第72回日本産科婦人科学会学術講演会
2020.4.24 @　東京国際フォーラム

専攻医教育プログラム4　女性ヘルスケア

HPVワクチンの知識アップデート
～ワクチンを推奨するために必要な知識～

川名　敬

日本大学医学部産婦人科学系産婦人科学分野

自主創造 日本大学 NIHON UNIVERSITY

第72回日本産科婦人科学会学術講演会

利益相反開示

発表者名　川名　敬
所属：　日本大学

✓MSD(株)　講演料、研究費(50万円)

自主創造
日本大学
NIHON UNIVERSITY

本講演の内容

1. HPVワクチンの有効性の検証

2. HPVワクチン接種後の有害事象の検証

3. 国内外での動向と課題

本講演の内容

1. HPVワクチンの有効性の検証

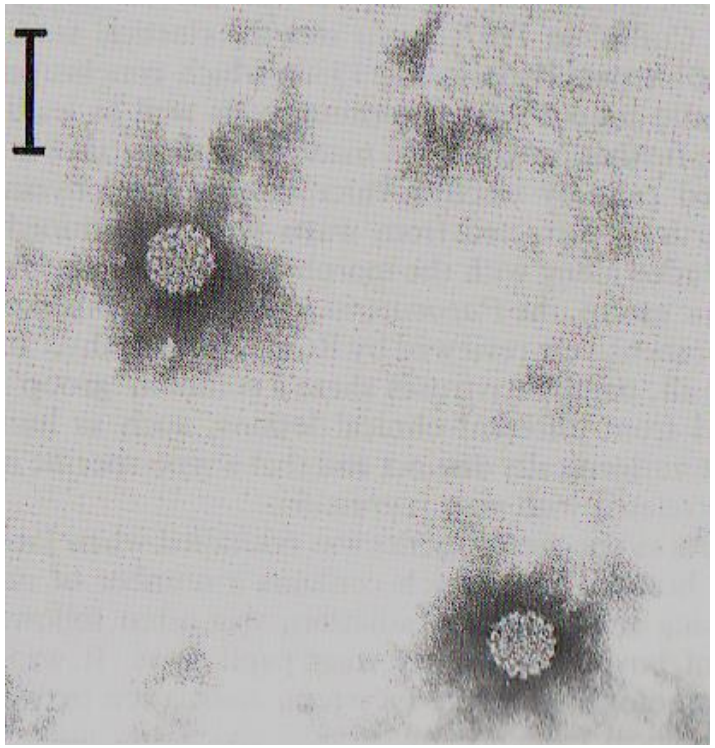
2. HPVワクチン接種後の有害事象の検証

3. 国内外での動向と課題

HPVワクチン
HPVウイルス様粒子 virus-like particle （VLP）

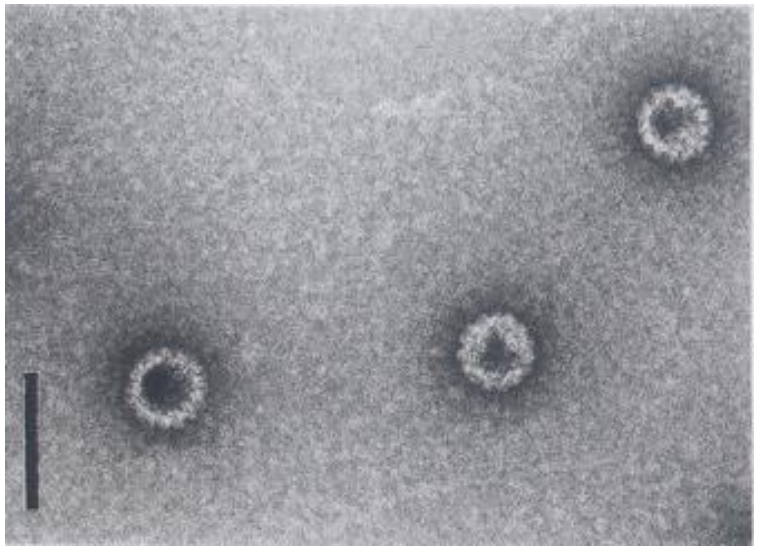
中和抗体を誘導するためには粒子構造VLPが必要　＝　抗原性が強く、免疫反応が強い

HPV粒子



(Kawana K, et al., Vaccine, 2001)

HPVワクチン



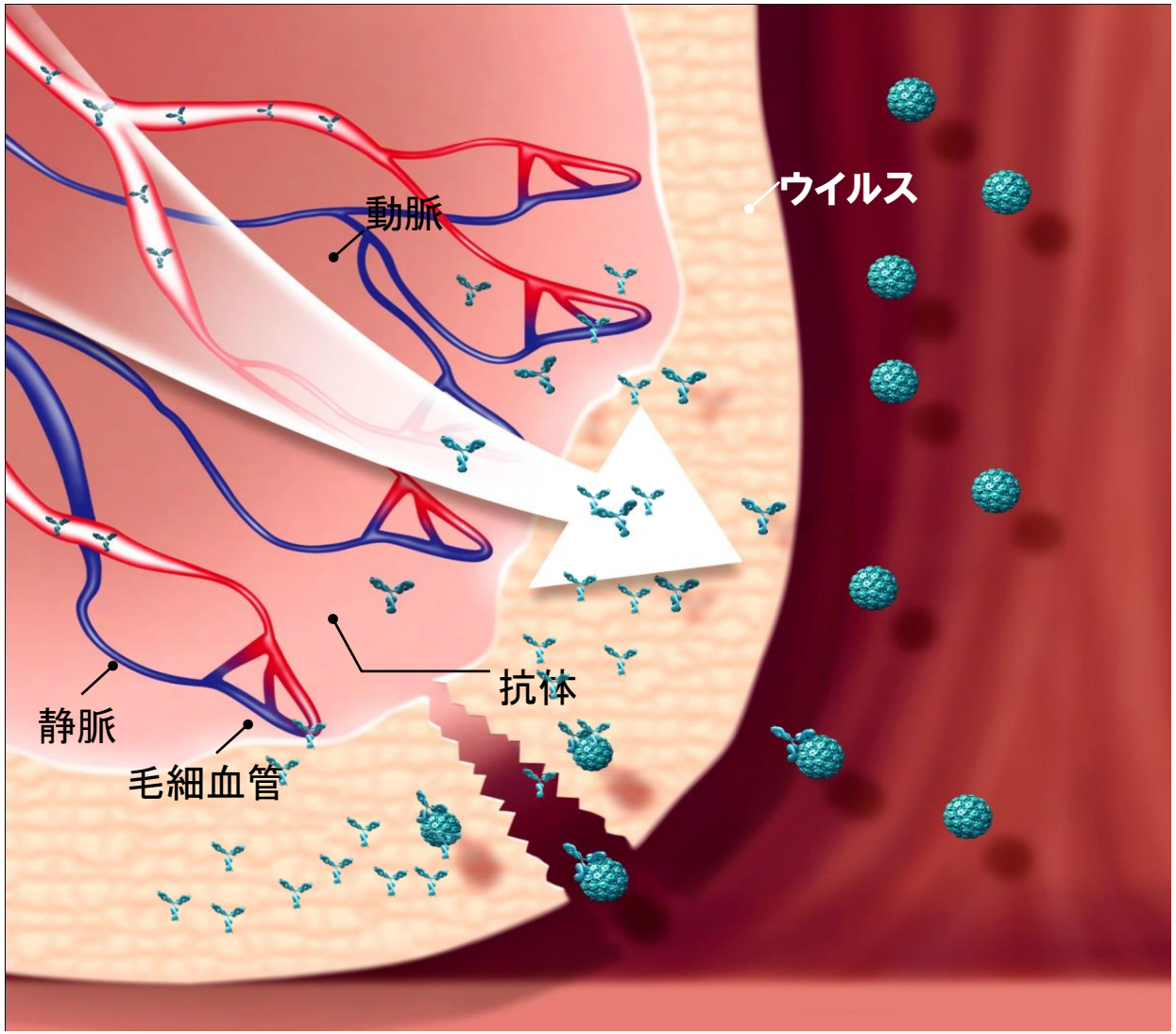
(Kawana K, et al, J Virol, 1998)

