



# HPVワクチンの接種をすすめるために —小児科医の立場から

聖マリアンナ医科大学 小児科学教室 准教授

かつ た とも ひろ

勝 田 友 博

Tomohiro KATSUTA

## はじめに

1990-2000年代初頭における国内の予防接種政策は国際的な標準と大きく乖離していたため、「vaccine gap」と呼ばれていた。近年、そのgapは概ね改善されたが、子宮頸がんの予防を主な目的としたヒトパピローマウイルス (Human Papillomavirus: HPV) ワクチンの低接種率が新たな問題点となっている。国内においては、HPV ワクチンに対する積極的勧奨の中止が、2013年6月から2022年3月31日まで8年以上継続されていた。この間、例えば2018年における国内子宮頸がん患者報告数は10,978例に及んでおり、翌2019年には2,921人が亡くなっている<sup>1)</sup>。さらに近年、子宮頸がんの発症年齢は30-40代がピークとなっており、若年者が罹患しやすいがんとして大きな問題となっている。このような状況において、日本産科婦人科学会は一貫して積極的勧奨の再開を求める声明を发出しており<sup>2-7)</sup>、また、HPV ワクチンの有効性や安全性に関連する様々なエビデンスが国内外から報告されている。その結果、2021年10月1日に開催された厚生科学審議会副反応検討部会 (厚生科学審議会予防接種・ワクチン分化学会副反応検討部会及び薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策調査会) において、「HPV ワクチンに対する積極的接種勧奨を妨げる要素はない」ことが確認され、積極的勧奨の再開の方向性が示された。本項においては、国内において積極的勧奨が中止されている間に累積された国内外からのエビデンスを再確認し、ようやく前に進み出した国内における HPV ワクチン接種を的確かつ迅速に進めていく方法を考察する。

## I. HPV ワクチンに関する近年のエビデンス

### 1. 安全性

米国においては2009-2015年の間に約6,000万回の4価HPVワクチン (HPV4) が接種された。その間、米国の有害事象報告システム (Vaccine Adverse Event Reporting System: VAERS) には19,760件の有害事象が報告され、その割合は327例/100万回接種であった<sup>8)</sup>。そのうち94.2%は、めまい、失神、接種部位の局所反応などの軽微な有害事象が占めており、頭痛、倦怠感、嘔気などを含む重篤な有害事象は19例/100万回接種に留まった。同報告においては、国内で問題視された体位性頻脈症候群 (Postural Tachycardia Syndrome: POTS) および複合性局所疼痛症候群 (Complex Regional Pain Syndrome: CRPS) の報告はそれぞれ1.1例/100万回、0.28例/100万回に留まっていた。欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) も2015年に報告されたレビューにおいて、現在入手しうるエビデンスからはPOTSおよびCRPSがHPVワクチンにより誘発されるとは言えないと結論づけた<sup>9)</sup>。また、HPVワクチンと自己免疫性疾患の関連性を評価したメタアナリシスも複数報告されたが、いずれも両者に関連性は認めないという結論であった<sup>10,11)</sup>。

一方で、これらの国外からのエビデンスには日本人を含むアジア人がほとんど含まれていなかったことから、一部では人種差の存在を危惧する意見があった。実際、国内において2016年に報告された報告によると、CRPSやPOTSを含む「多様な症状」をHPVワクチン接種後に認めた12-18歳の女子は43.3例/10万人とされており、欧米からの報告とは大きな乖離を認めた。一方で、同報告はHPVワク

チン接種歴のない同年代の女子においても同様の症状が20.4例/10万人に認められたことも合わせて報告され、HPVワクチン接種と接種後に生じた症状との因果関係は言及できないと結論づけた<sup>12)</sup>。

国内においてはその後、1994-2001年に出生した女性71,177名を対象として、HPVワクチン接種後の「多様な症状」と同ワクチンの関連性が、ワクチン接種群と非接種群を比較することによって評価された<sup>13)</sup>。この調査は名古屋市で施行されたため「名古屋 study」呼ばれている。名古屋 studyには最終的に29,846名から有効回答が得られ、表1に示す24の評価項目の発生状況を、ワクチン接種群と非接種群で比較した。その結果、非接種群と比較して、月経不順、月経量異常、激しい頭痛による病院受診および慢性的で持続する月経量異常の年齢調整オッズ比に上昇が見られたが、24の評価項目のいずれの発症率も接種群で有意な上昇は認められなかった。

