

子宮頸癌ワクチン

サーバリックス®とガーダシル®の違いについて



or



現在日本ではサーバリックス®とガーダシル®の、2つの子宮頸癌ワクチンが使えます。
しかし現状、同一人物に両方を使う事はできません。どちらか一方を選ぶ事になります。
この冊子は、そのどちらを使用するか、考えていただくための資料です。

2012年9月現在



医療法人社団俊智会

みやたけクリニック

【閲覧注意】

この文書にはあなた または あなたの娘さんの子宮と命を守るために重要な情報が書かれています。
ただし、子宮は生殖器です。生殖器を理解するにはどうしても性的な話題を避けて通れません。
そういう話題は不快だという人はこの文書を読まないで下さい。ただしここに書いてある事を知らずに
自分でワクチンを選ぶ事はできません。
娘には読ませたくないという人は、保護者だけで読まれる事をお薦めします。

※重要な警告※

どちらのワクチンを選ぶにせよ、全ての子宮頸癌を完全に防止できるわけではありません。
ワクチン接種をしても、一定の年齢になったら子宮頸癌健診は必ず受ける必要があります。

1. そもそも子宮頸癌ワクチンとは？

a) 子宮頸癌（の大部分）の原因は HPV

子宮頸癌は性交の盛んな人（頻度が高い、開始年齢が低い、相手が不特定多数）ほど罹患しやすい傾向がある事は古くから知られていました。詳しい研究の結果、1980年代半ばにその理由が解明されました。子宮頸癌（の90%以上）は、あるウイルスが子宮頸部に持続感染する事で形成される病気だったのです¹。そのウイルスの名をHPVといいます。HPVとは<Human Papilloma Virus>の略で、日本語ではヒトパピローマウイルスと呼びます。HPVは主として性行為を媒介として子宮頸部に感染するので、性行為が盛んな人ほど感染を起こしやすく、従って子宮頸癌発生のリスクが高まるわけです。

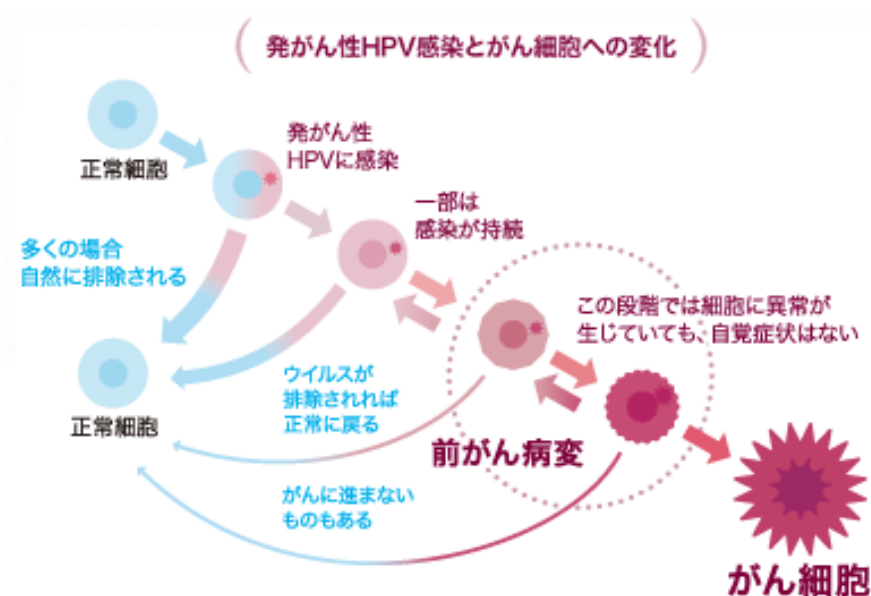
また、同様の理由から、HPVは子宮頸癌の他、外陰部癌、口腔咽頭癌²・肛門癌³などの原因になる事もあります。ただし本稿では、以下主に子宮頸部にのみ注目して記載します。

b) HPV 感染は珍しい事ではない

では HPV 感染は、性的にかなり奔放な女性に限られる特殊な話なのでしょうか。違います。

HPVはそこらにいくらでもいるウイルスです。あなたが全くの処女で、臍に何も入れた事のない女性でない限り、HPVに感染する機会はいくらでもあります。ある調査では、健常な20歳代女性の20%、30~80歳代の10%の人にHPV感染が認められ⁴、全女性の80%以上が生涯に少なくとも1回はHPVに感染すると報告されています⁵。性の盛んな人に多いのは事実ですが、別に特に盛んではなくても、あなたが普通に女性として生きていく限り、HPV感染は身近にいくらでも起こり得る問題なのです。

