

表2 ロタウイルスワクチン標準接種スケジュール (FDA 認可) と ACIP による off-label recommendation (太字の箇所)

	RV1	RV5
標準的接種スケジュール 他のワクチンとの同時接種	2, 4 カ月 可	2, 4, 6 カ月 可
● FDA の認可		
最も早く投与可能な年齢	6 週間	6 週間
1 回目	14 週 6 日まで	12 週まで
2 回目 (RV5 は 3 回目)	24 週まで	32 週まで
最短のインターバル	4 週間	4 週間
● ACIP の recommendation		
最も早く投与可能な年齢	6 週間	6 週間
1 回目	14 週 6 日まで	<b>14 週 6 日まで</b>
2 回目 (RV5 は 3 回目)	<b>8 カ月 0 日まで</b>	8 カ月 0 日まで
最短のインターバル	4 週間	4 週間

標準スケジュールでの2つのワクチンの接種回数の違い、かつ FDA の認可条件が異なるため、ACIP は安全性を考慮しつつ、医療現場の混乱を避けるために独自の recommendation (FDA の認可外 = off-label) を作成している。

(文献 12 をもとに作成)

tion をロタウイルスワクチンに関して発表している<sup>16)</sup>(表2)。ACIP は、このほかにも ① 乳幼児がワクチンを途中で吐いてしまった場合、再投与はせず、4 週間以上の間隔をあけてスケジュール通りに投与する、② できるだけ同じ製品 (RV1 のみ、RV5 のみ) でのシリーズ完了が好ましいが、不可能な場合は、1 回でも RV5 を投与したことがある、あるいはどちらのワクチンを投与したか不明な場合はロタウイルスワクチンを合計 3 回投与する、③ 母乳はワクチンの効果を減少させないので、母乳を飲んでいる乳幼児もスケジュール通りワクチンを投与して構わない、④ 複数回ロタウイルスに自然感染することがあり、また初感染では部分的な免疫しか獲得しないことがあるため、シリーズ完了前にロタウイルスに感染してもシリーズ終了までスケジュール通りワクチン投与を

行う、などの recommendation が出されている。

このほか、ロタウイルスワクチンと他の乳児期に接種されるワクチンについての同時接種による抗体価への影響について、それぞれのワクチンで検討されている。その結果、三種混合ワクチン (DTaP)、Hib ワクチン、不活化ポリオワクチン (IPV)、B 型肝炎ワクチン、小児肺炎球菌ワクチン (PCV) に関して、いずれのロタウイルスワクチン (RV1, RV5) と同時接種を行ってもお互いの抗体価への影響はないとの結果が出ている<sup>17, 18)</sup>。また米国では使用されていない生ポリオワクチン (OPV) との同時接種に関しては、両ワクチンについて中南米諸国やバングラデシュなどで調査されており、RV5 で若干ロタウイルスの血清 IgA 抗体価の上昇が抑制されるという結果が出ているが、ロタウイルスワクチンの効果に影響を及ぼすほどの結果ではなく、現段階では安全面も含めロタウイルスワクチンと OPV の同時接種は問題ないとの見解となっている<sup>19~21)</sup>。ただし BCG に関しては、わが国より先にロタウイルスワクチンを導入している諸外国では、BCG を接種していない、あるいは接種していても生後直後に接種しており、ロタウイルスワクチンとの同時接種に関するエビデンスは現在のところ報告がない。市販後調査などでモニタリングをしっかりと行っていくことが肝要である。

## 5 ワクチン投与の禁忌と要注意者

ワクチン投与の禁忌者はワクチンの成分に対して、あるいは前回のワクチン接種後アナフィラキシーショックを呈した人、さらに RV1 に関してはラテックスアレルギーを有している人となっている。また、重症複合型免疫不全症 (severe combined immunodeficiency disease : SCID) 患者への投与が禁忌として先日 recommendation に追加されたが<sup>22)</sup>、ロタウイルスワクチンの投与は生後 2 カ月頃開始されるため、SCID の診断がついていない場合がある。SCID 患者へのワクチン投与は、ロタウイルス持続感染によるロタウイルス遺伝子の変異の蓄積や、リアレンジメントの生成が起きやすいことから、ワクチン投与

前には家族歴など十分に確認することが重要である。

ワクチン接種要注意者としては、先天性免疫不全、移植後などの免疫力低下を認める児、HIV (human immunodeficiency virus) 既感染者、中等度、重症急性胃腸炎に罹患中の児が挙げられている。軽度の急性胃腸炎患者や感冒様症状は接種可能であり、特に、症状改善を待つことで1回目の接種適齢時期を逃すようなことが起こる場合は接種することを勧めている。このほか、腸重積の既往のある児や血液製剤を投与された児は、現時点ではデータが少ないということから要注意者のカテゴリーに入っている。なお、ここでいう要注意者とは、一般的に状態が改善されるまではワクチン接種を控えるが、診察した医師がリスクよりベネフィットのほうが大きいと判断した場合はその限りではない、とされている。

早産児は、ロタウイルスの自然感染によって特に2歳までに入院するリスクが高い。限られたデータではあるが、早産児へのロタウイルスワクチン投与による問題は報告されておらず、そのためACIPでは生後6週間以上経過し、臨床的に安定しており、かつNICU(新生児集中治療室)や病棟から退室、退院している早産児に関しては注意しながら正常のスケジュールで接種してもよいとしている<sup>16)</sup>。また、免疫力低下者や妊婦が家族内にいる場合も、ワクチン接種により便に排泄される弱毒化されたワクチン株によってこれらの人が感染することよりも、ロタウイルスに自然感染するほうがリスクが高い点を踏まえ、ワクチン接種を勧めている。ただし、便に排泄されたワクチン株による二次感染はあり得るので、ワクチンを接種したときには、特にオムツを換える際などは家族の手洗いの慣行などの感染予防策を講じることは重要である。

わが国におけるロタウイルスワクチン接種スケジュールは現時点では決定していないが、外国での投与スケジュールとそれほど変わるとは考えにくく、週単位で接種期間が固定されるなどこれまでになく非常に接種期間が厳密に設定され、かつ生後早期での生ワクチン投与となる。生ワクチンであるため、接種後4週間は他のワクチンを投与することができないため、最近導入されたHibや肺炎球菌ワクチンなどほかのワクチンとの兼ね合いや、ここに述べたような

基礎疾患を持つ児や特殊な状況への対応，対策などワクチン導入時まで十分に考慮されるべきである。

## 6 ワクチン接種後の副反応

腸重積に関しては，RotaShield<sup>®</sup> の経験から両ワクチンの安全性の治験に合計で約 13 万 2 千人が参加するという大規模なものとなった。RV1 は接種後 30 日間，RV5 は 42 日間の追跡調査が行われたが，プラセボ群と比較し腸重積の発生頻度の上昇は認められなかった<sup>13, 15)</sup>。ワクチンが実際に使用され始めても，米国などで実施されているワクチン接種後の副反応モニタリングから腸重積の増加を示す報告は認められていない。しかし，2011 年オーストラリアから出された報告では腸重積の発症者数をワクチン導入前後で比較すると，1～9 カ月の乳幼児全体で見ると増加は認めないものの，月齢別に評価すると 3 カ月未満の児において，ロタウイルスワクチン接種開始後の腸重積の発症者数が増加しており，現段階でははっきりしないもののワクチンとの因果関係があるかもしれないとの報告があるため<sup>23)</sup>，わが国でもワクチン導入前後の腸重積の発症については監視していく必要がある。

