

おわりに

子宮頸がん予防のための HPV ワクチンに関して3カ月にわたって連載させていただいた。紙面の都合もあり、必ずしも十分でない記載もある。特に、2価ワクチンの国内臨床成績^{8)~10)}や費用対効果¹¹⁾、日本人健常20~25歳女性のHPV感染¹²⁾、日本とアジアにおける子宮頸がん征圧の課題^{13)~16)}などの情報に関しては小著を参照されたい。また、本稿が掲載される頃には、喜ばしいことに4価HPVワクチンの承認も済んでいると思われる。HPVワクチンが正しく理解され、国民に安心して広く提供されることを願ってやまない。がん検診の拡充とともにHPVワクチンの普及により子宮頸がん征圧が現実のものとなるまで、われわれ産婦人科医の不断の努力が必要であらう。

文 献

- 1) 今野 良ほか：パピロームウイルスワクチンの使い方。臨とウイルス38：318-331, 2010
- 2) 岡部信彦ほか：予防接種に関するQ & A集。社団法人細菌製剤協会, 2010
- 3) General Recommendations on Immunization (Recommendations of the ACIP) : MMWR. January 28, 2011/Vol. 60, No. 2, CDC
- 4) WHO : Weekly epidemiological record. No. 15, 84, 117-132, 2009
- 5) 日本産婦人科医会：「子宮頸がん予防ワクチン接種の手引き」2010年3月。
- 6) CERVARIX : Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) Vaccine, Recombinant Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC). Briefing Document, September 9, 2009.
- 7) Esposito S et al : Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Administered According to an Alternative Dosing Schedule Compared With the Standard. Dosing Schedule in Healthy Women Aged 15 to 25 Years. Results From a Randomized Study. *Pediatr Infect Dis J* 30 : e49-e55, 2011
- 8) Konno R 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* 9 : 905-911, 2009
- 9) Konno R 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* 20 : 404-410, 2010
- 10) Konno R 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* 20 : 847-855, 2010
- 11) Konno R et al : Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer* 20 : 385-392, 2010
- 12) Konno R et al : Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. *Cancer Sci* 102 : 877-882, 2011
- 13) Garland SM et al : Recommendations for cervical cancer prevention in Asia Pacific. *Vaccine* 26 (Suppl 12) : M89-98, 2008
- 14) Konno R et al : Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine* 26 (Suppl 12) : M30-42, 2008
- 15) Garland SM et al : The need for public education on HPV and cervical cancer prevention in Asia. Opinions of experts at the AOGIN conference. *Vaccine* 26 : 5435-5440, 2008
- 16) Konno R et al : Cervical Cancer Working Group report. *Jpn J Clin Oncol* 40 (Suppl 1) : i44-50, 2010

今月の主題 子宮頸癌の予防と検査

総論

諸外国における子宮頸がん検診

今野 良 林 山梨 根津 幸穂 満下 淳地

臨 床 検 査

第 55 卷 第 12 号 別刷

2011 年 11 月 15 日 発行

医学書院



諸外国における子宮頸がん検診

今野 良¹⁾/林 山梨²⁾/根津幸穂³⁾/満下淳地³⁾

SUMMARY 子宮頸がん検診の効率的なプログラムをデザインするには、その国の検診精度や経済状況、資源の問題などを考慮する必要がある。海外での子宮頸がん検診の実状や臨床試験を紹介し、わが国における検診プログラムを検討する一助としたい。特に、政府が包括的に子宮頸癌予防に取り組んでいるオーストラリアの状況は素晴らしく、有用な情報となる。

〔臨床検査 55:1391-1398, 2011〕

KEYWORDS 子宮頸がん検診, 細胞診, HPV 検査

検診方法について

プログラム化された検診システムのある先進国での従来からの検査項目は細胞診とコルボスコピー検査である一方、途上国では社会的資源の不足から VIA (visual inspection with application of acetic acid) または VILI (visual inspection with application of Lugol's iodine) という方法がとられているが、特異度が低く¹⁾、ことに前癌状態を評価することは難しい(表 1)。

細胞診による子宮頸部がん検診は、死亡率減少効果に対する十分な根拠があるとされており精度の高い検診手法である。しかし細胞診の特徴として特異度は高いが感度が低い(表 1)¹⁾ という問題点があり、細胞診のみに頼ると、どうしても取り

こぼしがでてしまう。

がん検診プログラム

がん検診の実施体制は、organized screening (行政検診) と人間ドック型の opportunistic screening (機会検診) に大別される。organized screening は、集団全体の死亡率減少を目的とするのに対し、opportunistic screening では個人の死亡リスクの減少を目的とする。子宮頸がん検診は精度管理や追跡調査が整備されており organized screening の対象である。

先進諸外国での検診対象年齢および検診間隔を表 2 に示した。対象年齢の平均が 22~65 歳、検診間隔の平均は 3.2 年である。ドイツを除いて 2~5 年に 1 回の検診間隔であるが、年齢調整死亡率は 2 人弱と良好である。一方、アジア・ラテンアメリカの検診状況を表 3 に示した。日本と同じアジア諸国であるシンガポール、香港、台湾、韓国ではこの 5 年間で受診率が向上している。逆にラテンアメリカは検診受診率はよいものの、検診精度やフォローアップ機構に問題があり死亡率が非常に高い。

子宮頸癌の自然史では HPV 感染の 9 割が 1~2 年で自然消失するが、1 割が持続感染して前癌病変を経て数年かけて子宮頸癌へと進行すると言われている²⁾。このことから考えると初回の性交渉より 2~3 年経過した時点から検診を開始する意義があり、アメリカなどでは検診開始年齢を

1) 自治医科大学附属さいたま医療センター産科婦人科・教授

2) 同・医師

3) 同・講師

表1 検診方法別の CIN2 以上を検出する感度、特異度

| 検査方法 | 感度 | 特異度 | 特徴 |
|--------|---------|--------|--------------------------------|
| 細胞診 | 44~78% | 91~96% | 適切な検査施設が必要かつ精度管理が大切。 |
| HPV 検査 | 66~100% | 61~96% | 検査施設が必要、客観的で再現性がありかつ確実性が高備である。 |
| 視診 | VIA | 67~79% | 道具が要らず、低コスト、すぐに治療を開始することができる。 |
| | VILI | 78~98% | 73~93% |
| バルボスコピ | 41~77% | 65~72% | 高備であり、資源のないところには不向き。 |

VIA: Visual inspection with application of acetic acid, VILI: Visual inspection with application of Lugol's iodine.

細胞診に高い特異度を示すが感度が悪く、HPV 検査は逆に感度に優れている。また、遠くまで広く用いられている VIA などの視診は感度、特異度ともに低い。

[文献1]より作成]

表2 先進国の検診概要

| | | 受診率 | 年齢調整死亡率/10万人 | 対象年齢 | 検診間隔 |
|-------|----------|--------|--------------|--------|------|
| ヨーロッパ | イギリス | 78% | 2人 | 25~64歳 | 3~5年 |
| | ベルギー | 61~63% | 2.7人 | 25~64歳 | 3年 |
| | デンマーク | 61~69% | 2.5人 | 23~59歳 | 3年 |
| | フランス | 54~74% | 1.8人 | 25~65歳 | 3年 |
| | ドイツ | 55% | 2.3人 | 20歳以上 | 1年 |
| | イタリア | 45~57% | 1.5人 | 25~65歳 | 3年 |
| | オランダ | 59~61% | 1.5人 | 30~60歳 | 5年 |
| | スウェーデン | 57~60% | 1.8人 | 25~59歳 | 3年 |
| 北アメリカ | ニュージーランド | 63.5% | 1.6人 | 20~69歳 | 3年 |
| | オーストラリア | 60% | 1.4人 | 18~69歳 | 2年 |
| | カナダ | 72~79% | 1.9人 | 18~69歳 | 1~2年 |
| | アメリカ合衆国 | 84% | 1.7人 | 21~70歳 | 3年 |

[WHO/ICO Information Center on HPV and Cervical Cancer

<http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/SummaryReportsSelect.cfm>より作成]

21歳または初交後3年と定めている。つまり若年女性の多くは HPV に感染してもほとんどが自然消失するため、あまりに若い女性に検診を行うことは不必要な検査と不安を与えることになりかねないからである。

検診終了年齢に関しては60~69歳と設定している国が多い。高齢者の検診目的は予防ではなく早期発見に重点が置かれる。過去の定期検診で異常を指摘されなかった場合、69歳以降で子宮頸部浸潤癌になる可能性は極めて低い。

検診プログラムをデザインする際に重要になってくるのが検診間隔である。検診間隔を狭めれば

癌死亡を下げられるが、コストがかかることも事実にある。効率的な検診とは最小限の検診回数で、最大限の発見率を得ることである。ヨーロッパ諸国の検診開始/終了年齢、並びに検診間隔を比較すると生涯に受ける検診の回数は7~53回とかなり幅があるが、その一方で検診効果はあまり差がない(表4)^{3,9)}。つまり検診間隔を狭くすることより受診率を上げることが、集団に対する検診効果、すなわちがん死亡を減らすために最も重要であることをよく理解すべきである。検診回数に見合った効果が得られる検診間隔を設定しなければならない。

表3 アジア・ラテンアメリカの検診概要

| | | 受診率 | 年齢調整死亡率/10万人 | 対象年齢 | 検診間隔 |
|---------|--------|--------|--------------|--------|------|
| アジア | 日本 | 23% | 2.6人 | 20歳以上 | 2年 |
| | 韓国 | 70% | 2.7人 | 30歳以上 | 2年 |
| | シンガポール | 70% | 3.5人 | 20~65歳 | 3年 |
| | 香港 | 63% | | 25~65歳 | 3年 |
| | 台湾 | 61% | - | 30歳以上 | 1年 |
| ラテンアメリカ | メキシコ | 53% | 9.7人 | 25歳以上 | 3年 |
| | ブラジル | 64~82% | 10.9人 | 25~60歳 | 3年 |
| | ペルー | 42% | 16.3人 | 25~59歳 | 2年 |

[WHO/ICO Information Center on HPV and Cervical Cancer

<http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/SummaryReportsSelect.cfm>より作成]

検診間隔は長ければ長いほど経済効果が上がりますが、受診者および行政の負担も軽減されるが、安直に検診間隔を延ばすことは検診の取りこぼしを助長し、早期発見を遅らせることに繋がりがねない。欧米諸国では、3回連続して異常を認めなかった場合には検診頻度を3年に1度とするなど、受診間隔を延長している例が多い。受診率の高い英米では子宮頸がん検診の受診間隔を延長しても有効性が十分保たれるという報告^{3,9)}があり、2~3年に1度の受診頻度で有効性が示されている。

