

# HPVワクチン

## その有効性と必要性への疑問

浅ノ川総合病院産婦人科部長  
打出喜義

# HPVワクチンは有効か？

サーバリックスの有効性を語る有名論文

Lancet Oncol 2012; 13: 89-99

Published Online

November 9, 2011

DOI:10.1016/S1470-2045(11)70286-8

Articles

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



*Matti Lehtinen, Jorma Paavonen, Cosette M Wheeler, Unnop Jaisamrarn, Suzanne M Garland, Xavier Castellsagué, S Rachel Skinner, Dan Apter, Paulo Naud, Jorge Salmerón, Song-Nan Chow, Henry Kitchener, Júlio C Teixeira, James Hedrick, Genara Limson, Anne Szarewski, Barbara Romanowski, Fred Y Aoki, Tino F Schwarz, Willy A J Poppe, Newton S De Carvalho, Maria Julieta V Germar, Klaus Peters, Adrian Mindel, Philippe De Sutter, F Xavier Bosch, Marie-Pierre David, Dominique Descamps, Frank Struyf, Gary Dubin, for the HPV PATRICIA Study Group\**

# CIN2+、CIN3+が減ったから有効！ というが...

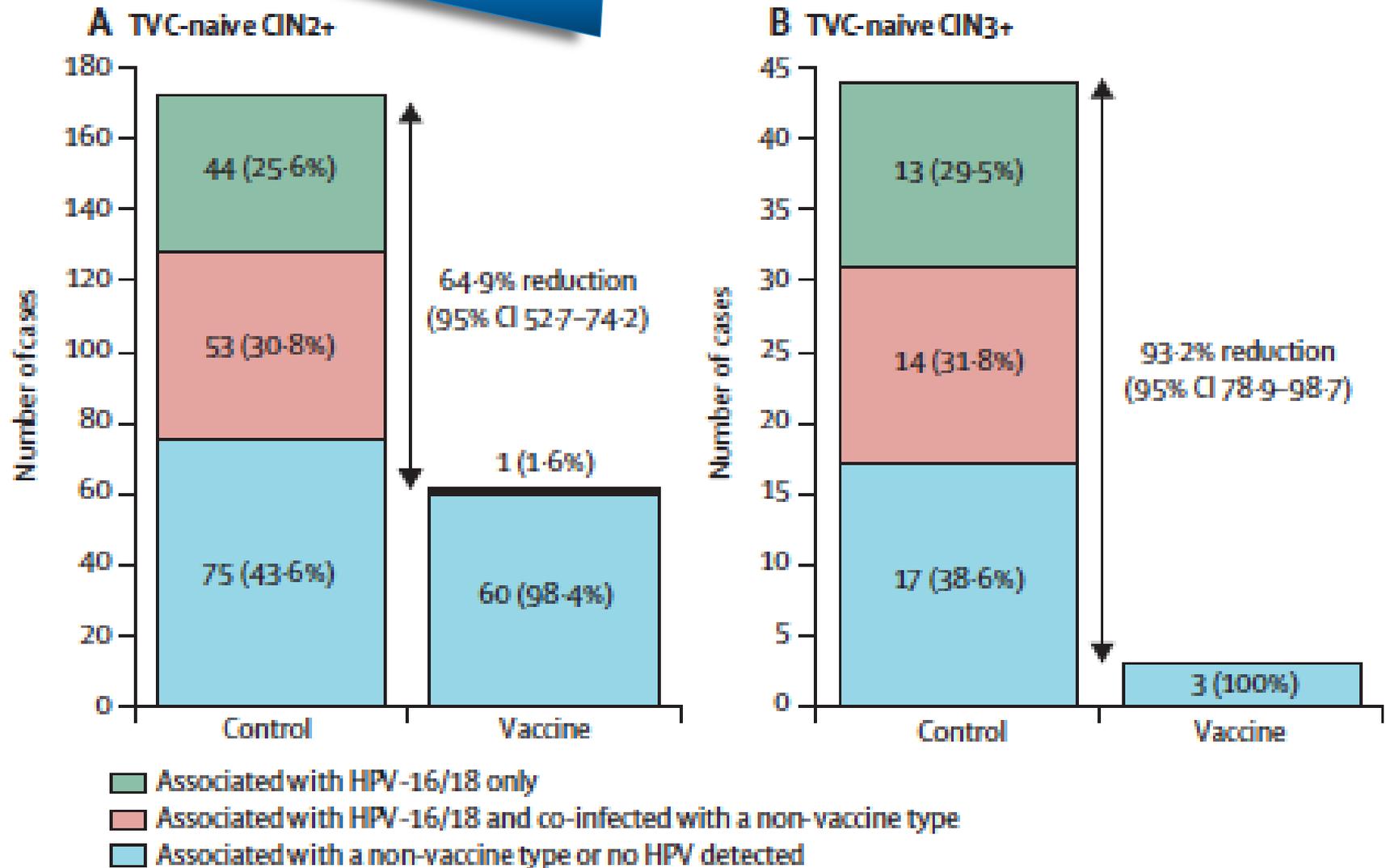
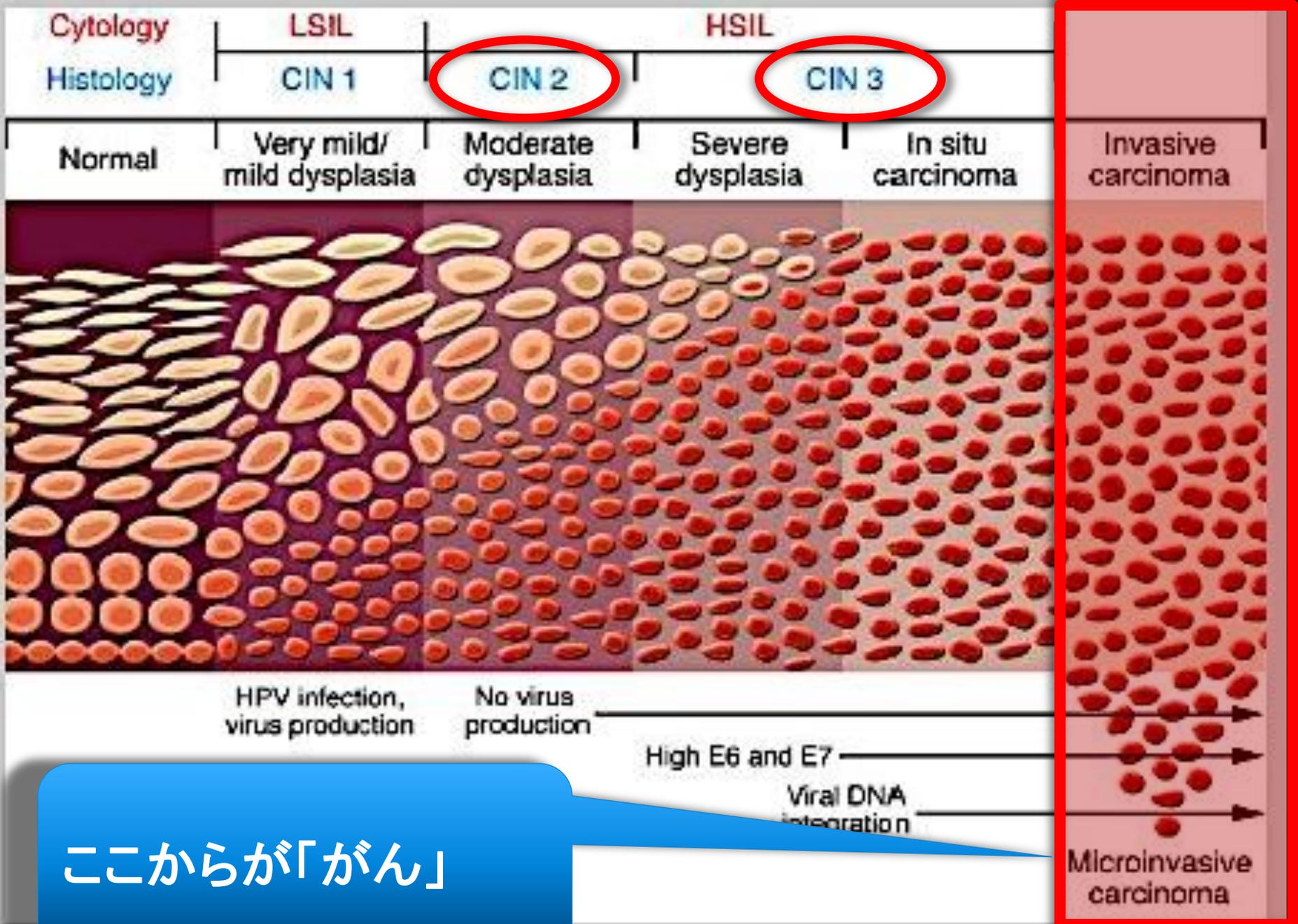


