

子宮頸がん予防のためのHPVワクチン

佐賀大学産科婦人科
横山正俊

1

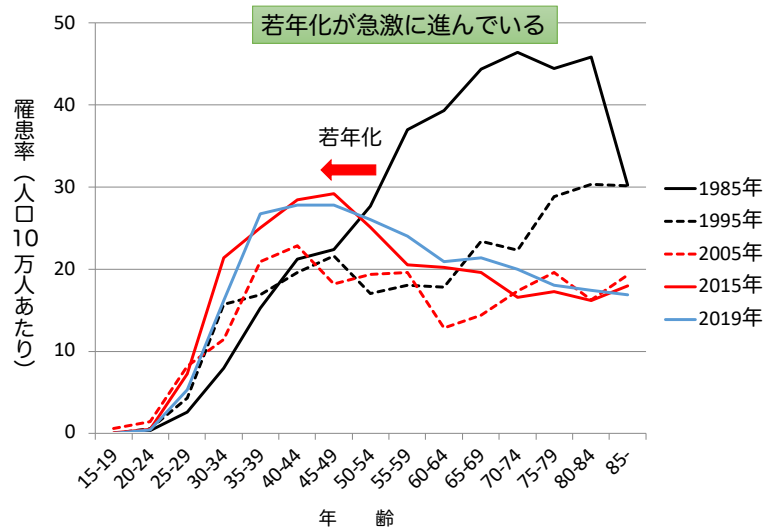
日本における子宮頸癌の発症数と死亡数

- 1年間に約10,879人の女性が子宮頸癌を発症している¹
(上皮内癌含むと約34,990人)
- 1年間に約2,894人の女性が子宮頸癌で死亡している²
(106人は40歳未満)
- 20~30歳代女性で、子宮頸癌は罹患率・死亡率ともに増加している

1. 国立がんセンターがん対策情報センター がん登録・統計より 2019年
2. 国立がんセンターがん対策情報センター がん登録・統計より 2021年

2

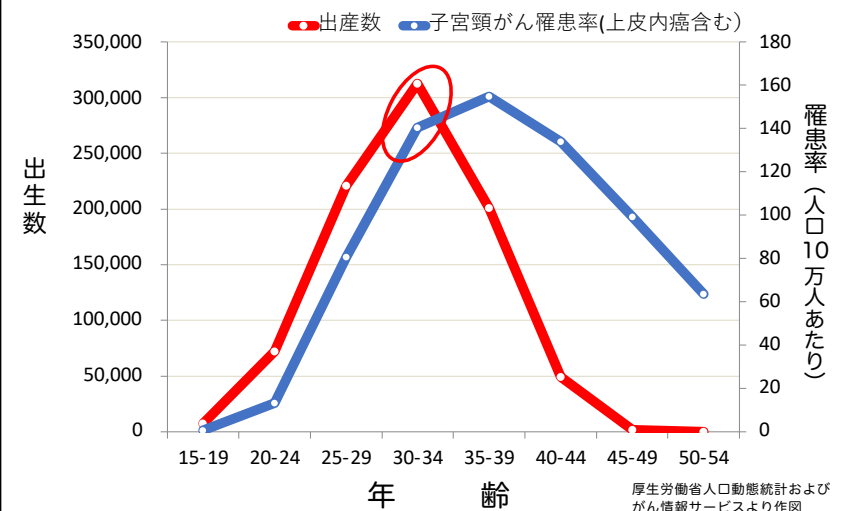
子宮頸がん年齢別罹患率の推移



3

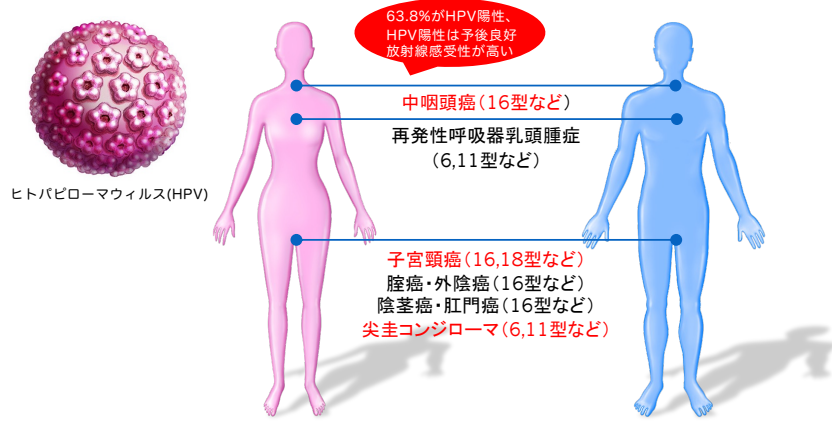
子宮頸がんの罹患年齢と出産年齢 (2019年)

