

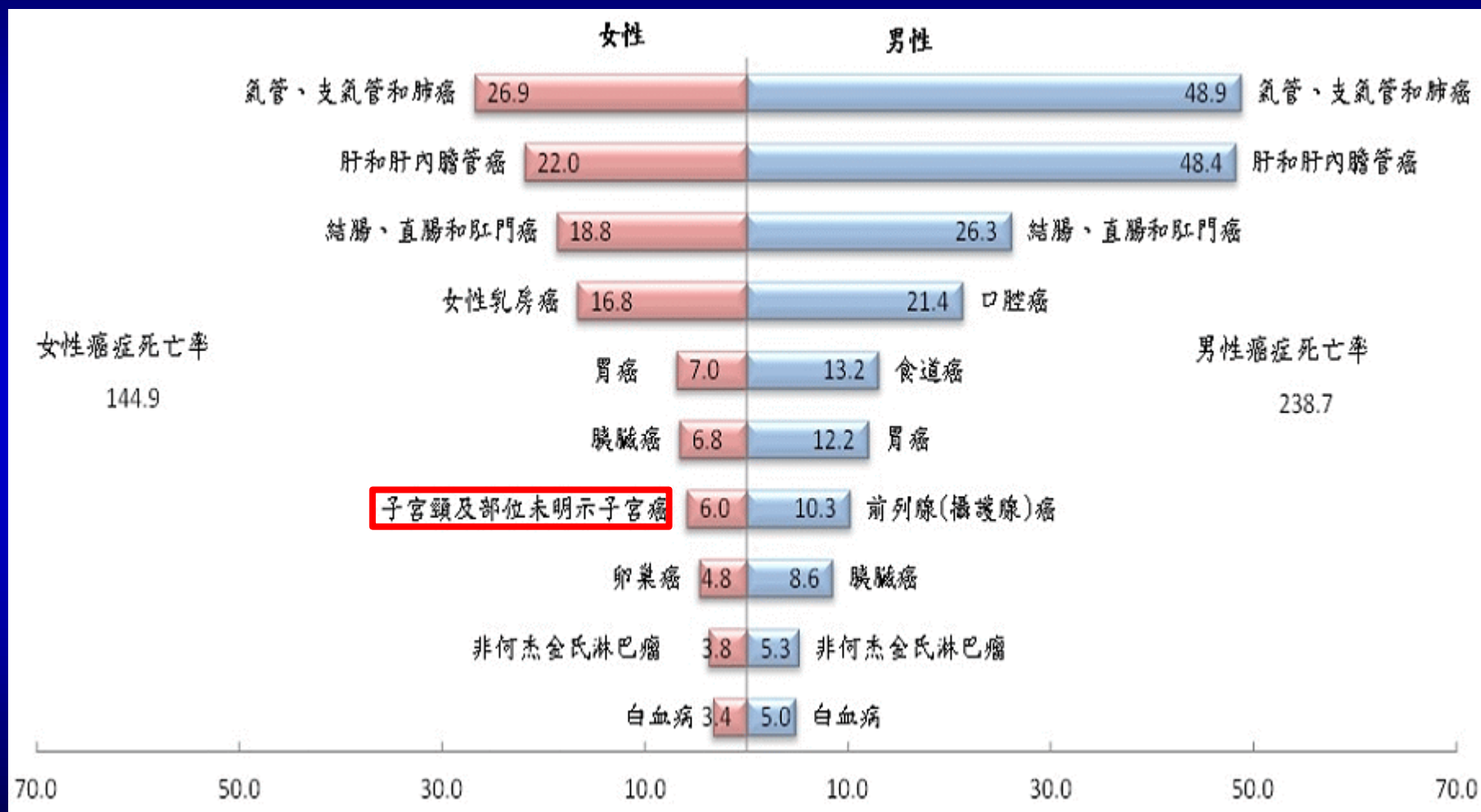
人類乳突病毒疫苗的效力與安全性

台大兒童醫院

李秉穎

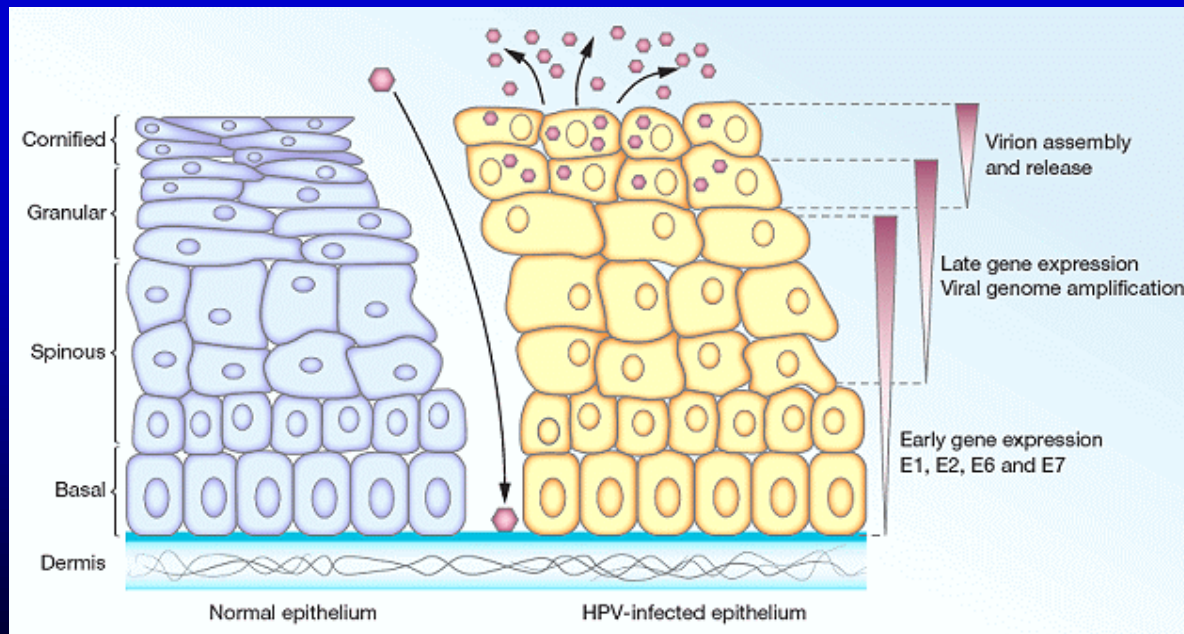
2013年台灣兩性十大癌症死因

衛生福利部國民健康署



人類乳突病毒：子宮頸癌的元兇

- 超過100種血清型
- 幾乎100%子宮頸癌都有人類乳突病毒感染
 - 15-20種高致癌性病毒
 - 感染後無症狀
 - 數年至數十年後引起子宮頸癌



人類乳突病毒疫苗種類

| 疫苗 | 2價 | 4價 | 9價 |
|-----------|----------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| 涵蓋血清型 | 16, 18 | 6, 11, 16, 18 | 6, 11, 16, 18 31, 33, 45, 52, 58 |
| 成分 | L1蛋白組成的類病毒顆粒 | L1蛋白組成的類病毒顆粒 | L1蛋白組成的類病毒顆粒 |
| 基因重組媒介 | 昆蟲細胞， baculovirus | 酵母菌 | 酵母菌 |
| 免疫佐劑 | ASO4 | Alum hydroxyphosphate | Alum hydroxyphosphate |
| 仿單適應性別與年齡 | 女：9歲以上 | 女：9-45歲 男：9-26歲 | 女：9-26歲 男：9-26歲 |
| 接種時程 | 0-1-6月 | 0-2-6月 | 0-2-6月 |

二價與四價疫苗的保護效果

ACIP, USA, 2014

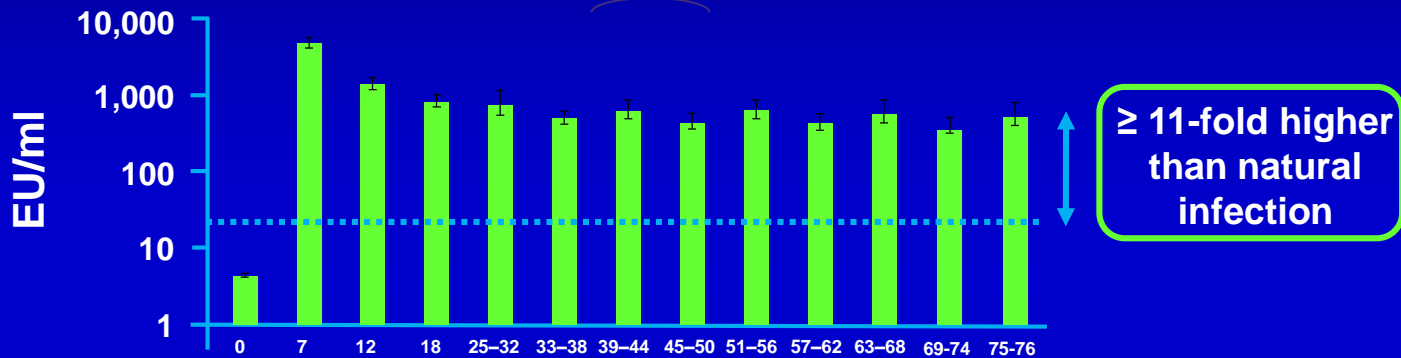
| Vaccine/Endpoint related type | Vaccine efficacy | |
|----------------------------------|------------------|--------------|
| | % | (95% CI) |
| Quadrivalent vaccine 四價疫苗 | | |
| <i>CIN2/3 or AIS</i> | | |
| HPV 6, 11, 16, 18 | 98.2 | (93.3–99.8) |
| HPV 16 | 97.6 | (91.1–99.7) |
| HPV 18 | 100.0 | (86.6–100.0) |
| <i>Genital warts</i> | | |
| HPV 6 and/or 11 | 98.9 | (96.1–99.9) |
| Bivalent vaccine 二價疫苗 | | |
| <i>CIN2/3 or AIS</i> | | |
| HPV 16 and/or 18 | 94.9 | (87.7–98.4) |
| HPV 16 | 97.6 | (91.0–99.7) |
| HPV 18 | 87.1 | (57.2–97.5) |

