

人類乳突病毒疫苗接種政策： 公共衛生倫理觀點

詹明錦^{1,5} 邱勝康² 吳建昌^{3,4,*} 方啟泰^{6,7,*}

人類乳突病毒(Human papillomavirus, HPV)是子宮頸癌的主要致病因子。目前已有兩種HPV疫苗，分別為四價(HPV-6, 11, 16及18)及二價(HPV-16, 18)，核准於26歲以下的青少年使用。由於定價昂貴，且長期保護力及疫苗安全性有待觀察，對HPV疫苗接種政策出現若干不同意見。本文回顧相關文獻，並從美國Centers for Diseases Control and Prevention與Public Health Leadership Society共同制定的歷史性文獻Principles of the Ethical Practice of Public Health所揭櫫的公共衛生倫理(Public health ethics)原則來剖析「是否應強制全面接種HPV疫苗」及「是否應公費補助接種HPV疫苗」兩個議題。我們認為，在目前有限之資料下，是否強制施打，仍有商榷餘地，將來更需要進行公開透明之政策討論，取得公眾之信任，以決定HPV疫苗之強制施打是否能夠通過比例原則之考量。是否公費補助則必須考量成本效益，在最佳條件之假設下，成本效益分析顯示HPV疫苗在台灣具成本效益，因此，以公費補助低收入戶少女接種HPV疫苗，應是目前適當的做法。(台灣衛誌 2013；32(4)：309-319)

關鍵詞：人類乳突病毒、疫苗、子宮頸癌、公共衛生倫理

前 言

人類乳突病毒(Human papillomavirus, HPV)是子宮頸癌的主要致病因子。目前有兩種HPV疫苗核准於人體使用：一種是

Gardasil® (嘉喜®) (默沙東藥廠)，可以預防HPV 6, 11, 16及18型所引起的子宮頸癌、原位腺癌、子宮頸癌前病變、外陰癌前病變、陰道癌前病變及生殖器疣(菜花)，衛生署核准接種年齡為9-26歲女性[1]；另一種是Cervarix™ (保蓆™) (葛蘭素史克藥廠)，可以預防HPV 16及18型所引起的子宮頸上皮內贅瘤癌及癌前病變，衛生署核准接種年齡為10-25歲女性[2]。世界衛生組織(World Health Organization, WHO)鑒於定期子宮頸抹片篩檢及追蹤在醫療資源缺乏地區窒礙難行，因此建議各會員國在考量成本效益(cost-effectiveness)並有充足財源購買HPV疫苗的前提之下，將HPV疫苗接種列入全國疫苗接種計畫[3]。然而在先進國家，由於對接種必要性、疫苗保護力以及疫苗安全性的疑慮，加上對青少年行為可能的負面影響，出現反對全面接種HPV疫苗的聲浪。本文回顧相關文獻，並嘗試從公共衛生倫理(Public

¹ 三軍總醫院感染管制室

² 三軍總醫院內科部感染暨熱帶醫學科

³ 國立台灣大學醫學院醫學系社會醫學科

⁴ 國立台灣大學醫學院附設醫院精神醫學部

⁵ 國立台灣大學公共衛生學院公共衛生碩士學位學程

⁶ 國立台灣大學公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所

⁷ 國立台灣大學醫學院附設醫院內科部感染科

* 通訊作者：方啟泰、吳建昌

聯絡地址：台北市中正區徐州路17號

台北市中正區仁愛路一段1號

E-mail: fangct@ntu.edu.tw; ccwu88@ntu.edu.tw

投稿日期：101年8月20日

接受日期：102年5月31日

health ethics)的觀點來剖析「是否應強制全面接種HPV疫苗」及「是否應公費補助接種HPV疫苗」兩個議題。

HPV感染與子宮頸癌

HPV 共有 100 多種型別。依據 International Agency for Research on Cancer (IARC) 2009年的致癌物分級，列為 group 1 (Carcinogenic to humans)的有HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58和59型[4]。不同型別的分布有地區性的差異，但致癌性最強的HPV 16型是全球最常見的高致癌性型別，僅HPV 16及18兩型即引發全球約70%的侵襲性子宮頸癌案例[3]。除了子宮頸癌之外，高致癌性型別HPV感染還會引發外陰癌、陰道癌、肛門癌及咽喉癌[3]。列為 group 2A (Probably carcinogenic to humans)的有HPV 68型；列為group 2B (Possibly carcinogenic to humans)的有HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73和82型；列為group 3 (Not classifiable)的則有HPV 6和11型[4]。HPV 6和11兩型雖然致癌風險較低，但會導致約90%肛門及生殖器疣(anogenital warts) (菜花)案例[3,5]。

