

201438101A

厚生労働科学研究委託費

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」に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 榎本 隆之

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立大学法人新潟大学が実施した平成26年度「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」の成果を取りまとめたものです。

# 目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
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	1
榎本 隆之	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 新潟県における HPV ワクチンの有効性に関する研究	24
榎本 隆之	
2. 新潟県における HPV ワクチンの安全性に関する研究	38
榎本 隆之	
3. 大阪府における HPV ワクチンの有効性に関する研究および子宮頸がん検診受診勧奨の効果的手法の確立に関する研究	54
上田 豊	
4. 20 歳代女性を対象としたソーシャルネットワーキングサイト（SNS）を利用した子宮頸がん予防意識と行動調査に関する研究	123
宮城 悦子	
III. 学会等発表実績	136
IV. 研究成果の刊行物・別刷	140

## 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

業務主任者：榎本 隆之 新潟大学大学院医歯学総合研究科・産科婦人科学 教授

### 研究要旨

日本では挙児を希望する若年女性の子宮頸がんが急増している。子宮頸がん罹患率を下げるためには、検診による早期発見と HPV ワクチンによる予防が重要であると考えられるが、若年者の子宮頸がん検診受診率は極めて低く、HPV ワクチンの効果についても国内では比較的短期の成績しか示されていない。HPV ワクチンは定期接種でありながら、副反応報道と積極的接種勧奨の一時中止によってワクチン接種率が激減している。本研究では、①HPV ワクチンによる有効性(中長期的な子宮頸がん・前がん病変の予防効果)を検証すること(NIIGATA STUDY, OCEAN STUDY)、②HPV ワクチンの安全性を住民ベースで評価し、副反応に対する診療システムを整備すること(NIIGATA STUDY)、③若年女性の子宮がん検診率・HPV ワクチン接種率向上のための手法を開発すること(NIIGATA STUDY, OCEAN STUDY, YOKOHAMA STUDY)を目的とした。

#### ① HPV ワクチンの有効性の研究

NIIGATA STUDY では、新潟市の子宮頸がん検診受診者のうち 20-30 歳、35,36 歳、40,41 歳を対象に HPV 検査を行うとともに、性活動性とワクチン接種状況のアンケート調査を約 2300 例に実施して、新潟市における HPV 感染と細胞診異常の状況を解析した。HPV ワクチンの有効性を検証するために、HPV ワクチン接種の公費助成が開始された平成 23 年当時は 17-18 才で公費助成対象外だった方(現在 20-21 歳)を対象に、ワクチン非接種群としての登録を行った。平成 27 年度は、公費助成によるワクチン接種年代が 21 歳の無料クーポン検診年齢に到達する状況もあり、20-21 歳を対象にした本研究を新潟県下の 5 都市に拡大し、子宮頸がん検診の啓蒙活動も併せて行いながら 1900 例の登録を目指す。OCEAN STUDY では、12-18 歳の HPV ワクチン接種者を平成 26 年 12 月 31 日時点で 2809 例を登録した。また 20 才の非接種者の検診を 272 人に、接種登録者の検診を 20 人に行った。平成 27 年度は非接種者および接種登録者の検診を引き続き実施する。

#### ② HPV ワクチンの安全性の研究

新潟市医師会・産婦人科医会・内科医会・小児科医会の協力を得て、新潟市内のワクチン接種者を全例登録し即時型・遅延型副反応を網羅的に調査するシステムを整えた。さらに、新潟大学産婦人科が総合窓口となり、厚生労働研究牛田班との連携により、新潟県での副反応症例に対して迅速かつ専門的な診療が可能となるシステムを地域で整備・確立した。平成 27 年度は長岡市・上越市・三条市・新発田市、平成 28 年度には県下全域で同システムが機能するように整備する。

#### ③ 若年女性の子宮がん検診率・HPV ワクチン接種率向上のための手法の開発

若年女性におけるワクチン接種と性活動性の関連調査では、ワクチン接種によって性行動に関

する意識は変わらず、むしろ非接種者においてはよりハイリスクな性行動が確認された。HPV ワクチンは積極的勧奨が中止されてから接種者がほとんどいない状況になっている。そこで積極的勧奨が再開になった場合に備えて再普及の手法を探索したところ、ワクチンの信頼性や疾患の重篤性(子宮摘出になる可能性)等を正確に伝えることが再普及に不可欠であることが判明し、子宮頸がん検診受診に誘導する手法では、金銭的インセンティブと母親を介した受診勧奨が有効と考えられた。平成 27 年度はワクチン接種症例の登録を進めるため、厚労省の接種積極的勧奨再開後のワクチンの再普及に向けたメッセージ資材の開発を進める。

