

説 説

HPV 感染と子宮頸癌ワクチンの日本での使用状況

南部慎之亮*, 高山元揮*, 柳沼裕二**

HPV infection and cervical cancer vaccine use in Japan

Shinnosuke Nambu*, Genki Takayama*, Yuji Yaginuma**

Key words: cervical cancer, 9-valent vaccine

受付日 2021 年 10 月 22 日 採択日 2021 年 12 月 17 日

*熊本大学大学院保健学教育部 **熊本大学大学院生命科学研究部 構造機能解析学

投稿責任者: 柳沼裕二 yaginuma@kumamoto-u.ac.jp

I. はじめに

日本国内における子宮頸癌の罹患率及び死亡率は増加傾向にあり、毎年約 1 万人の子宮頸癌の新規症例と約 3,000 人の子宮頸癌関連死が報告されている。20~30 歳代の世代における女性特有の癌についてみてみると、乳癌や卵巣癌、子宮体癌と比較して、子宮頸癌の罹患率は増加傾向にある。また、死亡率においても、他の癌では、ほぼ横ばいの推移になっている一方、子宮頸癌の死亡率は増加傾向にある (https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)。日本では、20 歳以上の女性を対象に子宮頸癌検診が行われており、まず子宮頸部細胞診が行われる。細胞診で異常が疑われた場合は精密検査 (コルポ診と組織診) が行われ、精密検査で確定診断がなされ、治療が行われる。しかし、日本の子宮頸癌検診受診率は約 40%と先進諸外国に比して低迷しているのが現状である。この背景には、早期発見の重要性、スクリーニング検査の役割について、一般女性に十分に理解されていないという現状がある。

日本では 2009 年に 2vHPV (Human papillomavirus) ワクチンが認可され、2011 年に 4vHPV ワクチンが認可された。HPV ワクチンは 2013 年 4 月より小

学校 6 年生から高校 1 年生相当の女子を対象に定期接種化されたが、多様な副反応症例 (①知覚に関する症状 (頭や腰、関節等の痛み、感覚の鈍り、しびれ、光に関する過敏など)、②運動に関する症状 (脱力、歩行困難、不随意運動など)、③自律神経等に関する症状 (倦怠感、めまい、睡眠障害、月経異常など)、④認知機能に関する症状 (記憶障害、学習意欲の低下、計算障害、集中力の低下など)) が報告されたため、2013 年 6 月に厚生労働省は HPV ワクチンの定期接種化の積極的な勧奨を中止した [1]。厚生労働省が行なった祖父江班の全国疫学調査では、12~18 歳の男女を対象に「疼痛または運動障害を中心とする多様な症状」について、その頻度と特性を調査した。調査の結果、HPV ワクチン接種歴のない者においても、HPV ワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」を有する人たちが一定数存在し、一方の群だけに特異的な症状はなかった。これらの結果により、HPV ワクチン接種と接種後に生じた症状との因果関係は言及できないと結論づけられた (<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000147016.pdf>, <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseika>