イギリスでは1988年よりコンピュータ管理された Call/Recall センターというものが置かれ、対象者全員に受診奨励通知が送付されるようになった。通知を受け取った対象者は家庭医で検診の予約をし、細胞診採取は家庭医が行う。検査結果は再び Call/Recall センターより本人に通知が来るというシステムであり、専門の施設で精度管理も行っている。また検診費用は National Health Service で賄われ、自己負担はない。このシステムが稼働してから受診率が飛躍的に上昇し、5年間の受診率は85.3%となり⁹⁾、死亡率は毎年7%ずつ減少している。受診率上昇の直接的な要因としては自己負担がないことや、対象者全員に検診への招待状が来ることなどが考えられる。

表4 受診間隔と受診率のがん死亡(life-years lost)への影響

| | フィンランド、オランダ | ベルギー、フランス、ギリシャ、イタリア、スペイン | ドイツ | |
|-------------------------------|-------------|--------------------------|-----|-------|
| 開始年齢(歳) | 30 | 25 | 20 | |
| 検診間隔(年) | 5 | 3 | 1 | |
| 終了年齢(歳) | 60 | 61* | 72 | |
| 生涯検診回数 | 7 | 14 | 53 | |
| %Reduction in life-years lost | | | | |
| 受診率(%) | 25 | 21% | 21% | 25% |
| | 50 | 42% | 47% | 50% |
| | 75 | 63% | 71% | 75% |
| | 100 | 84% | 94% | 99.9% |

*: フランスの終了年齢は65歳。

[文献3, 4]より作成]

オーストラリアにおける子宮頸がん検診

オーストラリアは世界で最も子宮頸癌死亡率の低い国である(表2)。オーストラリアにおける子宮頸がん検診の状況を概説する。

1. The National Cervical Screening Program

1960年代から子宮頸がん検診は始まり、1991年までは opportunistic screening であった。80年代後半、opportunistic screening 体制では50%の子宮頸病しか予防できないと評価された。

表5 オーストラリアと日本における子宮頸癌関連の指標の違い

| | オーストラリア | 日本 |
|-------------|---------|---------|
| 15歳以上の女性人口 | 827万人 | 5,677万人 |
| 子宮頸癌発生(例/年) | 835 | 7,772 |
| 子宮頸癌死亡(例/年) | 249 | 3,573 |
| 検診受診率(%) | 61.8 | 24.0 |

表7 コミュニケーションにおける重要ポイント

- 細胞診異常はそのほとんどがHPV感染が原因である
- 性交歴のあるものは誰でもHPVを持っている可能性がある
- 80%の人は生涯で一度は感染する
- 多くの場合、1~2年のうちにひとりでに消える
- 子宮頸癌を引き起こす大部分のHPV感染を予防するワクチンがある

1988年、いくつかのパイロット検診プログラムがorganized screeningをするか否かのアセスメントを行った。その結果、1991年にはNCSP(The National Cervical Screening Program)が始まった。

NCSPの目的は、費用対効果のよいorganized approachの方法で子宮頸癌の発生と死亡を抑制することである。国の政策は、①細胞診を2年間隔で行う、②性的活動のある女性では18~20歳の間に、あるいは、初交後1~2年の間に検診を開始すべきである、③最後の5年間で2回の検診結果が正常であれば70歳で細胞診をやめることができる、とした。

NHMRC(National Health and Medical Research Council)ガイドラインに検診の管理方法が定められており、これによって検診および精密検査などが管理されている。プログラムの費用は、オーストラリア政府と州が分担している。2008~2009年のプログラム費用はおよそ\$1億2,520万であった。

ガバナンス(政策の実施)は、基本的に政府によって行われている。オーストラリア厚生大臣会議 オーストラリア厚生省諮問委員会 オーストラリア人口健康開発政策委員会 検診小委員会、という厚生大臣直轄の行政である。検診プログラムを遂行する役割と責任の所在は州にある。女性をプログラムにリクルートするほか、医療保健担当者の教育、州における検診レジストリの管理などを行う。レジストリでは、検診受診者、女性を

表6 オーストラリアにおける子宮頸癌の状況

- オーストラリア女性における癌の中で子宮頸癌は第13位。
- 2007および2008年では、20~69歳の約360万人の女性が子宮頸がん検診を受診。
- 検診受診率は、2年間で61.2%、3年間で73%、5年間で86.3%を占める。
- 子宮頸癌の発生は、1,092例(1991年)だったものが715(2006年)に減少。
- 子宮頸癌死亡は、322例(1990年)だったものが208(2007年)に減少。

確実に受診させるためのリコールとフォローアップ、検診受診歴と臨床的管理の援助、クオリティコントロールの援助を行う。一方、オーストラリア政府は、厚生省を通じて以下のような責任を持つ。国の方針の設定と指導、国によるコーディネイトと連絡(liaison)、検診小委員会の支援、国のプログラム遂行のモニタリング、国によるコミュニケーションの戦略である。

AHWP(The Australian Institute of Health and Welfare)はアニュアルモニタリングレポートを発行する。そのレポートには、すべての州における以下のperformance indicator(業務指数)を含む。①検診受診率、②早期の再受診、③軽度病変の発見数、④高度病変の発見数、⑤子宮頸癌発生数、⑥子宮頸癌死亡数。

オーストラリアと日本の鍵となる統計を表5に示す。その他の指標は表6に示す。

検診の遂行のためにはコミュニケーションが非常に重要だと考えられている。州は検診プログラムと女性および医療保健担当者のコミュニケーションをプロモーションする責任を負う。国のキャンペーンは、1993年から新しいプログラムの支援を、また、1998~1999年には、受診率を向上させるための勧奨とバリアの排除を行った。国レベルでのHPVと子宮頸癌についてのコミュニケーションをNCSPが行うことが重要であり、表7の項目に焦点を当てた。

オーストラリア政府は子宮頸がん検診の現状認識および将来展望として、以下のような点を挙げている。NCSPは高度な成功を収めたプログラムであり、今後、さらに多くの子宮頸癌の自然史がわかるであろう。したがって、NHMRCは検診の年齢と間隔をレビューするよう勧告した。そ

表8 細胞診の結果による管理方法

| Pap smear report | Management |
|---|--|
| Negative smear within normal limits | Repeat Pap smear in 2 years |
| Negative smear within normal limits and to endocervical cells present | Repeat Pap smear in 2 years |
| Negative with inflammation | Repeat Pap smear in 2 years |
| Unsatisfactory | Repeat Pap smear in 6-12 weeks, after appropriate treatment where indicated |
| Possible low grade squamous intraepithelial lesion Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) | Repeat Pap smear at 12 months. If the woman is 30+ years, and has no negative cytology in previous 2-3 years, repeat Pap smear in 6 months or immediate colposcopy. See management pathway flow chart. |
| Possible high grade squamous intraepithelial lesion. High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) | Refer for colposcopy |
| Glandular abnormalities including adenocarcinoma in situ | Refer for colposcopy which should be performed by a gynaecologist with expertise in suspected malignancies or by a gynaecological oncologist |
| Invasive squamous cell carcinoma (SCC) or adenocarcinoma | Refer to a gynaecological oncologist |

Note: Investigate any symptoms that are not readily explained, such as post-coital or intermenstrual bleeding. A negative Pap smear must not be taken as reassurance in these circumstances. Further investigation may involve referral to a gynaecologist.

[AHW: www.aihw.gov.au より転載]

して、細胞異常を検出するための新しい技術が開発されているので、これを評価する。またHPVワクチンはNCSPの将来の費用対効果にインパクトを与えるだろう。これらの点を踏まえて、政府はNCSPをリニューアルすることを提案し、新たな検討に入っている。リニューアルの目的は、ワクチンを接種する、しないにかかわらず、すべてのオーストラリア人女性が、受容しやす

表9 高度子宮頸部病変の治療後の管理

| |
|---|
| 4~6 months after treatment-Pap smear and colposcopy |
| 12 months after treatment-Pap smear and HPV test |
| 24 months after treatment-Pap smear and HPV test |

[AHW: www.aihw.gov.au より転載]

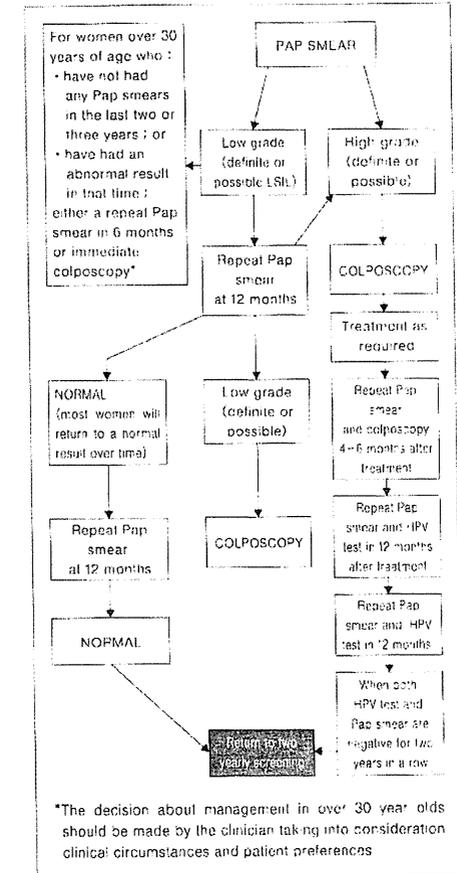


図1 細胞診異常の管理過程

[AHW: www.aihw.gov.au より転載]

く、効率的で、有効であるという、エビデンスに基づく子宮頸がん検診に確実にアクセスすることにある。リニューアルは、将来のオーストラリアにおいて、包括的な子宮頸癌予防の鍵となるという政策の指針である。

現在のNCSPが定めるガイドラインあるいは

表 10 Victorian Cervical Cytology Registry Reminder and Follow-up

| Cytology Report | Subsequent Biopsy or Colposcopy | Other Circumstances | Time | Action by Registry |
|--|--|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| High-grade squamous abnormality or any glandular abnormality | Yes | | 12 mths | Reminder to woman |
| | No | | 4 mths | Questionnaire to practitioner |
| | | | 5.5 mths | Telephone call to practitioner |
| | | | 6 mths | Letter to woman |
| | | | 12 mths | Reminder to woman |
| Low-grade squamous abnormality | Yes | | 15 mths | Reminder to woman |
| | | No | 4 mths | Questionnaire to practitioner |
| | | | 6 mths | Letter to woman |
| | | | 12mths | Reminder to woman |
| | Previous smear also abnormal or fluctuating low-grade abnormality | 7 mths | Questionnaire to practitioner | |
| | | 8.5 mths | Letter to woman | |
| | | 15 mths | Reminder to woman | |
| | Woman aged 30+ years and no negative cytology in preceding 36 mths | | 7 mths | Questionnaire to practitioner |
| | | | 8.5 mths | Letter to woman |
| | All other women | | 12 mths | Reminder to practitioner |
| | | 15 mths | Reminder to woman | |
| Negative | Previous smear abnormal or past history of biopsy proven CIN 2 or CIN 3 without HPV 'test of cure' | | 15 mths | Reminder to woman |
| | | | 27 mths | Reminder to woman |
| | All other women | | 15 mths | Reminder to woman |
| Unsatisfactory | Yes | | 12 mths | Reminder to woman |
| | No | | 6 mths | Reminder to practitioner |
| | | | 9 mths | Reminder to woman |

This protocol is adjusted in some unusual clinical circumstances (eg post-hysterectomy, after a diagnosis of cervical or endometrial malignancy, women aged 70+ years).

