

HPVとその疾患

かわ な けい
川 名 敬
Kei Kawana

要 旨

ヒトパピローマウイルス (HPV) のうち、粘膜に好んで感染する粘膜型 HPV は、性交経験があれば男女を問わずだれでも感染すると言われている。したがって粘膜型 HPV に関連した疾患は誰でも発症し得ることになる。しかし、その疾患は感染する HPV タイプによって大きく異なる。HPV6, 11 型では尖圭コンジローマを発症し、ハイリスク HPV では子宮頸癌をはじめとする腫瘍性病変を発症し得る。それぞれの病態、疫学、臨床症状は全く異なる。また、近年 HPV ワクチンによって、HPV 関連疾患はワクチンによって予防し得る疾患、vaccine preventable disease (VPD) となった。本項では、尖圭コンジローマを中心に HPV とその関連疾患を整理しつつ HPV ワクチンの意味を考えたい。

I. HPV と HPV 関連疾患

HPV は、ヒトにだけ感染する最も小型な DNA ウィルスである。ウィルス遺伝子はたった8つしかない。HPV は、100 種類以上の“タイプ genomic type (遺伝子型とも言う)”に分けられる。HPV は、感染する部位が皮膚と粘膜で棲み分けがあり、粘膜に感染する HPV を粘膜型 HPV と言う。粘膜型 HPV は、性的接触によって生殖器粘膜や外陰部皮膚に感染する。湯船や銭湯で感染することはない。その理由は、HPV は粘膜や皮膚の重層扁平上皮の基底層にある基底細胞を標的細胞としているために、重層扁平上皮に微細な傷がつかないと基底層まで侵入できないからである¹⁾。性活動の多様化によって性行為感染

sexually transmission による HPV 感染はさまざまな粘膜におよぶ (図1)。

本項で取り上げる粘膜型 HPV には、関連のある疾患によって大きく2つのグループがある。子宮頸癌をはじめとする癌から検出される HPV をハイリスク (high-risk) HPV と呼び、HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 68 型が代表的である。一方、尖圭コンジローマなどの良性乳頭腫から検出される HPV をローリスク (low-risk) HPV と呼び、HPV6, 11, 42, 43, 44 が挙げられる¹⁾。図1に示された性行為感染による感染部位は、ハイリスク HPV、ローリスク HPV とともに全く同じであるにもかかわらず、それらの自然史、疫学、関連疾患は大きく異なる。各グループの代表として最もデータの蓄積がある子宮頸癌と尖圭コンジローマについて疫学データを対比してみた^{2~6)} (図2)。

発症率はメタアナリシスに基づいた罹患モデルから計算されたもので、感染してから1年以内に発症

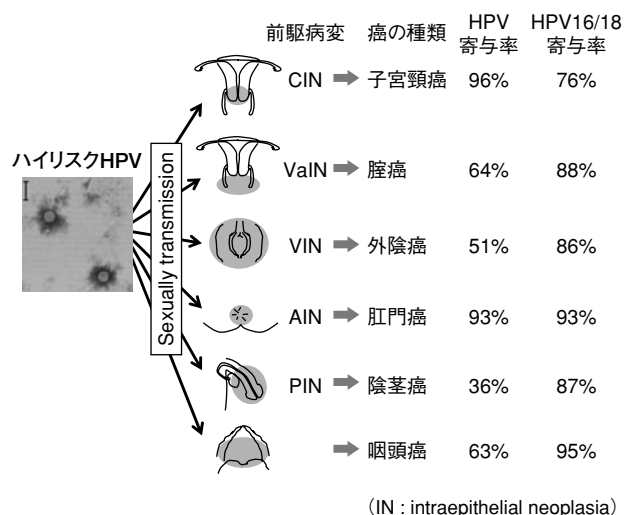


図1 ハイリスク HPV に関連する癌

東京大学医学部産科婦人科学 講師
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine
(7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo)

