

子宮頸がん予防についての正しい理解のために

Part 1 子宮頸がん HPV ワクチンに関する最新の知識

初版 2018年3月12日

第2版 2020年3月31日

第3版 2020年7月10日

第3.1版 2020年7月21日

目次

はじめに

1. HPV 感染と子宮頸がん

- 1) 日本における子宮頸がんの最近の動向はどうなっていますか？
- 2) HPV はどのようなウイルスですか？
- 3) HPV はどのようにどのように感染するのですか？
- 4) HPV が感染すると、どうなるのですか？
- 5) すべての子宮頸がんの原因は HPV 感染なのですか？
- 6) HPV 感染から子宮頸がんの発生までの過程はどうなっていますか？
- 7) 日本における子宮頸がんの原因となっている HPV の種類は？
- 8) 子宮頸がんの治療法は？ 治療後の後遺症にはどんな症状がありますか？
- 9) 子宮頸がんの予防策として、なぜ検診だけではダメなのですか？

2. HPV ワクチンの基本的事項

- 1) 日本で承認されている HPV ワクチンの種類と接種方法は？
- 2) HPV ワクチンが感染を予防するしくみは？
- 3) 9 価ワクチンについて教えてください。接種は 2 回でもいいのですか？

3. HPV ワクチンの有効性

- 1) HPV ワクチンの海外での有効性の報告は？
- 2) HPV ワクチンの集団免疫効果とはどのようなものですか？
- 3) HPV ワクチンにより前がん病変だけでなく浸潤がんが減少した証拠はありますか？
- 4) 日本における HPV ワクチンの有効性のデータはありますか？
- 5) 日本においてワクチン導入により、今後どのぐらいの子宮頸がん予防効果が見込まれるのでしょうか？

4. HPV ワクチンの安全性

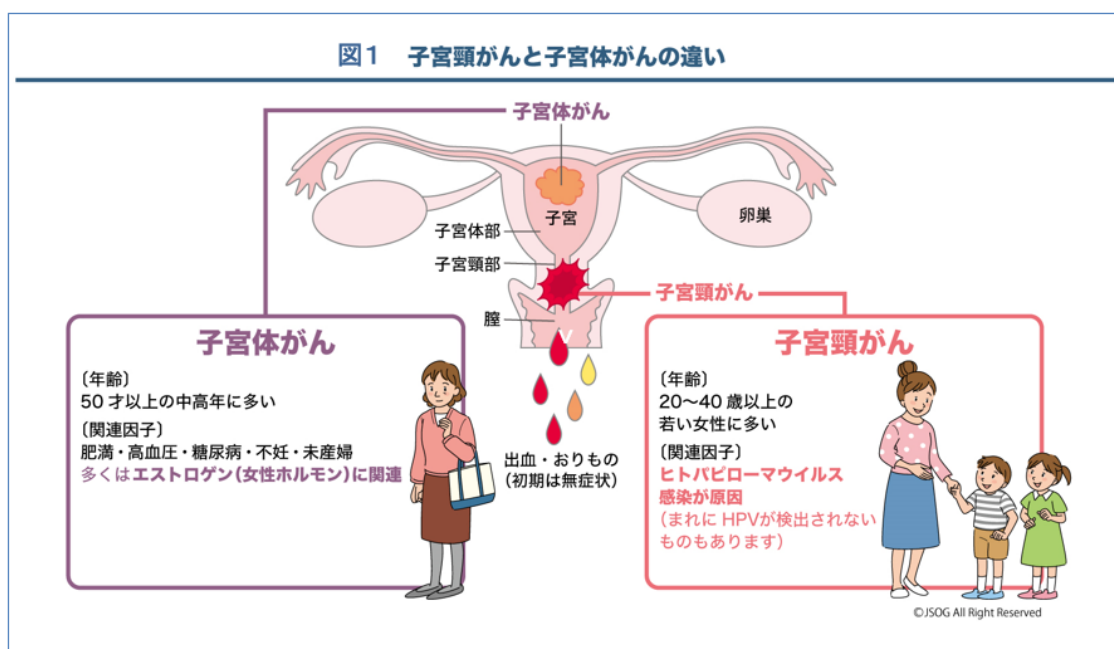
- 1) 世界における HPV ワクチンの安全性の検証はどうなっていますか？
- 2) 日本における HPV ワクチン接種の経緯と現状はどうなっていますか？
- 3) 日本における HPV ワクチン接種後に報告された多様な症状に対する調査はどうなっていますか？
- 4) 多様な症状に対する国内の疫学調査の結果は？
- 5) HPV ワクチン接種後に多様な症状が現れた人たちへの診療体制の整備はどうなっていますか？
- 6) HPV ワクチン接種後に多様な症状が現れた人たちへの治療の現状は？
- 7) 接種をうけることを検討している対象者や保護者は、何を参考にして知識を得ることができるのでしょうか？
- 8) 現在接種の推奨が差し控えられていると聞いていますが、実際に接種はできますか？ 接種後に重篤な症状がおきたときに、救済制度はあるのでしょうか？

5. 日本産科婦人科学会の子宮頸がん予防に関する考え方は？

はじめに

子宮がんには、子宮の入り口付近(子宮頸部)から発生する子宮頸がんと子宮の奥(子宮体部)から発生する子宮体がんの2つがあり、それぞれ発生する場所だけでなく、原因や特徴も異なる別の病気です(図1)。本稿では、子宮頸がんとその1次予防のためのワクチンであるヒトパピローマウイルス(Human Papillomavirus:以下、HPV)ワクチンについて、ワクチンの効果や副反応問題とその対応などについてもわかりやすく解説します。本編を読んでいただき、子宮頸がんについての最新の知識を深め、HPVワクチンの正しい理解のために役立てていただければ幸いです。2次予防として重要な子宮頸がん検診については、Part 2で詳しく解説しますので、ご一読下さい。

注:多くの国では、ワクチン接種後に生じた症状で、直接ワクチンそのものとの因果関係が証明できるものを副反応、証明ができないものを有害事象と区別して報告されております。しかし本邦では、有害事象と考えられる症状も広く副反応と呼ばれていますので、本稿も副反応で統一いたします。

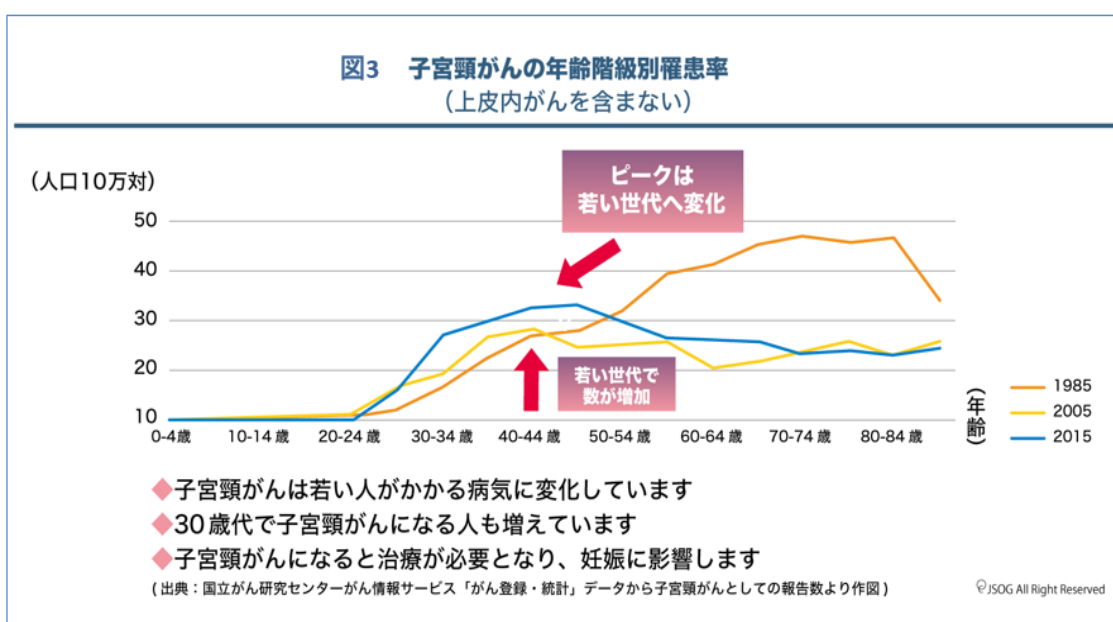
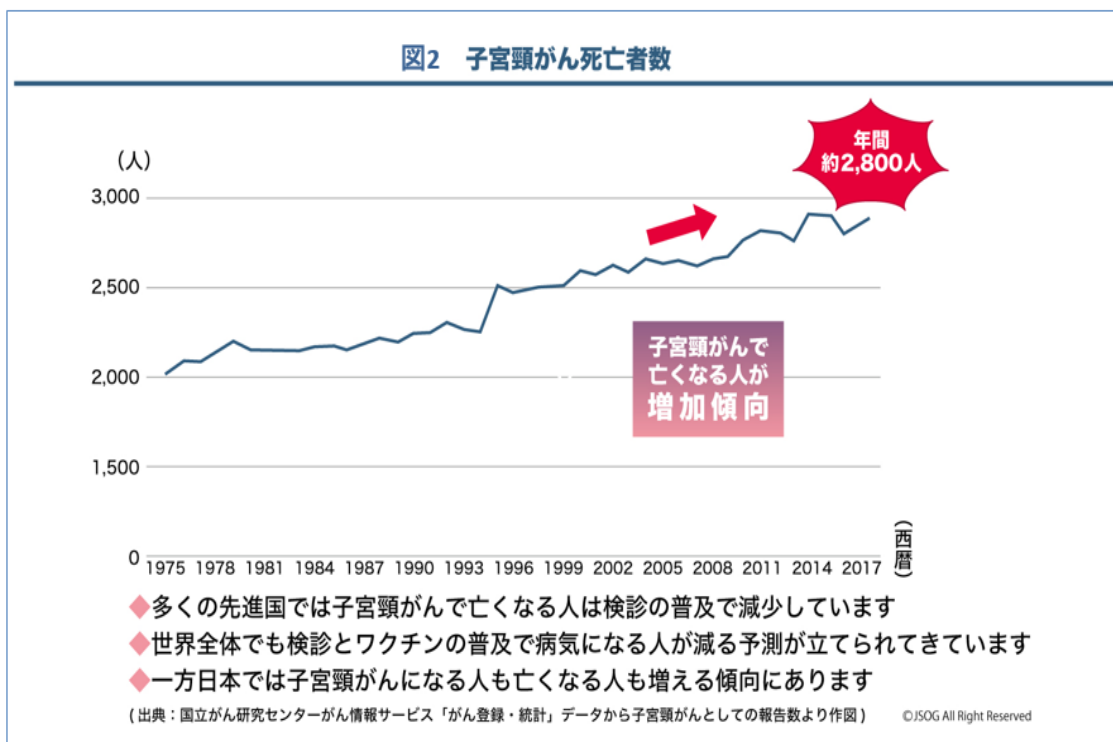


1. HPV感染と子宮頸がん

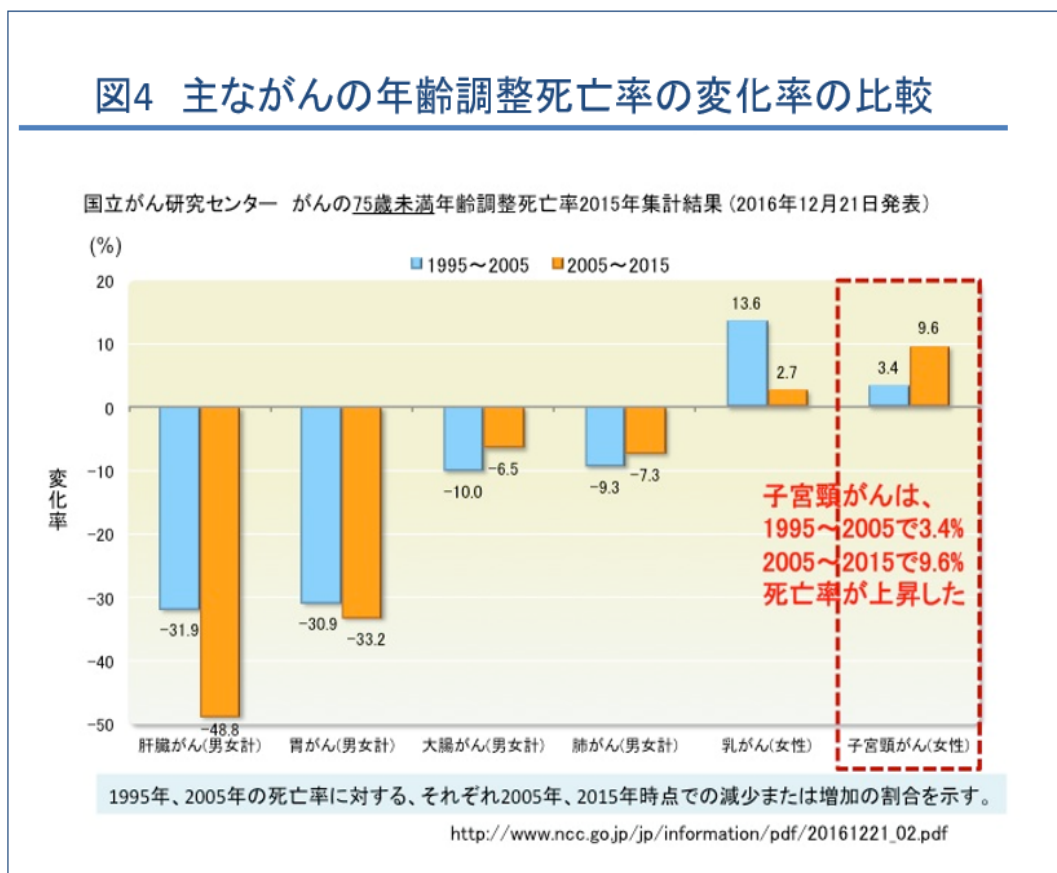
1) 日本における子宮頸がんの最近の動向はどうなっていますか?