生殖器HPV感染(genital HPV infection)主要經由性行為傳播[3]。美國National Health and Nutrition Examination 調查發現，美國女性HPV感染盛行率在性生活活躍的14-24歲間逐年增加，在20-24歲年齡層的盛行率高達44.8%，但24歲後則盛行率隨年齡逐年遞減[6]。此調查也發現：HPV 6, 11, 16, 18四種型別在14-59歲美國女性中的盛行率合計達3.4%[6]。對生殖器HPV感染自然史(natural history)的追蹤研究顯示：91%女性得到HPV感染後，免疫系統能夠在2年內自行清除HPV病毒[7]；但高致癌性HPV型別感染發展為持續性感染的機會較高，未來罹患子宮頸癌的機會也較高[7]。

在HPV導致的癌症中，最受關注的是子宮頸癌。子宮頸癌是目前全世界最常見的婦科癌症之一[3]。流行病學與病毒學研究皆顯示感染HPV是子宮頸癌的主要危險因

子[3,5]。WHO估計2005年全球約新增50萬例子宮頸癌，另有26萬婦女因子宮頸癌死亡，其中80%以上發生在較貧困的開發中國家[3,5]。定期子宮頸抹片篩檢及追蹤以早期發現癌症可以有效降低子宮頸癌的死亡率[8]，但需要完善的醫療服務系統及龐大的醫療費用[5]。以美國為例，估計每一年定期子宮頸抹片篩檢就會產生470萬件異常抹片需要複查追蹤[9]。此外，如果篩檢結果異常，經進一步切片檢查證實為癌前病變，需要局部切除治療，有可能會導致子宮頸狹窄等後續併發症。因此，子宮頸癌防治需要有直接針對致癌性HPV感染的初級預防(primary prevention)選項[3]。

HPV疫苗的保護力與安全性

發現HPV在子宮頸癌致病機轉上的角色後，科學家即開始積極研發安全有效的疫苗[5]。現有HPV疫苗均是由純化的L1結構蛋白製備成空殼狀的似病毒顆粒(virus-like particles)，既不含活病毒亦不含病毒DNA，因此相當安全[3]，其中Gardasil® (嘉喜®) (默沙東藥廠)，可以預防HPV 6, 11, 16及18型感染，需接種三劑(第0, 2, 6個月) [1]；Cervarix™ (保蓓™) (葛蘭素史克藥廠) 則可以預防HPV 16及18型感染，也需接種三劑(第0, 1, 6個月) [2]。大規模的隨機分派臨床試驗顯示：在尚未感染HPV的女性受試者，兩種HPV疫苗對第二級與第三級子宮頸癌前病變(cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3)、原位腺癌(adenocarcinoma in situ)及子宮頸癌(cervical cancer)的保護效力達到90-100%[3,10-13]。追蹤時間最長的一個研究顯示：接種HPV疫苗產生的保護效力至少可持續6.4年[13]。在疫苗安全性方面，從2006年6月8日美國食品及藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)核准Gardasil® (嘉喜®)上市到2008年12月31日間，全美國銷售合計超過2300萬劑。美國疾病管制中心(Centers for Diseases Control and Prevention, CDC)疫苗不良事件通報系統(Vaccine Adverse Event Reporting System,

VAERS)在這段時間共接獲12,424件接種後不良事件通報，大多數都是輕微的，最常見為暈倒(syncope)、注射部位局部紅腫疼痛、暈眩(dizziness)、噁心(nausea)及頭痛(headache) [14,15]。與其他疫苗接種比較，HPV疫苗接種後暈倒(syncope) (n=1,896)及靜脈血栓(venous thromboembolism) (n=56)的通報頻率統計上顯著較高，對此CDC與FDA正在進一步調查[14,15]。美國FDA已要求廠商在仿單上加註相關警語，美國CDC與FDA提醒醫護人員給予任何疫苗注射後均應指示接種者在現場休息15分鐘再返家，以免因暈倒而跌倒受傷[16]。

HPV疫苗政策與社會疑慮

美國FDA在2006年6月8日正式核准四價HPV疫苗(HPV4) Gardasil® (嘉喜®)上市後，美國國家疫苗接種諮詢委員會(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)基於防治HPV疾病的需求，並考量成本效益，在2006年6月正式建議對全美11-12歲女生例行施打HPV4疫苗[17]。美國FDA在2009年10月16日正式核准二價HPV疫苗(HPV2) Cervarix™ (保蓓™)上市後，美國ACIP在2009年10月21日更新其建議：對全美11-12歲女生例行施打HPV4疫苗或HPV2疫苗皆可[18]。在考量HPV導致的男性口咽癌及肛門癌逐年增加的趨勢後，美國ACIP在2011年10月25日正式建議對全美11-12歲男生例行施打HPV4疫苗[19]。

