

研究課題名：日本における子宮頸癌予防 HPV ワクチンの医療経済的評価のための大規模臨床研究

課題番号：H23 - がん臨床 - 一般 - 019

研究代表者：新潟大学大学院医歯学総合研究科産婦人科学教室 教授 榎本 隆之

1. 本年度の研究成果

本研究は、子宮頸癌予防 HPV ワクチンの中・長期的予防効果の検証と、現在の若年女性における HPV 感染状況の把握を通して、HPV ワクチンの医療経済的評価を行うものである。当課題の研究期間中はワクチン接種症例の登録が主な事業になる。これについては、大阪府内科医会の協力も得られて期待される場所であったが、副反応報道および厚生省の HPV ワクチンの接種推奨一時中止の声明によって、残念ながら目標を下回る結果となっている。この現状を受けて、既登録者（主に中学・高校生）をより確実に検診受診させる取り組みを開始した。すなわち、ワクチン接種登録者本人および保護者（母親）にインタビューを行い、そこで得られた回答を元に、現在、ワクチン接種登録者全員に郵送によるアンケート調査を実施している。また府下自治体との共同研究にて、子宮がん検診の継続受診には初回接種時の継続受診の勧奨が重要であることが判明し、今後の検診勧奨に有用であると考えられた。これらの知見の下、子宮頸癌予防 HPV ワクチンの中・長期的予防効果を検証し、医療経済評価につなげる予定である。

(1) 倫理委員会承認または倫理講習会受講

本研究に置いては、倫理委員会を有する施設では各施設の倫理委員会での承認、倫理委員会を有さない施設においては、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会と大阪産婦人科医会が共同で開催する倫理講習会への出席を必須としている（「倫理面への配慮」参照）。本年度、新たに 27 施設において倫理委員会の承認が得られ、また新たに 31 施設から倫理講習会への出席があった。検診は、検診センターなど産婦人科医会所属以外の施設でも行われているため、医会所属以外の施設においても 3 施設から倫理講習会の出席をしていただき、1 施設で倫理委員会の承認が得られた。一昨年度からの通算では、38 施設において倫理委員会での承認が得られ、316 施設からの倫理講習会の出席を認めている。

(2) ワクチン（サーバリックス・ガーダシル）接種症例の登録

サーバリックス接種症例の登録は平成 23 年 4 月より、ガーダシル接種症例の登録は平成 24 年 1 月より実施している。本年度（平成 24 年度 4 月～11 月末）の新規登録は、サーバリックス接種症例で 56 症例、ガーダシル接種症例で 169 症例であった。一昨年度からの通算では、サーバリックス接種症例は 1956 症例、ガーダシル接種症例は 820 症例の登録を得ている。

本年 3 月・4 月にかけて、マスメディアを通じて HPV ワクチンの副反応が大きく取り上げられたが、本研究では同時期の登録数は著しい減少を認めなかった。HPV ワクチン接種は内科や小児科で行われていることが多いが、本研究では接種者の登録の大半が産婦人科施設で行われており、産婦人科医師より説明がなされていたからと思われる。しかし、本年 6 月に厚生省より HPV ワクチンの接種推奨一時中止の声明が出されて以降は接種症例の登録は激減している。すなわち、厚生省勧告後の 7 月から 11 月末までの登録数は 42 症例であり、昨年の同期間における登録数 280 症例と比較すると 85%の減少であった。実際、堺市（人口 84.7 万人）における HPV ワクチン公費接種者（すべての医療機関を含む）は、ワクチン副反応報道以降 7 割以上も

減少しており、特に厚生省勧告の出した 6 月の接種者は、前年度に比べて 87%の減少（初回接種に限ると 95%の減少）であった。

なお、この影響でワクチン接種症例の登録が目標数に達しておらず、やむを得ず登録期間を 1 年延長した。

(3) 大阪府内科医会の協力

上述の如く、HPV ワクチン接種の多くは産婦人科施設以外で施行されており、接種症例の登録を伸ばすために、本年 3 月より大阪府内科医会の全面的協力を得て、内科施設にも接種者登録を依頼している。内科医への啓蒙活動として、本年度、講演会を 2 回開催した。本年 11 月末現在、18 施設からの登録を認めている（大阪府内科医会所属施設数は約 850 施設）。