腸重積以外の副反応に関しては，治験においてワクチン接種後 7～8 日後から嘔吐(15～18%)，下痢(9～24%)，不機嫌(13～62%)，発熱(40～43%)を認めたが，これらはプラセボ群と比較し有意に高くはなかった。また重篤な副反応も認められていない。

## 7 実際にロタウイルスワクチンを使用している国からの報告

米国では，2006 年 2 月に RotaTeq<sup>®</sup> が，2008 年 8 月に Rotarix<sup>®</sup> が導入されたが，2000～2006 年と比較して，ロタウイルスの流行が 2007～2008 年では 11 週，2008～2009 年では 6 週遅くなり，流行期間も，2000～2006 年の 26

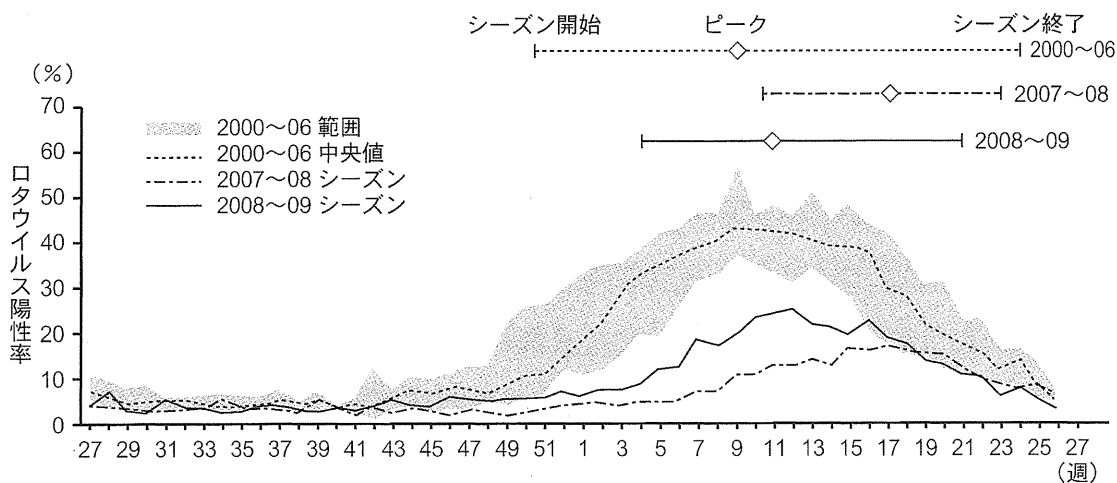


図1 全米約65カ所の検査室で提出された便検体のロタウイルス陽性率の週ごとの変化

2000～2006年のロタウイルス検体最大陽性率(網掛部上端), 最小陽性率(網掛部下端), 中央値(点線)と, 定期接種としてロタウイルスワクチン導入後の2007/08シーズンの陽性率の変化(一点鎖線)並びに2008/09シーズンの陽性率(実線)を比較すると, ワクチン導入後のロタウイルス陽性検体率の低下がよくわかる。また, 流行期間もワクチン導入後のほうが導入前より短くピーク(◇)も遅くなっている。

(文献24より)

週間から, 2007～2008年では14週間, 2008～2009年では17週間と短くなった。また, 流行のピークも2000～2006年の3月の初旬(平均)からそれぞれ4月下旬, 3月下旬と遅くなった(図1)。また, ピーク時の便検体のロタウイルス陽性率は, 2000～2006年の43%(37～56%)から, 17%(2007～2008シーズン), 25%(2008～2009シーズン)へと大幅に減少した<sup>24)</sup>。また, 入院率もワクチン導入前のシーズンと比較し, 2008年では6～11カ月児で87%, 12～23カ月児で96%, 24～35カ月児で92%の減少を認めた<sup>25)</sup>。さらに, これらの減少は予防接種率がそれぞれ77%, 46%, 1%と低い値で起こっており, ワクチンの直接効果に加えて, 間接効果も大きく影響していることを示唆する結果となっている。

アジア, アフリカ諸国からの報告では, 重篤な胃腸炎に対する有効率は, マラウイ(RV1)49.4%, 南アフリカ共和国(RV1)76.9%, ガーナ(RV5)55.5%, ケニア(RV5)63.9%, マリ(RV5)17.6%, バングラデシュ(RV5)45.7%, ベ

トナム (RV5) 72.3%であった<sup>26~28)</sup>。有効率は先進国と比較し低い、これは乳児において、経胎盤により血中、あるいは母乳中の抗体価が高いこと、栄養不良のための児の免疫能の低下、腸内細菌叢による干渉、分布するロタウイルスの遺伝子型の違いなどが原因として考えられている。しかし、これらの国々では重篤な胃腸炎を起こす症例数が非常に多いため、有効率は低いもののワクチンの効果としては極めて高いと考えられる。このほかにもワクチンをすでに導入した国からワクチン導入の効果を調査した報告が提出されている(表3)<sup>29)</sup>。

## 8 ロタウイルスワクチンに関するその他の関連事項

### 1. mix and match (2種類のワクチンの併用)

同じロタウイルスに対するワクチンではあるが、前述のようにRV1, RV5はその組成、投与回数など異なる点が多い。現在のところ、2種類のワクチンを併用してワクチンの効果を評価した研究結果は報告されていないが、理論上2種類のワクチンを併用することで効果が下がったり、副反応を惹起したりすることは考えられず、併用することを避けるためにワクチンを接種せず、自然感染し重篤化するほうが児にとってリスクが高いとの判断から、RV1, RV5の併用は禁止されていない。ただし、前述のようにACIPなどはrecommendationの中で、できるだけ同一製品を使用し、もし1回でもRV5の接種歴がある、あるいはどちらのワクチンを接種したかわからないようなことがあれば、合計3回ワクチンを接種すること、さらにその3回は児が8カ月に到達する前に接種終了すること、といった具体的な条件を提示している。

### 2. ワクチン接種開始後の血清型の変化

ロタウイルスは2種類の蛋白質で構成される最外層が感染防御に関係する中和抗原 (VP7, VP4) となっている。VP7がG血清型、VP4がP血清型を規定する<sup>30)</sup>。ヒトでは10種類のG血清型と10種類のP血清型が報告されている