(Victorian Cervical Cytology Registry : <http://www.vccr.org/practitioners.html> より転載)

細胞診異常後の管理方法について、表 8, 9 および図 1 で紹介する(AIHW : www.aihw.gov.au, www.cancerscreening.gov.au).

2. Victorian Cytology Service と Victorian Cervical Cytology Registry

ビクトリア州メルボルンにある VCS (Victorian Cervical Cytology Service) は 1965 年、ビクトリア州政府と Cancer Council Victoria によって設立され、子宮頸がん検診の検査機関およびレジストリ業務を行ってきた。現在ではビクトリア州の NSCP レジストリおよびオーストラリア連邦の NIIVPR のレジストリ業務を行っている。

中心となる検査業務は年間 300,000 例の従来法の細胞診報告を行っており、これはビクトリア州の半数に及ぶ。オーストラリア最大の検査室である。オーストラリア連邦と州の財源によりすべての女性は無料で細胞診を受けることができる。VCS は VCCR (Victorian Cervical Cytology Registry) のレジストリ業務を、VCS および他の検査機関と連携して行っている。VCCR は子宮頸がん検診プログラムの鍵となるコンポーネント

であり、ビクトリア州で行われているほぼすべての細胞診結果を記録している。VCCR は、ビクトリア州で登録されているすべての女性の子宮頸がん検診に関する包括的 Reminder and Follow-up プログラムを導入している(表 10, Victorian Cervical Cytology Registry : <http://www.vccr.org/practitioners.html>)。

HPV 検査の導入について

近年、HPV DNA 検査がスクリーニングに用いられるようになってきた。一般に中等度異形成以上の病変に対する細胞診のみの感度は 70% 程度だが、HPV 検査を併用することでほぼ 100% の感度が得られる⁹⁾。アメリカの産婦人科学会勧告では細胞診と HPV 検査が両方陰性だった場合、異形成あるいは癌が見逃される危険性は 1/1,000 程度であると報告された⁹⁾。さらに HPV 検査のもう一つのメリットは検診間隔を延長できるということである。HPV 感染の自然史や臨床研究を総合的に判断すると細胞診と HPV 検査が

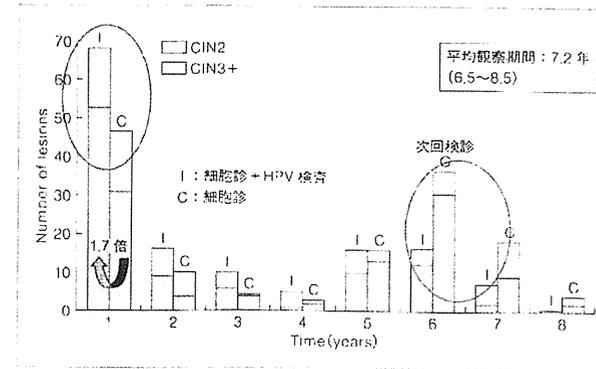


図 2 地域住民を対象としたアムステルダムでのスクリーニング試験 : POBASCAM (2007 年)

HPV 検査併用の方がより早期に CIN を検出することができる。

HPV 併用検査では検診間隔を 5 年以上に延長することが可能。

(文献 10) より作成

両方陰性だった場合、もし新しいパートナーを得たとしても 3 年以内の再検査は必要ないというエビデンスも同勧告により打ち出された。

一次スクリーニングとして HPV 検査を単独で行い、異常者を細胞診でトリージするという大規模試験が多く報告されている(図 2)。オランダでの大規模試験では検診間隔が 5 年以上延長できるということを証明された¹⁰⁾。初回検診での CIN3 以上の検出率は介入群ではコントロール群の 1.7 倍だったが、その後のラウンドの発見率は 0.55 倍で有意に減少した。またコントロール群では 6 年後に 2 度目のピークが来るのに対し、介入群では 6.5 年以上のフォローアップ期間全体で CIN2, 3 とも発見率に有意差がない、つまり HPV 併用検査では検診間隔を 5 年以上に延長できるとしている。この結果をもとに、2011 年 9 月から、オランダでは HPV テストを中心とする子宮頸がん検診が導入される可能性が高くなっている。HPV 検査の導入に関しては、誌面の関係で他者を参考されたい¹¹⁾。

おわりに

受診率を向上させるための要素としては①検診費用の自己負担をなくすこと、②国民が検診の必要性を理解すること、③啓発活動を行うこと、④

検診の契機作りをすること、などが挙げられる。最も重要なことは一貫した国家レベルのがん対策プログラムを確立することである。国家をあげて検診受診率の向上と効率的な検診プログラムを確立することが必須課題と言えよう。ワクチン時代に入った今、一次予防である HPV ワクチンと二次予防である検診をモニタリングし、再評価を重ねてわが国に最適なプログラムを構築して行くことが必要である。

文 献

- 1) Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R : Chapter 8 : Screening for cervical cancer in developing countries. Vaccine 24(Suppl 3) : 71-77, 2006
- 2) Wright TC Jr, Schiffman M : Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. N Engl J Med 348 : 189-190, 2003
- 3) Cervix Cancer Screening-IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol.10. IARC Press, Lyon, pp 222-231, 2005
- 4) van Ballegoijen M, van den Akker-van Marle E, Patnick J, et al : Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. Eur J Cancer 36 : 2177-2188, 2000
- 5) Sasieni P, Adams J, Cuzick J, et al : Benefit of cervical screening at different ages : evidence from the UK audit of screening histories. Br J Cancer 89 : 88-93, 2003

- 6) Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, et al: Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 349: 1501-1509, 2003
- 7) Patnick J: Cervical cancer screening in England. *Eur J Cancer* 36: 2205-2208, 2000
- 8) Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 103: 304-309, 2004
- 9) Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al: 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 287: 2120-2129, 2002
- 10) Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al: Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5 year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 370: 1764-1772, 2007
- 11) 今野良, 岩成浩: HPV DNA検査. 治療の領域 27: 323-334, 2011

Summary

Cervical cancer screening programs in the world

Ryo Kimura¹⁾, Yuri Hayashi²⁾, Sachiko Niitsu³⁾, Junji Mitsuhashi³⁾

It is necessary to consider the screening accuracy, the economical situation and the resource of the country for designing an efficient program of cervical cancer screening. The systems of cervical cancer screening and clinical studies in foreign countries are informative and helpful for encouraging a renewal of screening programs in our own country. Especially, the situation in Australia where the government is actively working on cervical cancer prevention is a good role model supplying useful information for Japan.

[*Rinsho Kensa* 55: 1391-1398, 2011]

1~3) Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical University Saitama Medical Center, 1-847 Amanuma-cho, Omiya-ku, Saitama-shi, Saitama 330-8503, Japan

許諾済複製物シールについてのお知らせ

一般社団法人 出版者著作権管理機構 (JCOPY)

JCOPY が許諾した複製物には、許諾済複製物シールが貼付されています。

出版者著作権管理機構 (JCOPY) が正規に許諾した複製物のうち、

- ① スポット契約 (個人や団体の利用者が複製利用のつと事前に申告して JCOPY がこれを許可する複製利用契約) の複製物
- ② 利用者による第三者への頒布を目的とした複製物
- ③ JCOPY と利用契約を締結している複製事業者 (ドキュメントサプライヤー、DS) が提供する複製物

については、当該複製物が著作権法に基づいた正規の許諾複製物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複製物シール」を 2009 年 7 月 1 日より複製物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約 (自社の保有資料を自社で複製し、自社内で使用) 分の複製物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複製物シールについてのお問い合わせは、

出版者著作権管理機構 (JCOPY) <http://jcopy.or.jp/> までお願い申し上げます。

電話 03-3513-6969. Fax 03-3513-6979. E-mail: info@jcopy.or.jp



シール見本 (実物は直径 17 mm)

ヒトパピローマウイルス

1▶ 概念

小児感染症学という本書の主旨から小児科医あるいは総合医、一般医などにとって必要なヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) と関連疾患およびその予防について概説する。子宮頸がんをはじめ疾患固有の情報は成書や関連文献を参照されたい。

■ HPV の特徴と感染メカニズム

HPV の基礎および臨床、疫学研究の積み重ねが、全ての HPV 関連疾患のうち最も頻度が高く重篤である子宮頸がんの自然史を明らかにした。疣贅 (乳頭腫) が伝播することは 1898 年に犬の耳の疣贅によって報告された。1970 年代になって、疣贅とがんにおける分子解析が行われその共通性が認識され多くの研究が積み重ねられた。そして、1983 年に子宮頸がん組織から HPV 16 型が zur Hausen らによってクローニングされ、ほぼ全ての子宮頸がんへの進行にハイリスク HPV の子宮頸部感染が必須であることが広く認められるようになった。また、前がん病変や他の男女における肛門性器がんにおける関連も明らかにされた。男女の良性性器ならびに気道疣贅も HPV によって引き起こされる。

HPV は世界中にどこにでも存在し、男女の皮膚や粘膜に存在している。多くの感染は無症候性であり、必ずしも疾病である感染症を引き起こさず臨床的意義を有しない。病変が発生しても自然に消退するものが大部分を占めるが、持続感染した場合にがんを引き起こすことがある。

