

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

第 4 版 2022 年 7 月 27 日

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)日本で接種できる 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)HPV ワクチンがキャッチアップ接種でも効果が期待できるしくみは？

4)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？

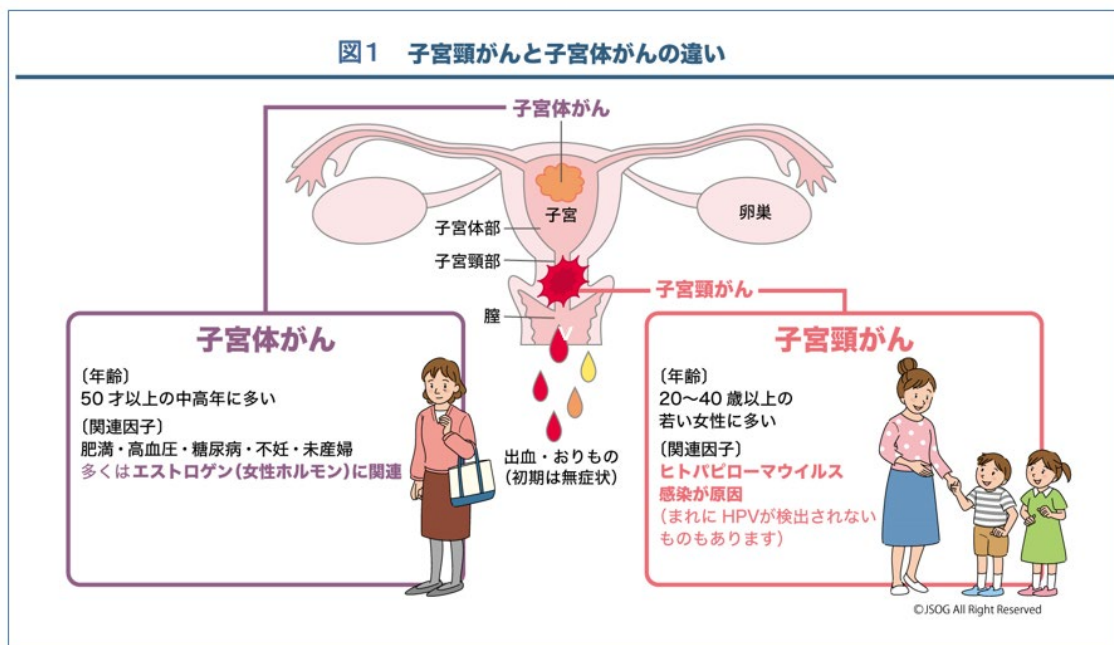
8)接種後に重篤な症状がおきたときに、救済制度はあるのでしょうか？

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

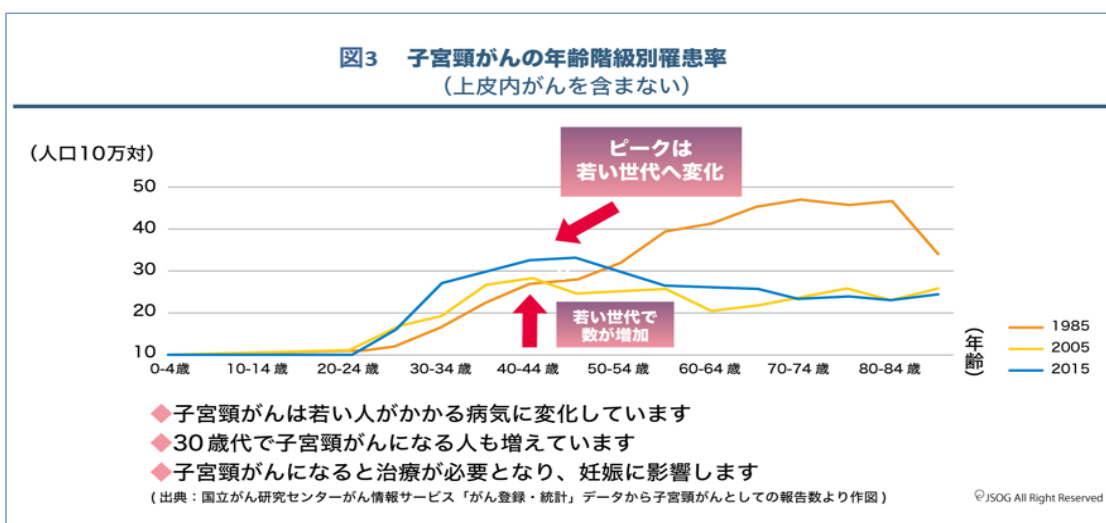
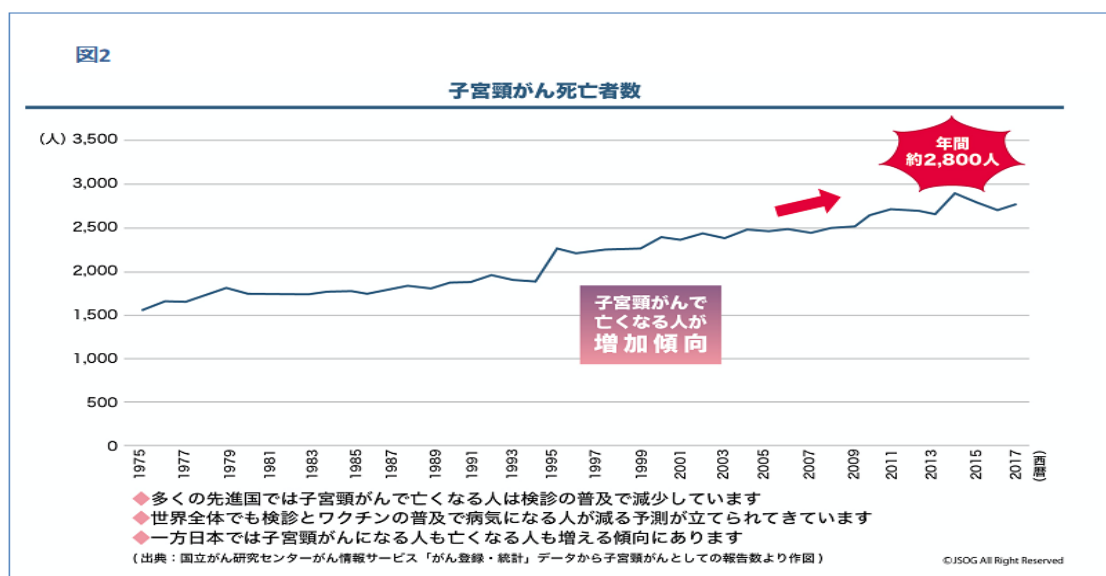
子宮がんには、子宮の入り口付近（子宮頸部）から発生する子宮頸がんと子宮の奥（子宮体部）から発生する子宮体がんの2つがあり、それぞれ発生する場所だけでなく、原因や特徴も異なる別の病気です（図1）。本稿では、子宮頸がんとその1次予防のためのワクチンであるヒトパピローマウイルス(Human Papillomavirus：以下、HPV) ワクチンについて、ワクチンの効果や副反応問題とその対応などについてもわかりやすく解説します。本編を読んでいただき、子宮頸がんについての最新の知識を深め、HPV ワクチンの正しい理解のために役立てていただければ幸いです。2次予防として重要な子宮頸がん検診については、基本的事項を Part 2、HPV 検査については Part 4 で詳しく解説していますので、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) 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？