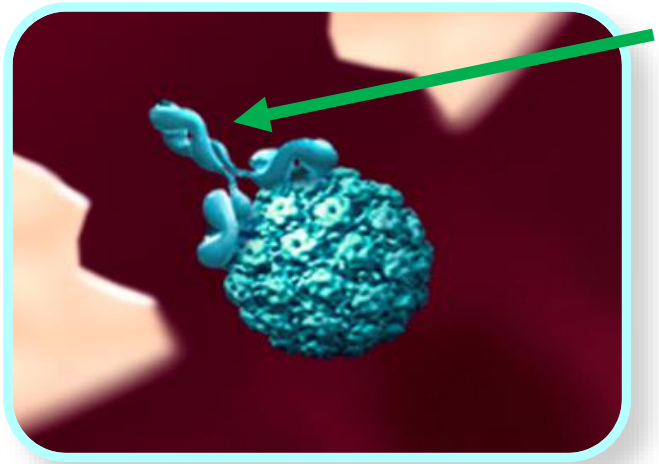
ウイルス様粒子（VLP）

自主創造 日本大学 NIHON UNIVERSITY

HPVワクチンのメカニズム

血清中の中和抗体が性器粘膜から漏出する





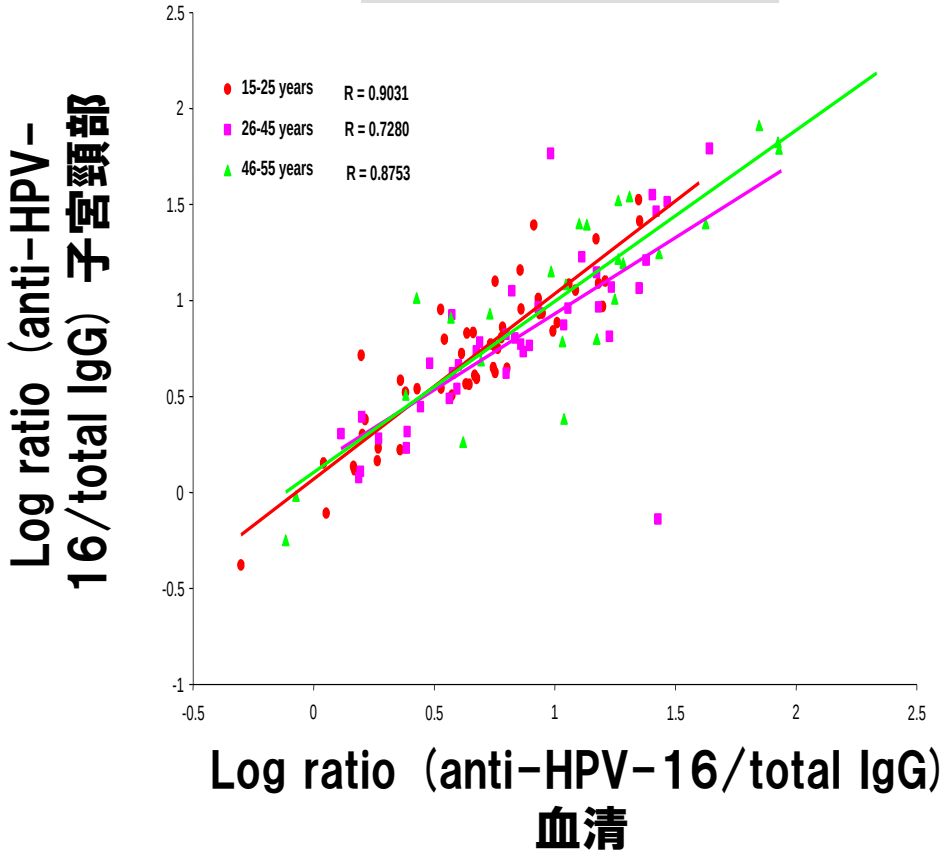
中和抗体

Stanley, Lowy, Frazer. *Vaccine* 2006; 24:S106-S113

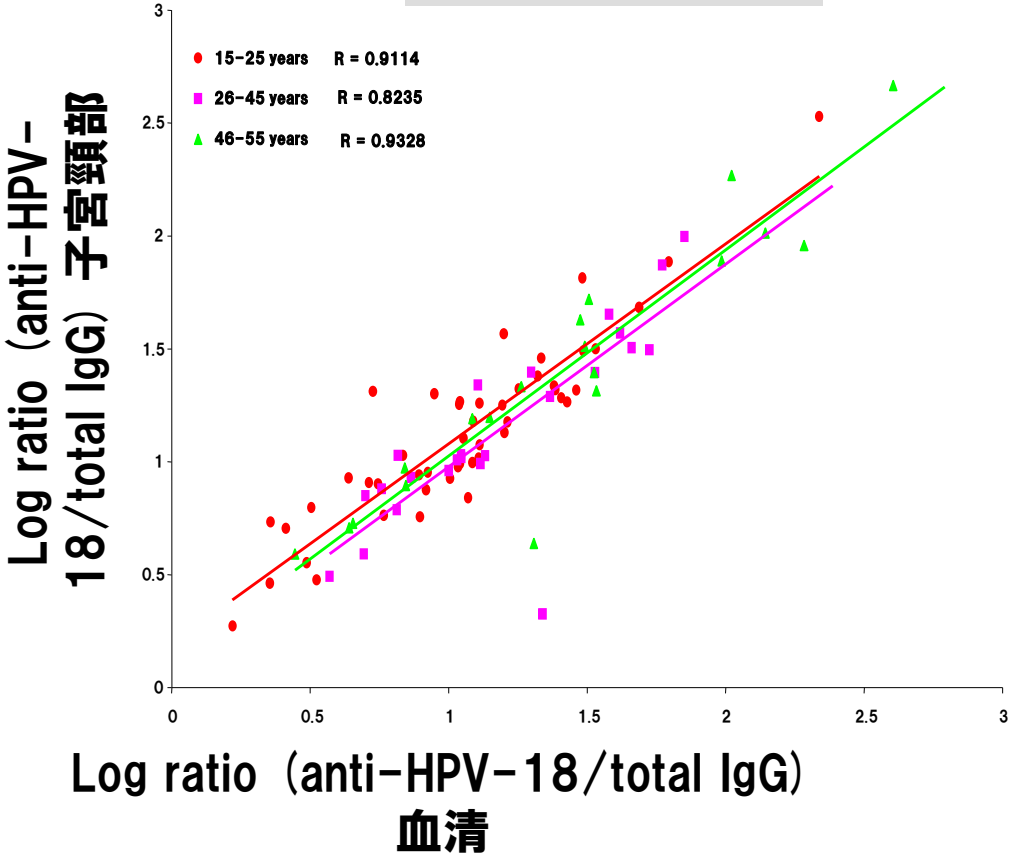
血清抗体価と子宮頸部粘膜内の抗体価比較

15-55歳女性、ワクチン接種24ヵ月後

Anti-HPV-16



Anti-HPV-18

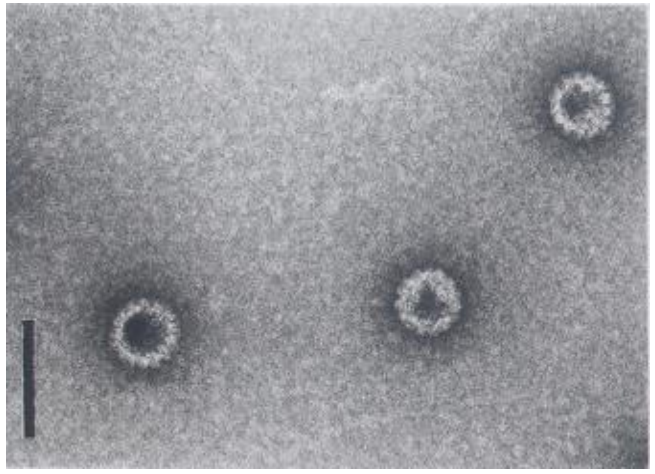


自主創造 日本大学 NIHON UNIVERSITY

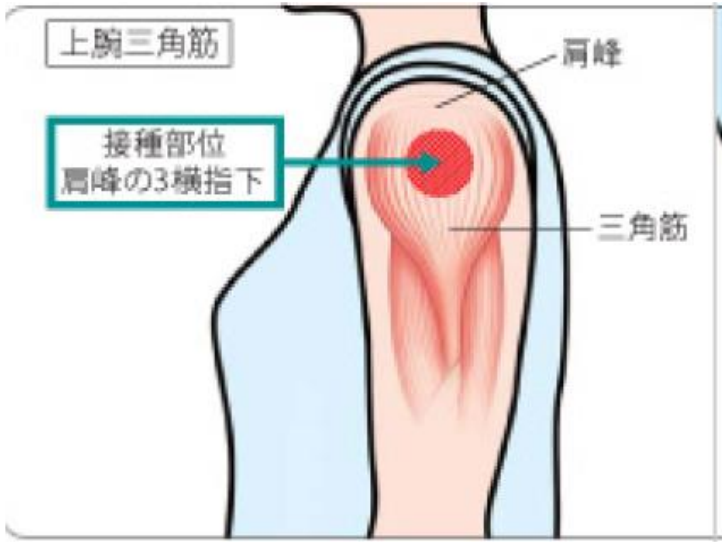
Schwarz TF et al.: Vaccine 27, 581-578, 2009

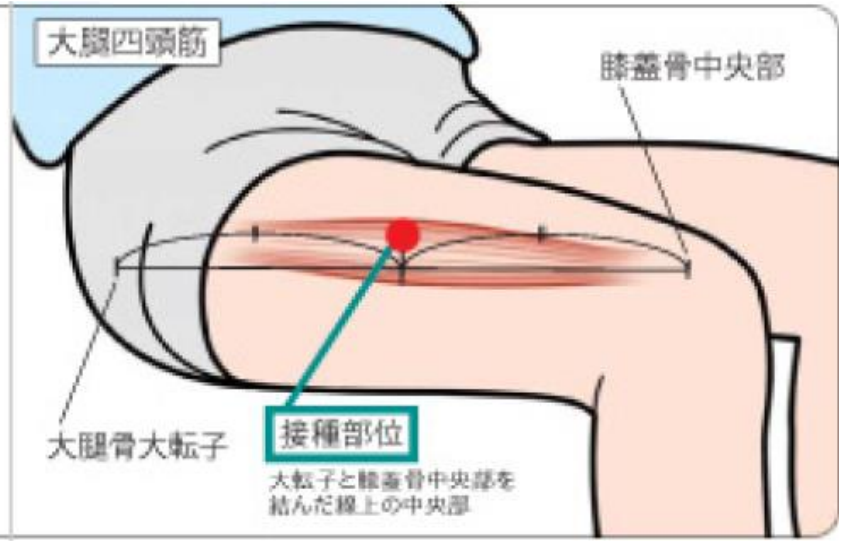
HPVワクチンを筋注する理由と方法

中和抗体を血清中に誘導するためには、筋注が最も有効！



ウイルス様粒子（VLP）

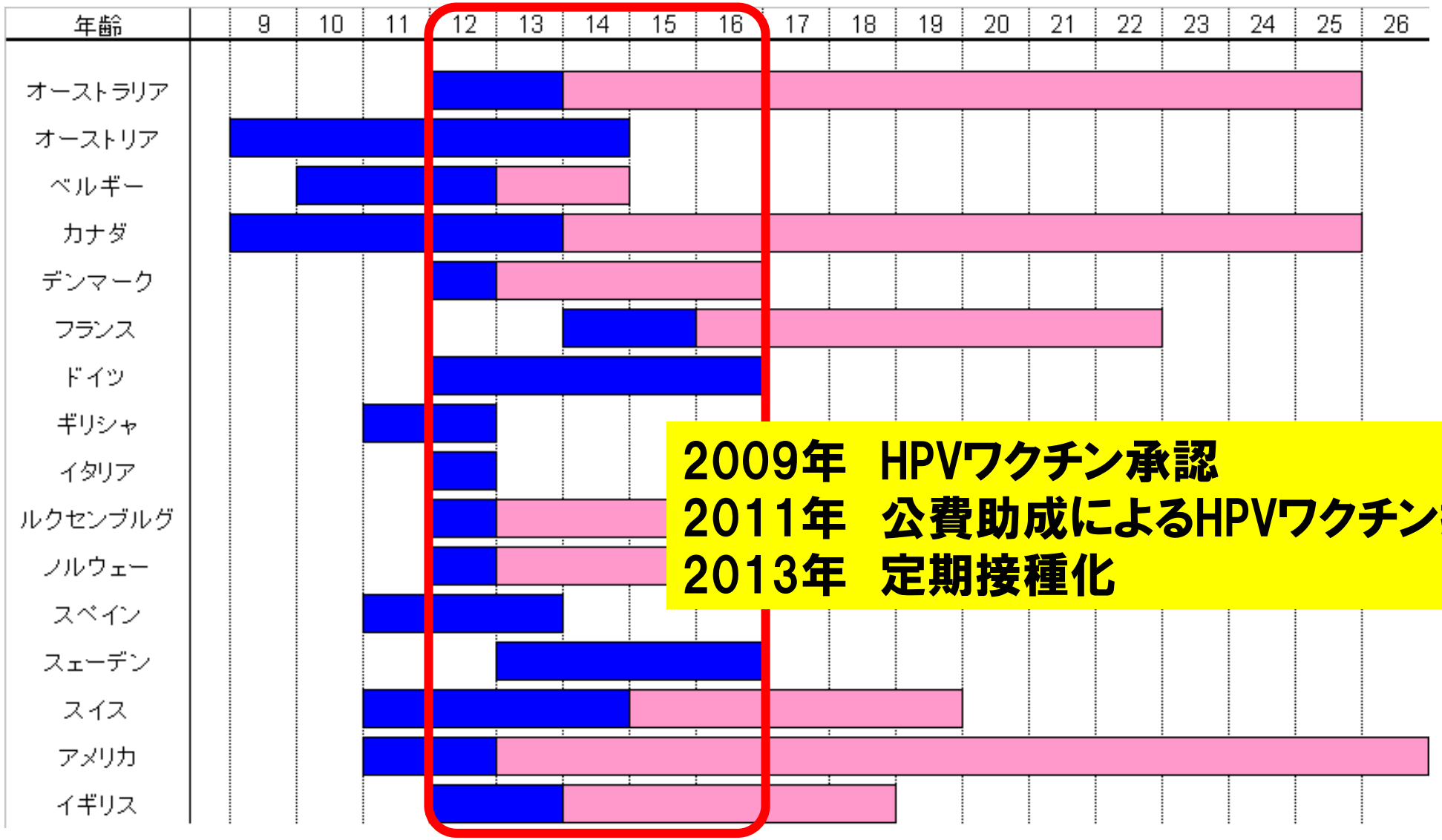




	接種部位と注射針の長さ	
9～18歳	上腕三角筋	大腿四頭筋
	5/8～1インチ(16～25mm)	1～1¼インチ(25～32mm)
19歳以上(女性)	上腕三角筋	
60kg未満	1インチ(25mm)*1	
60～90kg	1～1½インチ(25～38mm)	
90kg超	1½インチ(38mm)	

