

HPVワクチンの有効性と 子宮頸がん検診の今後

新潟大学産婦人科教室

工藤 理沙

新潟大学産婦人科教室 教授

榎本 隆之

< 緒言 >

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンは、本邦において、2価ワクチンであるサーバリックスが2009年に、4価ワクチンであるガーダシルが2011年に認可され、2010年に13-16歳女性を対象に自治体ごとの公費助成が開始された。その後、2013年4月に12-16歳女性を対象として、国が定める定期接種の一つに含まれたが、その2ヶ月後にはワクチン接種後に生じたとされる

様々な症状に関するセンセーショナルな報道が相次ぎ、厚生労働省から積極的勧奨の一時中止が発表された。全国的に70%程度を示していたワクチン接種率は1年足らずで1%未満まで激減し、現在もHPVワクチンは定期接種の一つに含まれ、対象年齢の女性は無料でワクチン接種を受けられるにもかかわらず、接種率はほぼ0%の状態が続いている。¹²

< HPV ワクチンの有効性に関する研究 >

現在、日本のHPVワクチン事業は頓挫している状況であるが、世界ではHPVワクチンが認可されてから10年以上が経過しており、ハイリスクHPV感染率の減少、前がん病変だけでなく浸潤癌発生率の減少も発表され始めている。本邦でも積極的勧奨が中止される前の高い接種率を示していた公費接種世代が20歳を超えて子宮頸がん検診対象年齢となり、HPVワクチン有効性のデータが発表されてきている。

その一つは筆者らが行っているNIIGATA STUDYであり、新潟県内の公費接種世代を中心とした20歳代の2014-2017年度自治体子宮頸がん検診受診者を登録し、HPVワクチン接種によるHPV感染率と前がん病変発生率の減少を検証するもので、この度中間解析結果を発表した。³ ワクチン接種歴は、アンケートによる自己申告に加えて自治体の接種記録も確認することで、より正確なワクチン接種群と非接種群の割り付けを行った。HPV感染のスクリーニング検査としてキアゲンのハイブリットキャプチャーII法を使用し、HPVジェノタイプ判定検査はメブジェンのHPV kitを使用した。アンケートから得られた登録者の性的活動性(初回性交年

齢、性交経験人数)の因子を2群間で調整することで、さらに正確なワクチン有効性を算出した。総登録者2073名のうち、最終的に自治体記録から確認された接種群1355名と非接種群459名で比較を行い、年齢で調整したHPV16/18型に対するワクチン有効率は91.9% ($p<0.01$)を示した(図1)。ワクチンの効果をより正確に評価するため、初交前にワクチンを接種した登録者に解析対象を限定し、さらに年齢と性的活動性を加味した多変量解析を行ったところ、HPV16/18型に対する有効率は93.9% ($p=0.01$)に上昇し、ワクチンの交叉防御効果が示唆されている。HPV31/45/52型に対してもワクチン有効率は67.7% ($p=0.01$)を示した(図2)。この結果から、HPVワクチンの主標的であるHPV16/18型感染に対する高い有効性に加えて、HPV31/45/52型に対しても交叉防御効果を認めることが明らかになり、両者を合わせると、日本における子宮頸癌に関与するハイリスクHPV型のうち約80%の感染を予防できる可能性が示唆された。今後はさらにデータを蓄積して細胞診および組織診の結果についても報告する予定である。

その他にも本邦から発表されたHPVワクチンの有効

性に関する報告がある。地域の子宮頸がん検診データを用いて、細胞診における有効性に関する報告は宮城県と秋田県より発表されている。宮城県からは ASC-US 以上の細胞診異常は接種群では 2.41%、非接種群では 5.03%であり、接種群で有意に細胞診異常率が低く ($p=0.03$)、リスク低減効果は 52.1%であったと報告している。⁴また、秋田県からは ASC-US 以上の細胞診異常は接種群では 0.24%、非接種群では 2.04%であり、こ

ちらも接種群で有意に細胞診異常率が低く ($p=0.01$)、ワクチンの有効性は 88.1%と報告している。⁵組織診における有効性に関しては、今野らが全国 16 か所の対がん協会の子宮頸がん検診のデータを用いて報告しており、HSIL 以上の組織診異常は接種群で 0.20%、非接種群では 0.66%であり、接種群で HSIL 以上の組織診異常率は有意に低く ($p=0.01$)、リスク低減効果は 69%であったとしている。⁶

