

新潟県における HPV ワクチンの安全性に関する研究

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

副反応報道と積極的接種勧奨の一時中止によって HPV ワクチンの接種率が激減している状況で、接種勧奨の再開に向けてワクチンの副反応を正確に評価し、副反応に対する診療体制を地域で整備することを目的に研究を開始した。具体的には、①実際のワクチン接種にあたる産婦人科医・内科医・小児科医など関係各科の協力を得て、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、②新潟大学産婦人科が中心となり、副反応症例に対して関係各科が連携して診療にあたるモデルを地域で確立する、ことである。

平成26年度は、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把握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“難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療制度を向上させるための研究(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支援システムを新潟県下で整備した。

平成27年度以降は、ワクチン副反応の全例調査を新潟県下全域に拡大する予定であり、平成27年度は長岡市・上越市・三条市・新発田市、平成28年度には同システムを県下全域で整備する。

A. 研究目的

日本では若年女性の子宮頸癌が急増しており、医療費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。子宮頸がん検診受診率が著しく低い本邦では、子宮頸癌を効果的に予防するためには HPV ワクチンの普及が強く望まれる。しかし副反応の報道と厚労省の積極的接種勧奨一時中止によって接種率は激減している。そこで当研究では HPV ワクチンによる子宮頸癌・前癌病変の中長期的な予防効果を大規模に検証すると同時に、副反応の頻度を住民ベースで明らかにし、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体制を構築することを目指す。具体的には、新潟県下の産婦人科、内科、小児科医会の協力のもと、主要自治体におけるワクチン接種者を全例登録し、住民ベースの調査で副反応を網羅的に把握する。副反応発生時には、新潟大学病院産婦人科が窓口となり、小児科・麻酔科・リハビリテーション科が連携して早期に適切な診療を行う。

また、若年者に対するワクチン接種の影響を考える時に、中学-高校生で公費助成のワクチン接種を受けた人が、ワクチン接種により接種後の性活動性にどのような影響を受けたかを調査することは重

要である。

以上、副反応の網羅的調査と診療システムの整備を行い、性活動性に与える影響の調査も併せて行い、ワクチンの積極的勧奨再開に向けた準備を行うことを目的とする。



新潟市医師会・新潟市産婦人科医会
新潟市内科医会・新潟市小児科医会



B. 研究方法

新潟県における副反応診療体制の構築

厚生労働研究“難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療制度を向上させるための研究（牛田班）”との連携により、新潟大学産婦人科が総合窓口となり、HPV ワクチンの副反応発生時に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

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 HPV ワクチン全接種者を対象に、ワクチン接種後の身体的変化について以下の調査を行う。

(1) ワクチン接種状況（種類、接種回数など）

(2) 即時性副反応症状の有無とその詳細

(3) 遅延性副反応の有無とその詳細

副反応は、(局所の強い) 痛み・腫れ、皮疹、吐気、めまい、失神、頭痛、腹痛、

呼吸苦、発熱など頻度が高いと予想されるものから、ギラン・バレー症候群などの神経学的疾患等についても対象に含め、HPV ワクチン接種後に起こった疾患の発症率をその年齢での一般の発症率（文献や疾患データベース等）と比較する。

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

日本人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 ワクチンの接種とどのように関連しているかを明らかにするため、2015年2月20日から2月25日までインターネット上で16歳から20歳のワクチン接種者と非接種者（年齢構成を同分布に調整）414人ずつ、計828名より設問回答を回収した。

C. 研究結果

新潟県における副反応診療体制の構築

厚生労働研究牛田班との連携により、新潟大学病院が「痛みセンター連絡協議会所属医療機関」に指定され、新潟県下での副反応発生時には新潟大学産婦人科が総合窓口となり、関係各科が連携して新潟大学病院で診療する体制を整備した。

以下にその体制の概略を示す（図1）。ワクチン接種後に接種者が副反応を自覚して医療機関の受診を希望した場合あるいは接種担当医師が重篤な副反応と診断した場合は、接種者に新潟大学医歯学総合病院産婦人科の受診を促し、担当医はその症状に応じて関係各科（小児科・麻酔科・リハビリテーション科）に連携を依頼し診療にあたる。痛み関連の症状があれば当院リハビリ科で診察、痛み以外

の場合には産婦人科・小児科・麻酔科で対応するシステムである（図 2）。この副反応診療においては、各診療段階で、症例シート、症例レポート、予後レポートを記載し情報を共有する（図 3）。

平成 26 年 9 月よりこのシステムのもとで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 4）。症例 1 は、サーバリックス接種後に全身痛をきたした症例で、リハビリ科が診療を担当し痛み治療を継続しているが、ワクチン接種との因果関係は不明である。症例 2 は、サーバリックス接種後に左半身の痺れをきたした症例で、リハビリ科が診療を担当したが、痺れの原因は合併症であるアーノルドキアリ奇形の可能性が高く、ワクチン接種との因果関係は否定的である。症例 3 は、サーバリックス接種後に 40 度以上の高熱を周期的に繰り返している症例で産婦人科が診療を担当し、現在膠原病を含めた内科的な原因検索を行っている。

