

**今週の話題：**

＜ヒトパピローマウイルスワクチン接種と効果についての WHO の会議報告、2009 年 11 月＞

WHO は、国家ワクチン接種プログラムにヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン接種を組み入れることを、以下の場合に推奨している：①子宮頸癌、その他の HPV 関連疾患の予防が公衆衛生において重要な課題となっている、②ワクチン接種が実施可能である、③資金が保証されている、④国や地域でのワクチン接種の対費用効果がある。HPV ワクチン接種の対象者は、性行動を開始していない 9-10 歳から 13 歳までの女性である。2009 年時点では、27 カ国が国家ワクチン接種プログラムで HPV ワクチンを実施している。

HPV ワクチンは拡大予防接種プログラムによる接種対象外の年齢層に推奨され、またワクチン接種後の子宮頸癌への効果は何年も経たなければ分からないため、HPV ワクチン接種と効果を監視する新しい方法の必要性が一般的に認識されている。

2009 年 11 月に WHO 本部で、HPV ワクチン接種達成率を監視する方法を討議するためと、ワクチン効果を監視する目的と戦略を再検討するための会議が開かれた。

**\* HPV ワクチン接種達成率の監視：**

HPV ワクチン接種データの監視や比較は、HPV ワクチン投与年齢や投与方法を考えると、困難な問題である。保健所、学校、子供健康デー、その他の活動を通して、9-13 歳の女子にワクチン投与を行う方法が考えられる。

ワクチン効果を評価するため、分母を国内の接種対象全人口として、接種率を計算する。投与されたすべての場所で、投与日、投与回数、年齢を毎回のワクチン投与で記録すべきであり、詳細な個人記録の蓄積により、地域や国の統計に活用できる。年齢毎のワクチン接種率を計算するには、国家の統計局や国連人口局からの情報を基にして、対象年齢の女子の人口を分母として用いる必要がある。

15 歳までに 3 回のワクチン投与を受けた女子の接種率は、経時的および地域による接種率の傾向を比較するための有用な指標となる。その年に 15 歳に達した女子の接種達成率を計算するには、投与回数や年齢に基づき、投与対象人口を前年の行政記録から把握する必要がある。

会議では、HPV ワクチンカードをできるだけ長く保持させる方策を議論した。女子が成人になった時にカードを保持していない、あるいは接種したことを覚えていないかもしれない。若者の健康記録に組み入れることがより有用であり、保持に有効であるかもしれない。

**\* HPV ワクチン効果の監視：**

HPV ワクチン効果の監視は複雑であり、良質の技術的サポートで、また間違った診断を避けるために子宮頸癌の正しい理解によりなされるべきである。検査技術や子宮頸癌のスクリーニングのアルゴリズムは進歩し、ワクチン効果の判定方法は発達している。ワクチン効果の分析には、ワクチン接種率の正確なデータが必要である。会議ではワクチン効果の監視のために①性行動を始めたばかりの若年女性の HPV 感染、②子宮頸部扁平上皮癌（CIN）2、3 や子宮頸部上皮内腺癌（AIS）、③子宮頸癌に対する確実なスクリーニング検査、④子宮頸癌、⑤子宮頸癌以外の HPV に関連した癌、⑤性器イボの 6 つの評価項目を検討した。

**\* 性行動を始めたばかりの若年女性の HPV 有病率の監視：**

性行動を始めたばかりの 15~20 歳の女子を対象として、HPV-DNA 保有率や HPV タイプを決定する検査は、ワクチン効果を評価するための短期間の生物学的な評価項目となる。HPV-DNA の保有率を把握のためには標準化された方法で検体採取する必要がある。リプロダクティブ・ヘルス・クリニックに通院している性行動が活発な多くの女性を調査することが効果的である。一時的な HPV 感染と持続的な HPV 感染を識別するためにコホートを追跡することが理想であるが、実行性に乏しい。

