

# 人類乳突病毒與疫苗

李秉穎

## 一、病毒特徵

乳突病毒（papillomavirus）含有7.9 kb的雙股環狀DNA，病毒大小約55nm，每個病毒顆粒由72個小單位構成正二十面體，外表沒有脂肪包被（lipid envelope），所以對平常用來消毒用的有機溶劑有較高的抗性。病毒有七種早期基因（early genes）E1到E7，與病毒複製與代謝有關，其中E6與E7蛋白與致癌有關，也是人體細胞性免疫（cellular immunity）反應的標的。E6蛋白可與p53腫瘤抑制基因產物結合而加速其崩解，E7蛋白可與視網膜母細胞腫瘤（retinoblastoma）蛋白及其相關的腫瘤抑制基因產物結合進而抑制其功能。兩種晚期基因（late genes），則分別製造L1與L2兩種構造性蛋白，它們是人體漿液性免疫（humoral immunity）反應作用的標的。

乳突病毒總共有200種以上，其中至少96種可以感染人類，被稱為人類乳突病毒（human papillomavirus）。這類病毒無法在體外被培養出來，所以難以直接研究它們對人類的致病力。一直到最近分子生物技術的發展，才證實人類乳突病毒不只可以引起良

性的疣（warts）或其他腫瘤，它更是子宮頸癌（cervical cancer）的元兇。

不同型別的人類乳突病毒引起的疾病種類不太一樣，其中大約40種可以感染肛門生殖器，其中大約15～20種最容易引起侵襲性子宮頸癌與其他生殖道癌，被稱為高危險或高致癌性病毒，另外有大約10～15種低危險或低致癌性病毒，它們可以引起生殖道疣（俗稱菜花）或良性子宮頸病變。目前已知的高危險病毒包括16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82等型別，低危險病毒則包括6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81等。

## 二、感染病程

人類乳突病毒的主要傳染途徑是人與人之間的密切接觸，尤其是性行為。只要發生性行為，無論男女都可能感染人類乳突病毒，而且有研究顯示沒有真正性器官接觸的異性間親密行為，也可能傳染病毒，所以國外發現有些處女也會得到感染。保險套對於傳染有些保護作用，但無法完全防止傳染，可能是因為露在保險套外面的皮膚，也可能有著效率較低的感染風險。年輕族群的人類乳突病毒DNA陽性率較高，年齡漸大之後，陽性率逐漸下降。這種跟年齡相關的感染率變化，可能跟女性荷爾蒙與其伴隨發生的生殖道細胞變化有關。根據估計，有性行為的人口之中，至少有一半在其一生之中都曾經感染過人類乳突病毒，其感染率則以開始性行為後幾個月急速上升。

人類乳突病毒的感染大多沒有症狀，所以會使病人在不自覺的情形下罹患嚴重疾病。根據病毒型別的不同，有的在局部出現生殖器疣，有的則引起癌症。男生得到感染後，比較快就能夠清除病毒；女生則因為生殖道內壁細胞很適合病毒繁殖，所以通常會拖比較久，大約90%以上可在兩年內將病毒清除乾淨。但有

10%受感染者無法清除病毒的族群，在經過數年乃至於數十年的慢性感染以後，局部細胞不斷受到人類乳突病毒的刺激，有些就可能演變為子宮頸癌。

是否會進展到子宮頸癌的決定因素，除了人類乳突病毒的型別之外，宿主T細胞清除病毒感染的能力也是關鍵因素之一。而人類清除病毒的能力，又跟許多免疫反應相關基因的表現有關，例如HLA DRB1\*1301可降低子宮頸癌發生率，MTHFR、WAF1、IL-101、CTLA-4、MGMT、XRCC1、CYP1A1、GSTM1、GSTT1等許多基因的多形性變化，都被報告與子宮頸癌的發生有關。

