

第68回日本産科婦人科学会

平成26年04月21日 専攻医教育プログラム HPVワクチン

子宮頸がん予防のためのHPVワクチン その有効性と安全性

昭和大学 医学部 産科婦人科学講座

松本 光司

第68回日本産科婦人科学会学術集会
利益相反状態の開示

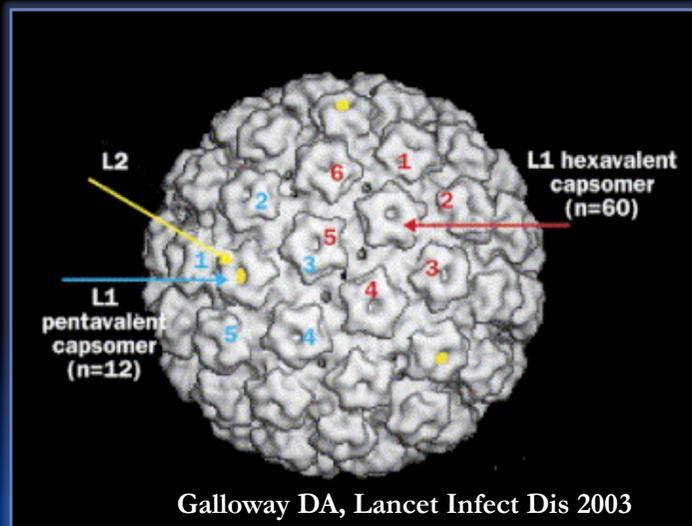
筆頭演者氏名： 松本 光司
所 属： 昭和大学 産婦人科

私の今回の講演に関連して、
開示すべき利益相反状態は以下の通りです。

医学アドバイザー： ホロジック・ジャパン

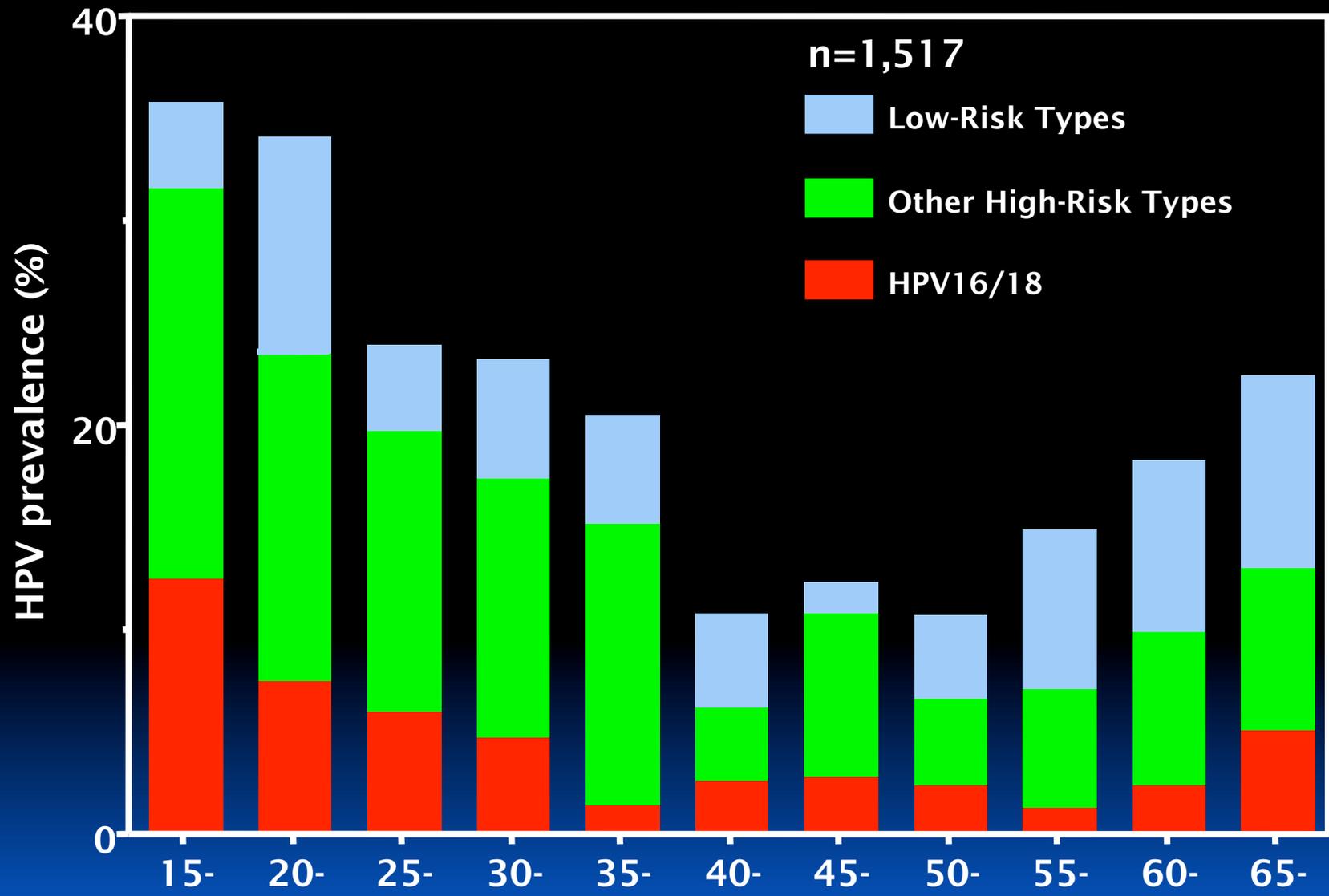
ヒトパピローマウイルス (HPV; Human Papillomavirus)

- ◆ HPVはパピローマウイルス科のウイルスである。
- ◆ HPVはエンベローブを有さない球状の外皮（カプシド）内に二本鎖DNAを持つ比較的小型のウイルスである。



- ◆ DNA配列の違いから、150以上のHPV型が存在。
- ◆ 30-40の型が生殖器に感染。
 - 癌原性を有するハイリスク型（約13タイプ）
 - 16,18,31,33,35,45,52,58型など
 - 16,18型が世界中の子宮頸がんの70-80%の原因
 - 癌原性の無いローリスク型
 - 6,11型は尖圭コンジローマの原因

