

平成 30 年 12 月 21 日

医療従事者の方へ

一般社団法人 日本プライマリ・ケア連合学会
理事長 丸山 泉

ヒトパピローマウイルスワクチンに関する日本プライマリ・ケア連合学会の考え方

(この内容は本学会の HPV に関する特別委員会で協議され、理事会で承認されたものです)

平成 25 年 4 月に予防接種法に基づき定期接種化されたヒトパピローマウイルス (以下、HPV) ワクチンが、接種後の「多様な症状」¹⁾の報告により同年 6 月に「積極的な接種勧奨」が差し控えられ、すでに 5 年以上が経過しました。

子宮頸がんで苦しむ女性を一人でも減らすため、日本プライマリ・ケア連合学会は、以下の論拠から HPV ワクチンの積極的な接種勧奨の即時再開を要望します。

ただし、上述の「多様な症状」に苦しむ人たちに対しては、ワクチンとの因果関係の有無とは関係なく「苦しむ患者は全て等しく十全なケアの対象である」との理念に基づき、等しく積極的に真摯に診療する所存です。そして、こうした接種後の症状への診療体制整備に労を惜しまず協力し、改善点を模索していきたいとも考えております。

現在、日本では 1 年に 10,000 人の女性が子宮頸がんを発症しています。国内の 2016 年の子宮頸がんによる死亡は 2,710 人でした。多くのがんが高齢者に死をもたらす病気なのに対して、子宮頸がんは性行動が関係していることから、20~40 歳代の若い人の死亡が多いのが特徴で、死亡者数は増加傾向にあります。40 歳代前半の女性のがん死亡最大の原因が乳がん、その次に多いのが子宮頸がんです²⁾。

1. 子宮頸がんの原因

子宮頸がんの多くは HPV の感染が原因と言われています。主な感染経路は性交渉です。HPV はごくありふれたウイルスで、性交渉の経験がある女性のうち 50%~80%は、生涯で一度は HPV の感染機会があると推計されています。多くの人は無症状のまま一過性の感染に終わりますが、HPV が持続的に長く感染し続けると、子宮頸部の細胞に変化が生じて、軽度異形成、中等度異形成、高度異形成・上皮内がんという前がん病変を経て、数年かかって子宮頸がん (浸潤がん) が発生することがあります。

そのため、性交渉の経験のある女性は誰にでも HPV による子宮頸がんを発症する危険性があると言えます。

2. ヒトパピローマウイルス (HPV)

HPV は性交渉によって感染するウイルスです。大きく分けると HPV が起こす病気は二種類。尖圭コンジローマとがんです。尖圭コンジローマは、その名の通り尖ったイボが男女の生殖器にできます。尿路を閉塞して排尿障害を起こすこともありますし、見た目の問題もあり不安やうつといった精神症状の原因にもなります。生活の質 (QOL) を著しく損なうのが尖圭コンジローマです。

厚生労働省によると、2016 年の尖圭コンジローマの報告数は男性で 3,382 人、女性は 2,055 人でした。これらはあくまで定点観測であり、実際にはもっとたくさんの患者さんが日本で発生していることが推察されます³⁾。

HPV を原因とするがんで最も多いのが女性の子宮頸がんです。しかし、子宮頸がん以外にも、アナルセックスによる肛門がんやオーラルセックスに関係した口や喉 (のど) のがん、男性の陰茎がんの原因になることも分かっています。

このように、HPV は性交渉によって男女ともに、誰でも感染しうるウイルスであり、その健康にもたらす影響は決して小さくないのです。

3. 子宮頸がんの予防方法

3-1. HPV ワクチン

定期接種ワクチンの一つです。

子宮頸がんの原因と考えられている HPV の感染を予防し、前がん病変やがんにならないようにする (一次予防) ためにワクチンがあります。現在の HPV ワクチンでは、尖圭コンジローマ、そして子宮頸がんの前段階の前がん病変を約 6~8 割を予防できると報告されています。高度異形成以上の前がん病変が見つかり、全例円錐切除をしなければなりません。それは一定の侵襲性があるだけではなく、早産のリスクを高めることになり、当事者の女性たちにとって大きな問題となります。よって、前がん病変を減らすことにも大切な意味があるのです。

子宮頸がんを含む多くの浸潤がん (いわゆる「がん」) が前がん病変を経て、浸潤がんになります。HPV ワクチンが承認されてから日が浅いため、がんの予防効果 (いわゆるエビデンス) ははっきりとは示されていませんが、HPV 感染を防止することで多くの疾患の前がん病変も減ることがわかっています⁴⁾。また子宮頸部に高度異形成以上の前がん病変が見つかり、前述のように全例円錐切除となりますから、子宮頸がんの場合には特に HPV ワクチンの直接的なエビデンスを出すのは難しいと考えられます。ただし、原因が存在しなければその結果は起きませんので、HPV ワクチンによって、前がん病変を減らすことにより、子宮頸がんを始めとする HPV 関連の悪性疾患も将来的には減ることが期待されています。

