-10%が持続感染に進展する。持続感染は子宮頸部内上皮性腫瘍 (CIN) として病理組織学的に類されている、前癌病変である扁平上皮内病変に進展しうる。CIN は 3 つのカテゴリーに分類される：CIN1：軽度な異形成；CIN2：中等度から高度の異形成；CIN3：重度の異形成から in situ における腺癌。

HPV 感染獲得から浸潤性がんの進展までの期間は通常約 10 年かそれ以上である。この進展の原理はよくわかっていないが素因となる状況と危険因子は以下の通りである：HPV 型-その発癌性の度合い；免疫状況-HIV 感染者や免疫抑制療法を受けている人など易感染性者で高い感受性がある；単純ヘルペス、クラミジア、淋菌感染といった他の STI との共感染；出産経歴（産んだ子供の数）と若年での初産；喫煙。子宮頸がんは女性の中で 4 番目、全体では 7 番目に多く、2012 年では世界中で推定 528,000 の新規症例があるとされる。HIV 感染女性は HPV 感染有病率が高く、しばしば様々な型の HPV に感染し、また高い悪性度の CIN と子宮頸がんにまで進展するリスクが HIV 非感染者に比べて高い。

HPV 感染は肛門、中咽頭、外陰、膣やペニスの扁平上皮癌の 20-90%に関連している。全肛門癌の 90%までもが HPV16、18 型が原因で、主に高齢の女性が罹患する外陰部癌の 40%は HPV16 型に関連している。

低リスク型の HPV 感染は女性、男性共に肛門性器疣贅を引き起こす（尖形コンジローマあるいは性病疣贅）。HPV6 型あるいは 11 型の感染から肛門性器疣贅の発生までの平均期間は男性で 11-12 ヶ月、若い女性で 5-6 ヶ月である。肛門性器疣贅は治療が難しい。まれな症例で、これらは悪性腫瘍に進展しうる（ブッシュケ・レーベンシュタイン腫瘍）。

HPV6 型と 11 型は再発性呼吸器乳頭腫瘍 (RRP) として知られる、喉頭あるいは他の呼吸器官に疣贅を形成するまれな疾患を引き起こすこともある。RRP は主に 5 歳未満の子供（若年発症 RRP）あるいは 20 代の成人（成人発症 RRP）に発症する。まれな症例として、生殖器 HPV 感染を持つ女性が出産時に幼児にウイルスを伝染させることもある。未治療の RRP は気管閉塞によりひどい衰弱を招く。

\* HPV 感染後の免疫反応：

HPV 感染から抗体が出現するまでの中位時間は、個人や HPV 型によって免疫反応は変化するけれども、およそ 8-12 ヶ月である。HPV 感染は粘膜の上皮層内に限局され、盛んな免疫反応は惹起しない。明らかにされている最も特異的な HPV 抗体はウイルスの L1 タンパクに対するものである。自然感染後、70-80%の女性は抗体が出現する；この抗体反応は典型的にゆっくりと立ち上がり、低力価で結合活性も低い。

HPV の自然感染が再感染に対する防御反応を誘導するかどうかの既存データは疑わしい。同じ型の HPV であれば再感染のリスクは減弱するように思われるが、グループ特異的あるいは他の HPV 型の再感染からの一般的な免疫防御は引き起こさないようにみえる。HPV に持続感染すると、人によっては CIN が進展するまでに数ヶ月から数年間を要し、臨床的に検出可能にまでなる。多くの場合、効率的な細胞性免疫 (CMI) 反応を伴う病変であれば病変は退縮する。感染を除去あるいは制限するための効率的な CMI 反応が起きなければ持続感染になり、発がん性のある HPV 型であれば CIN2/3 にまで進展する可能性が増加する。