細胞診正常女性における年齢別のHPV陽性率 -筑波大データ-



全年代での陽性率=23%
16/18型=5%

Women's age
(Onuki M, Matsumoto K et al, Cancer Science 2009)

子宮頸がん予防 (HPV) ワクチン 基本情報

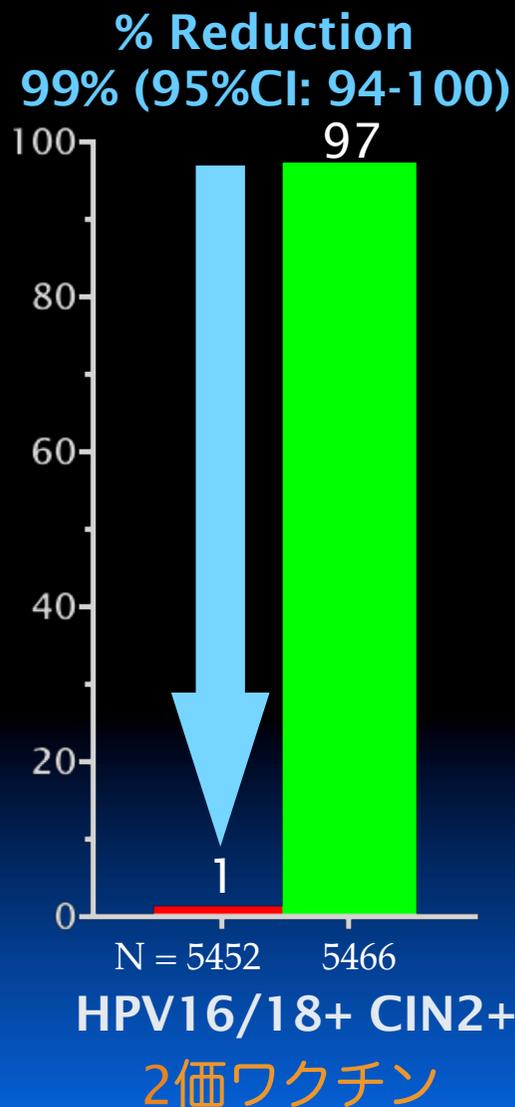
| | サーバリックス (GSK社) | ガーダシル (MSD社) |
|--------------------------|--|-------------------------------------|
| 一般名 | 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来) | 組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来) |
| 予防可能なHPVタイプ | HPV16, 18 | HPV16, 18, 6, 11 |
| 世界での販売開始年月 | 2007年5月 | 2006年6月 |
| 世界での総出荷数 (2013年9月末時点) | 約4,400万回接種分 | 約1億3,000万回接種分 |
| 日本での販売開始年月 | 2009年12月 | 2011年8月 |
| 日本での総出荷数 (2014年3月末時点) | 約700万回接種分 | 約190万回接種分 |

HPVワクチンの”基本”

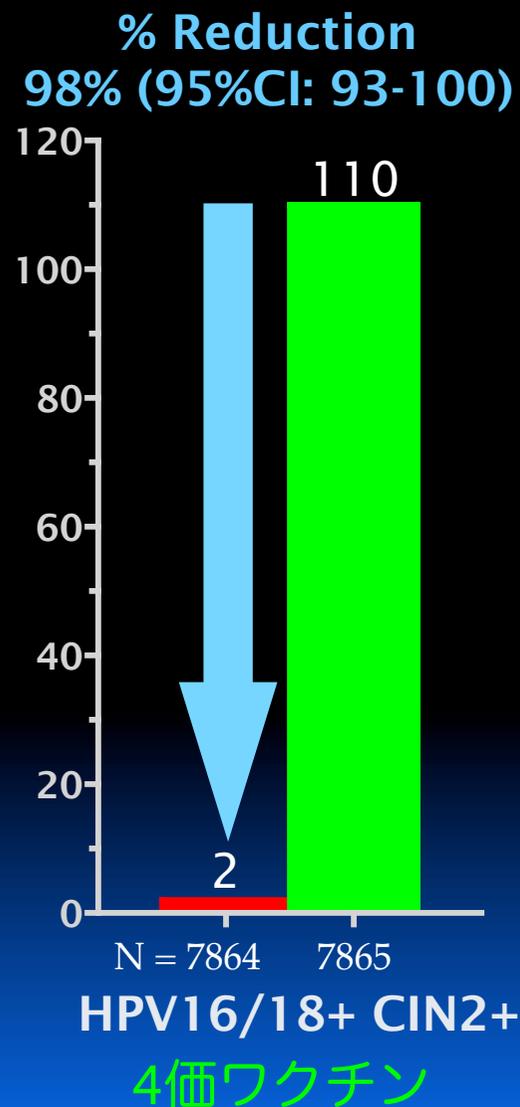
- ✓ 筋注・3回接種 (2価：0-1-6m, 4価：0-2-6m)
- ✓ 未感染者に対する疾患予防効果は100%に近い。
- ✓ 基本的にはワクチンに含まれるタイプに対する予防効果。
- ✓ 既感染者に対する治療的効果はない。
- ✓ 重篤な有害事象は報告されていない。
- ✓ 中和抗体価は少なくとも9年間は維持される。
- ✓ 約70%の子宮頸癌が予防できると推定。

