

子宮頸癌ワクチン接種の積極的勧奨に関する エビデンスの一考察

濱田 悦生

情報科学部 データサイエンス学科
(2023年7月24日受理)

A Review of the Evidence on the Active Recommendation
of Cervical Cancer Vaccination

by

Etsuo HAMADA

Department of Data Science, Faculty of Information Science and Technology

Abstract

We examined the original data from three papers on cervical cancer vaccination, which primarily focused on the age group of 20 years and cohort analysis in the age group of 10 to 30 years old. We compared the outcomes between the vaccinated and unvaccinated groups. The results of this comparison raised some questions or problems in each paper. In addition, we presented an analysis of the age-adjusted incidence rate and age-adjusted mortality rate of cervical cancer in Japan based on the long-standing trends. We compared these results with those from short-term analyses and showed that cautious measures should be taken with regard to the trend of incidence rates specifically in the age group of 20s.

キーワード; 子宮頸癌ワクチン, ワクチン接種率, 年齢調整罹患率, 年齢調整死亡率

Keyword; Cervical cancer vaccine, vaccination rate, age-adjusted infection rate, age-adjusted mortality rate

1 はじめに

厚生労働省 (2022a) による「ヒトパピローマウイルス感染症とは」では、

- 病気の概要:
『ヒトパピローマウイルス (HPV) は、性経験のある女性であれば 50% 以上が生涯で一度は罹患するとされている一般的なウイルスです。子宮頸がんを始め、肛門がん、膣がんなどのがんや尖圭コンジローマ等多くの病気の発生に関わっています。特に、近年若い女性の子宮頸がん罹患が増えています。』
- ヒトパピローマウイルス感染症にかかった場合:
『ヒトパピローマウイルスに罹患すると、ウイルスが自然に排除されることが多いですが、そのままとどまることもあります。長い間排除されずに感染したまましていると子宮頸がんが発生すると考えられています。子宮頸がんは、早期に発見されれば比較的治療しやすいのですが、進行した場合には治療は難しいとされています。』

とあり、半数以上の女性が生涯に一度は罹患し自然に治ることが多く、HPV に感染したからといって必ずしも子宮頸癌になるわけではない。早期発見に関して厚生労働省出身の田口 (2022, page 65) は、

- 『子宮頸がんは、子宮がん検診によって発見されやすく、また、進行が遅いため、早期発見によって助かる病気です。感知できる病気です。したがって、国民の健康のことを考えると、重篤な副反応のリスクが大きい HPV ワクチンを積極的に勧めることなどできるはずがありません。』

とあり、HPV ワクチンの積極的勧奨よりも子宮がん検診による早期発見が重要としている。その一方で、日本産科婦人科学会 (2022) は、

- 『子宮頸がんは、早期がんのうちに治療すれば治癒率も高く、また子宮を温存できる可能性も十分あります。しかし進行がんになると再発率・死亡率も高くなります。子宮頸がんの予防には HPV ワクチンによる一次予防がまず大切であり、次に、子宮頸がん検診で早期発見し、早期治療をうけること (二次予防) が重要です。』

と HPV ワクチン接種を勧めている。このように二次予防に関しては同じ認識となっているが、HPV 罹患に対する一次予防に関しては、HPV ワクチン接種の有効性と重篤な副反応のどちらを重視するかで、異なる結論が得られている。

そこで、重篤な副反応に関しては本稿では議論せず、HPV ワクチン接種の有効性に関する議論を行う。一次予防である HPV ワクチン接種の有効性に関するエビデンスとして、スウェーデンでの大規模コホート研究論文と我が国での HPV ワクチン接種勧奨の一時的差し控えによる感染率の上昇を示した 2 本の論文を本稿では考察する。

ワクチン接種に関する大規模コホート研究として、Lei et al. (2020) の研究がよく知られている。Lei らは、スウェーデンにおける子宮頸癌予防のワクチン接種の集団レベルにおける有効性に関して、10 歳から 30 歳までのスウェーデン女性で、4 価の HPV ワクチン接種をしたグループと接種しなかったグループとの比較検討を行い、集団レベルにおいて子宮頸癌リスクが減少することを示した。また我が国においては、厚生労働省 (2022a) の子宮頸癌ワクチンに関する医療従事者向けのリーフレットに、

