

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 講師）

【研究要旨】

HPV ワクチンは積極的勧奨の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、ワクチン接種の積極的勧奨の再開後における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

池田さやか

国際医療福祉大学三田病院 婦人科 病院助教

中村隆文

川崎医科大学・医学部・教授

中川慧

大阪大学 産科学婦人科学 助教

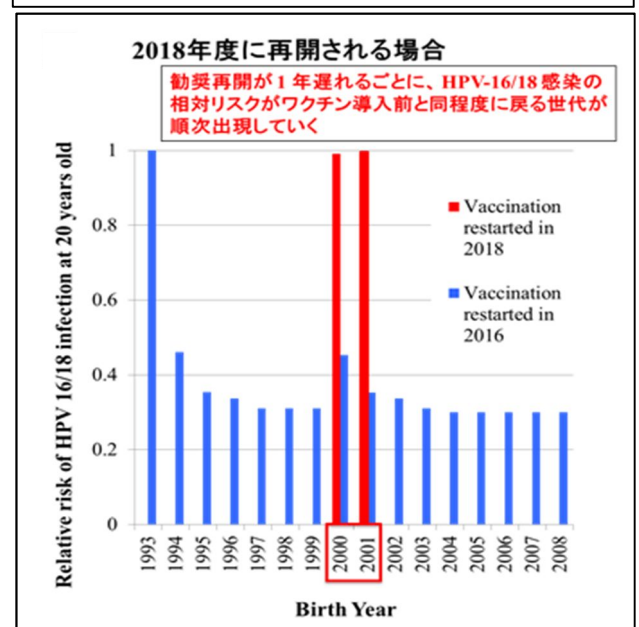
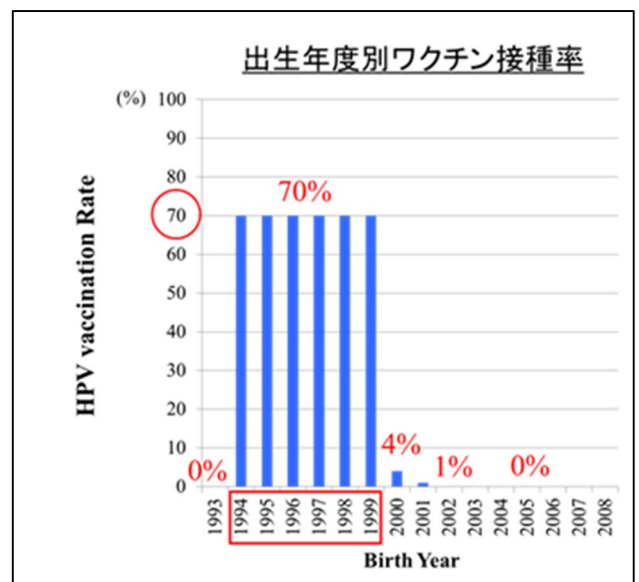
八木麻未

大阪大学 産科学婦人科学 特任研究員

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報告されたこともあり、積極的勧奨の差し控えが現在も継続されている。積極的勧奨の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。

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、積極的勧奨の差し控え中にそのリスクが上昇する生まれ年度が存在することを報告した（Lancet Oncol. 2016;17:868-9、等）。

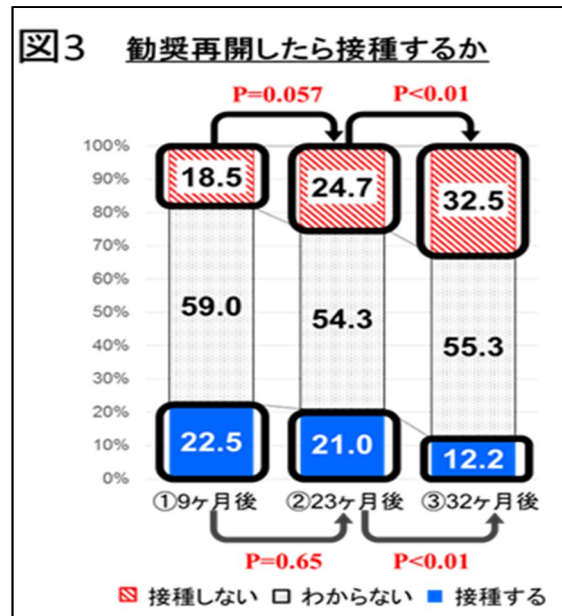


当研究は、HPVワクチンに関連して厚生労働行政で重要となる、有効性の速やかな評価、積極的な勧奨の差し控えによる影響の把握（生まれ年度によるHPV感染・頸癌罹患リスクの違い）、ワクチン導入後世代の検診受診行動の把握とその対策、ワクチンの利益・不利益に関する認識の調査と積極的勧奨の再開時の普及手法の開発を実施する社会的重要性の高いものである。

