



2018年7月4日放送

## 「HPV ワクチンをめぐる最新の動向」

新百合ヶ丘総合病院 がんセンターセンター長 鈴木 光明

### はじめに

HPV ワクチン、子宮頸がんワクチンは、遺伝子組み換え技術で作られたサブユニットワクチンです。現在 GSK 社と MSD 社の 2 社から HPV16 型と 18 型に起因する子宮頸がんの予防が可能なワクチンとして販売され、広く世界で接種されています。

わが国では、2013 年 4 月から本ワクチンは定期接種ワクチンとなり、12 歳から 16 歳までの女兒が公費助成を受けられるようになってきました。これら 2 つの HPV ワクチンの導入プログラムが適切に実施されれば、少なくとも 70% の子宮頸がんの発症が予防できると期待されています。

わが国においては、本ワクチン接種後に持続的な疼痛と運動障害などの有害事象報告がメディアから繰り返し報道されました。そのため厚生労働省は、定期接種化されて僅か 2 か月後に、本ワクチンの積極的な接種勧奨の一時中止を決定しました。以後現在に至るまで、接種勧奨中止の状態が続いています。

はじめに本ワクチンのインパクト、現在までに蓄積されている有効性や疫学的データについて述べたいと思います。

### HPV ワクチンのインパクト

既に、欧米各国から HPV ワクチンの有効性に関する疫学的データが次々に報告されています。前がん病変である高度上皮内病変、

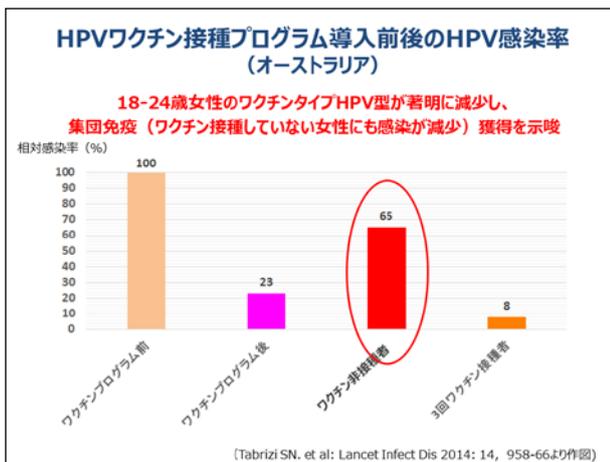
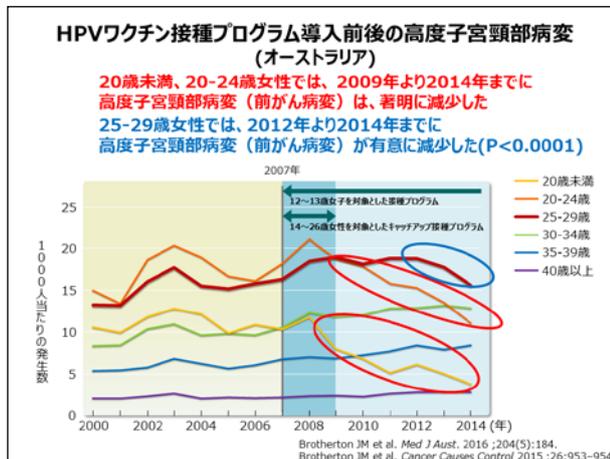
HPVワクチンのインパクト[海外]			
報告者	文献	対象等	結果
Luostarinen T	Int J Cancer. 2018 ;142:2186-2187	フィンランド, 2価、4価ワクチン 臨床試験後フォローアップ	HPVワクチン接種群のHPVの関連したがんの発生率は、ワクチン非接種群よりも有意に低い
Brotherton JM	Med J Aust. 2016;204:184 Cancer Causes Control 2015;26:953-954	オーストラリア, 4価ワクチン 3回接種率 71-81%	20歳未満、20-24歳、25-29歳女性の高度子宮頸部病変の発生率が有意に減少
Kjaer SK	Clin Infect Dis. 2018;66:339-345	北欧、4価ワクチン 臨床試験後フォローアップ (接種率100%)	ワクチン接種後の12年間調査で、CIN2以上の発生率は0.0%
Cameron RL	J Epidemiol Community Health. 2017;71:954	スコットランド, 2価ワクチン 3回接種率 ~80.3%	ワクチン接種率74%の世代のCIN1-3が有意に減少
Tabrizi SN	Lancet Infect Dis. 2014;14:958	オーストラリア, 4価ワクチン	18-24歳女性の HPV感染率が有意に低下 集団免疫効果
Machalek DA	J Infect Dis. 2018;217:1590	オーストラリア, 4価ワクチン 18-24歳 : 65.0% 25-35歳 : 40.3%	14-19歳、20-24歳女性の HPV16/18/31/33/45持続感染率は、ワクチン非接種群に比べて有意に低い
Donken R	J Infect Dis. 2018;217:1579	オランダ, 2価ワクチン 3回接種率 54%	14-16歳女性の ワクチン接種群における HPV16/18/31/33/45持続感染率は、ワクチン非接種群に比べて有意に低い

