

厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)  
総括研究報告書

生まれ年度による罹患リスクに基づいた実効性のある子宮頸癌予防法の確立に向けた研究

研究代表者 上田 豊 (大阪大学大学院・大学院医学系研究科・産科学婦人科学 助教)

【研究要旨】

HPV ワクチンは積極的勧奨一時差し控えが継続されている。当研究では、20歳の子宮頸がん検診結果の経年的変化と各生まれ年度のワクチン接種率を組み合わせることでワクチンの有効性を速やかに検証する。また今後必要になる、ワクチン接種世代における接種者・非接種者の検診受診行動の把握と接種の有無別の検診受診勧奨手法の開発を行う。さらに、ワクチン接種勧奨再開後のワクチンの普及のための手法の開発を行い、ワクチンを取り巻く社会環境の改善を図る。

研究分担者

平井 啓

大阪大学 経営企画オフィス 准教授

中山富雄

大阪国際がんセンターがん対策センター  
がん疫学予防課 課長

宮城悦子

横浜市立大学 産科学婦人科学 教授

榎本隆之

新潟大学 産科学婦人科学 教授

我々は、HPV-16・18型感染リスクや頸癌罹患リスクが生まれ年度によって大きく異なり、勧奨一時差し控え継続中にそのリスク上昇が確定した生まれ年度が存在することを報告した(Lancet Oncol. 2016;17:868-9, Hum Vaccin Immunother. 2017 in press, Eur J Gynaecol Oncol, 2017 in press) (図2)。

A. 研究目的

若年女性を中心に子宮頸癌が急増している本邦ではHPVワクチンの効果に期待が寄せられたが、副反応とされる症例がメディアで繰り返し取り上げられ、積極的勧奨一時差し控えが現在も継続されている。勧奨一時差し控え以降はほぼ停止状態となり、生まれ年度により接種状況が大きく異なる(図1)。

図2 2018年度に再開される場合

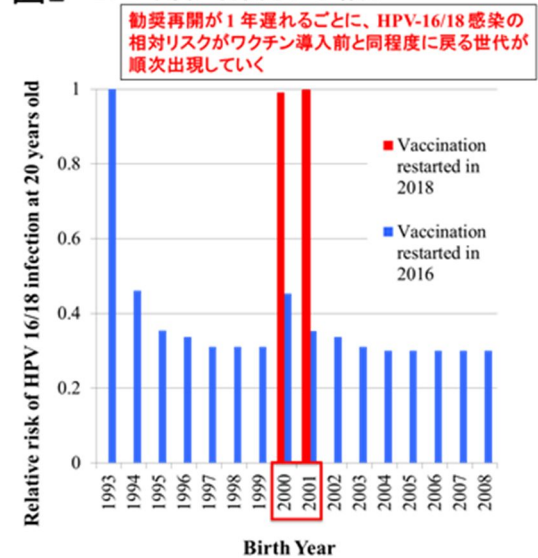
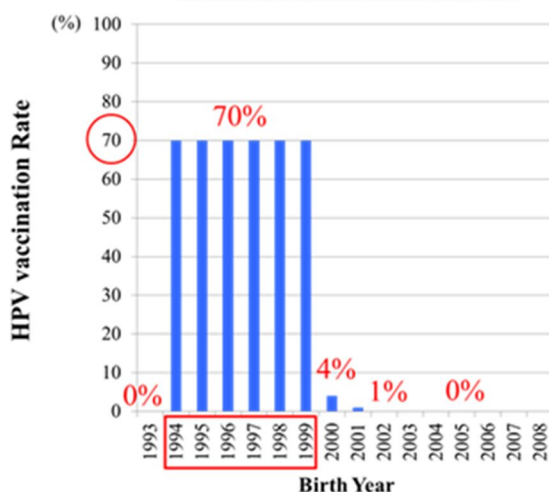