二價疫苗接種後追蹤 6.4年

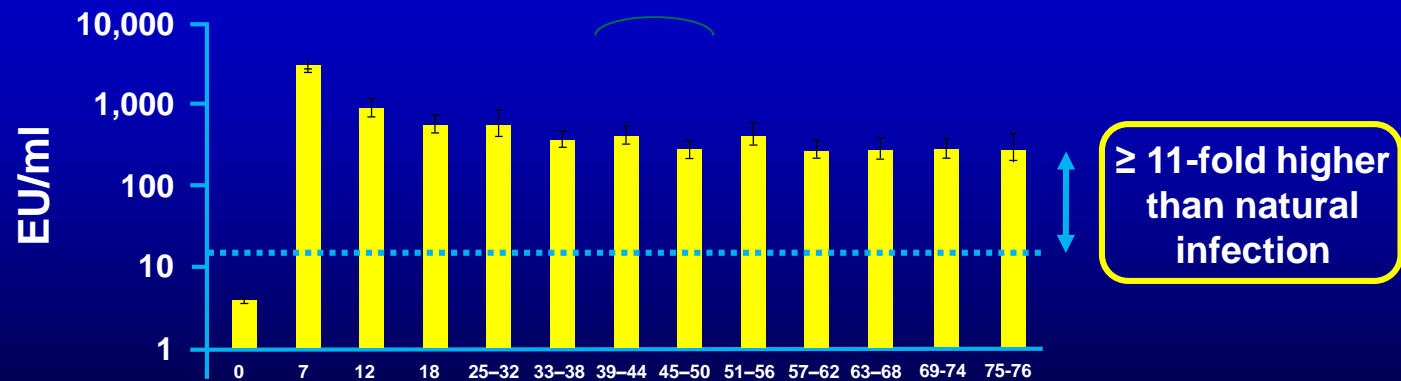
ELISA
抗體濃度

疫苗接種後抗體持續情形

HPV 16



HPV 18



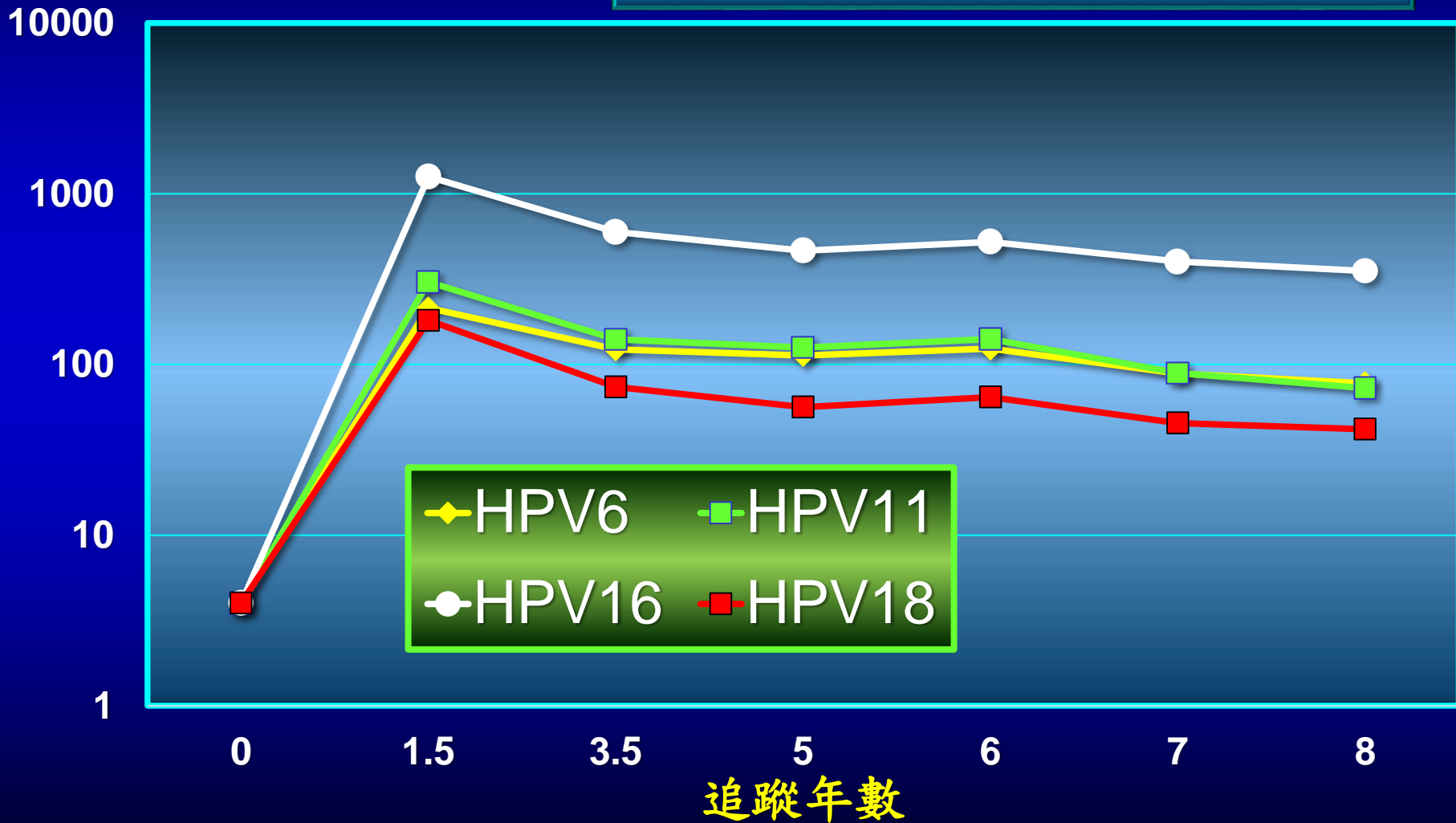
Months

四價疫苗接種後追蹤9年(女性)

N=1781, 9-15歲, 美國

抗體效價

疫苗接種後抗體持續情形



二價人類乳突病毒疫苗預防感染的長期保護 效益 蘇格蘭，追蹤7年

| | Number of doses | Number tested | HPV types 16 and 18 | |
|-------------|-----------------|---------------|---------------------|------------------------------------------|
| | | | Number positive | Adjusted vaccine effectiveness† (95% CI) |
| 12-13 years | 3 doses | 971 | 39 | 89.1% (85.1 to 92.3) |
| 14 years | 3 doses | 269 | 12 | 87.7% (78.9 to 93.5) |
| 15 years | 3 doses | 880 | 56 | 82.3% (76.8 to 86.7) |
| 16 years | 3 doses | 1156 | 97 | 75.9% (70.2 to 80.8) |
| 17 years | 3 doses | 422 | 59 | 58.1% (44.8 to 68.8) |
| ≥18 years | 3 doses | 264 | 57 | 28.9% (4.5 to 47.8) |

四價人類乳突病毒疫苗的長期保護效益

丹麥、冰島、挪威、瑞典，最長追蹤10年

| | 病例數/ 追蹤人數 | 總人年 數 | 每年發生相關病變的百 分率 % (95% CI) |
|------------------------------------------------|--------------|----------|-----------------------------|
| HPV 16/18引 起CIN 2, CIN 3, AIS, 與子宮 頸癌 | 0/1,984 | 9,437.5 | 0.0 (0.0–0.0) |
| 自從接種疫 苗第一天開 始 | 0/1,834 | 758.9 | 0.0 (0.0–0.5) |
| ≤4 y | 0/1,981 | 3,873.6 | 0.0 (0.0–0.1) |
| >4 to 6 y | 0/1,871 | 3,301.8 | 0.0 (0.0–0.1) |
| >6 to 8 y | 0/1,281 | 1,479.3 | 0.0 (0.0–0.2) |
| >8 to 10 y | | | |

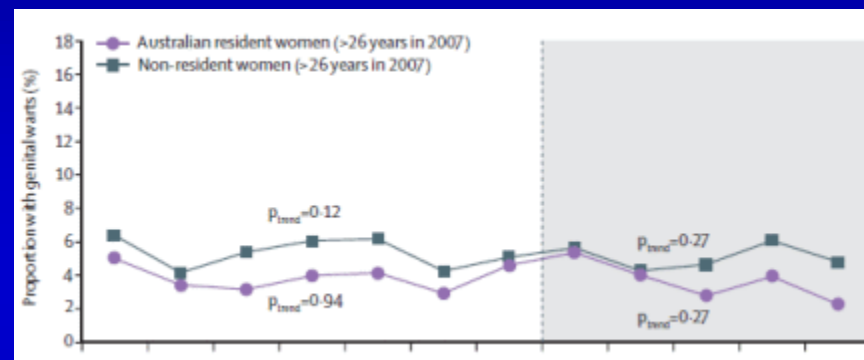
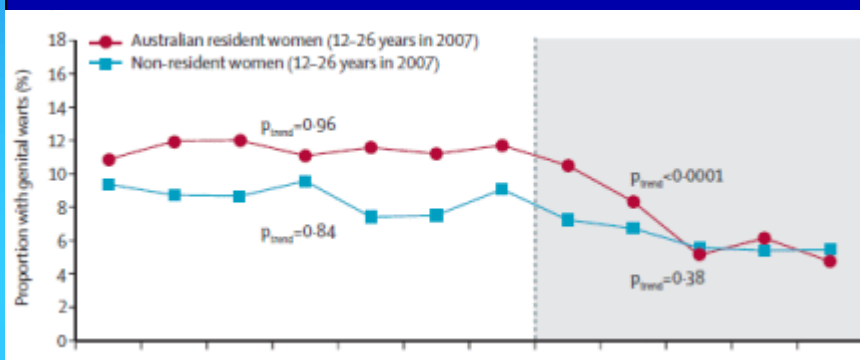
年輕女性接種4價人類乳突病毒疫苗的效果

2011, 澳洲

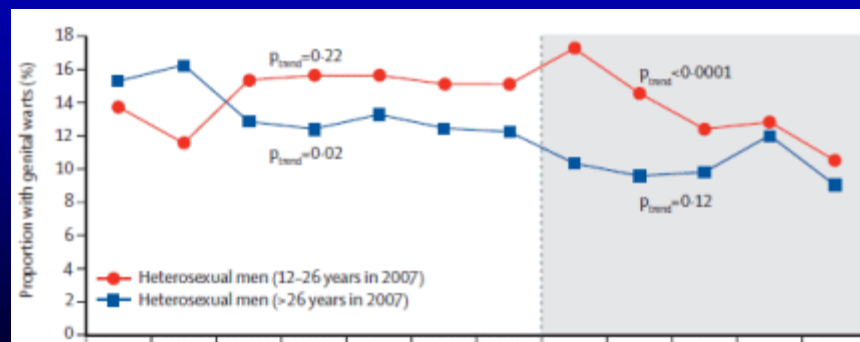
群體保護 (herd protection)

