

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HPVワクチン接種環境の違いに着目した子宮頸がん罹患リスクの評価・子宮頸がん検診受診  
勧奨手法の開発とHPVワクチンの有効性評価

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および接種停止状態の弊害を速やかに検証し、さらに、HPV ワクチン停止世代に対しては、子宮頸がん検診受診勧奨手法の開発を行う。また、全国がん登録を利用して、自治体における HPV ワクチン接種者と非接種者の追跡調査にて HPV ワクチンによる子宮頸がん予防効果検証等を行う。

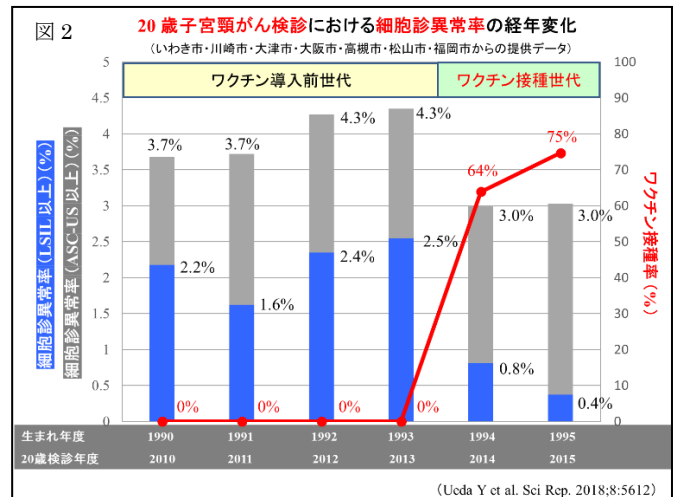
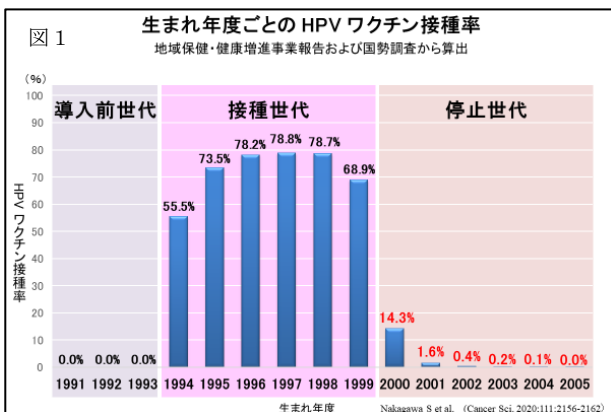
研究分担者

平井 啓  
大阪大学 大学院人間科学研究科 准教授  
中山富雄  
国立がん研究センター 社会と健康研究センター 検診研究部 部長  
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  
国立がん研究センター がん対策情報センター 特任研究員  
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 特任助教(常勤)

我々は平成29年度～令和元年度の厚労科研究（以下、前研究）の中で、ワクチン導入前世代（1993年度以前生まれ）に比して接種世代（1994～1999年度生まれ）では20歳の子宮頸がん検診時の細胞診異常率・前がん病変の検出率が有意に減少していることを示したが（Sci Rep. 2018;8:5612, Vaccine. 2019;37:2889-2891）（図2）、停止世代（2000年度以降生まれ）のリスクを実測する必要がある。さらに、停止世代に対しては子宮頸がん検診受診勧奨を強化し、リスク低減を図る必要がある。

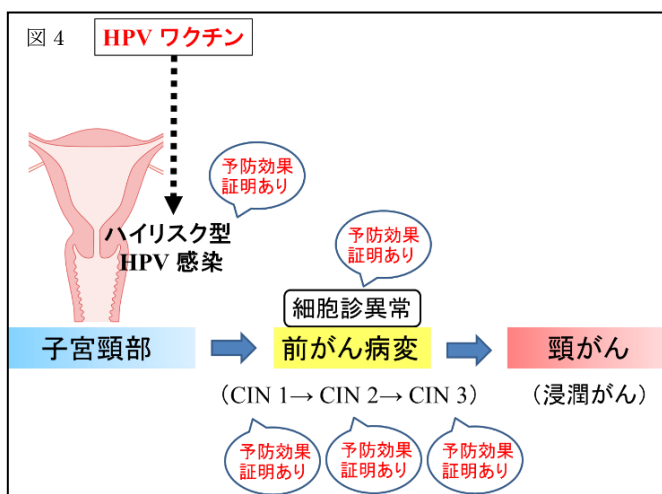
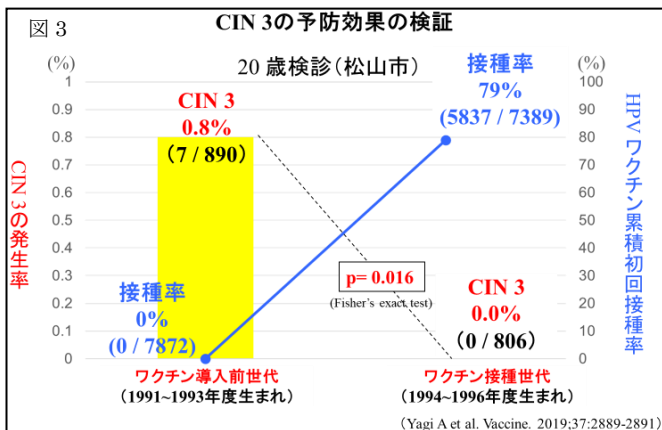
A. 研究目的