また、**YOKOHAMA STUDY** では、20 歳代の子宮頸がん予防への意識と行動に関して、SNS を利用した全国調査を開始した。これまでに 284 名が調査に同意、224 名が回答を完了している。平成 27 年度はさらにより多くの参加者を得ることで、本邦における若年女性の子宮頸がん予防や性と生殖に関する健康への意識と行動の現状と将来の課題を明らかにしていく。

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
森井英一	大阪大学大学院医学系研究科病態病理学	教授
吉野 潔	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学	准教授
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
高田友美	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	助教
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
市村友季	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
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
中山富雄	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター	課長
宮城悦子	横浜市立大学大学院医学研究科がん総合医科学	教授
馬場 洋	新潟大学大学院医歯学総合研究科麻酔科学	教授
齋藤昭彦	新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学	教授
味岡洋一	新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学	教授
木村慎二	新潟大学医歯学総合病院総合リハビリテーションセンター	病院教授
関根正幸	新潟大学大学院医歯学総合研究科産科婦人科学	准教授

## A. 研究目的

日本では若年女性の子宮頸がんが急増しており、医療費の増加のみならず、子宮摘出により妊娠が不可能になり、大きな社会的損失につながる。子宮頸がんの罹患率を下げるには子宮頸がん検診と HPV ワクチンが重要であるが、日本は子宮がん検診受診率が低く、特に 20 才代では 5%程度であり、子宮頸がんを効果的に予防するには HPV ワクチンの普及が強く望まれる。ところが、副反応報道と積極的接種勧奨の一時中止によってその接種率は激減している現状である。HPV ワクチンの有効性については、これまで比較的短期の効果しか示されておらず、5年あるいは10年後といった中長期的効果の検証が待たれている。

そこで本研究では、①HPV ワクチンの有効性(中長期的な子宮頸がん・前がん病変の予防効果)を検証すること(NIIGATA STUDY, OCEAN STUDY)、②HPV ワクチンの安全性を住民ベースで評価し、副反応が発生した際には関係各科が連携して診療するシステムを確立することで、安心してワクチンを接種できる診療体制モデルを構築すること(NIIGATA STUDY)、さらに、この事業を推進するために、若年女性の子宮頸がん予防に関する知識と意識に関するデータを収集し、③若年女性の子宮がん検診率・HPV ワクチン接種率向上のための手法を開発すること(NIIGATA STUDY, OCEAN STUDY, YOKOHAMA STUDY)を目的とした。

## B. 研究方法

### ①HPV ワクチンの有効性の研究

新潟市における HPV 感染状況と性活動性の調査(NIIGATA STUDY)

新潟市の子宮頸がん検診受診者のうち 20-30 歳、35-36 歳、40-41 歳を対象に、性活動性のアンケート調査と HPV 検査を実施し、①年齢別の HPV 感染状況、②ワクチン接種者と非接種者の HPV 感染率・細胞診異常率の違い、③性活動性とワクチン接種率および HPV 感染、細胞診異常率の相関、を解析した。

### 新潟市における 20-21 歳を対象とした HPV ワクチンの中長期的効果の検証 (NIIGATA STUDY)

新潟市の子宮頸がん検診受診者のうち 20-21 才の子宮頸がん検診受診者を対象とし、新潟市からのコール・リコール郵送の際に研究協力に関するリーフレットを同封して研究協力を広く呼びかけ、研究協力者には協力費として 5000 円を進呈する。検診で採取された細胞診検体から HPV 検査を行うと同時に、性活動性、ワクチン接種状況のアンケート調査を行う。ワクチン接種情報は、被験者本人に対するアンケート調査だけでなく、被験者の同意のもとで新潟市が保有する「ワクチン接種歴の住民情報」より確認を行う。

