

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの現状と課題

The present status and significance in implementation of prophylactic human papillomavirus vaccine in Japan

ささ がわ とし ゆき
 笹 川 寿 之
 Toshiyuki SASAGAWA

要 旨

ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus ; HPV) は子宮頸癌の原因であることが明らかになった。また、癌を誘発する可能性の最も高い HPV16, 18 型に対するワクチンが開発され、すでにオーストラリアや米国では 11 ~ 13 歳の女子への接種が始まっている。HPV は性行為で感染するが、女性のほとんどが生涯に一度は感染する可能性のあるほどの、ありふれたウイルスである。このワクチンは HPV 感染を予防するワクチンであるために、性交渉を経験していない女子学生に接種することが最も効果的である。

HPV 感染は、本来、免疫を回避して潜伏感染する性質があるため、ワクチン接種によってあらかじめ免疫を高めておくことが重要である。また、子宮頸癌は検診が最も有効な癌のひとつであるが、日本においては、子宮頸がん検診受診率の低迷と、若い女性の早い時期からの性行為による HPV 感染の蔓延によって、子宮頸癌発症の若年齢化が起こっている。HPV ワクチンはこの現状を打破する上で最も有効である。もう一つは、20 歳代からの定期的な子宮頸がん検診受診の励行である。この二つを徹底すれば、もはや子宮頸癌をこの世から撲滅させることが可能かもしれない。しかしながら、ワクチン接種の後進国であるわが国で HPV ワクチンをどれぐらい受け入れるのかどうかについては未知数であり、政治的な決断を要する重要な課題であると考えられる。

はじめに

昨年、子宮頸癌組織中から新しいヒトパピローマ

ウイルス (HPV) 16, 18 型 DNA を分離したドイツの zur Hausen 博士がノーベル医学生理学賞を受賞した。HPV 感染が子宮頸癌の原因であることが世界中で認知されたことは、われわれ研究者のみならず、多くの女性にとっても喜びであろうと思われる。HPV に対する感染予防ワクチンが開発され、その接種によって恐ろしい癌の発症が予防できる時代になったからである。この成果は医学の歴史の中では大きな一歩である。筆者は、この HPV 感染予防ワクチンの開発に直接関わった者の一人である。本稿では、HPV 感染予防ワクチンの開発から現状について解説し、その意義について考察したい。

I. HPV 感染とウイルス蛋白発現 (図 1)

2008 年、ドイツの zur Hausen 博士がノーベル医学生理学賞を受賞した。子宮頸癌を発生させるヒトパピローマウイルス (HPV) 16, 18 型を分離した功績による¹⁾。Hausen 博士は非常に優秀な学者であるのみならず紳士であり、自分たちが分離した HPV の遺伝子を発表後すぐに世界中の多くの研究機関に供給した。この善意は HPV 研究がここまで進んだ理由の 1 つと考えている。筆者もその恩恵にあずかった一人である。筆者は 1989 年から大阪大学微生物病研究所・羽倉明教授の指導のもとで、現在の金沢大学産婦人科井上正樹教授の協力を得て HPV 研究を開始した。そのころ、すでに HPV16 型遺伝子が研究所にあり、その組み換え遺伝子を用いたマウス発癌実験を行い博士課程の学位を得た。その内容は後に述べるとして、HPV 感染から発癌までの過程について簡単に解説したい。

