総説：子宮頸がんのない世界へ

To eliminate cervical cancer from the world

明和病院　産婦人科
衣笠万里　　味村史穂　　森龍雄　　星野達二　　辻芳之

要旨：
近年、国内では子宮頸がんの発症年齢が若年化しており、それに伴って 30～40 歳代での子宮頸がんによる死亡率が上昇している。子宮頸がんは女性にとって大きな脅威であるが、現在われわれはこの病気を世界からほとんど排除できる手段を手に入れている。それは子宮頸がん検診とヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンである。世界保健機関（WHO）はこの両者を普及させることによって今世紀中に世界から子宮頸がんを排除することを目標に掲げている。しかし日本では子宮頸がん検診受診率が伸び悩んでおり、HPV ワクチン接種率は低迷したままである。将来に禍根を残さぬように科学的根拠に基づいた対策が進められなければならない。

キーワード：子宮頸がん、がん検診、細胞診、HPV 検査、HPV ワクチン

Ⅰ　はじめに

子宮は受精卵が着床して胎児を育む子宮体部（頭側、腹腔内）とその導管あるいは門戸である子宮頸部（尾側、膣と連続）とに分かれており、それぞれにがんが発生し、子宮体がん・子宮頸がんと呼ばれる（図 1）。両者は「子宮がん」として一括して扱われる場合もあるが、本来は別々の疾患であり、発生原因や疫学データ、治療法や予後は大きく異なっている。子宮頸がんはそのほとんどがヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染によって発症し、一方で子宮体がんの多くは卵胞ホルモン（エストロゲン）の影響下で発症する。近年、国内では子宮頸がん・体がんのいずれも若い女性で増加傾向にあるが、子宮頸がんについては有効な予防法が確立されている。子宮頸がんの疫学、検診・ワクチンによる予防、今後の課題について概説する。



	子宮頸がん	子宮体がん
自覚症状	初期は無症状	不正性器出血
好発年齢	30～40代 (20～30代で増加)	閉経後の 50代以降
リスクファクター	高リスク型HPV感染	・肥満、高血圧、糖尿病 ・未経産婦 ・エストロゲン製剤の長期使用など
組織型	扁平上皮がん：72.9% 腺がん：　23.7% その他：　3.4%	腺がん：89.8% その他：10.2%

図 1. 日本産科婦人科学会・婦人科腫瘍委員会：2013 年度患者年報
病気がみえる vol.9 婦人科・乳腺外科 第 2 版:136-137 より改変

Ⅱ 子宮頸がんの疫学

世界保健機関（WHO）によれば、世界の女性において子宮頸がんは 4 番目に多いがんであり、高所得国よりも低～中所得国で頻度が高い[1)]。2018 年には全世界で 57 万人が新たに子宮頸がんと診断され、31 万人以上がこのがんによって死亡したと推計されている。

国内に目を向けると、国立がん研究センターが運営管理している「がん情報サービス」によれば、過去 5 年間において日本では年平均約 11,000 人が子宮頸がんに罹っていると推計されており、約 2,800 人がそのために死亡している[2)]。ただし国内の死亡統計では子宮頸がんと子宮体がんとの区別がなされていない「子宮がん」という死因名での登録数が多いという問題点があり、年平均で 1,200 件以上に上っている。現在、国内では子宮体がんのほうが子宮頸がんよりも罹患者数が多くなっているが、死亡者数は子宮頸がんのほうがやや多い（子宮頸がんのほうが予後不良）。単純に 1200 件を子宮頸がんと子宮体がんとで折半しても、年間に約 3,400 人、1 日平均で約 9 人が子宮頸がんによって死亡していることになる。

子宮頸がん推計罹患率の年次推移をみると、1970 年代から 90 年代にかけて低下しており、ほぼ半減している（図 2）。背景には日本人の生活水準・衛生水準が向上したこと、子宮頸がん検診の導入や啓発活動によって浸潤がんに至る前の上皮内病変（前がん病変）の段階で発見・治療される症例が増えたことが寄与しているかもしれない。ところが 2000 年以後、子宮頸がん罹患率は再上昇しており、20 歳代後半から 40 歳代女性での罹患率が増加している。現在、子宮頸がんの発症ピーク年齢は 30 歳代後半から 40 歳代となっており、明らかに若年化がみられる。

子宮頸がんの死亡率については、既述のごとく子宮頸がんと体がんとの区別がなされていない「子宮がん」としての死亡登録数が多く、しかも過去に遡るほどその比率が高いため

経年的な比較が困難である。しかしそれを考慮に入れても 1960 から 1990 年代にかけては罹患率と同様に死亡率は低下しており、2000 年以後はほぼ横ばいとなっている。ところが 30〜40 歳代女性では過去 20 年間にわたって子宮頸がんによる死亡率は増加傾向にある(図 3)。

国内のがん統計においてはがん全体の治療成績が向上している中にあって、子宮頸がんによる若年女性の死亡が増えているのは受け入れがたい事態である。また晩婚化・晩産化が進み平均初産年齢が 30 歳となっている日本で 20 歳代後半〜30 歳代女性の子宮頸がんが増加しているということは、たとえ子宮摘出を含む適切な治療よって命が助かっても妊娠出産をあきらめなければならない女性が増えていることを意味している。実際に妊娠を契機として初めて産婦人科を受診し、子宮頸部に浸潤がんが発見されて胎児を含めて子宮を摘出せざるを得なかったという事例もみられる。このように子宮頸がんは女性の健康と幸福にとって大きな脅威である。

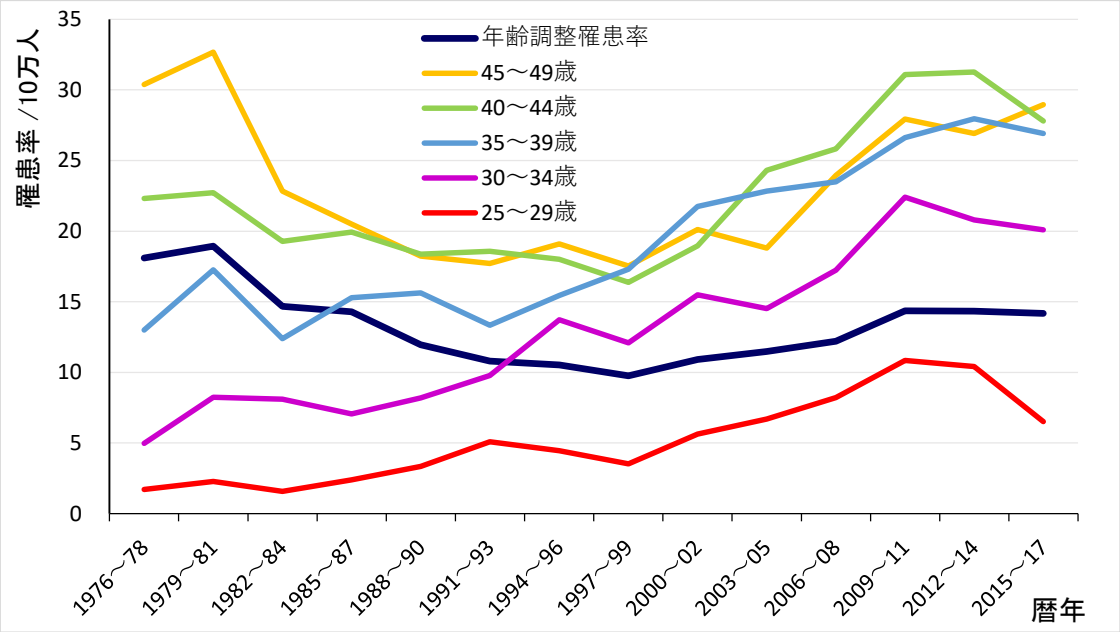


図 2. 子宮頸がんの年齢階級別推計罹患率:年次推移(3 年ごとの平均値)

