



# HPVワクチン時代の子宮頸がん検診

自治医科大学附属さいたま医療センター産科婦人科

子宮頸がん征圧をめざす専門家会議

今野 良

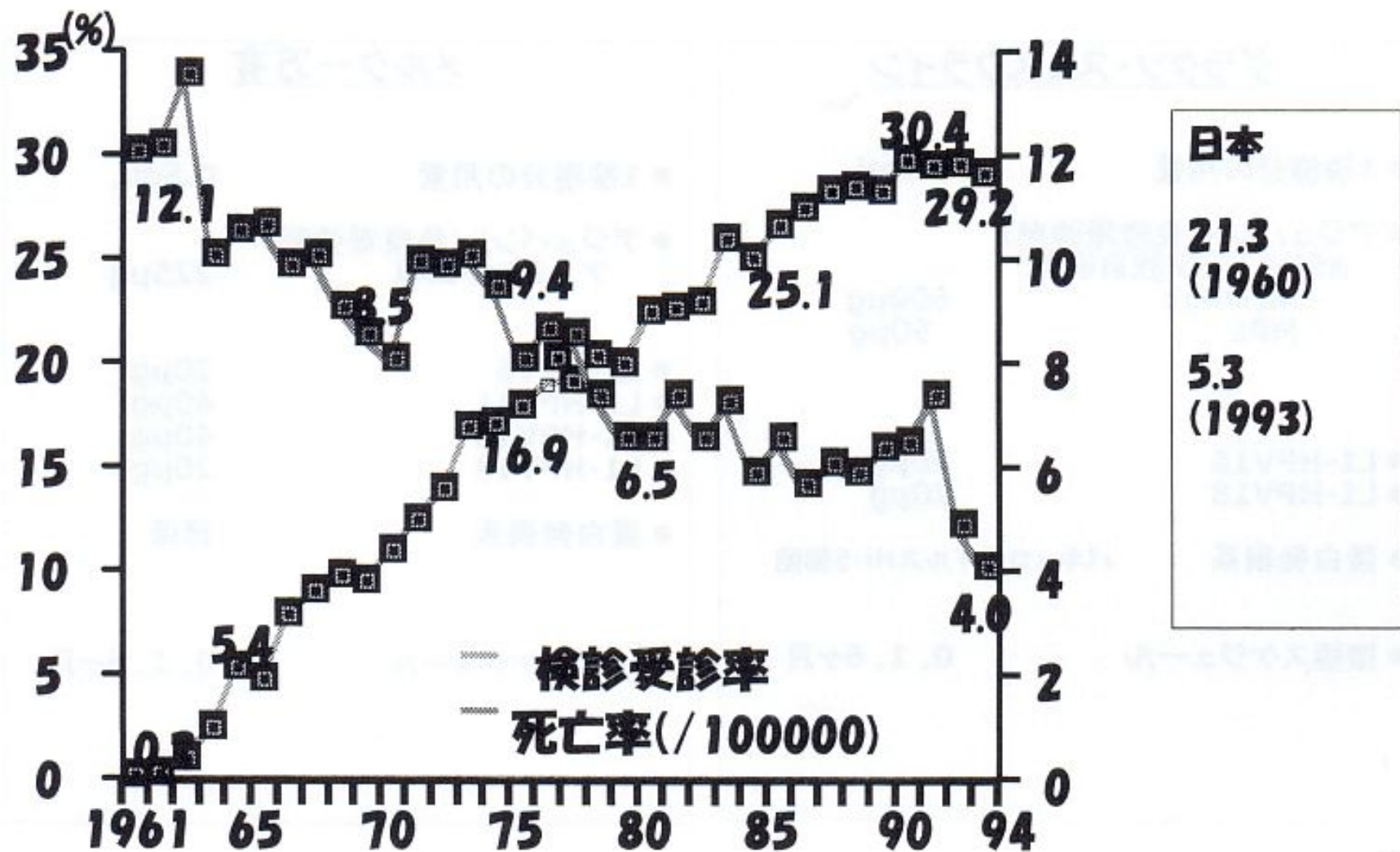
## 各国における子宮頸がんの発生率と死亡率

国名	10万人当たりの発生率 (絶対数)	10万人当たりの死亡率 (絶対数)
日本	<b>11.11 (11,681)</b>	<b>2.96 (3,720)</b>
アメリカ	7.84 (13,230)	3.28 (6,417)
カナダ	8.25 (1,608)	2.77 (650)
英国	9.34 (3,537)	3.91 (1,906)
フィンランド	4.23 (157)	1.32 (68)
フランス	10.14 (4,065)	3.49 (1,834)
ドイツ	11.53 (6,754)	4.22 (3,251)
オーストラリア	7.14 (835)	2.40 (332)

日本の子宮頸癌予防は成功してきた

子宮頸がんの死亡率と検診受診率の年次推移(宮城県)

3



# 子宮頸部細胞診の精度

④

## 子宮頸癌

Screening	あり	なし	Total
Positive	54	2,099	2,153
Negative	3	184,005	184,008
Total	57	186,104	186,161

感度 94.7%  
特異度 98.9%

偽陰性率5.3%  
偽陽性率1.1%

(宮城県対がん協会)

Yoshida Y, Sato S, Yajima A et al. Acta Cytol 2001

5

## 検診発見癌の過去の受診歴と細胞診成績

### 浸潤癌

受診歴なし	40	74.1%
受診歴あり（検診受診者に占める割合 0.003%）		
1年以内に異常なし	10	18.5%
2年以内に異常なし	12	22.2%
5年以内に異常なし	13	24.1%
経過観察	1	1.9%
合計	54	100.0%
* 浸潤癌における腺癌	(10/54)	18.5%
* 細胞診異常なしにおける腺癌	(10/13)	76.9%

宮城県対がん協会平成10-14年度

## 日本における子宮頸がん検診の成功 ⑥

- 検診受診歴のある中高齢者の扁平上皮癌においては、子宮頸がん検診は細胞診の精度、プログラムともに成功。

ただし、

- 腺癌(最近増加15-20%): 1年間隔でも不十分。  
\*細胞診は腺癌の浸潤癌発見には力不足
- 細胞診では、繰り返し受診した対象での浸潤癌(扁平上皮)や死亡率の減少効果がある。