(4) ワクチン接種登録者および保護者へのインタビュー・アンケート

本年 3 月以降の HPV ワクチンによる副反応報道および 6 月の厚生省によるワクチン接種推奨の一時中止の声明以降、ワクチン接種登録数が激減していることを考慮すると、今後も顕著に登録が増加することは困難と思われる。したがって、本研究においては接種症例の登録を推進する一方、既登録者（主に中学・高校生）を如何にして確実に検診を受診させるかが重要な課題となっている。

検診受診の効果的な勧奨の方法を模索するために、ワクチン接種登録者本人および保護者（母親）にインタビューを行った。インタビューは計 12 名に行い、そこで得られた回答を元にアンケートを作成し、現在、ワクチン接種登録者全員に郵送によるアンケート調査を実施している。なお、登録者の中には 3 回の接種期間中に副反応報道・厚労省の声明に接して接種を中断しているものが存在するため、今後どのような契機があればワクチン接種を再開するかもアンケート調査している。この結果は研究成果発表会にて報告したい。

(5) 自治体との連携（無料クーポン送付時の研究案内同封）

本研究では、HPV ワクチン非接種の 20 歳・25 歳の子宮がん検診受診者をコントロール群としている。20 歳・25 歳の子宮がん検診受診率は非常に低いため、少しでも多くの対象者に子宮がん検診受診を促し、研究への参加を依頼する目的で、府下の自治体が子宮がん検診の無料クーポンを送付する際に、当研究の案内を同封してもらうこととした。本年度は 24 自治体からの協力を得ており、来年度も引き続き協力を依頼する予定である。

また、ワクチン接種登録者においても 20 歳で検診を受けた後も継続して検診を受けることが望ましく、本研究においても 25 歳時の再検診を必須としている。これをより効果的に実施するために、府内の自治体の検診データの解析を共同で行ったところ、若年者において子宮がん検診無料クーポンによって初めて検診を受診する人数は急増したが、継続受診には全く結びついていないことが判明した。この継続受診率は初回の検診を受けた施設によって有意に異なることも判明した。すなわち初回接種時の継続受診の勧奨の呼びかけが重要であると考えられた。

(6) 検診（ワクチン接種者・非接種者）

本年度、ワクチン接種登録者およびワクチン非接種者（コントロール群）の検診がスタートした。コントロール群の検診結果の一部を試験的に解析したところ、HPV 陽性は 21%であり、HPV-16 感染が 2.3%、HPV-18 感染が 1.4%に認められた。これらはこれまでの諸家の報告より若干低めである。また子宮頸部細胞診異常は 1.9%、子宮頸部異形成（組織診異常）は 1.4%で

あった。

2. 前年度までの研究成果

(1) 倫理委員会承認または倫理講習会受講

昨年度までに、27 施設において倫理委員会の承認、280 施設の倫理講習会の出席を認めた。

(2) ワクチン接種症例の登録

昨年度までに、サーバリックス接種 1900 症例、ガーダシル接種 651 症例の登録があった（計 2351 症例）。

(3) 自治体との連携（無料クーポン送付時の研究案内同封）

昨年度は試験的に箕面市に協力を依頼し、子宮がん検診の無料クーポンを送付する際に、当研究の案内を同封していただいた。

(4) 検診

昨年度は一部の施設において試験的にワクチン非接種者の検診の登録を依頼し、24 名がコントロール群として検診を受診した。

3. 研究成果の意義及び発展性

本研究は、HPV ワクチンの医療経済的評価を行うことを目標に子宮頸癌予防 HPV ワクチンの中・長期的予防効果の検証と現在の若年女性における HPV 感染状況の解析を行うものである。副反応報道および厚生省の HPV ワクチンの接種推奨一時中止の声明によって、残念ながら目標を下回る結果となっているが、接種登録者を高率に検診受診させることができれば十分有意な解析ができる。そこで、現在は若年女性に対して、直接インタビューやアンケート調査を行い、若年者の子宮がん検診受診率向上に有効な手法の探索を行っている。これは本研究の成果につながるばかりか、今後のがん検診に関する厚生労働行政にも有益な情報を産むものと考ええる。