（ガーダシル接種方法　MSDconnectより）

海外のワクチン接種推奨年齢



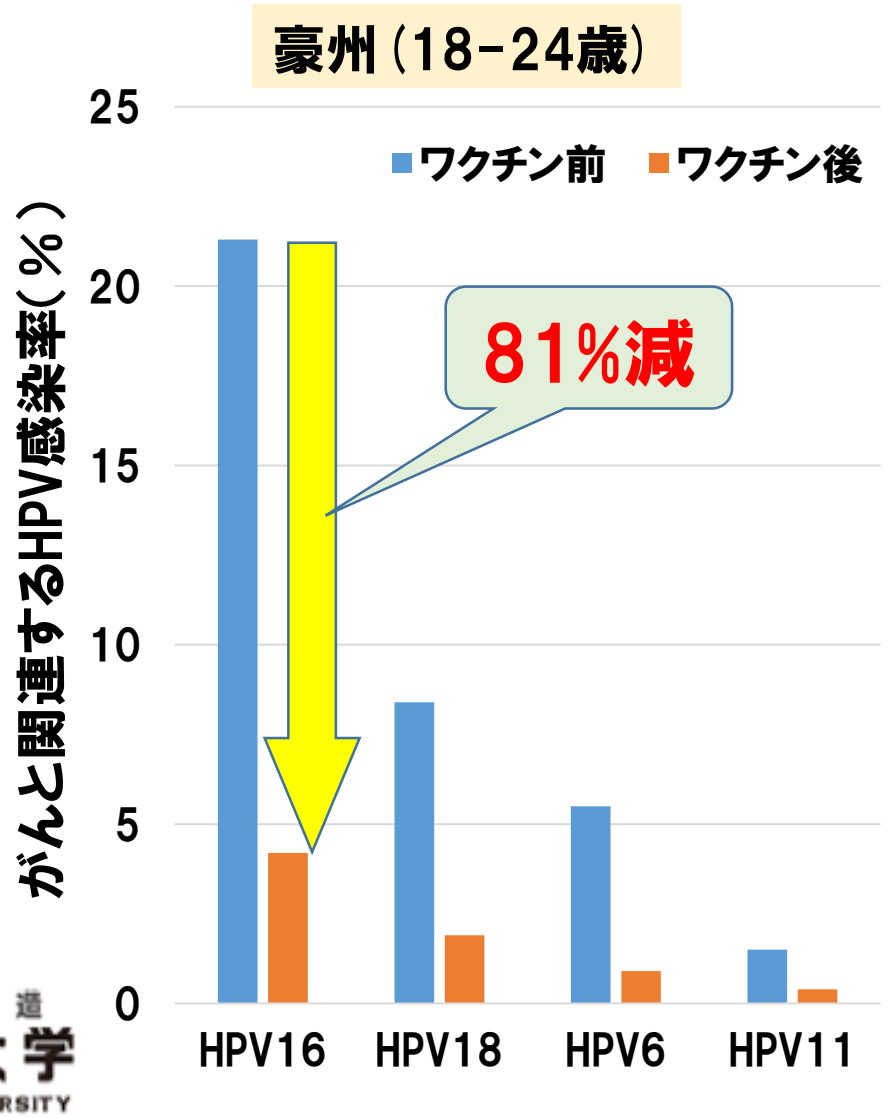
2009年　HPVワクチン承認
2011年　公費助成によるHPVワクチン接種開始
2013年　定期接種化

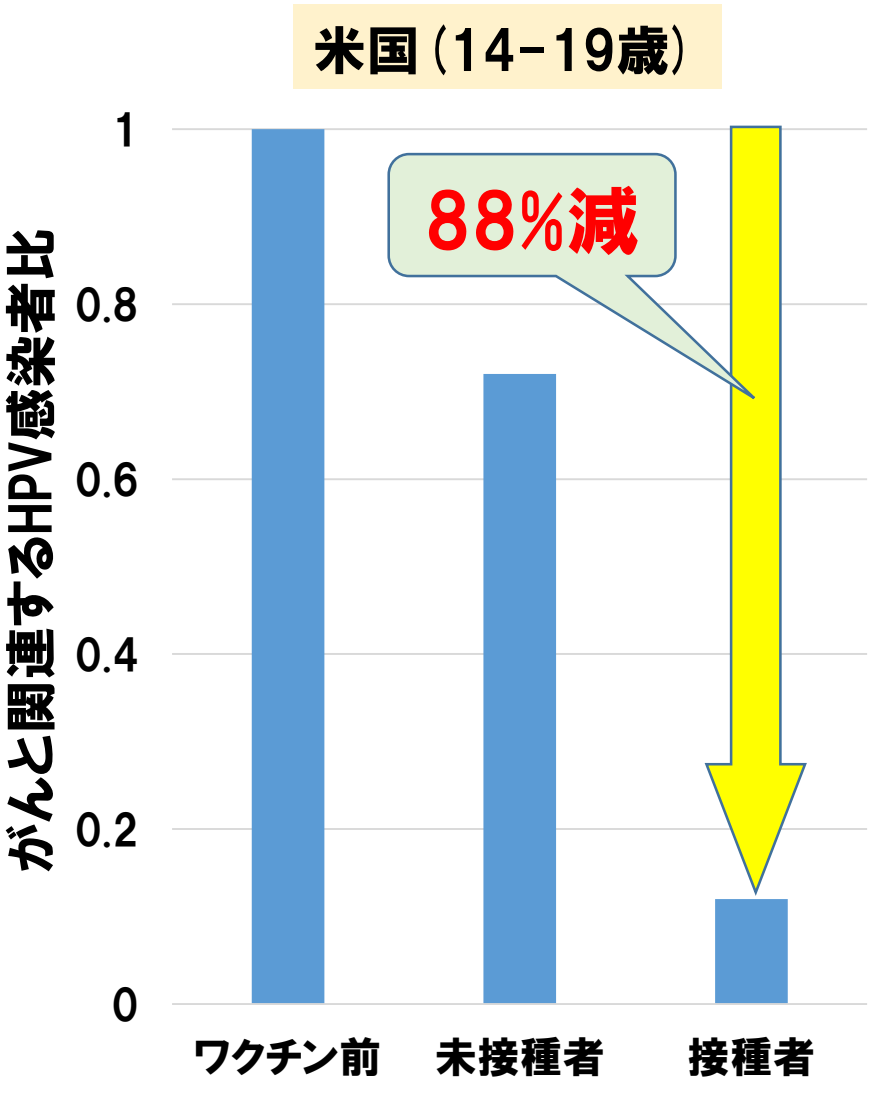
■ 優先接種対象　□ キャッチアップ接種対象

自主創造
日本大学
NIHON UNIVERSITY

HPVワクチンによるHPV16/18感染者の減少

若い世代のHPV感染者が約90%減少

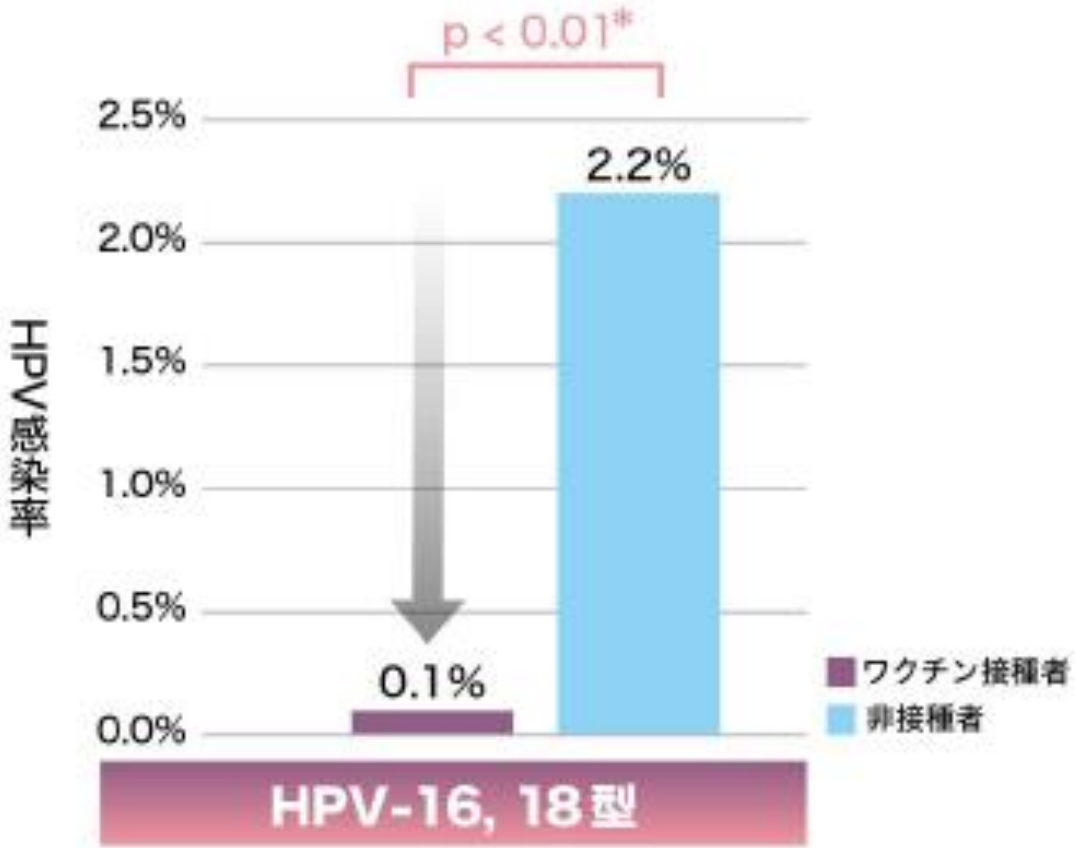




自主創造
日本大学
NIHON UNIVERSITY

HPVワクチンによるHPV16/18感染者の減少

＜NIIGATA study＞



＊ロジスティック回帰分析（生まれ年度と性的活動性を調整）
n=1454

ワクチン有効性

93.9%

(95%CI: 44.8-99.3)