CIN2/3 の有意な減少、そしてワクチン関連 HPV 感染の著明な減少が明らかにされています。また最近では、HPV ワクチンの臨床研究のフォローアップ調査の中で、浸潤がんに対する予防効果の中間報告もなされました。

オーストラリアでは、2007 年から世界に先駆けて 4 価 HPV ワクチン接種プログラムが始まり、現在は 12~13 歳の男女に定期接種として学校での接種が施行されています。その結果、プログラム開始前の相対感染率を 1 とした場合、接種プログラム開始後の 18~24 歳女性の HPV 感染率が、3 回接種完遂者では 0.07 と著明な低下がみられました。この報告で興味深いのは、ワクチン接種をしていない女性の感染率も 0.65 に低下したことであります。これは集団免疫獲得の現れと解釈されます。

スコットランドでは、2008 年より 12~13 歳の女子に対する 2 価 HPV ワクチンの接種プログラムが開始されました。誕生年によるコホートの比較では、接種プログラム開始前の女性の子宮頸部異形成の発生率を 1 とした場合、1992-94 年生まれの女性では、CIN3 の相対リスクが、0.47-0.69 と有意に低下しました。また、この研究では、貧困の程度に関わらず相対リスクの減少が確認されたことも特筆に値します。すなわち、経済状況による健康上の不平等も改善されたことになりました。

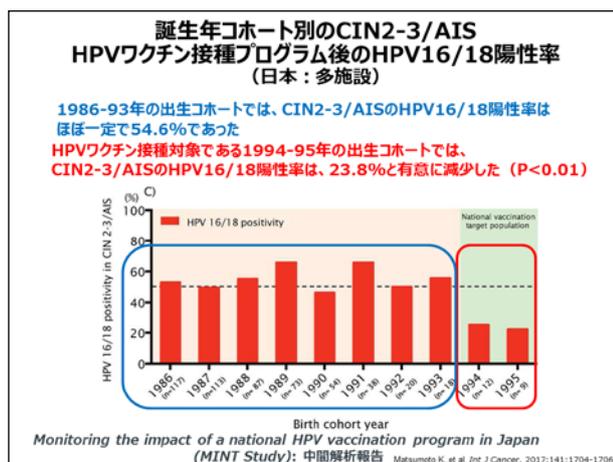
本邦においても HPV ワクチンのインパクトが確認され始めました。宮城県や秋田県における調査では、子宮頸がん検診を受診した 20-24 歳の女性のうち、細胞診異常が検出された割合が、ワクチン接種者で有意に減少したことが報告されました。また松本らの報告では、



HPVワクチンのインパクト[国内]			
報告者	文献	対象地域/接種率	結果
Ozawa N et	Tohoku J Exp Med. 2016;240:147-151. Tohoku J Exp Med 2017;243:329-334	宮城県 検診受信者中の接種率 10.2% (2014年度)	ワクチン接種vs非接種: 20-24歳女性のAUC-US、CIN1+、CIN2+が有意に減少
Tanaka H	J Obstet Gynaecol Res. 2017;43:1597-1601	秋田県 検診受信者中の3回接種率 17% (2014-16年)	ワクチン接種vs非接種: 20-24歳女性のAUC-USが有意に減少
Matsumoto K	Int J Cancer. 2017;141:1704-1706	全国21施設 接種率(推定) 50-70%	ワクチン導入前vs後: 92-94年出生コホートのCIN2-3/AISのHPV16/18陽性率が有意に減少
Ueda Y.	Sci Rep. 2018 ;8:5612	全国 7自治体 94-95年生の接種率 63.9 to 74.7%.	ワクチン導入前vs後: 94-94年出生コホートの20歳でのASC-US以上、LSIL以上が有意に減少

