

子宮頸癌ワクチン(HPV ワクチン) NEJM, May 11, 2023

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院早朝カンファ 2023.6

付けたり: 子供のワクチン未接種は DV、インフルエンザワクチン中止の結末、ゼロ戦とグラマン戦闘機、
Human Papillomavirus Vaccination, Clinical Practice

著者

•Lauri E. Markowitz,M.D.,

The Division of Viral Diseases,National Center for Immunization and Respiratory
Diseases, Centers for Disease Control and Prevention ,Atlanta

•Elizabeth R. Unger, M.D.,Ph.D.

The Divison of High-Consequence Pathogens and Pathology, National Center for
Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Diseases Controla and
Prevention Atlanta.

NEJM, May 11, 2023 に HPV ワクチン総説がありました。

著者はアトランタの CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の医師達です。

国内では HPV ワクチン接種は反対運動によりこの 10 年、極めて低調でしたが 2-3 年前から
漸く上昇に転じました。この総説で小生一番驚いたのは「子宮頸癌のほぼ全ての原因は
HPV (Human Papilloma virus) である」という点です。ワクチンの安全性は極めて高く
1億 3500 万回投与で時に失神、稀にアレルギー程度でした。

その効果は圧倒的で HPV 感染を 8 割以上減少させました。

肛門会陰癌に至っては何と 100% 予防可能で何としても推奨したいワクチンです。

国内では女性にしか接種していませんが米国では 2011 年から男子にも接種しています。

NEJM「HPV ワクチン」総説の最重要点は以下の 8 点です。

- ① 子宮頸癌のほぼ全ての原因は HPV である。呼吸器乳頭腫、口部咽頭癌も起こす。
- ② HPV ワクチンの安全性は高い。2021 年、1 億 3500 万回投与で時に失神、稀にアレルギー。
- ③ 性器 HPV 感染は頸癌スクリーニングでの細胞診+HPV テストで判明。21 歳未満は検診しない。
- ④ HPV ワクチンは 2016 年から米国では Gardasil 9 のみ。国内も 2023.4 よりこれを使用。
- ⑤ 接種 12 年で HPV 感染は 14-19 歳で 88%、20-24 歳で 81% 減。肛門会陰癌 100% 予防。
- ⑥ 国内対象は小学 6 年から高校 1 年女性。1997-2007 出生者も。米国では男子にも。
- ⑦ 実は単回投与でも長期有効で単回投与の国が増加。HPV 既感染には無効。
- ⑧ HPV 既感染者でもワクチン接種でその他の種類の HPV を予防できる。

1. 子宮頸癌のほぼ全ての原因は HPV である。呼吸器乳頭腫、口部咽頭癌も起こす。

昨年、5 歳男児が発熱で救急外来を受診しました。ワクチン接種歴を聞いて仰天したのは
今まで BCG のみしか接種していないと言うのです。自然なものを摂取し人工的なものは
極力避けるのが信条だとのことで、親がそうするのは勝手だけど、子供にも強要するのは

DV(domestic violence、家庭内暴力)と変わらないよなと思いました。
しかしこういった人たちの思い込みは宗教に近く説得不可能です。

世界で一番寿命が短い国は、アフリカ南部のレトで平均寿命は 50.7 歳です。
世界全体の平均寿命は 73.3 歳、日本は 2021 年に男性 81.47 歳、女性 87.57 歳です。
感染症をはじめとする様々な疾患に打ち勝って今の寿命があるわけで、医療無しなら
戦国時代と同じ「人間五十年、化天の内を比ぶれば夢幻のごとくなり。一度生をうけ
滅せぬもののあるべきか」となります。

HPV 性器感染は米国で最も多い性疾患です。感染は子宮頸部の上皮組織に始まり、
性活動により感染します。たいてい感染に気付かず 9 割は 1-2 年以内に治癒するか、
または気づかなくなります。HPV 感染はふつう無症状でありその治療法はありません。

肛門性器疣贅(anogenital warts)は扁平、丘疹またはカリフラワー状に発育し
視診で診断されます。画像検索ですぐ出てきます。再発性呼吸器乳頭腫症
(recurrent respiratory papillomatosis)は小生、今回初めて知りました。
ネットで画像検索すると出てきます。

