

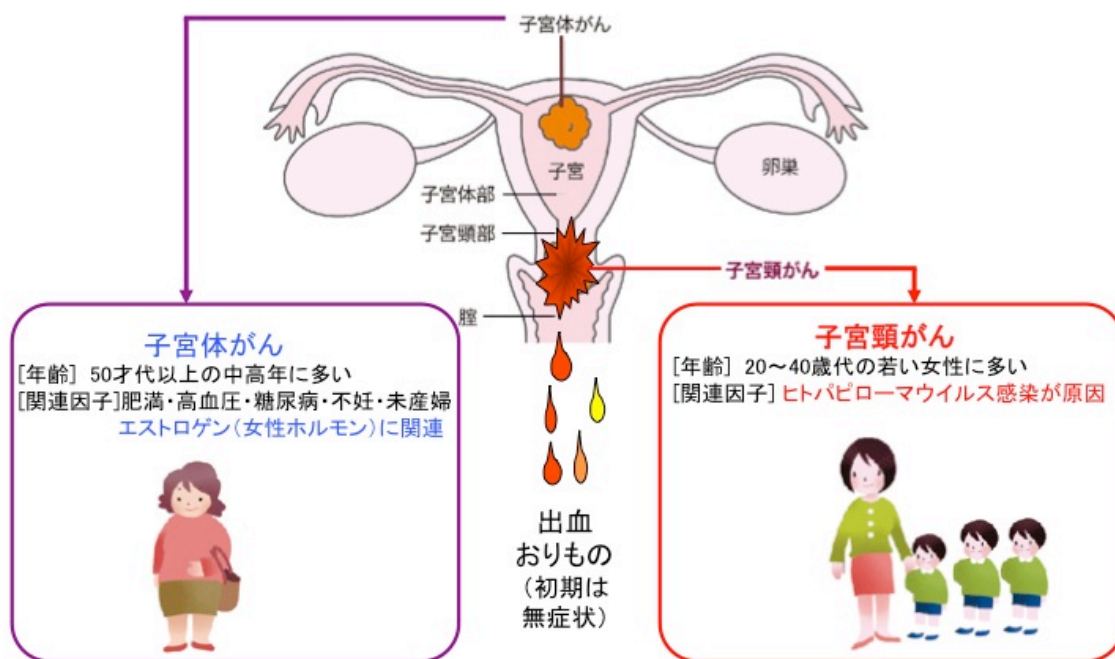
## 子宮頸がん と HPV ワクチンに関する最新の知識と正しい理解のために

(この Q&A は 2018 年 2 月 3 日に本学会が主催した公開講座における質問にも対応しています)

### 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）。本編では、子宮頸がんとその予防ワクチンである HPV ワクチンについて、わかり易く解説します。本編を読んでいただき、この病気と予防法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。

図 1 子宮頸がん と子宮体がんの違い



### 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、この病気で約 2,900 人が死亡しており、罹患率・死亡者数とも近年増加しています（図 2）<sup>1)</sup>。また子宮頸がん（上皮内がんを含む）の年代別罹患率は年次推移とともに若年化し、最近では 20～40 歳代前半で特に増加しています（図 3）<sup>1)</sup>。年齢別の死亡数では 39 歳以下で年間約 200 人、44 歳以下で年間約 400 人が子宮頸がんにより死亡しています。

図2 子宮頸がん罹患数と死亡者数

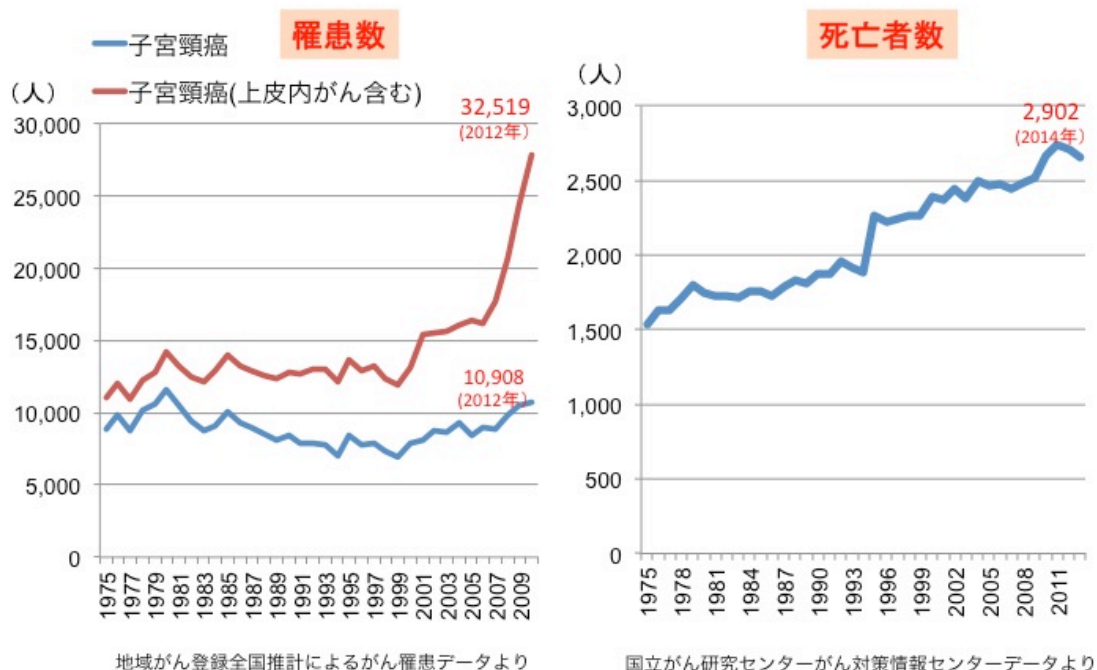
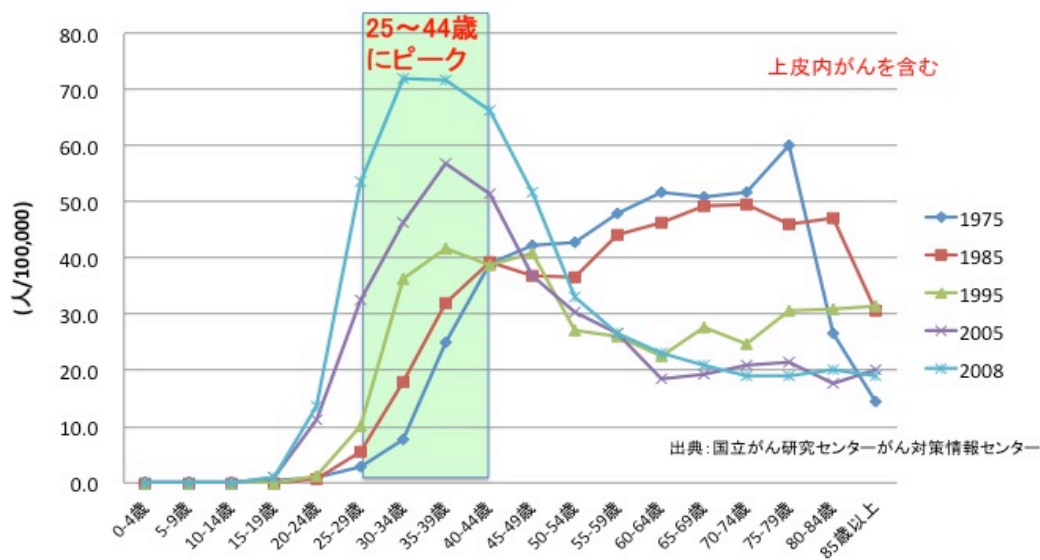