パピローマウイルスは種特異性があり、ヒト細胞のみに感染する。特定の型 (ハイリスクといわれる) の HPV DNA は世界中の子宮頸がん組織から一定してほぼ 95~99% の割合で検出される。HPV 16 型は代表的なハイリスク HPV である。HPV はパピローマウイルス科に属し約 8000 bp か

らなる DNA ウイルスであり、そのゲノムは 3 領域に分割される。ウイルスのカプシド蛋白質をコードする後期遺伝子領域、発がん性蛋白質をコードする初期遺伝子領域、そして調節領域である。

子宮頸部上皮において HPV は基底細胞 (あるいは予備細胞) といわれるいわゆる幹細胞に感染し、上皮細胞の分化に依存しつつ、ウイルスの複製を調節し、そのライフサイクルを完成させる。初期遺伝子蛋白質は基底細胞に、後期遺伝子蛋白質は分化した細胞においてそれぞれ発現している。初期遺伝子領域のうち、E6、E7 の転写産物はほとんどのがんが発現しており、前者の蛋白質は代表的ながん抑制遺伝子である p53、後者の蛋白質は同じく Rb の蛋白質を不活化する。これらの遺伝子導入によりヒト培養細胞株の不死化と齧歯動物細胞株の悪性転化を引き起こす。子宮がん癌細胞の悪性型発現の維持に不可欠であり、がん化の促進、アポトーシスの抑制を起している。

感染したヒト細胞 DNA への HPV 遺伝子の組み込み (integration) は、ハイリスク型 HPV でみられ E6 および E7 蛋白質が活性化している。子宮頸部病変ではおもに上皮内がんおよび進行がんにおいて組込がみられる。ローリスク型 HPV および前がん病変 (中等度異形成以下) において組込は起きてなく、ヒト細胞核内で遺伝子とは別に存在する (episomal)。

初期遺伝子蛋白質 (E6 および E7 など) は全ての感染細胞内で発現し、細胞性免疫を誘発する。HPV 感染細胞の排除は細胞性免疫によってなされる。一方、初期遺伝子蛋白質に対する液性免疫は、通常、全く存在しないか、あるいは存在しても少量である。後期遺伝子蛋白質である L1 および L2 は基底細胞あるいは異常増殖細胞内で検出可能レベルには発現していない。したがって、L1 および L2 抗原に対する細胞性免疫が生じる可

能性は低い。一方、L1、L2 カプシド蛋白質を抗原として誘導された場合の中和抗体は感染防御が可能である (後述するワクチンはこれを人工的にやっている) が、自然感染ではこの免疫応答が回避され、非常に限定的である。HPV は、抗原提示細胞 (APC) を活性化しないし、血液を介しての感染はなく、ウイルス血症は存在しない。また、ケラチノサイトを破壊せず、炎症や組織破壊はほとんどない。自然感染においては、抗体産生がおよそ半分の女性にしか起こらず、その抗体価も不十分で感染を回避するには十分でないことが多い。そのため、自然感染では同じ型の HPV に関して、反復感染が起こりうる。

HPV の伝播には、性的接触によるものと稀なそれ以外によるものがある。HPV 感染は通常の性的接触により伝播するが、性器挿入を伴わない性器接触 (性器と性器、手と性器、L1 と性器など) によっても伝播される。性交未経験者における性器 HPV 感染は稀ではあるが、性器挿入を伴わない性的接触により生じる可能性がある。コンドームの適切な使用により感染リスクは低下するが、完全に感染を防御できるわけではない。性的接触以外の感染経路には母体から新生児への感染 (垂直感染) があるが、ローリスク型 HPV のものがんを発生させることはない。

HPV 感染は通常 2、3 か月で体内からクリアされ、約 90% は 2 年以内に消失する。性交経験のある女性の約 80% は、一生に一度は発がん性 HPV に感染し、このウイルスに感染することは特別なことではなく、誰でも感染するリスクをもつ。HPV の感染は非常にありふれたものであり、また無症候性であるため、ほとんどの伝播は感染者の多くは知らないうちに生じている。しかし、感染が長期間続くと、ごく一部のケースで数~数十年間の前がん病変を経て子宮頸がんが発生する。

HPV の感染は、子宮頸がんの発生およびがんへの進行において必須条件ではある。HPV 感染の後に子宮頸がんまで進行するための関連因子には宿主、環境因子、免疫学的因子のほかに、多産、早い初産、喫煙、長期の経口避妊薬の使用、など

も加えられている。

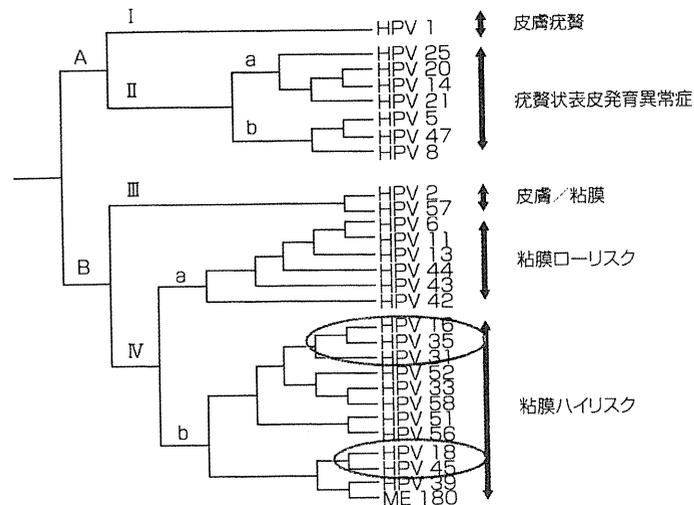
2▶ 疫学

HPV は上皮 (皮膚および粘膜) に感染する DNA ウイルスである。現在、HPV には 100 以上の型があるが、これは発見順に番号がつけられている (図 1)。13 種あるいは 15 種の HPV ががんを引き起こす。その中で、子宮頸がんやその他の肛門性器がんにも最も関与の強い HPV が 16 型と 18 型である。性器粘膜に感染する HPV は、がんとの関連の程度に従って「ハイリスク」と「ローリスク」に分けられている。ハイリスク型は 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 などで、これらは他の性器肛門がんや頭頸部がんの発生にも関与している。ローリスク型 HPV ががんを引き起こすことはまれである。良性または低悪性度の外陰、膣、子宮の病変を引き起こす。HPV は性器 (女性の子宮頸部、膣、外陰、男性の陰茎、陰囊) や肛門の尖圭コンジローマの原因であるが、さらには、再発性呼吸器乳頭症 (recurrent respiratory papillomatosis: RRP) の原因になる。疫学的、ウイルス学的な研究に基づくと、HPV が原因となるのは子宮頸がん症例のほぼ 100%、肛門がん症例の約 90%、外陰、膣、陰茎がんの 40%、中咽頭がんの 30~60%、口腔がんの 5% と見積もられている。これらの疾患の前がん病変も HPV が多く関連している。本稿では紙面の都合上、子宮頸がん、尖圭コンジローマ、再発性呼吸器乳頭腫症に関して述べる。

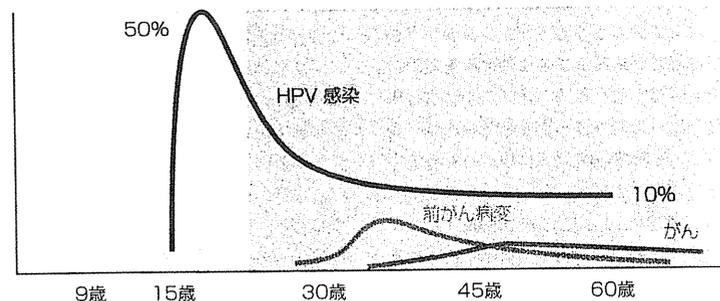
■ 子宮頸がん

子宮頸がんは、世界的には女性特有のがんとして乳がんに次いで第 2 位の発生となっており、毎年約 50 万人が新たに子宮頸がん罹患している。日本では上皮内がんを含めて約 15,000 名の発生および 3,500 人の死亡があると推測される。

世界中において健康成人女性の子宮頸部における HPV の検出率はおよそ 10% であり、最も高い頻度で生じる STI (sexual transmitted infection) である。子宮頸がんの自然史の中で大切なポイントの 1 つは、HPV 感染が起きて、そのままがん化へ



Swygart C. *Br J Biomed Sci.* 54, 299-303, 1997
 図1 ▶ HPV 型の系統発生



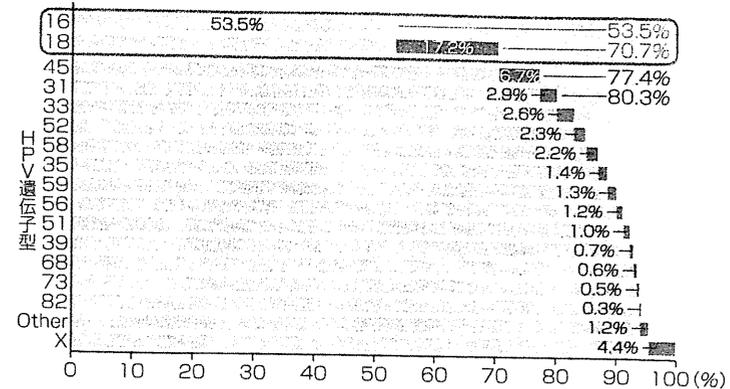
Garland S, Cuzick J, Konno R, et al. *Vaccine* 26, Suppl 12, 2008
 図2 ▶ 年齢からみた HPV 感染および子宮頸部病変発生

のプロセスが進むというわけではない。思春期から20歳代の若い女性において HPV に関する曝露が高く検出率は50%に及び、混合感染も多い。中年層ではこれが10%程度に減少し、閉経後に若干増加する(図2)。

ハイリスク HPV 感染から子宮がん癌になるまでに5~10年以上の長い時間を要する。ハイリスク HPV 感染から数か月~10年ほどで前がん病変の異形成になり、その異形成が軽度、中等度、高度と進展する。軽度異形成は上皮の下層1/3に

異型細胞が見られる状態。中等度は下層2/3に異型細胞がみられる状態で、高度異形成では表層の1/3まで異型細胞が及ぶ。各段階の異形成はその前の段階に戻ることが多く、上皮内がん以上で進行するのは、軽度異形成で1%、中等度異形成で10%、高度異形成で20~30%である。