喫緊の課題であるHPVワクチンの本邦での有効性は「子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究」(厚生労働科学研究費補助金、研究代表者：祖父江友孝)や「HPVワクチンの有効性の評価のための大規模疫学研究」(AMED革新的がん医療実用化研究事業、研究代表者：榎本隆之)にて検証中であるが、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。

ワクチンの積極的勧奨の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積極的勧奨を再開するだけでは、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。



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)を駆使して有効ながん検診等の勧奨手法を開発し、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

<2019年度>

2017・2018年度に引き続き、精密検査結果が確定している2009～2017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:1989～1997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した。

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					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										13	14	15	16

20歳検診対象者における経年的変化
・細胞診異常および生検異常の頻度
・ワクチン接種率

○: 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?

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

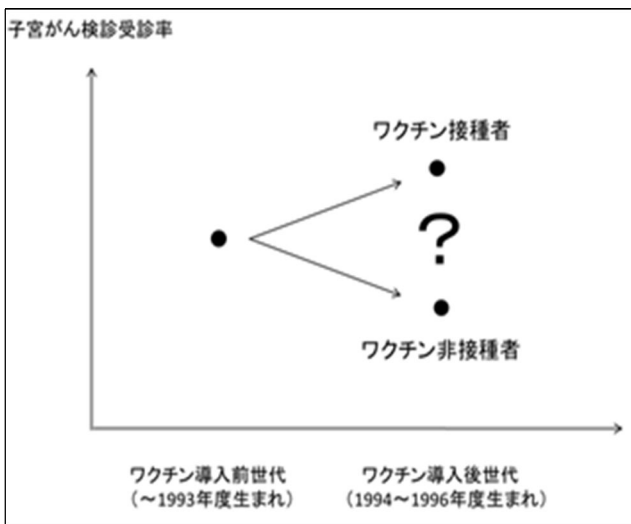
接種者
非接種者
受診率比較

○: ワクチン接種(約7割)
X: ワクチン非接種

(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年度>

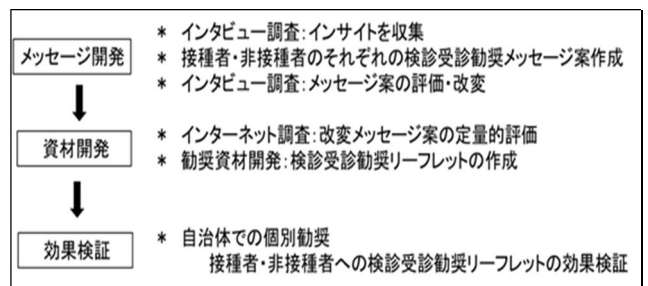
2017・2018年度に確定した、協力自治体（大阪府豊中市・福島県いわき市）における1995年度・1996年度生まれ（接種率約7割）の各個人のHPVワクチン接種歴と20歳（20歳時未受診者は21歳）時の子宮頸がん検診（2015～2017年度）受診率のデータを用いて、接種世代の接種者・非接種者の検診受診率を算出した。なお、ワクチン接種歴は問診票では約15%に間違いがあることが別調査で判明しており、当研究では自治体の接種記録を用いた。