12-26歲女性：減少

> 26歲女性：不變

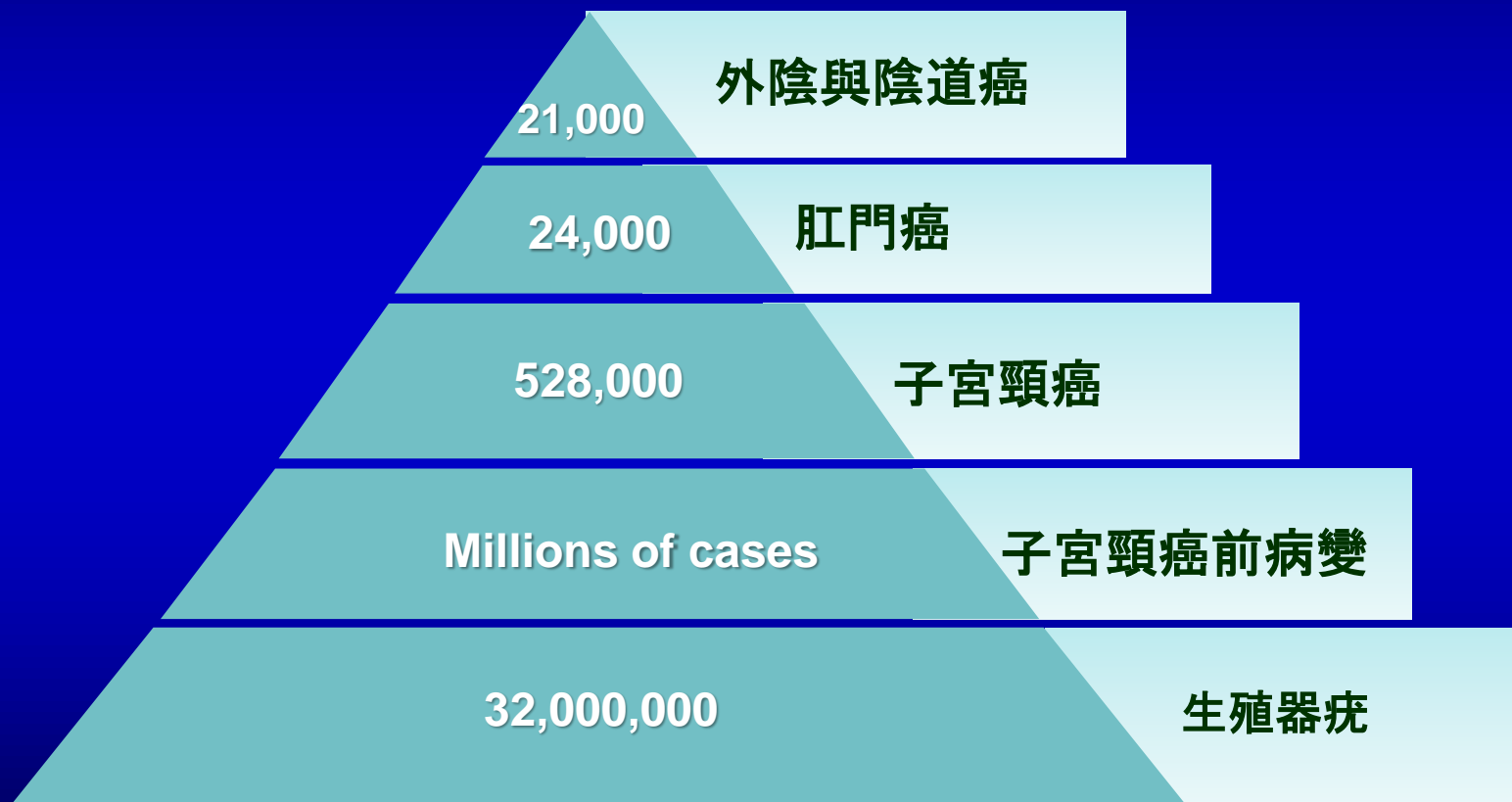


異性戀男性：
12-26歲減少，> 26歲不變



人類乳突病毒相關的癌症

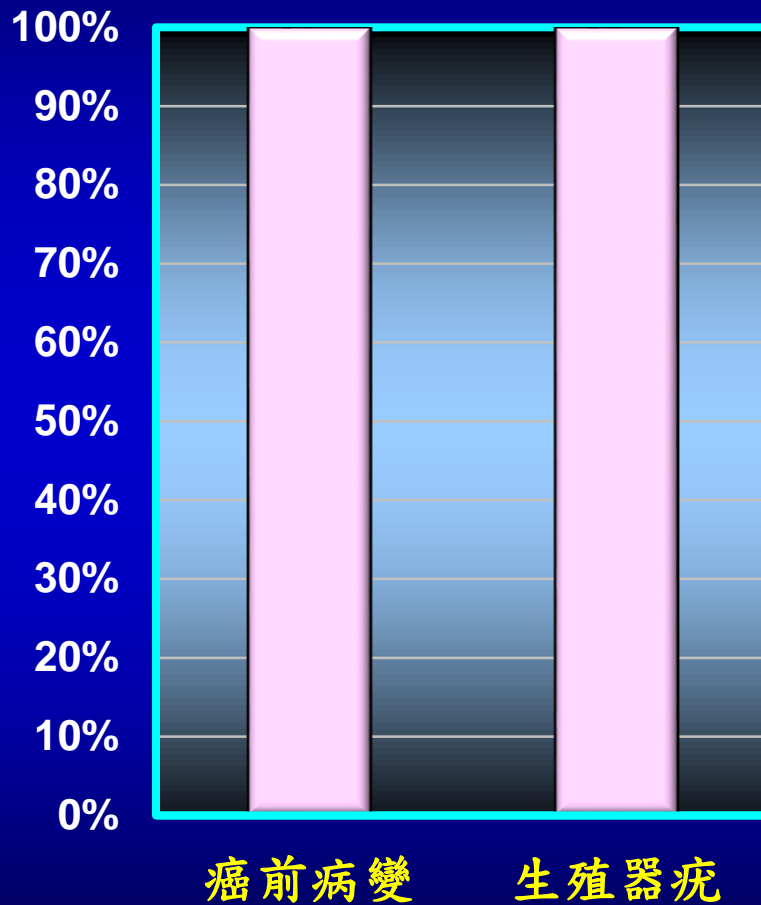
2012年全世界估計資料



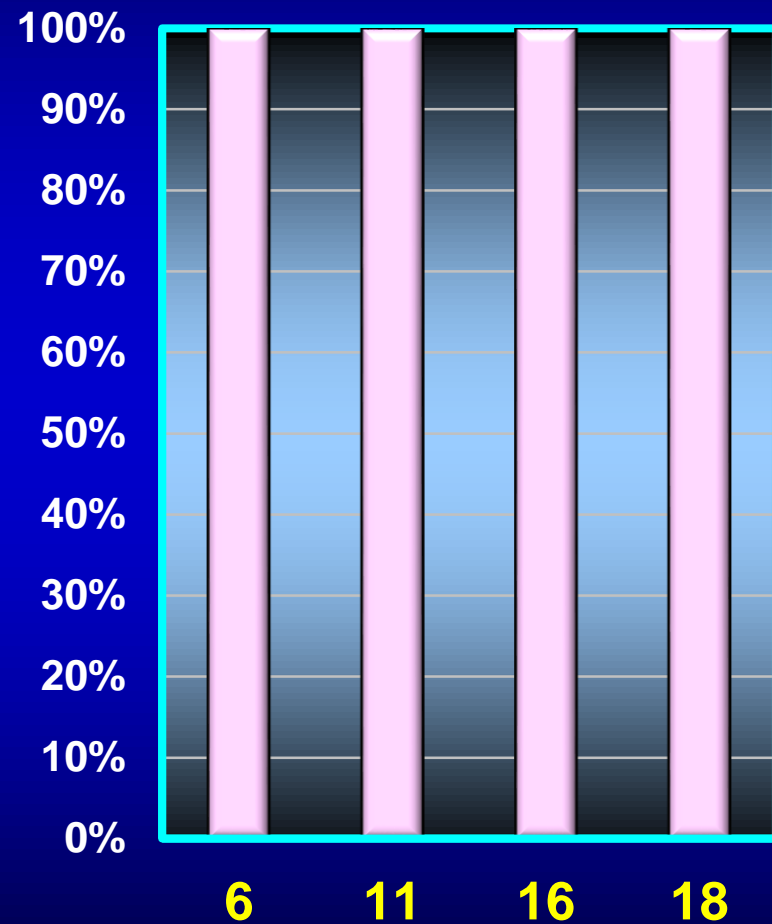
^aAccurate global incidence estimates for high- and low-grade cervical dysplasias are not available. Incidence rates may vary geographically, and not all lesions are diagnosed or reported, notably in countries without organized screening programs. At least 175,000 cases of CIN 1 and 225,000 cases of CIN 2/3 are estimated to occur among women in the United States alone.

CIN=cervical intraepithelial neoplasia.