世界的には、HPV 16型と18型が全ての子宮頸がん、上皮内がん、上皮内腺がんのおよそ70%の原因になっている(図3)。より若い女性の子宮頸がん、HPV 16型および18型が検出される傾



Munoz N et al.: *Int J Cancer* 111: 278-285, 2004
 図3 ▶ 世界の子宮頸がんにおける HPV 型の頻度

向にある。そして、頻度の高い上位8つの型(HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35)が子宮頸がん症例のおよそ90%を占めている。HPV 16および18以外の型の頻度は高くなく、いずれも5%以下である。これらの8タイプは世界のいずれの地域においても同様の傾向である。HPV 16型は浸潤子宮頸がんの50~55%と最も多くを占める。HPV 18は扁平上皮がんよりも腺がんにおいて多くみられる。進行がんにおける診断、治療などは成書にゆずる。

■ 尖圭コンジローマ

尖圭コンジローマは、通常、陰茎、外陰部、陰囊部、会陰部、肛門周辺部の皮膚、および陰、尿道、肛門部の粘膜に生じる。鶏冠状、乳頭状に発生する乳頭腫で痛みはほとんどなく、時に痒みを感じる。

尖圭コンジローマの90%以上に、HPV 6および11型が関与している。ローリスク型 HPV 感染は細胞増殖を刺激し、「空胞化した」細胞(コロサイトシス)を含む上部細胞層の不規則な肥厚化を生じる。性交渉の相手が尖圭コンジローマを有すると75%以上が曝露により尖圭コンジローマを発症する。40%程度は自然に寛解する。しかし、再発も多い。尖圭コンジローマの診断及び治療には、強い感情的苦悩や不安を伴う。

日本では年間推定患者数は約3.9万人、男性

18,400人、女性20,800人程度である。発生のピークは女性では20~24歳、男性では25~29歳にあり、30歳以降では常に男性の患者数が多い。アメリカでは成人の約1%が罹患しているといわれる。イギリスでは年々患者数が増加しているが、日本の定点観測では、2005年をピークに若干減少している。

治療には外用剤(イミキモド)および外科療法(メス、電気メス、レーザー、冷凍療法など)が行われている。いずれも15~30%程度の再発が見られる。

■ 再発性呼吸器乳頭腫症(Recurrent respiratory papillomatosis: RRP)

気道内にびまん性に形成される乳頭腫で、乳児期および学童期に発症(0~7歳、median 2歳)するタイプと成人発症のタイプがある。HPV 6/11型がほぼ100%に検出され、前者での感染経路は主に母子感染であり、後者ではオーラルセックスの可能性が有る。妊娠時に尖圭コンジローマを合併している場合、出生児のRRP発症リスクは約230倍上昇すると報告されている。米国では、年間2,000~2,500例発症し、小児の咽頭・喉頭良性腫瘍の原因の第1位、あるいは、小児の嘔声の原因の第2位といわれる。嘔声、咳、血痰、呼吸困難などを生ずる。重症化すると気道閉塞により致命的で若年発症ほど予後不良である。診断は、気

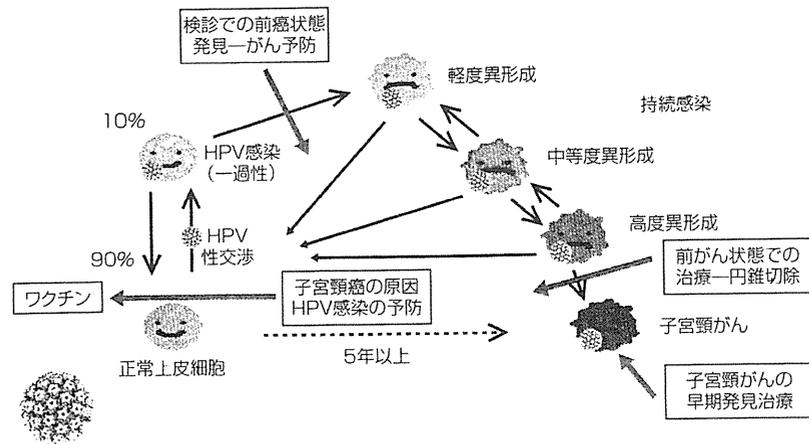


図4 ▶ 子宮頸がんの予防

管支鏡、病理組織診断、HPV DNA 診断などによる。報告ではRRPと診断された小児の多くが年間4~6回の手術を要し、RRP小児が生涯に要する手術回数の中央値は13回(範囲:2~179, 平均:21.6回)とされている。

3 ▶ 予 防

WHOをはじめ世界の多くの機関・団体がHPVワクチンによる子宮頸がんの一次予防がランクの高い公衆衛生学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(一次予防)が、検診(二次予防)の充実とともに非常に有効である(図4)。

■ 子宮頸がん検診(二次予防)

最近の日本の子宮頸がん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、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

れ世界で最も早い時期にorganized screeningとなった。子宮頸がんには異形成という前がん病変が存在することから、検診によって前がん病変を検出し、がんに行進する前に管理・治療することが可能であるという他のがんにはないアドバンテージを有する。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。可能な限り多くの女性に受診させるポイントとなる。

現在、子宮頸がん検診は主に細胞診で行われている。子宮頸がんが発生する部位である扁平・円柱上皮境界領域をブラシやへらなどで擦過して細胞を採取しパバニコロウ染色を施し顕微鏡下に診断する。細胞診で異常と判定されると、コルボスコブ観察下に米粒大の組織を切除鉗子で採取し組織診断する。細胞診や組織診の結果を総合的に判断して、異形成の程度やがんの組織型が決定される。最近、検診にHPV DNA 検査を導入することの意義が研究されており、次第にその方法が普及するものと思われる。

■ HPV ワクチン(一次予防)

HPV ワクチンの開発では、感染予防を目的とした高濃度かつ持続的な血清中和抗体の産生に主眼を置いて行われた。高い抗原性を発揮するためにL1カプシドに対して、防御メディエーターとなる中和抗体の産生が意図された。また、特異的

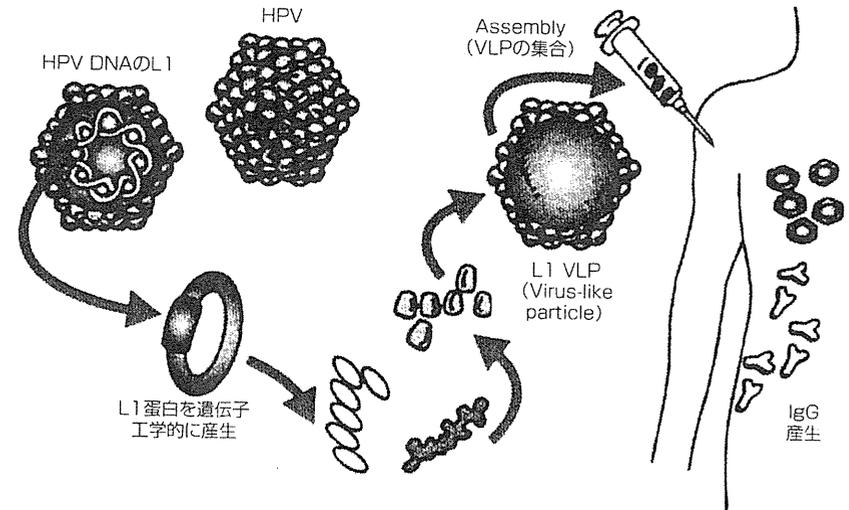


図5 ▶ HPV ワクチン

免疫応答を増強するために、アジュバントの使用が行われた。HPV ワクチンの基本は、HPVを構成する遺伝子の中で、カプシドを作り出すL1 DNAをイースト菌またはバキュロウイルス発現システムに誘導して、遺伝子工学的に増殖させ、DNAを含まないHPVの殻だけのL1 VLP(virus-like particle)を作る。感染力のないL1 VLP筋注によって、IgGを産生させ、新しい液性免疫を引き起こす(図5)。IgGは子宮頸部粘膜に滲出し、実際のHPV感染を防御する。レプリカを抗原としているため、感染性はまったくなく、病原性への復帰もない。

4価HPVワクチン(ガーダシル[®])が初のHPVワクチンとして2006年6月にFDA(アメリカ食品医薬品局)の認可を受けた。ハイリスクHPVである16型、18型のほかに尖圭コンジローマなどの原因であるローリスクHPV6型、11型に対するワクチンを含む。アジュバントとしてAAHSを添加されている。このワクチンは9歳以上の女性に対する子宮頸部の前がん状態および子宮頸がん、女性の肛門性器疣贅の予防、外陰部および陰

の前がん状態およびがんの予防を適応として承認されている。さらに、一部の国では、男性の肛門性器疣贅の予防に対しても承認されている。

2価HPVワクチン(サーバリックス[®])は、HPV16型およびHPV18型ワクチン抗原に新しいAS04をアジュバントとして添加して構成されている。このワクチンは子宮頸部の前がん状態およびがんの予防を適応として、10歳以上の女性に対する使用が承認されている。

1) 有効性

HPV感染から子宮頸がんの発生まで10年以上かかることと、発がんをエンドポイントとするのは倫理上の問題があるため、HPVワクチンの臨床試験における有効性は前がん病変(CIN2, CIN3)の発生をエンドポイントの代替指標として実施された。

HPVワクチンに対する大規模な第三相無作為化二重盲検試験は、ワクチンに含まれるHPV型に関する未感染女性(4価ワクチン:15~26歳の12,167人、2価ワクチン:15~25歳の18,644人)を対象に行われた。4価ワクチンではワクチン投

ウイルス感染症

と群とプラセボ投与群とを比較して、1回目の接種から36か月の時点で、HPV 16/18による中等度異形成以上に対して100%、高度異形成以上の病変に対して97%、上皮内腺がん(AIS)に対して100%の予防効果が認められた。2価ワクチンでは、1回目の接種から34.9か月の時点で、HPV 16/18による中等度異形成以上の病変に対して98.1%、高度異形成以上の病変に対して100%の予防効果が認められた。

さらに上の年齢層のHPV未感染女性(24~45歳, 3,819人)を対象にした4価ワクチンの臨床試験では、ワクチン投与群とプラセボ投与群とを比較して、HPV 6/11/16/18の持続感染および子宮頸部病変に対して90.5%(95%信頼区間73.7~97.5)の予防効果が認められた。16~23歳と比較して、これらの年齢層の女性はワクチン接種による抗HPV抗体産生が若干弱いが、ワクチン接種はHPV感染予防に有効と考えられる。また、両者のHPVワクチンにはウイルス排除の治療的効果がないことが示されている。

