

2013/40/7A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

日本における子宮頸癌予防 HPV ワクチンの  
医療経済的評価のための大規模臨床研究  
(H23 - がん臨床 - 一般 - 019)

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 榎本 隆之

平成 26 年 3 月

## 目 次

I. 総括研究報告	-----	1
日本における子宮頸癌予防HPVワクチンの医療経済的評価のための 大規模臨床研究		
榎本隆之		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	18
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	19

## 研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

総括研究報告書

日本における子宮頸癌予防HPVワクチンの医療経済的評価のための大規模臨床研究

研究代表者 榎本 隆之 新潟大学大学院・医歯学総合研究科・産科学婦人科学 教授

### 研究要旨

大阪府下で12-18歳時にHPVワクチンを接種した者を登録し、20歳及び25歳時での子宮頸部細胞診異常の発生頻度とHPV感染状況を解析し、非接種者と比較することにより、若年健常女性におけるHPVの感染状況およびHPVワクチンの中・長期予防効果を検証する。また、この研究を通して、若年者の子宮がん検診受診率を向上させる。現在、HPVワクチンの副反応報道・厚労省の積極的勧奨一時中止によってHPVワクチンの接種はほとんど止まっている状態であるが、以前の状態と同程度の子宮頸癌予防効果を得るために、ワクチン接種率と子宮がん検診受診率をどのように向上させるのが適切か、医療経済的な観点からも検討する。

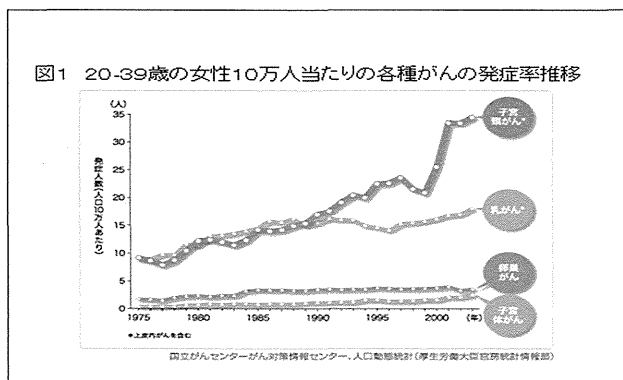
### 研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

木村 正	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学	教授
祖父江友孝	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学	教授
藤田征巳	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学	講師
吉野 潔	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学	講師
上田 豊	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学	助教
木村敏啓	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学	助教
森本晶子	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学	医員
大道正英	大阪医科大学大学院医学研究科産婦人科学	教授
寺井義人	大阪医科大学大学院医学研究科産婦人科学	診療准教授

角 俊幸	大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学	教授
市村友孝	大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学	講師
神崎秀陽	関西医科大学大学院医学研究科産科学婦人科学	教授
斉藤淳子	関西医科大学大学院医学研究科産科学婦人科学	講師
村田紘未	関西医科大学大学院医学研究科産科学婦人科学	助教
万代昌紀	近畿大学大学院医学研究科女性機能病態・周産期医学	教授
中井英勝	近畿大学大学院医学研究科女性機能病態・周産期医学	講師
西川伸道	新潟大学大学院医歯学総合研究科産科学婦人科学	助教

**諸言**

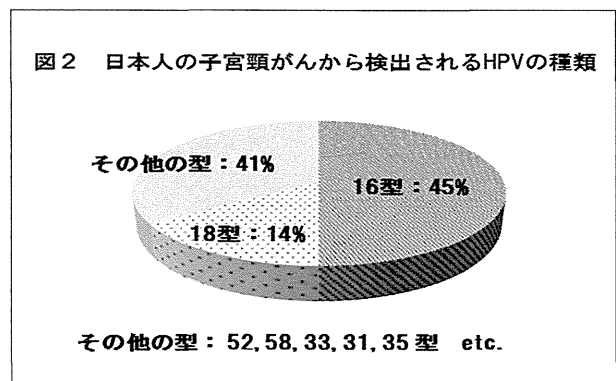
日本における子宮頸がんの発症率は 10 万あたり 11.1 人で、米国(7.8 人)カナダ(8.25 人)ドイツ(11.5 人)フランス(10.1 人)とほぼ同等である。子宮頸がんは子宮頸部の扁平上皮円柱上皮接合部(Squamo-Columnar-Junction SCJ)から発生することが知られている。多くは扁平上皮癌であるが、近年腺癌の占める割合の増加が著しく、1975 年では 5%であったのが 2006 年には 23%となっている。また、国立がんセンターがん対策情報センターや厚生労働省の人口動態統計によると、20 代から 30 代の発症率の増加が著しく、1975 年には 10 万人あたり 10 人であったのが 2002 年には 36 人となっている(図1)。



**HPV と子宮頸がん**

子宮頸がんはヒトパピローマウイルス(human papilloma virus HPV)の感染によっておこることが知られている。HPVはパポバ属に属する約8000塩基対ほどの環状二本鎖DNAウイルスで主要キャプシド(L1)DNA配列の近似性から100種類が同定されて、う

ち30種類が性的接触によって感染し、15種類(HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82)が発がんに関与しているといわれている。発がんに関与しているHPVを高リスク型HPV(あるいは悪性型HPV、発がん性HPV)と呼ぶ。高リスク型HPVは子宮頸がん以外にも膣がん、外陰がん、肛門がん、中咽頭がんの発生にも関与していることが知られている。しかし、子宮頸がんではほぼ100% HPVが検出されるのに対し膣・外陰がんでは40%、中咽頭がんでは12%に過ぎない。高リスク型HPVには15 種が含まれるが、16型および18型が特に重要で、多くの国では子宮頸がんの約70%から16型か18型が検出されるが、日本では60%である<sup>1)</sup>(図2)。HPVは15才から24才の一般女性の30~40%に検出され<sup>2)</sup>、20才代の女性の20%から高リスク型HPVが検出されるという報告もある<sup>3)</sup>。



**HPV による発がん機構**

粘膜型 HPV は性行為を介して生じる粘膜上皮の微小な傷から、生殖器粘膜の基底細胞に侵入し、ゲ

ノムが宿主 DNA に組み込まれず episome として存在する潜伏状態となる<sup>4)</sup>。感染細胞の分裂時にはウイルスゲノムも複製し、娘細胞に分配される。潜伏感染細胞の上皮への分化にともないウイルス増殖が起こる。子宮頸部の Squamo-Columnar Junction SCJ は細胞増殖が速く、HPV の潜伏・持続感染が SCJ で起こると、HPV 増殖時に koilocytosis と呼ばれる病変が生じる。6 型や 11 型などの低リスク型 HPV に感染しても決して宿主 DNA に組み込まれることはないが、高リスク型 HPV に感染すると宿主 DNA に組み込まれる (integration) ことがあり、これが発がんに関係していると考えられている。HPV には初期遺伝子と後期遺伝子という Open Reading Frame が存在し、子宮頸がんでは高リスク型 HPV の初期遺伝子の E2 が開裂・欠失しており、これに伴い E6 および E7 が過剰発現している。E7 は Rb と結合して Rb を不活化し、Rb と E2F の複合体から E2F を放出させる。E2F は p14<sup>ARF</sup> を誘導し、その結果、p53 を蓄積することによってアポトーシスを誘導し、またこの p53 は p21<sup>waf1</sup> を介して細胞周期を停止させようとする。しかし、悪性型 HPV の癌遺伝子の E6 はユビキチンリガーゼの 1 つである E6AP (E6-associated protein) と複合体をつくと p53 に対する結合能を獲得し E6AP の働きにより p53 をユビキチン化してプロテアゾームによる p53 の分解を促進する<sup>5)</sup>。したがって、p53 は結果的にはアポトーシスの誘導も細胞周期の停止も起こせず、遺伝子異常を持った細胞の増殖が起こると考えられる。