図1 出生年度別ワクチン接種率



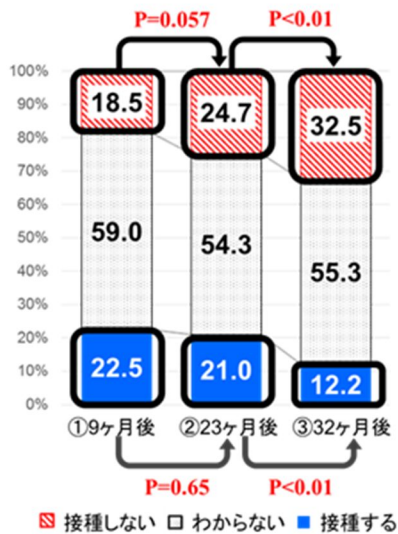
当研究は、HPVワクチンに関連して厚生労働行政で重要となる、有効性の速やかな評価、勧奨一時差し控え継続の弊害の把握(生まれ年度によるHPV感染・頸癌罹患リスクの違い)、ワクチン導入後世代の検診受診行動の把握とその対策、ワクチンの利益・不利益に関する認識の調査と勧奨再開時の普及手法の開発を実施する社会的重要性の高いものである。

喫緊の課題であるHPVワクチンの本邦での有効性検証は祖父江班・榎本班にて進行中であるが、結果確定には数年を要する。当研究では有効性の検証を期間内に速やかに行う。既に自治体の協力を得ており、確実に結果を出せる状況である。

ワクチン接種世代の検診受診率については全く解析がなされていない。正に接種世代が検診対象年齢に入ってきており、ワクチン接種の有無によった検診受診勧奨手法の開発は、個々人のリスクに沿って疾病予防の実効性を高める先進的な研究である。

ワクチンの勧奨再開後の再普及は極めて重要である。安全性への不安が高まっており、接種意向は経年的に低下し、接種を控えている対象者が単に勧奨再開だけで接種に戻ると考えられないことは我々の調査で判明している(図3)。

図3 勧奨再開したら接種するか



そこで、ワクチンの利益・不利益の認識と接種の意思決定に関する意識調査を行いつつ、我々がワクチン接種や検診受診の勧奨手法として培ってきた行動経済学的ノウハウ(BMC Public Health. 2016;16:1013, J Obstet Gynaecol Res. 2016;42:1802-1807)を駆使して有効な勧奨手法を開発し、ワクチンへの意識・社会環境の改善を図る。

## B. 研究方法

(1) 生まれ年度の頸癌罹患リスク評価とワクチンの有効性検証

< 2017・2018年度 >

精密検査結果が確定している2009～2016年度の20歳(20歳時未受診者は21歳)の検診データを収集し、細胞診異常・前癌病変の頻度を年度毎に比較する(生まれ年度:1989～1996年度)。1993年度以前生まれはワクチンを接種しておらず(ワクチン導入前世代)、1994年度以降生まれは接種者が約7割存在する(ワクチン導入後世代)。これら生まれ年度毎のワクチン累積接種率も調査する。

< 2019年度以降 >

研究期間終了後も継続。ワクチン勧奨一時差し控え継続により接種者がほとんどいない2000年度生まれ以降の検診データ(2020年度以降の検診データ)を解析し、細胞診異常・前癌病変の頻度の上昇について検証する。

出生年度	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
1989	20	21	22	23	24	25							
1990	19	20	21	22	23	24							
1991	18	19	20	21	22	23							
1992	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
1993	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1994	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1995	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
1996	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1997		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1998			13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1999				13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
2000					X	X	X	X	17	18	19	20	21
2001					X	X	X	X	16	17	18	19	20
2002						X	X	X	15	16	17	18	19
2003							X	X	14	15	16	17	18
2004								X	13	14	15	16	17
2005									12	13	14	15	16

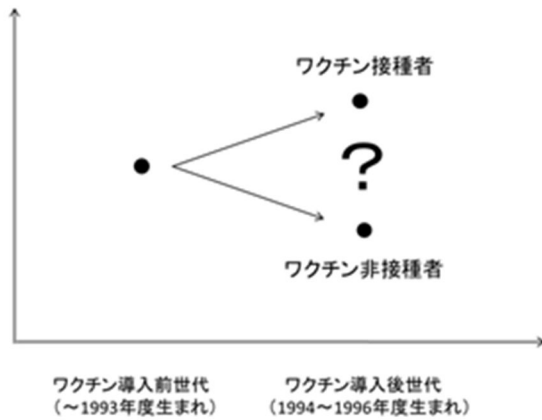
○: ワクチン接種(約7割)  
 X: ワクチン停止状態  
 ○: ワクチン再普及?