HPV16/18陽性CIN2以上を予防する効果は100%近い

ワクチン群 プラセボ群 15-26歳までの女性; 未感染・プロトコール遵守



Lehtinen et al. Lancet Oncol 2011

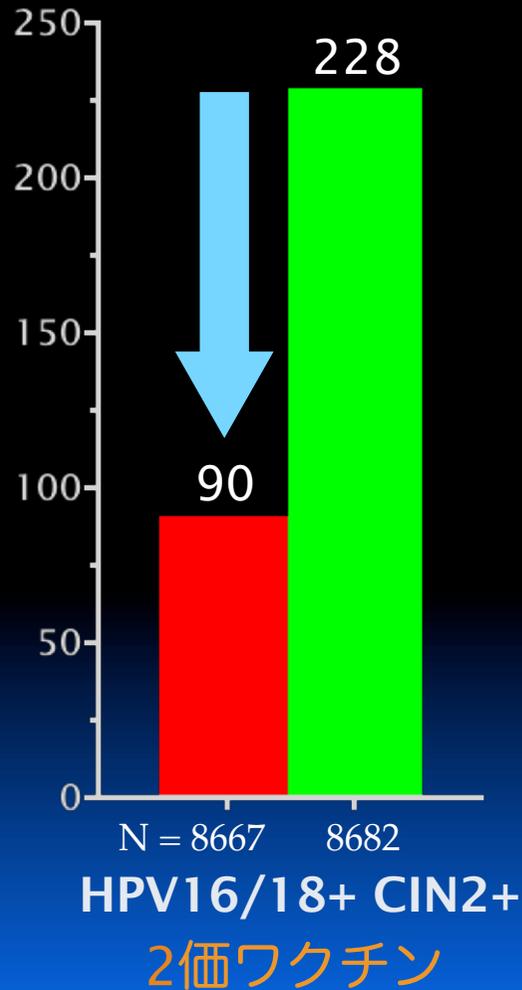


Kjaer et al. Cancer Prev Res 2009

HPV感染者を含む集団では予防効果は約半分に落ちる

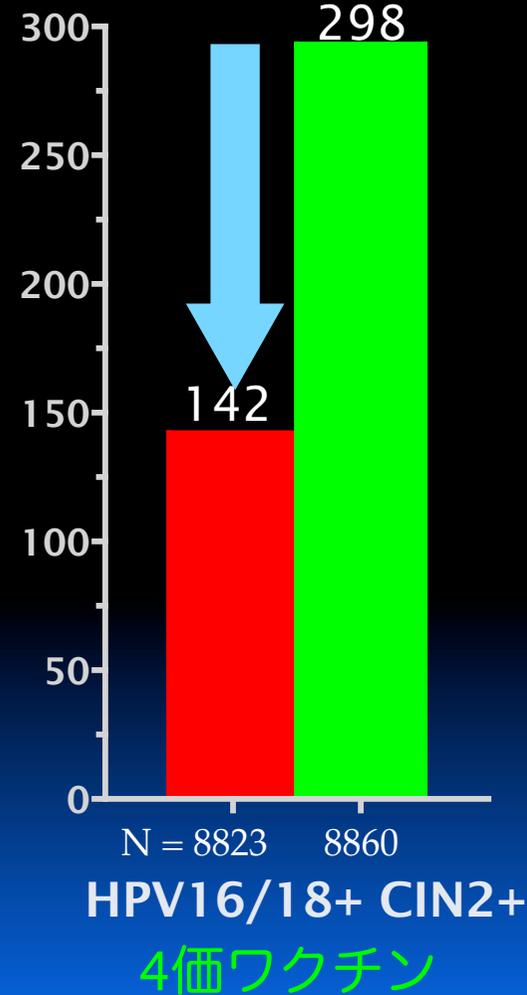
■ ワクチン群 ■ プラセボ群 15-26歳までの女性; 既感染・接種一回だけを含む

% Reduction
60% (95%CI: 50-70)



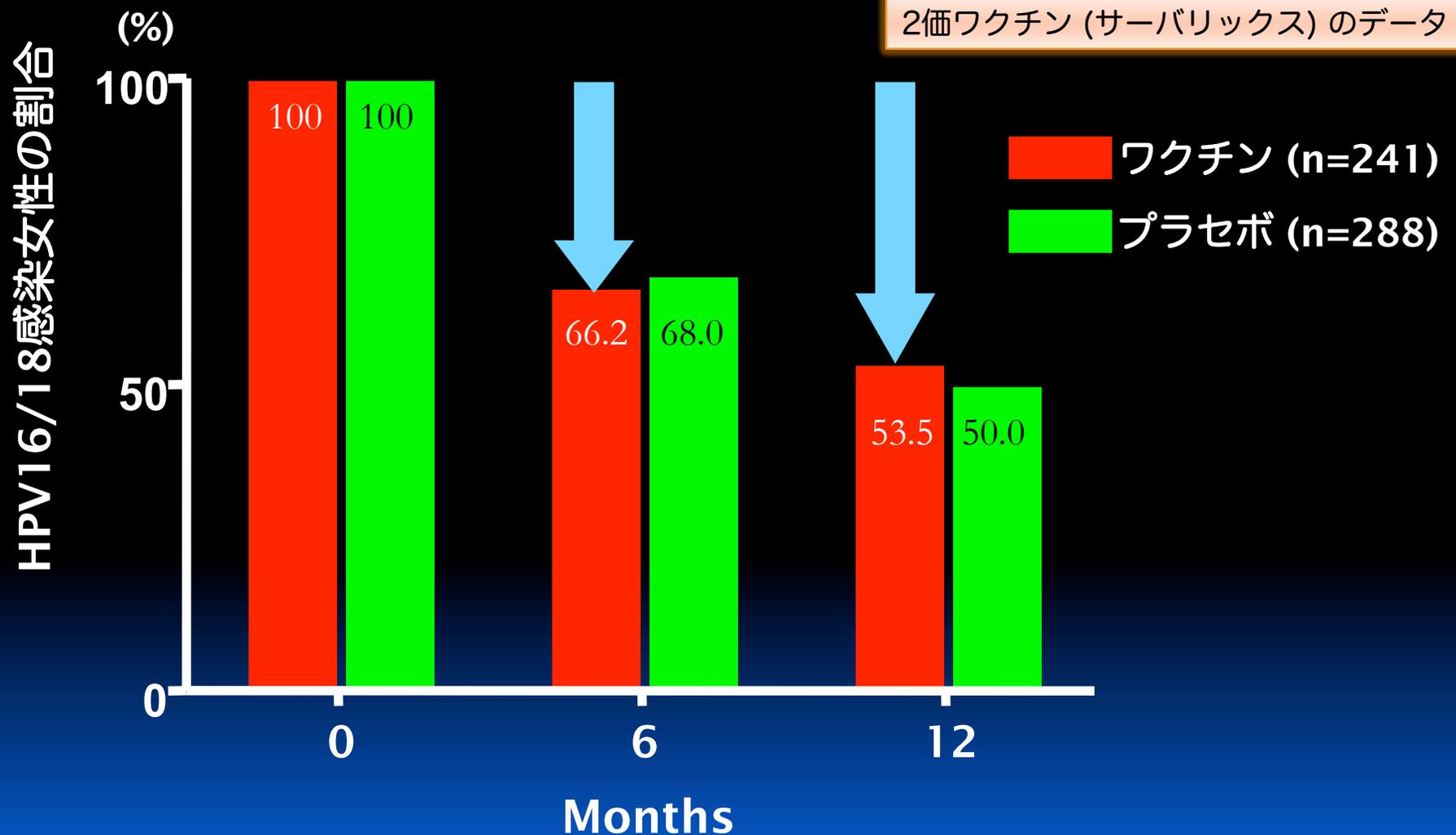
Lehtinen et al. Lancet Oncol 2011

% Reduction
52% (95%CI: 41-61)