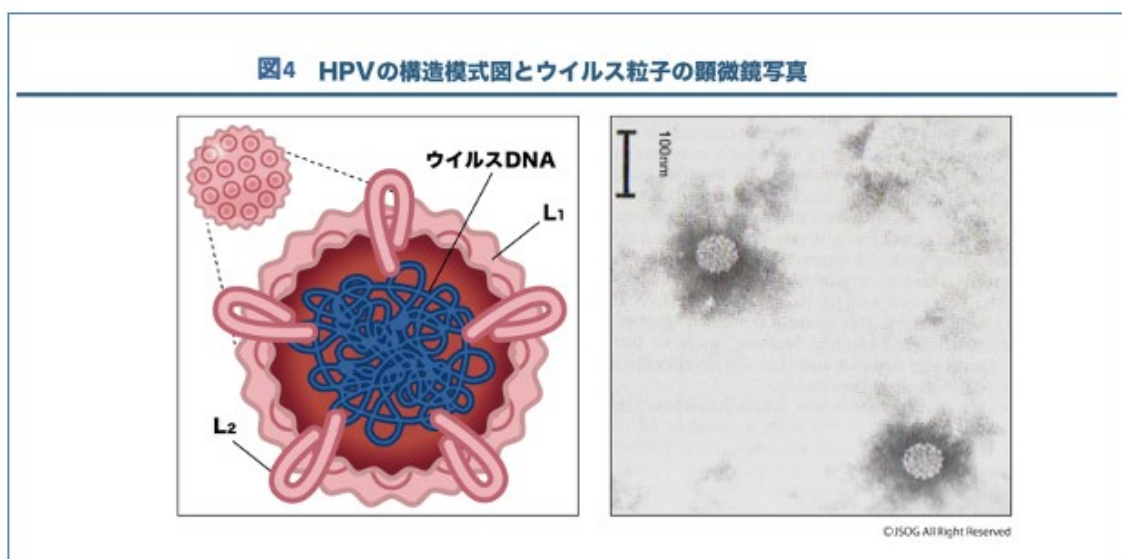
子宮頸がんは年間約1万人が罹患し、約2,800人が死亡しており、患者数・死亡者数とも近年漸増傾向にあります（2020年）（図2）¹。特に、他の年齢層に比較して50歳未満の若い世代での罹患の増加傾向が問題となっています（図3）。年齢別の死亡数では39歳以下で年間約130人、44歳以下で年間約300人が子宮頸がんにより死亡しています。また、子宮頸がんの死亡者数には、子宮体がんとの区別ができない『子宮がん』として登録された数は含まれていませんので、実際にはさらに多いと考えられます。しかし、年代により登録状況が異なるため、過去の子宮頸がんによる死亡者数の推移を正確に把握することは困難です。本稿ではIA期以上の浸潤がんの統計を示しました。



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であると考えられます。

2) HPV は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 4)。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。



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²。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。

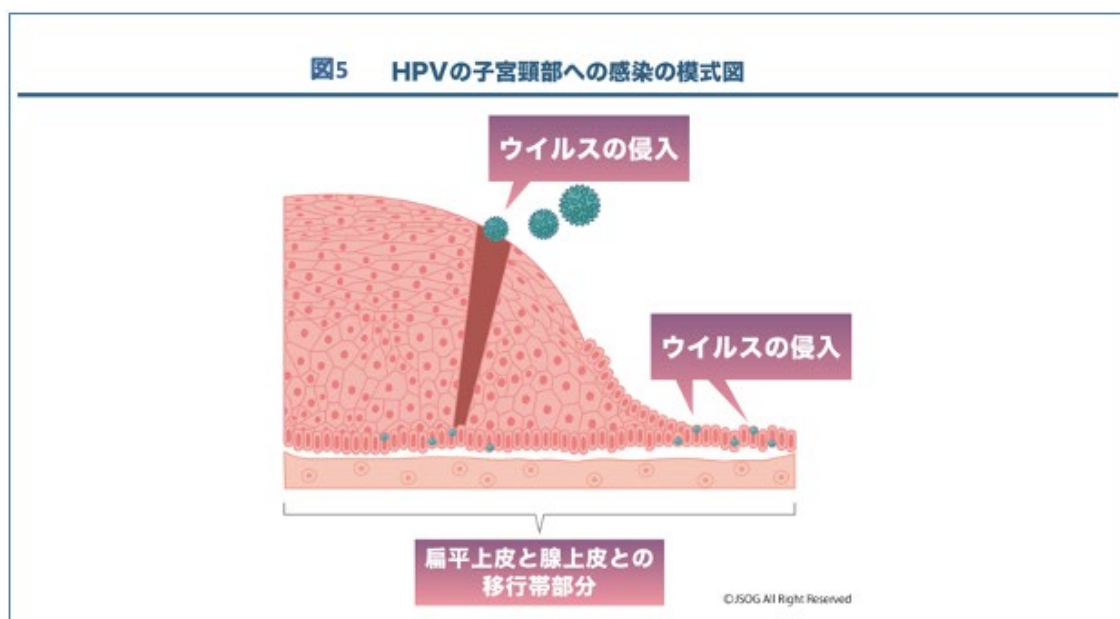
3) HPV はどのように感染するのですか？

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 5)。湯船や温泉、プールでウイルスに触れあっ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。



では、「HPV は性感染症なのか？」というところ、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性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³。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⁴。

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⁵。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。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）を発病します⁴。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⁶。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。

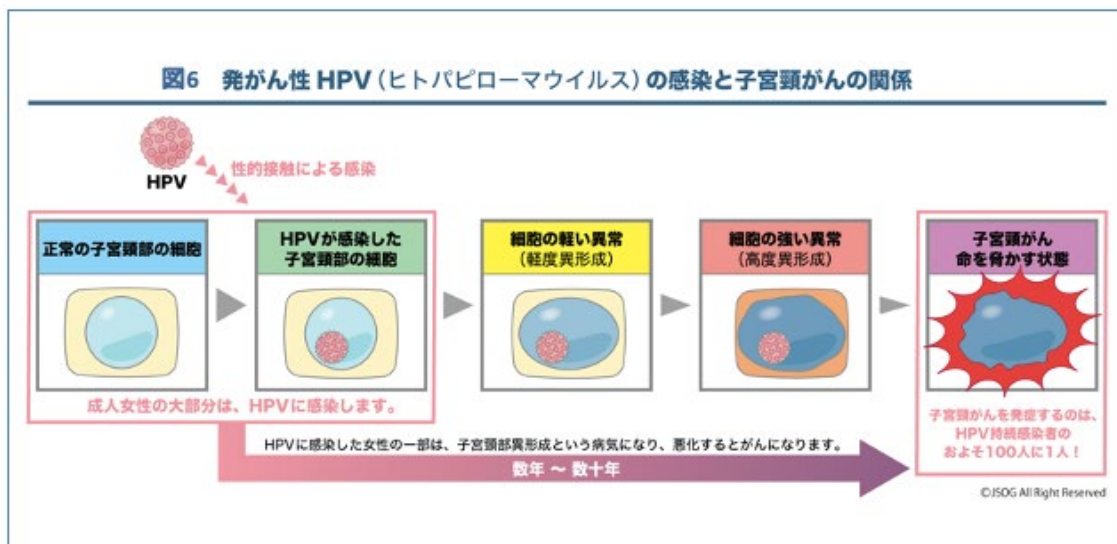
5) すべての子宮頸がんの原因は HPV 感染なのですか？

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進化するまでの期間は、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6)。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、気づかれないまま、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^{7,8}。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⁴。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⁵。

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⁹。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。

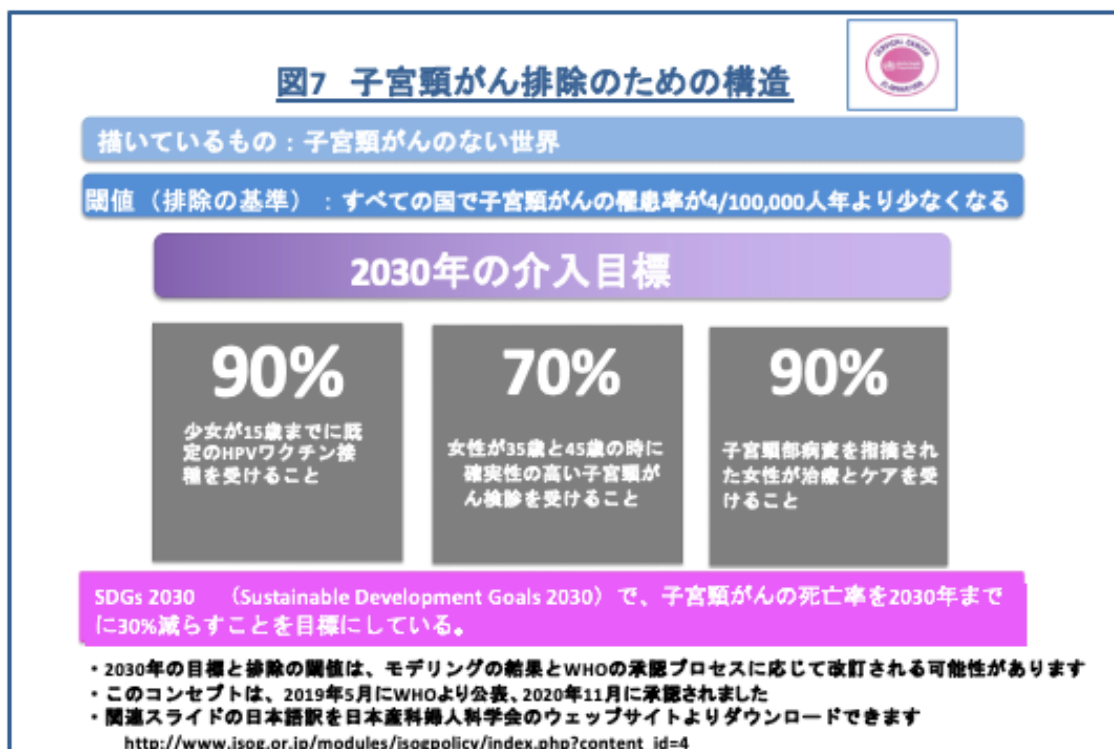
検診（細胞診）を施行した場合、子宮頸がんや前がん病変を有する人が検診で陽性を示す割合（感度）は、研究によって差はありますが、50%～70%と十分に高いとはいえません¹¹。つまり、がんや前がん病変がある人でも、一定の割合で検診では異常なしと判定されてしまう可能性（偽陰性）があることから、2 年に 1 度の検診受診は重要です。特に妊娠中の病変や若年層に多い腺がんは、見逃される可能性があると言われていています。また日本の検診受診率は 40%台（過去 2 年間の全国平均 43.7%(20～69 歳)）¹²であり、欧米先進国の 70～80%台と比較して低く、検診の受診勧奨や無料クーポンによる助成等の様々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¹³、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 7）¹⁴。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、Part 4 をご覧ください。