表3 世界各国のロタウイルスワクチン導入後のワクチンのインパクト、間接効果、血清型の変化を調査した研究結果一覧

	接種場所	ワクチンの種類	調査結果	評価
ワクチンのインパクト	エルサルバドル	RV1	5歳未満の小児のすべての下痢症の35～48%の減少とロタウイルス感染症による入院患者の69～81%の減少	<ul style="list-style-type: none"> <li>・地域を越えてロタウイルス感染症の減少がみられ、ワクチン接種率の高い年代ほどその効果が出ている点からもワクチンの効果による疾患の減少であることが示唆される。</li> <li>・ワクチン接種開始後2～3年での患者数の減少は、重症化予防に抗体の持続期間が十分間にあっていることを示している。</li> <li>・すべての下痢症の減少はこれまで考えられていた以上に小児下痢症におけるロタウイルスの及ぼす影響が大きかったことを示唆する。</li> </ul>
	メキシコ	RV1	5歳未満の小児のすべての下痢症の入院患者の11～40%の減少	
	パナマ	RV1	5歳未満の小児のすべての下痢症の入院患者の22～37%の減少	
	ベルギー	RV1	ロタウイルス感染症による入院の65～83%の減少	
	オーストラリア	RV1, RV5	5歳未満の小児のロタウイルス入院患者に対するワクチンの有効性が89～94%、1歳未満のロタウイルス感染症の入院患者の68～93%の減少	
	米国	RV5	2010年ロタウイルスの流行期を認めず	
ワクチンの間接効果	エルサルバドル	RV1	2歳以上でワクチン接種歴のない子どもでロタウイルス感染症が41～68%の減少	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ワクチン接種開始後1～2年での間接効果の表れは、ロタウイルスの感染拡大に乳幼児が大きく寄与していたことを示唆する。</li> <li>・途上国での国レベルでの間接効果は、その患者数の多さから、ワクチンの有効性の低さを凌駕する効果が期待できる。</li> </ul>
	米国	RV5	ワクチン接種適応外の年齢の子どもでロタウイルス感染症の42～45%の減少	
	オーストラリア	RV1, RV5	2歳以上でワクチン接種歴のない子どもでロタウイルス感染症による入院患者が50%以上の減少	
血清型の変化	ブラジル	RV1	接種開始後2年でのG2P[4]の増加	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ロタウイルスワクチンと血清型の関係についてはさらなる研究・調査が必要。</li> <li>・血清型のサーベイランスの結果、ワクチンの有効率などの結果を加味すると、ワクチン接種開始後の短期間での血清型の変化はウイルスの生態学的な変化による可能性が高い。</li> <li>・今後も監視を継続する必要がある。</li> </ul>
	オーストラリア	RV1, RV5	ワクチン導入前はG1P[8]が流行株であったが、RV1を使用した州ではG2P[4]が、RV5を使用した州ではG3P[8]が増加した	
	米国	RV5	一部の都市でG3P[8]の増加	

ワクチンをすでに導入した国からの報告では、ワクチンの効果は非常に高いと考えられる。

(文献29より)

が、ヒトでの主要な血清型はG血清型がG1～4, G9, P血清型がP[8], P[4]で、これらの組み合わせで約88%のロタウイルスがカバーできる<sup>31)</sup>。このような複数の血清型が存在する状況の中で、2006年3月にRV1が導入されたブラジルにおいて、2006年3～5月では、ロタウイルス陽性45例のうち21例がG2であったのに対し、2007年3～5月では陽性11例すべてがG2というG2分布の大幅な拡大が観察された<sup>32, 33)</sup>。

この現象がRV1のG2P[4]に対する防御効果が低いためなのか、それともエルサルバドル、グアテマラ、ホンジュラスといったワクチンを導入していない隣国でもG2P[4]の分布が多いことを根拠とした流行株の変化を観察しているのか、結論づけるのは困難である。2006年にRV1を、2007年にRV5を導入し、85%の投与率であったベルギーにおいても胃腸炎での入院例におけるロタウイルス陽性例は、投与前より、34.7%、49.4%、66.3%と減少したが、血清型G2の分布が上昇した<sup>34)</sup>。いずれにしても、今後、ロタウイルスワクチンの接種率が上昇するにつれて、ワクチンによる選択圧の影響も考慮に入れ、稀なあるいは新たな遺伝子型のロタウイルスの出現には監視を続けるべきである。ワクチン投与がまだ開始されていないわが国では、ワクチン投与開始前後でのロタウイルス血清型の分布の変化を検討することはこのような観点からも重要である。

### 3. ブタ circovirus (サーコウイルス) の混入問題

2010年3月、存在する核酸の配列を一網打尽に決定してしまう方法が確立され、現在使用されている生ワクチン製剤に存在する核酸の配列を決定した検査成績が公表された<sup>35)</sup>。これによりRV1について、ブタ circovirus1型のゲノムのDNA断片、さらにcircovirusそのものも検出されたため、米国では一時的にRV1の投与を中止した。さらに5月には、RV5においてもブタ circovirusの混入が確認された(1型のゲノムに加えて、2型のゲノムもDNA断片も検出)。

ブタ circovirus1型はヒト、ブタに病原性はないが、2型もヒトには病原性はないがブタにはあり、このウイルスに感染したブタは体重減少やリンパ節腫脹



などを認めることがある。FDAはcircovirusの理論的なリスクとワクチンがもたらす利益を臨床医や専門家の意見を取り入れながら検討した結果、ワクチン接種のメリットのほうがはるかにリスクを上回るという結論を下した<sup>36)</sup>。circovirus混入の原因は、培養細胞（アフリカミドリザル腎臓由来Vero細胞）の継代に使用したトリプシンがブタの脾臓由来であることによることが判明している。世界の多くの国で投与されたロタウイルスワクチンは数千万ドースに上り、安全性とその多大な効果が確認されており、現在もワクチンは継続して投与され続けているが、厳しいモニタリングの中でも異常は認められていない。

## まとめ

小児の誰もが感染し、かつ重症化の恐れもあるロタウイルス感染症に対して、ワクチンは非常に有効な予防手段である。ロタウイルスの再感染は、血清型が異なればより起きやすいが、同じ血清型でも起こり、幼児から成人まで複数回認めるが、症状は獲得される免疫力により再感染ごとに軽症となり、2歳以降症状はほとんど認めない。この繰り返す自然感染にみられる免疫応答のメカニズムを利用しロタウイルスワクチンが開発され、現在では世界的に2つのロタウイルスワクチン(Rotarix<sup>®</sup>とRotaTeq<sup>®</sup>)が承認され、その高い有効性と安全性から多くの国で接種されている。

わが国でもこれらのワクチンが認可の段階となっているが(2011年7月Rotarix<sup>®</sup>認可, 2011年11月現在RotaTeq<sup>®</sup>認可申請中), この優れたワクチンを正しく使用し、その効果を評価するためにも医療機関や検査室が参加するサーベイランスを構築し、そこから得られたデータを用いて患者数の変化やワクチンの血清型分布に及ぼす影響のモニタリングを行う必要がある。また、投与時期が厳密に定められており、かつ一方のワクチンが2回、他方が3回接種のため、併用の是非、ワクチン投与にあたり予想される現場の混乱を少なくする明確な接種方法の提示、さらには生ポリオワクチンとの同時接種時の評価などについて、ワクチン導入前にしっかりと詰めておく必要がある。

## 謝辞

本稿を作成に当たり多大なご指導，ご助言をいただきました藤田保健衛生大学ウイルス・寄生虫学講座谷口孝喜教授，ならびに国立感染症研究所感染症情報センター岡部信彦センター長に深謝いたします。

(神谷 元)

## 文献

- 1) WHO : World Health Report. 2004.
- 2) Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, et al : WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* **365** : 1147-1152, 2005.
- 3) Parashar UD, Gibson CJ, Glass RI, et al : Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* **12** : 304-306, 2006.
- 4) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al : Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* **9** : 565-572, 2003.
- 5) Estes MK, Kapikian AZ: Rotaviruses. *Fields Virology*, 5<sup>th</sup> ed (Kinpe DM, Howley PM, eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, p1917-1974.
- 6) Velázquez FR, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM, et al : Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* **335** (14) : 1022-1028, 1996.
- 7) Velázquez FR : Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* **28** (3 suppl) : S54-56, 2009.
- 8) Nakagomi T, Chang BR, Nakagomi O : Rotavirus hospitalization and molecular epidemiology in northern Japan, 1987-1996. *Vaccine* **27** (Suppl 5) : F93-96, 2009.
- 9) Kamiya H, Nakano T, Inoue M, et al : A retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus. *J Infect Dis* **200** (Suppl 1) : S140-146, 2009.
- 10) Ramig RF : Systemic rotavirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* **5** : 591-612, 2007.
- 11) Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al : Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* **344** : 564-572, 2001.
- 12) CDC : *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease* 12<sup>th</sup> ed ; chapter 18 Rotavirus vaccine.
- 13) Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al : Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*

354 : 11-22, 2006.