また、子宮頸癌では p16<sup>INK4a</sup> の点突然変異あるいは欠失、プロモーター領域のメチル化による発現の消失が約 25% に認められる。<sup>6)</sup> 喫煙は子宮頸癌の発生においては HPV 感染と独立した危険因子であり、喫煙により CIN および SCC 発生の危険性は 2~3 倍になると報告されている<sup>7)</sup>。喫煙によって p16<sup>INK4a</sup> のプロモーター領域のメチル化がおこり、エピジェネティックな発現抑制を惹起することにより、発癌に関与している可能性が指摘されている。P14<sup>ARF</sup> は p16<sup>INK4a</sup> と遺伝子座を共有し、p16<sup>INK4a</sup> の exon 1 と p15<sup>INK4b</sup> の exon 2 の間に存在する p16<sup>INK4a</sup> の exon 1β、及び p16<sup>INK4a</sup> の exon 2 と 3 からなる遺伝子で

ある<sup>8)</sup>。P14<sup>ARF</sup> は MDM2 と直接結合し、p53 の分解を抑制する働きがある。また、p14<sup>ARF</sup> の転写が E2F によって亢進することも知られている。RB 経路に異常がおこると E2F の転写活性が亢進し、細胞周期を正常にコントロールできなくなるが、E2F は p14<sup>ARF</sup> の発現を誘導し p53 経路を活性化することにより癌化を防いでいると考えられる。HPV 陽性の子宮頸癌では正常子宮頸部扁平上皮と比較して p16<sup>INK4a</sup> 及び p14<sup>ARF</sup> の発現量の亢進している症例が有意に多い<sup>9)</sup>。また、HPV 陰性の子宮頸癌では p16<sup>INK4a</sup> の発現の著明な減少がみられる。HPV 陽性の子宮頸癌では E7 により RB の不活化がおこるため E2F の転写活性が亢進し、その結果 p14<sup>ARF</sup> の発現が亢進していると考えられる。HPV 陽性の子宮頸癌において p16<sup>INK4a</sup> の発現の亢進しているのは、E7 によって RB 経路が不活化されていることに対するフィードバック機構が働いているためと考えられている。これに対し HPV 陰性の子宮頸癌は INK4a 遺伝子座の欠失あるいは点突然変異により p16<sup>INK4a</sup>-RB 経路及び p14<sup>ARF</sup>-p53 経路ともに不活化され癌化がおこると考えられる。

子宮頸癌は前癌病変を経て発生することが知られているが、前癌病変は子宮頸部上皮内腫瘍 (Cervical Intraepithelial Neoplasia CIN) あるいは子宮頸部異形成とよばれていて、CIN1 が軽度異形成、CIN2 が中等度異形成、CIN3 が高度異形成および上皮内癌に相当する。CIN1 の 50% の症例は病変が消失していくこと、高リスク型 HPV が高頻度に検出される CIN3 でも進行癌となる症例は 30-50% に過ぎないこと<sup>10)</sup>より、従来の形態学的な観察あるいは HPV のタイピングだけでは悪性化していく上皮内病変を同定できない。

ある病変が腫瘍性病変か非腫瘍性病変であるかを判定する方法として X 染色体上の遺伝子であるアンドロゲン受容体遺伝子 (AR) の exon 1 のメチル化のパターンを利用した癌のクロナリティー解析法が開発されている<sup>11)</sup>。CIN の診断のもと経過観察をおこなった症例についてクロナリティー解析および HPV の typing を行ったところ、CIN1 の 50%、CIN2 の 70%、また全ての CIN3 がモノクローナルな病変で

腫瘍としての性格をすでにもっていることがわかる。モノクローナルな CIN のほぼ全症例から悪性型 HPV が検出されるが、ポリクローナルな CIN からは様々なタイプの HPV が検出される。高リスク型 HPV 感染を認める CIN 病変は認めない病変に比し有意に持続・進行し、モノクローナルな CIN 病変はポリクローナルな病変に比し有意に持続・進行することが分かった<sup>12)</sup>(図 5)。CIN 病変の持続・進行という転帰の予測は、悪性型 HPV 感染の有無よりクロナリティー解析の結果のほうがより相関し、さらには悪性型 HPV 感染の有無とクロナリティー解析とを組み合わせることでより鋭敏である。また、モノクローナルな CIN 病変には悪性型 HPV の一部が宿主ゲノムに組み込まれていることが示されている。したがって、HPV 感染が起こった直後の CIN 病変では HPV DNA は episome に存在し、ポリクローナルな病変を形成するが、HPV が宿主ゲノムへ組み込まれることにより、HPV 感染細胞がモノクローナルに増殖した腫瘍性の上皮内病変が形成され、さらに遺伝子変化が加わって浸潤癌に発展すると考えられる。

#### クロナリティー/HPV と CIN1/2 の転帰

	進行・持続	消滅	P value
クロナリティー			
モノクローナル(腫瘍性)	20/24 (83%)	4/24 (17%)	0.009
ポリクローナル(感染)	4/11 (36%)	7/11 (64%)	
高リスクHPV			
陽性	21/27 (78%)	6/27 (22%)	0.024
陰性	4/11 (36%)	7/11 (64%)	
クロナリティー/高リスクHPV			
モノクローナル/陽性	18/20 (90%)	2/20 (10%)	0.003
その他	6/15 (40%)	9/15 (60%)	

Ueda Y. Enomoto, T et al. Lab Invest 2003; 83: 1517

#### HPV ワクチンとその効果

1990 年代になってウイルス様粒子 (virus-like particle ; VLP) を昆虫細胞や酵母などの真核細胞で生成する技術が開発されるようになり HPV ワクチンが開発されるようになった。子宮頸がん予防ワクチンには 2 価ワクチン(グラクソ・スミスクライン社)と 4 価ワクチン(メルク万有社)がありいずれも 16 型及び 18 型の感染を防御することで、16 型・18 型による CIN、子宮頸癌の発生を予防する。4 価ワクチンは 16 型 18 型以外に尖圭コンジローマの原因となる 6 型 11 型の

感染を予防できる。いずれのワクチンも初回接種後 3 回(2 価ワクチンは 1, 6 か月後、4 価ワクチンは 2, 6 ヶ月後)投与する。

HPV 感染から子宮頸癌の発生まで 10 年以上かかることと、発癌をエンドポイントとするのは倫理上の問題があるため、ワクチンの有効性を検討する臨床試験は前癌病変(CIN2、CIN3)の発生をエンドポイントとして、4 価ワクチン(ガーダシル)は 15-26 歳の 12167 人を対象に、2 価ワクチン(サーバリックス)は 15-25 歳の 18644 人を対象に大規模な第三相無作為化二重盲検試験が行われている。4 価ワクチンは HPV16/18 の未感染女性に対して 1 回目の接種から 36 ヶ月(平均値)の時点で、ワクチン投与群とプラセボ投与群とを比較して、HPV16/18 による CIN2/3 及び上皮内腺がん(AIS)に対して 97%(95%CI:80-98%)の予防効果が認められた<sup>13)</sup>。また、2 価ワクチンは 1 回目の接種から 34.9 ヶ月(中央値)の時点で、HPV16/18 による CIN2 以上の病変に対して 93%(95%CI:80-98%)の予防効果が認められた<sup>14)</sup>。

#### HPV ワクチンの問題点

HPV は感染すると一時増殖を経ずに潜伏・持続感染の状態となるので、ワクチンで誘導された抗体は常に生殖器粘膜に存在して、感染を防がなければならない。従って、ワクチンによって誘導された抗 HPV 抗体のレベルが長期間維持されることが重要である。血清中の抗 HPV 抗体が生殖器粘膜に滲出することで HPV 感染を阻害すると考えられているが、接種から 20-30 年後の 40-50 歳代の女性での抗 HPV 抗体の滲出状態も含めて、感染防御に必要な抗体のレベルは現時点では不明である。また、4 価ワクチン接種後数年で一部抗体価が低下する可能性が示唆されているが、これに対しては、中長期的な観察で HPV 感染・子宮頸癌が予防できることを検証する必要がある<sup>15, 16)</sup>。