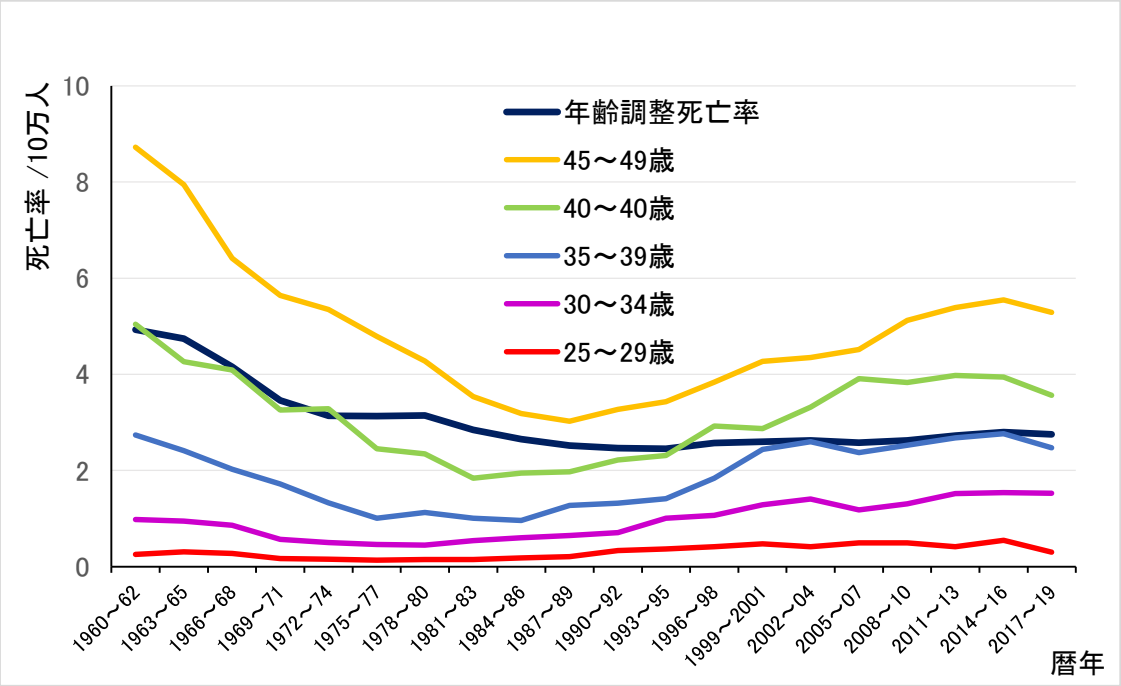


図 3. 子宮頸がんの年齢階級別死亡率：年次推移（3 年ごとの平均値）

Ⅲ　子宮頸がん検診

細胞診による検診：

子宮頸がんは早期に発見できれば予後良好であり、また上皮内病変（前がん病変）のうちに発見して子宮頸部の病変を切除すれば、子宮を温存して妊娠出産することが可能となる。現在、子宮頸がん検診の主力は細胞診であり、子宮頸部の粘膜を擦過して採取した細胞検体を染色して顕微鏡で観察し、がん細胞や前がん病変を疑わせる異型細胞が発見された場合には精密検査につなげることで早期診断に寄与してきた（図 4）。

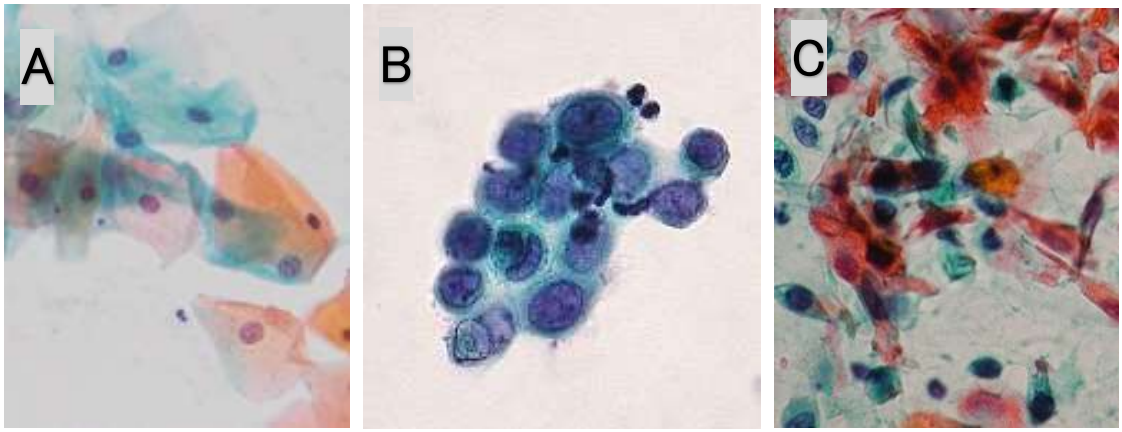


図 4. 子宮頸部細胞診所見

A：正常扁平上皮細胞

B：（強拡大）前がん病変の異型細胞（CIN3 相当）

C：扁平上皮がん細胞（浸潤がん）

B の段階で発見して治療すれば子宮温存が可能である。

一般的にがん検診を広げれば早期がんが多く発見されるため統計上ではがんの罹患率が増加することになるが、子宮頸がんの場合は検診によって浸潤がんに至る前の病変が発見されて治療されることが多いので、がんによる死亡率だけでなく罹患率も低下する。複数の疫学調査のメタアナリシスでは細胞診による子宮頸がん検診によって約 65%の浸潤がんを予防できたことが示されている[3)]。

同様に様々な調査の結果から、細胞診による検診によって子宮頸がんによる死亡を最大 80%まで減らせることが報告されている[4)]。報告者によって数値にばらつきがあるものの、前向きコホート研究・症例対照研究・地域相関／時系列研究のいずれにおいても検診の死亡率減少効果が確認されている。多くのがんに対して検診が行われているが、細胞診による子宮頸がん検診はマンモグラフィーによる乳がん検診や便潜血反応による大腸がん検診とともにがん死を減らせることが証明されている数少ないスクリーニング手段の一つである。

ところが国民生活基礎調査による子宮頸がん検診受診率の推計値は全国平均で約 44%であり、政府が目標としている 50%には届いていない[5)]。しかもわが兵庫県では 39%と平均値を下回っている（図 5)。経済協力開発機構（OECD）加盟国の子宮頸がん検診受診率平均値は 60%以上であり、北米やヨーロッパでは 70～80%に達している国も少なくない中でこの受診率の低さは看過できない問題である[6)]（図 6)。これは乳がん検診でも同様であり、現状では日本の多くの女性が女性特有のがんから身を守る機会を逃している。