即使有ACIP的建議，HPV疫苗的全面施打仍需美國各州議會的批准[20]，引發了各州議會及社會的熱烈討論。立法上的爭點有二：其一為是否需強制接種？其二為誰來付費？[21-24]由於疫苗廠商在2006-2007年大力遊說各州議會立法將少女HPV疫苗接種定為強制性(compulsory)[24]，引發對HPV疫苗政策的疑慮，懷疑背後的動機究竟是為了公共衛生還是商業利潤[23]？

對強制接種HPV疫苗的疑慮來自兩方面：由於HPV感染主要經由性行為傳染，少數衛道人士擔憂全面接種HPV疫苗可能

會讓原本因害怕性病而自我約束的青少女產生「接種後就不會感染性病」的認知，因而導致危險性行為增加的負面社會效應[21, 22]；然而研究顯示，推廣保險套或避孕藥之使用，並沒有增加性行為頻率的效果，而且過去的禁絕性行為的宣傳方案，也沒有降低青少年性行為的效果[25]，以接種HPV疫苗導致青少年危險性行為而反對HPV疫苗之接種，並非有力之論述。但是，更大的保留態度則是來自少女家長對於是否確實有必要以強制手段來推廣HPV疫苗的疑慮—特別是：疫苗能夠預防的HPV 6, 11, 16, 18四種型別在美國的盛行率很低，只有3.4%，但疫苗的長期保護效力及長期安全性卻均屬未知[23,24]。在實務上，新疫苗剛推出時因安全性尚未充分建立，傳統的做法是先以鼓勵自願施打的方式來推動，經過數年後，新疫苗的效力及安全性在民眾及學術界中逐漸建立口碑，為社會各界普遍接受，此時立法全面接種自然水到渠成[24]。HPV疫苗廠商一獲得FDA上市核准後就立即進行政治遊說(lobby)推動強制施打的做法反而引發社會爭議[23,24]。2006-2008年間原本健康的少女注射HPV疫苗後發生靜脈血栓的個案通報[14,15]，更讓家長擔憂HPV疫苗並不像廠商所宣稱的那樣安全。在強大的民意壓力之下，50州中絕大多數迄今均未能通過全面強制接種HPV疫苗法案[20,24,26]。

在台灣，兩種HPV疫苗分別在2006年12月及2008年8月核准上市，嘉喜®三劑目前自費約需新台幣1萬2千元至1萬4千元左右，保蓓™三劑自費則約需新台幣1萬1千7百元。因價格相當昂貴，台北市率先從2007年底開始補助低收入戶、母親有病史的國中女生接種。金門縣則是第一個全面公費補助HPV疫苗的縣市，新北市亦在2010年三月跟進[27]。衛生署國民健康局則從2011年4月11日開始對全國低收入戶及山地離島國中女生提供補助[28]。在台灣HPV疫苗接種均採自願方式，因此社會評價相當正面；但也有部分婦女團體指出台灣婦女子宮頸癌死亡率已經逐年下降，施打HPV疫苗根本沒有急迫性，擔憂過度使用公費補助HPV疫苗將造成

排擠效應，使其他癌症的防治無法得到足夠經費[29]。

公共衛生決策的倫理基礎

美國CDC定義公共衛生倫理為：「指導公共衛生行動的原則與價值，這些原則與價值提供形成決策之架構與正當化決定之方式(“Public health ethics seeks to understand and clarify principles and values which guide public health actions. Principles and values provide a framework for decision making and a means of justifying decisions.”)」[30]。臨床醫療決策服務個別病患(patient-centered)，公共衛生決策則以全民(population)為服務對象，由於個別民眾權益與社會整體福祉可能並不一致，因此面對的倫理挑戰也遠較複雜[31]。美國CDC與Public Health Leadership Society在2002年共同制定的“Principles of the Ethical Practice of Public Health”是公共衛生倫理歷史性文獻，具有公共衛生倫理之完整體系性思維，內容開宗明義以聯合國(United Nation) 1948年通令頒布的普世人權宣言(Universal Declaration of Human Rights)為依據，具有普世適用性。其中明確界定公共衛生的價值(Value)、信念(Belief)與行動依據(Bases of Action) [32]，摘要如下：

1. 每個人都有權獲得維持健康的必要資源；
2. 人與人在社會中彼此依存(interdependence)，因此個人權益不能無限擴張，需要平衡地考慮對他人權益及對社會整體的衝擊；
3. 公共衛生要有成效端賴公眾的信任(public trust)，而公眾信任必須經由坦誠溝通(communication)、告知實情(truth telling)、透明(transparency)、負責(accountability)可靠(reliability)及互惠(reciprocal)方能建立；
4. 政策形成與評估應當要容許每一個社會成員有參與機會；
5. 公共衛生行動應本於核心價值，善用知識的力量，以科學方法客觀地評估問題