\* 子宮頸部の HPV 感染/疾患の診断：

子宮頸部の HPV 感染は子宮頸部あるいは膣のスクワブから HPV-DNA に基づく検査を行うことで診断できる。子宮頸部上皮における HPV 誘導性の変化は、パパニコロウテストとして知られる、剥離細胞の顕微鏡的検査による細胞診によって検出できる。HPV-DNA の検査、細胞診、酢酸を用いた視診検査は子宮頸がんのスクリーニングとして使用されている。低資源環境では、酢酸を用いた子宮頸部の視診検査が子宮頸部の病変に用いられる。肛門性器疣贅は肛門鏡検査を含む視診検査によって診断される。

\* 前浸潤性の子宮頸部 HPV 疾患の治療：

HPV 感染のウイルス特異的な治療はないが、HPV 関連疾患は組織破壊術によって治療する。低収入国では、子宮頸部の前癌病変は一般的に凍結療法によって治療する。病変組織の外科的切除も効率的（ループ式電気外科切除法）で、病変が大ききときには必要不可欠である。円錐切除術は、特に子宮頸管における関連疾患のとき、より進展したあるいは再発した場合に備えてとってある。子宮頸部における前癌状態のスクリーニングと治療は子宮頸がんまでの進展の予防に大いに成功を収めている。

\* ワクチン：

現在 2 つの予防ワクチンが使用可能で、HPV 関連疾患の予防のために世界中の多くの国で販売されている：4 価ワクチンと 2 価ワクチンがあり、両方とも発癌性遺伝子型に対して向けられている。4 価のワクチンは 2006 年に、2 価のワクチンは 2007 年に初めて認可された。両ワクチンは出来れば性交渉が始まる前、すなわち HPV 感染に暴露する前に施すことを意図している。組み替え技術を用いて、両ワクチンとも、精製した HPV 型特異的な単なる殻あるいはウイルス様粒子を形成するよう自己組織化する L1 構造タンパクから作製している。これらのワクチンは生きた生物学的産物やウイルス DNA を含まない

め感染性は伴わない；抗生物質や防腐剤なども含まない。

2014年8月までに、58カ国(30%)が国家免疫プログラムとして女兒に対してHPVワクチンを導入し、一部の国では男児にも適用した。HPVワクチンを導入した国のほとんどがWHO地域のアメリカ地域、ヨーロッパ地域、西太平洋地域である。

・HPV4価ワクチン：

4価ワクチンは精製された4つのHPV型(6、11、16、18型)のウイルスタンパクを含む筋肉注射用の懸濁液である。1回投与量分のバイアルかあらかじめ薬液が満たされた注射器で入手可能である。このワクチンは酵母菌基質を用いて産生され、抗原性補強材として非晶質アルミニウムヒドロキシリン酸硫酸塩を含む。このワクチン投与量0.5mL中には225 $\mu$ gの抗原性補強材に吸着させた20 $\mu$ gのHPV6型L1タンパク、40 $\mu$ gのHPV11型L1タンパク、40 $\mu$ gのHPV16型L1タンパク、20 $\mu$ gのHPV18型L1タンパクを含む。このワクチンは生殖器病変(子宮頸部、外陰、膣)の前癌状態、肛門部の前癌病変、原因が発癌性HPV型に関連した子宮頸癌、肛門癌、特異的なHPV型に関連した肛門性器疣贅(尖形コンジローマ)の予防のために男性、女性の9歳から処方される。

・2価HPVワクチン：

2価ワクチンは精製された2つのHPV型(16、18型)のウイルスタンパクを含む筋肉注射のための懸濁液である。1回投与量分あるいは2回投与量分のバイアルかあらかじめ薬液が満たされた注射器で入手可能である。イラクサギンウワバ細胞のバクテリオウイルス発現システムという新しい方法を用いて産生される。0.5mLの2価ワクチンは500 $\mu$ gのアルミニウム水酸化物と50 $\mu$ gの3-0-脱アシル化-4-モノホスホシルリピッドAを含む特許で保護されたAS04抗原性補強材に吸着させた20 $\mu$ gのHPV16型L1タンパク、20 $\mu$ gのHPV18型L1タンパクを含む。このワクチンは生殖器(子宮頸部、外陰、膣)の前癌病変と原因が発癌性HPV型に関連した子宮頸がんの予防のために9歳の女性から処方される。まだ男性においては検討されていない。