図 5. 子宮頸がん検診受診率(20～69 歳)、都道府県別比較

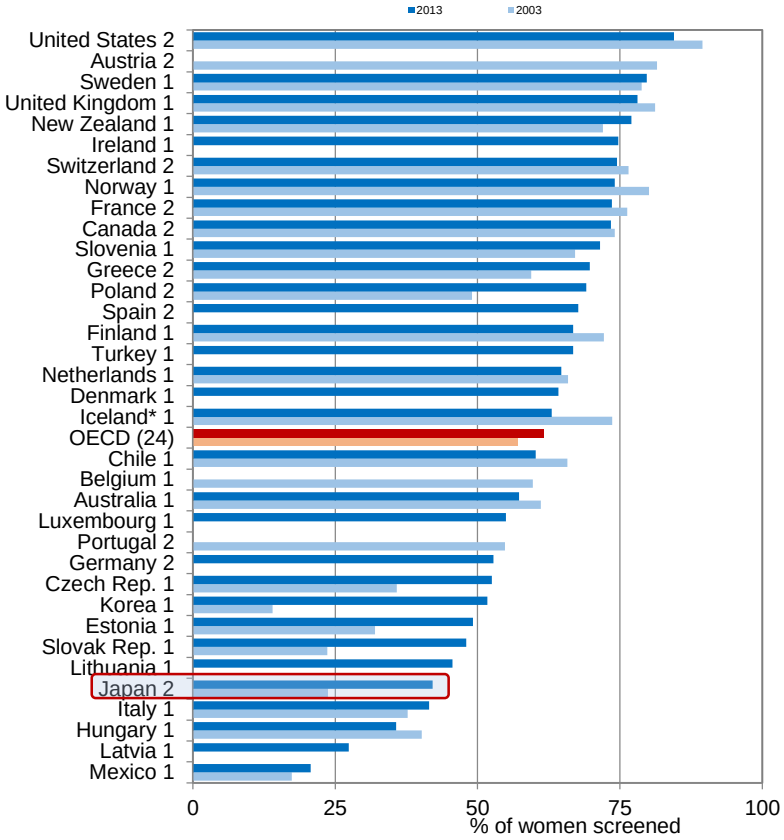


図 6. 子宮頸がん検診受診率(20～69 歳)、OECD 加盟国における比較
(2003～2013 年、あるいは最新の統計)

がん検診受診率を向上させる手段として無料クーポン券配布などの施策が講じられてきたが、十分な効果は得られなかった。海外での調査では検診対象者への個別の受診勧奨と、受診しなかった人々への再勧奨（コール・リコール）の有効性が示されている[7]。検診の勧奨通知を 1 回送るだけでは放置される場合が多く、何らかの方法で未受診者に再通知するシステムを構築する必要がある。それに加えて内容が分かりやすく受診へのモチベーションを高められる受診勧奨資材（リーフレット）の活用が有効であり、兵庫県や西宮市にも積極的に取り組んでいただきたい。

HPV 検査の導入:

細胞診による子宮頸がん検診の有効性は確立されているが、いかなる検診でも偽陰性と偽陽性があり細胞診も例外ではない。検体が適切に採取されなかった場合や、固定・染色が不十分であった場合、さらに標本上にがん細胞あるいは異型細胞があっても見落とされた場合には検鏡結果は偽陰性となり得る。ヒトの目で見る検査の精度には限界があり、観察者間不一致や観察者内不一致（同一人物が同じ標本を別の日に検鏡すると判定が異なることがある）は避けられない。治療を要する高度の前がん病変（高度異形成あるいは上皮内がん：CIN3）や浸潤がんであっても細胞診の陽性率は 70%前後であり、30%程度の偽陰性が生じうる[8]。そこで、より見逃しの少ない（感度の高い）HPV 検査が欧米や国内の一部の自治体で導入されている。

子宮頸がんのほとんどが HPV の持続感染に由来することから、細胞診と同様に子宮頸部から採取した細胞検体中に発がんのリスクがある HPV（ハイリスク HPV）を検出することで子宮頸がんや前がん病変の早期発見が可能となる。ハイリスク HPV 検査単独で、あるいは細胞診との併用で子宮頸がん検診を行うと病変の検出感度が高まり、結果が陰性であった場合には検診間隔を 3〜5 年に広げてもその間に浸潤がんを発症するリスクは低くなる[9]。

HPV 検査はこのように高感度の検診手段として期待されているが、一方で一過性に HPV に感染しているが子宮頸部に病変がない女性でも陽性と判定されるため、検診の特異度が低くなり、コルポスコピー（腟拡大鏡）などの精密検査を要する女性が増えるという欠点がある。特に 20 歳代女性では HPV の一過性感染が多いため、30 歳未満での HPV 検診は推奨されていない[9]。

人工知能（AI）によるがん検診:

近年医療の現場でも人工知能（Artificial Intelligence: AI）の導入が試みられており、放射線・内視鏡による画像診断や病理診断の領域での応用が始まっている。子宮頸部細胞診やコルポスコピー所見の判定には一定の訓練と経験が必要であり、それでも所見の見落としは避けられない。予め多数の子宮頸部撮影画像や細胞診画像における正常所見と異常所見と

を AI に学習させておいた後に新たに病変を観察させると、経験者と同等以上の診断精度が期待できることが報告されている[10)11)]。世界の子宮頸がんの約 80％は低所得国の女性に発症しており、そのような国や地域では高精度の細胞診やコルポスコピーは得られにくい。したがって高精度の AI 診断を導入できれば良好な費用対効果が得られる可能性があり、近い将来実用化が期待される。

Ⅳ　HPV ワクチン（子宮頸がんワクチン）

子宮頸がん検診の有効性は既述の通りであるが、偽陰性・偽陽性のリスクとともに、ときに若年女性で急速に進行する症例がみられることがあり、検診は万能ではない。また未婚の若年女性の検診受診率を高めることには限界がある。これは検診受診率の高い英国でも同様であり、全年齢での子宮頸がんによる死亡率は減少しているものの、20〜30 歳代女性の死亡率は数年前までは横ばいであった[12)]。そのため英国では検診だけでは限界があるとして HPV ワクチンの接種が積極的に進められており、現在は対象年齢の 80〜90％が接種を受けている。

検診によって発見された前がん病変に対して子宮頸部の部分切除（円錐切除術など）を行うことで子宮を温存できるが、その後の妊娠時には早産のリスクが高くなることが報告されている[13)]。さらに前がん病変の切除手術を受けた女性はその後も生涯にわたって子宮頸がん発症やそれによる死亡のリスクが一般女性よりも高いという報告もある[14)]。

がん予防には一次予防と二次予防とがある。一次予防とはがんにならないための予防であり、たとえば受動喫煙も含めての禁煙の啓発・支援や、将来の肝硬変・肝細胞がんを予防するための B 型肝炎予防接種などがこれにあたる。二次予防とはがん検診による早期発見治療によりがんによる死亡を減らしたり、子宮頸がんの場合には子宮摘出を免れたりすることである。がん、あるいは前がん病変が発生してから治療する二次予防法よりも未然に発症を防ぐ一次予防法が導入できればそれに越したことはない。

HPV ワクチンの効果：

子宮頸がんのほとんどが HPV の持続感染に由来することが明らかにされて以来、HPV 感染を予防するワクチンが競って開発されてきた。その中で 2006 年に世界で初めて認可されたのが 4 価ワクチン（ガーダシル®）であり、続いて 2007 年に 2 価ワクチン（サーバリックス®）、2014 年には 9 価ワクチン（シルガード 9®）が認可された。それぞれのワクチンの特徴を図 7 にまとめた。いずれも 1 万人以上の被験者を対象としたランダム化比較試験でその有効性と安全性が確認されている[15)16)17)]。

