人類乳突病毒疫苗：不只女孩有需要

鄭舒倖

衛生福利部桃園醫院　感染科

台灣現行的衛生政策，推廣年輕女性在 9 歲至 26 歲間，接受人類乳突病毒疫苗的注射，對於男性沒有太多著墨。澳美等國則提供男女孩都施打，新版的歐洲 2017 年的愛滋病治療指引，更建議男同志愛滋病毒感染者在 40 歲以前施打人類乳突病毒疫苗。本文介紹男性以及男性愛滋病毒感染者的人類乳突病毒相關疾病的流行現況與疫苗相關研究，並且對於本國疫苗政策提出建言。（**感控雜誌 2018:28:112-118**）

關鍵詞：人類乳突病毒疫苗

認識人類乳突病毒

人類乳突病毒 (human papillomavirus, HPV) 是一種 DNA 病毒，無外套膜的二十面體病毒，約有 100 多型與人類感染有關。感染生殖器或會陰部的人類乳突病毒病毒約有四十型，其中型號 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 等型認為有致癌性，造成子宮頸癌、肛門直腸惡性腫瘤、口咽癌等；而型號 6、11、26、40、42、53、54、55、61、62、64、66、67、69、70、71、72、73、81、82、83、84、IS39、CP6108 等被認為沒有致癌性，與尖性濕疣 (俗稱菜花) 有關 [1]。

人類乳突病毒是全世界最盛行的性行為傳染病。世界衛生組織的估計，女性的子宮頸癌是排名第四的癌症，全世界在 2012 年，588,000 位女性被診斷有子宮頸癌，266,000 位因此死亡，而人類乳突病毒就是重要的致病原[2]。在子宮頸癌前病灶 (如 low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL 或 high-grade squamous

民國 107 年 3 月 1 日受理
民國 107 年 5 月 9 日接受刊載

通訊作者：鄭舒倖
通訊地址：330桃園市桃園區中山路1492號
連絡電話：(03) 3699721

DOI: 10.6526/ICJ.201806_28(3).0002

intraepithelial lesion, HSIL)，或侵襲癌 (invasive cancer)，有高達百分之九十的檢體，可發現人類乳突病毒第 16、18、31 或 45 亞型的 DNA。肛門癌，與口咽癌也有相同的發現[3]。人類乳突病毒的致癌機轉，相信是與持續感染 (persistent infection) 有關，其致癌基因 E6/E7，嵌入並且控制宿主基因，製造出會影響 P53 及 pRb (retinoblastoma) 的蛋白，P53 及 pRb 失控後導致細胞增生與周期失控[4]。

男性的人類乳突病毒相關癌症全球每年約發生 40,000 例[2]。人類乳突病毒造成肛門及生殖器官 (包括肛門、陰唇、陰道及陰莖) 惡性腫瘤，雖然不是列在十大癌症中，但是肛門癌卻是男同志重要的腫瘤。男性愛滋病毒感染者的肛門惡性腫瘤的發生率約是一般男同志的 5 倍，是一般男性的 38 倍[5]。美國的觀察指出，1984~1995 年間，愛滋感染者的肛門惡性腫瘤的發生率每十萬人年 30 人次，但是 1996~2006 年間上升到每十萬人年 137 人次[6]，而且不因高效能抗病毒藥物 (俗稱雞尾酒治療) 有減少的趨勢。

再者，全世界的口咽癌的發生率正在增加中，而致癌性人類乳突病毒感染，估計使口咽癌的發生率增加 3~230 倍之多[7]。愛滋病毒感染者的口咽癌是一般人的 2.6 倍[8]。以上所述癌症的流行病學，清楚指出人類乳突病毒不是只影響女性，男性也一樣會被影響，尤其是愛滋病毒感染者。