新潟県における HPV ワクチンの副反応頻度の正確な把握

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。以下にそのシステム概略を示す（図 5）。

ワクチン接種担当医に、接種時調査用紙の記入、遅延性反応調査用紙の配布をお願いし、以下の項目を調査する。

接種時調査（即時性副反応）

(a) ワクチンの接種状況（ワクチンの種類、接種回数など）

(b) 即時性副反応症状の有無

遅延性反応調査

4 週後の時点で被接種者あるいは接種担当医師に記入して頂く。

(a) 遅延性副反応の有無

(b) 副反応を発生した時期、後遺障害の有無

■副反応は、（局所の強い）痛み・腫れ、皮疹、吐気、めまい、失神、頭痛、腹痛、呼吸苦、動悸、発熱、下痢など頻度が高いと予想されるものから、ギラン・バレー症候群などの神経学的疾患への関与も解析する。具体的には、HPV ワクチン接種後に起こった疾患の発症率をその年齢での一般の発症率（文献や疾患データベースなど）と比較する。

以上の網羅的調査は、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 6）。

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

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（32.6%対 35.7%（ $p=0.570$ ））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 7）。

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 8）。

一方、ワクチン接種後に性交渉をしていい年齢だと思った（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9)。

さらに子宮頸がんの原因が性交渉によって感染するヒトパピローマウイルスであることをきちんと知っているワクチン接種者は知らない接種者に比して初交年齢(16.93歳対16.33歳)も経験人数(2.00人対4.36人)も少ない傾向にあった(図10、11)。

ワクチン接種者と非接種者では塾通い(66.7%対57.5% ($p=0.001$))や喫煙の有無(3.6%対8.7% ($p=0.018$))といった生活環境に差が生じていた(図12、13)。

生活環境とハイリスクな性活動を比較した場合、塾通いをしている群では初交年齢(16.51歳対15.80 ($p=0.006$))に有意差が生じ、喫煙では性交渉の経験(81.8%対28.7% ($p=0.000$))・経験人数(11.00人対3.27人 ($p=0.000$))・初交年齢(15.35歳対16.56歳 ($p=0.000$))すべてで有意差が生じた(図14、15)。

D. 考察

新潟県における副反応診療体制の構築

現在、ワクチンの積極的な接種勧奨が一時的に差し控えられるという状況が続いている。副反応のないワクチンは皆無であるものの、予防ワクチンは多くの健康人を対象とするため、効果と安全性の両面からワクチンの有用性を科学的に論じる必要がある。その副反応診療の現状は、厚労省班研究の施設で集約して副反応の診療を行っているが、今後接種が再開された際に十分な対応を目指すためには、地域的な取り組みが全国的に求められる。HPVワクチンの勧奨再開に向け準備

が進んでいる中で、副反応に対する支援システムを地域で整備することは急務であり、本研究はそのモデル事業となり得ると考えている。

本年度は、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した。

現在、研究会などを通じて、この副反応診療体制の周知を新潟県内の全医療機関へ徹底して行っている。今後この支援システムで副反応診療にあたりると同時に、実際の診療に関する問題点を検証しシステムの改善を行っていく方針である。

新潟県における HPV ワクチンの副反応頻度の正確な把握

本研究は、新潟県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ことを目指すものである。目標症例数はワクチン接種率に大きく左右される状況であるが、ワクチン接種者の全例登録を目指す。積極的勧奨中止前での新潟県におけるワクチン接種率は約85%と全国的にも高い数字を示しており、地域的にみると積極的勧奨再開後にはワクチン接種率の改善が十分に期待できる地域である。

本年度は、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。

来年度以降は新潟県下の全ワクチン接種者の登録を目指しており、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。

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

HPV 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。生活環境の差がハイリスクな性行動を助長している可能性も示唆された。

「HPV ワクチン接種によって若年者の性活動性が活発になる」という仮説を否定する、本邦で初めてのデータである。

平成 27 年度はこのデータを論文として公表するとともに、「なぜ若年者が HPV ワクチンの接種を避けているのか」、「なぜ子宮頸がん検診を受けないのか」という根本的な疑問点に関して詳細なインタビュー調査を行い、HPV ワクチンの接種率と子宮頸がん検診の受診率向上に向けた手法の開発を進めていく計画である。

E. 結論

HPV ワクチンの接種勧奨再開に向けてワクチンの安全性を検証し、副反応発生時の診療システムを整備することを目的に研究を開始した。

本年度は、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把握するシステムを整え、さらに厚生労働研究牛田班との連携により、新潟大学産婦人科が総合窓口となり、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新潟県地域で確立した。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若年者の性行動に関する