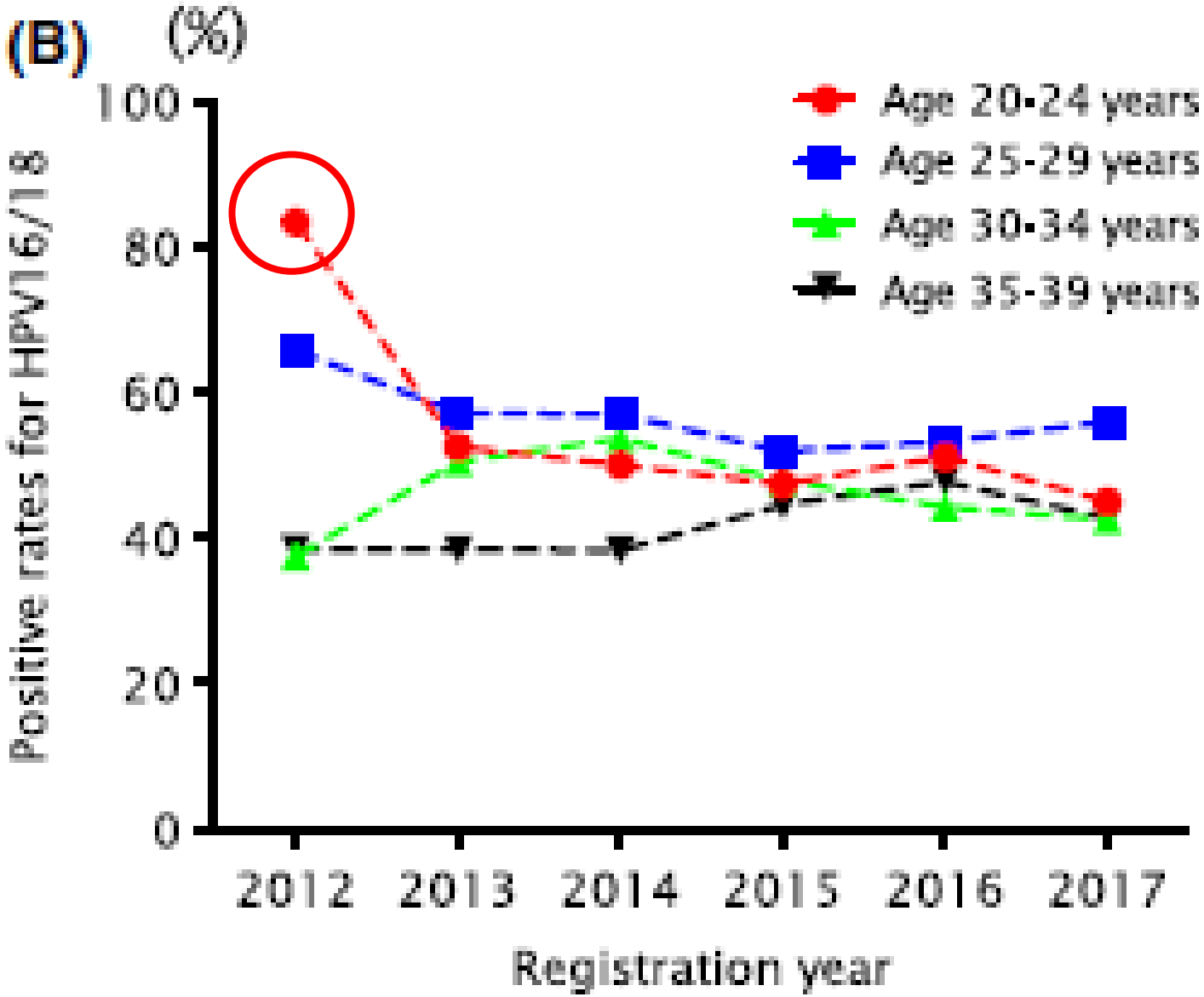
子宮頸がんワクチンは
初交前に接種するとより効果的

（出典：Niigata Study, Kudo R, Yamaguchi M, et al. J Infect Dis. 2019 より作図）

©JSOG All Right Reserved

若年のCIN2-3は90％がHPV16/18に起因

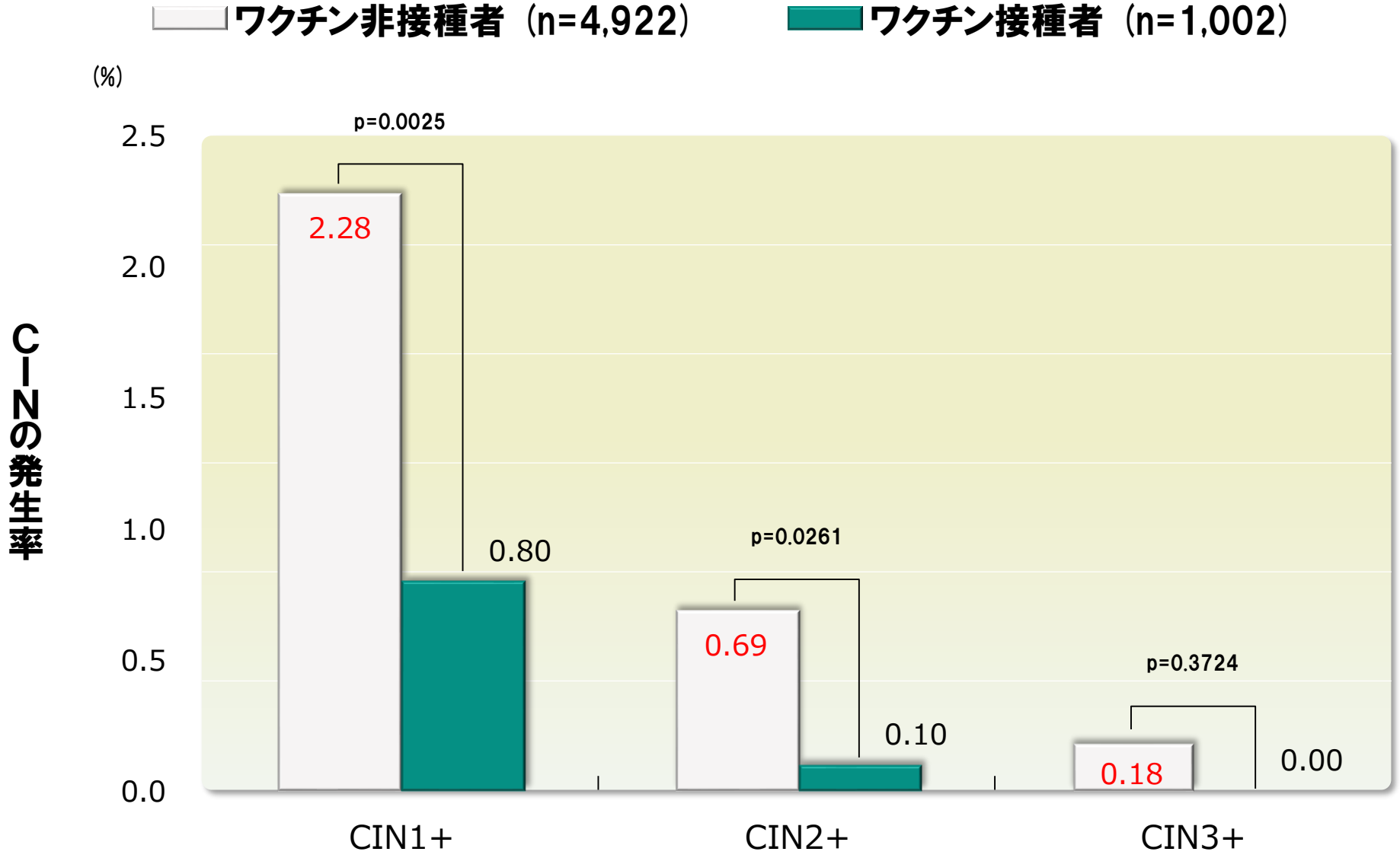
＜MINT study＞



(Matsumoto K, et al, Cancer Sci, 2019)

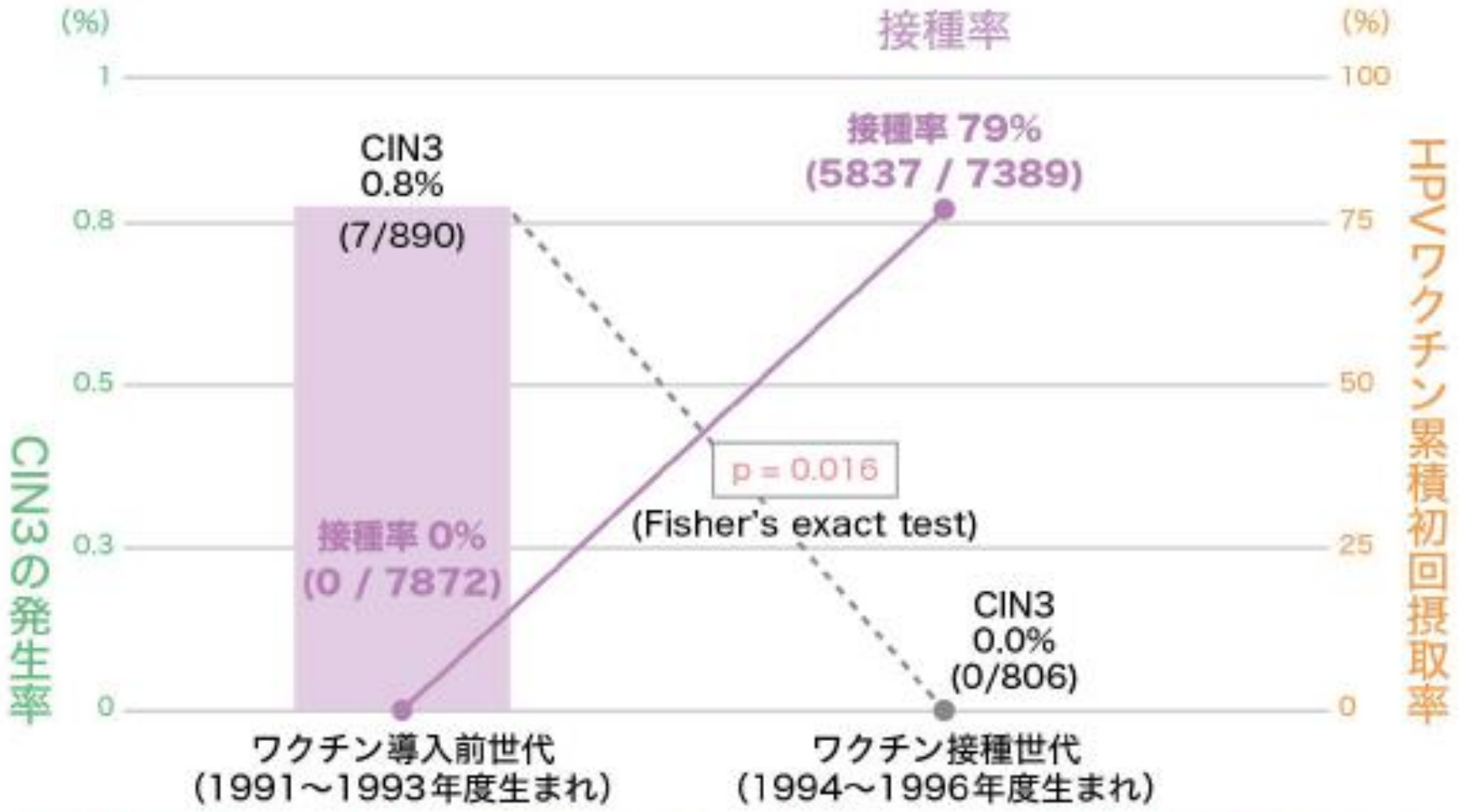
HPVワクチンによるCIN発生率の減少（宮城県）

HPVワクチン接種によって、CIN1+およびCIN2+の発生率がそれぞれ64.9%、85.5%減少した。



（Ozawa N et al. Tohoku J Exp Med 2017）

HPVワクチンによるCIN発生率の減少（松山市）



HPV ワクチン接種世代では、子宮頸部前がん病変が減少

（出典：Yagi A et al. Vaccine.2019 より作図）

©JSOG All Right Reserved

HPVワクチンによるHPV関連癌発生率の減少

2007-2015における癌登録数(フィンランド)　～　14-19歳を7年間追跡

癌腫	HPVワクチン接種群			HPVワクチン非接種群		
癌腫	人年	例数	発生率 (10万対・年)	人年	例数	発生率 (10万対・年)
子宮頸癌	65,656	0	-	124,245	8	6.4
外陰癌	65,656	0	-	124,245	1	0.8
咽頭癌	65,656	0	-	124,245	1	0.8
全HPV関連癌	65,656	0	-	124,245	10	8.0

(Luostarinen T et al, Int J Cancer,2018)

