



# HPVワクチンの接種をすすめるために —産婦人科医の立場から

日本大学医学部産婦人科学系産婦人科学分野 主任教授

かわ な けい  
川 名 敬

Kei KAWANA

## はじめに

ヒトパピローマウイルス (HPV) のうち、HPV16、18 型に代表されるハイリスク HPV は感染した上皮細胞に持続感染していく中で、感染細胞からがん細胞へと変化することがある。特に女性の子宮頸部はがん化しやすいため、子宮頸がんは若年発症、かつ発生数が圧倒的に多い。また HPV6, 11 型は尖圭コンジローマの原因として性感染症の 1 つである。これらの HPV 感染の感染制御には、HPV ワクチンが有効であることが証明されている。HPV ワクチンは感染予防ワクチンであり、重症化予防や治療効果はないことから既感染者へのワクチン接種は推奨されていない。そこで本稿では、HPV ワクチンの接種をすすめることの意義と有効な対象者について論じたい。

## I. HPV 感染とは

HPV は粘膜や皮膚の上皮内感染し、上皮下や粘膜下の組織に侵入することはない。そのため、血流に HPV が入り込むことはない。HPV が子宮頸部の上皮内に感染すると、そのうちの一部分が持続感染となる。ウイルス増殖が持続する場合を持続感染と呼び、ウイルスが上皮の基底細胞に潜んでしまう状態を潜伏感染 (latent infection) と呼ぶ。持続感染の状態では、HPV 検査 (HPV-DNA を検出する方法) で陽性となり、子宮頸部細胞診検査で細胞診異常を指摘される。

約 60% が抗 HPV 抗体を獲得し、その抗 HPV 抗体や細胞性免疫によって感染制御する<sup>1)</sup>。その結果約 90% が 2 年以内に HPV 検査が陰性化する<sup>2)</sup>。この HPV 検査陰性の意味は完全に消えたとは限らず、

潜伏状態になっていると考える必要がある。遺伝子配列が同じ HPV が一度陰性になっていた子宮頸部から検出されることは 10% 前後で見られている<sup>3)</sup>。HPV 学者は、宿主の免疫によって HPV のウイルス DNA が検出感度以下になって陰性となり (false negative)、これが時間とともに再度検出感度を越えるウイルス量になる現象であると考えている<sup>1, 3)</sup>。

これらの抗体陽性者と HPV 検査陽性者を計算したところ、全女性の約 50-80% は一生に一度は HPV に感染していることになる<sup>4)</sup>。年齢別の日本女性における HPV-DNA 検査の陽性率は、10 代が最も高率で 30-40% にも及ぶ。その後、20 代で 20-30%、30 代で 10-20%、40 代で 5-10%、と年齢とともに DNA 陽性率は見かけ上は減少する<sup>5)</sup>。しかし、欧州、北南米等の海外では 50 歳代になると HPV 陽性率が再上昇する<sup>1)</sup>。

## II. HPV 関連疾患と HPV タイプ

### 1. 子宮頸癌

HPV には 200 種以上の遺伝子型 (以下、タイプ) がある。子宮頸癌における HPV タイプの分布は、HPV16 型が約半数を占め、二番目に多い HPV18 型は 10-20% 程度である。HPV45, 31, 33 型がこれに続いている。その結果、子宮頸癌全体の約 70% は HPV16, 18 型に起因する。子宮頸癌の前癌病変である子宮頸部高度上皮内腫瘍 (CIN2-3) の段階では、まだ様々な HPV タイプが検出され、HPV16, 18 型の検出頻度は 10% 強であり、むしろ HPV52, 58 型の方が優位である<sup>6)</sup>。しかし、癌まで進展するのは HPV16, 18 型が圧倒的に多くなる。それだけ HPV16, 18 型の発癌性が強いということを意味する。いずれかの HPV 型が検出された場合に子宮頸癌が発症

するオッズ比は、HPVが検出されない場合の158倍であった。それに対して、HPV16型が検出された場合には、HPVが検出されない場合の435倍、HPV18型が検出された場合には248倍となる<sup>4)</sup>。