2. HPV ワクチンの基本的事項

1) 日本で接種できる HPV ワクチンの種類と接種方法は？

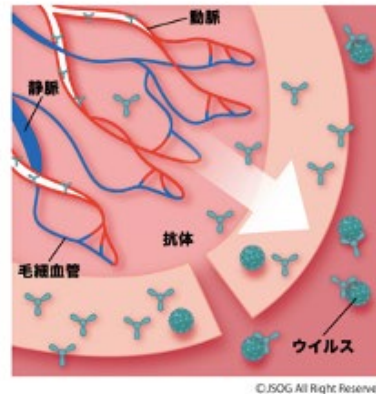
国内において厚生労働省に承認されている HPV ワクチンは、2 価ワクチンと 4 価ワクチンと 9 価ワクチンの 3 種類があります。このうち、女子への定期接種として接種できるのは 2 価ワクチンと 4 価ワクチンです。2 価ワクチンは子宮頸がんの主要な原因となる HPV16・18 型に対するワクチンであり、一方 4 価ワクチンは HPV16・18 型および尖形コンジローマの原因となる HPV6・11 型の 4 つの型に対するワクチンです。両者とも組換え DNA 技術を用いて HPV の表面の殻（から）の部分の蛋白質を発現させ、ウイルスに似せた粒子（virus-like particles: VLP）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¹⁵。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。筋肉注射の部位として、導入時は肩峰から 3 横指下として接種されておりましたが、近年新型コロナウイルスで一般化したワクチンの筋注法として、腋窩と交わる高さでの接種も薦められております。厚生労働省や日本プライマリケア学会では両者が併記されており、HPV ワクチンも同様の接種法が薦められます。小児科学会では三角筋の中央部（肩峰の高さの水平線を底辺として、腋下の高さを頂点とした中央部）も薦められております。いずれの方法にしても被接種者の三角筋の様子をしっかりと観察することが重要です。また、HPV 以外の他のワクチンとの接種間隔については、新型コロナワクチンとは 2 週間あける必要がある以外は、他のワクチンと接種間隔を開けることは不要となりました。

9 価 HPV ワクチンは、日本では 2020 年 7 月 21 日に厚生労働省より製造販売が承認され、2021 年 2 月より販売されていますがまだ定期接種ではなく、9 歳以上の女性のみの任意接種となっています。また、男性への接種は、4 価 HPV ワクチンのみが承認されています。

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 8）。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⁹。「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8 HPVワクチンの感染防御のしくみ



3) HPV ワクチンがキャッチアップ接種でも効果が期待できるしくみは？

キャッチアップ接種の意味は、性交経験があつて HPV16, 18, 6, 11 型以外の HPV に感染している女性に対して、将来 HPV16, 18, 6, 11 型に感染することを予防するということです。

HPV ワクチンの開発段階で実施された 8000 人規模の第Ⅲ相臨床試験においては、26 歳までの女性が参加しました。現在のキャッチアップ接種世代という集団になります。その臨床試験では、HPV16, 18, 6, 11 型に感染したことがない女性（これらの HPV について、DNA 検査陰性、抗体検査陰性）が多く含まれていました。そのような女性では、既に性交経験があると予想されますが、HPV ワクチンの感染予防効果が 100%近いことが確認されています。キャッチアップ接種世代の女性には、HPV16, 18, 6, 11 型にまだ感染したことがない女性は多く含まれることから、キャッチアップ接種を受けることは有意に前がん病変の発症を減らすことになります。

なお、既に子宮頸部異形成に罹っている女性では、HPV ワクチンの効果は乏しい（治療効果はありません）ので、定期的なフォローアップや適宜治療をうけるようにする必要があります。HPV ワクチン接種をする前に HPV 検査をするのは勧められていません。

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

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予防は、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が完全ではなく、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¹⁶、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 Paper¹⁷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（2022 年 5 月時点）。

注）最新の HPV ワクチンの情報（疫学データ、9 価 HPV ワクチンの詳細については Part 3 をご覧ください。

3. HPV ワクチンの有効性

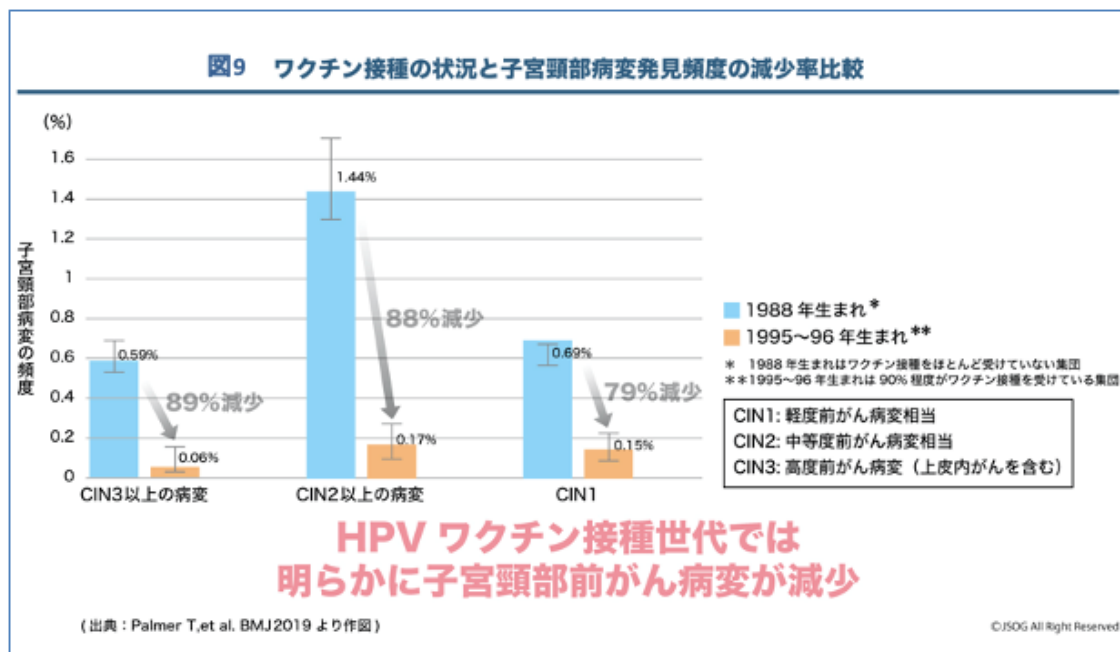
1) HPV ワクチンの海外での有効性の報告は？

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^{18,19}。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²⁰⁻²³。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²¹。

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²⁴⁻²⁶。スコットランドの例²⁴を図 9 に示します。これらは、前がん病変の減少データですが、浸潤子宮頸がん減少のデータは、Part 3 で詳しく解説します。