ワクチン接種の長期に渡る効果をフォローアップした報告では、2 価ワクチンでは 15~25 才の 436 人に対しワクチン接種から平均 6.4 年の時点で HPV16/18 陽性の CIN2 以上の病変の予防効果は

100%、4 価ワクチンは 16～23 才の 552 人で HPV16/18 陽性の CIN の予防効果は 100%であったが観察症例が少ないために有意とは言えなかった<sup>17,18)</sup>。これらの成績から、接種から少なくとも 5-6.4 年後までは、ワクチン型 HPV による子宮頸部前癌病変の発生を予防する効果が持続する可能性が高いと考えられる。

< 研究報告 >

日本における子宮頸癌予防 HPV ワクチンの医療経済的評価のための大規模臨床研究

大阪産婦人科医会

**OCEAN STUDY**  
Osaka Clinical resEARch of HPV vacciNe

< 目的 >

- ・日本の若年女性における現在のHPV感染状況の把握
- ・日本におけるHPVワクチンの中・長期的効果の検証
- ・子宮がん検診受診率の向上

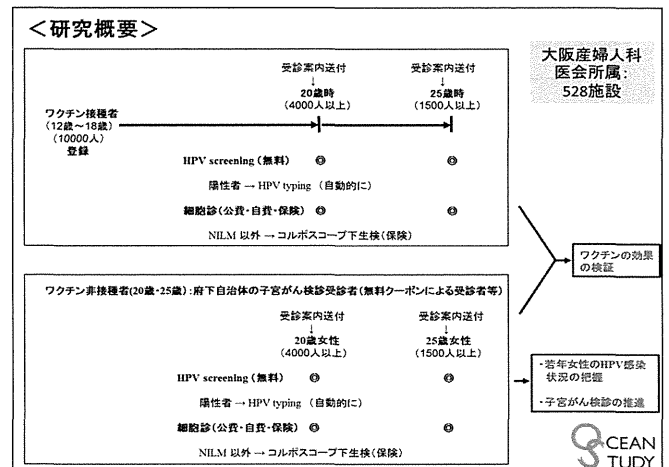
A. 研究目的

若年健常女性における HPV の感染状況 (HPV-16型・18型の割合) を大規模に解析すること、および日本における学童期女子に対する HPV ワクチンの中・長期予防効果を検証することを目的とする。また、20歳・25歳のコントロール群の被験者を募るに際し、自治体の子宮がん検診の無料クーポン送付時に研究案内を同封し、細胞診に合わせて HPV 検査 (無料) の受診を促進する。若年者の子宮がん検診受診率はこれまでの自治体の取り組みに関わらず著しく低いままであり、当研究ではこれにも取り組みたい。

B. 研究方法

大阪産婦人科医会に所属する施設において、公費で HPV ワクチンを接種した 12-18 歳を同意を得た

上で登録、20 歳および 25 歳になった時点で子宮頸部細胞診および HPV 検査 (陽性時は型判定も施行) を施行し、子宮頸部細胞診異常の発現頻度と HPV 感染を解析する。子宮頸部細胞診が異常であった場合はコルポスコープ下の生検等の精査を行う。これらを HPV ワクチン非接種者の 20 歳および 25 歳の子宮頸部細胞診の検診を受けた群と比較し、HPV ワクチンの効果を検証する。登録は 2011 年 4 月より 3 年間で予定。目標症正常例数は、推定される HPV 感染率・細胞診異常の割合を元に、ワクチンの効果の有意な統計学的解析が可能と考えられる症例数、すなわち 20 歳および 25 歳時でそれぞれ少なくとも 4000 人程度・1500 人程度とし、これを目標にワクチン接種者の登録は 10000 人を目安とした。



(倫理面への配慮)

当研究推進にあたり、疫学研究に関する倫理指針に基づき、順守すべき事項を研究実施医師に周知するため、これまでに 9 回の倫理講習会を開催した (平成 23 年度: 3 回、平成 24 年度: 2 回、平成 25 年度: 4 回)。また、個人情報各施設からデータセンターに出ることに関しても説明の上、同意を得ている。

C. 研究結果

(1) HPV ワクチン接種者登録

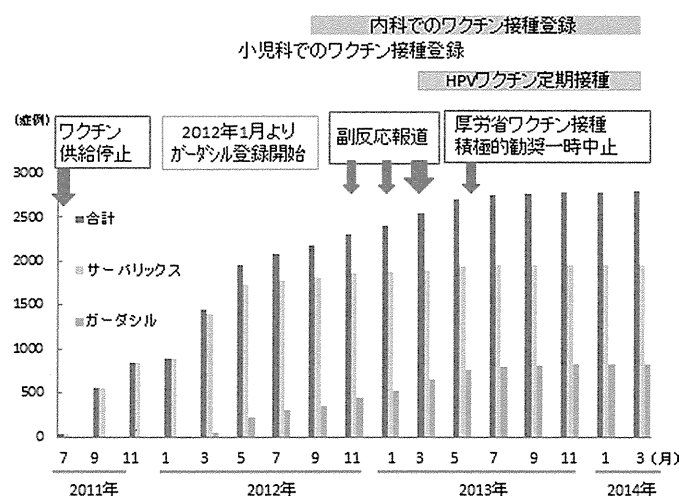
12 歳から 18 歳までの HPV ワクチン接種症例の登録は平成 23 年 4 月から開始したが、開始後まもなくの HPV ワクチン (サーバリックス) の供給が停止した

ため、当初は接種者の登録が進まなかった。しかし、供給が安定した夏以降は順調に登録が進み、平成 26 年 3 月末までに 2795 症例の登録を得た。これは HPV ワクチンの中・長期的効果について検討している他の先行研究の 5-6 倍の人数で、予定追跡期間も最長 15 年と際立って長いのが特徴である。

	ワクチンの種類	追跡期間	対象者数
Roteli-Martins et al.	サーバリックス	最長 8.4 年	436 人
Villa et al.	ガーダシル	平均 5.0 年	552 人
Konno et al.	サーバリックス	4 年	406 人
本研究	サーバリックス ガーダシル	最長 15 年	2782 人 (登録数) (平成 25 年 12 月 31 日時点)

これまでのワクチン接種症例の登録状況を以下に示す。現在までの登録は 3 年間で 10000 症例登録という当初の目標数を下回るペースである。これについては研究開始後に度重なる想定外の事象の影響を受けた。

### 【ワクチン接種者の登録推移】



第一に、研究（接種者登録）を開始した直後、HPV ワクチン（サーバリックス）の市場への供給がストップしてしまう事態に襲われた。登録を担当する大阪産婦人科医会の会員の先生方に説明会などを行い、

研究の機運が高まった矢先であり、正に出鼻をくじかれた恰好であった。

第二に、HPV ワクチンの接種機関に対する誤算である。現在、HPV ワクチン接種の多くが内科あるいは小児科で行われている。新潟県のデータではあるが、HPV ワクチン接種は 59% が内科で行われ、産婦人科では 12% しか接種されていない。これは大阪府下でも同様と考えられる。そこで登録促進のために、大阪府内科医会に協力を依頼し、平成 24 年 3 月からは内科機関等からの登録も可能とした。

第三に、副反応報道である。HPV ワクチン接種後に発生した不随意運動を伴う事象等がマスメディアで反復して放映された。そして、平成 25 年度 6 月に厚生労働省から、HPV ワクチン接種の積極的勧奨の一時中止の声明が出された（この影響については次項に述べる）。

これらの影響により、ワクチン接種者の登録は当初の予想より大幅に下回る結果となった。特に、平成 25 年 6 月の厚生労働省の勧告以後の登録はほぼ止まっている状態である（平成 25 年 1~6 月の登録数 389 例、平成 25 年 7 月～平成 26 年 3 月の登録数 61 例）。