四價人類乳突病毒疫苗預防肛門會陰病變的五年效果



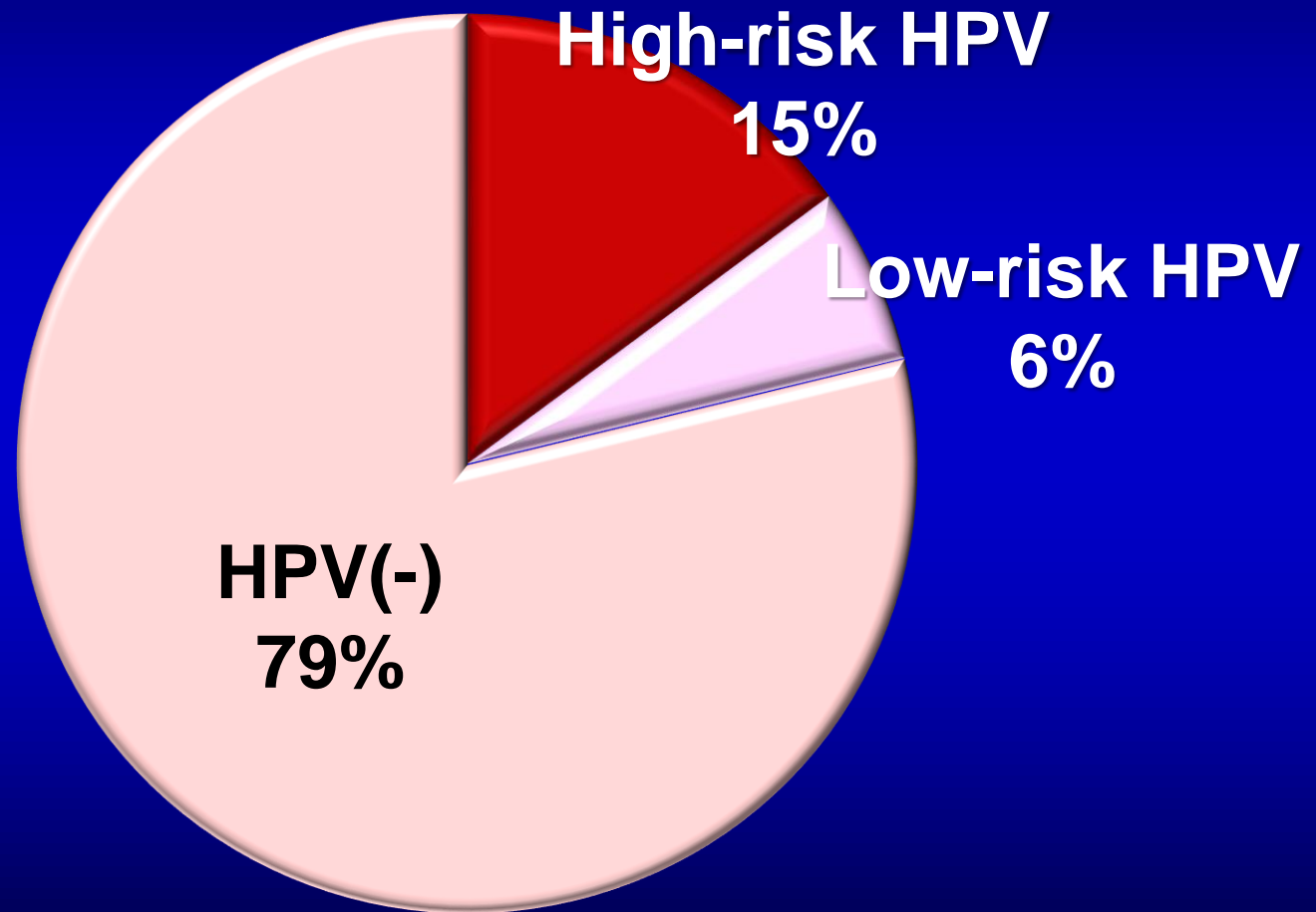
肛門會陰病變種類



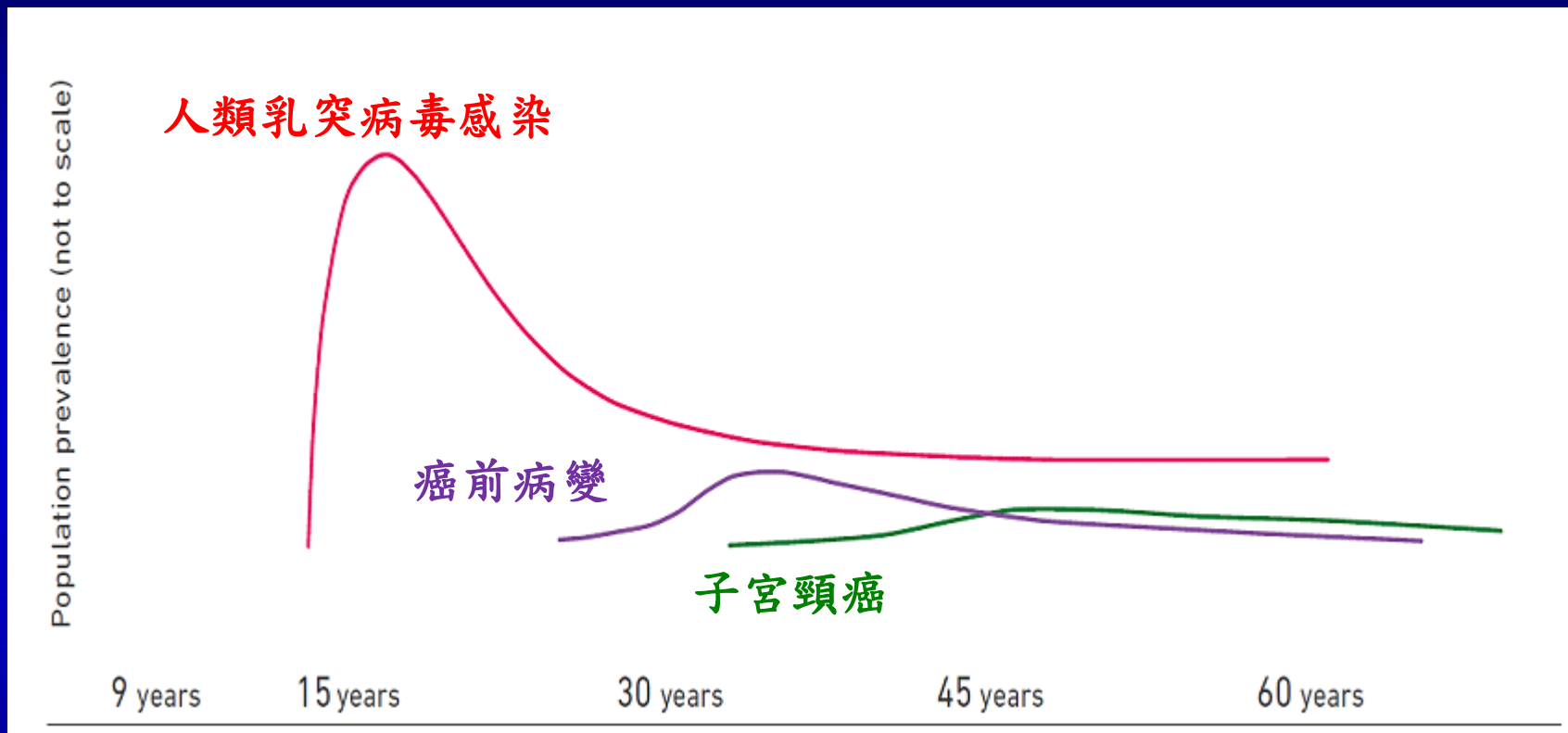
病毒型別

口腔鱗狀上皮細胞癌的HPV感染

N=410，2005-2011，台灣



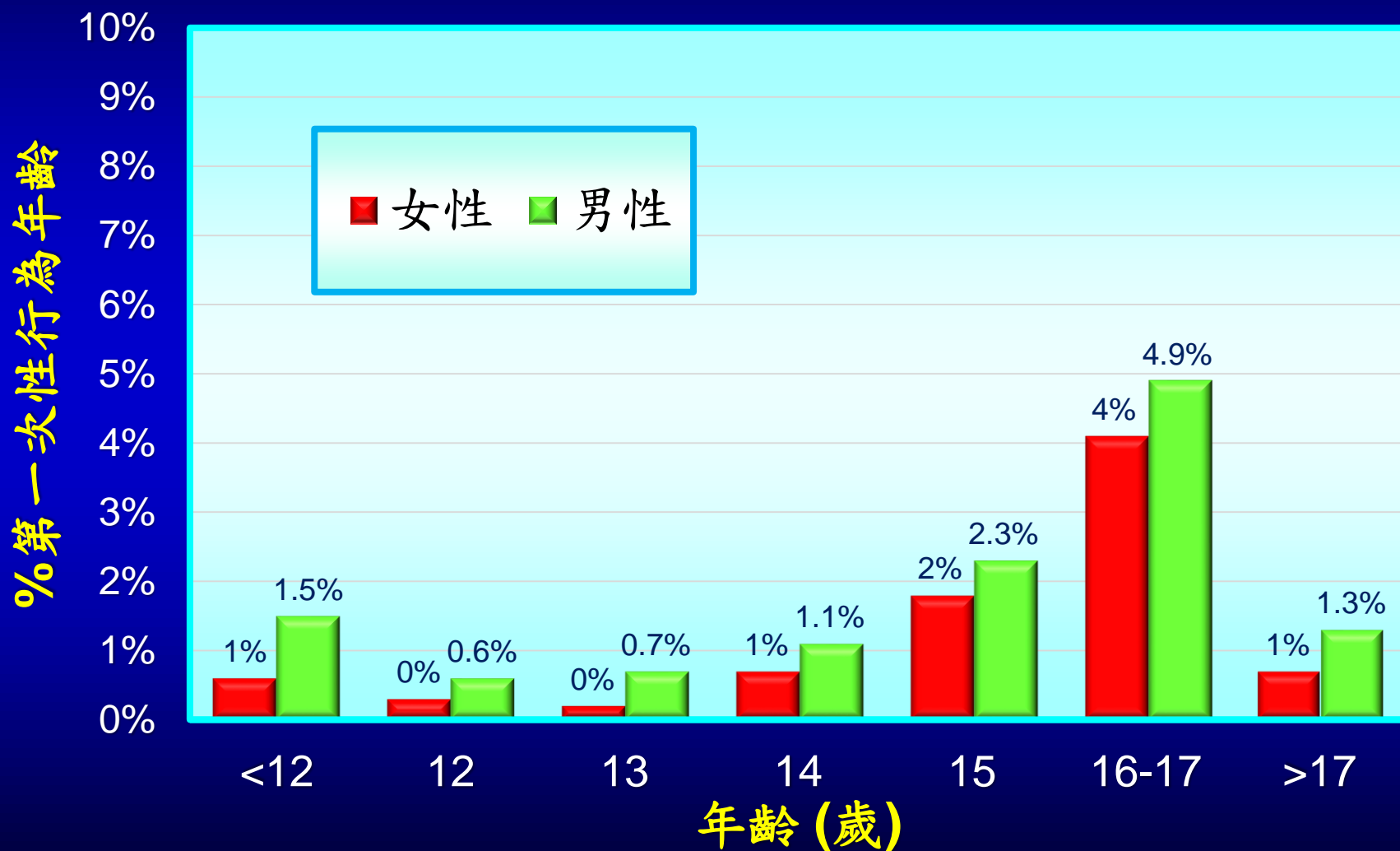
人類乳突病毒感染的自然史



- 高致癌性人類乳突病毒感染後數年至數十年發生子宮頸癌。

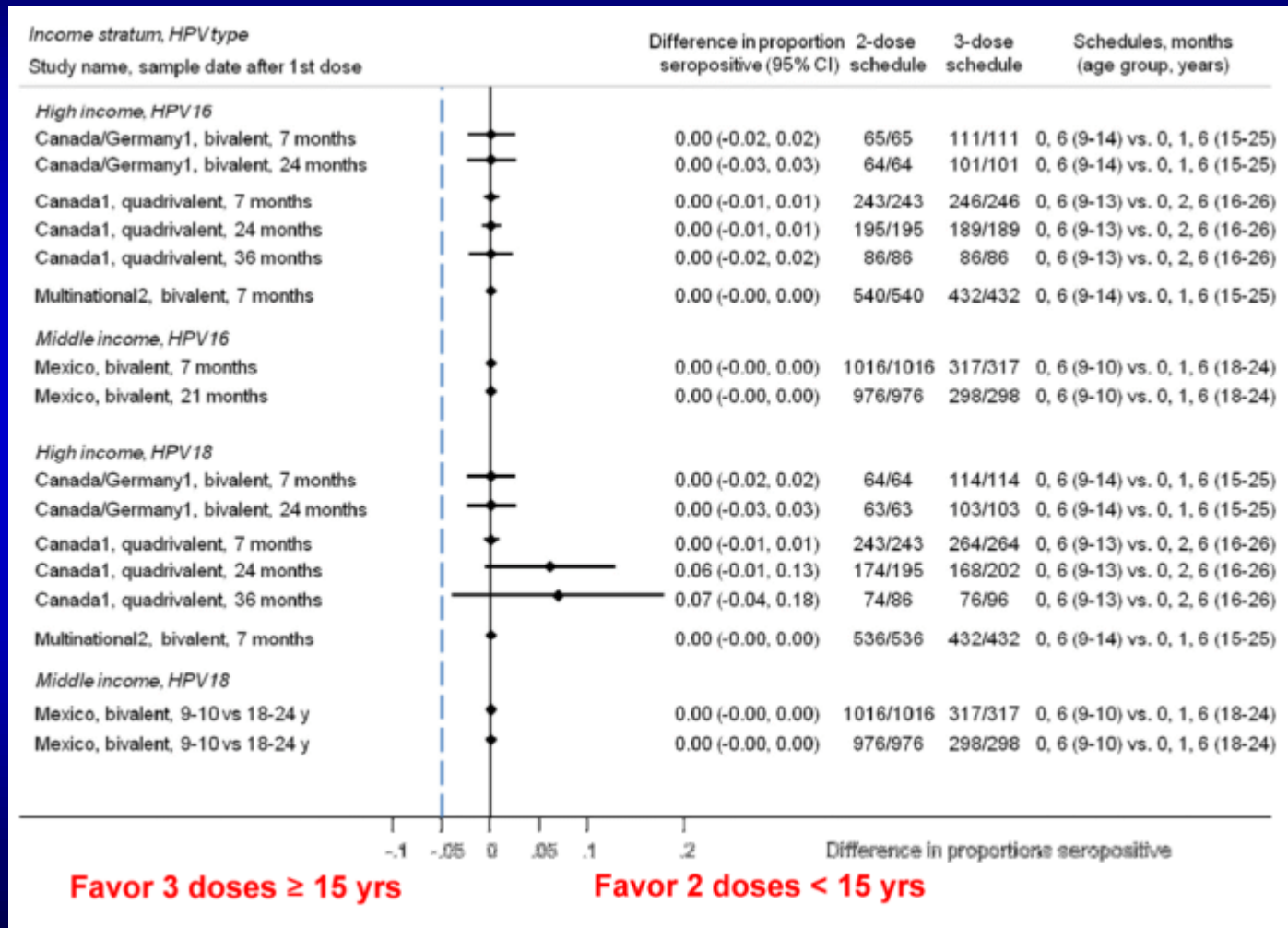
台灣青少年之第一次性行為調查

2015，台灣59所高中，N=5458



< 15歲接種2劑疫苗與 ≥15歲接種3劑的免疫反應差不多

綜合分析, WHO, 2014



人類乳突病毒疫苗的應用

- 可用於 **9-26 歲** 之女性，以預防由疫苗型別人類乳突病毒所引起之感染以及相關疾病
- 美國預防接種諮詢委員會 (ACIP; June 29, 2006)
 - 建議 **11-12 歲** 女性常規接種
- 台灣衛生署預防接種諮詢委員會建議 **12-13 歲 (國中一年級)** 開始接種

人類乳突病毒疫苗禁忌與注意事項

- **禁忌**：對於疫苗或疫苗成分曾發生嚴重過敏反應。
- **注意事項**：不建議使用於孕婦。
 - 研究並未發現懷孕時接種疫苗對胎兒有不良影響。
 - 如果孕婦不小心接種疫苗，不必做特殊處理，只需要將剩餘劑次疫苗延到分娩後再繼續接種。

男性生殖器人類乳突病毒感染的盛行率調查

N=88, 美國, 巴西, 墨西哥, 2005–2009

- 4123名研究對象中，**88 (2%)**名沒有性行為經驗
- 研究方法：生殖器剝落細胞偵測36種人類乳突病毒

| Variable | Nonvirgins, No. (%) (n = 3834) | Virgins, No. (%) (n = 88) | P Value ^a |
|--------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------------|
| HPV genotype group | | | |
| Any | 2012 (52.5) | 22 (25.0) | < .001 |
| High risk | 1131 (29.5) | 16 (18.2) | .02 |
