

第 20 回 神澤医学賞受賞講演 要旨

子宮頸癌予防の実効性向上に向けた研究

Investigation for Improvement of Cervical Cancer Prevention

大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学 講師

上田 豊

はじめに

一般に、子宮頸癌はハイリスク型 HPV の感染により前癌病変を経て発生する。前癌病変では経過観察やレーザー治療あるいは円錐切除が行われ、妊孕性は温存されるが、浸潤癌に至ると子宮全摘や放射線療法にて妊孕性も失われる。最近、この子宮頸癌やその前癌病変が若年女性を中心に急増している。前癌病変の段階で発見・治療することによって頸癌を予防するのが子宮頸がん検診（細胞診）であり、HPV 感染を予防することで前癌病変・頸癌の発生自体を予防するのが HPV ワクチン（子宮頸がん予防ワクチン）である。本邦においては子宮頸がん検診の受診率は低く、特に 20 歳代前半では 10%以下であり、HPV ワクチンによる子宮頸癌の予防への期待が高かった。

研究成果

（1）HPV ワクチンに関する社会医学的研究

1. HPV ワクチンの接種状況の把握

HPV ワクチンについては 2010 年度に公費助成が開始され、学校接種ではなかったにも関わらず、接種率は全国的に 70%程度という驚異的な高さであった。そして 2013 年 4 月からは定期接種化されたが、いわゆる副反応報道が過熱し、同年 6 月には厚労省から積極的勧奨の一時中止の声明が発出された。大阪府堺市のデータを解析したところ、接種率は激減し、同年度の小学校 6 年生、中学 1 年生の新規の初回接種率はそれぞれ 1.1%、3.9%³⁾、翌 2014 年度にはいずれも 1%未満となっていることが判明した。

2. HPV ワクチンの本邦での有効性調査

本邦における HPV ワクチンの有効性調査として、いわゆる副反応問題が生じる前から、厚労省研究班（現：AMED 榎本班）の OCEAN STUDY を行っている。12 歳～18 歳の HPV ワクチン接種者を接種時に登録し、20 歳・25 歳時に子宮頸がん検診に加えて HPV 検査（陽性の場合には型判定まで実施）を行い、ワクチン非接種の同年齢の検診受診者と比較する。2016 年度末に中間解析を行ったところ、20 歳において、非接種群に比し接種群では、ハイリスク型

HPV の感染率が有意に低率であり (19.7% versus 12.9% : $p=0.041$)、ワクチンがカバーする HPV-16 型・18 型感染は 1 例も認めなかった。HPV ワクチンによるハイリスク型 HPV 感染の予防効果がすでに証明されたことになる。今後引き続き調査を行い、25 歳時までの HPV ワクチンの効果を検証する予定である。

また、昨年度からは、厚労省研究班（上田班）において、生まれ年度ごとの HPV ワクチン接種率と 20 歳の子宮頸がん検診結果の経年変化の解析を行っている。2010～2013 年度の 20 歳の検診は対象者が 1990～1993 年度生まれでまだワクチンが導入されていなかった世代（接種率：0%）であり、細胞診異常（ASC-US 以上）は 3.96% (330/8333)であった。一方、2014～2015 年度の 20 歳の検診は対象者が 1994～1995 年度生まれでワクチン接種が広まっていた世代（接種率：63.9-74.7%）であり、細胞診異常（ASC-US 以上）は 3.01% (99/3291)と、有意に低下していた($p=0.014$)。すなわち、HPV ワクチンによる細胞診異常（前癌病変）の予防効果がすでに証明されたことになる²⁰⁾。今後引き続き解析を行い、組織診異常（前癌病変）の予防効果を検証する予定である。

3. HPV ワクチンの積極的勧奨一時中止継続の影響

このままワクチンが普及しなければどうなるのか。ワクチン接種率は生まれ年度によって大きく異なる状況である。そこで、各生まれ年度の接種率をもとに、各生まれ年度の 20 歳における HPV-16 型・18 型の感染率を、ワクチンが導入されていなかった年代（1993 年度生まれ）と比較して算出した。1994～1999 年度生まれは約 70%の接種率であり、HPV-16 型・18 型感染の相対リスクは 0.3 に向かって減少していく。しかし、2000 年度以降生まれは接種率が 0%近くまで低下しているため、その相対感染リスクはワクチン導入前世代と同程度まで戻ってしまう。2000 年度生まれはすでにワクチンの対象年齢（12 歳～16 歳）を越えてしまっており、そのリスクは確定したといえることができる。今後、勧奨再開が 1 年遅れるごとに感染リスクがワクチン導入前世代と同程度まで戻ってしまう生まれ年度が 1 年度ずつ出現していくことになる⁸⁾。頸癌罹患リスクも同様である^{13), 14), 21)}。有効性の観点からは、一刻も早い勧奨再開が望まれる。これら知見については、産経新聞の一面に取り上げられ、その他、主要全国紙や地方紙にも数多く掲載された。また Yahoo 検索サイトでもトップページに掲載された。

