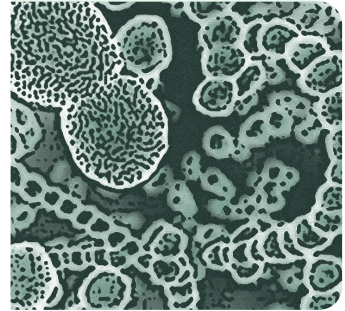




9價人類乳突病毒疫苗

許大立^{1,2} 張瑞月^{3,4} 蕭培靜^{1,5} 許維邦^{6,7,8}



前言

人類乳突病毒（human papilloma virus, HPV）感染是很古老也是目前最常見的性傳染病。隨著分子生物學的進步，至少有170種以上HPV型別(type)被分離出。基本上它們可區分為3大族群：(1)cutaneous，(2)mucocutaneous，又可區分為高致癌風險和低致癌風險型別，和(3)epidermodysplasia verruciformis此類體染色體隱性遺傳疾病相關之HPV型別。不同型別的HPV又可導致不同部位的疾病(表1)^[1]。HPV是很重要的致癌因子之一，它的某些型別已被國際癌症研究署（International Agency for Research on Cancer, IARC）此一機構歸為第一級致癌因子，就如同石棉、檳榔和菸品等確定為致癌因子。

在所有癌症當中，約5%癌症和高致癌風險HPV持續性感染有因果相關；在所有女性癌症當中，約10%癌症和高致癌風險HPV持續性感染有因果相關；在開發中國家，高致癌風險HPV的持續性感染更是和16%的女性癌症有因果相關。和高致癌風險HPV持續性感染有因果相關的癌症包括：子宮頸癌、肛門癌、陰道癌、陰莖癌、外陰部癌和頭頸口咽癌等，這些癌症在在衝擊個人(女性和男性)的健康和家庭的幸福。

HPV感染是盛行率最高的性病。在有性經驗之女性，約50%感染過HPV，通常在一年內70%感染者會痊癒，兩年內90%感染者會痊癒，但仍有少部分感染者演變成持續性HPV感染，導致疣(wart)的形成，上皮細胞變性成贅瘤，甚至原位癌和侵襲癌。預防勝於治療，所以預防HPV感染是一個全球性的公共衛生議題，也是我們基層醫師的天職。而HPV疫苗的施打是更將子宮頸癌的防治由三段五級健康照護體系的早期診斷、早期治療向前邁進一大步至特殊保護位階（圖1）。在2價和4價HPV疫苗施打多年之後，其預防子宮頸癌的成效已慢慢浮現，根據世界衛生組織的統計，目前全球已

1 中山醫學大學醫學系
2 國立台灣大學附設醫院 教學部
3 嘉義基督教醫院心臟內科內科部
4 敏惠醫護專科管理學校美容保健科
5 中山醫學大學附設醫院內科部血液腫瘤科
6 澄清綜合醫院家庭醫學科
7 國立台中科技大學 中護健康學院 護理系
8 台中市東區衛生所
關鍵字：9-valent, human papilloma virus(HPV), vaccine
通訊作者：許維邦



圖1 公共衛生三段五級概念

促進健康				
<ul style="list-style-type: none"> · 衛生教育 · 適宜營養攝取 · 注意個性發展 · 婚姻座談與性教育 · 遺傳優生保健 · 定期健康檢查 	特殊保護			
	<ul style="list-style-type: none"> · 實施預防注射 · 健全生活習慣 · 改進環境衛生 · 避免職業危害 · 預防事故傷害 · 攝取特殊營養 · 去除致癌物質 · 慎防過敏來源 	早期診斷 早期治療		
		<ul style="list-style-type: none"> · 找尋病例 · 篩選檢定 · 特殊體檢 · 目的： <ul style="list-style-type: none"> § 治療和預防疾病惡化 § 避免疾病的蔓延 § 避免併發和續發症 § 縮短殘障時間 	限制殘障	
			<ul style="list-style-type: none"> · 適當治療以抑止疾病的惡化並避免進一步的併發和續發疾病 · 提供限制殘障和避免死亡設備 	復健
				<ul style="list-style-type: none"> · 心理、生理各職能的復健 · 提供適宜的復健醫院、設備和就業機會 · 醫院的工作治療 · 療養院的長期照護
第一級健康	第二級健康	第三級健康	第四級健康	第五級健康
初段預防		次段預防	參段預防	
健康促進		疾病篩檢	癌症或慢性病照護	

經有超過50個國家將HPV疫苗注射，納入國家層級全國性防疫計畫。更令人振奮的消息是美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）已於2014年通過9價HPV疫苗上市（Merck and Co. Inc.），台灣也預計於2016年年底上市，對於子宮頸癌的防治又具體的向前邁進一大步。

人類乳突病毒感染

HPV只選擇性地感染人類黏膜和皮膚的上皮，人類一旦感染HPV，就會依所感染部位、HPV型別和宿主免疫力的不同而決定其臨床表現，病患可能毫無任何症狀與不適、局部長出疣、或是經