	サーバリックス （GSK：2007年～）	ガーダシル （MSD：2006年～）	シルガード9 （MSD：2014年～）
標的HPV型	2価：16/18型	4価：6/11/16/18型	9価：6/11/16/18/31/33/45/52/58型
予防効果（推測）	子宮頸がんの70%～ その他のHPV関連がん	子宮頸がんの70% その他のHPV関連がん 尖圭コンジローマ	*子宮頸がんの約90%* その他のHPV関連がん 尖圭コンジローマ
特徴	AS04アジュバント（免疫賦活剤）を使用、標的HPV型以外にも予防効果あり。	世界で最も広く使用されていて有効性・安全性に関するデータが豊富。	ほとんどのHPV関連がんを予防可能（ただし高額）。
接種方法	0，1，6ヵ月後の3回筋注*	0，2，6ヵ月後の3回筋注*	0，2，6ヵ月後の3回筋注*
公費負担	あり 定期接種（12-16歳の女性）	あり 定期接種（12-16歳の女性）	なし 任意接種

*海外では15歳未満なら0，6ヵ月後の2回接種で有効とされている。

図 7. 3 種類の HPV ワクチンの比較

HPV には約 200 種類の型があるが、そのうち 13～15 種類が子宮頸がんや外陰がん・膣がん・陰茎がん・肛門がん・中咽頭がんなどの発症に関与している。その中でも 16 型と 18 型は悪性化のリスクが高く、子宮頸がん全体の 60～70%に関連している[18)19)20)]。しかも 20 歳代女性の子宮頸がんに限れば 90%以上、30 歳代女性では 75%前後に HPV16/18 型が検出されている[18)20)]。したがって 16/18 型の感染を予防できれば若年女性の子宮頸がんは大半が予防できることになる。そこでまず 2 価・4 価ワクチンが開発された。その後に他の 5 種類のハイリスク HPV（31，33，45，52，58 型）に対しても有効な 9 価ワクチンが開発された。9 価ワクチン接種によって全子宮頸がんの 88%が予防可能であると予測されている[20)]。4 価ワクチンと 9 価ワクチンは発がんに関与する HPV タイプ以外に、外陰部や肛門周囲に尖ったイボ（尖圭コンジローマ、良性病変）を多発させる HPV6,11 型にも有効である。HPV ワクチンは標的となるウイルス型に対して 100%に近い感染予防効果があり、その効果は 2 価・4 価の場合、接種後 10 年以上経っても減衰していないことが報告されている[21)22)]。

HPV ワクチンの子宮頸部前がん病変予防効果と安全性は 2018 年にコクラン共同研究による総計 7 万人以上の参加者を含む臨床試験のメタアナリシスでも再確認された[23)]。臨床試験ではなくリアルワールドデータにおいても同ワクチンの有効性が確認されている。スコットランドにおいて 12～13 歳でワクチン接種を受けた年代の女性では非接種年代の女性と比較して CIN3 以上の病変が 89%減少していた[24)]（図 8）。総数 6000 万人に及ぶ疫学調査のメタアナリシスにおいても同ワクチンによる HPV 感染・前がん病変予防効果とともに非接種者におけるリスク減少（集団免疫効果）が確認されている[25)]。国内での疫学調査に

おいても同様に HPV ワクチン接種後女性では前がん病変が有意に減少していることが報告されている。Shiko et al. [26] れば同ワクチン接種歴のある女性では CIN3 以上の病変の発生リスクが 91%低下していた。また Ikeda et al.[27]によれば、ワクチン接種後女性では CIN2 以上の病変のオッズ比が 75%低下していた。

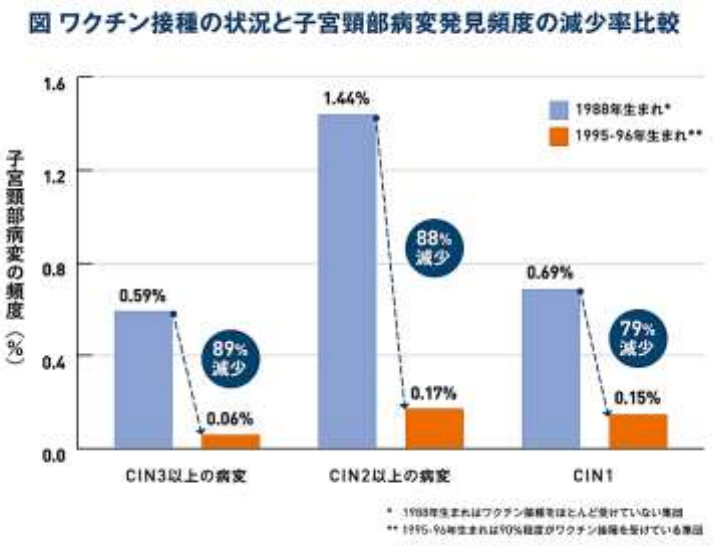


図 8. スコットランドにおける HPV ワクチン接種開始後の子宮頸部前がん病変の減少
原典：Palmer T, et al. BMJ 2019; 365: 1161、YOKOHAMA HPV PROJECT ウェブサイトより引用
http://kanagawacc.jp/vaccine-wr/298/

このように HPV ワクチンの子宮頸部前がん病変予防効果は国内外で広く確認されてきたが、HPV 感染から前がん病変を経由して子宮頸がん（浸潤がん）に至るまでに通常 10 年以上かかるため、浸潤がん減少効果は未確認であった。しかし 2020 年にスウェーデンから注目すべき論文が発表された [28]。2006 年から 2017 年の間に 10～30 歳であったスウェーデンの女性約 167 万人を対象とした大規模な疫学調査の結果、4 価 HPV ワクチンを接種した女性と接種しなかった女性との 30 歳までの子宮頸がんリスク比は全体で 0.51 であり、背景因子を補正すると 0.37 であった。さらに 17 歳未満で接種した女性に限ればリスク比は 0.12 であった。つまりほとんどの女性が HPV 未感染である 17 歳未満で接種すれば、30 歳までの子宮頸がん発症リスクを 9 割近く減らせるという成績であった（図 9）。今年に入ってデンマークからも同様に 16 歳までに同ワクチンを接種した女性では 30 歳までの子宮頸がんの罹患比が 0.14 であったこと（86%のリスク低下）が報告されている [29]。現時点では 30 歳代以上での子宮頸がん予防成績は出ていないが、これまでの知見から HPV ワクチンの子宮頸がん予防効果に疑問の余地はないであろう。

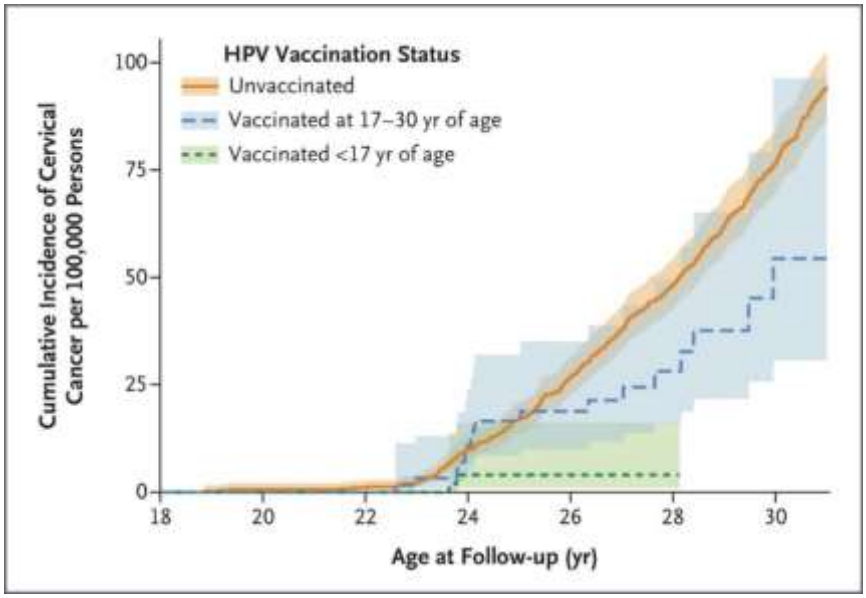


図 9. スウェーデンにおける HPV ワクチン接種の有無・接種年齢別の子宮頸がん累積罹患率（文献 28：Figure 2 より引用）：17 歳未満で接種した女性では 28 歳までの子宮頸がん罹患率が際立って低い。