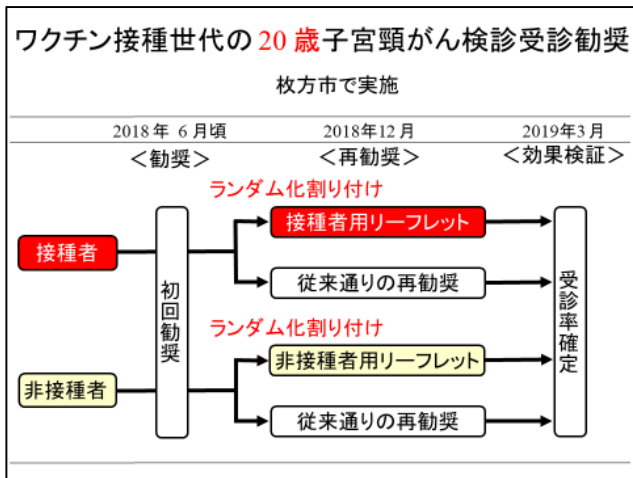


(3) ワクチン接種世代の接種者・非接種者のリスク認識の調査と、それに基づくワクチンの接種の有無別の検診受診勧奨手法の開発

<2019年度>

2017・2018年度に行ったインタビュー調査・インターネット調査を経て作成した接種者用・非接種者用の20歳子宮頸がん検診受診勧奨リーフレットの実験的効果検証を2018年度に大阪府枚方市で実施した。すなわち、ワクチン接種者は通常勧奨群と接種者用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した。このデータが2019年3月に確定するため、これを解析した。





(4) ワクチンの利益・不利益の認識の調査と、ワクチン接種の積極的勧奨の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
<2019年度>

2017年度に行ったワクチンの利益・不利益と接種の意思決定に関するインタビュー調査をうけ、インターネット調査にて深層心理を把握し、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した。このリーフレットの有効性を、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ったが、HPVワクチンの積極的勧奨が差し控えられたままであるため、自治体のHPVワクチン勧奨の場でのリーフレットの有効性評価は不可能と判断し、やむを得ず、インターネット調査で評価を行った。

さらに、このような状況であるため、追加研究として、厚生労働省が改変したHPVワクチンに関するリーフレットについて、産婦人科施設を受診した女性(HPVワクチン接種対象年齢の娘を持つ母親に限る)に対してアンケート調査を実施した。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施する。当研究についてはすでに大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得ている。また自治体から得るデータはすべて匿名化されたデータであった。インタビュー調査・インターネット調査等においても対象者の個人名などプライバシーに関する情報は公開しないよう留意した。

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

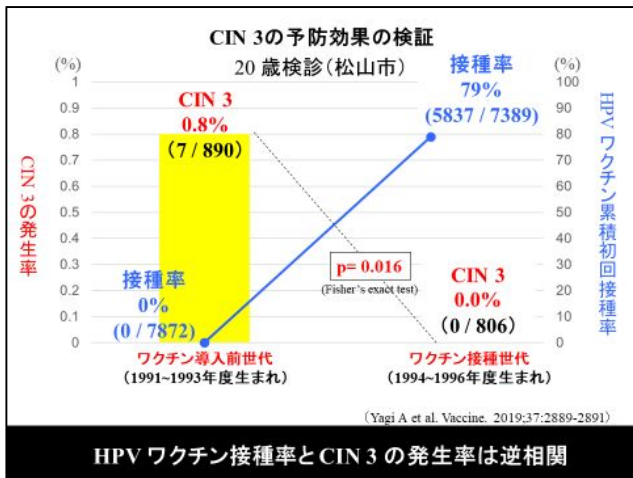
すでに、いわき市・高槻市・松山市・福岡市の2010年度～2015年度データで解析を行い、細胞診異常については2017年度に中間解析を行った。すなわち、1990年度～1993年度生まれはワクチン接種の機会がなかった世代(接種率0%)であり、子宮頸がん検診の細胞診異常率は3.96%であったが、1994年度～1995年度生まれ(ワクチン接種率69.3%)では、細胞診異常率が3.01%と有意に低下していた(p=0.014)。特にLSIL以上の異常率は、1990年度～1993年度生まれの2.11%に比し、1994年度～1995年度生まれでは0.58%と有意に低下していた(p<0.001)。これについては、すでに論文として発表している(Sci Rep. 2018;8:5612)。

組織診異常(前癌病変)の頻度についても解析を行った。いち早く精度の高いデータ提供を受けた松山市においては、1991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、20歳(未受診者は21歳)の子宮頸がん検診の組織診異常(CIN 1以上)の率は0.24%であったが、1994年度～1996年度生まれ(ワクチン接種率79%)では0.15%に減少し、特にCIN 3の頻度は0.09%(7/7872)から0%(0/7389)に有意に低下していた(p=0.016)。