現在、副反応報道・厚労省の声明にてワクチン接種はほとんど止まっている状態であるが、厚労省が勧奨を再開したとしてもすぐに接種者が増加するとは考えにくい状況である。本研究においては、ワクチンの 3 回接種期間中に副反応報道・厚労省の声明に接して接種を中断している者が存在し、これらを対象に、どのような手続きがあればワクチン接種を再開するかもアンケート調査しており、この結果は、今後ワクチンの積極的勧奨一時中止が解除された後の接種勧奨の仕方に極めて有用な結果が得られるものと考ええる。

4. 倫理面への配慮

当研究は資料の採取に「侵襲性」がなく、「介入」もない疫学研究であるため、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。当研究において、研究の本質である検診は、ほぼ全例大阪産婦人科医会加入の医師の施設で行われている。検診施行施設は約 500 施設であるが、その多くは倫理委員会を有さないクリニックである。倫理委員会を有する施設では、各施設の倫理委員会での承認を必須としている。

5. 発表論文・発表学会

第 51 回日本癌治療学会学術集会において、研究の現状を発表した。

医師向けには、医療総合誌 Clinic magazine No.526（2013 年 4 月号）に当研究の記事が掲載された。

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究機関 における職名
榎本隆之	研究立案、研究統括、広報活動、啓蒙活動、倫理講習会開催	新潟大学・医歯学系・婦人科 腫瘍学 (新潟大学)	教授
大道正英	研究計画、広報活動、啓蒙活動	大阪医科大学大学院医学研究科産婦人科学 婦人科 腫瘍学 (大阪医科大学)	教授
神崎秀陽	研究計画、広報活動、啓蒙活動	関西医科大学大学院医学研究科産科学婦人科学 婦人科 腫瘍学 (関西医科大学)	教授
祖父江 友孝	研究の解析内容の検討・統計解析	大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学 がん疫学 (大阪大学)	教授
木村 正	研究計画、広報活動、啓蒙活動	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学 婦人科 腫瘍学 (大阪大学)	教授
角 俊幸	研究計画、広報活動、啓蒙活動	大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学 婦人科 婦人科悪性腫瘍 (大阪市立大学)	教授
万代 昌紀	研究計画、広報活動、啓蒙活動	近畿大学大学院医学研究科女性機能病態・周産 期医学 婦人科 腫瘍学 (近畿大学)	教授
斉藤淳子	研究計画、広報活動、啓蒙活動	関西医科大学大学院医学研究科産科学婦人科学 婦人科 腫瘍学 (関西医科大学)	講師
藤田征巳	研究計画、広報活動、啓蒙活動	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学 婦人科 腫瘍学 (大阪大学)	講師
吉野 潔	研究計画、広報活動、啓蒙活動	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学 婦人科 腫瘍学 (大阪大学)	講師
中井英勝	研究計画、研究結果解析	近畿大学大学院医学研究科女性機能病態・周産 期医学 婦人科 腫瘍学 (近畿大学)	講師
寺井義人	研究計画、広報活動、啓蒙活動	大阪医科大学大学院医学研究科産婦人科学 婦人科 腫瘍学 (大阪医科大学)	診療准教授
市村友季	研究計画、研究結果解析	大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学 婦人科 腫瘍学 (大阪市立大学)	講師
上田 豊	研究統括補助、研究計画、広報活動、啓蒙活動、研究結果解析	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学 婦人科 腫瘍学 (大阪大学)	助教
木村敏啓	研究計画、研究結果解析	大阪大学医学部附属病院 腫瘍学 (大阪大学)	助教
西川伸道	研究結果解析	新潟大学医歯学総合病院・婦人科 腫瘍学 (新 潟大学)	助教
森本晶子	研究計画、研究結果解析	大阪大学医学部附属病院 腫瘍学 (大阪大学)	医員