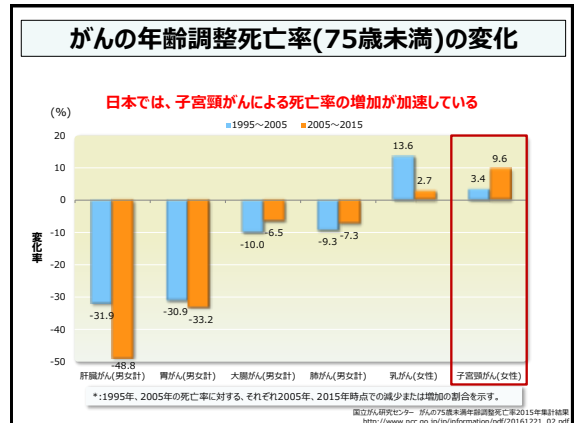
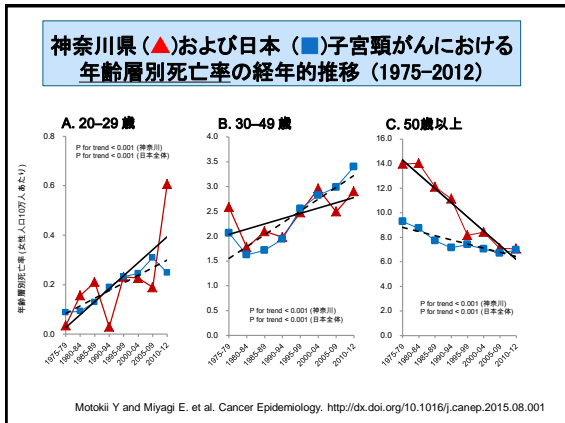
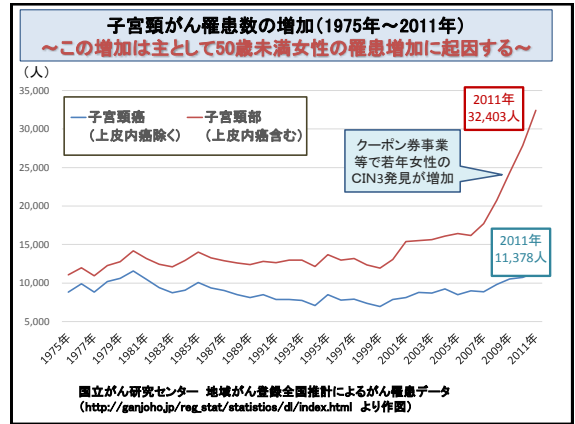


2018年1月28日(日)
愛媛県臨床細胞学会
特別講演

日本の子宮頸がん予防 の課題



横浜市立大学附属病院 産婦人科
横浜市立大学医学部 産婦人科
宮城悦子



どうして日本の若い女性に子宮頸がんが増えているのか？

- ◆ ヒトパピローマウイルス(HPV)の感染機会の増加？ (→先進国は同じで日本が特別ではない)
- ◆ 多くの若い女性が、子宮頸がん検診を受けていない(→こちらが最大の要因)。検診で子宮温存手術が可能な早期がんや前がん状態を発見できる効果があることを教えられていない
- ◆ 若い女性で発症してくる頸がんの方が進行が早い可能性 (発がん性の高いタイプHPV16/18型の検出率が高い)

未だに日本の多くの女性の子宮頸癌のリスクに直面している現実がある

- 検診受診率の低迷
- HPVワクチンの定期接種プログラムの実質停止

↓

海外の専門家より、アカデミアと市民、行政とのリスクコミュニケーション欠如の問題を指摘

*How and When
Can We Change
the Situation?*

リスクコミュニケーション (RISK COMMUNICATION) とは？

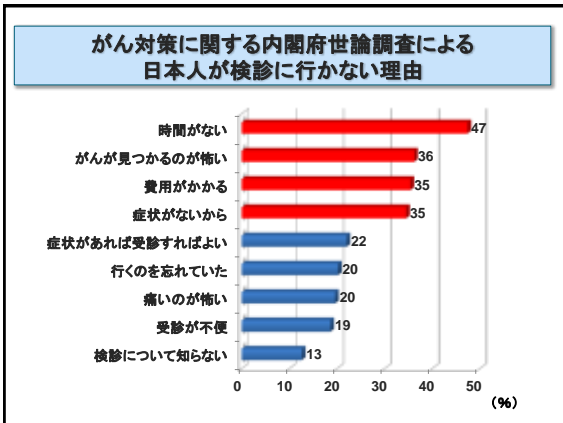
～ウィキペディアによれば～

社会を取り巻くリスクに関する正確な情報を、行政、専門家、企業、市民などのステークホルダーである関係主体間で共有し、相互に意思疎通を図ることをいう。

リスクコミュニケーションが必要とされる場面とは、主に災害や環境問題、原子力施設に対する住民理解の醸成などといった一定のリスクが伴い、なおかつ関係者間での意識共有が必要とされる問題につき、安全対策に対する認識や協力関係の共有を図ることが必要とされる場合である。

リスクコミュニケーションの類型作図

安全・安心科学技術及び社会連携委員会(第5回)リスクコミュニケーションの推進方策に関する検討作業部会(第7回)合同委員会(平成26年3月7日)独立行政法人科学技術振興機構科学提出資料(資料1-1)より抜粋。

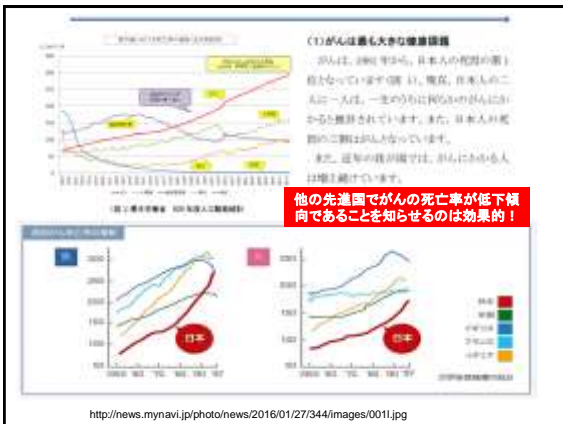


がん教育推進のための教材

がん教育推進のための教材を文科省が作成
2017年3月に次期学習指導要領で、
中学校の保健分野で「がんについても取り扱うものとする」と明記⇒先進国の一員としてのがん予防教育が実現することを期待するが...