4. HPV ワクチンの普及に向けた取り組み ～行動経済学を利用した接種勧奨～

すでに積極的勧奨一時中止が発表されてから約 5 年が経過している。ワクチンの対象年齢の娘をもつ母親に対してこれまでに 3 回（勧奨一時中止 9 か月後・23 か月後・32 か月後）、インターネットによる意識調査を行った。その中で娘へのワクチンの接種意向を尋ねたところ、17.5%・12.1%・6.7%と回を追うごとに有意な低下を示した。厚労省が勧奨を再開した場合の接種意向も、2 回目調査までは 22.5%・21.0%と有意な変化は見られなかったが、3 回目では 12.2%と有意に低下し ($p<0.01$)、もはや厚労省が勧奨再開しても接種が戻らないところ

まで行きついてしまっていることがうかがえた^{6),9)}（他、投稿中）。

そこで、接種対象者の母親による娘のワクチン接種に対する意思決定に関わる認識に関して行動経済学的観点から分析した。母親は重篤な副反応（疑い）の確率 0.007%（1 回接種当たり）を依然として重大視していたが、行動経済学の確率加重関数の理論によると、この微小な確率は、ゼロでないことによりかえって怖さを醸し出してしまっていると考えられた。自動車事故より飛行機事故を皆が恐れるのと同じである。一方、ワクチンによる頸癌の予防効果の期待値 60～70%は、100%ではないことからかえって不満足感を醸し出してしまい、低く感じられてしまっていると考えられた。また母親が接種の意思決定を行う際に利用される情報のほとんどが重篤な副反応（疑い）のメディア報道であり、この偏った判断情報は行動経済学の利用可能性バイアスで説明されると考えられた¹⁷⁾。

このような状況の中で、今後のワクチンの普及を図るには、安心感の醸出や、接種しないことで確定する損失（将来の頸癌発生のリスク）の認識や接種の利得感の認識を促すことが必要であると考えられた。

（2）子宮頸がん検診に関する社会医学的研究

1. 子宮頸がん検診無料クーポンの効果検証

2009 年度から子宮頸がん検診受診率向上を目指して無料クーポン事業が開始されたが、その効果を大阪府豊中市のデータで検証した。子宮頸がん検診無料クーポンは対象年齢の 20 歳・25 歳・30 歳・35 歳・40 歳の受診率を 3.0～7.1 倍に有意に上昇させた。20 歳代においては対象年齢でない 21 歳～24 歳および 26 歳～29 歳においても受診率がそれぞれ 2.2 倍および 1.9 倍に有意に上昇したが、これは 20 歳・25 歳での無料クーポン受診者の継続受診によってもたらされたのではなく、子宮頸がん検診の認識が広まったことによる初めての検診受診者の増加による可能性が示された。一方、無料クーポンはその後の継続受診には結びついていなかったが、この継続受診率は初回の検診受診施設によって有意に異なることが明らかになった²⁾。なお、この論文は日本疫学会 Journal of Epidemiology の 2015 年度の Paper of the Year に選ばれた。

2. 子宮頸がん検診受診率向上のための取り組み ～母親を介する 20 歳子宮頸がん検診受診勧奨～

前述のごとく、無料クーポン事業により若年女性の子宮頸がん検診受診率は上昇したが、それでも 20 歳の受診率は 10%程度である。そこで、20 歳女性の初めての子宮頸がん検診受診率を上昇させるために、母親を介した受診勧奨手法を開発した¹⁰⁾。すなわち、20 歳の子宮頸がん検診対象の女性の母親に対して、子宮頸がん検診の重要性を説明したリーフレットに加えて、娘への子宮頸がん検診受診の勧奨を依頼する手紙を送付するというものである。これについて、大阪府豊中市・八尾市・枚方市において有意な受診率上昇効果を証明した^{12),19)}。このユニークかつ効果的な手法は地方紙の記事としても紹介された。