本邦で若年女性を中心に子宮頸がんが急増している中（Cancer Res, 2019;79:1252-1259）、HPV ワクチンは積極的勧奨差し控えにより、生まれ年度によって接種率が大きく異なる事象となっている（図1）。



本邦における HPV ワクチンの有効性は子宮頸部前がん病変のCIN3までしか示されておらず（図3、図4）、本邦における浸潤がんの予防効果の貴重な証明となるばかりか、ワクチン接種の利益、非接種の不利益の直接的証証拠となることも期待される。また、当研究期間終了後も長期間

観察することで、他のHPV関連がん（外陰がん・  
膣がん・肛門がん・咽頭がん等）の予防効果を検  
証でき、本邦のがん対策の重要な資料となる。



さらに、生まれ年度ごとの20歳での細胞診異常  
やCINの発生率を継続的に把握していくことで、  
HPVワクチン導入前世代・接種世代・停止世代の  
子宮頸がん罹患リスクを評価することができ、今  
後の本邦での子宮頸がん対策の基礎資料となる。  
特に、停止世代の最初の生まれ年度である2000年  
度生まれの女性の20歳の子宮頸がん検診の結果  
（細胞診異常率の再上昇）をいち早く解析するこ  
とで、停止世代の女性の子宮頸がん対策が喫緊の  
課題であることが明確となる。

そしてその具体的対策方法として、子宮頸がん  
罹患リスクの特に高いワクチン停止世代に対して  
適切な子宮頸がん検診受診手法を開発して検診受  
診率を上昇させることで、HPVワクチン積極的勧  
奨差し控え継続による弊害の低減に寄与できる。  
これらはいずれもHPVワクチンに関する厚生労働  
行政に直結するものであり、国民の健康・生命の  
維持に貢献できるものとする。

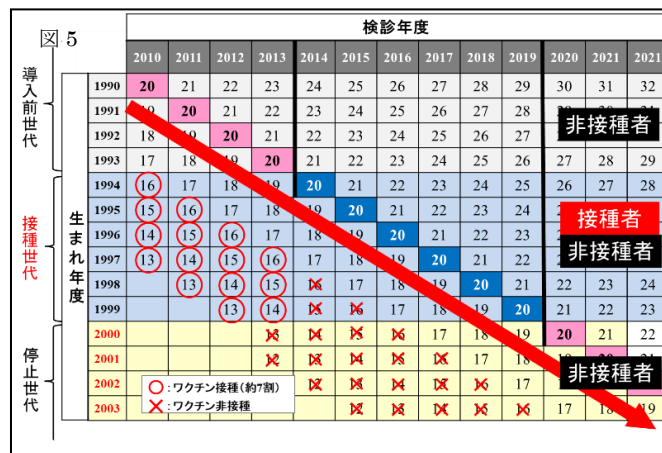
## B. 研究方法

### (1) 生まれ年度による子宮頸がん罹患リスク の評価

#### (1-1) 20歳子宮頸がん検診結果の経年的観察 調査

<2020~2022年度>

前研究と同様に20歳（未受診者は21歳）に限定  
して（ワクチン停止世代:2000~2002年度生まれ）、  
子宮頸がん検診結果を経年的に観察する（各生ま  
れ年度のHPVワクチン累積接種率も調査）（図5）。  
前研究の協力自治体（7自治体）からの引き続きの  
データ提供で有意な解析が可能である。

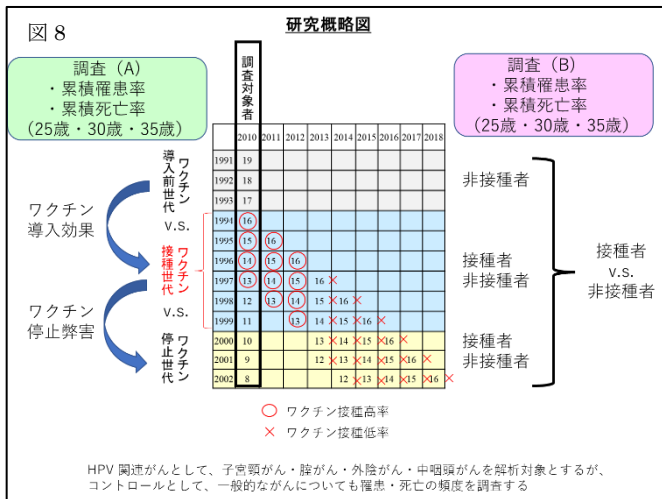
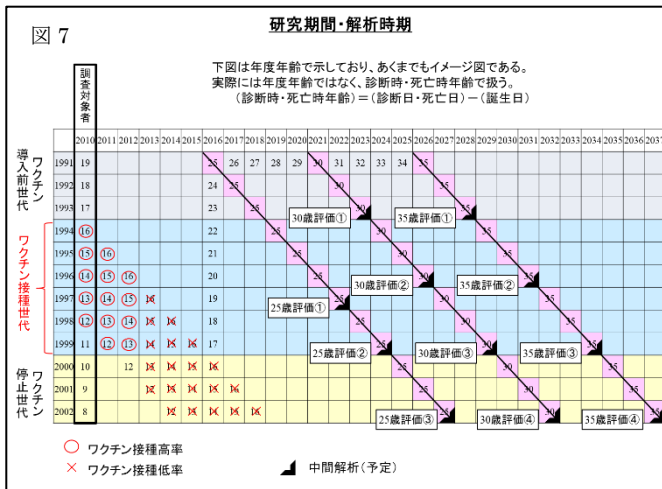
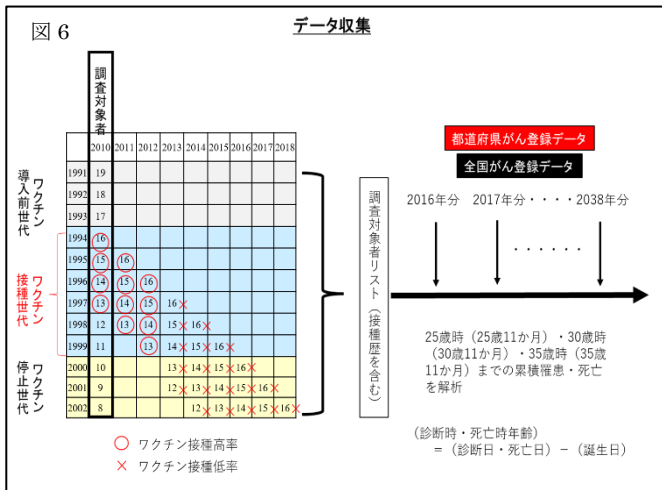


