

H25 年度厚生労働科学研究費補助金
(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

日本人男性 HIV 感染者における 4 価ヒトパピローマウイルスワクチンの安全性及び効果に
関する研究

研究分担者 大石 和徳 国立感染症研究所感染症疫学センター センター長

研究協力者 菅沼 明彦 東京都立駒込病院感染科 医長

研究協力者 柘元 巖 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 室長

研究要旨

ヒトパピローマウイルス (HPV) は、性行為により伝播し、関連疾患として、子宮頸部
癌、肛門癌、喉頭癌などの悪性腫瘍、尖圭コンジローマなどの良性腫瘍が知られている。
特に、HIV 感染者は、免疫不全を背景として、HPV 関連悪性腫瘍を発症する危険性が高い。
HIV 感染症は男性同性愛者を中心に流行しており、国内においても男性への応用が期待され
る。今回、当院通院中の 22 例の HIV 感染者に対して、4 価 HPV ワクチンを接種し、安全
性及び効果について評価した。接種後の有害事象については、経過中に合計 28 イベントが
報告された。多くが局所反応であり、重篤な有害事象は認めなかった。研究期間中の CD4
陽性リンパ球数及び HIV-RNA 量に顕著な変動を認めなかった。HPV16/18 抗体陽性者は、
接種前、HPV16 7 例 (32%)、HPV18 6 例 (27%) 接種後、HPV16 22 例 (100%)、HPV18
20 例 (93%) であった。接種前 HIV-RNA 量と接種後 HPV16/18 抗体価に与える影響をみる
ために、HIV-RNA 200 copies/mL (4 例)、HIV-RNA < 200 copies/mL (18 例) の 2 群を比
較したところ、HIV-RNA 200 copies/mL 群で抗体価が低値であった。接種前 CD4 陽性リ
ンパ球数と接種後 HPV16/18 抗体価の関連をみるために、CD4 500 / μ L (9 例)、CD4 <
500/ μ L (13 例) の 2 群を比較したところ、両方で抗体価に有意な差を認めなかった。本研
究は少数例を対象としたものであり、今後より多くの対象者による検討が望まれる。

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス (HPV) の持続
感染は、腫瘍の発生に深く関与している。
HPV 関連疾患として、子宮頸がん、肛門癌、
喉頭癌などの悪性腫瘍、尖圭コンジローマ
などの良性腫瘍がある。HIV 感染者は、免
疫不全を背景として、HPV 関連疾患を発症
する危険性が一般人口と比較して極めて高

いことが知られている。

現在、HPV 関連疾患への対策として、
HPV ワクチンが使用可能である。HPV ワク
チンは、ウイルス様粒子 (VLP) を含んで
おり、2 価 HPV ワクチンには、発がんに関
連する HPV16 型、18 型の VLP、4 価 HPV
ワクチン (以下 HPV4 ワクチン) には、こ
れに加えて尖圭コンジローマに関連する

HPV6 型、11 型の VLP を含む。国内では、いずれの HPV ワクチンも女性のみに適応があるが、海外では男性に HPV ワクチン、特に HPV4 ワクチンの適応を認可している国も見られている。わが国においても、HIV 感染者が男性同性愛者で流行している現状を鑑みると、HIV 感染者も含めた男性への HPV4 ワクチンへの適応拡大が望まれる。

今回、HIV 感染症を有する日本人男性において HPV4 ワクチンの安全性及び抗原性を検討することを目的として、本研究を実施した。日本人男性 HIV 患者に対する HPV4 ワクチンの効果及び安全性を示すことは、本ワクチンの HIV 感染者への応用及び男性への適応拡大に資すると考えられる。

B. 研究方法

本研究に同意した HIV 感染症を有する 20 歳以上 35 歳以下の男性を対象とした。対象者は、抗 HIV 療法 (ART) 使用の有無は対象者の要件としなかった。本研究は、ワクチン接種後の有害事象、ワクチン接種の HIV 感染症に与える影響、ワクチンの効果、の 3 点について検討を行った。HPV4 ワクチン (商品名 ガーダシル) は、添付文書に沿って、初回接種を 0 カ月とし、0、2、6 か月の 3 回接種を行った。接種方法は、上腕部に筋肉注射にて同ワクチン (1 回 0.5mL) を接種した。

1) 有害事象

HPV4 ワクチンの安全性評価のため、各接種当日から接種後 10 日間の有害事象の有無について、別紙の健康観察票への記入を対象者に依頼し、定期受診時に回収した。また、問診によっても有害事象の有無を確認した。