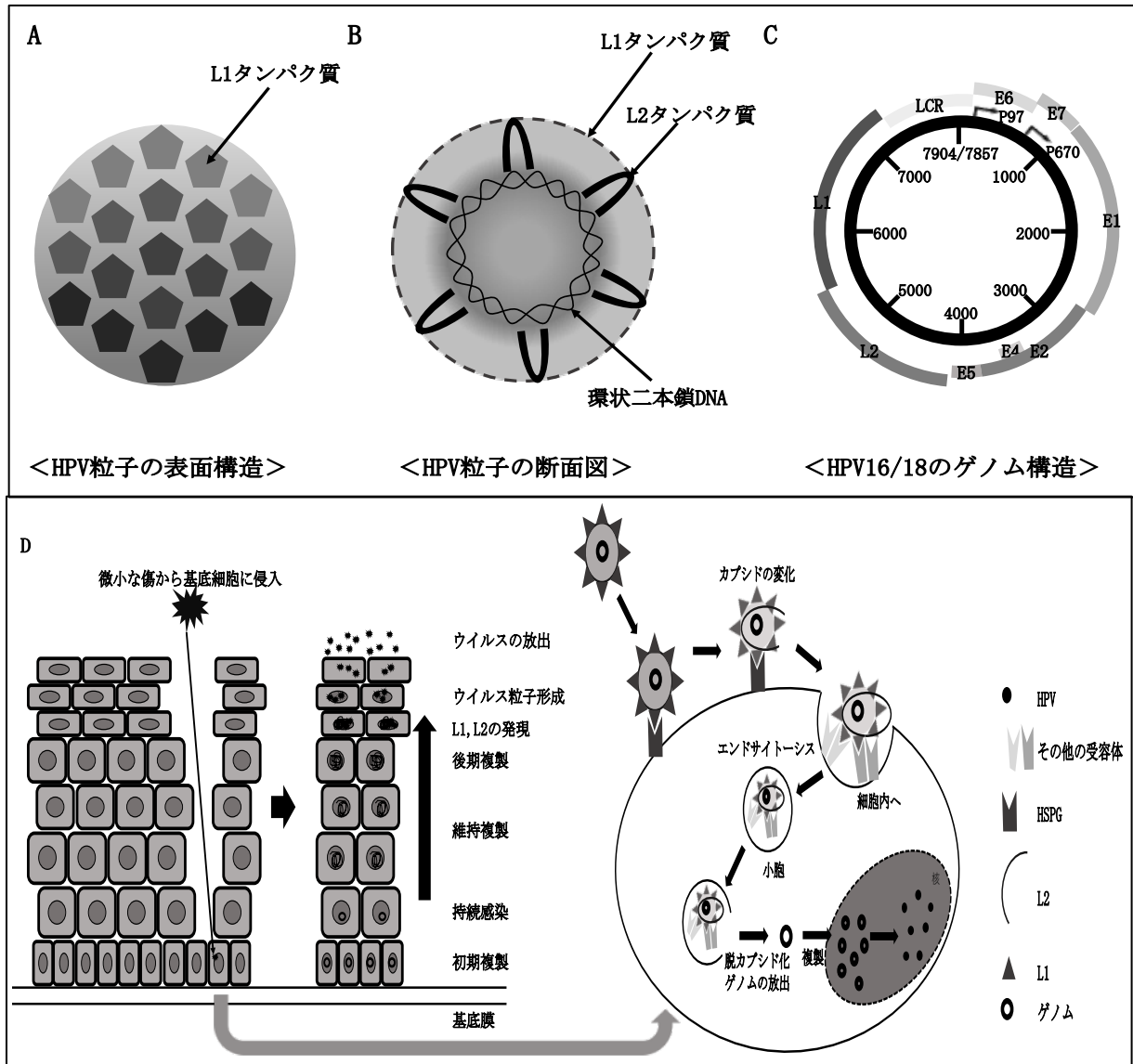


図 1 HPV の構造及び感染メカニズム

A,B : <http://www.cczero.jp/kenshin/preventive/cnst.html> より一部改変

C : Nakahara, T. and T. Kiyono, [Regulation of human papillomavirus (HPV) genome replication in the viral life cycle and its association with the viral persistence and cancer development]. Uirusu, 2014. 64(1): p. 57-66.より一部改変

D : Kombe Kombe, A.J., et al., Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. Front Public Health, 2020. 8: p. 552028.より引用

gakuka-Kouseikagakuka/0000161352.pdf)。また、名古屋市独自の疫学調査では、2015年8月12日時点で名古屋市に住民票のある、1994年4月2日～2001年4月1日生まれの女性71,177人を対象として、接種の有無による24項目の「多様な症状」の割合を比較した。調査を行なった24項目の症状について、年齢調整された分析では、HPVワクチンと24

の報告された症状の発生について有意な関連性は見出されなかった[2]。このように厚生労働省は、この多様な副反応はHPVワクチンと因果関係がないと科学的に証明されているにも関わらず、約8年間、HPVワクチンの定期接種化の勧奨を差し控えたままであった。しかし、厚生労働省は2021年11月26日付で積極的勧奨の中止を終了するとし、翌年4

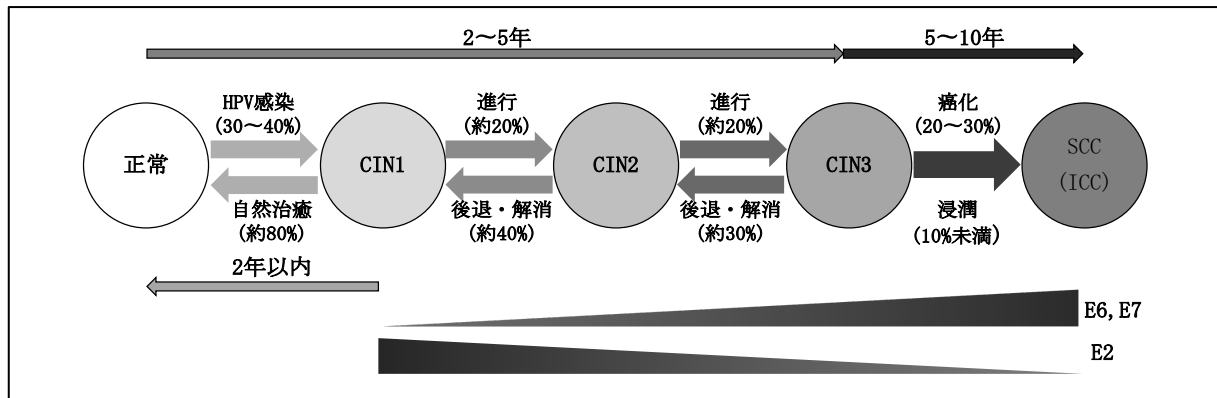


図 2 HPV 感染から子宮頸癌発症までの自然史

月から積極的勧奨を再開するよう自治体へ通知した。

最近では、9vHPV ワクチンがカナダやオーストラリア、イタリア、チリ、韓国、ニュージーランドなど 80 カ国以上で認可されており、米国では、2016 年以降、HPV ワクチンは 9vHPV ワクチンのみ流通している。日本においても 2020 年 7 月に 9vHPV ワクチン (MSD 社:SILGARD®9) が製造承認され、定期接種化の議論が進められている。