子宮頸がんは年間約1万人が罹患し、約2,800人が死亡しており、患者数・死亡者数とも近年漸増傾向にあります(2017年)(図2)。特に、他の年齢層に比較して50歳未満の若い世代での罹患の増加傾向が問題となっています(図3)。年齢別の死亡数では39歳以下で年間約150人、44歳以下で年間約300人が子宮頸がんにより死亡してい

ます。子宮頸がん（上皮内がん含む）の罹患数は、近年 30,000 人を超えています（2016 年は 34,164 人）、高度異形成が上皮内がんの統計に含まれるようになった影響を受けている可能性があるため、本稿では IA 期以上の浸潤がんの統計を示しました。また、子宮頸がんの死亡者数には、子宮体がんとの区別ができない『子宮がん』として登録された数は含まれていませんので、実際にはさらに多いと考えられます。しかし、年代により登録状況が異なるため、過去の子宮頸がんによる死亡者数の推移を正確に把握することは困難です。



現在のがん対策推進基本計画を含めたがん対策の目標設定や評価に用いられる「75歳未満年齢調整死亡率」（観察集団と基準集団の年齢構成の違いを考慮して補正した死亡率）について2005年の集計を基準に、2015年までの10年間の変化を集計したところ、全がんの75歳未満年齢調整死亡率が16%の減少を示したのに対して子宮頸がんの年齢調整死亡率は9.6%上昇していました。他の主要な5大がんの死亡率が低下または増加傾向が止まってきている傾向が見られるのに対し、子宮頸がんは死亡率の増加が加速していることが示されています（図4）²⁾。

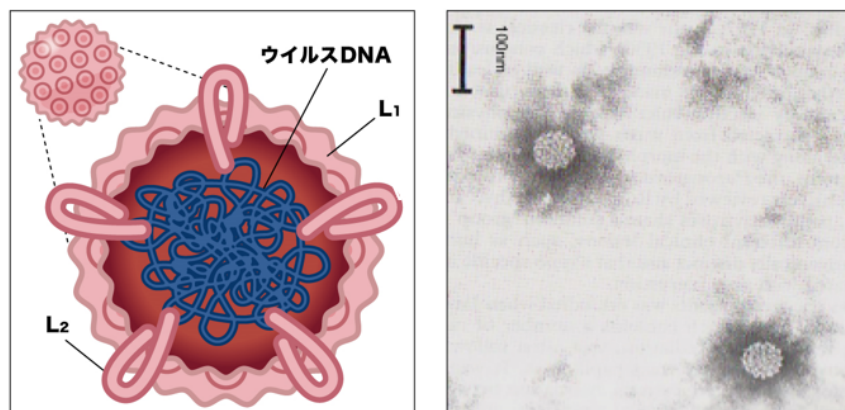


このように多くの若い働き盛りの女性や子育て世代の女性が、子宮頸がん罹患して妊娠ができなくなったり命を失ったりしているわが国の現状は、非常に深刻な問題として捉えられるべきと考えられます。

2) HPV どのようなウイルスですか？

HPVは、ヒトにのみ感染することができるウイルスであり、ヒトの中に住み続けています。HPVは、ウイルス遺伝子をコードするためにウイルスDNAを持っており、ウイルス粒子蛋白質がDNAを包んだ構造をしています（図5）。HPVは、突然変異によって姿を変えていくことがないウイルスですので、ワクチンによって誘導された免疫で、変わることなく感染予防できる病原体なのです。

図5 HPVの構造模式図とウイルス粒子の顕微鏡写真



HPVには、200種類以上の遺伝子型（タイプ）が同定されています。子宮頸がんをはじめとするHPVに起因するがんから検出されるHPVをハイリスク (high-risk) HPVと呼んでいます。ハイリスク HPVには、HPV16・18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 68型が含まれます³⁾。一方、尖圭コンジローマなどの良性のイボから検出されるHPVをローリスク (low-risk) HPVと呼び、HPV6, 11, 42, 43, 44型が含まれます。ハイリスク HPV、ローリスク HPVは、感染ルートは同じですが、発生する病気は全く異なります。

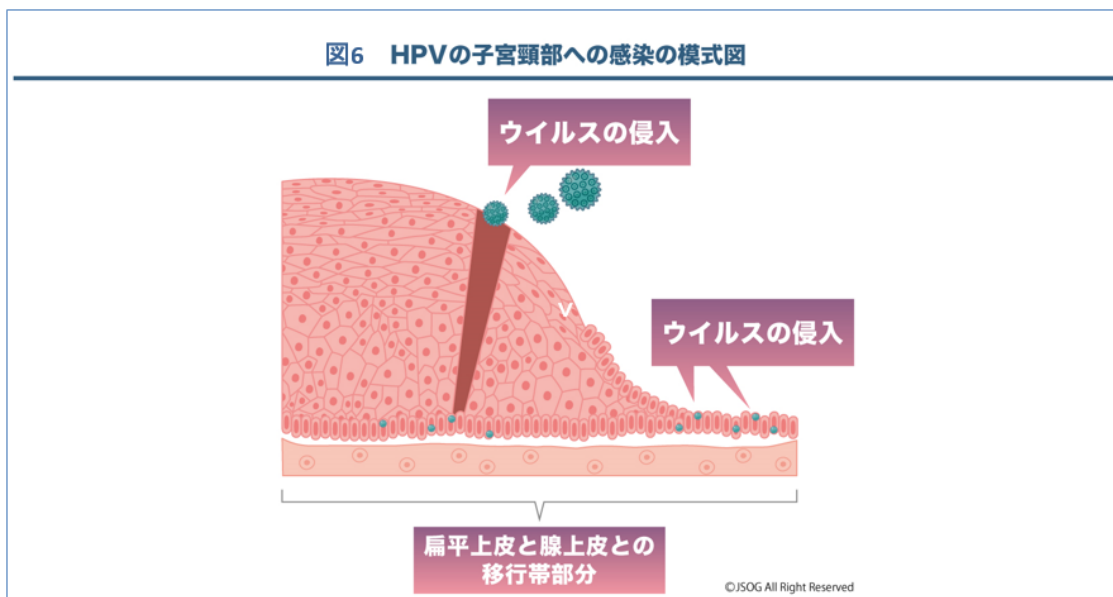
3) HPVはどのように感染するのですか？

HPVは、体の表面どうしの接触によって感染するウイルスです。皮膚や粘膜にウイルス粒子が接着すると、皮膚や粘膜を覆っている“上皮”という皮の深層にある細胞に感染します。ウイルス遺伝子が細胞内に入り込んで、感染した細胞を変化させ、上皮から新しいウイルスが増殖してきます。

HPVが上皮の深層にある細胞に感染するためには、性的接触などの刺激によって、上皮に微細な傷が生じ、そこからウイルスが上皮の深層に入り込む必要があります(図6)。湯船や温泉、プールでウイルスに触れただけでは感染しません。性的接触のような濃厚な接触があった場合にのみ HPV が感染するのです。性的接触がない場合に HPV に感染することはまれであるといえます。

上述したハイリスク HPV やローリスク HPV は、性的接触によって、子宮頸部や膣（ちつ）などの性器粘膜や、陰茎や外陰などの皮膚に感染することから、性器 HPV (genital HPV) と言われています。なお、性器 HPV は、喉や口腔内などの呼吸器粘膜や肛門粘膜にも感染しますが、胃腸や子宮体部の粘膜には感染できません。

図6 HPVの子宮頸部への感染の模式図



では、「HPVは性感染症なのか？」という、そうではありません。性感染症 (sexually transmitted diseases: 以下、STD) とは、性行為に伴う感染によって早期に症状を発症することを指します。一方、子宮頸がんをはじめとするがんの原因となるハイリスク HPV は、感染者の大部分が病気にならないことから性感染症としては取り扱いません。したがって、子宮頸がんも性感染症ではありません。

ただし、尖圭コンジローマは、HPV6, 11型が感染すると、感染者の多くが数週間で生殖器にイボを発症することから、いわゆる性感染症として取り扱われています。

4) HPVが感染すると、どうなるのですか？

HPV感染では、感染した部位に炎症反応を呈することがありません。そのため、HPVが感染する部位に、子宮頸管炎、膣炎、外陰炎、咽頭炎、上気道炎などは起こらないのです。したがって、HPVに感染しても無症状です (だから性感染症ではないのです)。そのため、感染者はHPVに感染したことを気づくことはありません。性行為によって、知らない間に感染が起こっているのです。

ハイリスク HPVは子宮頸がんを引き起こすウイルスです。しかし、子宮頸がんになるのは、ごくごく一部の感染者だけであり、しかもがんになるとしても数年～数十年後に発症するのです。ハイリスク HPV感染は、子宮頸がんの必要条件ですが、それだけで子宮頸がんになるわけではありません。子宮頸がんは、HPV以外の他の様々な遺伝子の異常が蓄積して、はじめてがんとなるのです。

健康な女性の子宮頸部にも、ハイリスク HPVの遺伝子が多く検出されます (HPV検査と言います)。また、HPVに対する抗体検査により、HPV検査が陽性となった女性の3倍くらいが既に感染したことがあることが分かっています。これらのデータをまとめて推定すると、生涯のうちに HPVに感染したことがある女性は、全女性の50～80%と推定されています⁴⁾。つまり、性交経験のある女性は、ほぼすべて感染したことがあると言えます。これは男性も同様です。HPVは、それくらい「ありふれたウイルス」であり、普

通の生活の中で感染するウイルスなのです⁵⁾。

HPV は、HPV 検査で陽性になっても、検査上はすぐに陰性になることが多いウイルスで、特に 20 歳代の女性では陰性化しやすいことが分かっています⁶⁾。しかし、これは HPV が体内から消えたことを意味するわけではありません。HPV は、増殖したり、潜んだりを繰り返しながらうまく感染し続けます⁷⁾。HPV は自然に排除されるとは限りません。むしろ一度感染したら潜伏し続ける可能性を考えて、感染しないための予防ワクチンを早い段階で接種することが大切です。

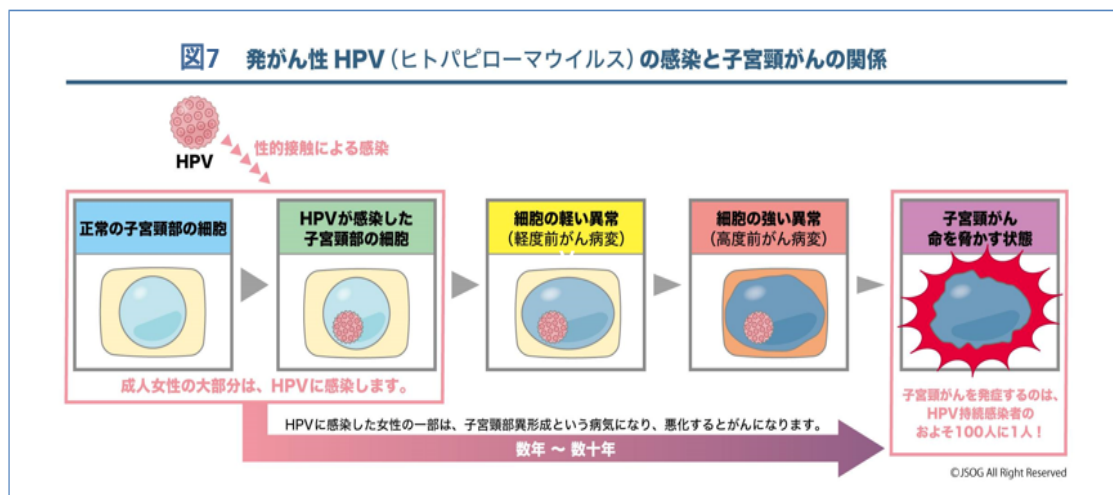
ハイリスク HPV が持続的に陽性となっている状態（持続感染と言います）が続くと、そのうちの約 10%の女性が、子宮頸がん検診で細胞異常（軽度異形成）を発症します⁵⁾。ハイリスク HPV の持続感染が一定期間（少なくとも 6 か月以上）続くことが、子宮頸がんの前がん病変につながっていくのです。逆に、HPV が HPV 検査上で陰性になる女性は、病気を発症するリスクが低くなります⁷⁾。したがって、HPV 検査は、がんの発症リスクを評価するうえで役立つ検査と言えます。