在以上核心價值、信念與行動依據之下，“Principles of the Ethical Practice of Public Health”進一步揭櫫12項具體的公共衛生倫理實務原則(表一)。

HPV疫苗是否應強制全面接種？ —公衛倫理觀點

疫苗接種是醫療行為，根據醫學倫理的自主原則(Autonomy) [31,33]，個別民眾具有在不受誤導的情況下，基於自身利益與風險之衡量，自主決定是否接種疫苗的正當權益。但是，疫苗接種並不僅是單純的醫療行為而已，是否接種疫苗也會影響到他人的權益。麻疹、德國麻疹等具高度傳染性的急性呼吸道傳染病，其控制端賴高疫苗接種率所產生的族群免疫(herd immunity)。在疫苗保護力無法達到100%的情況下，接種麻疹、德國麻疹疫苗除了降低接種者的感染風險，也同時降低了接種者周遭的人被傳染的風險，產生間接的保護作用；反之，若拒絕接種疫苗，則不僅增加了接種者自身的感染風險，也同時增加了接種者一旦發病，周遭的人被傳染的風險。因此，在公共衛生倫理上，個人權益不能引用醫學倫理的自主原則無限擴張，而必需考慮拒絕接種疫苗對其他人的個人權益及對社會整體的衝擊。

因此，為避免傳染性疾病導致的重大公共衛生危害(相對上產生重大之公共衛生利益)，若無其他比施打疫苗限制或侵害更小的措施，只要權衡之後，能夠符合比例原則(principle of proportionality)，亦即公共衛生之利益大於個人自主之限制[34]，仍然可以強制接種疫苗。經呼吸道傳染的麻疹、德國麻疹疫情一旦爆發流行，每個兒童都有可能被傳染，然後再傳染給其他人，因而每個兒童有相同的公共衛生倫理義務配合接受疫苗接種，以產生能夠降低他人罹病風險的抗體。在此觀點下，能夠降低他人罹病風險，是疫苗接種成為一項公共衛生倫理義務的前提。當此前提不成立時一例如：先天免疫機能不全的兒童即使接種疫苗也無法產生能夠降低他人罹病風險的抗體—他接種與否根本

表一 美國疾病管制中心(Centers for Diseases Control and Prevention)與美國Public Health Leadership Society在2002年共同制定的十二項公共衛生實務倫理原則[32]

原 文	中 譯
1. Public health should address principally the fundamental causes of disease and requirements for health, aiming to prevent adverse health outcomes.	公共衛生應面對疾病的根本原因與健康的基本需求，以預防健康上不利的結果為目標
2. Public health should achieve community health in a way that respects the rights of individuals in the community.	公共衛生應以尊重個別民眾正當權益的方式提升公眾健康
3. Public health policies, programs, and priorities should be developed and evaluated through processes that ensure an opportunity for input from community members.	制定與評估公共衛生政策、方案和優先次序的過程中，應確保公眾成員意見有被納入考量的機會
4. Public health should advocate and work for the empowerment of disenfranchised community members, aiming to ensure that the basic resources and conditions necessary for health are accessible to all.	公共衛生應鼓吹並致力於提升社會弱勢者之權能，確保所有人都能夠獲得維護健康所必要的資源與條件
5. Public health should seek the information needed to implement effective policies and programs that protect and promote health.	公共衛生應尋求達致有效保護與促進健康政策所需的資訊
6. Public health institutions should provide communities with the information they have that is needed for decisions on policies or programs and should obtain the community's consent for their implementation.	公共衛生部門決定政策或計畫所依據的資訊，應當要提供給公眾知情，且在其執行時，應取得公眾之同意
7. Public health institutions should act in a timely manner on the information they have within the resources and the mandate given to them by the public.	公共衛生機構應當在國家賦予的資源與規範下，就現有資訊適時採取行動
8. Public health programs and policies should incorporate a variety of approaches that anticipate and respect diverse values, beliefs, and cultures in the community.	公共衛生的計劃與政策應當運用各種方式預先考慮與尊重公眾間價值觀、信仰和文化上的差異
9. Public health programs and policies should be implemented in a manner that most enhances the physical and social environment.	公共衛生計畫與政策應以最能提升物理與社會環境的方式來執行
10. Public health institutions should protect the confidentiality of information that can bring harm to an individual or community if made public. Exceptions must be justified on the basis of the high likelihood of significant harm to the individual or others.	一旦公開，可能會造成某人或公眾傷害的資訊，公共衛生機構應當保護其秘密性，除非有充分理由認為保守秘密極可能會顯著傷害此人或他人
11. Public health institutions should ensure the professional competence of their employees.	公共衛生機構應確保其員工的專業能力
12. Public health institutions and their employees should engage in collaborations and affiliations in ways that build the public's trust and the institution's effectiveness.	公共衛生機構及其工作人員應有組織地充分合作，建立公眾的信任與提昇機構的效率