### HPV ワクチン副反応報道・厚生労働省積極的勧奨一時中止の影響

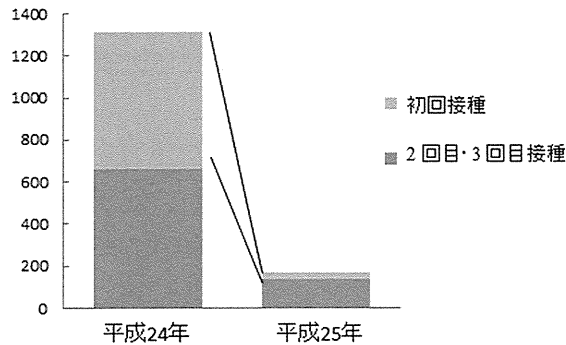
HPV ワクチン副反応報道・厚生労働省積極的勧奨一時中止以降、ワクチン接種者の登録はほぼ止まっている。これは研究への登録が止まっているのみならず、ワクチン接種自体がほぼ止まっている状況である。

大阪府堺市（人口 84 万人）は、早くから HPV ワクチンに対する公費助成を始め、接種を広めることに積極的に取り組んできた自治体である。堺市での平成 24 年度および平成 25 年度の対象学年は中学 1 年生～高校 2 年生であり、それぞれ計 20,049 人および 20,0249 人とほぼ同数である。ワクチン接種数は月によって増減するため、平成 24 年 6 月と平成 25 年 6 月のワクチン接種者数を比較した。平成 25 年 6 月は副反応の報道が大きくなされ、厚生労働省の積



極的勧奨一時中止が発表された時期である。グラフに示すように、初回接種数は 95%減少し、平成 25 年は前年比の 5%まで激減した。2 回目および 3 回目の接種も 79%減少し、平成 25 年は前年比の 21%のみとなった。7 月以降は、更に接種者数が減っていることが予想される。

堺市の公費助成・定期接種によるワクチン接種数  
(6 月接種分)



これらのことが重なり、ワクチン接種者の登録数が目標に達していない。対策として、

- ① 登録期間を平成 26 年度までの 1 年間延長
- ② 大阪府内科医会の協力
- ③ 登録者を確実に検診受診に誘導する取り組み  
(市町村と連携)
- ④ ワクチン接種の積極的勧奨再開後の接種推進  
へ向けた取り組み

を行うこととした。まず、接種者の登録は今年度で終了する予定であったが、これを 1 年間延長した。また、接種の多くが産婦人科以外の施設で行われているため、特に接種症例の多い内科施設からの登録を得るため、大阪府内科医会に協力を求め、内科からの登録を開始した。

現在までの登録数は目標登録数には達していないが、検診の必要症例数を超えているため、登録者が 20 歳・25 歳の子宮がん検診を受診すれば統計学的な解析が可能である。したがって、登録を増やしていく一方で、既登録者に対して検診受診へ誘導する取り組みも開始することとした。対象者の多くは現在はまだ中学生・高校生であり、これら年代の女子に対する子宮がん検診の受診勧奨のモデルは存在しない。そこで、まずはこれらの対象者の意識調査等を行

い、適切な子宮がん検診受診勧奨の手法を探索することとした。さらには、今後、ワクチンの接種の積極的勧奨が再開された場合に備え、副反応報道・厚生労働省積極的勧奨一時中止をうけて接種対象者がワクチン等に対してどのような考えを持っているのかを調査し、接種促進には何が必要かを明らかにすることとした。

## (2) HPV ワクチン接種登録者の意識調査

### 1) 登録者(主に中学生・高校生)・保護者へのインタビュー調査

#### ① 目的

HPV ワクチンを接種し、OCEAN STUDY に同意頂いた登録者の、子宮頸癌やワクチンのメリット・効果(その後の検診受診の必要性、等)に関する理解度、ワクチンの副反応報道・厚生労働省勧告に対する反応など、今後の継続的な研究への協力を維持・促進するためのコミュニケーションの開発に資する基礎情報の収集を目的とする。

- ・中学生や高校生とその保護者の子宮がん検診に対する認識はどういうものか
- ・20 歳以降の子宮がん検診受診にはどうい  
う働きかけが必要か

#### ② 手法

専門の調査員が産婦人科医同席の下、OCEAN STUDY 参加者(ワクチン接種者本人及びその保護者)、計 12 名との対面式インタビューを実施した。3 組は、本人・保護者同席の基、残り 9 名は、本人が高校生以上の場合は本人のみ、中学生の場合は保護者を対象に行った。

実施場所:大阪市

実施日:平成 25 年 7/30、8/8、8/28、9/7  
(計 4 日)

#### ③ 結果

接種者本人の子宮がん検診に対する印象に

については、以下のような意見があがった。

- ・ 検診が重要なものかどうか分からない
- ・ 検診がどんなものか分からない、不安

子宮がん検診に対する知識不足、またそれによる不安が強い印象であったが、同時に、「検診が健康に重要なものなら受診したい」や「誰かのためになるなら研究にも協力したい」などの肯定的な意見も聞かれ、勧奨の仕方が重要であることが改めて浮き彫りになった。

## 2) 登録者(主に中学生・高校生)・保護者へのアンケート調査

### ① 目的

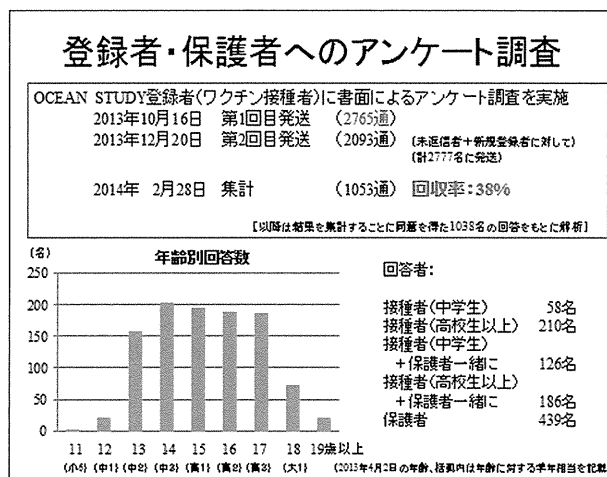
インタビュー調査と同様の目的に加え、接種時期に副反応報道・厚生労働省積極的勧奨一時中止に接した登録者が、副反応報道・厚生労働省積極的勧奨一時中止に対してどのような行動をとったか、等を定量的に解析する。

### ② 手法

平成 25 年 10 月 16 日時点の OCEAN STUDY ワクチン接種登録者 2765 名に対し、記名式の書面アンケートを実施した。同年 12 月 20 日時点で未返送者、および 1 回目送付時からの新規登録者に対してアンケートを再度発送した(計 2777 名に発送)。

### ③ 結果

平成 26 年 2 月 16 日(初回送付より 4 か月経過)時点で、1053 名から回答があり、回収率は 38%であった。そのうち、解析に同意された 1038 名の回答について以下の検討を行った。



### (a) 子宮頸癌予防ワクチン・子宮がん検診等に関する認識と意識の調査 (対象:全登録者)

2種類のワクチン(2価ワクチンか4価ワクチンか)のいずれを接種したかを覚えていない人が18%存在した。特に中学生にその傾向が強かった。

### 接種したワクチンについて

ワクチンの種類	回答者数
サーボリックス (2価ワクチン)	543名 (52%)
ガーダシル (4価ワクチン)	257名 (25%)
覚えていない	189名 (18%)
未回答	49名 (5%)

接種したワクチンを覚えていないとする回答が2割近くあった、特に中学生で多い傾向にあった。

ワクチンのこれまでの接種回数については下表に示すとおりである。副反応報道や厚生労働省の接種積極的勧奨一時中止の勧告により接種を中断あるいは中止した者が一定数存在した。

## ワクチンの接種回数

回数	回答者数
1回	15名 (1%)
2回	41名 (4%)
3回	909名 (88%)
覚えていない	31名 (3%)
その他・未回答	44名 (4%)