図3 子宮頸がんの年齢階級別罹患率

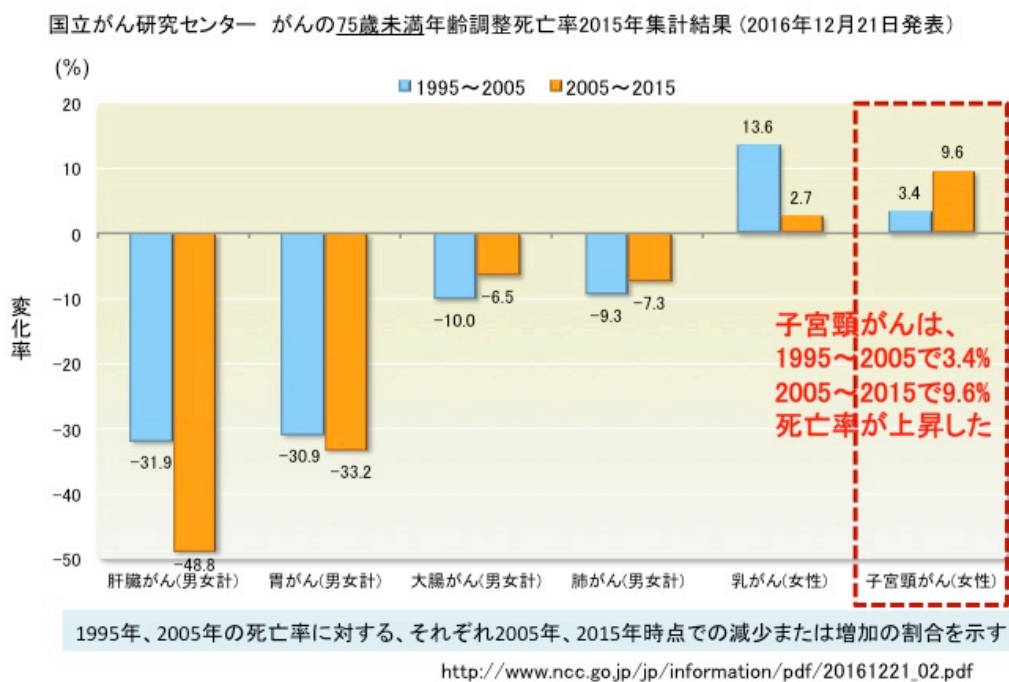


注1) 子宮頸がん（上皮内がん含む）の罹患数の推移は、近年、高度異形成の一部が含まれるようになった影響を受けている可能性がある。 注2) 子宮頸がんの死亡者数には、子宮体がんとの区別ができない

『子宮がん』として登録された数は含まれない。従って実際にはさらに多いことが推計されるが、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ある。

さらに過去 10 年間で子宮頸がんの年齢調整死亡率（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）は 9.6%上昇しており、他の主要な 5 大がんの死亡率が低下または横ばいになってきているのに対し、子宮頸がんだけは今後も上昇していく顕著な傾向が示されました（図 4）<sup>2)</sup>。

図4 主ながんの年齢調整死亡率の変化率の比較



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、妊娠ができなくなったり命を失っている我が国の現状は、非常に深刻な問題として捉えられるべきです。

## 2) HPV はどのように感染するのですか？ 感染するとどうなるのですか？

ヒトパピローマウイルス（HPV）は 100 種類以上があり、発がん性のある高リスク型（16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 型など約 15 種類）と、尖形コンジローマなどの疣（イボ）や良性腫瘍の原因となる低リスク型（6, 11 型など）に分類されます。子宮頸がんの原因となる高リスク型 HPV の主な感染経路は性的接触です。