## 先進国における子宮頸がん予防のモデリング

②

Jane J. Kirn<sup>3\*</sup>, Marc Brisson<sup>b</sup>, W. John Edmunds<sup>c</sup>, Sue J. Goldie<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Program in Health Decision Science, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, 米国マサチューセッツ州ボストン

<sup>b</sup> Department of Social and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Laval University, カナダ、ケベック

<sup>c</sup> Modelling and Economics Unit, Health Protection Agency, 英国ロンドン

- 検診プログラムのある国におけるHPV-16/18ワクチン投与の費用対効果は、思春期女兒に、平等で高い接種率を達成することで最適になる。
- ワクチン投与戦略の費用対効果を最高にするためには、HPV感染前の女兒に広くワクチンを投与し、成人女性において平等で高い検診受診率を確保することが一番の優先事項である。
- 女兒である程度の接種率を達成できれば、ワクチン投与プログラムに男児を含むと費用対効果が上がらない。
- 女兒での接種率が低い場合でも、女兒で接種率を向上させる方が、男児にワクチン投与を拡大するよりも常に費用対効果が良くなる。

予防接種の重要性(個人防衛から集団防衛まで)

(A)

個人

### 感染症を予防する

自分自身(個人)を病気から守る

集団

### 社会全体を病気から守る

接種を続けることで社会全体を病気から守る

集団

### 感染症そのものを征圧、根絶

例:天然痘、ポリオ、はしか — 子宮頸がん

集団

### 医療費の軽減が期待できる

病気そのものがなくなることにより、医療費の軽減につながる



# ワクチン予防が可能な疾患の罹患率 9

ワクチン導入前(1920~80年)と導入後(1999年)の米国での症例数

疾患	期間別の報告症例数		
	導入前	導入後	変化%
ジフテリア	206,939	1	-99.99
麻疹	894,134	86	-99.99
ムンプス	152,209	352	-99.76
百日咳	265,269	6,031	-97.63
ポリオ(野生株)	21,269	0	-100.00
風疹	57,686	238	-99.58
先天性風疹症候群	20,000+	3	-99.98
破傷風+	1,560	33	-97.88
インフルエンザ菌b型(5年未満)	20,000+	33	-99.83
合計	1,639,066	6,777	-99.58

原典: Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)

# HPVワクチン

10

## グラクソ・スミスクライン

- 1接種分の用量 0.5mL
- アジュバント(免疫増強剤)  
AS04 (GSK独自開発)
  - Al(OH)<sub>3</sub> 500μg
  - MPL 50μg
- L1-HPV16 20μg
- L1-HPV18 20μg
- 蛋白発現系 バキュロウイルスHi-5細胞
- 接種スケジュール 0、1、6ヶ月

## メルクー万有

- 1接種分の用量 0.5mL
- アジュバント(免疫増強剤)  
アルミニウム塩 225μg
- L1-HPV6 20μg
- L1-HPV11 40μg
- L1-HPV16 40μg
- L1-HPV18 20μg
- 蛋白発現系 酵母
- 接種スケジュール 0、2、6ヶ月



# 日本人女性20-25歳におけるHPV-16/18 AS04 アジュバントワクチンの有効性:

## Phase IIb 二重盲検比較試験(HPV-032試験)

1. Konno R, Tamura S, Yoshikawa H. et al. Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 20(3):404-10.
2. Konno R, Tamura S, Yoshikawa H. et al. Efficacy of Human Papillomavirus Type 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Japanese Women Aged 20 to 25 Years: Final Analysis of a Phase 2 Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 20(5):847-55.
3. Konno R, Tamura S, Yoshikawa H. et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 9(5):905-11.

# 結果 ワクチンの有効性 主要評価項目 (ATP-E 群)

12

主要評価項目は、ATP-Eコフォート群において0ヶ月時点でHPV-16/18抗体陰性かつ0ヶ月および6ヶ月時点でHPV-16/18 DNA陰性の症例において評価した。

持続感染 (6ヶ月持続)	対象 群	N	n	ワクチンの有効性 (95.5% CI)			
				%	LL	UL	P-value
HPV-16/18	HPV	387	0	100	71.3	100	<0.0001
	HAV	392	15				
HPV-16	HPV	332	0	100	58.4	100	0.0009
	HAV	340	11				
HPV-18	HPV	346	0	100	-12.7	100	0.0301
	HAV	343	5				

N= 当該群に含まれる症例数

n= 少なくとも1回以上の事象が報告された症例数

HPV-16/18の6ヶ月持続感染は15例認められたが、全て対照群でありワクチン群では認められなかった。15例のうち11例はHPV-16の持続感染で、5例はHPV-18の持続感染であった。両者の重複感染は1例認められた。主要評価項目におけるワクチンの有効性は100%であった (95.5% CI: 71.3-100; p<0.0001)。

# 結果 ワクチンの有効性

## 副次的/探索的評価項目(ATP-E 群)

13

評価項目 ハイリスク-HPV	対象群	N	n	ワクチンの有効性 (95.5% CI)			
				%	LL	UL	P-value
一時感染	HPV	446	98	31.2	9.5	47.8	0.0036
	HAV	436	134				
持続感染 (6ヶ月持続)	HPV	424	27	50.6	19.3	70.5	0.0022
	HAV	422	53				
持続感染 (12ヶ月持続)	HPV	400	8	50.7	-24.4	82.1	0.1018
	HAV	398	16				
細胞診異常 (ASC-US+)	HPV	446	24	43.9	4.2	67.9	0.0207
	HAV	436	42				
CIN1+	HPV	446	6	64.9	4.9	89.0	0.02
	HAV	438	17				
CIN2+	HPV	446	2	75.1	-28.4	97.6	0.0618
	HAV	438	8				