子宮頸癌	尖圭コンジローマ
<ul style="list-style-type: none"> 日本の罹患者 10万人対15人 約1.5万人/年 発症までの期間 約5~10年 HPV16/18感染者の CIN3発症率 3.5%/年 HPV16/18の寄与率 約70% 	<ul style="list-style-type: none"> 日本の罹患者 10万人対30人 約4万人/年 発症までの期間 8~12週 HPV6/11感染者の コンジローマ発症率 57%/年 HPV6/11の寄与率 約95%

図2 子宮頸癌と尖圭コンジローマの比較

する頻度を表す²⁾。尖圭コンジローマは、ほとんどがHPV6/11が原因であり一定の潜伏期間ののちに高率に発症することから、HPV6/11による感染症(性行為による感染症:いわゆる性感染症)と行うことができる。しかし、子宮頸癌は発症までに長期間を要し、発症頻度も極めて低いことから、HPV感染だけで発症するものではないことが推察される。VPDという意味では、尖圭コンジローマは原因ウイルスのほとんどを予防でき、短期間に発症の有無がわかることから、疾患予防効果を証明しやすい。しかも日本における罹患者数は子宮頸癌よりも数倍多い(男性を含むが)ことから予防の必要性は十分にある。尖圭コンジローマについては詳しく後述する。

II. HPVに関連する癌

ハイリスク HPV がさまざまな粘膜に感染すると、それぞれの臓器の粘膜内に上皮内腫瘍 intraepithelial lesion : IN (癌の前駆病変) を形成し、さらにその一部が癌となる^{7,8)}。したがって、HPV 関連癌と呼ばれるものは図1に示すように多岐にわたる^{7,8)}。ハイリスク HPV は、どの臓器粘膜に感染しても、子宮頸癌と同じように癌化に関与しているわけである。このような疫学データはハイリスク HPV がまさしく“発癌性ウイルス”であることを証明しているのである。ただし、各癌腫のなかで HPV が寄与する確率には幅がある。というのは癌腫によっては HPV 以外の癌化の病態があるため、相対的に HPV 寄与率は低下するのである。その中で子宮頸癌の96%、肛門癌の93%は際立っている。子宮頸癌と肛門癌は、ハイリスク HPV が原因ウイルスと言っても過言ではないだろう。

これらの HPV 関連癌をすべてまとめると、米国

では年間約 20,000 人の HPV 関連癌の罹患者が増加しているという。米国では年間約 10,000 人が子宮頸癌に罹患しているの、子宮頸癌と同じ数だけの患者が子宮頸癌以外の HPV 関連癌に罹患していることになる⁸⁾。

しかも大変興味深いことは、子宮頸癌以外の HPV 関連癌では、約 90% が HPV16/18 が原因になっているという点である⁸⁾。各臓器粘膜における HPV 感染の分布は子宮頸部と同様に、さまざまな粘膜型 HPV が感染しているはずである。にもかかわらず、癌まで至るのはほとんどが HPV16/18 であるという。子宮頸癌以外の HPV 関連癌では、HPV に起因する癌についてはほとんど HPV16/18 が原因である。多くの基礎的データ、疫学データで、HPV16/18 が際立って発癌性が高いことが証明されていること^{1,9,10)}も鑑みると、HPV16/18 が“真の発癌性ウイルス”と行うことができる。つまり、どの臓器においても HPV16/18 は癌を形成するポテンシャルを持っているということである。しかし、子宮頸癌だけは例外である。子宮頸癌における HPV16/18 の寄与率は約 70% である(図1は米国におけるデータなので 76% となっている)。子宮頸部だけは HPV16/18 以外のハイリスク HPV でも癌化し得るため、HPV16/18 以外のハイリスク HPV が寄与する子宮頸癌が約 30% に存在することになっている。おそらく子宮頸部の免疫学的防御機構の弱さと、HPV に曝露される頻度が特に高い臓器であることがその理由であろうと著者は考えている。同じ曝露量のはずである膣はそれほど癌に至らないことを考えると、特に免疫学的な弱さ(持続感染を許してしまう点)が、子宮頸癌が発生しやすい大きな要因であろう¹¹⁾。