- 『HPV ワクチンは、平成 22(2010) 年 11 月から子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業として接種が行われ、平成 25(2013) 年 4 月に予防接種法に基づく定期接種に位置づけられました。平成 25(2013) 年 6 月から、積極的な勧奨 (個別に接種を勧める内容の文書をお送りすること) を一時的に差し控えていましたが、令和 3(2021) 年 11 月に、専門家の評価により「HPV ワクチンの積極的勧奨を差し控えている状態を終了させることが妥当」とされ、原則、令和 4 年 4 月から、他の定期接種と同様に、個別の勧奨を行うこととなりました。』

とあるように、HPV ワクチンの積極的勧奨が再開されることになった。これに関連した研究で、我が国のワクチンの積極的勧奨の差控えに関するデータ分析の例として、2021 年 12 月 14 日に Yagi et al. (2021) の結果が、子宮頸癌ワクチンに関する分析結果を総合医学誌のオンラインジャーナル *The Lancet Regional Health - Western Pacific* に公表された。Yagi らは、HPV ワクチンを接種しなくなった世代の 20 歳時での子宮頸がん検診細胞診異常率が急上昇したことを示した。この研究成果は、12 月 20 日に大阪大学 (2022) の研究専用ポータルサイトで『HPV ワクチン接種率の激減による 2000 年度生まれの子宮頸がん検診細胞診異常率の上昇』として掲載され、マスメディアでも発表された。また、Sekine et al. (2021) では、新潟市での HPV ワクチン接種に関して Yagi らと似たような分析を実施している。これらの日本での分析に共通することは、ワクチン接種を行った年代のデータを基準にして、ワクチン接種を中止した年の 2000 年生まれの子宮頸がん細胞診異常率の上昇に注目した結果となっていることである。2022 年 11 月 8 日には産経新聞 (2022) が、厚労省が 9 価の HPV ワクチンの開始時期を議論し、2023 年 4 月からの

定期接種を開始できるように準備することを提案した、と報道した。

本稿では、3つの論文における主なデータ分析を紹介した上で、ワクチン接種の有効性に関する追加的なデータの統計的分析を行うことにより、HPV ワクチン接種における有効性の妥当性を検討する。

猶、我が国における1960年代からの子宮頸癌に関する年齢調整罹患率や年齢調整死亡率の推移を、厚生労働省によるデータと国立がん研究センターによるデータを直接用いて、子宮頸癌に対する俯瞰的な観点を、補遺で図示した。20歳前後でのデータ分析による3つの論文結果の位置付けが、より明確になるものと思われる。

2 一次予防におけるエビデンス

ここでは、HPV ワクチン接種による一次予防に関する3つの論文におけるエビデンス内容を概説する。

(1) Lei et al. (2020) におけるエビデンス

Lei らが示したスウェーデン女性のコホート分析の結果であるが、誕生年コホート別のHPV ワクチン接種による子宮頸癌の罹患率のデータが表1である。

Lei らにおけるTable 2でワクチン接種した年齢別に罹患人数を確認すると、ワクチン接種して罹患した合計19人に関して、17歳までにワクチン接種した罹患数は2人、17歳から20歳までにワクチン接種した罹患数は10人、20歳から30歳までにワクチン接種した罹患数が7人となっている。表1からは、罹患率自体もワクチン未接種と比べて少なく、また10万人年当りの粗罹患率でも、1980～84年を除いては、ワクチン未接種に比べてワクチン接種の粗罹患率がかなり低い。10歳から30歳までのスウェーデン女性に対する4価のHPV ワクチン接種に関する前向き研究の結果、集団レベルで子宮頸癌のリスクを大幅に減少させることを示した。

表1 Lei et al. (2020) の Supplementary Appendix にある Table S4 の一部で、粗罹患率は調査年数を踏まえた10万人年当たりとなっており、単純な10万人当たりではないことに注意。誕生年が1975～79年、1980～84年、1985～89年において、ワクチン接種人数の割合がいずれもワクチン非接種人数の10%未満である。Table 1 Note that in the part of Table S4 in the Supplementary Appendix of Lei et al. (2020), crude incidence rates are given per 100,000 person-years based on the years of study, not simply per 100,000 persons. For the birth years 1975–79, 1980–84, and 1985–89, the proportion of vaccinated persons is less than 10% of the unvaccinated persons in all cases.