\*管理、製造業者の規定された日程計画と保管法：

4価、2価のワクチンとも、製造業者に規定されたワクチン日程計画はワクチン被接種者の年齢に依存している。注目すべきは、すべての国において2回投与される日程計画は許可されていないことである。

・4価HPVワクチン：

9-13歳の女兒、男児は2回投与計画(0.5mLを0ヶ月と6ヶ月)に則って施行される。もし2回目のワクチン接種が1回目の接種から6ヶ月以内に行われると、3回目の接種をしなければならない。代わりに、3回投与(0.5mLを0、2、6ヶ月)計画に則って施行される。2回目の接種は1回目の接種から少なくとも1ヶ月はあけなければならない、3回目の接種は2回目の接種から少なくとも3ヶ月はあけなければならない。

14歳以上の女兒と男児は、ワクチンを3回投与(0.5mLを0、2、6ヶ月)計画に則って施行される。2回目の接種は1回目の接種から少なくとも1ヶ月はあけなければならない、3回目の接種は2回目の接種から少なくとも3ヶ月はあけなければならない。ブースター投与の必要性は確立されていない。

4価ワクチンは筋肉注射で投与されなければならない。好ましい場所は上腕部の三角筋である。血管内に投与してはいけない。皮下あるいは皮膚では調べられていない；これらの投与方法は推奨されていない。

・2価HPVワクチン：

9-14歳の女兒は2回投与計画(0.5mLを0ヶ月と6ヶ月)が推奨されている。2回目の接種は1回目接種から5から7ヶ月の間に施行されなければならない。

もし15歳以上で初めて接種された場合、3回投与計画(0.5mLを0、1、6ヶ月)が推奨される。2回目の接種は最初の接種から1ヶ月から2ヶ月半の期間に施行され、3回目は1回目の接種から5ヶ月から12ヶ月の期間に施行される。年齢にかかわらず、2回目のワクチン接種が1回目のワクチン接種から5ヶ月以内に施行された場合、3回目は必ず施行される必要がある。ブースター投与の必要性は確立されていない。2価ワクチンは三角筋部の筋肉内の注射により接種されなければならない。

・HPVワクチンの保存法：

2価、4価ワクチンともに2-8 $^{\circ}$ Cで保存されなければならない、冷凍してはならない。HPVワクチンは冷蔵庫から取り出した後できるだけすぐに投与されなければならない。しかしながら、2価ワクチンは冷蔵庫の外では8 $^{\circ}$ Cと25 $^{\circ}$ Cの間では3日間、あるいは25 $^{\circ}$ Cから37 $^{\circ}$ Cの間では1日間まで安定性が示されている。

\*開発中の新しいワクチンの可能性：

HPVワクチンによって得られた防御反応を増強させるために、従来の4価のワクチンに31、33、45、52、58型を加え、9つまでHPV型の数を広げたワクチンを開発している。この9価のワクチンは現在市場販売に向けて検討中である。本声明書中では考慮に入れていない。HPVのL2ウイルスカプシドタンパ

クに基づいたワクチンを含め、幾つかの他のアプローチも進んでいる。

\* ワクチン免疫原性と効能：

・ ワクチン接種後の免疫反応：

HPV ワクチンによって得られる防御反応のメカニズムは、主要ウイルス殻タンパクに対するポリクローナル中和抗体によって仲介されていると、動物モデルから得られるデータを元に想定されている。両ワクチンの臨床試験では、抗体力価のピークは3回目の接種後から4週間後で見られ、1年以内で減少していき、一定力価に安定化する。ワクチン接種後の抗体出現は自然感染後の反応よりも断然強く（10-10,000倍高い）、その理由は明確ではないが、おそらく非経口ワクチンによる粘膜感染よりもリンパ節の細胞をより効率的に標的／活性化することに関連している、あるいはワクチンに含まれる抗原性補強材の使用の可能性が考えられる。主に骨髄に存在する長寿命のリンパ球は継続的にIgG抗体を産生し、長期間のHPV特異抗体の持続性を担っている。