### HPV ワクチンによる子宮頸がん・前がん病変の中長期的な予防効果の検証 (OCEAN STUDY)

大阪府下の全 5 大学の協力、および大阪府内の産婦人科(大阪産婦人科医会)・内科・小児科施設から 12~18 歳の HPV ワクチン接種者を登録し、20 歳・25 歳になった時点での HPV 感染率、頸がん・前がん病変の頻度をワクチン非接種者と比較する。ワクチ

ン非接種者については、20歳・25歳の子宮がん検診受診者でワクチンを接種していない者とした(図1)。なおこの研究は、平成23年度から3年間厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業の助成を受けて行った「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, H23-がん臨床-一般-019)」の継続研究である。

### ②HPV ワクチンの安全性の研究

#### 新潟県における副反応診療体制の構築 (NIIGATA STUDY)

新潟大学産婦人科が窓口となり、新潟県における HPV ワクチンの副反応症例に対して、新潟大学医歯学総合病院で迅速かつ専門的な診療が可能となるシステムの構築を試みた。

#### 新潟県における HPV ワクチンの副反応頻度の正確な把握 (NIIGATA STUDY)

新潟県内の産婦人科医会・内科医会・小児科医会所属施設での新規の HPV ワクチン接種者を対象に、ワクチン接種後の身体的変化について即時性および遅延性副反応の調査を行う体制を整備した。

### ③若年女性の子宮がん検診率・HPV ワクチン接種率向上のための手法の開発

#### 若年女性における HPV ワクチン接種と子宮頸がん予防行動及び性活動性の関連に関するインターネット調査 (NIIGATA STUDY)

若年女性における子宮頸がん予防行動と性活動性(初交年齢・経験人数・避妊行動など)が HPV ワクチン接種と関連しているかについて、16-20歳のワクチン接種者と非接種者414人ずつ計828名よりインターネット調

査を行った。

#### 20歳前後の若年女性を娘にもつ母親を対象としたインターネット調査 (OCEAN STUDY)

今後の継続的な若年女性の子宮がん検診受診率向上のための普及啓発戦略立案に資する基礎情報の収集を目的とし、20歳前後の若年女性を娘にもつ母親を対象としたインターネット調査を行い、母親の子宮頸がんに関する知識や、予防ワクチン接種・検診受診等に対する意識や行動様式、娘に対する検診受診の意思決定への影響(受診勧奨実施)の有無について、定量的に検証を行った。

#### 若年者の子宮がん検診受診率向上のための 勧奨資材の開発とその効果の検証 (OCEAN STUDY)

若年女性の子宮がん検診受診率向上のために、(1)勧奨資材の開発、(2)開発した資材による効果の検証、を行うことを目的とし、(1)18歳～21歳の女性もしくは同年代の娘を持つ母親計12名のインタビュー調査、(2)豊中市と八尾市が我々の開発したリーフレットを用いて、母親を介した20歳の子宮がん検診受診勧奨が有効かどうかを比較検証することとし、単独世帯でない20歳の女性(豊中市1404人、八尾市1159人)を、20歳の娘のみに検診受診勧奨リーフレットを送付する群と、娘に加えて母親に20歳の娘に検診受診を勧めてもらったためのリーフレットを送付する群の2群にランダムに分け、子宮がん検診受診率を比較した。また、枚方市においては、20歳女性、約2000名に対して、我々の開発した娘用と母親用のリーフレットを同封し、昨年度の受診率との変化を検証した。

## 娘の HPV ワクチンに関する母親に対するインタビュー調査(OCEAN STUDY)

近い将来ワクチン接種対象年齢となる、あるいは現在対象年齢になりながら接種を行っていない娘(12~13歳)を持つ母親を対象とし、今後の継続的な子宮頸がん予防ワクチンの普及に資する基礎情報の収集を目的としたインタビュー調査を行った。

具体的には、2013年度の子宮頸がんワクチン副反応報道を受け、ワクチンの接種を迷っている、もしくは積極的にはさせたくないと思っている母親を対象としたインタビュー調査を実施し、接種に伴うバリアーを掘り起こすと共に、今後の予防ワクチン普及のためのコミュニケーション戦略立案へ向けて、不安を軽減できる情報や伝え方に関する情報を収集した。今後の継続的な子宮頸がん予防ワクチンの普及に資する基礎情報収集に適したインタビュー対象者をインターネットアンケートに基づき8名選定し、対象者1名につき1時間程度のインタビューを実施。また、厚生労働省がワクチン接種の積極的勧奨を再開した場合のワクチンの普及のためのメッセージ案を提示した。