平成28年4月
文部科学省

http://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/_icsFiles/afieldfile/2016/06/16/1369992.pdf



(2) がんの主な要因

男性のがんは約30%、女性のがんは約30%は、喫煙や大量の飲酒、不適切な食事、運動不足といった生活習慣や、細菌・ウイルスなどの感染が原因と考えられています(図1)。また、遺伝が関与するものや、原因がはっきりしていないがんもあります。喫煙や、飲酒による生活習慣を変えることにより、がんにかかる危険性を減らすことができます。なお、年齢ですが、年齢が高くなるにつれてがんも増えます。小児がんは、生活習慣が原因とされているものはありませんが、

http://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/_icsFiles/afieldfile/2016/06/16/1369992.pdf

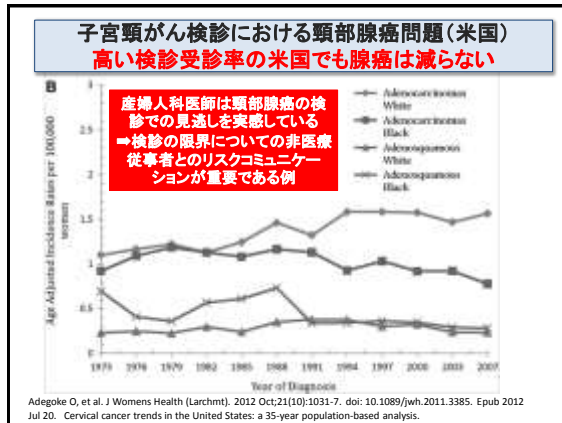
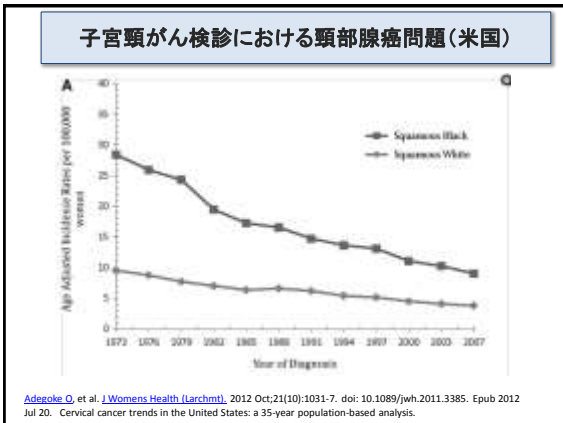
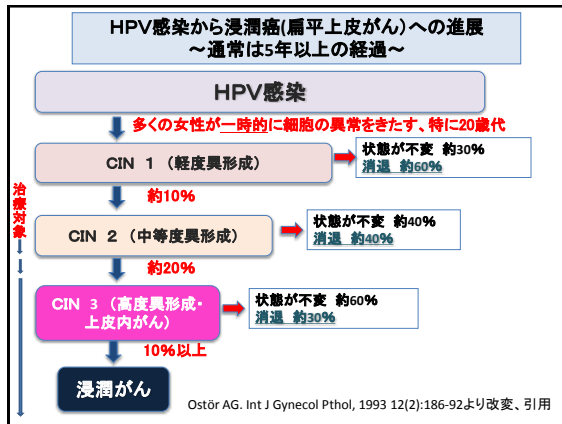
(3) 感染対策

胃がんや肝がん、子宮頸がんのように、ウイルスや細菌等の感染が原因で発生するがんの対策として検査があります。例えば、胃がんの原因の多くはピロリ菌感染によるもので、肝臓がんの原因の大部分は肝炎ウイルスの感染によるものです。ピロリ菌の検査は医療機関で受けることができ、肝炎ウイルスの検査は医療機関に加え、地域の保健所でも受けることができます。

国が推奨しているがん検診の対象年齢と検診期間

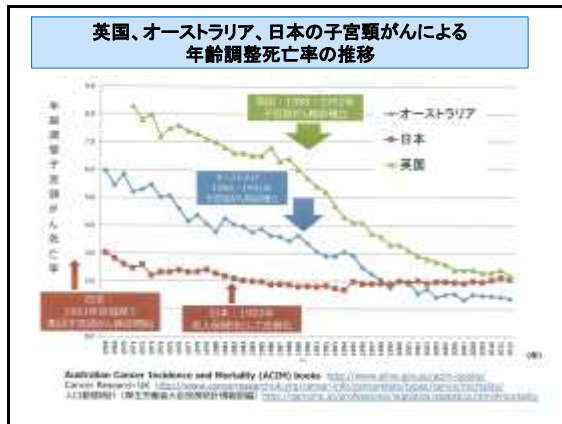
胃がん検診: 40歳以上、5年ごと
 大腸がん検診: 50歳以上、10年ごと
 肺がん検診: 55歳以上、1年ごと
 乳がん検診: 40歳以上、1年ごと
 子宮頸がん検診: 20歳以上、1年ごと

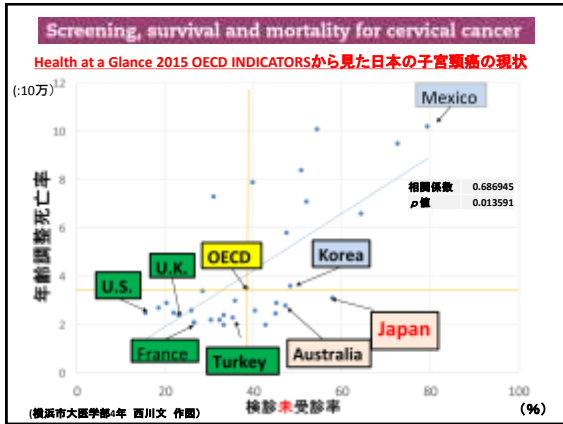
子宮頸がんの1次予防はHPVワクチン接種、2次予防が検診であることは書かれていない！



**子宮頸がん予防
日本が抱える問題**

- ◆ 日本社会を担うべき若年女性の罹患率・死亡率の減少に歯止めがかかっていない
- ◆ 子宮頸がんを征圧するには、高い頸がん検診受診率とHPVワクチン接種率との両立が不可欠(ワクチンは1次予防、検診は2次予防しかしどちらも2017年では不完全なツール)
- ◆ 現在、本邦では検診もワクチン接種も重大な課題を抱えている





対策型検診と任意型検診

検診方法	対策型検診 (住民検診型)	任意型検診 (人間ドック型)
	Population-based screening	Opportunistic screening
目的	対象集団全体の死亡率を下げる	個人の死亡リスクを下げる
概要	予防対策として行われる 公共的な医療サービス	医療機関・検診機関等が 任意で提供する医療サービス
検診対象者	構成員の全員 (一定の年齢範囲の住民など)	定義されない
検診費用	公的資金を使用	全額自己負担
利益と不利益	限られた資源の中で、 利益と不利益のバランスを考慮し、 集団にとっての利益を最大化	個人のレベルで、 利益と不利益のバランスを判断

日本では、対策型検診・任意検診が意識されずに頸がん検診が行われている傾向

European Comissionによる精度管理ガイドラインにおける頸がん検診有効性評価のためのアウトカムと研究デザインの信頼性

証明時間	序列	指標の分類	信頼性	アウトカム
↑ 長 ↓ 短	1	絶対指標	高い	子宮頸がん死亡率の減少、生存延長年
	2	絶対指標	↓	子宮頸がん有病率の減少 (I B以上の子宮頸がんの罹患)、質調整生存年
	3	絶対指標		子宮頸がん罹患の減少 (微小浸潤がんを含む)
	4	代替指標	CIN3あるいはCIN3以上減少	
	5	代替指標	CIN2あるいはCIN3の発見率の増加	
	6	代替指標	低い	陽性反応適中度が増加するか、同等、あるいは少なくとも減少しない条件でテスト陽性率が増加する

細胞診による検診の効果が多くの研究で証明されている

Arbyn M. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. IARC, Luxembourg, 2008より改変引用

日本で子宮頸がん検診を受ける方法は・・・ そして誰も正確な受診率を把握していない！

- 1. 自治体(市区町村)の補助がある検診を受ける**→厚労省の推奨は20歳以上2年に1度であるが、毎年実施の自治体もある。自己負担は自治体により異なる(無料～1500円程度)、一部の自治体でHPV検査も独自に導入されている
- 2. 人間ドックで受ける(完全自費検査)**→頸がん検診が女性の検診セットになっていることが多い
- 3. 職域検診で受ける**→多くは希望によるオプション(自己採取細胞診は精度不良にて愛められない)
- 4. 症状や疾患がある場合に、保険診療として受ける**