5) すべての子宮頸がんの原因は HPV 感染なのですか？

子宮頸がんの 95%以上は、HPV が原因であることがわかっています。しかし、すべての子宮頸がんが HPV に因るわけではありません。子宮頸がんには、HPV 感染と関係のなく子宮頸がんになるものがありますが、非常に稀（数%程度）と言われています。

6) HPV 感染から子宮頸がんの発生までの過程はどうなっていますか？

HPV に感染してから子宮頸がんに行進するまでの期間は、数年～数十年と考えられます。HPV に感染した女性の一部は、感染細胞が異常な形に変化して、「子宮頸部異形成（いけいせい）」という病気を発症します。HPV の作用による細胞の異常は、軽い異常（軽度前がん病変）が起こり、その中の一部は、さらに強い異常（高度前がん病変）に進行します（図 7）。これらの異形成は、一般的に症状が出現しませんが、子宮頸がん検診で見つけることができます。しかし、がん検診を受診しないと、気づかれなまま、高度前がん病変から子宮頸がん（浸潤がん）に進行することがあります。



7) 日本における子宮頸がんの原因となっている HPV の種類は？

日本のデータでは、子宮頸がんの 40～50%は HPV16 型、20～30%は HPV18 型が原因であり、HPV52, 58, 31, 33 型がこれに続いて、子宮頸がんから検出されています⁸⁾⁹⁾。つまり、子宮頸がんの 60～70%は HPV16・18 型によります。また、健常女性の子宮頸部における HPV16・18 型の検出頻度は 10%程度ですが、子宮頸がんに向かうにつれて HPV16・18 型の占める割合が増加するのです⁵⁾。子宮頸がんになる危険度は、HPV16・18 型感染がある女性は、感染のない女性の 200～400 倍高いと言われています⁶⁾。

HPV16・18 型は、感染してからがんに向かうスピードが速いことがわかっています。そのため、20～40 歳代で発症する若い世代の子宮頸がんでは、特に HPV16・18 型の頻度が高く、20 歳代の子宮頸がんの約 90%は HPV16・18 型が原因となっています¹¹⁾。そして 2 価と 4 価の HPV ワクチン(後述)は、この HPV16・18 型の感染を予防できるワクチンなのです¹⁰⁾。

8) 子宮頸がんの治療法は？ 治療後の後遺症にはどんな症状がありますか？

IA2 期以上の浸潤がんに対しては根治手術(子宮や卵巣・リンパ節を広く摘出)や放射線治療、化学療法(抗がん剤による治療)が選択されます。近年の治療法の進歩により子宮頸がんの治療成績はかなり向上してきていますが、依然として進行症例の予後は不良です。またこれらの治療により救命できたとしても、妊娠・分娩ができなくなったり、排尿障害、下肢のリンパ浮腫、ホルモン欠落症状など様々な後遺症が出現したりして苦しむ患者さんも少なくありません。

9) 子宮頸がんの予防策として、なぜ検診だけではダメなのですか？

日本では、子宮頸がんの予防対策として昭和 58 年より老人保健法に基づく子宮頸部細胞診による子宮頸がん検診が開始され、歴史的には死亡率の減少に大きな成果をあげてきました。しかしながら、近年では子宮頸がんの罹患率・死亡率はともに増加傾向にあります。

検診(細胞診)を施行した場合、子宮頸がんや前がん病変を有する人が検診で陽性を示す割合(感度)は、研究によって差はありますが、50%～70%と十分に高いとはいえません¹³⁾。つまり、がんや前がん病変がある人でも、一定の割合で検診では異常なしと判定されてしまう可能性(偽陰性)があることから、2年に1度の検診受診は重要です。特に妊娠中の病変や若年層に多い腺がんは、見逃される可能性があると言われています。また日本の検診受診率は 40%台(過去 2 年間の全国平均 42.4%)¹⁴⁾であり、欧米先進国の 70～80%台と比較して低く、検診の受診勧奨や無料クーポンによる助成等の様々な努力が行われても、特に 20 歳代を含む若年層の検診受診率は低迷したままとなっています。

さらに近年、感度がより高いとされ欧米諸国で導入され始めている HPV 検査を用いた子宮頸がん検診は、子宮の入り口に HPV が感染しているかどうかの検査を単独で行う、

もしくは細胞診と組み合わせて行う検診手法です。日本ではその有用性に関して臨床研究が行われている段階です。HPV 検査を用いた検診はがんになることを減らす利益だけではなく、偽陽性（病気が無くても陽性と判定されてしまうこと）や過剰診断といった不利益もあります。現在、不利益を最小化するための検討が行われています。これから、わが国の状況に合わせた子宮頸がん検診における HPV 検査の位置づけが明らかになってくると予想されます。また欧米やオセアニアでの HPV 検査の検診への導入は、HPV ワクチン接種と組み合わせて考えられています。このような理由から、わが国において、検診のみで子宮頸がん（特に若い世代の）の死亡率を顕著に低下させていくことは困難な状況にあると言えます。

また、子宮頸がんの前がん病変である子宮頸部上皮内腫瘍/扁平上皮内病変（上皮内がんを含む）、あるいはごく初期の浸潤がん（IA1 期）までに発見されれば、子宮頸部円錐切除術による子宮温存も可能ですが、円錐切除術は、その後の妊娠における早産のリスクを高めたり¹²⁾、子宮の入り口（頸管）が細くなったり閉じてしまう可能性などの合併症のリスクを伴い、将来の妊娠・出産に影響が出る可能性があります。したがって、浸潤がんになる前に検診で見つければ、円錐切除を受けて治るので妊娠・出産も問題なく大丈夫といった考え方は適切とは言えません。日本では年間約 14,000 人の方がこの手術を受けており、そのうち約 1,300 人が手術後に妊娠し、その約 20%に早産が認められています。

このような背景から、子宮頸がんの根本的な原因となる HPV 感染そのものをワクチンによってブロックしてがんにならないようにすること（1次予防）と、検診によるスクリーニングで高度前がん病変と早期のがんを発見して治療し、結果的に浸潤がんを減らしがんによる死亡を予防すること（2次予防）の両者の併用による予防の重要性が世界的に認識され、WHO の子宮頸がんの予防戦略のグローバルコンセンサスに至りました（**図 8**）¹⁵⁾。つまり、検診とワクチンを組み合わせることにより、それぞれの欠点を相互に補填しあうことで、より効果的な子宮頸がんの予防を目指すことが世界の流れとなっていますが、残念ながら、日本は、どちらの点でも、立ち遅れているのが現状です。

注) 子宮頸がん検診の詳細については Part 2 をご覧ください。

図8 子宮頸がん排除のための構造

WHO公表(2019年5月)

(http://women4gf.org/wp-content/uploads/2019/05/2.-WHO-slides-6May_GFWebex_CxCaElimination-short.pdf)
日本産婦人科HPに日本語翻訳掲載

描いているもの：子宮頸がんのない世界

閾値（排除の基準）：すべての国で子宮頸がんの罹患率が4/100,000人年より少なくなる

2030年の介入目標

90%

少女が15歳までに既定のHPVワクチン接種を受けること

70%

女性が35歳と45歳の時に確実性の高い子宮頸がん検診を受けること

90%

子宮頸部病変を指摘された女性が治療とケアを受けること

SDGs 2030（Sustainable Development Goals 2030）の項目3.4では、子宮頸がんの死亡率を2030年までに30%減らすことを目標にしている。

2030年の目標と排除の閾値は、モデリングの結果とWHOの承認プロセスに応じて改訂される可能性があります。



2. HPV ワクチンの基本的事項

1) 日本で承認されている HPV ワクチンの種類と接種方法は？

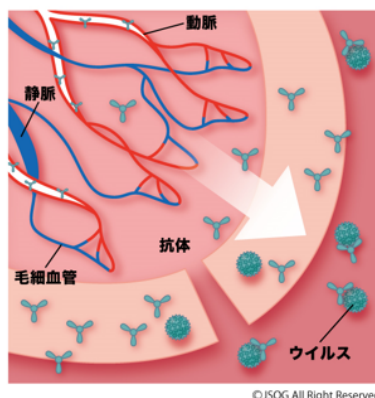
国内において2020年5月時点で厚生労働省に承認されている HPV ワクチンは、2価ワクチンと4価ワクチンの2種類があります。2価ワクチンは子宮頸がんの主要な原因となる HPV16・18 型に対するワクチンであり、一方4価ワクチンは HPV16・18 型および尖形コンジローマの原因となる HPV6・11 型の4つの型に対するワクチンです。両者とも組換え DNA 技術を用いて HPV の表面の殻（から）の部分の蛋白質を発現させ、ウイルスに似せた粒子（virus-like particles: VLP）を人工的に作成したものを抗原として用いています。VLP にはウイルス DNA は含まれていないため、ワクチン自体に感染性や発がん性はありません¹⁶⁾。また両者ともアジュバンド（免疫増強剤）としてアルミニウム塩が含まれています。接種スケジュールは2価ワクチンでは0、1、6ヶ月の3回、4価ワクチンでは0、2、6ヶ月の3回であり、投与方法は筋肉注射です。

2) HPV ワクチンが感染を予防するしくみは？

HPV ワクチンは、HPV が膣や子宮頸部に接着して、侵入するところを「抗体」という蛋白質によってブロックすることで感染を防ぎます（図9）。すべての予防ワクチンは、

予防接種をうけたヒトの体内で、免疫応答によって「抗体」を産生することで、病原体の感染をブロックできます。HPV ワクチンも、HPV16・18 型などに対する「抗体」を体内で産生させることで、HPV16・18 型などの感染をブロックしています。「抗体」は HPV 遺伝子型ごとに決まっているので、原則的に同じ型の HPV 感染を予防することになります。体内で「抗体」を産生して性器の粘膜や皮膚に抗体を出すためには、HPV ワクチンを筋肉注射するのが最も有効であることがわかっています¹⁰⁾。血管内を流れる HPV に特異的な「抗体」が性器粘膜に漏れ出てきて、そこで HPV 感染をブロックします¹¹⁾。「抗体」を体内に長期間、高濃度で産生し続けるためには、HPV ワクチンを複数回接種するのが有効です。2 回、3 回目の接種によって免疫応答が数倍以上に高まり、少なくとも 10 年以上は抗体が感染を予防し続けることが分かっています。

図9 HPVワクチンの感染防御のしくみ



3) 9 価ワクチンについて教えてください。接種は 2 回でもいいのですか？

現在国内で承認されている 2 価ワクチンまたは 4 価ワクチンの適切な接種により子宮頸がんの 60～70%の原因となる HPV16 型・18 型の感染は予防できますが、基本的にはその 2 つ以外の型の HPV の感染による子宮頸がんの発症は予防できないため（一部の型に対しては交差防御の可能性が示唆されています）、ワクチンを接種していても、20 歳になったら国の指針である子宮頸がん検診を定期的に受ける必要があります。

最近では、2 価、4 価の HPV ワクチンに加えて、9 つの型の HPV (6・11・16・18・31・33・45・52・58 型) をターゲットとした 9 価ワクチンが開発され¹⁷⁾、WHO (世界保健機関) でもその安全性と有効性が認められ、米国・オーストラリア・中国など多くの国ですでに認可されています。この 9 価ワクチンは子宮頸がんの原因となるほとんどの HPV 型を網羅するため、普及すれば子宮頸がんの 90%あるいはそれ以上が予防可能になると期待されています¹⁰⁾。米国やオーストラリアなどではすでに定期接種ワクチンとして男女への接種が開始され、この動きは世界に広がっています。日本では、2020 年 5 月 22 日に令和 2 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において承認が了承され、

2020年7月21日に承認されました。

また、WHOの考え方を示すPosition Paper¹⁸⁾においては、9～14歳の女兒に対しては、0、6ヶ月の2回接種（15歳以上は3回接種）が推奨されており、若年者では2回接種により十分な免疫が得られるとされています。2回接種にすることでワクチンを受ける女兒の負担が軽減されることが期待でき、多くの国のワクチン接種プログラムは9～14歳では2回接種としています。しかし、日本国内ではこれまでのところ、2価・4価ワクチンとも2回接種は承認されていません（2020年5月時点）。