## 20歳代女性を対象としたソーシャルネットワークサイト(SNS)を利用した子宮頸がん予防意識と行動調査(YOKOHAMA STUDY)

20歳~29歳の日本在住の女性で、ウェブサイトにより同意が得られ設問内容への回答を終了した女性を最終参加者(回答終了者)とした。2014年12月8日に、すべての関連ウェブサイトとアンケートサイトをオープンし、参加者の募集を開始した。イメージのHPへの参加は、以下のチラシやSNSのシェア、医療関係団体のメーリングリストなどを通じて行

った(図2)。

## C. 研究結果

### ①HPVワクチンの有効性の研究

#### 新潟市における HPV 感染状況と性活動性の調査(NIIGATA STUDY)

平成26年4月1日より開始し、平成27年2月28日までに2258例が登録され、2258例にHPV検査を実施、2082例にアンケート調査を実施した。

#### <年齢別の HPV 陽性率>

HPV検査(悪性型スクリーニング)で陽性を示したのは267例(11.8%)、陰性が1991例(88.2%)であった。年齢別の HPV 陽性率をみると、20-30歳が15.1%、35-36歳が5.8%、40-41歳が4.2%であった(図3)。

#### <HPV感染の有無と細胞診異常の詳細>

HPV検査(悪性型スクリーニング)で陽性を示した267例のうち、ASC-USを含む細胞診異常を認めたのは、91例(33.0%)であった。一方、HPVスクリーニング陰性1991例のうち細胞診異常を認めたのは42例(2.1%)で、全症例において浸潤がんを示唆する細胞診異常はみられなかった。HPV陰性例における細胞診異常42例の内訳をみると、ASC-US症例が24例( $24/42=57.1\%$ )と半数以上を占めた。一方、HPV陽性例における細胞診異常91例でのASC-US症例は22例( $22/91=24.2\%$ )に過ぎず、HPV陽性例ではより高度な細胞診異常を認めていることが分かった。

#### <経験人数による HPV 感染とワクチン接種率>

経験人数を0、1、2-5、6-9、10人以上に分けて、HPV感染率とワクチン接種率を検討した。HPV感染率をみると、経験人数が増えるとともに上昇し、10人以上では25.5%と高



い頻度でHPV感染が陽性であった( $p<0.01$ )。一方で、ワクチン接種率は経験人数が多いほど接種率が低く( $p<0.01$ )、HPVの感染を予防する必要性が高い「性活動性が活発なグループ」においてHPVワクチンに関する啓蒙活動が重要であることを示唆する結果であった(図4)。

#### <初交年齢による HPV 感染率とワクチン接種率>

初交年齢を15歳以下、16-19歳、20-24歳、25歳以上に分け、HPV感染率とワクチン接種率を検討した。HPV感染率をみると、初交年齢が低いほどHPV感染率が高く、15歳以下では19.0%と高い頻度でHPV感染が陽性であった( $p=0.01$ )。初交年齢とワクチン接種率には明らかな相関を認めなかった(図5)。

#### 新潟市における20-21歳を対象としたHPVワクチンの中長期的効果の検証(NIIGATA STUDY)

新潟市の20・21歳を対象にしたリコール(平成26年12月17日郵送)で7626人にリーフレットを同封し、平成27年3月13日現在で211人の資料請求があり、協力医療機関で107人が検診を受診した。リーフレット同封前後での検診受診の増加をみると、リーフレット同封前が23人/月であったのに比べ、同封後では56人/月に受診者の増加がみられた。

#### HPVワクチンによる子宮頸がん・前がん病変の中長期的な予防効果の検証(OCEAN STUDY)

平成23年から開始しており、これまでに133施設からワクチン接種2809症例が登録された。しかしながら、2013年春頃からの副

反応報道と同年6月以降の厚労省のワクチン接種の積極的勧奨一時中止によって、12歳~18歳のワクチン接種者の登録はほぼ停止状態となった。一方、ワクチン接種登録者および非接種者の20歳・25歳の検診も開始している。

20歳の非接種者の検診はこれまでに272人に行われ、うちHPV感染を53人(19%)に認めた。そのうち21人(40%)は重複感染であった。また、細胞診異常は7人(3%)に認め、生検標本の中央病理診断が終了した4症例においては、CIN1が2症例、CIN2が2症例であった。ワクチン接種登録者の検診も始まっており平成26年度は20名が受診したが、こちらの解析は中間解析の時期まで行わない(図6-8)。