2) HIV 感染症への影響

HPV4 ワクチン接種による HIV 感染症への影響を検討するために、同ワクチンの初回接種時及び接種開始 8 か月後 (3 回接種後 2 か月) に CD4 陽性リンパ球数、HIV-RNA 量を測定した。また、対象によっては、担当医師の判断にて、定期検査の一部として初回接種 2 か月後、4 か月後、6 か月後にも CD4 陽性リンパ球数、HIV-RNA 量が測定された。

3) 効果

HPV4 ワクチン接種時及び接種開始 8 ヶ月後 (3 回接種後 2 か月) に、HPV16 型・18 型抗体を測定し、4 価 HPV ワクチンの効果を検討した。HPV 抗体測定は、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターにて実施された。測定方法は、293FT 細胞を用いて作成されたウイルス様粒子 (VLP) を抗原とした ELISA 法によって行われ、HPV16 及び 18 の国際標準血清との比較に基づいて単位付け (international unit: IU/ml) が行われた。HPV 抗体の陽性基準は現在統一されていないが、本研究においては、今回用いた国際標準血清を基準として HPV16 抗体を 5 IU/mL、HPV18 抗体を 4 IU/mL と設定した。

本研究は、東京都立駒込病院倫理委員会にて審議が行われ、同委員会の承認を受けて実施された。

C. 研究結果

研究登録者数は 22 例であり、全例が日本国籍であった。平均年齢 31.1 歳、ART 導入例 19 例、初回接種時 CD4 陽性リンパ球数平均 431.9/ μ L (33-681)、初回接種時 HIV-RNA コピー数 中央値 < 20 copies/mL

($0-7.0 \times 10^4$) HIV-RNA 200 copies/mL 未満 18 例であった。(図表 1)

1) ワクチン接種後の有害事象

初回接種後 7 例 (32%)、2 回接種後 2 例 (9%)、3 回接種後 5 例 (23%) から有害事象の報告があった。有害事象は合計 28 イベント報告されており、その内訳は初回接種後 13 イベント (疼痛 4、圧痛 4、硬結 3、腫脹 1、発赤 1)、2 回接種後 7 イベント (疼痛 2、圧痛 1、腫脹 1、発赤 1、関節痛 1、頭痛 1)、3 回接種後 8 イベント (疼痛 3、圧痛 2、腫脹 2、発赤 1) であった。(図表 2) HPV ワクチン接種直後の 30 分間に有害事象を認めたものはいなかった。

2) HIV 感染症への影響

CD4 陽性リンパ球数の平均値は、初回接種時 431.9/ μ L、2 ヶ月時 424.4/ μ L、4 ヶ月時 454.2/ μ L、6 ヶ月時 421.1/ μ L、8 ヶ月時 449.6/ μ L であった。初回接種時と 8 ヶ月時の CD4 陽性リンパ球数の分布について図表 3 に示した。ウィルコクソン検定にて、両群に優位差を認めなかった。(p=0.7) HIV-RNA 200copies/mL 以上であったものは、初回接種時 22 例中 4 例、2 ヶ月時 21 例中 3 例、4 ヶ月時 20 例中 3 例、6 月時 22 例中 3 例、8 月時 22 例中 3 例であった。初回接種時と 8 ヶ月時の HIV-RNA 200/ μ L 以上の割合に優位差を認めなかった。(マクマネー検定 p=1.0)

3) HPV16/18 抗体価

HPV4 ワクチン接種前の抗体陽性者は、HPV16 7 例 (32%)、HPV18 6 例 (27%)、接種後の抗体陽性者は、HPV16 22 例 (100%)、HPV18 20 例 (93%) であった (図表 4)。接種後前後において、HPV16 及び HPV18 抗体陽性者の比率に有意な変

化を認めた、(マクマネー検定 HPV16 p=0.0003、HPV18 p=0.0005)

HPV ワクチン接種前及び接種開始 8 ヶ月後の HPV16 と HPV18 抗体価の幾何平均値 (GMT) 及び中央値は、接種前が、HPV16 抗体 1.1 IU/ml、1.5 IU/mL、HPV18 抗体 2.7 IU/mL、2.5 IU/mL、接種後が HPV16 抗体 95.4 IU/mL、127.6 IU/mL、HPV18 抗体 20.8 IU/mL、24.4 IU/mL となった。(図表 5)。HPV16 及び HPV18 の接種後の抗体上昇に有意差を認めた。(ウィルコクソン検定 HPV16 p<0.00001、HPV18 p=0.00004)