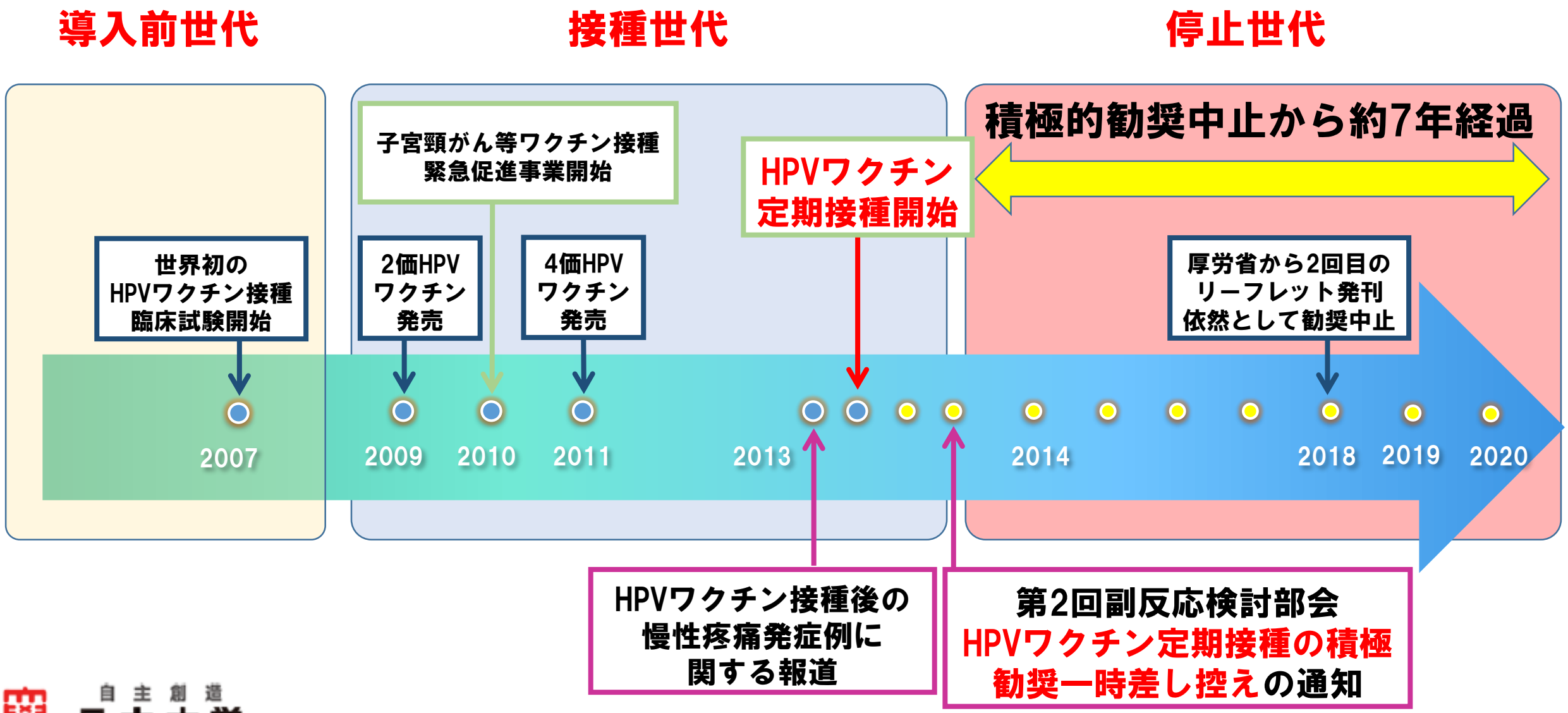
本講演の内容

1. HPVワクチンの有効性の検証

2. HPVワクチン接種後の有害事象の検証

3. 国内外での動向と課題

ワクチン接種世代と導入前世代と停止世代

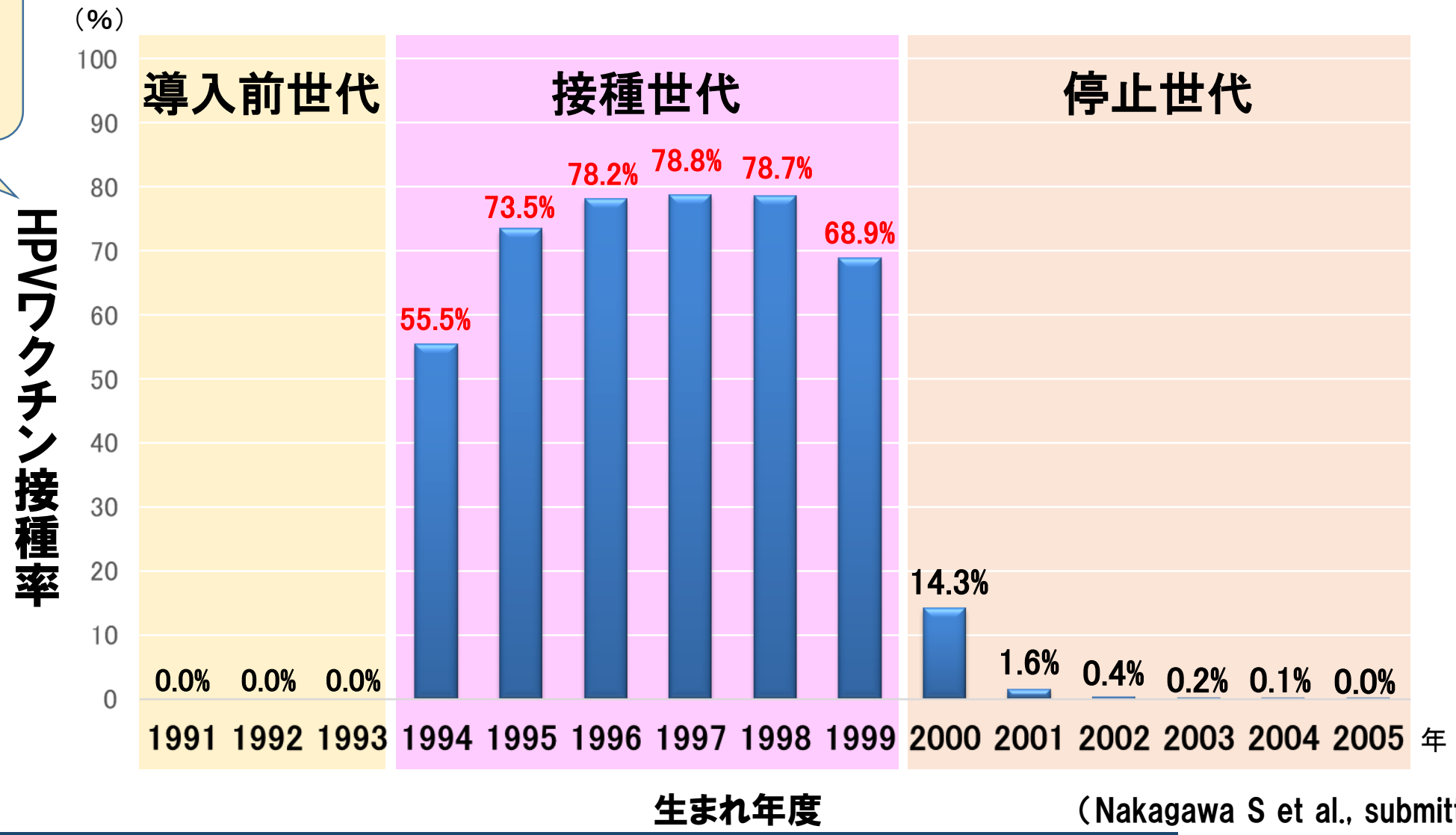


自主創造
日本大学
NIHON UNIVERSITY

生まれ年度ごとのHPVワクチン接種率

地域保健・健康増進事業報告および国税調査から算出

大阪大学
上田豊先生より
スライド借用



（Nakagawa S et al., submitted）

2000年度以降生まれは接種率が激減している

厚生労働省のHPVワクチン接種に対するスタンス

（厚生労働省　H30年1月18日発行）

HPV ワクチンの接種を検討している お子様と保護者の方へ

ワクチンの「意義・効果」と「接種後に起こりえる症状」について確認し、検討してください。

- 現在使用されている HPV ワクチンは、子宮けいがんの原因の50 ～70%[1]を占める2つのタイプ（HPV16 型と18 型）のウイルスの感染を防ぎます。
- HPVに感染しても多くの場合は自然に排除されますが、感染が続くと、その一部が前がん病変になり、さらにその一部ががんになります。また、HPV の感染は、一生のうち何度も起こりえます。
- HPVは広くまん延しているウイルスであり、我が国では年間約10,000 人が子宮けいがんにかかり、それにより約2,700人がなくなられるなど重大な疾患となっています。
- わが国における、HPV ワクチンの効果推計（生涯累積リスクによる推計）
  HPV ワクチンの接種により、10 万人あたり 859 ～ 595人が子宮けいがんになることを回避でき、また、10 万人あたり 209 ～ 144 人が子宮けいがんによる死亡を回避できる、と期待されます。

1）ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンに関するファクトシート（平成 22（2010）年 7 月 7 日版）国立感染症研究所

HPVワクチンは、積極的におすすめすることを一時的にやめています

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

厚労省からのリーフレット（2018.1.18）では

副反応疑い報告の数と救済制度の対象となった方の数

● 副反応疑い報告

接種が原因と証明されていなくても、接種後に起こった健康状態の異常について副反応疑いとして報告された場合は、審議会（ワクチンに関する専門家の会議）において一定期間ごとに、報告された方の概要をもとに頻度等を確認し、安全性に関する定期的な評価を継続して実施しています。

平成 29（2017）年 8 月末までに報告※1された副反応疑いの総報告数は 3,130 人（10 万人あたり 92.1 人※2）で、うち医師又は企業が重篤と判断した報告数は 1,784 人（10 万人あたり 52.5 人）です。ただし、接種後短期間で回復した失神等も含んだ数です。

※1 企業報告は販売開始から、医療機関報告は平成 22（2010）年 11 月 26 日からの報告
※2 接種スケジュールを勘案し、これまでの 1 人あたりの平均接種回数を 2.7 回と仮定して出荷数量より推計した接種者数 340 万人（サーバリックス®259 万人、ガーダシル®81 万人）を分母として 10 万人あたりの頻度を算出

● 救済制度

我が国の従来からの救済制度の基本的な考え方「厳密な医学的な因果関係までは必要とせず、接種後の症状が予防接種によって起こることを否定できない場合も救済の対象とする」にそって、救済の審査を実施しています。

平成 29（2017）年 9 月末までに HPV ワクチン接種との因果関係が否定できないとして救済制度の対象となった方※1は、予防接種法に基づく救済の対象者が、審査した計36人中、21人、PMDA法※2に基づく救済の対象者が、審査した計 436 人中、274 人となっています。合計すると 472 人中、295 人（10 万人あたり 8.68 人※3）です。

HPVワクチン接種後の重篤な副反応疑いの転帰

			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	0.05%	100.00%
内訳	死亡症例※	3人	0.00%	0.2%
内訳	回復した/軽快・通院不要	1,550人	0.05%	89.1%
内訳	回復せず	186人	0.005%	10.7%

※ 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

HPVワクチン接種後の機能性身体症状

- 10万人に約50人くらいが、重い症状。
  - ➡ 2000人に1人・・・
    1学年200人の女子高で、10学年に1人

- 10万人に約5人くらいが、回復していない。
  - ➡ 20000人に1人・・・
    1学年200人の女子高で、100学年に1人

- HPVワクチン接種しなくても、同様の症状が起こりうる。

一次調査結果：
接種歴がない12歳以上女子における「多様な症状」の推計患者数

HPVワクチンの接種歴がなく、HPVワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」を呈する12－18歳の女子は、接種歴がない人口10万人あたり20.4人と推計される。

	多様な症状の推計患者数	期間有訴率の分母*	期間有訴率[人口10万人あたり]
女子			
12歳	30	538,560	5.6
13歳	94	547,674	17.2
14歳	126	529,181	23.8
15歳	109	326,595	33.4
16歳	32	148,324	21.6
17歳	30	142,375	21.1
18歳	35	105,868	33.1
12～18歳	**477**	**2,338,577**	**20.4**

*2015年10月1日時点での、性・年齢階級別推計累積未接種者数

第23回　副反応検討部会（2016年12月26日開催）
全国疫学調査（子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究）より一部改編