出産年齢のピークは子宮頸がん(上皮内がん含む)罹患のピークでもある



4

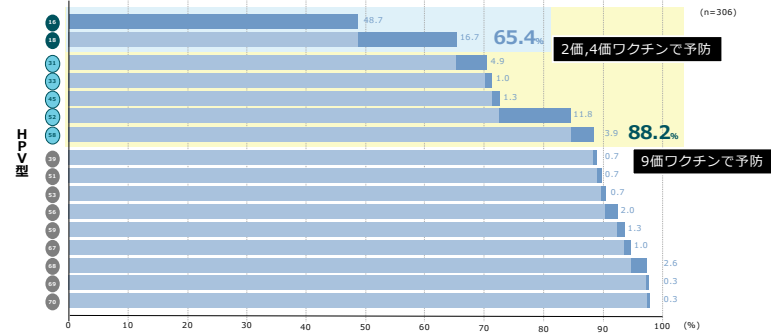
HPVは多くの疾患に関連している



World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 90. Human Papillomaviruses, 2007. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/index.php>. Accessed July 10, 2008.

日本における浸潤性子宮頸がんのHPV型分布

日本では、浸潤性子宮頸がん患者の90.8%がいずれかのHPVに感染しており、そのうちHPV単感染患者の65.4%で4価HPVワクチンおよび9価HPVワクチンに含まれる高リスク型のHPV16/18型が検出されたさらに9価HPVワクチンに含まれるHPV31/33/45/52/58型を含めると、その割合は88.2%であった

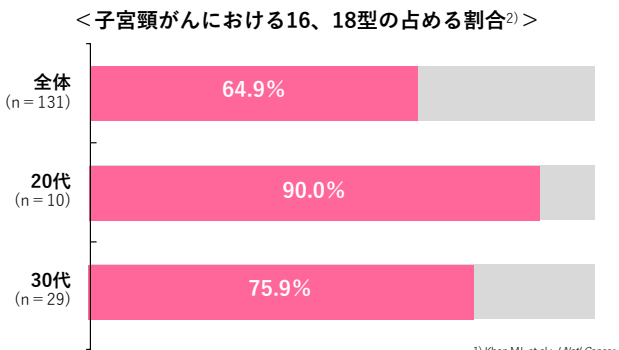


【対象】日本人女性で組織学的に浸潤性子宮頸がんと診断された癌例のうち単感染して検出された306例
【方法】多施設での検出された1990~2017年の癌例から、PCRでHPV遺伝子の検出により型判定を行った。

Sakamoto J et al. Papillomavirus Res. 2018; 6: 46-51. 2018年

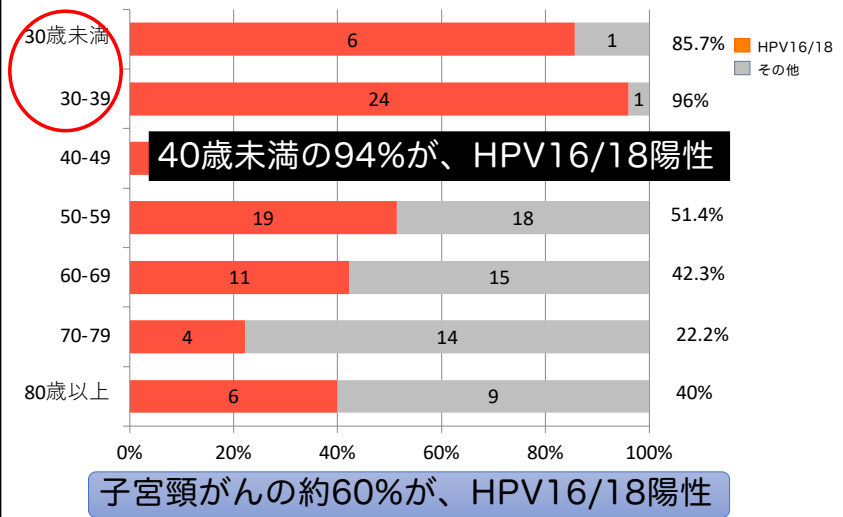
子宮頸がんの約65%はHPV16型と18型が原因

- HPV16型と18型が感染した病変は、他のハイリスク型と比較して進行が早いと言われている。¹⁾
- 子宮頸がんを発症した日本人女性のうち、20代の90%、30代の75.9%はHPV16、18型が見つかる。