このCIN 3の予防効果の証明は本邦での最初の報告であり、論文として情報発信を行った(Vaccine. 2019;37:2889-2891)。

	HPVワクチン導入前世代	HPVワクチン接種世代	
生まれ年度	1991-1993	1994-1996	
20歳時検診年度	2011-2013	2014-2016	p-value
HPVワクチン接種率	0% (0/7872)	79% (5837/7389)	-
検診受診者数	890	806	0.43
細胞診異常者総数	51	24	0.0063
組織診受診者数	35 (69%)	17 (71%)	1.0
CIN1	7	9	
CIN2	5	2	
CIN3	7	0	
CIN1以上	19 (2.1%)	11 (1.4%)	0.20
CIN2以上	12 (1.3%)	2 (0.2%)	0.014
CIN3以上	7 (0.8%)	0 (0.0%)	0.016

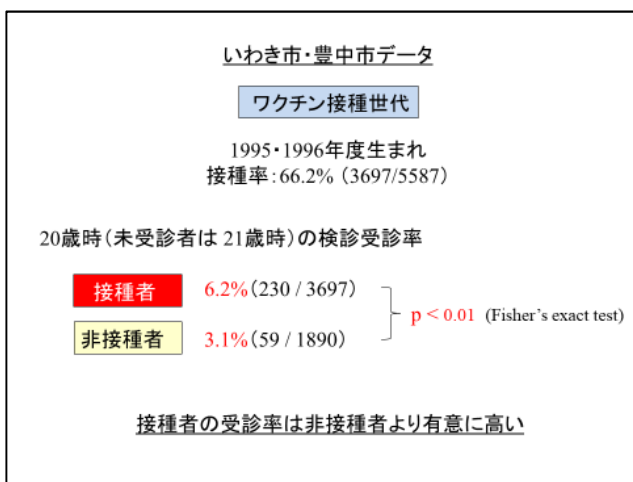
(Fisher's exact test)



(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

当調査ではワクチン接種世代の20歳(未受診者については21歳)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した。2018年度に中間解析を行っていたが(Vaccine. 2019;37:4424-4426)、2019年度は全期間の確定データを用いて最終解析を行った。

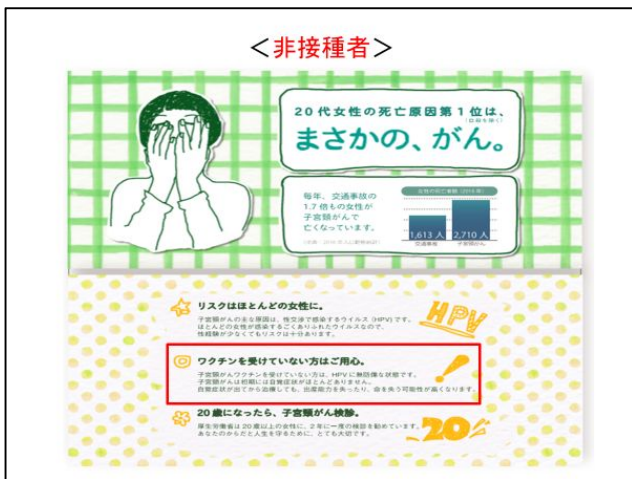
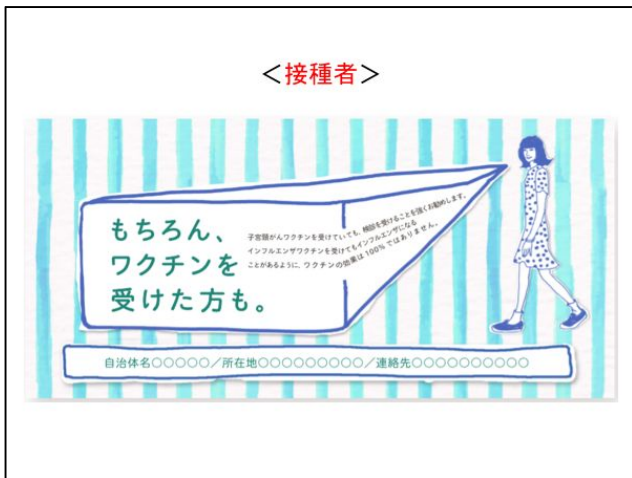
1995・1996年度のいわき市・豊中市の20歳(未受診者は21歳)の子宮頸がん検診のデータにおいて、接種者と非接種者の子宮頸がん受診率に有意な差が検出された。すなわち、両市における1995・1996年度生まれの女性のワクチン接種率は66.2%(3697/5587)で、接種者の20歳(未受診者は21歳)の子宮頸がん検診受診率は6.2%(230/3697)、非接種者の受診率は3.1%(59/1890)であり、接種者の受診率が非接種者に比して有意に高い(p<0.01)ことがすでに明らかとなった(論文投稿中)。