最後に：今後の展開

先進国で子宮頸癌が増加しているのは本邦のみである。頸癌はワクチンと検診でそのほとんどが予防可能な疾患であり、その頸癌で妊孕性が失われ、命を落とす患者をみるのはあまりに残念である。今後も、頸癌予防の実効性を高めるべく、ワクチンの普及と検診受診率の向上に取り組んでいきたい。

参考文献

1. Nakagawa S, Yoshino K, Ueda Y, Kimura T
Methods for cervical cancer screening: the differences between developing and developed countries.
Cervical cancer: Screening methods, Risk factors and Treatment options. Chapter2: 33-40, Nova Science Publishers Inc, 2013
2. Ueda Y, Sobue T, Morimoto A, Egawa-Takata T, Hashizume C, Kishida H, Okamoto S, Yoshino K, Fujita M, Enomoto T, Tomine Y, Fukuyoshi J, Kimura T
Evaluation of a free-coupon program for cervical cancer screening among the young: a nationally funded program conducted by a local government in Japan.
J Epidemiol, 25(1): 50-56, 2015
3. Ueda Y, Enomoto T, Sekine M, Egawa-Takata T, Morimoto A, Kimura T
Japan's failure to vaccinate girls against human papillomavirus.
Am J Obstet Gynecol, 212(3): 405-406, 2015
4. Morimoto A, Ueda Y, Egawa-Takata T, Yagi A, Terai Y, Ohmichi M, Ichimura T, Sumi T, Murata H, Kanzaki H, Nakai H, Mandai M, Yoshino K, Fujita M, Kimura T, Saito J, Sobue T, Nishikawa N, Sekine M, Enomoto T, Horikoshi Y, Takagi T
Effect on HPV vaccination in Japan resulting from news report of adverse events and suspension of governmental recommendation for HPV vaccination.
Int J Clin Oncol, 20(3): 549-555, 2015
5. Tanaka Y, Ueda Y, Kishida H, Hosogai N, Morimoto A, Egawa-Takata T, Matsuzaki S, Kobayashi E, Yoshino K, Kimura T
Trends in the cervical cancer screening rates in a city in Japan between the years of 2004 and 2013.
Int J Clin Oncol, 20(6): 1156-1160, 2015
6. Egawa-Takata T, Ueda Y, Morimoto A, Yoshino K, Kimura T, Nishikawa N, Sekine M, Horikoshi Y, Takagi T, Enomoto T
Survey of Japanese mothers of daughters eligible for human papillomavirus vaccination on attitudes about media reports of adverse events and the suspension of governmental recommendation for vaccination.
J Obstet Gynaecol Res, 41(12): 1965-1971, 2015

7. Egawa-Takata T, **Ueda Y**, Morimoto A, Tanaka Y, Matsuzaki S, Kobayashi E, Yoshino K, Sekine M, Enomoto T, Kimura T
Human papillomavirus vaccination of the daughters of obstetricians and gynecologists in Japan.
Int J Clin Oncol, 21(1): 53-58, 2016
8. Tanaka Y, **Ueda Y**, Egawa-Takata T, Yagi A, Yoshino K, Kimura T
Outcomes for girls without HPV vaccination in Japan.
Lancet Oncol, 17(7): 868-869, 2016
9. Yagi A, **Ueda Y**, Egawa-Takata T, Tanaka Y, Morimoto A, Terai Y, Ohmichi M, Ichimura T, Sumi T, Murata H, Okada H, Nakai H, Mandai M, Yoshino K, Kimura T, Saito J, Kudoh R, Sekine M, Enomoto T, Hirai K, Horikoshi Y, Takagi T, Shimura K
Development of an efficient strategy to improve HPV immunization coverage in Japan.
BMC Public Health, 16(1): 1013-1023, 2016
10. Egawa-Takata T, **Ueda Y**, Tanaka Y, Morimoto A, Kubota, S. Yagi A, Terai Y, Ohmichi M, Ichimura T, Sumi T, Murata H, Okada H, Nakai H, Mandai M, Yoshino K, Kimura T, Saito J, Kudo R, Sekine M, Enomoto T, Horikoshi Y, Takagi T, Shimura K
Mothers' attitudes in Japan regarding cervical cancer screening correlates with intention to recommend cervical cancer screening for daughters.
Int J Clin Oncol, 21(5): 962-968, 2016
11. Sekine M, Kudo R, Adachi S, Yamaguchi M, **Ueda Y**, Takata T, Morimoto A, Tanaka Y, Yagi A, Miyagi E, Enomoto T
Japanese Crisis of HPV Vaccination.
Int J Pathol Clin Res, 2(2): 039, 2016
12. Yagi A, **Ueda Y**, Egawa-Takata T, Tanaka Y, Terai Y, Ohmichi M, Ichimura T, Sumi T, Murata H, Okada H, Nakai H, Mandai M, Matsuzaki S, Kobayashi E, Yoshino K, Kimura T, Saito J, Hori Y, Morii E, Nakayama T, Suzuki Y, Motoki Y, Sukegawa A, Asai-Sato M, Miyagi E, Yamaguchi M, Kudo R, Adachi S, Sekine M, Enomoto T, Horikoshi Y, Takagi T, Shimura K
Project conducted in Hirakata to improve cervical cancer screening rates in 20 -year-old Japanese: Influencing parents to recommend that their daughters undergo cervical cancer screening.
J Obstet Gynaecol Res, 42(12): 1802-1807, 2016
13. Tanaka Y, **Ueda Y**, Kimura T
Struggles within Japan's national HPV vaccination: a proposal for future strategy.
Hum Vaccin Immunother, 13(5): 1167-1168, 2017