男性人類乳突病毒疫苗試驗

人類乳突疫苗分別於 2006、2009、及 2014 上市四價、二價及九價疫苗。美國食品藥物管理局亦在 2009 年核准了四價 HPV 疫苗用於年輕男性預防生殖器尖狀濕疣，隨後美國預防接種諮詢委員會也建議美國疾病管制局許可此疫苗用在 9 到 26 歲的男性[9]。

第一個有關男性接種人類乳突疫苗的大型研究[10]，從 2004~2008 年間招募了 18 個國家的總共4,065 位健康的 16 至 26 歲男孩及成年男性，進行隨機雙盲研究，其中 3,463 位研究對象的性行為對象皆為女性，而 602 人曾與男性發生性行為。平均追蹤 2.9 年。結果顯示，ITT 意圖分析 (intention-to-treat) 族群中，2,032 人接種疫苗；2,033 人接受安慰劑。接受安慰劑者共有 89 位發生外生殖器病變 (包括菜花、及陰莖、肛門周遭、及會陰部的原位癌或侵襲癌)；接受疫苗者僅 36 位發生。疫苗的保護效益為下降 60.2% 的外生殖器病變發生率 (95% 信賴區間 40.8~73.8)；若只計算 HPV-6、11、16 或 18 相關的外生殖器病變，則疫苗的效益為 65.5% (95% 信賴區間為 45.8~78.6)；對於降低持續感染 (至少連續兩次相隔 6±1 個月採檢在肛門或外生殖器發現相同的病毒株感染)，疫苗降

低 47.8% (95% 信賴區間 36~57.6) 的持續感染率。如果以 PPE 依計劃書分析 (per-protocol efficacy) 族群分析 (招募時並無人類乳突病毒感染且完整接受三劑疫苗或安慰劑接種的受試者)，2,805 人中 1,397 人接受疫苗接種，1,408 人接受安慰劑接種，疫苗降低 90.4% 外生殖器病變發生率 (95% 信賴區間 69.2~98.1)；降低 85.6% (97.5% 信賴區間 73.4~92.9) 的持續感染率。

這個研究同時將 602 位有活躍性行為的年輕男同志，另外觀察並另進行分析[11]。發生 HPV-6、11、16 或 18 型相關的肛門原位癌 (anal intraepithelial neoplasia, AIN 等級 II 或 III) 的情況，ITT 族群中下降 54.2% (95% 信賴區間 25.7~67.2)；及 PPE 族群中下降 74.9% (95% 信賴區間 39.6~93.3)。在 ITT 組的分析，與其他型號相關的癌前病變亦同時減少。持續感染的情況，ITT 組下降 59.4% (95% 信賴區間 43.0~71.4)，PPE 組更下降 94.9% (95% 信賴區間 80.4~99.4)。以上顯示，人類乳突病毒疫苗，對於男同志有明顯的效益。此研究值得一提的是，這個研究中，年輕男同志已有 27.4% 的人曾經感染 6 或 11 型人類乳突病毒，有 11.3% 的人也曾感染 16 或 18 型病毒，推測如果疫苗在更年輕時施打，疫苗效益會更好。

隨後，四價疫苗挑戰年紀較長 (27~45 歲) 的男性[12]，151 位收案的男性，在施打三次疫苗後追蹤四年，百分之百都產生抗體，而且不因年齡或性向而有所不同。

澳洲是全世界率先全面施打人類乳突病毒疫苗的國家。自 2007 年起由政府補助 13~26 歲的女孩施打人類乳突病毒疫苗。其全國性調查顯示[13]，年輕女性的生殖器疣下降 59%，但是較年長 (沒有補助的族群) 的女性沒有變化。同時期，異性戀男性的 HPV-6、11、16、18 盛行率，亦從 22% 下降到 6% [14]。自 2013 年起，澳洲再補助 13~14 歲的男孩施打人類乳突病毒疫苗，電腦程式估計，如果能達到與女孩相似的普及率 (84%)，將會使年輕男同志減少 90% 的人類乳突病毒感染率[15]，但是如果只有強調男同志施打，則無法達成此功效。