そこで本稿では、日本での HPV 感染の現状、子宮頸癌ワクチンの日本での使用状況について概説する。

II. HPV 感染及び HPV ワクチンについて

HPV はパピローマウイルス科に属し、エンベロープを持たない直径 50~55nm の正二十面体のカプシド構造をなす DNA ウィルスで、約 8kb の環状二本鎖 DNA をゲノムとする。ウィルスゲノムを覆う 72 個のカプソメアは、5 つの同じ L1 タンパク質からなる 5 量体モノマーの繰り返しで、そこに 12 分子の L2 タンパク質が組み込まれている。L2 の両端はカプシドの内部にあり、N 末端でゲノム DNA と結合し、N 末端に近い領域がカプシド表面に露出している。ゲノムの片方の DNA 鎖にのみ、ORF (Open Reading Frame) と遺伝子調節領域である LCR (Long Control Region) が存在する。ORF には初期遺伝子 (E1,E2,E4,E5,E6,E7) と後期遺伝子 (L1,L2) がコードされており、E6・E7 が発癌に大きく関与している (図 1-A,B,C)。

HPV は傷ついた粘膜から侵入し、基底細胞に感染する。基底細胞に感染すると最初に L1 と HSPG (Heparan Sulfate Proteoglycan:へパラン硫酸プロテオグリカン) が結合し、L1 の 3 次元構造が変化し[3]、L2 の N 末端が解放され露出し、プロテアーゼによる分解を受ける[4]。続いて、L1 と HSPG による相互作用で、この結合の親和性が失われ、ウィルスが自由に細胞表面を移動し、第二の受容体に他のウィルス残基が結合し、ウィルスの内在化が始まる。エンドサイトーシスにより、ウィルスは小胞の中で核へと運ばれ、一連の相互作用と小胞の構造変化により、核膜付近で脱カプシド化と放出が行われる[5, 6]。核膜孔を通過して核に侵入した HPV は一過性の初期複製を経て 50~200 コピー程度の核内エピソームとなり、潜伏持続感染状態になる。その後、S 期に 1 回程度複製され、娘細胞に分配されることで一定のコピー数に維持される (維持複製)。感染細胞が上層へと移行・分化するに伴いウィルスゲノムは数千倍に増幅する (後期複製)。続いて L1・L2 の発現が誘導され、核内でウィルス粒子が形成される。そして、ウィルス粒子は脱核した角化細胞からなる角質層の脱落とともに放出される (図 1-C)。したがって、HPV ワクチンによって HPV 感染自体を防ぐことで、HPV の持続感染により生じる子宮頸癌を予防することができる。

9vHPV ワクチンは、L1 遺伝子を酵母に発現させ人工的に産生された VLP (Virus Like Particle) を含む遺伝子組換えワクチンであり、現行の HPV ワクチンはいずれも複数の HPV タイプの L1-VLP を含んだカクテルワクチンである。主要カプシドの L1 タ