Figure 3: Number of cases of CIN2+ and CIN3+ associated with vaccine and non-vaccine HPV types, in the TVC-naive

CIN 2 +

CIN 3 +



ここから「がん」

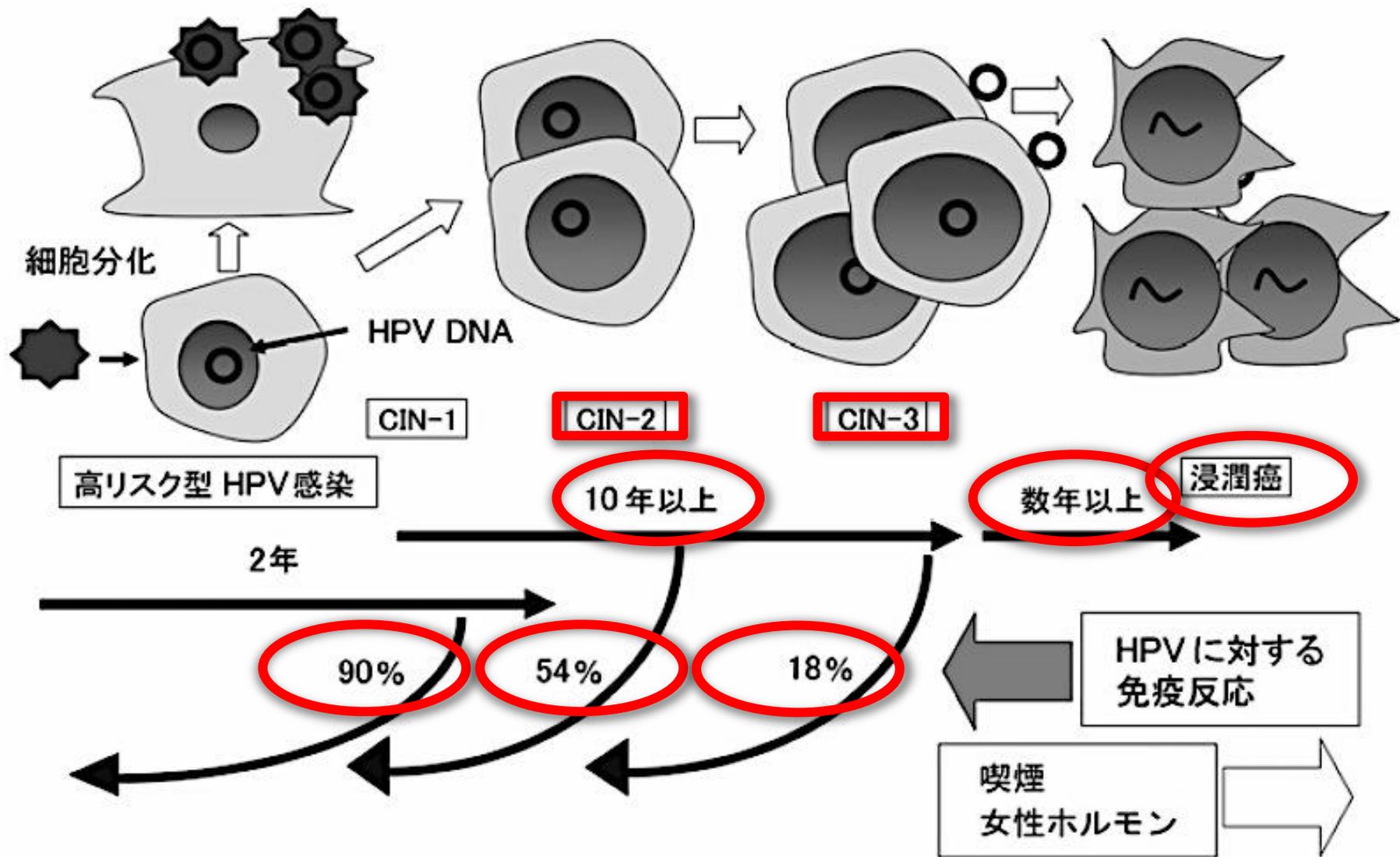


図3 前癌状態から子宮頸がん発生の課程

CIN 2 +

CIN 3 +

の一部しか  
浸潤がんにな  
ならない

# 有効性に関するエンドポイントの設定について

## 有効性評価に基づく 子宮頸がん検診ガイドライン

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

---

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

有効性評価に関する子宮頸がん検診特有の問題としては、エンドポイントをどこに定めるかという問題がある。子宮頸がん検診の有効性については子宮頸がん死亡と同様に浸潤がん罹患をエンドポイントとした評価が可能であることが先行研究の成果からすでに確立している。しかし、細胞診従来法について子宮頸がん死亡・浸潤がん罹患と同時に、エンドポイントをCIN3あるいはCIN2に拡大し評価した研究はなく、新技術の評価についてもエンドポイントを前がん病変まで拡大することについては慎重に吟味すべきである。子宮頸がんの罹患率や HPV 感染から子宮頸がん発症に至る長い経過を考慮し、IARC ハンドブックでは新技術の短期的な評価には CIN3 以上の病変を対象とした代替指標の利用を容認している。その後公開された European Commission による精度ガイドラインでも同様の方針をとっている。一方、HPV 検査を用いた子宮頸がん検診に関する比較対照試験では、CIN2 以上の病変を代替指標とする評価が行われている。本ガイドラインにおいても、HPV 感染から CIN を経て浸潤がんが発症する自然史がほぼ解明されていることについては代替指標による評価方法や各種がん検診の評価に応用できるハイリスクリスク検診法を今後の検討課題とする。

しかし、細胞診従来法について子宮頸がん死亡・浸潤がん罹患と同時に、**エンドポイントをCIN3、あるいはCIN2に拡大し評価した研究はなく、新技術の評価についてもエンドポイントを前がん病変まで拡大することについては慎重に吟味すべきである。**

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

表5 European Commissionによる精度管理ガイドラインにおける子宮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

序列	指標の分類	信頼性	Outcome	アウトカム
1	絶対指標	高い ↓	Reduce mortality from cervical cancer, life-year gained	子宮頸がん死亡率の減少、生存延長年
2	絶対指標		Reduction of morbidity due to cervical cancer: incidence of cancer (I b+), quality-adjusted life years gained.	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		Reduction of incidence of cancer (including micro-invasive cancer)	子宮頸がん罹患の減少(微小浸潤がんを含む)
4	代替指標	↓	Reduction of incidence of CIN3 or worse disease (CIN3+)	CIN3あるいはCIN3以上減少
5	代替指標		Increased detection rate of CIN2+ or CIN3+	CIN2あるいはCIN3の発見率の増加
6	代替指標	低い	Increased test positivity with increased, similar, or hardly reduced positive predictive value	検出率が增加するか、同等、あるいは少なくとも減少しない 陽性率が增加する