男同志愛滋病毒感染者的人類乳突病毒試驗

Wilkin 等在愛滋病毒感染者的男同志進行疫苗效果的試驗[16]。此研究 (AIDS Malignancy Consortium protocol 052) 收案 112 名 18 歲以上的愛滋病毒感染的男同志，沒有 AIN 等級 II 及 III 的病變，施打三劑的四價疫苗。此研究的平均年齡高達 44 歲，發現 HPV-6 有 98%，HPV-11 達 99%、HPV-16 達 100%、及 HPV-18 達 95%，都產生了高濃度的抗體，而且沒有明顯副作用，而且不影響病人

的 CD4+T 細胞與 HIV 病毒量。

隨後，ACTG A5298 研究[17]擴大到 575 人 (80% 是男性)，年齡 27 歲以上的愛滋病毒感染者 (收案平均年齡 47 歲)，施打三劑的四價疫苗或安慰劑之後，雖然抗體的出現一樣非常成功；但是人類乳突病毒的持續感染、及所發生的癌前病變都沒有顯著的減少，因此試驗案在 130 週時被迫終止，雖然，該研究不建議年紀較長的愛滋病毒感染者接種此疫苗，但是發現口腔內的人類乳突病毒持續感染的機率會減少，值得繼續研究。

其他相關試驗

Swedish 等人回朔性分析人類乳突病毒疫苗，是否能防止反覆發生的菜花[18]。總共 202 位治療過 AIN 等級 II 或 III 肛門癌前病變的非愛滋感染者男同志，一組 (88 人) 在治療後接受三次四價人類乳突疫苗，另一組沒有 (114 人)。接受疫苗接種者，在 117.6 人年的追蹤當中 12 人再發生 AIN 等級 II 或 III 肛門癌前病變 (95% 信賴區間，每一百人年 5.3~17.8)；沒有接種疫苗者，222.8 人年的追蹤當中 35 人再發生 AIN 等級 II 或 III 肛門癌前病變 (95% 信賴區間，每一百人年 10.9~21.0)。

最新的九價疫苗於 2014 年問世。有關子宮頸癌症的跨國多中心研究[19]，納入 14,215 位 16~26 歲女性，尚未感染疫苗相關型別、且子宮頸抹片未呈現 CIN (cervical intraepithelial neoplasia) 的受試者。發現能有效避免 HPV-31、33、45、52 及 58 型的感染及致病，其疫苗效益達 96.7% (95% 信賴區間 80.9~99.8)，而且對於 HPV-6、11、16、18 的抗體反應不亞於四價疫苗。隨後九價疫苗在 16~26 歲的 1,106 位的異性戀男性、313 位男同志、及 1,101 位女性施打，並檢測抗體的濃度[20]。在第七個月時，99.5% 的人都產生抗體，異性戀男性的抗體濃度與女性相當，但是男同志的抗體低於異性戀。九價疫苗雖然還沒有保護男性的外生殖器或肛門病變的能力的研究出爐，但是專家們咸信與女性接受九價疫苗的結果相當，因此美國的 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 很快於 2015 年提出建議，9~26 歲的男性也應施打 9 價人類乳突病毒疫苗[21]。此外，ACIP 亦建議，施打到一半的兩價或四價疫苗，可以順利接續九價疫苗完成施打；再者，男孩及女孩在 15 歲前施打人類乳突疫苗的話，可以只打兩劑 (0, 6~12 個月)。

英國 JCVI 在 2015 年就提出[22]，建議男同志 40 歲以前施打人類乳突病毒疫苗。隨後在新版的歐洲愛滋病照護學會的治療指引[23]，也建議男同志愛滋病毒感染者 40 歲以前，可接受人類乳突疫苗，並且建議接受 9 價疫苗。

