

201314017B

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 23 年度～ 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 榎本 隆之

平成 26 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告 -----	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 -----	27
III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	28

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
総合研究報告

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

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、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。

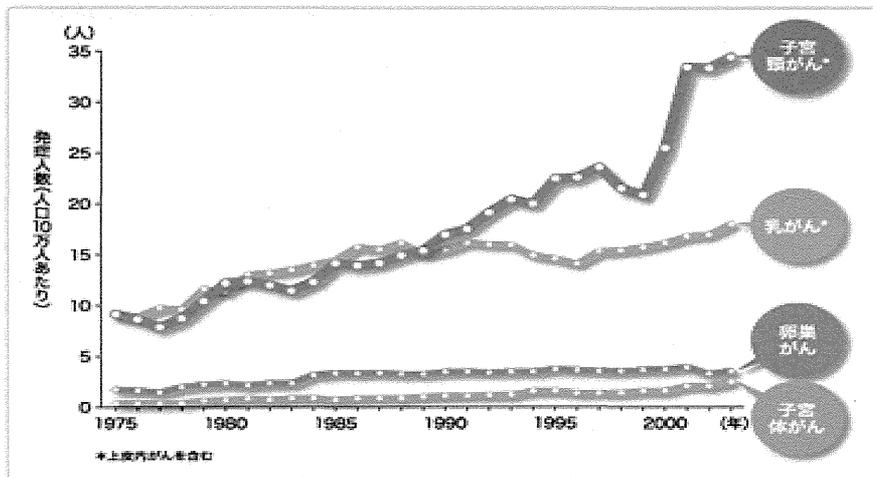
研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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

<緒言>

日本における子宮頸がんの発症率は10万人あたり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)。

図1 20-39歳の女性10万人当たりの各種がんの発症率推移

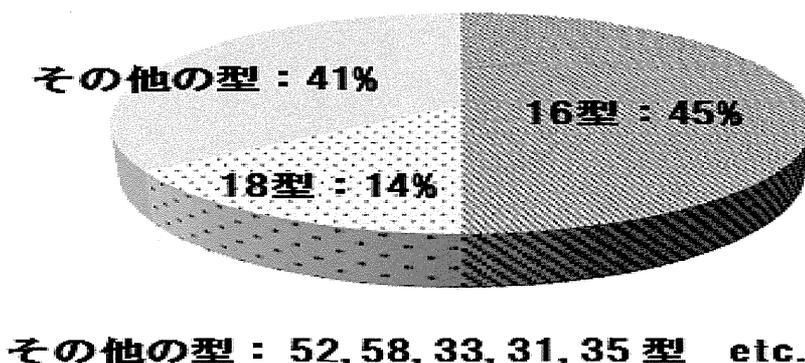


国立がんセンターがん対策情報センター、人口動態統計(厚生労働大臣官房統計情報部)

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ウィ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(HPV16、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¹⁾(図2)。HPVは15才から24才の一般女性の30から40%に検出され²⁾、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³⁾。

図2 日本人の子宮頸がんから検出されるHPVの種類



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⁴⁾。感染細胞の分裂時にはウィ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 coilocytosis 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^{ARF} 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^{waf1} 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⁵⁾。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おこると考えられる。

また、子宮頸癌では p16^{INK4a} 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⁶⁾。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⁷⁾。喫煙によって p16^{INK4a} 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^{ARF} は p16^{INK4a} と遺伝子座を共有し、p16^{INK4a} の exon 1 と p15^{INK4b} の exon 2 の間に存在する p16^{INK4a} の exon 1β、及び p16^{INK4a} の exon 2 と 3 からなる遺伝子である⁸⁾。p14^{ARF} 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^{ARF} 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 p14ARF 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^{INK4a} 及び p14ARF の発現量の亢進している症例が有意に多い⁹⁾。また、HPV 陰性の子宮頸癌では p16^{INK4a} 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^{ARF} 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^{INK4a} 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^{INK4a}-RB 経路及び p14^{ARF}-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 Neplasia CIN) あるいは子宮頸部異形成とよばれていて、CIN 1 が軽度異形成、CIN 2 が中等度異形成、CIN 3 が高度異形成および上皮内癌に相当する。CIN 1 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 CIN 3 でも進行癌となる症例は 30-50% に過ぎないこと¹⁰⁾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¹¹⁾。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、CIN 1 の 50%、CIN 2 の 70%、また全ての CIN 3 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¹²⁾ (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・存続	消褪	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¹³⁾。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¹⁴⁾。