日本では、対策型検診・任意検診が意識されずに検診が行われている受診率の推計が、国民基礎調査(抽出アンケート)から算出されている

がん検診事業の評価に関する委員会

「有効な」がん検診を「多くの人に」 「正しく」実施することが必要

⇒対策型検診のキーワード

今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について 報告書より
(平成20年3月 がん検診事業の評価に関する委員会)

がん検診マネジメント

がん検診マネジメントの重要性

指標	数値例
検診率	検診率(検診率) 検診率(検診率) 検診率(検診率)
検診率	検診率(検診率) 検診率(検診率) 検診率(検診率)
検診率	検診率(検診率) 検診率(検診率) 検診率(検診率)

http://canscreen.ncc.go.jp/management/m_about/hyouka.html
国立がん研究センター社会と健康センター検診研究部HPより

パピルス陽性とは

■ 異常診察
がん検出対象者のうち、早期の病変を有した患者の率

■ 異常検出率 (許容値1.4%以下)
がん検出対象者のうち、検出検査が必要と判断されたものの割合

■ 精検率 (今後、指標として重要になる！ 許容値70% 目標90%)
異常検出者のうち、精検検査を受けた割合

■ 異常反応適中率 (許容値4%以上)
異常検出者のうち、がんが発見された割合

■ がん発見率 (許容値0.05%以上)
検出検査者のうち、がんが発見された割合

■ 精検未把握率: 受けたか受けていないかも不明
■ 精検未受診率: 受けていないことが判明している

この把握にはかなりの労力が必要、用語の混乱もあり

ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式(医会分類2008)Q&Aより
細胞診結果(その1:扁平上皮系異常)

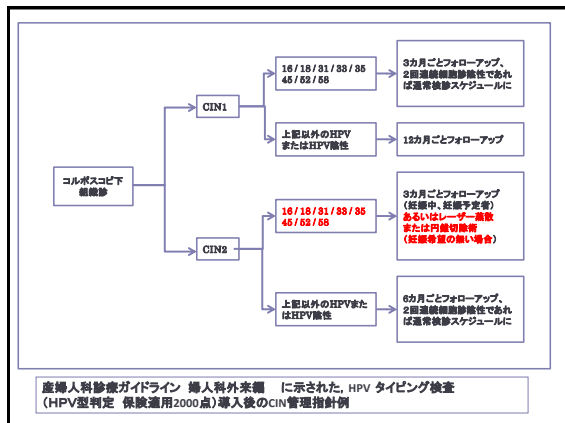
結果	略語	推定される病理診断(※1)	従来のクラス分類	英語表記	取扱い(※参考)
1) 陰性	NILM	非顕微性所見 異常	I, II	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	異常なし: 定期検査
2) 意義不明 異型扁平上皮	ASO-US	低度扁平上皮内 病変疑い(※2)	II/IIIa	Atypical squamous cells of undetermined significance (ASO- US)	要精検: ①HPVテストによる判定が望ましい ② 1年後に再診・HPV併用検査 陽性: コルポ、生検 ③ HPVテスト陰性行 6ヵ月後細胞診検査
3) 高度病変 除外できない 異型扁平上皮	ASO-H	高度扁平上皮内 病変疑い(※3)	III/IIIb	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASO-H)	要精検: コルポ、生検
4) 軽度 扁平上皮内病 変	L-SIL	HPV感染 軽度異形成	IIIa	Low grade squamous intraepithelial lesion	要精検: コルポ、生検
5) 高度 扁平上皮内病 変	H-SIL	中等度異形成 高度異形成 上皮内癌	IIIa IIIb IV	High grade squamous intraepithelial lesion	要精検: コルポ、生検
6) 扁平上皮癌	SOC	扁平上皮癌 (微小浸潤癌含む)	V	Squamous cell carcinoma	要精検: コルポ、生検

ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式(医会分類2008)Q&Aより

細胞診結果(その2:腺細胞系)

結果	略語	推定される病理診断(※1)	従来のクラス分類	英語表記	取扱い(※参考)
7) 異型腺細胞	AGC	腺異型または腺癌の疑い	III	Atypical glandular cells	要精検検査: コルポ、生検、腸管および内臓 細胞診または組織診
8) 上皮内腺癌	AIS	上皮内腺癌	IV	Adenocarcinoma in situ	
9) 腺癌	Adenocarcinoma	腺癌	V	Adenocarcinoma	
10) その他の悪性腫瘍	Other malign.	その他の悪性腫瘍	V	Other malignant neoplasms	要精検検査: 病変検索

腺系の異型細胞出現時は、必ず一度は生検を!



ベセスダシステムにおける液状検体法 (LBC) のメリット

ベセスダシステムの骨子

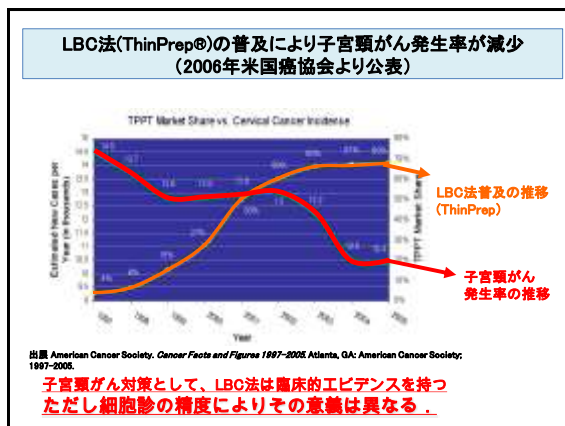
- 標準(検体)の適正又は不適正を明確に示す
- LBCが従来法に比べ不適正検体率を減少させる海外のエビデンス

標準	検体法	検出率	不適正率	適合率	備考
9,17,18,45	Cytocentrifuge	93.0%	7.0%	71.0%	3,11,13,16,19
12,16,18,45	ThinPrep	93.3%	6.7%	73.3%	3,11,13,16,19
9,12,16,18,45	Diagnostic Cytocentrifuge	93.0%	7.0%	73.0%	3,11,13,16,19

HPV関与のエビデンスを取り入れる

一つの検体でLBC細胞診及びHPV検査が同時に可能

出典:「子宮頸がん細胞診とヒトセロマウイルス. Questions/Answers」(日本細胞診学会)



オーストラリア対策型検診の細胞診判定施設の成績 (2004-2012年 精度評価用サンプルの診断精度)

従来法23,373検体、LBC (ThinPrep) 14,106検体の検討
(Cummings MC, et al. Cancer Cytopathol 2015;123:108-16)

		正診率 (%)	P	大誤診率 (%)	P
LSIL	従来法	82.9	0.003	0.2	1.00
	LBC	87.1		0.2	
HSIL	従来法	76.0	0.003	1.5	0.96
	LBC	80.2		1.2	
SCC	従来法	81.4	0.047	0.2	1.00
	LBC	76.6		0	
AIS	従来法	80.1	0.36	3.0	0.25
	LBC	74.4		4.6	
頸部腺がん	従来法	54.2	0.81	0.6	0.31
	LBC	53.1		2.0	