- 14) Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al : Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 22 : 2836-2842, 2004.
- 15) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al : Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 354 : 23-33, 2006.
- 16) CDC ; Cortese MM, Parashar UD : Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 58 (RR-2) : 1-25, 2009.
- 17) Food and Drug Administration : RotaTeq clinical review. Rockville, MD : US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2006.
- 18) Food and Drug Administration : Rotarix clinical review. Rockville, MD : US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2008.
- 19) Tregnaghi MW, Abate HJ, Valencia A, et al : the Rota-024 Study Group : Human rotavirus vaccine is highly efficacious when coadministered with routine expanded program of immunization vaccines including oral poliovirus vaccine in Latin America. *Pediatr Infect Dis J* 30 (6) : e103-e108, 2011.
- 20) Bangladeshi Rotavirus Vaccine study group : Successful co-administration of a human rotavirus and oral poliovirus vaccines in Bangladeshi infants in a 2-dose schedule at 12 and 16 weeks of age. *Vaccine* 27 (9) : 1333-1339, 2009. Epub 2009 Jan 20.
- 21) Ciarlet M, Sani-Grosso R, Yuan G, et al : Concomitant use of the oral pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine and oral poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 27 (10) : 874-880, 2008.
- 22) CDC : Addition of severe combined immunodeficiency as a contraindication for administration of rotavirus vaccine. *MMWR* 59 (22) : 687-688, 2010.
- 23) JP Buttery, MH Danchin, et al : Intussusception following rotavirus vaccine administration : Post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine* 29 : 3061-3066, 2011.
- 24) CDC : Reduction in rotavirus after vaccine introduction --- United States, 2000 - 2009. *MMWR* 58 (41) : 1146-1149, 2009.
- 25) Payne DC, Tate JE, Parashar UD, et al : Direct and Indirect Effects of Rotavirus Vaccination Upon Childhood Hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis* 53 (3) : 245-253, 2011. Epub 2011 June 23.
- 26) Armah G, Sow S, Breiman RF, et al : Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lan-*

- cet 376 : 606-614, 2010.
- 27) Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al : Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med* 362 : 289-298, 2010.
  - 28) Zaman K, Dang DA, Victor JC, et al : Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 376 : 615-623, 2010.
  - 29) Patel MM, Steele D, Gentsch JR, et al : Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 30 (1 Suppl) : S1-5, 2011.
  - 30) Parashar UD, Glass RI, Bresee JS, et al : Rotavirus. Volume 4, Number 4<sub>2</sub>Oct-Dec 1998.  
<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no4/parasharG.htm#fig%203>
  - 31) 谷口孝喜 : ロタウイルスワクチン- 過去から現在, そして未来へ-. *小児感染免疫* 21 (1) : 29-36, 2009.
  - 32) Carvalho-Costa FA, Araújo IT, Santos de Assis RM, et al : Rotavirus genotype distribution after vaccine introduction, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis* 15 : 95-97, 2009.
  - 33) Nakagomi T, Cuevas LE, Gurgel RG, et al : Apparent extinction of non-G2 rotavirus strains from circulation in Recife, Brazil, after the introduction of rotavirus vaccine. *Arch Virol* 153 : 591-593, 2008.
  - 34) Zeller M, Rahman M, Heylen E, et al : Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. *Vaccine* 28 : 7507-7513, 2010.
  - 35) Victoria JG, Wang C, Jones MS, et al : Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines : detection of minority variants and an adventitious virus. *J Virol* 84 : 6033-6040, 2010.
  - 36) FDA actions. Updated : December 28, 2010.  
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm205546.htm>

# B-23 ヒトパピローマウイルス

## 1 ▶ 概 念

小児感染症学という本書の主旨から小児科医あるいは総合医、一般医などにとって必要なヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) と関連疾患およびその予防について概説する。子宮頸がんをはじめ疾患固有の情報は成書や関連文献を参照されたい。

### ■ HPV の特徴と感染メカニズム

HPV の基礎および臨床、疫学研究の積み重ねが、全ての HPV 関連疾患のうち最も頻度が高く重篤である子宮頸がんの自然史を明らかにした。疣贅 (乳頭腫) が伝播することは 1898 年に犬の耳の疣贅によって報告された。1970 年代になって、疣贅とがんにおける分子解析が行われその共通性が認識され多くの研究が積み重ねられた。そして、1983 年に子宮頸がん組織から HPV 16 型が zur Hausen らによってクローニングされ、ほぼ全ての子宮頸がんへの進行にハイリスク HPV の子宮頸部感染が必須であることが広く認められるようになった。また、前がん病変や他の男女における肛門性器がんにおける関連も明らかにされた。男女の良性性器ならびに気道疣贅も HPV によって引き起こされる。

HPV は世界中にどこにでも存在し、男女の皮膚や粘膜に存在している。多くの感染は無症候性であり、必ずしも疾病である感染症を引き起こさず臨床的意義を有しない。病変が発生しても自然に消退するものが大部分を占めるが、持続感染した場合にがんを引き起こすことがある。

パピローマウイルスは種特異性があり、ヒト細胞のみに感染する。特定の型 (ハイリスクといわれる) の HPV DNA は世界中の子宮頸がん組織から一定してほぼ 95~99% の割合で検出される。HPV 16 型は代表的なハイリスク HPV である。HPV はパピローマウイルス科に属し約 8000 bp か

らなる DNA ウイルスであり、そのゲノムは 3 領域に分割される。ウイルスのカプシド蛋白質をコードする後期遺伝子領域、発がん性蛋白質をコードする初期遺伝子領域、そして調節領域である。

子宮頸部上皮において HPV は基底細胞 (あるいは予備細胞) といわれるいわゆる幹細胞に感染し、上皮細胞の分化に依存しつつ、ウイルスの複製を調節し、そのライフサイクルを完成させる。初期遺伝子蛋白質は基底細胞に、後期遺伝子蛋白質は分化した細胞においてそれぞれ発現している。初期遺伝子領域のうち、E6、E7 の転写産物はほとんどのがんで発現しており、前者の蛋白質は代表的ながん抑制遺伝子である p53、後者の蛋白質は同じく Rb の蛋白質を不活化する。これらの遺伝子導入によりヒト培養細胞株の不死化と齧歯動物細胞株の悪性転化を引き起こす。子宮がん癌細胞の悪性型発現の維持に不可欠であり、がん化の促進、アポトーシスの抑制を起こしている。

感染したヒト細胞 DNA への HPV 遺伝子の組み込み (integration) は、ハイリスク型 HPV でみられ E6 および E7 蛋白質が活性化している。子宮頸部病変ではおもに上皮内がんおよび進行がんにおいて組込がみられる。ローリスク型 HPV および前がん病変 (中等度異形成以下) において組込は起きてなく、ヒト細胞核内で遺伝子とは別に存在する (episomal)。

初期遺伝子蛋白質 (E6 および E7 など) は全ての感染細胞内で発現し、細胞性免疫を誘発する。HPV 感染細胞の排除は細胞性免疫によってなされる。一方、初期遺伝子蛋白質に対する液性免疫は、通常、全く存在しないか、あるいは存在しても少量である。後期遺伝子蛋白質である L1 および L2 は基底細胞あるいは異常増殖細胞内で検出可能レベルには発現していない。したがって、L1 および L2 抗原に対する細胞性免疫が生じる可