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？

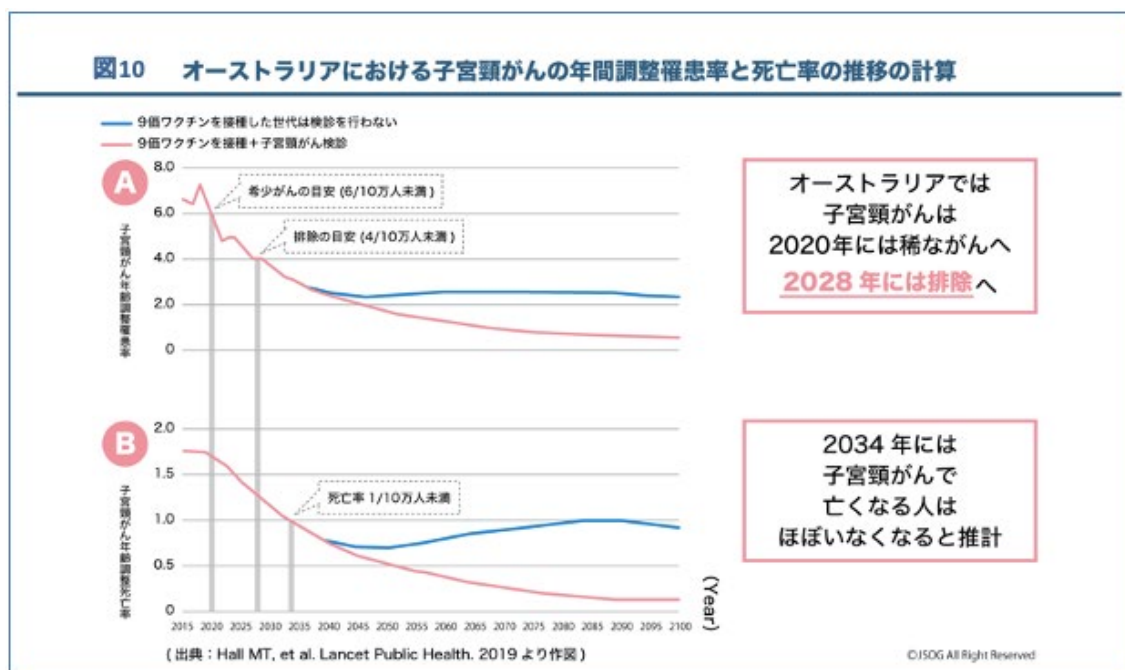
オーストラリア、イギリス、米国における調査により、ワクチン接種世代と同世代のワクチンを接種していなかった人々においても HPV16・18 型の感染率が低下したという報告がされています²⁰⁻²²。この現象は“集団免疫効果”と呼ばれ、公衆衛生学的にワクチン接種の重要な意義とされています。ワクチン接種率が高くなると、HPV に感染している人の絶対数が減少し、接種していない人もウイルスに暴露され感染する機会が激減するため、ウイルス感染率が社会全体として減少していくのです。これらの国々では、若年世代が全体で HPV ワクチン導入による集団免疫のベネフィットを受けていることが示唆されています。妊婦への風疹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²⁷。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に用いられる手法。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²⁸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、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)が報告され、今後は 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 10)。



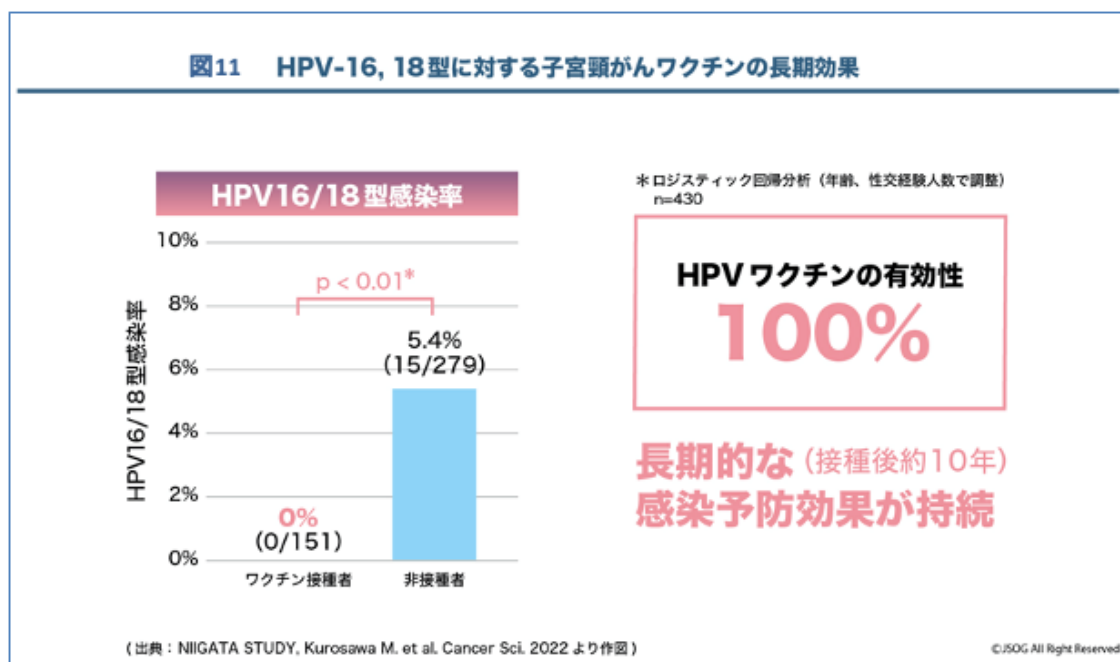
4) 日本における HPV ワクチンの有効性のデータがありますか？

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」²⁹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%に高まることが示されました³⁰。

さらに NIIGATA STUDY では、接種から約 9 年が経過した 25-26 歳時点での長期的効果についても検討しています³¹。HPV16/18 型感染率は、非接種群で 5.4%でしたが、接種群では感染者を認めませんでした ($p = 0.0018$: ワクチン有効率 100%)。我々の先行研究で交差防御型として報告した HPV31/45/52 型感染率も、非接種群に比べ接種群では有意に低下していました (3.3% vs 10.0% : $p = 0.013$)。HPV 感染に対する HPV ワクチンの長期効果(9 年間)を日本で初めて実証しました(図 11)。



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。

小貫らは CIN2-3、AIS、浸潤子宮頸がんと診断された 40 歳未満の女性を解析し、それらの組織診異常への HPV16/18 型の感染率を確認しました³³。結果として、非接種者では 47.0%でしたが、12-15 歳で接種を受けた場合は 0%、16-18 歳では 13.0%、19-22 歳では 35.7%、22 歳以上では 39.6%であり、18 歳以下で接種を受けた方がより効果的であることを報告しました。そして初交前に接種したものでは HPV16/18 型感染率は 0%であったのに対して、初交後 3 年以内では 12.5%、初交後 3 年以上経過してから接種したものでは 40.0%であり、初交前に接種することの重要性も示されました。

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³⁴。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。

＜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³⁵。

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³⁶。

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³⁷。

＜組織診異常率＞

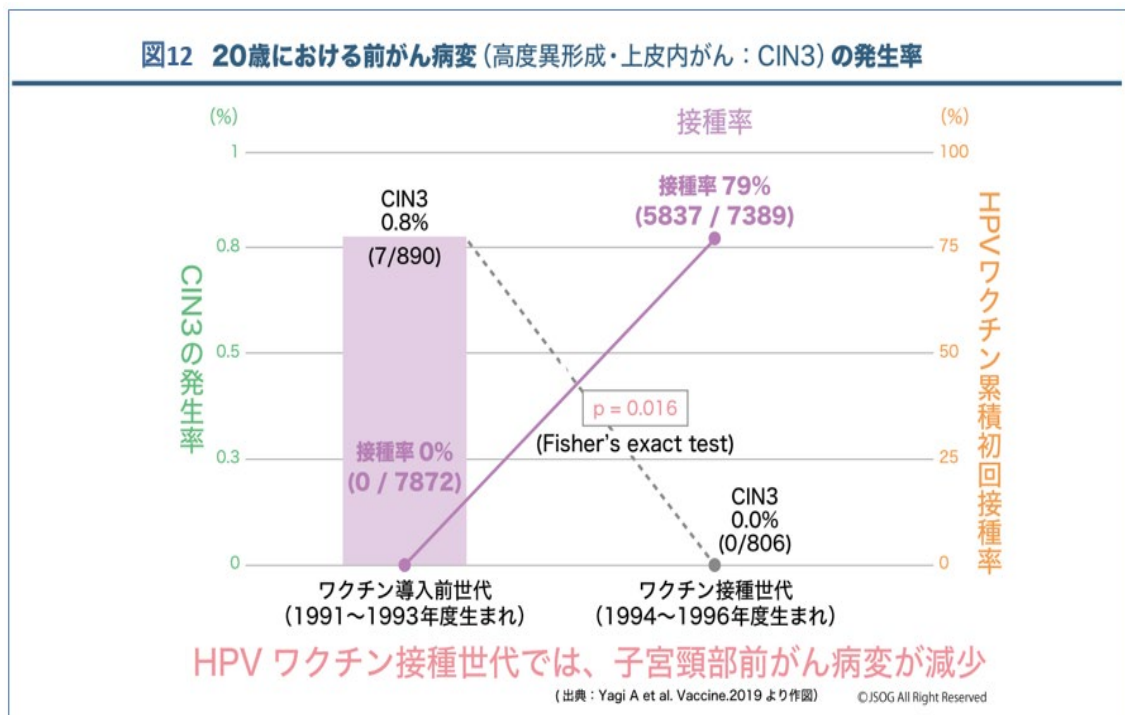
今野らは、日本で 20～29 歳で子宮頸がん検診を受けた 22,743 人の女性において、病理診断で高度前がん病変(中等度・高度異形成と上皮内がん)の頻度を検討したところ、HPV ワクチンを接種した女性では接種していない女性に比べて、69% 罹患リスクが減少していると報告しました³⁸。