HPV ワクチンの副反応報告と積極的接種勧奨の中断：

臨床試験の成績では HPV ワクチンには筋肉注射部位の疼痛・腫脹や注射直後の失神、数日間の頭痛・筋肉痛・腹痛・発熱・疲労感などの副反応がみられた。アナフィラキシー反応は 96 万回接種に 1 回程度であった [30]。そのため接種後 30 分程度の経過観察が推奨されていたが、重大な副反応はまれであると認識されていた。2007 年以後世界各国で同ワクチンが定期接種化されていた情勢を受けて、日本でも 2009 年に 2 価ワクチンが、2011 年には 4 価ワクチンが認可された。2010 年から子宮頸がん等ワクチン接種緊急対策推進事業として公費負担での接種が可能となり、2013 年 4 月には定期接種となった。

ところが同ワクチン接種後に、広範囲に及ぶ痛みや、手足の動かしにくさ、不随意運動、記憶障害など多様な症状が起きたことが副反応疑いとして報告され、メディアでも盛んに報道された。そのため 2013 年 6 月に厚生労働省予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会は副反応の頻度がより明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではないと判断して、積極的な接種勧奨の一時差し控えを決定し、各自治体に通知した [31]。この積極的接種勧奨の中断により自治体から接種対象者の家庭への通知が行われなくなったため、HPV ワクチンは定期接種でありながら多くの対象者や保護者がそれを知らないという状況に至ってすでに 8 年が経過している。一時期 70%以上であった対象年齢の接種率はその後 1%以下に低下した [32]。また同ワクチンによって健康被害を受けたという女性たちが国と製薬企業 2 社に対して損害賠償を求めて集団訴訟を起こし、現在も係争中である。

HPV ワクチンの副反応に関する国内の調査:

国内で問題となっている HPV ワクチン接種後の多発性・慢性疼痛や運動障害、認知障害、全身倦怠感などの多様な症状に対して、厚生労働科学研究事業で池田修一・信州大学医学部教授（当時）と牛田享宏・愛知医科大学学際的痛みセンター教授をそれぞれ班長とする研究班（以下、池田班・牛田班）が設置されて研究が進められた。

池田班は主に神経内科専門医から構成され、副反応が疑われる患者の登録と詳しい実態調査を行うこと、病原性自己抗体と感受性遺伝子を含めた病態解明、特に脳障害と HLA 遺伝子型との関連を明らかにすること、 血液浄化（免疫吸着）療法・ステロイドパルス療法を含めた新規治療法の開発を行うこと、疾患モデルマウスを作成してその病態解明を行うこと、の 4 項目を目標とした [33]。

彼らは HPV ワクチン接種後に多様な症状を訴えて受診した 163 人中 72 人について同ワクチンとの関連を疑って精査を行い、接種時期と発症時期とが相関していることを報告している [34]。しかし接種から発症までの平均期間が 10 か月以上であり、他の発症要因の関与を否定できない。また積極的勧奨中断後の接種者数の減少に伴って新規患者の発生がみられなくなっていることから接種と症状との関連を示唆しているが、もともとワクチン接種後であることを副反応の診断基準に含めているので当然の結果である。この調査ではワクチン接種者と非接種者あるいは一般人口との間で発症率が比較されていないため、上記症状がワクチン接種後に特異的に現れているのかどうか判断できない。

ワクチン接種後の諸症状と HLA 遺伝子型との関連は最終的には認められなかった。ワクチン接種後患者群では非接種者と比較して複数の自律神経受容体に対する自己抗体価が血清中で有意に上昇していたことが報告されているが、類似の症状を呈する慢性疲労症候群でも同様の報告があり [35]、抗体価上昇とワクチンとの関連は不明である。免疫吸着療法の治療効果が認められたと報告されているが、再燃した例も多くプラセボ効果の可能性を除外できない。そして疾患モデルマウスを用いた実験の成果は現在まで示されていない。

ワクチン接種後に何らかの症状が現れた場合には副反応が疑われるが、時間的な前後関係は必ずしも因果関係を意味しない。接種とは無関係に偶発的に発症した可能性があるからである。ワクチンによる発症機序が解明されれば因果関係が確定されるが、そうでない場合は、非接種者と比べて接種者で有意に発症率が高ければ因果関係が疑われることになる。しかし池田班の研究成果にはそのいずれも示されておらず、したがって HPV ワクチン接種が多様な症状の原因になっているという結論を導くことはできない。

一部の研究者は HPV ワクチン接種後の多様な症状に対して”Human papillomavirus vaccination-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS)”という新たな疾患概念を提唱して視床下部障害を主徴とする医原性神経疾患であると論じている [36]。しかし多発性・慢性疼痛や運動障害、認知障害、全身倦怠感など多様な症状をきたす疾患群として以前から複合性局所疼痛症候群（complex regional pain syndrome: CRPS）・筋痛性脳脊髄炎あるいは

慢性疲労症候群（myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome: ME/CFS）・体位性頻脈症候群（postural orthostatic tachycardia syndrome: POTS）といった自律神経疾患や線維筋痛症（fibromyalgia: FM）などが知られているが、それらの疾患群と“HANS”とを明確に区分する診断基準は示されていない。その発症機序についても科学的根拠が示されておらず、“HANS”は彼らの心象に基づいた仮説にとどまっている。

一方、牛田班は HPV ワクチン接種後に生じた原因不明の慢性疼痛に対して様々な臨床検査や画像検査を行っても明確な異常が見当たらないことから、機能性身体症状として原因究明にこだわらず認知行動療法や運動療法を主体とした治療に取り組んでいる。その成果として経過を追えた 156 例中 73%の症例で疼痛の改善が得られたことが報告されている[37]。

HPV ワクチンの安全性:

HPV ワクチンはいずれの製剤もウイルスの外表構造（外殻蛋白：カプシド）を遺伝子工学的に人工合成して、それに免疫賦活剤（アジュバント）を加えたものであり、ウイルス自体は含まれていない。したがって接種者の体内でウイルスが増殖する懸念はない。またアジュバントによる免疫刺激によって自己免疫疾患が増加するという仮説を唱える学者もいるが、それを裏づける科学的根拠はなく、同ワクチンのアジュバントの安全性に問題はない[38][39]。

国内で HPV ワクチン接種率が低迷している間に、国内外から同ワクチンの安全性を支持する多数の大規模な疫学調査成績が報告されている。HPV ワクチン接種後に膠原病や多発性硬化症などの自己免疫疾患、神経疾患、内分泌代謝疾患、血液疾患は増加していないことが確認されており、接種後に特定の疾患にかかりやすくなるという証拠はない[40][41]。韓国における大規模な疫学調査でも HPV ワクチンの安全性が確認されており[42]、人種差によって国内で接種後の副反応が多発するという懸念はない。また HPV ワクチンはしばしば生殖可能年齢の女性に接種されるので、予期せず妊娠直前や妊娠中に投与される場合があるが、妊娠経過や胎児への悪影響は認められていない[43]。