HPV はごくありふれたウイルスであり身近な生活環境に存在しています。性器や口などを介して男性にも女性にも感染します。またコンドームなどを用いても、感染を

完全に遮断することはできないといわれています。そのため、過去に1度でも性交渉の経験がある女性ならば誰もが感染するリスクがあるといえます。データによって差はありますが、性交渉の経験がある女性のうち50%~80%は、生涯で一度はHPVの感染機会があると推計されています。感染時の症状もないので、いつ感染したかわからないうちに感染機会に遭遇していることが多いのです。しかしながらHPVに感染しても多くの人は無症状のまま一過性の感染に終わり、病気を発症することはありません。HPVが持続的に長く感染し続けるごく一部の女性において、子宮頸がんが発症する可能性があるのです。

一般の方の中には「性的な活動が高くなければHPVに感染しない」、「結婚まで性交渉をしなければ子宮頸がんにならない」と誤解されている方も見受けられます。しかし性交渉の機会やパートナーが限られている方でも、16型・18型などの高リスク型のHPVに一度でも感染してしまうと子宮頸がんを発症する可能性があると言えます。男女共にHPV感染は遠い世界の他人事ではないという認識を持っていただくことが大切です。

### 3) すべての子宮頸がんの原因はHPV感染なのですか？

1983年にドイツのツア・ハウゼンは、はじめて子宮頸がんからHPV16型を分離し、その後の研究により子宮頸がんの原因がHPV感染であることを証明しました。この研究成果が、後のワクチン開発を初めとするこの病気の予防と治療に貢献したことが評価され、2008年にノーベル医学・生理学賞を受賞しました。

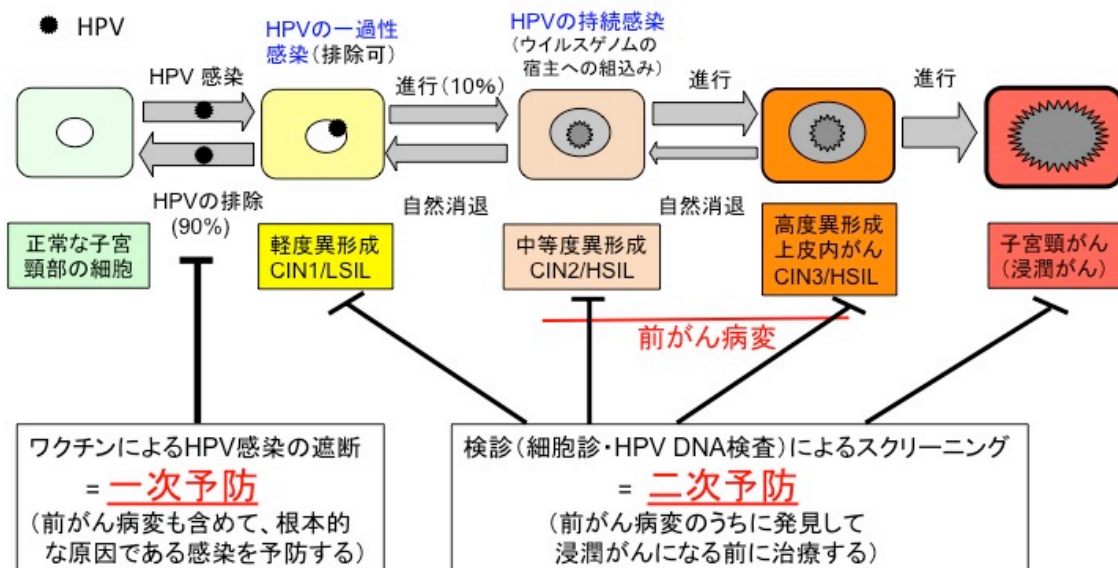
人がかかる多くのがんは、遺伝性腫瘍などごく一部を除き、そのほとんどは未だ原因が確定していません。これに対して、子宮頸がんは、そのほとんどがHPVというウイルスの感染が原因であることが科学的に証明されているがんであるという点が極めて特徴的です。そのため医学的に、より確実な予防法が世界で普及すれば、将来子宮頸がんは劇的に減少し、根絶に近づく可能性があるともいえるでしょう。子宮頸がんは扁平上皮がんと腺がんという大きく2つの組織のタイプに分類されますが、HPVは扁平上皮がんのほぼ100%、ごく一部の特殊なタイプ（胃型腺がんなど）を除く腺癌の90%以上から検出され、全体として、子宮頸がんのほとんどはHPV感染が原因であるといえます。

### 4) 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？

子宮頸がんの発生過程を図5に示します。まず発がん性HPVが子宮頸部の粘膜の一番深い部分の細胞に感染し、ウイルスが子宮の細胞内に共存する状態となります。この状態は軽度異形成(CIN1, LSIL)と呼ばれます。健康な女性では、ウイルスが感染しても、免疫の働きなどにより約90%の人は一過性の感染で終わり、2年以内にウイルスは自然排除されます。従って軽度異形成の段階であれば、自然消退することも多いのです。しかしながら環境因子や免疫低下など何らかの原因でウイルスが排除できず、

感染が持続した人の中の一部は、HPV の DNA (ゲノム) が子宮頸部の細胞の DNA に組み込まれた状態となります。これによりウイルス由来の蛋白質が各種のがんを抑制する遺伝子を不活性化し、さらに他の因子も関与して数ヶ月から数年以上を経て一部は浸潤がんへと進展していきます。この前がん病変は中等度異形成～高度異形成/上皮内がん (CIN2～3, HSIL) と呼ばれます。高度異形成 (CIN3) を放置すると、約 30% が浸潤がんへと進展するという報告があり<sup>3)</sup>、前がん病変から正常な細胞へ自然消退する率は低くなります。HPV 持続感染から前がん病変になるのは 1 割弱で、最終的に浸潤がんになるのは 1% またはそれ以下であると推計されますが、日本において子宮頸がんが、年間 1 万人以上発生することから、HPV 持続感染者、さらにはその母集団である一般女性における HPV 感染がいかに多いかがわかります。つまり HPV 感染から浸潤がんに至る確率が低いからといって軽視することはできないのです。