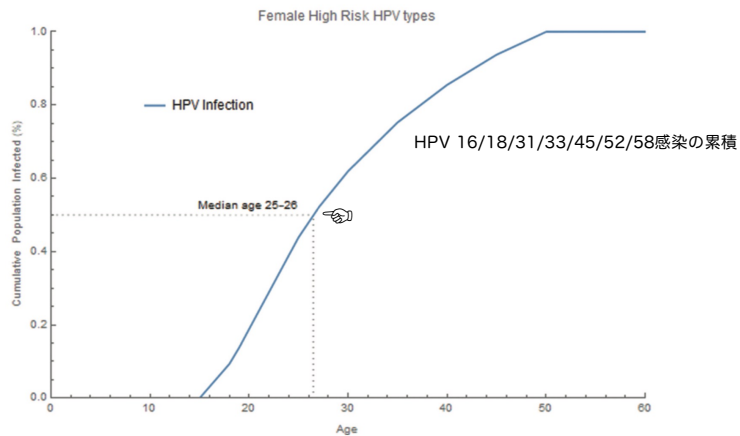
1) Khan MJ, et al.; J Natl Cancer Inst. 97(14):1072-1079,2005
2) Onuki Met et al. Cancer Sci. 2009;100(7):1312-1316より引用

子宮頸がんにおける年代別HPV16/18(佐賀大学)



臨床と研究96:199-204,2019

HPV 感染の累積割合

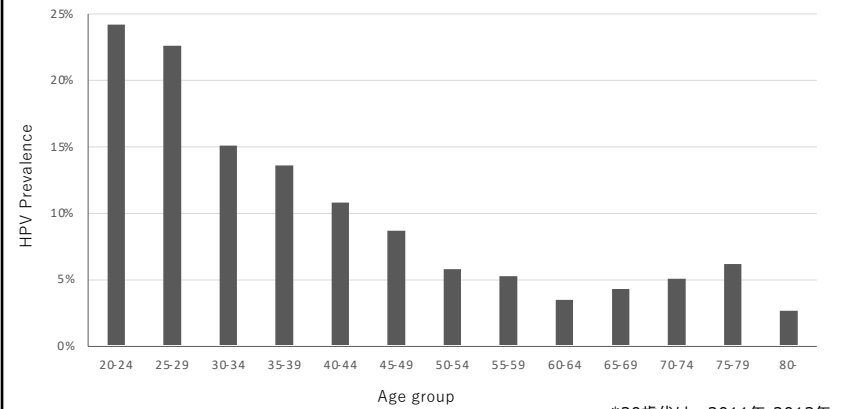


25-26歳で50%の女性が感染する

HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS 2021, VOL. 17: 1943-1961

9

HPV年齢別陽性率(佐賀市2011年-2019年)



*20歳代は、2011年-2013年

20歳代の感染率は極めて高い

Hideshima M, Yokyama M et al. J Obstet Gynaecol Res. 2023;49:2860-2867.

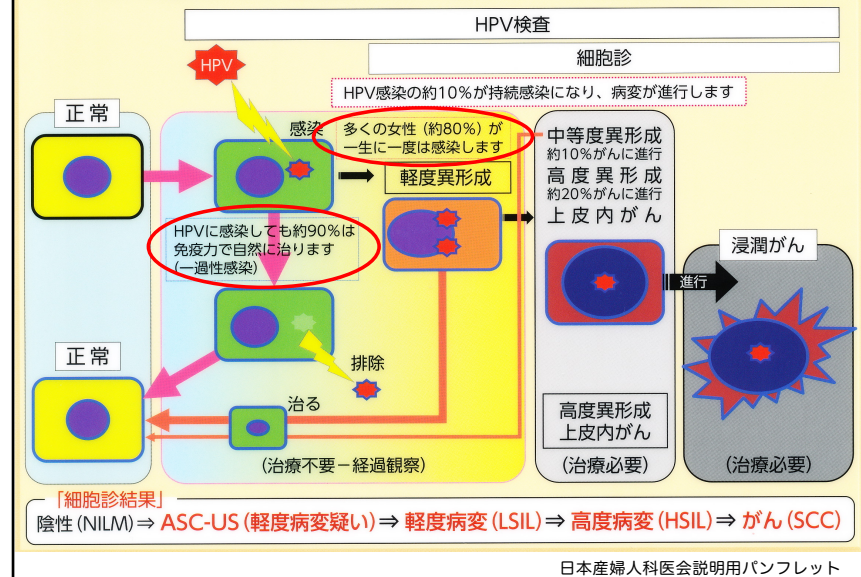
10

日本における子宮頸癌とその問題点

- 罹患率、死亡率が上昇している
- 若年化が進んでいる
- 検診受診率が低い

11

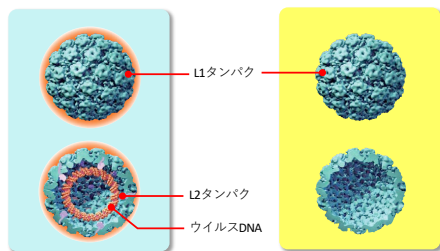
HPV感染と子宮頸がんに至るまでの病理学的変化



日本産婦人科医会説明用パンフレット

12

HPV VLP (ウイルス様粒子)