ワクチン接種によって産生された血液中を循環する抗体は、少なくとも女性生殖器においては活性化されたIgG濾出によって、HPV感染成立に必要と考えられている外傷場所の受動的漏出によって感染場所まで到達すると考えられている。ワクチン接種は主に脾臓とリンパ節に存在するメモリーB細胞をも誘導する。これらの長期間防御反応への役割は未だ不明瞭である。防御の有効性はワクチンにより誘導された抗体の量だけでなく質（親和性）に依存する。1回目のワクチン接種によって誘導されるメモリーB細胞は成熟するまでに少なくとも4-6ヶ月かかり、高い親和性をもったB細胞へと分化する。このことはどんな予防接種計画も効率よくメモリーB細胞を再活性化し、抗体産生細胞へと分化を誘引するには、始めの接種（初回投与）からプライムブースト（最終投与）までは少なくとも4ヶ月の期間を必要とすることを示唆する。2回投与計画で2回の投与期間が短い（プライム-プライム）と十分な親和性が得られず、防御反応の有効性持続時間も短縮してしまう。しかしながら、最近の研究でワクチンの初回投与でも4年までは安定した抗体力価をもった防御反応を得ることができることが明らかとなった。抗体持続性、すなわち長寿命のリンパ球から産生される抗体力価はワクチンの最終投与から少なくとも6ヶ月と望ましくは30ヶ月で評価されるのがよい。

・ ワクチン誘導性の免疫反応を測定するアッセイ

臨床試験におけるワクチンの不成功は未だに明確に見つかっていないために、CIN2、3あるいは持続感染に対する防御反応と相互関連する最小抗体閾値レベルの同定を妨げている。したがって特異的な免疫相互関連はいまだ得られていない。免疫反応を評価する以下の特異的なアッセイが開発されている：VLPに基づいた酵素免疫学的測定法、ラベルされたモノクローナル中和抗体を用いた競合的免疫学的測定法とin vitroでの中和反応である。

型特異的な免疫学的測定法（ルミネックスに基づく競合的免疫学的測定法）は4価のワクチンに対する免疫原性を評価するために用いられた。2価のワクチンに対する抗体反応は型特異的ELISA直接法（バージョン2、MedImmune methodology、GSK社によって改良）を用いて測定された。免疫反応偽ウイルス粒子に基づく中和アッセイによって評価された。両ワクチンに対する抗体反応はin vitroにおける中和アッセイで評価された。2006年のHPVワクチンの質、安全性、有効性の保証に対するWHOのガイドラインの改訂版は2015年に出版される予定である。

・ 2価、4価ワクチンの免疫原性と有効性

HPVワクチンは若年の成人女性における臨床的な有効性の実証に基づき許可され、4価ワクチンだけに至っては若年の成人男性にも許可された。青年期の少女における抗体反応においても成人女性で誘引されるものと劣らないことが研究で示されたため（“免疫学的架橋”）、有効性を確かめる試験が望ましくない（倫理的思慮や感染から病変が検出可能になるまでの追跡時間のため）青年期の少女にまで年齢を拡大させることが認められた。HPVワクチンは18-26歳の女性に3回投与計画として施行するとCIN3の予防に高い有効性が示されたことは特筆すべきことである；子宮頸がんの予防に対する有効性のデータはまだ検討中である。