小澤らは 20～24 歳の女性における細胞診異常と組織診異常を解析し、HPV ワクチン接種により、高度扁平上皮内病変(HSIL)以上の細胞診異常率は 82%減少し、中等度異形成

(CIN2)以上の組織診異常率は86%減少することを報告しました³⁹。

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⁴⁰。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)。

仕子らは対がん協会のデータベースから子宮頸部の組織診の結果とワクチン接種歴を収集して解析しました⁴¹。中等度異形成(CIN2)以上の組織診異常は非接種者と比較して、ワクチン接種者で統計的に有意に低く、ワクチンの有効率は76%であり、高度異形成・上皮内がん(CIN3)以上に対しても91%もの高い有効性が認められることを報告しました。

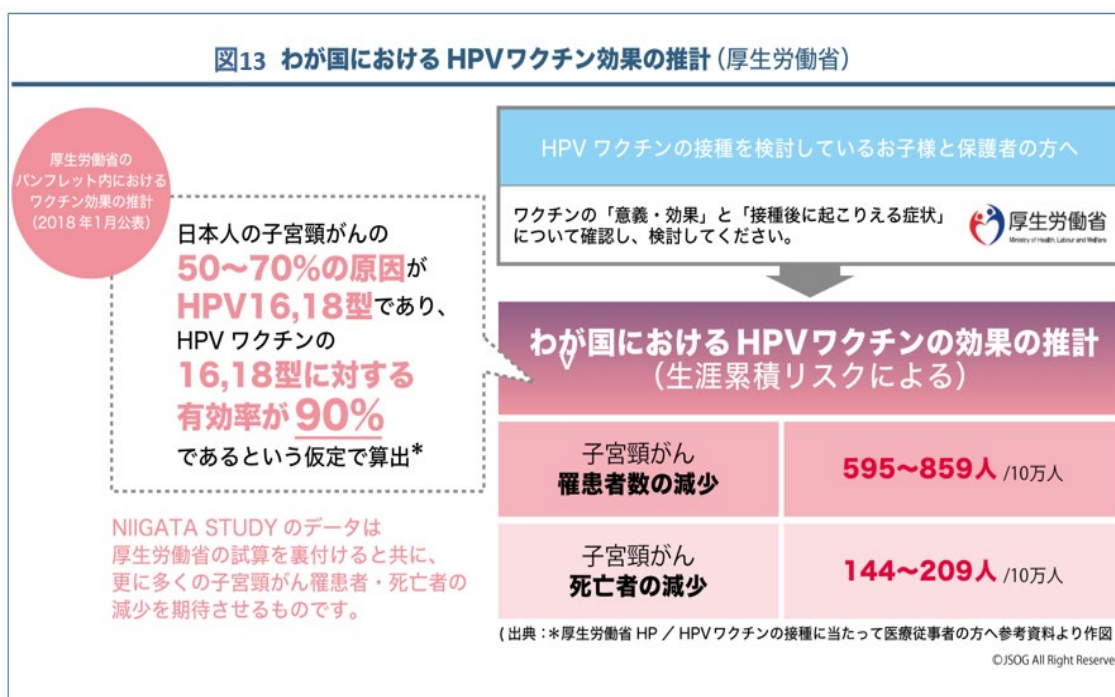


以上のように HPV ワクチン接種プログラムは本邦においても明らかに有効であることが続々と報告されています。これら進行中の研究の今後のさらなる症例の蓄積と解析結果に基づいて、国内での本ワクチンの有効性が継続して示されてくるものと考えられます。

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、2022 年 3 月に厚労省より公開された HPV ワクチンに関する情報提供資材「小学校 6 年～高校 1 年の女の子と保護者の方へ大切なお知らせ（詳細版）」に、1 万人あたりの数に補正して掲載されています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¹⁷。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¹⁷。

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⁴³。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⁴⁴。

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。

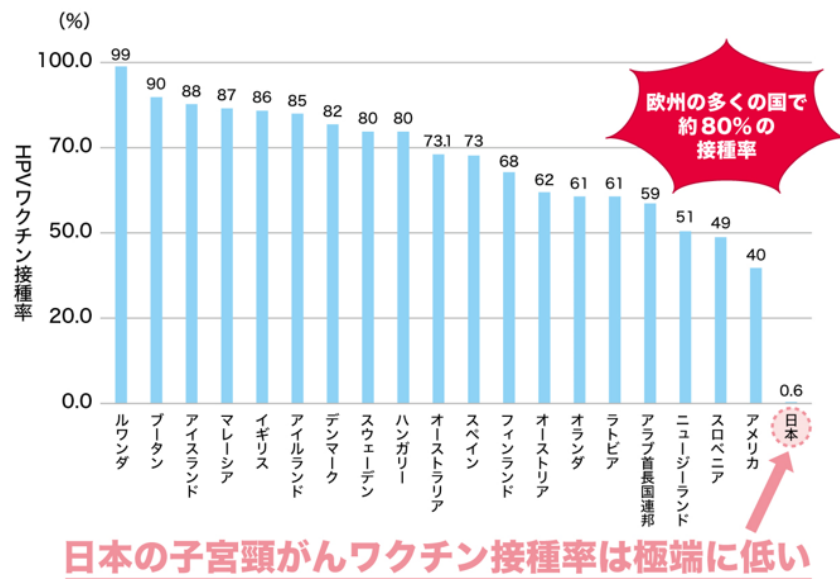
2) 日本における HPV ワクチン接種の経緯と現状はどうなっていますか？

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。2021 年 11 月に積極的勧奨の差し控えの中止が発表され、事実上の積極的勧奨再開となった 2022 年 4 月に至るまでの約 9 年間、HPV ワクチンの定期接種は停止状態となっていました。

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）²⁵。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）⁴⁵。

主に 2020 年度から定期接種対象者とその保護者に対する HPV ワクチンの積極的勧奨に当たらない範囲での個別案内が全国の多くの自治体で開始され、案内を受けた生まれ年度においては接種率が数%～十数%上昇したことが報告されています^{46,47}。2022 年度からは積極的勧奨が再開され、また、積極的勧奨の差し控えによって接種の機会を逃した女性に対するキャッチアップ接種も開示されるため、接種率の上昇が期待されます。

図14 各国の子宮頸がんワクチン接種率



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

©JSOG All Right Reserved

図15 生まれ年度ごとのHPVワクチン接種率
地域保健・健康増進事業報告および国勢調査から算出



(Nakagawa S et al. Cancer Sci. 2020;111:2156-2162)

©JSOG All Right Reserved

- 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。

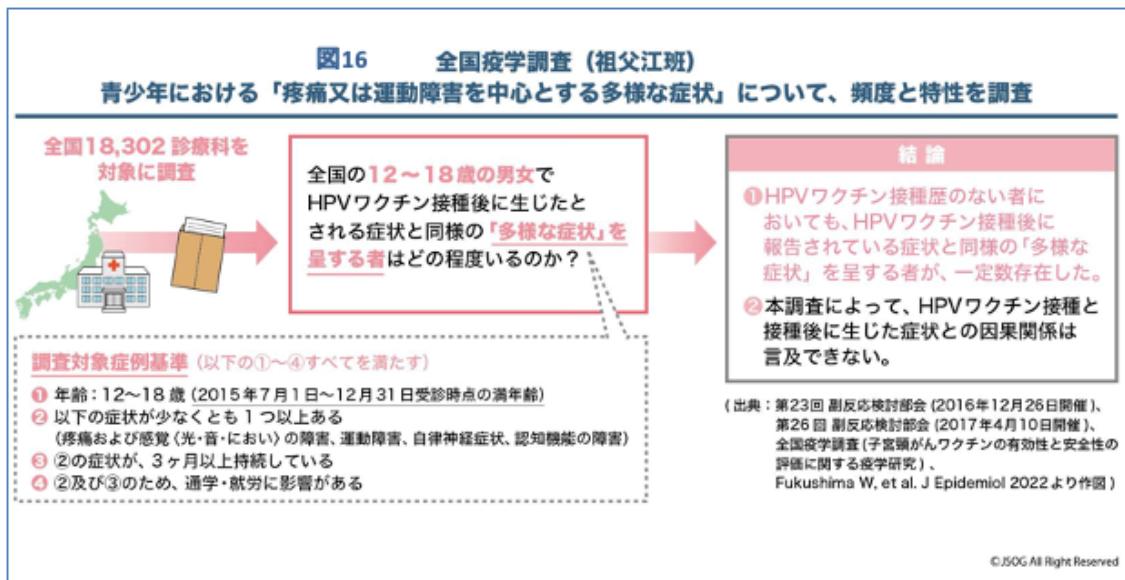
2015 年 9 月の第 15 回の厚生労働省副反応検討部会⁴⁸において、接種後に副反応疑いとして報告された多様な症状は機能性身体症状であるという見解が確認されています。また国内でのべ 890 万回接種（約 338 万人）を対象とした有害事象が検討され、多様な症状（頭痛、倦怠感、関節痛、筋肉痛、筋力低下、運動障害、認知機能の低下、めまい、月経不整、不随意運動、起立性調節障害、失神、感覚鈍麻、けいれん等）が未回復である症例（追跡できなかった方や未報告の症例は除く）の頻度は 10 万人あたり約 5 人（0.005%）であると報告されました⁴⁸。