#### ②HPVワクチンの安全性の研究

#### 新潟県における副反応診療体制の構築(NIIGATA STUDY)

新潟大学産婦人科が総合窓口となり、厚生労働研究牛田班との連携により、関係各科(小児科・麻酔科・リハビリ科)が連携して新潟大学医歯学総合病院で診療する体制を整備した。平成26年9月よりこのシステムに沿って副反応診療を開始し、現在までに3例の診療を実施した(図9、10)。

#### 新潟県におけるHPVワクチンの副反応頻度の正確な把握(NIIGATA STUDY)

新潟市医師会・産婦人科医会・内科医会・小児科医会の協力の下、新潟市内の新規ワクチン接種者を全例登録し即時型・遅延型副反応を網羅的に把握するシステムを整えた。各医会での協力体制は既に確立しており、今後ワクチンの積極的勧奨がいつ再開されても対応できる状態にある(図

11,12)。

### ③若年女性の子宮がん検診率・HPV ワクチン接種率向上のための手法の開発

#### 若年女性における HPV ワクチン接種と子宮頸がん予防行動及び性活動性の関連に関するインターネット調査 (NIIGATA STUDY)

性交渉の経験率については接種者・非接種者での大きな違いは見られなかったが、初交年齢は非接種者が有意に若く(16.6 歳対 15.8 歳(p=0.008))、経験人数も多い傾向があった(3.95 人対 7.04 人(p=0.061)) (図 13)

また、避妊行動(81.5%対 63.5%(p=0.002))やネットを介しての異性との出会い(23.7%対 32.4%(p=0.000))といった観点からも、非接種群の方が、リスクの高い性行動を取っていた。そして妊娠経験の有無も非接種者の方が高かった(6.7%対 27.2%(p=0.000)) (図 14)。

一方、ワクチン接種後に性交渉をしていない年齢だと思った(当てはまらない 64.3%)、性感染症の心配はなくなった(当てはまらない 70.5%)と性行動の意識が大きく変化することはなかった(図 15)。

#### 20 歳前後の若年女性を娘にもつ母親を対象としたインターネット調査 (OCEAN STUDY)

618 名からの有効回答を得た。自治体からの検診機会の提供や国による検診の推奨の認知は 7 割程度であり、検診の推奨開始年齢については、認知向上の余地があると考えられた。検診に関して詳しい知識を有する母親は約半数がかかりつけの産科・婦人科をもっており、一方で、検診に関する詳しい知識を有さない母親がかかりつけの産科・婦人科をもっているのは 4 分の 1 程度であった。

また、娘への検診受診の勧めについては、検診に関して詳しい知識を有する母親の方が、娘に検診受診を勧める意思を有する割合が高かった。この割合は、我々の開発したメッセージによってさらに高まった。母親自身の検診受診率も、検診に関して詳しい知識を有する母親の方が、あまり詳しい知識を有さない母親より高かった。

#### 若年者の子宮がん検診受診率向上のための勧奨資材の開発とその効果の検証 (OCEAN STUDY)

20 歳前後の女性の特徴として、以下のことが判明した。20 歳の女性は、最近まで未成年であったため、何かを決定する際には両親、特に母親に相談する事が多い。また、一人で医療機関を受診した経験がない人が多く、学校などの集団検診以外で、検査検診を受診するのは初めての事が多く、医療機関への受診はハードルが高い。特に婦人科の受診に対しては不安が強く、検診に行くとしたら母親についてきて欲しいと考えている人がいること。また、若年者は非常に素直で、20 歳になったら子宮がん検診を受けるものと言われれば、素直に受け入れることが明らかになった。

一方、20 歳前後の娘をもつ母親については、以下のことが判明した。母親は自分の健康以上に子供の健康を守りたいと考えている。子宮頸がん検診が 20 歳から勧められることを知らない母親が多い。娘と、子宮頸がんや子宮がん検診について話すきっかけがない。子宮頸がん検診の受診に限らず、若いうちから怖がらずに婦人科を受診して欲しいと考えている母親も多いことがわかった。また無料クーポンなどの費用の無料化が、若い世代よりも母親に効果的に響くことがわか