(i) 3回投与計画

両ワクチンはもともと3回投与計画を用いて許可、市場販売された。

3回投与計画後両ワクチンとも9-15歳の少女で高い免疫反応を伴った免疫原性をもつ。抗体力価は100パーセントの血清陽性の2価のワクチンでは少なくとも8.4年、4価のワクチンでは少なくとも8年は維持される。4価のワクチンでは全IgGアッセイにおける血清陽性率はHPV6、11、16、18型に対してそれぞれ、94.3%、89.4%、99.5%、88.8%であった；cLIAアッセイではそれぞれ88.4%、89.4%、99.5%、88.8%であった。

4価ワクチンは2つの第Ⅲ相試験で評価されている。まだHPVに感染していないワクチンレシピエントにおいてHPV16型、18型のCIN3病変に対する高い有効性[100% (95%CI: 90.5-100)]がこれらの臨床試験で報告されている。HPV16型、18型関連の感染、子宮頸部、膣、外陰部病変に対する臨床における有効性が4価ワクチンで実証されている。治療企図(ITT)解析[45.1% (95%CI: 29.8-57.3)]で、

ITT-ナীব (先立って HPV 感染に暴露していないワクチンレシピエント) 解析に比べて低い有効性がみられた。このことは参加時に流行感染をもった女性を含んでいることにより説明される。HPV 型に関係なく、CIN3 に対する有効性は ITT-ナীব解析で 43.0% (95% CI : 13.0-63.2)、ITT 解析で 16.4% (95% CI : 0.4-30.0) であった。

2 価ワクチンは 2 つの第Ⅲ相試験で評価されている。HPV16、18 型に関連した感染と子宮頸部病変に対する高い有効性がみられた。HPV 型に関係なく、総ワクチン接種コホート (TVC) -ナীব解析でも高い有効性がみられ、CIN3 に対しては 93.2% (95% CI : 78.9-98.7) であった。TVC 解析では HPV 型に関係なく CIN3 に対しては 45.6% (95% CI : 28.8-58.7) であった。他のワクチン臨床試験では、HPV-16/18 型に関連した CIN2 に対する有効性は 89.8% (95% CI : 39.5-99.5)、HPV-16/18 型以外の発癌性 HPV 型に関連した CIN2 に対しては 59.9% (95% CI : 20.7-80.8) であった。

2 価ワクチンと 4 価ワクチンの免疫原性を直接比較試験で比較した。ワクチン接種から 7 ヶ月後の 18-26 歳の女性における HPV16 型と HPV18 型に対する中和抗体は、2 価ワクチンは 4 価ワクチンと比べてそれぞれ 3.7、7.3 倍高かった。これらの違いはより高齢のグループでも類似していた。追跡から 48 ヶ月後、幾何平均抗体価 (GMTs) は全年齢層で 2 価ワクチンを接種した人の方が一貫して高かった: HPV16 型では 2.0-5.2 倍、HPV18 型では 8.6-12.8 倍高い。しかしながら、これらの結果の臨床的な関連性は両ワクチンの高い有効性、自然感染と比較して両ワクチンに誘導された高い抗体価、防御反応との相互関係を考えると不明瞭である。

#### (ii) 2 回投与計画

システマティック・レビューの結果、9-14 歳の女兒における HPV ワクチンの 2 回接種は 9-14 歳の女兒における 3 回接種あるいは 15-24 歳の女性における 3 回接種と比較して免疫原性の点からは劣っていないことが示唆された。