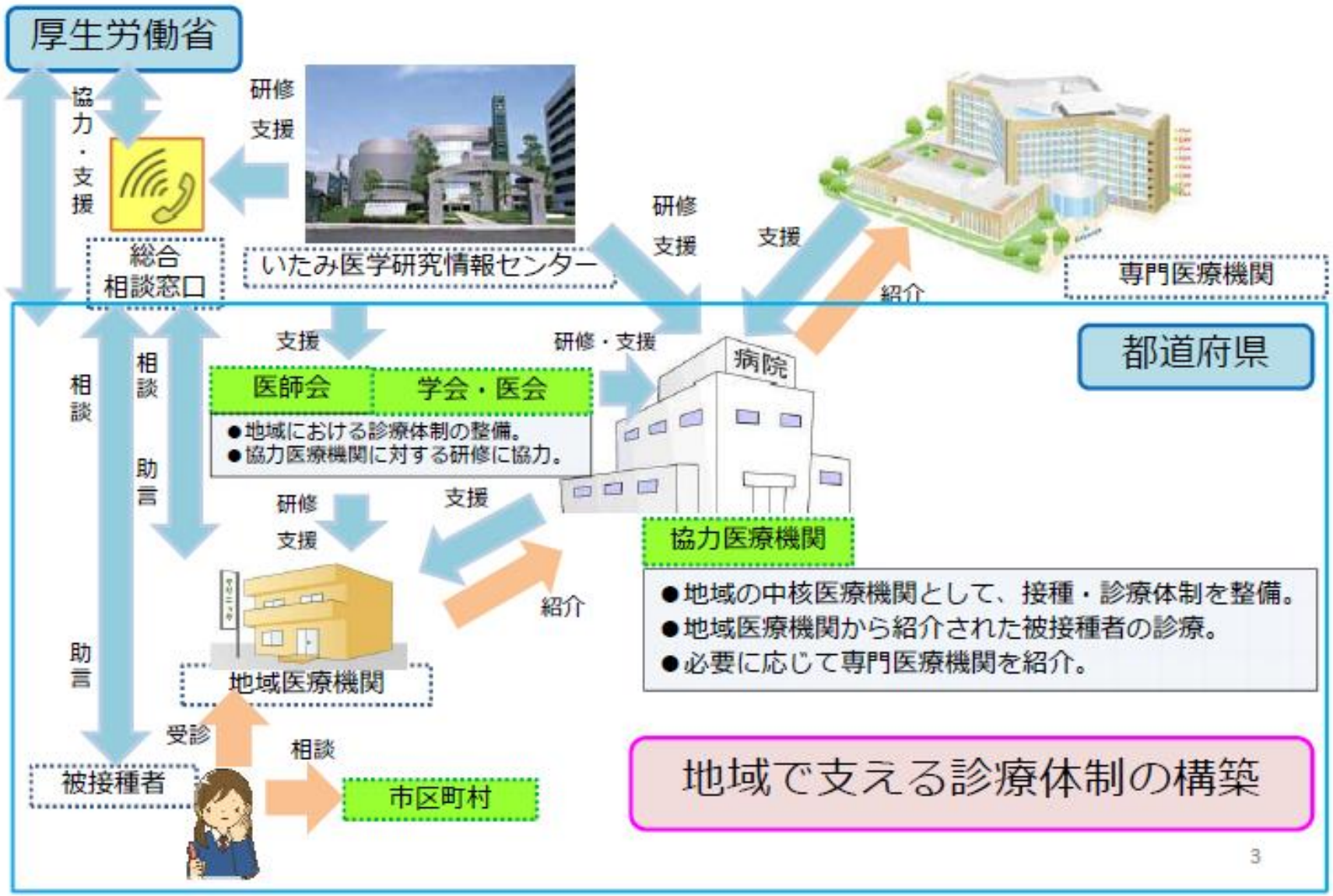
HPVワクチン接種後に現れたと報告されている24の症状の比較

（非接種者を1とした場合の接種者のリスク）

症状	症状発生		病院受診		症状の持続	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
1 月経不順	**0.92**	(0.86–0.98)	**1.29**	(1.12–1.49)	1.1	(0.97–1.24)
2 月経量の異常	1.10	(0.98–1.23)	**1.43**	(1.13–1.82)	**1.41**	(1.11–1.79)
3 関節やからだが痛む	**0.87**	(0.78–0.97)	1.25	(1.00–1.56)	**0.71**	(0.55–0.91)
4 ひどく頭が痛い	0.95	(0.87–1.05)	**1.19**	(1.02–1.39)	1.08	(0.81–1.43)
5 身体がだるい	**0.81**	(0.74–0.89)	1.28	(1.00–1.64)	0.83	(0.68–1.00)
6 すぐ疲れる	**0.88**	(0.81–0.97)	1.20	(0.91–1.58)	0.97	(0.81–1.15)
7 集中できない	**0.84**	(0.76–0.94)	1.29	(0.89–1.88)	0.96	(0.77–1.20)
8 視野の異常	0.82	(0.67–1.01)	0.97	(0.64–1.47)	0.8	(0.45–1.44)
9 光を異常にまぶしく感じる	0.98	(0.85–1.13)	1.03	(0.73–1.44)	0.98	(0.72–1.34)
10 視力が急に低下した	**0.78**	(0,70–0.87)	0.90	(0.79–1.03)	1.03	(0.83–1.29)
11 めまいがする	**0.84**	(0.77–0.92)	1.12	(0.92–1.37)	0.96	(0.74–1.25)
12 足が冷たい	**0.79**	(0.73–0.87)	1.02	(0.66–1.57)	0.91	(0.79–1.05)
13 なかなか眠れない	**0.71**	(0.64–0.79)	0.87	(0.65–1.19)	0.75	(0.60–0.93)
14 異常に長く寝てしまう	**0.91**	(0.83–0.99)	1.12	(0.78–1.60)	1.12	(0.95–1.33)
15 皮膚が荒れてきた	**0.78**	(0.71.–0.85)	0.88	(0.79–0.99)	0.87	(0.75–1.00)
16 過呼吸	**0.77**	(0.66–0.90)	0.82	(0.63–1.07)	0.31	(0.10–0.91)
17 物覚えが悪くなった	1.99	(0.84–1.19)	1.06	(0.55–2.06)	0.74	(0.53–1.02)
18 簡単な計算ができなくなった	**0.70**	(0.52–0.94)	1.83	(0.57–5.96)	0.35	(0.21–0.58)
19 簡単な漢字が思い出せなくなった	**0.73**	(0.60–0.89)	2.09	(0.66–6.63)	0.44	(0.27–0.72)
20 身体が自分医師に反して動く	1.20	(0.87–1.66)	1.08	(0.56–2.07)	0.81	(0.32–2.07)
21 普通に歩けなくなった	0.94	(0.56–1.60)	1.21	(0.61–2.39)	0.42	(0.15–1.21)
22 枝や車いすが必要になった	0.55	(0.28–1.09)	0.57	(0.24–1.34)	0.36	(0.11–1.25)
23 突然力が抜ける	1.05	(0.81–1.36)	1.41	(0.73–2.73)	0.59	(0.15–2.26)
24 手や足に力が入らない	1.19	(0.94–1.50)	1.41	(0.86–2.35)	1.02	(0.37–2.79)