3回接種できていない理由:  
 「時間がなかった・忘れていた」 : 7名  
 「回答時点でまだ2・3回目の時期にきていない」 : 7名  
 「副反応報道のため」 : 23名  
 「厚労省の接種推奨一時中止の勧告のため」 : 14名

## 副反応報道・厚労省の勧告の認知度

副反応報道	回答者数	厚労省勧告	回答者数
知っていた	830名 (80%)	知っていた	704名 (68%)
知らなかった	180名 (17%)	知らなかった	307名 (30%)
未回答	28名 (3%)	未回答	27名 (2%)

副反応報道・厚労省の勧告ともに、認知度は高かった  
 保護者の方の認知度は特に高く、年齢別では、中学生  
 の認知度は低い傾向であった

副反応報道や厚労省の接種積極的勧奨一時  
 中止の勧告の認知度は高かったが、副反応報  
 道の方がより高率であった。また、いずれも中  
 学生では認知度が低い傾向があった。

## 副反応報道後の相談の有無

	回答者数
相談した	495名 (60%)
相談しなかった	260名 (31%)
未回答	75名 (9%)

相談相手:  
 「家族」 : 417名 (84%)  
 「友人」 : 172名 (35%)  
 「学校関係者」 : 6名 (1%)  
 「医療関係者(かかりつけ医を含む)」 : 51名 (10%)  
 (複数回答可)

副反応報道を見聞きして誰かに相談した割合  
 60%であった。相談相手としては家族が84%  
 と圧倒的に多かった一方、医療関係者への相  
 談は10%のみであった。

## ワクチンの効能について

HPVワクチンが予防する疾病

	回答者数
知っていた	955名 (92%)
知らなかった	19名 (2%)
未回答	64名 (6%)

HPVワクチンの予防効果

	回答者数
100%	30名 (3%)
80-90%	300名 (29%)
60-70%	401名 (39%)
50%くらい	185名 (18%)
30-40%	48名 (5%)
10-20%	12名 (1%)
わからない	5名 (<1%)
未回答	57名 (6%)

多くの回答者が、HPVワクチンが子宮頸癌を予防することを認識していたが、  
 その効果については、過大評価している傾向にあった。

ワクチンの効能については概ね理解が得られ  
 ているようであったが、実際に子宮頸癌を予防  
 できる割合については過大評価をしている3割  
 以上存在した。

## HPVワクチン接種後の子宮がん検診の必要性 および 検診開始年齢についての認識

ワクチン接種後の検診の必要性

	回答者数
必要と思う	914名 (88%)
必要ではない	37名 (4%)
場合による	52名 (5%)
未回答	35名 (3%)

検診開始年齢

	回答者数
20歳	554名 (61%)
30歳	230名 (25%)
40歳	49名 (5%)
50歳	2名 (<1%)
60歳	1名 (<1%)
わからない	76名 (8%)
未回答	2名 (<1%)

約9割の方がワクチン接種後も子宮頸癌の検診の必要性を認識しているが、  
 必要でないとの回答も認められた。ワクチン接種時に、検診の必要性を説明ことが重  
 要と思われる。  
 また、子宮がん検診の開始年齢が20歳であることの認知度は高くはなかった。

ワクチン接種後の子宮がん検診の必要性に関  
 する認識も比較的高率であった。しかし20歳  
 からの検診についての理解度は必ずしも高い  
 とは言えない結果であった。

## 20歳時の子宮がん検診受診意図 (保護者の方がご回答の場合、娘さんの検診受診意図)

検診受ける?	回答者数
受けると思う	328名 (33%)
わからない	557名 (54%)
受けないと思う	120名 (12%)
未回答	23名 (2%)

20歳の検診を「受けないと思う」または「わからない」と回答した方が  
 約7割にも達した。  
 接種者本人および保護者ともに、子宮がん検診への意識が低かった。

保護者への啓蒙活動も必要と思われる。

実際に20歳になった際に子宮がん検診を受診しようとする割合は、現在の20歳の子宮がん検診受診率よりは高いものの、33%に過ぎなかった。過半数は態度を保留しており、この群に対して如何に効果的に検診受診を勧奨するかが重要と考えられた。

20歳の検診を「受けない」または「受けるかわからない」理由	
理由	回答者数
産婦人科に行きにくい	247名 (37%)
どんな検査か不安	171名 (25%)
なんとなく	164名 (24%)
面倒だから	145名 (21%)
検診費用がかかる	126名 (19%)
検査が痛そう	95名 (14%)
検査に時間がかかる	41名 (6%)
必要ない	39名 (6%)
受診場所がわからない	27名 (4%)
まだ早い	19名 (3%)
今はわからない	14名 (2%)
忘れそう	10名 (2%)
ワクチンを接種したから	1名 (<1%)
その他	5名 (<1%)

検診を受けない・受けるかわからない理由  
(複数回答可・上位3回答)

ワクチン接種者本人:  
1)「面倒くさい」  
2)「検診費用がかかる」  
3)「どんな検査か不安」

保護者:  
1)「産婦人科に行きにくい」  
2)「検査が痛い」  
3)「どんな検査か不安」

20歳の検診を「受けない」または「受けるかわからない」という理由について、本人は、面倒くさく感じていることや検診費用、検診内容に対する不安を挙げているが、これらについては検診の重要性や具体的な内容が伝われば十分乗り越えられる障壁と思われる。

### (b) 副反応報道・厚生労働省積極的勧奨一時中止が接種行動に与えた影響の調査

(対象:接種時期に副反応報道・積極的勧奨の一時中止に接した登録者 68名)

副反応報道・厚生労働省積極的勧奨一時中止の反応		
接種時期に副反応報道・積極的勧奨の一時中止に接した登録者68名		
・接種継続: 46名 (68%)		
	副反応報道	厚生労働省勧告
知っていた	45 (98%)	40 (87%)
知らなかった	1 (2%)	6 (13%)
・接種中断: 22名 (32%)		
	副反応報道	厚生労働省勧告
知っていた	19 (86%)	22 (100%)
知らなかった	3 (14%)	0 (0%)
<b>&lt;接種中断の理由&gt;</b>		
	副反応報道のみ	7名 (32%)
	厚生労働省勧告のみ	3名 (14%)
	両方	13名 (59%)

一般には初回接種のみならず、2回目・3回目

の継続接種も激減しているに関わらず、このアンケートでは接種を中断したのは32%のみであった。

アンケート対象者のほとんどが産婦人科で接種したということが背景にある可能性が考えられる。

接種を中断したケースでは、その理由としては厚労省の声明より副反応報道の方がインパクトが強かったと思われる。

副反応報道・厚生労働省積極的勧奨一時中止の反応		
接種ワクチンの種類による違いは?		
	接種継続 (n=41)	接種中断 (n=19)
サーバリックス	8 (67%)	4 (33%)
ガーダシル	33 (69%)	15 (31%)

ワクチン接種開始の主体的決定者による違いは?		
	接種継続 (n=46)	接種中断 (n=21)
本人が決定	14名 (88%)	2名 (13%)
保護者等を含む	32名 (63%)	19名 (37%)

副反応報道・厚生労働省声明後、サーバリックス・ガーダシルともに接種が止まっていたことが分かる。

(副反応報道や厚生労働省声明の前に)ワクチン接種を行うことを誰が決めたかによって、副反応報道・厚生労働省声明に接した際の反応(接種継続か中断か)が違ったかどうかについては有意差はなかったが、本人のみが決めた群の方が接種を継続した率が高い傾向があった。

本人に接種の意義等を十分理解してもらえるようにすることも重要である可能性が示唆された。

副反応報道・厚労省積極的勧奨一時中止の反応

相談相手による違いは？

	接種継続 (n = 44)	接種中断 (n = 22)
医師	17名 (35%)	3名 (15%)
医師以外(家族・友人等) に相談	19名 (53%)	17名 (47%)