2017 年 11 月の厚生労働省の第 31 回副反応検討部会⁴⁹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。

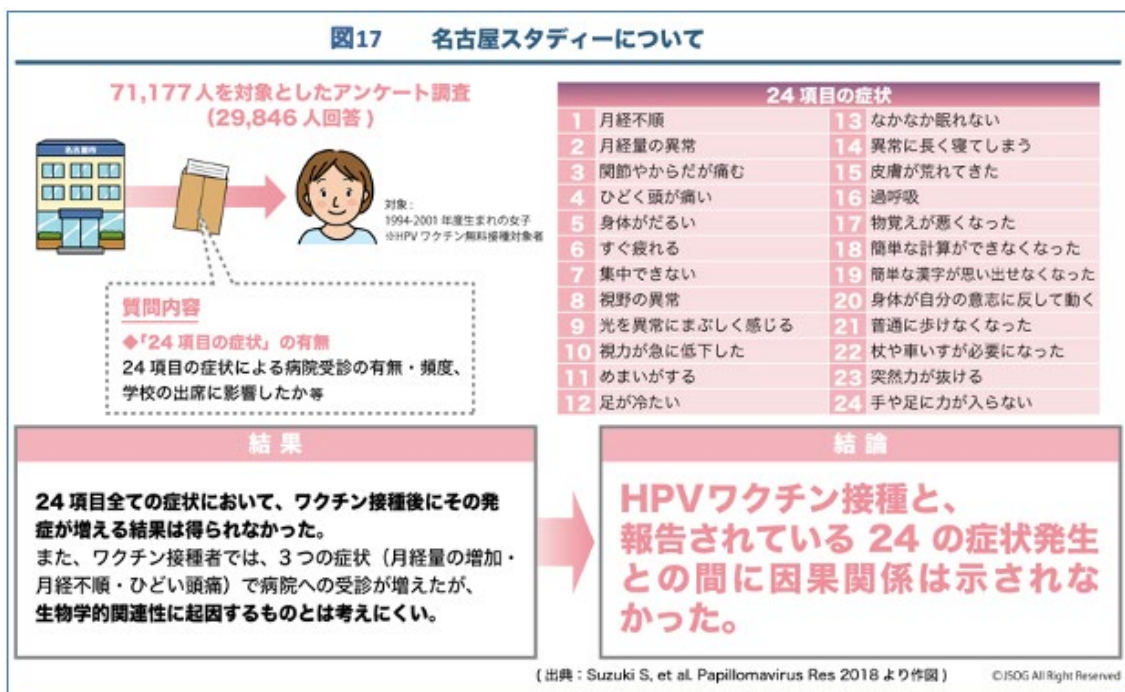
また、HPV ワクチン接種後に生じた症状について議論が行われ、これまでに HPV ワクチン接種後に生じた多様な症状と HPV ワクチンとの因果関係を示唆する新しい質の高いエビデンスは報告されていないことと、臨床の現場では医師の専門性の違い、または主たる症状の違い等により、同一と思われる病態でも様々な傷病名で診療が行われている実態があるものの、それらは機能性身体症状と同一のものであると考えられるとの見解が発表されています⁴⁹。さらに、HPV ワクチン接種後の局所の疼痛や不安等が機能性身体症状を引き起こすきっかけとなったことは否定できませんが、接種後 1 か月以上経過してから発症している症例は、接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⁵⁰⁻⁵²。

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⁵³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 16）。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^{53, 54}。



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おいて、接種者で有意に多い症状は認められず、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17）⁵⁵。



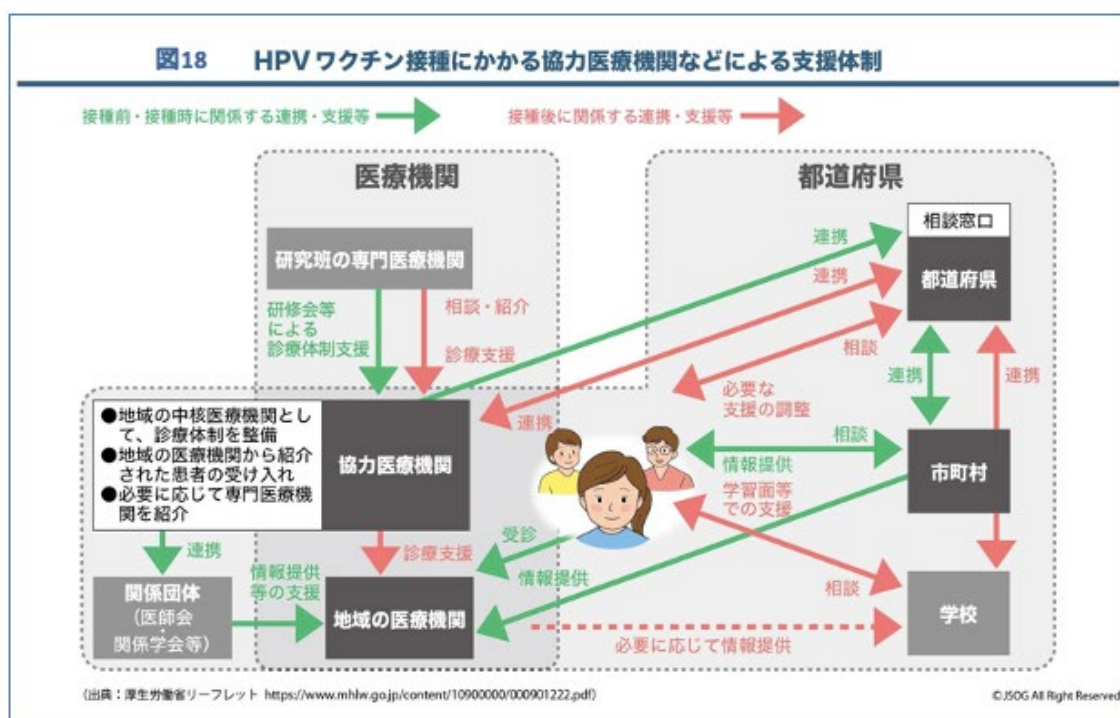
5) HPVワクチン接種後に多様な症状が現れた人々への診療体制の整備はどう

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100の医療機関（令和4年4月1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⁵⁶。

各都道府県において、衛生部局と教育部局の1箇所ずつ「ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に症状が生じた方に対する相談窓口」を設置しています⁵⁷。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（図18）。

万が一 HPV ワクチン接種によって、医療機関での治療が必要になった場合、また健康被害が出た場合は、予防接種健康被害救済制度に申請し認定がなされると、救済（医療費や障害年金による給付）が受けられます。審査認定は、専門家による審査会で審議が行われます。



厚生労働省リーフレットより転用

(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901222.pdf>)

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』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。2021 年 11 月の第 72 回副反応検討部会では、全 84 協力医療機関への Web アンケートの結果が方向されており、受診後の対応の多くは、当該協力医療機関で受診終了（16 人、43%）、継続対応（15 人、41%）、紹介元の医療機関へ逆紹介（4 人、11%）となっています⁵⁸。多くの協力医療機関では、過去 2 年半の間、HPV ワクチン接種後に生じた症状で受診した患者がいない状態が続いている事が報告されています。