#### (1-2) 生まれ年度による子宮頸がん累積罹患 率・死亡率の解析

#### (調査(A): 全国がん登録システムを活用した生 まれ年度によるコホート研究)

<2020~2022年度>

自治体において公費助成時代のワクチン接種記  
録を電子化し、データベースを作成（業者に業務委  
託予定）。2010年度の8~19歳（1991~2002年度生ま  
れ）の女子をHPVワクチン接種記録・転入転出歴と  
ともにリスト化して都道府県がん登録センターお  
よび国立がんセンターがん登録センターに提出。  
集積される全国がん登録データ（子宮頸がん等、各  
種がんの罹患・死亡情報）が毎年付与される（図6）。  
この作業は各自治体のがん対策の業務として行われ、  
研究班では各自治体から提供される匿名化デー  
タの統合解析業務を請け負う。すなわち、ワクチ  
ン導入前世代（1991~1993年度生まれ）・接種世代  
（1994~1999年度生まれ）・停止世代（2000~2002  
年度生まれ）における25歳・30歳・35歳までの子宮  
頸がん累積罹患率・死亡率を比較する。3年ごとに  
仮解析を実施し、進捗の確認等を行う（図7）。



## (2) HPV ワクチンによる子宮頸がん予防効果の解析

### (調査(B): 全国がん登録システムを活用した HPV ワクチン接種コホート研究)

<2020~2022 年度>

上述の調査(A)と同じデータを用いて、接種群(1994年度~2002年度生まれの HPV ワクチン接種者)と非接種群(1991~1993年度生まれの者および 1994~2002年度生まれの非接種者)

における 25 歳・30 歳・35 歳までの HPV 関連がん累積罹患率・死亡率を比較し、HPV ワクチンの効果を解析する(図 8)。

主要評価項目である 35 歳での接種群と非接種群における子宮頸がん累積罹患率の差を、 $Power=0.8$ 、 $\alpha$  エラー=0.05 で検証するには 1991~2002 生まれ年度で計約 3.6 万人(人口規模約 60 万人)が必要である。

### (3) HPV ワクチン停止世代に対する子宮頸がん検診受診勧奨手法の開発

<2020 年度>

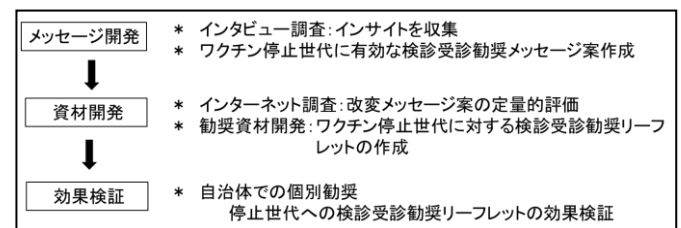
導入前世代・接種世代・停止世代の 20 歳代の女性それぞれ 4 名程度に対して半構造化個別インタビューにて子宮頸がんに関する知識・予防意識や子宮頸がん検診受診意向等を調査。停止世代に対する検診受診勧奨メッセージ案を作成する(図 9)。対象者数については、前研究で接種世代の接種者・非接種者の子宮頸がん検診受診率調査(Taniguchi M et al. Vaccine. 2019;37:4424-4426)に際して行ったインタビュー調査から必要十分と考えられた数であるが、反応によって増減する。

<2021 年度>

メッセージ案の定量的評価として、停止世代の 20 歳代女性において socio-economic status のスクリーニング調査を行った上で代表性のある 200 名に対してインターネット調査を行う。メッセージ案の評価を行い、子宮頸がん検診受診勧奨リーフレットを作成する。対象者数については過去に行った同様の調査から必要十分と考えられる数である。

<2022 年度>

作成したリーフレットの効果を 20 歳の子宮頸がん検診受診勧奨の場で評価する。茨木市・熊取町において効果検証を行う予定である。同市の 6% 程度の受診率を 10% に上昇させる効果を  $Power=0.8$ 、 $\alpha$  エラー=0.05 で検出するには各群約 1000 人強(人口規模: 約 40 万人) 必要である。