どちらのワクチンも、ワクチンに含まれるHPV型の未感染女性に3回接種することで、ほぼ全ての女性で血清中の抗HPV IgG抗体が陽性になる。さらに長期に渡る抗体価の推移は不明である。また、9~14歳の若い女性の方が、それより上の年齢層の女性(15~26歳)よりも抗体産生応答が高い。4価ワクチン接種の長期に渡る効果をフォローアップした報告では、ワクチン型HPVの未感染女性(16~23歳, 552人)への接種から5年の時点で、HPV 6/11/16/18による高度異形成以上の病変と生殖器疣贅に対して95.8%の予防効果が示された。また、2価ワクチンでワクチン型の未感染女性(15~25歳, 1,113人)への接種から6.4年の時点で、HPV 16/18の新規感染に対して95.3%、HPV 16/18の持続感染(12か月間隔で同じHPV DNAが検出)に対して100%、HPV 16/18による中等度異形成以上の病変に対して100%の予防効果が認められた。

これまでの臨床試験では、3回接種後に上昇した抗HPV抗体価は、5~6.4年後までワクチン型HPVによる子宮頸部前がん病変の発生を予防す

る効果が持続することが証明されており、抗体価のモニタリングでは20年以上の維持が推定されている。

日本における2価ワクチンの第二相無作為化二重盲検試験(20~25歳, 1,040人)では、HPV 16/18の持続感染およびそれらのウイルス型が原因の子宮頸がん前駆病変の100%の予防、さらにHPV 16/18以外の全てのHPV型に起因する中等度異形成以上の病変発生を75%予防した。

また、ワクチンに含まれる型以外のHPVに対するクロスプロテクションについては、HPV 31, 33, 45型に対する感染予防効果が2価ワクチンで、HPV 31型に対する感染予防効果が4価ワクチンで報告されている。前者では2価ワクチン非含有HPVタイプの占める割合(約30%)を考慮すると、クロスプロテクション効果により約11~16%の追加予防効果が得られるものと推測される。

2) 副反応

HPVワクチンに含まれるVLPは非感染性の蛋白質抗原であり、その安全性はB型肝炎ワクチンなどの蛋白質サブユニットワクチンと同等と推定される。アメリカCDCによる4価ワクチンの市販後副作用調査報告では、2006年6月から2008年12月までの2,300万回の接種から772件の深刻な副作用情報が得られ、失神、接種部位の局所反応、めまい、吐き気、頭痛などが報告されているが、これらの副作用はバックグラウンドレベルと同等であると結論されている。我が国での2価ワクチンの臨床試験では、A型肝炎ワクチン接種のプラセボ群と比較して、局所反応(疼痛、発赤、腫脹)がやや多いものの、関節痛、疲労感、頭痛、筋肉痛に関して同等の発生であり、重篤な副作用は認められない。

3) 接種スケジュール

2価ワクチンは、我が国では10歳以上の女性が接種対象で、0, 1, 6か月の3回、筋肉内接種する。4価ワクチン(2011年4月時点で国内未承認)は米国では9~26歳の女性が接種対象で、0, 2, 6か月の3回、筋肉内接種する。

HPVワクチンは性交渉を開始前に接種するこ

とが効率的であることから、HPV感染に曝露する前の女性を優先的な接種対象と考え、多くの国で10~14歳の女性を接種推奨年齢としている。わが国では、日本産婦人科学会、日本小児科学会、日本婦人科腫瘍学会、日本産婦人科医学会や子宮頸がん征圧を旨とする専門家会議などの専門家集団から、11歳から14歳での接種を推奨されている。海外では25か国以上で接種が公費負担されている。イギリスやオーストラリアでは学校接種が行われ85%以上の接種率となった。わが国では2010年補正予算により、不完全な制度ながら国と自治体による接種補助事業が決定した。

この年齢を過ぎた女性に対しても各国の事情に応じて、キャッチアップ接種が推奨されている。アメリカACIP(the Advisory Committee on Immunization Practice)の4価ワクチンに対するリコメンデーションでは、11~12歳の女児が優先接種対象として推奨され、13~26歳の未接種者がキャッチアップ接種対象として位置づけられている。わが国では上記の専門家集団から、15歳から45歳までを次の接種対象として推奨されている。特に、29歳までの女性は医療経済学的にも接種の有効性が示唆されている。

4 ▶ おわりに

日本を含む先進国における子宮頸がん予防のモデリングに関してのコンセンサス以下のおりである。①思春期女児に平等で高い接種率を達成すること、②成人女性において平等で高い検診受診

率を確保、③費用対効果を考慮すると男子に対する接種よりもまず女子への接種を優先すべき、である。

即ち、「大人になったらがん検診を受ける、子どもから大人まで適切な年齢でワクチンを接種して病気を予防する」、それが重要な健康教育である。

文 献

- 1) Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 118-31.
- 2) FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
- 3) Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-314.
- 4) 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: 847-55.
- 5) Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, et al. Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20: 385-92.

自治医会大学附属さいたま医療センター産婦人科
今野 良

1. 予防接種概論

はじめに

近年、ワクチンギャップ、ワクチン後進国という言葉をよく耳にするようになった。特に2009年のインフルエンザの世界的大流行をきっかけとして、ワクチンの重要性が多くの人に認識されることになったのもその理由の1つと考えられる。

他の先進国と比較して、2000年以降新しいワクチンの承認が少なかったこと、国として子どもたちに推奨しているワクチンの種類が少ないことが注目されるようになり、その改善に向けての動きが活発になっているところである。

予防接種に関連する法令¹⁾

日本の予防接種の制度は、法律上予防接種法に基づく定期接種と、基づかない定期外接種(いわゆる任意接種)に分かれているが、任意接種のなかにも子どもたちにとって大切なワクチンが数多く存在するにもかかわらず、そのことが、国民に正しく理解されていないことは、現在日本が抱える問題点の1つである。

予防接種に関連する法令には、次の4つがある。

- ① 予防接種法 (法律第六十八号)
- ② 予防接種法施行令 (政令第百九十七号)
- ③ 予防接種法施行規則 (厚生省令第三十六号)
- ④ 予防接種実施規則 (厚生省令第二十七号)

さらに別添として、1) 定期(一類疾病)の予防接種実施要領と、2) インフルエンザ予防接種実施要領があり、厚生労働省のHP (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-1.html>) に掲載されている。

日本で接種可能な予防接種の種類^{2)~4)}

日本で接種可能な予防接種の種類を定期接種・定期外接種・新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチン接種事業・ワクチン接種緊急促進事業と、生ワクチン・不活化ワクチン・トキソイドに分けて掲載する(表1)。

定期接種に含まれるワクチンは予防接種法に基づいて実施されるもので、そのうち、一類疾病に規定されているワクチン(インフルエンザは二類疾病)については、保護

表1 日本で接種可能なワクチンの種類

| | |
|--------------------|--|
| 予防接種法に基づく定期接種 | 生ワクチン |
| | BCG ポリオ 麻疹風疹混合 (MR) 麻疹 (はしか) 風疹 |
| 定期外接種 (任意接種) | 不活化ワクチン・トキソイド |
| | DPT (百日せきジフテリア破傷風混合) DT (ジフテリア破傷風混合) 日本脳炎 インフルエンザ (65歳以上, 一部, 60~64歳の対象者) |
| 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業 | 生ワクチン |
| | 流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) 水痘 黄熱 |
| | 不活化ワクチン・トキソイド |
| | B型肝炎 破傷風トキソイド ジフテリアトキソイド A型肝炎 狂犬病 肺炎球菌 (23価多糖体) ワイル病秋やみ |
| | 定期接種の対象年齢以外で接種するすべてのワクチン |
| | 不活化ワクチン |
| | 肺炎球菌 (7価結合型) インフルエンザ菌b型 (Hib) HPV (ヒトパピローマウイルス) |

者は子どもに予防接種を受けさせるよう努める義務 (努力義務) が課せられており、いわゆる法律上の努力義務があるため、受けても受けなくてもよいワクチンではない。

薬事法上の認可が得られているワクチンは、表1にもあるように生ワクチンが8種類、不活化ワクチン・トキソイドが14種類ある。定期接種と定期外接種の別は、予防接種法に基づいて実施するかどうかによって分けられるが、定期接種対象年齢以外で受ける予防接種はすべて定期外接種の位置づけとなる。

ただし、2009年度から始まった「新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接

種事業」〔定期接種（二類疾病）以外の対象者〕と、2010年度に2011年度末までの実施が決定された「ワクチン接種緊急促進事業 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000yt0k-att/2r9852000000yt7u.pdf>)」についてはいずれも予防接種法に基づく定期接種ではないが、定期外接種とは別枠で記載した。

「ワクチン接種緊急促進事業」については、2010年11月26日付厚生労働省健康局長、医薬食品局長の連名で「ワクチン接種緊急促進事業実施要領」が通知され、2010年11月26日から適用となっている。なお、自治体によって開始時期は異なるものの、市町村・特別区が実施主体となり、ヒトパピローマウイルスワクチン（以下「子宮頸がん予防ワクチン」）、インフルエンザ菌b型ワクチン（以下「ヒブワクチン」）、小児用肺炎球菌ワクチンに関して、国と市町村で費用を折半して実施される。費用については、都道府県に基金を設置し、都道府県の交付申請に基づいて、国から交付される。実際には、この基金から市町村・特別区の事業に対し助成される流れとなる。負担割合は国が1/2、市町村が1/2（都道府県事務費1/2は都道府県負担）であり、公費カバー率は9割となる。市町村によって柔軟な制度設計が可能とされており、被接種者の費用負担がない自治体もあると聞いている。なお、被害救済に万全を期するため、助成対象事業には民間保険への加入、健康被害副反応報告が行われるための措置を講じることが基金の助成要件となっている。詳しくは厚生労働省の資料がHP上に公開されているため、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金の概要について (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000yw9d-att/2r9852000000ywjf.pdf>) を参照されたい。