図1 HPV-16, 18 型に対する子宮頸がんワクチンの効果 (NIIGATA STUDY より)

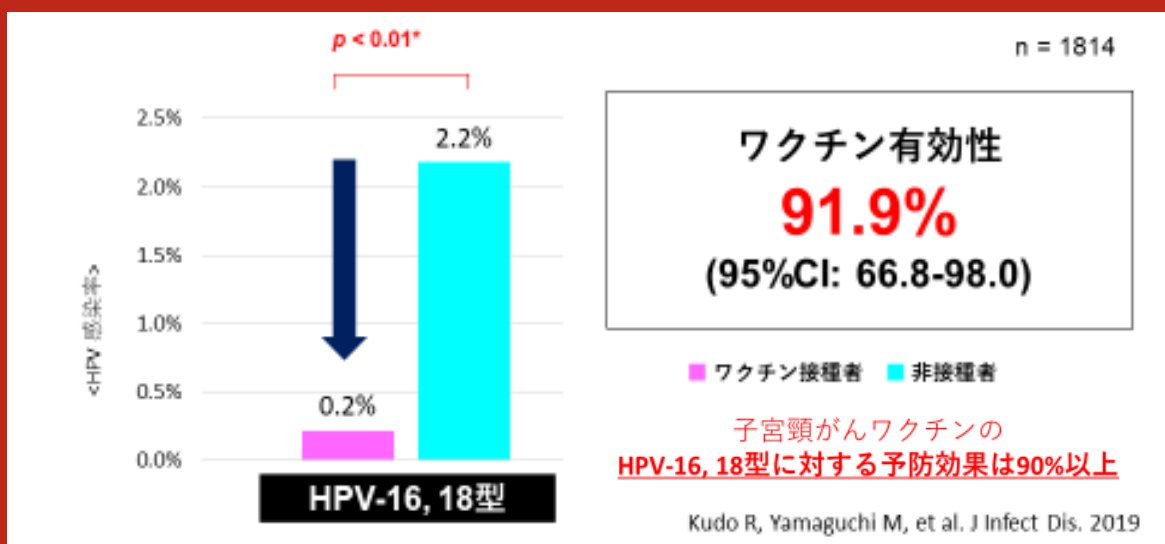
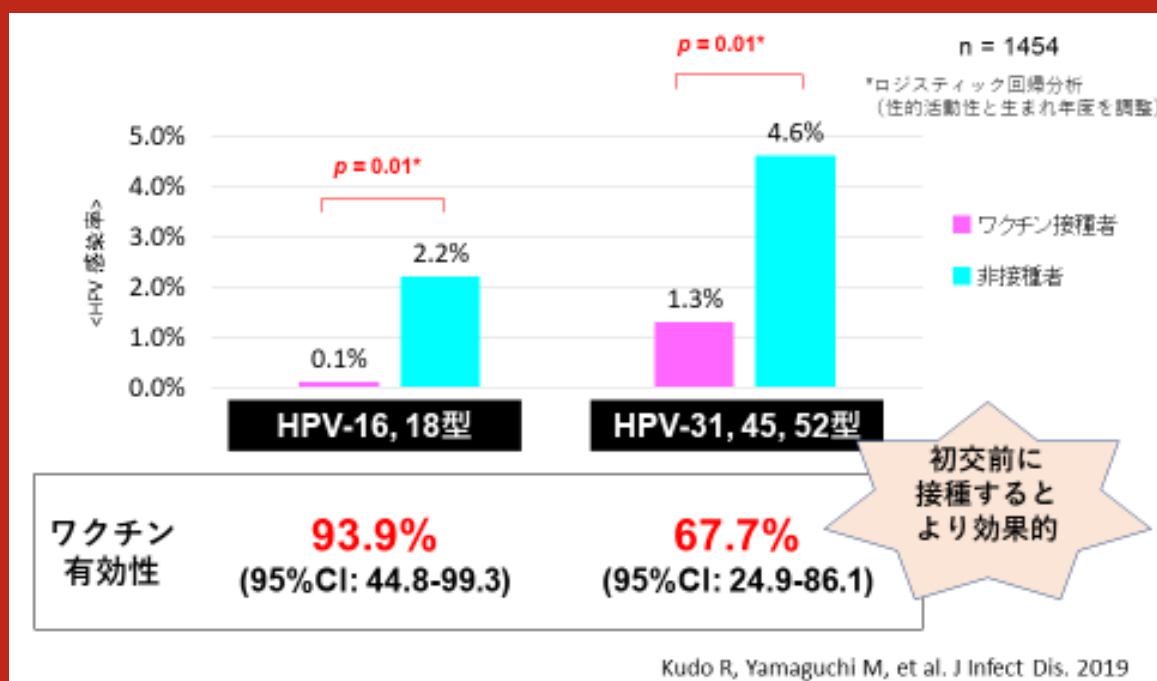


