



HPV疫苗之接種建議

黃柏誠 張家禎

引言

人類乳突病毒（Human papillomavirus, HPV）感染，是子宮頸癌、外陰癌、陰道癌、肛門直腸癌與口咽癌的危險因子^[1]，約有70%的子宮頸癌與HPV 16，HPV 18兩型相關，90%的肛門生殖器疣與HPV 6，HPV 11兩型相關。

2006年4價HPV疫苗引進台灣，接著是2008年的2價HPV疫苗，以及2016年的9價HPV疫苗。2017年，世界衛生組織建議HPV疫苗應納入全國常規接種時程^[2]，台灣也將在2018年起，由國民健康署全面補助國一女學生接種HPV疫苗。

疫苗成份與可預防疾病

三種疫苗的主成份都是將HPV病毒主要外鞘蛋白（L1 protein）所形成的類病毒微粒（virus like particles, VLPs）予以純化後製備而得，不具致病性。即使HPV 16與HPV 18是三者共同的成份，類

病毒微粒含量還是不盡相同^[1]（表1）。

所有子宮頸癌中，HPV 16是最常感染的病毒，佔了60.6%。HPV 16與HPV 18是三種疫苗共有的病毒型，可預防70.8%的子宮頸癌，若再加上9價疫苗才有的HPV 31, 33, 45, 52, 58幾型，更能預防九成以上的子宮頸癌^[3]（圖1）。

接種對象

世界衛生組織於2017年建議HPV疫苗應納入全國預防接種時程，截至2018年5月，全球有80個國家將這支疫苗納入國家預防接種時程中^[4]（圖2）。

HPV經由性接觸傳染，因此最理想的接種時機需早於初次發生性行為。依據台灣仿單，2價疫苗的接種對象為9-25歲女性、4價及9價皆適用於9-26歲的男女性，男性接種的目的是預防第6與第11型HPV所引起的生殖器尖形濕疣。

接種方式

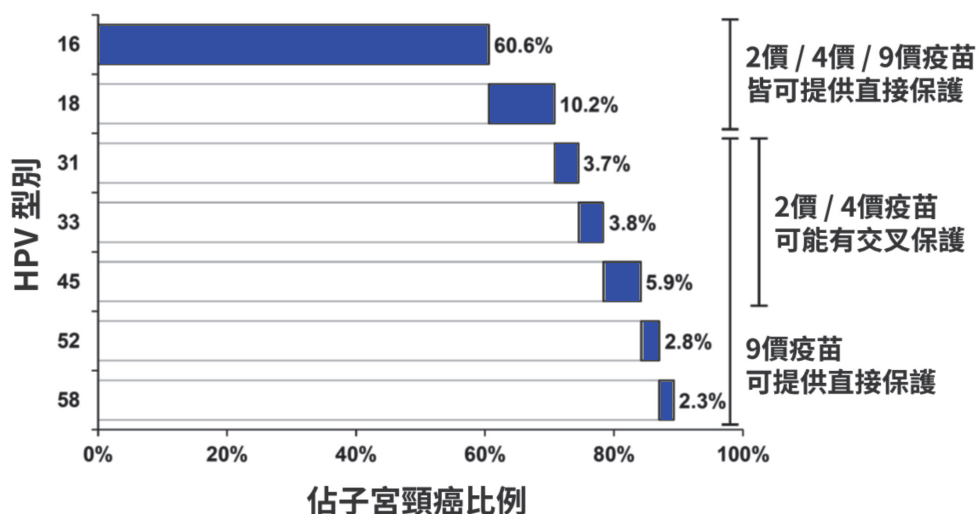
三種疫苗皆為肌肉注射，接種時程略有不同，較年輕的族群可選擇2劑或3劑的接種方式（表2），因研究顯示9-14