また、これら3つのワクチンに法律上の努力義務はなく、本事業での接種対象者は、子宮頸がん予防ワクチンについては、13歳となる日の属する年度の初日から16歳となる日の属する年度の末日までの間にある女性。ただし、例外として、12歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある女性も対象とすることができる（この場合、本事業における接種範囲は4学年内までとする）。2010年度において、16歳となる日の属する年度の末日までの間にある者で、本事業に基づき1回目もしくは2回目の接種を行ったものまたは明らかな発熱を呈しているもしくは急性の疾患にかかっていることにより子宮頸がん予防ワクチンの接種を受けることが適当でないと言われたものについては、17歳となる日の属する年度においても、接種を受けることができる。ヒブワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンについては、2カ月齢以上5歳未満の者が本事業の対象である。詳細は厚生労働省のHPに掲載されている実施要領 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/other/dl/101209i.pdf>) を参照されたい。

日本の予防接種スケジュール²⁾

国立感染症研究所感染症情報センターが、毎年予防接種制度の変更や新しいワクチンの導入に合わせて作成しているスケジュールを図1に示す。図中の矢印は、標準的なスケジュールの一案として示したもので、被接種者の体調、生活環境等に応じて、臨機応変に変更しながら、できる限り標準的な接種年齢の範囲内で受けられるようスケジュールを立ててほしい。

2008年以降、複数のワクチンが薬事法に基づいて国内承認され、特に乳児期に受けるワクチンが多くなっている。これまで日本では予防接種は1種類ずつ接種されることが多く、複数ワクチンの同時接種はほとんど実施されていなかった。しかし、現在の状況で、同時接種が行われないと、保護者、医療従事者ともに時間的な負担が大きくなり、同時接種によって接種率の向上や早期に予防接種で予防可能な疾患から守られるという利点もある。また、同時接種によってそれぞれのワクチンの効果が減じられることはなく、同時接種によって副反応の頻度が上がることもないことから、日本小児科学会は、「ワクチンの同時接種は、日本の子どもたちがワクチンで予防できる病気から守られるための必要な医療行為である」との考え方を示している⁵⁾。

ただし、同じ注射器の中に複数のワクチンを混ぜて接種することは認められていない。また、同じ腕に接種する場合、それぞれのワクチンの局所反応の出現する場所が重ならないように、米國小児科学会等では、少なくとも1インチ(=2.5 cm)以上離して接種することが推奨されており、日本でも同様の考え方が日本小児科学会から発表されている。

予防接種で予防可能な疾患の国内サーベイランス

1 患者サーベイランス

予防接種で予防可能な疾患のうち、感染症法で保健所への届出が定められている疾患について、表2と表3に報告された患者数を示す。表中に、急性脳炎、無菌性髄膜炎、細菌性髄膜炎が含まれているが、これらの疾患がすべて予防接種で予防可能な疾患であるという意味ではなく、急性脳炎には麻疹脳炎、風疹脳炎、水痘脳炎、ムンプス脳炎などが含まれ、無菌性髄膜炎にはムンプス髄膜炎、細菌性髄膜炎にはインフルエンザ菌b型や、肺炎球菌による髄膜炎などが含まれるため、予防接種で予防可能な疾患として一緒に掲載している。

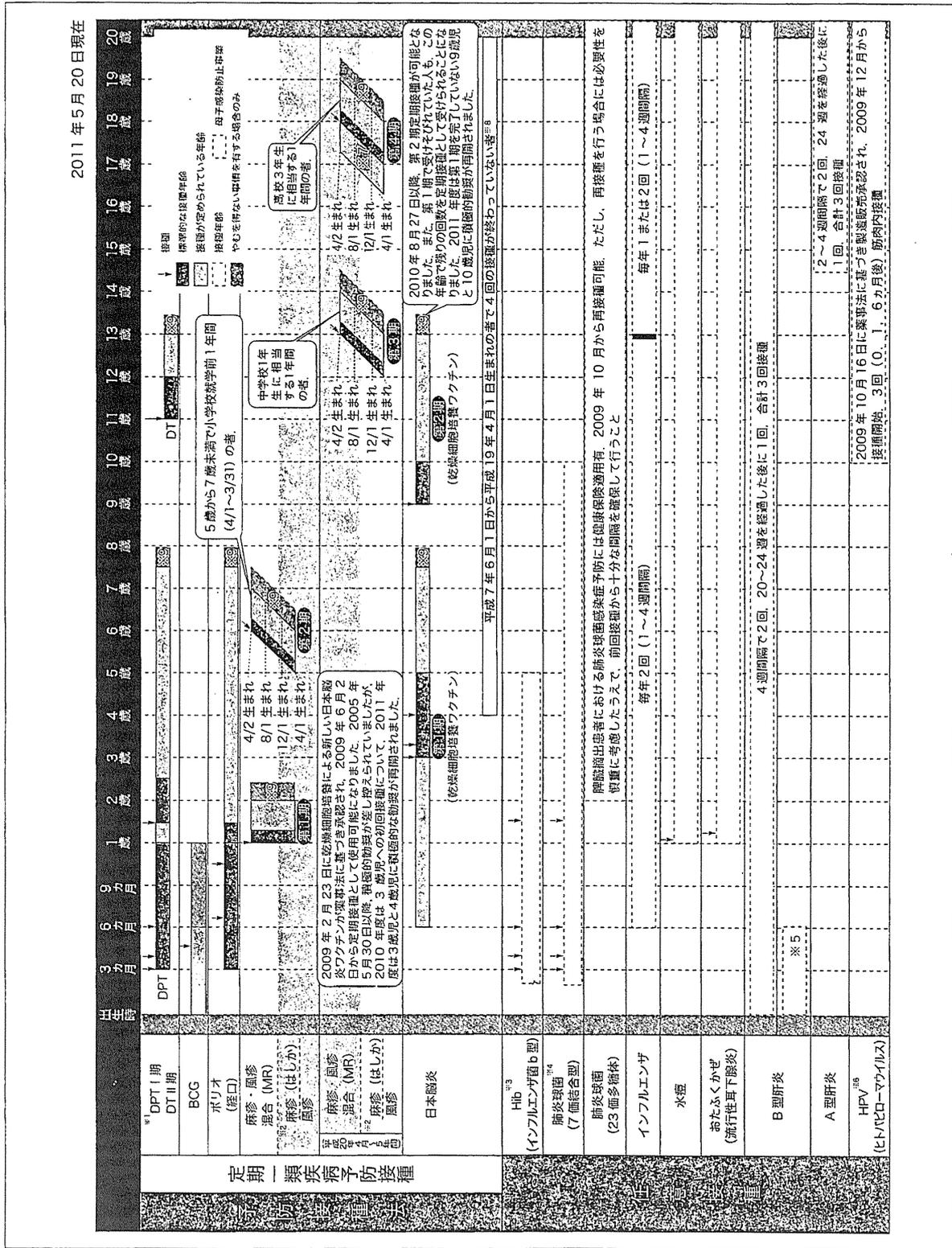


図1 2011年5月20日現在の日本の定期/任意予防接種スケジュール(20歳未満)
 国立感染症研究所感染症情報センターHP (<http://idsc.nih.go.jp/vaccine/dschedule/lmm11-01JP.gif>)より転載
 図の解説は次ページに掲載

(前ページより)

- ※1 D：ジフテリア，P：百日咳，T：破傷風を表す
- ※2 原則としてMRワクチンを接種。なお、同じ期内で麻疹ワクチンまたは風疹ワクチンのいずれか一方を受けた者、あるいは特に単抗原ワクチンの接種を希望する者は単抗原ワクチンを接種
- ※3 2008年12月19日から国内での接種開始。生後2カ月以上5歳未満の間にある者に行うが、標準として生後2カ月以上7カ月未満で接種を開始すること。接種方法は、通常4～8週間の間隔で3回皮下接種（医師が必要と認めた場合には3週間間隔で接種可能）。3回目の接種後おおむね1年の間隔において、1回皮下接種。接種開始が生後7カ月以上12カ月未満の場合は、通常、4～8週間の間隔で2回皮下接種（医師が認めた場合には3週間間隔で接種可能）。2回目の接種後おおむね1年の間隔において、1回皮下接種。接種開始が1歳以上5歳未満の場合、通常、1回皮下接種
- ※4 2009年10月16日に薬事法に基づき製造販売承認され、2010年2月24日から国内での接種開始。生後2カ月以上7カ月未満で開始し、27日間以上の間隔で3回接種。追加免疫は通常、生後12～15カ月に1回接種の合計4回接種。接種もれ者には、次のようなスケジュールで接種。生後7カ月以上12カ月未満の場合：27日以上の間隔で2回接種したのち、60日間以上あけて追加接種を1歳以降に1回接種。1歳：60日間以上の間隔で2回接種。2歳以上9歳以下：1回接種
- ※5 妊娠中に検査を行い、HBs抗原陽性（HBe抗原陽性、陰性の両方とも）の母親からの出生児は、出生後できるだけ早期および、生後2カ月にHB免疫グロブリン（HBIG）を接種。ただし、HBe抗原陰性の母親から生まれた児の場合は2回目のHBIGを省略してもよい
さらに生後2、3、5カ月にHBワクチンを接種する。生後6カ月後にHBs抗原および抗体検査を行い必要に応じて任意の追加接種を行う（健康保険適用）
- ※6 HPV16型・18型（子宮頸癌予防）。日本産科婦人科学会、日本小児科学会、日本婦人科腫瘍学会連名の「ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン接種の普及に関するステートメント：平成21年10月16日付」によると、推奨される年齢は、以下の通りとなっています。「優先的接種推奨年齢：11～14歳の女子。11～14歳で受けることができなかった場合の接種推奨年齢：15歳～45歳の女性」
- ※7 高校2年生に相当する者で、学校から海外に修学旅行、研修旅行等に行く者は第4期の定期接種として接種可能（2011年5月20日～2012年3月31日まで）
- ※8 4回すべて受けていない者は、第1回目の接種後6日から28日までの間隔において第2回目を接種し、第3回目の接種は第2回目から概ね1年あけて接種する。第4回目の接種は9歳以上で接種することとし、第3回目の接種からは6日以上の間隔において接種する。これまでに1回でも受けたことがある者は、残りの接種（1～3回）を6日以上の間隔において接種する。なお、第4回目の接種は9歳以上で接種する
- ※9 東日本大震災の発生によってやむを得ないと認められる場合においては、定期接種として接種可能（2011年3月11日～2011年8月31日まで）