意識は変わらないことが確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

D. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

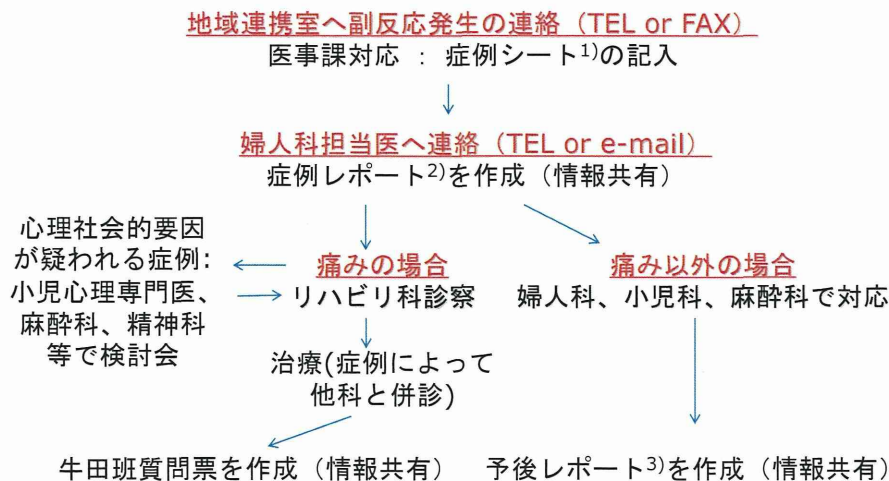
図. 1

厚生労働研究“難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療制度を向上させるための研究(牛田班)”の痛みセンター連絡協議会所属医療機関【平成26年度より】

痛みセンター連絡協議会 所属医療機関		診療予約用連絡先
山形済生病院	リハビリテーション科	医療連携室 TEL・FAX兼用：0120-232658 ホームページ：http://www.ameria.org/medical_personnel/for_docter_system.html
新潟大学医学部総合病院	産科婦人科 痛み診療： 総合リハビリテーションセンター	地域保健医療推進部 紹介予約担当 TEL：025-227-0374、FAX：025-227-0984 ホームページ： http://www.nuh.niigata-u.ac.jp/institution/
獨協医科大学病院	麻酔科	地域医療連携センター 総合医療連携室 TEL：0282-87-2383、FAX：0282-86-5446 ホームページ：http://www.dokkyomed.ac.jp/hosp-m/iryuu/855.html
日本大学医学部附属板橋病院	痛みセンター	医療連携センター TEL：(大代表)03-3972-8111(内線)3184、FAX：03-3972-0018 ホームページ：http://www.med.nihon-u.ac.jp/hospital/itabashi/renkej/index.html
富山大学附属病院	整形外科、麻酔科	地域福祉サポートセンター TEL：076-434-7798、FAX：076-434-5104 ホームページ：http://www.hosp.u-toyama.ac.jp/guide/medical/com-medicine.html
三重大学病院	整形外科	医療福祉支援センター-地域連携部門 TEL：059-231-5552(直通)、FAX：059-231-5541 ホームページ： http://www.hosp.mie-u.ac.jp/medical/reserve/
愛媛大学医学部附属病院	痛みセンター	総合医療サポートセンター TEL：089-960-5322(直通)、FAX：089-960-5959 ホームページ： http://www.hsp.ehime-u.ac.jp/local/style
山口大学医学部附属病院	整形外科	診療連携室 医事課(事前予約窓口) TEL：0836-22-2167、FAX：0836-22-2474 ホームページ：http://www.hosp.yamaguchi-u.ac.jp/about/introducer.html

図. 2

新潟県におけるHPVワクチンの副反応診療システム



- 1) 氏名、生年月日、住所、電話番号、副反応症状の概要
- 2) ワクチン接種と副反応症状の詳細
- 3) 検査・治療内容、診断、今後の方針など

図.3

HPV ワクチン接種後の副反応診療連絡シート

平成 年 月 日

(カナ) 患者名	
相談者氏名 続柄、所属など	
生年月日	S・H 年 月 日生
住 所	〒
電話番号	(自宅) (携帯)
副反応症状	・ <u>痛み</u> ・ <u>その他</u>
備 考	

HPV ワクチン副反応症例レポート

記載者

平成 年 月 日作成

氏名 _____ 生年月日 S・H 年 月 日生

副反応の起こった時期

<年月日> 平成 () 年 () 月 () 日 頃

<ワクチン接種日との関連>

ワクチンの種類 サーバリックス ガーダシル

ワクチンの接種時期

1回目 平成 () 年 () 月 () 日

2回目 平成 () 年 () 月 () 日

3回目 平成 () 年 () 月 () 日

ワクチン接種直後の状況

副反応の症状・程度・持続・現在の状況について

<症状・程度>

<持続期間、軽快・増悪の状況>

<現在の状態>

<これまでの受診状況>

既往歴・合併症の有無

なし あり:

HPV ワクチン副反応予後レポート

記載者

平成 年 月 日作成

氏名 ID 生年月日 S・H 年 月 日生

検査と結果の概要

治療内容

ワクチン接種との関連

濃厚：理由

()

疑い：理由

()

関連なし：理由

()

他疾患の診断

()

今後の方針（フォローの必要性など）

図. 4

副反応症例の概要

症例	年齢	症状	発現時期	初診までの 期間	担当科	診断
1	20	全身痛	サーバリックス② 20日後	36ヶ月	リハビリ科	接種後 全身痛
2	19	半身の痺れ	サーバリックス① 14日後	42ヶ月	リハビリ科	アーノルド キアリ奇形
3	19	周期的発熱	サーバリックス① 7日後	41ヶ月	産婦人科	精査中

図. 5

<HPV ワクチンの副反応に関する研究>

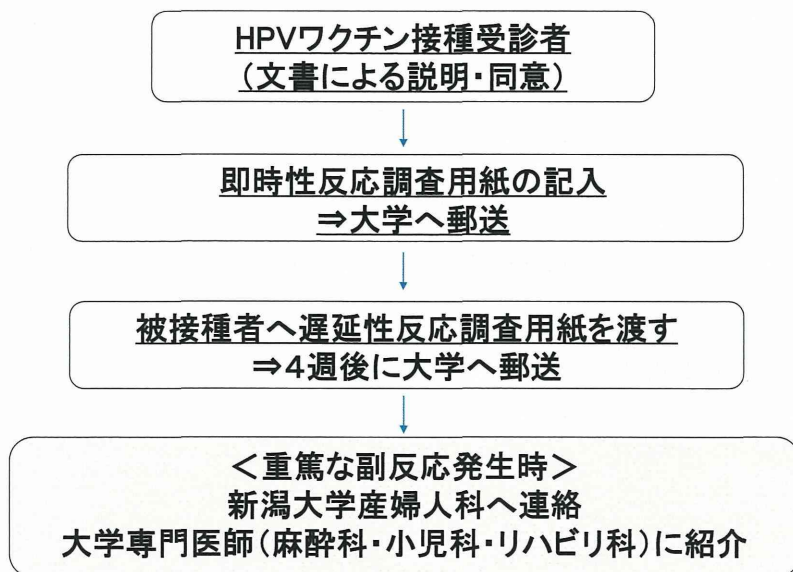


図.6

HPVワクチン接種に伴う副反応に関する調査
－接種時 調査用紙－

- 接種年月日：平成()年()月()日
- ワクチンの種類：サーバリックス ガーダシル
- 接種回数：1回目 2回目 3回目

- 本日の即時性副反応：なし あり →以下から症状をお選び下さい
(局所の強い)痛み・腫れ 皮疹 吐き気 めまい 失神 頭痛 腹痛 呼吸苦 動悸 発熱 下痢
手足のしびれ 手足に力が入らない その他：()

- 前回接種後の副反応：なし あり →以下から症状をお選び下さい
(局所の強い)痛み・腫れ 皮疹 吐き気 めまい 失神 頭痛 腹痛 呼吸苦 動悸 発熱 下痢
手足のしびれ 手足に力が入らない その他：()

接種者氏名：_____
生年月日：昭和 平成 年 月 日
(接種者が未成年の場合)
保護者氏名(続柄) ()
担当医氏名：_____

HPVワクチン接種に伴う副反応に関する調査
－4週後 調査用紙－

- 問1. ワクチンを接種したのはいつですか？
平成()年()月()日
- 問2. 接種後に副反応(副作用)はありましたか？(○をつけてください)
なし あり →以下から症状をお選び下さい
- 問3. どのような症状でしたか？(○をつけてください)
(局所の強い)痛み・腫れ じんま疹 吐き気 めまい 頭痛 腹痛 失神(気を失った)
呼吸が苦しくなった 動悸(どろき) 発熱 下痢 手足のしびれ 手足に力が入らない
その他：()
- 問4. その副反応(副作用)はいつ起こりましたか？
接種()時間後 あるいは()日後
- 問5. その副反応(副作用)は今でも続いていますか？
よくなった 続いている

接種者氏名：_____
生年月日：昭和 平成 年 月 日

図. 7

リスク ワクチン接種の有無と性活動性①

設問) セックスの経験

N=828(接種者:414、非接種者: 414)		接種者	非接種者	P値:0.570
ある	n	135	148	
	%	32.6%	35.7%	
ない	n	255	246	
	%	61.6%	59.4%	
答えたくない	n	24	20	
	%	5.8%	4.8%	

設問) 経験年齢・人数

N=283(接種者:135、非接種者: 148)

設問	接種者	非接種者	
はじめてセックスをした年齢	16.6歳	15.8歳	優位確率:0.008
セックスをした人数	3.95人	7.04人	優位確率:0.016