不影響其他人的權益與社會福祉，在公共衛生倫理上這樣的兒童就不負有配合接種疫苗的義務。

從上述公共衛生倫理觀點剖析，少女是否負有接種HPV疫苗的義務，取決於這樣的疫苗接種是否能夠降低他人罹病風險。雖然有學者認為，施打HPV疫苗以降低子宮頸癌之傷害之論述，可以援用當年強制施打麻疹、德國麻疹等疫苗之論述，可以主張只有打過疫苗者才可以入學。然而，與麻疹、德國麻疹等經呼吸道傳染疾病不同，甚至與破傷風經土壤或器物接觸傳染不同，生殖器HPV感染係經由性行為傳播，日常接觸並不會傳染生殖器HPV感染[3]，因此HPV疫苗不能與入學前施打之傳統疫苗等同而論[35]。從傳染病流行病學觀點，只有在性關係網絡(sexual network)中有兩個或以上男伴的女子，接種HPV疫苗才能降低其男伴感染生殖器HPV感染的風險，再進而降低其男伴的其他女伴罹患生殖器HPV感染及後續子宮頸癌的風險。若我們假設不論男女大部分皆有兩個或以上的性伴侶，全面接種HPV疫苗理論上的確能夠降低所預防之HPV型別傳染及所伴隨之子宮頸癌風險。鑑於西方社會(甚至某些亞洲高度開發社會)對性觀念的開放，可預見目前尚未開始性關係的少女，大部分不會在一生中只有一個男伴，因此，例行提供給她們HPV疫苗接種，將能有效降低族群中疫苗相關高危險HPV型別的傳播及子宮頸癌的發生率[3]。但對於將來一生只有單一男伴的少女，接種HPV疫苗只能保護她自己不受男伴傳染，並不能對男伴或男伴的其他女伴提供任何間接的保護，因此，並沒有任何正當理由可以強制其接種HPV疫苗。

然而，是否要強制全面施打HPV疫苗，安全性、比例原則及公眾之信任亦是重要之關鍵。通常一個新疫苗上市之後，需要一段時間來觀察其是否會出現上市前研究所未發現之重要安全性問題。所以，2007年公共衛生倫理學者Gostin一開始對於HPV疫苗之施打，部分基於安全性之考量，認為應該暫緩[24]，但在2011年Gostin即認為安全性之考量已經不是問題[36]。然而，承

上所述，目前HPV疫苗上市後其疫苗施打後對於HPV-16及HPV-18免疫之有效期目前最佳資料僅有6.4年[13]，而且許多婦女其實同時感染多種HPV，只從HPV疫苗可以防止HPV-16及HPV-18造成的子宮頸二級以上的上皮層癌變增生(cervical intraepithelial neoplasia, second degree or higher, CIN 2+)，並不能直接推論到可以降低70%的子宮頸癌發生率[37]，更何況各型HPV流行病學分佈將來會甚至可能因為全面性HPV4及HPV2疫苗施打而產生變動，現有HPV疫苗對於整體子宮頸癌之長期預防效果，仍須時間之觀察。而且，在有限之觀察時間中，學者對於安全性之考量仍有疑慮[38]，而在眾多學者認為HPV疫苗仍不能取代已開發國家既有之子宮頸癌篩檢(Pap smear)措施之際[38]，這樣的資料是否能夠通過益處大於壞處(包括成本)之比例原則之考量，仍有商榷之虞地。WHO與美國CDC都支持例行給少女接種HPV疫苗，但均未建議採用強制手段[3,17-19]。

過去廠商對於對於HPV疫苗之大力促銷及立法遊說，產生大眾對於HPV疫苗之疑慮[23,24]，因此HPV疫苗強制施打政策更應該經過積極公眾參與討論，由政策制訂者與公眾坦誠溝通，採用告知實情、決策透明、負責可靠及互惠之方式，取得公眾之信任，接受HPV疫苗之有效性及安全性之後，容許某些民眾豁免條款(opt-out clause)之運用，才能夠經由民主程序採用HPV疫苗強制施打政策[34]。

HPV疫苗是否應公費補助接種？

一、公衛倫理觀點

WHO建議各會員國在考量成本效益(cost-effectiveness)並有充足財源購買HPV疫苗的前提之下，將HPV疫苗接種列入少女的疫苗接種計畫，但特別指出：HPV疫苗僅能防治占70%的HPV-16及HPV-18相關子宮頸癌病例，仍有30%的子宮頸癌病例是由四價及二價HPV疫苗未能涵蓋的其他HPV型別所導致，因此，少女時期雖接種過HPV疫苗，