14. Yagi A, **Ueda Y**, Egawa-Takata T, Tanaka Y, Nakae R, Morimoto A, Terai Y, Ohmichi M, Ichimura T, Sumi T, Murata H, Okada H, Nakai H, Mandai M, Matsuzaki S, Kobayashi E, Yoshino K, Kimura T, Saito J, Hori Y, Morii E, Nakayama T, Suzuki Y, Motoki Y, Sukegawa A, Asai-Sato M, Miyagi E, Yamaguchi M, Kudo R, Adachi S, Sekine M, Enomoto T, Horikoshi Y, Takagi T, Shimura K
Realistic fear of cervical cancer risk in Japan depending on birth year.
Hum Vaccin Immunother, 13(7): 1700-1704, 2017
15. Tanaka Y, **Ueda Y**, Yoshino K, Kimura T
History repeats itself in Japan: Failure to learn from rubella epidemic leads to failure to provide the HPV vaccine.
Hum Vaccin Immunother, 13(8): 1859-1860, 2017
16. Tanaka Y, **Ueda Y**, Okazawa A, Kakuda M, Matsuzaki S, Kobayashi E, Yoshino K, Kimura T,
“Smartscope” as an alternative device for cervical cancer screening: a pilot study.
BMJ Innov, 3(2): 123-126, 2017
17. Yagi A, **Ueda Y**, Kimura T.
A behavioral economics approach to the failed HPV vaccination program in Japan.
Vaccine, 35(50): 6931-6933, 2017
18. Sawada M, **Ueda Y**, Yagi A, Morimoto A, Nakae R, Kakubari R, Abe H, Egawa-Takata T, Iwamiya T, Matsuzaki S, Kobayashi E, Yoshino K, Kimura T.
HPV vaccination in Japan: results of a 3-year follow-up survey of obstetricians and gynecologists regarding their opinions toward the vaccine.
Int J Clin Oncol, 23(1): 121-125, 2017
19. Egawa-Takata T, **Ueda Y**, Morimoto A, Tanaka Y, Yagi A, Terai Y, Ohmichi M, Ichimura T, Sumi T, Murata H, Okada H, Nakai H, Mandai M, Matsuzaki S, Kobayashi E, Yoshino K, Kimura T, Saito J, Hori Y, Morii E, Nakayama T, Asai-Sato M, Miyagi E, Sekine M, Enomoto T, Horikoshi Y, Takagi T, Shimura K
Motivating mothers to recommend their 20-year-old daughters receive cervical cancer screening: a randomized study.
J Epidemiol, 28(3): 156-160, 2018
20. **Ueda Y**, Yagi A, Nakayama T, Hirai K, Ikeda S, Sekine M, Miyagi E, Enomoto T
Dynamic changes in Japan's prevalence of abnormal findings in cervical cytology depending on birth year.
Sci Rep, 8(1): 5612, 2018

21. Tanaka Y, **Ueda Y**, Yagi A, Nakagawa S, Takiuchi T, Miyagi E, Enomoto T, Kimura T
Japan alone is going backwards in time.
Eur J Gynaecol Oncol, 2018, in press