| Low risk | 881 (23.0) | 6 (6.8) | < .001 |

無症狀男孩包皮的人類乳突病毒感染

N=50, 2011-2012, 奧地利

- 割除包皮手術平均年齡: **5.5 歲** (範圍 5個月-15歲)
- 包皮有高致癌性人類乳突病毒感染: **12%** (6/50) (+)
 - 均為人類乳突病毒16型
- **非性行為傳染應該是人類乳突病毒的重要傳染途徑之一**
 - 可能藉由**毛巾或其他被病毒污染的物件**發生傳染
- 因為包皮是高致癌性人類乳突病毒的傳染窩，男生也應該考慮接種人類乳突病毒疫苗

阿嬤染菜花傳5歲孫女 阿公遭疑性侵

TVBS，2011.7.7



- 新北市土城一名5歲女童，今年3月因為上廁所時直喊痛，阿公帶到皮膚科檢查，竟然驗出性病菜花，加上阿公也有菜花病史，診所依規定通報，由於俗稱菜花的「尖形濕疣」，是經由接觸傳染，警方懷疑阿公可能性侵孫女，將他函送法辦。
- 開庭時阿嬤澄清，說自己因為到公廁上廁所染上菜花，不但傳染丈夫，也曾用自己的毛巾，幫女童擦屁股，因此讓孫女感染，檢方最後接受阿嬤的說詞，不起訴阿公。

人類乳突病毒可能的非性行為傳染途徑

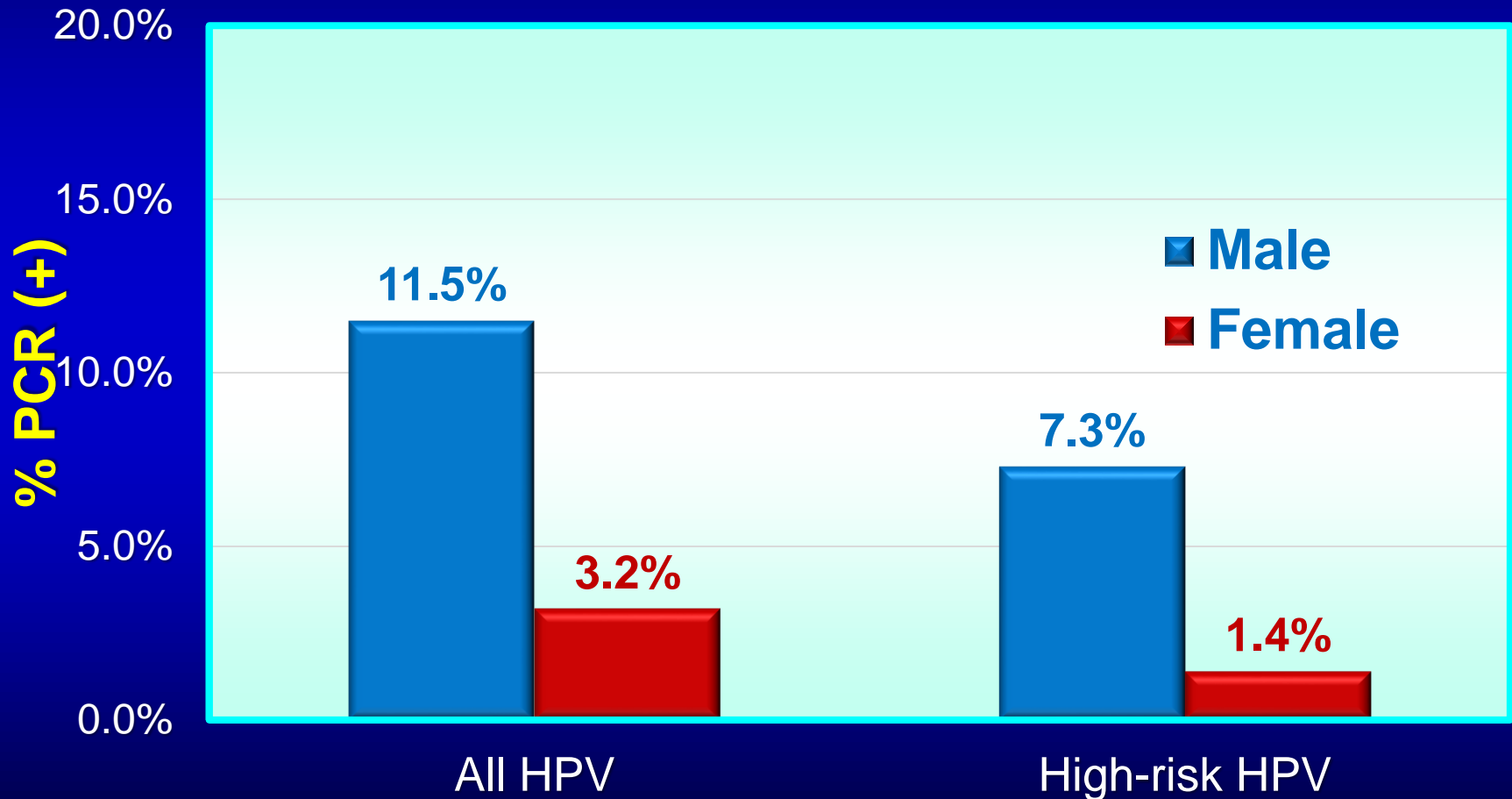
Review, 2017

- 週產期傳染: 母親 HPV DNA(+) 30%, 嬰兒 1.5% (美國, 2010)
- 水平傳染
 - 非插入性行為或經由手指傳染
 - 接吻
 - 陰道超音波與子宮內視鏡都可能傳染病毒，很多消毒方法並無法有效消滅病毒
 - 病毒在兒童口腔持續時間比在生殖器官更久，最常見是6與11型

口腔的人類乳突病毒感染

18-69 yrs, 2011-2014, USA

● Oral rinse, PCR



郭韓今不會！郭台銘下午探病母 時間難配合

Yahoo奇摩 2019.7.15

- 高雄市長韓國瑜在國民黨總統初選民調勝出，參加初選的鴻海創辦人郭台銘發聲明恭喜韓國瑜並給予祝福。韓國瑜二度致電郭台銘要親自拜會，但都沒有找到人，韓國瑜陣營後來連繫前立委周守訓，獲知郭台銘必須去醫院探望母親，時間無法配合。「韓郭會」今天已經無望。



疫苗會導致性氾濫？

2007-2008 → 2010, 美國

Human Papillomavirus Vaccine and Sexual Behavior Among Adolescent and Young Women