そのため、多くの国では HPV ワクチンを積極的に接種することで尖圭コンジローマと

子宮頸がんを減らそうとしています。さらに一部の先進国では、男性にもこのワクチンを積極的に接種するよう推奨しています。米国では女子の13歳から26歳、男子の13歳から21歳に、そして26歳までの男性同性愛者などにも積極的な接種を推奨しています⁵⁾。

3-2. 子宮頸がん検診

子宮頸がん検診も大事です。検診によって前がん病変のうちに発見して治療を行うことで、がんへの進展を防ぐ（二次予防）ことができ、子宮頸がんの死亡を減らすことができます^{6) 7)}。

多くの国では20-25歳以上の女性に定期的ながん検診を行うよう勧められています。がん対策先進国の米国では、2010年に対象女性（21-65才女性）の86.7%が子宮頸がん検診を受けました。残念ながら、日本での子宮頸がん受診率は20歳代ではわずか26.5%、他の年齢層でも3割前後に留まっています^{8) 9)}。

さて、検診率の高い米国でも年間4000人以上の女性が子宮頸がんで亡くなっています¹⁰⁾。がんや前がん病変の人が検診で陽性となる割合は50%~70%と十分に高くないため、検診だけを受けていれば安心とは残念ながら言えないのです。米国のデータは、がん検診が充実するだけでは不十分なことを教えてくれます。

よって、子宮頸がん予防には、HPVワクチンと子宮頸がん検診の両方による予防が最も効果的です。

4. HPVワクチンについて

4-1. ワクチンの効果

わが国では現時点で2種類のHPVワクチンが承認されていますが、どちらも子宮頸がん全体の50~70%の原因を占めるHPV16型とHPV18型の感染予防を主な目的としています。2価ワクチン（サーバリックス[®]）はHPV16型と18型の2種に対応します。4価ワクチン（ガーダシル[®]）はHPV16型、18型に加えて、性器の良性病変である尖形コンジローマの原因となるHPV6型、11型にも対応し、尖形コンジローマも予防します。海外では9価ワクチン（ガーダシル9[®]）が承認され、より多くのHPVウイルス感染予防効果があります。また、このワクチンは従来よりも接種回数がないため、主流なものになりつつあります。後述のワクチン関連の副反応も接種回数を減らせば、ある程度回避できるかもしれません。

HPVワクチンが普及した国々では、ワクチン型のHPV感染が劇的な減少（最大90%の減少）と前がん病変の減少（最大85%の減少）が報告され、高い予防効果を認めています⁴⁾。国内からも前がん病変のHPV感染率の有意な減少が報告されています。

HPVワクチンには、接種時にすでに感染しているHPVの排除や、すでに生じているHPV感染症の進行予防効果はありません。そのため、HPVに感染するリスクとなる性交

渉を経験する前に HPV ワクチンを接種することが望ましいとされています。また、HPV ワクチンはすべてのタイプの HPV 感染を予防できるわけではないため、HPV 接種後も定期的に子宮頸がん検診を受けることが大切です。

4-2. ワクチンの副反応

主な副反応として、発熱や接種した部位の痛みや腫れ、注射による痛み、恐怖、興奮などをきっかけとした失神などが報告されています。HPV ワクチンは接種部位の痛みなどが他のワクチンよりも多いことが研究でわかっています¹¹⁾。

HPV ワクチン接種後に報告された、広い範囲に広がる痛みや、手足の動かしにくさ、不随意運動（動かそうと思っていないのに体の一部が動いてしまうこと）などを中心とする「多様な症状」は、国内外において多くの解析が慎重に行われてきましたが、現在までに HPV ワクチンが「多様な症状」の原因であるという因果関係を証明する科学的・疫学的根拠は示されていません。そして、全身に起きる重篤な症状については HPV ワクチン接種した集団とそうでない集団と比べても、発症率に差はなかったという研究結果が発表されています^{12) 13)}。HPV ワクチンの副反応疑い報告頻度は 0.08% (2,584 人/約 338 万人)、副反応疑い報告で確認できている未回復の割合は 0.005% (186 人/約 338 万人) であり、海外での大規模比較試験では、接種者と非接種者間に重篤な副反応の発生率に差はないと報告されています。

これらの研究は 2 つのことを教えてくれています。こうした諸症状の出現する頻度は高くないこと、そして、HPV ワクチン接種がなくてもこのような症状は起きることがあるということです。

2018 年には、名古屋でのデータ解析でも HPV ワクチン接種後の重篤な副反応が増加してはいなかったことが報告されました¹⁴⁾。海外では増えない副反応も日本人では増えるかもしれない、という懸念がありましたが、そのような増加は見られなかったのです。今後 HPV ワクチンと「多様な症状」との関連性を証明するためには、更に大規模な前向きなサーベイランスが必要です。

なお、今後、今まで知られていなかった他の副反応が出現する可能性はゼロではありませんし、副反応に関連した研究が進み、何らかの免疫学的な機序が明らかにされることがあるかもしれません。われわれ医療者としては、現状を正しく理解して対象となる方々に説明し、理解を得ることが大切と考えます。