S.Suzuki et al Papillomavirus Research Volume 5, June 2018, Pages 96–103

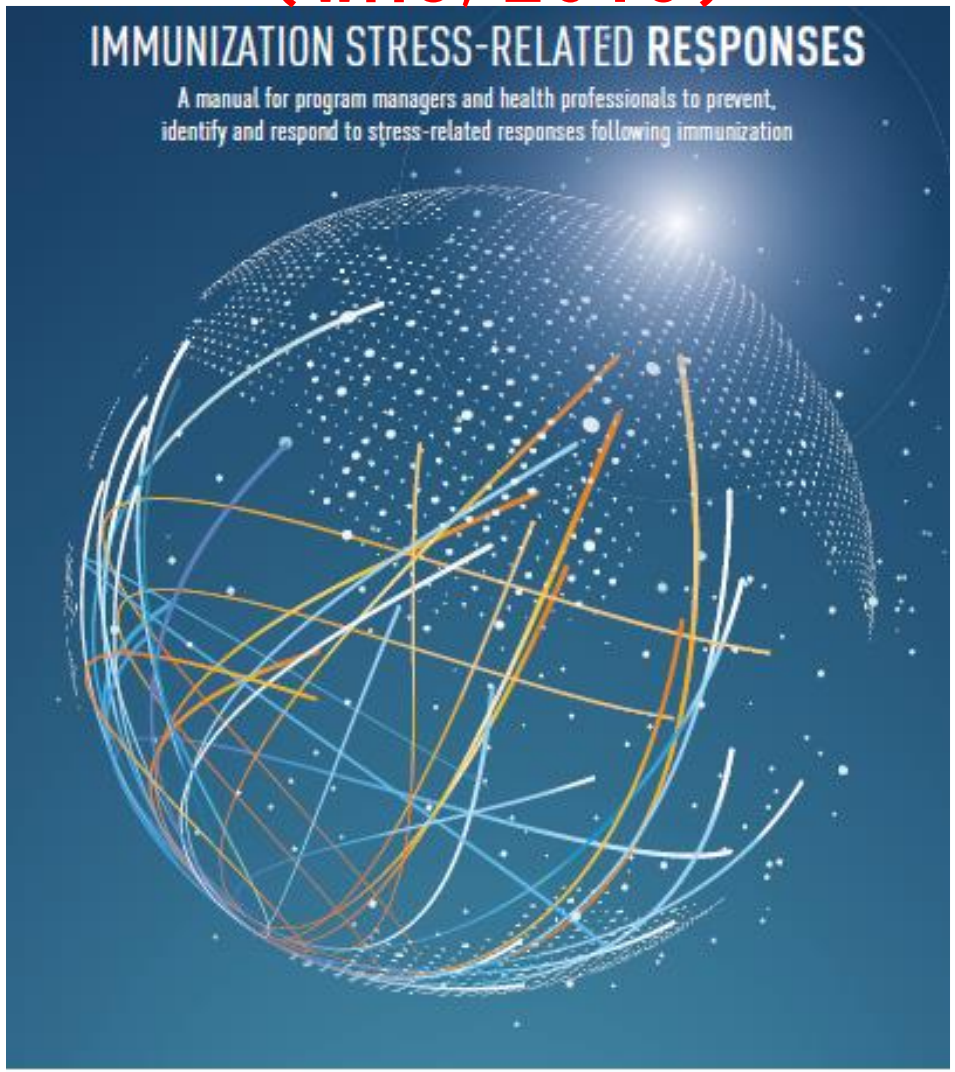
ＨＰＶワクチン接種にかかる診療・相談体制

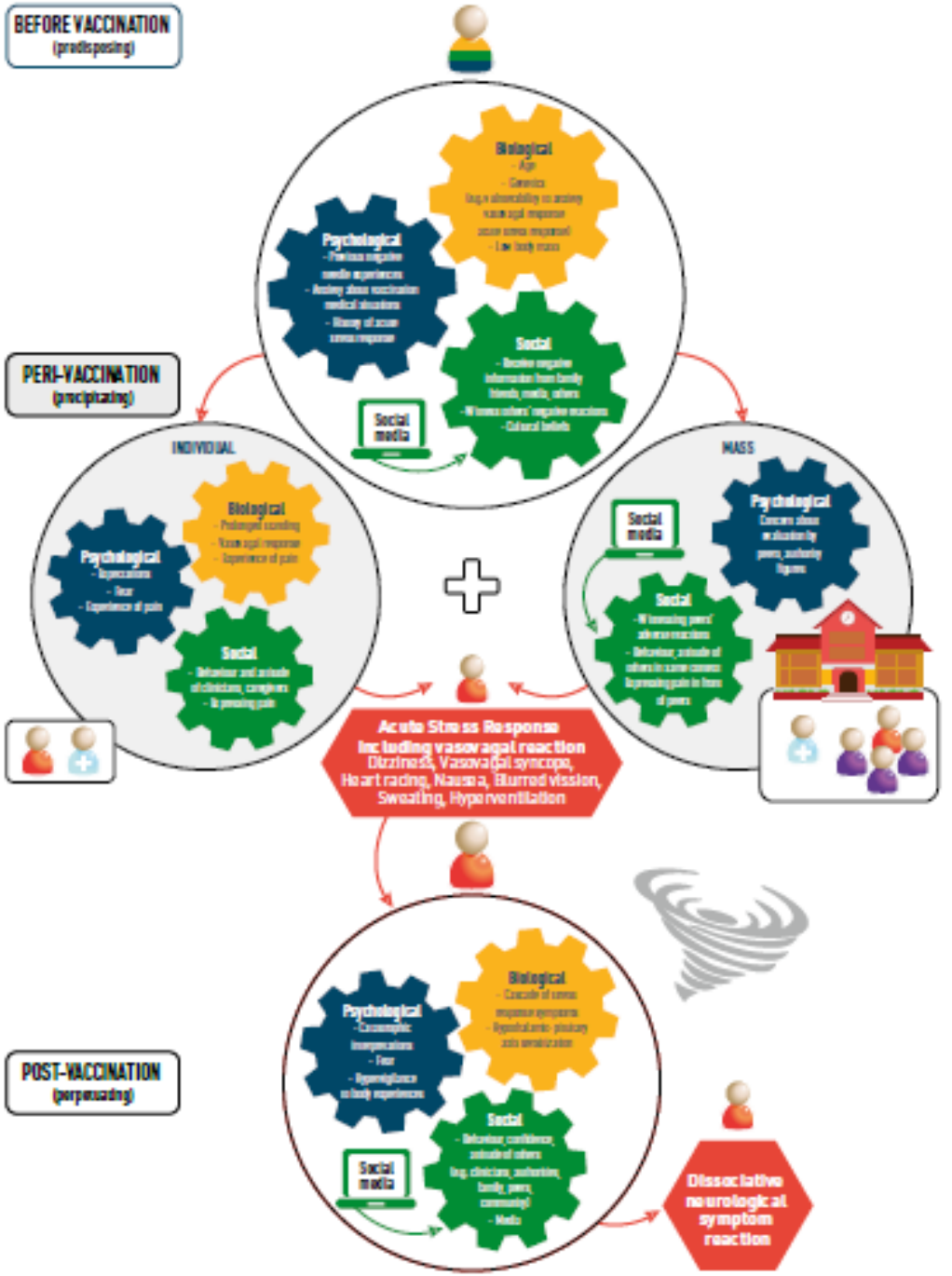


平成26年9月11日開催　第11回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会資料より

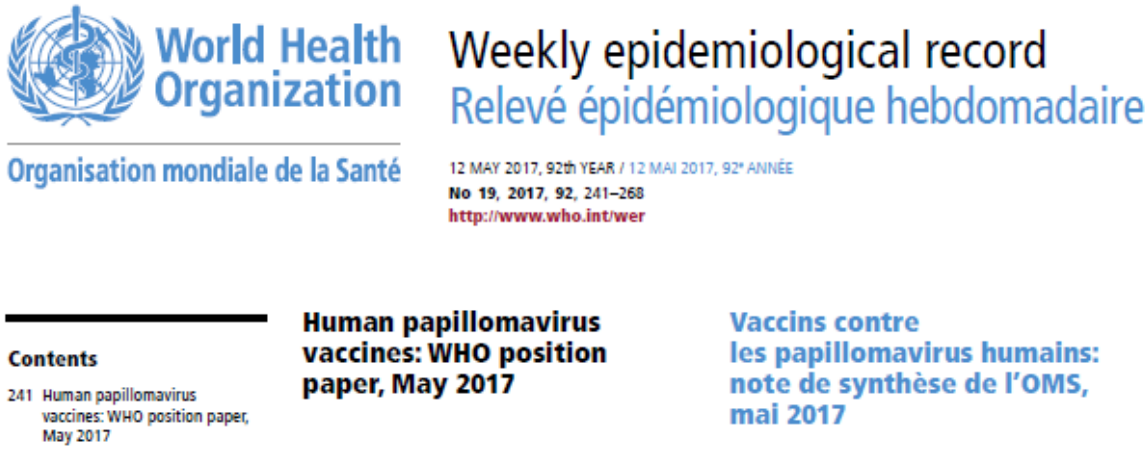
ワクチン接種と異常反応のマニュアル

（WHO, 2019）





世界の現状～WHOのポジションペーパー



World Health Organization
Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

12 MAY 2017, 92th YEAR / 12 MAI 2017, 92e ANNÉE
No 19, 2017, 92, 241–268
http://www.who.int/wer

Contents

241 Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017

Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017

Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS, mai 2017

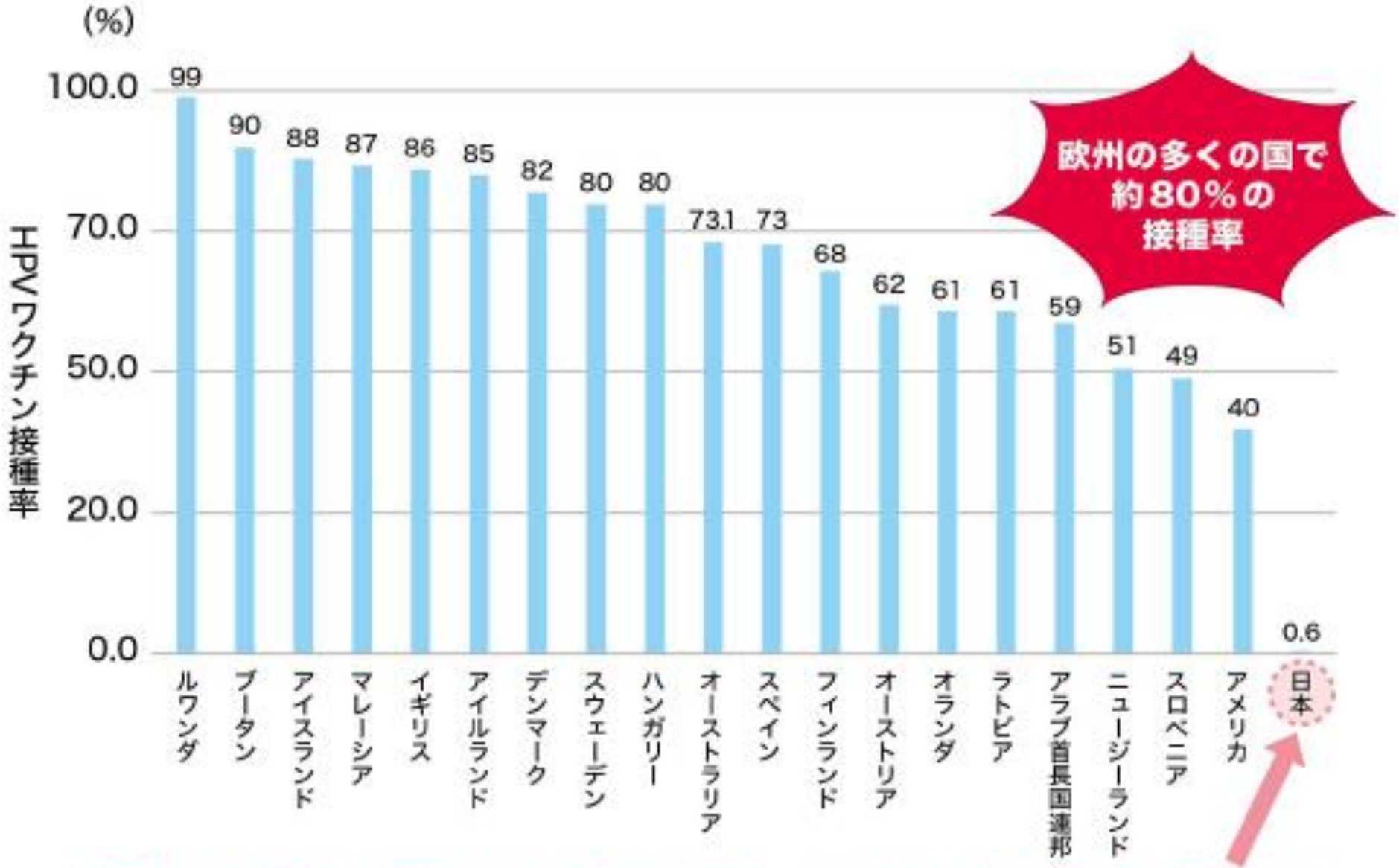
Concerns have been raised about complex regional pain syndrome (CRPS) and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) following HPV vaccination. Despite the difficulties in diagnosing both disorders, reviews of pre- and post-licensure data provide ***no evidence*** that these syndromes are a direct effect of the HPV vaccines.