感染性HPV

L1タンパクとL2タンパクで被殻を構成¹
ウイルスDNAが内部に存在し増殖可能
高リスク型は発がん性がある²

非感染性HPV VLP

L1タンパクのみで被殻を作成³
ウイルスDNAは存在しない⁴
発がん性などの病原性なし

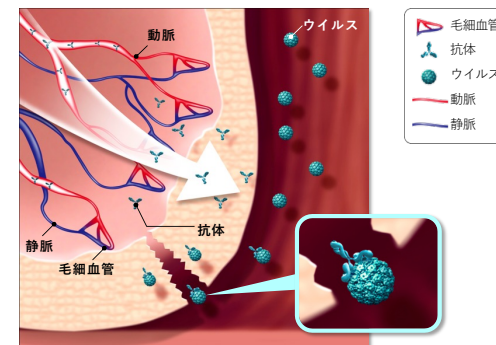
=HPVワクチン

VLP : Virus Like Particle

1. Frazer I. *Virus Res.* 2002; 89: 271-274.
2. Schiffman M et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127: 930-934.
3. Kimbauer R et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89: 12180-12184.
4. Roy P and Noad R. *Human Vaccines.* 2008; 4: 5-12.

中和抗体が子宮頸部でHPV感染を防止

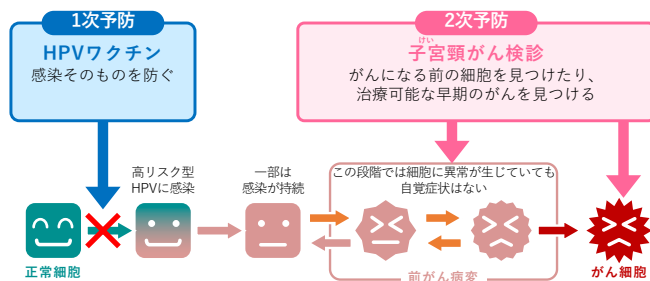
(イメージ図)



Stanley M et al. *Vaccine.* 2006; 24: S106-S113.

子宮頸がんの予防手段はあるの？

- ワクチンによる予防接種と子宮頸がん検診というふたつの手段が有効です*。



* : ワクチンは含有する型に対して有効です。検診はすべてのがんを防ぐわけではありません。

朝川 寿心. 臨床と微生物. 2009; 36: 55-62. より作成
厚生労働省 HPVワクチンに関するQ&A
https://www.mhw.go.jp/stf/seisakunitsite/bunya/kenkou/hpv_qa.html (Accessed May 26, 2023)

予防接種対象者への積極的な勧奨が差し控えられていた理由

- 平成25(2013)年4月にHPVワクチンが定期接種化されてから、接種部位以外の体の広い範囲で持続する疼痛等が報告されました。これを受けて、HPVワクチンの副反応について、平成25(2013)年6月14日に開催された 専門家の会議において、これまでに収集された医学的情報をもとに分析・評価され、ワクチン接種の効果と比較した上で、定期接種を中止するほどリスクが高いとは評価されませんでした。
- その会議では、接種部位以外の体の広い範囲で持続する疼痛の副反応症例等について 十分に情報提供できない状況にあることから、接種希望者の接種機会を確保しつつ、適切な情報提供ができるまでの間は、積極的な勧奨を一時的に差し控えるべきとされました。

厚生労働省 HPVワクチンに関するQ&A 問6-1
https://www.mhw.go.jp/stf/seisakunitsite/bunya/kenkou/hpv_qa.html#Q6-1 (Accessed May 26, 2023)

重篤な副反応報告の状況（2剤合計）

期間：販売開始～平成26年3月31日
医療機関報告と企業報告の合計
接種のべ人数：889.9万人

主な副反応報告	報告数	副反応割合 (対10万接種)
失神・意識レベルの低下	95	1.1
発熱	87	1.0
過敏症	31	0.3
感覚麻痺	25	0.3
四肢痛	25	0.3
アナフィラキシー	22	0.2
浮動性めまい	19	0.2
複合性局所疼痛症候群	17	0.2
注射による四肢の運動低下	17	0.2
痙攣	15	0.2

※報告医が重篤と判断した症例を集計

353/898.8万人 ⇒ 3.9/10万人

平成26年度第10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配布資料4 より抜粋

17

HPVワクチンの安全性に関する声明・評価

世界保健機関(WHO)

諮問委員会 (GACVS) による安全性に関する声明¹: 2015年

GACVSはHPVワクチンに関する安全性の懸念を系統的に調査し、その結果について複数回報告してきたがこれまで、HPVワクチン接種の推奨を変更する安全性の問題は認められていない。