Kjaer et al. Cancer Prev Res 2009

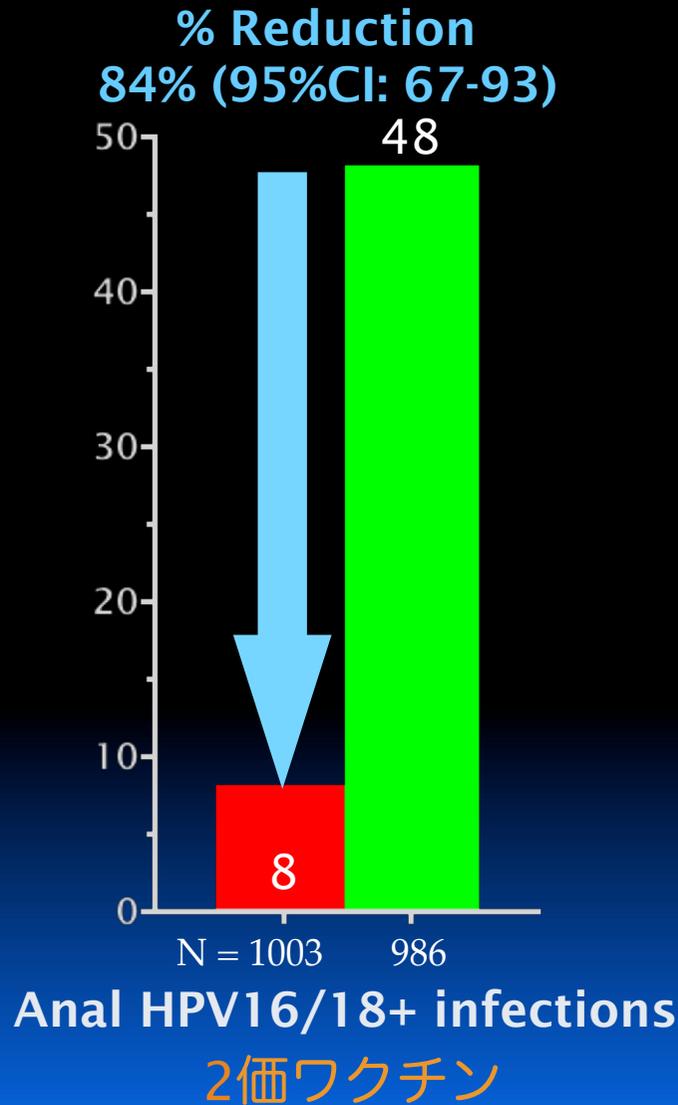
すでに成立した感染には効果がない。 -HPV16/18感染が治るスピードに差はない-



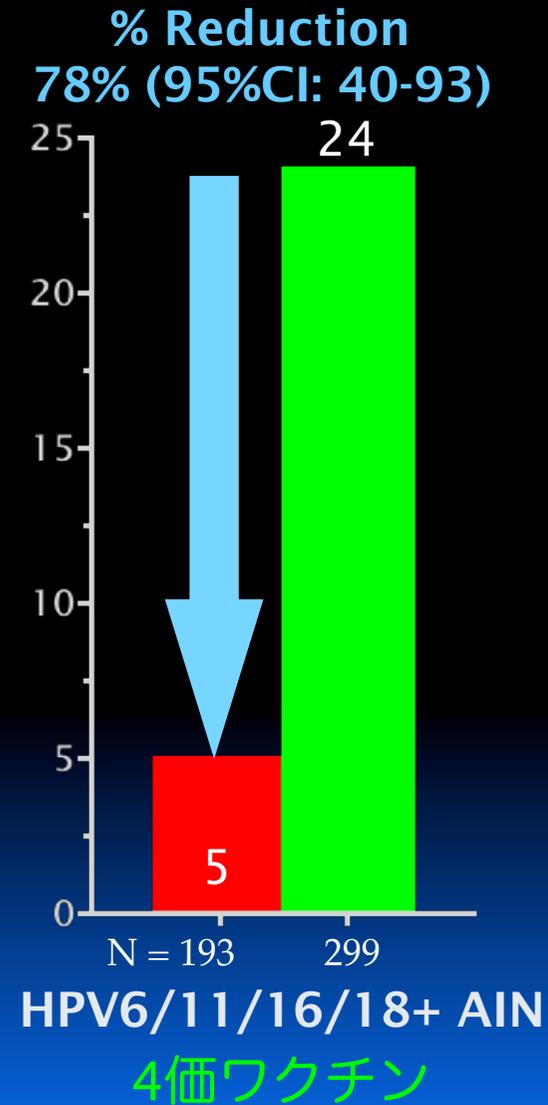
Hildesheim, A. et al. JAMA 2007;298:743-753.