性交渉の経験率については3~3.5割と、接種者・非接種者間での大きな違いは見られない。但し、初交年齢は非接種者群が有意に早く(15.8歳)、経験人数も多い(7.04人)。

8

図. 8

リスク ワクチン接種の有無と性活動性②

設問) セックスするときの避妊状況

N=283(接種者:135、非接種者: 148)		接種者	非接種者	P値:0.002
いつもしている	n	81	58	
	%	60.0%	39.2%	
多くの場合はしている	n	29	36	
	%	21.5%	24.3%	
場合による	n	10	28	
	%	7.4%	18.9%	
多くの場合はしていない	n	4	15	
	%	3.0%	10.1%	
いつもしていない	n	9	8	
	%	6.7%	5.4%	
答えたくない	n	2	3	
	%	1.5%	2.0%	

設問) メールやインターネットを通じて異性と出会った経験の有無

N=828(接種者:414、非接種者: 414)		接種者	非接種者	P値:0.000
ある	n	98	134	
	%	23.7%	32.4%	
ない	n	314	269	
	%	75.8%	65.0%	
答えたくない	n	2	11	
	%	.5%	2.7%	

避妊状況や、ネットを介しての異性との出会いといった観点からも、非接種群のほうが、リスクの高い性行動を取っているといえる。

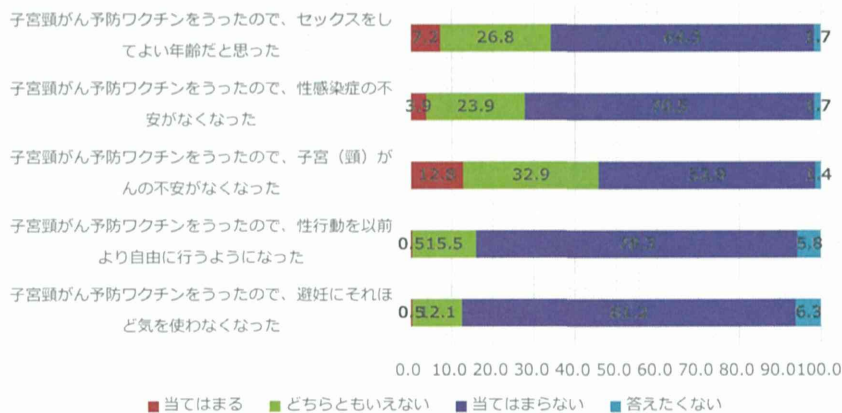
8

図.9

性行動への影響 **ワクチン接種後の性行動意識への影響**

設問) 予防ワクチン接種後の意識

N=414(接種者)



ワクチン接種によって、性行動に関する意識が大きく変わるということはない。 (そもそもワクチンが性交渉によって感染するウイルスを防ぐという意識自体が希薄だったため、妥当な結果だと思われる)

図.10

分析③ **予防ワクチンの予防効果の理解と性行動性 (経験人数)**

集計) “性交渉によってうつるウイルスを防ぐワクチン”という理解の有無と経験人数

● 接種者

Q18S2: 子宮頸がんの原因となるウイルスはセックスによって感染	平均値	度数	標準偏差	グループ化中央値
知っている	2.00	29	1.604	1.55
なんとなく聞いたことはある程度	5.08	26	9.654	1.88
知らない	4.36	67	5.608	1.93
合計	3.95	122	6.187	1.81

有意確率:0.133

● 非接種者

Q18S2: 子宮頸がんの原因となるウイルスはセックスによって感染	平均値	度数	標準偏差	グループ化中央値
知っている	7.76	21	11.627	2.40
なんとなく聞いたことはある程度	5.77	31	17.718	1.81
知らない	7.41	66	9.333	2.80
合計	7.04	118	12.353	2.32

有意確率:0.799

図. 11

分析③

予防ワクチンの予防効果の理解と性行動性（初交年齢）

集計）“性交渉によってうつるウイルスを防ぐワクチン”という理解の有無と初交年齢

● 接種者

Q1832：子宮頸がんの原因となるウイルスはセックスによって感染	平均値	度数	標準偏差	グループ化中央値
知っている	16.93	30	3.226	17.60
なんとなく聞いたことはある程度	16.70	27	1.857	16.70
知らない	16.33	66	1.601	16.27
合計	16.56	123	2.154	16.65

有意確率：0.420

● 非接種者

Q1832：子宮頸がんの原因となるウイルスはセックスによって感染	平均値	度数	標準偏差	グループ化中央値
知っている	16.13	24	1.801	15.92
なんとなく聞いたことはある程度	15.97	31	3.199	16.33
知らない	15.59	69	2.144	15.53
合計	15.79	124	2.387	15.81

有意確率：0.578

10

図. 12

生活環境

熟通い・家庭の暮らし向き

N=828(接種者：414、非接種者：414)

設問) 熟通いの有無

		接種者	非接種者
通っている、または通っていた	n	276	238
	%	66.7%	57.5%
通っていない、または通っていなかった	n	138	168
	%	33.3%	40.6%
覚えていない	n	0	8
	%	0.0%	1.9%