図5 HPV感染から子宮頸がんまでの進展過程と予防戦略



5) 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？

日本においては子宮頸がん全体のほぼ 100% (ごく一部の稀なタイプを除き) に高リスク型 HPV が検出され、型別では 16 型と 18 型が多く、2 つを合わせると 65% (他の型との混合感染を含めると 67%) を占めます<sup>4)</sup>。さらに重要なことは、年齢別の検出率では、20 歳代の浸潤子宮頸がん (I 期以上) の 90%、30 歳代の 76% に 16 型・18 型が検出されています<sup>4)</sup>。すなわち若年女性の子宮頸がんの多くは、後述するワクチンのターゲットとなる HPV16 型または 18 型が原因となっていることとなります。さらに HPV16 型・18 型は、子宮頸がん以外にも、外陰がん・膣がん、男性も含めた肛門がんや中咽頭がんの主要な原因となっていることが明らかになっており、ワクチンが子

宮頸がんだけでなく、HPVに起因する多くのがんの予防に繋がると期待されています。日本の浸潤子宮頸がんでは、16型・18型以外では、割合が少なくなりますが、52型、58型、33型などが検出されています。

#### 6) 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？

前がん病変である子宮頸部異形成や上皮内がん、あるいはごく初期の浸潤がん（1A1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。しかしながら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<sup>5)</sup>、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手術後のリスクを伴い、将来の妊娠・出産に影響が出る可能性もあります。従って「浸潤がんになる前に検診で見つければ、円錐切除をすれば治るので妊娠も問題なく大丈夫」というような安易な考え方は適当とはいえません。日本では1年間に9000人を超える若い女性が子宮頸部円錐切除術を受けており、これは深刻に捉えなければならない事態といえます。

一方1A2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・抗がん剤による化学療法が選択されます。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あり、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で苦しむ患者さんも少なくありません。

#### 7) 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早くから、子宮頸部細胞診による検診が行われ、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数・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<sup>6)</sup>。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（偽陰性）と判定されてしまう可能性があるということです。特に妊娠中の病変や若年層に多い腺がんは、見逃されることが多いといわれています。また日本の検診受診率は40%台（過去2年間の全国平均42.3%）<sup>7)</sup>であり、欧米先進国の70~80%台と比較して低く、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です。

さらに、感度がより高いとされ欧米先進国で導入され始めている細胞診・HPV-DNA検査併用検診あるいはHPV-DNA単独検診は、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、または細胞診と組み合わせて行う検診システムですが、日本ではまだ臨床研究段階であり、特定の地域でのみ施行されていますが国内全体には普及していません。また欧米でのHPV-DNA検査の検診への導入は、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、我が国において、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。一方、前述したように、検診により幸い前がん病変で発見されても、円錐切除など侵襲的な（体に負担のある）治療が必要になります。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すること（一次予防）と検診によるスクリーニングで前がん病変のうちに発見して治療し、浸潤がんを予防すること（二次予防）の両者の併用による予防の重要性が世界的に認識され、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5の下段）。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であり、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。

## 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を教えてください。

国内で承認されている 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 型および 18 型に対するワクチンであり、一方4価ワクチンは 16 型・18 型および尖形コンジローマの原因となる 6 型・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おり、VLP にはウイルス DNA は含まれていないので、ワクチン自体に感染性や発がん性はありません<sup>8)</sup>。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価ワクチンは0、1、6ヶ月の3回、4価ワクチンは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を教えてください。

ワクチンによる HPV 感染予防のメカニズムは、ワクチン接種により誘導された HPV に対する抗体が、子宮頸部の粘膜に滲出することで HPV と結合し HPV 感染を阻害すると考えられています<sup>9)</sup>。ワクチンは HPV の感染予防を目的とするもので、すでに感染している細胞から HPV を排除する効果は認められません。したがって、初めての性交渉を経験する前の10代前半の若年者にワクチンを接種することが最も有効です。

また HPV は一度自然感染しても、免疫を獲得しにくく、何度でも感染を繰り返し得ると言われています。したがってワクチン接種により、高い抗体価をできるだけ長く維持することが重要です。これまでの研究でワクチン接種後10年以上、予防に必要な抗体価が維持されることがわかっていますが、20年、30年のデータはワクチンが導入されてからそれだけの期間を経過していないためまだありません。しかし理論的にはさらに長期間の効果が維持されることが推計されています。

### 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、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、ワクチンを接種すれば検診を受けなくても良いという考えは誤りです。ワクチンを接種した方も20歳になったら検診を定期的に受けることが奨められます。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<sup>10)</sup>、WHO(世界保健機関)によりその安全性と有効性が認められ、米国など一部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<sup>10)</sup>。しかしながら国内では9価ワクチンは、まだ承認されていません

また最新のWHOの考え方を示すPosition Paper<sup>11)</sup>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回接種により、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ますが、国内では現在、2回接種は承認されていません。

## 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について教えてください。

2価ワクチン、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、未感染者においては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<sup>12)13)</sup>。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年～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。また、オーストラリア・米国などでは男児への定期接種も開始されています。

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HPV(16型・18型)の感染率の劇的な減少が示されています<sup>14-17)</sup>。たとえば接種率が90%におよぶスコットランドでは、20代女性のHPV感染率は接種者では4.5%であり、接種していない集団の感染率30%と比較して大幅に低下しています。