HPVワクチンは肛門感染/前癌病変も予防する

■ ワクチン群 ■ プラセボ群 18-25歳女性/16-26歳男性; 未感染・プロトコール遵守



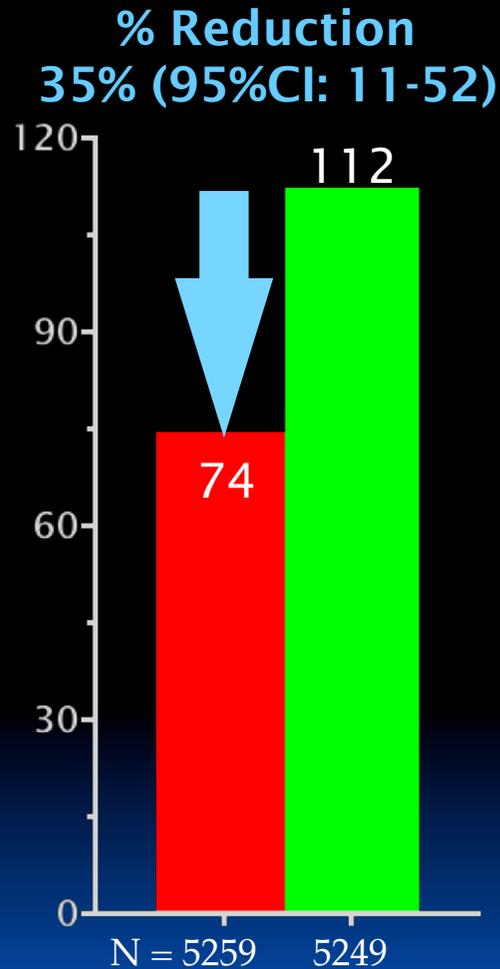
Kreimer et al. Lancet Oncol 2011



Palefsky et al., NEJM 2012

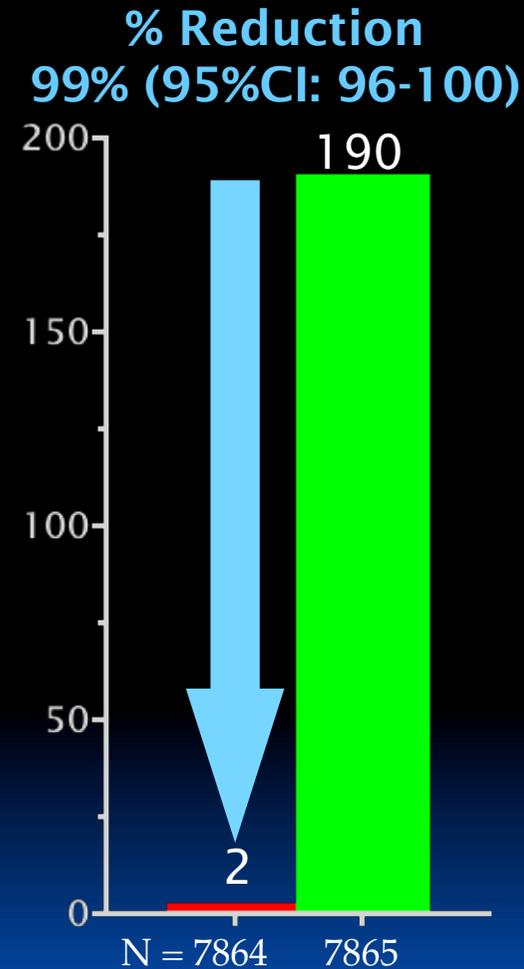
4価ワクチンのコンジローマ予防効果はほぼ100%

■ ワクチン群 ■ プラセボ群 15-26歳までの女性; 未感染・プロトコール遵守



6m-persistent HPV6/11 infection
2価ワクチン

Szarewski A et al. EGIN 2012

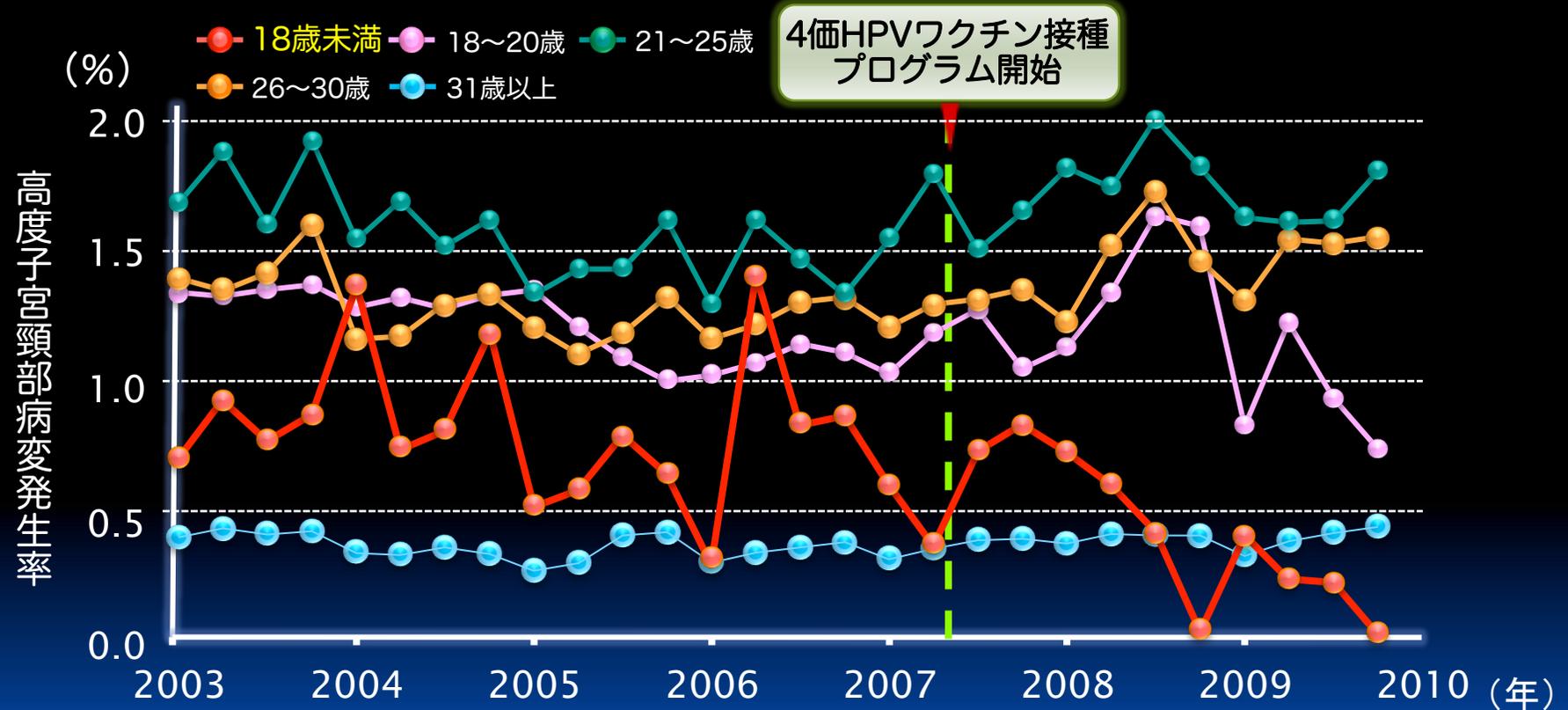


Condyloma (HPV6/11/16/18)
4価ワクチン

Dillner et al. BMJ 2010

オーストラリア予防接種プログラム導入前後の 高度子宮頸部病変 (CIN2+ / AIS) 発生率の推移

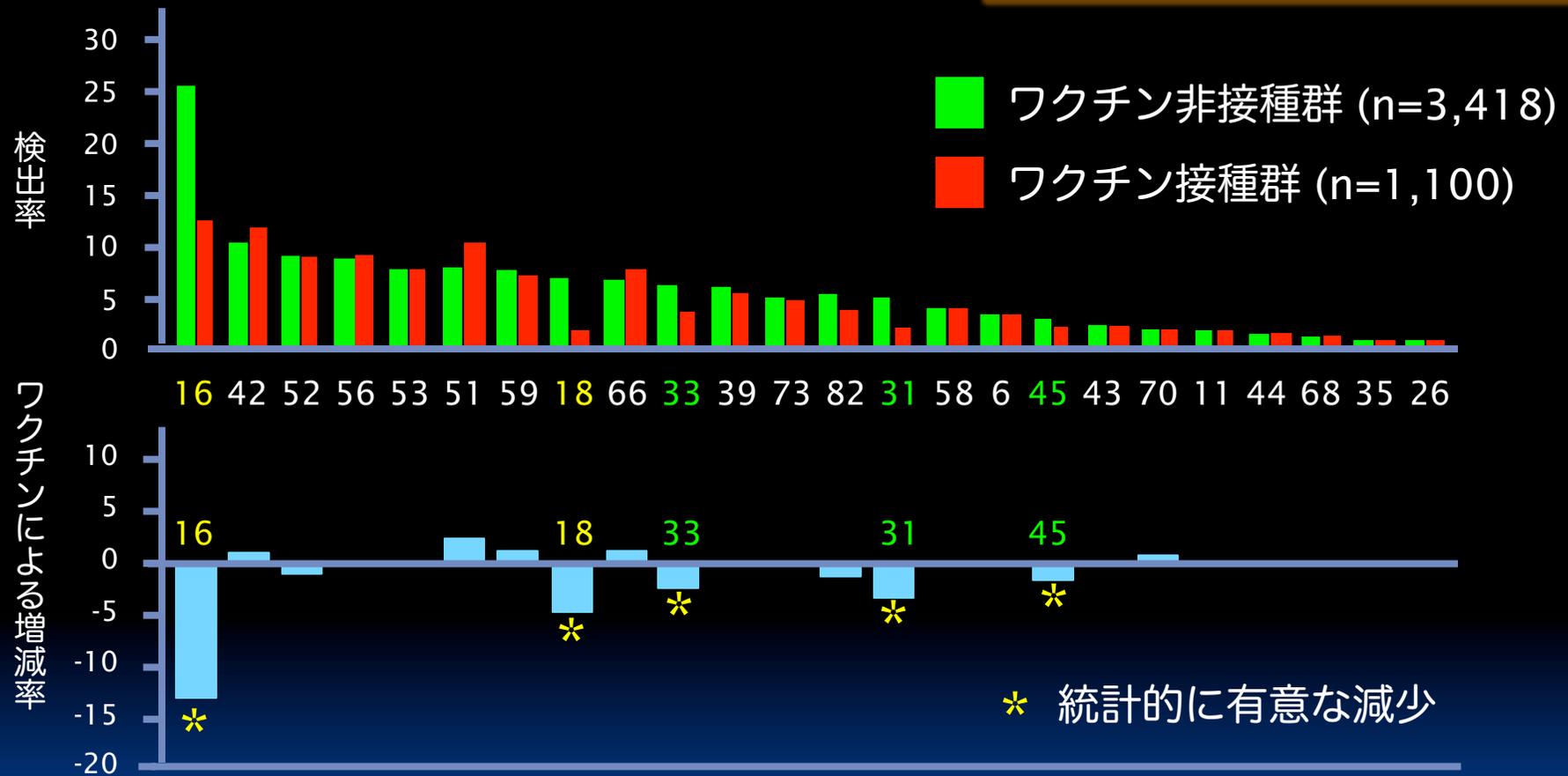
18歳未満の女性において、4価HPVワクチン接種プログラム実施後に
高度子宮頸部病変 (CIN2+/AIS) 発生率の低下が認められた



【対象】 ビクトリア州 (オーストラリア) に居住している女性
 【方法】 2003年~2009年の子宮頸部細胞診登録システムのデータを使用