女兒における 2 回投与計画 (0、6 ヶ月) と 3 回投与計画 (0、1 あるいは 2、6 ヶ月) を比較した 3 つの無作為研究 (2 つの 4 価ワクチンと 1 つの 2 価ワクチン) で、最後の投与から 1 ヶ月と 24 ヶ月の 2 回投与群における幾何平均濃度 (GMCs) は 3 回投与群と比べて劣らないあるいは決定的ではなかった。抗体出現と血清陽性は評価された全時点において劣らないあるいは決定的ではなかった。女兒における 2 回投与計画と女性における 3 回投与計画の非無作為比較 (2 価ワクチン) で、3 回投与した女性と比べて 2 回投与した女兒の GMCs はワクチン接種から 24 ヶ月までは、評価された全時点ですべての試験において劣らないあるいは優れていた。抗体出現と血清陽性の得られるすべてのデータで 3 回投与計画と比べて 2 回投与計画も遜色ないことがわかった; 臨床結果のデータはこれらの試験からは得られていない。2 つの無作為抽出試験 (RCTs) で異なった間隔の 2 つの 2 回投与計画 (0、2 ヶ月と 0、6 ヶ月; 0、6 ヶ月と 0、12 ヶ月) を比較すると、登録された全年齢層において最後の接種から 1 ヶ月では 2 ヶ月の間隔をいたのと比較して 6 ヶ月の間隔をおいた方が GMCs が優れていると報告された。異なった間隔をおいた 3 回投与計画 (0、1、12 ヶ月と 0、1、6 ヶ月; 0、2、12 ヶ月と 0、2、6 ヶ月; 0、3、9 ヶ月と 0、2、6 ヶ月; 0、6、12 ヶ月と 0、2、6 ヶ月; 0、12、24 ヶ月と 0、2、6 ヶ月; 0、3、6 ヶ月と 0、2、6 ヶ月) を比較した 5 つの RCTs でブースター (3 回目) 投与までの間隔が長いほど、最初の 2 回投与 (初めの 2 回の投与) の間隔が長いほど従来の 3 回投与計画と比較して GMCs が優れていたことが判明した。

青年期における有効性を示すための試験が倫理的あるいは実行可能ではないために、3 回、2 回ワクチン投与計画における青年期の予防接種のあとの有効性を示すデータがいまだに得られていない。1、2、3 回の投与後の現場の有効性と比較してたくさんの試みが行われている。コスタリカの研究では 2 価ワクチンを 1 回投与するだけで高いワクチン有効性を示した。しかしながら、不完全な予防接種計画を受けた女性を含む試験の解釈は、2 回投与計画が” プライム-ブースト” 計画として機能するために最後の投与 (4 ヶ月以上) の前に十分な時間を必要とすることなどいくつかの因子により制限される。

#### ・ 肛門前癌性病変、肛門癌、肛門性器疣贅に対する予防作用

最も一般的に肛門性器疣贅を引き起こす HPV タイプである HPV-6 と HPV-11 を含む四価ワクチンの 3 回接種スケジュールは肛門性器疣贅を抱える男女、肛門前癌性病変のある 16-26 歳男性に対して高い予防作用を示し、8 年間効果を発揮した。また、9-45 歳女性、9-26 歳男性にワクチンを接種することで高血清転換率、高濃度抗 HPV 抗体が観察された。他方、HPV 非感染者間で四価ワクチンは HPV-6・HPV-11 由来肛門性器疣贅において 100%の予防作用を、全肛門性器疣贅において 83%の予防作用を示すことが明らかになった。オーストラリア、スウェーデン、デンマーク、アメリカの先進工業国で国際 HPV ワクチンプログラムが行われ、四価ワクチンを用いることにより肛門性器疣贅は大幅に減少された。免疫不全患者、HIV 感染患者へのワクチンの抗原性に関する情報は限られており、安全性は再確認中であるが、抗体陽性率は非 HIV 感染者と同様であることがわかっている。

#### \* 交差防御 :

3 回接種スケジュールによりワクチンに含まれていない HPV タイプに対しても交差防御を示す。二価ワクチンは HPV-31、HPV-33、HPV-45、HPV-52、四価ワクチンは HPV-31、HPV-33、HPV-52 に対する中和

