

# 婦女注射HPV疫苗

## 可大幅降低子宮頸癌罹患率

但在接種後，  
從有性經驗第3年起，  
仍應定期接受子宮頸抹片檢查

文／婦產部 主任 葉聯舜

子宮頸癌是造成全球女性癌症死亡的第二大死因，也是台灣女性發生率最高的癌症。我國衛生署的子宮頸癌統計顯示，包括原位癌與侵襲癌在內，近來每年約有6000個新病例，發生率高居婦女癌症的第一位。就死亡率而言，民國93年，臺灣每10萬女性中就有近8.3人死於子宮頸癌。然而只要能夠及早發現及早治療，超過95%的早期子宮頸癌患者是能夠痊癒的。

雖然多數民眾已經知道定期接受子宮頸抹片檢查的重要性，不過對於子宮頸癌真正的致病因卻還不甚了解。目前，醫學界已經證實子宮頸癌的形成與人類乳突病毒（Human Papillomavirus；HPV）感染息息相關，由於性行為是HPV的主要傳染途徑，所以不論男女都有被感染的風險。除子宮頸癌外，HPV也是造成尖形濕疣（俗稱菜花），身體其他部位（如肛門、陰莖與口咽部等）

發生鱗狀上皮細胞癌及復發性呼吸道乳突瘤的元凶。因此，若要確實降低HPV相關疾病的發生率，當務之急是了解HPV的作用機轉，並建立正確的預防觀念。

### 埋下子宮頸癌的種子：HPV致病機轉

人類乳突病毒（HPV）是一種雙股的DNA病毒，已被確認是引起子宮頸癌最重要的致癌因子。目前已知有超過兩百種不同型的乳突病毒，其中96種確定會感染人類。HPV又可分為高危險性及低危險性兩大類型，HPV-16、18、31、33、35、45、52及58等是最常見的高危險性病毒型，HPV-6、11則是最常見的低危險性病毒型。

高危險性HPV之E6、E7基因會干擾正常細胞的複製週期，並且分別與腫瘤抑制基因（tumor suppressor gene）P53及Rb結合，使腫瘤抑制基因控制細胞增殖的功能喪失，導致細胞大量異常增生，形成癌前病變，甚至演變為侵襲癌。

低危險性HPV則會引發生殖器疣（anogenital wart）。生殖器疣也稱尖形濕疣（condyloma acuminata）或菜花，其中90%是由HPV-6和HPV-11所造成。生殖器疣通常出現在外陰、會陰、肛門周圍，以及陰道、子宮頸、陰莖、陰囊等，在男、女族群中，分別以包皮及外陰部最為常見。

### 只要有性行為便可能感染HPV

臺灣與美國HPV的盛行率約為15%，美國約有近兩千萬人口受到HPV感染，每年出現大約五百五十萬個新的HPV感染病例。年輕族群開始有性行為後，受HPV感染的機會增加，HPV盛行率甚至高達46%。由於受到感染個體會產生免疫保護作用，加上性行為的頻率逐年減少，因此HPV感染盛行率會隨著年齡層的增長而降低。其實，至少半數以上有性行為的人口，一生中都會受到HPV感染，然而大約只有1%會出現生殖器疣。

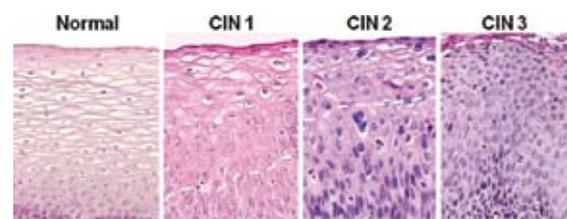
HPV通常是經由性行為散佈傳染，非插入性的性接觸（non-penetrative sexual contact）也能夠傳播HPV，極少數是經母嬰垂直感染，理論上亦有可能經由物品的媒介間接傳染。此外，女性若是年紀輕輕就有第一次性經驗、擁有多名性伴侶、經常更換新的性伴侶或性伴侶擁有較複雜的性經驗等，都會增加感染HPV的機會。