HPV は、性行為によって感染するが、皮膚の傷から侵入し、扁平上皮基底部の細胞に感染して感染

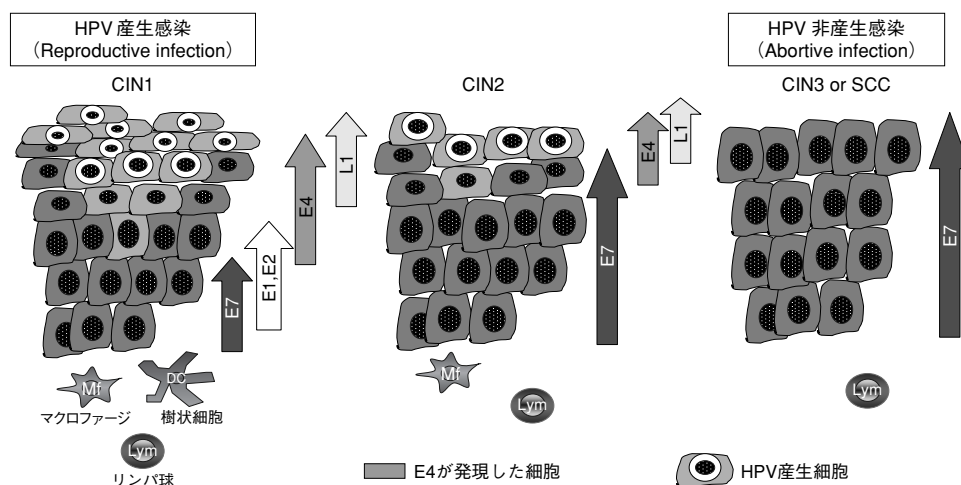


図1 HPV感染の生活環、HPV遺伝子の発現と病変の進行

が成立すると考えられている。しかし、子宮頸部病変である子宮頸部上皮内新生物 (cervical intraepithelial neoplasia ; CIN) や、頸癌 (cervical cancer) の発生は子宮頸部の扁平・円柱上皮境界部 (SC-junction) に起こることから、HPVはこの部位の基底細胞に感染することが発癌に重要であると考えられる²⁾。非感染状態の扁平上皮では、基底層より上層に存在する細胞は分裂しないが、HPV感染成立後は癌遺伝子産物 E7 蛋白の働きによって、傍基底層以上の細胞も分裂を開始するようになる (図1左図)。そして細胞分裂に必要な細胞 DNA の合成系をうまく利用して HPV は自身の DNA を複製する。この複製には E1, E2 蛋白の共同作用が必要である。さらに中・上層部では E4 蛋白が発現する。E4 は細胞分裂を停止させ、サイトケラチンのネットワークを分断する。さらに表層の細胞では、L1 蛋白から capsomere が構成され、合成された HPV-DNA を取り込んで 72 個の capsomere が集合して 20 面体構造のウイルス粒子を形成する。E4 による作用は、このウイルス粒子の産生と放出に役立つと考えられている。また、これらの HPV 蛋白の発現は、HPV は扁平上皮の分化過程にしたがって発現し、最終的にウイルス粒子を複製、表層の細胞から放出することによって、近隣の細胞や他者に感染を広げると考えられている。このような感染性を保持した病変を reproductive infection と呼び、尖圭コンジローマや CIN grade 1 (CIN1) がそれに相当する (図1左図)。ところが、癌を誘発するタイプの HPV (高リスク型 HPV) が持続感染化すると CIN grade 2, 3 (CIN2, 3) など

に進展する (図1中央・右図)。この病変では HPV 蛋白の多くはほとんど発現せずに E6, E7 蛋白は恒常的に発現している。この状態を非感染性感染 abortive infection と呼び、癌発生の準備状態であることから前癌病変と考えられている。筆者は大学院時代に行ったマウスの発癌実験によって、HPV16 E6, E7 遺伝子には少なくともこの CIN2, 3 を誘発する能力があることを証明した³⁾。さらに興味深いことには、このような HPV の生活環は、真皮内に存在する樹状細胞 (Dendritic cell ; DC)、マクロファージ (Macrophage)、B リンパ球などの抗原提示細胞 (antigen presenting cell ; APC) (図1, 2) の HPV 蛋白への接触や抗原認識を回避するようになっているという事実である。それが HPV 持続感染化の重要な要素となっている。

II. HPV の免疫回避機構 (図2)

HPV は血中に侵入しないためウイルス血症を起こさないこと、また感染した細胞を積極的に殺さないことが特徴である。インフルエンザなど多くのウイルスは感染した細胞を破壊 (lytic infection) して、血中にウイルス粒子を大量に放出させる (Viremia)。この際、DC などの APC が Toll like Receptor (TLR) によってウイルス抗原に接触すると活性化され炎症性サイトカイン (IL1, IL6, TNF- α など) を分泌して局所の炎症を誘発する。この炎症が高度になると人を死にいたらしめる (cytokine storm)。その際に分泌される炎症性サイトカインがこの炎症の原因である