HPV型別にみた検出率と減少率 (スコットランド)

2価ワクチン (サーバリックス) のデータ



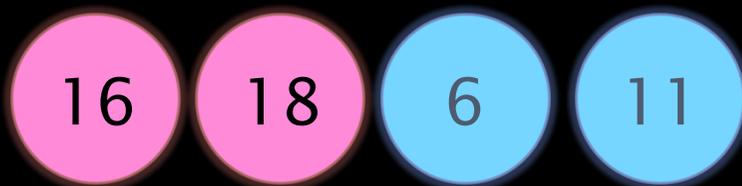
2009~2012年に、20~21歳の女性を対象とした子宮頸がん検診 (n=4,679)

新しいHPV感染予防ワクチン

Gardasil 9 : 9価HPVワクチン (本邦では申請中・未承認)



Gardasil : 4価HPVワクチン



Cervarix : 2価HPVワクチン



9価ワクチンの HPV31/33/45/52/58陽性CIN2+の予防効果

| Endpoint | 9vHPV Vaccine No. of cases/n | qHPV Vaccine No. of cases/n | Efficacy (95% CI) |
|------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| ≥CIN2 | 1 / 5948 | 27 / 5943 | 96.3% (79.5, 99.8) |
| All CIN | 2 / 5948 | 88 / 5943 | 97.7% (92.2, 99.6) |
| ≥VIN2/3, VaIN2/3 | 0 / 6009 | 3 / 6012 | 100% (-71.5, 100) |
| All VIN, VaIN | 1 / 6009 | 16 / 6012 | 93.8% (61.5, 99.7) |