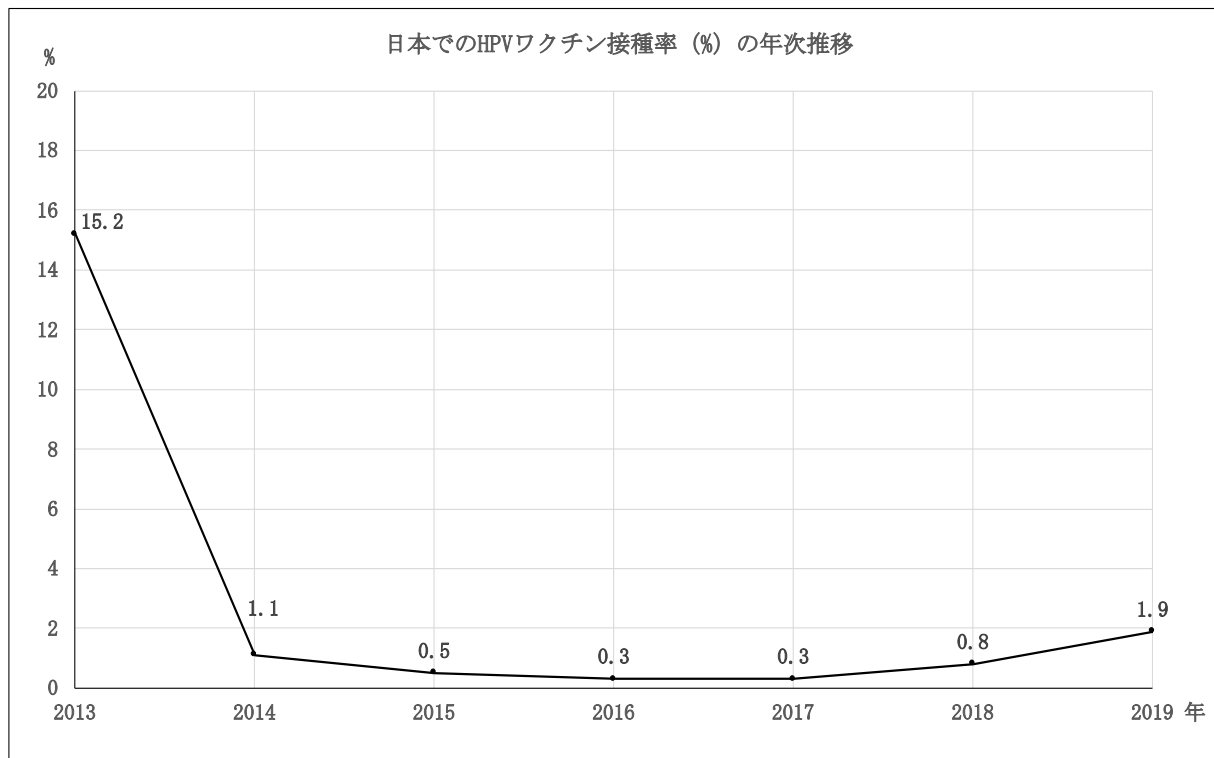


図 3 日本での HPV ワクチン接種率の年次推移

<https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html> より引用

ンパク質は HPV 感染プロセス (ウイルスの侵入) において重要なタンパク質であり、L1 と基底細胞表面の HSPG が結合することで HPV は細胞内に侵入することができる。また、L1 タンパク質には複数のエピトープが存在するため、生体内で HPV を認識する抗体を大量に産生することで、HPV に対する免疫力を高める能力を得ることができる。そのため、ゲノム情報がない L1-VLP を認識させることで HPV に対する抗体を誘導し、HPV 感染を阻害している。 HPV は現在 200 種類以上の型があり、そのうちのハイリスク型 HPV (HR-HPV; HPV-16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68/73/82 型) が肛門性器癌前駆病変を引き起こし、一部が癌に至る。子宮頸癌の原因のほぼ 100% が HPV 感染であり、そのうち HR-HPV (HPV-16/18 型) が約 70% を占めている。また、肛門癌の約 90%、膣癌・外陰癌・陰茎癌の約 40~60% は HR-HPV 感染が原因とされている。一方、タバコやアルコールへの曝露が原因とされてきた口腔咽頭扁平上皮癌 (OPSCC: Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma) も HPV 感染により発生す

ることが報告されており、米国では約 65% が HPV 感染に起因していると推定されている[7]。さらに、HPV 感染の約 95% が HPV-16 型によるものである。しかし、子宮頸癌の自然史 (図 2) とは異なり、OPSCC に直接つながる前癌病変が存在しないため、スクリーニングが困難とされている。子宮頸癌以外の肛門性器癌および尖圭コンジローマ、咽頭癌においても HPV が大きく関与していることから 9vHPV ワクチンを接種することで、HPV に起因するこれらの癌の大部分を予防できると考えられる。

III. 日本の HPV ワクチン接種の現状

HPV ワクチンの公費助成は 2010 年度に始まり、13~16 歳の女性がわずかな自己負担で接種できるようになった。その結果、対象となる女性の HPV ワクチン接種率は 70% 近くまで上昇した。2013 年 4 月には、HPV ワクチンの接種が国の定期予防接種となり、それ以降、12~16 歳の女性は無料で接種できるようになった。しかし、厚生労働省は同年 6 月

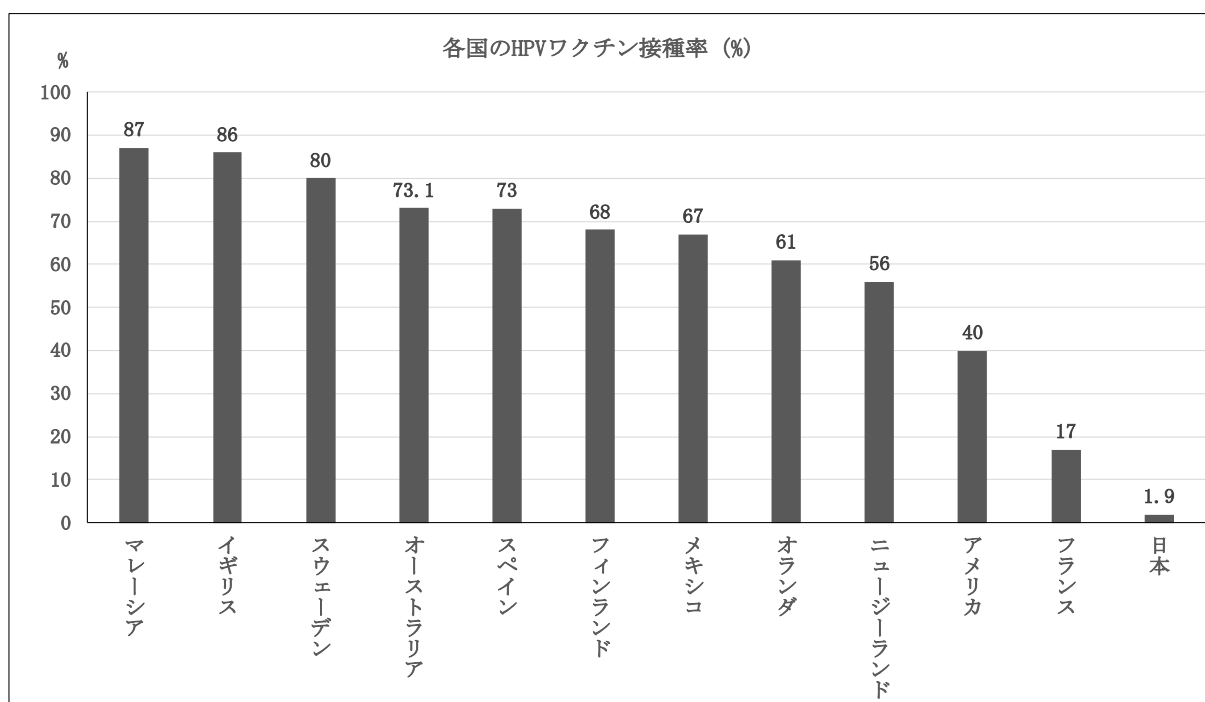


図 4 各国の HPV ワクチン接種率 日本：2019 年、他：2011～2014 年時点

Garland, S.M., et al., Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. Clin Infect Dis, 2016. 63(4): p. 519-27.より引用