c) HPV に感染すると必ず癌になる？



でも実際には、そんな「女性のほとんど」ってほど大量の子宮頸癌患者はいません。なぜでしょうか。

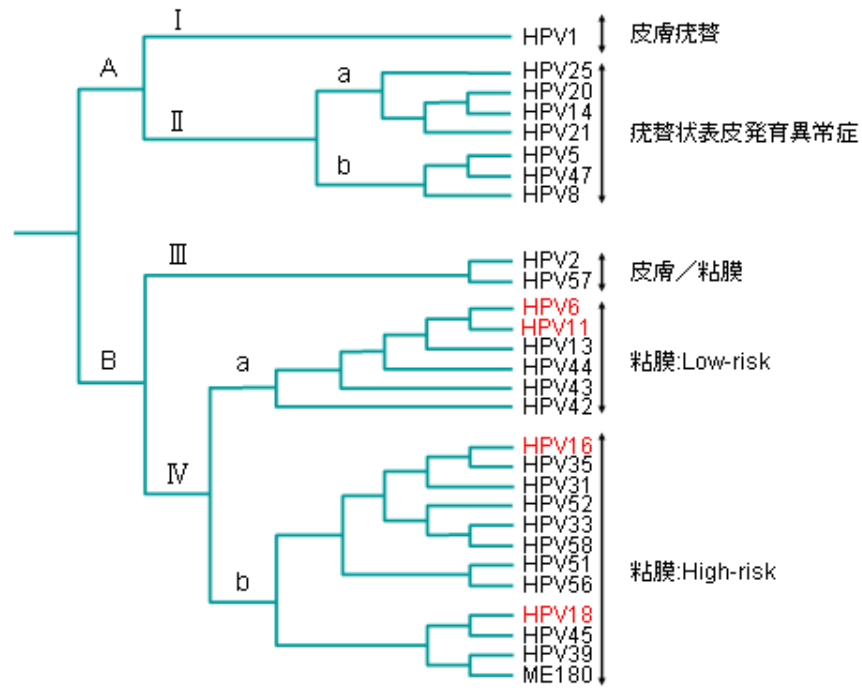
まずHPVにはいろいろ種類があり、発癌性の高いものと、そうでないものがあるのです⁶（後述）。「そうでないもの」なら、癌になる心配はほぼありません。

また発癌性HPVに感染しても、全てが癌になるわけではありません。大抵の場合は普通に免疫が働いたり、感染した子宮頸部粘膜が脱落したりして、癌になる前にHPVが自然排除されます⁷（上図参照）。そうすればそれ以上は進展しません。しかしこの過程で自然にできたHPVに対する免疫は力が弱く、持続もしにくいので⁸、いずれまた感染してしまいます。これを繰り返してる内に一部が排除されず持続感染となり、癌に進んでしまうのです。その数は日本で年間15,000人位。発病者の死亡率は20~25%程度です⁹。

d) HPVにはどんな種類があるか

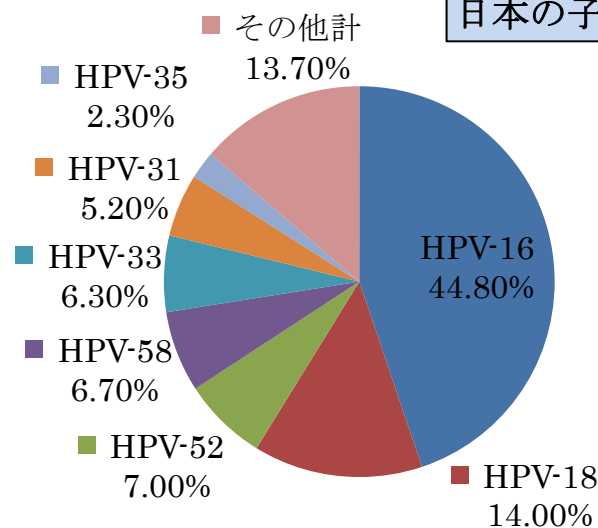
HPVにはざっと 100 種類以上のタイプがあり、HPV-1, HPV-2,... というように番号で区別されています。右図はDNAから分析したHPVの分類系統樹です。これら多種のHPVの内、子宮頸癌に関わってくるのは「粘膜High-risk」にあるメンバーです。特にHPV-16 と HPV-18 が主犯格であり、日本ではこの 2 つで子宮頸癌の約 60%を占めます（下図参照）¹⁰。