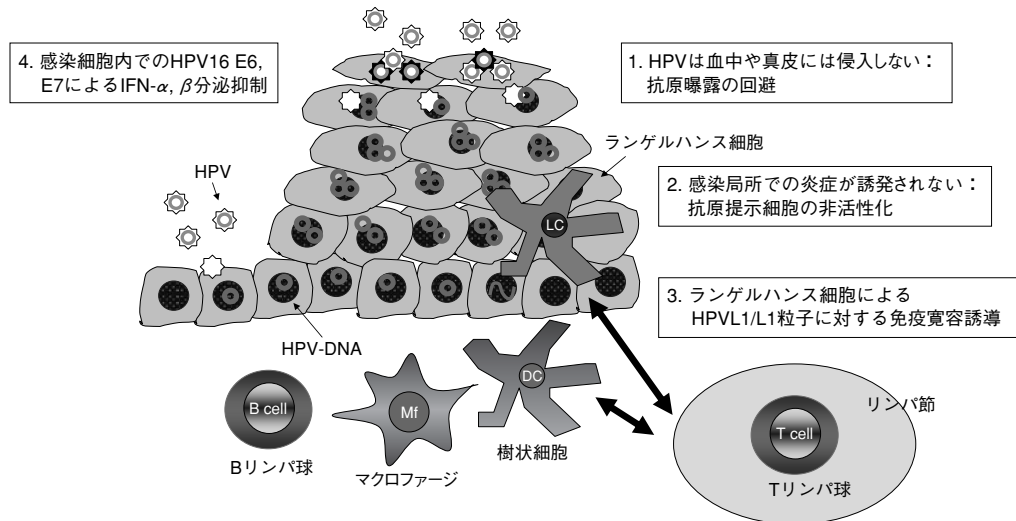


図2 HPVによる4つの免疫回避機構

が、宿主の免疫応答成立にとってこの炎症反応は非常に重要な役割を持つことがわかっている。それはDCの成熟化である。抗原を貪食して抗原認識したDCは感染局所からリンパ節に移行し、その抗原シグナルをTリンパ球に伝えるが、この際にDCが成熟していないとTリンパ球に正しく抗原情報を伝達できなくなるのである。HPV感染の場合には、HPV蛋白の発現そのものが制限されているために、このAPCの活性化や抗原認識の過程が回避されるため免疫が誘導されにくい(図2)。したがって、通常のHPV感染ではHPVに対する免疫応答はほとんど起こらない⁴⁾。皮膚上皮内に存在する唯一のAPCであるLangerhans細胞はHPV16型L1/L2-VLPを認識すると、免疫を誘導するどころか逆に免疫を抑制することが判明している⁵⁾。さらに、HPV16型のE6, E7蛋白は感染細胞内でインターフェロン(IFN)- α , β の転写活性化経路をブロックして、その分泌を抑制する^{6,7)}。これらのIFNによって、多くのウイルスは活動性や感染性が阻害されるが、HPVはIFN- α , β による抗ウイルス作用から逃れることができる。以上のメカニズムによってHPVは免疫を回避して潜伏感染するのである。その本質がうまく発揮され長期に持続感染化すると、細胞内の遺伝子変化が誘導されて発癌に至ると考えられる²⁾。

Ⅲ. HPV感染予防ワクチンの開発

HPV感染を予防するためにはワクチンを作ればよいと考えられてきたが、HPVは感染したヒト扁

平上皮細胞を分化させないと複製されない特徴があり動物や培養細胞で簡単に増やすことができなかったために、ワクチンの開発は遅れた。1990年代に入ると遺伝子工学が進歩し、ウイルス様粒子(virus-like particle; VLP)を昆虫細胞や酵母などの真核細胞で生成する技術が開発された。VLPとは、ウイルスと同じ外観や抗原性を有するが、ウイルス遺伝子を含まない空粒子である。弱毒生ワクチンなどとは異なり感染性がないために、最も安全なワクチンと考えられた。Zhouらは世界で最初にHPV16型のVLPの作成に成功した⁸⁾。ところが、その方法では十分量のVLPは得られなかった。米国NIHのKirumbauerらは新しく分離したHPV16型のL1遺伝子を昆虫細胞に導入し、蛋白発現させることによって十分量のVLP生成に成功した⁹⁾。そのころ、筆者は英国ICRFのCrawford博士のもとで、Pushko博士と共同でCIN1から新たに分離した10個のHPV16型L1遺伝子解析を行っており、このすべてのクローンでL1蛋白を構成する202番のアミノ酸に変異があることを発見した¹⁰⁾。実はzur Hausenらが最初に分離したHPV16型こそが変異型であり、新しく分離されたものが野生型であることが明らかになった。われわれは、この野生型のB27-HPV16 L1遺伝子を導入することによって酵母から大量のHPV16-VLPを生成することに成功した¹¹⁾(図3)。その後、筆者は日本に帰国しHPVワクチンの臨床応用を試みようとしたが、日本では特許権の問題などが絡み企業の協力を得られずワクチン開発を断念した。一方、米国では疫学者Koutskyらによって1998