(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・2018年度に開発した、20歳・21歳の接種者・非接種者に対する子宮頸がん検診受診勧奨のリーフレットの効果を大阪府枚方市において検証した。





歴は問診票では約 15%に間違いがあることが判明しており (Papillomavirus Res. 2018;6:6-10)、当研究では自治体の接種記録を用い、精度を高めた。すなわち、市外でワクチンを接種後に転入した者は検診を受診する市では接種記録がないために正確な接種歴が把握できないため、これを除外して解析を行った。

結果は、接種者において、従来の市の受診案内による再勧奨群では受診率が6.4% (44/687)であったが、当研究で開発した接種者用リーフレットを送付した群では7.4% (51/688)と高い傾向であった (p=0.52)。同様に、非接種者においても、従来の市の受診案内による再勧奨群では受診率が3.9% (13/334)であったが、当研究で開発した接種者用リーフレットを送付した群では5.1% (17/332)と高い傾向であった (p=0.46)。

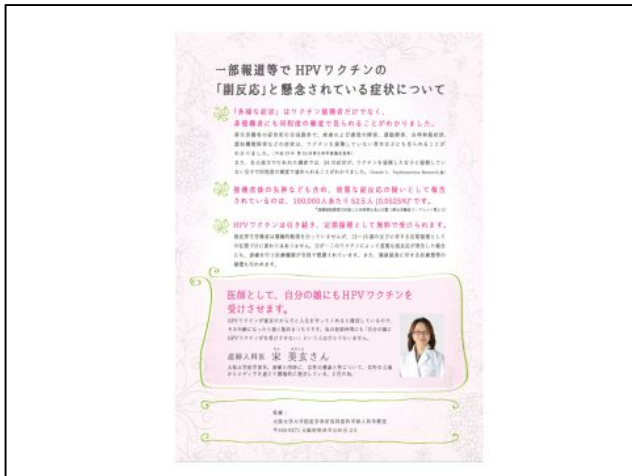
(4) ワクチンの利益・不利益の認識の調査と、ワクチン接種の積極的勧奨の再開後のワクチンの普及 (接種率向上) のための手法の開発

インターネット調査の結果を踏まえてワクチン接種勧奨リーフレットを作成した (下図)。



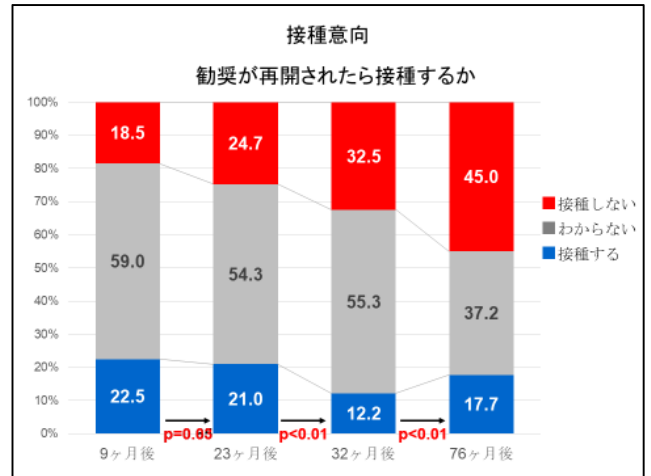
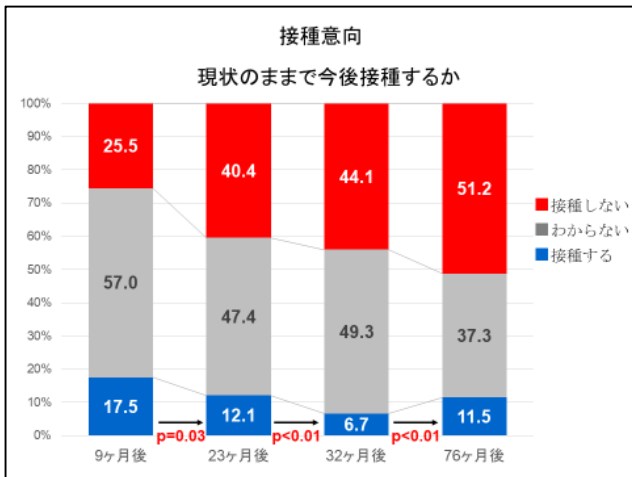
すなわち、枚方市の2018年12月の検診受診再勧奨(リコール)において、接種者を接種者用検診受診勧奨リーフレットを送付する群と従来の受診案内を送付する群の2群、非接種者を非接種者用検診受診勧奨リーフレットを送付する群と従来の受診案内を送付する群の2群にランダムに割り付け、接種者用・非接種者用の検診受診勧奨リーフレットの有効性を検証するランダム化比較試験を実施した。