これからの子宮頸がん検診の課題 ～HPV検査を用いた検診の導入について～

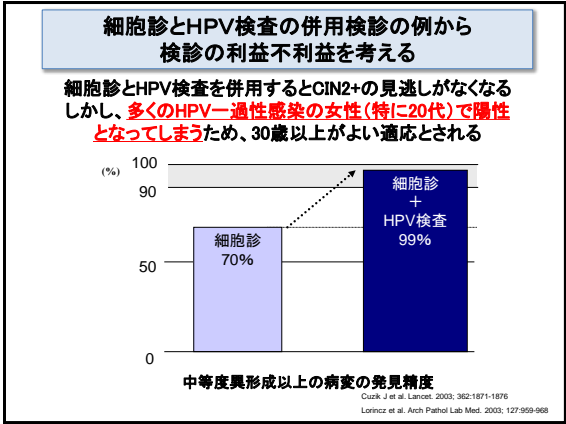
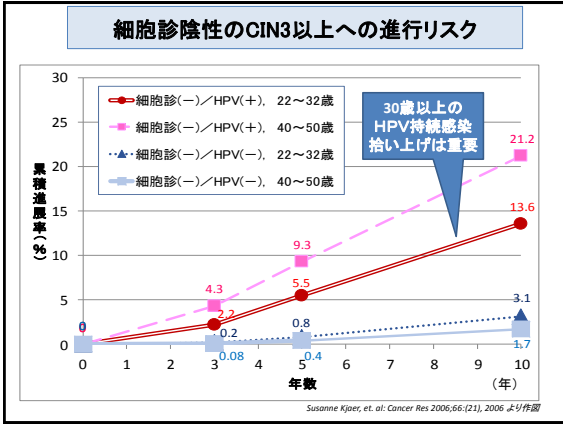
- **単独法**: 細胞診に比べて特異度が低い(偽陽性率が高い)欠点克服のための細胞診トリアージ研究へ
- **ハイリスク型HPV陽性健常者を選別し、細胞診トリアージを行う方法** (欧州で対策型検診へ導入開始予定)
- **HPV検査と細胞診の併用法(米国・ドイツで採用)**: 両者を同時に検体採取した後に、設定した病変検出の精度について一方の検査で陽性と判定されたものを陽性として精度を解析 (検体数とコストの問題、システムが複雑)

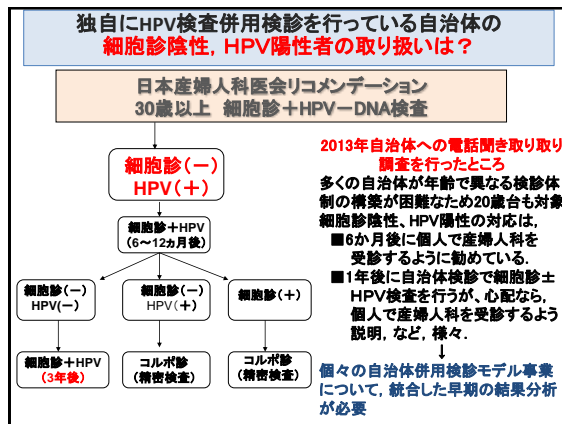
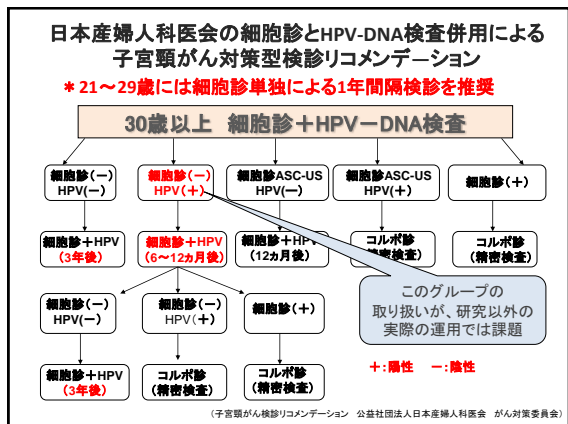
子宮がん検診にHPV検査を加える ことで起きること

- 感度が高いためより多くのCIN2以上の病変を検出できる、**腺癌の細胞診見逃しの問題の改善にも期待**
- 費用対効果を改善→**double negative**なら検診間隔を延長可能、LBCサンプルと同一検体で解析可能
- 受診率が飛躍的に向上した場合の細胞診標本スクリーニングの負担が減る(HPV→細胞診トリアージ)
欧州中心に対策型検診への導入の動き
- LEEPや蒸散など、より侵襲の少ない手術で治療が見込めるCIN診断症例が増える可能性→**過剰治療の不利益にもつながる**
- 自己採取の精度が細胞診より良好→**未受診者の掘り起こしにつながる?? 検査法、採取器具の問題あり**

HPV検査を検診に導入する場合に「有効な」検診を 「多くの人に」「正しく」実施するためにクリアすべき課題

- ① **有効な=assessment(有効性の確立した検診手法)**
 - 対象年齢、検診間隔設定とHPV検査導入の手法は?
 - 死亡率減少効果の代替指標としてCIN3以上の病変検出の精度をエンドポイントとした場合の優位性は?
 - 細胞診従来法から液状検体法へ転換は?
- ② **多くの人に=high uptake(高い受診率)**
 - **受診勧奨と未受診者への受診再勧奨(検診台帳整備が必須)**
 - 検診の料金負担軽減、無料化
 - 受診しやすい環境整備と啓発(ソーシャル・マーケティング)
- ③ **正しく=management(事業評価・精度管理)**
 - **事業評価・精度管理⇒HPV検査導入による多様化に対応できる体制(検診台帳整備が必須、HPVワクチン接種歴との連動も)**
 - 多様化したHPV検査と細胞診を併用した場合の精度管理方法





多様化するハイリスクHPV検査法〜どの検査方を選ぶか？〜

販売名	HPV DNA キアゲン HCII	コバス@4800	アキュージョン@HPV	アプティマ@HPV	BD Onclarity™ HPV
製造販売元	キアゲン	ロシュ・ダイアグノスティクス	アボット・ジャパン	ホロジック・ジャパン	BD
測定方法	ハイブリッドキャプチャー法	リアルタイムPCR法	リアルタイムPCR法	TMA法	リアルタイムPCR法
検体の種類	専用検体採取キット またはLBC検体	LBC検体 左記の13種類 + 66型	専用検体採取キット またはLBC検体	婦人科用拭子 左記の13種類 + 66型	LBC検体 左記の13種類 + 66型
検出対象HPV型	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68の13種類				
対象遺伝子領域	HPV遺伝子全域	L1遺伝子	L1遺伝子	E6/E7 mRNA	E6/E7 DNA
16, 18型 個別タイプ	x	o	o	x	o
16, 18型以外の 個別タイプ	x	x	x	x	o
カットオフ基準値	100,000コピー/mL (5,000コピー/テスト)	ジェノタイプにより異なる	ジェノタイプにより異なる	ジェノタイプにより異なる	ジェノタイプにより異なる
保険点数(対象)	380点(ASC-US一括グループ判定)	380点(ASC-US) 廣域ジェノタイプ判定	380点(ASC-US) 廣域ジェノタイプ判定	380点(ASC-US)一括 グループ判定)及び 380点 (ASC-US)廣域ジェノタイプ判定)	380点(ASC-US)一括 グループ判定)
内部コントロール	x	o	o	o	o

アプティマHPV

Maximizing the benefits, minimizing potential harms
 アプティマHPVは、mRNAをターゲットとして検出する特異性の高い第3世代のハイリスクHPV検査です