接種後 HPV16/18 抗体価と、CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA 量との関連を検討した。

ART 投与下での治療目標が HIV-RNA < 200 copies/mL であることから、これを基準に HIV-RNA 200 copies/mL 4 例、HIV-RNA < 200copies/mL 18 例の 2 群に分けて、接種後 HPV16/18 抗体価を比較検討した。HPV16 抗体及び HPV18 抗体ともに HIV-RNA 200 copies/mL の群において、有意に低下していることが示された。(マン・ホイットニー検定 HPV16 抗体 p=0.0064、HIV18 抗体 p=0.01)

国内のガイドラインにより ART 導入が CD4 500/ μ L 以下で強く推奨されていることから、これを基準として CD4 500/ μ L 13 例、CD4<500/ μ L 9 例の 2 群にわけて HPV16/18 抗体を比較検討したところ、両群に有意差を認めなかった。(マン・ホイットニー検定 HPV16 p=0.57、HPV18 p=0.24)

D. 考察

日本国内では、HPV4 ワクチンの男性へ

の適応がなく、これまでに日本人男性を対象とした本ワクチンの評価は皆無である。海外では、特に HPV 感染のリスクが高い男性に対して HPV4 ワクチンの接種が推奨されるようになった。国内では HPV2 及び HPV4 ワクチンが、子宮頸がんの予防を目的として女児を対象に定期接種化されたが、ワクチン接種後に持続的疼痛が出現したとの報告があり、現状では積極的な推奨が控えられている。

HIV 感染者は、以前より子宮頸癌が AIDS 指標疾患であり、男性 HIV 感染者の肛門癌が今後急増すると予想されているなど¹⁾ HPV 関連悪性腫瘍のリスクが一般人口と比較して著しく高いことが知られている。HIV 感染者に対する HPV ワクチン接種の安全性と効果を考慮した場合、その恩恵は一般人口に比して極めて大きいと考えられる。

接種後の有害事象は、多くは局所反応にとどまり、重篤な全身性の有害事象は認めなかった。HPV ワクチン接種後の失神が以前より指摘されているが、今回の対象者には認められなかった。HPV ワクチンの有害事象の発現に、年齢が影響しているとの報告は多く、10 歳代後半の接種者に有害事象の発現率が高いとの報告が多い。今回の接種対象者は、20-35 歳の男性であり、自ら接種を希望していた点が、有害事象の発現に影響した可能性がある。

HPV4 ワクチン接種前後における CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA コピー数を評価したが、有意な変化を認めなかった。本研究では、ワクチン接種後に上記の現象は確認されず、HPV ワクチンの接種が HIV 感染症及びその治療効果へ重大な影響を与えないことが示唆された。

HPV ワクチン接種前後の HPV16/18 抗体価測定の結果から、抗体陽性率及び GMT、中央値の上昇を認めた。接種後の HPV18 抗体の陽性率は、HPV16 抗体の陽性率より若干低かったが、これは HIV 感染者または非 HIV 感染者を対象とした他の研究と同様の傾向であった。

HPV ワクチンの抗体産生と、CD4 陽性リンパ球数と HIV-RNA 量との関係をみたところ、CD4 陽性リンパ球数との関連は明らかではなく、HIV-RNA > 200 copies/mL で HPV16 抗体及び HPV18 抗体ともに低値となる傾向が認められた。男性 HIV 感染者を対象とした先行研究からは、CD4 陽性リンパ球数が低値であっても、抗体産生が保たれたと報告されている²⁾。また、他の女性 HIV 感染者を対象に HIV-RNA 量と HPV4 ワクチンの関連をみた研究では、ART 導入が抗体産生に影響したことを示していた³⁾。本研究の結果とこれらの先行研究の結果から HIV-RNA のコントロールが HPV4 ワクチンの効果に影響する可能性が示唆された。

本研究は、少数例を対象としたコントロール群を置かない single-arm study であり、HPV4 ワクチンの安全性及び効果を明らかにするためには、今後対象者を増やして検討を行う必要がある。今後検討すべき点として、今回行い得なかった HPV6 抗体及び HPV11 抗体の評価、非 HIV 感染者をコントロールとした HIV 感染者における HPV4 ワクチンの安全性及び効果の比較検討があげられる。