能性は低い。一方、L1/L2カプシド蛋白質を抗原として誘導された場合の中和抗体は感染防御が可能である(後述するワクチンはこれを人工的に行っている)が、自然感染ではこの免疫応答が回避され、非常に限定的である。HPVは、抗原提示細胞(APC)を活性化しないし、血液を介しての感染はなく、ウイルス血症は存在しない。また、ケラチノサイトを破壊せず、炎症や組織破壊はほとんどない。自然感染においては、抗体産生がおよそ半分の女性にしか起こらず、その抗体価も不十分で感染を回避するには十分でないことが多い。そのため、自然感染では同じ型のHPVに関して、反復感染が起こりうる。

HPVの伝播には、性的接触によるものと稀なそれ以外によるものがある。HPV感染は通常の性的接触により伝播するが、性器挿入を伴わない性器接触(性器と性器、手と性器、口と性器など)によっても伝播される。性交未経験者における性器HPV感染は稀ではあるが、性器挿入を伴わない性的接触により生じる可能性がある。コンドームの適切な使用により感染リスクは低下するが、完全に感染を防御できるわけではない。性的接触以外の感染経路には母体から新生児への感染(垂直感染)があるが、ローリスク型HPVのものでがんを発生させることはない。

HPV感染は通常2、3か月で体内からクリアされ、約90%は2年以内に消失する。性交経験のある女性の約80%は、一生に一度は発がん性HPVに感染し、このウイルスに感染することは特別なことではなく、誰でも感染するリスクをもつ。HPVの感染は非常にありふれたものであり、また無症候性であるため、ほとんどの伝播は感染者の多くは知らないうちに生じている。しかし、感染が長期間続くと、ごく一部のケースで数～数十年間の前がん病変を経て子宮頸がんが発生する。

HPVの感染は、子宮頸がんの発生およびがんへの進行において必須条件ではある。HPV感染の後に子宮頸がんまで進行するための関連因子には宿主、環境因子、免疫学的因子のほかに、多産、早い初産、喫煙、長期の経口避妊薬の使用、など

も加えられている。

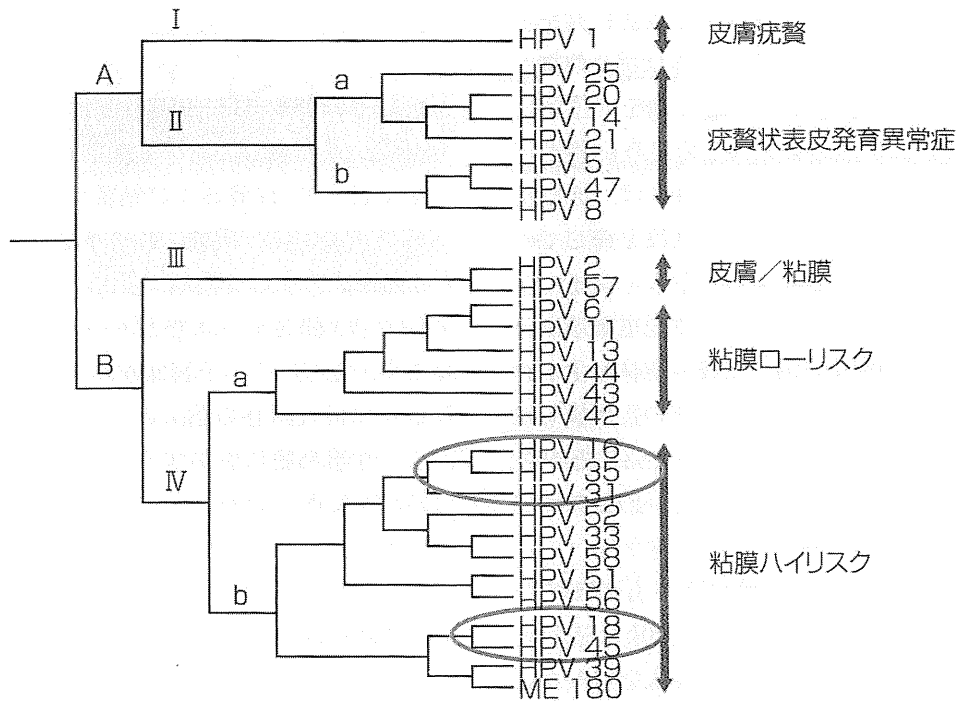
## 2 ▶ 疫学

HPVは上皮(皮膚および粘膜)に感染するDNAウイルスである。現在、HPVには100以上の型があるが、これは発見順に番号がつけられている(図1)。13種あるいは15種のHPVががんを引き起こす。その中で、子宮頸がんやその他の肛門性器がんにも最も関与の強いHPVが16型と18型である。性器粘膜に感染するHPVは、がんとの関連の程度に従って「ハイリスク」と「ローリスク」に分けられている。ハイリスク型は16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66などで、これらは他の性器肛門がんや頭頸部がんの発生にも関与している。ローリスク型HPVががんを引き起こすことはまれである。良性または低悪性度の外陰、膣、子宮の病変を引き起こす。HPVは性器(女性の子宮頸部、膣、外陰、男性の陰茎、陰囊)や肛門の尖圭コンジローマの原因であるが、さらには、再発性呼吸器乳頭症(recurrent respiratory papillomatosis: RRP)の原因になる。疫学的、ウイルス学的な研究に基づくと、HPVが原因となるのは子宮頸がん症例のほぼ100%、肛門がん症例の約90%、外陰、膣、陰茎がんの40%、中咽頭がんの30～60%、口腔がんの5%と見積もられている。これらの疾患の前がん病変もHPVが多く関連している。本稿では紙面の都合上、子宮頸がん、尖圭コンジローマ、再発性呼吸器乳頭腫症に関して述べる。

### ■ 子宮頸がん

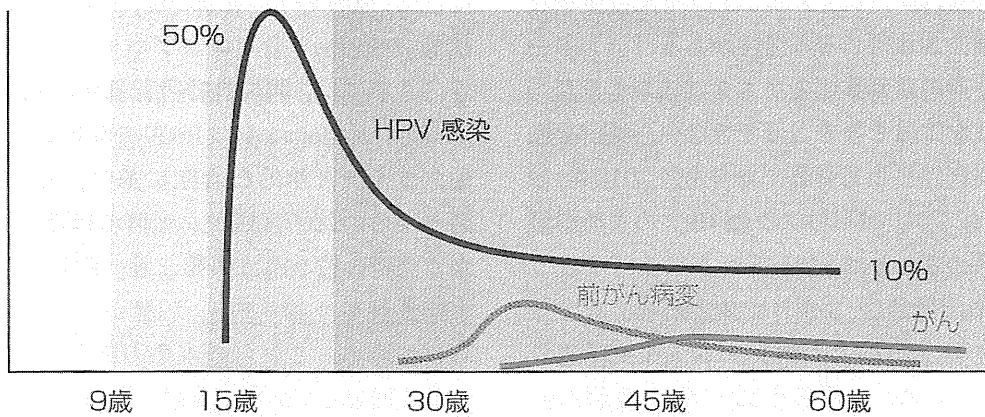
子宮頸がんは、世界的には女性特有のがんとして乳がんに次いで第2位の発生となっており、毎年約50万人が新たに子宮頸がん罹患している。日本では上皮内がんを含めて約15,000名の発生および3,500人の死亡があると推測される。