抗体反応を誘導する。交差防御効果については二価ワクチンと四価ワクチンとに相違がある。四価ワクチンの交差防御効果を評価するべく、HPV-16 あるいは HPV-18 に構造的に関連している 10 種類の非ワクチン HPV タイプによって生じた CIN、CIN2/3、AIS に関して中間値 3.7 年での評価を行ったところ、HPV-16 に関連する HPV-31 に対してのみ統計学的有効性を示した。また、二価ワクチンを 12 種類の非ワクチン発癌性 HPV に対して組織病理、ウイルス学的エンドポイントで評価したところ、HPV-31、HPV-33、HPV-45 に対しては 6 ヶ月持続感染と CIN2 エンドポイントに対して統計学的に交差防御を示した。

**\* 防御免疫効果：**

3 回接種スケジュールにより二価ワクチンと四価ワクチンは 3 回目の接種直後に血中抗体値がピークに達し、約 2 年間後には安定期になり少なくとも 5 年間は安定して維持される。二価ワクチンは HPV-16/18 が関連する感染症、頸部障害に対してそれぞれ 8.4 年、9.4 年まで効果を示し、四価ワクチンは約 4 年後に HPV-18 に対する抗体価が弱まったが、HPV-16/18 が関連する感染症と頸部障害に対して 8 年まで効果を示した。予防接種により若い女性で高悪性度頸部異常と前癌頸部障害の減少することが立証されており、さらに予防接種が若い女性の HPV の流行を大幅に減らすことが示すデータがある。

**\* ワクチンの安全性：**

WHO Global Advisory 委員会は定期的に HPV ワクチンの安全性の確認を行っており、2014 年 3 月に両ワクチンは安全であると評価している。

・局所反応：二価ワクチン、四価ワクチンともに注射部位の痛みは起こりやすいが、たいてい短期間しか持続せず、自然に消失した。

・全身反応：新規自己免疫疾患の発症を含む慢性疾患の発症について、接種後 30 日間に有意な相違を両ワクチン間に認めなかった。二価ワクチン接種後の 4 年間、潜在的に免疫が介在する疾患の発症パターンあるいは傾向に明らかなものはなかった。

・妊娠：非妊娠女性と妊娠女性へのワクチン接種は同様の効果が得られた。

**\* 他ワクチンとの同時接種：**

ワクチンメーカーによると二価ワクチンと四価ワクチンをそれぞれジフテリア、破傷風、百日咳を含むワクチンと同時接種を行っても、ワクチンの構成要素に対して抗体反応はなく、臨床的に影響はない。従って、同時接種した際に免疫劣性反応、また局所性、全身性有害反応の重大な増加は認められなかった。

**\* コスト効果：**

HPV ワクチンのコスト効果に対する評価は、特に低所得層において、ワクチンの価格、接種費用、HPV 流行、ワクチン量、がん検診と治療の導入に強く影響を受ける。国際コスト効果分析によると、低収入層では、思春期前の少女へのワクチン接種は通常費用効果が高いことが示されている。また、ブラジルで行われた調査では、1 回の費用は \$25-400、男女とも 90% のワクチン接種率で、思春期の少女は癌のリスクを 63% 下げたのに対し、少年を含んだ場合には 4% しか下げなかった。1 回の接種費用が \$50 の場合に、救命に必要なワクチンの費用は、少女だけなら年間 \$200 であるのに対して、少年を含む場合には摂取率により年間 \$810 - 18,650 である。よって、少女のワクチン接種率を向上させることは、少年のワクチンプログラムを実施するより効果的で低コストである。

**\* WHO の姿勢：**

WHO は子宮頸癌や他の HPV 関連疾患を国際公衆衛生問題として重要視しており、HPV ワクチン接種を国際免疫プログラムに導入すべきであると繰り返し推奨している。