結論與建議

男性一樣會得到人類乳突病毒感染及其所致的癌症。國人普遍對於人類乳突病毒也會導致肛門癌、陰莖及會陰部惡性腫瘤、及口咽癌較無概念；甚少醫師在診療時會主動詢問病人的性取向，因此給予男同志的相關衛教資訊自然很少；再者，未成年的男孩需要家長帶去施打人類乳突病毒疫苗，因此，家長更需要增長相關知識，其中尚包括學習跟孩子討論性向。以上都是亟待突破的困境。當然，人類乳突疫苗相當昂貴，如何把防疫預算放在刀口上，建議可先考慮愛滋病毒感染者的男同志為優先。

參考文獻

1. Bonnez W, Reichman RC: Chapter 141 Papillomaviruses. In:Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier 2005:1841-56.
2. World Health Organization (2018, Feb 3). International agency for research on cancer. Globocan, 2012. Available http://globocan.iarc.fr/Default.aspx.
3. Palefsky JM: Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue: J Adolesc Health 2010;46:12-9.
4. Doorbar J: Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Sci (Lond) 2006;110:525-41.
5. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ: Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. J Natl Cancer Inst 2000;92:1500-10.
6. D'Souza G, Wiley DJ, Li X, et al: Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. J Acquir Immune Defic Syndr 2008;48:491-9.
7. Chaturvedi AK: Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers: Head Neck Pathol 2012;6:16-24.
8. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al: Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003: Ann Intern Med 2008;148:728-36.
9. Lauri E, Markowitz LE, Dunne EF, et al: Human papillomavirus vaccination: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2014;63:1-30.
10. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al: Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med 2011;364:401-11.
11. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al: HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 2011;365:1576-85.
12. Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN , et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)-The MAM Study. Vaccine 2015;33:2540-6.
13. Chow EP, Read TR, Wigan R, et al: Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. Sex Transm Dis 2015;91:214-9.
14. Chow EPF, Machalek DA, Tabrizi SN, et al: Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. Lancet Inf Dis 2017;11:68-77.
15. Zhang L, Regan DG, Ong JJ, et al: Targeted human papillomavirus vaccination for young men who have sex with men in Australia yields significant population benefits and is cost-effective. Vaccine 2017;35:4923-9.
16. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al: Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV1-Infected Men. J Infect Dis 2010;202:1246-53.
17. Us National Library of Medicine (2018, Feb 3). Vaccine therapy in preventing Human

papillomavirus infection in young HIV-positive male patients who have sex with males. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Available https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01209325?term=NCT01209325 NLM Identifier: NCT01209325.

18. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE: Prevention of recurrent highgrade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. Clin Infect Dis 2012;54:891-8.
19. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al: A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015;372:711-23.
20. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, et al: Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. Vaccine 2015;33:6892-901.
21. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al: Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR 2015;64:300-4.
22. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI 2018, Feb 3). Interim position statement on HPV vaccination of men who have sex with men (MSM). Available https: //www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/373531/JCVI_interim_statement_HPV_vacc.pdf
23. European AIDS Clinical Society (2017, Nov 17). EACS guidelines 2017. V9.0. Available http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf

HPV Vaccines: Not a Privilege for Girls

Shu-Hsing Cheng

Department of Infectious Diseases, Taoyuan General Hospital,
Ministry of Health and Welfare, Taoyuan, Taiwan

Girls aged between 9 and 26 years are recommended to receive human papilloma virus (HPV) vaccinations in Taiwan, but boys are not. Meanwhile, both girls and boys are suggested to receive HPV vaccinations in Australia, the United States, and some European countries. In 2017, the European AIDS Clinical Society guidelines suggested that men who have sex with men, with human immunodeficiency virus infections, and who are aged less than 40 years should receive HPV vaccines. This review article discusses the epidemiology of HPV infections and HPV-related genital lesions, cutting-edge clinical trials, and the proposal of a vaccination strategy for target populations in Taiwan.

Key words: HPV vaccines