3. HPV ワクチンの有効性

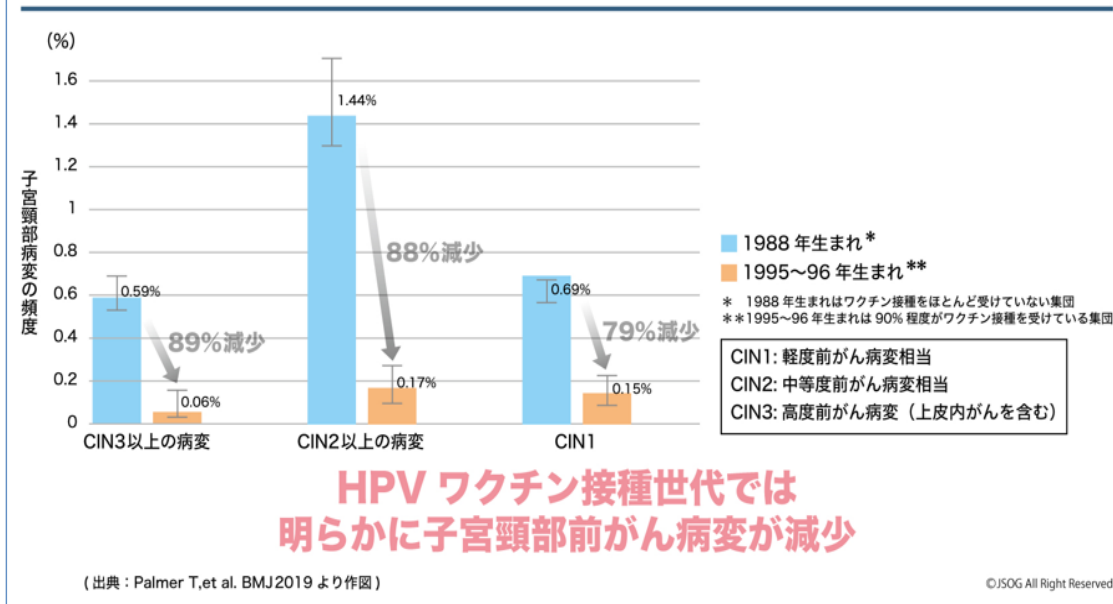
1) HPV ワクチンの海外での有効性の報告は？

2価・4価ワクチンとも、発売前のそれぞれの大規模な臨床試験（第3相試験）において、未感染者に対してはHPV16・18型の感染をほぼ100%予防し、HPV16・18型による前がん病変（CIN2 および CIN3）の発生をほぼ100%予防することが明らかにされました¹⁹⁾²⁰⁾。これらのエビデンス（科学的証拠）を基に、欧米の多くの国々では2006～2008年に9～13歳（国によって異なる）の女兒を対象としたHPVワクチンの定期接種プログラムが開始されました。

HPVワクチン接種を公費助成による国のプログラムとして早期に取り入れたオーストラリア・イギリス・米国・北欧などの国々では、すでにワクチン接種世代において標的とする型のHPV16・18型の感染率の劇的な減少が示されています²¹⁻²⁴⁾。たとえば、接種率が約90%におよぶスコットランドでは、2009年の20～21歳女性の子宮頸がん検診時のサンプルでHPV16・18型感染率は28.8%でしたが、2013年には10.1%と減少しており、疫学的にも有効性が証明されました²³⁾。

さらに重要なことは、HPVワクチン接種プログラムを導入し、接種率が70%を超えるこれらの国では、プログラム開始から7～8年以上が経過し、導入以前のワクチン未接種世代と比較して、接種世代における子宮頸がんの前がん病変である中等度異形成（CIN2）・高度異形成と上皮内がん（CIN3）・上皮内腺がん（AIS）の発生が有意に低下していることです²⁵⁻²⁷⁾。スコットランドの例²⁵⁾を図10に示します。

図10 ワクチン接種の状況と子宮頸部病変発見頻度の減少率比較



子宮頸がんは必ず前がん病変を経て浸潤がんへと進展していくことから、数年～数十年後にはこれらの国々において、子宮頸がんは確実に減少し、さらにそれに加えて、肛門がん・中咽頭がん・陰茎がんなど、HPV 関連がんが男女で大幅に減少すると推測されています。

2) HPV ワクチンの集団免疫効果とはどのようなものですか？

オーストラリア、イギリス、米国における調査により、ワクチン接種世代と同世代のワクチンを接種していなかった人々においても HPV16・18 型の感染率が低下したという報告がされています²²⁻²⁴。この現象は“集団免疫効果”と呼ばれ、公衆衛生学的にワクチン接種の重要な意義とされています。ワクチン接種率が高くなると、HPV に感染している人の絶対数が減少し、接種していない人もウイルスに暴露され感染する機会が激減するため、ウイルス感染率が社会全体として減少していくのです。これらの国々では、若年世代が全体で HPV ワクチン導入による集団免疫のベネフィットを受けていることが示唆されています。妊婦への風疹感染のリスク低減にとって集団免疫が重要であることと同様に、国が行うワクチン接種プログラムは、集団免疫の確立が目標であるものの、本邦での対策は不十分と言わざるを得ません。

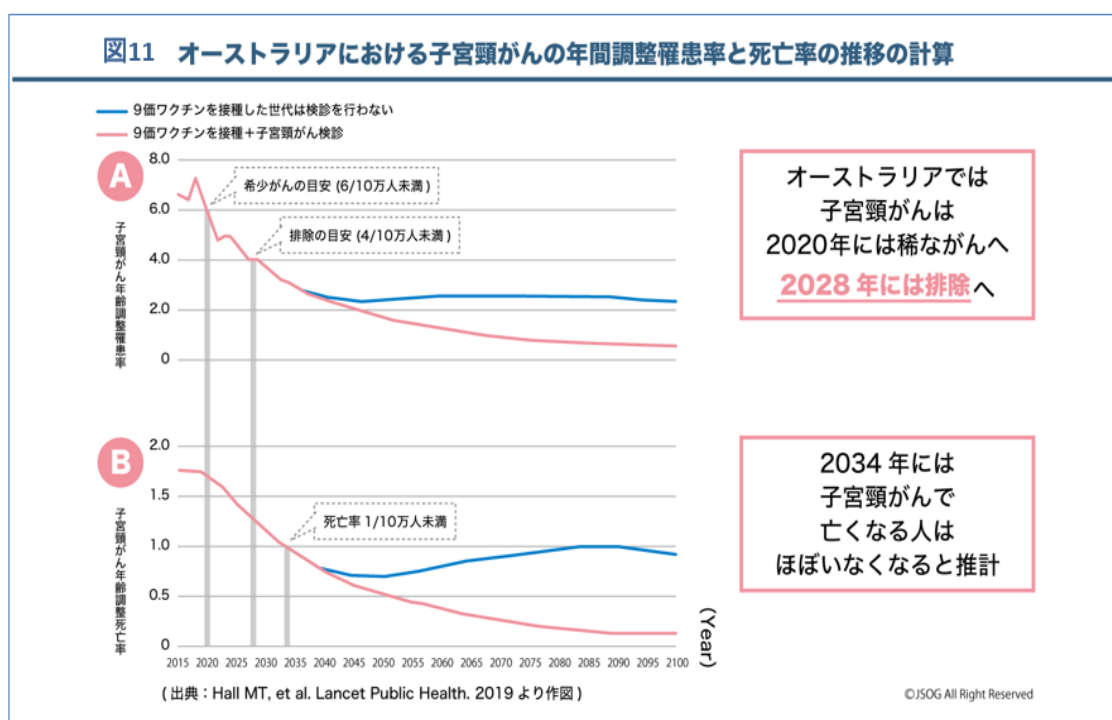
3) HPV ワクチンにより前がん病変だけでなく浸潤がんが減少した証拠はありますか？

フィンランドにおける 3 つの臨床試験のワクチン接種者と非接種者のその後の浸潤がんの発症率を、がん登録を用いて 2007 年 6 月～2015 年 12 月の 7 年間検証した研究結果が報告されました²⁸。その報告によると、HPV に関連のない浸潤がんの罹患率はワ

クチン接種の有無で差はなかったのに対して、HPVに関連した浸潤がんの罹患は、非接種群では子宮頸がん 8 人（罹患率 6.4 人/100,000 観察人年）、外陰がん 1 人（0.8 人/100,000 人年）、口腔咽頭がん 1 人（0.8 人/100,000 人年）の計 10 人（8.0 人/100,000 人年）に認められたのに対し、接種群では浸潤がんの罹患は 1 人も認められませんでした。

注）観察人年とは、ある集団の病気の罹患率などを明らかにする場合に、観察期間が異なる場合が多いため用いられる手法。1 人が 7 年間観察できた場合には 7 観察人年、1 人が 5 年であれば 5 観察人年となり、各参加者の観察人年の合計に対して、何人の罹患者がいたかを調査し、本研究では罹患率を 100,000 人年当たりの人数で示しています。

フィンランドの報告と同様に、イギリスやオーストラリア²⁹⁾など、HPV ワクチンの接種プログラムを早期に取り入れた国々では、導入から 10 年を経過してきたため、近い将来、ワクチン接種による前がん病変の減少だけでなく、子宮頸がん（浸潤がん）や HPV 関連癌の罹患・死亡の減少という結果が発信されることが予想されます（図 11）。



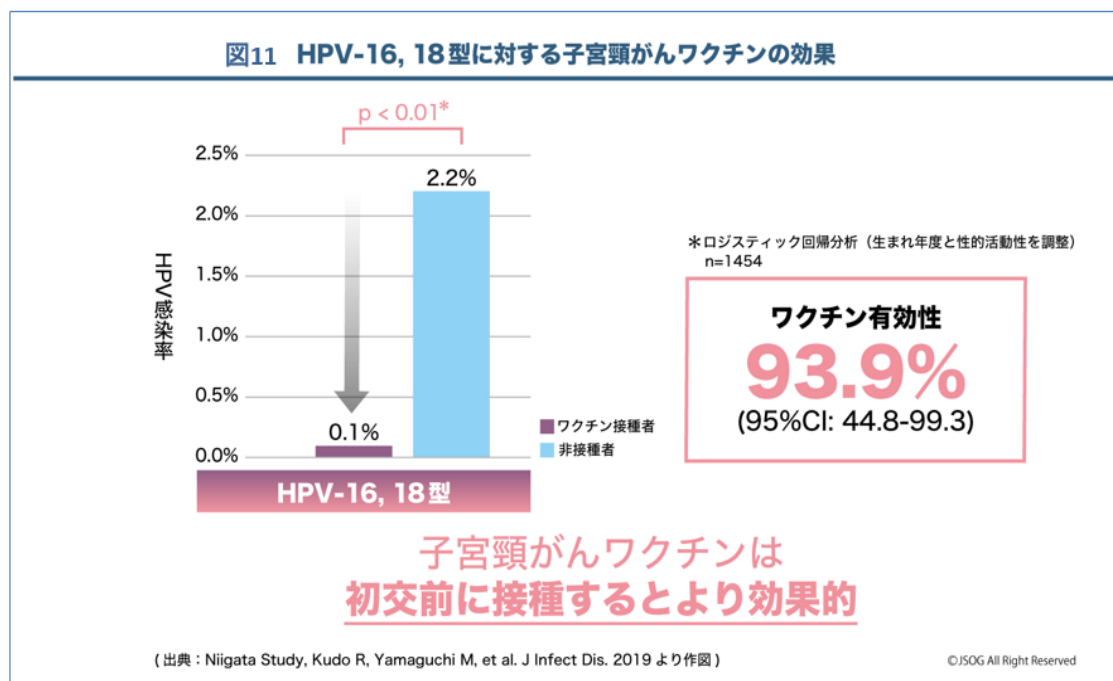
4) 日本における HPV ワクチンの有効性のデータがありますか？

日本においても HPV ワクチンの有効性に関する多数の報告があります。その一部を紹介します。

＜HPV 感染予防効果＞

HPV ワクチンの有効性を評価するために日本医療研究開発機構 AMED「革新的がん医療実用化研究事業」³⁰⁾として榎本らが新潟県において行っている NIIGATA STUDY では、2016 年度までに登録完了したワクチンの有効性の中間解析で、20～22 歳（公費接種世代を含む）における HPV16・18 型の感染はワクチン非接種者 2.2% (10/459) に比べて、ワクチン接種者では 0.2% (3/1379) であり、ワクチン接種者で感染率は有意に低く ($p < 0.01$)、