咽頭、声門に発育し、嗄声、stridor で発症します。嗄声の原因でこんなものも
考えるとは知りませんでした。

性器 HPV 感染は子宮頸がんスクリーニングでの細胞診+HPV test で判明します。

HPV のタイプによっては持続感染し子宮頸癌(HPV 原因が 91%)や膣(75%)、
大陰唇(69%)、ペニス(63%)、肛門(91%)などの肛門性器癌(anogenital
cancers)や更には口部咽頭(oropharynx)癌(70%)を起こします。
最初の感染は初体験の年齢でしばしば始まりますが子宮頸癌は感染後数十年を
経過して発症します。

HPV は 200 以上の種類があり約 40 種類が粘膜上皮に感染します。12 種類は発ガン性
(oncogenic)または高リスク、8から 12 種類がおそらく発ガン性と思われます。
HPV16 が最も癌の高リスクです。大変驚いたのは子宮頸癌のほぼ全ての原因は
HPV だと言うのです。今まで小生 HPV が原因となるのは子宮頸癌の部分集合だと
思っていました。世界で HPV16 と 18 が子宮頸癌の約 70%を占めます。
また HPV6 と 11 は肛門会陰部の warts と再発性呼吸器 papillomatosis の全ての原因
ですが、ただしそこでの発ガン性はありません。

米国で 2016-2019 年に HPV 由来の癌は 37,300 例でした。
米国で HPV 由来で最も多い癌は子宮頸癌であり年間 11,100 例、口部咽頭癌は
ほとんどが男性で 14,800 例です。現在米国で一番多い HPV 由来病変は口部咽頭癌
(HPV-16)なのです。米国で過去数十年で子宮頸癌は減少してますが、口部咽頭癌は
増加しているのです。

米国で子宮頸癌は特に黒人とヒスパニック系女性に多く、一方、口腔咽頭癌は白人
男性に多いとのこと。

世界で毎年 690,000 例の癌が HPV 由来であり子宮頸部癌が一番多く特に子宮頸がん検診が一般化していない中・後進国に多いとのことです。

まとめますと子宮頸癌のほぼ全ての原因は HPV です。呼吸器乳頭腫で嗄声、口部咽頭癌も起こし現在米国で一番多い HPV 由来癌は口部咽頭癌です。

2. HPV ワクチンの安全性は高い。2021 年、1 億 3500 万回投与で時に失神、稀にアレルギー。

HPV ワクチン 15 年の経験では安全性は極めて高く、2021 年米国で 1 億 3500 万回投与されましたが、副作用は他のワクチンの接種でもよくあるような失神程度(血管迷走神経失神でしょうか)で稀にアレルギー反応があります。大規模調査で、死亡、自己免疫疾患、神経学的合併症はありませんでした。

国内では HPV ワクチン接種は 2013 年(H25)4 月の定期接種開始後、HPV ワクチン反対の市民運動でほぼ休止状態となりました。数年前までは西伊豆町役場で HPV ワクチンを申し込むと「えっ！本当にやるんですか？」と聞き直される始末でした。しかし下記の厚生労働省のサイトによると 2020 年(R2)頃から漸く HPV ワクチン接種者が増加しはじめました。今後急速に子宮頸癌は減少していくでしょう。

[000911549.pdf \(mhlw.go.jp\)](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/shingi2_000911549.pdf)

(厚生労働省 令和4年4月からのHPVワクチンの接種について)

現在、国内の子宮頸癌罹患者は毎年約 11,000 人、死者は 3,000 人です。2022 年の交通事故の死者数が 2,610 人ですからそれよりも多いのです。この総説によると、なんと子宮頸癌のほぼ全ての原因は HPV だそうですから、ワクチン反対運動によりこの 10 年で、国内で子宮頸癌に 10 万人以上が罹患し、3 万人が無駄に亡くなったこととなります。

かつてインフルエンザワクチンも罪悪視され根強い市民運動による反対の時代がありました。小生自身もそう思い患者さんにワクチン接種を勧めることはありませんでした。これがどのような結果を招いたか 2001 年の NEJM に下記の米国の論文が掲載されました。原著論文(original article)で小生にとって人生最大の衝撃だったのがこの論文です。

[The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza – PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11211111/)

Reichert TA, et al. The Japanese Experience with Vaccinating Schoolchildren against Influenza. N Engl J Med. 2001 ; 344

かつて日本国内ではインフルエンザに対し小中学校でのワクチン接種が 1987 年まで義務となっていました。しかし副作用事例にマスコミや市民が過剰反応し、それ以降は任意接種となりました。厚生技官も人の子ですから批判に耐えられなかったのでしょう。