## 2. 有効性

海外からは、既にHPVワクチンによる子宮頸がん自体に対する予防効果に関連するエビデンスが複数報告されている。スウェーデンにおいて10-30歳の女性1,672,983名を対象として行われたHPV4接種歴と子宮頸がんの累積発生率の関連性を調査した報告によると、子宮頸がんの累積発生率は接種群、非接種群でそれぞれ47例/10万人、94例/10万人であり、非接種群と比較して、接種群の年齢調整による子宮頸がんの罹患率比は0.51(95% CI: 0.32-0.82)であった。このようにHPV4ワクチンの接種は浸潤性子宮頸がんのリスク低減と関連していることが確認され、さらにその効果は17歳以前に接種した場合、非接種群と比較した接種群の罹患率比が0.12(95% CI: 0.00-0.34)となり、17-30歳の間に接種した群の罹患率比0.47(95% CI: 0.27-0.75)と比べて、より高

い効果が確認された<sup>14)</sup>。同様の報告はデンマークからもなされており、より若年での接種の重要性が確認されている<sup>15)</sup>。

HPVワクチンの普及が海外と比較して大幅に遅れている国内においては、HPVワクチンによる子宮頸がん自体に対する直接の予防効果を示すエビデンスはないが、高度子宮頸部病変(グレード2または3以上の子宮頸部上皮内腫瘍:それぞれCIN2+, CIN3+)に対するリスク低下効果は複数報告されている<sup>16,17)</sup>。例えば、国内における20-29歳の女性34,281例を対象とした子宮頸がんスクリーニング検査結果を用いた高度子宮頸部病変のリスク比を調査した結果、HPVワクチン接種群では、CIN2+およびCIN3+の病変の発生率が非接種群に比べて有意に低く、それぞれRR=0.24(95% CI: 0.10-0.60)、RR=0.09(95% CI: 0.00-0.42)であった。ワクチンの有効性(vaccine effectiveness: VE)はそれぞれ76%、91%であり、HPVワクチンによる高度子宮頸部病変のリスク低下効果が確認された<sup>16)</sup>。

## II. 最近の国外における動向

### 1. 接種回数

国内の定期接種スケジュールにおいては、HPVワクチンは合計3回の接種が推奨されている。一方で、近年は多くの国が2回接種スケジュールを導入している。例えば米国においては、9-14歳でHPVワクチンを接種した場合、3回接種と比べて2回接種でも同等の免疫原性が得られたことを根拠に<sup>18)</sup>、14歳までに接種を開始した場合の総接種回数を2回とすることを推奨している<sup>19)</sup>。ただし、接種開始時期が15歳以上となった場合や免疫不全者においては従来通り3回の接種が継続されている。2回接

表1 名古屋 studyに含まれる24の評価項目

24の評価項目					
1	月経不順	9	光過敏	17	記憶力低下
2	月経量異常	10	急激な視力低下	18	計算力低下
3	関節や身体の痛み	11	めまい	19	漢字記憶力低下
4	激しい頭痛	12	下肢冷感	20	不随意運動
5	倦怠感	13	不眠	21	歩行困難
6	易疲労感	14	過剰睡眠	22	杖や車椅子依存
7	集中力低下	15	肌荒れ	23	突然の筋力低下
8	視野異常	16	過換気	24	手足の脱力

