

CQ2-16 (2) HPV ワクチン接種の対象は？*Answer*

1. 最も推奨される 10～14 歳の女性に接種する。(A)
2. 次に推奨される 15～26 歳の女性に接種する。(A)
3. 27～45 歳の女性に接種する。(B)
4. 子宮頸部細胞診軽度異常者（既往を含む）に接種できる。(B)
5. 原則的に接種決定のための HPV 検査は行わない。(B)
6. 妊婦には接種しない。(B)
7. 授乳婦に接種できる。(C)

▷ 解 説

性器に感染するヒトパピローマウイルス (HPV : human papillomavirus) としては約 30 タイプが知られるが、そのうち約 15 タイプ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 型など) が子宮頸癌関連 HPV である¹⁾。世界中で子宮頸癌から最も高頻度に検出されるのは HPV16 型であり、2 番目が HPV18 型である。それ以外の HPV としては尖圭コンジローマの原因となる HPV6/11 型がよく知られている。

現在までに海外の多くの国々で承認されている HPV ワクチンはグラクソスミスクライン (GSK) 社が開発したサーバリックス[®]とメルク社 (本邦では万有製薬) が開発したガーダシル[®]の 2 種類である。前者は子宮頸癌からの検出率が最も高い HPV16/18 に対する 2 価ワクチンで、後者は HPV16/18 に尖圭コンジローマの原因ウイルスである HPV6/11 を加えた 4 価ワクチンである。これらのワクチンは、ウイルス DNA を持たない (感染性のない) 人工ウイルス粒子 (virus-like particle, VLP) を抗原とし、中和抗体を誘導することによって HPV が細胞に感染する前に感染をブロックするしくみである。いずれも筋注による 3 回接種 (0, 1～2, 6 カ月) となっているが、これまでの海外臨床試験では HPV16/18 による感染の予防効果と前癌病変発生の予防効果は 100% に近く、重篤な有害事象は報告されていない²⁾³⁾。我が国の臨床試験でも同様の結果が得られている⁴⁾⁵⁾。現在のところ、中和抗体価は少なくとも 7 年間は維持されることが確認されており、かなりの長期間効果が持続すると期待される⁶⁾。ガーダシル[®]は現在米国をはじめ海外 100 カ国以上で、サーバリックス[®]も欧州や豪州など 100 カ国以上で認可されており、米国⁷⁾⁸⁾と欧州⁹⁾においてガイドラインが提唱されている。我が国では 2009 年 10 月にサーバリックス[®]が承認されたが、ガーダシル[®]は承認申請中である (2010 年 3 月末日現在)。したがって、現在のところ我が国ではサーバリックス[®]のみが接種可能である。費用の公費負担に関して主要国での扱いはさまざまであるが、ヨーロッパ諸国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど 26 カ国において政府が費用の全額もしくは一部を補助している。我が国では一部の自治体のみで公費補助を行っている。

ワクチン効果は基本的には HPV16/18 感染に限って認められる。ただし、HPV31, 33, 45 型に対しても交差反応による予防効果がいくらか期待できるという報告がある³⁾¹⁰⁾。ワクチンが普及すれば、HPV16/18 の検出頻度から約 50～70% の子宮頸癌を大幅に予防することができると推測されている^{11)～13)}。しかし、現行のワクチンではすべての子宮頸癌を予防することができるというわけではないの

で、ワクチンを接種した女性もこれまでと同様に子宮頸がん検診を受ける必要がある。なお、男性に対する接種は免疫原性と安全性に関するデータはあるが、有効性に関するデータが不足しているため海外でもほとんどの国で承認されていない。

1. このワクチンでは既感染者に対する治療的効果は全くないので¹⁴⁾、既往感染者を含む集団ではHPV16/18に関連した前癌病変の発生予防効果は約90~100%から約30~40%まで低下してしまう²⁾³⁾。したがって、まだHPVに感染していない初交前に接種することが最も重要である。このように初交前に接種した方が予防効果は高いこととワクチンに対する免疫反応が思春期では特によいことから最も優先的に接種が推奨されるのは10~14歳の女性である。この年齢層の女性は将来期待される公費負担によるuniversal vaccinationの候補である。なお、サーバリックス[®]は10歳以上の女性に、ガーダシル[®]は9歳以上の女性に接種することができる。