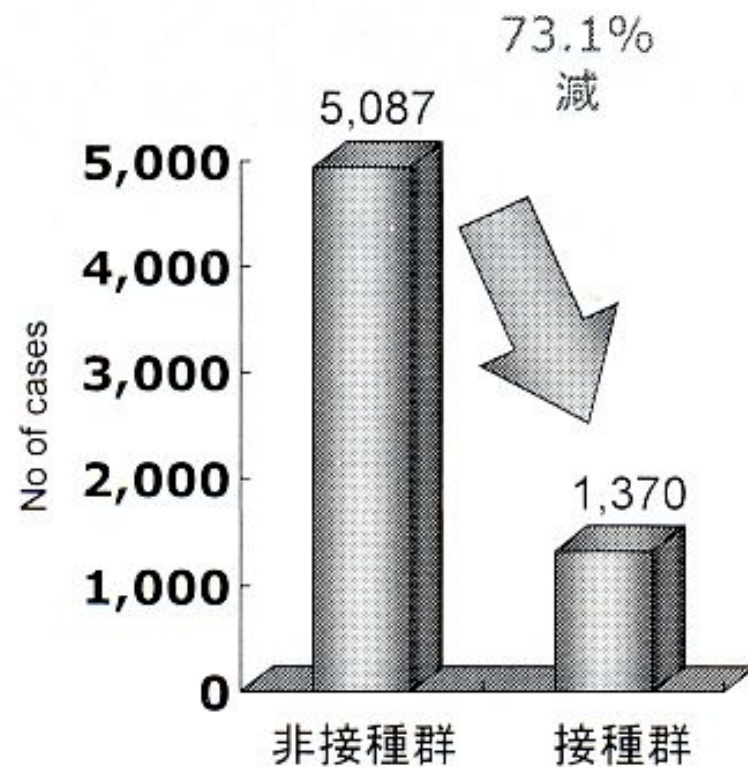
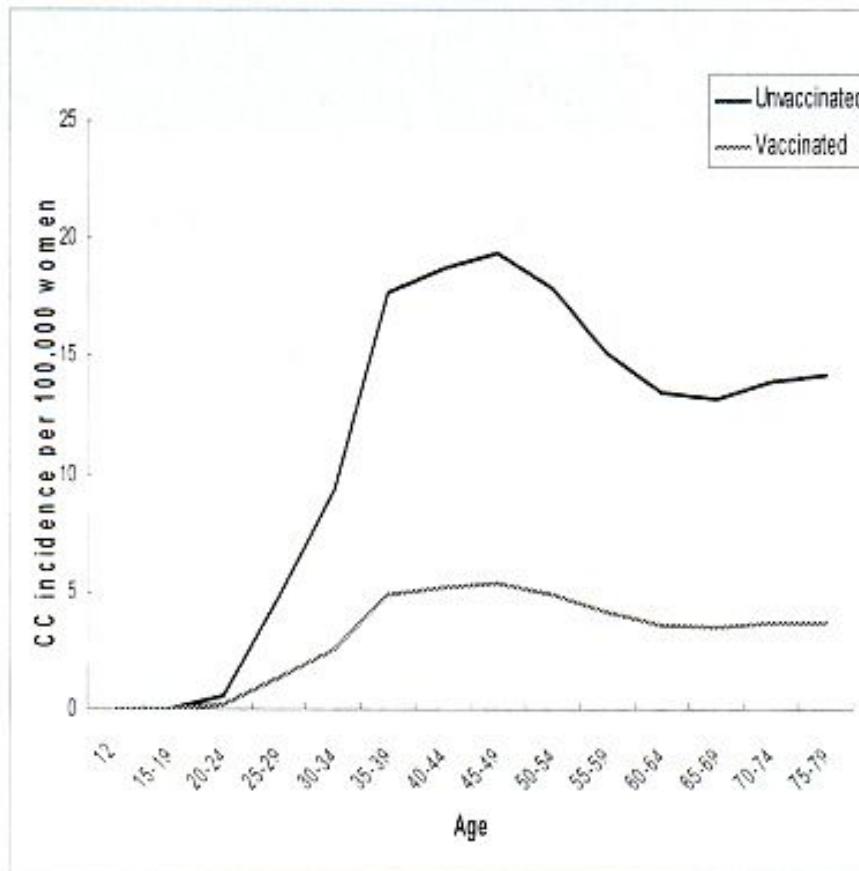
ハイリスク-HPV: HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68型