なお、別途実施した研究においてワクチン接種



このリーフレットの有効性を、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ったが、HPVワクチンの積極的勧奨が差し控えられたままであるため、自治体のHPVワクチン勧奨の場でのリーフレットの有効性評価は不可能と判断し、やむを得ず、インターネット調査で評価を行った。

インタビュー調査は2019年11月11日（金）～13日（日）に接種対象年齢（小学6年～高校1年）の娘をもつ母親2,060名を対象に実施した。現状での娘へのHPVワクチン接種意向は11.5%、厚労省が積極的勧奨を再開したと想定した場合の接種意向は17.7%であった。これらは以前行った同様の調査における接種意向（それぞれ6.7%、12.2%）より有意に高い値であった（いずれも $p<0.01$ ）。



さらに、追加研究として、厚労省が2018年に改変したHPVワクチンに関するリーフレットについて、産婦人科施設を受診した女性（HPVワクチン接種対象年齢の娘を持つ母親に限る）に対してアンケート調査を実施した。すなわち、まず娘へのHPVワクチン接種状況を聞き取り、その上で厚労省リーフレットを用いて説明を行い、娘への接種意向に変化を調査した。385名の母親から回答が得られたが、すでに24名（6.4%）は接種をしており、これは現状の一般の接種率（1%未満）に比して極めて高い数字であった。厚労省リーフレットでの説明後の接種意向は、すでに接種していた母親等を除外した上で、6.7%（23/344）であり、医師（産婦人科医）が説明を行うことの重要性が示唆されるものであった（Hum Vaccin Immunother. 2020, in press）。

D. 考察

複数の自治体から得られた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に加えて組織診異常（CIN）の頻度が有意に減少していることが示された。特にCIN 3以上の予防効果については本邦で初めての証明となった（Vaccine. 2019;37:2889-2891）。AMED榎本班にて行われている全国自治体症例対象研究（祖父江班から移行）やOCEAN STUDY・N IIGATA STUDYにおいても CIN 3の予防効果の証明は困難であり、当研究の成果の意義は極めて大きいと言える。

また、ワクチン接種世代の接種者・非接種者においては20歳の子宮頸がん検診受診率は接種者の方が有意に高いことが初めて示された（Vaccine. 2019;37:4424-4426）。接種者・非接種それぞれに対する訴求点を盛り込んだ検診受診勧奨リーフレッ

トを作成して20歳の住民検診の場においてランダム試験でその有効性を評価したところ、いずれも受診率は上昇したが、統計的に有意とまでは言えなかった。これは対象者数が少なかったことが主要原因と考えられたが、さらなるメッセージの改良の必要性も確認された。

HPVワクチンの再普及のためのリーフレットも作成し、インターネット調査でその有効性が確認できたが、研究期間中に積極的勧奨が再開されなかったため、自治体の場での効果検証はできなかった。

E . 結論

研究は、積極的勧奨が研究期間内に再開されなかったために実施できなかった部分があったが、それに代わる研究を実施することで、全体として極めて重要な成果を得ることができた。その成果は論文として発表している。

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

Taniguchi M, Ueda Y, Yagi A, Ikeda S, Endo M, Tomimatsu T, Nakayama T, Sekine M, Enomoto T, Kimura T.

Cervical cancer screening rate differs by HPV vaccination status: An interim analysis.

Vaccine. 2019;37:4424-4426.

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

Evaluation of future cervical cancer risk in Japan, based on birth year.

Vaccine. 2019;37:2889-2891.