従って子宮頸癌を防ぐには、まず HPV-16/18 の感染を防ぐ事が重要であるわけです。しかも自然免疫より強力に。その為にあるのが HPV ワクチン（≒子宮頸癌ワクチン）です。



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


日本の子宮頸癌症例でのHPV内訳





e) HPV ワクチンの効き方

HPV ワクチンを接種すると、まず血液中に HPV に対する「抗体（ウイルスを認識し排除する為の物質）」が作られ、それが子宮頸部に滲出、やって来た HPV の排除に当たります。こうして HPV 感染、ひいては発病を予防するわけです。ただし、既に持続感染している HPV を排除する力はありません。予防だけです。

2. 現在日本で使える HPV ワクチン

日本では 2009.10 月より「サーバリックス 

（下表で“価数”とは、ざっくり言えば「何種類の病原菌を防ぐワクチンか」という事）

ワクチン	ブロックする HPV	価数
サーバリックス 	HPV-16,18	2 価
ガーダシル 	HPV-6,11,16,18	4 価

どちらのワクチンも HPV-16/18 の感染を防ぐのは共通していますが、「ガーダシル[®]」は 16/18 の他に、更に HPV-6/11 も防ぐワクチンです。

ただし、「ガーダシル[®]」登場で増えた部分 (HPV-6/11) は、前ページの系統樹で「粘膜 High-risk」に含まれていません。「粘膜 Low-risk」のウイルスです。つまり **HPV-6/11 は発癌性 HPV ではなく、これらに対してブロックを追加しても子宮頸癌に対する予防効果が増えるわけではありません。**

では「ガーダシル[®]」は、HPV-6/11 のブロックで何を防ごうとしているのでしょうか。それは「尖圭コンジローマ」という病気です。

3. 尖圭コンジローマとは？

尖圭コンジローマは癌ではなく、いわゆる「性病 (医学用語では STD と呼ぶ)」の一つで、その原因はこれまた HPV です。

尖圭コンジローマはクラミジア等の他のメジャーな STD に比べれば少ないですが、それでも日本で約 4 万人の患者がいます^{11,12}。しかも近年低年齢層女性を中心に増えています。

尖圭コンジローマにかかると、感染部に乳頭腫 (イボイボ) ができます。例えば女性はこうなります→

治療はイボ部分の切除や焼灼ですが、大変根治しにくく、**25%の人が 3ヶ月以内に再発**します¹³。この再発しやすさが、特に患者が妊娠した場合に大変問題になります。

a) 尖圭コンジローマが子供にうつると大変

この写真➡は、ある妊婦の症例なのですが、このイボ部分に HPV がやたらいる訳です。このまま経膈的に分娩すると子供も HPV に感染しそうですよ？ **実際します**。ただし頻度は少ない (尖圭コンジローマ妊婦の 1~3%程度, 1%未満という報告もある)¹⁴。



RRPのために気管がふさがってる子供の声帯

出産時に HPV 感染させられちゃった児の将来はかなり悲惨です。性器と限らず、HPV のついた場所には所構わず尖圭コンジローマ (= 乳頭腫, イボ) ができまくり、しかも再発しやすいわけです。

特に気管とかに感染した場合、乳児の細い気管は小さな乳頭腫であつと言う間に閉塞、つまり窒息してしまいます。だから**急いで切除しないと死にます**。しかし切っても再発します。窒息するのでまた切る、また再発。また切る、また再発。以下無限ループになります。これを再発性呼吸器乳頭腫症 (**Recurrent Respiratory Papillomatosis**; 略して

RRP) と呼ぶのですが、RRP の児は 0 歳から始まって**毎年、年間 4~6 回の手術をする事**になります¹⁵。当然学校にも行けず友達もできない。困るでしょ？

b) 尖圭コンジローマを防ぐには

尖圭コンジローマの **90%** は HPV-6/11 の感染で起きます¹⁶。だからこれらを防ぐ事ができれば、尖圭コンジローマの大部分は防ぐ事ができ、ひいては子供を RRP にさせる可能性もほとんどなくせるわけです。「ガーダシル[®]」は、子宮頸癌 (HPV-16/18) に加えて尖圭コンジローマ (HPV-6/11) を防ぐ為のワクチンです。「ガーダシル[®]」接種済の母から胎児へ抗体が移行する (ただし出生後数ヶ月で消失) 事も確認されており¹⁷、万一 HPV-6/11 に感染してしまった場合でも、お子さんの RRP 防止に役立つかもしれません。

【閲覧注意】
 一般の方にはちょっとキツイかもしれない画像なので、下に置いときます。
 見たい人はアクセスして下さい。

<http://www.miyacli.com/images/con-dyloma.jpg>

繰り返す、【閲覧注意】
 携帯の方はコチラ →



4. なら「ガーダシル[®]」の方がよくない?