成年後仍然必須接受定期子宮頸抹片篩檢，而少女HPV疫苗接種計劃也不可排擠成年婦女接受定期子宮頸抹片篩檢及追蹤的相關經費[3]。既然WHO明確建議費用昂貴的HPV疫苗接種不能代替定期子宮頸抹片篩檢，顯然，如果決定要推動少女全面例行公費接種HPV疫苗計劃，經費就必須設法從防治子宮頸癌以外的其他經費項目中撥出，對其他公費支出項目產生排擠效應。相反地，如果HPV疫苗接種採用家長自費的方式，固然不會排擠到其他使用公部門資源的經費項目，但低收入戶的少女就會因無法負擔而放棄接種。

公共衛生倫理一方面課以社會成員降低他人罹病風險的義務，同時也賦予每個人獲得維持健康必要資源的權利[32]。由於所有醫療與預防保健項目都需要用錢，在有限資源使用上構成一定程度的競爭，在資源的分配上，必須考量人與人在社會中彼此依存的关系，公費補助個人的額度不能無限擴張，需要平衡地考慮對他人權益及對社會整體的衝擊，因此，資源使用的成本效益是重要的考量。一個良善的社會必然不會讓其弱勢成員因財力不足而無法接受必要的醫療與預防保健措施；但一個治理良好的社會也必然不會將有限資源投注在效益不佳的項目。

目前已有多份數理模式模擬研究[39-42]探討以公費補助HPV疫苗接種的成本效益，受限於關鍵參數的不確定性，每增加一個健康人年(quality-adjusted life-year, QALY)所需成本的估計值從US\$4,666到US\$52,200都有[39-42]。WHO建議的成本效益評估標準分成三個等級：(1)高度成本效益(highly cost-effective)：增加每個健康人年所需成本低於一個國民生產毛額(GDP)；(2)具成本效益(cost-effective)：增加每個健康人年所需成本介於1到3 GDP之間；(3)不符成本效益(not cost-effective)：增加每個健康人年所需成本超過3 GDP [43]。因此以公費補助HPV疫苗是否符合成本效益，尚需參考國民經濟情況[44]，當然也受廠商定價的影響[45]。

在廠商目前的定價之下，假設HPV疫

苗在台灣的保護效力與全球的平均預估值相同，且保護效力可持續到終生，則HPV疫苗在台灣的成本效益經估計為每增加一個健康人年需US\$13,674 [42]。但流行病學研究顯示：現有兩種HPV疫苗能防護的HPV-16及HPV-18兩種致癌性HPV感染占台灣的子宮頸癌病例約60%，較全球平均值約70%為低[3,4,46]；而現有疫苗未能涵蓋的其他高致癌性HPV型別，例如HPV-58及HPV-52，在台灣的子宮頸癌病例中合計可高達40% [4,46]；因此，HPV疫苗在台灣能夠發揮的保護力(有效性)將低於全球平均之估計值。將此台灣特殊情況納入考量後，HPV疫苗接種在台灣每增加一個健康人年所需費用需乘上1.6倍(約US\$21,878) [42]。考量台灣2010年GDP為US\$16,471 [47]，依照WHO建議的成本效益評估標準[43]，HPV疫苗在台灣具成本效益，但未達具高度成本效益的標準。由於HPV疫苗在台灣具有成本效益，國民健康局目前以公費補助低收入戶及山地離島弱勢的少女接種HPV疫苗，以確保其不致因財力不足而無法與一般民眾一樣地接受此項有效益的預防保健措施，應是適當的做法。

結 論

從公共衛生倫理觀點，少女是否負有接種HPV疫苗的義務，取決於這樣的疫苗接種是否能夠有效且安全地降低自己及他人之罹病風險。對於一生保持童貞或只有單一男伴的女子，或有其他特殊生理及法律所接受之排除條件者，並沒有任何正當理由可以強制其接種HPV疫苗。WHO與美國CDC都支持例行給少女接種HPV疫苗，但均未建議採用強制手段。在目前有限之資料下，是否強制施打，仍有商榷餘地，將來更需要進行公開透明之政策討論，取得公眾之信任，以決定HPV疫苗之強制施打是否能夠通過比例原則之考量。是否公費補助必須考量成本效益，在最佳條件之假設下，成本效益分析顯示HPV疫苗在台灣具成本效益，因此，以公費補助低收入戶少女接種HPV疫苗，應是目前適當的做法。