Nagase Y, Ueda Y, Abe H, Yagi A, Sawada M, Nakagawa S, Hiramatsu K, Egawa-Takata T, Matsuzaki S, Kobayashi E, Kimura T, Kimura T. Changing attitudes in Japan toward HPV vaccination: a 5-year follow-up survey of obstetricians and gynecologists regarding their current opinions about the HPV vaccine.

Hum Vaccin Immunother. 2020:1-6.

Shiomi M, Ueda Y, Abe H, Yagi A, Sakiyama K, Kimura T, Tanaka Y, Ohmichi M, Ichimura T, Sumi T, Murata H, Okada H, Nakai H, Matsumura N, Saito J, Takagi T, Horikoshi Y, Shimura K.

A survey of Japanese mothers on the effectiveness of the Ministry of Health, Labor and Welfare's revised HPV vaccine leaflet.

Hum Vaccin Immunother. 2020, in press

2. 学会発表・講演会等

<イブニングセミナー 多科で連携して考える HPV ワクチン～国内外の最新の知見から～>子宮頸がん、突きつけられた現実をどう乗り越えていくか

上田豊

第71回日本産科婦人科学会学術講演会

4.11-14/19 名古屋

本邦における生まれ年度毎の CIN3 罹患リスク評価と HPV ワクチンの有効性

八木麻未 上田豊 池田さやか 関根正幸 宮城悦子 榎本隆之

第71回日本産科婦人科学会学術講演会

4.11-14/19, 名古屋 口演発表(優秀日本語演題賞受賞)

HPVの推奨を止めてからの経過についての報告

上田豊

2019年度母体保護法指定医師講習会

7.20/19 大阪

子宮頸がん HPV ワクチン Update

上田豊

神戸市感染症・ワクチンフォーラム 2019

5.16/19 神戸

<特別講演>本邦における子宮頸がん対策～「多様な症状」(広範な慢性の疼痛と運動障害等)の問題をどう乗り越えるか～

上田豊

第6回南大阪地区産婦人科研究会

7.20/19 大阪

<市民公開講座>本邦における子宮頸がん検診と HPV ワクチンの現状と今後の課題

上田豊

第60回日本臨床細胞学会総会春季大

6.7-9/19 東京

<特別講演>本邦における子宮頸がん対策

上田豊

第6回南大阪地区産婦人科研究会

7.20/19 大阪

子宮頸がん予防後進国、日本～HPV ワクチンと子

宮頸がん検診の実効性をいかに高めるか～
上田豊
東京産婦人科医会がん検診対策担当者会議
9.21/19 東京

<ランチョンセミナー1>日本の女性の健康は守られているのか
上田豊
第33回日本臨床内科医学会
10.13/19 広島

HPV ワクチンの積極的勧奨一時差し控え継続が生む子宮頸がん罹患リスクの世代間格差
上田豊
兵庫県保険医協会特別研究会
11.16/19 兵庫

HPV ワクチンの積極的勧奨差し控えの弊害を低減するために求められること
上田豊
子宮頸がんワクチンを考えるー公開フォーラム福岡ー
11.3/19 福岡

日本における生まれ年度による HPV ワクチンの CIN3 予防効果検証
八木麻未 上田豊 榎本隆之 宮城悦子 池田さやか 中山富雄
第23回日本ワクチン学会学術集会
11.30-12.1/19 東京 口演発表

HPV ワクチン停止状態において医師に求められるもの
上田豊

一宮 HPV ワクチンセミナー
12.12/19 愛知

HPV ワクチン～理解しておくべきこと、実践すべきこと～
上田豊
HPV ワクチン接種の積極的勧奨再開に向けて医療者向け講演会
2.2/20 愛媛

<ランチョンセミナー>子宮頸がん予防、それぞれに課された役割
第10回日本がん・生殖医療学会学術集会
上田豊
2.16/20 埼玉

日本における HPV ワクチン勧奨再開の必要性
上田豊
第1回産業医大婦人科癌セミナー
3.13/20 福岡

日本における子宮頸がんの実態と HPV ワクチン
上田豊
NPO 法人 VPD を知って、子どもを守ろうの会
プレスセミナー HPV ワクチンの“積極的な接種勧奨の差し控え”、今の問題と再開後の課題
3.5/20 東京

<班会議>
第3回班会議（令和2年3月21日、新潟）