誕生年	接種	人数	罹患患者数	粗罹患率
1975–79	無	258,244	74	11.95
	有	190	0	-
1980–84	無	243,776	167	9.35
	有	2,602	2	15.96
1985–89	無	246,446	230	7.85
	有	21,763	6	4.51
1990–94	無	174,458	64	2.53
	有	117,758	11	1.17
1995–99	無	100,162	3	0.19
	有	129,796	0	-
2000-07	無	122,026	0	-
	有	255,762	0	-

(2) Yagi et al. (2021) でのエビデンス

2021年12月14日にYagi らが、子宮頸癌ワクチンに関する分析結果を公表し、12月20日には大阪大学の研究専用ポータルサイトにおいて、『HPV ワクチン接種率の激減による2000年度生まれの子宮頸がん検診細胞診異常率の上昇』の研究結果が掲載された。その研究成果のポイントとして、

- 2000年度生まれの女性の20歳時の子宮頸がん検診における細胞診異常率が、1999年度以前の生まれの女性に比して上昇していることが判明した。
- 観察された細胞診異常率の上昇は、HPV (Human papillomavirus: ヒトパピローマウイルス) ワクチン積極的勧奨差し控えにより接種率が激減したことが原因であると考えられる。
- 接種率が激減した生まれ年度(2000年度以降)に対して子宮頸がん予防対策が強化されない場合、将来の子宮頸がんの罹患率・死亡率が接種率の高い生まれ年度(1994～1999年度)と比較して上昇することを強く示唆していると考えられる。
- HPV ワクチン「停止世代」の女性へのキャッチアップ接種と子宮頸がん検診受診勧奨の強化が必要である。

が列挙されている。

元データは、生まれ年度が1989年から2000年までで、検診年度が2009年から2020年ま

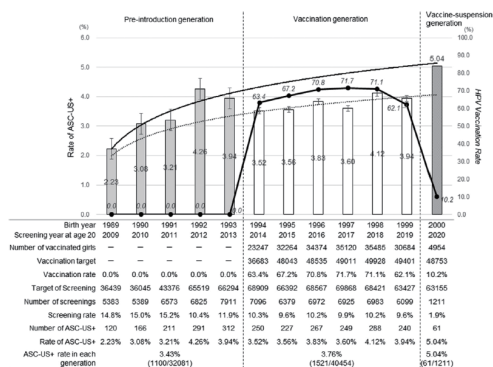


Fig. 1. Changes over time (by birth year) in the cumulative HPV vaccination rate and the incidence of abnormal cytology (ASC-US+) during cervical cancer screening at age 20.

図 1 Yagi et al. (2021) での Fig. 1 Figure 1 in Yagi et al. (2021)

における子宮頸癌検診における細胞診異常率（検査人数，陽性者数）とワクチン接種率であり，1994 年生まれ～1999 年生まれがワクチン接種有りグループで，1989 年生まれ～1993 年生まれ，2000 年生まれがワクチン接種無しグループとしている．この論文では，データ分析の結果，ワクチン接種を辞めた接種停止世代の 2000 年生まれでは，子宮頸癌検診における細胞診異常率が，接種世代の 1999 年生まれでの 3.94% から 5.04% に有意に上がってしまったが故に，ワクチン接種を復活させる必要がある，と結論付けた．

(3) Sekine et al. (2021) でのエビデンス

Sekine らの論文では，新潟市で得られたデータに関する子宮頸癌ワクチンの接種世代と非接種世代の違いを Yagi らの論文と同様に分析している．但し，Yagi らでは細胞診異常率であったが，Sekine らは子宮頸癌の感染率を調べている．

新潟市でのデータということで，先の論文データと比べてもサンプル数が少ないながら，2019 年から 2020 年において，ワクチン接種率が約半分となり感染率が約 3 倍になりその有意性を示した．

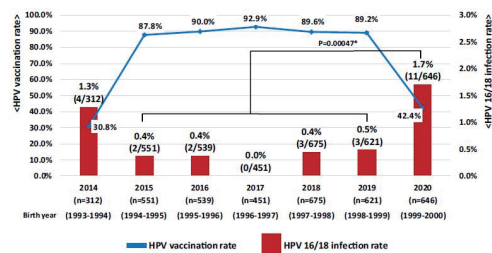


図 2 Sekine et al. (2021) での Fig. 1 Figure 2 Figure 1 in Sekine et al. (2021)

3 一次予防のエビデンスに関する検証

前章での HPV ワクチン接種による一次予防に関する 3 つの論文において，それらのエビデンス内容に対して元となるデータ等を用いた検証を行う．

3.1 Lei et al. (2020) のエビデンスに対する検証

Lei らのデータに関する表 1 において，罹患者数を被説明変数，誕生日，ワクチン接種の有無と人数を説明変数として，ポアソン分布による一般化線形モデルを適用した．但し，誕生日は階級値を使用し，罹患者数が共に 0 である 2000 年～2007 年のデータは使用していない．

```
> summary(glm(affect ~ ., data=Lei01,family=poisson))
Call:
glm(formula = affect ~ ., family = poisson, data = Lei01)

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -1.892e+02  2.444e+01  -7.743 9.74e-15 ***
year          9.487e-02  1.215e-02   7.809 5.77e-15 ***
vaccine1     -9.225e-01  2.767e-01  -3.334 0.000857 ***
person       2.474e-05  1.885e-06  13.125 < 2e-16 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for poisson family taken to be 1)

Null deviance: 985.63 on 9 degrees of freedom
Residual deviance: 101.72 on 6 degrees of freedom
AIC: 149.61

Number of Fisher Scoring iterations: 6
```