(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する。

### C. 研究結果

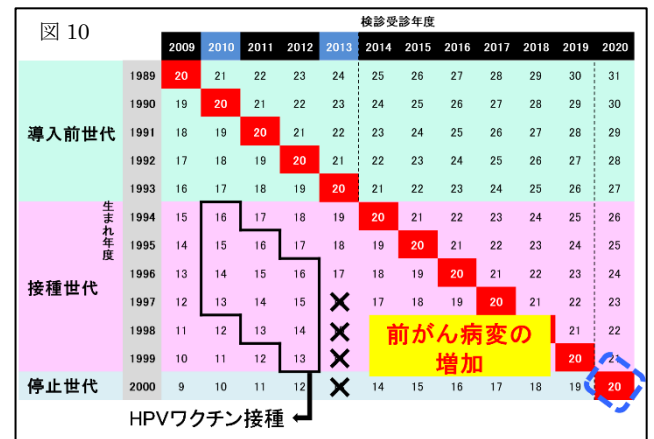
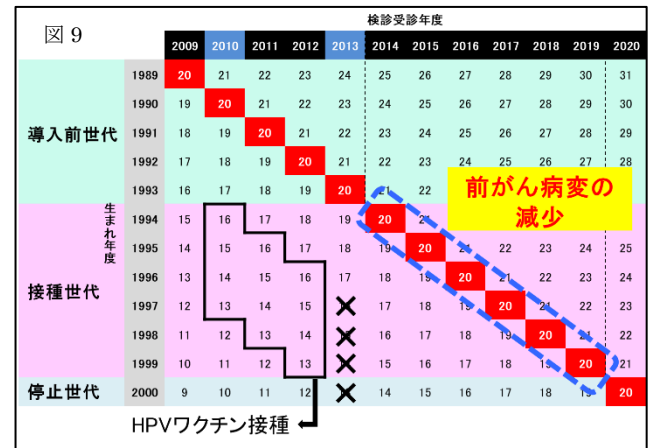
#### (1) 生まれ年度による子宮頸がん罹患リスクの評価

##### (1-1) 20歳子宮頸がん検診結果の経年的観察調査

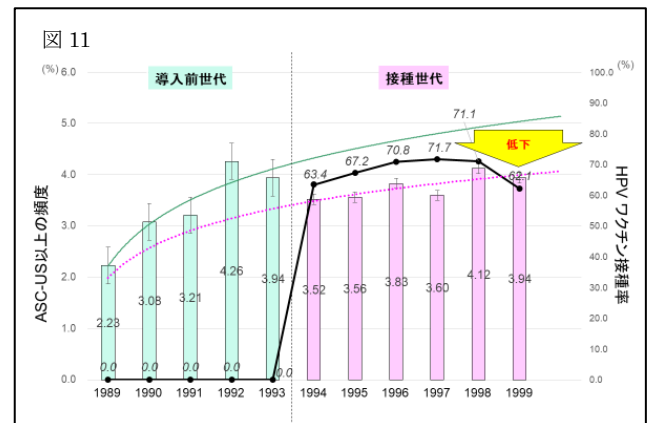
前研究では7自治体（いわき市・川崎市・大津市・高槻市・大阪市・松山市・福岡市）からのデータにて、HPVワクチン接種率の年齢による違いのバイアスを排除して20歳に限定した子宮頸がん検診におけるASC-US以上・LSIL以上の細胞診異常がワクチン接種世代で減少していること、また松山市のデータでCIN3以上の前がん病変がワクチン接種世代で減少していることを示せたため、当研究では協力自治体を増やし、HSIL以上の細胞診異常や前がん病変の頻度の大規模な時系列調査を予定している。しかし、いずれの自治体もCOVID-19感染拡大の影響で直接の面会が難しくなり、当研究のデータ提供作業も停滞傾向である。そんな中、新たに18自治体（神戸市・豊中市・岡山市・岸和田市・小野市・甲賀市・八尾市・和光市・川越市・前橋市・小山市・熊取町・御嵩町・浜松市・四国中央市・宝塚市・入間市・鈴鹿市）からデータ提供を受けることができた。

前研究から協力を得られていた7自治体に加えて2020年度までに新たに18自治体からデータ提供を受けて解析を行い、CIN3以上の減少効果を大規模なデータで示した成果をCancer Sci. 2021;112:3691-3698に報告した。

2021度も継続してデータを収集し、ワクチン接種世代における細胞診異常・前がん病変の予防効果の検証（図9）と、停止世代（2000年度以降生まれ）での細胞診異常・前がん病変の再増加の検証（図10）を行った。25の自治体（人口規模約1294万人）より、1989～2000年度生まれの20歳の子宮頸がん検診の結果（未受診者は21歳、2000年度生まれは20歳のみ）、1994年度生まれ以降の16歳までの累積接種率を収集し、HPVワクチンの導入効果と接種率減少による弊害を示した（Lancet Reg Health West Pac. 2021, 18:100327）。