それがそうとも言い切れません。肝心の子宮頸癌対策部分に限れば「サーバリックス[®]」も「ガーダシル[®]」もブロックするウィルスは全く同じ(HPV-16/18)ですが、その効力には少し差があるかもしれないのです。

a) まず「サーバリックス[®]」の話

「サーバリックス[®]」を規定通り 3 回接種すると、HPV-16/18 のどちらに対しても自然感染による獲得より 11 倍以上の血中抗体価（≒血液中にできる抗体の量）ができ、そしてそれが長く持続します¹⁸。

「長く」って、具体的にどの位なのか、ですが、7.4 年間は“11 倍以上”を保つ事が実地データとしてわかっています。「サーバリックス[®]」は比較的最近できたワクチンなので、それより先は実際に接種してからそれ以上の年数が経った人がいないのでわかりません。が、数理モデルからの計算ではその後も少なくとも 20 年以上はいける¹⁹と考えられています。

ただしメーカー公式では、「持続力は不明なので、今後の調査により、追加接種が必要になる可能性がある。」とコメントしています。

b) 「ガーダシル[®]」の話

「ガーダシル[®]」も 3 回接種後、HPV-16 に対しては 7 年間は高い（「サーバリックス[®]」よりはやや低い）血中抗体価を維持できるのですが、HPV-18 については 3 年程で抗体価が自然感染レベルまで落ち、5 年後には 35% の人で抗体陰性になってしまったという報告^{20,21,22,23}があります。つまり「血液中の抗体の量」を見た場合、「サーバリックス[®]」より対癌効果がやや弱く持続が短いわけです。

ただしこれはあくまで血中抗体価から見た評価であり、実地としての対癌効果に差があるかはまだわかっていません（後述）。また抗体が減った人も後日に追加接種をすれば再び増えるので、「ガーダシル[®]」も数年毎に再接種してけば高い抗体価を維持できる...かもしれません。（但しこれはまだ議論中で、2012 年 9 月現在、実際にそうしている国はない。それにその頃にはもっと防御力の高い新しいワクチンが出ているかも。）

c) 血中抗体価（≒血液中の抗体の量）は多いほどエライのか（子宮頸癌に関して）

このように、「サーバリックス[®]」の方が「ガーダシル[®]」より得られる血中抗体価が高い傾向があります。では、「抗体価が高い方がより HPV 感染を防ぎ、子宮頸癌になりにくい」と言えるのか。これは難題です。

- ① 一般に、ある病原菌の感染を防止するためには、抗体価は感染回避水準を超えさえすればよいのであり、それ以上いくらあっても実地上の免疫効果は同じ。つまり「ガーダシル[®]」の作る抗体価が低くても、それが「必要量」以上であれば結果として「サーバリックス[®]」と防御力に差がない事になる。
- ② ではその必要量、すなわち発癌性 HPV の感染を確実に回避し、子宮頸癌を防げる抗体価とはいくらなのか。実はまだわかっていない。
- ③ そもそも、子宮頸癌を防ぐ為に必要な抗体は血中抗体ではなくて、血中から子宮頸部に滲出してくる抗体であるので、両ワクチン間で「血中」抗体価の多寡を比較しても意味がないという批判もある。
- ④ 「子宮頸部の抗体」に注目すると、血中の 100 分の 1 以下の抗体量で HPV 感染が防止できたという動物実験データがある²⁴。もしヒトでもそうなら、血中抗体価の開きがそのまま実際の防御力の差にはならない事になる。

てな訳で、両ワクチン間に実地的な対癌効果の差があるのかどうか、まだ決め付ける事ができないのです。ただ今のところは、まあ抗体価は低いよりや高い方がいんじゃないかね？とも考えられ、「サーバリックス[®]」の方が効果が強く長い可能性が指摘されています。

d) 理屈はもういいよ、実際の効果の差はどうなのよ？（子宮頸癌に関して）

これ↑がまだわかんないから混乱するのですが、ま、要するにまだわかんないんです。

ヒトは「何度も繰り返し HPV に感染してる内に」子宮頸癌になる、という事は既述しました。即ち HPV 感

染から発癌まではかなり時間がかかります（一般に 10 年以上）²⁵。なのに、HPVワクチンが登場してから、世界でもまだ 7～8 年しか経っていません。効果の差を検証できるだけの時間が経っていないのです。