子宮頸癌以外の HPV 関連癌において HPV が寄与する癌のほとんどが HPV16/18 が原因であると考えられると、HPV16/18 感染を予防できる HPV ワクチン

による疾患予防のインパクトは子宮頸癌よりも他の HPV 関連癌の方が高いと言える。つまり HPV16/18 の感染を予防すれば、少なくとも HPV に起因する 肛門癌、膣癌、咽頭癌、外陰癌、陰茎癌の大部分は撲滅できると期待される⁸⁾。特に、肛門癌は癌全体の大部分が HPV16/18 に起因するので、HPV ワクチンの意義が大きい。そのようなことから米国では HPV (4 価) ワクチンの適応症として、最近になって子宮頸癌、外陰癌、膣癌に加えて肛門癌が承認された。

Ⅲ. 尖圭コンジローマとその母子感染症

HPV ワクチンの重要な VPD は尖圭コンジローマである。その理由は3つある。

- ①尖圭コンジローマ罹患者は子宮頸癌の数倍にも達し、女性の場合は10～20才代の若年者が主体であること^{5,6)} (図2, 3)。
- ②一度感染すると高率に発症し、治療しても再発を繰り返すために心理的負担が大きいこと。
- ③尖圭コンジローマを合併している妊婦から出生する児に発症し得る若年性再発性呼吸器乳頭腫症 (juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis : JORRP) が HPV6/11 の母子感染症として問題となること。これらの点から尖圭コンジローマは、命に係わる疾患ではないものの (稀に悪性転化するが)、特に若年女性にとって脅威となる疾患である。

HPV6/11 に感染すると1年以内に半数以上が尖圭コンジローマを発症するという算定がされてい

る⁸⁾。自然もしくは加療によって病変が消失しても HPV-DNA としては残存している可能性が高く不顕性感染の状態となる。HPV6/11 陽性者 (感染者) のうち、尖圭コンジローマを発症している有病者は約25%に過ぎない¹²⁾。尖圭コンジローマを発病していない HPV6/11 の不顕性感染者が実際には尖圭コンジローマ罹患者の4倍いることになる。著者らの検討では、東京大学附属病院を細胞診異常で受診し、コルポスコピーで子宮頸部にコンジローマを認めなかった411例 (中央値36才) のうち、16例 (4%) の子宮頸部からローリスク HPV が検出された (ハイリスク HPV との重複感染も含まれる)。日本人の妊婦における細胞診異常は1.13%との報告がある¹³⁾ ことから、10万人対で52人 (0.013 × 0.04) の女性がローリスク HPV に感染していることになる。日本人女性の尖圭コンジローマ罹患者数が10万人対で13人であることから、罹患者のちょうど4倍の不顕性感染者がいることになり、前述の米国の報告¹²⁾ と話が合う。不顕性感染者の問題は妊娠時に尖圭コンジローマを発病することがあるという点だ。妊娠による細胞性免疫能の低下に伴い、妊娠すると尖圭コンジローマを形成するという症例をしばしば経験する。そのような場合に、HPV6/11 の母子感染症としての JORRP が問題となる。

JORRP は、小児の良性咽頭・喉頭腫瘍の中では最も多い疾患で、小児の嗄声の原因の第2位である¹⁴⁾。耳鼻咽喉科領域の疾患であるため、産婦人科はもちろん小児科でもあまり聞き慣れない疾患で、分娩時の HPV6/11 の産道感染が原因である。JORRP に関しては米国から多くの報告があるが、それらによる