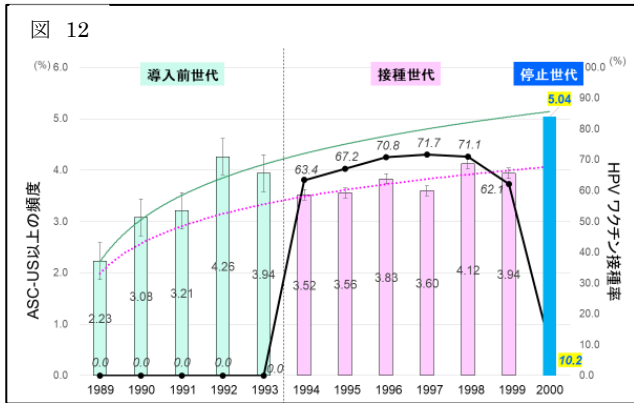


「導入前世代」（1989～1993年度生まれ）と「接種世代」（1994～1999年度生まれ）の調査期間中の20歳時の細胞診異常率の推移を対数近似したところ、「導入前世代」の細胞診異常率は著名な増加基調にあった（生まれ年度：細胞診異常率、1989：2.23%、1990：3.08%、1991：3.21%、1992：4.26%、1993：3.94%）。一方、「接種世代」（HPVワクチン接種率：1994：63.4%、1995：67.2%、1996：70.8%、1997：71.7%、1998：71.1%、1999：68.1%）の異常率も増加傾向を示したが（1994：3.52%、1995：3.56%、1996：3.83%、1997：3.06%、1998：4.12%、1999：3.94%）、「導入前世代」の傾向から予測される値より低かった（図11）。

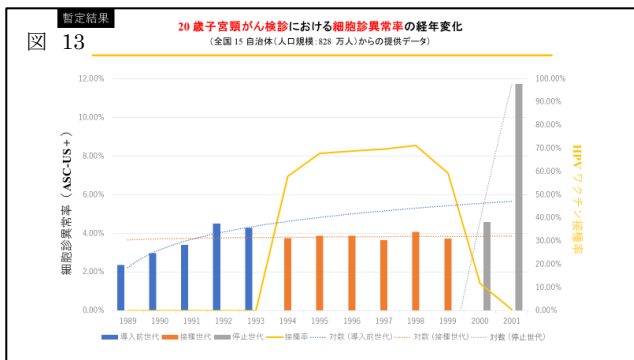


また、「停止世代」である2000年度生まれの細胞診異常率を「導入前世代」および「接種世代」と比較したところ、「停止世代」である2000年度生まれ

(接種率: 10.2%) の細胞診異常率 5.04%は、「接種世代」の傾向から予測される率よりも高く、「導入前世代」の傾向から予想される率に近かった(図12)。「停止世代」で観察された細胞診異常の増加は、積極的勧奨差し控えにより接種率が激減したことが原因であることが示された。

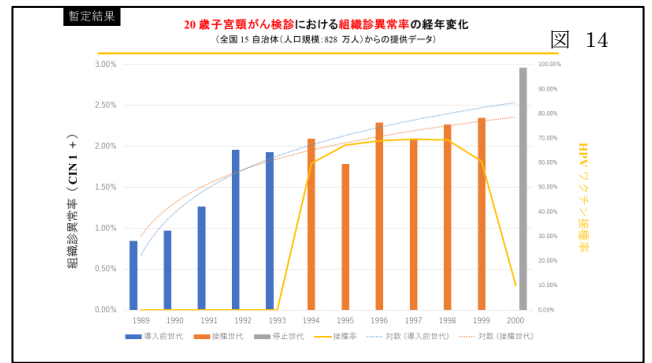


2022 度も継続してデータを収集し、ワクチン接種世代・停止世代における細胞診異常(図13)・前がん病変(図14)の評価を行った。15の自治体(人口規模約828万人)より、1989~2001年度生まれの20歳の子宮頸がん検診の結果(未受診者は21歳、2000年度生まれは20歳のみ)、1994年度生まれ以降の16歳までの累積接種率を入手した。



前年度までのデータに加え、2000年度生まれの20歳時検診未受診者の21歳時検診データおよび2021年度生まれの20歳時検診データが加わった。停止世代の細胞診異常率(ASC-US+)は2001年度生まれで著明に上昇し、積極的勧奨差し控えによる停止状態の弊害が顕著に現れた。

さらに、2000年度生まれの20歳時の子宮頸がん検診の生検結果まで入手できたため、組織診異常率(CIN 1+)の経年変化も解析することができた(図14)。



細胞診の異常率と同じく、停止世代における前がん病変(CIN 1+)の発見率が有意に上昇(p<0.01)しており、積極的勧奨差し控えによって前がん病変が増加したことが示唆された。

### (1-2) 生まれ年度による子宮頸がん累積罹患率・死亡率の解析

#### (調査(A): 全国がん登録システムを活用した生まれ年度によるコホート研究)

2019年度は、協力自治体と契約して自治体のHPVワクチン接種記録の電子化・解析対象リスト作成を行い、全国がん登録データの使用申請を行う予定であったが、協力予定であった福岡市・姫路市がCOVID-19対応等により当作業の実施が困難となった。そこで2020年度に神戸市・浜松市・四条畷市・堺市に協力を依頼し、国立がん研究センターとも面談を行った。2021年度・2022年度は計約200自治体に協力を依頼し、順次交渉を行った。結果、神戸市・川口市・都城市・西都市・久留米市・門川町・新富町から了解を得ることができ(自治体総人口規模約260万人)、解析必要症例数をクリアした。さらに前向きに検討中の自治体も複数あり、十分な解析を行える見込みとなった。