世界中において健常成人女性の子宮頸部におけるHPVの検出率はおよそ10%であり、最も高い頻度で生じるSTI(sexual transmitted infection)である。子宮頸がんの自然史の中で大切なポイントの1つは、HPV感染が起きて、そのままがん化へ



Swygart C: *Br J Biomed Sci.* 54, 299-303, 1997

図1 ▶ HPV 型の系統発生



Garland S, Cuzick J, Konno R, et al. *Vaccine* 26, Suppl 12, 2008

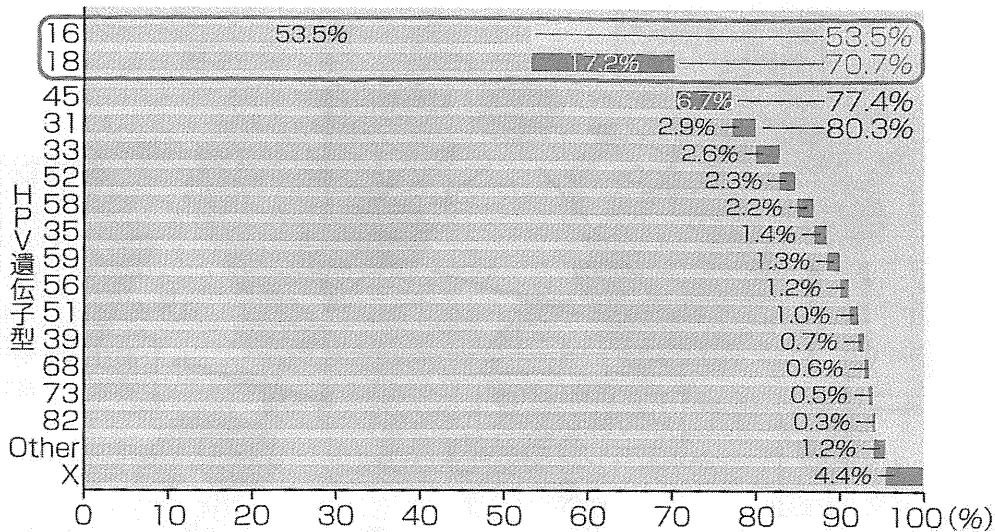
図2 ▶ 年齢からみた HPV 感染および子宮頸部病変発生

のプロセスが進むというわけではない。思春期から20歳代の若い女性において HPV に関する曝露が高く検出率は50%に及び、混合感染も多い。中年層ではこれが10%程度に減少し、閉経後に若干増加する(図2)。

ハイリスク HPV 感染から子宮がんになるまでに5~10年以上の長い時間を要する。ハイリスク HPV 感染から数か月~10年ほどで前がん病変の異形成になり、その異形成が軽度、中等度、高度と進展する。軽度異形成は上皮の下層1/3に

異型細胞が見られる状態、中等度は下層2/3に異型細胞がみられる状態で、高度異形成では表層の1/3まで異型細胞が及ぶ。各段階の異形成はその前の段階に戻る事が多く、上皮内がん以上に進行するのは、軽度異形成で1%、中等度異形成で10%、高度異形成で20~30%である。

世界的には、HPV 16型と18型が全ての子宮頸がん、上皮内がん、上皮内腺がんのおよそ70%の原因になっている(図3)。より若い女性の子宮頸がんで、HPV 16型および18型が検出される傾



Munoz N et al.: Int J Cancer 111: 278-285, 2004

図3 ▶ 世界の子宮頸がんにおける HPV 型の頻度

ウイルス感染症

向にある。そして、頻度の高い上位8つの型 (HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35) が子宮頸がん症例のおよそ90%を占めている。HPV 16 および 18 以外の型の頻度は高くなく、いずれも5%以下である。これらの8タイプは世界のいずれの地域においても同様の傾向である。HPV 16 型は浸潤子宮頸がんの50~55%と最も多くを占める。HPV 18 は扁平上皮がんよりも腺がんにおいて多くみられる。進行がんにおける診断、治療などは成書にゆずる。

**㊦ 尖圭コンジローマ** .....

尖圭コンジローマは、通常、陰茎、外陰部、陰囊部、会陰部、肛門周辺部の皮膚、および膣、尿道、肛門部の粘膜に生じる。鶏冠状、乳頭状に発生する乳頭腫で痛みはほとんどなく、時に痒みを感じる。

尖圭コンジローマの90%以上に、HPV 6 および 11 型が関与している。ローリスク型 HPV 感染は細胞増殖を刺激し、「空胞化した」細胞(コイロサイトーシス)を含む上部細胞層の不規則な肥厚化を生じる。性交渉の相手が尖圭コンジローマを有すると75%以上が曝露により尖圭コンジローマを発症する。40%程度は自然に寛解する。しかし、再発も多い。尖圭コンジローマの診断及び治療には、強い感情的苦悩や不安を伴う。

日本では年間推定患者数は約3.9万人、男性

18,400人、女性20,800人程度である。発生のピークは女性では20~24歳、男性では25~29歳にあり、30歳以降では常に男性の患者数が多い。アメリカでは成人の約1%が罹患しているといわれる。イギリスでは年々患者数が増加しているが、日本の定点観測では、2005年をピークに若干減少している。

治療には外用剤(イミキモド)および外科療法(メス、電気メス、レーザー、冷凍療法など)が行われている。いずれも15~30%程度の再発が見られる。

**㊧ 再発性呼吸器乳頭腫症(Recurrent respiratory papillomatosis : RRP)** .....

気道内にびまん性に形成される乳頭腫で、乳児期および学童期に発症(0~7歳, median 2歳)するタイプと成人発症のタイプがある。HPV 6/11型がほぼ100%に検出され、前者での感染経路は主に母子感染であり、後者ではオーラルセックスの可能性もある。妊娠時に尖圭コンジローマを合併している場合、出生児のRRP発症リスクは約230倍上昇すると報告されている。米国では、年間2,000~2,500例発症し、小児の咽頭・喉頭良性腫瘍の原因の第1位、あるいは、小児の嚔声の原因の第2位といわれる。嚔声、咳、血痰、呼吸困難などを生ずる。重症化すると気道閉塞により致命的で若年発症ほど予後不良である。診断は、気