ワクチンの有効性は 91%と高い感染予防効果があることが示されました。更に、性的な活動性による感染リスクの差を調整（ワクチン接種前に初回性交があった者を除外し、性交経験人数の差を調整）すると、ワクチン有効性は約 94%に高まること示されました(図 11)³¹⁾。



松本らが報告したMINT STUDYの中間解析結果では、軽度前がん病変(CIN1)に罹患した集団でのHPV16・18型の陽性率を年代別に比較したところ、20～24歳の年代では2012年(ワクチン導入前世代)から2017年(ワクチン接種後世代)にかけて陽性率が50.0%から0.0%にまで劇的な減少が見られました。またHPV16・18型陽性の高度前がん病変(CIN2-3)と上皮内腺がん(AIS)においても、20～24歳の年代では83.3%から45.0%へと減少していました³²⁾。

さらに軽部らは、秋田県の1施設で細胞診異常もしくはHPVスクリーニング陽性者に対して、2008～2017年にHPVタイピング検査を行った結果を報告しました。18-24歳の年代では2008～2012年(ワクチン導入前世代)と2013～2017年(ワクチン接種後世代)にかけてハイリスクHPV感染率は69.4%から50%へと有意に減少していました。また、HPV16・18型感染は36.7%から5.8%へと有意に減少していた一方で、25歳以上の年代では特に減少は認められませんでした³³⁾。

<細胞診異常率予防効果>

宮城県では、小澤らが子宮頸がん検診を受診した20～24歳の細胞診異常を比較検討したところ、意義不明な異形扁平上皮細胞(ASC-US)以上の細胞診異常が、接種群では2.41%、非接種群では5.03%であり、接種群で有意に細胞診異常率が低く、52.1%のリスク低減効果が認められたと報告しています³⁴⁾。

秋田県では田中らが、子宮頸がん検診を受診した20～24歳の細胞診異常について、ASCUS以上の細胞診異常は接種群では0.24%、非接種群では2.04%であり、こちらも接種群で有意に細胞診異常率が低く、ワクチンの有効性は88.1%と報告しています³⁵⁾。

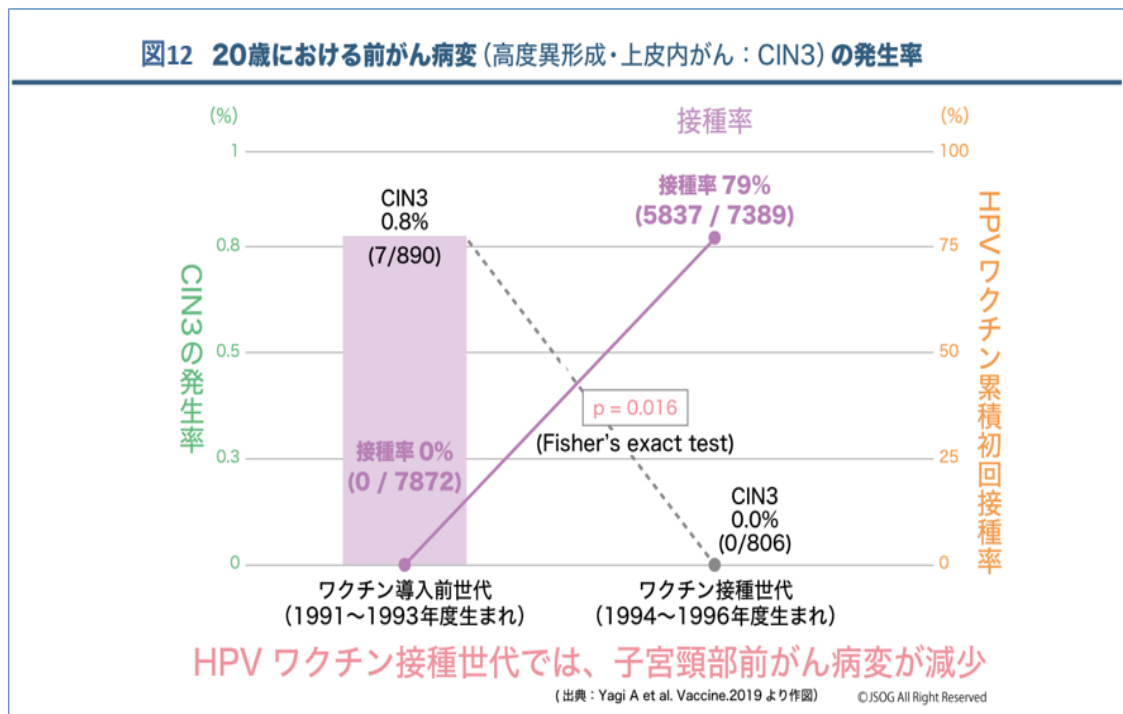
上田らは全国7都市(いわき市、川崎市、大津市、高槻市、大阪市、松山市、福岡市)

において、HPV ワクチンの公費助成が始まる前の世代(ワクチン導入前世代:1990~1993 年度生まれ)と、公費助成によりワクチン接種率が70%程度まで上昇した世代(ワクチン接種世代:1994~1995 年度生まれ)を対象に、20歳時点での細胞診異常率を比較しました。ワクチン導入前世代ではASCUS以上の細胞診異常率は3.96%であったのに対してワクチン接種世代では3.01%と、有意にASC-US以上の細胞診異常率が減少していました(P=0.014)。また、軽度扁平上皮内病変(LSIL)以上の細胞診異常でも、ワクチン導入前世代は2.11%であったのに対してワクチン導入世代では0.58%と有意な減少を認めました³⁶⁾。

〈組織診異常率〉

今野らは、日本で20~29歳で子宮頸がん検診を受けた22,743人の女性において、病理診断で高度前がん病変(中等度・高度異形成と上皮内がん)の頻度を検討したところ、HPV ワクチンを接種した女性では接種していない女性に比べて、69%罹患リスクが減少していると報告しました³⁷⁾。

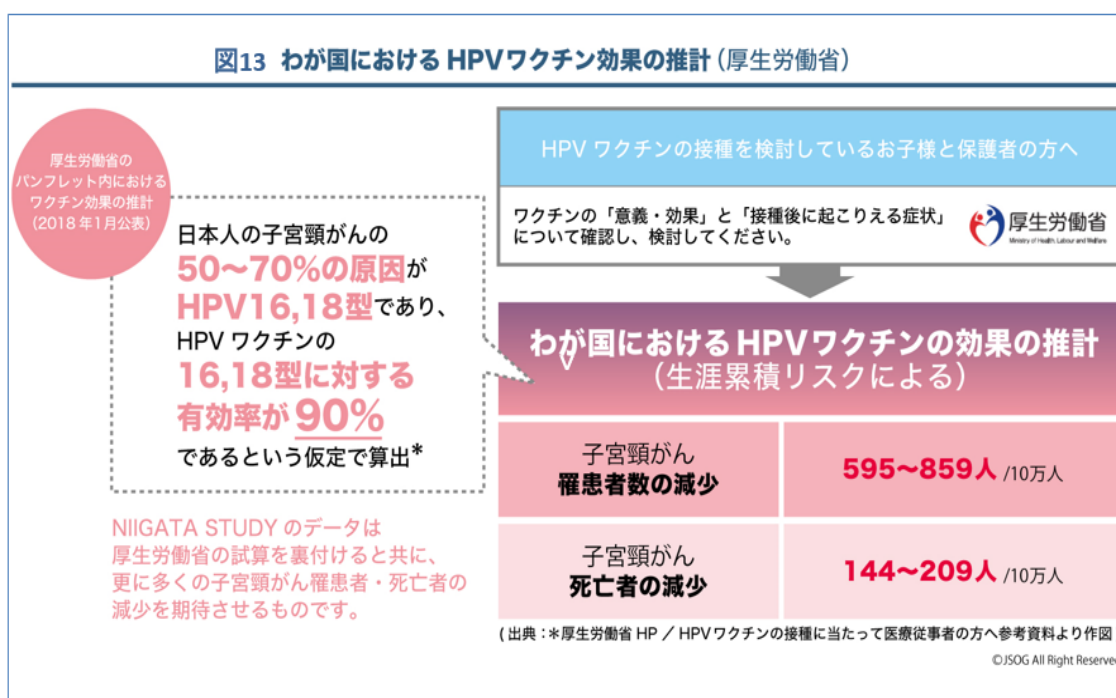
八木らは、松山市における20歳時の子宮頸がん検診データを用いて、組織診異常率を生まれ世代ごとに比較して報告しました。1991-1993年度生まれのワクチン導入前世代ではCIN1(軽度異形成)以上の前がん病変の罹患率が0.24%であったのに対して、1994-1996年度生まれのワクチン接種後世代(ワクチン接種率79%)では0.15%と低い傾向にありました。さらには高度異形成・上皮内がん(CIN3)以上の罹患率はワクチン接種後世代では存在せず、ワクチン導入前世代が0.09%の罹患率であったことに対して有意に減少しており(p=0.016)、本邦から初めてCIN3以上の減少効果が報告されました(図12)³⁸⁾。



以上のように HPV ワクチン接種プログラムは本邦においても明らかに有効であることが続々と報告されています。これら進行中の研究の今後のさらなる症例の蓄積と解析結果に基づいて、国内での本ワクチンの有効性が示されてくるものと考えられます。

5) 日本においてワクチン導入により、今後どのぐらいの子宮頸がん予防効果が見込まれるのでしょうか？

2017年11月の第31回副反応検討部会³⁹⁾において発表された厚生労働省のHPVワクチンの効果に関する推計によると、ワクチン接種により、10万人あたり1,322人の子宮頸がん生涯累積罹患患者数を10万人あたり595～859人減少させ、また、10万人あたり321人の子宮頸がん生涯累積死亡者数を10万人あたり144～209人減少させることができると考えられています(図13)。すなわち、HPVワクチン接種により多くの子宮頸がんの罹患や死亡の回避が期待できることが示されました。これらのデータは、2018年1月18日に厚労省より公表された新たな接種を検討している女子やその保護者向けおよび医療従事者向けのリーフレット(後述)にも明記されました⁴⁰⁻⁴²⁾。



4. HPV ワクチンの安全性

1) 世界における HPV ワクチンの安全性の検証はどうなっていますか？

HPV ワクチンは全世界の多くの国々で認可され2020年3月の時点で90カ国以上において国の予防接種プログラムとして実施されています。WHOは子宮頸がんやHPV関連疾患を世界的な公衆衛生上の問題として重要視しており、HPV ワクチンを国の接種プログラムに導入すべきであると繰り返し推奨しています⁴³⁾。さらにWHOは2価・4価・9価いずれのワクチンも、優れた安全性と有効性のプロファイルを示すと結論しています⁴³⁾。

HPV ワクチンの安全性については、WHOのワクチンの安全性に関する専門委員会(GACVS)が、世界中の最新データを継続的に解析し、2013年以後繰り返しHPVワクチンの安全性を示してきました。2017年7月のWHOのHPVワクチン Safety updateにお

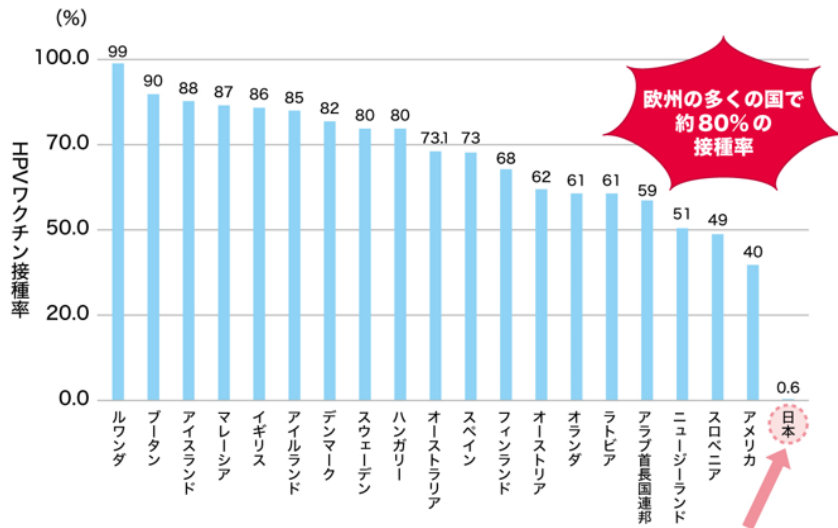
いても、本ワクチンは極めて安全であるとの見解を改めて発表しています⁴⁴⁾。その中で、最近の世界各国における大規模な疫学調査において、非接種者と比べて有意に頻度の高い重篤な有害事象は見つかっていないと述べられています。世界で行われたランダム化試験をまとめて解析したコクランレビューでも、HPV ワクチン接種群において全身的な事象や重篤な反応のリスクがコントロール群（プラセボ群）に比して有意に高い頻度で検出されるわけではないことが示されています⁴⁵⁾。