(2) ワクチン接種世代における接種者・非接種者の検診受診行動の把握

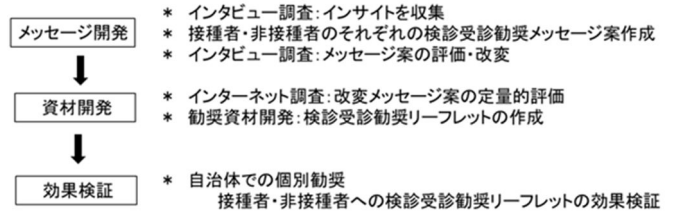
< 2017・2018年度 >

1994～1996年度生まれ(接種率約7割)において、各個人のワクチン接種歴と20歳(20歳時未受診者は21歳)時の子宮頸がん検診(2014～2017年度)受診率を調査し、接種世代の接種者・非接種者の検診受診率を算出する。ワクチン導入前世代の検診受診率は、1992・1993年度生まれの2012～2014年度の子宮頸がん検診受診率を調査する。なお、ワクチン接種歴は問診票では約15%に間違いがあることが別調査で判明しており、当研究では自治体の接種記録を用いる。

子宮がん検診受診率



リーフレット送付群にランダム割り付けし、また非接種者も通常勧奨群と非接種者用リーフレット送付群に分け、リーフレットの効果を検証する。



(4) ワクチンの利益・不利益の認識の調査と、ワクチン接種勧奨再開後のワクチンの普及(接種率向上)のための手法の開発

< 2017・2018年度 >

ワクチンの利益・不利益と接種の意思決定に関しインタビュー調査(8名)・インターネット調査(200名)にて深層心理を把握する。特に、防げるHPV感染や頸癌の率と重篤な副反応疑い症例の頻度などとのバランスで、意思決定判断が変わるポイントを探る。それらインサイトを元にワクチン接種勧奨リーフレットを開発する。

< 2018・2019年度 >

開発したリーフレットの実際の効果検証を自治体で行うが、勧奨が再開されていない場合には見送る。

出生年度	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
1989	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	
1990	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
1991	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
1992	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
1993	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
1994	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
1995	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
1996	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
1997		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
1998			13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
1999				13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
2000					13	14	15	16	17	18	19	20	21	
2001						13	14	15	16	17	18	19	20	
2002							13	14	15	16	17	18	19	
2003								13	14	15	16	17	18	
2004									13	14	15	16	17	
2005										12	13	14	15	16

ワクチン導入後世代

○: ワクチン接種(約7割)  
 X: ワクチン停止状態  
 ⊙: ワクチン再普及?

(3) ワクチン接種世代の接種者・非接種者のリスク認識の調査と、それに基づくワクチンの接種の有無別の検診受診勧奨手法の開発

< 2017年度 >

ワクチン接種世代の20・21歳の接種者・非接種者に対し、socio-economic statusなどのスクリーニング調査を行った上で、半構造化個別インタビューを実施し(16名予定)、それぞれのリスク認識や検診に関する情報への反応を調査し、接種者用・非接種者用の検診受診勧奨メッセージを開発する。

< 2018年度 >

ワクチン導入後世代の20・21歳に対するインターネット調査にて、接種者・非接種者(各群200名)にそれぞれ接種者用・非接種者用の検診受診勧奨メッセージを提示し、検診受診意向の変化を調査する。この結果にて必要な改変を加え、接種者・非接種者それぞれに効果的な子宮頸がん検診受診勧奨リーフレットを作成する。