CIN2あるいは3の発見率の増減は、信頼性が低い

# CIN2+,3+をエンドポイントにした この論文の評価は？

Lancet Oncol 2012; 13: 89-99

Published Online

November 9, 2011

DOI:10.1016/S1470-

2045(11)70286-8

サーバリックスの有効  
性を語る有名論文

Articles

**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**



*Matti Lehtinen, Jorma Paavonen, Cosette M Wheeler, Unnop Jaisamrarn, Suzanne M Garland, Xavier Castellsagué, S Rachel Skinner, Dan Apter, Paulo Naud, Jorge Salmerón, Song-Nan Chow, Henry Kitchener, Júlio C Teixeira, James Hedrick, Genara Limson, Anne Szarewski, Barbara Romanowski, Fred Y Aoki, Tino F Schwarz, Willy A J Poppe, Newton S De Carvalho, Maria Julieta V Germar, Klaus Peters, Adrian Mindel, Philippe De Sutter, F Xavier Bosch, Marie-Pierre David, Dominique Descamps, Frank Struyf, Gary Dubin, for the HPV PATRICIA Study Group\**

# 本論文の 利益相反 開示

## Conflicts of interest

DD, GD, FS, and M-PD are employees of GlaxoSmithKline Biologicals. DD, GD, and FS own stock in GlaxoSmithKline Biologicals, and GD holds a relevant patent. All investigators at study clinical sites were funded through their institutions to do the study protocol. CMW, DA, IP, PN, HK, PDS, FYA, FXB, IH, SRS, SMG, ML, TFS, AS, XC, ICT, and BR have received funding through their institutions to do HPV vaccine studies for GlaxoSmithKline Biologicals or Merck Sharp & Dohme (Sanofi Pasteur MSD). IP received a research grant through the Helsinki University Hospital Research Institute to conduct clinical trials on HPV vaccination. SRS has also received funding through her institution from CSL to do research on school-based adolescent HPV vaccination. Through the University of New Mexico, CMW has received equipment and reagents for HPV genotyping from Roche Molecular Systems and funding for HPV vaccine studies from GlaxoSmithKline (in addition to the present study) and Merck & Co. FXB is an editor of the international newsletter (HPV TODAY) and guest editor of the journal *Vaccine* to prepare international reviews on topics related to HPV, WAIP, NSDC, FXB, XC, SMG, PN, BR, TFS, and AS have received consulting fees. SMG, SRS, FYA, PN, and TFS have received honoraria; TFS, BR, and FXB have been paid for expert testimony; BR, FYA, SRS, ICT, NSDC, PDS, and WAIP have received payment for board membership; ICT, FYA, NSDC, XC, PDS, PN, FXB, BR, and TFS have received payment for lectures, including service on speakers bureau; AS, FYA, NSDC, PDS, FXB, and BR have received payment for development of educational presentations; and NSDC, IS, WAIP, ICT, SRS, PN, XC, FXB, UI, FYA, IH, SMG, AM, AS, and CMW have received travel reimbursements from GlaxoSmithKline Biologicals or Merck Sharp & Dohme (Sanofi Pasteur MSD), or both. DA has received support for travel from Väestöliitto. S-NC, KP, MJVG, and GL declare that they have no conflicts of interest.

# HPVワクチン

は必要か？

子宮頸がん死撲滅  
のため必要なこと

# 子宮頸がん

進行期

5年生存率(%)

I	83.2
II	63.0
III	39.2
IV	13.0

臨床進行期が  
進むにつれ  
明らかに予後  
不良となる



上皮内がん(0期):  
適切な治療が行なわれればほぼ100%生存

Ia1期 (←浸潤がん)

95%以上の5年生存率、妊娠も可能

**Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force**

**Prepared for:**

Agency for Healthcare Research and Quality  
U.S. Department of Health and Human Services  
540 Gaither Road  
Rockville, MD 20850  
www.ahrq.gov