HPV DNA 検査 衛生物検査所認定・定額検査
 HC V 核酸抽出、HP V 核酸抽出、HP V 核酸抽出 (期間シエノタイプ判定) 360点 として保険適用
 (2015年11月保険収載、2016年5月発売)

	CIN2以上の検出			
	感度	特異度	陽性反応的中率	陰性反応的中率
HC2 (n=172)	92.5%	58.2%	36.0%	96.8%
APTIMA (n=170)	94.0%	59.3%	37.1%	97.5%

(Virtanen E, et al. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016 Oct 13. doi: 10.1111/aogs.13041. [Epub ahead of print])

BD Onclarity HPV (日本での発売日は未定)

PCR-based HPV screening test, E6 and E7をターゲット

単独で判別可能な型 16, 18, 31, 45, 51, 52
 グループで判別可能な型 33-58, 35-39-68, 56-59-66

HPV Type	All Infections		Relative Risk (95% CI)	
	≥ CIN 2	CIN 3	≥ CIN 2	CIN 3
16	46	22	64	24.9 (13-47)
18	11	3	19	29.7 (11-83)
31	17	5	28	20 (10-41)
33/58	12	7	24	13.7 (3-57)
39/59/68	23	7	43	21 (11-41)
45	9	3	17	15.4 (4-54)
51	4	0	14	18.5 (9-36)
52	13	2	28	14.1 (4-46)
59/56/66	15	3	46	18.3 (9-38)
HR negative	10	4	34	16.1 (8-33)
HR positive	34	37	195	6.2 (1-32)
				5.5 (1-24)
				1 (0-4)
				16.4 (6-45)

日本で使用可能となった場合の対応はさらに複雑化が予想される
 Wright TC, et al. Am J Clin Pathol. 2014, 142(1):43-50.

3カ国大規模検診HPV検査RCTの2ラウンド検診の結果 (1000人あたりのCIN3以上の病変発見数)

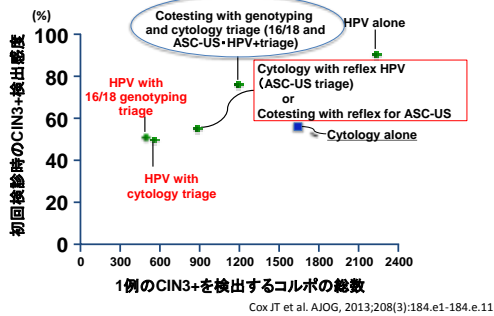
(Kitchener HC, et al. Lancet Oncol 2009; 10: 672-82より改変)

	1ラウンド目		2ラウンド目		1+2ラウンド	
	細胞診単独	HPV併用	細胞診単独	HPV併用	細胞診単独	HPV併用
POBASCAM (オランダ)	4.7	7.9	6.3	2.8	11.0	10.7
SWEDSCREEN (スウェーデン)	8.8	11.5	4.8	2.6	13.6	14.1
ARTISTIC (イギリス)	13.1	12.7	2.9	1.6	16.0	14.2

POBASCAM: 29-56歳、5年間隔
 SWEDSCREEN: 32-38歳、3年間隔
 ARTISTIC: 20-64歳、3年間隔、液状細胞診
 HPV検査を加えると2ラウンド目の発見数は有意に減る
 2ラウンドするとCIN3以上の病変の発見数に差はなくなる

検診間隔の延長が最大のメリット!

検診の戦略 – 精密検査数とのバランス (Results from the ATHENA HPV study)



オランダ、スペイン、オーストラリアなどでは、 対策型子宮頸がん検診を HPV first とする方向

- HPVワクチンの普及、細胞診異常者減少を前提
- HPV 検査で 初回スクリーニング (16, 18型ジェノタイプングを採用する国もあり)
- HPV陽性者で細胞診のセカンドスクリーニング
→細胞診異常者はコルポ診へ。 **10年の検診間隔を視野**
- 目的はCIN3の早期発見で生涯スクリーニング回数をできる限り減らす方向へ (25歳未満の検診は、偽陽性が多く過剰診断、過剰治療に結びつくため推奨しない)。
- 受診勧奨: call-recall systemの徹底が原則。未受診者にはHPV検査自己採取キットを郵送する国もあり。
- 費用対効果: 頸癌を予防し死亡を減らしてもコストは増やさない各国の試算による。



- Number 157, January 2016
- > 米国では2015年12,900人の浸潤頸癌罹患、4100人の死亡の予想 (過去30年間で50%の死亡率減少)
 - > 2015年にASCCPとSGOがHPV検査を1st Screeningとするガイドライン (FDAも認可)

ACOGのレビューでは、レベルBとして下記の見解
25歳以上の女性に対して、FDAが認可したHPV検査を1st Screeningとすることを考慮してもよい。
 しかし、細胞診単独またはHPV併用検診は、主要な多くの公的ガイドラインで推奨されている方法である。もし、HPV検診を 1st Screeningとする場合には、ASCCPとSGOのガイドラインに従って行うべきである。

HPV検査検証事業 —地方自治体の協力による大規模研究—

<http://square.umin.ac.jp/hpvt-study/>

2価ワクチン15~25歳対象の臨床試験最終結果

■ 2価ワクチンの性交開始前の女児を想定した集団での効果

高度異形成以上の病変予防効果	HPV 16/18関連 HPV タイプ関係なし	100% (95%CI: 85.5-100) 93.2% (95%CI: 78.9-98.7)
上皮内腺癌予防効果 100% (95%CI: 31.0-100)		

■ 2価 ワクチンの一般女性を想定した集団での効果 (1回でもワクチン接種、HPV感染有無、異形成以上の病変有無問わず)

高度異形成以上の病変予防効果	HPV 16/18関連 HPV タイプ関係なし	45.7% (95%CI: 22.9-62.2) 45.6% (95%CI: 28.8-58.7)
上皮内腺癌予防効果 76.9% (95%CI: 16.0-95.8)		

ワクチンの高い予防効果が証明されたとともに、一般女性集団のワクチン接種後のがん検診の重要性も示されている。

HPVワクチンをめぐる国内の動き 1

- > 2010年11月より国と地方自治体による公費助成開始
- > 2013年3月よりメディアにより、全身の痛みや歩行障害などの副反応が繰り返し報道、被害者の会設立
- > 2013年4月より定期接種化
- > **2013年6月に厚労省が積極的接種勧奨の中止を自治体に要請**
- > 2013年12月25日以降、厚労省の副反応検討部会で審議: 広汎な疼痛または運動障害をきたした症例の機序として**心身の反応(機能性身体症状)との見解**
- > 2014年9月 厚労省よりHPVワクチン接種にかかる診療・相談体制整備、副反応報告の強化の通知

HPVワクチンをめぐる国内の動き 2

- 2014年12月 日本医師会・日本医学会合同シンポジウム「子宮頸がんワクチンについて考える」開催
- 2015年8月 日本医師会・日本医学会より『HPVワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き』発刊
- 2015年9月 厚生労働省が定期接種化前に接種し、症状が出た患者さんの医療費支給などの救済拡大の方針が公表された→ワクチンそのものとの因果関係は不明でも救済へ。