に多様な副反応症例の報告を受け、HPV ワクチンの接種勧奨を一時中止することを発表した。その後、日本における HPV ワクチンの接種率はほぼゼロになり、現在に至っている (図 3)。さらに、各国のワクチン接種率と比較すると、海外では 80%を超える国もあり高い水準となっている中、日本の接種率は 1.9% (2019 年時点) と極めて低い水準となっているのが現状である (図 4)。

Simms, K. T.らは、Policy1-Cervix モデリングプラットフォームを使用し、日本の 12 歳女子のワクチン接種率について、以下の 4 つのシナリオによる長期的な影響を評価した[8]。(1)接種率が 1%未満を維持、(2)2020～25 年の間に接種率が徐々に 70%に上昇、(3)2020 年に接種率が 70%に上昇、(4)2020 年に接種率が 70%に上昇+2020 年のみ 13～20 歳で 50%のキャッチアップ接種率の 4 つのシナリオにおいて 2020～2069 年の子宮頸癌累計患者数および死亡者数が予測された。ワクチン接種の積極的勧奨が中止される前のように接種率が 70%に回復した場合、現在のような 1%未満の接種率を維持し続けた場合と比べて、50 年間で 50,000 人以上の患者数及び 5,000

人以上の死亡者数を減らすことができると予測された (図 5)。ワクチン接種率が現状のまま、検診受診率にも変化がないと仮定すると、年齢標準化された子宮頸癌罹患率は、今世紀の残りのほとんどの期間、女性 10 万人あたり 15 人を超えたままとなる。対照的に、ワクチン接種率が 70%に回復すると、年齢標準化された子宮頸癌罹患率は今世紀末までに女性 10 万人あたり 7～8 人に減少し、さらに 9vHPV ワクチンを使用し、2020 年に 13～20 歳の女性のキャッチアップ接種率が 50%になると、罹患率の急速な減少が想定された (図 6)。積極的な勧奨が再開されれば、子宮頸癌の罹患率及び死亡率が大幅に軽減されることが示されたが、図 6 からわかるようにワクチン接種率の向上だけでは子宮頸癌を撲滅することはできず、癌検診受診率も向上させることで子宮頸癌の撲滅が可能になると考えられる。

Onuki, M.らは日本における子宮頸癌および前癌病変に対する HPV 型の寄与について癌予防のためのベースラインデータを得るために、2012 年～2017 年に 21 カ所の病院で CIN1 (Cervical Intraepithelial Neoplasm)、CIN2-3/AIS (Adenocarcinoma In Situ)、

ICC (Invasive Cervical Cancer) と診断された 40 歳未満の日本人女性 5045 人における HPV 型別 RC (Relative contributions: 相対寄与率) を解析した[9]。CIN1 では HPV-52 型が最も多く、次いで HPV-58 型、HPV-16 型、HPV-56 型、HPV-51 型の順に多かった。また、CIN2-3/AIS では HPV-16 型が最も多く、次いで HPV-52 型、HPV-58 型、HPV-31 型、HPV-18 型の順に多かった。ICC では、HPV-16 型が最も多く、次いで HPV-18 型、HPV-58 型、HPV-31 型、HPV-52 型の順に多かった。CIN1 と CIN2-3/AIS/ICC のタイプ別 RC を比較した結果、CIN2+への進行の相対リスクは HPV-16 型で最も高く、次いで HPV-31 型、HPV-18 型、HPV-35 型、HPV-33 型の順で高かった。疾患進行の推定リスクは、HPV-16/18/31 型で統計的に有意であった ($P < 0.05$)。また、HPV-16/18/31/33/35/45/52/58 型の 8 つの発がん性タイプは、他の発がん性タイプや非発がん性タイプに比べて、CIN2+への進行リスクははるかに高いことが確認された。このことは、日本の臨床ガイドラインが、CIN 管理においてこれら 8 つの発がん性タイプを他の発がん性タイプと区別して、CIN2 の女性に対する治療方針の決定を助けたり、CIN3+への進行のリスク層別化に応じてフォローアップの間隔を決定したりすることを推奨していることを裏付けている[10]。8 つのハイリスク型のうち、最も重要な HPV 型は HPV-16/18/31/52/58 型であり、これらは CIN2-3/AIS と ICC の両方で最も多い 5 つの型であった。HPV-52/58 型はいずれも、HPV-33/35 型と比較して、推定進行リスクは低いものの、子宮頸癌および前癌病変へ寄与する割合ははるかに高かった。HPV-16/18/31/52/58 型は、日本で最近行われた HPV 研究でも、子宮頸癌の原因となる遺伝子型の上位 5 位に入っている[11-13]。9 価ワクチンに含まれるすべての発がん性タイプ (HPV-16/18/31/33/45/52/58 型) の合計寄与率は、未接種女性の CIN2-3/AIS で 89.5%、ICC で 93.6%であった。さらに、HPV-16/18 型の RC は若年層ほど高く、一方、HPV-31/33/45/52/58 型の RC は、年齢とともに増加し、HPV-16/18 型の RC の減少を補っていた。このことから、日本では、組織型や年齢に関わらず、9 価ワクチンは子宮頸癌および前癌病変に対して約 90%の予防効果があること