未回答および回答にも相談しなかった回答を除外

誰にも相談をしなかった(主体的に判断した)ケースおよび医師に相談したケースは接種を継続した比率が8割以上と高く、一方、家族や友人に相談したケースでは4割以上が接種を中断していた。学校の先生に相談したケースはなかった。

医師等からの正確な情報提供が重要であることが示唆された。相談をしなかったケースは除外して、誰に相談したかで検討すると、医師に相談したケースは、医師以外の人に相談したケースより、接種を継続した率が有意に高かった(上表)。

医師が接種の意義や副反応等について十分理解していることが望まれる。

副反応報道・厚労省積極的勧奨一時中止の反応

接種中断群の接種再開の条件  
(接種を中断した22人の回答)

詳細な副反応の報告	10名 (45%)
厚労省の接種推奨再開	10名 (45%)
学会による接種推奨	7名 (32%)
友人が接種	2名 (9%)
どのようなことがあっても再開しない	5名 (23%)
その他	3名 (14%)

(複数回答可)

接種を中断した方が接種を再開する条件としては、詳細な副反応の報告と厚労省の接種勧奨再開をあげるケースが多かった。

一方で、接種中止を決めてしまっているケースが一定数存在する(23%)ことも判明した。

副反応報道・厚労省積極的勧奨一時中止の反応

検診受診意図

	受診する	受診しない	分からない
接種継続 (n=45)	16 (36%)	3 (7%)	26 (58%)
接種中断 (n=22)	9 (41%)	2 (9%)	11 (50%)
副反応報道以前に 接種終了 (n=748)	313 (42%)	115 (15%)	320 (43%)

未回答除外

接種を中断したことで今後の子宮がん検診受診のモチベーションが高まるかどうかを問うたが、残念ながらその傾向は見られなかった。接種を中断した方(や接種を全く控えている方)への子宮がん検診受診の勧奨をどのようにしていくか、大きな問題である。

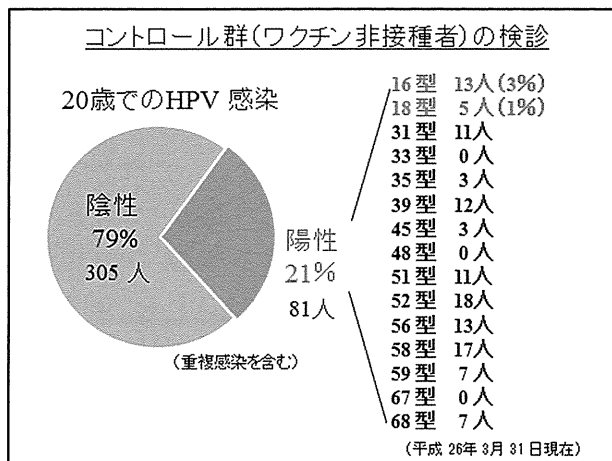
(3) 検診(接種登録者および非接種コントロール群)

平成25年度からは、登録者およびコントロール群の検診(子宮頸部細胞診・HPV検査)が始まった。特にコントロール群については、大阪府下の6割の自治体の協力で、がん検診の無料クーポンを満20歳・25歳の市民に送付する際に、当研究への参加を依頼する案内書を同封して被験者を確保することに努めた。



まだ中間解析の時期ではないため、詳細な解析はできないが、コントロール群で得られているデータの

一部のみ以下に提示する。満 20 歳での子宮頸部細胞診異常は 11 名 (3%) であり、概ねこれまでの諸家の報告と一致するものであるが、まだごくわずかな症例での解析であるため、今後の症例蓄積が待たれるところである。



コントロール群(ワクチン非接種者)の検診

細胞診異常者の組織診・HPV感染

HPV陽性81名(型判定あり)のうち、71名はNILM

20歳	細胞診	組織診断	HPV型
	ASC-US	未	56
	ASC-US	CIN2	35, 52
	ASC-US	CIN2	39, 58
	LSIL	CIN1	52, 56
	LSIL	CIN1	31, 39
	LSIL	未	検出せず**
	ASC-US	未	検出せず**
	LSIL	CIN1	58
	LSIL	CIN1	56
	ASC-US	未	58
	ASC-US	CIN1	31, 52

\*: HPV陽性、ハイリスクHPV陽性

コントロール群(ワクチン非接種者)の検診

感染を認めたHPVの種類

1種類	52人 (64%)
2種類	20人 (24%)
3種類	6人 (7%)
4種類	2人 (2%)
5種類	1人 (1%)

重複感染 35%

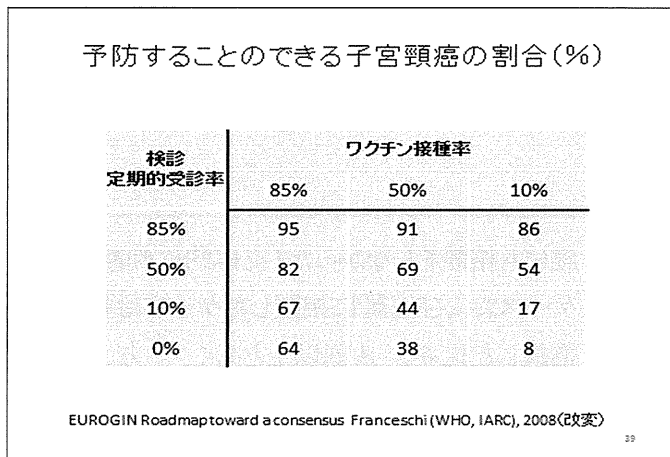
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
6	51	18	16	16	51	52	18	31	31	31	35	39	16	39	52	16	52	31	31	51	16	39
5	52	58	18	59	52	58	58	52	45	68	52	51	56	58	52	56	52	39	68	31	52	
3		59	68		56			59											59			
9		68																				

20歳

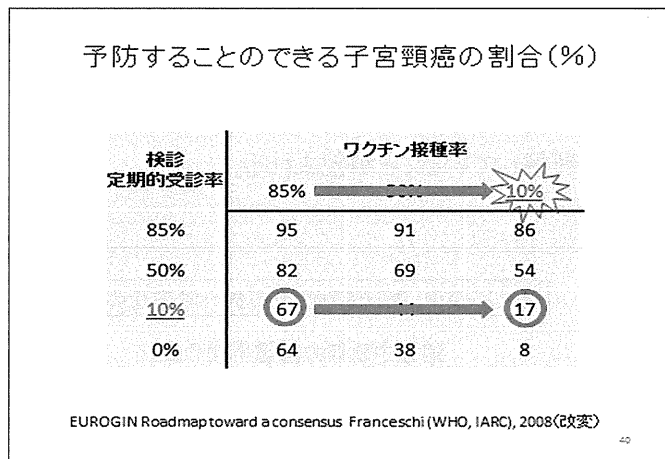
(4) 医療経済評価

当研究の最終的な目標は、日本における HPV ワクチンの医療経済的評価である。当研究のデー

タが確定するのは約 15 年後であり、その結果が待たれる。ここでは、現在ワクチン接種がほぼ止まっている状況で、今後如何にして子宮頸癌を予防していくかの戦略を医療経済的な観点から解析した。

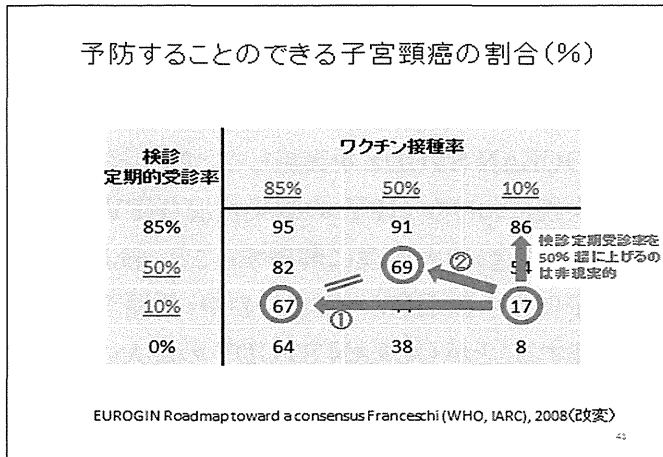


これは、海外での HPV の型の分布や(短期的な)ワクチンの効果および子宮がん検診の精度などに基づいて算出された、予防できる子宮頸癌の割合を示したものである。



副反応報道や厚労省の接種積極的勧奨一時中止勧告以前は、公費助成あるいは定期接種の対象者でのワクチン接種率はかなり高く、自治体にもよるが 8 割を超すものであった。仮にこれを 85%とし、これら世代が定期的に子宮がん検診を受診する割合を 10%と仮定すると、予防できる子宮頸癌の割合は 67%であった。しかしながら、副反応報道や厚労省の接種積極的勧奨一時中止勧告以降、ワクチン接種率は激減し、前述の堺市のデータでも 90%以上減少している。仮に接種率を 10%としても予防できる