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^{15,16)}。

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^{17,18)}。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

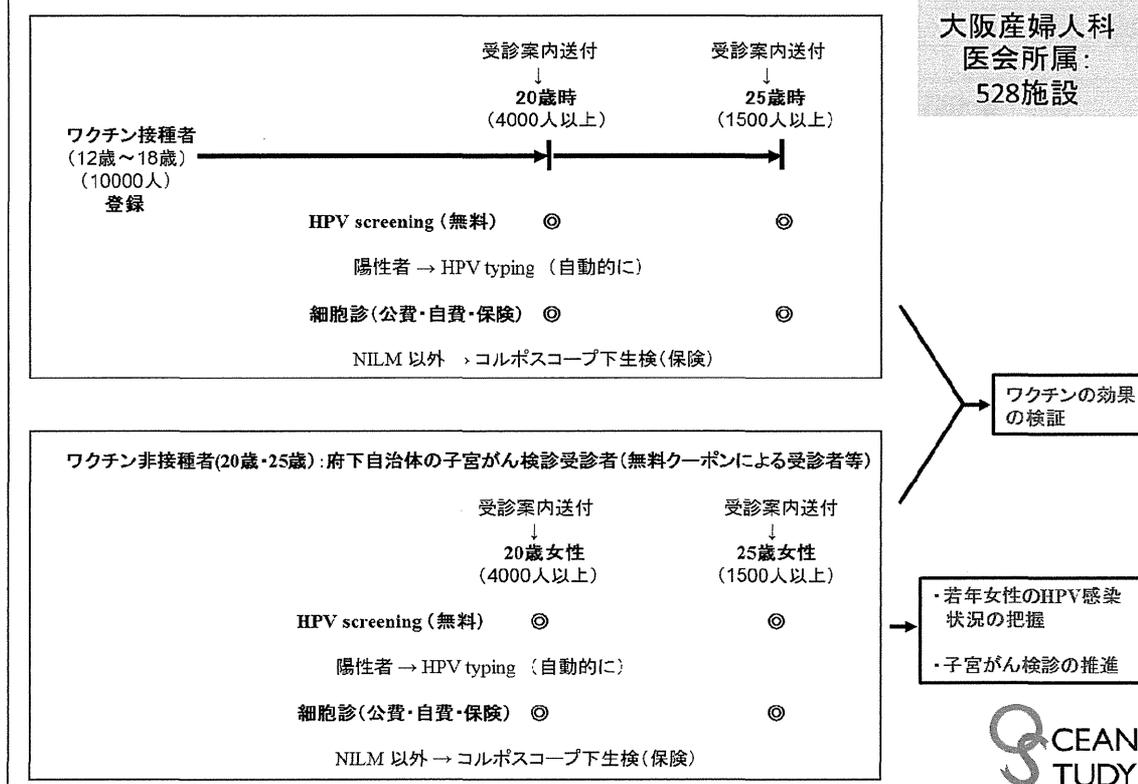
A. 研究目的

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12-18歳でHPVワクチン接種を行った者を登録、20歳および25歳になった時点での子宮頸部細胞診異常の発現頻度とHPV感染を解析し、20歳および25歳の非接種者で子宮頸部細胞診の検診を受けた群と比較する。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。登録は3年を予定。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。