### (2) HPVワクチンによる子宮頸がん予防効果の解析

#### (調査(B): 全国がん登録システムを活用したHPVワクチン接種コホート研究)

研究(1-2)と同じ

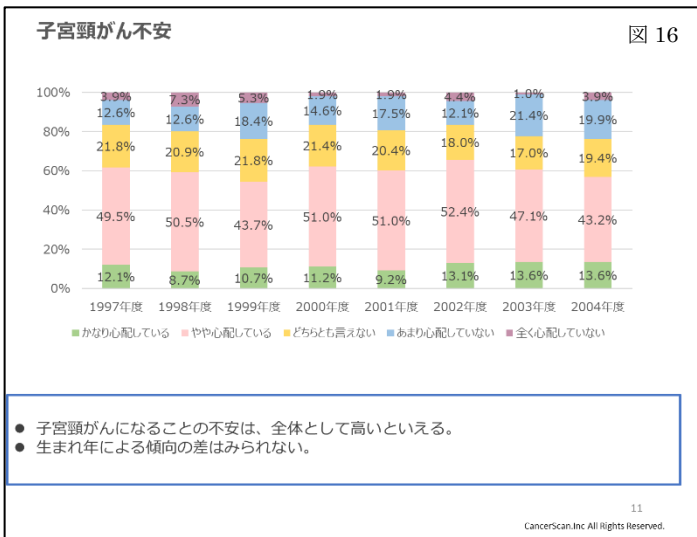
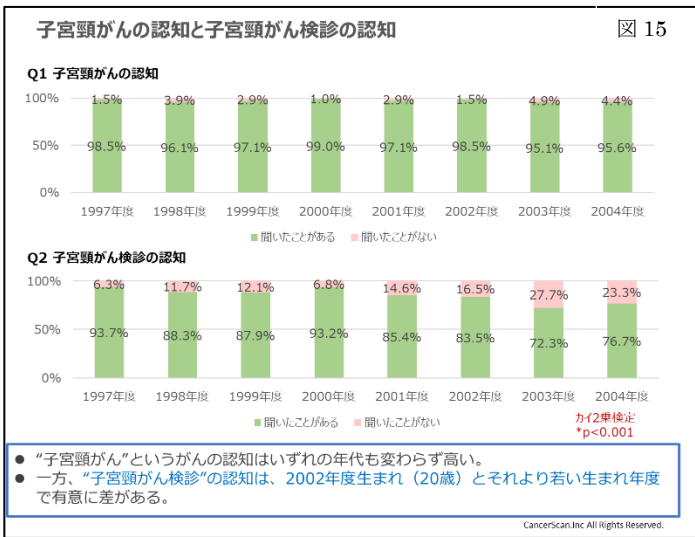
### (3) HPVワクチン停止世代に対する子宮頸がん検診受診勧奨手法の開発

#### ① HPVワクチンの定期接種・キャッチアップ接種の進捗に関するインターネット調査

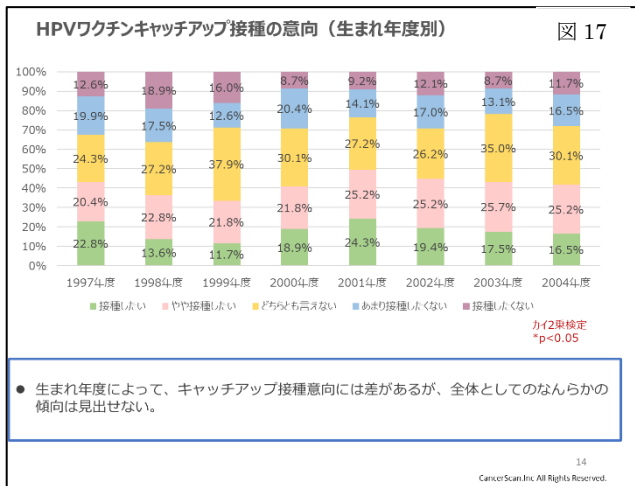
令和4年2月にワクチン停止世代である2000~2004年度生まれの女性1,030名(各生まれ年度206名)を対象にインターネット調査を実施した。

すべての生まれ年度において、子宮頸がんそのものの認知度は95%以上と高かった一方、子宮頸がん検診の認知度は72.3~93.2%と低く、特に若い生まれ年度ほど認知度が下がっていた(図15)。子宮頸

がんになることの不安は全体として高く、生まれ年度による差は認められなかった (図 16)。

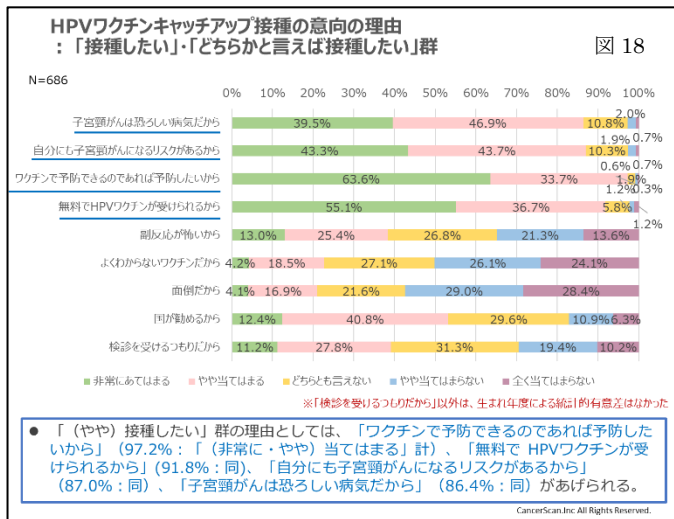


キャッチアップ接種の意向は、各生まれ年度において以下の通りであり、生まれ年度によって接種意向に差はあるが全体としての傾向は見い出せなかった (図 17)。2000 年度生まれ：接種したい 18.9%、どちらかと言えば接種したい 21.8%、2001