が示唆された。HPV-31/33/45/52/58 型を HPV ワクチンに追加すると、ICC に対する防御率は 8.7%しか上昇しないが、CIN2-3/AIS に対する防御率は 44.3%上昇する。さらに、これら 5 つの型をワクチンに追加した場合、AIS に対する防御率は 11.6%にとどまるが、CIN2-3 に対する防御率は 45.5%となる。これらの結果から、日本では 2 価または 4 価のワクチンから 9 価のワクチンに移行することで、CIN2-3 に対する防御率が ICC や AIS に比べて高くなる可能性が示唆された。また、9 価ワクチンに含まれるすべての発がん性 HPV 型の合計 RC は、CIN1 に対して 48.7%であった。スクリーニング陽性の女性のほとんどが CIN1 と診断されることを考えると、9 価ワクチンにより、コルポスコピー検査の実施数を半分に減らすことができると期待できる。

男性への HPV 感染は尖圭コンジローマや咽頭癌、肛門癌、陰茎癌の原因となることが分かっており、男性も HPV 感染予防のためのワクチン接種が推奨される。また、生涯の性交渉相手の数は、男性の HPV 感染と関連することが報告されており[14, 15]、初回性交年齢が若いことも HPV 感染のリスクとなることが報告されている[15, 16]。Matsuzawa, Y.らは、彼らの泌尿器科病院を受診した日本人男性患者を対象に、2v/4v/9v HPV ワクチンの標的となる HPV の保有率および HPV 感染の予測因子の解析を行った[17]。798 名の参加者のうち、198 名 (198/798; 24.8%) がいずれかの HPV に少なくとも 1 種類感染しており、2v/4v/9v ワクチンが標的とする HPV の感染者は、それぞれ 20 人、35 人、79 人であった。また、検出された HPV の遺伝子型の総数は 328 であり、328 の遺伝子型のうち、30% ($n = 99$; 99/328) が 9v HPV ワクチンの遺伝子型であった。最も多く検出されたハイリスク HPV 型は HPV-52 型 ($n = 40$; 40/328 ; 12.2%) であった。生涯の性交渉相手が 21 人以上であること、現在または過去に STI (Sexually Transmitted Infections) であることが、HPV 感染の有意な予測因子であり、それぞれの調整後 OR (Odds Ratio) は、3.106 (95%CI, 1.593-6.059)、1.894 (95%CI, 1.185-3.026) であった。性交渉開始年齢 (19 歳以下) は、2v/4v HPV ワクチンの標的となる HPV 感染の有意な予測因子であり、調整後 OR はそれぞれ 5.100