N= 当該群に含まれる症例数

n= 少なくとも1回以上の事象が報告された症例数

12歳女兒に対して子宮頸癌ワクチンを接種した場合、子宮頸癌の発生数を約4,000件(73.1%)減らす。

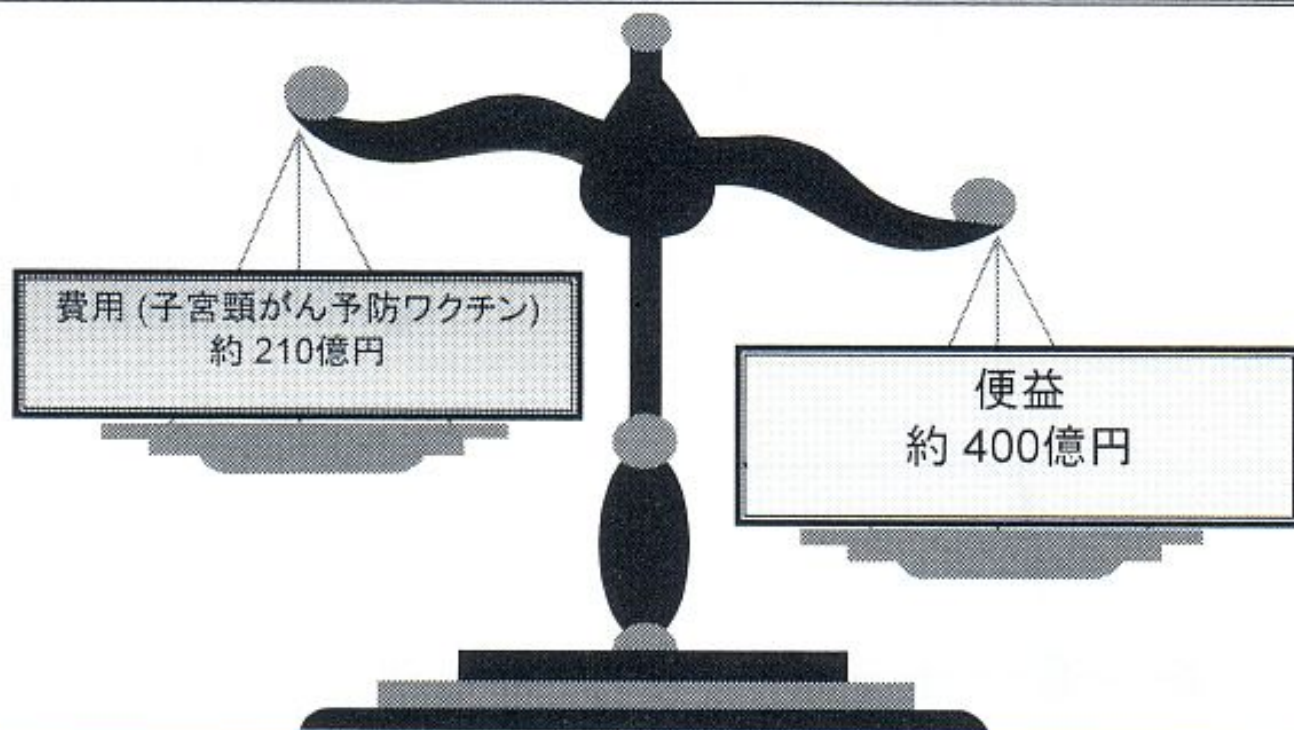
14



[条件] HPV16/18 検出率: 71%  
定期検診率: 14%/不定期検診率: 40%

累積発生数  
今野、他. 産婦人科治療 97:530、2008

12歳女兒にワクチンを接種させた場合、投資額に対して  
約 2倍の便益が獲得できる (費用便益分析)



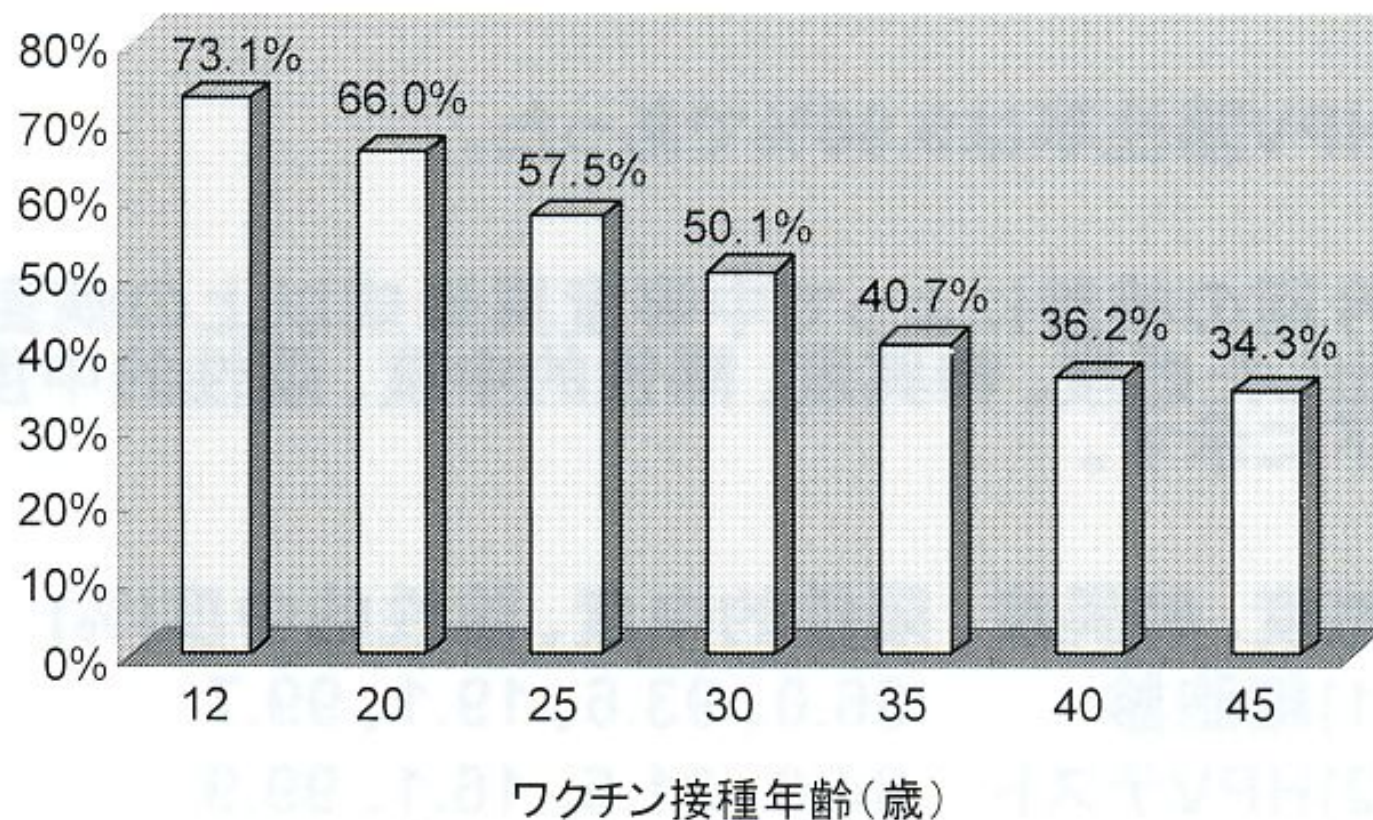
$$\text{費用便益比 (CBR)} = 400\text{億円} / 210\text{億円} \\ = 1.9$$

>1.0 (効率的であると考える基準値)

12歳の女兒全員にワクチンを接種した場合、子宮頸がん発症率を73.1%減少させる。  
より若い年齢での集団接種が効果的である。

16

### 子宮頸がん罹患減少率



[条件] HPV16/18 検出率 : 71%  
定期検診率 : 13.6% / 不定期検診率 : 40%



## 病変内のHPV型を問わないCIN2+およびCIN3+に対する2価HPVワクチンの総合的な有効性を確認

17

未感染TVC<sup>1</sup>

	ワクチン群 n	対照群 n	ワクチンの有効性, % (96.1% CI)	p値
CIN2+	33	110	70.2 (54.7–80.9)	< 0.0001
CIN3+	3	23	87.0 (54.9–97.7)	< 0.0001

全世界のHPV16/18型に起因するCIN2/3の推定有病率は52%<sup>2\*</sup>

1. Paavonen J, et al. *Lancet* 2009; 374:301–14; 2. Smith JS, et al. *Int J Cancer* 2007; 121:621–632;  
3. WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer.  
Available at: <http://www.who.int/hpvcentre/statistics> (accessed May 2009).