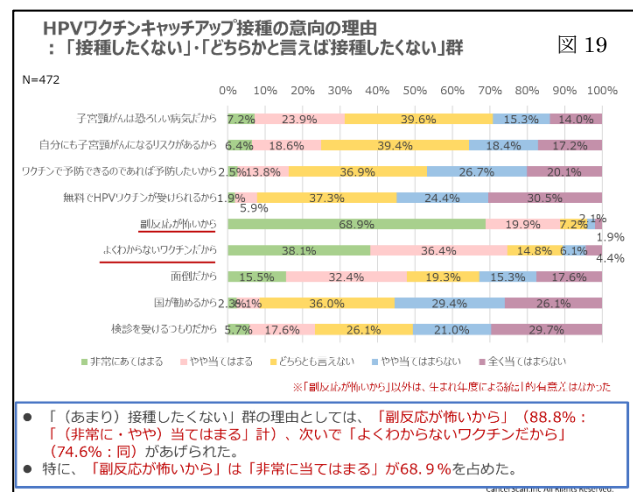


年度生まれ：接種したい 24.3%、どちらかと言えば接種したい 25.2%、2002 年度生まれ：接種したい 19.4%、どちらかと言えば接種したい 25.2%、2003 年度生まれ：接種したい 17.5%、どちらかと言えば接種したい 25.7%、2004 年度生まれ：接種したい 16.5%、どちらかと言えば接種したい 25.2%。

「接種したい」・「どちらかと言えば接種したい」と回答した群の意向の理由は、「ワクチンで予防できるのであれば予防したいから」(97.2%：「(非常に・やや) 当てはまる」計)、「無料で HPV ワクチンが受けられるから」(91.8%：同)、「自分にも子宮頸がんになるリスクがあるから」(87.0%：同)、「子宮頸がんは恐ろしい病気だから」(86.4%：同) があげられた (図 18)。



「接種したくない」・「どちらかと言えば接種したくない」群の理由としては、「副反応が怖いから」(88.8%：「(非常に・やや) 当てはまる」計)、次いで「よくわからないワクチンだから」(74.6%：同) があげられた。特に、「副反応が怖いから」は「非常に当てはまる」が 68.9% を占め、特に 2000 年度生まれと 2002 年度生まれにおいてその不安が強くみられた (図 19)。



## ② 停止世代の女性に対する子宮頸がん検診受診勧奨

図 20

**数年後、数十年後にがんになりそうな細胞を見つけられます。**

20代でがんの可能性を見つけることは、一生を左右します。

細胞が子宮頸がんになるスピードはとてもゆっくりで、数年から数十年かけてがんになっていくといわれています。子宮頸がん検診では、がんになりそうな細胞を見つけ出すことができます。この検診であれば子宮頸がんの早期発見が可能です。早期発見すれば、子宮頸がんは治癒率が高い病気です。

**2000年度生まれは子宮頸がん 倍増世代**

国がワクチンをお勧めしなかった世代だから

2000年度生まれはこのがんになる人が約3,000人増え、2倍近くになると予測されています。それは、新型コロナウイルスの影響で、2000年度以降に生まれた方にHPVワクチン接種の機会が減少したためです。HPVワクチン接種率、80%の方が多い世代から、ワクチンを受けなかった1994～1999年度生まれの世代と比べて、HPVに無防備な状態です。

\*Haga, 2021, J. Clin. Oncol. 2021;39:2800

**20代女性の死亡原因第1位はがん。**

78人に1人の女性が子宮頸がんになり、295人に1人が命を落とします。

子宮頸がんによる女性の死者数は、交通事故の約1.7倍。

子宮頸がんになる人が増えています。あなたのお母さん世代が、あなたの年齢だった頃の約2倍です。

**がんになってからは早期発見でも子宮全摘出です。**

HPVワクチン(子宮頸がん予防ワクチン)を受けていないなら、検診が命綱。

子宮頸がんは進行すれば命を奪います。早期に発見できれば、子宮全摘出になる可能性が低くなります。検診中の検査で発見された場合、赤ちゃんのご子孫を残すこともできます。若い女性の人生を大きく変えてしまうがんだからこそ、多くの国でHPVワクチンによる予防が進んでいます。日本の現状では接種率は極めて低いです。HPVワクチンを受けていないままセックスを続けたら、検診でがんになりそうな細胞を見つけ出して治療することが、子宮頸がんを予防する唯一の手段です。

\*最新統計は2017年のこととなりますが、傾向は変わりません。

**子宮頸がん検査の流れ**

1. 医師による診察(内診)
2. 細胞診(ヘラ・ブラシなどで子宮の入口を軽くこすって細胞を採取)