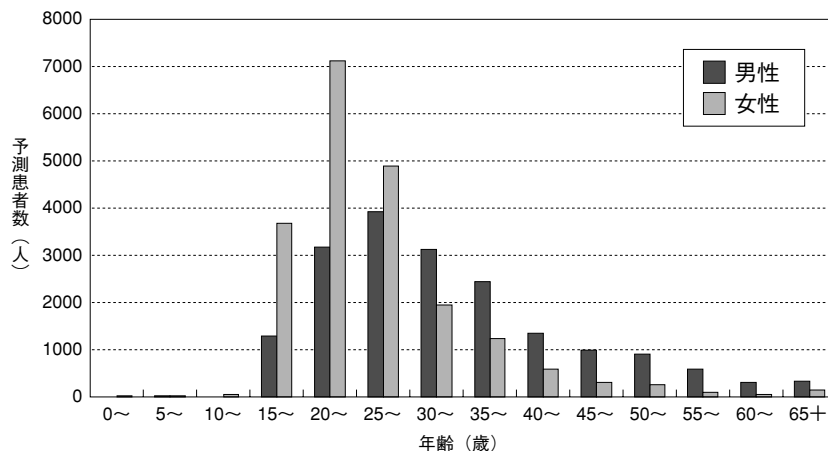


図3 尖圭コンジローマ罹患者数の男女別年齢分布

と年間の発症数は2,000～2,500例であるが、そのうち60%ぐらいの症例の母親が尖圭コンジローマの既往を持ちHPVの母子感染によると考えられる(残り40%の多くは小児の性的虐待による感染)¹⁴⁾。JORRPから検出されるHPVタイプは大部分がHPV6/11である。

JORRPの本態は、気道粘膜にびまん性に形成される良性乳頭腫である。喉頭・咽頭・気管支・細気管支に至るまでのどの気道粘膜にも発生し得る。この疾患の最も厄介な点は再発することで、いくら取っても再発してしまう。声帯も含めた喉頭が最も好発部位で96%の症例で乳頭腫が観察される。そのため、嗄声が初発症状になることが多い。広汎な細気管支へ進展する場合もあり、形成される乳頭腫の数、場所、範囲によっては気道閉塞を起し致死的となる。若年で発症するほど治療に抵抗性で、かつ症状も重篤であり、予後不良である。HPV11型の方が予後不良であるという報告もある。

治療は、外科的切除が基本となる^{14, 15)}。気管支鏡下に切除する方法が合併症も少なく有用とされている。その他、LASER蒸散もあり得るが、蒸散した周辺のやけどが癒痕化するため、合併症が問題となる。細気管支のレベルまで広がっている場合は、開胸による肺の区域切除も考慮される。JORRPの診断を受けた小児の多くは年間4～6回の手術を要し、生涯に必要な手術回数は中央値13回という¹⁵⁾。いかに難治性であるかがうかがえる。一般的には尖圭コンジローマ合併妊婦の分娩様式として、帝王切開分娩が推奨されるわけではないが、肉眼的病変が腔内に存在する場合は母子感染のリスクを下げるために帝王切開分娩が選択される場合も多い。HPVワクチンによって生殖可能年齢になる前にHPV6/11

感染を予防すれば、尖圭コンジローマはほとんど消失するはずであり、それに伴ってJORRPの発症もなくなると期待できる。産科領域のJORRPもHPVワクチンのVPDと言える。

IV. HPV ワクチンとは

米国のMerck (MSD) 社と欧州のGlaxo Smith Kline (GSK) 社によって現在、世界各国で販売されている。GSK社のサーバリックス[®]と、Merck社のガーダシル[®]である(表1)。日本でも2011年8月からは2つのHPVワクチンが使えるようになった。いずれのワクチンも同じワクチン抗原を用いている。HPVウイルスの殻(キャプシド)を模倣した蛋白質であり、ウイルス様粒子virus-like particle : VLPと呼ぶ。外観はウイルス粒子とほぼ同様の立体構造をしているが中身は空で感染性は全くない。現行のHPVワクチンはいずれも、複数のHPVタイプのVLPをカクテルにしたカクテルワクチンである。サーバリックス[®]はHPV16, 18型のVLPをカクテルにした2価ワクチン、ガーダシル[®]は16, 18, 6, 11型のVLPをカクテルにした4価ワクチンである。

ガーダシル[®]は子宮頸癌以外にも多くの疾患予防効果を証明し、適応症としてさまざまなHPV関連疾患が承認されている。外陰・膣上皮内腫瘍性病変、尖圭コンジローマは、ガーダシル[®]だけが適応症として認められている疾患である。今のところ、適応症になっていない男性の陰茎癌についてもHPV4価ワクチンの有意な疾患予防効果が示されていることから、罹患者数の減少が十分に期待できる。また、尖圭コンジローマが減少すれば、当然JORRPも減少することになるだろう。海外ではガーダシル[®]の