< 2019年度 >

自治体において上記勧奨リーフレットの実際の効果検証を行う。ワクチン接種者は通常勧奨群と接種者用

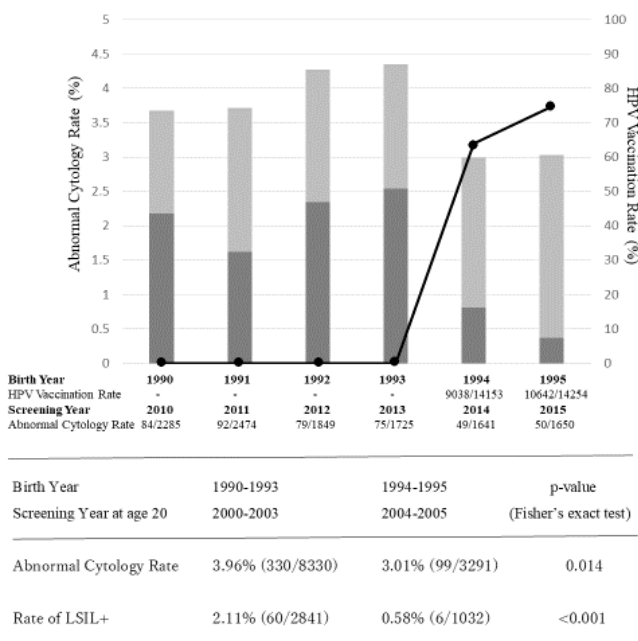
## C. 研究結果

(1) 生まれ年度の頸癌罹患リスク評価とワクチンの有効性検証(2020年3月まで)

すでに、いわき市・川崎市・大津市・大阪市・高槻市・神戸市・岡山市・松山市・福岡市から確定年度分のデータ提供を受け、そのうち、欠損値のないいわき市・高槻市・松山市・福岡市の2010年度～2015年度データで解析を行った。

1990年度～1993年度生まれはワクチン接種の機会がなかった世代(接種率0%)であり、子宮頸がん検診の細胞診異常率は3.96%であったが、1994年度～1995年度生まれ(ワクチン接種率69.3%)では、細胞診異常率が3.01%と有意に低下していた( $p=0.014$ )。特にLSIL以上の異常率は、1990年度～1993年度生まれの2.11%に比し、1994年度～1995年度生まれでは0.58%と有意に低下していた( $p<0.001$ )。

すなわち、すでにワクチンの有効性を生まれ年度毎の子宮頸部細胞診異常率の観点から証明でき、論文として発表した(Sci Rep. 2018;8:5612)。



今後、さらに他の自治体からもデータ提供を受ける予定になっており、組織診異常率も含めた解析を行ってデータの質を上げていき、当初の予定通り、2020年3月にはそのデータを確定する。

(2) ワクチン接種世代における接種者・非接種者の検診受診行動の把握(2019年3月まで)

当調査では2012年度～2017年度の20歳・21歳(1992年度～1996年度生まれ)のワクチン接種者・非接

種者別の子宮頸がん検診受診率を解析するが、いわき市および豊中市に協力をいただき、現在両市においてデータ収集中である。当初の予定通り、2019年3月にはデータが確定する。必要症例数は十分満たしている。

(3) ワクチン接種世代の接種者・非接種者のリスク認識の調査と、それに基づくワクチンの接種の有無別の検診受診勧奨手法の開発(2020年3月まで)

(3-1) ワクチン接種世代の接種者・非接種者のインタビュー調査(2018年3月まで)

接種者・非接種者へのインタビュー調査を実施し、ワクチン接種者では健康意識が高い傾向があり、検診受診を合理的に推奨するのが効果的と考えられた。一方、非接種者は健康意識が低い傾向があり、頸がんの身近さ・重篤さを切実に伝えるのが効果的と考えられた。

(3-2) ワクチン接種世代の接種者・非接種者のインターネット調査と接種者・非接種者に対する検診受診勧奨リーフレットの作成(2019年3月まで)

インタビュー調査の結果を受けて、来年度の研究費の交付額が決定次第、接種者・非接種者に対する検診受診勧奨のメッセージの有効性の定量調査としてのインターネット調査を行い、接種者・非接種者それぞれに対する検診受診勧奨リーフレットを作成予定である。

(3-3) 接種者・非接種者に対する検診受診勧奨リーフレットの効果検証(2020年3月まで)

インターネット調査の結果を踏まえて作成した接種者用・非接種者用の検診受診勧奨リーフレットの有効性を、2019年度に実際の自治体の子宮頸がん検診において検証する予定である。