既述のごとく HPV ワクチン接種後に現れたとされる症状のほとんどは CRPS・ME/CFS・POTS・FM などの症状と重なっているが、海外での疫学調査ではそれらの罹患率は HPV ワクチン接種後に増加していないことが示されている[44][45][46]。

海外でも HPV ワクチン接種後に多様な症状をきたした症例が報告されている[47][48][49]。しかし 2020 年に米国自律神経学会は公式見解として、それらの少数例の報告は対照群（非接種者）との比較を含んでいないこと、接種と症状発現との時間的な前後関係だけが述べられていて発症メカニズムに関する科学的な根拠を欠いていること、症例の選択バイアスが加わっていることから、ワクチンと症状との因果関係は認められないと述べている[50]。

国内でも 2015 年に名古屋市在住の女性を対象として HPV ワクチンによる副反応として疑われた 24 種類の症状の出現頻度を同ワクチン接種者と非接種者との間で比較する疫学調

査が実施された[51]。もともと子宮頸がんワクチン被害者連絡会の要請があって実現した調査であり、調査票に記載された症状の項目（多発性疼痛・頭痛・倦怠感・脱力・歩行困難・視覚異常・認知障害・月経異常など）についても被害者連絡会の意見を参照して設定された。ところが約 3 万人から回答を得て集計した結果、非接種者と比べて接種者で有意に増加している症状はみられず、症状の持続や複数症状の有無・程度についても明らかな差はみられなかった。したがってワクチン接種による副反応と考えられていた症状の多くはワクチンとは無関係に同年代の女性に発症していることが示された。

かつて筆者は HPV ワクチンに関する薬害訴訟で原告側を支援している薬剤師と話したことがある。彼はこのように語った。「ワクチン接種と症状との因果関係を認めないのは、気の毒な少女たちを見捨てることにならないのか？」

彼らが医療者としての良心と共感に基づいて行動していることをいささかも疑うものではない。しかし同情によって科学を歪めることが問題の解決になるとは思えない。ワクチン非接種者にも同様の症状を有する患者が同程度いるのであれば、頑なに薬害説にこだわらず真の原因解明や有効な治療法の発見に努めるべきではないだろうか。

HPV ワクチン接種後の慢性疼痛に対して厚生労働科学研究・牛田班は一定の成果を挙げており、それらは決して不治の病ではない。日本医師会と日本医学会が発行した「HPV ワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き」では、有症状者に対して長期的にはハンディキャップを最小限に抑えて希望の生活が可能になると考えられることを説明して理解を促すことが推奨されている[52]。

V　今後の展望—子宮頸がんのない世界へ

子宮頸がん検診はがんによる死亡を減らすだけでなく、前がん病変の早期発見治療により子宮頸がんの発症自体を減らすことができる。今後も地道な啓発活動やコール・リコールシステム導入による受診率の増加と検診精度の向上に努めるとともに、検診に対する羞恥心や恐怖感を和らげてかかりやすくする（検診の敷居を下げる）工夫も必要であろう。

しかし検診だけでは救えない命・守れない子宮が数多く存在することも確かである。HPV ワクチンの前がん病変予防効果は確立されており、がんそのものに対する予防効果も明らかにされつつある。それに対して非接種者や一般人口と比較して同ワクチン接種者に何らかの疾患や症候群が多発しているという客観的な証拠は現在に至るまで示されていない。それにもかかわらず日本では積極的接種勧奨が再開されておらず、HPV ワクチン接種率は諸外国と比べて際立って低いままである（図 10）。WHO はこの状況を憂慮しており、科学的根拠の乏しい副反応説のせいで接種率が低下することによって実害がもたらされることになると繰り返し警告している[40]。

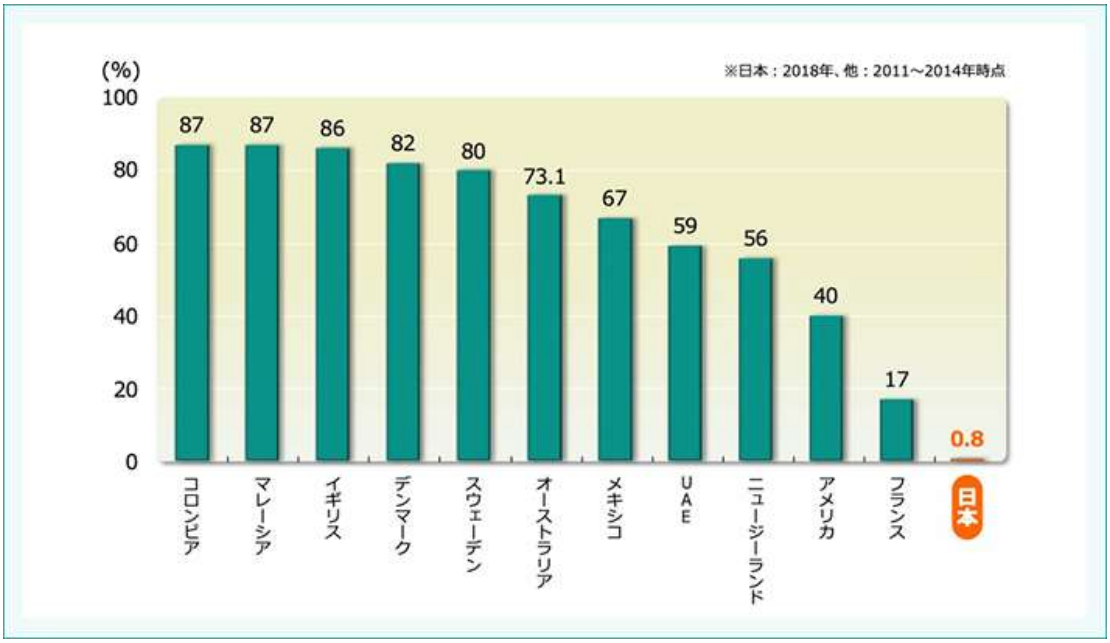


図 10. HPV ワクチン接種対象女子における接種率の国際比較：日本の低さが際立っている。
Garland SM et al. Clin Infect Dis. 2016; 63: 519-527. および厚生労働省：定期の予防接種実施者数より作成。

現在、HPV ワクチンは世界 100 か国以上で公的予防接種プログラムに組み込まれている（図 11）。子宮頸がんは低～中所得国で増加傾向にあり、WHO は全世界から子宮頸がんを排除するために 3 つの目標を掲げている [53]（図 12）。それは世界で 90%の少女が 15 歳までに HPV ワクチンを受けること、70%の女性が 35 歳時と 45 歳時の 2 回、確実性の高い子宮頸がん検診を受けること、そして子宮頸部病変を指摘された女性の 90%が治療とケアを受けることである。それによって今世紀中に子宮頸がんの年間罹患率を 10 万人あたり 4 人未満にできると予測している（図 13）。ちなみに日本における子宮頸がんの罹患率は最新の統計（2016-17 年）で 10 万人あたり約 17 人である。