<研究概要>



(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ついても説明の上、同意を得ている。

C. 研究結果

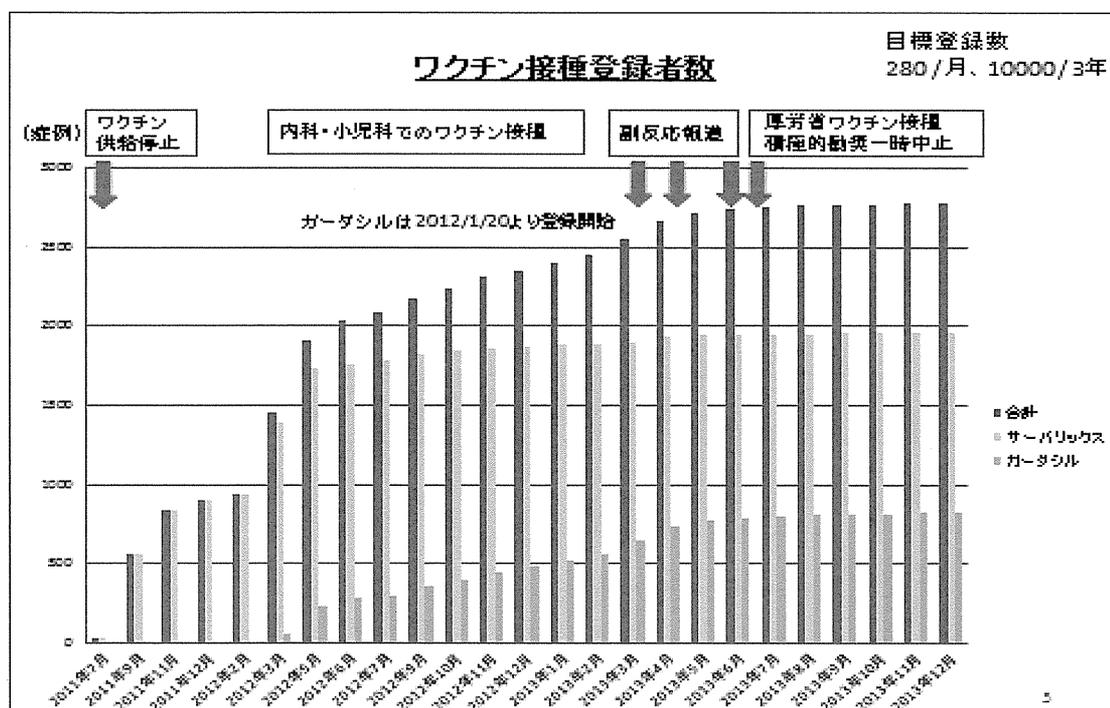
(1) HPV ワクチン接種者登録

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24年12月末までに2782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。

HPV ワクチンの中・長期的効果の検証 先行研究との比較

	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)

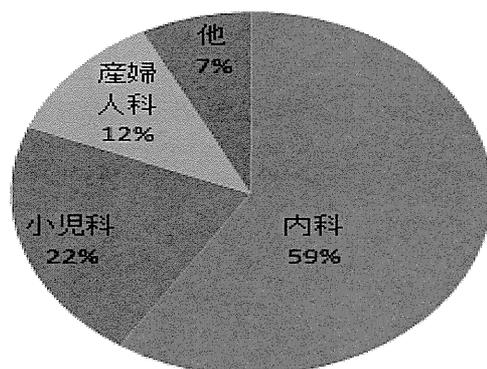
これまでのワクチン接種症例の登録状況を以下に示す。現在までの登録は 3 年間で 10000 症例登録という当初の目標数を下回るペースである。これについては研究開始後に度重なる想定外の事象の影響を受けた。



まず、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。

その後、ワクチンの供給は再開されたが、次に訪れた誤算は、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ことである。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% しか摂取されていない。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。

(新潟県におけるHPVワクチン接種機関)



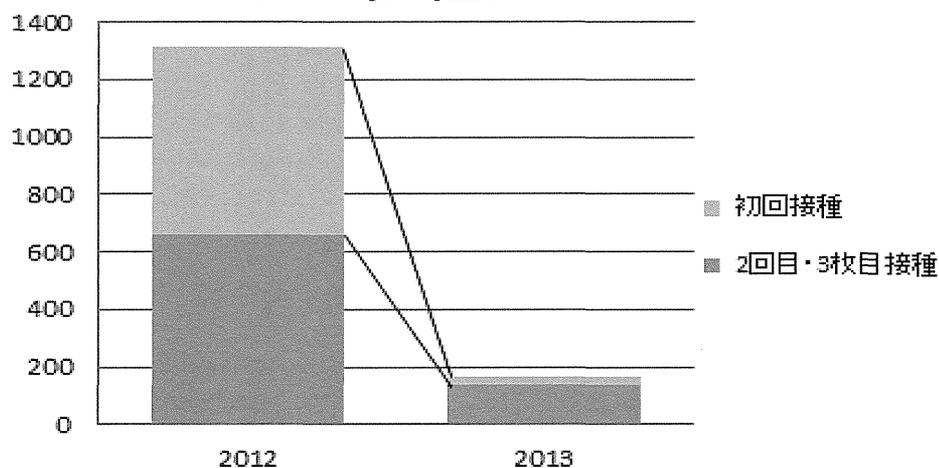
次に起こったのは副反応報道であった。HPV ワクチン接種後に発生した不随意運動を伴う事象等がマスメディアで反復して放映された。そしてその後に厚生労働省から、HPV ワクチン接種の積極的勧奨の一時中止の声明が出された。この影響については次項に述べる。