關鍵詞：human papillomavirus (HPV), cervical cancer, anogenital warts, vaccine

通訊作者：張家禎



圖1 各型HPV感染佔子宮頸癌比例，以及三種疫苗對子宮頸癌的保護效果



歲接種兩劑女性，免疫反應不遜於15-24歲接種三劑的女性^[5]。

若曾經接種過4價疫苗，間隔一年要再打9價是安全的^[6]，主要好處是提供舊

疫苗未防護到的病毒株保護力，一樣按照年紀決定接種時程，但目前ACIP並未特別建議常規進行再接種，應視風險程度的不同，與醫師討論個人化的決定。

圖2 將HPV疫苗納入預防接種時程的國家（統計至2018年5月）

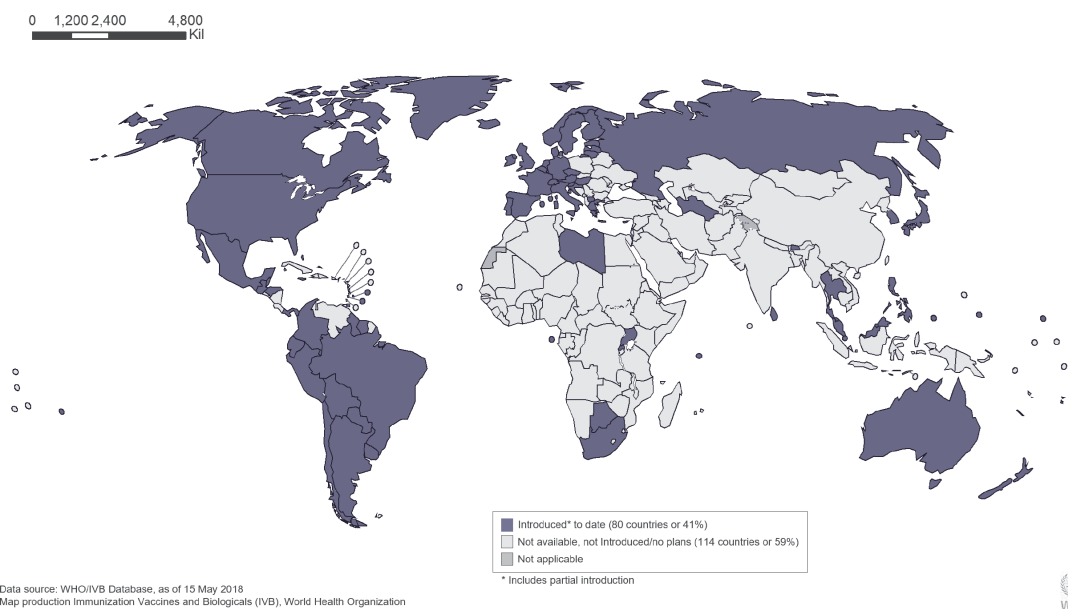




表1 三種HPV疫苗成份比較

商品名	Gardasil®9	Gardasil®	Cervarix®
價數	9	4	2
VLP種類與L1含量 (μg)			
HPV 6	30	20	
HPV 11	40	40	
HPV 16	60	40	20
HPV 18	40	20	20
HPV 31	20		
HPV 33	20		
HPV 45	20		
HPV 52	20		
HPV 58	20		
仿單核可預防疾病			
生殖器疣	√	√	
子宮頸癌	√	√	√
CIN 1	√	√	√
CIN 2/3	√	√	√
Cervical AIS	√	√	√
VIN 1/VaIN 1	√	√	√
VIN 2/3	√	√	
VaIN 2/3	√	√	

CIN: cervical intraepithelial neoplasia 子宮頸上皮內贅瘤

AIS: adenocarcinoma insitu 原位腺癌

VIN: vulvar intraepithelial neoplasia 外陰上皮內贅瘤

VaIN: vaginal intraepithelial neoplasia 陰道上皮內贅瘤

表2 HPV疫苗建議接種時程

疫苗	首次接種年齡	接種劑數	時程
2價	9-14歲	2劑	間隔5-13個月
	9-25歲	3劑	第0，1，6個月
4價	9-13歲	2劑	間隔6-12個月
	9-26歲	3劑	第0，2，6個月
9價	9-14歲	2劑	間隔6-12個月
	9-26歲	3劑	第0，2，6個月



若原本想採用二劑的時程，但第二劑的接種時間短於最低建議時距（2價5個月、4價及9價6個月），則應完成第三劑接種，且與第二劑至少間隔3個月^[2]。國民健康署目前規劃2018年升上國中一年級的女生，接種兩劑HPV疫苗。

HPV疫苗屬於不活化疫苗，接種前不需考量免疫球蛋白、血液製劑的使用病史，亦可與其他疫苗（不活化或活性減毒疫苗皆可）同時接種，或間隔任何時間接種。若同時接種需分開不同部位，以利分辨紅腫等局部不良反應，是由何者造成。

效果

疫苗接種產生的血清免疫反應，甚至比自然感染HPV還要強^[7]，抗體效價在完整接種後第4週達到高峰，18個月後維持穩定。單就預防子宮頸癌的效果來看，三種疫苗的效果相當^[8]，4價疫苗亦促使族群的生殖器疣盛行率快速下降^[9]。

接種疫苗後，反應最佳的族群是9-15歲的女性，根據現有的研究，接種後，2價HPV疫苗的抗體效價可維持至少10年，4價至少9.9年，9價至少5.6年^[10-12]。2價與4價疫苗的直接比較（head-to-head comparison）研究顯示，接種後第五年，2價疫苗產生針對HPV 16與HPV 18之抗體幾何平均效價（geometric mean titers, GMTs）皆高於4價疫苗^[13]，但未有足夠證據判定臨床上的保護力是否有差異。

4價與9價疫苗的隨機對照試驗顯示

^[14-15]，兩者對HPV 6,11,16,18的保護力相當，且接種七個月後血清陽轉率（sero-conversion rate）皆為100%，但9價疫苗第24個月的HPV 18血清陽轉率較高。