HPVワクチンをめぐる国内の動き 3

- 2015年9月 厚生労働省副反応追跡調査結果
接種された約338万人(約890万回接種)
副反応疑い報告があったのは
2,584人(全体の0.08%)
- 発症日・転帰等が把握できた1,739人のうち、回復又は軽快し通院不要となる→1,550人(89.1%)
未回復 186人 副反応疑いの10.7%
(全接種者の0.005%)
- ◆2016年7月 被害者の会が集団訴訟

■2016年1月より祖父江班による「青少年における疼痛または運動障害を中心とする多様な症状の受領状況に関する全国疫学調査」開始

全国疫学調査(祖父江班)結果のまとめ

- ◆HPVワクチン接種後の報告と同様の「多様な症状」を呈する者
12-18歳の女子全体では人口10万人あたり40.3人、12-18歳の男子全体では人口10万人あたり20.2人と推計
- ◆HPVワクチンの接種歴なしに加え、接種歴不明をすべて接種歴なしと扱った場合「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46.2人と推計される
- ◆HPVワクチンの接種歴があり、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」が接種後に発症した12-18歳の女子は、接種歴がある人口10万人あたり27.8人と推計
- 全ての症状は「接種歴あり」と「接種歴なし」両群に存在し、一方の群だけに特異的な症状はなかった。

第23回 副反応検討部会(2016年12月16日開催)
全国疫学調査(子宮頸がんワクチンの有効性及び安全性の調査に関する疫学研究)より一部改編

INTERNAL MEDICINE
ORIGINAL ARTICLE

Peripheral Sympathetic Nerve Dysfunction in Adolescent Japanese Girls Following Immunization with the Human Papillomavirus Vaccine

慢性疼痛(CRPS) 単独	5例
慢性疼痛+起立性低血圧	5例
慢性疼痛+起立性調節障害	5例
慢性疼痛+体位性頻脈症候群(POTS)	3例
起立性低血圧のみ	3例
起立性調節障害のみ	7例
体位性頻脈症候群のみ	1例
その他	11例
合計	40例

(Kinoshita M, Ikeda S. et al Internal Medicine 53:2185-2200, 2014)

信州大学神経内科池田教授らのレポート 様々な国際的反論もあり

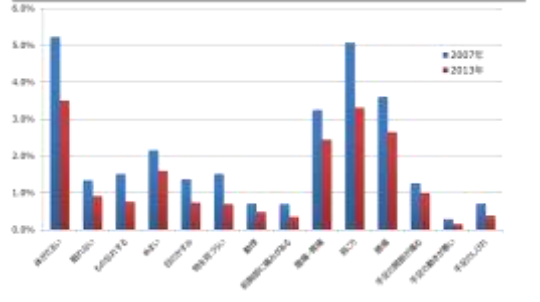
■これまでに同様の症状の患者は存在したのか(慢性疲労症候群、適応障害などとされ通学できない女児など)?

起立性調節障害症状について: 副反応検討部会 参考資料



15~19歳女子 国民生活基礎調査(2007 vs 2013)より

2007年と2013年 (HPVワクチン接種率が高い年代)の比較で、症状の有意な増加は認められない



ヨーロッパ薬品庁による HPVワクチンとCRPS、POTSとの因果関係についての科学的レビュー



2015年11月5日、現在知りえるエビデンスにおいて、HPVワクチンとCRPS、POTSとの因果関係は示されなかったとのレビュー結果が発表され、各国でのHPVワクチンの推奨や現在の製品情報を変更する理由がないと結論付けられた

- CRPSとPOTSの症状は他の症状とオーバーラップしている可能性があり、ワクチン接種者と一般集団の両方において、診断を困難にしている。
- ワクチン接種群と一般集団のCRPS/POTSにおける発生率(10-19歳の女性: 15人/10万人あたり)の差異は認められなかった

*: 一般集団のCRPS/POTSの発生率
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Pharmacovigilance/Document/JPX Vaccines_20/Recommendations_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/JC500356330.pdf

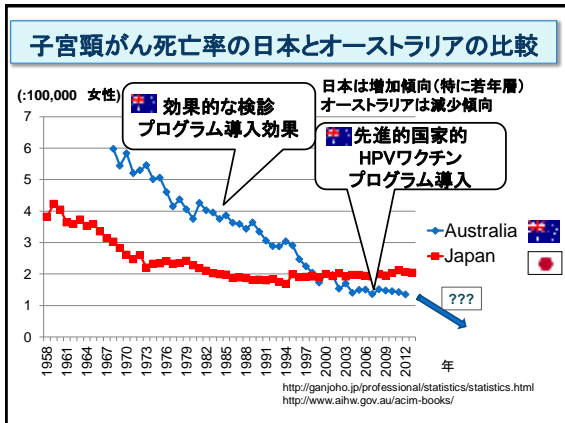
HPVワクチンの安全性に関する声明・評価

世界保健機関(WHO) 諮問委員会 (GACVS) による安全性に関する声明: 2015年
 GACVSはHPVワクチンに関する安全性の懸念を系統的に調査し、その結果を複数回報告してきたがこれまで、HPVワクチン接種の推奨を変更する安全性の問題は認められていない。

米国疾病予防管理センター(CDC) ACIP Meeting Summary Report: 2015年
 多数の文献(強化されたデータおよび予備データ)により、HPVワクチンの安全性は実証されている。すべてのHPVワクチンに対する安全性の監視および評価は継続される。

欧州医薬品庁(EMA) 安全性レビューの科学的結論: 2015年
 『現在までに得られているエビデンスは、HPVワクチンがCRPSやPOTSの原因となることを示さない』ことを確認した。ワクチンの使用方法の変更や現在の製品情報を改訂する根拠は見いだされなかった。

仏医薬品・保健製品安全庁(ANSM) HPVワクチンと自己免疫疾患: 薬物学的研究 最終報告書: 2015年
 約220万人に対する調査により確認されたHPVワクチン接種によるギランバレー症候群の発現リスク上昇は10万人接種あたり1-2例の増加と限定的であった。その他の14の自己免疫疾患全体の発現リスク上昇は認められなかった。



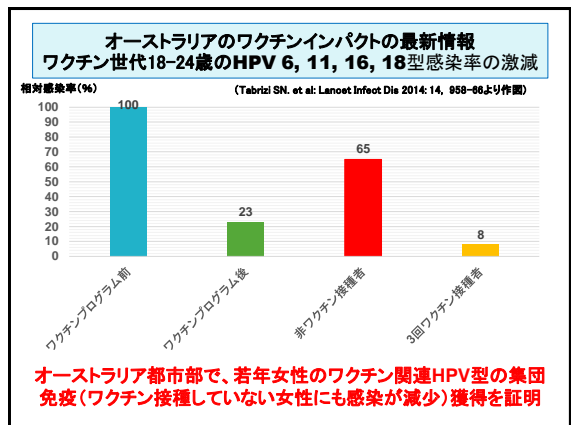
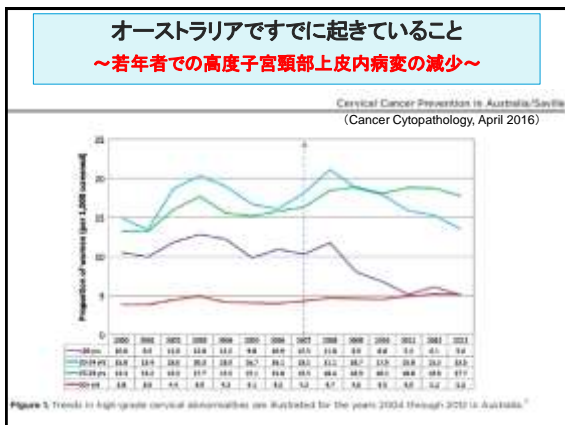
オーストラリアにおける HPVワクチン接種の状況