日本ではHPV16, 18型による20代、30代の子宮頸がんが増加している。20歳代の子宮頸がんではHPV16, 18型の頻度が90%を超える<sup>7)</sup>。さらに日本では、2000年以降、日本の子宮頸癌罹患率は増加の一途をたどっている。がん検診受診率が低いために、発見された状態で既に進行癌の場合も多く、年齢調整死亡率も増加し続けている。

## 2. 尖圭コンジローマと母子感染

尖圭コンジローマは、女性では10歳代、20歳代に罹患のピークがある。HPVワクチンには尖圭コンジローマの原因ウイルスであるHPV6, 11型を予防できる効果がある。性感染症を予防できるワクチンは、HPVワクチンとHBワクチンだけである。

さらに、尖圭コンジローマは性感染症というだけでなく、妊娠中に尖圭コンジローマを合併すると、産道感染による母子感染症が発症することがある。若年性再発性呼吸器乳頭腫症 (Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: JORRP) を発症することがある。尖圭コンジローマ合併妊婦の145人に1人くらいの頻度でJORRPが発症する<sup>8)</sup>。この発症予防もHPVワクチンの効果として期待される。

## Ⅲ. HPV ワクチンのしくみと薬理効果

上述したように、HPVは、粘膜上皮内のみでウイルス生活環が完結しており、血中に侵入してウイルス血症になることはない。したがって、ワクチンで誘導される中和抗体は生殖器粘膜の上皮内もしくはその表面でウイルスを中和することになる。ウイルスを中和するためには、ウイルス粒子の立体構造を認識する抗体が必要である。そこでウイルス粒子を構成するL1蛋白質で作られた粒子 (L1ウイルス様粒子: L1-VLP) を人工的に精製したのがHPVワクチンである。

体内で中和抗体を産生して性器の粘膜や皮膚に中和抗体を出すために最も有効な接種経路は筋肉注射であることがわかっている。生殖器粘膜には、分泌型IgAを産生するB細胞がほとんど含まれていない

特性がある。それを代償するために、末梢血中にあるIgG抗体が生殖器粘膜に漏れ出ることが知られている。HPVワクチンはそのメカニズムを利用したワクチンである。末梢血中に高力価の抗HPV抗体を誘導することによって、生殖器粘膜にワクチンで誘導されたIgG抗体が漏れ出てくる仕組みである。

HPVワクチンは、感染しようとするウイルスを中和抗体によって粘膜面でブロックするのが薬理作用である。そのため、すでにワクチンタイプのHPVに感染している女性 (潜伏感染も含め) に対する有効性はない。HPVワクチンには、治療的な作用や、重症化予防効果はない。したがって、あくまでも接種すべき対象は、ワクチンタイプに未感染の男女である。性交未経験者は、確実にHPV未感染者と言っても良いだろう。

## Ⅳ. HPV ワクチンの現状

HPVワクチンは、世界100カ国以上で定期接種化されている (図1)<sup>9)</sup>。ほぼすべての先進国はもちろん、アフリカ・東南アジアの開発途上国でもHPVワクチンが定期接種となっており、先進国はもとより開発途上国でもHPVワクチンの接種率が50-90%となっている<sup>10)</sup>。