癌よりも早い段階、「前癌病変」についてはどの位防いだかのデータがありますが（右表）²⁶、それによると両ワクチン間にほとんど差がついていません。むしろ血中抗体価では劣るはずの「ガーダシル」の方がちょっと上だったりします。余計わかんなくなりましたね。

HPV 種別ごとの対 CIN2/3,AIS 防御率			
	HPV16	HPV18	併せて
サーバリックス	95.7%	86.7%	92.9%
ガーダシル	97.6%	100.0%	98.2%

サーバリックスは接種後平均 34.9 ヶ月後のデータ
 ガーダシルは接種後平均 42 ヶ月後のデータ
 “CIN2/3,AIS”とは前癌病変の事（本稿 1 ページ図参照）

5. 子宮頸癌ワクチン接種後の副反応について

a) このワクチンは痛いってよく聞くよね

「サーバリックス」も「ガーダシル」も、筋肉注射で接種します。どちらも「痛いワクチン」として知られ、実際接種後に数日間の筋肉痛が現れます。

しかしこれはいわゆる「副作用」ではありません。どちらのワクチンも「わざと強い免疫反応を起こして、自然感染よりも強く長い免疫をつける」という設計思想で作られています。強い免疫反応とは腫れや痛みの事です。つまりこれらのワクチンが痛いのは、**より確実に HPV 感染を防ぐためには必要な事**なのです。

この件を「副作用だ!」「危険だ!」と言いふらすバカがいまだにしばしば見られますが、いいかげんにしてほしいものです。

b) 両ワクチンの副反応出現頻度の違い

「サーバリックス」の方が「ガーダシル」より効果が強力で長続きする（かも）という事は既に述べました。効果が強力だという事は、起きる反応も強めだという事です。よって(?)
「サーバリックス」の方が「ガーダシル」より副反応が多く強めな傾向があるようです。

(右表は各薬剤添付文書等より作成)

	サーバリックス	ガーダシル
接種部位の疼痛	99%	82.7%
接種部位の腫れ・発赤	78～88%	28～32%
全身的疲労	57.7%	6.9%
頭痛	37.9%	3～22%
発熱	5.6%	5～10%
胃腸症状	24.7%	1.6%

6. 価格的な話

両ワクチンとも日本では同額です（海外は差あり）。基本的には自費接種で、当院の場合 1 回 ¥15,450 です。

ただし「サーバリックス」・「ガーダシル」共に公費助成制度があり、特定の年齢層の人は江東区ではどちらも無料で接種できます（該当者には区から案内が来ます）。た・だ・し、↓

7. で、これが一番やっかいなところ

2012.9 月時点では、「サーバリックス」と「ガーダシル」の混合接種（1,2 回目サーバリックス、3 回目ガーダシル とか）や、重複接種（サーバリックス 3 回接種の後、更にガーダシル 3 回接種 とか）は、**医学的にどうかはともかく、役所的な承認は得られていない（そういう治験は行われていない）ので、できません。**

つまり、**あなたは「サーバリックス」と「ガーダシル」の、どちらか一方しか選べない**、という事です。上で触れた公費助成も、どちらか一方についてしか受けられません。

8. まとめ

- ◆ 子宮頸癌に関して言えば、「サーバリックス[®]」の方が「ガーダシル[®]」より強力に、長く防ぐ(かもしれない)。
- ◆ でも本当にこういう↑差があるのかどうかは、今の処まだわかっていない。
- ◆ 有効期間の短さについては、どちらのワクチンも後日に再接種(4回目、とか)すれば効果を延長する事ができるので、そうする気があれば(費用を誰が出すかは別として)、この問題は充分カバーできる(両ワクチンとも)。
- ◆ 尖圭コンジローマについては、「サーバリックス[®]」には防ぐ効果がないが、「ガーダシル[®]」にはある。
- ◆ 副反応(接種部位の痛みとか)は、「サーバリックス[®]」の方が「ガーダシル[®]」よりやや強め。