ワクチン効果を早期に判定するための HPV 保有率の監視は、限られた場所ではできない。それは、相当な資金や人的資源、ならびに結果を立証するために 5~10 年間の継続が必要だからである。ワクチン効果を疫学的に監視するための高感度核酸増幅法による遺伝子型決定法と、子宮頸癌のスクリーニングに使用されている（遺伝子型が特定できにくい）低感度臨床 HPV タイピング検査とを区別すべきである。

30 歳未満の女性への長期的な HPV-DNA 検査の重要性は、一時的な HPV 感染が高率なために、多くの場合不明である。本人に HPV 検査結果を提供するとき、相談や教育がなされるべきであるが、何を伝えたら良いのかわからないために難しい。そのため、教育的基盤を開発する必要がある。子宮頸癌のスクリーニングサービス未実施国で有病率の監視を行うことは倫理的な問題が生じるが、子宮頸癌のスクリーニングの目的で HPV 検査を導入することにより検査体制を増強させ、HPV タイプに対するワクチン効果の判定が促進される。

**\* CIN2、3、AIS の有病の監視と HPV タイプの関連：**

子宮頸癌の前癌病変がワクチンの臨床試験で用いられているエンドポイントであり、子宮頸癌を予防するワクチン効果測定の代用とされているが、設備がない所で CIN2、3、AIS の監視は難しく、資金も

必要である。重要な点は、これらのエンドポイントが、子宮頸癌のスクリーニングでしか検出されないことである。スクリーニングの診断方法に相違があれば、観察された CIN、AIS の有病率に影響を与える。したがって、子宮頸癌のスクリーニングがルーチンで行われていない場合、またワクチン導入と同時にされていない場合には、組織学的な立証や病変のタイピング検査できない限り、これらのエンドポイントのルーチンな監視は推奨できない。ルーチンなスクリーニング検査が確立している所では、エンドポイントの使用は可能であるが、前癌病変の有病率の変化がワクチン導入によるのか、スクリーニング法が変わったことによるのかの判定が難しいかもしれない。たとえば、その検査方法や対象となる女性によって病変の発見や解釈も変化する。前癌病変を HPV-DNA に基づき、検査室で分析する必要がある。

**\* 子宮頸癌の正確な検査の監視 :**

子宮頸癌予防プログラムが確立された国では、スクリーニング検査の陽性率は、重要なプログラムの評価基準である。このような国では、同様の基準が、HPV ワクチン効果を評価するための方法として提案されてきた。しかし、十分注意する必要がある。スクリーニング検査方法、感度、特異度、母集団、その他のプログラム実施内容の変化が陽性率に変化をもたらす。

ワクチン接種が対象としている HPV タイプが排除されることにより、子宮頸癌スクリーニングの感度、特異度、陽性適中率に、どれくらい影響を与えるかは明らかになっていない。

HPV ワクチンは HPV 感染を有意に減らすことが期待されているが、HPV に関連した、あるいは関連しない子宮頸部の炎症性変化にはほとんど効果がない。HPV の有病率が減少するにつれ、酢酸やルゴール染色による目視検査は必然的に減少するであろう。多くの子宮頸部細胞診で異常所見が発見されているため、高いグレードの病変が減少し、細胞診の技術的実践に悪影響を及ぼす。

ワクチン接種による HPV 疾患の減少が子宮頸癌の陽性率にどのように影響を及ぼしているのかを示したデータがなく、スクリーニング検査方法へのワクチンの影響を調べる研究が必要である。

**\* 子宮頸癌の監視 :**

HPV ワクチン効果の監視に対する重要な結果は浸潤性子宮頸癌である。非常に早い段階で子宮頸癌に対するワクチン効果を評価するために 40 歳未満女性の子宮頸癌の死亡率や有病率が有用である。