種スケジュールの導入は被接種者や保護者の時間的・身体的負担軽減だけでなくコスト軽減の面でも非常に重要な点であり、国内における今後の重要な検討課題の一つである。

## 2. 男性への接種

HPVに感染するのは女性だけではなく、男性であっても感染後に頭頸部がん、陰茎がん、肛門がんのほか尖圭コンジローマを発症する場合もある。米国においては、2011年以降、11-12歳における男性へのHPV4接種の推奨が開始された<sup>20)</sup>。国内においては2020年にHPV4の接種適応が、9歳以上の男性へ拡大された（ただし男性への接種は任意接種のまま）。2価HPVワクチン（HPV2）の接種適応に男性は含まれていない。後述する9価HPVワクチン（HPV9）は海外においては多くの国において男女ともに接種が可能であるが、国内においては執筆時点（2022年4月）では、接種対象が9歳以上の女性に限定されており、男性への接種は承認されていない。

## 3. HPV9

米国においては、2014年に食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）により承認されたHPV9が翌2015年には11-12歳の男女を対象として導入された<sup>21)</sup>。米国においては、その後、2016年以降、それまで使用されていたHPV2、HPV4の供給が終了し、HPV9のみが使用されている。HPV9は子宮頸がんの原因となるウイルス型の約9割をカバーすることが可能であり、さらに既存のHPV4と同様、尖圭コンジローマに対する予防効果も有している。2021年には国内においてもHPV9の承認が得られたが、前述の通り男性への接種が認められておらず、さらに定期接種にも分類されていないため、国内で接種する場合は高額な自己負担を伴う任意接種扱いとなる。

## Ⅲ. 最近の国内における動向と課題

### 1. 国内における動向

2013年にHPVワクチンに対する積極的勧奨が中止されて以来、国内におけるHPVワクチン接種率は長期間に渡り1%未満のままであった。一方で、

国内外から様々な安全性有効性に関するエビデンスが集積されたこともあり、近年HPVワクチンを取り巻く国内の動向は少しずつ変化してきている。特に、厚生労働省は2020年10月にHPVワクチンに関するリーフレットを改訂すると同時に<sup>22)</sup>、積極的勧奨は中止したままではあるが、それまで控えていた地方自治体からHPV定期接種対象者への郵送等による情報提供を容認する方針とした<sup>23)</sup>。その結果、近年、国内におけるHPVワクチン接種率は徐々に増加してきており、2021年1-3月期における施設納入数は10万本を超えている<sup>24)</sup>。厚生労働省は、その後2022年2月にもHPVワクチンに関するリーフレットを再改訂した<sup>25)</sup>。

### 2. 国内における課題

国内において、長期間にわたるHPVワクチン接種率の低下、という世界的には非常に稀な事象が発生した要因は多岐にわたるが、非常に大きな影響を与えた要因の一つとして、予防接種後副反応のモニターシステムが関与した可能性がある。国内においては、予防接種法に基づく「予防接種後副反応疑い報告」システムが確立されている。このシステムは米国におけるVAERSに類似しており、医師等は、ワクチン接種後に被接種者において、定められた期間に一定の症状を認めた場合、医薬品医療機器総合機構へ「予防接種後副反応疑い報告」をすることが義務づけられている。報告は医師だけでなく保護者の方から行うことも可能である。このようなシステムは、ワクチン承認前の治験では検出されない稀な副反応の「シグナル」を検出するためには非常に有用であるが、報告者の自発的な報告に依存する「受動的」な監視システムであるため、バイアスが発生しやすいという欠点がある。例えば、ワクチンの有害事象は重篤な内容ほど報告されやすいが、一方で比較的軽度な内容は報告されにくいため過小評価される可能性がある。逆にメディア等に取り上げられ、社会的に注目されることにより報告頻度が急増し、過大評価される可能性もある。さらにコントロール群としてのワクチン非接種者情報が存在しないため、有害事象の発現率は算出できない点も大きな問題点である。米国においては、9つの民間病院群と疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention: CDC）が共同で「能動的」な監視シス

テムである Vaccine Safety Datalink (VSD) を運営している。VSD により米国の人口の4%弱を占める1,200万人のデータを用いて、予防接種の安全性を含む疫学調査を迅速に行うことが可能である。国内にはVSDと同様のシステムは導入されていないが、もしVSDが存在していた場合、HPVワクチンに関連した混乱が回避または早期解決できた可能性がある。今後、国内においてHPVワクチンと同様の問題を発生させないためにも、国内版VSDの構築が必須かつ急務である。