表2 発生累積報告数(定点把握対象疾患):感染症発生動向調査より

| | | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 |
|---------------------|---|---------|---------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
| インフルエンザ | イ | 769,964 | 305,441 | 747,010 | 1,162,290 | 770,063 | 1,563,662 | 900,181 | 1,212,042 | 621,151 |
| 急性脳炎* | 基 | 149 | 134 | 108 | 99(～11/4) | — | — | — | — | — |
| 細菌性髄膜炎 | 基 | 256 | 278 | 300 | 298 | 379 | 309 | 350 | 383 | 412 |
| 水痘(水ぼうそう) | 小 | 275,036 | 271,409 | 263,308 | 250,561 | 245,941 | 242,296 | 265,453 | 245,880 | 224,800 |
| 成人麻疹** | 基 | 426 | 931 | 440 | 462 | 59 | 7 | 39 | 975 | — |
| 百日咳 | 小 | 3,804 | 1,760 | 1,458 | 1,544 | 2,189 | 1,358 | 1,504 | 2,932 | 6,749 |
| 風疹** | 小 | 3,123 | 2,561 | 2,971 | 2,795 | 4,239 | 895 | 509 | 463 | — |
| ペニシリン耐性肺炎球菌感染症 | 基 | 4,321 | 5,254 | 6,132 | 6,447 | 6,692 | 6,233 | 5,294 | 4,840 | 5,217 |
| 麻疹** (成人麻疹を除く) | 小 | 22,552 | 33,812 | 12,473 | 8,285 | 1,547 | 537 | 516 | 3,132 | — |
| 無菌性髄膜炎 | 基 | 1,873 | 1,254 | 2,985 | 1,625 | 1,028 | 773 | 1,140 | 797 | 743 |
| 流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) | 小 | 132,877 | 254,711 | 180,827 | 84,734 | 127,592 | 187,837 | 200,639 | 67,830 | 65,355 |

感染症発生動向調査に基づき、全国の定点医療機関から届け出られた数。

イ：インフルエンザ定点 [全国約5,000(内科約2,000および小児科約3,000)]、小：小児科定点(小児科全国約3,000) 基：基幹定点(内科および小児科医療を提供する300人以上収容する病院、全国約470)

* 2003年11月5日以降、全数把握対象疾患。 ** 2008年以降、全数把握対象疾患。 2000～2007年は、2009年8月4日現在報告数。 2008年は、2009年1月6日現在報告数(ペニシリン耐性肺炎球菌感染症のみ2009年1月13日現在)

表3 発生累積報告数(全数把握対象疾患):感染症発生動向調査より

| | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 |
|----------|------|------|------|-----------|------|------|------|--------|--------|
| 痘そう | — | — | — | 0(11/5～) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ポリオ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 結核** | — | — | — | — | — | — | — | 21,946 | 27,737 |
| ジフテリア | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| コレラ | 58 | 50 | 51 | 24 | 86 | 56 | 45 | 13 | 45 |
| A型肝炎 | 381 | 491 | 502 | 303 | 139 | 170 | 320 | 157 | 170 |
| 黄熱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 狂犬病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 日本脳炎 | 7 | 5 | 8 | 1 | 5 | 7 | 7 | 10 | 3 |
| B型肝炎 | 425 | 330 | 332 | 245 | 241 | 209 | 228 | 199 | 174 |
| 急性脳炎* | — | — | — | 12(11/5～) | 166 | 188 | 167 | 228 | 182 |
| 髄膜炎菌性髄膜炎 | 15 | 8 | 9 | 18 | 21 | 10 | 14 | 17 | 10 |
| 先天性風疹症候群 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 破傷風 | 91 | 80 | 106 | 73 | 101 | 115 | 117 | 89 | 120 |
| 風疹*** | — | — | — | — | — | — | — | — | 303 |
| 麻疹*** | — | — | — | — | — | — | — | — | 11,015 |

感染症発生動向調査に基づき、全国の全ての医師から届け出られた数。

2000～2007年は、2009年8月4日現在報告数。 2008年は、2009年1月6日現在報告数。

* 2003年11月5日から対象疾患。 2003年11月4日以前は、定点把握対象疾患。 ** 2007年4月から対象疾患(結核統計による報告数とは異なる)。 *** 2008年から全数報告対象疾患。 2007年以前は、定点把握対象疾患

予防可能な疾患に罹患することがないように、予防接種の効果と副反応、罹患したときの症状と重症化の頻度について、正しく情報提供する必要がある。

② 抗体保有率サーベイランス⁶⁾

感染症流行予測調査事業は、全国の都道府県と国立感染症研究所が協力して実施している厚生労働省の事業であるが、当該年度の実施要領（厚生労働省健康局長通知）に基づいて毎年実施されている世界に類をみない貴重な疫学調査である。原則として当該年度の7～9月に採血された健常者について、全国同じ検査術式を用いて、国立感染症研究所各疾病担当室から送られた標準血清あるいは市販されている標準血清とともに、各都道府県の衛生研究所で抗体測定が実施されている。その結果は国立感染症研究所感染症情報センターにNESID (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases) システムによって報告され、国立感染症研究所感染症情報センターで集計・作図を行い、速報としてHP (<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/index.html>) に結果を公開するとともに、各疾病担当室等と協力して年度報告書を作成している。

対象疾病は定期接種対象の8疾病であり、国民（健常者）の抗体保有率を定期的に調査し、各種疫学資料と合わせて検討し、予防接種事業の効果的な運用を図り、さらに長期的視野に立ち総合的に疾病の流行を予測することを目的として行っている。本項では、それぞれの疾病について、調査した最新年度の結果について解説する。詳細は、前述のHPに掲載している報告書を参照してほしい。

まず図2は、ゼラチン粒子凝集 (particle agglutination : PA) 法による麻疹抗体保有状況であるが、1 : 64以下の抗体価では流行時に発症する可能性があり、少なくとも1 : 128以上の抗体価が発症予防には必要である。特に医療関係者等、感染のリスクの高い職種では、できれば1 : 256以上の抗体保有が望まれる。

図3は、赤血球凝集抑制 (hemagglutination inhibition : HI) 法による風疹抗体保有状況であるが、妊娠中の検査で1 : 16以下の抗体価であることがわかった場合は、出産後の予防接種が推奨されている（「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rec200408.html>）⁷⁾。

同様にポリオ、日本脳炎、百日咳、ジフテリア、破傷風についてもHPに掲載しているので参照してほしい。

ポリオについては、中和法による抗体保有状況が2年ごとに調査されているが、1型については1975～1977年生まれの人々の抗体保有率が前後の年齢に比べて低く、

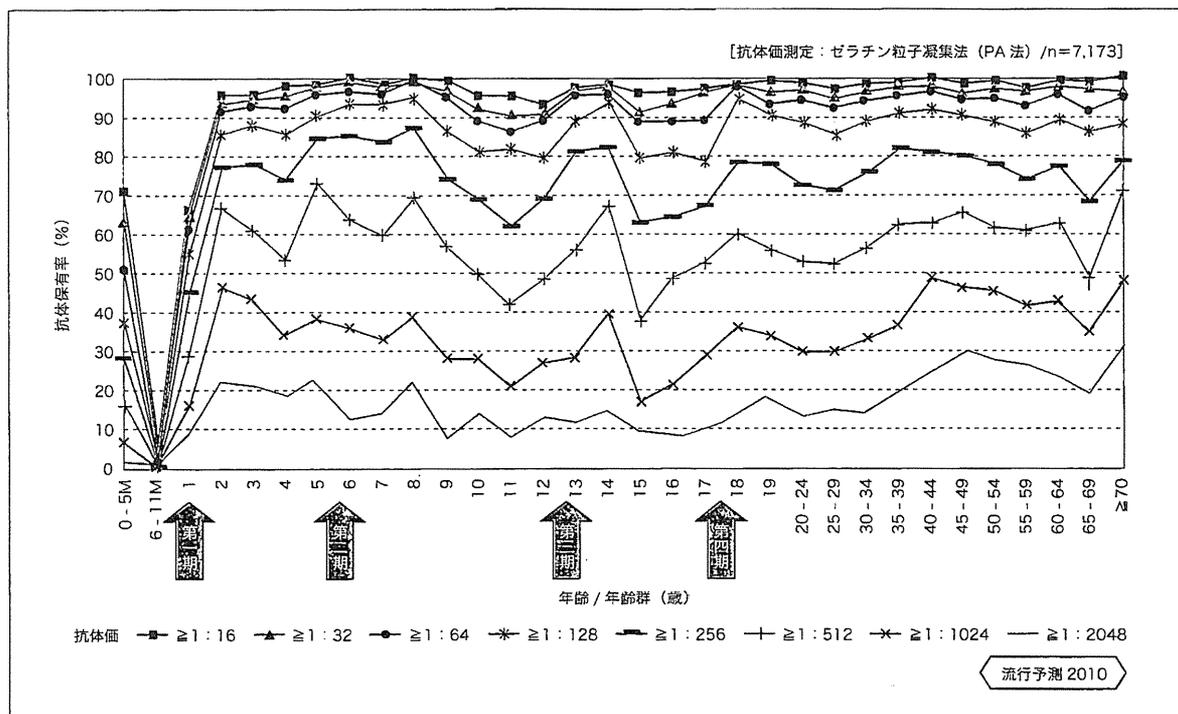


図2 年齢/年齢群別の麻疹抗体保有状況^{※1}～2010年度感染症流行予測調査より～

国立感染症研究所感染症情報センターHP (<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/Measles/Serum-M2010.html>) より転載。 ※1 原則として2010年7～9月に採取された血清の測定結果 (2011年3月現在暫定値)

厚生労働省はこの年齢の人への追加接種を推奨している。

日本脳炎についても中和法による抗体保有状況が2年ごとに調査されているが、2005年の積極的勧奨の差し控えにより、2010年度は8歳以下の抗体保有率が低い。また、40～50代の抗体保有率が低い。

百日咳については、BALL-ELISA法による抗毒素抗体保有状況が5年ごとに調査されているが、発症予防には10EU/mL以上の抗PT (pertussis toxin) 抗体が必要とされている。DPTワクチンの接種により生後6カ月以降急激に抗体保有率が上昇するが、その後年数の経過とともに減衰し3歳以降は、概ね50%程度で60代になると30%程度となる。

ジフテリアについては、培養細胞カラーチェンジ法による抗毒素保有状況が調査されている。DPTワクチンの接種により生後6カ月以降急激に抗体保有率が上昇するが、その後年数の経過とともに減衰し、50代後半～60代前半の抗毒素抗体保有率は20～30%台と低い。