・実施戦略：HPV ワクチンは子宮頸癌、他の HPV 関連疾患を予防する包括的方法として導入するべきで、この方法に HPV 感染リスクを増やす行動を減らす教育、ヘルスワーカーのトレーニング、女性への前癌病変と癌のスクリーニング・診断・治療の情報提供を含まなければならない。さらに、HPV ワクチン紹介プログラムを他の若者を対象としたプログラムにリンクさせることを考慮すべきである。医療施設、出先機関、あるいは学校におけるキャンペーンを含む様々な配達戦略の経験はまだ蓄積中であるため、国は以下のアプローチが必要である。

(i) 配達基盤と低温流通体系能に適合する、(ii) 手頃で、コスト効果があり、持続性がある、(iii) できる限り高い接種率を達成できる。

**・ 一次及び二次目標グループ：**

WHO は HPV ワクチン接種の一次目標グループとしてワクチンが最も効果的である性的に活発となる前の 9-13 歳少女を推奨している。二次目標グループである思春期女性や若い女性であるが、実行可能で、入手可能、コスト効果が良く、一次目標グループの資源と、効果的な子宮頸癌スクリーニングプログラムから流用しない場合にのみワクチン接種を推奨している。

**・ 予防接種スケジュール：**

2 回接種後の予防接種後抗体 GMCs は、3 回接種と非劣性であることが証明されており、低コストとプログラム上の利点が認められていることから、WHO は以前推奨していた 3 回接種スケジュールから 2 回

接種に変更した。二価と四価ワクチンの両方とも 15 歳以下の女性に 6 ヶ月間隔の 2 回接種スケジュールを推奨する。2 回目接種時に 15 歳を超えていても 2 回接種によって十分にカバーされる。2 回目の接種間隔が 5 ヶ月より短い場合は、3 回目の接種を 1 回目の接種から少なくとも 6 ヶ月目以降に行わなければならない。3 回接種スケジュール (0、1-2、6 ヶ月) は 15 歳以上の女性、免疫不全状態あるいは HPV 感染者に推奨される。

- ・他のワクチンとの同時接種：

他のワクチンと同時接種与する際は異なる注射器を用い、接種部位を変更する。

- ・HPV ワクチンの交換用法：

2 価と 4 価ワクチンは特徴、成分、徴候が異なるため、いずれかのワクチンを使用中であれば、同じワクチンを接種することが望ましい。しかし、前回接種のワクチンが不明あるいは使用不可であれば、推奨スケジュールに合わせてどちらのワクチンでも接種することも可能である。

- ・安全性：

HPV ワクチン接種後の副作用は一般的に重篤でなく、短い期間である。また、妊娠中の HPV ワクチン接種は避けなければならない。1 回目のワクチン接種後に妊娠した場合、次の接種は妊娠終了後に遅らせなければならない。

- ・旅行者とヘルスケアワーカー：

旅行者とヘルスケアワーカーは HPV 感染する特別なリスクにさらされないため、推奨する特別な予防接種はない。

- ・HPV ワクチン選択：

HPV ワクチンの選択は、地元の関連データや諸事情、ワクチンの承認状況などに基づくべきである。

- ・モニタリング：

HPV 疾患をモニタリングすることは HPV ワクチンプログラム開始に必要な。性活動が活発な若い女性の HPV 遺伝子型によって感染の流行をモニターすることは、ワクチン有効性の早期指標を提供することができるが少なくとも 5-10 年間かなりの資源の投入を必要とするため、全ての国では推奨できない。しかし、新しいワクチン導入後の安全性をモニターするために、国は包括的な癌登録あるいは子宮頸癌登録の申請の確立、改善、報告を考慮する必要がある。

- ・研究優先事項：

2 回、3 回接種スケジュールによる長期の臨床効果と予防期間の更なるデータが必要である。低所得国の健常女性や特別な集団に対する多施設研究はワクチン効果の更なる根拠となる。低中所得層におけるワクチン 2 回接種の 3 回接種と比してのコストパフォーマンスと効果に関してはさらなる評価を必要とする。

(上野山恭平、甲斐元規、松尾博哉、石川朗、森正弘、三浦靖史)