米国疾病予防管理センター(CDC)

ACIP Meeting Summary Report²: 2015年

多数の文献化されたデータおよび予備データにより、HPVワクチンの安全性は実証されている。すべてのHPVワクチンに対する安全性のモニタリングおよび評価は継続される。

欧州医薬品庁(EMA)

安全性レビューの科学的結論³: 2015年

『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POTSの原因となることを示さない』ことを確認した。ワクチンの使用方法の変更や現在の製品情報を改訂する根拠は見いだされなかった。

フランス医薬品・保健製品安全庁(ANSM)

HPVワクチンと自己免疫疾患:薬剤疫学的研究 最終報告書⁴: 2015年

約220万人に対する調査により確認されたHPVワクチン接種によるギランバレー症候群の発現リスク上昇は10万人接種あたり1-2例の増加と限定的であった。その他の14の自己免疫疾患全体の発現リスク上昇は認められなかった。

1. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on Safety of HPV vaccines より抜粋 http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPV_statement_17Dec2015_off/2ea1
2. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Summary Report, 2015年10月より抜粋 <http://www.cdc.gov/vaccines/imz/downloads/acip/summary-2015-10.pdf>
3. The EMA communication that the CHMP confirms that HPV vaccines do not cause CRPS http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/human_papillomavirus_vaccines/human_referral_prac_000053.jsp&mid=W00601ac05805c516f
4. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualites/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-le-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cocoon-ANSM-assurance-Point-d-information>

18

18

日本でのワクチン接種後の調査

-名古屋市における約3万人の調査 (2015年) -
接種後に典型的に起こる24症状において、接種者と非接種者で発症頻度に差はなかった¹⁾。

-厚労省研究班による全国調査 (2016年) -
接種後の症状は非接種者でも一定の頻度で見られたとする結果を公表。
ただし接種と症状の因果関係の有無については判断できない²⁾

1) Papillomavirus Res:96-103,2018

2) J Epidemiol 2022;32(1):34-43

19

予防接種ストレス関連反応

(ISRR: Immunization stress-related response)

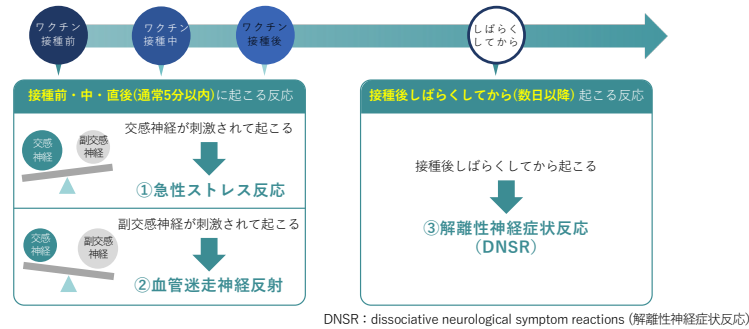
ワクチン接種前・接種時・接種直後に見られる急性反応としての頻脈・息切れ・口喝・手足のしびれや、めまい・過換気・失神等、そして、接種後の遅発性反応としての脱力・麻痺・異常な動き・不規則な歩行、言語障害等の解離性神経症状的の反応などが含まれる

注：ワクチン接種後は、ワクチンが直接の原因ではない症状も含む好ましくない事象(有害事象)とワクチンの接種に伴う免疫の付与以外の反応(副反応)を区別して評価することが重要

日産婦HP子宮頸がん予防についての正しい理解のために

20

予防接種ストレス関連反応(ISRR)の種類と出現時期 (Immunization Stress-Related Responses)

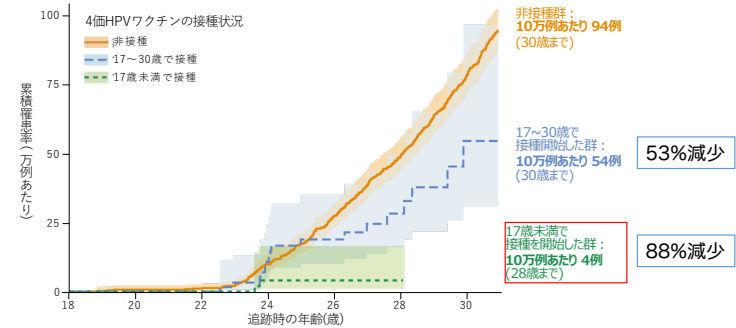


これら①～③を予防接種ストレス関連反応(ISRR)と呼ぶ。

日本小児科学会 日本小児科学会の「知っておきたいワクチン情報」A-10 予防接種ストレス関連反応 (ISRR) より作成
http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/VIS_A10_ISRR_202203.pdf (Accessed June 1, 2022)