E. 結論

今回、男性 HIV 感染者における HPV4 ワクチンの安全性と効果について検討を行った。

HPV4 ワクチン接種による重篤な有害事象及び HIV 感染症への影響を認めなかった。HPV16/18 抗体は、接種後に有意な上昇を認め、高い陽転率を示した。HIV-RNA 量がワクチン接種後の抗体産生に影響する可能性が示唆された。

F. 研究発表

今後、本研究の論文化を予定している。

G. 知的財産権の出願・登録状況

知的財産権の出願予定なし

【参考文献】

1) Meredith S. Shiels, Ruth M. Pfeiffer, et al. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. The Journal of the

National Cancer Institute. 2012;104:1591–1598

2) Timothy Wilkin, Jeannette Y. Lee, Shelly Y. Lensing, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. The Journal of Infectious Diseases 2010; 202:1246–1253.

3) Jessica A. Kahn, Jiahong Xu, Bill G. Kapogiannis, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. Clinical Infectious Diseases 2013;57:735–44.

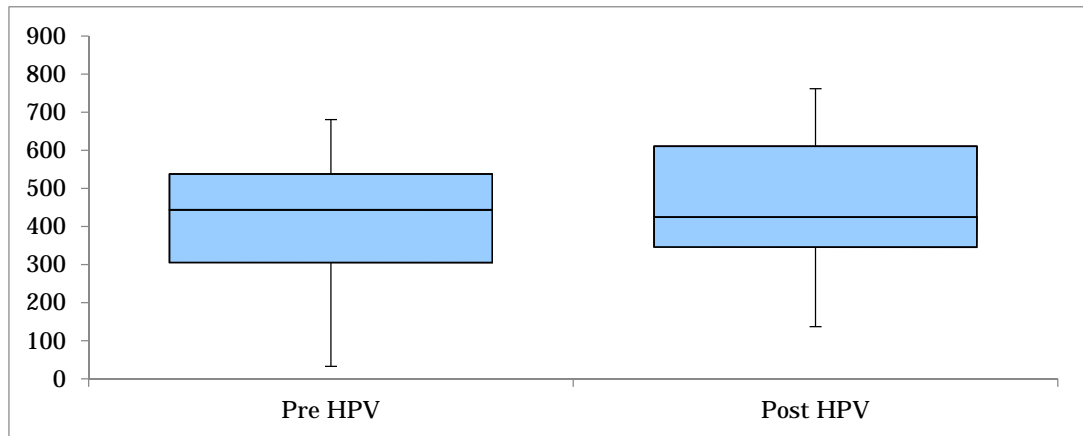
図表 1. 患者背景

研究登録者数	22 例 (全例 日本国籍)
年齢	平均 31.1 歳
ART 使用	19 例
初回接種時 CD4 数 (/μL)	平均値 431.9
初回接種時 HIV-RNA (copies/mL)	中央値 20 未満 (0-7.0×10 ⁴) HIV-RNA 200 未満 18 例

図表 2 有害事象

	初回接種後	2 回接種後	3 回接種後
例数 (%)	7 (32)	2 (9)	5 (23)
イベント数	13	8	8
疼痛	4	2	3
圧痛	4	1	2
硬結	3		
腫脹	1	1	2
発赤	1	1	1
関節痛		1	
頭痛		1	