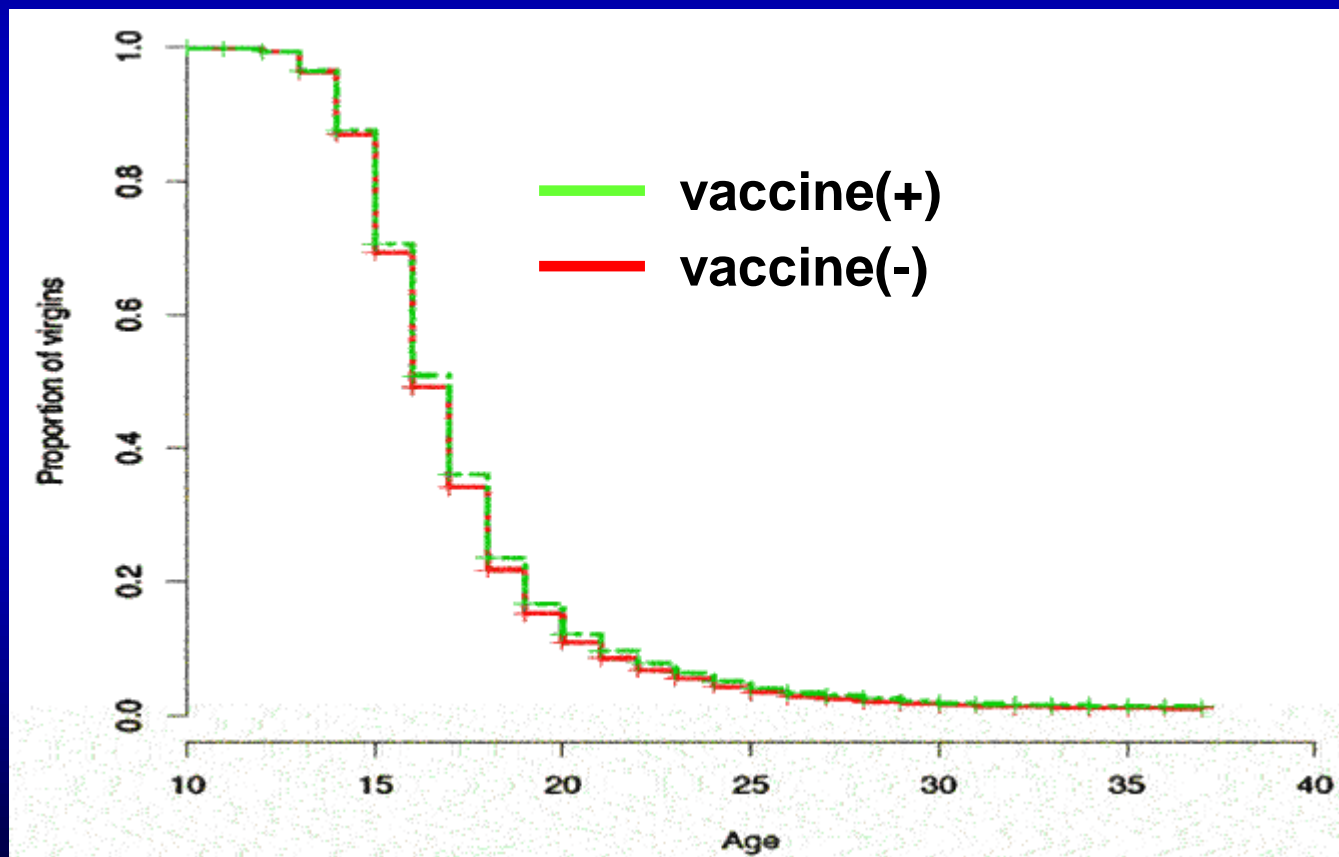
Nicole C. Liddon, PhD, Jami S. Leichliter, PhD, Lauri E. Markowitz, MD

- 各年齡層注射人類乳突疫苗，都不影響性行為次數，也不影響性伴侶數目
- 接種過人類乳突病毒疫苗的15-19歲男性，性行為使用保險套的比率是沒接種疫苗同年齡男性的三倍。

人類乳突病毒疫苗接種不影響性行為

N=44052，丹麥、挪威、瑞典，2011-2012

初次性行為的年齡

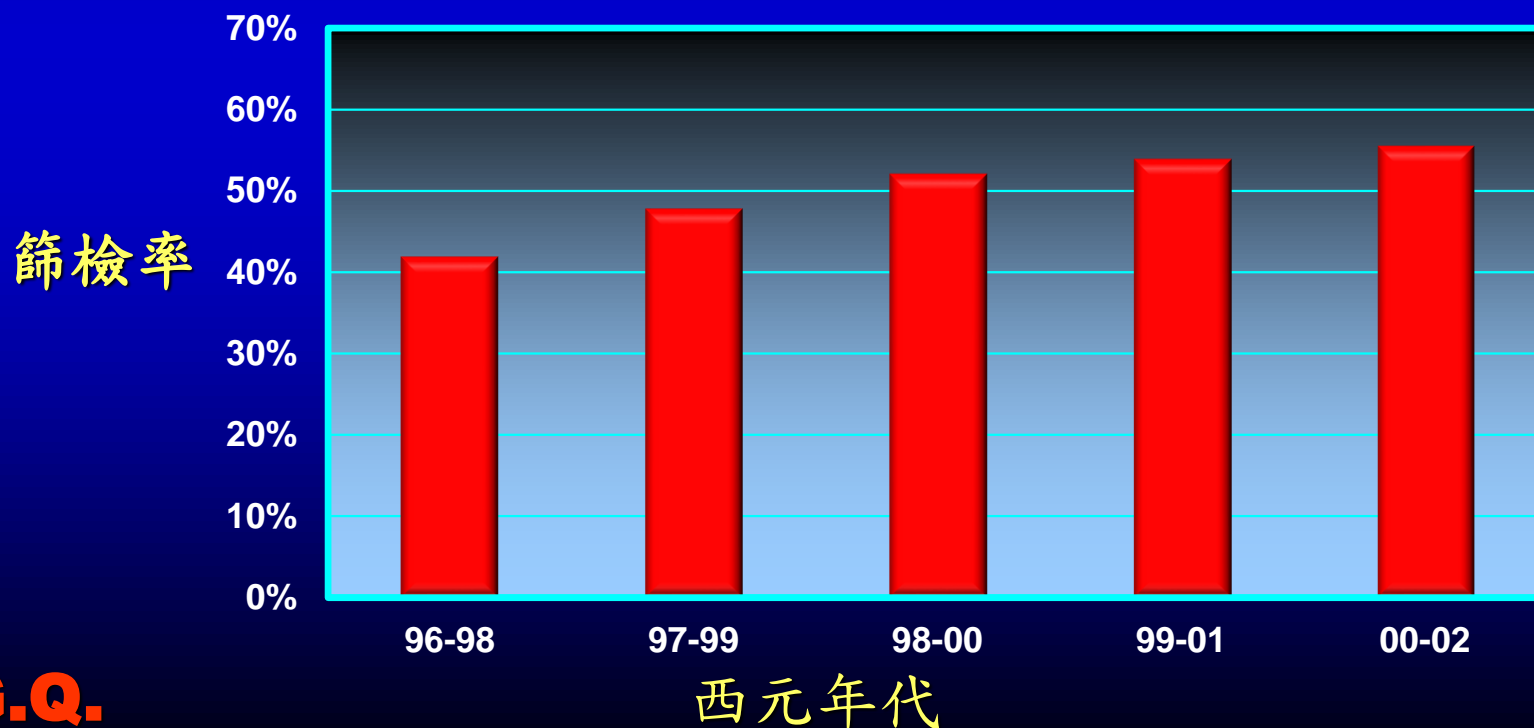


疫苗與子宮頸抹片相輔相成

- 接種疫苗後，仍需要在適當年齡定期接受子宮頸抹片檢查

- 1995:

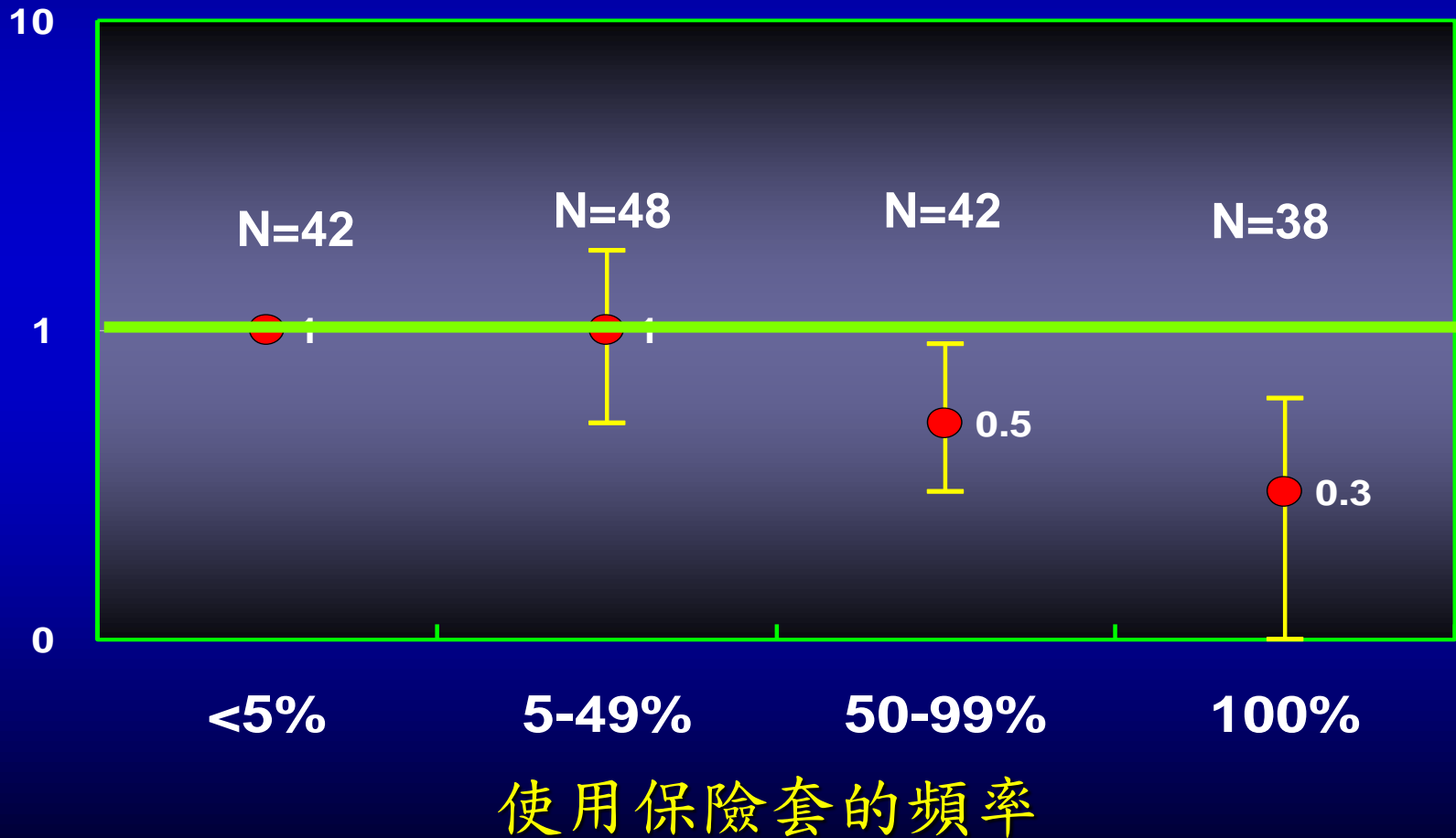
- 滿30歲開始年，每年一次
- 台灣子宮頸癌死亡率因而下降 59%



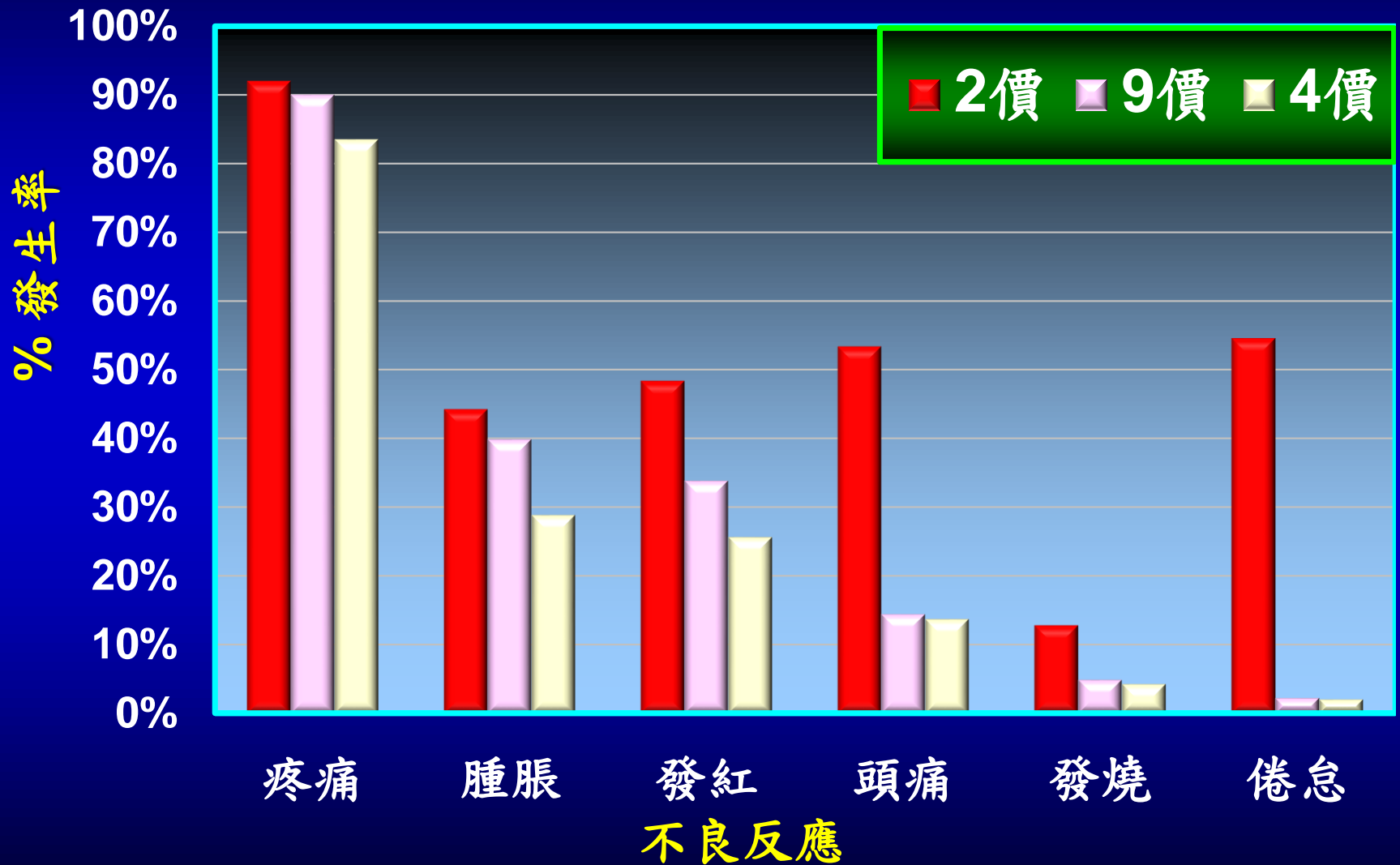
保險套預防人類乳突病毒感染的效果 與保險套使用頻率有關

相對危險度

接種疫苗後仍須注意安全性行為



接種人類乳突病毒疫苗後的不良反應



子宮頸癌疫苗 日本「不鼓勵」接種

2013.6.19 聯合報

- 今年四月才被日本政府納入公費疫苗的子宮頸癌疫苗，因陸續有人抱怨接種後**全身疼痛、痠麻**，甚至有**少女步行困難**，厚生勞動省上周末決定「不鼓勵」女性接種。
- 厚勞省十四日召開專家會議後說：「**不能排除與接種疫苗有因果關係。**」厚勞省決定「**不中止施打，但不鼓勵**」。



跨國追蹤：HPV疫苗政策下的黑布

2018.5.10 報導者

跨國追蹤HPV疫苗效應 >

全球「痛痛女孩」的吶喊，10年來 為何被消音？

文 蔣宜婷 攝影 余志傑 2018.5.10



2013年，日本陸續出現HPV疫苗嚴重不良反應者。2016年7月，其中123名成員對日本政府跟藥廠提出訴訟，圓田繪里菜為原告之一。

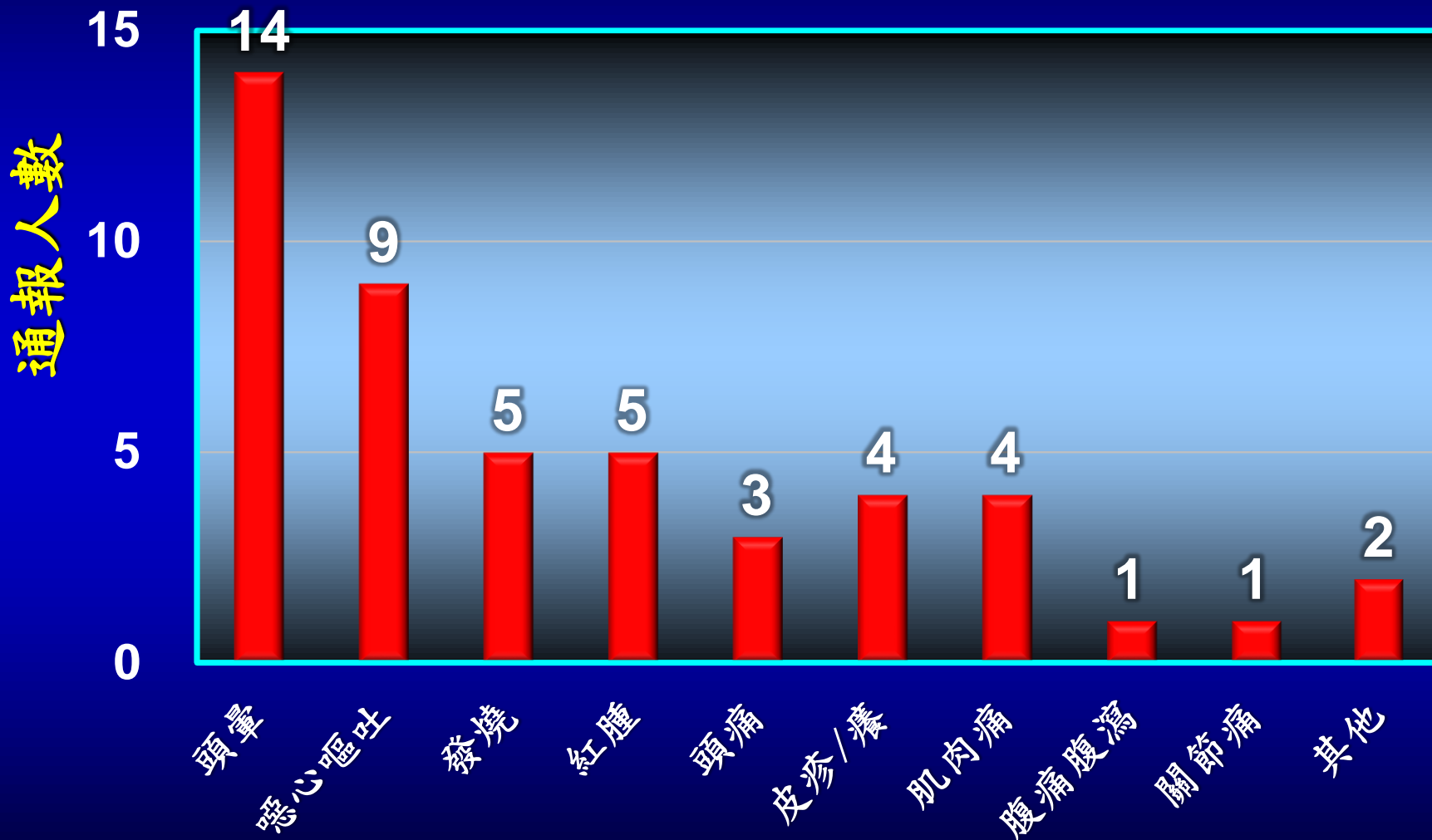
日本17個醫學會對人類乳突病毒疫苗聯合聲明

The Expert Council on Promotion of Vaccination, 2017

- **人類乳突病毒疫苗的科學證據：**
 - 疫苗**有效性**的研究證據十分強烈
 - **不良反應**很少見，歐盟與法國的大規模對照研究並未發現複雜性局部疼痛症候群在接種疫苗後有增加現象。
 - 日本已經建立人類乳突病毒疫苗接種後不良反應處置的**專業顧問團隊**。
- **17個醫學會的專家團隊認為人類乳突病毒疫苗的效力與不良反應資料支持應該進行全國接種疫苗的計畫。**
- The Japanese Society for Vaccinology, The Japanese Association for Infectious Diseases, The Japanese Society of Child Health, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Japan Pediatric Society, Japan Pediatric Association, Japan Society for Well-being of Nursery-schoolers, The Japanese Respiratory Society, Japanese Society of Travel and Health, The Oto-Rhino-Laryngological Society of Japan, Japan Primary Care Association, Japanese Society for Infection Prevention and Control, The Japanese Society for Virology, Japanese Society for Bacteriology, Japanese Society of Clinical Virology, Japan Association of Obstetricians and Gynecologists, and Japan Society of Gynecologic Oncology (Associate society).