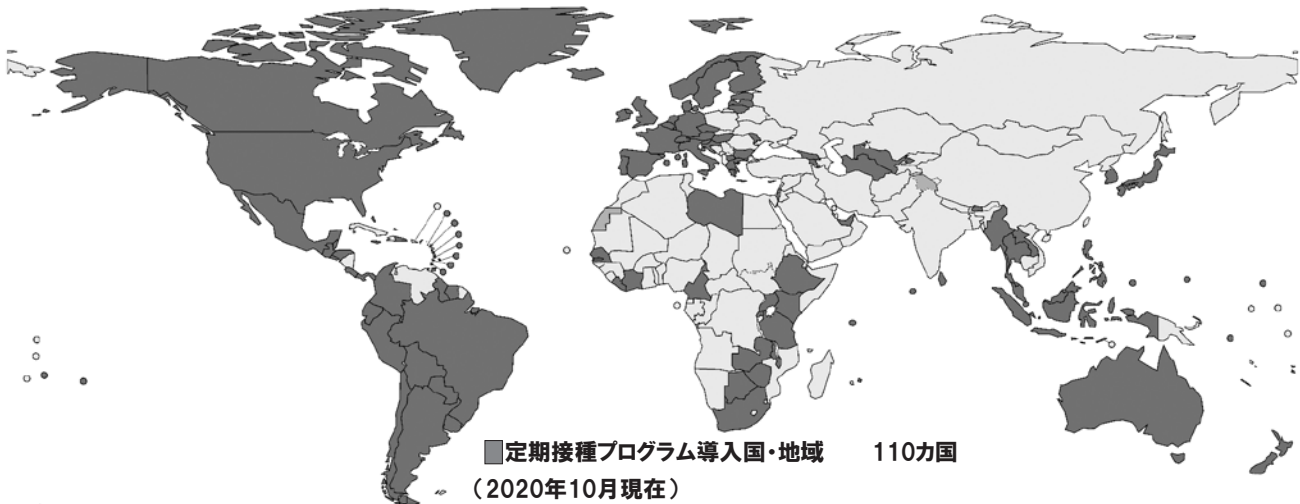
国内では、2価HPVワクチン (サーバリックス<sup>®</sup>)、4価HPVワクチン (ガーダシル<sup>®</sup>)、9価HPVワクチン (シルガード<sup>®</sup>9) が使用できるが、定期接種ワクチンとして認められているのは2価か4価である。海外では、世界80カ国以上で9価HPVワクチンが承認され、定期接種ワクチンとして用いる国が多くなってきた。9価ワクチンは、16/18/6/11型と31/33/45/52/58型の感染を予防でき、子宮頸がんのほぼ90%は予防可能と言われている。世界保健機関WHOをはじめ、多くの欧米諸国では、9価HPVワクチンを定期接種ワクチンとして推奨している。

## Ⅴ. HPV ワクチンの癌の予防効果

HPVワクチン接種がフィンランドで開始された2007年当時に14-19歳の出生コホートを7年間追跡したところ、HPVに関連する子宮頸癌、外陰癌、咽頭癌の発生が、HPVワクチン接種群では1例もいなかった。非接種群では一定数認められた<sup>11)</sup>。ス

ウェーデンでは、2006-2017年の間に10-30歳だった女性の子宮頸がんの発生率を検討した。16歳までにHPVワクチンを接種した女性では、子宮頸がんの発生率は、未接種者の発生率と比べて、HR=0.12 (0.00-0.34) となり発生リスクが88%減少した。また、17-30歳で接種した女性においても、HR=0.47 (0.27-0.75) と53%減少した(表1)<sup>12)</sup>。さらに、このデータでは、HPVワクチンの定期接種を学童女児のうちに受けていれば、10万人あたり1年間で

の子宮頸がん発生数は、0.1人であることを示している(未接種の場合は5.27)。デンマークでは、HPVワクチン非接種者を1とした場合、16歳までに接種した女性では子宮頸がんの発生リスクが0.13 (87%減少)であった。また17-19歳で接種した場合でも0.29であり、キャッチアップ接種の有効性を子宮頸がん減少効果で証明したことになる。ただし、20-30歳での接種者では1.15で減少効果は見られなかった(表2)<sup>13)</sup>。考察としては、この年齢でキャッ



Date of slide: 2020-10-27

図1 HPVワクチンが定期接種されている国々  
(文献9より改変)

表1 HPVワクチンによる子宮頸がんの発生率の減少効果(スウェーデン)

HPVワクチン接種	子宮頸がん患者数 (30歳以下)	10万人年対発生率	年齢補正後の発生率	全補正後の発生率
未接種	538	5.27 (4.84-5.73)	Reference (1)	Reference (1)
接種	19	0.73 (0.47-1.14)	0.51 (0.32-0.82)	0.37 (0.21-0.57)
17才をcut-off				
16才までの接種	2	0.10 (0.02-0.39)	0.19 (0.05-0.75)	0.12 (0.00-0.34)
17-30才の接種	17	3.02 (1.88-4.86)	0.64 (0.39-1.04)	0.47 (0.27-0.75)
20才をcut-off				
19才までの接種	12	0.49 (0.28-0.73)	0.52 (0.29-0.94)	0.36 (0.18-0.61)
20-30才の接種	7	5.16 (2.46-10.83)	0.50 (0.24-1.06)	0.38 (0.12-0.72)

Copyright© 2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.  
Translated with permission.