図表 3. HPV ワクチン接種前後の CD4 陽性リンパ球数



ウィルコクソン検定 $p=0.7$

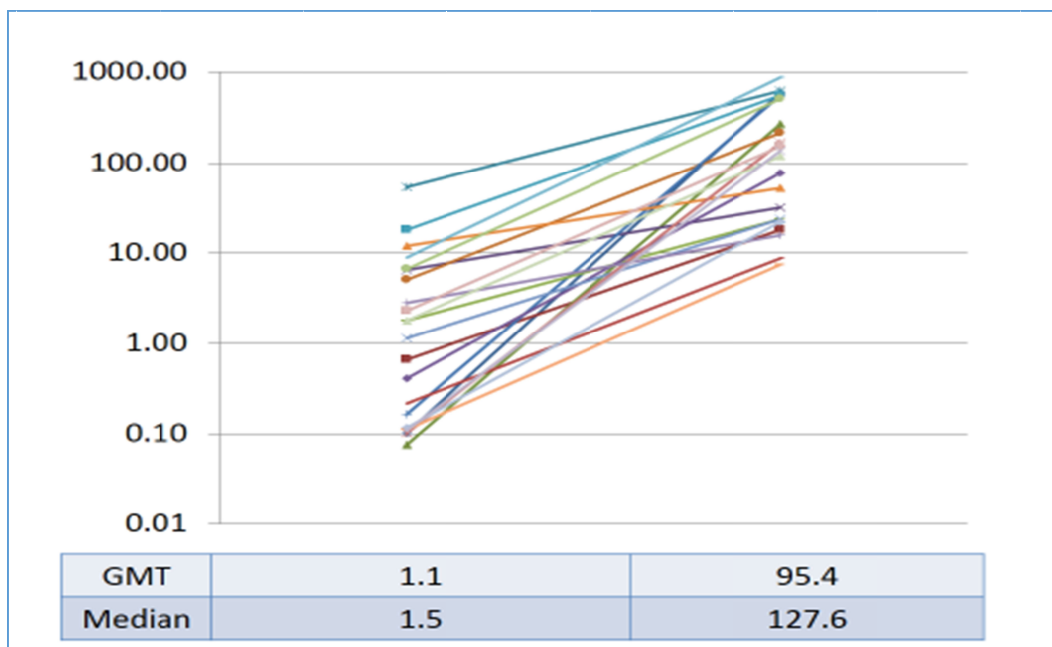
図表 4. HPV ワクチン接種前後の HPV16/18 抗体陽性者数及び陰性者数の変化

	HPV16		HPV18	
	接種前	接種後	接種前	接種後
陽性者 (%)	7 (32)	22 (100)	6 (27)	20 (83)

HPV16	接種後抗体陽性	接種後抗体陰性
接種前抗体陽性	7	0
接種前抗体陰性	15	0
HPV18		
接種前抗体陽性	6	0
接種前抗体陰性	14	2

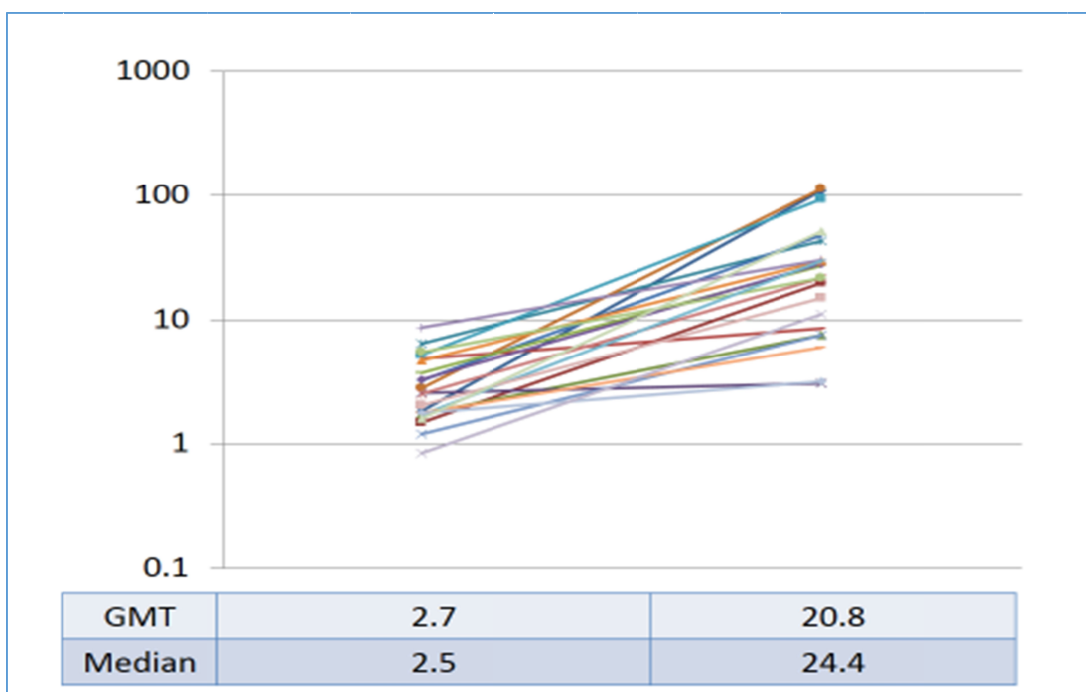
マクマナー検定 HPV16 $p=0.0003$ 、HPV18 $p=0.0005$