2價人類乳突病毒疫苗不良反應通報

2011 台灣34/17161 (2/1000) 劑次



疫苗接種場地



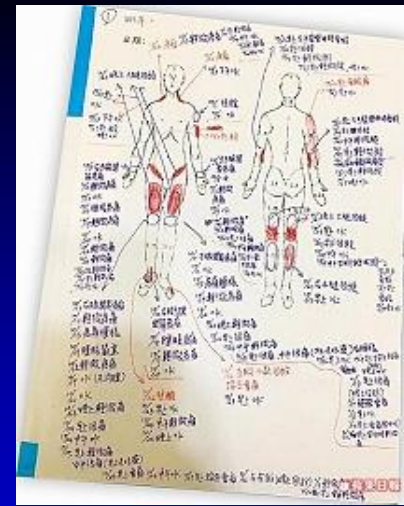
何謂暈針反應？

人類乳突病毒疫苗（HPV疫苗）接種衛教說明

- 暈針通常是因為對打針的**心理壓力與恐懼感**，轉化成**身體的症狀**，出現**頭暈、噁心、臉色蒼白等症狀**，大多發生於青少年接種疫苗時。大規模疫苗接種時，特別容易發生聚集性暈針現象，被稱為**集體心因性疾病**。暈針反應與疫苗本身安全性無關，也不會造成影響身體健康的後遺症。
- 建議接種者於接種前宜**放鬆心情**，接種單位可用音樂、影片、聊天等方式化解焦慮，並於接種時採取坐姿。另外，建議於**接種後應休息約30分鐘**，以避免發生昏厥而摔倒受傷。
- 倘若發生暈針狀況，建議先至休息區休息，並緩解情緒緊張，同時通知醫護人員（在學校應通知學校老師及醫護人員）。如暈針現象持續，宜送醫診治。

接種防子宮頸癌 控人生變調 打疫苗變「痛痛女孩」

2018.9.3 蘋果日報



- 這起新北市首起國中女生疑似接種疫苗後發生嚴重副作用案例主角是現年15歲的Bella，她前年9月30日接種子宮頸癌疫苗後，隔天出現接種疫苗的左手臂痠痛，隨即手腕、膝蓋也開始疼痛，經醫師診斷罹患「**幼兒型多發性關節炎**」，疑似為疫苗後遺症，自此人生變調。不僅全身到處疼痛，還因服用類固醇治療，外形大變。
- 官方認為，目前醫療文獻沒有發現該疾病與疫苗有關，出現該疾病另有成因，判定此案與疫苗無關。Bella爸爸說，為讓大眾知道接種子宮頸癌疫苗可能後果，選擇訴訟。

HPV疫苗受害救濟被駁興訟 衛福部敗訴

2014.4.12 中央社

- 審酌女學生自預防接種、發病、診斷及治療的全部過程，病程與接種時間接近，在查無其它發病原因情況下，**時序上無法完全排除**與疫苗接種的關聯性。
- 法院認定，接種受害救濟屬社會補償性質，因果關係應從寬認定，且因果關係事實不明時，**應由衛福部舉證以證明確實無關聯性**，該件衛福部舉證尚有不足。補償數額已涉及行政裁量決定，衛福部應衡酌，應做出一定金額（即2萬元至120萬元）的補償決定。全案可上訴。

台灣首宗HPV疫苗受害救濟案 「痛痛女」告 贏衛福部 2019.4.12 民視



- 疫苗協會理事長李秉穎認為，**判決違反科學**，表示「法官的判決**並不是事實的判決**，法官的判決有的時候是根據自由心證，那他的自由心證不一定是符合科學的人，有很多這樣子的對照研究，**已經證實說子宮頸癌疫苗不會引起關節炎**」。

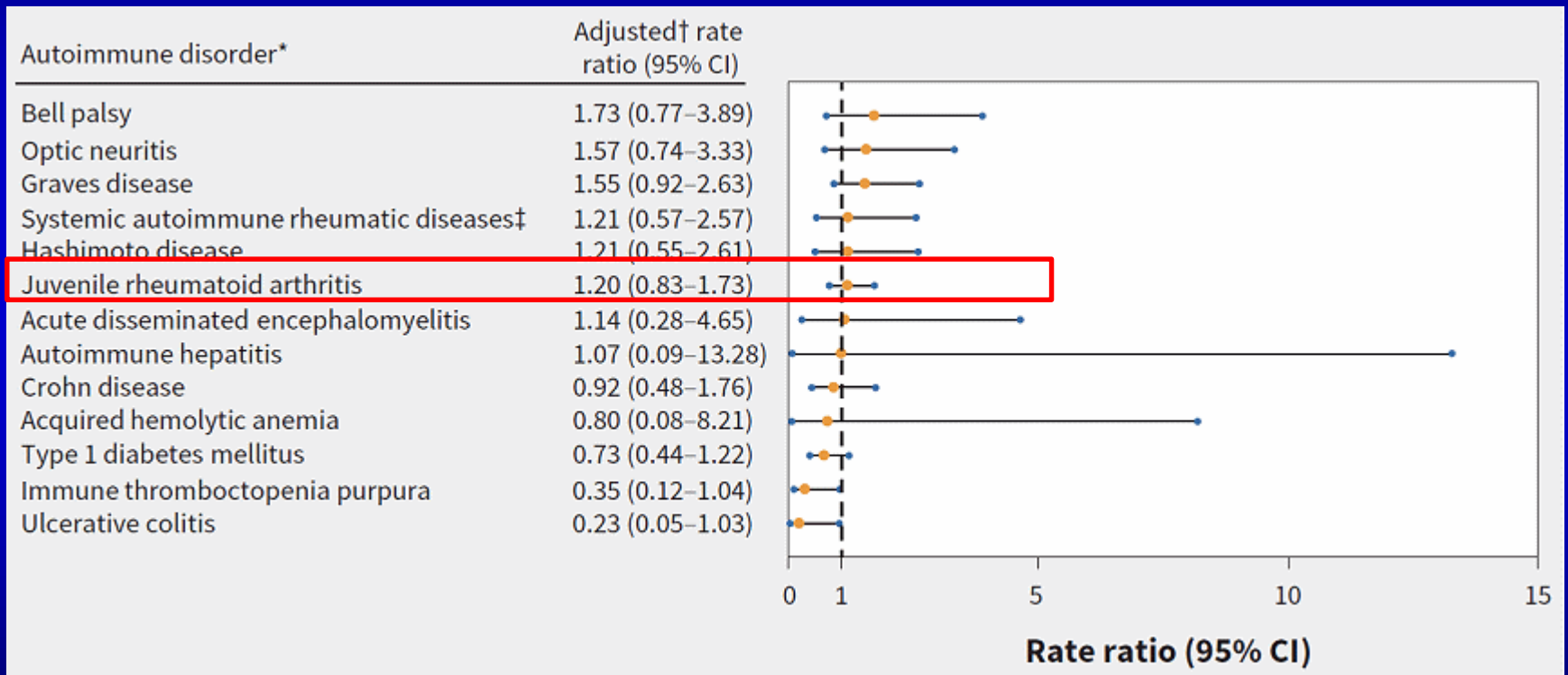
HPV4 and Autoimmune disorders

12-17 yrs, 290939 girls, Canada, 2007-2013

| Autoimmune disorder | No. (%) of vaccinated cases <i>n</i> = 681* |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|
| Juvenile rheumatoid arthritis | 323 (44.6) |
| Immune thrombocytopenia purpura | 103 (15.1) |
| Bell palsy | 65 (9.0) |
| Systemic autoimmune rheumatic diseases† | 111 (15.4) |
| Multiple sclerosis | 17 (2.4) |
| Optic neuritis | 67 (9.3) |
| Acute disseminated encephalomyelitis | 21 (2.9) |
| Autoimmune hepatitis | 12 (1.7) |
| Guillain-Barré syndrome | ≤ 5 (≤ 0.7) |
| Neuromyelitis optica | 0 |
| Transverse myelitis | ≤ 5 (≤ 0.7) |
| Autoimmune pancreatitis | 0 |

HPV4 and Autoimmune disorders

12-17 yrs, 290939 girls, Canada, 2007-2013



Abraham Lincoln's Pig Law

Cyrus S. Ching (1876-1967), 1940s

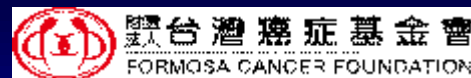
Never fight with a pig. You both get dirty and the pig enjoys it!



世界衛生組織對人類乳突病毒疫苗的立場聲明，2017

- 世界衛生組織認為子宮頸癌與其他人類乳突病毒相關疾病是全球公共衛生的重要問題，並重申**人類乳突病毒疫苗應該納入國家公費疫苗接種計畫**。子宮頸癌佔了人類乳突病毒相關癌症的84%，這是人類乳突病毒疫苗首要預防的對象。
- 預防子宮頸癌最佳方法是對尚未有性行為的女生接種疫苗。
- 2價、4價、9價等三種上市疫苗都有**絕佳的安全性、保護效力與上市後的保護效益**。

2019 HPV防癌政策建言書



階段性任務

1. 公費子宮頸抹片年齡從30歲下修至25歲
2. 整合相關醫學會，共同提出HPV疫苗施打建議，包括以下項目：
 - ① 強烈建議26歲以下男女施打HPV疫苗
 - ② 強烈建議HPV test陽性或是有子宮頸癌前病變等高風險族群施打HPV疫苗
 - ③ 建議26歲以上女性施打HPV疫苗

2020年
(一年計畫)

階段性任務

1. 透過發放疫苗補助券 (Coupon)，提供未納入公費的女性，施打HPV疫苗
2. 男女共同公費施打HPV疫苗

目標：子宮頸癌發生率 < 6 / 100,000

2024年
(五年計畫)

2022年
(三年計畫)

階段性任務

1. 子宮頸抹片篩檢率：每三年至少一次達70%，每五年至少一次達90%。
2. 全國性推廣HPV自我採檢。
3. 透過中央政府與地方政府共同負擔的方式，推動男女共同施打防護力較高的HPV疫苗

2030年
(十年目標)

目標：子宮頸癌發生率 < 4 / 100,000
甚至 < 3 / 100,000

台灣地區歷年子宮頸癌死亡人數

衛生福利部統計處





Thanks...

台灣每天有兩名女性死於子宮頸癌！