国内 21 施設の全国調査から、ワクチン接種対象である 1994-95 年の出生コホートでは、前がん病変における HPV16 型, 18 型の陽性率がコントロールに比べ、有意に減少したことが確認されています。

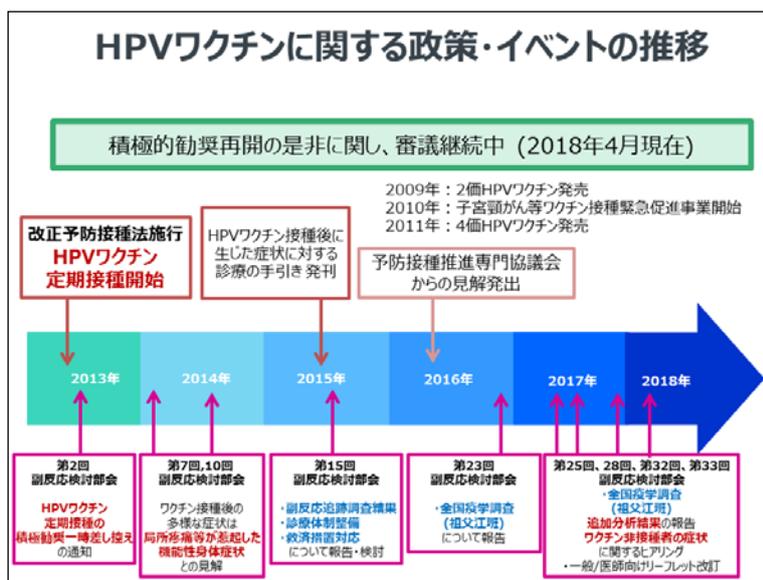
次に HPV ワクチンの副反応、有害事象問題について述べたいと思います。



### HPV ワクチンの副反応・有害事象問題

先に述べたように、我が国では現在本ワクチンの接種勧奨中止の状態が 5 年以上も続いています。

これまでに 30 回を超える副反応検討部会が開催され、検討が重ねられてきました。その結果、自己免疫疾患などとワクチンとの因果関係を示す集積性はなく、複合性局所疼痛症候群、CRPS 等の慢性疼痛も同様の結果で、「これらの多様な症状は接種後の局所疼痛が惹起した機能的な身体症状とするのが適切である」との結論に至り、この見解は現在も変わっておりません。



2015 年 9 月の副反応検討部会では、接種された約 338 万人のうち、副反応疑い報告があったのは 2584 人、0.08%という結果でした。そのうち、転帰が把握できた 1739 人についての調査では、回復または軽快した者が 1550 人、89%。未回復は 186 人、10.7%という結果でした。

また、厚生労働省は祖父江らに

**HPVワクチン接種後の副反応疑い報告**

副反応疑い報告 平成29 (2017) 年8月末までに報告※1

総報告数	3,130 人	92.1 人/10万人※2
うち医師又は企業が重篤と判断した報告数	1,784 人	52.2 人/10万人※3

接種との因果関係を問わず、接種後に起こった健康状態の異常について副反応疑いとして報告された症例については、審議会において一定期間ごとに、症例の概要をもとに報告頻度等を確認し、安全性に係る定期的な評価を継続して実施している※4

※1 企業報告は販売開始から、医療機関報告は平成22 (2010) 年11月26日からの報告  
 ※2 接種スケジュールを勘案し、これまでの1人あたりの平均接種回数2.7回に仮定して出荷数より推計した接種者数340万人 (2価HPVワクチン259万人、4価HPVワクチン81万人) を母数として10万人あたりの頻度を算出  
 ※3 接種後短期間で回復した未帰帰も含んだ数  
 ※4 審議会における議論の詳細については、<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=264075>に掲載しています。また、製造販売開始から平成29 (2017) 年4月30日までの副反応疑い報告の一覧は以下のとおりです。  
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukoukouseikagaku-kouseikagaku/0000189281.pdf>

リーフレット「HPVワクチンの接種に当たって医療従事者の方へ」より一部抜粋  
<http://www.mhlw.go.jp/fuhyo/kenkou/e66aku-kansenshou28/>