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。

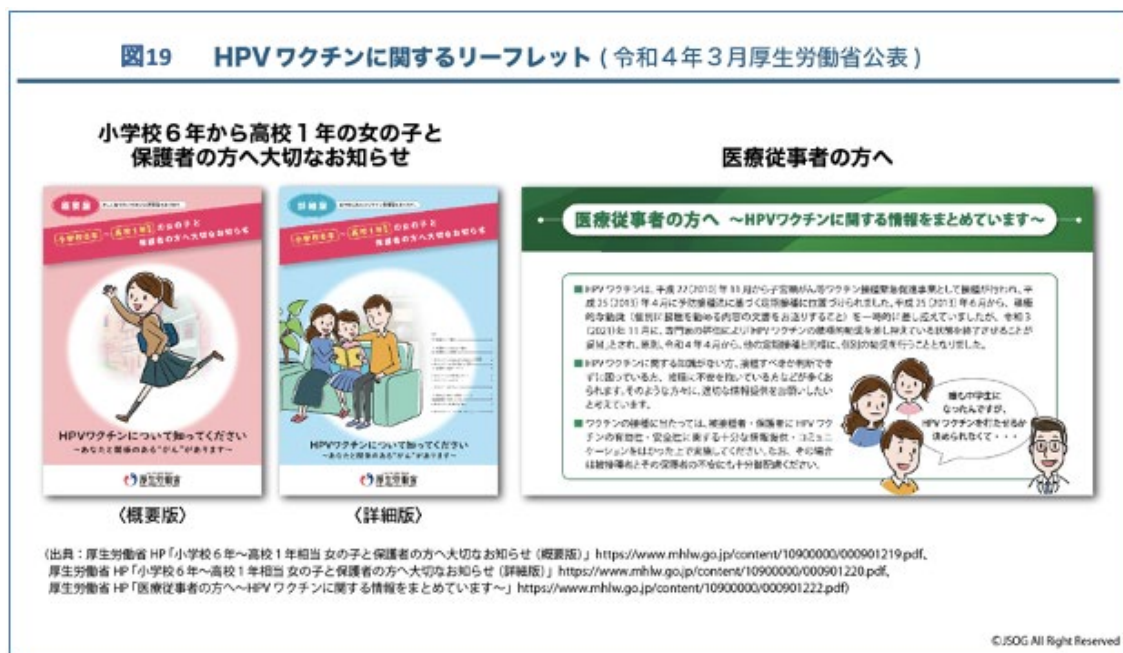
7) 接種をうけることを検討している対象者や保護者は、何を参考にして知識を得ることができるのでしょうか？

2022 年に厚生労働省は、3 種類の新たなリーフレットである「小学校 6 年～高校 1 年相当の女の子と保護者の方へ大切なお知らせ(概要版)」、「小学校 6 年～高校 1 年相当の女の子と保護者の方へ大切なお知らせ(詳細版)」、「医療従事者の方へ～HPV ワクチンに関する情報をまとめています～」を作成し公表しました⁵⁹⁻⁶¹。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）。

2019 年 8 月の副反応検討部会⁵³では、以前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。そのため、よりわかりやすく HPV ワクチンの有効性と安全性を伝えるリーフレットが作成されました。また、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ます。

積極的勧奨が再開されて、接種券を送付する他に、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、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、などの方向性が通知されています。



厚生労働省 HP 「小学校6年～高校1年相当 女の子と保護者の方へ大切なお知らせ（概要版）」<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901219.pdf>

厚生労働省 HP 「小学校6年～高校1年相当 女の子と保護者の方へ大切なお知らせ（詳細版）」<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901220.pdf>

厚生労働省 HP 「医療従事者の方へ～HPVワクチンに関する情報をまとめています～」<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901222.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⁶²。その他にも横浜市立大学の研究グループはYOKOHAMA HPV PROJECT⁶³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。

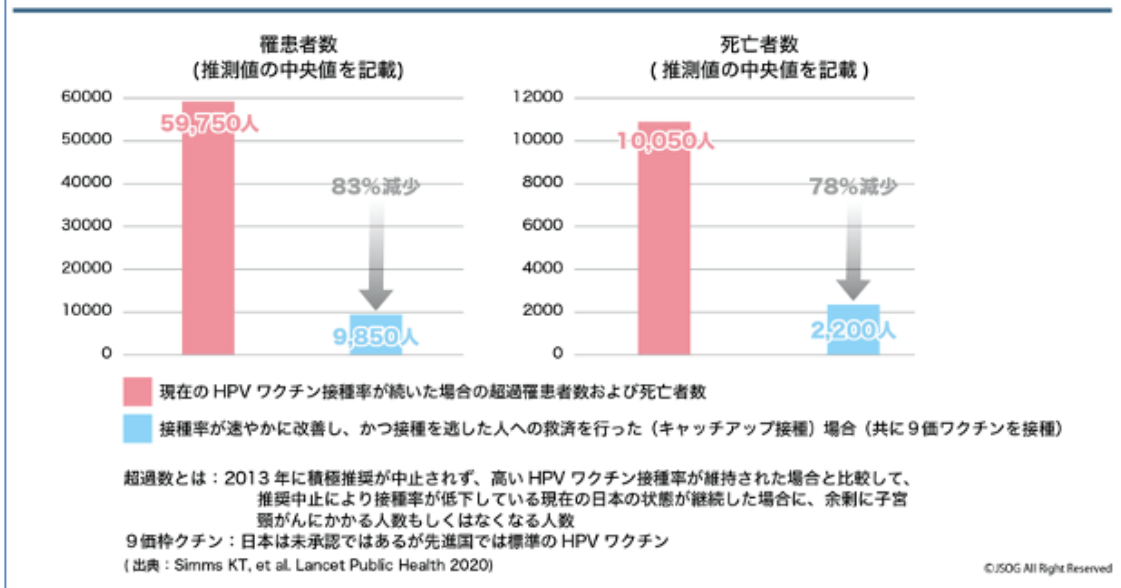
8) 接種後に重篤な症状がおきたときに、救済制度はあるのでしょうか？

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。2013 年 6 月に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一時差し控えましたが、2022 年 4 月に積極的勧奨は再開されました。A 類の[定期接種]とは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ものです。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、ワクチンの接種を受けられます。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⁶⁴。

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⁶⁵。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）⁶⁶。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、現在は自費接種の 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 7）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
ー 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) ー



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^{67, 68}。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^{69, 70}。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した⁷¹。

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⁷²。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、「がん教育推進のための教材」改定版に HPV ワクチンについての記載も加わりました^{72, 73}。

2022 年 4 月より、積極的接種勧奨の差し控えは中止され、平成 9 年度～17 年生まれまでの女性への無料キャッチアップ接種が実現しました。しかし、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、接種勧奨の再開にあたり、接種対象の女性とそ

のご家族に対して、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で子宮を失ったり、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一層の努力をしてまいります。

【参考資料】

1. がん情報サービス HOME：[国立がん研究センター がん情報サービス 一般の方へ]. Accessed May 6, 2022. <https://ganjoho.jp/public/index.html>
2. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):342-350. doi:10.1038/NRC798
3. Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):3-13. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.JNCIMONOGRAPHS.A003479
4. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-428. doi:10.1056/NEJM199802123380703
5. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, 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*. 1999;180(5):1415-1423. doi:10.1086/315086
6. Brody H. Human papillomavirus. *Nature*. 2012;488(7413). doi:10.1038/488S1A
7. Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, et al. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci*. 2009;100(7):1312-1316. doi:10.1111/J.1349-7006.2009.01161.X
8. Azuma Y, Kusumoto-Matsuo R, Takeuchi F, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(10):910-917. doi:10.1093/JJCO/HYU112
9. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, et al. Immunogenicity and tolerability of an

- HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine*. 2009;27(4):581-587. doi:10.1016/J.VACCINE.2008.10.088
10. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3(SUPPL. 3). doi:10.1016/J.VACCINE.2006.05.110
 11. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC, Cuzick J. 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*. 2013;208(3):184.e1-184.e11. doi:10.1016/J.AJOG.2012.11.020
 12. がん検診に関する統計データのダウンロード：[国立がん研究センター がん統計]. 国立がん研究センターがん情報サービス. Accessed May 3, 2022. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/screening/dl_screening.html#a16
 13. Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2011;118(9):1031-1041. doi:10.1111/J.1471-0528.2011.02944.X
 14. Launch of the Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer. Accessed May 6, 2022. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer>
 15. 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. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/stf2/shingi2/2r9852000000bx23-att/2r9852000000byb3.pdf>
 16. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2143-2159. doi:10.1016/S0140-6736(17)31821-4
 17. Human papillomavirus vaccines: WHO Position Paper. WHO. Accessed May 3, 2022. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf?sequence=1>
 18. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915-1927. doi:10.1056/NEJMOA061741
 19. Paavonen J, Naud P, Salmerón 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(9686):301-314. doi:10.1016/S0140-6736(09)61248-4