一方、HPV ワクチンは筋肉注射であるため、注射部位の一時的な痛みは9割以上、一過性の発赤や腫れなどの局所症状は約8割の方に生じます。また、若年女性で注射時の痛みや不安のために失神（迷走神経反射）を起こした事例が、頻度は少ないながらも報告されているため、接種直後は30分程度安静にして異常がないことを確認することも重要です。

2) 日本における HPV ワクチン接種の経緯と現状はどうなっていますか？

日本においては2010年度からHPV ワクチン接種に対する公費助成が開始され、2013年4月に予防接種法に基づき定期接種化されました。しかしながら接種後に広範な疼痛や運動障害などの多様な症状が報告され、わずか2ヶ月後の同年6月に接種の積極的勧奨の一時差し控えが発表されました。7年が経過した現在も、定期接種としての位置づけは変わっていませんが、積極的勧奨の一時差し控えは継続されたままになっています（2020年6月現在）。公費助成当時の接種対象であった1994～1999年度生まれの女子のHPV ワクチン接種率が70%程度であったのに対して、2013年6月の接種の積極的勧奨差し控えにより2000年度以降生まれの女子では接種率が劇的に低下し、欧米やオーストラリアなどとの大きな差ができてしまいました（**図14**）²⁶⁾。特に2002年度以降生まれの女子では1%未満の接種率となっています（**図15**）⁴⁶⁻⁴⁹⁾。その結果として、将来の日本では、接種率が高かった1994～1999年度生まれの女子においてはHPV感染や子宮頸がん罹患のリスクが低下する一方で、2000年度以降に生まれた女子ではワクチン導入前世代と同程度のリスクに戻ってしまうことが予測されています（**図15・16**）³⁴⁻³⁶⁾。この負の影響を少しでも軽減するためには、一刻も早い積極的勧奨の再開に加え、接種を見送って対象年齢を超えてしまった女子にも接種機会を与えることを検討する必要があります⁴⁹⁻⁵²⁾。なお、最近の報告によれば、HPV ワクチン初回接種率は、1994～1999年度生まれでは55.5～78.8%、2000年度生まれが14.3%、2001年度生まれが1.6%、2002年度以降生まれは1%未満と算出されています⁵³⁾。

図14 各国の子宮頸がんワクチン接種率

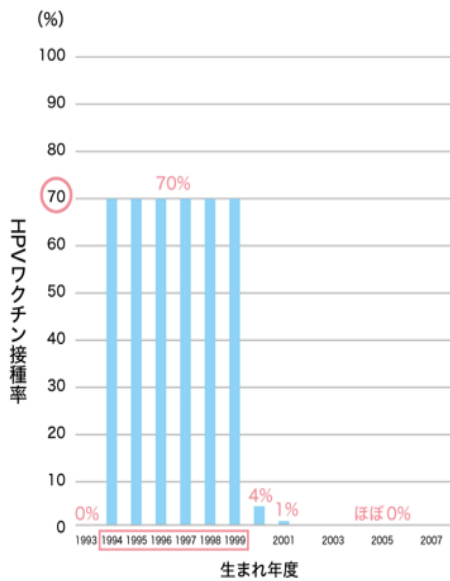


日本の子宮頸がんワクチン接種率は極端に低い

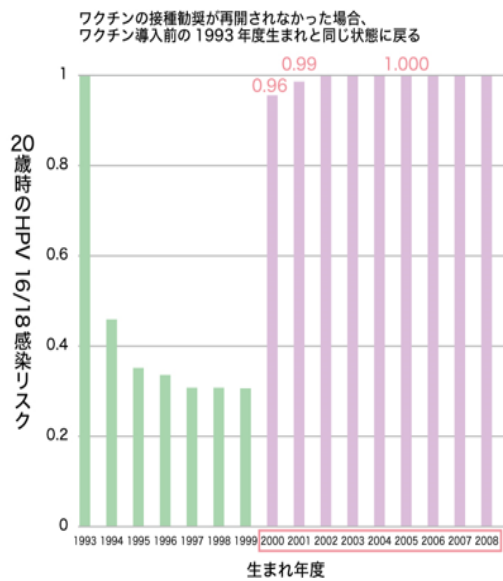
(出典: Garland SM, et al. Clin Infect Dis. 2016 より作図)

©JSOG All Right Reserved

図15 生まれ年度別 HPVワクチン接種率と 20歳時の HPV16/18 感染リスク



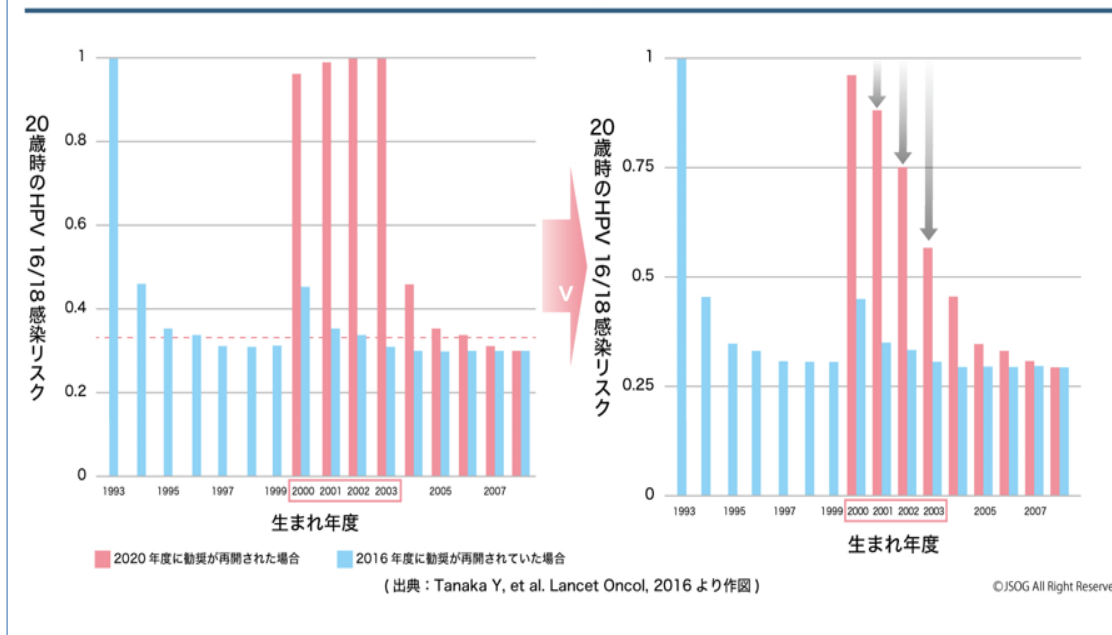
(出典: Ueda Y, et al. Am J Obstet Gynecol, 2015 より作図)



(出典: Tanaka Y, et al. Lancet Oncol, 2016 より作図)

©JSOG All Right Reserved

図16 HPVワクチン勧奨再開と20歳時のHPV16/18感染リスク減少のシミュレーション



3) 日本における HPV ワクチン接種後に報告された多様な症状に対する調査は どうなっていますか？

日本においてワクチン接種後に報告された広範な疼痛や運動障害、起立性調節障害などを含む多様な症状に関しては、国内外において多くの解析が慎重に行われてきましたが、当該症状とワクチン接種との因果関係を科学的・疫学的に示した報告はありません。

2015年9月の第15回の厚生労働省副反応検討部会⁵⁴⁾において、接種後に副反応疑いとして報告された多様な症状は機能性身体症状であるという見解が確認されています。また国内でのべ890万回接種(約338万人)を対象とした有害事象が検討され、多様な症状(頭痛、倦怠感、関節痛、筋肉痛、筋力低下、運動障害、認知機能の低下、めまい、月経不整、不随意運動、起立性調節障害、失神、感覚鈍麻、けいれん等)が未回復である症例(追跡できなかった方や未報告の症例は除く)の頻度は10万人あたり約5人(0.005%)であると報告されました⁵⁴⁾。

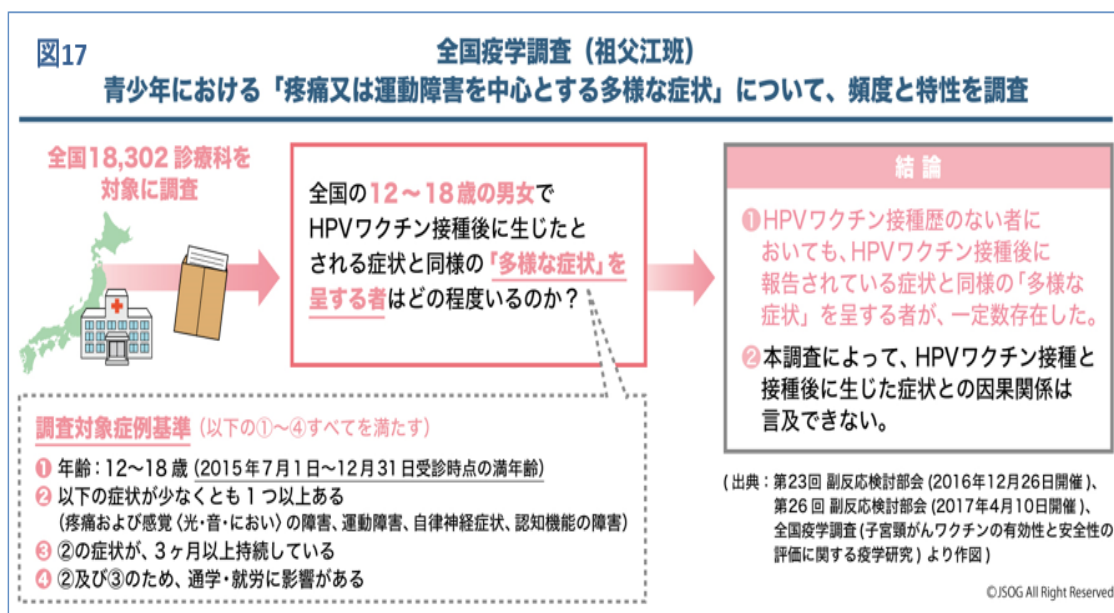
2017年11月の厚生労働省の第31回副反応検討部会⁵⁵⁾において、国内におけるHPVワクチン接種後に生じた症状の最新の報告頻度が公表されました。これによると、2017年4月末までの副反応疑い報告数は3,080人(10万人あたり90.6人)であり、うち医師又は企業が重篤と判断したものは1,737人(10万人あたり51.1人)でした。

また、HPVワクチン接種後に生じた症状について議論が行われ、これまでにHPVワクチン接種後に生じた多様な症状とHPVワクチンとの因果関係を示唆する新しい質の高いエビデンスは報告されていないことと、臨床の現場では医師の専門性の違い、または主たる症状の違い等により、同一と思われる病態でも様々な傷病名で診療が行われている実態があるものの、それらは機能性身体症状と同一のものであると考えられるとの見

解が発表されています⁵⁵⁾。さらに、HPV ワクチン接種後の局所の疼痛や不安等が機能的な身体症状を引き起こすきっかけとなったことは否定できませんが、接種後1か月以上経過してから発症している症例は、接種との因果関係を疑う根拠に乏しいと副反応検討部会では整理されています⁵⁶⁻⁵⁸⁾。