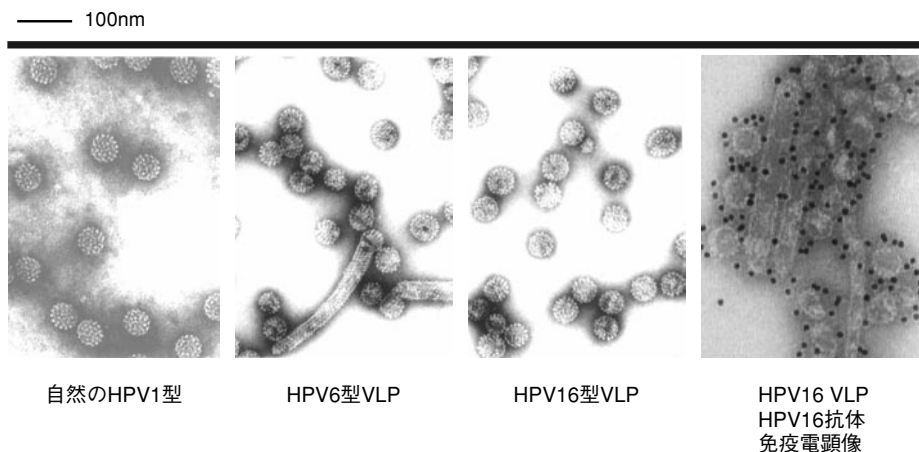


図3 自然 HPV1 型粒子と酵母由来の HPV6 型、16 型 VLP¹¹⁾

年から酵母から生成した HPV16-VLP ワクチンの臨床治験が開始され、このワクチン接種によって女性における子宮頸部の HPV16 型の感染を 100% 予防できることが判明した¹²⁾。この HPV ワクチンによる感染予防効果は、われわれ研究者の予想をはるかに超えるものであった。上で述べたように、HPV は本来免疫を回避して潜伏感染するウイルスである。HPV16 型 VLP を筋肉内に注射することによって、本来存在しないはずの未知の抗原が内在する APC を刺激したために、強力な免疫応答が誘発されたのではないかと筆者は疑っている。

グラクソ・スミスクライン (GSK) とメルク万有によって 2 種類の HPV-VLP ワクチンが開発されている (図 4)。GSK の Cervarix は昆虫細胞を用い、メルク万有の GARDASIL は酵母を用いて製造されている。構造や抗原性に差はないとされているが、用いられているアジュバントの違いと、GSK は HPV16, 18 型の 2 価ワクチンであり、メルク万有は HPV16, 18 型に尖圭コンジローマの原因の HPV6, 11 型を加えた 4 価ワクチンである点で異なっている。いずれにしても、これらのワクチンの主たる目的は子宮頸癌の原因の HPV16, 18 型の感染を予防し、将来の子宮頸癌発生を防止することにある。

Ⅳ. HPV ワクチンの効果と副反応

約 2 万人の 15～26 歳までの若い女性に対する HPV16, 18 型ワクチンの臨床治験が行われた。その後の研究結果も含め、GARDASIL は追跡期間 5.5 年で HPV16, 18 型によって誘発される子宮頸部の前

グラクソ・スミスクライン (Cervarix)	メルク万有 (GARDASIL)
1接種分の用量 0.5ml	1接種分の用量 0.5ml
アジュバント (免疫増強剤) AS04 (GSK独自開発)	アジュバント (免疫増強剤) アルミニウム塩 225μg
- Al (OH) 3 500μg	L1-HPV6 20μg
- MPL 50μg	L1-HPV11 40μg
L1-HPV16 20μg	L1-HPV16 40μg
L1-HPV18 20μg	L1-HPV18 20μg
蛋白発現系 バキュロウイルスHi-5細胞	蛋白発現系 酵母
接種スケジュール 0、1、6カ月	接種スケジュール 0、2、6カ月
特徴 アジュバントが優れており、高い抗体価を維持できる。 近縁HPV型に対する交差反応性が高い。	特徴 頸癌のみならず、HPV6, 11感染も予防、コンジローマ再発性難治性の呼吸器乳頭腫症も予防できる。