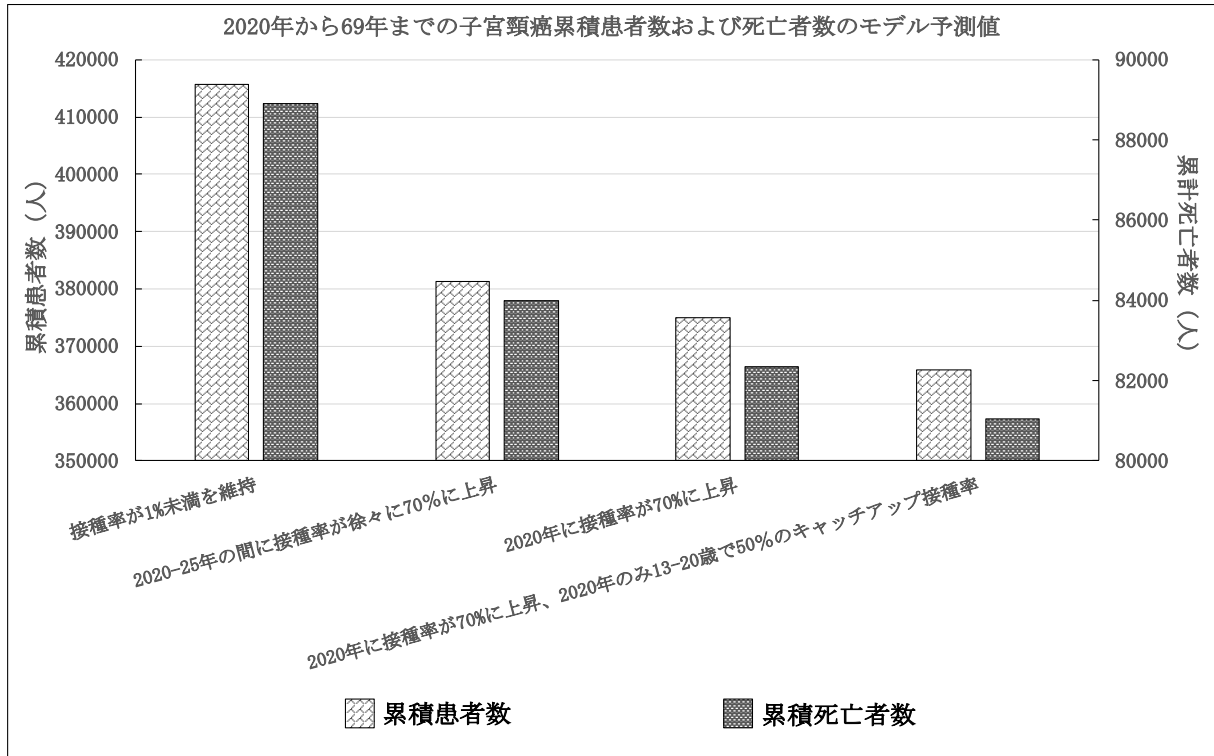


図 5 2020 年から 69 年までの子宮頸癌累積患者数および死亡者数のモデル予測値

Simms, K.T., et al., Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. Lancet Public Health, 2020. 5(4): p. e223-e234.より引用

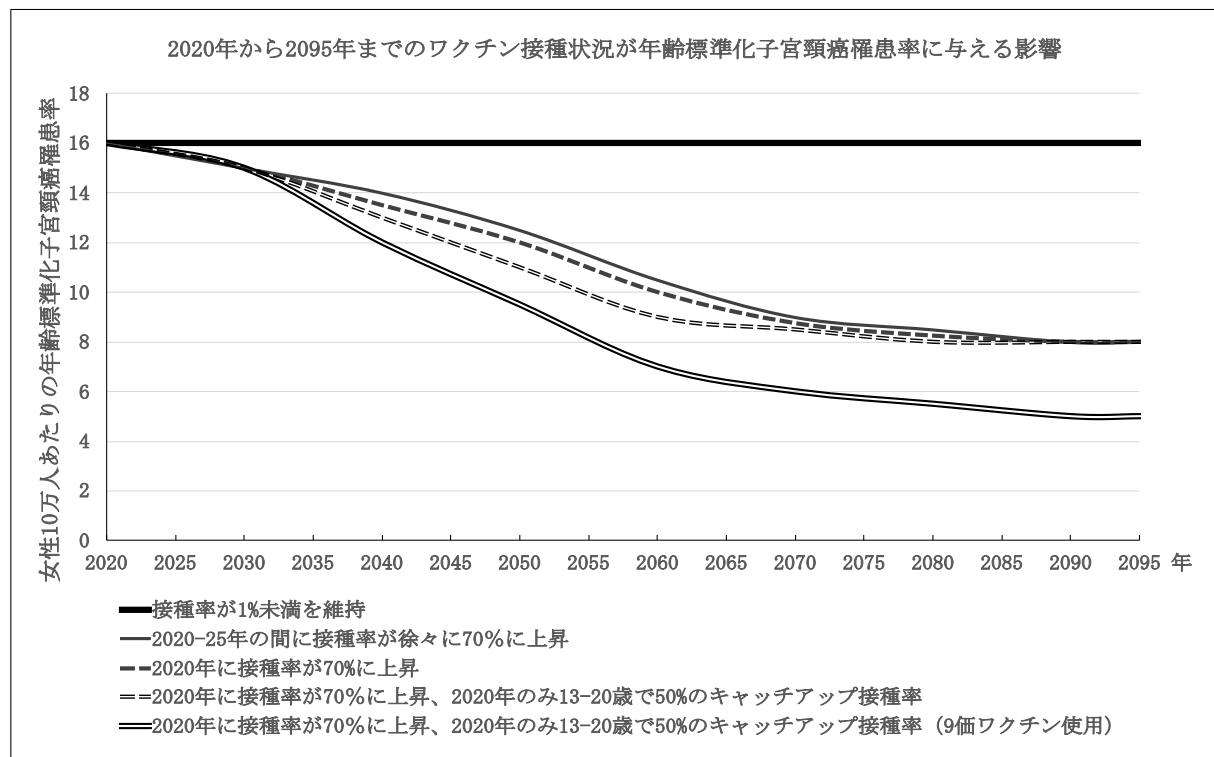


図 6 2020 年から 2095 年までのワクチン接種状況が年齢標準化子宮頸癌罹患率に与える影響

Simms, K.T., et al., Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. Lancet Public Health, 2020. 5(4): p. e223-e234.より引用

(95%CI, 1.013-25.673)、2.676 (95%CI, 1.037-6.905) であった。また、生涯の性交渉相手の数(21人以上)は、9vHPV ワクチンの標的となる HPV 感染の有意な予測因子であり、調整後の OR は 2.397 (95%CI, 1.060-5.424) であった。以上から、泌尿器科を受診した日本人男性患者の約 4 分の 1 が HPV に感染していること、また、性行動が HPV 感染リスクを悪化させていることが明らかとなった。最近では、日本人男性に対して 4vHPV ワクチンが HPV-6/11/16/18 型関連の持続感染に対して有効で、免疫原性があり、忍容性が高いことが臨床試験において示された[18]。したがって、日本でも性別に関係なく、男女ともにワクチン接種が推奨されるべきである。