## 2価ワクチンの有効性：第III相試験の最終解析（39.4ヵ月目）

未感染TVC

実施率の低下が認められた項目	ワクチン N = 5,449	対照 N = 5,436	ワクチンの有効性 % (96.1% CI)	p値
コルポスコピー	354	476	26.3 (14.7–36.4)	< 0.0001
子宮頸部切除術	26	83	68.8 (50.0–81.2)	< 0.0001

Paavonen J, et al. *Lancet* 2009; 374:301–314.

スクリーニングにおけるHPV testingの適応

1. 細胞診で一次スクリーニング ASC-USのトリアージ

★★★ FDA、アメリカ、ヨーロッパ

many societies ⇒ 2010年

2. 細胞診とHPV testing併用による一次スクリーニング

★★ FDA、アメリカ

some societies ⇒ 2-3年後

3. HPV testingによる一次スクリーニング

細胞診でトリアージ

★ examined 大規模試験、オランダ、カナダ ⇒ 将来

# HPV検査併用検診の費用対効果

検診方法	細胞診のみ (隔年)	細胞診のみ (毎年)	細胞診+HPV (1~3年)
年間検診費用 (受診者一人あたり)	¥3,250	¥6,382	¥3,636
5年間で発見できない CIN2以上	13 (17) 1000人中	3 1000人中	0人 1000人中

検診間隔を延長できるというメリットを生かせば、HPV併用検診の方が見逃しも少なく、過剰なコスト負担はない。

## スクリーニングツールの見直し

### 細胞診(形態診断)

- 日本の長い検診の歴史の中で子宮頸がんの死亡率を減少させた非常に評価の高い検査方法。
- 高度な技術を要する主観的検査法。  
=臨床実施に際してはQuality controlが必要。

一次スクリーニングとして効率的か?

### HPV検査(分子診断)

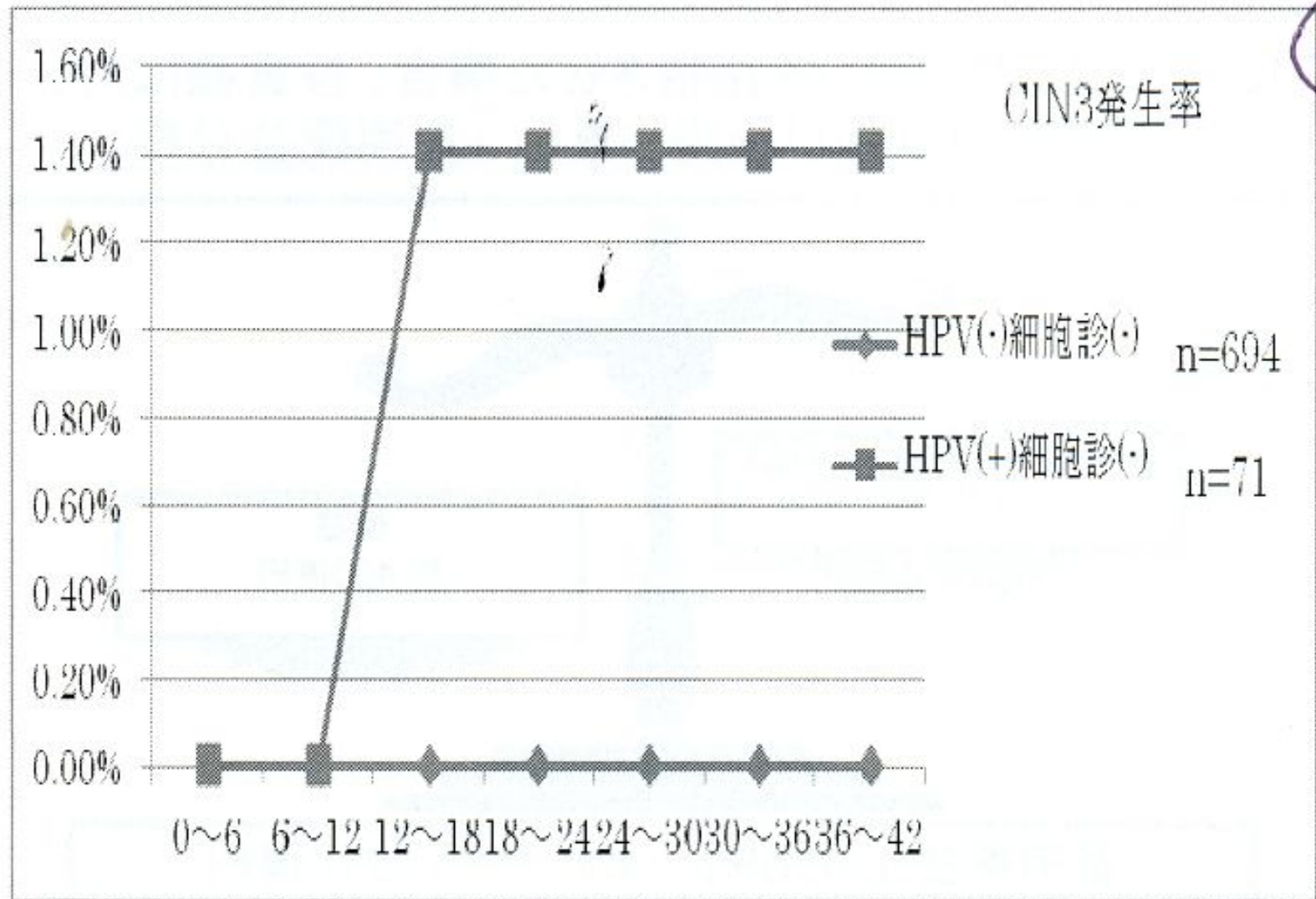
- 高度な技術を要しない客観的な検査法。
- 感度が高い。
- 今まで見逃していた腺癌を発見し得る。
- 検診間隔をあけることができる。

## 日本での多施設共同研究

②

- 本研究では2931例について評価し、50例(1.71%)の中等度異形成以上の病変を診断した。
- HPV陽性率は9.96%であった。
- 今回の検診によって中等度異形成以上の病変を検出した感度、特異度、陽性的中度、陰性的中度を以下に示す。
- 感度、特異度、陽性的中度、陰性的中度(%)