小生もインフルエンザワクチン接種は意味がないと思ひ込み患者さんに勧めることはありませんでした。日本の多くの医師も同様だったと思います。

これがどのような恐るべき結果を引き起こしたか、なんと米国の研究者によって発表されたのが上記 NEJM の 2001 年論文なのです。日本の厚労省の死亡統計を詳しく調べ上げて書かれた論文で「民主主義が常に正しいとは限らない」ということを小生痛感しました。この論文の要点は次の 3 点です。

- ・ 日本では 1962 年から 1987 年まで小中学校でのインフルエンザワクチン接種が義務だった。
- ・ 1987 年の中止により、日本の全死亡率および老人の肺炎死亡率が上昇した。
- ・ ワクチン強制接種は herd immunity (群免疫) により、老人の死亡率を抑制していた。

私たちがインフルエンザワクチンを小中学生にしなかったことにより群免疫が起これば多くの老人を死に追いやっていたのです。2001 年にこの NEJM の論文を読んだ時、小生これは国内で大問題になると思いました。しかしこの論文はマスコミからは完全に黙殺され話題になることはありませんでした。自分達が音頭をとったことの結末にマスコミは責任を取らなかったのです。

この時以来小生、日本のマスコミが信じられないのです。ニュースで疑問がある時は必ず BBC、CNN、France 2 等を確認しております。

まとめますと HPV ワクチンの安全性は極めて高く、米国で 2021 年、1 億 3500 万回投与で時に失神、稀にアレルギーが起こる程度でした。

3. 性器 HPV 感染は頸癌スクリーニングでの細胞診+HPV テストで判明。21 歳未満は検診しない。

子宮頸癌検診は 21 歳未満では行わないことがコンセンサスです。

25 歳まで遅らせることもあります。

性器 HPV 感染は子宮頸がんスクリーニングでの細胞診+HPV test で判明します。

子宮頸癌検診は HPV 検査単独法と、細胞診・HPV 検査併用法があるようです。

子宮頸癌の原因は HPV がその原因のほぼ全てですから「擦過細胞診」でなく

「HPV 検査単独法」でも良いのでしょう。

ただし「HPV 検査単独法」は厚生労働科学研究において運用方法の検討が続いていることから、現時点において検診として位置づけられていません。

細胞診で異常があったら HPV 検査も行うようです。

まとめますと性器 HPV 感染は頸癌スクリーニングでの細胞診+HPV テストで判明します。

現在 HPV テスト単独法は検診として位置づけられていません。

4. HPV ワクチンは 2016 年から米国では Gardasil 9 のみ。国内も 2023.4 よりこれを使用。

HPV ワクチンの歴史は 2006 年に 4 価ワクチン Gardasil (Merck 社) が発売され、HPV16, 18, 6, 11 の 4 種類に対応していました。

2009 年には 2 価ワクチン Cervarix (GlaxoSmith-Kline Biologicals 社)、HPV16、HPV18 に対応しました。

以前、家内とロンドンに行った時、テムズ河畔のレストランを、犬の散歩をしていた老婦人に尋ねたところ犬と一緒にきてくれました。定年まで GlaxoSmith 社に勤務し出張で日本にも何度か行ったとのことでした。わざわざ遠回りをさせるのも申し訳ないので案内を断ったところ、日本人はいつもとても親切で私もお返しをしたいと言われ、嬉しくなりました。

ポーツマスへの電車の中では米国 GE (General Electric) 社の方と同席でした。

日本に勤務したことがあり医師と接することが多かったとのこと。興味深かったのは、日本の医療界は医師の地位が高く、その要望を聞き入れてマイナーの機器改変を常時行っているのですが、この修正に金がかかり結局、利益が大きく減ってしまうとのことでした。米国ではクライアントの言うことをそんなに聞かないと言うのです。

第二次大戦中、ゼロ戦は改良を繰り返し、ゼロ戦 11 型→21 型→32 型の改変の他、細かい改良、試作型がありました。一方グラマン戦闘機は改良を禁止しました。

米国では戦闘機の部品を共有化することにより、部品調達、交換、大量生産が可能となり、どこの飛行場でも戦闘機の修理ができました。米国はアラスカ・アクタン島に不時着したゼロ戦 21 型を無傷で手に入れ、急降下しての左旋回が弱いことを見抜きました。そこでゼロ戦得意の格闘戦を避け、上空から機銃弾を発射しながら急降下して下方へ逃げ去る一撃離脱戦法を取りゼロ戦は勝てなくなりました。