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。

大阪府堺市は早くから 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 2012 年度および 2013 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 20049 人および 200249 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、2012 年 6 月と 2013 年 6 月を比較した。2013 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じきである。グラフに示すように、初回接種数は 95%減少し、2013 年は前年比の 5%のみとなった。2 回目および 3 回目の接種も 79%減少し、2013 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。

堺市の公費助成によるワクチン接種数 (6月接種分)



初回接種は95%減、2回目・3回目接種は79%減

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 登録期間を来年度までの 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

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った働きかけが必要か

② 手法：

専門の調査員が産婦人科医同席のもと、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

*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：7/30(火)、8/8(木)、8/28(水)、9/7(土)（平成 25 年）

③ 結果

子宮がん検診について（本人）

- ・ 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、1 人で行くのは不安
- ☆ 検診が健康に重要なものなら受診したい
- ☆ 誰かのためになるなら研究にも協力したい

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

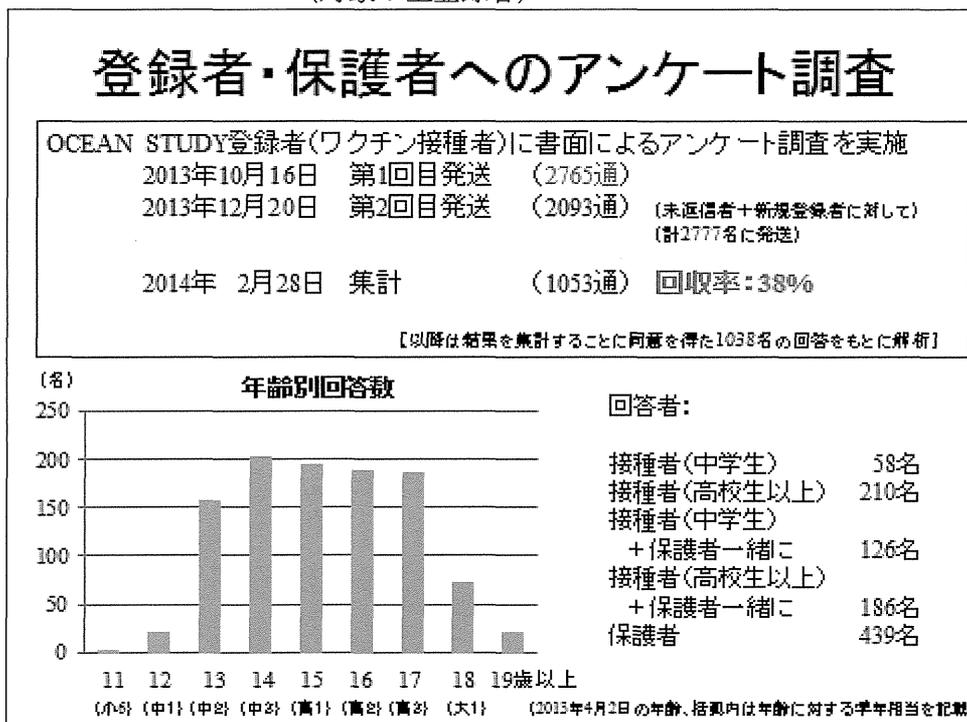
インタビュー調査と同様の目的に加え、接種時期に副反応報道・厚生労働省積極的勧奨一時中止に接した登録者が、副反応報道・厚生労働省積極的勧奨一時中止に対してどのような行動をとったか、等を解析する。