(1)細胞診	86.0、93.6、19.1、99.7
(2)HPVテスト	94.0、91.5、16.1、99.9
(3)両者併用	100、89.7、14.4、100



細胞診およびHPVテスト両者陰性からのCIN3累積発生率(日本、岩成ら)

## 将来的な検診プログラム

- まずは100%に近い受診率を前提に、30歳以上の年齢層に対しては5年ごとのHPV検査と細胞診を組み合わせた一次スクリーニングが最も効率的と考える。
- 20代の若年層に関しては従来通りの細胞診による検診で、検診デビューの機会を毎年作るという構造が理想的である。

ワクチン時代に入った現代、一次予防であるワクチンと二次予防である検診をモニタリングし、再評価を重ねてより最適なプログラムを構築していくことが必要である。

正しい情報を情報、メッセージを普及すべきである

24

1. HPVワクチンはがんを治癒させるものではない
2. HPV関連子宮頸がんの多くを予防するが、すべてを予防するわけではない
3. 11-14歳女兒に接種すると費用対効果が良い
4. 成人女性にもかなり有効
5. 3回の接種が必要である
6. 安全性が高い
7. HPV DNAの事前検査は不要
8. 検診はワクチン後も継続することが重要



## 地域・学校・家庭での教育の重要性

- ワクチンの受容性を高めるために教育者、25指導者、医療従事者などへ子宮頸がんとHPVに関する地域での教育キャンペーンが重要である。

- シンプルな健康教育

「大人になったらがん検診を受けましょう」

「子供も大人も必要なワクチンを受けましょう」

# 子宮頸がん予防の戦略

26

社会への還元・広報

教育・啓発 知識・意志

トランレーショナルリサーチ

HPVワクチン  
一次予防

検診  
細胞診・  
HPV  
二次予防

専門家としての政策提言

登録(レジストリ) 精度管理・研究

1. Garland SM, Goldie SJ, Konno R, et al. Vaccine. 2008 26 Suppl 12:M89-98.
2. Konno R, Shin HR, Kim YT, et al. Vaccine. 2008 26 Suppl 12:M30-42.
3. Garland SM, Park SN, Konno R, et al. Vaccine. 2008 26(43):5435-40.

## 子宮頸部細胞診について

27

- 2009年からのベセスダシステムの導入により、初めて「標本の質」と「病変推定」という領域を扱うことになった。
- これまでより、はるかに高度な位置づけの仕事。
- 細胞診はヒトだけが行いうる高次の診断プロセス。
- より高いコストを社会に要求できるはず。
- HPVテストを上手に使いこなす。
- 細胞診はコルポスコピーや生検をコントロールする重要なツール。

28

### がん検診の目的は

- がん死亡の減少、がんによるQOL損失の抑制。
- 検診の弊害を最小限にすること。
- 社会に対して効率的であること。
  
- 子宮頸がんやHPV、ワクチン、医療経済、疫学、公衆衛生など多くの領域を学習し、それらの領域へ勇敢に踏み出すことが専門家として求められる。
  
- 子宮頸がん検診 受診者を4倍に(80%)。
- 効率的な検診で、増加した受診者の受け皿を作る。
- 精度の高い検診、付加価値のある検診、新規受診者の増加を。
  
- 子宮頸がんが、がん征圧の新しいモデルになる。

## HPVワクチン時代の子宮頸がん検診

自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科

今野 良

## はじめに

子宮頸癌は細胞診を用いるがん検診を行うことによって二次予防が行われてきた。その歴史は50年以上に及び、検診を受けることによって多くの女性が進行子宮頸がんを死亡することから救われてきた。子宮頸癌は多くの癌の中では非常に例外的に、その原因がほぼ特定されている癌である。1983年、zur Hausenが子宮頸癌組織からHPV (Human papillomavirus) 16をクローニングしたことにより、発癌原因の糸口が付けられた。HPVの持続的感染が子宮頸癌の原因であると認識された1980年代後半からワクチンによってその感染を防ぐという一次予防戦略の研究が始められた。2006年6月には世界で初めてアメリカで4価HPVワクチンの使用が承認され、2009年10月、ついに日本でも臨床試験を経て<sup>1)2)3)</sup>、子宮頸癌予防のための2価HPVワクチンが使用承認された。2011年には4価HPVワクチンも承認、使用が始まった。このHPVワクチン時代における子宮頸癌の予防に関して、検診のあり方を論じたい<sup>4)</sup>。

## 1. 子宮頸癌予防における二次予防である検診の有効性

最近の日本の子宮頸癌の年齢調整発生率および死亡率は8.0および2.8 (対100,000人: IARC,

Globocan 2002 WHO GBD 2004 for WHO region estimates only) であり<sup>5)</sup>、これらはアジア諸国の中では最低に属し、また、世界の主な先進国とはほぼ同程度の良好な数値といえる。その理由の主たるものは、二次予防である子宮頸がん検診の長い歴史にある。日本における子宮頸がん検診は、1950年代後半からopportunistic screeningとして始まり、1982年には「老人保健法」として法制化されorganized screeningとなった。日本は著者の知る限り世界で最も早くnational programmed screeningを採用した誇るべき国の一つである。死亡率は1960年の21.3から1993年の5.3へと75%の抑制を達している<sup>6)</sup>。40歳以上の中高年齢者での発生が減少しているのは、先進国型といわれる検診による減少効果と考えて矛盾しない。1980年と2000年の子宮頸癌発生率を比較する図1を見るとその二次予防としての効果は一目瞭然である<sup>7,8)</sup>。子宮頸がん検診の成功とって間違いない。

子宮頸がん検診の有効性を最も高めるのは受診率である(表1)<sup>7)</sup>。そして、その次には検診の精度が求められ、同時に費用対効果も重要な課題となる<sup>9)</sup>。受診率の向上に関しては、2009年度の補正予算によって行われた国費による検診無料クーポンの対象者への直接交付は効果的であったと思われる。現在、その成果を調査中であるが、この事業が継続されることを望