表1 HPV ワクチンの種類

	2価ワクチン	4価ワクチン
商品名	サーバリックス [®]	ガーダシル [®]
開発企業	GSK	MSD
カバータイプ	16/18型	16/18/6/11型
アジュバント	AS04	アルミニウム塩
接種対象者	10才～女性	9才～女性
適応症	HPV16, 18による ・子宮頸癌・前がん病変	HPV16, 18, 6, 11による ・子宮頸癌・前がん病変 ・尖圭コンジローマ ・外陰の前がん病変 ・膣癌の前がん病変
接種方法	0, 1, 6カ月3回筋注	0, 2, 6カ月3回筋注

臨床試験は男性に対しても施行されている。男性の尖圭コンジローマでも HPV ワクチンの疾患予防効果が明確となり¹⁶⁾、男性への接種が承認・推奨されるようになった。米国では、9～26歳の男女に HPV4 価ワクチンの接種が推奨され、導入されている。

サーバリックス[®]の適応症は子宮頸部上皮内腫瘍と子宮頸癌だけである。国内外問わずサーバリックス[®]が男性に対して接種されることはない。

V. HPV ワクチンの特徴と有効性

HPV ワクチンの特徴としては、

- ①10～55才の接種者の99%に高力価のHPV抗体が誘導され、その力価は自然抗体の数倍～10倍にも達する。つまり non-responder がいないという優れたワクチンである。
- ②15～26才を対象にした大規模臨床試験（世界数十カ国）では、ワクチンタイプ（16/18もしくは6/11/16/18）に未感染であれば、ワクチンタイプの感染とそれによる CIN2+ の発症はほぼ100%予防される^{21, 18)}（表2）。

これらの大規模臨床試験においては、ワクチンタイプすべての DNA と抗体がともに陰性である場合を“未感染（per-protocol efficacy：PPE 群）”と定義している。すなわち潜伏感染の可能性も考えて、HPV 抗体陽性者を PPE 群から除外したのであろう。一方、さまざまなバックグラウンドを持つ雑多な集団（Intention-to-treat (ITT) 群）では、予防効果は約50%になってしまう（表2）。CIN2+を発症したのは、ほとんどが HPV16, 18 型の既感染者である。現行の HPV ワクチンは既感染者には無効であることの傍証である。

性交経験前の学童女子に HPV ワクチンを接種することにより、HPV16/18 型感染は明らかに予防できる。20～30代の子宮頸癌は HPV16/18 に起因す

る率が80%とも90%とも言われていることから、若年子宮頸癌の予防には HPV ワクチンは絶大な効果を発揮すると期待される。反対に20～30才ぐらいの日本人女性は子宮頸癌の癌検診率は5%程度であり、世界の検診率の平均が80%近いことを考えるとあまりに低い。これでは早期発見が難しくなり、浸潤癌として子宮全摘術が避けられない。このような若年女性の生殖能力を断つことがないようにするには、HPV16/18 型を予防できる HPV ワクチンの意義は極めて大きい。

現時点（7～9年の追跡期間）では、子宮頸癌に対する HPV ワクチンの疾患予防効果はサーバリックス[®]とガーダシル[®]で同等であると考えられる。HPV 感染の場合、感染防御能がなくなる抗体力価カットオフ値がわかっていない。そのため、抗体力価の変化から持続期間を推定することは難しいかもしれない。現時点でのワクチンの有効性が持続するかどうかはこれからの追跡結果を待つしかない。

ガーダシル[®]の16～26才を対象にした3つの大規模臨床試験（世界数十カ国）を統合して解析したデータを表3に示す^{16, 17, 18)}。この表では、14タイプの HPV-DNA が陰性かつワクチンタイプ（6/11/16/18）の抗体が陰性である集団を“未感染者の集団”（per-protocol efficacy：PPE 群）と記している。PPE 群では、HPV6/11/16/18のいずれかに起因する各臓器の前癌病変（CIN2/3, AIS, VIN2/3, VaIN2/3）の発症をほぼ100%予防していることがわかる。すなわち4年の追跡期間中にプラセボ群では各評価疾患がある程度発生しているが、ワクチン群ではほとんど疾患が発生していない（表3上段）。