## おわりに

海外においては近年、子宮頸がんの排除 (elimination) を目標として、議論と対策が進められており、HPVワクチンの低接種率が問題となっている国内の状況とは大きく異なっている。HPVワクチンは既に国内における新たな vaccine gap となっており、今後、日本が他国と比べて子宮頸がん患者が突出して多い稀な国となることが懸念される。そのような最悪の事態を回避するためには、早急な接種率の改善とともに、積極的勧奨接種の中止に伴い接種機会を逃した年齢層への速やかなキャッチアップ接種体制の確立が必須である。

## 文 献

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センター．癌種別統計情報 子宮頸部. 2021: [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/cancer/17\\_cervix\\_uteri.html#anchor1](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/17_cervix_uteri.html#anchor1).
- 2) 日本産科婦人科学会. 「子宮頸がん予防のHPVワクチン接種の勧奨一時中止」に対する声明. 2013: [https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content\\_id=18](https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=18).
- 3) 日本産科婦人科学会. 子宮頸がん予防ワクチン(HPVワクチン)接種の勧奨再開を求める声明. 2015: [https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content\\_id=14](https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=14).
- 4) 日本産科婦人科学会. HPVワクチン(子宮頸がん予防ワクチン)接種勧奨の早期再開を求める声明. 2017: [https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content\\_id=11](https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=11).
- 5) 日本産科婦人科学会. HPVワクチン(子宮頸がん予防ワクチン)接種の積極的勧奨の早期再開を強く求める声明. 2017: [https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content\\_id=8](https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=8).
- 6) 日本産科婦人科学会. HPVワクチン(子宮頸がん予防ワクチン)接種の早期の勧奨再開を強く求める声明. 2017: [https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content\\_id=5](https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=5).
- 7) 日本産科婦人科学会. HPVワクチンをめぐる議論に関する声明. 2018: [https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content\\_id=9](https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=9).
- 8) Arana JE, Harrington T, Cano M, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015. *Vaccine* 2018; **36**(13): 1781-1788.
- 9) European Medicines Agency. Human papillomavirus (HPV)vaccines. Review under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Assessment report*, 2015: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/hpv-vaccines-article-20-procedure-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/hpv-vaccines-article-20-procedure-assessment-report_en.pdf).
- 10) Jiang HY, Shi YD, Zhang X, et al. Human papillomavirus vaccination and the risk of autoimmune disorders: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2019; **37**(23): 3031-3039.
- 11) Genovese C, V LAF, Squeri A, Trimarchi G, Squeri R. HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Prev Med Hyg* 2018; **59**(3): E194-E199.
- 12) 祖父江友孝. 青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査. 第23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28年度第9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 2016; 資料4: <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000147016.pdf>.
- 13) Suzuki S, Hosono A. No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Res* 2018; **5**: 96-103.
- 14) Lei J, Ploner A, Elfstrom KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020; **383**(14): 1340-1348.
- 15) Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021; **113**(10): 1329-1335.
- 16) Shiko Y, Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV vaccination against the development of high-grade cervical lesions in young Japanese women. *BMC Infect Dis* 2020; **20**(1): 808.
- 17) Ikeda S, Ueda Y, Hara M, et al. Human papillomavirus vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia in Japan: A nationwide case-control study. *Cancer science* 2021; **112**(2): 839-846.
- 18) Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**(49): 1405-1408.

- 19) Center for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (Pink Book)* 14th edition. 2021.
- 20) Centers for Disease C, Prevention. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; **60** (50): 1705-1708.
- 21) Petrosky E, Bocchini JA, Jr., Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; **64** (11): 300-304.
- 22) 厚生労働省. 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～. 2020: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/index.html>.
- 23) 厚生労働省. ヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種の対象者等への周知について. 2020: <https://www.mhlw.go.jp/content/11925000/000680929.pdf>.
- 24) 厚生労働省. HPVワクチンについて. 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 2021: [https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/1-1\\_1006.pdf](https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/1-1_1006.pdf).
- 25) 厚生労働省. HPVワクチンに関する情報提供資材 HPV ワクチンに関するリーフレット 2022: <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/leaflet.html>