図4 子宮頸癌発生を防止する HPV-VLP ワクチン

癌病変 (CIN2/3 + AIS) に対してほぼ 100% の有効性を示した (図 5)¹³⁾。また、HPV6, 11, 16, 18 型による性器疣贅および HPV16/18 型による外陰部・膣前癌病変 (VIN 2/3 及び VaIN 2/3) (99～100%) の発生に対しても同様の予防効果を示した¹⁴⁾。一方、Cervarix (GSK) では、15～25 歳の女性に対して 5 年の追跡で HPV16, 18 型による CIN2 以上の病変に対して 100% の有効性を示している¹⁵⁾。HPV に未感染の女性へのワクチン接種によって、HPV16, 18 型による CIN2/3 など前癌病変の発生をほぼ 100% 予防できたが、既往に HPV 感染やそれに関連する病変をもつ対象者における予防効果は低かったことから、すでに HPV に感染した人にはこのワクチンは無効であるとされている。

現時点では、ワクチンの効果は接種後 7 年以上有

5.5年間までの各試験の比較

評価項目	ワクチン群	プラセボ群	ワクチンの有効性	
	n	n	%	95% CI
CIN2+ (HPV-001)	0	3	100	NA
CIN2+ (HPV-001/007) 4.5yrs	0	5	100	7.7-100
CIN2+ (HPV-001/007) 5.5yrs	0	7	100	32.7-100

図5 HPV-VLP ワクチンによる CIN2 以上の病変発生防止効果 (HPV 001/007 試験)

効であることが確認されており、これまでの抗体価の減衰率の計算から HPV ワクチンの効果は接種後 20 年間維持されると予想されている。また 4 価ワクチンである GRDASIL による研究から、異なるタイプの HPV 型のワクチンを混合接種しても、互いの効果を弱めないことが証明されている¹⁶⁾。この結果は、将来、開始されるであろう、さらに多くの HPV タイプを含む多価ワクチンの開発にとって有利な結果と考えられる。

動物に HPV-VLP を接種した実験では強い HPV タイプ特異性が示されたため、現行の HPV ワクチンは HPV16, 18 以外のタイプには無効であると考えられてきた。しかし、Cervarix の研究では、HPV45, HPV31, HPV33, HPV52 型による 12 カ月の持続感染に対して、それぞれ 59.9%, 36.1%, 36.5%, 31.6% の交差予防効果が示された¹⁷⁾。最近、GARDASIL にもこのような交差予防効果があることが報告されている¹⁸⁾。また、われわれが以前に行った患者血清中の抗体価の研究から、HPV 感染患者の血清抗体では、HPV16 と 31/33/35 型や 52/58 型との間で交差反応が存在する可能性が示唆されている¹⁹⁾。現行の HPV ワクチンは HPV16, 18 型に近い他の高リスク型 HPV の感染に対しても多少の予防効果が期待できるようである。

ワクチンの副作用として、注射部の発赤や腫脹などの局所症状が 8 割以上に発生し、ワクチン群でやや多く発生したが、そのほとんどは軽症であった²⁰⁾。有害事象の発生は、ワクチン群とプラシーボ群で差は見られなかった。また、すべての治験において接種に対する認容率は高く、接種を拒否されることはほとんどなかったと報告されている。

V. 予想される HPV ワクチンの子宮頸癌発生防止効果

HPV ワクチンの最終目的は癌発生を防止することにある。欧米では、このワクチン接種によって子宮頸癌は 8 割以上減少すると推定されている。欧米の子宮頸癌の約 7 割が HPV16, 18 型によるとされており、HPV16, 18 型以外の HPV に対する交差反応効果が 3~4 割あると仮定するならば、子宮頸癌の 8 割近くの発生が防止できることになる。三浦らのメタアナリシスでは、日本では子宮頸癌の 59% が HPV16, 18 型であり²¹⁾、筆者らの北陸における研究では、子宮頸癌の約 6 割が HPV16, 18 型であった²²⁾。交差予防効果を考慮すれば、日本においても現行のワクチン接種によって 7 割近く子宮頸癌の発生を減少させることができると考えられる。われわれが大府成人病センターと共同で行った最新の研究において子宮頸癌で検出された HPV16, 18 型の頻度を年齢別に解析したところ、興味深いことには、20 歳代の子宮頸癌の 9 割、30 歳代の 8 割が HPV16/18 型感染によることが判明した²³⁾ (図 6)。若い女性の子宮頸癌は進行が早いといわれるのは、HPV16, 18 型が多いことにも関係しているかもしれない。さらに驚くべき調査結果が出つつある。現在発見されている子宮頸癌のうち半数が腺癌あるいは腺扁平上皮癌であるというデータである (未発表データ)。またわれわれの研究では、子宮頸部腺癌および腺扁平上皮癌の 86% は HPV 感染により、そのほとんどが HPV16, 18 型であった。現在、日本では若い女性の子宮頸癌の増加が問題になっており、若い女性が子