(文献12より改変)

表2 HPVワクチンによる子宮頸がんの発生率の減少効果(デンマーク)

HPVワクチン接種	人年※	子宮頸がん発生数※※ (コホートでの発生)	年齢補正	患者背景補正
未接種	2,884,778	325	対照を1とする	対照を1とする
接種				
16才以前の接種	1,643,967	6	0.13 (0.04-0.40)	0.13 (0.04-0.41)
17-19才の接種	174,679	5	0.29 (0.08-1.01)	0.31 (0.09-1.07)
20-30才の接種	841,231	168	1.15 (0.88-1.50)	1.14 (0.87-1.49)

※17歳まで36%、17-19歳でのキャッチアップ2.3%、20-30歳でのキャッチアップ19.3%という  
集団で、867,689人を対象とした。そのうち、ワクチンを3回接種したのが78.5%であった。

※※このコホートで2006-2019年に発生した子宮頸がん罹患数

Susanne K Kjaer et al. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer, J Natl Cancer Inst. 2021, 113(10):1329-1335, by permission of Oxford University Press

チアアップ接種を希望した女性では性活動性が高く、ハイリスク HPV の既感染者が多く含まれていた可能性が指摘されている。やはり、性交経験前の世代に接種することが確実な子宮頸癌予防になる。

HPV ワクチンの感染予防効果の持続期間はどうか？ HPV ワクチン接種から 14 年（追跡期間中央値 11.9 年）経っても、HPV16, 18 型に起因する高度子宮頸部上皮内腫瘍（CIN2 以上）は発症していないことが示された<sup>14)</sup>。臨床試験に参加した女性は、2020 年現在 30～37 歳になっていることから、子宮頸がんの前がん病変の罹患年齢ピークは既に越えている。

## VI. キャッチアップ接種の意義

HPV ワクチンの有効性が確実に発揮されるのは性交未経験者である。では、性交渉を一度でも経験したら HPV ワクチン接種の意味がないのか、というところではない。実際、上述のスウェーデン、デンマークのデータでも 17-19 歳でワクチン接種した集団では、未接種集団と比して、明らかな子宮頸がん発症リスクが低下した<sup>12,13)</sup>。この中には性交経験者が含まれていると推察される。HPV ワクチンの開発段階で実施された 8,000 人規模の第 III 相臨床試験においても 26 歳まで組み込まれたが、“検査上未感染の女性”（HPV-DNA 検査陰性、HPV 抗体検査陰性）においては 100% 近い感染予防効果が証明されている。HPV-DNA 検査は商業ベースで実施可能であるが、HPV 抗体検査は世界的にも診療現場では実施不可である。若年者女性ほど、HPV 検査陰性、HPV 抗体陽性であることは報告されている。HPV 検査が陰性でも抗体が陽性の場合、HPV ワクチンの有意な有効性は示されていない。

キャッチアップ接種の意味は、性交経験があつて“HPV16, 18, 6, 11 型以外の HPV にのみ感染している女性に対して、将来 HPV16, 18, 6, 11 型に感染することを予防するという意味である。上述のデンマークの研究で、20-30 歳で HPV ワクチンを接種しても子宮頸癌減少効果が証明されなかった理由は、20-30 歳女性ではすでに HPV16, 18 型に感染している女性が多く含まれ、HPV ワクチンを接種しても“時すでに遅し”で子宮頸癌になってしまった、という意味である<sup>13)</sup>。現時点でのエビデンスからは、