ドイツの U-ボートも同様に何百艘と作り変更を許さず部品を共有化しました。

小生の家はハウスメーカーの築 25 年で、最近改築したのですが外壁の一部が壊れていたので交換をお願いしました。ところがなんと、もはや同じ外壁の在庫がないと言うのです。1 か所だけ全く異なる外壁ではひどくみっともないので、探してもらったところやっと名古屋で見つかりました。改良、改変を繰り返すというのも考え物だと思いました。

Merck 社は 2014 年に Gardasil 9 を発売し HPV16, 18, 6, 11 に加えて 31, 33, 45, 52, 58 を追加、これにより HPV 関連癌の 90% に対応できるようになりました。

2016 年からは米国市場で出回っているのは Gardasil 9 のみとのこと。

日本国内でも 2023.4 から国内ではこの 9 価ワクチンが定期接種(公費)となりました。

まとめますと HPV ワクチンは 2016 年から米国では Gardasil 9 (国内:シルガード 9) のみです。国内も 2023 年 4 月よりこれを使用することになりました。

5. 接種 12 年で HPV 感染は 14-19 歳 88%、20-24 歳 81%減少。肛門会陰癌 100%予防。

HPV ワクチン接種の効果は圧倒的でした。ワクチンによる抗体量は自然感染に比べて高いのです。2006 年の接種開始からわずか 4 年で 14 歳から 19 歳の女性で HPV 関連性器感染は 56%減少しました。更に接種開始 12 年で HPV 感染は 14 歳から 19 歳で実に 88%減少、20 歳から 24 歳で 81%減少しました。また肛門会陰疣贅、再発性呼吸器乳頭腫も減少しました。4 価ワクチンは肛門会陰部癌をなんと 100%予防します。これらの劇的効果はワクチンプログラムによる群免疫 (herd immunity) によると思われます。

2008-2009 年と、2015-2016 年の比較で HPV16, 18 由来の子宮頸部前癌は 20 歳から 24 歳で 77%減少したのです。
15 歳から 26 歳でワクチンは子宮頸部前癌 (cervical precancers: 表皮内前癌 \geq 2 または adenocarcinoma in situ) を最低 96% 予防できます。

まとめますと接種 12 年で HPV 感染は 14-19 歳で 88%、20-24 歳で 81%減。肛門会陰癌 100% 予防と圧倒的効果があります。

6. 国内対象は小学 6 年から高校 1 年女性。1997-2007 出生者も。米国では男子にも。

国内では HPV ワクチン接種は小学校 6 年から高校 1 年の女性が対象です。日本国内でも 2023 年 4 月から、この 9 価ワクチン (シルガード9) が定期接種 (公費) となりました。以下、厚労省 HP からの引用です。

以前の 2 価ワクチン (サーバリックス) は 3 回接種 (0, 1, 6 か月後)、4 価ワクチン (ガーダシル) も 3 回接種 (0, 2, 6 か月後) でした。

2023 年 4 月からの 9 価ワクチンの「シルガード 9」は、1 回目を小学校 6 年から 15 歳誕生日前日までに受けた場合は 2 回接種 (0 カ月、6 カ月) で完了、1 回目と 2 回目の接種は少なくとも 5 カ月以上あけ、5 カ月未満の場合、3 回目の接種が必要です。

接種を 15 歳になってから受ける場合は 3 回接種 (0 カ月、2 カ月、6 カ月後) します。2 回目、3 回目がそれぞれ 1 回目の 2 か月後と 6 か月後にできない場合、2 回目は 1 回目から 1 カ月以上、3 回目は 2 回目から 3 カ月以上あけます。つまり 15 歳未満の場合は初回接種のあと 6 か月後に 2 回接種。15 歳以上の場合は 3 回です。

なお平成 9 年から平成 18 年 (1997 年 4 月 2 日から 2007 年 4 月 1 日) 生まれの女性、つまり令和 5 年 (2023) 現在で 16 歳から 26 歳の女性で、反対運動により接種を受けられなかった場合、公費で HPV ワクチンを受けられます。ただしこのキャッチアップ接種の期間は令和 4 年 (2022) 4 月 1 日から令和 7 年 (2025) 3 月 31 日までの 3 年間です。

ワクチン接種による有効性は長く、4価ワクチンで5年後の予防効果減少はありませんでした。米国では 2006年から米国では11歳または12歳以上のHPV接種がルーチンに行われており9歳からでも可能です。