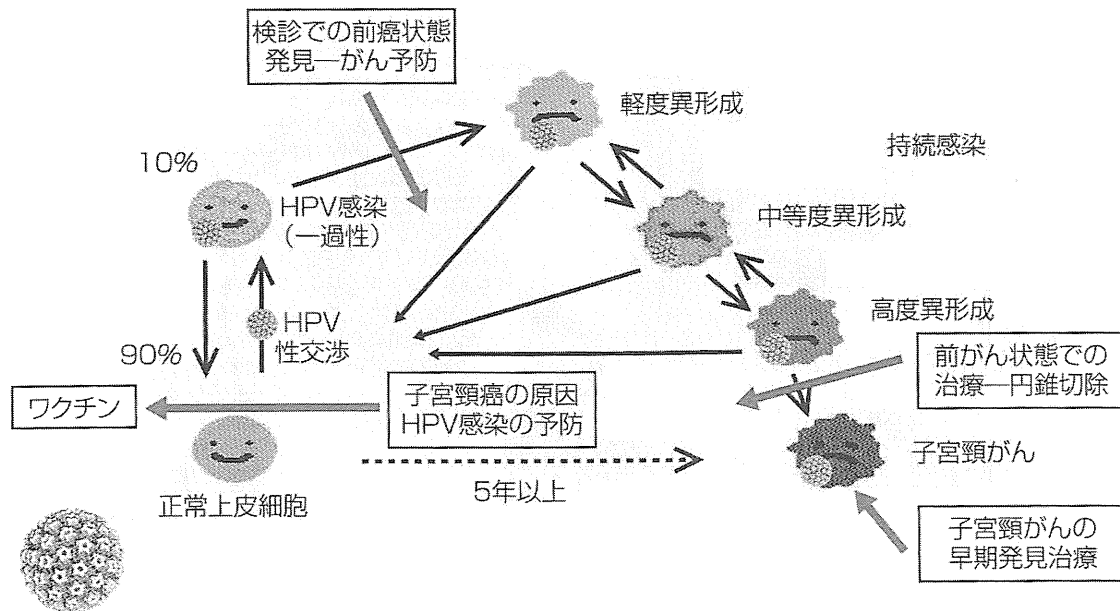


図4 ▶ 子宮頸がんの予防

管支鏡，病理組織診断，HPV DNA 診断などによる。報告ではRRPと診断された小児の多くが年間4～6回の手術を要し，RRP小児が生涯に要する手術回数の中央値は13回(範囲：2～179，平均：21.6回)とされている。

### 3 ▶ 予 防

WHOをはじめ世界の多くの機関・団体がHPVワクチンによる子宮頸がんの一次予防がランクの高い公衆衛生的政策として推奨している。世界全体の子宮頸癌の発生抑制効果において，HPVワクチンによる介入(一次予防)が，検診(二次予防)の充実とともに非常に有効である(図4)。

#### ■ 子宮頸がん検診(二次予防) ……………

最近の日本の子宮頸がんの年齢調整発生率および死亡率は8.0および2.8(対100,000人：IARC, Globocan 2002 / WHO GBD 2004 for WHO region estimates only)であり，これらはアジア諸国の中では最低に属し，また，世界の主な先進国とほぼ同程度の良好な数値といえる。その理由の主たるものは，二次予防である子宮頸がん検診の長い歴史にある。日本における子宮頸がん検診は，1950年代後半から opportunistic screening として始まり，1982年には「老人保健法」として法制化さ

れ世界で最も早い時期に organized screening となった。子宮頸がんには異形成という前がん病変が存在することから，検診によって前がん病変を検出し，がんに進行する前に管理・治療することが可能であるという他のがんにはないアドバンテージを有する。子宮頸がん検診の有効性を最も高めるのは受診率である。可能な限り多くの女性に受診させるポイントとなる。

現在，子宮頸がん検診は主に細胞診で行われている。子宮頸がんが発生する部位である扁平・円柱上皮境界領域をブラシやへらなどで擦過して細胞を採取しパパニコロウ染色を施し顕微鏡下に診断する。細胞診で異常と判定されると，コルポスコプ観察下に米粒大の組織を切除鉗子で採取し組織診断する。細胞診や組織診の結果を総合的に判断して，異形成の程度やがんの組織型が決定される。最近，検診にHPV DNA 検査を導入することの意義が研究されており，次第にその方法が普及するものと思われる。

#### ■ HPV ワクチン(一次予防) ……………

HPV ワクチンの開発では，感染予防を目的とした高濃度かつ持続的な血清中和抗体の産生に主眼を置いて行われた。高い抗原性を発揮するためにL1カプシドに対して，防御メディエーターとなる中和抗体の産生が意図された。また，特異的

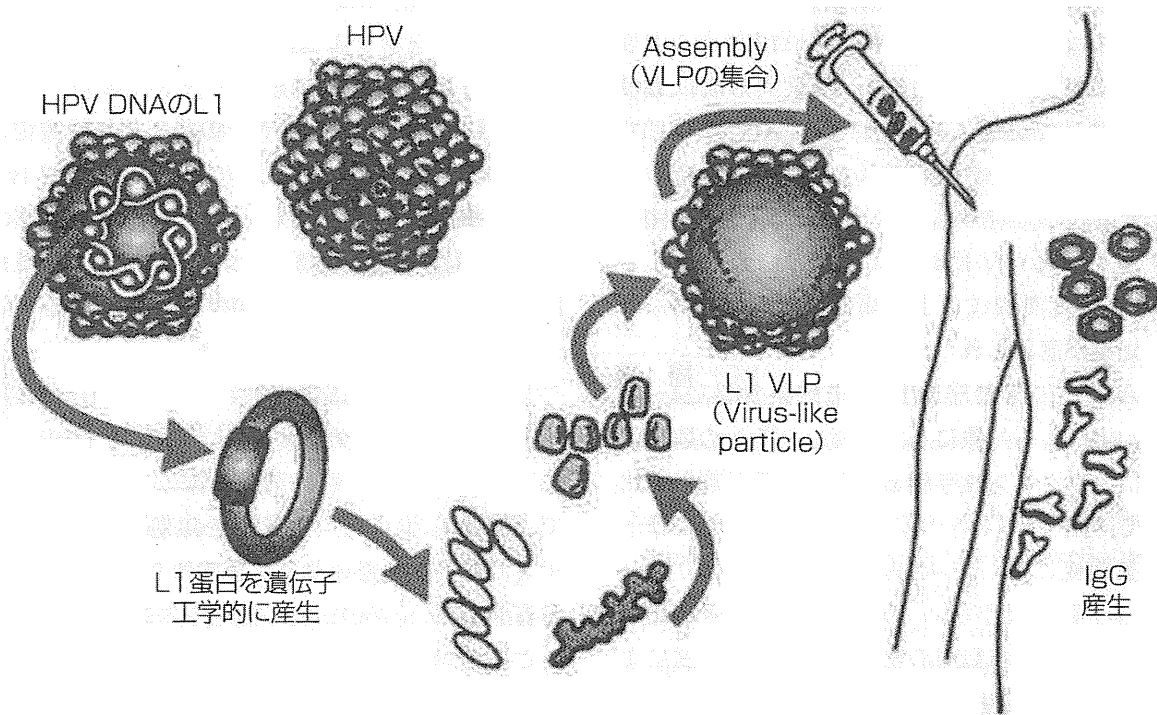


図5 ▶ HPV ワクチン

免疫応答を増強するために、アジュバントの使用が行われた。HPV ワクチンの基本は、HPV を構成する遺伝子の中で、カプシドを作り出す L1 DNA をイースト菌またはバキュロウイルス発現システムに誘導して、遺伝子工学的に増殖させ、DNA を含まない HPV の殻だけの L1 VLP (virus-like particle) を作る。感染力のない L1 VLP 筋注によって、IgG を産生させ、新しい液性免疫を引き起こす(図5)。IgG は子宮頸部粘膜に滲出し、実際の HPV 感染を防御する。レプリカを抗原としているため、感染性はまったくなく、病原性への復帰もない。

4 価 HPV ワクチン(ガーダシル®) が初の HPV ワクチンとして 2006 年 6 月に FDA(アメリカ食品医薬品局)の認可を受けた。ハイリスク HPV である 16 型、18 型のほかに尖圭コンジローマなどの原因であるローリスク HPV 6 型、11 型に対するワクチンを含む。アジュバントとして AAHS を添加されている。このワクチンは 9 歳以上の女性に対する子宮頸部の前がん状態および子宮頸がん、女性の肛門性器疣贅の予防、外陰部および陰