20. Berenson AB, Hirth JM, Chang M. Change in Human Papillomavirus Prevalence Among U.S. Women Aged 18-59 Years, 2009-2014. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):693-701. doi:10.1097/AOG.0000000000002193
21. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Herd Immunity after Introduction of Vaccination Program, Scotland, 2009-2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(1):56-64. doi:10.3201/EID2201.150736
22. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, 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.* 2014;14(10):958-966. doi:10.1016/S1473-3099(14)70841-2
23. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis.* 2012;206(11):1645-1651. doi:10.1093/INFDIS/JIS590
24. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019;365. doi:10.1136/BMJ.L1161
25. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):519-527. doi:10.1093/CID/CIW354
26. Pollock KGJ, Kavanagh K, Potts A, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer.* 2014;111(9):1824-1830. doi:10.1038/BJC.2014.479
27. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer.* 2018;142(10):2186-2187. doi:10.1002/IJC.31231
28. Hall MT, Simms KT, Lew J bin, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2019;4(1):e19-e27. doi:10.1016/S2468-2667(18)30183-X
29. 【研究課題データ】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 . 日本 の 研 究 .com. Accessed May 3, 2022. <https://research-er.jp/projects/view/918277>
30. Kudo R, Yamaguchi M, Sekine M, et al. Bivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in a Japanese Population: High Vaccine-Type-Specific Effectiveness and Evidence of Cross-Protection. *J Infect Dis.* 2019;219(3):382-390. doi:10.1093/INFDIS/JIY516
31. Kurosawa M, Sekine M, Yamaguchi M, et al. Long-term effectiveness of HPV vaccination against HPV infection in young Japanese women: Real-world data. *Cancer*

- Sci.* 2022;113(4):1435-1440. doi:10.1111/CAS.15282
32. Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, et al. Reduction in HPV16/18 prevalence among young women with high-grade cervical lesions following the Japanese HPV vaccination program. *Cancer Sci.* 2019;110(12):3811-3820. doi:10.1111/CAS.14212
 33. Onuki M, Yamamoto K, Yahata H, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at first vaccination among Japanese women. *Cancer Sci.* 2022;113(4):1428-1434. doi:10.1111/CAS.15270
 34. Karube A, Saito F, Nakamura E, 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.* 2019;14(1):48-57. doi:10.2185/JRM.2986
 35. Ozawa N, Ito K, Tase T, Metoki H, Yaegashi N. Beneficial Effects of Human Papillomavirus Vaccine for Prevention of Cervical Abnormalities in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2016;240(2):147-151. doi:10.1620/TJEM.240.147
 36. Tanaka H, Shirasawa H, Shimizu D, et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(10):1597-1601. doi:10.1111/JOG.13419
 37. Ueda Y, Yagi A, Nakayama T, et al. Dynamic changes in Japan's prevalence of abnormal findings in cervical cervical cytology depending on birth year. *Sci Rep.* 2018;8(1). doi:10.1038/S41598-018-23947-6
 38. Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical lesions in Japan. *Vaccine.* 2018;36(52):7913-7915. doi:10.1016/J.VACCINE.2018.05.048
 39. Ozawa N, Ito K, Tase T, Shibuya D, Metoki H, Yaegashi N. Lower Incidence of Cervical Intraepithelial Neoplasia among Young Women with Human Papillomavirus Vaccination in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2017;243(4):329-334. doi:10.1620/TJEM.243.329
 40. Yagi A, Ueda Y, Ikeda S, et al. Evaluation of future cervical cancer risk in Japan, based on birth year. *Vaccine.* 2019;37(22):2889-2891. doi:10.1016/J.VACCINE.2019.04.044
 41. Shiko Y, Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV vaccination against the development of high-grade cervical lesions in young Japanese women. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1). doi:10.1186/S12879-020-05513-6
 42. 小学校6年生～高校1年生相当の女の子と保護者の方への大切なお知らせ. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000679683.pdf>
 43. Safety of HPV vaccines. WHO. Accessed May 3, 2022.

- <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety>
44. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(12):1085-1091. doi:10.1080/14760584.2018.1548282
 45. Tanaka Y, Ueda Y, Kimura T. Struggles within Japan's national HPV vaccination: A proposal for future strategy. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(5):1167-1168. doi:10.1080/21645515.2016.1267085
 46. Miyoshi A, Ueda Y, Yagi A, et al. Challenge to improve Japan's deplorable HPV vaccination rate by local government actions. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(5). doi:10.1111/JOG.15202
 47. Ueda Y, Yagi A, Abe H, et al. The last strategy for re-dissemination of HPV vaccination in Japan while still under the suspension of the governmental recommendation. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/S41598-020-73120-1
 48. 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年度第4回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000097690.html>
 49. 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. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000186462.pdf>
 50. 「HPV ワクチンの接種に当たって 医療従事者の方へ」. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info03.pdf>
 51. 「HPV ワクチンを受ける お子様と保護者の方へ」. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info02.pdf>
 52. 「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」. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info01.pdf>
 53. 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年度第9回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)議事録(2016年12月26日). 厚生労働省. Accessed May 4, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000150170.html>
 54. Fukushima W, Hara M, Kitamura Y, et al. A Nationwide Epidemiological Survey of Adolescent Patients With Diverse Symptoms Similar to Those Following Human Papillomavirus Vaccination: Background Prevalence and Incidence for Considering

- Vaccine Safety in Japan. *Journal of Epidemiology*. 2022;32(1):34-43. doi:10.2188/JEA.JE20210277
55. Suzuki S, Hosono A. No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Res*. 2018;5:96-103. doi:10.1016/J.PVR.2018.02.002
56. ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関及び厚生労働行政推進調査事業研究班の所属医療機関. 厚生労働省. Accessed May 4, 2022. https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/medical_institution/dl/kyoyroku.pdf
57. ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に症状が生じた方に対する相談窓口一覧. 厚生労働省. Accessed May 4, 2022. https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/madoguchi/dl/151116_01.pdf
58. 令和3年11月12日 第72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3年度第22回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）議事録. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_22253.html
59. 「小学校6年～高校1年相当 女の子と保護者の方へ大切なお知らせ（詳細版）」. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901220.pdf>
60. 「小学校6年～高校1年相当 女の子と保護者の方へ大切なお知らせ（概要版）」. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901219.pdf>
61. 「医療従事者の方へ～HPVワクチンに関する情報をまとめています～」. 厚生労働省. Accessed May 3, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901222.pdf>
62. 子宮頸がんとHPVワクチンに関する正しい理解のために. 日本産科婦人科学会. Accessed May 3, 2022. https://www.jsog.or.jp/modules/jsogpolicy/index.php?content_id=4
63. kanagawacc | YOKOHAMA HPV PROJECT～横浜から、神奈川から、日本の子宮頸がん予防を変える～. Accessed May 4, 2022. <http://kanagawacc.jp/>
64. 予防接種健康被害救済制度について. 厚生労働省. Accessed May 4, 2022. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkouhigaikyusai.html
65. Global Advisory Committee on Vaccine safety Statement on Safety of HPV vaccines 17 December 2015. WHO. Accessed May 4, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/file/05->

- Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000125190.pdf
66. Simms KT, Hanley SJB, Smith MA, Keane A, Canfell K. Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2020;5(4):e223-e234. doi:10.1016/S2468-2667(20)30010-4
 67. HPVワクチン（子宮頸がん予防ワクチン）接種の積極的勧奨の早期再開を強く求める声明．公益社団法人 日本産科婦人科学会．Accessed May 4, 2022. https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=8
 68. Iwata S, Okada K, Kawana K. Consensus statement from 17 relevant Japanese academic societies on the promotion of the human papillomavirus vaccine. *Vaccine*. 2017;35(18):2291-2292. doi:10.1016/J.VACCINE.2017.03.015
 69. ワクチン接種推進に向けた関連学術団体の見解．予防接種推進専門協議会．Accessed May 4, 2022. http://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/20160418_HPV-vaccine-opinion.pdf
 70. 日本産科婦人科学会は自治体が行うHPVワクチン(子宮頸がん予防ワクチン)が定期接種対象ワクチンであることの告知活動を強く支持します．公益社団法人 日本産科婦人科学会．Accessed May 4, 2022. https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=38
 71. 令和4年4月からのHPVワクチンの接種について．厚生労働省．Accessed May 4, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000911549.pdf>
 72. 「がん教育推進のための教材」へのワクチンによるがん予防の記載に向けた関連学術21団体の要望書の文部科学省への提出．公益社団法人 日本産科婦人科学会．Accessed May 4, 2022. https://www.jsog.or.jp/modules/news_m/index.php?content_id=749
 73. がん教育推進のための教材．文部科学省．Accessed May 6, 2022. https://www.mext.go.jp/content/20210310-mxt_kenshoku-100000615_1.pdf