

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	工藤 梨沙
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 849 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Bivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in a Japanese Population: High Vaccine-Type-Specific Effectiveness and Evidence of Cross-Protection (日本人における 2 価 HPV ワクチンの効果: 主標的型に対する高い HPV 感染予防効果と交叉防御能の証明)
論文審査委員	主査 教授 齋藤 昭彦 副査 教授 藤井 雅寛 副査 教授 榎本 隆之

### 博士論文の要旨

#### 背景と目的

近年我が国では、子宮頸癌の罹患率、死亡率ともに上昇傾向となっている。子宮頸癌に対する 1 次予防としてヒトパピローマウイルス (以下 HPV) ワクチンは 2009 年に 2 価ワクチンであるサーバリックスが認可され、2011 年に 4 価ワクチンであるガーダシルが認可された。2010 年に 13-16 歳の女性を対象に自治体ごとに HPV ワクチン接種への公費助成が開始され、2013 年 4 月に 12-16 歳の女性を対象として、国が定める定期接種ワクチンの一つに含まれた。公費接種が導入された当初は約 70%もの高い接種率を誇っていたが、定期接種ワクチンに含まれたわずか 2 ヶ月後の 2013 年 6 月に「ワクチン接種後に生じたとされる様々な症状」に関するセンセーショナルな報道が相次ぎ、厚生労働省から HPV ワクチンに対する積極的勧奨の一時中止が発表され、ワクチン接種率は 1 年足らずで 1%未満まで激減した。現在も HPV ワクチンは定期接種の一つに含まれ、対象年齢の女性は無料でワクチン接種を受けられるにもかかわらず、ワクチン接種率はほぼ 0%の状態が続いている。

そのような状況の中、日本人における HPV ワクチン公費接種の科学的有効性を国民に示す重要性が高まり、申請者らは 2014 年度は厚生労働科学研究委託費事業、2015 年度からは日本医療研究開発機構委託事業として新潟県における大規模疫学研究を開始した。具体的には、日本人若年女性における HPV ワクチン公費接種による HPV 感染の予防効果を検証することを目的とした。

#### 方法

新潟県内の主要 6 市 (新潟市、長岡市、三条市、新発田市、上越市、見附市) において、2014 年 4 月～2017 年 3 月に自治体の子宮頸癌検診を受診した 20-22 歳のうち研究同意の得られた方を対象に、HPV ワクチン接種の有無と HPV 感染率を検討した。

ワクチン接種歴は、アンケートによる自己申告情報に加え、自治体の接種記録からワクチンの種類、接種日、接種回数を確認し、ワクチン接種群と非接種群の割り付けを行った。HPV 感染

のスクリーニング検査としてキアゲンのハイブリットキャプチャーII法を使用し、HPV ジェノタイプ判定検査はメブジェンの HPV kit を使用した。アンケートでは、登録者の性的活動性(初回性交年齢、性交経験人数)も調査し、これらの因子を加味してワクチン有効性を算出した。

総登録者は 2073 名で、自治体記録により HPV ワクチン接種が確認されたものは 1379 名、うち 1355 名が 2 価ワクチン、24 名が 4 価ワクチンであった。4 価ワクチン接種者 24 名は解析から除外した。自治体記録に接種歴がなかった 694 名のうち 459 名がアンケートによる自己申告でもワクチン接種なしと回答しており非接種群とした。自治体記録に接種歴がなく、自己申告でのみワクチン接種歴ありと回答したものは接種群とせず解析から除外し、最終的に接種群 1355 名と非接種群 459 名で解析を行った。

統計解析ソフトは EZR( R コマンドーのカスタマイズ機能を利用して、多彩な統計解析機能を組み込んだ統計ソフト)を使用した。接種者と非接種者の背景の比較にはカイ二乗検定、フィッシャー正確検定、t 検定を使用し、ワクチンの有効性を計算するためにロジスティック回帰分析を使用した。ワクチンの有効性は  $100 \times (1 - \text{odds ratio})$  の計算で求め、95%信頼区間も併記した。P 値は 0.05 未満で有意とした。

なお、本研究は新潟大学倫理委員会の承認のもと、被検者から文書による同意を得て実施した。

## 結果

登録者の背景では、登録者の年齢の平均値は 20.5 歳( $\pm 0.7$ )であり、接種者は 20.5 歳( $\pm 0.7$ )、非接種者は 20.7 歳( $\pm 0.6$ )で接種者の方が有意に若年であった( $p < 0.01$ )。性活動性においては、性交経験者は接種者で 958 名(79.2%)、非接種者で 393 名(86.6%)であり、非接種者で有意に多かった( $p < 0.01$ )。初交年齢の平均は接種者 17.4 歳( $\pm 1.9$ )、非接種者 17.3 歳( $\pm 2.0$ )で有意差はなかったが( $p = 0.19$ )、経験人数は非接種者で 6 名以上と回答したものが多く(接種者 12.9% vs 非接種者 20.3%)、有意差が認められた( $p < 0.01$ )。接種群のうち 1294 名(95.5%)は、規定の 3 回接種を完遂していた。