図 11. WHO：HPV ワクチンが公的予防接種プログラムに含まれている国々

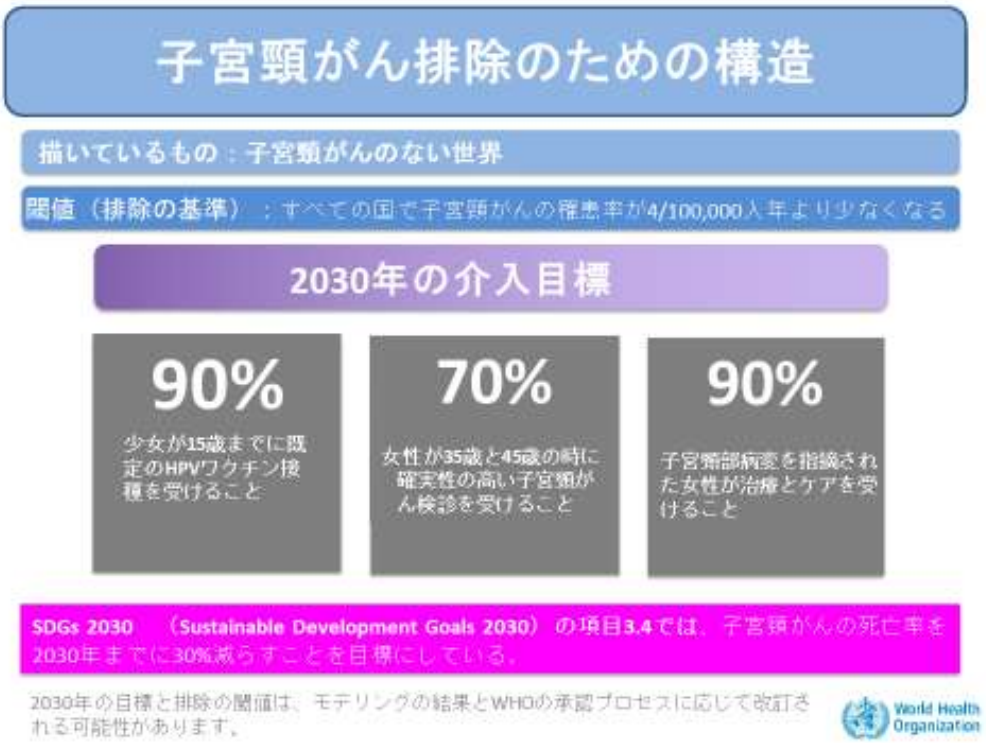


図 12. WHO が掲げる子宮頸がん排除のための行動目標

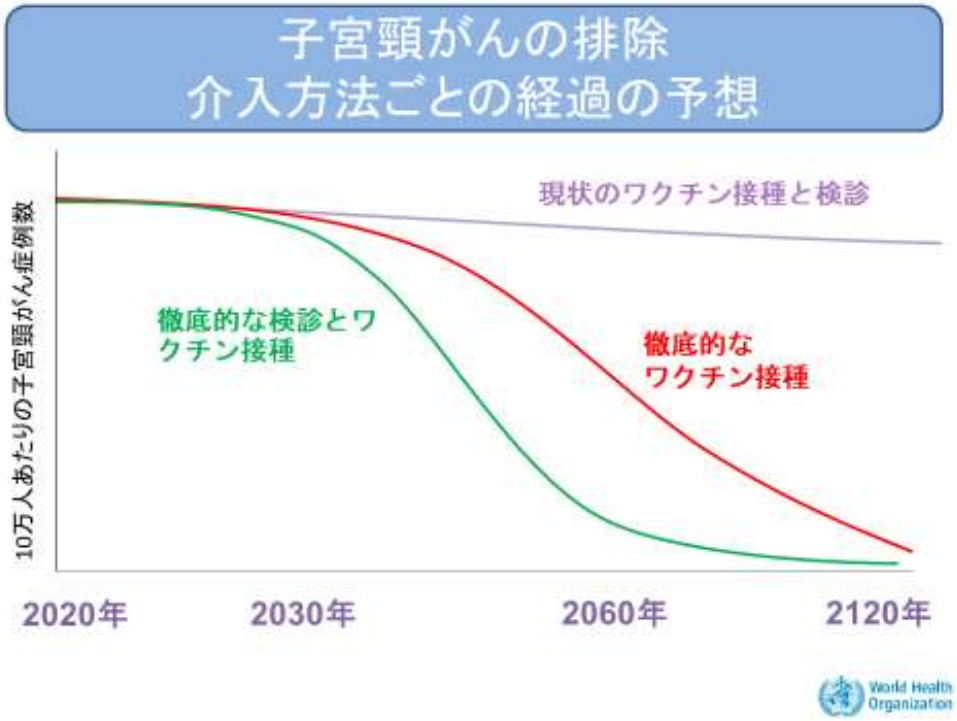


図 13. WHO：検診とワクチン接種による子宮頸がんの排除

日本で現在の HPV ワクチン低接種率がこのまま続いた場合にはどうなるだろうか？Simms et al.[54]は、2013～2019 年にかけて日本で HPV ワクチン接種率が極端に低下していたために接種の機会を逃した女性のうち 25000 人前後がそのために将来子宮頸がんを発症し、5000 人以上が死亡すると予測している。積極的接種勧奨を再開するとともに接種機会を逃した女性への追加接種を進めれば、その 6 割を救える可能性があるが、このままの状況が続けばさらに 1 万人前後が死亡するだろうとも述べている。同様に Yagi et al.[55]は接種勧奨中断によって毎年 3000～4000 人以上が本来予防できたはずの子宮頸がんを将来発症して、1000 人前後がそのために死亡することになると予測している。

現在、日本産科婦人科学会・日本小児科学会を始め国内外の多くの医学会や、WHO・米国疾病管理予防センター（CDC）など海外の保健機関は HPV ワクチンの有効性と安全性を支持して積極的な接種を推奨している。政府や厚生労働省は定期予防接種に含まれている HPV ワクチンの接種を積極的に勧めないという矛盾した状況を早急に解消し、すべての接種対象年齢の女子に対して明確な接種勧奨の通知を送り、また公的接種の機会を逃した女性たちに対しても公費負担による追加接種を開始すべきである。またわれわれ医療従事者自身が接種対象者やその家族に対してエビデンスに基づいて自信をもって HPV ワクチンを推奨できなければならない。かつて国内では少なからぬ産婦人科医が副反応報道や積極的接種勧奨中断を受けて自分の娘に同ワクチンをうつことを躊躇していたが、近年はその効果や安全性に関して理解が広がっていることが報告されている[56]。

子宮頸がん検診と HPV ワクチンは二者択一ではなく、世界から子宮頸がんを排除するための車の両輪である。将来にわたって多くの女性たちやその家族を嘆き悲しませることがないように、われわれは明確な科学的根拠に基づいて対策を立て、それを着実に実行しなければならない。

謝辞
貴重な細胞診画像をご提供いただいた小笠原利忠先生に深甚の謝意を表します。

本論文の発表にあたって開示すべき利益相反状態はありません。

文献:

1. WHO：Health topics/Cervical cancer
https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
2. 国立がん研究センター：がん情報サービス　がんの登録・統計　統計
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/index.html
（2021/6/27　ダウンロード）
3. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D et al.: Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2013; 2:35
4. 平成 20 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班・平成 21 年度　厚生労働省がん研究助成金「がん検診の評価とあり方に関する研究」班：有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン 2009 年度版(PDF:7.3MB)
http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/shikyukei-full0912.pdf
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
5. 国立がん研究センター：がん情報サービス　がん検診受診率
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/screening.html
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
6. OECD: Screening, survival and mortality for cervical cancer from Health at a Glance 2015 OECD Indicators.
https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/health_glance-2015-53-en.pdf?expires=1623124540&id=id&accname=guest&checksum=CB0CE680224CEF29ABA8B7AFF8520AB2
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
7. Baron RC, Melillo S, Rimer BK et al.: Intervention to increase recommendation and delivery of screening for breast, cervical, and colorectal cancers by healthcare providers —A

systematic review of provider reminders. Am J Prev Med. 2010; 38(1):110-7
8. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N et al.: Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8(8):CD008587
9. 国立がん研究センター 社会と健康研究センター：有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン更新版. 2020;
https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001239/4/cervical_cancer_screening.pdf
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
10. Hu L, Bell D, Antani S et al.: An observational study of deep learning and automated evaluation of cervical images for cancer screening. J Natl Cancer Inst. 2019;111(9):923-932
11. Holmström O, Linder N, Kaingu H et al.: Point-of-care digital cytology with artificial intelligence for cervical cancer screening in a resource-limited setting. JAMA Netw Open. 2021 Mar 1;4(3): e211740
12. Cancer Research UK: Cervical cancer statistics.
https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer#:~:text=There%20are%20around%20850%20cervical,in%20the%20UK%20(2018).
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
13. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020 CQ503　子宮頸部円錐切除後の妊娠の取り扱いは？ 2020; 284-5
14. Strander B, Hällgren J, Sparén P: Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population-based cohort study of long-term incidence and mortality. BMJ 2014;348: f7361
15. FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007;356(19):1915-27
16. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al.: Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2012 13(1):89-99
17. Joura EA, Guiliano AR, Iversen O-E, et al.: 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015;372(8):711-23
18. Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, et al.: Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. Cancer Sci. 2009. 100(7):1312-6
19. Azuma Y, Kusumoto-Matsuo R, Takeuchi F et al.: Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in

Japanese women. Jpn J Clin Oncol. 2014;44(10):910-7
20. Sakamoto J, Kamiura S, okayama K et al.: Single type infection of human papillomavirus as a cause for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer in Japan. Papillomavirus Res. 2018; 6:46-51
21. Porras C, Tsang SH, Herrero R, et al.: Costa Rica Vaccine Trial Group: Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial. Lancet Oncol. 2020;21(12):1643-1652
22. Kjaer SK, Nygård M, Karin Sundström.: Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. EClinicalMedicine. 2020; 23: 100401
23. Arbyn M, Xu L, Simoens C et al.: Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev 2018; 9;5(5):CD009069
24. Palmer T, Wallace L, Pollock KG et al.: Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. BMJ 2019;365:1161
25. Drolet M, Bénard E, Pérez N et al.: Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2019;394(10197):497-509
26. Shiko Y, Konno R, Konishi H et al.: Effectiveness of HPV vaccination against the development of high-grade cervical lesions in young Japanese women. BMC Infect Dis. 2020;20(1):808
27. Ikeda S, Ueda Y, Hara M et al.: Human papillomavirus vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia in Japan: A nationwide case-control study. Cancer Sci. 2021 ;112(2):839-846
28. Lei J, Ploner A, Elfström KM et al.: HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med 2020;383(14):1340-1348
29. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F et al.: Real-world effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer. J Natl Cancer Inst 2021;djab080
30. 厚生労働省：HPV ワクチン Q&A
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/qa_shikyukeigan_vaccine.html
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
31. 厚生労働省健康局長：ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）平成 25 年 6 月 14 日（健発 0614 第 1 号）
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-

kansenshou28/pdf/kankoku_h25_6_01.pdf
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
32. Nakagawa S, Ueda Y, Yagi A et al.: Corrected human papillomavirus vaccination rates for each birth fiscal year in Japan. Cancer Sci. 2020; 111(6): 2156–2162
33. 厚生労働科学研究成果データベース：子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究（2018 年度、研究代表者：池田修一）．文献番号：201818001B．https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/27303/2
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
34. Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T et al.: Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: A temporal relationship between vaccine administration and the appearance of symptoms in Japan. Drug Saf. 2017;40(12):1219-1229
35. Fujii H, Sato W, Kimura Y et al.: Altered structural brain networks related to adrenergic/muscarinic receptor autoantibodies in chronic fatigue syndrome. J Neuroimaging 2020;30(6):822-827
36. 黒岩義之，横田俊平，平井利明，　他：ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：その病態仮説．神経内科 2016; 85(5)567-581
37. 厚生労働科学研究成果データベース：慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究（2017 年度、研究代表者：牛田享宏）．文献番号：201714001A．総括研究報告書：慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究．2017; https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2017/172061/201714001A_upload/201714001A0003.pdf
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）］
38. WHO: Adjuvants. Home/Groups/The Global Advisory Committee on Vaccine Safety/Topics/Adjuvants
https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/adjuvants
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
39. Geoghegan S, O'Callaghan KP, Offit PA: Vaccine Safety: Myths and Misinformation. Front Microbiol 2020;11:372
40. WHO: Safety of HPV vaccines.
Home/Groups/The Global Advisory Committee on Vaccine Safety/Topics/Human papillomavirus vaccines/Safety (WHO Weekly Epidemiological Record of 14 July 2017)
https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
41. Phillips A, Patel C, Pillsbury A et al.: Safety of human papillomavirus vaccines: an

updated review. Drug Saf. 2018; 41: 329-346
42. Yoon D, Lee J, Lee H et al.: Association between human papillomavirus vaccination and serious adverse events in South Korean adolescent girls: nationwide cohort study. BMJ 2021 ;372:m4931
43. Wang A, Liu C, Wang Y et al.: Pregnancy outcomes after human papillomavirus vaccination in periconceptional period or during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Hum Vaccin Immunother. 2020; 16(3): 581–589
44. Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B.: Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. Vaccine 2013;31(43):4961-7
45. Feiring B, Laake I, Bakken IJ et al.: HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway. Vaccine 2017;35(33):4203-4212
46. Hviid A, Thorsen NM, Valentiner-Branth P et al.: Association between quadrivalent human papillomavirus vaccination and selected syndromes with autonomic dysfunction in Danish females: population based, self-controlled, case series analysis. BMJ 2020;370:m2930
47. Blitshteyn S: Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. Eur J Neurol 2014;21(1):135–139
48. Brinth LS, Pors K, Theibel AC et al. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. Vaccine 2015;33(22): 2602–2605
49. Martínez-Lavín M: Hypothesis: human papillomavirus vaccination syndrome–small fiber neuropathy and dysautonomia could be its underlying pathogenesis. Clin Rheumatol 2015;34(7): 1165–1169
50. Barboi A, Gibbons CH, Axelrod F et al, American Autonomic Society.: Human papillomavirus (HPV) vaccine and Autonomic disorders: a position statement from the American Autonomic Society. Auton Neurosci 2020;223:102550
51. Suzuki S, Hosono A.: No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study.
Papillomavirus Res 2018;5::96-103
52. 日本医師会／日本医学会：HPV ワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き. 2015;
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/yobou150819-2.pdf
（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
53. WHO: Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2020. ISBN 978-92-4-001410-7 (electronic version)
file://10.195.2.30/redirect$/M01822/Downloads/9789240014107-eng.pdf

（2021 年 6 月 27 日ダウンロード）
54. Simms KT, Hanley SJB, Smith MA et al.: Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. Lancet Public Health 2020;5(4): e223-e234
55. Yagi A, Ueda Y, Nakagawa S et al.: Potential for cervical cancer incidence and death resulting from Japan's current policy of prolonged suspension of its governmental recommendation of the HPV vaccine. Sci Rep 2020;10(1):15945
56. Sawada M, Ueda Y, Yagi A et al.: 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 2018;23(1):121-125