	サーバリックス [®]	ガーダシル [®]
防備する HPV タイプ	16,18	6,11,16,18
それによって防げる疾患	子宮頸癌 (の 60~70%)	子宮頸癌 (の 60~70%) 尖圭コンジローマ (の 90%)
接種時期と回数	0,1,6 ヶ月の 3 回	0,2,6 ヶ月の 3 回
得られる <u>血中</u> 抗体価 (対発癌性 HPV)	高く、長続きする	サーバリックスに比し <u>低く短い</u>
	ただしそれ↑が本当に対癌効果の差になるかどうかはまだわかっていない	
Cross Protection 効果 (解説はググれ)	ガーダシルより強力? ←疑問説あり	サーバリックスより弱い? ←疑問説あり
接種後副反応 (疼痛等)	ガーダシルより多く強い	サーバリックスより少なく軽い
世界シェア	日本以外ではほぼ完敗	世界市場では大半こっち

さあ、あなたはどちらを選びますか?

- 1 Durst M, et al : A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions : Proc Natl Acad Sci USA. : 1983 ; 80(12) : 3812-3815
- 2 Gypsyamber D'Souza, et al : Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer : N Engl J Med : 2007; 356:1944-1956
- 3 Janet R. Daling et al : Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer : Cancer 101(2) 2004 : 270-280
- 4 前濱俊之 : 子宮頸癌発生と HPV 型 : 産科と婦人科 : 2006 ; 73 : 179-185
- 5 Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV Infection. Online Fact Sheet. Retrieved May 9, 2005 from <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm>
- 6 長島真美,他 : 感染症発生動向調査におけるヒトパピローマウイルスの検出 : 東京都健康安全研究センター研究年報 : 2007 ; 58 : 63-66
- 7 Moscicki AB, et al : Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women : Lancet : 2004 ; 364(9446) : 1678-1683
- 8 井上正樹 : HPV ワクチンによる子宮頸癌予防 : ウイルス : 2008 ; 58 : 155-164
- 9 厚生労働省大臣官房統計情報部: 2008 年人口動態統計
- 10 Miura S, et al : Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? : Int J Cancer : 2006 ; 119(11) : 2713-2715
- 11 熊本悦明,他 : 日本における性感染症サーベイランス 2002 年度調査報告 : 日本性感染症学会誌 : 2004 ; 15(1) : 17-45
- 12 高橋聡,他 : 主な性感染症の病因,病態,診断,治療 尖圭コンジローマ : 日本臨床 : 2009 ; 67(1) : 153-156
- 13 武内享介,他 : 産科感染症の管理と治療 : 日産婦誌 : 2008 ; 60(6) : N117-N123
- 14 小島俊行 : 2.日本産婦人科医会・研修ノートレビュー 2)感染症 2 (2)母子感染(ウイルス 1) : 日産婦誌 : 2004 ; 56(9) : N535-N540
- 15 Reeves WC, et al : National Registry for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis : Arch Otolaryngol Head Neck Surg : 2003 ; 129(9) : 976-982
- 16 Greer CE, et al : Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts : J Clin Microbiol : 1995 ; 33 : 2058-2063
- 17 Katie M, et al : Mother-infant transfer of anti-human papillomavirus (HPV) antibodies following vaccination with the quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) virus-like particle vaccine : Clin Vaccine Immunol.: 2012 ; 19(6):881-885
- 18 De Carvalho N, et al : Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women : Vaccine : 2010 ; 28(38) ; 6247-6255
- 19 David MP, et al. : Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses : Gynecologic Oncology : 2009 ; 115(3) : S1-S6
- 20 Olsson SE, et al : Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine : Vaccine : 2007 ; 25 : 4931-4939
- 21 Susan JK, et al : Human Papillomavirus Types 16 and 18 Vaccine (Recombinant, AS04 Adjuvanted, Adsorbed) : Drugs : 2008 : 68(3) : 359-372
- 22 Presentation on the 10th of March at SGO, 2008
- 23 Chatterjee A, HPV-010 Study Group : Comparative immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus vaccines: results through month 24. Abstract presented at the 26th International Papillomavirus Conference P-692 3-8 July 2010. Montreal, Canada
- 24 Stephanie L, et al : A murine genital-challenge model is a sensitive measure of protective antibodies against human papillomavirus infection : Journal of Virology : 2011; 85(24):13253-13259
- 25 Woodman CB, et al : The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues : Nat Rev Cancer : 2007 ;7:11-22
- 26 CDC : FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) : MMWR : 2010; 59(20):626-629