癌登録には地域癌登録、院内癌登録がある。診断された癌すべてを包括的に記録される癌登録が理想である。しかし、たとえ資源が制限されていても、子宮頸癌登録の確立は、HPV ワクチンが導入され、包括的な癌登録がない地域は考慮すべきである。地域・院内癌登録の基準要件は年齢、癌の発生部位、組織、上皮性か浸潤性、ステージを含めた国際癌研究機関によって定められている。いくつかの国では、これらに加えて、前癌病変のデータや HPV ワクチン接種状況と関連させている。浸潤性子宮頸癌の発生率の分母は女性人口である。

院内癌登録は人口を分母にして計算していないため、子宮頸癌の発生率におけるワクチン接種の効果の判定には有用ではないが、分子である子宮頸癌発生数を提供する。院内癌登録は年齢や組織、遺伝子型によって子宮頸癌の症例数を監視するのに用いられる。癌死亡率評価のために戸籍システムが必要であり、癌登録にさらに生存や診断の情報を加えたものである。

特に若年女性が子宮頸癌と診断された場合に HPV 遺伝子型を確定することが望ましいが、資源や技術的能力を要求する。このような能力を持つ国では HPV タイピング検査をルーチンで取り入れるべきであり、癌登録にデータ項目として含めるべきである。

HPV ワクチン接種状況と子宮頸癌を関連させることはワクチン効果の評価に有用であるが、適切な資源や能力を持った国に限定されている。一般的には子宮頸癌の発生と HPV ワクチン接種との間の地域社会レベルの生態学的に相関をさせることが可能となるであろう。

**\* 子宮頸癌ではない HPV 関連の癌の監視 :**

包括的な癌登録で子宮頸癌でない HPV に関連した性器癌のデータを集めることができたならば、これらの癌の発生を監視することは可能であるが、発生率が非常に少ないため、発生状況を把握するためには広域での癌登録のデータを集積する必要がある。

**\* 性器イボの監視 :**

子宮頸癌と異なり、HPV ワクチン接種直後に比較的早期に発生する性器イボは特別な検査や診断のための器具が必要ない。ワクチン効果の評価に性器イボを使うことはコストが安価であり、定点医療機関のサーベイランスでもっとも適した方法である。性器イボは誤診や医療ケアを受けない患者もいるため、前癌病変やワクチン効果を立証するには十分ではない。資源に制限がある国にとって、より優先度が高いのは、子宮頸癌へのワクチン効果を示すことである。ワクチン効果の評価に性器イボを用いることは、4 価ワクチンの効果を監視することはできるが、2 価と 4 価ワクチンの両方を用いている国では、性器イボだけで HPV ワクチン全体の効果を評価するのに十分ではない。

**\* 結論 :**

**\* ワクチン接種率の監視に関して :**

投与回数や年齢による HPV ワクチン接種率の監視は、HPV ワクチンプログラムとワクチンの効果の両方を評価するために有用である。年齢でワクチン接種の監視するに加えて、15 歳までに 3 回接種を受けた少女の割合をワクチン接種率の指標として、経時的、地理的にワクチン接種率を比較するのに有用である。

\* ワクチン効果に関して：

ワクチン効果の評価では重要なものは、HPV 感染と子宮頸癌という 2 つの指標である。性行動が盛んな若年女性の HPV 遺伝子により、感染拡大を監視することは、ワクチン効果を早期に表すが、少なくとも 5-10 年間継続する必要がある、すべての国で推奨できない。

すべての国が包括的な癌登録、特に子宮頸癌登録の確立や報告の改善を考えるべきである。子宮頸癌登録は HPV ワクチンプログラムと子宮頸癌スクリーニングプログラムの両方の効果を評価するために必要である。

HPV ワクチン効果を監視できる資源があるところでは、子宮頸癌スクリーニングプログラムや癌登録システムの構築の機会となる。そうすることで、予防接種、リプロダクティブヘルス、癌、若者の健康、学校保健のプログラム間での関連や相乗効果につながる。

<急性弛緩性麻痺 (AFP) のサーベイランスとポリオの発生率、2010 年 (データ：WHO 本部から入手、2010 年 6 月 1 日現在)>

(樋上絵美、後神秀基、小西英二)