參考文獻

1. 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司：嘉喜®四價人類乳突病毒(第6、11、16、18型)基因重組疫苗仿單。http://www.hpvcare.com.tw/HPV_instruction/GARDASIL%20TWPC.pdf。引用2012/06/10。MSD Taiwan. GARDASIL®. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine. Available at: http://www.hpvcare.com.tw/HPV_instruction/GARDASIL%20TWPC.pdf. Accessed June 10, 2012. [In Chinese]
2. 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司：保蓆™人類乳突病毒第16/18型疫苗(基因重組；使用AS04佐劑)仿單。http://www.gsk.tw/PDF/vaccines/Cervarix.pdf。引用2012/06/10。GSK Taiwan. Cervarix™ Human Papillomavirus Vaccine Type 16/18. (Recombinant, AS04 Adjuvanted). Available at: http://www.gsk.tw/PDF/vaccines/Cervarix.pdf. Accessed June 10, 2012. [In Chinese]
3. WHO. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2009;**84**:118-31.
4. Chen HC, You SL, Hsieh CY, et al. Prevalence of genotype-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Taiwan: a community-based survey of 10,602 women. Int J Cancer 2011;**128**:1192-203.
5. WHO. Human Papillomavirus and HPV Vaccines: Technical Information for Policy-Makers and Health Professionals. Geneva: WHO, 2007.
6. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007;**297**:813-9.
7. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998;**338**:423-8.
8. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition- summary document. Ann Oncol 2010;**21**:448-58.
9. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). Arch Pathol Lab Med 2003;**127**:946-9.
10. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol 2012;**13**:89-99.
11. FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. BMJ 2010;**341**:c3493.
12. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)- 6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. J Natl Cancer Inst 2010;**102**:325-39.
13. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet 2009;**374**:1975-85.
14. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Vaccine safety: summary of HPV adverse reports published in JAMA. Available at: http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/jama.html. Accessed June 12, 2012.
15. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. JAMA 2009;**302**:750-7.
16. CDC. Syncope after vaccination--United States, January 2005-July 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;**57**:457-60.
17. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007;**56**:1-24.
18. CDC. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;**59**:626-9. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;**59**:1184.
19. CDC. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;**60**:1705-8.
20. National Conference of State Legislatures. HPV vaccine: state legislations and statutes. Update June 2012. Available at: http://www.ncsl.org/issues-research/health/hpv-vaccine-state-legislation-and-statutes.aspx. Accessed June 12, 2012.
21. Colgrove J. The ethics and politics of compulsory

- HPV vaccination. *N Engl J Med* 2006;**355**:2389-91.
22. Charo RA. Politics, parents, and prophylaxis--mandating HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2007;**356**:1905-8.
23. Gostin LO, DeAngelis CD. Mandatory HPV vaccination: public health vs private wealth. *JAMA* 2007;**297**:1921-3.
24. Schwartz JL. HPV vaccination's second act: promotion, competition, and compulsion. *Am J Public Health* 2010;**100**:1841-4.
25. Vamos CA, McDermott RJ, Daley EM. The HPV vaccine: framing the arguments for and against mandatory vaccination of all middle school girls. *J Sch Health* 2008;**78**:302-9.
26. Colgrove J, Abiola S, Mello MM. HPV vaccination mandates--lawmaking amid political and scientific controversy. *N Engl J Med* 2010;**363**:785-91.
27. 王鴻國：北縣85年次女生子宮頸癌疫苗免費打。http://np09867.npo.nat.gov.tw/#_Toc203451551。引
用2010/03/22。
Wang HK. Cervical cancer vaccines freely available to female residents of Taipei County who were born in 1996. Available at: http://np09867.npo.nat.gov.tw/#_Toc203451551. Accessed March 22, 2010. [In Chinese]
28. 行政院衛生署國民健康局：4月11日開始補助全國低收入戶及山地離島國中一至三年級女生接種人類乳突病毒疫苗(2011/04/11)。http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPnet/Portal/AchieveShow.aspx?No=201105160002。引用2012/06/13。
Bureau of Health Promotion, Department of Health, Executive Yuan, R.O.C. (Taiwan). National subsidies for HPV vaccines for junior high school girls from low-income households, mountainous areas, and remote islands since April 11, 2011. Available at: http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPnet/Portal/AchieveShow.aspx?No=201105160002. Accessed June 13, 2012. [In Chinese]
29. 台灣女人連線：政府預算應做合理分配－呼籲各地方政府暫緩施打HPV疫苗。http://tw1.ngo.org.tw/health_word.asp?artid=00088&artcatid=00002&artcatnm=相關政策&nouse=2210。引用2012/06/13。
Taiwan Women's Link. Governmental budgets should be reasonably distributed--a call for suspension of HPV vaccination by local governments. Available at: http://tw1.ngo.org.tw/health_word.asp?artid=00088&artcatid=00002&artcatnm=相關政策&nouse=2210. Accessed June 13, 2012. [In Chinese]
30. CDC. Public health ethics. Available at: http://www.cdc.gov/od/science/integrity/phethics/. Accessed June 17, 2012.
31. Thomas JC. Module 1: distinguishing public health ethics from medical ethics. Available at: http://oce.sph.unc.edu/phethics/module1/presentation.htm. Accessed June 17, 2012.
32. Public Health Leadership Society. Principles of the ethical practice of public health. Available at: http://www.apha.org/NR/rdonlyres/1CED3CEA-287E-4185-9CBD-BD405FC60856/0/ethicsbrochure.pdf. Accessed June 17, 2012.
33. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. New York: Oxford University Press, 2009.
34. Childress JF, Faden RR, Gaare RD, et al. Public health ethics: mapping the terrain. *J Law Med Ethics* 2002;**30**:170-8.
35. Opel DJ, Diekema DS, Marcuse EK. A critique of criteria for evaluating vaccines for inclusion in mandatory school immunization programs. *Pediatrics* 2008;**122**:e504-10.
36. Gostin LO. Mandatory HPV vaccination and political debate. *JAMA* 2011;**306**:1699-700.
37. Gerhardus A, Razum O. A long story made too short: surrogate variables and the communication of HPV vaccine trial results. *J Epidemiol Community Health* 2010;**64**:377-8.
38. Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? *Ann Med* 2013;**45**:182-93.
39. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;**8**:604-15.
40. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:28-41.
41. Dasbach EJ, Insinga RP, Yang YC, Pwu RF, Lac C, Elbasha EH. The cost-effectiveness of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Taiwan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;**9**:459-66.
42. Liu PH, Hu FC, Lee PI, Chow SN, Huang CW, Wang JD. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for prevention of cervical cancer in Taiwan. *BMC Health Serv Res* 2010;**10**:11.
43. WHO. Cost-effectiveness thresholds. Available at: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/print.html. Accessed June 18, 2012.
44. Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries--key challenges and issues. *N Engl J Med* 2007;**356**:1908-10.