子宮頸癌の割合は 67%から 17%に減少したことになる。



この低下した割合を、少なくとも副反応報道や厚生労働省の接種積極的勧奨一時中止勧告以前の 67%程度に戻すためには、定期的検診受診率が 50%を超える程度まで上昇させるか、ワクチン接種率をもとの 85%程度に戻すか、定期的検診受診率およびワクチン接種率の両方を 50%程度にあげるか、という戦略が考えられる。しかしながら、検診受診率は、これまでの厚生労働省や自治体の様々な取り組みにもかかわらず、若年者では 10%にも満たないものであり、これを 50%を超える程度まで上昇させるのは現状では非現実的と考えざるを得ない。したがって、残された戦略はワクチン接種率をもとの 85%程度に戻すか、定期的検診受診率およびワクチン接種率の両方を 50%程度にあげるか、のいずれかである。

①ワクチン接種率: 10% → 85%

追加経費  
ワクチン接種増加分(15歳で接種、30歳まで有効と仮定)  
4.5万円 × 50万人 × 75%分 = 169億円増加

減少経費  
円錐切除減少分(CIN3の累積発症リスク: 3%、ワクチンによる CIN3予防効果: 45%と仮定)  
35万円 × 50万人 × 3% × 75%分(ワクチン接種率増加分) × 45% = 18億円減少

---

計 151 億円必要

②ワクチン接種率: 10% → 50%  
検診定期受診率: 10% → 50%

追加経費  
ワクチン接種増加分(15歳で接種、30歳まで有効と仮定)  
4.5万円 × 50万人 × 40%分(ワクチン接種率増加分) = 90億円増加  
20歳から30歳まで2年ごとの検診受診分  
0.34万円 × 6回 × 50万人 × 40%分(検診定期受診率増加分) = 41億円増加  
円錐切除増加分(検診ごとに0.5%)  
35万円 × 50万人 × 40%分(検診定期受診率増加分) × 0.5%分 × 6回分 = 21億円増加

減少経費  
円錐切除減少分  
35万円 × 50万人 × 3% × 40%分(検診定期受診率増加分) × 45% = 10億円減少

---

計 142 億円必要

そこで、①ワクチン接種率をもとの 85%程度に戻す戦略、および、②定期的検診受診率およびワクチン

接種率の両方を 50%程度にあげる戦略、を医療経済的な観点から比較した。

概算ではあるが、上記図に示す如く、その経費は 150 億円程度とほぼ同等であった(ただし、これら計算においては、ワクチンおよび検診の勧奨の経費やワクチンの重篤な副反応時の補償等は加味していない)。したがって医療経済的にはいずれの戦略も許容されるものと考えられる。現在の状況からは、ワクチン接種が今後速やかに 85%程度に戻るとは考えにくく、その観点からは、子宮がん検診受診率とワクチン接種率のいずれも上昇させていく取り組みが重要であろうと考える。

#### D. 考察

HPV ワクチンの医療経済的評価を行う基礎データを収集するために、OCEAN STUDY を実施している。現在の若年健常女性における HPV の感染状況(HPV-16 型・18 型の割合)を大規模に解析すること、および学童期女子に対する HPV ワクチンの中・長期予防効果を検証することが目的である。当研究においては、12歳から18歳までの HPV ワクチン接種症例の登録を行っているが、当研究開始後まもなく HPV ワクチン(サーバリックス)の供給が停止したため、当初は接種者の登録も止まってしまった。その後、ワクチンの供給は再開されたが、HPV ワクチンの接種の多くが内科あるいは小児科で行われた。そこで大阪府内科医会に協力を依頼し、平成 24 年 3 月からは内科機関等からの登録も可能とした。しかしながら、HPV ワクチンの副反応報道および厚生労働省積極的勧奨一時中止によって、ワクチン接種者の登録はほとんど止まっている。これは研究への登録が止まっているのみならず、ワクチン接種自体がほとんど止まっている状況である。

そこで我々は、①当研究で HPV ワクチンの中長期的効果の統計学的解析が行える十分な症例(ワクチン接種登録者の 20 歳・25 歳の検診受診者)数を確保することをめざして若年者の子宮がん検診受診率を向上する手法、② HPV ワクチンの接種積極的勧奨が再開された場合に備えて、HPV ワクチンの普及のために必要な手法、を明らかにしようと考えた。

具体的には、HPV ワクチンを接種し、OCEAN STUDY に同意頂いた登録者の、子宮頸癌やワクチンに関する理解度、ワクチンの副反応報道・厚生労働省勧告に対する反応などの基礎情報の収集をインタビュー調査およびアンケート調査を通して行った。

その結果、接種者本人は、子宮がん検診が健康に重要であることや具体的な検診内容・受診方法・検診費用補助(無料クーポンなど)などの理解が進めば、十分子宮がん検診受診に向かえるものと考えられた。今後は、如何にしてこれら情報を伝えていけるか、コミュニケーションの開発を行っていきたいと考えている。ワクチンの副反応報道等については、接種期間中にそれらに接した登録者の反応から、ワクチン接種を中断・中止した人は家族や友人のみと相談して不安が増長していった可能性が考えられ、一方、医師に相談した人は、副反応報道等に接しても有意にワクチン接種を継続した割合が多く、医師からの正確な情報提供の重要性が示唆された。また、ワクチンの接種を始めることを自身が主体的に決めた人も副反応報道等に接してもワクチン接種を継続した傾向があった。

すなわち、子宮がん検診・HPV ワクチン接種のいずれにおいても、その重要性や問題点あるいは具体的な方法等を正確に説明し、本人が理解することが重要であると考えられる。

子宮頸癌を効果的に予防していくには HPV ワクチン接種と子宮がん検診受診が重要であるが、HPV ワクチンがほぼ止まっている現状においては、①ワクチン接種率をもとの 85%程度に戻す戦略、および、②定期的検診受診率およびワクチン接種率の両方を 50%程度にあげる戦略、が医療経済的な観点からはほぼ同等に有効であると考えられた。しかし、副反応報道等にてワクチン接種が止まっていることを考慮すれば、ワクチン接種が今後速やかに 85%程度に戻るとは考えにくく、その観点からは、子宮がん検診受診率とワクチン接種率のいずれも上昇させていく取り組みが重要であろうと考える。

いずれにしても、当研究において HPV ワクチンの中長期的効果を明らかにし、また並行して若年者の

子宮がん検診受診率を向上させる手法および HPV ワクチンを普及させていく手法を開発していく。

## E. 結論

日本における子宮頸癌予防のための HPV ワクチンの医療経済的評価を最終目的とした大規模コホート研究 OCEAN STUDY を実施している。現在の若年健常女性における HPV の感染状況(HPV-16 型・18 型の割合)を大規模に解析すること、および学童期女子に対する HPV ワクチンの中・長期予防効果を検証することが OCEAN STUDY の最大の目的である。しかしながら、研究開始当初に HPV ワクチン(サーバリックス)の市場への供給がストップしたこと、さらに度重なる副反応報道やその後の厚生労働省の接種積極的勧奨一時中止勧告によりワクチン接種自体が進まず、当研究への接種登録数は伸び悩んでいる。これらはあまりにも想定を超えたものであった。