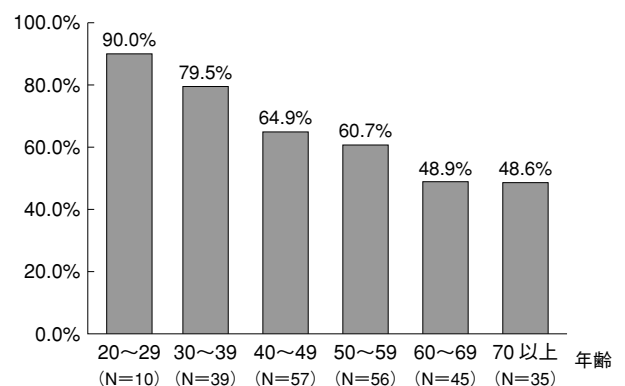


図6 年齢別 HPV16, 18 型頸癌の割合 (北陸, 大阪 N=235)

宮頸がん検診を受けないことが増加の原因と考えられている²³⁾。また腺癌の前癌病変は、現行の細胞診による子宮頸がん検診では見つからないため、検診をすりぬけた子宮頸部腺癌の増加が若年頸癌増加に関与している可能性もある。このHPVワクチンは感染予防効果しかないため性交経験前の中学生ぐらいの女子に接種する必要があるが、女子すべてにこのワクチンを接種することによって、将来において子宮頸癌の少なくとも6割、20～30歳代での発症はほとんどすべて予防できる可能性があり、その恩恵は非常に大きい。

VI. 子宮頸癌撲滅の国家戦略

HPVワクチンと子宮頸がん検診の開発によって、多くの癌の中で子宮頸癌は唯一予防可能な癌となった。ワクチンで癌発生が予防できることは人類の歴史の中では画期的な出来事である。上で述べたように、HPVワクチンをすべての中学生女子に接種した場合、若い女性の子宮頸癌の発生率を大幅に下げることができる(図7)。HPVワクチン接種の費用は膨大であるが、多くの先進国では、すでに国家戦略としてHPVワクチンを公的費用によって実施しているか、実施予定になっている。これは、このワクチン接種によって子宮頸癌や、その前癌病変を予防することによる医療費削減効果が非常に大きいという試算があるからである²³⁾。しかし、このワクチン接種によって、すべての子宮頸癌の発生を防止できるわけではない。特に40歳以上で発生する子宮頸癌の3～5割はワクチンを接種しても予防できないタイプのHPVが原因であるため、子宮頸がん検診は今後も必要である(図7)。しかし、10歳代でワクチン接種を受けた女性では検診開始年齢を遅らせたり、検診間隔を3年毎に延ばすことができるかもしれない²⁴⁾。またHPV-DNA検査による子宮頸がん検診の陰性適中度は非常に高く、子宮頸部腺癌の多くも検出できる可能性があることから、HPV-DNA検査による検診を採用すれば検診間隔を5年間隔に延ばすことが可能と考えられている。ワクチン接種の普及や子宮頸がん検診の受診率を上げるためには、これらに対する公費負担は必須であり、その政治的判断、普及のための努力や学校での健康教育が重要となるだろう。しかし、これらすべての点

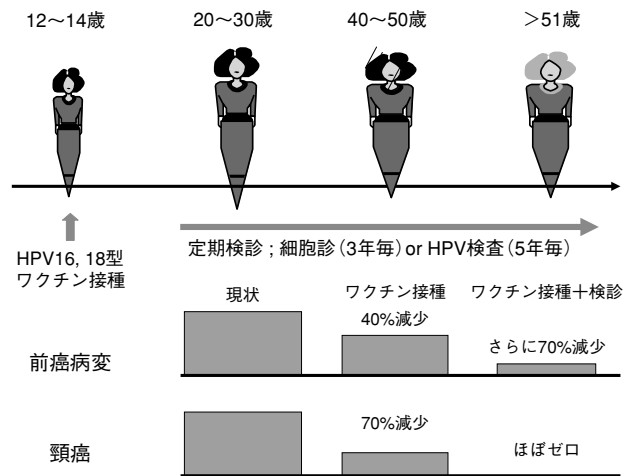


図7 日本における子宮頸がん撲滅のための戦略

で、日本は非常に遅れているのが現状であり、この場を借りて多くの皆さんの理解や協力をお願いしたいところである。特に女性は自分たちや娘たちのために当然の権利として要求すべきと思われる。