この結果から、絶対的な HPV 未感染者である学童女子に HPV ワクチンを接種すれば、HPV6/11による尖圭コンジローマ、HPV16/18による子宮頸癌、外陰癌、陰癌はほぼ撲滅できると推察される。一方、ワクチンタイプの既感染者、有病者などを含む一般

表2 HPV16/18による子宮頸癌の疾患予防効果

予防効果 (発症数比)	サーバリックス [®]	予防効果 (発症数比)	ガーダシル [®]
年齢	15～25	年齢	16～26
HPV 未感染者 (学童女子を想定)	92.9% (1 vs 53)	HPV 未感染者 (学童女子を想定)	100% (0 vs 45)
雑多な集団 (一般女性を想定)	52.8% (82 vs 174)	雑多な集団 (一般女性を想定)	53.0% (79 vs 168)

(Paavonen J, Lancet, 2009)

(Munoz N., JNCI, 2010)

表3 ガーダシル®による HPV6/11/16/18 に起因する疾患予防効果
 対象：16～26歳女性 追跡期間：3.5～4年

	ワクチン群		プラセボ群		予防効果 (%)	95% 信頼区間
	n	cases	n	cases		
PPE 群						
CIN2/3, AIS	7,864	2	7,865	110	98.2	93,100
VIN2/3	7,900	0	7,902	13	100	67,100
VaIN2/3	7,900	0	7,902	10	100	55,100
尖圭コンジローマ	4,689	5	4,735	140	96.4	91,99
ITT 群						
CIN2/3, AIS	8,823	142	8,860	293	51.5	40,60
VIN2/3	8,956	8	8,969	30	73.3	40,89
VaIN2/3	8,956	2	8,969	14	85.7	38,98
尖圭コンジローマ	8,689	63	8,702	305	79.5	73,85

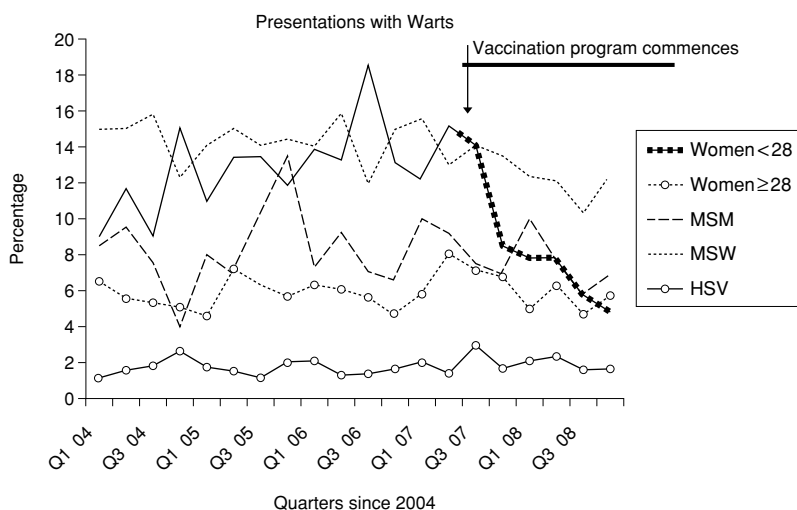


図4 4価 HPV ワクチンによって尖圭コンジローマは減少した²⁰⁾

集団 (intention-to-treat : ITT 群) では、ワクチン群にも評価疾患が発生しているため、予防効果としては子宮頸部疾患で約 50%と低下してしまう(表3 下段)。しかし、尖圭コンジローマ・外陰・膣疾患の予防効果は、成人女性の ITT 群においても 80%前後と高い有効性が示されている。