全体のうち 226 名(12.5%)にハイリスク HPV 感染を認め、うち HPV16/18 型に感染していたのは 13 名(0.7%)であった。接種者のうち 210 名(17.3%)は初交後もしくは初交と同年に HPV ワクチン接種していた。

HPV 感染予防効果に関して接種群と非接種群で単変量解析を行った結果、HPV16/18 型に対するワクチンの有効率は 89.8% (95% CI, 63.9%-97.2%;  $p < 0.01$ ) であり、HPV16 型単独で 87.3% (95% CI, 52.3%-96.6%;  $p < 0.01$ )、HPV31 型単独で 79.7% (95% CI, 15.3%-95.1%;  $p = 0.03$ ) であった。HPV18 型は接種者に感染者がおらず、有効率は 100% ( $p = 0.06$ )を示した。年齢で調整すると HPV16/18 型に対する有効率は 91.9% (95% CI, 66.8%-98.0%;  $p < 0.01$ )、HPV16 型単独で 88.8% (95% CI, 51.0%-97.5%;  $p < 0.01$ ) であった。

より正確に HPV ワクチンの有効性について評価するため、初交前にワクチンを接種した群に解析対象を限定した結果、単変量解析では HPV16/18 型に対する有効率は 95.5% (95% CI, 64.6%-99.4%;  $p < 0.01$ ) であり、既報において 2 価ワクチンの交叉防御効果が示唆されている HPV31/45/52 型に対しても有効率 71.9% (95% CI, 44.4%-85.8%;  $p < 0.01$ ) の感染予防効果を認めた。HPV16 型単独では 94.3% (95% CI, 54.8%-99.3%;  $p < 0.01$ )、HPV31 型単独では 100% ( $p = 0.01$ )、HPV52 型単独では 63.1% (95% CI, 24.0%-82.1%;  $p = 0.01$ ) であった。HPV18 型単独と HPV45 型単独では感染者数が少なく、接種者に感染者がいなかったことから、有効性は 100%だが有意差は検出されなかった。さらに年齢と性活動性を加味した多変量解析でも、HPV16/18 型に対する有効率

は 93.9% (95% CI, 44.8%-99.3%;  $p=0.01$ )、HPV31/45/52 型に対しても有効率 67.7% (95% CI, 24.9%-86.1%;  $p=0.01$ ) の感染予防効果を認めた。

## 結語

本研究では、自治体検診受診者を対象とした大規模疫学研究により本邦で初めて HPV ワクチンの HPV 感染予防効果が実証された。HPV2 価 ワクチンは、主標的である HPV16/18 型感染に対する高い有効性に加えて、HPV31/45/52 型に対しても交叉防御効果を認めることが明らかになった。主標的感染予防と交叉防御効果を合わせると、2 価ワクチンは日本において、子宮頸癌に關与するハイリスク HPV 型感染のうち 80%を予防できる可能性が示唆された。

## 審査結果の要旨

日本ではヒトパピローマウイルス (以下 HPV) ワクチンは 2010 年に公費助成が開始、2013 年 4 月に定期接種に含まれた。しかし 2 ヶ月後の 2013 年 6 月に積極的勧奨の一時中止が発表され、現在も継続している。申請者らは、日本人若年女性における HPV ワクチンの有効性を検証することを目的として、新潟県内の主要 6 市において、2014 年 4 月-2017 年 3 月に子宮頸癌検診を受診した 20-22 歳女性を対象に、HPV ワクチン接種の有無と HPV 感染率を検討した。ワクチン接種歴は自己申告情報に加え、自治体の接種記録からも確認した。登録者にはアンケートで性的活動性も調査した。

その結果、総登録者は 2197 名であり、解析には 1814 名 (接種群 1355 名、非接種群 459 名) を用いた。HPV 感染予防効果に関して年齢で調整した多変量解析を行った結果、HPV16/18 型に対する有効率は 91.9% (95% CI, 66.8%-98.0%;  $p<0.01$ ) であった。より正確に評価するため、初交前にワクチンを接種した群に解析対象を限定した結果、年齢と性活動性を加味した多変量解析でも、HPV16/18 型に対する有効率は 93.9% (95% CI, 44.8%-99.3%;  $p=0.01$ )、HPV31/45/52 型に対しても有効率 67.7% (95% CI, 24.9%-86.1%;  $p=0.01$ ) の感染予防効果を認めた。よって、HPV2 価 ワクチンは、主標的である HPV16/18 型感染に対する高い有効性に加えて、HPV31/45/52 型に対しても交叉防御効果を認めることが明らかになった。

以上より、国内での HPV ワクチンの有効性を初めて報告した点で、学位論文としての価値を認める。