21

4価HPVワクチン接種の有無と浸潤性子宮頸がんの累積罹患率 (スウェーデン)



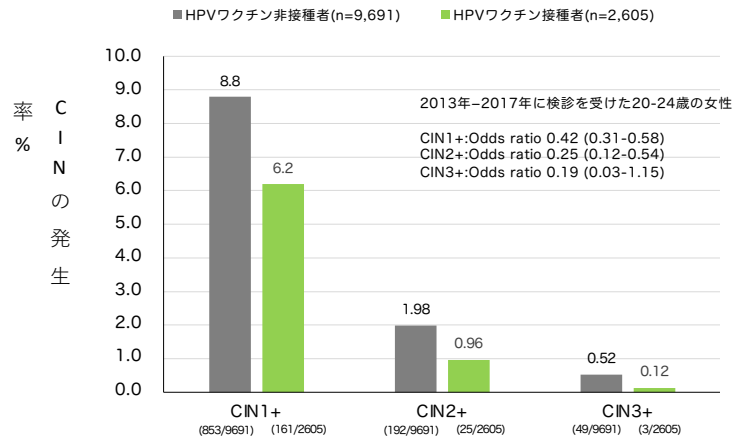
Lei J et al. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1340-1348

17歳未満の4価ワクチン接種で子宮頸がんは激減する
30未満の4価ワクチン接種でも半減する

22

HPVワクチン接種による子宮頸部病変発生率の減少(全国調査)

HPVワクチン接種者では、
CIN1+およびCIN2+の発生率がそれぞれ58%、75%減少した*

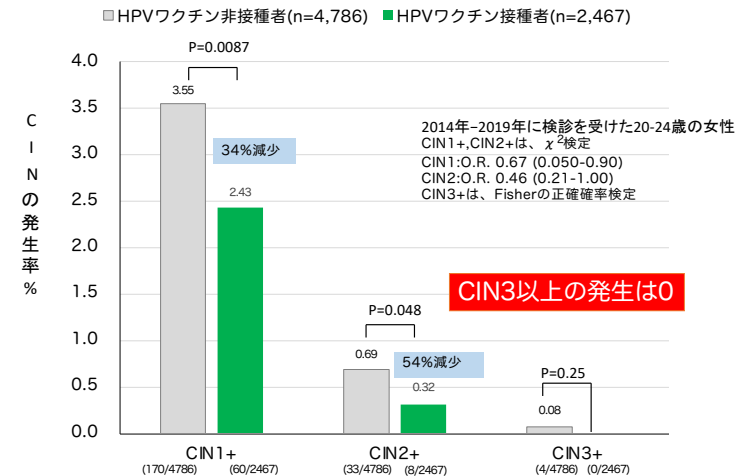


Cancer Science 112:839-846, 2021より作図

23

HPVワクチン接種による 子宮頸部病変の発生率の減少(佐賀市)

CIN1+およびCIN2+の発生率がそれぞれ**34%、54%減少した***

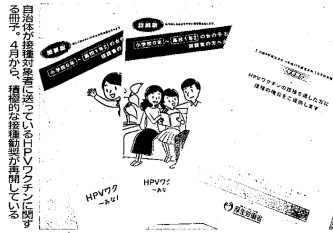


Hikari T, Yokoyama M et al. *J. Obstet. Gynecol. Res.* 48: 1859-1866, 2022

24

20~24歳の接種者、病変発生率低く

子宮頸がんワクチン効果確認



子宮頸がんの原因となるウイルスの感染を防ぐHPVワクチンの接種開始、佐賀大医学部の横山正教授のグループが佐賀市のデータを元に、子宮頸部病変の発生率が減少するとの調査結果を発表した。横山教授は、ワクチンの効果が覆でも明らかになった。接種を促した世代も、公費で接種できる期間が過ぎると、接種を受けなかった。調査対象は、佐賀市で2014~19年に子宮頸がん検診を受けた20~24歳の女性で、ワクチン接種者486人とワクチン接種者246人。子宮頸部病変の発生率を調査した。

調査対象は、佐賀市で2014~19年に子宮頸がん検診を受けた20~24歳の女性で、ワクチン接種者486人とワクチン接種者246人。子宮頸部病変の発生率を調査した。

調査対象は、佐賀市で2014~19年に子宮頸がん検診を受けた20~24歳の女性で、ワクチン接種者486人とワクチン接種者246人。子宮頸部病変の発生率を調査した。