② 手法

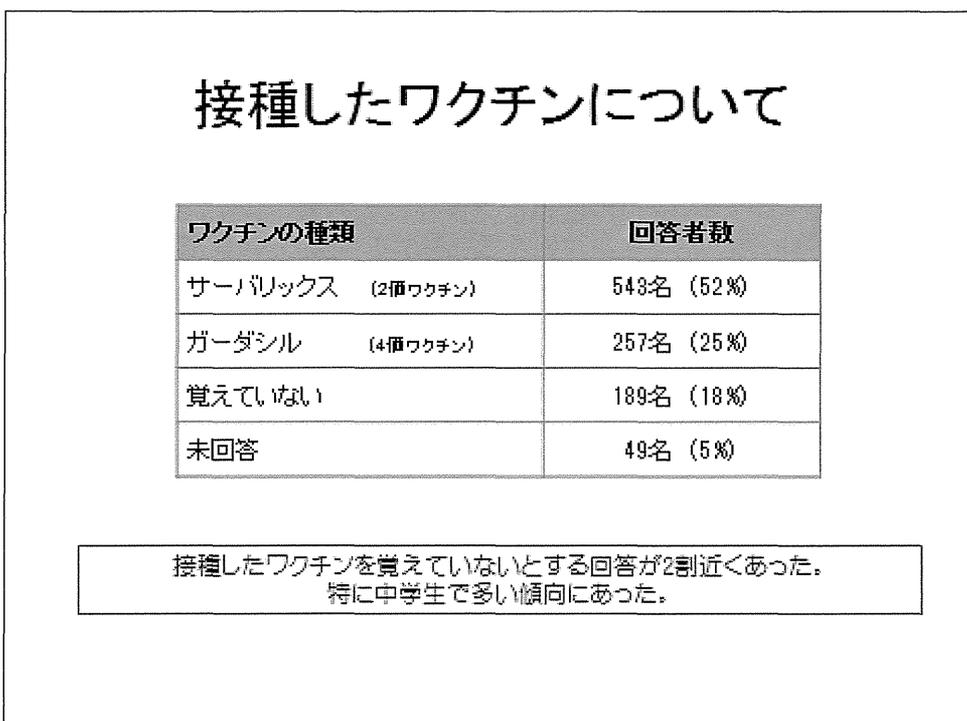
2013 年 10 月 16 日時点の接種登録者 2765 名に対し、記名式の書面アンケートを実施した。12 月 20 日時点で未返送者に対して再度発送した。

③ 結果

(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)



2013年9月末日までの登録者 2765名に対してアンケートを送付したところ 1053名から回答が寄せられ、回収率は38%であった。



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。

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

ワクチンのこれまでの接種回数については表に示すとおりである。副反応報道や厚労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方が一定数存在した。

副反応報道・厚労省の勧告の認知度

副反応報道	回答者数
知っていた	830名 (80%)
知らなかった	180名 (17%)
未回答	28名 (3%)

厚労省勧告	回答者数
知っていた	704名 (68%)
知らなかった	307名 (30%)
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、中学生の認知率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は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%)

ほとんどの回答者が、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は、保護者のほうが「20歳では早すぎる」との回答が目立った

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%)
受けないとと思う	120名 (12%)
未回答	23名 (2%)

20歳の検診を「受けないとと思う」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%)
どんな検査が不安	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%)
どこで受けられるかわからない	27名 (4%)
また早い	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%)
未回答	20名 (4%)

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)「どんな検査が不安」

保護者:

- 1)「産婦人科に行きにくい」
- 2)「検査が痛い」
- 3)「どんな検査が不安」

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・厚労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%)

接種推奨	副反応報道	厚労省勧告
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%)

接種中断	副反応報道	厚労省勧告
知っていた	19 (86%)	22 (100%)
知らなかった	3 (14%)	0 (0%)

<接種中断の理由>

- ・副反応報道のみ 7名 (32%)
- ・厚労省勧告のみ 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・厚労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%)

未回答除外

p=1.0 (fisher's exact test)

副反応報道・厚労省声明後、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・厚労省積極的勧奨一時中止の反応

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%)

未回答除外

p=0.073 (fisher's exact test)

(副反応報道や厚労省声明の前に) 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・厚労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)
家族	24名(56%)	19名(44%)
友人	14名(58%)	10名(42%)
学校の先生	0名(0%)	0名(0%)
医師	17名(85%)	3名(15%)
相談せず	8名(80%)	2名(20%)

未回答除外

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。

次スライドではこれを統計的に解析。

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=36)	接種中断 (n=20)
医師に相談	17名(85%)	3名(15%)
医師以外(家族・友人等) に相談	19名(53%)	17名(47%)