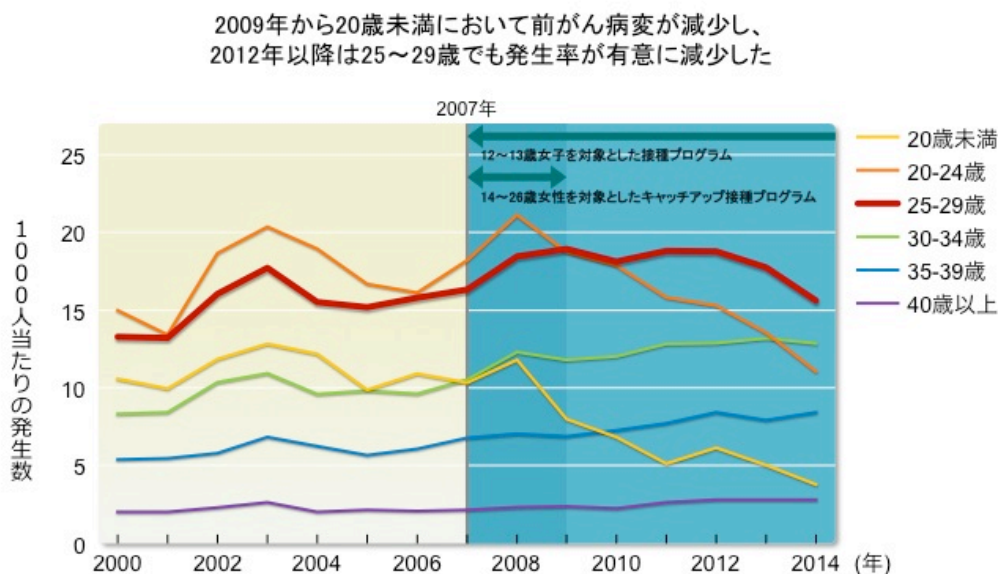
さらに重要なことは、HPVワクチン接種プログラムを導入し、接種率が70%を超えるこれらの国では、プログラム開始から7～8年以上が経過し、導入以前のワクチン未接種世代と比較して、接種世代における子宮頸がんの前がん病変である中等度異形成



(CIN2)・高度異形成(CIN3)・上皮内腺がん(AIS)の発生が半数程度まで有意に低下していることが報告されています(図6)<sup>18-20)</sup>。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、数年後～十余年後には、これらの国々においては、子宮頸がんそのものが大幅に減少すると推測されています。

図6 HPVワクチン接種プログラム導入前後での子宮頸部前がん病変発生率の変化

(オーストラリアのデータより)



(Brotherton JM et al. Med J Aust. 2016; 204(5):184-184e1. より 改変)

## 2) HPV ワクチンの集団免疫効果について教えてください。

最近のオーストラリア、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 型・18 型の感染率が低下したという報告がされています<sup>15-17)</sup>。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、若年世代の女性全体が 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。

## 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？

最近、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<sup>21)</sup>。それによると、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（発症率6.4/100,000人年）、外陰がん1人（0.8/100,000人年）、口腔咽頭がん1人（0.8/100,000人年）の計10人（8.0/100,000人年）に認められたのに対し、接種群では浸潤がんの発生は1人も認められませんでした<sup>21)</sup>。

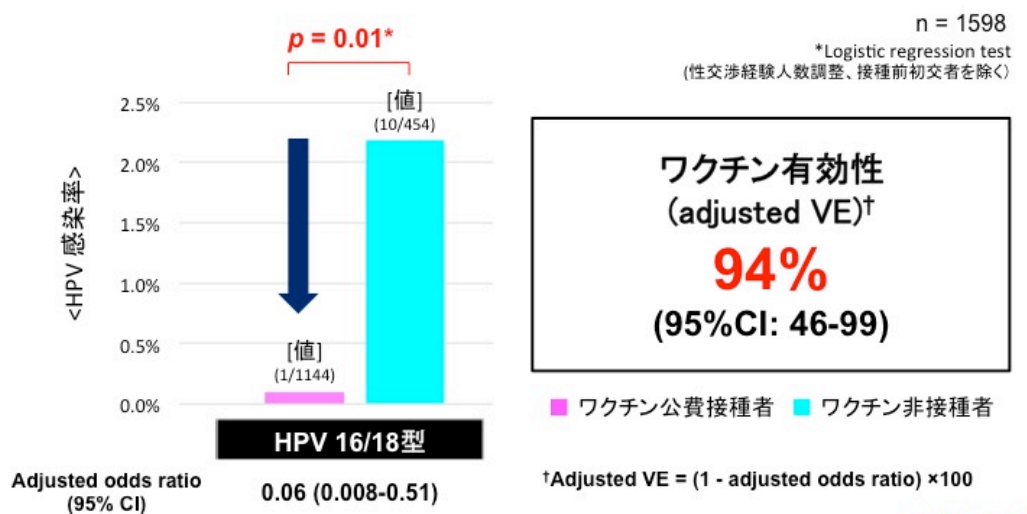
注) 観察人年とは、ある集団の病気の発症率などを明らかにする場合に、観察期間が異なる場合が多いため用いられる手法。1人が7年間観察できた場合には7観察人年、1人が5年であれば5観察人年となり、各参加者の観察人年の合計に対して、何人の発症者がいたかを調査し、本研究では発症率を100,000人年当たりの人数で示しています。

フィンランドの報告と同様に、英国や豪州など、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、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）の罹患・死亡の減少という結果が発信されると考えられます。

#### 4) 日本における HPV ワクチンの有効性のデータについて教えてください。

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」<sup>22)</sup>として新潟県において行われているNIIGATA STUDYでは、平成28年度までに登録完了したワクチン有効性の中間解析において、20～22歳におけるHPV16/18型の感染はワクチン非接種者2.2%（10/459）に比してワクチン接種者0.2%（3/1379）であり、ワクチン接種者で感染率は有意に低く、ワクチンの有効性は90%と高い感染予防効果がある事が示されました。更に、性的な活動性による感染リスクの差を調整（性交経験人数の差を調整し、ワクチン接種前に初回性交があった者を除外）すると、ワクチン有効性は94%に高まることが示されました（図7）。

図7 ワクチンのHPV16型18型感染効果



ワクチンはHPV16/18型に対し高い感染予防効果を認めた。

(中間解析)