佐賀大・横山教授ら佐賀市で調査

人数は、非接種者が33人の69%だった。この結果、接種者は6人の32%だった。6~7割が自然治癒する状態以上の発生率や、発症治療が必要なたった1人、非接種者の接種が必要なかった。子宮頸がんの罹患率は、30代後半~40代前半で最も高くなる。横山教授は「今後、年齢が上がっても接種者非接種者の病変発生率差が開き、予防効果が明らかになる」と予想する。ワクチン接種は2013年、小学6年から高校1年相当の女子が公費で接種を受けられる「定期接種」になった。ただ、接種後に体の痛みなどを訴える人が相次いだため、厚生労働省は積極的な個別接種の呼びかけを中止していた。

一定の安全は確認されたとして今年4月から、積極的に接種勧奨が再開し、中止期間中に接種を促した2019~2020年5年生まれの女性も自分の年間不足回数を無償で打つことが出来る。横山教授は「ワクチンの効果は、佐賀を含め国内外でエビデンス（根拠）が積み上がった」と話。(元木美葉)

キャッチアップ接種

キャッチアップとは「追いつくこと」「遅れを取り戻すこと」と訳される。

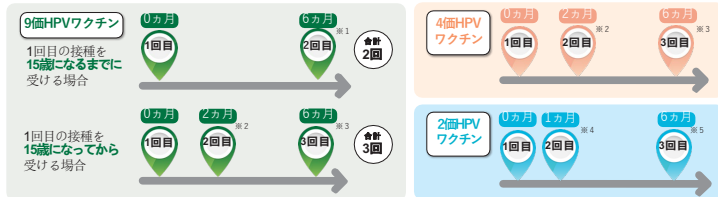
キャッチアップ接種とは、接種忘れや接種もれなど、さまざまな理由で必要な回数の接種がなされていない場合に、追加接種を行うことである



HPVワクチンの十分な効果を得るためには、必ず決められた回数・スケジュールで接種してください。



定期接種における一般的な接種スケジュール



3種類いずれも、1年以内に接種を終えることが望ましい。
※1 1回目と2回目の接種は、少なくとも5ヵ月以上あけます。5ヵ月未満である場合、3回目の接種が必要になります。
※2 2回目と3回目の接種がそれぞれ1回目の2ヵ月後と6ヵ月後にできない場合、2回目は1回目から1ヵ月以上(※2)、3回目は2回目から3ヵ月以上(※3)あけます。
※4 2回目と3回目の接種がそれぞれ1回目の1ヵ月後と6ヵ月後にできない場合、2回目は1回目から1ヵ月以上(※4)、3回目は1回目から3ヵ月以上、2回目から2ヵ月以上(※5)あけます。

厚生労働省 医療従事者のため〜HPVワクチンに関する情報をまとめています〜より一部抜粋
<https://www.mhw.go.jp/content/10900000/000901222.pdf> (Accessed May 26, 2023)

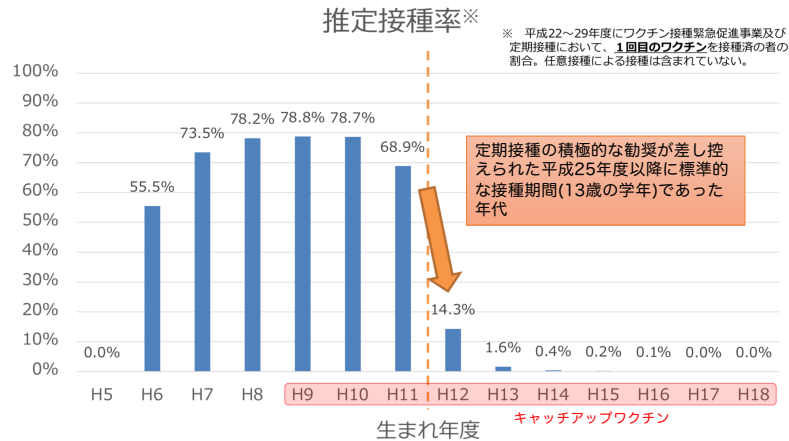


予防接種対象者への積極的な勧奨が差し控えられている状態が終了した理由

- HPVワクチンの接種については、専門家の会議において継続的に議論されてきました。令和3(2021)年11月12日に開催された会議において、安全性について特段の懸念が認められないことが確認され、接種による有効性が副反応のリスクを明らかに上回ると認められました。また、引き続きHPVワクチンの安全性の評価を行っていくこと、接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関の診療実態の継続的な把握や体制強化を行っていくこと、都道府県や地域の医療機関等の関係機関の連携を強化し地域の支援体制を充実させていくこと、ワクチンについての情報提供を充実させていくことなどを進め、積極的な勧奨を差し控えている状態を終了させることが妥当であると判断されました。
- こうした専門家の意見を踏まえ、令和3(2021)年11月26日に差し控えている状態を終了させることとなり、基本的に令和4(2022)年4月から個別の勧奨(個別に接種のお知らせを送る取組)を順次行うことになりました。

厚生労働省 HPVワクチンに関するQ&A 問6-2
https://www.mhw.go.jp/stf/saisakunibute/bunya/kenkou/hpv_qa.html#Q6-2 (Accessed May 26, 2023)

平成12年度生まれ以降の世代で接種率が激減



出典：Nakagawa S et al. Cancer Sci. 2020 Jun;111(6):2156-2162.