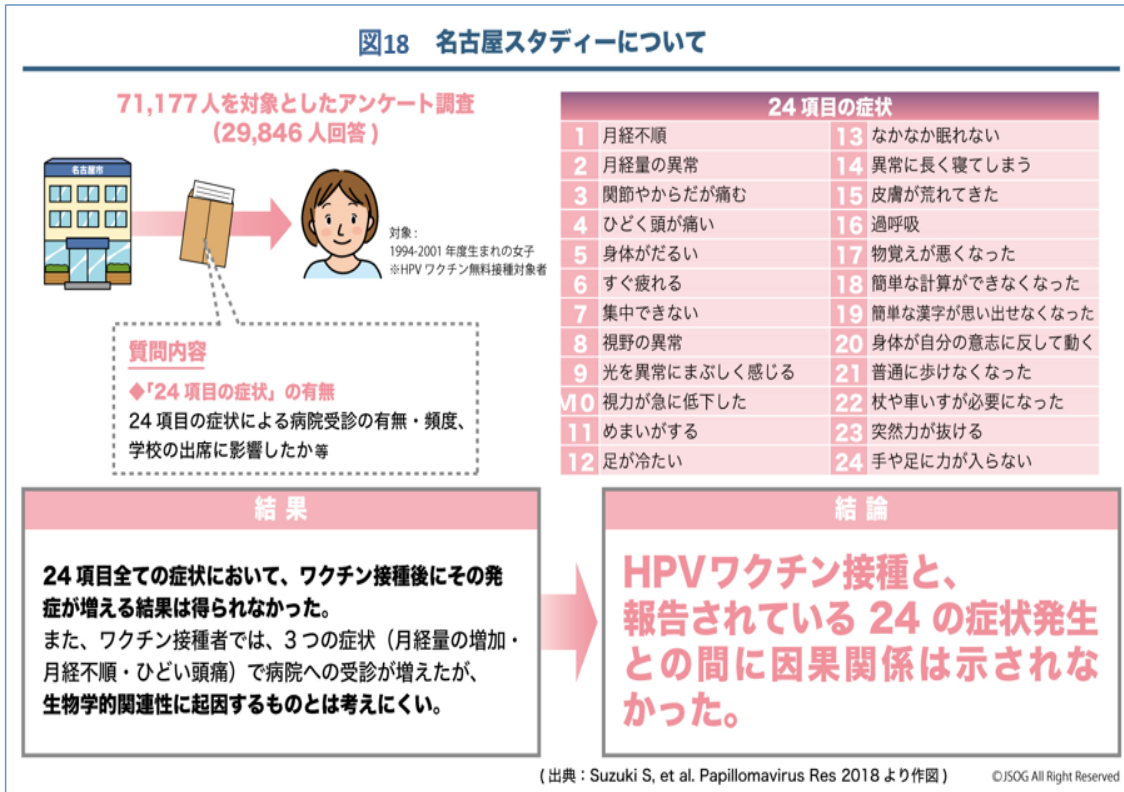
4) 多様な症状に対する国内の疫学調査の結果は？

国内における多様な症状に対する疫学的研究が実施されています。2016年12月開催の第23回副反応検討部会⁵⁹⁾では、厚生労働省研究班（祖父江班）による全国疫学調査の結果として、「HPV ワクチン接種歴のない者においても、HPV ワクチン接種後の症状として報告されている症状と同様の多様な症状を呈する者が一定数存在した」ことが報告されました。すなわち、多様な症状が HPV ワクチン接種者に特有の症状ではないことが明らかになったと言えます（図17）。ただし、この調査では、「接種歴なし」と「接種歴あり」の年齢分布が極端に異なることや種々のバイアス（偏り）が存在することなどから、HPV ワクチン接種と接種後に生じた症状との因果関係について言及することはできないと注釈されています⁵⁹⁾。



名古屋市においては、2015年に、1994～2000年度生まれの女性（15～21歳）にアンケート調査が行われています（回収率：43.4%（30793人/70960人））。この調査では、接種者と非接種者の24症状の年齢調整後の起こりやすさに有意差は検出されず、HPV ワクチン接種と24症状の因果関係は証明されませんでした（図18）⁶⁰⁾。

図18 名古屋スタディーについて



5) HPV ワクチン接種後に多様な症状が現れた人たちへの診療体制の整備はどうなっていますか？

日本産科婦人科学会は、多様な症状を呈する方の診療体制の整備を、厚生労働省とも協力して積極的に進めてきました。現在、接種後に何らかの症状が現れた方のための診療相談窓口が全国で90の医療機関（令和2年1月6日現在）に設置され、全ての都道府県に整備されております（https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/medical_institution/dl/kyoyroku.pdf）。

これらの協力医療機関においては窓口診療科・担当者が定められ、関連する診療科間の連携がはかられ、さらに必要に応じて慢性痛や多様な症状の診療の専門医のいるさらなる高次拠点施設への紹介体制もすでに整備されています。このように最寄りの接種医・都道府県内の協力医療機関・痛み等の専門医療機関の体制が構築され、万が一接種後に長引く症状がでた際にも、安心してすぐに診療を受けられる体制が整ってきていますが、今後もさらに連携を強化していく必要があります。

また2015年8月には日本医師会・日本医学会より『HPVワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き』⁶¹⁾が発刊され、接種医や地域の医療機関においての、問診・診察・治療を含む初期対応のポイントやリハビリテーションを含めた日常生活の支援、家族・学校との連携の重要性についても明記されました。

6) HPV ワクチン接種後に多様な症状が現れた人たちへの治療の現状は？

2017年7月の第28回副反応検討部会⁶²⁾においては、厚生労働省研究班（牛田班）から、HPV ワクチン接種歴があり症状を呈する方に対するカウンセリングやリハビリテーションを中心とした認知行動療法的アプローチの効果に関する解析結果が示されました。すなわち、症状のフォローアップのできた156例中115例（73.7%）においては症状が消失または軽快しています。

厚生労働省は研究班の専門医とともに、上述の協力医療機関等の現場の医師等を対象に、定期的に HPV ワクチン接種後の諸症状に対する診療に関する研修会を開催し、初期対応や治療法についての最新情報を共有しています。思春期の女性には HPV ワクチンの接種の有無に関わらず、多様な症状を呈する人が一定数いることが判明しており^{59,60)}、今後も複数の診療科の専門家が連携して治療にあたるとともに、社会全体でこのような症状で苦しんでいる若い女性をしっかりと支えていくことが重要です。

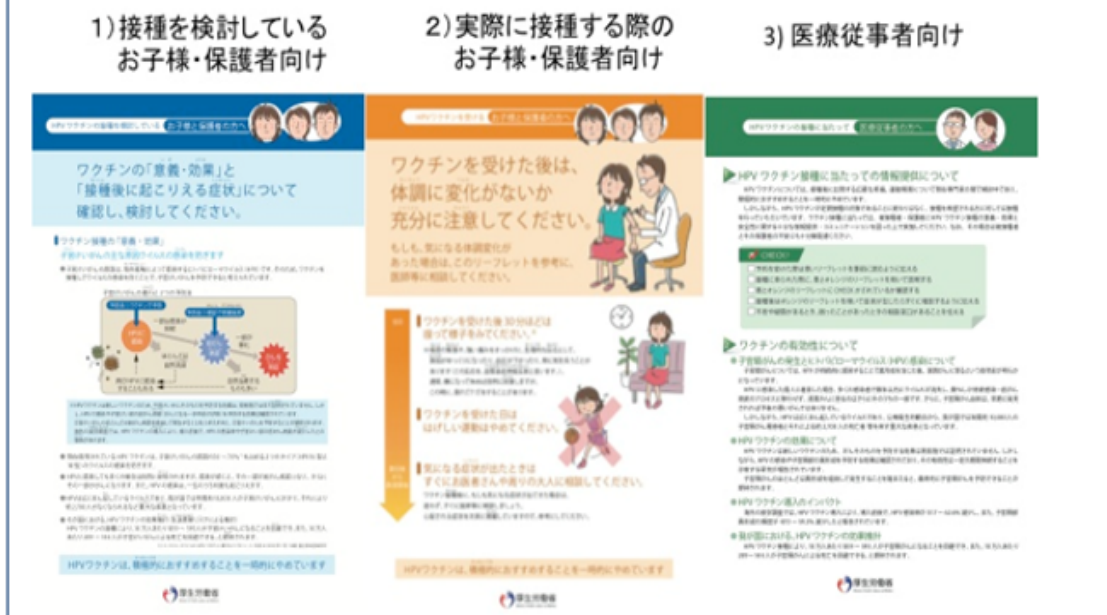
7) 接種をうけることを検討している対象者や保護者は、何を参考にして知識を得ることができるのでしょうか？

2018年に厚生労働省は、「HPV ワクチンの接種を検討しているお子様・保護者向け」、「実際に接種をうけるお子様・保護者向け」、「接種を担当する医療従事者向け」、それぞれに向けての3種類の新たなリーフレットを作成し公表しました⁵⁶⁻⁵⁸⁾。この中には HPV ワクチンを接種する意義や有効性のほか、接種後に起こりうる症状や有害事象が明記されています（図19）。

しかし、2019年8月の副反応検討部会⁶³⁾では、このリーフレットを活用した情報提供を行っている自治体数は限られており、リーフレットに関する国民の認知は十分ではないことが明らかになりました。一方で、Web ページ掲載や窓口設置・配布以外にも独自に情報提供を行っている自治体があり、一部は対象者に対して個別に送付・配付していることも明らかになりました。リーフレット内容については、HPV ワクチンの有効性と安全性を伝えるものとして理解されているものの、表現についてはより分かりやすくすることが求められていることが確認され、修正作業が行われています。

その上で、定期接種としての HPV ワクチン接種について検討・判断するためのワクチンの有効性・安全性に関する情報等や、接種を希望した場合の円滑な接種のために必要な情報を接種対象者及びその保護者に届けることを目的に、今後は現在のリーフレットの内容を修正すること、自治体からリーフレットの個別送付を行うこと、接種の方法（当該自治体における接種日時・接種場所等）についても併せて通知すること、などの方向性が了承されています。

図19 HPVワクチン接種に関するリーフレット(平成30年1月厚生労働省公表)



厚生労働省 HP 「HPV ワクチンの接種を検討している お子様と保護者の方へ」

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info01.pdf>

厚生労働省 HP 「HPV ワクチンを受ける お子様と保護者の方へ」

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info02.pdf>

厚生労働省 HP 「HPV ワクチンの接種に当たって 医療従事者の方へ」

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info03.pdf>

日本産科婦人科学会は、この解説文および一般の皆様向けのさらに簡潔な解説文をホームページに公表しています¹⁵⁾。その他にも横浜市立大学の研究グループは YOKOHAMA HPV PROJECT⁶⁴⁾としてホームページ上に HPV ワクチンに関する最新の情報を掲載しています。日本からのデータだけではなく、世界からのデータも和訳して記載してあるため、世界における子宮頸がんや HPV ワクチンの動向についても確認できます。

どんなワクチンであっても、ワクチンには有効性（ベネフィット）と副反応（リスク）の両方があり、ベネフィットがリスクをはるかに上回る場合に推奨されます。HPV ワクチンが国際的に広く推奨されているのは、社会全体におけるベネフィットがリスクをはるかに上回るという科学的根拠に基づいているのです。接種をうける側、接種を担当する医療者の双方が HPV ワクチンについて科学的根拠に基づく正しい知識を共有した上で、相互の信頼関係のもと、接種をするかしないかを 1 人 1 人自らが選択することが重要です。

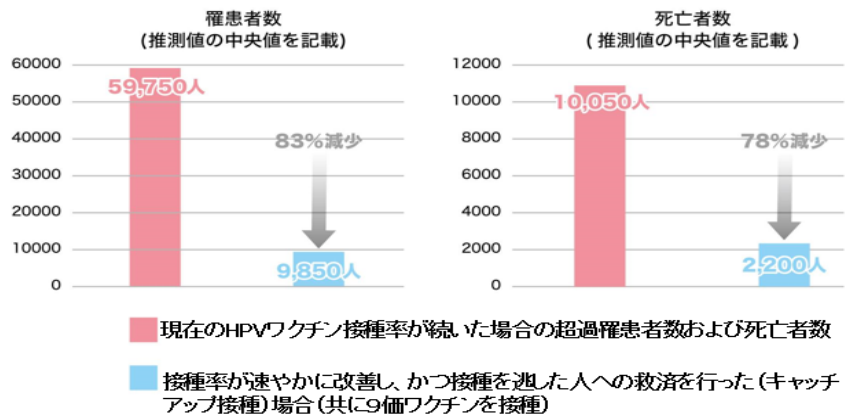
8) 現在接種の推奨が差し控えられていると聞いていますが、実際に接種はできますか？接種後に重篤な症状がおきたときに、救済制度はあるのでしょうか？

HPV ワクチンは、2013 年 4 月に予防接種法に基づき定期接種化されました。現在厚生労働省は接種対象者宛に接種時期をお知らせしたり、個別に接種を奨めたりするような積極的勧奨は控えています。国が国民の公衆衛生において、集団に免疫をつけることが必要と考え、本人に接種の努力義務を課す A 類の「定期接種」としての位置づけに変化はありません。そのため独自にリーフレットを作成して、HPV ワクチンの意義について住民に案内を行なっている自治体もあります⁶⁵⁾。厚生労働省も HPV ワクチンは定期接種であるため、それぞれの自治体から住民への情報提供は禁止しておらず、むしろ自治体に、積極的勧奨にならない範囲でワクチンの周知を義務付ける流れが 2019 年よりでてきました。対象となる女子（12 歳になる年度初日から 16 歳になる年度末日まで；小学 6 年から高校 1 年相当）は、公費助成を受けて、ワクチンの接種は可能です。万一、接種後に重篤な有害事象が発生した場合は、予防接種法に基づく救済制度の申請は可能で、因果関係の有無などの審査の後、必要な補償が受けられる可能性があります⁶⁶⁾。