P値：0.001

設問) 家庭の暮らし向き

		接種者	非接種者
他と比べて暮らし向きはかなり良い方だと思う	n	70	57
	%	16.9%	13.8%
他と比べて暮らし向きは少し良い方だと思う	n	112	107
	%	27.1%	25.8%
他と比べて同程度	n	158	160
	%	38.2%	38.6%
他と比べて暮らし向きはあまりよくない方だと思う	n	64	65
	%	15.5%	15.7%
他と比べて暮らし向きは苦しい方だと思う	n	10	25
	%	2.4%	6.0%

P値：0.096

21

図. 13

生活環境 **喫煙の有無**

N=828(接種者:414、非接種者:414)

設問) 喫煙の有無

		接種者	非接種者
普段吸っている	n	9	16
	%	2.2%	3.9%
今は吸っていないが以前吸っていた	n	6	20
	%	1.4%	4.8%
ほとんど吸わないが吸ったことはある	n	15	15
	%	3.6%	3.6%
吸ったことはない(対象年齢ではない含む)	n	384	363
	%	92.8%	87.7%

P値:0.018

非接種者の8.7%が、喫煙・過去喫煙者。

22

図. 14

分析② **生活環境(熟通いの有無)と性行動性**

集計) 熟通いの有無と経験有無のクロス集計

			Q39rev: 熟通いの有無		合計
			通っている、または通っていた	通っていない、または通っていません、または覚えていない	
Q20: セックスの経験	ある	n	224	122	346
		%	34.9%	32.1%	33.9%
	ない	n	384	241	625
	%	59.9%	63.4%	61.2%	
	答えたくない	n	33	17	50
	%	5.1%	4.5%	4.9%	
合計	n	641	380	1021	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

P値:0.530

集計) 熟通いの有無と経験人数の統計量

有意確率:0.466

Q39rev: 熟通いの有無	度数	平均値	標準偏差	平均値の標準誤差
Q22_FA: セックスをした人数 通っている、または通っていた	196	4.78	7.577	.541
通っていない、または通っていません、または覚えていない	102	5.59	11.442	1.133

集計) 熟通いの有無と初交年齢の統計量

有意確率:0.006

Q39rev: 熟通いの有無	度数	平均値	標準偏差	平均値の標準誤差
Q21_FA: はじめてセックスをした年齢 通っている、または通っていた	202	16.51	2.052	.144
通っていない、または通っていません、または覚えていない	105	15.80	2.408	.235

6

図. 15

分析②

生活環境（喫煙の有無）と性行動性

集計）喫煙の有無と経験有無のクロス集計

		Q41rev: 喫煙の有無		合計
		吸っている、または吸ったことがある	吸ったことはない	
Q20 セックスの経験	ある	n 81	265	346
	%	81.8%	28.7%	33.9%
	ない	n 17	608	625
	%	17.2%	65.9%	61.2%
	答えたくない	n 1	49	50
	%	1.0%	5.3%	4.9%
合計	n	99	922	1021
	%	100.0%	100.0%	100.0%

P値: 0.000

集計）喫煙の有無と経験人数の統計量

有意確率: 0.000

Q41rev: 喫煙の有無	度数	平均値	標準偏差	平均値の標準誤差
Q22_FA: セックスをした人数 吸っている、または吸ったことがある	69	11.00	15.173	1.827
吸ったことはない	229	3.27	4.972	.329

集計）喫煙の有無と初交年齢の統計量

有意確率: 0.000

Q41rev: 喫煙の有無	度数	平均値	標準偏差	平均値の標準誤差
Q21_FA: はじめてセックスをした年齢 吸っている、または吸ったことがある	74	15.35	1.600	.186
吸ったことはない	233	16.56	2.289	.150

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

研究分担者：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

研究要旨

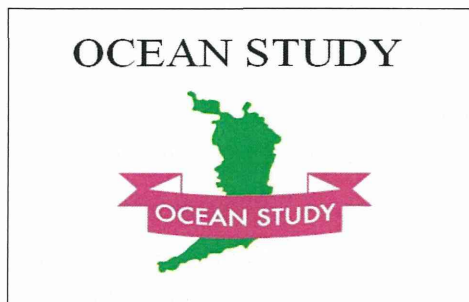
OCEAN STUDY は、大阪府下の全5大学の産婦人科教室の協力を得て、大阪府内の産婦人科施設(大阪産婦人科医会)・内科施設(大阪府内科医会)および一部小児科施設から12~18歳のHPVワクチン接種者を登録し、20歳・25歳になった時点でのHPV感染率、頸癌・前癌病変の頻度をワクチン非接種者と比較することで、HPVワクチンの中・長期的な効果の検証を試みる研究である。現在ワクチン接種症例の登録中であり、平成26年12月31日時点で2809症例の登録を得ているが、平成23年度のワクチンの副反応報道および厚労省の接種の積極的勧奨の一時中止にてワクチン接種者の登録はほぼ停止してしまっている。実際、自治体ベースでの接種率も65%(平成22年度)から4%(平成23年度)に激減していた(大阪府堺市)。そこで、HPVワクチンの積極的勧奨が再開になった場合に備えて、再普及の手法を各種インタビュー調査・インターネット調査にて探索したところ、ワクチンの信頼性や疾患(子宮頸がん)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た。