長期慢性感染之後合併一系列良性與惡性腫瘤和細胞變性（表1）^[1]。HPV構造是有病毒殼體(capsid)的雙股去氧核糖核酸(Deoxyribonucleic acid, DNA)，約7,900base pair的病毒。所有HPV之基因結構(genomic organization)都相當類似，包含(1)早期區(early region: E1-E7)，(2)晚期區(late region: L1-L2)，(3) a noncoding upstream regulatory region (URR)（圖2）。

L1的基因產物是主要病毒殼體蛋白質(major capsid protein)，它構成80%病毒質量，也是HPV疫苗的主要成分。L2基因產物是minor capsid protein。HPV型別是由其所含的DNA當中核苷酸(nucleotide)序列的相似度來判定。



表1 疾病與HPV類型

疾病		最常相關HPV類型
尋常疣		HPV 2, 4, 7; 免疫抑制者 75-77
扁平疣		HPV 3, 10; 偶爾 26-29和41
掌疣		HPV1, 2, 4
Epidermodysplasia	扁平疣	HPV 3, 10
Verruciformis	糠疹樣斑	HPV 5, 8 ; 較不常見 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20
	陽光照射部位鱗狀細胞癌	HPV 5, 8 ; 較不常見 14, 17, 20和47
肛門生殖器疣	疣	HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 89
	Buschke-Lowenstein tumor	HPV 6
	Bowenoid Papulosis	HPV 16, 55
肛門生殖器癌和癌前期	確定為致癌因子(IARC*: 1)	HPV16, 18, 31, 33, 45, 82, 58, 68
	極有可能為致癌因子(IARC*: 2A)	HPV 26, 53, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 73, 82
	可能為致癌因子(IARC*: 2B)	
口腔病變	口腔乳頭狀瘤	HPV 2, 6, 7, 11, 16, 18, 32, 57
	喉部乳頭狀瘤	HPV 6, 11
	局部增生(Heck's disease)	HPV 13, 32
	口咽癌	HPV 16(為主), 18

*IARC: International Agency for Research on Cancer
資料來源：參考資料1

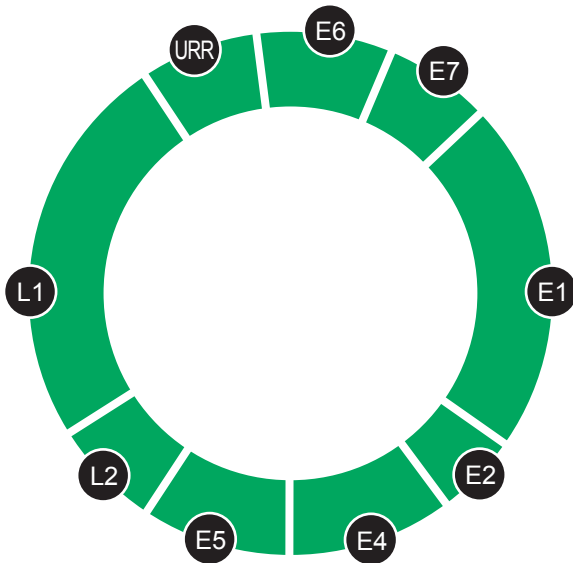
如果在L1區的基因序列和已知最接近的HPV型別的DNA序列有<90%之相似度，就可定義為另一個新型別的HPV。致癌型別HPV藉由其DNA當中早期區(early region, E1-E7)之基因產物誘發導致癌症，E6和E7基因產物可導致人類角質細胞(keratinocyte)不會凋零：E6基因產物可促”腫瘤抑制蛋白p53”的分解破壞，E7基因產物還可結合視網膜母細胞瘤基因蛋白(retinoblastoma gene protein)結合，使腫瘤抑制蛋白失去功能，導致已分

化的成熟細胞重新進入細胞週期運作並生生不息。

HPV感染部位、宿主免疫力和所感染HPV型別共同決定其臨床病兆。例如生殖道疣，90%是由HPV 6和11型別感染所造成，所以4價HPV疫苗可預防90%生殖道疣。只是大多數情況，並無法由臨床表徵反推確認是那些型別HPV所感染。HPV感染還有另外一個特點，大多數HPV感染都是自限性的，縱使是致癌高危險型別的HPV感染，在2年之內，



圖2 HPV DNA示意圖



HPV: Human papilloma virus
 DNA: Deoxyribonucleic acid
 E: Early region
 L: Late region
 URR: Noncoding upstream regulatory region

90% HPV感染都會自癒，只是無法建立免疫力，所以有可能一再復發或再度感染其他型別HPV。

HPV感染和其導致細胞變性，良惡性腫瘤之診斷可整合病史、理學檢查、細胞學（子宮頸抹片）檢查、抹片採樣同步HPV DNA檢測、陰道鏡檢查、組織病理學檢查和分子生物學檢查等，以獲得最正確的診斷。其中分子生物學檢查運用了聚合酶連鎖反應（polymerase chain reaction, PCR）或雜交法（hybrid capture assay）可偵測不同型別的HPV DNA，有最精確的敏感度和特異性，為診斷HPV感染最重要依據，至於HPV感染相關血清學檢查仍有待研發。