大阪府で行われている OCEAN STUDY でも同様の結果でした。2016 年度末の中間解析では、20 歳・21 歳における HPV-16・18 感染は非接種群では 4.9% (43/877)であったのに対し、接種群では 0.0% (0/170) と有意に低率 ( $p<0.001$ ) であり、ハイリスク型 HPV 感染も非接種群では 19.7%(173/877)であったのに対し、接種群では 12.9%(22/170) と有意に低率でした ( $p=0.041$ )。

秋田県における平成 26～28 年度の 20～24 歳女性の子宮頸がん検診データの解析では、HPV ワクチン接種者の ASC-US 以上の細胞診異常率は有意に減少していました<sup>23)</sup>。

宮城県においては、平成 26～27 年度の 20～24 歳女性の子宮頸がん検診データの解析では、HPV ワクチン接種者の ASC-US 以上の細胞診異常率のみならず、HSIL 以上という高度な細胞診異常の率も有意に減少していました。さらに、CIN1 以上・CIN2 以上という組織診（精密検査）異常率も HPV ワクチン接種者で有意に低いことが示されました<sup>24)</sup>。

また、厚生労働科学研究費補助金研究「子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究」（祖父江班）の一部として始まった「有効性に関する症例対照研究」は現在、AMED 榎本班に移行され、全国自治体症例対照研究 J Study として継続されています。この症例対照研究では、細胞診正常者および組織診異常者（CIN1 以上）におけるワクチン接種者の割合を比較しますが、結果判明は平成 31 年度の予定です。

国内 21 施設で前がん病変および子宮頸がんと診断された女性の HPV16/18 型感染率を調べる観察研究（MINT Study）において、20～24 歳では HPV16/18 型感染率が有意に低下し、出生年コホートでは症例数は少ないものの、前がん病変（CIN2-3/AIS）における HPV16/18 型感染率が昭和 61～平成 5 年生まれに比して平成 6～7 年生まれでは有意に低下していました<sup>25)</sup>。HPV16/18 型は日本人の 20 歳代の子宮頸がんの 90%、30 歳代の 76%の原因となっていることから<sup>4)</sup>、HPV16/18 型感染の減少により、今後子宮頸がんの減少も証明されるものと期待されます。

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？

平成 29 年 11 月の第 31 回副反応検討部会<sup>26)</sup>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期待される子宮頸がん罹患患者数の減少（生涯累積罹患リスクによる推計）は 10 万人あたり 859～595 人、ワクチン接種により期待される子宮頸がん死亡者数の減少（生涯累積死亡リスクによる推計）は 10 万人あたり 209～144 人であり、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、平成 30 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子ども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。<sup>27-29)</sup>

## 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 ワクチンは全世界で 130 カ国以上で販売され、2016 年 1 月の時点で 65 カ国において国の予防接種プログラムが実施されています。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<sup>11)</sup>。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<sup>11)</sup>。

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。WHO は平成 29 年 7 月の最新の HPV ワクチン Safety update において、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<sup>30)</sup>。この中で、最近の世界各国における大規模な疫学調査においても、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りませんでした<sup>30)</sup>。

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ですが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。妊娠や出産について、HPV ワクチンとの因果関係が明らかな異常の報告はありませんが、接種の途中で妊娠した場合、残りの接種は分娩後に行います。

### 2) 日本における HPV ワクチン接種の経緯と現状について教えてください。

日本においては平成 22 年度から HPV ワクチン接種の公費助成が開始され、平成 25 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慢性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が中止されたまま（現在も定期接種は継続）、4 年以上が経過しております。公費助成導入期の接種対象であった平成 6～11 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、平成 25 年 6 月の接種の積極的勧奨中止により平成 12 年度以降生まれの女子では接種率が劇的に低下し（図 8）、平成 14 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<sup>31) - 33)</sup>。その結果として、将来の日本では、接種率が高かった世代においては HPV 感染や子宮頸がん罹患のリスクが低下する一方で、平成 12 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推計されています（図 9）<sup>33) - 35)</sup>。この負の影響を少しでも軽減するためには、早期の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世代にも接種機会を与えることも検討する必要があります<sup>35) 36)</sup>。

図8 国内のHPVワクチン接種率(女子)