図表 5. HPV ワクチン接種前後の抗体価
HPV16 抗体



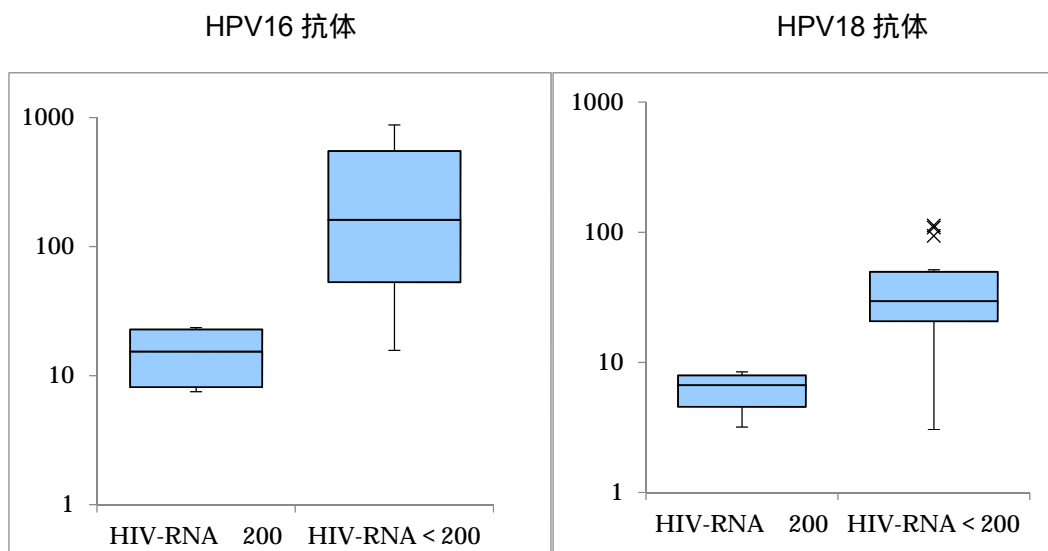
ウィルコクソン検定 $p < 0.00001$

HPV18 抗体

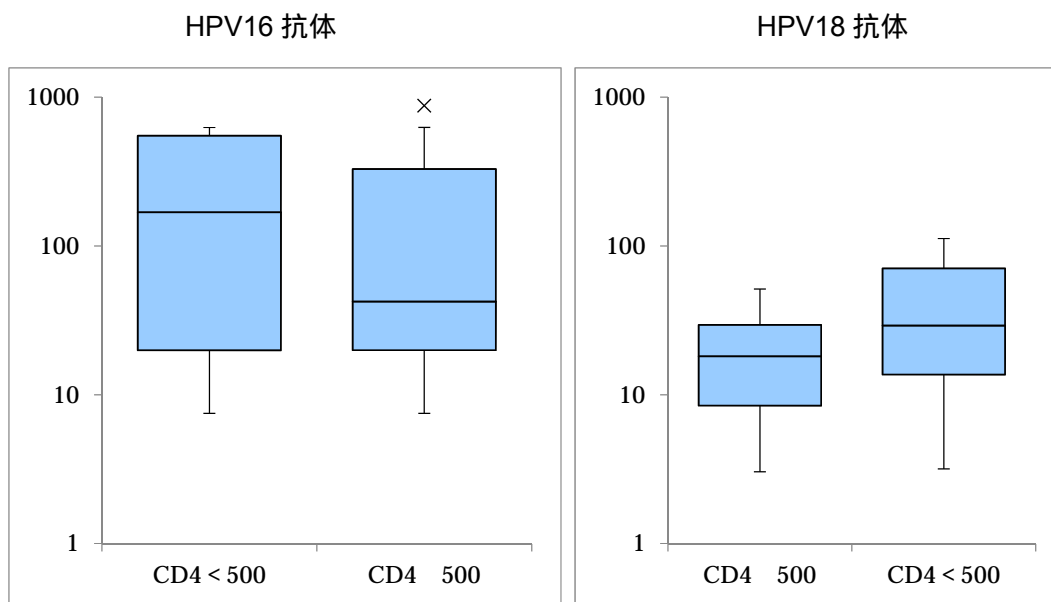


ウィルコクソン検定 $p = 0.00004$

図表 6. HPV16/18 抗体価と接種前 CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA 量の関連
 (上段 HIV-RNA 量、下段 CD4 陽性リンパ球数)



マン・ホイットニー検定 HPV16 抗体 $p=0.0064$ 、HIV18 抗体 $p=0.01$



マン・ホイットニー検定 HPV16 $p=0.57$ 、HPV18 $p=0.24$