人類乳突病毒疫苗

雖然HPV感染相當普遍，大多數HPV感染也可經由個體的免疫反應而加以去除。然而經由感染僅能夠在基底膜附近keratinocyte產生暫時性的局部免疫力。由於HPV之病毒殼體和病毒蛋白無法穿過基底膜，無法誘發全身性體液免疫（humoral immunity）反應，因而無法預防同一型別HPV再度感染和交叉保護其他類似型別HPV之感染。

HPV疫苗主要成分為L1基因產物所構成"類病毒粒子"（virus like particles, VLPs），並不含HPV DNA，所以絕不會有感染的風險。HPV疫苗可誘發比感染後更長久、更有效的全身性體液免疫反應，因而可提供較長久有效的預防HPV感染。雖然HPV疫苗根基於L1基因產物，對於不同型別HPV具有相當高特異性，但目前研究發現HPV疫苗對於類似型別有交叉保護現象，只是其臨床意義有待進一步確認。

根據全球各地分子流行病學的研究結果，90%的生殖道疣是由HPV 6，11感染所造成，70%子宮頸癌和HPV 16，18感染相關，90%子宮頸癌和HPV 16，18，31，33，45，52，58感染相關^[2,3,4]，所以2價和4價的HPV疫苗皆可預防70%的子宮頸癌，2價的HPV疫苗強調所使用佐劑可誘發較強和更持久的免疫反應，4價的HPV疫苗還可預防90%的生殖道疣，



9價的HPV疫苗可預防90%的生殖道疣和90%的子宮頸癌^{15,61}。美國預防接種委員會（Advisory Committee on Immunization Practice, ACIP）更建議男同性戀者須接受9價的HPV疫苗預防注射（表2）¹⁷¹。

結論

HPV感染是目前最常見的性傳染病，它的某些型別被IARC確定為致癌因子，所以HPV感染的防治是全世界重要的公共衛生議題。而HPV疫苗的研發與問世，更在人類癌症的防治史上，邁入一個新的里程碑。HPV疫苗由2價、4價和9價疫苗的問世，其預防子宮頸癌效果也由70%提升至90%。未來也許還會有更多價

的HPV疫苗問世，甚至是治療性的HPV疫苗，再進一步提升預防和治療子宮頸癌之成效。然而HPV疫苗幾乎不可能涵蓋所有致癌的HPV型別，何況有些子宮頸癌和HPV感染並無相關。

所以我們仍須回歸三段五級健康照護體系，有性經驗婦女仍需定期追蹤抹片檢查，就特殊防護這一層次，HPV疫苗注射更需搭配安全性行為的衛教，灌輸並教導如何正確使用保險套，避免一夜情和毒趴。這樣除了可降低生殖器感染HPV的機率，更可有效預防愛滋病和其他性病及懷孕。身為基層醫師的我們，鼓勵社區民眾調整生活方式(life style modification)，以健康的生活方式，積極主動的促進健康並提升免疫力，將更可強

表2 3種人類乳突病毒疫苗之比較

特徵	2價	4價	9價
商品名	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
類病毒顆粒 (VLPs [‡])	HPV [§] 16, 18	HPV [§] 6, 11, 16, 18	HPV [§] 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
製造廠商	GlaxaSmithKline	Merck and Co., Inc	Merck and Co., Inc
佐劑	500 µg aluminum hydroxide 50 µg 3-O-desacyl-4' [†] Monophoryl Lipid A	225 µg amorphous aluminum Hydroxyphosphate sulfate	500 µg amorphous aluminum Hydroxyphosphate sulfate
主要成分	L1 [£] major capsid protein	L1 [£] major capsid protein	L1 [£] major capsid protein
每劑體積	0.5ml	0.5ml	0.5ml
注射方式	肌肉	肌肉	肌肉
性別	女生	女生/男生	女生/男生/男同性戀者

資料來源：參考資料3 和Gardasil, Cervarix 仿單

§ HPV: human papilloma virus

‡ VLPs: virus like particles

£ L1: late region 1



化HPV疫苗接種之成效。至於原先已接種2價或4價HPV疫苗者，是否需追加9價HPV疫苗？須追加幾劑？疫苗保護效果能夠持續多久？其成本效益尚有待進一步分析。

參考資料

1. Cubie HA: Disease associated with human papillomavirus infection. *Virology* 2013; 445:21-34.
2. de Sanjosé S, Quint WG, Alemany L, et al: Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048-56.
3. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, et al: Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3450-61.
4. Joura EA, Ault KA, Bosch FX, et al: Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1997-2008.
5. Joura EA, Giulian AR, Iversen OE, et al: A 9-valent vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *New Eng J Med* 2015; 372: 711-23.
6. Dillner J: Prevention of human papillomavirus-associated cancers. *Semin Oncol* 2015; 42:272-83.
7. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, et al: Use of 9-valent human papillomavirus(HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 300-4.