5. 日本産科婦人科学会の HPV ワクチンに関する考え方は？

WHO は 2015 年 12 月の声明の中で、若い女性が本来予防し得る HPV 関連がんのリスクにさらされている日本の状況を危惧し、安全で効果的なワクチンが使用されないことに繋がる現状の日本の政策は、真に有害な結果となり得ると警告しました⁶⁷⁾。また、様々な科学的データに基づいた衝撃的な将来の日本の女性の子宮頸がんによる死亡推計が発表され、WHO の警告が現実のものとなる可能性が示されました（図 20）⁶⁸⁾。その報告では推計モデルを用いて、積極的接種勧奨中止により、子宮頸がんによる死亡が約 5,000～5,700 人増えると試算されました。また、罹患者は約 24,600～27,300 人増加しますが、接種の機会を逃した女性へのキャッチアップ接種（定期接種としてのワクチン接種を逃した世代へのワクチン接種のこと）も含め接種率が早急に回復すればまだ予防できるとしています。国内で接種率 1%未満の状態が続いた場合、今後 50 年間（2020～2069 年）で、59,750 人程度の超過罹患、10,050 人程度の超過死亡につながると推計されますが、12 歳女子での接種率が 2020 年に 70%になり、13～20 歳女子の接種率についても 50%にキャッチアップ接種が行われた場合（接種率 60%、かつ、現在は未承認の 9 価ワクチンを接種すると仮定）、それぞれ 83%・78%抑制できると推計されています。しかし日本は世界が目標とする子宮頸がん排除（図 8）からは程遠い状態ではあります。

図20 日本における子宮頸がんの罹患者数と死亡者数の計算
 — HPVワクチン接種をしないことによる今後50年の超過数(2020~2069年) —



超過数とは:2013年に積極推奨が中止されず、高いHPVワクチン接種率が維持された場合と比較して、推奨中止により接種率が低下している現在の日本の状態が継続した場合に、余剰に子宮頸がんにかかる人数もしくは亡くなる人数

9価ワクチン:日本は未承認ではあるが先進国では標準のHPVワクチン

©JSOG All Right Reserved

日本産科婦人科学会は、科学的見地に立って、子宮頸がんの予防戦略において HPV ワクチンと検診の両者は共に必須であると考え、これまでに HPV ワクチン接種の積極的勧奨の再開を国に対して強く求める声明を複数回にわたり発表してきました⁶⁹⁻⁷²⁾。また本会および日本小児科学会などを含む 17 の予防接種推進専門協議会の関連学術団体は、HPV ワクチン接種推進に向けた見解を国内外に発信しています^{73,74)}。自治体が HPV ワクチンは定期接種であることを対象者や保護者に対して告知する動きへの指示も表明しています⁷⁵⁾。

さらに、これら子宮頸がんの予防戦略の早期実現に向けて、厚生労働省および内閣官房に対しても要望書を提出しました⁷⁶⁾。その中では、HPV ワクチンの積極的勧奨の一刻も早い再開に加え、積極的勧奨一時差し控えにより HPV ワクチンを接種しないまま定期接種対象年齢を越えた女子に対する定期接種に準じた接種機会の確保や子宮頸がん検診受診勧奨強化、9 価ワクチンの早期承認、男子への接種の承認、さらには、関連学術 21 団体の要望書として文部科学省に小中学校でのがん教育の充実なども求めております⁷⁷⁾。

私どもは、これからも子宮頸がん HPV ワクチンに関する科学的根拠に基づく正しい知識と最新の情報を常に国民に向けて発信するとともに、今後、接種勧奨が再開された場合に、接種対象の女性とご家族に対して、接種医がワクチンのベネフィットとリスクの十分なインフォームドコンセントを行い、相互信頼関係の下に、希望する人が、接種を受けられる体制を構築していきます。

将来、先進国の中でわが国だけが、多くの女性が子宮頸がんて子宮を失ったり、命を落としたりするという不利益が、これ以上拡大しないよう、日本産科婦人科学会は、ワクチン接種と検診という両者による子宮頸がんの予防およびこの病気の排除を皆様と共に目指していくべきと考えております。そのために、市民の皆様、メディア関係者の皆様との情報交換の場を今後も設けてまいります。そして今後も最新のデータをアップデート・発信し、国民 1 人 1 人の HPV ワクチンに関する正しい理解と子宮頸がん予防推進の助けになるように努力してまいります。

<参考資料>

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター
<https://ganjoho.jp/public/index.html>
- 2) 国立がん研究センター がんの75歳未満年齢調整死亡率 2015年集計結果 (2016年12月21日) http://www.ncc.go.jp/jp/information/pdf/20161221_02.pdf
- 3) zur Hausen, H.: Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*, 2: 342-350, 2002.
- 4) Bosch FX, et al.: Human papillomavirus and cervical cancer - burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 31: 3-13, 2003.
- 5) Ho, GYF. et al.: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 338: 423, 1998.
- 6) Franco, EL. et al.: Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*, 180: 1415, 1999.
- 7) Human papillomavirus, *Nature Outlook*, 488: 30 Aug, 2012.
- 8) 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*. 44: 910-7, 2014
- 9) Onuki M, et al.: Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer., *Cancer Sci*. 100: 1312-6, 2009.
- 10) Stanley M, Lowy D, Frazer I: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 24:S106-S113, 2006
- 11) Schwarz TF et al.: Immunogenicity and tolerability of an HPV-16・18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 27, 581-578, 2009.
- 12) Bruinsma FJ, et al: The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 118: 1031-1041, 2011.
- 13) Cox JT, et al.: Athena HPV Study Group. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16・18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol*. 208: 184. e1-11, 2013.
- 14) がん検診受診率 (国民生活基礎調査) 国立がん研究センターがん情報サービス
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl_screening/index.html#a16
- 15) 日本産科婦人科学会 子宮頸がん HPV ワクチンに関する正しい理解のために
http://www.jsog.or.jp/modules/jsogpolicy/index.php?content_id=4
- 16) 8) ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンに関するファクトシート (平成22年7月7日版) . 国立感染症研究所 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000byb3.pdf>
- 17) Huh WK, et al: Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 390: 2143-2159, 2017.

- 18) Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. WHO Weekly epidemiological record No 19, 2017, 92, 241-268.
- 19) FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 356: 1915-1927, 2007.
- 20) Paavonen J, et al: HPV PATRICIA Study Group. 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, randomized study in young women. Lancet 374: 301-314, 2009.
- 21) Tabrizi SN, et al: Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. J Infect Dis 206: 1645-1651, 2012.
- 22) Tabrizi SN, et al: Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. Lancet Infect Dis 14: 958-66, 2014.
- 23) Cameron RL, et al: Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009-2013. Emerg Infect Dis 22: 56-64, 2016.
- 24) Berenson AB, et al: Change in human papillomavirus prevalence among U.S. women aged 18-59 years, 2009-2014. Obstet Gynecol 130: 693-701, 2017.
- 25) Palmer T, et al: Prevalence of cervical disease at age 20 after immunization with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. BMJ 365: 1161, 2019.
- 26) Garland SM, et al: Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. Clin Infect Dis. 63: 519-27, 2016.
- 27) Pollock KG, et al: Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. Br J Cancer 111: 1824-1830, 2014.
- 28) Luostarinen T, et al: Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. Int J Cancer 142: 2186-2187, 2018.
- 29) Hall MT et al: The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. Lancet Public Health. 4: e19-e27, 2019.
- 30) 日本医療研究開発機構研究費 革新的がん医療実用化研究事業「HPVワクチンの有効性と安全性の評価のための大規模疫学研究」平成27~28年度委託研究成果報告書 (研究開発代表者: 榎本隆之、平成29年5月)
- 31) Kudo R, et al: Bivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in a Japanese Population: High Vaccine-Type-Specific Effectiveness and Evidence of Cross-Protection. J Infect Dis 219: 382-390, 2019.

- 32) Matsumoto K, et al: Reduction in HPV16・18 prevalence among young women with high-grade cervical lesions following the Japanese HPV vaccination program. *Cancer Sci* 110: 3811-3820, 2019.
- 33) Karube A, et al: Reduction in HPV 16/18 prevalence among young women following HPV vaccine introduction in a highly vaccinated district, Japan, 2008-2017. *J Rural Med* 14: 48-57, 2019.
- 34) Ozawa N, Beneficial Effects of Human Papillomavirus Vaccine for Prevention of Cervical Abnormalities in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med* 2016; 240(2): 147-51.
- 35) Tanaka H, et al: Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res.* 43: 1597-1601, 2017.
- 36) Ueda Y, et al: Dynamic changes in Japan's prevalence of abnormal findings in cervical cytology depending on birth year. *Sci Rep.* 8(1):5612, 2018.
- 37) Konno R, et al: Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical lesions in Japan. *Vaccine.* 36: 7913-7915, 2018.
- 38) Yagi A, et al: Evaluation of future cervical cancer risk in Japan, based on birth year. *Vaccine* 37: 2889-2891, 2019.
- 39) 第31回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(平成29年11月29日) <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000186462.pdf>
- 40) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info01.pdf>
- 41) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info02.pdf>
- 42) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info03.pdf>
- 43) Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *WHO Weekly epidemiological record* No 19, 92, 241-268, 2017.
- 44) http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/
- 45) Arbyn M, et al: Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines* 17: 1085-1091, 2018.
- 46) Hanley SJ, et al: HPV vaccination crisis in Japan. *Lancet* 385: 2571, 2015.
- 47) 第23回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(平成28年12月26日)
- 48) Yagi A, et al: Realistic fear of cervical cancer risk in Japan depending on birth year. *Hum Vaccin Immunother* 8: 1-5, 2017.
- 49) Ueda Y, et al: Japan's failure to vaccinate girls against human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol.* 212: 405-6, 2015.

- 50) Tanaka Y, et al Outcomes for girls without HPV vaccination in Japan. Lancet Oncol; 17 868-869, 2016.
- 51) Tanaka Y, et al: Japan alone is going backwards in time. Eur J Gynaecol Oncol 39: 724-726, 2018.
- 52) Tanaka Y, et al. Struggles within Japan's national HPV vaccination: a proposal for future strategy. Hum Vaccin Immunother 6: 1-2, 2017.
- 53) Nakagawa S, et al. Corrected HPV Vaccination Rate for Each Birth Fiscal Year in Japan. Cancer Sci. 2020 Apr 4. doi: 10.1111/cas.14406.
- 54) 第15回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(平成27年9月17日) <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000097690.html>
- 55) 第31回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(平成29年11月29日) <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000186462.pdf>
- 56) 厚生労働省HP 「HPV ワクチンの接種を検討している お子様と保護者の方へ」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info01.pdf>
- 57) 厚生労働省HP 「HPVワクチンを受ける お子様と保護者の方へ」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info02.pdf>
- 58) 厚生労働省HP 「HPV ワクチンの接種に当たって 医療従事者の方へ」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info03.pdf>
- 59) 第23回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(平成28年12月26日) <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000150170.html>
- 60) Suzuki S, et al: No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya Study. Papillomavirus Res. 5: 96-103, 2018.
- 61) HPVワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き. 公益社団法人 日本医師会/日本医学会. 2015年8月.
- 62) 第28回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(平成29年7月28日)
- 63) 第42回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(令和元年8月30日)
- 64) YOKOHAMA HPV PROJECT HP: <http://kanagawacc.jp/>
- 65) 岡山県HP: 岡山県. 娘さんをもつ保護者の方へ.
<https://www.pref.okayama.jp/uploaded/attachment/263175.pdf>
- 66) 厚生労働省. 予防接種後健康被害救済制度. https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/kenkouhigai_kyusai/dl/leaflet_h241119.pdf
- 67) Global Advisory Committee on Vaccine safety Statement on Safety of HPV

vaccines 17 December 2015.

https://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPVS_statement_17Dec2015.pdf

- 68) Simms KT et al: Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. Lancet Public Health pii: S2468-2667(20)30010-4, 2020.
- 69) 日本産科婦人科学会 HP http://www.jsog.or.jp/statement/statement_150829.html
- 68) 日本産科婦人科学会 HP http://www.jsog.or.jp/statement/statement_170116.html
- 69) 日本産科婦人科学会 HP http://www.jsog.or.jp/statement/statement_170828.html
- 70) 日本産科婦人科学会 HP http://www.jsog.or.jp/statement/statement_171211.html
- 71) 日本産科婦人科学会HP
http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=8
- 72) Iwata S, et al: Expert Council on Promotion of Vaccination. Consensus statement from 17 relevant Japanese academic societies on the promotion of the human papillomavirus vaccine. Vaccine 35: 2291-2292, 2017.
http://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/20160418_HPVS-vaccine-opinion.pdf
- 74) 日本産科婦人科学会HP
http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=38
- 75) 日本産科婦人科学会 HP
http://www.jsog.or.jp/modules/important/index.php?content_id=13
- 76) 日本産科婦人科学会 HP
http://www.jsog.or.jp/modules/news_m/index.php?content_id=749