ワクチンは9歳から15歳での抗原性も高かったのです。

また2011年からは男子にも行われるようになり米国で2021年、女子の79%、男子の75%が最低1回の接種を受けています。

現在までの米国での接種率は女性64%、男性60%です。

また以前接種を受けていない場合、catch-upとして26歳まで接種が推奨されています。理想的には性活動が始まる以前の接種が推奨です。

2019年には 27歳から45歳にも9価ワクチンがFDAにより推奨されました。

ただ2019年からのCOVID流行で接種率は低下しています。

まとめますと国内で接種対象は小学6年から高校1年女性ですが 2023年4月よりシルガード(9価)が公費接種となり15歳未満は2回接種(0, 1-2か月後)、15歳以上は3回接種(0, 1-2, 6か月後)です。1997-2007出生者で未接種の場合もキャッチアップ接種が可能です。ただし令和4年(2022)4月1日から令和7年(2025)3月31日までの3年間です。米国では男子にも行われています。

7. 実は単回投与でも長期有効で単回投与の国が増加。HPV既感染には無効。

HPVワクチンは当初3回投与でしたが効果が長期継続することから、より少ない投与数が検討されました。単回投与では抗体量は低いのですが予防効果は10年以上続きました。

1つのトライアルでは2価または9価ワクチンの単回投与は2, 3回投与に対して非劣勢(non inferior)でした。

9価ワクチン単回または2価ワクチン単回投与は18カ月のフォローでHPV16, 18に対する予防効果は97.5%でした。

単回投与の効果にエビデンスがあることから 2022年WHOは年齢によっては単回投与の選択肢も推奨し、単回投与する国々が増加しているとのことです。なおワクチン接種時、既に存在するHPV感染には効果がありません。

なお HIV感染があるとHPV接種による抗体上昇は少ないようです。

しかし16歳から26歳のHIVの MSM(men who have sex with men)で 肛門扁平上皮病変はHPV接種を受けたもので高い効果を示しました。

米国では現在HPV由来の癌は 口腔咽頭癌が最多でありHPV16によります。この癌に対するRCT(ランダム化比較試験)はまだありませんがFDAは2020年、今後研究を継続する条件で、口腔咽頭癌に対するHPVワクチンを認可しました。

まとめますと HPV ワクチンは、実は単回投与でも長期有効で単回投与の国が増加しています。HPV 既感染には無効です。

8. HPV 既感染者でもワクチン接種でその他の種類の HPV を予防できる。

この総説には次のような冒頭症例があります。さて、あなたならどうする？

「24 歳女性。過去 HPV ワクチン歴なし。18 歳で性活動 (sexual activity) を初体験、過去 3 人の男性パートナーがいる。HPV ワクチンをどうするか？」

筆者の回答は次の通りです。

「この患者は HPV 接種を受けておらず 24 歳なのでキャッチアップ接種 3 回投与を推奨する。以前接種していない場合は 26 歳まで、また 27 歳から 45 歳でもキャッチアップ接種 (catch-up vaccination) を推奨する。

既に HPV 感染していたとしても、ワクチン接種によりその他の種類の HPV を予防できる。子宮頸がんのスクリーニングは不要。」

まとめますと HPV 既感染者でもワクチン接種でその他の種類の HPV を予防できます。

それでは NEJM「HPV ワクチン」総説最重要点 8 の怒涛の反復です。

- ① 子宮頸癌のほぼ全ての原因は HPV である。呼吸器乳頭腫、口部咽頭癌も起こす。
- ② HPV ワクチンの安全性は高い。2021 年、1 億 3500 万回投与で時に失神、稀にアレルギー。
- ③ 性器 HPV 感染は頸癌スクリーニングでの細胞診+HPV テストで判明。21 歳未満は検診しない。
- ④ HPV ワクチンは 2016 年から米国では Gardasil 9 のみ。国内も 2023.4 よりこれを使用。
- ⑤ 接種 12 年で HPV 感染は 14-19 歳で 88%、20-24 歳で 81%減。肛門会陰癌 100%予防。
- ⑥ 国内対象は小学 6 年から高校 1 年女性。1997-2007 出生者も。米国では男子にも。
- ⑦ 実は単回投与でも長期有効で単回投与の国が増加。HPV 既感染には無効。
- ⑧ HPV 既感染者でもワクチン接種でその他の種類の HPV を予防できる。