文 献

- 1) Durst M, Gissmann L, Ikenberg H 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* **80** : 3812-3815, 1983.
- 2) 笹川寿之: HPV感染から子宮頸癌発生までの自然史 日本産科婦人科学会誌 **61** : 1197-1205, 2009.
- 3) Sasagawa T, Inoue M, Inoue H, Yutsudo M, Tanizawa O, Hakura A. Induction of uterine cervical neoplasia in mice by human papillomavirus type 16 E6-E7 genes. *Cancer Res* **52** : 4420-4426, 1992.
- 4) 笹川寿之: ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染と局所免疫 炎症と免疫 **15** : 69-81, 2007.
- 5) Fausch SC, Fahey LM, Da Silva DM et al.: Human papillomavirus can escape immune recognition through Langerhans cell phosphoinositide 3-kinase activation. *J Immunol*. Jun 1; **174** (11) : 7172-7178, 2005.
- 6) Ronco LV, Karpova AY, Vidal M et al.: Human papillomavirus 16 E6 oncoprotein binds to interferon regulatory factor-3 and inhibits its transcriptional activity. *Genes Dev*. Jul 1; **12** (13) : 2061-2072, 1998.
- 7) Barnard P, McMillan NA. The human papillomavirus E7 oncoprotein abrogates signaling mediated by interferon-alpha. *Virology*. Jul 5; **259** (2) : 305-313, 1999.
- 8) Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ et al.: Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* **185** : 251-257, 1991.
- 9) Kirnbauer R, Taub J, Greenstone H et al.: Efficient self-

- assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles. *J Virol* **67** : 6929-6936, 1993.
- 10) Pushko P, Sasagawa T, Cuzick J et al.: Sequence variation in the capsid protein genes of human papillomavirus type 16. *J Gen Virol. Apr* ; **75** (Pt 4) : 911-916, 1994.
 - 11) Sasagawa T, Pushko P, Steers G et al.: Synthesis and assembly of virus-like particles of human papillomavirus type 6 and type 16 in fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Virology* **206** : 126-135, 1995.
 - 12) Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al.: Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* **347** : 1645-1651, 2002.
 - 13) Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al.: HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 : follow-up from a randomised control trial. *Lancet. Apr 15* ; **367** (9518) : 1247-1255, 2006.
 - 14) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al.: Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* **356** : 1928-1943, 2007.
 - 15) Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15-25 years of age. *Gynecol Oncol* **110** : 11-17, 2008.
 - 16) Olsson SE, Villa LL, Costa RL 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 Jun 21 ; **25** (26) : 4931-4939. Epub 2007 Apr 20.
 - 17) Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al.: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised control trial, HPV PATRICIA study group. *Lancet*, **369** : 2161-2170, 2007.
 - 18) Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV ; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis. Apr 1* ; **199** (7) : 926-935, 2009.
 - 19) Sasagawa T, Yamazaki H, Dong YZ, Satake S, Tateno M, Inoue M. Immunoglobulins A and G responses against virus-like particles (VLP) of human papillomavirus type 16 in women with cervical cancer and cervical intraepithelial lesions. *Int J Cancer* **75** : 529-535, 1998.
 - 20) Descamps D, Hardt K, Spiessens B et al.: Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention : a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin*. 2009 May ; **5** (5) : 332-340. Epub 2009 May 20.
 - 21) Miura S, Matsumoto K, Oki A et al.: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* **119** : 2713-2715, 2006.
 - 22) Sasagawa T, Basha W, Yamazaki H et al. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **10** : 45-52, 2001.
 - 23) Marra F, Cloutier K, Oteng B et al.: Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine : a systemic review. *Pharmacoeconomics*, **27** : 91-93, 2009.
 - 24) 笹川寿之. ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染と子宮頸癌 - 現状と対策 臨床と微生物 **34** : 363-371, 2007.