4-3. ワクチンの副反応へのサポート

ワクチン接種後に何らかの症状が現れた方のための診療相談窓口が全国 85 施設（全ての都道府県）に設置されています。

接種後の「多様な症状」に対しては、私たちプライマリ・ケア領域の医師を含む複数の診療科の専門家たちが密接に連携して診療にあたり、社会全体でこのような症状

で苦しんでいる方々をしっかりと支えていくことが重要と考えます。HPV ワクチンの副反応と認められた方々に対しては国からの救済制度がありますが、これまでこのような方々に対して、医療者側での連携と対応が適切にできていなかった面もありました。そのことが、対象となる方々をさらに苦しめ、HPV ワクチンをめぐる混乱を招く遠因となったということに対して、私たち医療者は真摯に振り返る必要があります。今後私たちは、「多様な症状」を来した方々の診療に対して、プライマリ・ケア領域を担う医師として、他の分野の専門家たちと協力しながら、誠意をもって取り組みたいと考えています。

5. HPV ワクチンの積極的勧奨の差し控えについて

平成 25 年 4 月に予防接種法に基づき HPV ワクチンは定期接種になりました。しかし、ワクチン接種後の有害事象のリスクが懸念されたために、厚生労働省は「積極的勧奨」を差し控えました。

「積極的勧奨」とは、市町村が対象者やその保護者に対して、問診票やハガキ等を各家庭に送ることや、さまざまな媒体を通じて積極的に接種を呼びかけるなどの取り組みを指しています。このような具体的なお知らせがなければ、多くの国民は HPV ワクチンが定期接種であり、どんなワクチンかという情報を知る機会がありません。そしてワクチンを接種できる対象者であっても、接種できる機会を知らずに過ごし、HPV 感染のリスクにさらされたままになってしまっています。

この「積極的勧奨」は、接種を強制するという意味はありません。信条的な理由、宗教的な理由など、いろいろな理由で予防接種を打たないこともできます。逆に、健康はすべての人に与えられた権利です。ワクチンの情報を知らないために接種が困難になることは、大切な予防医療へのアクセスを制限することになります。そのため

「積極的推奨」は再開すべきと考えます。必要なすべての人に平等に広報し、自らの意志で接種する選択ができる環境に戻すべきと考えます

さいごに

以上のように、日本プライマリ・ケア連合学会は、HPV ワクチンが十分に有効であり、積極的に接種を広めるに足るだけの安全性を有していると判断します。日本で十分な子宮頸がん予防が実践されていない現実と、HPV ワクチン接種が停滞している現状を危惧し、子宮頸がんを苦しむ女性を一人でも減らすため、HPV ワクチンの積極的勧奨の即時再開を要望します。

<引用文献>

- 1) 資料 4-3 HPV ワクチンにおいて報告すべき副反応[Internet]. 厚生労働省ホームページヒトパピローマウイルス感染症 (HPV ワクチン) 副反応追跡調査 [最終アクセス 2018 年 11 月 2 日] URL:
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/chousa/dl/160212_04.pdf
- 2) 最新がん統計 [Internet]. がん情報サービス, 国立がん研究センター. [更新日 2017 年 12 月 8 日 ; 最終アクセス 2018 年 7 月 30 日].
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 3) 性感染症報告数の年次推移. [Internet]. 性感染症報告数, 厚生労働省. [最終アクセス 2018 年 7 月 30 日]. <https://www.mhlw.go.jp/topics/2005/04/tp0411-1.html>
- 4) Arbyn M, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5.
- 5) HPV Vaccine Recommendations. [Internet]. 米国疾病管理予防センター (CDC) . [更新日 2016 年 12 月 15 日 ; 最終アクセス 2018 年 7 月 30 日].
<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>
- 6) LAARA, E., et al. Trends in mortality from cervical cancer in the nordic countries: association with organised screening programmes. Lancet 8544 (1987) :1247-1249.
- 7) The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) [Internet]. National Cancer Institute. [更新日 2016 年 12 月 15 日 ; 最終アクセス 2018 年 7 月 30 日].
<https://seer.cancer.gov/statistics/reports.html>
- 8) Jemal, Ahmedin, et al. "Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV) -associated cancers and HPV vaccination coverage levels." JNCI: Journal of the National Cancer Institute 105.3 (2013) : 175-201.
- 9) 平成 28 年 国民生活基礎調査の概況, 第 13 表 性・年齢階級別にみた 20 歳以上のがん検診受診状況 [Internet]. 厚生労働省. [更新日 2018 年 7 月 20 日 ; 最終アクセス 2018 年 7 月 30 日]. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/06.pdf>
- 10) Siegel, et al. "Cancer statistics, 2011. The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths" Cancer Journal for Clinicians 61,4 (2011): 212-236.

- 11) Ogawa, et al. "Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: a meta-analysis of 24 controlled studies." *Journal of pharmaceutical health care and sciences* 3.1 (2017) : 18.
- 12) Scheller, et al. "Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system." *Jama* 313.1 (2015) : 54-61.
- 13) Arnheim-Dahlström, et al. "Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study." *BMJ* 347 (2013) : f5906.
- 14) Suzuki, et al. "No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study." *Papillomavirus Research* 5 (2018) : 96-103.