未回答および誰にも相談をしなかったケースを除外

$p=0.021$ (Fisher's exact test)

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。

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%)
接種中止 (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

p=0.28 (chi square test)

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 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。

受診者への説明書

子宮がん検診を受ける女性の方へ

子宮頸がんは子宮癌の約9割に占めるが、早期発見・早期治療により、ほとんどが治癒する。また、子宮頸がんは、検診による早期発見により、死亡率が大幅に低下する。子宮頸がんは、HPV（ヒトパピローマウイルス）感染によって引き起こされる。HPV感染は、ほとんどの女性が一度は経験するが、ほとんどの場合、自然に治癒する。しかし、一部の人では、持続感染が続き、子宮頸がんの原因となる。子宮頸がんは、早期発見・早期治療により、ほとんどが治癒する。

子宮頸がん検診は、子宮頸がんの早期発見・早期治療に有効な手段です。また、子宮頸がんは、検診による早期発見により、死亡率が大幅に低下する。子宮頸がんは、HPV（ヒトパピローマウイルス）感染によって引き起こされる。HPV感染は、ほとんどの女性が一度は経験するが、ほとんどの場合、自然に治癒する。しかし、一部の人では、持続感染が続き、子宮頸がんの原因となる。子宮頸がんは、早期発見・早期治療により、ほとんどが治癒する。

大塚町下で実施中の研究に是非ご協力下さい！

対象 20歳、25歳で子宮がん検診を受ける女性
 通常の子宮頸がん検診（HPV検査）を併用しないこと

内容 子宮頸がん予防ワクチンの効果を検証する研究です。
 ※あなたの検診結果を研究に活用させていただきます。
 ※追加検診やHPV検査を無料で実施します。
 ※検診結果が陽性でも、追加検診やHPV検査を無料で実施します。
 ※追加検診やHPV検査の結果は、必ずしも陽性とは限りません。

大塚町健康課 がん検診推進課

子宮頸がん検診を受ける女性の方へ

子宮頸がんは子宮癌の約9割に占めるが、早期発見・早期治療により、ほとんどが治癒する。また、子宮頸がんは、検診による早期発見により、死亡率が大幅に低下する。子宮頸がんは、HPV（ヒトパピローマウイルス）感染によって引き起こされる。HPV感染は、ほとんどの女性が一度は経験するが、ほとんどの場合、自然に治癒する。しかし、一部の人では、持続感染が続き、子宮頸がんの原因となる。子宮頸がんは、早期発見・早期治療により、ほとんどが治癒する。

子宮頸がん検診は、子宮頸がんの早期発見・早期治療に有効な手段です。また、子宮頸がんは、検診による早期発見により、死亡率が大幅に低下する。子宮頸がんは、HPV（ヒトパピローマウイルス）感染によって引き起こされる。HPV感染は、ほとんどの女性が一度は経験するが、ほとんどの場合、自然に治癒する。しかし、一部の人では、持続感染が続き、子宮頸がんの原因となる。子宮頸がんは、早期発見・早期治療により、ほとんどが治癒する。

子宮頸がん検診を受ける女性の方へ

子宮頸がんは子宮癌の約9割に占めるが、早期発見・早期治療により、ほとんどが治癒する。また、子宮頸がんは、検診による早期発見により、死亡率が大幅に低下する。子宮頸がんは、HPV（ヒトパピローマウイルス）感染によって引き起こされる。HPV感染は、ほとんどの女性が一度は経験するが、ほとんどの場合、自然に治癒する。しかし、一部の人では、持続感染が続き、子宮頸がんの原因となる。子宮頸がんは、早期発見・早期治療により、ほとんどが治癒する。

子宮頸がん検診は、子宮頸がんの早期発見・早期治療に有効な手段です。また、子宮頸がんは、検診による早期発見により、死亡率が大幅に低下する。子宮頸がんは、HPV（ヒトパピローマウイルス）感染によって引き起こされる。HPV感染は、ほとんどの女性が一度は経験するが、ほとんどの場合、自然に治癒する。しかし、一部の人では、持続感染が続き、子宮頸がんの原因となる。子宮頸がんは、早期発見・早期治療により、ほとんどが治癒する。

この案内書が自治体クーポン送付時に同封される

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如何に提示する。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