よる班研究を組織し、全国疫学調査を実施しました。それによると、「HPV ワクチン接種歴があった女性で「多様な症状」を呈する者は、12～18 歳女子で 10 万人当たり 27.8 人と推計される。一方、ワクチン接種歴のない女子では 20.4 人と推計される」とし、HPV ワクチン接種歴のない女子においても「多様な症状」を呈するものが一定数存在したことを示しました。本調査結果から、HPV ワクチン接種と接種後に生じた症状との因果関係は言及できないと結論されました。

**全国疫学調査(祖父江班)結果まとめ -抜粋-**

HPVワクチンの接種歴がなく、HPVワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」を呈する12～18歳の女子は、接種歴がない人口10万人あたり20.4人と推計される。

HPVワクチンの接種歴があり、HPVワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」が接種後に発症した12～18歳の女子は、接種歴がある人口10万人あたり27.8人と推計される。

女子で、「接種歴あり」と「接種歴なし」における「多様な症状」の頻度は、母集団の年齢構成が異なることに加え、多数のバイアスが存在するため比較できない。

**結論**

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、一定数存在した。

本調査によって、HPVワクチン接種と接種後に生じた症状と因果関係は言及できない。

第21回 祖父江班討議会(2016年12月26日開催)  
全国疫学調査(守西班)がHPVワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究)の一部改題

これよりも先に、名古屋市が独自に疫学的調査を行いました。それによると接種対象であった年代の女性に 24 項目の様々な症状について質問したところ、ワクチン非接種者に比べて接種者で有意に高頻度を示した項目は全く見られなかったという結果でした。約 7 万人を対象とした日本初の大規模疫学調査の結果であり、ワクチン接種によって多岐にわたる症状が増加していないことがと明らかとなりました。

ワクチン副反応問題に関して、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本小児科学会、予防接種推進専門協議会などの学術団体は、積極的接種勧奨の再開を求める声明や見解を繰り返し発信しています。2017 年 4 月には日本産科婦人科学会総会において、学会と日本産婦人科医会の合同シンポジウムが開催され、産婦人科、小児科、神経内科、疫学の各エキスパートの立場から科学的に議論が行われ、接種勧奨再開を強く促しました。

また、2015 年 11 月に欧州医薬品庁は、「現在までに得られているエビデンスは、HPV ワクチンが CRPS や体位性頻脈症候群の原因とはなりえず、またこれらの症候群の発生率は、同年代の推定発生率と差がない」と結論しました。

2015 年 12 月には世界保健機関、WHO から、再度 HPV ワクチンの安全性に関する声明が発出されるとともに、「日本では、積極的勧奨の差し控えが続く中、若い女性が本来予防できる HPV 関連のがんの危険にさらされたままとなっている」と強い懸念を表明しました。

## おわりに

WHO が指摘しているように、“ワクチン接種の機会が奪われている”、という現状にも目を向けるべきでしょう。

厚生労働省が協力医療機関を整備したこと、そして徹底した副反応報告制度を確立したこと、また日本医師会・日本医学会が診療の手引きを作成したことなど、本邦におい

ては接種再開のための体制が整ってきており、接種勧奨再開の時期が到来したと言えましょう。

本ワクチンの接種率の回復には、まずは厚生労働省による接種勧奨の再開が大前提です。ただ、あまりにも長期にわたる接種中止の影響は大きく、接種率の回復は困難が予想されます。われわれアカデミアは、接種再開時においてもワクチンの安全性、そして接種しないことによる損失の認識など、有効なメッセージを発信し続けなければなりません。また、国、アカデミア、メディアの連携、そして接種医、教育関係者、行政の緊密な連携も不可欠でしょう。

世界では、子宮頸がんの集団免疫獲得の観点から、また子宮頸がん以外の中咽頭がん、陰茎がん、などに対する予防効果を期待し、男性にも本ワクチンを接種する国が増えてきています。

また、9つのHPV型に対応した次世代のワクチンが60か国以上で承認され、アメリカなど数か国では既に定期接種されています。

がん検診だけで日本の女性を子宮頸がんから守ることはできません。“少子化対策”、そして“一億総活躍”という国の大きな目標を達成するためにも、唯一の一次予防手段であるHPVワクチンの早期復活を願ってやみません。