### 三、子宮頸癌與相關病變

有些人類乳突病毒的持續感染，會慢慢造成子宮頸細胞發生變化，尤其是人類乳突病毒16、18型等高危險病毒感染。當這些變化還沒到癌症階段的時候，被稱為子宮頸表皮內腫瘤（cervical intraepithelial neoplasia），英文簡稱為CIN，其中CIN的第一期、第二期及第三期是變成癌症之前的逐漸惡化階段，但還有可能自行恢復正常。到了最後期，人類乳突病毒的DNA會嵌入子宮頸細胞的染色體裡面，而形成真正的癌症細胞。通常從病毒感染到進展成為第二期或第三期CIN，大概需要經過大約4~5年，再經過9~15年以後，其中部分會惡化成為最嚴重的子宮頸癌。這些變化一開始都沒有明顯症狀，一旦出現症狀的時候大多已經有大範圍侵襲現象。

子宮頸癌病人診斷的年齡平均大約50歲左右，百分之六十的病例都在45到65歲之間。如果有症狀，子宮頸癌最早出現的異常大多是帶有血絲的陰道分泌物。這種不正常的陰道出血常發生於性行為後，大多沒什麼疼痛的感覺，所以很容易被忽略掉。晚期的子宮頸癌會侵犯到鄰近的器官組織，可能出現腰痛、腳痛、下肢水腫、血尿、血便等多樣性症狀。

## 四、台灣的子宮頸癌與篩檢

子宮頸癌一直是台灣地區發生率很高的婦女癌症，每年約有6,000多例子宮頸癌新病例，與乳癌、大腸癌、肺癌及胃癌並列為目前台灣女性五大癌症。根據衛生署統計，台灣地區婦女子宮頸癌的發生率約為每年每十萬女性20位病例，約佔所有婦科癌症的30%。比起美國的每年每十萬女性10位病例，台灣算是發生率高的地區，有資料顯示可能跟本地的飲食習慣有關。子宮頸癌的死亡人數在早期曾位居台灣首位，近年因為醫療技術的進步，加上子宮頸癌篩檢的推廣，目前在台灣女性癌症的死因中位居第五名，次於肺癌、肝癌、大腸癌與乳癌。

為了降低子宮頸癌的危害，國外多年前就開始進行篩檢工作。1943年Papanicolaou醫師發明了一種方法，拿到子宮頸部細胞之後加以固定、染色，可以在顯微鏡下早期發現尚未發展成侵襲性癌症的異常細胞，此法被大幅推廣，成為著名的Papanicolaou氏抹片，也成為子宮頸癌篩檢的標準作法。台灣從1995年開始建議年滿30歲的女性在三年內每年接受篩檢一次，如果都正常，則以後改為每三年篩檢一次。最近台灣女性接受子宮頸抹片的比率約50%，比起歐美先進國家的80%卻相去甚遠，不過台灣子宮頸癌的死亡率已有逐漸下降的趨勢。

Papanicolaou氏抹片有著一些缺點，根據國外大規模統計顯示，利用這種檢查偵測子宮頸異常的敏感度在30~87%之間，平均51%，也就是說有大約一半的異常會被當成正常而忽略掉。這種檢查的特異性則有86~100%，平均98%，意思是如果檢查結果異常，將近100%在事後都被證實的確有問題。現在我們知道人類乳突病毒是子宮頸癌的元兇，甚至很多人相信只要沒有這種病毒感染，就不可能得到子宮頸癌。於是有人開始用子宮頸細胞，作人類乳突病毒DNA的檢查。這種檢查不但可以看有沒有人類乳突

病毒感染，還可以進一步看是哪一型的病毒。學術上對於人類乳突病毒DNA篩檢的臨床價值仍有爭議，不過在台灣許多地方都可以自費做到這種檢查。

## 五、生殖器疣與其他腫瘤

生殖器疣也跟人類乳突病毒有關，這就是俗稱的「菜花」，有性行為的人大約有1%的機率得到感染，好發部位包括肛門周圍、會陰部、外陰、陰道、子宮頸、陰莖、陰囊等處。其外表像是很多小突起聚集成的腫塊，所以中文俗稱之為菜花，部份病人會有癢、灼熱感、陰道分泌物與出血症狀，但大多數的菜花並無症狀，大約40%的生殖器疣會自行縮小，因為沒有抗病毒藥物，所以治療上必須用外科、冷凍、雷射、藥物等破壞性療法。此外，人類乳突病毒也跟復發性呼吸道乳突瘤、與肛門、陰部、口咽及皮膚部位的癌症有關。