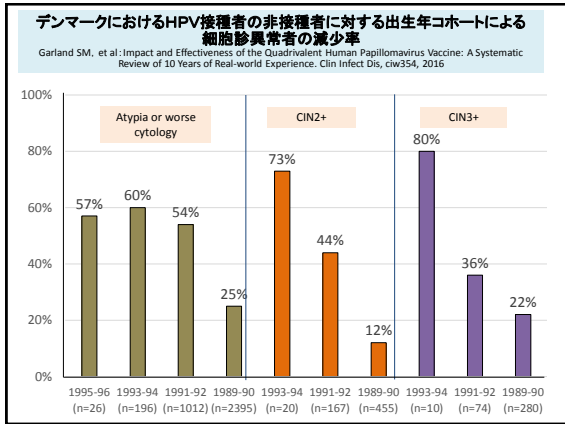
2006年11月 4個HPVワクチン接種プログラムの実施を決定 (世界初)
 ⇒ 12~13歳女性への定期接種(学校接種)
 ⇒ 13~26歳女性へのキャッチアップ接種 (2007-2009年の2年間限定)

2007年 5月 2個ワクチン承認(任意接種)

2012年 6月 男性への4個HPVワクチン接種プログラムの実施決定
 12~13歳男性への定期接種(学校接種)
 14~15歳男性へのキャッチアップ接種(学校接種/2年間限定)

2016年調査のHPVワクチン3回接種率
 14-15歳: 女性78% 男性70% 16-17歳: 女性71% 男性45%
 18-19歳: 女性67% 男性1% 20-26歳: 女性56% 男性0%

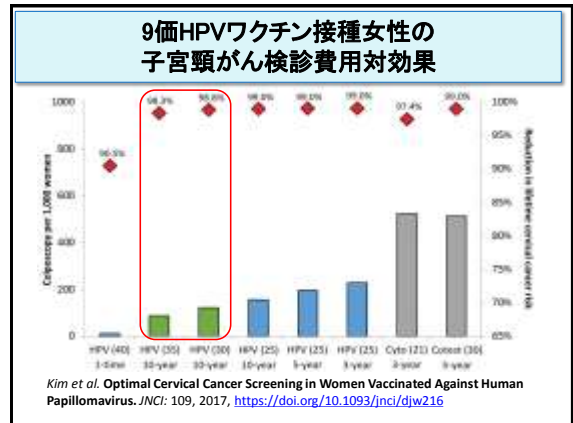
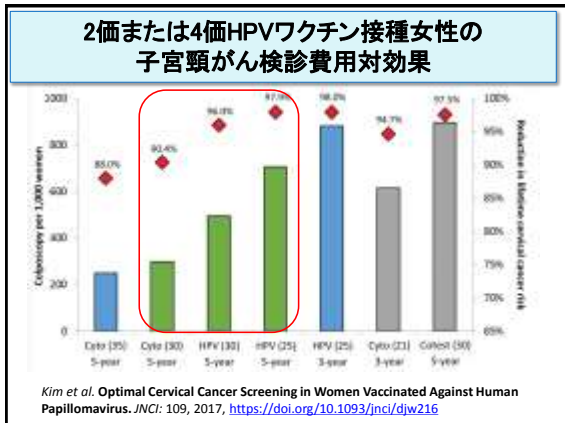




フィンランドではHPVワクチンにより、HPV関連浸潤がんのリスクを減らした！

悪性腫瘍の種類	ワクチン接種をした人 (9529人)		ワクチン接種をしていない人 (17838人)	
	人年	数, 罹患率*	人年	数, 罹患率
HPV関連がん				
子宮頸がん	65,656	0, 罹患なし	124,245	8, 6.4%
外陰がん	65,656	0, 罹患なし	124,245	1, 0.8%
咽頭がん	65,656	0, 罹患なし	124,245	1, 0.8%
膣がんや肛門がんなど	65,656	0, 罹患なし	124,245	0, 罹患なし
全てのHPV関連浸潤がん	65,656	0, 罹患なし	124,245	10, 8.0%
HPVが関連しないがん				
乳がん	65,656	2, 3.0%	124,245	10, 8.0%
甲状腺がん	65,656	1, 1.5%	124,245	9, 7.2%
悪性黒色腫	65,656	3, 4.6%	124,245	13, 10.5%
悪性黒色腫以外の皮膚がん	65,656	2, 3.0%	124,245	3, 2.4%

Luostarinen T, et al. Int J Cancer, in press *罹患率 (/100,000人年)



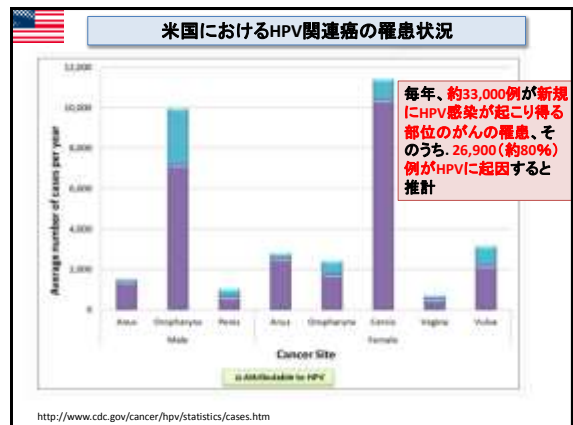
オーストラリアにおける子宮頸がん検診プログラムの変更決定

2017年12月1日から国の子宮頸がん検診プログラムの変更を決定

- 検査内容: Papテスト⇒HPVテストによる1st screening
Pap smear はHPV陽性者に実施
- 間隔: 2年⇒5年
- 開始年齢: 18歳⇒25歳
- 最終年齢: 69歳⇒70~74歳


➢ 不正出血、おりもの、痛みなどの異常症状があるときにはすぐに専門医を受診すべきである。
➢ HPVワクチン接種済の女性も子宮頸がん検診は必要である。
➢ 新しい検診システムまで18-69歳のsexually active な女性は引き続きPapテストを受けるべきである。

<http://www.cancerscreening.gov.au/Internet/screening/publishing.nsf/content/future-changes-cervical>
<http://www.cancerscreening.gov.au/Internet/screening/publishing.nsf/content/MSAC-recommendations>



米国のHPVワクチン接種

- 2価ワクチン9-25歳女性、4価ワクチン9-26歳男女、2015年より**9価ワクチンを9-26歳男女で承認 11-12歳定期接種**
- 2013年の報告では13-17歳女子の接種率57%、男子は35%
3回接種率女子で38%、男子で14%と低いことが課題だった
- 接種率向上に向け政府関連組織が一般市民向け、専門家、メディアに向けて、接種意義・効果・安全性に関する広報実施
- 接種率(2015年) 13~17歳
女性 1回以上接種 62.8% 3回接種 41.9%
男性 1回以上接種 49.8% 3回接種 28.1%