HPV ワクチンはやはり 10 代に接種すべきなのかもしれない。

## VII. HPV ワクチンの安全性

欧州薬事当局(European Medicines Agency: EMA)は、日本で起こった HPV ワクチン問題を受けて、再度 HPV ワクチンの安全性に関する検証を行った。欧州では、複合性局所疼痛症候群（CRPS）もしくは体位性頻脈症候群（POTS）と理解し、CRPS と POTS の発生頻度について調査を実施された。HPV ワクチン接種者と一般集団について、これらの発生頻度に差異はなかったと結論づけた<sup>15)</sup>。また、WHO の GACVS（Global advisory committee on Vaccine safety）が定期的に会合で HPV ワクチンの安全性について評価し、安全なワクチンであることを明言し、日本政府が、科学的レベルが低いエビデンスによって HPV ワクチンの積極的勧奨を中止していることを名指しで批判し、日本の女性の将来を憂慮している<sup>16)</sup>。

国内では、2013 年 4 月から HPV（子宮頸がん予防）ワクチンが定期接種化され、中 1～高 1 の女子が無料で接種可能である。しかし、HPV ワクチン接種後の健康被害に関するマスメディアの報道以降、厚労省が接種の積極的勧奨を中止し、約 8 年が経過した今も勧奨再開されていない。

HPV ワクチン接種後に報告された有害事象に関して、国内外で再調査によってわかってきた接種後副反応の転帰についてまとめられた。重篤な副反応疑いと報告されたケースのうち、約 90% が回復または軽快し通院不要となった。未回復の方は 186 人（のべ接種回数の約 0.002%）であった（表 3）<sup>17)</sup>。しかも、これらの未回復者の原因が HPV ワクチンであるという証明はない。名古屋市の調査では、HPV ワクチン接種者と非接種者の女子について、多方面の症状の有無や病院受診歴を調査し公表した<sup>18)</sup>。少なくともワクチン接種によって様々な症状が発症することは国内で証明された。

## おわりに

厚労省は、一般市民向けにリーフレットを 2020 年 10 月に発行した<sup>19)</sup>。このリーフレットを 12-16 歳

表3 HPV ワクチン接種後副反応疑い報告のあった接種者の転帰

		接種人数に 対する割合	発症日・転帰等の 把握できた 人数に対する割合
予防接種人数		約3,380,000人	100.00%
副反応疑い報告のあった全人数		2,584人	0.08%
うち発症日・転帰等の把握できた人数		1,739人	100.00%
内訳	死亡症例※	3人	0.00%
	回復した/軽快・通院不要	1,550人	0.05%
	回復せず	186人	0.01%

※3件の死亡症例の死因内訳は、①自殺、②心室頻拍及び③骨肉腫とされており、いずれもワクチンの安全性への懸念となるものではないとされている。

【参考】死亡症例の部会報告日 ①平成25年5月16日、②平成25年9月12日、③平成25年10月28日

(文献17より改変)

### (3) 感染対策

胃がん、肝がん、子宮頸がんなどは、ウイルスや細菌等の感染が原因で発生するものが多いと言われていて、これらのがんへの対策として検査があります。例えば、胃がんの原因の多くはピロリ菌感染によるもので、肝臓がんの原因の大部分は肝炎ウイルスの感染によるものです。ピロリ菌の検査は医療機関で受けることができ、肝炎ウイルスの検査は医療機関に加え、地域の保健所でも受けることができます。また、ウイルスの感染が原因となるがんには、ワクチンの接種により、予防することができるものもあります。(※1)

※1 子宮頸がんについては、「日本では、小学校6年～高校1年相当の女の子を対象に、子宮頸がんの原因となるHPV(ヒトパピローマウイルス)の感染を防ぐワクチンの接種を提供しています。HPVの感染を防ぐことで、将来の子宮頸がんを予防できると期待されています。」(厚生労働省「小学校6年～高校1年相当の女の子と保護者の方へ大切なお知らせ」(概要版))

図2 「がん教育推進のための教材」(文科省、2021年3月改訂)