## 六、人類乳突病毒疫苗的發展

人類乳突病毒引起的子宮頸癌，是極常見且嚴重威脅婦女生命的疾病，又無法靠抹片篩檢完全消除這種疾病，所以疫苗的發展成為一項熱門話題。人類乳突病毒的外表構造主成分是一種叫做L1的蛋白，如果人體具有針對這種蛋白的免疫力，就可以預防感染。於是科學家分離出人類乳突病毒製造L1蛋白的基因，然後把這個基因插入酵母菌或受到桿狀病毒（baculovirus）感染的昆蟲細胞內，命令它們代為製造L1蛋白。這種基因重組技術製造出來的L1蛋白，每360個會自動合成一個像人類乳突病毒的顆粒，所以外表跟原型病毒幾乎沒什麼兩樣，被稱為類病毒顆粒（virus-like particle）。又因為疫苗只含有病毒外套蛋白，而沒有核酸基因，所以完全沒有活性，打了以後不必擔心反而得到感染。

## 七、雙價人類乳突病毒疫苗

目前已研發出兩種疫苗，其一是用桿狀病毒技術做出的雙價疫苗，它含有人類乳突病毒16型與18型（商品名為Cervarix，葛蘭素史克藥廠製造），全世界的資料顯示70%的子宮頸癌都是兩型病毒引起的，台灣的研究也將近60~70%。這種疫苗採用刺激免疫系統更強的ASO4免疫佐劑，以0、1、6月的時程肌肉注射三劑，可以引起極高的抗體反應，其抗體反應比起自然感染病毒還要高出許多，所以保護16與18型人類乳突病毒感染的效果極佳。最常見的副作用是局部注射部位酸痛反應，其發生率幾達百分之百。這種疫苗初步證實能夠預防感染與CIN等癌前病變，其抗體持續與保護效果至少可以維持5年以上。

## 八、四價人類乳突病毒疫苗

另一種疫苗含有人類乳突病毒6、11、16、18等四型（商品名為Gardasil，默克藥廠製造），利用酵母菌製造。它也可以針對人類乳突病毒16與18型所引起大約佔70%的子宮頸癌進行防護，而另外兩種6與11型病毒則是生殖器疣80~90%以上的病因。所以，四價疫苗不只能夠預防子宮頸癌，它也可預防生殖器疣。這種疫苗採用傳統的含鋁佐劑，以0、2、6月的時程肌肉注射三劑，一樣可以引起極高的抗體反應，所以保護6、11、16與18型病毒感染的效果都很好。最重要的副作用也是局部注射部位酸痛反應，其發生率約90%。四價疫苗已經被證實可以有效地預防女性生殖器疣與子宮頸表皮內腫瘤等癌症相關病變，也可預防男性的生殖器疣，其抗體持續與保護效果至少可以維持5年以上。

## 十、疫苗的應用

- 適用年齡：過去疫苗上市前的研究對象主要是15~25歲女性，其他年齡則有零星研究資料或正在進行中的研究，目前大致上

認為9～26歲的女性都可以接種，以後可能會逐步放寬到40～50歲。男性也可接種四價疫苗以預防生殖器疣，目前有的國家許可9～26歲，有的只許可15～26歲。目前對於人類乳突病毒感染的自然史還不太清楚，有可能許多較大年齡的感染，其實是源自於年輕時感染後的慢性感染。若然，則較大年齡接種疫苗的效益將會降低。