2. 10~14歳の女性の次に優先的に接種が推奨されるのは15~26歳までの女性である。とくに性交未経験の女性では14歳までの女性と同じく高いワクチン効果が見込まれる。この年齢層の女性は公費補助によるcatch-up vaccinationの候補である。

3. これまでの臨床試験では45歳までの年齢層でワクチンの有効性が証明されている¹⁵⁾。ワクチンに含まれる型のなかで、既に感染している型に対する治療的効果は全くないが¹⁴⁾、まだ感染していない型の将来の感染を予防することができる。すでに感染既往があるかもしれない15~45歳の女性に対してcatch-up vaccinationを行う場合にはこの点を十分に説明する必要がある(CQ2-16(3)参照)。46歳以上の女性はとくに推奨しない。とくに56歳以上の女性ではワクチンの免疫原性試験のデータもないため対象としない。

4・5. 既往感染者や子宮頸部細胞診陽性者に対してもワクチンが害となることはないので、海外ガイドラインでは接種に際して子宮頸部細胞診やHPV検査を義務づけていない^{7)~9)}。これらの女性に対してもまだ感染していない型の将来の感染を予防することが期待できる点で接種する価値があるので、希望があれば接種してよい。HPV16とHPV18が同時に陽性となる女性は非常に少なく、ワクチン接種のために事前にHPV検査を行う必要はない。細胞診軽度異常(既往含む)の女性、ハイリスクHPV検査陽性の女性、尖圭コンジローマや子宮頸部軽度異形成の女性などをワクチンの対象から除外する必要はない。

6. 妊娠中に接種する有効性・安全性が確立していないため、妊婦には接種しない。しかし、ワクチンが妊娠や胎児に影響を及ぼすことを示すデータがあるわけではない。ワクチン接種中に妊娠した女性のデータでは自然流産、新生児死亡、先天奇形などの発生率はワクチン群とプラセボ群のあいだで全く差がない^{16)~18)}。米国のガイドラインではワクチン接種後に妊娠が判明した場合でも人工妊娠中絶の必要はないとしている⁷⁾。最初のワクチン接種後に妊娠が判明した場合は、それ以降のワクチン接種は分娩後に行う。

7. 授乳婦にはワクチン接種の有益性が危険性を上回ると判断される場合にワクチンを接種できる。米国ガイドラインでは接種可能とされている⁷⁾。

付記) サーバリックス[®]添付文書において¹⁷⁾

接種不適当者(接種が適当でない者)は次のとおりである。

- 1) 明らかな発熱を呈している者
- 2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 3) 本ワクチンの成分に過敏症を呈したことがある者
- 4) 上記に掲げる者の他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

接種要注意者(接種の適否を慎重に判断する必要がある者)は次のとおりである。

- 1) 血小板減少症や凝固障害を有する者 (接種後出血のおそれ)
- 2) 心臓血管性疾患, 腎臓疾患, 肝臓疾患, 血液疾患, 発育障害などを有する者
- 3) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた
- 4) 過去に痙攣の既往がある者
- 5) 過去に免疫不全の診断がなされている者および近親者に先天性免疫不全症の患者がいる者
- 6) 妊婦または妊娠している可能性がある者

文 献

- 1) Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al.. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518—527 (II)
 - 2) FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915—1927 (I)
 - 3) Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al.. HPV PATRICIA Study Group: 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* 2009; 374: 301—314 (I)
 - 4) Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H: Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 404—410 (I)
 - 5) 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* 2009; 19: 905—911 (I)
 - 6) David MP, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D, et al.: Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009; 115: S1—6 (III)
 - 7) Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1—24 (Guideline)
 - 8) Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. Gynecologic Cancer Advisory Group: American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2008; 57: 7—28 (Guideline)
-