### 子宮頸癌的形成與細胞免疫反應有關

大多數的HPV感染是暫時性的，並且沒有臨床症狀。人體在被感染後約3至6個月便會產生細胞免疫反應，抑制HPV在體內的增殖，因此超過80%的HPV感染會在1年內痊癒，約90%的感染病毒在兩年內可自然廓清。受到HPV感染後3至6個月，如果身體沒有產生適當的免疫反應，HPV便有可能引起生殖器疣以及輕度的子宮頸癌前病變。持續的HPV感染，特別是受高危險性病毒型（HPV-16、18、31、45、52及58）感染，經過數年之後，可能發展成重度子宮頸癌前病變或是侵襲性子宮頸癌。

子宮頸癌的病程似乎會隨著時間有一定的發展程序，從高危險性HPV病毒型的持續感染開始，先是導致第一級子宮頸癌前病變（Cervical intraepithelial neoplasia；CIN1），進而轉變為第二、三級子宮頸癌前病變（CIN2、CIN3），若不治療，9至15年後，部分病變最終會形成侵襲性子宮頸癌（圖一）。不過也有部份的個案顯示，並不需要經過第一級子宮頸癌前病變階段，就可直接出現第二、三級子宮頸癌前病變。

另外，某些因子與病毒持續感染或感染惡化相關，包括合併感染不同的HPV病毒型、高病毒量等，以及患者本身的免疫能力缺損及其他環境因素（吸菸、長期使用口服避孕藥）等，也都會促進HPV的感染，使病變的發展傾向惡化。

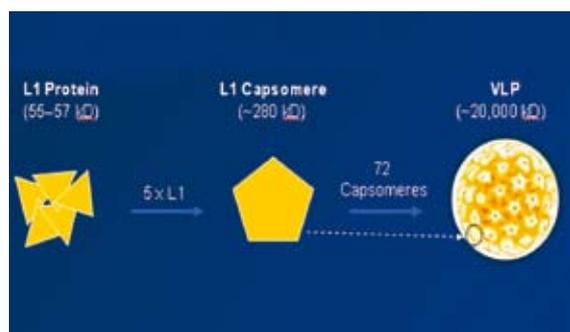


圖一、子宮頸癌前病變病理切片

## 預防子宮頸癌的重大突破：HPV疫苗

醫界經過20年來的研究，終於釐清HPV與子宮頸癌的致病機轉，HPV疫苗也於去年（2006）首先在美加、澳洲等國正式上市，這意味著醫學界在子宮頸癌防治上已有重大突破。

現階段的HPV疫苗可分為兩種，一是使用桿狀病毒技術的兩價疫苗（HPV-16、18），一是利用酵母菌基因重組技術的四價基因重組疫苗（HPV-6、11、16、18）。兩種HPV疫苗都屬於預防性疫苗，是重新組合晚發性病毒外殼蛋白L1的基因重組疫苗（recombinant vaccine），主要結構為一類病毒微粒（virus-like particle；VLP），它含有病毒蛋白但不含病毒DNA，能夠讓身體在不發病的情況下產生免疫反應（圖二）。人體對這些重組蛋白產生免疫反應之後，可以抵抗日後由真正病毒引起的感染。臨床研究顯示，四價L1 VLP疫苗是透過接種，引發抗L1的體液免疫反應（humoral immune responses）作用，產生抗HPV抗體，達到預防子宮頸癌的效果。



圖二、Structural model of papillomavirus VLP

## 兩種HPV疫苗的適用對象及效益

兩價疫苗（HPV-16、18）（商品名：CERVARIX），尚在進行第三期臨床試驗，其第二期試驗是以HPV感染作為實驗觀察終結點，實驗觀察對象為15至25歲，未受