図2 初回性交渉前の子宮頸がんワクチン接種の効果 (NIIGATA STUDY より)



< わが国における問題点 >

子宮頸がんは、ワクチンによる一次予防と検診による二次予防により撲滅が可能ながんといわれている。⁷ 本邦においても HPV ワクチンが導入されて 10 年が経過し、上述のような有効性に関する多くの報告がされている一方で、いまだ積極的勧奨の再開の目処は立っていない。このような状況の中、本邦における検診制度の見直しは急務であり、子宮頸がん検診に関する最新の適正な情報を提供することを目的として、2009 年度版ガイドラインの更新作業が進行している。

HPV 検査による子宮頸がん検診については海外から細胞診単独と同等の浸潤癌罹患率減少効果の報告がされており、先進国の一部では HPV 単独検診が導入されている。⁸ しかしながら、HPV 単独検診は陽性者に対する長期の追跡を含む精度管理の構築が前提であり、遵守出来ない場合は細胞診単独法を下回る可能性があることと、要生検率が上昇してコルポスコピー件数が増加する問題がある。細胞診・HPV 検査併用法では、検診結果毎のアルゴリズムの開発とともに、そのアルゴリズムが実臨床の中で適切に行われるかどうかが大きな課題である。本邦における HPV 検査を行う場合の管理指針は、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2017⁹ や、日本産婦人科医学会が子宮頸がん検診リコメンデーション

ン-HPV-DNA 検査併用検診に向けて¹⁰を 2011 年に提唱しているが、コンセンサスが得られているとは言えない状況である。要精検者の大半を占める HPV 陽性かつ細胞診陰性者に対してのフォローアップが適切に行われないと、従来の細胞診単独法による検診よりも効果が低下する懸念がある。以上の問題点から、HPV 検査の導入についてはまだ議論しなければならない点が多く、新しいガイドラインの発刊によりさらに議論が進むことを期待したい。



筆者・新潟大学産婦人科教室 / 工藤 理沙

文献

1. Hanley SJ, Yoshioka E, Ito Y, Kishi R. HPV vaccination crisis in Japan. *Lancet* 2015; **385**(9987): 2571.
2. Tanaka Y, Ueda Y, Egawa-Takata T, Yagi A, Yoshino K, Kimura T. Outcomes for girls without HPV vaccination in Japan. *The Lancet Oncology* 2016; **17**(7): 868-9.
3. Kudo R, Yamaguchi M, Sekine M, et al. Bivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in a Japanese Population: High Vaccine-Type-Specific Effectiveness and Evidence of Cross-Protection. *J Infect Dis* 2018.
4. Ozawa N, Ito K, Tase T, Metoki H, Yaegashi N. Beneficial Effects of Human Papillomavirus Vaccine for Prevention of Cervical Abnormalities in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med* 2016; **240**(2): 147-51.
5. Tanaka H, Shirasawa H, Shimizu D, et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res* 2017.
6. Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical lesions in Japan. *Vaccine* 2018.
7. Simms KT, Steinberg J, Caruana M, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. *Lancet Oncol* 2019; **20**(3): 394-407.
8. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol* 2017; **3**(5): 635-57.
9. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医学会. 産婦人科診療ガイドライン —婦人科外来編 2017. <https://minds.jcqh.or.jp/docs/minds/Gynecological-practice/Gynecological-practice.pdf> 10. 日本産婦人科医学会. 子宮頸がん検診リコメンデーション. 2011. <http://www.cczeropro.jp/assets/files/ikai.pdf>