IV. 今後の日本の HPV ワクチン接種について

2021 年 11 月 12 日の厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会と薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会との合同会議にて、最新の知見を踏まえ、HPV ワクチンの安全性については特段の懸念が認められないことが確認され、ワクチン接種による有効性が副反応のリスクを明らかに上回ることが認められた。そこで約 8 年ぶりとなる HPV ワクチン接種の積極的勧奨の再開が決定し、その決定を踏まえ、2021 年 11 月 26 日付で、厚生労働省健康局長から各地方自治体の長へ 2022 年 4 月から HPV ワクチンの個別勧奨を再開する通知がなされた。その通知により、今後、(1) HPV ワクチン接種の個別の勧奨を行うこと。(2) HPV ワクチン接種対象者は当該年度に 13 歳になる女子に加え、16 歳になる女子も対象者に加える配慮をすること。(3) 接種対象者に対してワクチン接種の検討・判断に必要な情報提供、接種後の体調変化への適切な対応を行うこと。(4) 医療機関によるワクチン接種後の副反応についての報告が適切に行われること。(5) HPV ワクチンの国の積極的な勧奨の差し控えの政策により接種機会を逃した方への対応については速やかに

方針を決定し、速やかに周知すること。などが確認された。

V. おわりに

HPV 感染及び子宮頸癌の罹患を回避するために、全ての性交渉を控えるという事は非現実的である。したがって、我々はワクチンによる HPV 感染予防および検診による早期発見・早期治療を行う必要がある。20 歳代の子宮頸癌検診受診率は 30%にも満たず、ワクチン接種の勧奨だけでなく、子宮頸癌検診も強く推奨していく必要がある。欧米諸国に比べて高リスクの HPV-16/18 型感染の子宮頸癌発症への関与が高い日本のような国にとっては有望なワクチンであり、HPV 感染によるその他の肛門性器癌や咽頭癌などにも効果が期待されることから、HPV ワクチン接種の積極的勧奨及び若年男性への接種、さらに 9 価ワクチンの接種も強く検討すべきである。また、2000 年から 2005 年に生まれた女性は定期接種の対象年齢を超えており、接種機会を逃した女性や定期接種の対象年齢を超えた女性に対する政府の早急な対応も求められる。HPV ワクチンを巡っては、2013 年 4 月より小学校 6 年生から高校 1 年生相当の女子が定期接種化の対象となったが、ワクチン接種による副反応と疑われる報告が相次ぎ、接種の積極的勧奨が同年 6 月から中止された。しかし、2021 年 11 月 12 日の厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会と薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会との合同会議にて、約 8 年ぶりとなる HPV ワクチン接種の積極的勧奨の再開が決定した。今後の各地方自治体の早急な HPV ワクチン接種への適切な対応が望まれる。日本でも今後再び、HPV ワクチンへの正しい理解が深まり、接種率が上がり、子宮頸癌で命を落とす女性を一人でも多く救うことができると考える。

VI. 参考文献

1. Gilmour, S., et al., HPV vaccination programme in Japan. *Lancet*, 2013. 382(9894): p. 768.

2. Suzuki, S. and A. Hosono, No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Res*, 2018. 5: p. 96-103.
3. Bienkowska-Haba, M., H.D. Patel, and M. Sapp, Target cell cyclophilins facilitate human papillomavirus type 16 infection. *PLoS Pathog*, 2009. 5(7): p. e1000524.
4. Richards, R.M., et al., Cleavage of the papillomavirus minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(5): p. 1522-7.
5. Aydin, I., et al., Large scale RNAi reveals the requirement of nuclear envelope breakdown for nuclear import of human papillomaviruses. *PLoS Pathog*, 2014. 10(5): p. e1004162.
6. Zhang, W., et al., Vesicular trafficking of incoming human papillomavirus 16 to the Golgi apparatus and endoplasmic reticulum requires γ -secretase activity. *mBio*, 2014. 5(5): p. e01777-14.
7. Stein, A.P., et al., Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Cancer J*, 2015. 21(3): p. 138-46.
8. Simms, K.T., et al., Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. *Lancet Public Health*, 2020. 5(4): p. e223-e234.
9. Onuki, M., et al., Human papillomavirus genotype contribution to cervical cancer and precancer: Implications for screening and vaccination in Japan. *Cancer Sci*, 2020. 111(7): p. 2546-2557.
10. Kawaguchi, R., et al., Guidelines for office gynecology in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2017 edition. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019. 45(4): p. 766-786.
11. Onuki, M., et al., Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci*, 2009. 100(7): p. 1312-6.
12. Sakamoto, J., et al., Single type infection of human papillomavirus as a cause for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer in Japan. *Papillomavirus Res*, 2018. 6: p. 46-51.
13. Azuma, Y., et al., Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women. *Jpn J Clin Oncol*, 2014. 44(10): p. 910-7.
14. Davidson, C.L., et al., Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus in a sample of South African men: a pilot study. *S Afr Med J*, 2014. 104(5): p. 358-61.
15. Giuliano, A.R., et al., Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer*, 2009. 124(6): p. 1251-7.

16. Lu, B., et al., Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis*, 2009. 199(3): p. 362-71.
17. Matsuzawa, Y., et al., Prevalence, Genotype Distribution, and Predictors against HPV Infections Targeted by 2-, 4-, 9-Valent HPV Vaccines among Japanese Males. *Vaccines (Basel)*, 2020. 8(2).
18. Mikamo, H., et al., Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine*, 2019. 37(12): p. 1651-1658.