安全性與接種後不良反應

2016年1月，世界衛生組織的全球疫苗安全諮詢委員會（GACVS）做出結論，依據現有證據認定HPV疫苗無安全上的疑慮^[16]。根據台灣預防接種受害救濟歷年審議統計，截至2018年3月為止，接種HPV疫苗後，僅有14例申請救濟，其中13例審議結果歸因於疫苗。

疫苗只含有病毒外鞘蛋白，不含抗生素與防腐劑，亦不帶DNA，無法在體內複製，因此接種後無感染HPV風險。接種的最大風險是對成份過敏而不自知，2價疫苗含有AS04佐劑（主成份為氫氧化鋁），4價和9價疫苗的製程使用了啤酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*），並以鋁鹽作為佐劑，對其過敏者絕不可接種，以防發生致命的過敏性休克反應。

三種HPV疫苗的接種後不良反應皆類似，以9價疫苗為例，最常出現的不良反應包括注射部位疼痛、腫脹、發紅、發癢、瘀青、出血、以及出現硬塊、頭痛、發燒、噁心、暈眩、疲倦、腹瀉、腹痛、喉嚨痛等。由於接種HPV疫苗後可能會發生暈厥的現象，有時導致跌倒受傷，因此建議施打疫苗後應觀察15分鐘。

根據美國CDC的疫苗安全性監控系統記錄，2006-2014年美國接種了6700萬



劑HPV疫苗，通報的不良反應比例約萬分之四（25,176次），而且這些不良反應當中絕大多數（92.4%）都屬於不嚴重的（non-serious）暈針、頭暈、噁心、頭痛、發燒、注射部位腫痛等^[17]。

孕婦及授乳母親

懷孕及計畫懷孕之婦女，不建議施打HPV疫苗，若接種後意外懷孕，則須停止接種、追蹤孕婦及胎兒的安全性，待生產結束，再完成後續接種。但2017年丹麥的一項研究，回溯過去意外接種4價疫苗的孕婦，和其他孕婦相比，疫苗並不會增加孕婦的流產率或胎兒生長發育的異常^[18]。

即使如此，孕婦仍不是這支疫苗的理想接種對象，會建議孕婦接種的疫苗只有流感、減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗（Tdap）兩種。所以醫師可以合理安慰意外接種的準媽媽不用太擔心，但並不會鼓勵在懷孕時施打這支疫苗。

授乳母親接種HPV疫苗的佐證資料不足，亦不確定病毒蛋白是否會分泌至乳汁中，仿單僅提及使用於授乳母親應謹慎，當效益超越風險時才考慮接種。

疫苗無法取代子宮頸癌篩檢

疫苗無法治療已存在之HPV感染，亦不能取代定期子宮頸癌篩檢。由於從感染人類乳突病毒到變成子宮頸癌約需要

10至20年的時間，因此按時檢查通常能及時發現並治療。依照國民健康署的建議，30歲以上曾有過性行為的女性，每3年應至少接受一次子宮頸抹片檢查。

除了接種疫苗，避免過早發生性行為、減少性伴侶人數、安全性行為、全程使用保險套，都是有效預防子宮頸癌的方法。由於HPV感染後，需要10至20年甚至更久，才進展為子宮頸癌，所以已無性生活或停經，仍須定期作抹片檢查。

參考資料

1. Harper DM, De Mars LR: HPV vaccines – A review of the first decade. *Gynecol Oncol*. 2017;146:196-204.
2. WHO: Human Papillomavirus (HPV) position paper: WHO. 2017. http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hpv/en/. Accessed June 21, 2018.
3. HPV vaccine background document: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_HPV_vaccine_background_document_27Sept2016.pdf?ua=1. Accessed June 22, 2018.
4. WHO: Data, statistics and graphics: WHO. 2018. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/. Accessed June 22, 2018.
5. Randomized controlled trials of human papillomavirus vaccines: Systematic reviews prepared by Cochrane Response, London, UK Evidence summaries: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04_Clinical_trials_of_HPV_vaccines.pdf. Accessed June 21, 2018.
6. Garland SM, Cheung T-H, Mc Neill S et al: Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who



- previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015;33:6855-64.
7. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Human Papillomaviruses IARC MONOGRAPHS: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>. Accessed June 21, 2018.
 8. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS et al.: 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. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2147-62.
 9. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N et al.: Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63:519-27.
 10. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM: A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine*. 2012;30:F123-38.
 11. Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al.: Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics*. 2015;136:e28-e39.
 12. Gardasil 9. Summary of Product Characteristics.: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf. Accessed June 21, 2018.
 13. Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A et al.: Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: End-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:3435-45.
 14. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E et al.: A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015; 372:711-23.
 15. Vesikari T, Brodszki N, van Damme P et al.: A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:992-8.
 16. WHO | SAGE meeting of October 2016: WHO. 2016. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/. Accessed June 22, 2018.
 17. Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D et al: Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:620-4.
 18. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A: Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2017; 376:1223-33.