VI. 尖圭コンジローマに対する 際立ったワクチン効果

ガーダシル®は、尖圭コンジローマ予防としては年齢を問わず期待されるワクチンと言える。豪州では、2007年からはガーダシル®の集団接種を12～13歳の学童女子に行い、さらに18～26才の女性に2年間の無料接種キャンペーンを実施した。その結果、豪州ではすでに尖圭コンジローマ患者が減少していることが報告されている^{19, 20)}。図4は豪州の STI

クリニックにおける尖圭コンジローマ患者数の推移であるが、2007年のワクチンプログラム開始後、28歳以下のワクチン接種を受けていると思われる世代の女性の尖圭コンジローマ患者数だけが減少しはじめ、たった4年間で患者数が1/4になっている。これは、尖圭コンジローマが HPV6/11 で90%を占めること、感染後すぐに発症すること、HPV4 価ワクチンの接種率が高いこと、によって明確な効果が示されたのであろう。すでに疾患予防効果が目に見えて現れていることは大きなインパクトがあると言える。

おわりに

本項では、尖圭コンジローマを中心に HPV 関連疾患と HPV ワクチンによる予防効果を紹介した。子宮頸癌に対する予防効果は現時点ではサーバリッ

クス[®]とガーダシル[®]で同等である。尖圭コンジローマに対する予防効果はガーダシル[®]によって得られているものである。まだHPVワクチン接種が始まってから、7～8年しか経過していない。これから逐次追跡結果のデータが出てくることとなる。特に子宮頸癌についてはまだまだわかっていないことが多く、もしかすると2つのHPVワクチンで有効性に差が出てくるかもしれない。しかし、尖圭コンジローマ予防についてはガーダシル[®]に頼るしかない。

文 献

- 1) zur Hausen, H. Papillomavirus and cancer : from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*, **2** : 342-350, 2002.
- 2) Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) Disease : a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model, *BMC Infect Dis*, **9** : 119-145, 2009.
- 3) Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, et al., Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, **80** : 560-563, 1983.
- 4) 国立がんセンターがん対策情報センター (厚労省第3次対がん総合戦略研究事業)
- 5) 国立感染症研究所感染症情報センター、感染症発生動向調査、*IASR*, **29** : 239-241, 2008.
- 6) 熊本悦明ほか、日本における性感染症サーベイランス－2001年度報告。日本性感染症学会誌 **13** : 147-167, 2002.
- 7) The current status of development of prophylactic vaccines against human papillomavirus infection. Report of a technical meeting. Geneva, 16-18 February, 1999.
- 8) Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR, HPV prophylactic vaccine and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women, *Cancer*, **113** : 3036-3046, 2008.
- 9) Bosch FX, et al.: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*, **31** : 3-13, 2003.
- 10) Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P, Kisseljov F, Dürst M, Schneider A, von Knebel Doeberitz M. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res*, **68** : 307-313, 2008.
- 11) Kawana K, et al., Expression of CD1d and ligand-induced cytokine production are tissue-specific in mucosal epithelia of the human lower reproductive tract. *Infect Immun*, **76** : 3011-3018, 2008.
- 12) Mao C, et al. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*, **188** : 677-684, 2003.
- 13) Yamazaki T, et al., A study of abnormal cervical cytology in pregnant women, *Arch Gynecol Obstet*, **273** : 355-359, 2006.
- 14) Kimberlin DW : Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Antiviral Res* **63** : 141-151, 2004.
- 15) Reeves WC. et al. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. **129** : 976-982, 2003.
- 16) CDC, FDA licensure of quadrivalent HPV vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the ACIP, *MMWR*, **59** (20) , 2010.
- 17) Kjaer SK, et al., A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions, *Cancer Prev Res*, **2** : 868-878, 2009.
- 18) Muñoz N, et al.: Impact of Human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* **102** : 325-339, 2010.
- 19) Donovan B, et al., Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia : analysis of national sentinel surveillance data, *Lancet Infect Dis*, E-pub, 2010.
- 20) Fairley CK, et al., Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect*, **85** : 499-502, 2009.
- 21) Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G ; HPV PATRICIA Study Group, Greenacre M.: 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*, **374** : 301-314, 2009.