45. Bogaards JA, Coupé VM, Meijer CJ, Berkhof J. The clinical benefit and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for adult women in the Netherlands. *Vaccine* 2011;**29**:8929-36.
46. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;**103**:1387-96.
47. 行政院主計總處：國民所得與平均每人國民所得，2011。 <http://www.dgbas.gov.tw/public/data/dgbas03/bs4/NiYB/c1/1-3.doc>. 引[用2012/07/09。 Directorate-General of Budget, Accounting and Statistics, Executive Yuan, R.O.C. (Taiwan). National income and per capita income in 2011. Available at: <http://www.dgbas.gov.tw/public/data/dgbas03/bs4/NiYB/c1/1-3.doc>. Accessed July 9, 2012. [In Chinese]

Human papillomavirus vaccination policy: a public health ethics perspective

MIN-CHIN CHAN^{1,5}, SHEN-KANG CHIU², KEVIN CHIEN-CHANG WU^{3,4,*}, CHI-TAI FANG^{6,7,*}

Human papillomavirus (HPV) is a major factor in the etiology of cervical cancer. Two HPV vaccines, HPV4 (against HPV types 6, 11, 16, and 18) and HPV2 (against HPV 16 and 18), have been approved for adolescent girls younger than age 26. Due to concerns about the price, duration of protection, and vaccine safety, opinions differ on HPV vaccination policy. We reviewed the literature, and considered two issues from the public health ethics perspective highlighted in “Principles of the Ethical Practice of Public Health” co-issued by the United States Centers for Diseases Control and Prevention and the Public Health Leadership Society: (1) whether or not HPV vaccination should be mandatory, and (2) whether HPV vaccination should be paid for by the government. Given the limited current information, it is still debatable whether to adopt an obligatory HPV vaccination program. In the future, it will be necessary for policy makers to engage the public in open and transparent deliberation and earn the public’s trust in seeing obligatory HPV vaccination as compatible with the principle of proportionality. In the best case scenario, analysis shows that it is cost-effective for people to voluntarily receive HPV vaccination. Currently, it is appropriate for the government to provide financial support to girls from low-income families. (*Taiwan J Public Health*. 2013;**32**(4):309-319)

Key Words: *human papillomavirus, vaccine, cervical cancer, public health ethics*

¹ Infection Control Office, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

² Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

³ Department of Social Medicine, School of Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, No. 1, Sec. 1, Ren-Ai Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

⁴ Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

⁵ Master of Public Health Degree Program, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, R.O.C.

⁶ Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, College of Public Health, National Taiwan University, No. 17, Xu-Zhou Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

⁷ Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

* Correspondence author. E-mail: fangct@ntu.edu.tw; ccwu88@ntu.edu.tw

Received: Aug 20, 2012 Accepted: May 31, 2013