数分で終わります。痛みはそれほどありません。

HPVワクチンを接種した方も、子宮頸がん検診は必要です。

**一度でもセックス経験があるなら。**

20歳の子宮頸がん検診

セックスで普通に感染するウイルスが原因だから

子宮頸がんは予防が難しい病気です。多くの人が一生、子宮頸がんを患っていません。原因となるのは約90%の女性がセックスをすることで感染するHPVウイルスです。感染したウイルスはほとんどが自然に消滅しますが、一部は持続して感染を引き起こすことがあります。子宮頸がんは20代女性の死亡原因第1位です。だからがんを、20歳からの検診で予防しています。

2022年度に実施予定であったが、すでにリーフレットの開発が完了したため、2021年度に大阪府茨木市および熊取町にて2000年度生まれの女性を対象とした子宮頸がん検診のリコールにて郵送し、

効果検証を実施した。解析は2022年度に行った。

茨木市では、2021年度の20歳子宮頸がん検診対象者のうち、11発末までの未受診者を半数に分け、それぞれに当研究班作成リーフレット(図20)と通常の市の案内を送付したが、受診率の有意な上昇とはならなかった。熊取町では2021年度は20歳子宮頸がん検診対象者全員に当研究班作成リーフレット(図20)を送付し、通常の市の案内を送付した2020年度と比較したが、こちらも受診率の有意な上昇とはならなかった。

HPVワクチン停止世代に対する子宮頸がん検診受診勧奨については課題を残す結果となった。

### 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、細胞診異常率・組織診異常率はHPVワクチン接種世代で減少したものの、停止世代では再び上昇に転じていることが確認できた。この世代に対する子宮頸がん検診の受診勧奨については、当研究班で開発した手法では受診率上昇につなげられず、課題が残った。

### E. 結論

COVID-19対応によって自治体業務のひっ迫により、自治体への負担が懸念されたが、研究はおおむね順調に進捗した。

ワクチン接種が停止状態となった弊害が現実のものとなっており、子宮頸がん検診の受診勧奨の強化が求められる。

### 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

Yagi A, Ueda Y, Nakagawa S, Ikeda S, Kakuda M, Hiramatsu K, Miyoshi A, Kobayashi E, Kimura T, Mizushima T, Suzuki Y, Sekine M, Hirai K, Nakayama T, Miyagi E, Enomoto T, Kimura T. Can Catch-Up Vaccinations Fill the Void Left by Suspension of the Governmental Recommendation of HPV Vaccine in Japan? Vaccines (Basel). 2022;10:1455

Yagi A, Ueda Y, Nakagawa S, Ikeda S, Kakuda M, Hiramatsu K, Miyoshi A, Kobayashi E, Kimura T, Hirai K, Nakayama T, Miyagi E, Sekine M, Enomoto T, Kimura T. Change of HPV vaccination rates in Japan: the effect of individual notifications implemented by local governments. Int J Clin Oncol. 2022;27:1651-

1659

Miyoshi A, Ueda Y, Yagi A, Kimura T, Kobayashi E, Tasaka K, Todo A, Matsunami K, Matsuoka T, Kimura T. Challenge to improve Japan's deplorable HPV vaccination rate by local government actions. J Obstet Gynaecol Res. 2022;48:1233-1239

Oka E, Ueda Y, Nagase Y, Sawada M, Egawa-Takata T, Yagi A, Kakuda M, Nakagawa S, Hiramatsu K, Miyoshi A, Kobayashi E, Kimura T, Kimura T. Attitudes and behaviors of obstetricians and gynecologists toward HPV vaccination: a 7-year follow-up survey in Japan. Int J Clin Oncol. 2022;27:1356-1363.

## 2. 学会発表

八木麻未, 上田豊, 中川慧, 池田さやか, 角田守, 平松宏祐, 三好愛, 小林栄仁, 木村敏啓, 宮武崇, 宮城悦子, 榎本隆之, 木村正  
生まれ年度毎の20歳の子宮頸がん検診結果から見た HPV ワクチンの導入効果・積極的勧奨差し控えの弊害  
第64回 日本婦人科腫瘍学会学術講演会  
2022/7/14-16, 国内, 口演

八木麻未, 上田豊, 池田さやか, 関根正幸, 宮城悦子, 榎本隆之, 木村正  
現実になった HPV ワクチン積極的勧奨差し控えの弊害  
第74回日本産科婦人科学会学術講演会  
2022/8/5-7, 国内, ポスター

八木麻未, 上田豊, 池田さやか, 関根正幸, 宮城悦子, 榎本隆之, 木村正  
現実にあられた HPV ワクチン積極的勧奨の一時差し控えの弊害  
第60回日本癌治療学会学術集会  
2022/10/20-22, 国内, 口演

八木麻未, 上田豊, 中川慧, 池田さやか, 平井啓, 中山富雄, 宮城悦子, 榎本隆之, 木村正  
HPV ワクチン接種率激減世代に対する子宮頸がん検診受診勧奨  
第31回 日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会  
2022/10/15-16, 国内, 口演

八木麻未, 上田豊, 中川慧, 池田さやか, 角田守, 平松宏祐, 三好愛, 小林栄仁, 木村敏啓, 平井啓, 中山富雄, 宮城悦子, 榎本隆之, 木村正  
キャッチアップ接種は9年近くに渡った HPV ワ

クチン積極的勧奨差し控えの穴を埋められるか?  
第33回日本疫学会学術総会  
2023/2/1-3, 国内, ポスター

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)  
特記すべきことなし