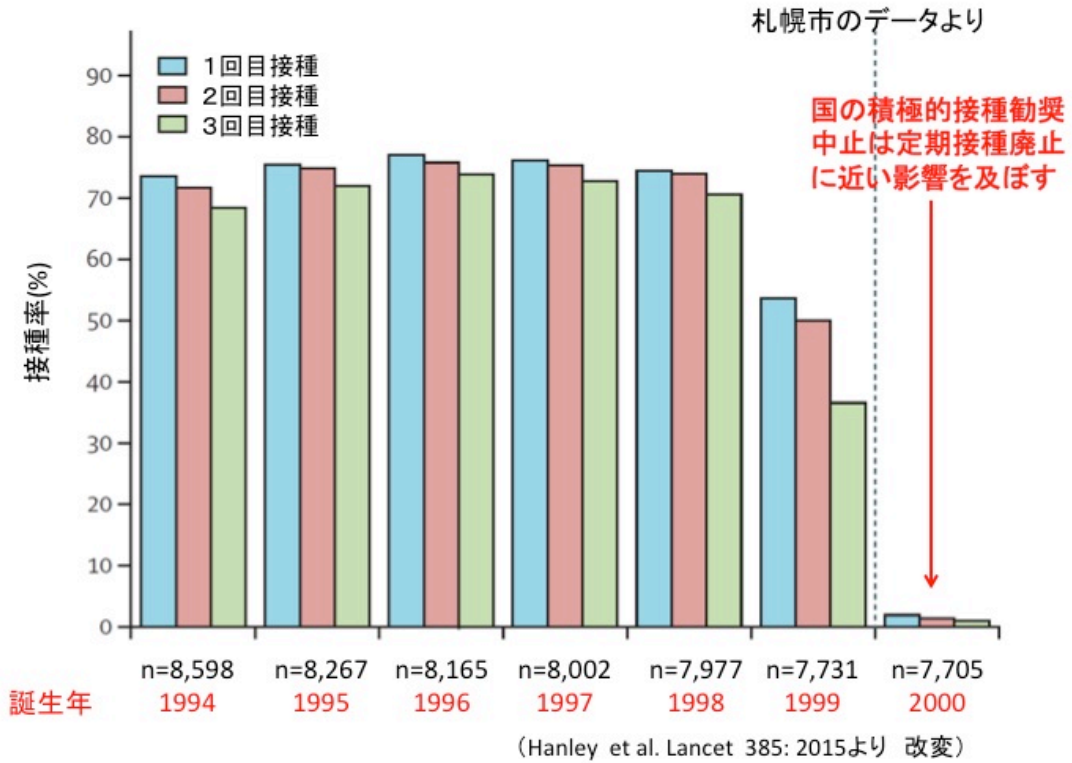
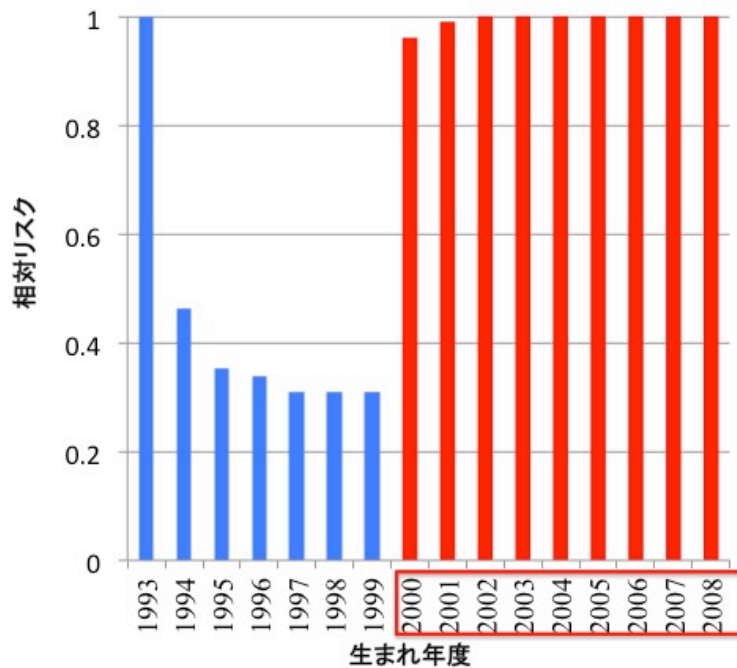


図9 各生まれ年度の20歳時のHPV16/18感染の相対リスク

(このまま勧奨が再開しない場合の、ワクチン導入前1993年度生まれに対する相対リスク)



(Tanaka Y et al. Lancet Oncol, 2016;17:868-9より 改変)

### 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慢性疼痛や運動障害、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、現在までに当該症状とワクチン接種との因果関係を証明するような科学的・疫学的根拠は示されておりません。

平成 27 年 9 月の第 15 回の厚生労働省副反応検討部会<sup>37)</sup>において、接種後の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。また国内で接種を受けた、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）が未回復である方（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<sup>37)</sup>。その後も追跡調査は継続的に行われています。

平成 29 年 11 月の厚生労働省の第 31 回副反応検討部会<sup>26)</sup>において最新の国内における HPV ワクチン接種後に生じた症状の報告頻度が公表されました。これによると、平成 29 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）とされました。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、臨床の現場では医師の専門性の違い、主たる症状の違い等により、同一と思われる状態でも、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おります<sup>26)</sup>。

また、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惹起したきっかけとなったことは否定できないが、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<sup>27) -29)</sup>。

### 4) 多様な症状に対する国内の疫学調査の結果を教えてください。

一方、国内におけるこれらの多様な症状の一般集団における疫学的研究も実施され、平成 28 年 12 月開催の第 23 回副反応検討部会<sup>32)</sup>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に基づき、HPV ワクチン接種歴のない方でも、HPV ワクチン接種歴のある方に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（12～18 歳女子では 10 万人あたり 20.4 人、接種歴不明を全員「接種歴なし」と仮定した場合 46.2 人）存在することが報告されました。また年齢構成など多くの統計に影響をおよぼす因子が存在するため直接比較することはできませんが、接種歴のある女子においては人口 10 万人当たり 27.8 人の頻度で症状を示すと推計されました<sup>32)</sup>。

一方、名古屋市における疫学調査において、ワクチン接種後に報告された多様な症状とワクチン接種との間に関連を認めないことが報告されています<sup>38)</sup>。

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 85 施設（全ての都道府県）に設置されております（図 10）。しかしながら、これらの体制がまだ有効に機能していない面もあり、今後、さらに施設間や関連する診療科の間の連携を強化し、接種後に症状がでた際に、安心してすぐに診療を受けられる体制作り而努力していく必要があります。

図10 HPVワクチン接種および接種後の様々な症状に対する診療・相談体制

(2014年10月29日 第11回厚生労働省副反応検討部会資料より 改変)



また平成 27 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』<sup>39)</sup>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を教えてください。

平成 29 年 7 月の第 28 回副反応検討部会<sup>40)</sup>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、症状のフォローアップのできた 156 例中、115 例（73.7%）は症状が消失または軽快し、32 例（20.5%）は不変、9 例（5.8%）は悪化し

たと報告されました。しかしながら症状の回復しない方がいるのも事実であり、そのような方への治療法は確立していません。今後も複数の診療科の専門家が連携して治療にあたり、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。今後も私たちは、HPV ワクチンの接種の有無にかかわらず、こうした症状を呈する若年者の診療体制の整備に、他の分野の専門家と協力して真摯に取り組んでまいります。

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？

平成 30 年 1 月に厚生労働省は、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<sup>27-29)</sup>。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わかりやすく明記されました(図 11)。ぜひ一度読んで参考にしてください。

日本産科婦人科学会は、本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。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の助けになるように努力してまいります。

図11 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)

The figure displays three leaflets from the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) regarding HPV vaccination. Each leaflet is designed for a specific audience and provides detailed information on the vaccine's benefits, risks, and administration.