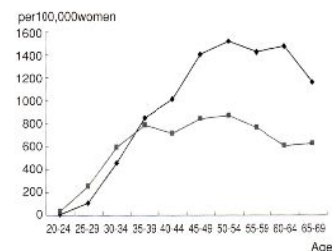
表1: 受診率が及ぼす検診の効率性

	フィンランド、オランダ	ベルギー、フランス、オランダ、イタリア、スペイン	ドイツ
開始年齢	30歳	25歳	20歳
検診間隔	5年	3年	1年
終了年齢	60歳	64歳*72歳	
生涯検診回数	7回	14回	53回
受診率 (%)	%Reduction in life-years lost		
25%	21%	24%	25%
50%	42%	47%	50%
75%	63%	71%	75%
100%	84%	94%	99.9%

む。また、2009年から2010年にかけて細胞診報告様式が母母分類からベセスダシステムに移行したことにより、若干の混乱が生ずるのは仕方ないが、検診の精度管理についての良い影響が期待される。第一には標本の質の適正化であり、つぎに、診断困難なクライトリアASC-USの設定とそれに対応するHPVテストによる判別分け次第に普及すれば子宮頸部細胞診の質的な見直しが見られる。ACOG (アメリカ産婦人科学会) のPractice bulletinは2009年12月に子宮頸がん検診に関する新しい指針を発表した<sup>10)</sup>。いくつかの変更点があるが、その中で最も注目されるのは、細胞診とHPVテストの同時併用検診が30歳以上の女性に対する適切な検診方法であるとして、レベルAの科学的根拠に基づいたリコメンデーションになったことである。そして、この両者の検診がともに陰性であった場合には子宮頸癌に関しては非常にリスクが低いので次の検診は3年間不要であるとしている。これによって、受診者の心身の負担と費用対効果の低減が可能になる。

## 2. 一次予防と二次予防

さて、ここであらためて子宮頸癌の一次予防と二次予防を考える。子宮頸癌の原因がハイリスクHPVの感染であり、これの予防あるいは適切な管理を行えば子宮頸癌を根絶といえるほ

図1: 年齢別子宮頸癌発生率  
資料: 国立がんセンターがん対策情報センター

どの激減せしめることが可能と考えられている。感染防止のためのシンプルかつ古典的な第一の方法は、性行為を行わないこと、単一のパートナーのみとの性行為、コンドームの常時使用、が挙げられる。しかし、現実的にこれらは実践不可能であり、子宮頸癌減少のための一次予防としての効果は見込めない。次に、考えられるのは二次予防である検診の徹底である。これには二つの要因がある。すなわち、検診の受診率および精度の向上である。そして、第三がHPV感染予防ワクチンによる一次予防である。

言うまでもないことだが、一次予防は「疾患の発生を予防する」ことであり、二次予防は検診などによる疾患の早期発見で早期に治療し「疾患の進行を予防する」ことである。幸い、子宮頸癌には異形成という前駆病変が存在することから、二次予防の検診によって前駆病変を検出し、癌に進行する前に管理・治療することが可能であるという他の癌にはないアドバンテージを有する。しかし、検診という介入を効率的に行うためには、検診の受診率が高まらない限り達成できない。すなわち、可能な限り多くの女性を検診に出かけさせることがポイントとなる。周知のように日本での検診受診率はOECD参加国中で最低の23.4%である。現在、厚生労働省は検診受診率を50%に高めようとの方針を打ち出しているが、達成できるだろうか。

31

また、実際に50%になったとしても欧米先進国の80%には遙かに及ばない。何故であろうか？その答えは検診を受診することが国民の常識になっていないからである。癌の早期発見が有効であることはおそらく国民の全てが知っている。しかし、予防医療のもう一つの柱である小児のワクチン接種に比べて国民の認知は遙かに乏しいものであろう。

疾患の一次予防の代表格である小児のワクチン接種率を見てみると、他の先進国同様に日本でも非常に高く、ポリオの接種率は実に95%に及んでいる<sup>5)</sup>。接種の根拠となる法律は予防接種法の定期接種に位置づけられ、国費負担ではないものの100%自治体負担により無料で接種が行われている。接種率が高い背景として、親の幼い子供を思う気持ちが強いのは勿論だが、国民の多くがこの介入を妥当なことであると認めているからに違いない。その背景にはワクチンによるポリオの予防が正しく啓発・教育されており、その実施も社会のルールとして認められているからである。現在、ポリオの年間発生数が1人以下であり、疾患の恐怖自体を認識している人々はわずかであるが、ワクチンを受けることが常識となっている。つまり、病気が怖くてワクチンを受けるということよりも、ワクチンを受けること（そして、その効果があること）が当たり前になっているから受けるのである。

一次予防が二次予防に比べて効果が高く、必須のことであると認められれば、国民の行動変容が可能になるのであろう。WHO, GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization)<sup>11) 12) 13)</sup>をはじめ世界の多くの機関・団体がIPVワクチンによる子宮頸癌の一次予防がランクの高い公衆衛生的政策として推奨している。世界全体の子宮頸癌の発生抑制効果において、HPVワクチンによる介入が、検診の充実と共に非常に有効であると評価されてい

るからである<sup>14)</sup>。

### 3. 一次予防としてのHPVワクチン

ワクチンには2種類の使い方があり。第一は、個人が疾患に罹患するハイリスク状態である場合、あるいは、罹患することを徹底して予防することを希望して使用する場合である。前者は例えば、デング熱感染流行地域への旅行が想定され、後者はHPVワクチンの成人での使用が想定される。つまり、子宮頸癌は検診によってある程度予防ができるが、さらに徹底してその罹患のリスクを下げたいと考える場合である。第二のワクチンの使い方は、現行の乳児・小児へのワクチン接種のように国または自治体の公費による定期的な予防接種プログラムによるものである。日本における任意接種ワクチンは明らかに定期接種ワクチンに比べて接種率が低い。HPVワクチンが承認されても、国などの公的な資金援助がなく、任意接種のままであれば子宮頸癌の発生率を減少させるのに十分なほどの接種による影響は期待できない。富裕層の子女あるいは健康意識の高い人々のみがその恩恵を受取るワクチンに止まってしまう。子宮頸癌の発生が低所得層や検診を受診しない集団からの発生が多いことを考えれば、思春期前の女子に対する公費による全員接種が望ましいことは間違いなく、すでに多くの先進諸国や、アジアではマレーシアでその取り組みが行われている。HPVワクチンの導入を決定するために各国で医療経済学的なモデリングを行い、その費用対効果が裏付けられて国の政策として決定がなされている。日本においても思春期前女子に対する無料接種は非常に費用対効果が高いことが検証された<sup>15)</sup>。

32

表2: Percent of cervical cancers ultimately avoidable in different countries by combination of screening and HPV16 and 18 vaccination\* (%)

	Avoidable by screening + HPV vaccination coverage (%)		
	85 %	50 %	10 %
Already avoided by screening ** (%)	85 %	50 %	10 %
85 %	95	91	86
50 %	82	69	54
10 %	67	44	17
0 %	64	38	8

EUROGIN 2008 Roadmap

S. Franceschi (WHO, IARC) et al. Int J Cancer 2009

\* Assumes HPV16 and 18 vaccine prevents 75% of cervical cancer.