一方、**OCEAN STUDY**においてワクチンの効果の有意な解析を行うためには、ワクチン接種登録者およびワクチン非接種者を20歳・25歳の子宮がん検診受診に誘導する必要がある。しかしながら、若年者の子宮がん検診受診率は極めて低いため、受診率を上昇させるために有用な受診勧奨の手法を開発する必要がある。そこでまず、無料クーポンの効果の検証を行ったところ、少なくとも無料クーポンという金銭的インセンティブは、若年女性の子宮がん検診受診率を上昇させる効果があることが判明した(大阪府豊中市)。したがって、**OCEAN STUDY**でのワクチン接種登録者の20歳・25歳の検診受診者の確保のために、今年度からのワクチン接種登録者の20歳・25歳の検診受診者には所定の謝金を支払うことにした。

また、インタビュー調査等から若年女性の子宮がん検診受診の鍵を母親が握っている可能性が示唆されたため、母親を介した20歳の娘の子宮がん検診の受診勧奨リーフレットを作成し、本年度、大阪府豊中市・八尾市および枚方市にて効果を検証している。

来年度以降は、**OCEAN STUDY**の接種登録者および非接種者の検診を引き続き実施する。これを有効に行うために、今年度実施した母親を介した受診勧奨等を正確に評価し、有効と判断された場合はこの勧奨手法を積極的に展開する。無効であった場合には、新たな勧奨手法の開発に向けた調査研究を実施する。また、連携する**NIIGATA STUDY**での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。

1. HPV ワクチンによる子宮頸癌・前癌病変の中長期的な予防効果の検証 :OCEAN STUDY

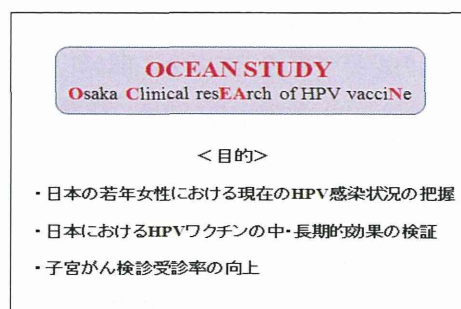


A.研究目的

日本では若年女性の子宮頸癌が急増しているが、これは医療費増加のみならず、子宮摘出により妊娠・分娩が不可能となり大きな社会的損失につながる。子宮がん検診受診率が欧米と比較し著しく低い本邦にあって HPV ワクチンの普及が強く望まれる。

しかし HPV ワクチンは定期接種でありながら、副反応報道と昨年 6 月の厚生労働省の積極的接種勧奨一時中止にて接種率は激減しているものと推察されている。ワクチンの副反応は有効性と共に論じられるべきものであるが、HPV ワクチンの効果もこれまで比較的短期間の予防効果の小規模報告 (Roteli-Martins et al. Hum Vaccin Immunother. 2012;8:390-7, Luna et al. PLoS One. 2013;8:e83431 等) しかない。当研究は、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、日本の若年女性における HPV 感染の状況を把握しつつ、HPV ワクチンの中・長期的効果を検証することを

目的とする。またこれを通して、若年女性の子宮がん検診受診率の上昇に努める。



B.研究方法:

当研究は、大阪府下の全 5 大学の協力を得て、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、頸癌・前癌病変の頻度をワクチン非接種者と比較する (図 1、図 2)。

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。これに当たり、府下の約 6 割の自治体で、20 歳の子宮がん検診の受診案内を送付する際に、当研究への協力依頼 (図 3.) を同封いただき、当研究への参加者の増加を図りつつ、子宮がん検診受診率の上昇にも努めた。

なお、ワクチンの効果を検証するためには、本来はワクチンを接種する者としめない者にランダムに割り付けて比較すべきであるが、ワクチンの一定の効果は海外で示されているため、ランダムに接種しない群を設定することは倫理的に問題となるため、やむを得ず、上述の形での比較とした。

また、当研究で検診を行う際には、倫理審査委員会のある施設ではその承認、倫理審査委員会のない施設では大阪産婦人科医会主催の倫理講習会の受講を義務付けている (図 4)。

C. 研究結果

大阪府下の全5大学および大阪府内の産婦人科・内科・小児科施設、府下の24自治体の協力を得て平成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。

(図5、図6)