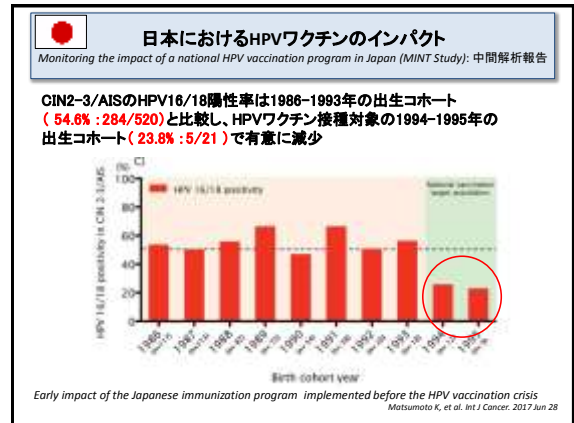
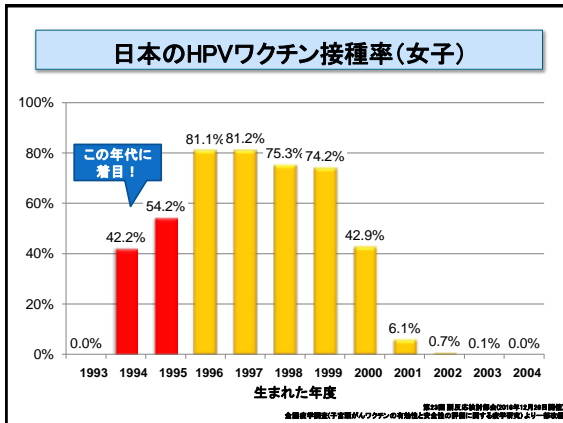


http://www.immunize.org/askexperts/experts_hpv.asp
 http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6411a3.htm
 http://cancer.usm.edu/learn/cancer-centers-promote-hpv-vaccination-for-cancer-prevention-2/
 http://cancer.usm.edu/files/2016/01/NO_HPV_Consensus_Statement_012716.pdf

9価HPVワクチンの効果

	適合するウイルス型	9価HPVワクチン (1万人年あたり)	4価HPVワクチン (1万人年あたり)	減少するリスク
中級別異常形成 高度異常形成	HPV 6, 11, 16, 18	0.5 (人)	0.5 (人)	同等の減少あり
上皮内腫瘍 子宮癌	HPV 31, 33, 45, 52, 58	0.5 (人)	18.3 (人)	97.1%減少
子宮頸部癌の総数	HPV 6, 11, 16, 18	37.4 (人)	58.4 (人)	同等の減少あり
	HPV 31, 33, 45, 52, 58	15.6 (人)	277.2 (人)	94.3%減少

Huh WK, Joura EA, Luxembourg AR. Lancet 2017; Sep 5. pii: S0140-6736(17)31821-4.



子宮頸がん予防～国際的なアカデミアの動き～

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ASCO SPECIAL ARTICLE

American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention

米国臨床腫瘍学会は、腫瘍専門家が「一丸」となって、一般市民に対してHPVワクチン接種率を高めることが極めて多くのがんの予防につながることや、ワクチンへのアクセスや許容への障壁を取り除く具体的方策を実行していくように強く呼びかけている。

J Clin Oncol 34:1833-1812 © 2016 by American Society of Clinical Oncology

ASCOのガイドラインによるHPVワクチンの推奨

基本方針: 財源は考慮せずすべての国を対象 9歳~14歳の間に2回接種 接種間隔は6か月以上15か月未満

- Maximal or enhanced resource settings:
初回投与を15歳未満で施行した女兒には2回目の投与を施行する。15歳までにHPVワクチンを受けなかった女兒には、3回接種を施行する。上記二つは26歳まで適応となる。
- Limited and basic resource settings:
9歳から14歳までに1回目接種、もし経済的に可能であれば15-26歳までに2回目を接種する。
- 男児への接種
男児への接種はすべての国で考慮される 50%以上対象となる女兒への接種が施行されている集団で、十分な財源がある場合、cost effectiveである。

(Arrossi S, et al. J Oncol Pract. 2017 Jul;13(7):452-457)

ソーシャルマーケティングを活用した 子宮頸がん予防推進戦略

ソーシャルマーケティング: 社会的問題の解決にマーケティングの発想を活用する事

モノを売って儲けるには・・・ **子宮頸がん予防に応用すると・・・**

1. 顧客のニーズを把握する	→ 1. 対象者のニーズを把握する
2. 良い商品を作る	→ 2. 良い予防法を提供 (手法, 対費用効果, サービス)
3. 宣伝する	→ 3. 啓発・プロモーション
4. 購入させる	→ 4. 受診環境整備

(厚生労働科学研究費補助金研究 研究協力者 佐藤美紀子作成)

大学女子新入生へのアンケート調査 (横浜市内2大学で2011-2013年4月に実施)

知 識

Sukegawa A, Miyagi E, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Aug 27. (大量研究分担者グループ調査より)

大学女子新入生へのアンケート調査 (横浜市内2大学で2011-2013年4月に実施)

経 験 と 行 動

Sukegawa A, Miyagi E, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Aug 27. (大量研究分担者グループ調査より)

YOKOHAMA HPV PROJECT

➢ 論文発表された日本のHPVワクチン問題や子宮頸がん予防に関連する国際情報を平易な言葉で分かりやすく国民に解説するウェブサイトを構築する
→ 様々な年代の男女にHPVについて関心を
持っているだけ正確な情報を提供し、
リスクコミュニケーションを改善することを目指す

現在、WEB公開中!
<http://kanagawacc.jp/>

世界をリードする子宮頸がん征臣国に日本が変貌する には？その発信を横浜・神奈川から

定期接種の
高い接種率維持

キャッチアップ接種
による集団免疫獲得

産婦人科によるワクチン接種、
検診、妊娠相談、
更年期へと続く女性の健康の
トータルサポート

10歳 20歳 30歳 40歳 50歳

がん予防教育
喫煙、ウイルス、
放射線、食事、他

HPVワクチン

検診(細胞診)

検診(細胞診+HPV検査?)

若い女性の検診
受診率向上の実現

日本の実情に最も適した検診方法の
エビデンスの早期確立と費用対効果
の高い対策型検診の実現。

これからの子宮頸がん予防

- ◆ 日本で実効性がある子宮頸がん予防を実現するには、リスクコミュニケーションの重要性を認識しながら国民と行政・医療・教育・研究関係者とメディアが、協調しながら前進していくことが必要。
- ◆ 先進国の頸がん予防の流れは、HPVワクチンの高い接種率維持+HPV first screening.
- ◆ 20歳から年齢上限なし、細胞診による2年ごとの子宮頸がん検診という本邦の推奨は、国民(+医療関係者)への教育啓発と運動しながら抜本的に見直す必要がある時期にきている。

まとめ

日本の子宮頸がん予防推進への 医療従事者の使命

- HPV感染と子宮頸がんの関連について、子宮頸がんという病気について、広く国民に伝えること
- 検診とワクチンの必要性について、思春期から成人まで継続的な教育・啓発を行うこと
- 頸がん予防の科学的エビデンスの意味をわかりやすく国民に伝えること(男女に等しく!)
- 国民にとって、最も利益と不利益のバランスのとれた子宮頸がん検診を提供すること
- 検診受診率の低迷からの脱却とワクチン接種後の有害事象対策の徹底により安全性への信頼を回復すること

実現には、国民と行政・医療・教育・
研究関係者・メディアなど、多方面の理
解と協力を得ていくことが必要
リスクコミュニケーションの
重要性を認識しながら
科学の進歩とともに前進していきたいと
考えています。