HPVワクチン 定期接種・キャッチアップ接種対象者¹⁾

HPVワクチンの積極的な勧奨の差し控えにより接種機会を逃した方に対して公平な接種機会を確保することを目的にキャッチアップ接種が実施されます。

定期接種

小学校6年生～
高校1年生相当の女子

小6 11/12歳	中1 12/13歳	中2 13/14歳	中3 14/15歳	高1 15/16歳
--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

キャッチアップ接種

H9年度生まれ～
H18年度生まれの女子 10学年
(1997年4月2日～2007年4月1日生まれ)

H18年度生 16/17歳	H17年度生 17/18歳	H16年度生 18/19歳	H15年度生 19/20歳	H14年度生 20/21歳
H13年度生 21/22歳	H12年度生 22/23歳	H11年度生 23/24歳	H10年度生 24/25歳	H9年度生 25/26歳

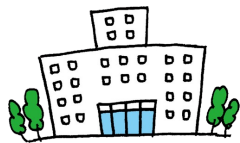
平成19年度生まれの方は、通常の接種対象(小学校6年生～高校1年生相当)の年齢を超えても、令和7年(2025年)3月末まで接種できます²⁾。

¹⁾ 厚生労働省 2022年3月11日 HPVワクチンに係る自治体向け説明会 資料「令和4年4月からのHPVワクチンの接種について」より作成
<https://www.mhlw.go.jp/content/10960000/000911543.pdf> (Accessed May 26, 2023)
²⁾ 厚生労働省 キャッチアップ接種「フレンド」平成29年度生まれ～平成30年度生まれまで女性へ大切なお知らせ
<https://www.mhlw.go.jp/content/10960000/000918718.pdf> (Accessed May 26, 2023)

公費で接種できるのは
令和7年(2025年)
3月末まで

ワクチン接種後の症状に対する診療体制について

- HPVワクチンの接種後に生じた症状については、より身近な地域において患者さんに適切な診療を提供するため、各都道府県において協力医療機関が選定されています。
- ワクチン接種後に気になる症状が出たときは、**まずは接種を受けた医師やかかりつけの医師など地域の医療機関を受診**してください。その際、必要に応じて、協力医療機関の受診について相談してください。



厚生労働省 HPVワクチンに関するQ&A 問-1
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/hov_ga.html#Q3-1 (Accessed May 26, 2023)

HPVワクチン、勧奨再開後も「安全性の重大な懸念なし」

厚労省審議会、勧奨再開前と副反応疑い「特段高いことはない」

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と薬事・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の6月10日の合同会議（座長：岡明・埼玉県立小児医療センター病院長）は、4月から積極的接種勧奨を再開したHPVワクチンについて、勧奨再開以前の期間と比べて、副反応疑いが特段高いことはないとの報告を受け、**「これまでの副反応報告によって、その安全性において重大な懸念は認められない」**と判断した（資料は、厚生労働省のホームページ）。

積極的接種勧奨の再開後6カ月間は、通常は3カ月に1回の副反応等の評価の頻度を上げて、おおむね1カ月に1回実施することになっている。今回はその初回の報告にあたる。

合同部会では、厚労省が定期接種の対象である、**サーバリックス**（2価ワクチン）、**ガーダシル**（4価ワクチン）のほか、シルガード9（9価ワクチン）について、2022年1月1日から4月30日報告分までの副反応疑い報告数などを説明した。

検診とHPVワクチンによって防ぐことが可能な子宮頸がんの割合

検診受診率とHPVワクチン接種率が高いほど
予防できる子宮頸がんの割合が高くなる

検診受診率	HPVワクチン接種率		
	10%	50%	85%
85%	86%	91%	95%
50%	54%	69%	82%
10%	17%	44%	67%
0%	8%	38%	64%

【前提条件】 ・ HPVワクチンによって75%の子宮頸がんがカバーできる
・ 質の高い検診プログラムが実施される

検診受診率の低い日本では、HPVワクチンが予防の切り札になるはずだった

S. Franceschi et al. *Int J Cancer* 2009; 125: 2246-55より改題。

まとめ

- 子宮頸がんは、若年化が進んでいる
- 子宮頸がんの90%以上はHPVによっておこる
- 9価HPVワクチンで、子宮頸がんの90%が予防できる
- キャッチアップワクチンの効果も期待できるが、1回目の接種を2024年9月までに行う必要がある。
- ワクチン接種後に起きる症状は、ワクチン接種後ストレス反応の可能性はある。