\*\* Depending not only upon coverage, but also the quality of the entire screening process.

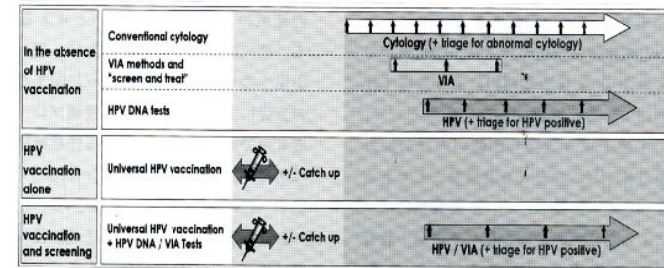


図2: CERVICAL CANCER PREVENTION STRATEGIES  
Garland S, Kenno R, Boosh FX et al. Vaccine, 2008

### 4. 一次予防であるワクチンと二次予防である検診の効率的な組み合わせ

HPVワクチンが使用されるとしても、ただちに子宮頸癌の発生抑制効果が出てくるわけではない。成人においては、費用の問題により接種率が著しく高くなることは期待できないので、中高年齢層における子宮頸癌の発生抑制に及ぼす短期間のHPVワクチンの影響はそれほど大きくない。一方、前述のような公費負担による思春期前女子に対する高率の接種が達成できた国では、20年、30年後の子宮頸癌発生は確実に減少してくる。つまり、20年、30年後に、ワクチン接種女性が子宮頸癌世代になった時には、それより年長のワクチン非接種女性の世代とは子宮頸癌および前駆病変発生の頻度はまったく異なってくるので、検診の在り方も変わっ

てくるのは当然である。

現在から将来を見通した検診の在り方には以下のような段階的な改革が提唱される。技術変革および疾病構造の変化とともに検診の在り方が変わる(図2)<sup>1)</sup>。第1ステップは、現在の細胞診による検診の受診率を向上させること、第2ステップはベセスダシステムASC-USに対してHPVテストでトリアージすることによる精度の向上、第3ステップは細胞診とHPVテスト併用による精度と費用対効果の向上、そして、10~20年後の第4のステップには、ワクチン接種世代に対するHPVテストによる一次スクリーニングおよび陽性者に対する細胞診でのトリアージが想定される<sup>1)</sup>。

また、癌に対する公衆衛生的な取り組みの基本的なデータベースは地域がん登録であり、

それに検診登録が連携することによって検診の在り方が評価可能になる。HPVワクチンが癌の一次予防として開始されれば、当然、ワクチン登録(モニタリング)が行われるべきである。地域がん登録、検診登録、ワクチン登録の3者がリンクして効果的にモニタリングとして稼働すれば、そのデータから私たちは大きな研究業績と政策提言のための根拠が提供できるようになる。現在、日本では地域がん登録さえ覚束ない状況であるが、オーストラリアや北欧では上記の取り組みが始まっている。長期的視野に立った研究と医療の政策が望まれるところである。

最後に、EUROGIN 2008ロードマップ示されているWHOのFranceschiらの表2をご紹介します<sup>16)</sup>。欧米の先進国のようにすでに検診普及率が85%と高いところでは、HPVワクチンの接種がたとえ10%と低くても、すでに子宮頸癌の発生は86%予防されている、これに加えてHPVワクチンの接種率が85%になると、予防できる子宮頸癌は95%にも及び、ほぼ根絶できる。一方、国の社会的医療的経済資源が著しく乏しく、今後も検診の充実が期待できない地域(アフリカにおける poorest populations など)では、GAVIのような世界的支援機関の援助によってHPVワクチンが供給されれば、ワクチンのみで64%の子宮頸癌予防が期待できる。世界的規模での最悪のシナリオは検診を受けられない女性にワクチンが供給されないことだと言っている。翻って日本では、経済資源を理由に検診を受けられない女性はいないはずであるが、国(あるいは私たちも含めて)の啓発・教育に関する熱意の不足が低い受診率を招いている。HPVワクチンに対しても公費支援が無ければ、接種率が高まることはあり得ない。お金があるのに使い方を知らないがために、女性が死亡したり子供を持たなくなったりする国ではなく、高い見識を持って予防医学を実践する国にしていく必要がある。

講演スライドの主なものを最後に提示するので、ご参照いただきたい。

## 文 献

- 1) Konno R., Dobbelaere K.O., Godeaux O.O., Tamura S, Yoshikawa H.: Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women. Interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer* 2009, 19: 905-11.
- 2) Konno R., Dobbelaere K.O., Tamura S., Yoshikawa H.: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20-25 years: Interim analysis of a phase II double-blind, randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* (accepted).
- 3) Konno R., Dobbelaere K.O., Tamura S., Yoshikawa H.: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20-25 years: final analysis of a phase II double-blind, randomized controlled trial (under review).
- 4) Garland S.M., Cuzick J., Domingo E.J., Goldie S.J., Kim Y.T., Konno R., Parkin D.M., Qiao Y.L., Sankaranarayanan R., Stern P.L., Tay S.K., Bosch F.X.: Recommendations for cervical cancer prevention in Asia Pacific. *Vaccine* 2008, 26 Suppl 12: M89-98.
- 5) <http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/SummaryReportsSelect.cfm>
- 6) Konno R., Shin H.R., Kim Y.T., Song Y.S., Sasagawa T., Inoue M., Park J.S.: Human