**Contract No. HHS-290-2007-10057-I, Task Order No. 3**

**Prepared by:**

Oregon Evidence-based Practice Center  
Portland, Oregon

**Investigators:**

Kimberly K. Vesco, MD, MPH  
Evelyn P. Whitlock, MD, MPH  
Michelle Eder, PhD  
Jennifer Lin, MD, MCR  
Brittany U. Burda, MPH  
Caitlyn A. Senger, MPH  
Rebecca S. Holmes, MD, MS  
Rongwei Fu, PhD  
Sarah Zuber, MSW

米政府予防医療作業班)

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66099/pdf/Bookshelf\\_NBK66099.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66099/pdf/Bookshelf_NBK66099.pdf)

The rate of progression of CIN3 to cancer has recently been estimated as 31.3 percent in 30 years. This rate was determined using retrospective data from *an unethical clinical study in New Zealand between 1965 and 1974* that left a number of women with CIN3 disease incompletely treated or untreated.

CIN3の 31.3% が30年で浸潤がんになると推測

Other rough estimates from early studies of precancer suggest a *20 to 30 percent risk of invasion over a 5- to 10-year timeframe.*

CIN3の 20 - 30% が 5 - 10年で浸潤がんの危険

Studies of women diagnosed with ICC in the 1980s and 1990s in Connecticut and California showed that *50 to 60 percent had not been screened within 3 years of diagnosis.*

浸潤がんと診断された患者の 50 ~ 60% が、この 3年以内にがん検診を受けていない

In the Connecticut study, *about half* of women diagnosed with ICC *had no screening within 5 years*, and *about 30 percent had never been screened.*

浸潤がん患者の約半数が、この 5年以内にがん検診を受けておらず、約 30%は一度も受けていない



HOME > がん情報要約 > 予防 > 子宮頸がんの予防 (PDQ®)

PDQ®日本語版  
**がん情報要約**  
 Cancer Information Summaries

最新の研究成果に基づいて定期的に更新している、科学的根拠に基づくがん情報の要約です。

**目次** 医療専門家向け

概要

## 子宮頸がんの予防 (PDQ®)

原文更新日：2015-07-14  
 翻訳更新日：2015-09-25

**最新版 (日本語)**

**英語版**

**患者様向け**

<http://cancerinfo.tri-kobe.org/index.html>

### 危険因子:

- 1) HPV感染 2) 免疫抑制 3) 多妊多産
- 4) 経口避妊薬長期使用 5) たばこ煙暴露etc

対策: 1) 性的禁欲 2) HPVワクチン接種 3) 性交中のバリア避妊具の使用

HPVワクチン

# 子宮頸がん死撲滅

## 早期発見・早期治療

# 子宮頸がん検診受診率は先進国中でも群を抜いて低い

(OECD加盟国における20～69歳の女性、2009年)



1 Programme data.

2 Survey data.

# 検診受診率を高めることで 浸潤子宮頸がん発生率は減らせる

浸潤子宮頸癌の年齢調整発生率と  
検診の受診率(英国、1980~1995年)



\* 家庭医の登録リストから受診対象者名簿を作成し、それをもとに個人へ受診勧奨を行う仕組み

## Summary of Recommendations and Evidence

Cervical Cancer: Screening  
Release Date: March 2012

Population	Recommendation	Grade (What's This?)
Women 21 to 65 (Pap Smear) or 30-65 (in combo with HPV testing)	The USPSTF recommends screening for cervical cancer in women age 21 to 65 years with cytology (Pap smear) every 3 years or, for women age 30 to 65 years who want to lengthen the screening interval, screening with a combination of cytology and human papillomavirus (HPV) testing every 5 years. See the <a href="#">Clinical Considerations</a> for discussion of cytology method, HPV testing, and screening interval.	<b>A</b>

21から65歳は3年に一度の細胞診、または、30から65歳では5年毎の細胞診+HPVテストを推奨する

以上です

ご清聴ありがとうございました