- 1) 接種を検討しているお子様・保護者向け (For those considering vaccination):** This leaflet explains the 'meaning and effect' of the vaccine and the symptoms that may occur after vaccination. It includes a diagram showing the immune response and lists common side effects like redness and pain at the injection site, as well as more serious but rare risks like allergic reactions.
- 2) 実際に接種する際のお子様・保護者向け (For those actually getting vaccinated):** This leaflet provides practical advice for the day of vaccination, such as staying hydrated, avoiding strenuous activities, and monitoring for symptoms. It emphasizes the importance of staying at the clinic for 30 minutes after the shot.
- 3) 医療従事者向け (For healthcare workers):** This leaflet provides detailed information for medical staff, including the correct injection technique, handling of the vaccine, and how to manage potential adverse reactions.

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info01.pdf>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info02.pdf>
- 3) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info03.pdf>

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）と有害事象（リスク）の両方があり、有効性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、社会全体における有効性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) 現在接種の推奨が中止されているときいていますが、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、平成 25 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、自治体等から接種対象者宛に、接種時期をお知らせしたり、個別に接種を奨めるような『積極的勧奨』は中断されていますが、定期接種としての位置づけに変化はないので、対象となる女子（中学 1 年から高校 1 年、自治体により異なる可能性があるため確認が必要）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。

**5. 日本産科婦人科学会の HPV ワクチンに関する考え方を教えてください。**

WHO は平成 27 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ています<sup>41)</sup>。

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 4 回にわたり発表してきました<sup>42-45)</sup>。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<sup>46)47)</sup>。

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、先進国の中で我が国に於いてのみ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撲滅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。

## 参考文献

1) 国立がん研究センターがん対策情報センター

<http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics04.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](http://www.ncc.go.jp/jp/information/pdf/20161221_02.pdf)

3) McCredie MR, et al: Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9:425-34.

4) Onuki M, et al: Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1312-1316.

5) Bruinsma FJ, et al: The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011; 118: 1031-1041.

6) 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.* 2013; 208: 184.e1-184.e11.

7) 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](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl_screening/index.html#a16)

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>

9) Stanley M, et al: Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/106-113.

- 10) 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*. 2017; 390:2143-2159.
- 11) Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *WHO Weekly epidemiological record* No 19, 2017, 92, 241-268.
- 12) FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927.
- 13) 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* 2009; 374: 301-314.
- 14) Tabrizi SN, et al: Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis* 2012; 206: 1645-1651.
- 15) 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* 2014; 14: 958-66.
- 16) Cameron RL, et al: Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009-2013. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 56-64.
- 17) Berenson AB, et al: Change in human papillomavirus prevalence among U.S. women aged 18-59 years, 2009-2014. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 693-701.
- 18) Crowe E, et al: Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2014; 348: g1458.
- 19) Brotherton JM, et al: HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program. *Med J Aust* 2016; 204: 184-184e1.
- 20) 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* 2014; 111: 1824-1830.

- 21) Luostarinen T, et al: Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer* 2017 Dec 26. doi: 10.1002/ijc.31231. [Epub ahead of print]
- 22) 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)
- 23) 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* 2017; 43: 1597-1601.
- 24) Ozawa N, et al. Lower incidence of cervical intraepithelial neoplasia among young women with human papillomavirus vaccination in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med* 2017; 243: 329-334.
- 25) Matsumoto K, et al. Early impact of the Japanese immunization program implemented before the HPV vaccination crisis. *Int J Cancer* 2017; 141: 1704-1706.
- 26) 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>
- 27) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info01.pdf>
- 28) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info02.pdf>
- 29) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/hpv180118-info03.pdf>
- 30) [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/June\\_2017/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/)
- 31) Hanley SJ, et al. HPV vaccination crisis in Japan. *Lancet* 2015; 385: 2571
- 32) 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)
- 33) Yagi A, et al. Realistic fear of cervical cancer risk in Japan depending on birth year. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 8: 1-5.

34) Tanaka Y, et al Outcomes for girls without HPV vaccination in Japan. *Lancet Oncol* 2016; 17: 868-869.

35) Tanaka Y, et al. Japan alone is going backwards in time. *Eur J Gynaecol Oncol* 2017, in press.

36) Tanaka Y, et al. Struggles within Japan's national HPV vaccination: a proposal for future strategy. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 6: 1-2

37) 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(2015 年 9 月 17 日)

38) 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.* 2018 Feb 23. pii: S2405-8521(17)30070-8. doi:10.1016/j.pvr.2018.02.002. [Epub ahead of print]

39) 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.

40) 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)

41) [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/GACVS\\_HPVS\\_statement\\_17Dec2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPVS_statement_17Dec2015.pdf?ua=1)

42) [http://www.jsog.or.jp/statement/statement\\_150829.html](http://www.jsog.or.jp/statement/statement_150829.html)

43) [http://www.jsog.or.jp/statement/statement\\_170116.html](http://www.jsog.or.jp/statement/statement_170116.html)

44) [http://www.jsog.or.jp/statement/statement\\_170828.html](http://www.jsog.or.jp/statement/statement_170828.html)

45) [http://www.jsog.or.jp/statement/statement\\_171211.html](http://www.jsog.or.jp/statement/statement_171211.html)

46) [http://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/20160418\\_HPVS-vaccine-opinion.pdf](http://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/20160418_HPVS-vaccine-opinion.pdf)

47) 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* 2017; 35: 2291-2292.