(4) ワクチンの利益・不利益の認識の調査と、ワクチン接種勧奨再開後のワクチンの普及(接種率向上)のための手法の開発(2020年3月まで)

(4-1) ワクチンの認識に関するインタビュー調査・インターネット調査および接種勧奨リーフレットの作成(2019年3月まで)

すでに、ワクチン接種世代の母親へのインタビュー調査は終了し、子宮頸癌の罹患の身近さや重篤さ(罹患率の上昇や交通事故よりも多い死亡者数などの情報)の訴求が有効である可能性が示唆された。

インタビュー調査から得られた知見をもとに、2018年度にはワクチン対象年齢の娘を持つ母親に対するインターネット調査を行い、その結果を踏まえてリーフ



レットを作成する予定である。

(4 - 2) ワクチン接種勧奨リーフレットの効果検証(2020年3月まで)

インターネット調査の結果を踏まえて作成したワクチン接種勧奨リーフレットの有効性を、積極的勧奨の再開状況により2018年度または2019年度に実際の自治体の接種勧奨において検証する予定である。

#### D. 考察

20歳の子宮頸がん検診の結果の経年的な観察により、ワクチン導入によって細胞診異常の頻度が有意に減少していることが明快に示された。今後、更なるデータ集積にて、前がん病変の減少効果も確認する。さらには、ワクチン停止世代での細胞診異常・前がん病変の増加も確認できる予定である。

ワクチン接種世代の接種者・非接種者の健康意識・検診受診勧奨については、ワクチン接種者では健康意識が高い傾向があり、検診受診を合理的に推奨するのが効果的と考えられた。一方、非接種者は健康意識が低い傾向があり、頸がんの身近さ・重篤さを切実に伝えるのが効果的と考えられた。

また、ワクチンの認識に関しては、ワクチン接種世代の母親へのインタビュー調査にて、子宮頸癌の罹患の身近さや重篤さ(罹患率の上昇や交通事故よりも多い死亡者数などの情報)の訴求が有効である可能性が示唆された。

次年度これら研究成果を受けて、計画に基づき研究を進めて行く予定である。

#### E. 結論

研究は予定通り進んでいる。すでに、HPVワクチンの有効性評価の一部は証明され、論文発表を行っている。

#### F. 健康危険情報

これまでに該当事象は発生していない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ueda Y, Yagi A, Nakayama T, Hirai K, Ikeda S, Sekine M, Miyagi E, Enomoto T.

Dynamic changes in Japan's prevalence of abnormal findings in cervical cytology depending on birth year.

*Sci Rep. 2018;8:5612.*

##### 2. 学会発表・講演会等

HPVワクチン接種世代・停止世代のリスク認識と検診  
上田豊

第26回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会シンポジウム2

9.2-3/17 仙台

積極的勧奨の中止から4年間—日本における影響と新たなエビデンス

上田豊

HPV Vaccine Expert Meeting 2017

11.12/17 東京

子宮頸がん予防

～ガイドラインの改変と今後の展開～

上田豊

第161回和歌山市医師会産婦人科部会研

1.20/18 和歌山

本邦における子宮頸がん対策～今後我々がなすべきこと～

上田豊

平成29年度第93回徳島産科婦人科合同学術集会2.4/18 徳島

予防と早期発見の重要性 子宮頸がん～予防ワクチンと検診

上田豊

岐阜県がん・生殖医療ネットワーク公開講座 2.18/18  
岐阜

本邦における子宮頸がん対策～ワクチンと検診のあり方を考える～

上田豊

第43回日本細胞学会大阪府支部学術集会教育講演  
3.3/18 大阪

子宮頸がん予防ワクチン、結局どうなの？

上田豊

福井県産婦人科連合主催市民公開講座

3.8/'18 福井

HPVワクチンは奔放な性活動につながるのか

～HPVワクチンの適正な普及に向けて～

上田豊

第5回大阪産婦人科医会主催講演会

『10代の妊娠について考える』- 若年妊娠に潜む性  
感染症 -

3.24/'18 大阪

< 班会議 >

第1回班会議(平成29年3月17日、新潟)

**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