本講演の内容

1. HPVワクチンの有効性の検証

2. HPVワクチン接種後の有害事象の検証

3. 国内外での動向と課題

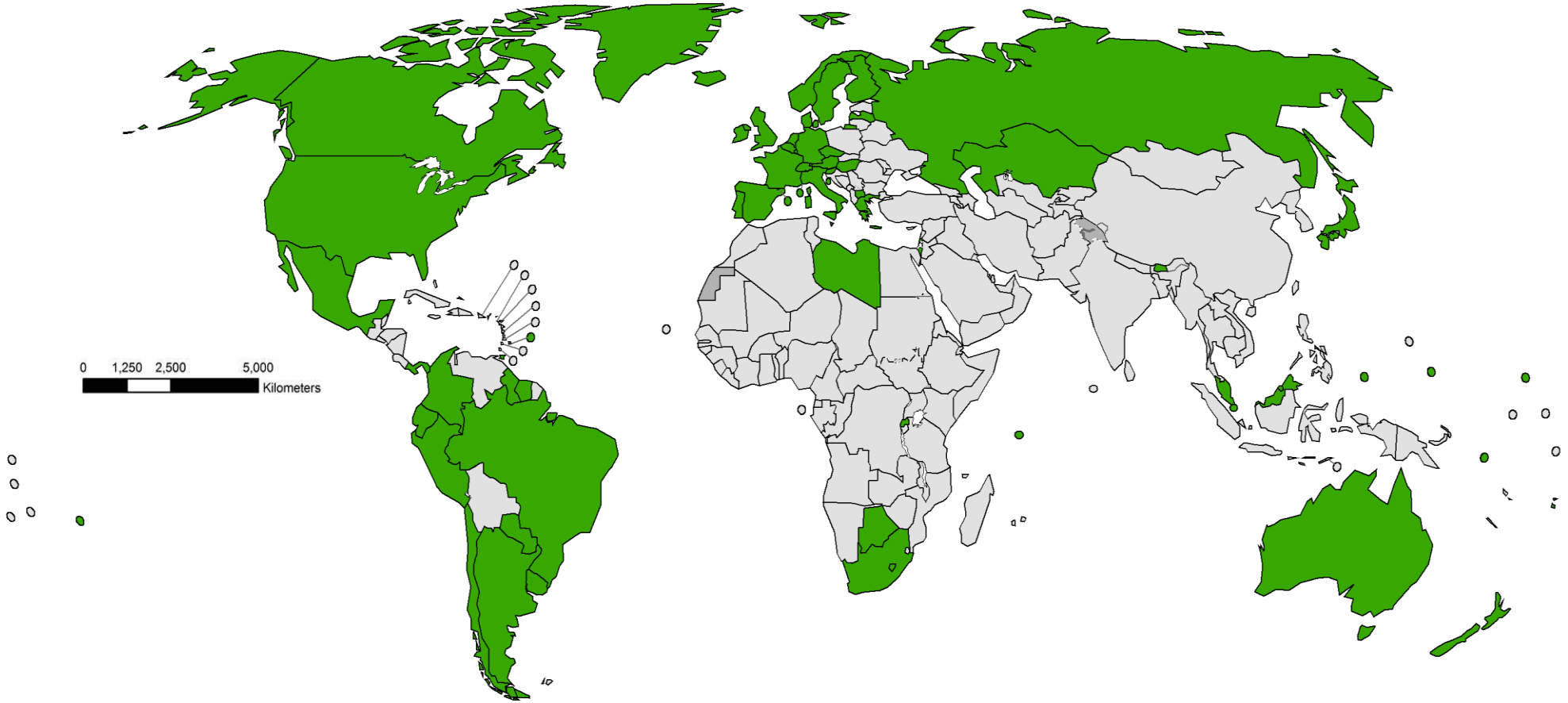


日本の子宮頸がんワクチン接種率は極端に低い

（出典：Garland SM, et al. Clin Infect Dis. 2016 より作図）

©JSOG All Right Reserved

HPVワクチンが定期接種されている国々



世界の92 カ国で定期接種（接種することが義務付けられている）
８億回接種されている！
接種勧奨を中止しているのは日本だけ！

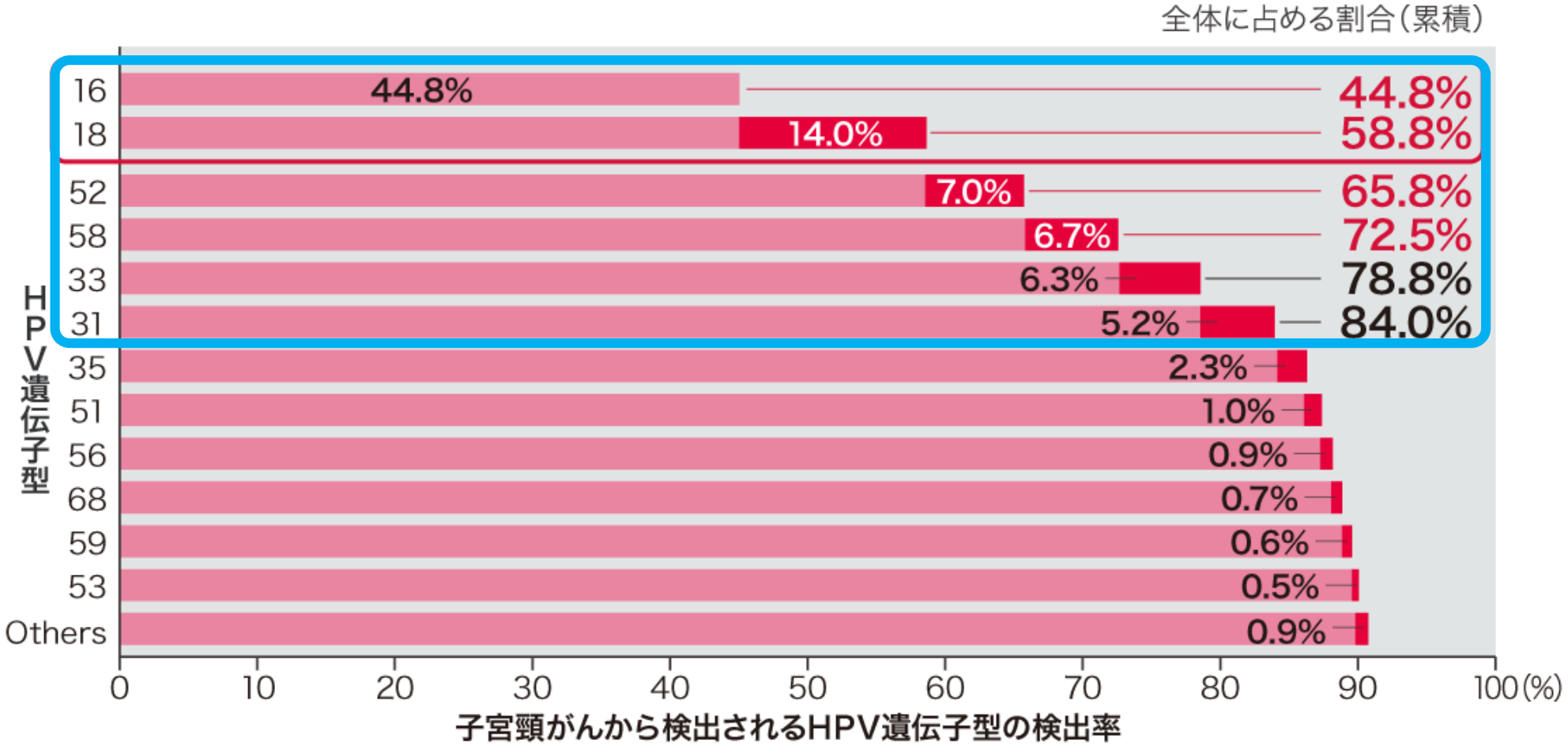
WHO

海外におけるHPVワクチンの動き

	4価ワクチン （ガーダシル）	9価ワクチン （ガーダシルー９）
カバーHPVタイプ	16/18/6/11	16/18/6/11 31/33/45/52/58
接種方法	0，2，6ヶ月３回筋注	0，2，6ヶ月３回筋注
接種方法の変化	２回筋注、 （0，6か月or 0，12か月）	２回筋注、 （0，6か月 or 0，12か月）

米国を始め、海外では9価HPVワクチンをNIPに導入

日本での子宮頸がんから検出されるHPVタイプ



自主創造 日本大学 NIHON UNIVERSITY

Miura S et al.:Int.J.Cancer 119:2713-2715, 2006より作図

4価・9価ワクチン接種による推定子宮頸癌の発生率

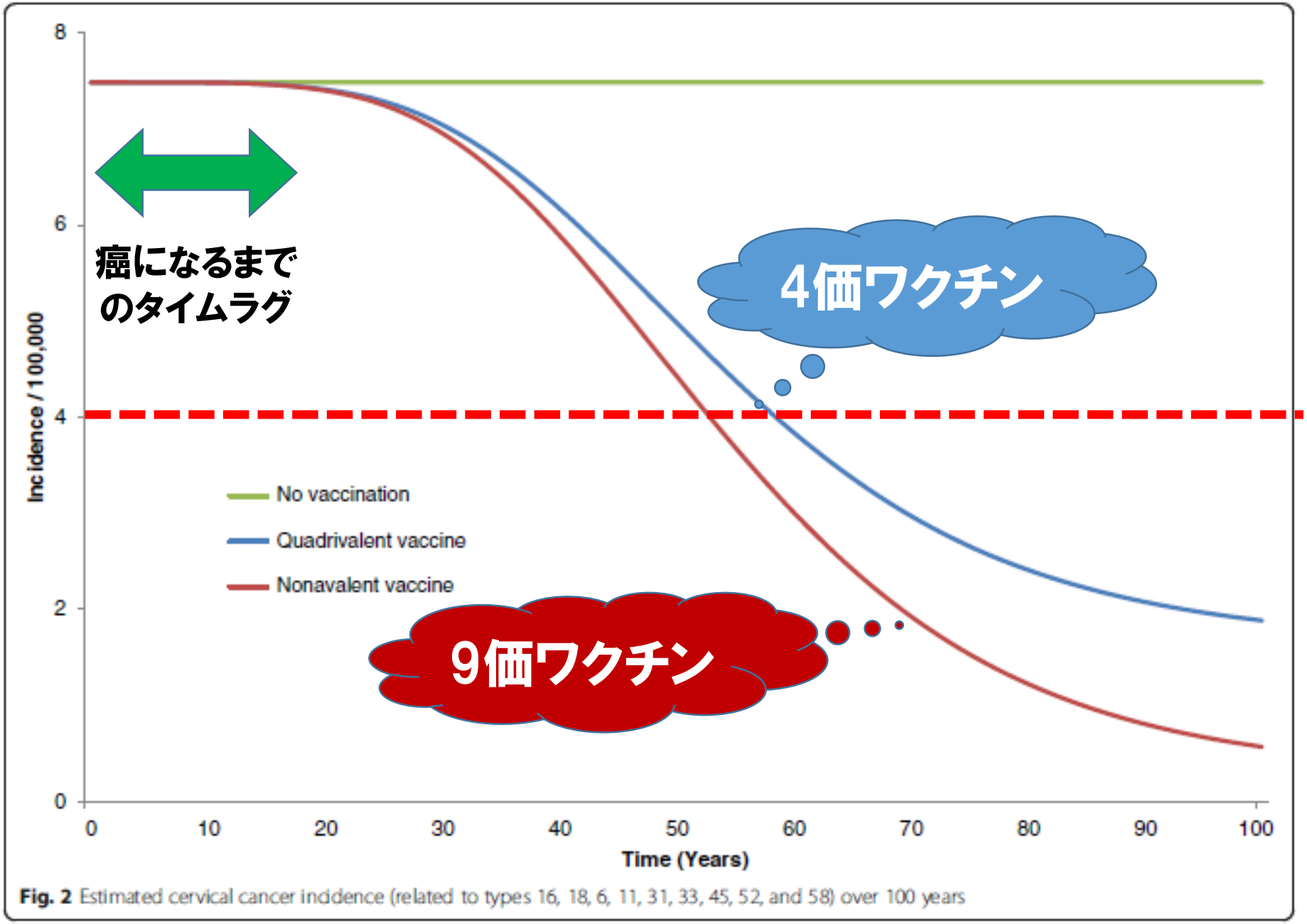


Fig. 2 Estimated cervical cancer incidence (related to types 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, and 58) over 100 years

排除基準
4／100,000

（BMC Infect Dis, 16: 153, 2016）

2019年1月：第114回WHO理事会

子宮頸がんの排除に向けた世界的戦略

70カ国以上が、WHO事務局が以下を策定する決定を支持した。

注：感染性疾患の用語について
- Elimination: 感染性**疾患**をワクチンなどで特定地域で排除することだが、麻疹の様に海外からの移入などで流行が起こる可能性が残る状態
- Eradication: 病原菌やウイルスを完全に排除し根絶すること。天然痘が1例。

2者を区別する適切な日本語訳がないので、この翻訳ではEliminationを**排除**と訳す。

JAN 2019: 144TH WHO EXECUTIVE BOARD

More than 70 countries supported the decision for WHO secretariat to develop a:

Global Strategy towards the Elimination of Cervical Cancer

Photo credit: Chris Black

World Health Organization

HPVワクチンを推奨するために必要な知識

- HPVワクチンは、抗原性が強く、筋注であるために、接種時の疼痛はつきもの。ワクチンの意義と接種による影響を十分説明することが肝要。

- 疾患予防効果をはじめとする有効性は国内外で証明され、接種世代と非接種世代で明らかな差が生じる。

- 接種後の重篤な有害事象は、極めて稀であり、かつ90％は回復している。疫学調査からHPVワクチンとの因果関係は否定されている。

- 世界の多くの国ではHPVワクチン接種率が80％近い。しかも9価HPVワクチンが主流になりつつある。WHOはあと10年で「子宮頸癌排除宣言」をめざしている。

- 日本の子どもたちが犠牲にならないために、地域の自治体と一体になって啓発してください。

自主創造
日本大学
NIHON UNIVERSITY

謝　辞

本講演会において、講演の機会をお与えいただきました青木大輔先生、座長の労をお執りいただいた宮城悦子先生に深く感謝申し上げます。

ご清聴ありがとうございました。

自主創造
日本大学
NIHON UNIVERSITY