登録数を確保するために、登録期間を来年度まで 1 年間延長し、大阪府内科医会の協力を得て内科施設からの登録も可能にした。さらに自治体とも連携しながら登録者を確実に検診受診に誘導する取り組みを模索している。これを実現するために、ワクチン接種者(当研究への登録者)に対してインタビュー調査・アンケート調査を行ったところ、現在の若年者の子宮がん検診受診率は著しく低いが、検診についての正確な情報提供を行えば熟年者でも十分検診に向かわせることが可能であることが示唆された。

一方、現在ほぼ止まっているワクチン接種については、接種の積極的勧奨が再開された際に備える必要があるが、上述のインタビュー調査・アンケート調査から、ワクチンの効能や副反応について正確な情報提供があれば今後接種が進むことが示唆された。

子宮頸癌を効果的に予防していくには子宮がん検診受診率とワクチン接種率をいずれも 50%以上に上げることを目指す必要がある。医療経済的にはワクチン接種率のみを 100%近くに上げることも許容され、これについては今後のワクチン接種の勧奨再開の流れなどを把握して戦略を練っていく必要があるものと考えられる。当研究の重要性はさらに高まっていると考えられる。



## F. 健康危険情報

これまでに被験者に危険が及んだ事例はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hiramatsu, K. Ueda, Y. Yoshino, K. Fujita, M. Morii, E. Enomoto, T. Kimura, T. Conization using Shimodaira-Taniguchi procedure for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Jun;168(2):218-21. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.01.011. Epub 2013 Feb 8.
2. 上田 豊 「HPV ワクチンの長期的効果を検証 大阪府内科医会が OCEAN STUDY への症例登録を呼びかけ」クリニックマガジン(ドラッグマガジン社), 40(4), 52 -53, 2013
3. 榎本隆之 「子宮頸癌と HPV」新潟県医師会報 2: 2-10, 2013
4. Morimoto A, Ueda Y, Egawa-Takata T, Enomoto T et al. Effect on HPV vaccination resulting from news report of adverse events and suspension of governmental recommendation for HPV vaccination in Japan. Submitted (under review)

### 2. 学会発表・講演会等 (平成 25 年度分)

大阪産婦人科医会 OCEAN STUDY 第 8 回説明会・第 6 回倫理講習会・臨床セミナー

上田 豊、森本晶子(平成 25 年 4 月 13 日、大阪)

大阪産婦人科医会 OCEAN STUDY 第 9 回説明会・第 7 回倫理講習会

上田 豊、森本晶子(平成 25 年 7 月 18 日、大阪)

大阪産婦人科医会 OCEAN STUDY 第 10 回説明会・第 8 回倫理講習会・臨床セミナー

上田 豊、森本晶子(平成 25 年 9 月 21 日、大阪)

大阪産婦人科医会 OCEAN STUDY 第 8 回説明会・第 9 回倫理講習会・臨床セミナー

上田 豊、高田友美(平成 26 年 2 月 8 日、大阪)

大阪府内科医会大阪産婦人科医会定例会: 臨床研究 OCEAN STUDY について

上田 豊(平成 25 年 5 月 22 日、大阪)  
佐用郡医師会学術講演会「今こそ考えよう、HPV ワクチンについて」

上田 豊(平成 25 年 7 月 25 日、兵庫)  
講演会:『Project for Young Generation』〜ワクチンと検診で守れる命〜

榎本隆之、上田 豊(平成 25 年 8 月 3 日、大阪)

第 51 回日本癌治療学会:「大阪産婦人科医会 OCEAN STUDY」

上田 豊(平成 25 年 10 月 24 日、大阪)  
文部科学省がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン市民公開講座『知っておきたい子宮頸がん』『守れる命がそこにある〜2年に1度のたった1分の子宮がん検診〜』

上田 豊(平成 26 年 3 月 9 日、大阪)

### <合同事務局会議>

第 6 回合同事務局会議(平成 25 年 8 月 4 日、大阪)

第 7 回合同事務局会議(平成 25 年 8 月 20 日、大阪)

第 8 回合同事務局会議(平成 25 年 10 月 5 日、新潟)

第 9 回合同事務局会議(平成 26 年 2 月 14 日、大阪)

第 10 回合同事務局会議(平成 26 年 3 月 22 日、大阪)

### <実務者会議>

第 6 回実務者会議(平成 25 年 4 月 13 日、大阪)

第 7 回実務者会議(平成 25 年 9 月 21 日、大阪)

第 8 回実務者会議(平成 26 年 2 月 8 日、大阪)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### <引用文献>

- 1) Miura S, Matsumoto K, Oki A, et al.  
Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006; 119: 2713-2715.
- 2) Inoue M, Sakaguchi J, Sasagawa T, et al. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1007-1013.
- 3) Maehama T. Epidemiological study in Okinawa, Japan, of human papillomavirus infection of the uterine cervix. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005; 13: 77-80.
- 4) zur Hausen, H., Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*, 2002; 2: 342-350.
- 5) Huibregtse JM, Scheffner M, Howley PM et al.: Cloning and expression of the cDNA for E6-AP, a protein that mediates the interaction of the human papillomavirus E6 oncoprotein with p53. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 775-784.
- 6) Nakashima R, Fujita M., Enomoto T, et al.: Alteration of p16 and p15 genes in human uterine tumours. *Brit. J. Cancer* 1999; 80 : 458-67.
- 7) Munoz N, et al.: The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. Lyon, IARC (WHO) scientific publications 1992; 119: 1-284.
- 8) Sharpless NE, Depinho RA: The INK4A/ARF locus and its two gene products. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9: 22-30.
- 9) Kanao H, Enomoto T, Ueda, Y, et al.: Correlation between p14ARF/p16INK4A expression and HPV infection in uterine cervical cancer. *Cancer Lett* 2004; 213 : 31-7.
- 10) Remmink AJ, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM et al.: The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: Natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995; 61: 306-311.
- 11) Enomoto, T., Fujita, M., Inoue, M. et al.: Analysis of clonality by amplification of short tandem repeats: carcinomas of the female reproductive tract. *Diagn. Mol. Pathol.* 1994; 3: 292-297
- 12) Ueda, Y, Enomoto T, Miyatake T, et al. : Monoclonal expansion with integration of high-risk type human papillomaviruses is an initial step for cervical carcinogenesis: association of clonal status and human papillomaviruses infection with clinical outcome in cervical intraepithelial neoplasia. *Lab Invest* 2003; 83 : 1517-27.
- 13) FUTURE II Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927.
- 14) 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 6 double-blind,

- randomised study in young women. *Lancet*, 2009; 374(9686): 301-314.
- 15) Roteli-Martins CM, Naud P, Borba PD, Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 8.4 years of follow-up. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012; 8: 1–8.
- 16) Sven-Eric Olsson, Luisa L. Villa, Ronaldo L.R. Costa, Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine *Vaccine* 2007; 25: 4931-4939.
- 17) Roteli-Martins et al. *ESPID* 2010, abstract
- 18) Villa LL, Costa, R L R; Petta, C et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95:1459-1466

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hiramatsu, K. Ueda, Y. Yoshino, K. Fujita, M. Mori, E. Enomoto, T. Kimura, T.	Conization using Shimodaira-Taniguchi procedure for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	168(2)	218-21	2013
上田 豊	「HPVワクチンの長期的効果を検証 大阪府内科医会がOCEAN STUDYへの症例登録を呼びかけ」	クリニックマガジン	40 (4)	52-53	2013
榎本隆之	「子宮頸癌とHPV」	新潟県医師会報	2	2-10	2013
Morimoto A, Ueda Y, Egawa-Takata T, Enomoto T et al.	Survey of Japanese girls given HPV vaccine especially on their attitude about media reports of its adverse events and the governmental announcement of a suspension of its recommendation				Submitted(under review)