女子が居るすべての家庭に個別通知することになっている。多くの自治体で個別通知され、最近ではHPV ワクチン接種率が少しずつ上昇しはじめている。さらに、2021年3月には、文部科学省が「がん教育推進のための教材」を改訂し、そこにHPV ワクチンの記載が盛り込まれた。全国の小中高校においてHPV ワクチンのことが授業で教えられることになる<sup>20)</sup>。

2021年10月から厚労省内の審議会(ワクチン分科会副反応検討部会)にて、HPV ワクチン接種勧奨再開について議論が始まり、接種勧奨を8年ぶりに再開する方向で準備がはじまった<sup>21)</sup>。いよいよ厚労省からの接種勧奨のお墨付きが出る日が近い。あとはHPV ワクチン接種の必要性や接種後に起こりうる症状などを適切に説明して、よく理解してもらいながら、着実に接種者を増やすことが重要であろう。

## 文 献

- 1) Gravitt PE, The known unknowns of HPV natural history, J Clin Invest. 121: 4593-4599, 2011.
- 2) Ho, GYF. et al.: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med, 338: 423, 1998.
- 3) Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, Koutsky LA, Garland SM, Leodolter S, Joura EA, Ferris DG, Steben M, Brown DR, Elbasha EH, Paavonen J, Haupt RM: for the FUTURE Investigators, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 19; 1585-1594, 2010.
- 4) Bosch FX, de Sanjose S.: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr, 31: 3-13, 2003.
- 5) Inoue M, Sakaguchi J, Sasagawa T, Tango M. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. Int J Gynecol Cancer. 16: 1007-1013, 2006.
- 6) Azuma Y, Kusumoto-Matsuo R, Takeuchi F, Uenoyama A, Kondo K, Tsunoda H, Nagasaka K, Kawana K, Morisada T, Iwata T, Aoki D, Kukimoto I. Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women. Jpn J Clin Oncol. 44: 910-917, 2014.
- 7) Onuki M, et al., Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer., Cancer Sci. 100: 1312-1316, 2009.

1) Gravitt PE, The known unknowns of HPV natural history,

- 8) Shah KV, A case for immunization of HPV6/11-infected pregnant women with the quadrivalent HPV vaccine to prevent juvenile-onset laryngeal papilloma, *J Infect Dis*, **209**: 1307-1309, 2014.
- 9) WHO, Latest info on introduction status of HPV vaccines, Monitoring and Surveillance of HPV Vaccination Programmes, 2020, <https://www.who.int/immunization/hpv/monitor/en/>
- 10) Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al, Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience., *Clin Infect Dis*. **63**: 519-527, 2016.
- 11) Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, et al., Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*.**142**: 2186-2187, 2018.
- 12) Lei J, Ploner A, K. Elfstrom KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al., HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer, *N Engl J Med*, **383**:1340-1348, 2020.
- 13) Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L, Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer., *J Natl Cancer Inst*, **113**: 1329-1335, 2021.
- 14) Kjaer SK, Nygard M, Sundstrom K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C, Final analysis of a14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four Nordic countries, *E Clin Med*, **23**(2020)100401
- 15) Reports of CRPS and POTS after HPV vaccination, EMA/714950, 2015, Nov. 5th.
- 16) WHO, GACVS statement on safety of HPV vaccines, Dec. 17th 2015, [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/GACVS\\_HPVS\\_statement\\_17Dec2015.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPVS_statement_17Dec2015.pdf?ua=1)
- 17) 第15回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成27年度第4回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料 <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/chousa/index.html>、2015年
- 18) Suzuki S, Hosono A, *Papillomavirus Research* **5**: 96-103, 2018.
- 19) 厚労省ホームページ：政策について、健康・医療、ヒトパピローマウイルス感染症～子宮頸がん(子宮けいがん)とHPVワクチン～、<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/index.html>
- 20) 文科省 初等中等教育局健康教育・食育課、がん教育推進のための教材(令和3年3月一部改訂) [https://www.mext.go.jp/a\\_menu/kenko/hoken/1369992.htm](https://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/1369992.htm)
- 21) 厚労省、第69回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第18回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会、HPVワクチンについて、令和3年10月1日 [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_21502.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_21502.html)