の前がん状態およびがんの予防を適応として承認されている。さらに、一部の国では、男性の肛門性器疣贅の予防に対しても承認されている。

2 価 HPV ワクチン(サーバリックス®) は、HPV 16 型および HPV 18 型ワクチン抗原に新しい AS04 をアジュバントとして添加して構成されている。このワクチンは子宮頸部の前がん状態およびがんの予防を適応として、10 歳以上の女性に対する使用が承認されている。

#### 1) 有効性

HPV 感染から子宮頸がんの発生まで 10 年以上かかることと、発がんをエンドポイントとするのは倫理上の問題があるため、HPV ワクチンの臨床試験における有効性は前がん病変(CIN 2, CIN 3)の発生をエンドポイントの代替指標として実施された。

HPV ワクチンに対する大規模な第三相無作為化二重盲検試験は、ワクチンに含まれる HPV 型に関する未感染女性(4 価ワクチン: 15~26 歳の 12,167 人, 2 価ワクチン: 15~25 歳の 18,644 人)を対象に行われた。4 価ワクチンではワクチン投

与群とプラセボ投与群とを比較して、1回目の接種から36か月の時点で、HPV 16/18による中等度異形成以上に対して100%、高度異形成以上の病変に対して97%、上皮内腺がん(AIS)に対して100%の予防効果が認められた。2価ワクチンでは、1回目の接種から34.9か月の時点で、HPV 16/18による中等度異形成以上の病変に対して98.1%、高度異形成以上の病変に対して100%の予防効果が認められた。

さらに上の年齢層のHPV未感染女性(24~45歳, 3,819人)を対象にした4価ワクチンの臨床試験では、ワクチン投与群とプラセボ投与群とを比較して、HPV 6/11/16/18の持続感染および子宮頸部病変に対して90.5%(95%信頼区間73.7~97.5)の予防効果が認められた。16~23歳と比較して、これらの年齢層の女性はワクチン接種による抗HPV抗体産生が若干弱い、ワクチン接種はHPV感染予防に有効と考えられる。また、両者のHPVワクチンにはウイルス排除の治療的効果がないことが示されている。

どちらのワクチンも、ワクチンに含まれるHPV型の未感染女性に3回接種することで、ほぼ全ての女性で血清中の抗HPV IgG抗体が陽性になる。さらに長期に渡る抗体価の推移は不明である。また、9~14歳の若い女性の方が、それより上の年齢層の女性(15~26歳)よりも抗体産生応答が高い。4価ワクチン接種の長期に渡る効果をフォローアップした報告では、ワクチン型HPVの未感染女性(16~23歳, 552人)への接種から5年の時点で、HPV 6/11/16/18による高度異形成以上の病変と性器疣贅に対して95.8%の予防効果が示された。また、2価ワクチンでワクチン型の未感染女性(15~25歳, 1,113人)への接種から6.4年の時点で、HPV 16/18の新規感染に対して95.3%、HPV 16/18の持続感染(12か月間隔で同じHPV DNAが検出)に対して100%、HPV 16/18による中等度異形成以上の病変に対して100%の予防効果が認められた。

これまでの臨床試験では、3回接種後に上昇した抗HPV抗体価は、5~6.4年後までワクチン型HPVによる子宮頸部前がん病変の発生を予防す

る効果が持続することが証明されており、抗体価のモデリングでは20年以上の維持が推定されている。

日本における2価ワクチンの第二相無作為化二重盲検試験(20~25歳, 1,040人)では、HPV 16/18の持続感染およびそれらのウイルス型が原因の子宮頸がん前駆病変の100%の予防、さらにHPV 16/18以外の全てのHPV型に起因する中等度異形成以上の病変発生を75%予防した。

また、ワクチンに含まれる型以外のHPVに対するクロスプロテクションについては、HPV 31, 33, 45型に対する感染予防効果が2価ワクチンで、HPV 31型に対する感染予防効果が4価ワクチンで報告されている。前者では2価ワクチン非含有HPVタイプの占める割合(約30%)を考慮すると、クロスプロテクション効果により約11~16%の追加予防効果が得られるものと推測される。

## 2) 副反応

HPVワクチンに含まれるVLPは非感染性の蛋白質抗原であり、その安全性はB型肝炎ワクチンなどの蛋白質サブユニットワクチンと同等と推定される。アメリカCDCによる4価ワクチンの市販後副作用調査報告では、2006年6月から2008年12月までの2,300万回の接種から772件の深刻な副作用情報が得られ、失神、接種部位の局所反応、めまい、吐き気、頭痛などが報告されているが、これらの副作用はバックグラウンドレベルと同等であると結論されている。我が国での2価ワクチンの臨床試験では、A型肝炎ワクチン接種のプラセボ群と比較して、局所反応(疼痛、発赤、腫張)がやや多いものの、関節痛、疲労感、頭痛、筋肉痛に関して同等の発生であり、重篤な副作用は認められない。

## 3) 接種スケジュール

2価ワクチンは、我が国では10歳以上の女性が接種対象で、0, 1, 6か月の3回、筋肉内接種する。4価ワクチン(2011年4月時点で国内未承認)は米国では9~26歳の女性が接種対象で、0, 2, 6か月の3回、筋肉内接種する。

HPVワクチンは性交渉を開始前に接種するこ

とが効率的であることから、HPV感染に曝露する前の女兒を優先的な接種対象と考え、多くの国で10~14歳の女性を接種推奨年齢としている。わが国では、日本産婦人科学会、日本小児科学会、日本婦人科腫瘍学会、日本産婦人科医会や子宮頸がん征圧を目指す専門家会議などの専門家集団から、11歳から14歳での接種を推奨されている。海外では25か国以上で接種が公費負担されている。イギリスやオーストラリアでは学校接種が行われ85%以上の接種率となった。わが国では2010年補正予算により、不完全な制度ながら国と自治体による接種補助事業が決定した。

この年齢を過ぎた女性に対しても各国の事情に応じて、キャッチアップ接種が推奨されている。アメリカACIP(the Advisory Committee on Immunization Practice)の4価ワクチンに対するリコメンデーションでは、11~12歳の女兒が優先接種対象として推奨され、13~26歳の未接種者がキャッチアップ接種対象として位置づけられている。わが国では上記の専門家集団から、15歳から45歳までを次の接種対象として推奨されている。特に、29歳までの女性は医療経済学的にも接種の有効性が示唆されている。

#### 4 ▶ おわりに

日本を含む先進国における子宮頸がん予防のモデリングに関してのコンセンサス以下のおりである。①思春期女兒に平等で高い接種率を達成すること、②成人女性において平等で高い検診受診

率を確保、③費用対効果を考慮すると男子に対する接種よりもまず女子への接種を優先すべき、である。

即ち、「大人になったらがん検診を受ける、子どもから大人まで適切な年齢でワクチンを接種して病気を予防する」、それが重要な健康教育である。

#### 文 献

- 1) Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; **84**: 118-31.
- 2) FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1915-27.
- 3) Paavonen J, Naud P, Salmeron J, *et al.* 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.
- 4) Konno R, Tamura S, Yoshikawa H. *et al.* Efficacy of Human Papillomavirus Type 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Japanese Women Aged 20 to 25 Years: Final Analysis of a Phase 2 Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; **20**: 847-55.
- 5) Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, *et al.* Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; **20**: 385-92.

自治医会大学附属さいたま医療センター産婦人科  
今野 良