ACIP presentation slides

Dr. A Luxembourg: 9-valent HPV (9vHPV) Vaccine Program Key Results [42 pages]

<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2014-02/04-HPV-Luxembourg.pdf>

日本におけるHPVワクチンの現況

2009年10月 サーバリックス国内承認

2011年 7月 ガーダシル国内承認

2013年 4月 定期接種ワクチンに指定

2013年 6月 第2回 厚労省 ワクチン副反応検討部会
広範な疼痛38例が報告される

→ 適正な情報提供ができるまで積極的な接種勧奨を中止

2013年12月 第6回 厚労省 ワクチン副反応検討部会
調査報告データの提示

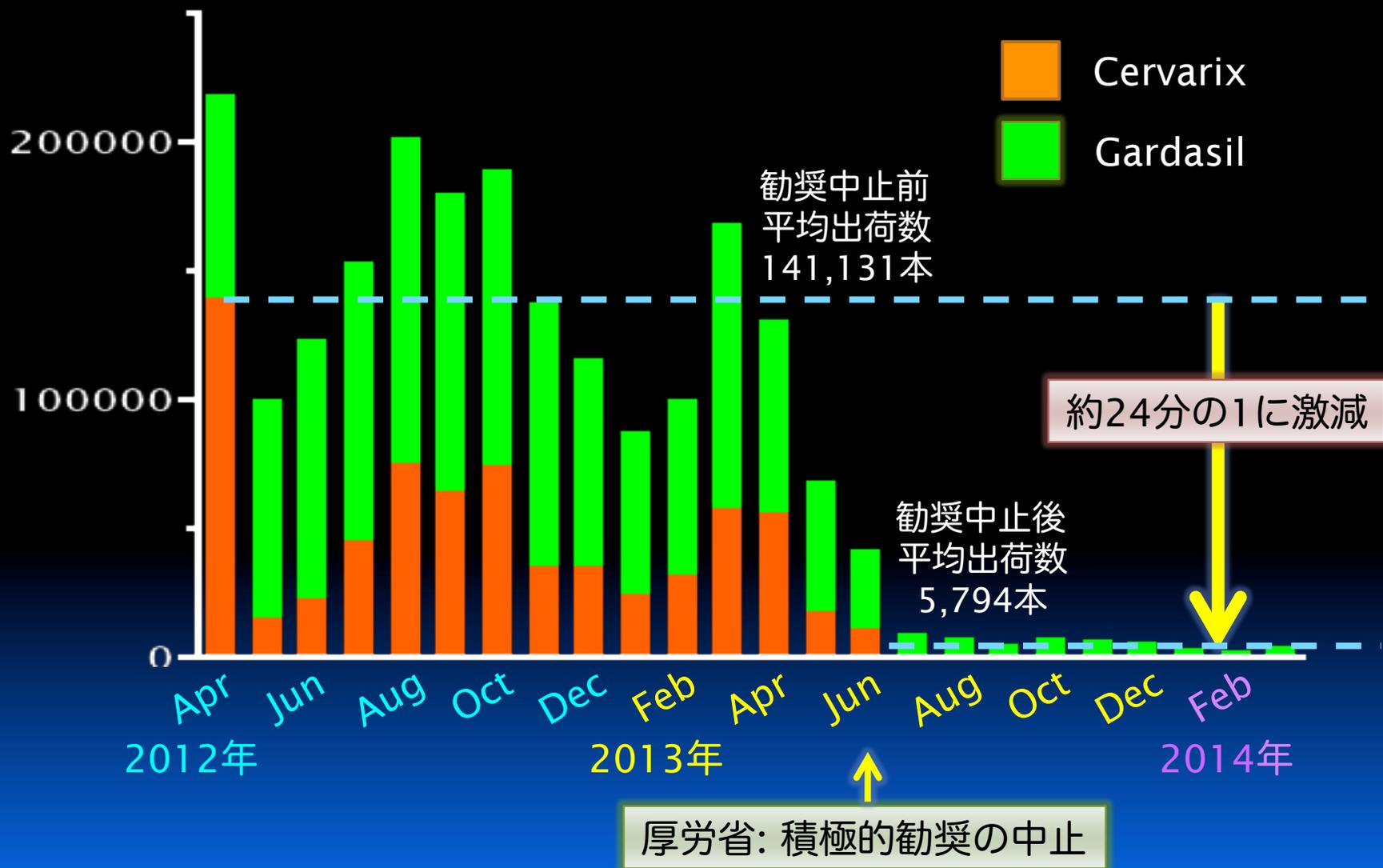
2014年 7月 第10回 厚労省 ワクチン副反応検討部会
調査報告データの追加

2015年 9月 第15回 厚労省 ワクチン副反応検討部会
追跡調査データの追加

→ 未だ、積極的推奨再開には至らず…

事実上、HPVワクチン接種はほぼ止まっている

2012年4月～2014年3月 HPVワクチン出荷数量の推移



HPVワクチン接種後の副反応：すべての症状

予防接種人数 約3,380,000人 ≒ 約890万回接種

副反応疑い報告 2,584人 (29.0/10万回接種)

追跡可能 1,739人 (19.5/10万回接種)

7日間以上 持続 417人 (4.7/10万回接種)

3ヶ月以上 持続 263人

未回復 186人 (観察期間1年以上164名を含む)

2.1/10万回接種

とくに接種部位以外の疼痛や運動障害が問題になっている

| | | |
|----------------|-----------|-----|
| 多い順： (複数回答) | 頭痛 | 66名 |
| | 倦怠感 | 58名 |
| | 関節痛 | 49名 |
| | 接種部位以外の疼痛 | 42名 |
| | 筋肉痛 | 35名 |
| | 筋力低下 | 34名 |
| | 運動障害 | 29名 |
| | 認知機能低下 | 29名 |
| | めまい | 25名 |
| | 月経不整 | 24名 |
| | 不随意運動 | 19名 |

どういう疾患が考えられるか？

複合性局所疼痛症候群

Complex Regional Pain Syndrome ; **CRPS**

外傷、骨折、注射針等の刺激がきっかけになって数週間以内に発症する慢性疼痛症候群

急性散在性脳脊髄炎

Acute Disseminated EncephaloMyelitis ; **ADEM**

ウイルス感染・ワクチン接種後に急性 (数日～2週間)後に発症する炎症性脱髄疾患。脳や脊髄を散在性におかす。

ギランバレー症候群

Guillan-Barre Syndrome ; **GBS**

多くは先行感染後に続発する急性四肢麻痺

体位性頻脈症候群 (POTS) ?

HPVワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) ?

HPVワクチン接種後の広範な疼痛・運動障害

| 販売以降 平成26年3月31日報告分まで | 企業報告 医療機関報告 | 保護者報告 被害者連絡会報告 文部科学省報告 | 合計 |
|-------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
| 全て | 176件 (2.0 / 10万回) | 111件 (1.2 / 10万回) | 287件 (3.2 / 10万回) |
| 発症時期不問 3ヶ月以上持続 | 98件 (1.1 / 10万回) | 57件 (0.6 / 10万回) | 155件 (1.7 / 10万回) |
| 1ヶ月以内発症 3ヶ月以上持続 | 57件 (0.6 / 10万回) | 33件 (0.4 / 10万回) | 90件 (1.0 / 10万回) |
| 2週以内に発症 3ヶ月以上持続 | 37件 (0.4 / 10万回) | 16件 (0.2 / 10万回) | 53件 (0.6 / 10万回) |
| 翌日までに発症 3ヶ月以上持続 | 24件 (0.3 / 10万回) | 9件 (0.1 / 10万回) | 31件 (0.4 / 10万回) |
| | 医師評価あり | 医師評価なし | |

平成26年7月4日 第10回厚労省 ワクチン副反応検討部会 資料より作成

子宮頸がん予防ワクチンのリスクとベネフィット — 簡単な試算 —

10万人の思春期女性が
HPVワクチン接種
(3回接種→30万回接種)

ベネフィット

34歳までに約170人が頸癌¹
浸潤癌 約85人：その8-9割を予防
上皮内癌 約85人：その半分を予防

リスク

14人 (4.7件/10万回)²

1週間以上持続 (発症時期不問・全症状)

6.3人 (2.1件/10万回)²

未回復 (発症時期不問・全症状)

1.8人 (0.6件/10万回)³

広範な疼痛・運動障害 (医師診断あり・
4週間以内発症・3ヶ月以上持続)

自然発症

15.4人/年

14.5人

CRPSの自然発症 (オランダのデータ)⁴

+
0.9人

ADEM/GBSの自然発症 (日本全国調査)⁵

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター: がん登録・統計 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#pref_mortality
- 2) 平成27年9月17日 第15回厚労省 ワクチン副反応検討部会 資料
- 3) 平成26年7月 4日 第10回厚労省 ワクチン副反応検討部会 資料
- 4) De Mos M, et al, Pain 2007; 129: 12-20
- 5) 原寿郎 日本臨床71巻5号 2013年, 斉藤豊和ほか 厚生省平成10年特定疾患研究報告書

名古屋市 子宮頸がん予防接種調査：中3～大3生の女性 約3万人

接種群に有意に増加した項目はなし：青字はむしろ接種群で有意にリスクが低い

| 症状 | 接種なし N=9,245 | 接種あり N=21,034 | 年齢補正後 オッズ比 95%信頼区間 | |
|--------------------|-----------------|------------------|-----------------------|-------------|
| 1 月経不順 | 34.2% | 35.9% | 0.94 | (0.88-1.01) |
| 2 月経量の異常 | 6.6% | 8.5% | 1.11 | (0.98-1.25) |
| 3 関節や身体が痛む | 8.7% | 7.9% | 0.86 | (0.77-0.96) |
| 4 ひどく頭が痛い | 11.3% | 11.6% | 0.91 | (0.83-1.00) |
| 5 身体がだるい | 12.9% | 12.3% | 0.80 | (0.73-0.88) |
| 6 すぐ疲れる | 12.2% | 12.4% | 0.87 | (0.79-0.95) |
| 7 集中できない | 8.6% | 7.5% | 0.81 | (0.72-0.90) |
| 8 視野の異常 | 1.9% | 1.9% | 0.84 | (0.67-1.04) |
| 9 光を異常にまぶしく感じる | 4.1% | 4.6% | 0.92 | (0.80-1.07) |
| 10 視力が急に低下した | 9.6% | 7.2% | 0.80 | (0.71-0.89) |
| 11 めまいがする | 13.6% | 12.4% | 0.83 | (0.75-0.91) |
| 12 足が冷たい | 14.4% | 13.8% | 0.79 | (0.72-0.86) |
| 13 なかなか眠れない | 8.3% | 7.7% | 0.73 | (0.65-0.81) |
| 14 異常に長く寝てしまう | 13.3% | 13.6% | 0.90 | (0.82-0.98) |
| 15 皮膚が荒れてきた | 13.3% | 11.1% | 0.80 | (0.73-0.88) |
| 16 過呼吸 | 3.8% | 3.5% | 0.73 | (0.63-0.86) |
| 17 物覚えが悪くなった | 2.5% | 3.1% | 0.99 | (0.82-1.19) |
| 18 簡単な計算ができなくなった | 0.9% | 0.9% | 0.68 | (0.50-0.93) |
| 19 簡単な漢字が思い出せなくなった | 2.1% | 2.0% | 0.75 | (0.61-0.93) |
| 20 身体が自分の意志に反して動く | 0.6% | 1.0% | 1.15 | (0.81-1.62) |
| 21 普通に歩けなくなった | 0.2% | 0.4% | 0.89 | (0.51-1.56) |
| 22 杖や車椅子が必要になった | 0.2% | 0.2% | 0.49 | (0.24-0.99) |
| 23 突然力が抜ける | 1.1% | 1.4% | 1.01 | (0.77-1.33) |
| 24 手や足に力が入らない | 1.4% | 1.7% | 1.13 | (0.88-1.44) |

まとめ

有効性：臨床試験だけでなく、海外ではすでに実際のワクチン接種プログラムでワクチン効果が見られ始めている。

安全性：我が国では接種後の広範な疼痛や運動障害が問題になっているが、因果関係は証明されておらず、起こっているとしても頻度は低い。

謝辞

発表の機会をいただきました

学術集会長 井坂恵一先生

座長の労をお取り頂きました

藤井多久磨先生

に感謝申し上げます。

ご清聴ありがとうございました。