- **建議接種年齡：**根據研究，發生第一次性行為之後數月間，得到人類乳突病毒感染的機率就會直線上升。美國女大學生的研究則發現，第一次性行為之後五年內，大約60%女生至少得過一次感染。所以疫苗接種的時間必須在第一次性行為發生前，才能發揮其效用。國內的零星資料顯示台灣民眾第一次性行為的年齡有逐年下降的趨勢，在18歲前發生過性行為的成人中，其第一次性行為平均年齡為16.8歲，2005年一個全世界問卷調查統計（Durex report）則顯示，台灣民眾的第一次性行為平均在18.9歲。美國建議接種疫苗的年齡是11～12歲，台灣的兒科醫學會、婦產科醫學會與家庭醫學會的共同建議則為12～15歲。至於未曾接種疫苗的26歲以下成人女性，也都適合接種疫苗。
- **禁忌：**這是一種沒有活性的基因重組疫苗，所以除了發燒等急性病症，與對疫苗成分過敏之外，沒有特殊禁忌。但對於疫苗的過敏反應是無法預測的，所以接種疫苗後最好在醫療單位觀察半小時，以免出現嚴重的過敏反應而無法即時治療。
- **注意事項：**青少年接種疫苗有時出現暈厥現象，其中有些是血管迷走暈厥（vasovagal syncope），建議於施打疫苗時採取坐姿，以免跌倒受傷。另有一些為心因性疾病（psychogenic illness），俗稱為暈針，可表現出二、三天恢復的急性焦慮反應（anxiety reaction）或長達數週的焦慮症狀合併運動功能異常等轉化症（conversion disorder）症狀。這類心因性疾病以女性為



多見，大多發生於集體接種疫苗時。個別接種疫苗，可降低其發生率。

- 得過感染後接種有沒有效：如果目前正有人類乳突病毒感染，打了疫苗並沒有效。如果以前曾經得到感染但已清除病毒，再接種疫苗的成效如何尚待研究，但可能還是有效。
- 疫苗接種前是否需要先檢驗有無病毒感染：上市的疫苗含有兩型以上病毒，即使其中有些正在感染而會使接種疫苗無效，但疫苗還可以對其他型別病毒產生保護力。所以疫苗接種前不需要先檢驗病毒，但可於疫苗接種同時進行爲了篩檢感染與病變的目的檢驗。
- 打了疫苗以後是否就不會得到感染：疫苗的保護力無法保證百分之百，而且會引起子宮頸癌與生殖道疣的種類多達數十種，所以疫苗只能降低感染風險，而無法百分之百預防所有疾病。
- 以後是否需要追加疫苗：目前疫苗剛使用沒多久，所以不知道以後是否需要追加疫苗。
- 接種疫苗後是否還需要作抹片篩檢：疫苗無法預防所有型別的人類乳突病毒，而且保護效果也不是百分之百，所以打疫苗以後，還是需要注意安全性行爲，一定年齡的女性也需要繼續進行定期子宮頸癌的篩檢。
- 懷孕與授乳能不能打疫苗：在疫苗研究的時候，有些婦女不知道自己懷孕，或打疫苗以後不久懷孕。從這些個案的經驗看來，疫苗似乎對胎兒沒有明顯影響。但在安全考量下，懷孕時不建議接種疫苗。所以在接種疫苗前，必須先確認有無懷孕並詢問月經日期，必要時做懷孕試驗。反之，如果打疫苗後才發現懷孕，也不需要擔心疫苗影響胎兒，只需要做好產前檢查即可；如果有未完成的疫苗劑次，則需要在生產後補完。至於授乳母親，則可以接種疫苗。



## 【作者簡介】

李秉穎

### ◎現職

臺大醫學院小兒科副教授

臺大醫院小兒部主治醫師

### ◎學歷

國立臺灣大學醫學系畢

國立臺灣大學臨床醫學研究所博士

### ◎經歷

國立臺灣大學醫學院醫學系講師

臺大醫院小兒部住院醫師



## 【參考文獻】

1. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
2. Moscicki AB, Shibaski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998;132:277-84.
3. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
4. The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-8.
5. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.
6. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus-like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 2007;298:743-53.
7. 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
8. Harper DM, Franco EL, Wheder CM, et al. 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* 2006;367:1247-55.
9. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218-26.
10. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005;23:2388-94.
11. Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *J Adolesc Health* 2005;37:S10-S16.
12. Padilla-Paz LA. Human papillomavirus vaccine: history, immunology, current status, and future prospects. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:226-40.