過HPV感染的女性。實驗結果顯示能夠在99.8%的接種者體內，有效產生疫苗所涵蓋的HPV病毒型抗體。由於兩價疫苗發展的時間仍短，目前實驗追蹤只能確定免疫抗體效價至少可維持4.5年以上。

四價疫苗（HPV-6、11、16、18）（商品名：GARDASIL®），是全球第一支子宮頸癌預防疫苗，短期內連續獲得許多國家快速核准上市，國內也於去年10月核准上市。在GARDASIL®第二期試驗中被證實，接受疫苗組比安慰劑組的持續感染率降低了90%，對於HPV-6、11、16、18引起的子宮頸癌前病變（CIN2/3）有100%的保護效力。在第三期臨床實驗中，以WHO與FDA核准的第二、三級子宮頸癌前病變（CIN2/3）為實驗觀察終結點，實驗結果顯示四價疫苗能夠對由HPV-16、18所引起的第二、三級子宮頸癌前病變（CIN2/3）及原位腺癌，產生100%的預防效果；對因HPV-6、11、16、18所造成的生殖器病變及癌前病變（包括子宮頸癌、陰道癌與外陰癌的癌前病變），亦有將近100%的預防效益，而此實驗後續追蹤已經確定效益至少可維持5年以上，隨著觀察時間的延續，預期效益的持續期間應會更長。

研究證實這兩種疫苗都能有效保護人體，而且安全性均高。就公共衛生的觀點來看，在開始發生性行為之前接種HPV疫苗，並配合衛教推廣，應該可以有效防範子宮頸癌或生殖器疣等疾病的發生。不過由於現階段的HPV疫苗只能針對上述特定病毒型提供保護，因此即使已經接種過疫苗，還是應該定期接受子宮頸抹片檢查或其他相關檢查，以避免子宮頸癌發生。

### 衛生署核准的GARDASIL<sup>®</sup>疫苗適應對象

- 9至26歲女性的預防接種
- 疫苗所含的四型人類乳突病毒（第6、11、16及18型），所引起的子宮頸癌前期或分化不良的病變和癌症、陰道及外陰部癌前期或分化不良的病變、生殖器疣（俗稱菜花）。

GARDASIL<sup>®</sup>為一適合9至26歲女性施打的疫苗，可用以預防下列由第6、11、16及第18型人類乳突病毒（HPV）所引起的病變：

- ◎ 子宮頸癌
  - ◎ 生殖器疣（尖形濕疣）
- 以及下列的癌前病變與分化不良病變：
- ◎ 子宮頸原位腺癌（AIS）
  - ◎ 第2級與第3級子宮頸上皮內贅瘤（CIN）
  - ◎ 第2級與第3級外陰上皮內贅瘤（VIN）
  - ◎ 第2級與第3級陰道上皮內贅瘤（VaIN）
  - ◎ 第1級子宮頸上皮內贅瘤（CIN）

### GARDASIL<sup>®</sup>疫苗的使用劑量與用法

GARDASIL<sup>®</sup>應依下列時間表以肌肉注射方式施打三劑，每劑劑量0.5毫升：

- 第一劑：一個選定的日期。
- 第二劑：第一劑的2個月後。
- 第三劑：第一劑的6個月後。

### 接種後仍應定期做子宮頸抹片檢查

接種四價HPV疫苗只能預防疫苗所涵蓋病毒型的感染（在臺灣，可預防60%至70%罹患子宮頸癌的風險、97%由HPV-16、18造成的感染，以及90%由HPV-6、11引起的生殖器疣），但仍有機會因性行為受到其他HPV病毒型的感染，進而引起子宮頸癌，因此HPV疫苗不能取代子宮頸抹片檢查。

建議婦女無論有無注射HPV疫苗，均應從有性經驗第3年起，每年接受子宮頸抹片檢查，若連續3年檢查結果為陰性，則可以改為每3年檢查一次。不過，高危險群婦女仍以每年定期接受檢查較為恰當。