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(図7、図8)。

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(図9)。

ワクチン接種登録者の検診も始まっているが、こちらの解析は中間解析の時期まで行わない。

D. 考察

当研究においては、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約2800症例でほぼ停止状態となってしまったが、検診時のワクチン接種者と非接種者の比較の必要症例数の約1500症例は大幅に超えている。ワクチン接種者の登録は2015年3月末で終了するため、最終登録総数は2800強となるものと思われ、このうちの約

1500人に検診を受診していただく必要がある。すなわち、当研究のワクチン接種登録者の20歳・25歳の検診において約50%の受診率を得る必要がある。

E. 結論

当研究は全般的には当初の計画通りに進んでいる。唯一、ワクチン接種登録者数が当初の目標数の10000に届かず、2800強で登録終了となる(2015年3末日)。2012年度までは順調に登録数が増えていたにもかかわらず、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て、ほぼ停止状態となったことによる、不可避なものである。今後は、当研究のワクチン接種登録者を如何に20歳・25歳の検診の受診に誘導できるか、その点に焦点を当てて取り組んでいく必要がある。

2. 若年女性の子宮がん検診受診率向上のための研究

(1) 子宮がん検診無料クーポンの効果の調査(豊中市)

A. 研究目的

平成21年度から子宮がん検診受診率向上を目指して無料クーポン事業が開始されたが、その効果は検証されてはいない。そこで、無料クーポンが子宮がん検診受診率に与えた影響を明らかにすることを当調査の目的とした。

B. 研究方法

大阪府豊中市(人口39万人)において、無料クーポン事業が始める前年の平成20年度と無料クーポン事業が実施された平成21

～24 年度における子宮がん検診受診率を年齢別に解析した。また、無料クーポンでの受診者と通常の子宮がん検診受診者での細胞診異常(要精検)率を比較した。(図 10)

C. 研究結果

平成 21～24 年度の全期間を通じた子宮がん検診受診率は、無料クーポン対象年齢の 20 歳・25 歳・30 歳・35 歳・40 歳でそれぞれ無料クーポン事業が始まる前年の平成 20 年度の 7.1 倍(95% CI:5.9-8.6)・6.4 倍(95% CI:5.7-7.1)・3.1 倍(95% CI:2.9-3.3)・3.3 倍(95% CI:3.1-3.5)・3.0 倍(95% CI:2.8-3.2)に有意に上昇した(表 1・図 11)。

さらに、無料クーポン対象年齢でない 21 歳～24 歳および 26 歳～29 歳においても受診率は平成 24 年度には平成 20 年度の 2.2 倍(95% CI:1.8-2.6)および 1.9 倍(95% CI:1.7-2.2)に有意に上昇した(図 12)。

この平成 24 年度の 21 歳～24 歳および 26 歳～29 歳の受診者において、無料クーポンによる受診歴があったのは 14%のみで、66%は過去に検診受診歴がなかった(図 13)。

このことから、無料クーポン対象年齢でない 21 歳～24 歳および 26 歳～29 歳における受診率上昇は、20 歳・25 歳での無料クーポン受診者の継続受診によってもたらされたのではなく、子宮がん検診の認識が広まったことによる初めての検診受診者の増加による可能性が高いためであると示唆された(図 14)。

一方、平成 21 年度の 20 歳・25 歳の無料クーポン受診者のうち、その後 2 年以内に検診を受診したのは 6.5%・13%であった。これは、同年における通常の住民検診における 21 歳・26 歳の検診受診者のその後 2 年間における検診受診率 33%・30%に比し有意に低い

率であった($p<0.001$)(図 15)。

次に、20 歳・25 歳の無料クーポン受診者無料クーポン受診者のその後 2 年以内の検診受診率に影響を与える因子として無料クーポンによる検診の受診施設を調べたところ、あるクリニックで無料クーポンによる検診を受けた 20 歳・25 歳のその後 2 年以内の検診受診率は他のクリニックで検診を受けた者に比べて有意に高かった($p<0.001$)(図 16)。すなわち、無料クーポンはその後の継続受診には結びついていなかったが、この継続受診率は初回の検診受診施設にもよることが明らかになった。

以上は、平成 26 年癌治療学会学術集会および学術論文(Ueda et al. J Epidemiol, 2015)にて発表した。

D. 考察

子宮がん検診無料クーポンは、対象年齢の受診率を有意に上昇させた。20 歳代においては対象年齢でない女性においても子宮がん検診に対する認識が広まった可能性が示唆された。しかし、無料クーポンが子宮がん検診の継続受診には結びついていない実情も明らかになった。

E. 結論

少なくとも無料クーポンという金銭的インセンティブは、若年女性の初めての子宮がん検診受診率を上昇させる効果があることが判明した。したがって、OCEAN STUDY でのワクチン接種登録者の 20 歳・25 歳の検診受診者の確保にも金銭的インセンティブを有効に活用できる可能性があると考えられ、これに基づいて、今年度からのワクチン接種登録者の 20 歳・25 歳の検診受診者には所定の謝金を支払うことにした。