この分析結果からは，ワクチン接種をすることで，5 歳階級年齢人口の平均約 26 万人当たり約 0.9 人罹患者数が減ることになり，一般化線形モデルにおける説明変数の 5% 有意性はどの変数にもあるので，強く主張することが可能となる．因みに，表 2 での単純な 10 万人当りの粗罹患者率を使った一般化線形モデルでの結果は以下の通り：

```
> summary(glm(r.affect ~ ., data=Lei02))
Call:
glm(formula = r.affect ~ ., data = Lei02)

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept) 3039.652  3006.789   1.011  0.346
year         -1.507    1.513  -0.996  0.353
vaccine1     -23.284   21.400  -1.088  0.313

(Dispersion parameter for gaussian family taken to be 1144.904)
```

表 2 Lei et al. (2020) の Supplementary Appendix にある Table S4 からの逆算による人年の総和と調査平均年数、及び単純な 10 万人当りの粗罹患率 Table 2 Total person-years and study average years back-calculated from Table S4 in the Supplementary Appendix of Lei et al. (2020), and simple crude incidence rate per 100,000 persons.

誕生年	接種の有無	粗罹患率	逆算による人年の総和	調査平均年数	単純な粗罹患率
1975-79	無 有	11.95 -	619,247 0	2.4 0	28.66 0
1980-84	無 有	9.35 15.96	1,786,096 12,531	7.3 4.8	68.51 76.86
1985-89	無 有	7.85 4.51	2,929,936 133,038	11.9 6.1	93.33 27.57
1990-94	無 有	2.53 1.17	2,529,644 940,171	14.5 8.0	36.69 9.34
1995-99	無 有	0.19 -	1,578,947 0	15.8 0	3 0
2000-07	無 有	- -	0 0	0 0	0 0

Null deviance: 10504.6 on 9 degrees of freedom
Residual deviance: 8014.3 on 7 degrees of freedom
AIC: 103.24

Number of Fisher Scoring iterations: 2

この分析結果からは、ワクチン接種をすることで、10 万人当たり約 23.3 人罹患患者数が減ることになるが、一般化線形モデルにおける説明変数の 5% 有意性はいずれもない。故に、表 1 に対する一般化線形モデルの適用において意味があったのは、ワクチン接種をすることで、5 歳階級年齢人口の平均約 26 万人当たり約 0.9 人罹患患者数が減る、ということであった。

また表 1 における粗罹患率が 10 万人年当りの数値ということもあり、10 万人当りの粗死亡率との比較を試みる。

$$10 \text{ 万人年当りの粗罹患率} = \frac{\text{罹患数}}{\sum_i \text{調査年}_i \times \text{人数}_i} \times 10^5$$

であるから、逆算して人年総和と平均年数を著者が求めたものが表 2 である：(参考までに単純な 10 万人当りの粗罹患率を追加している)

Lei らの Figure 1 に記載があるが、2006 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までの 12 年間における 10 歳から 30 歳までのスウェーデン女性の全調査である。この条件下では、1975-79 年のコホートから 1995-99 年のコホートの平均年数は、仮に該当する調査対象が全て存在するとすれば、31

歳になった時点で調査対象から外れるので、単純な平均値としてそれぞれ 2 年、7 年、11.4 年、12 年、10.8 年となる。調査期間が 12 年間であるから、最大でも 12 年となるはずである。この条件下で、1990-1994 年と 1995-99 年のコホートにおけるワクチン接種無しの平均年数が 12 年を超えているが、調査期間中の両グループへの追加登録はないので、これは許容される値なのであろうか。

また、同じ誕生年コホートで 1980-84 年生まれから 1990-94 年生まれにおいて、ワクチン接種有りの平均年数がワクチン接種無しの平均年数の半分近くになっている。これは Lei らの Appendix S3 に記載されているように、ワクチン接種無しグループの中で調査期間中にワクチン接種を行った人はワクチン接種グループに所属を移動させるため、その分ワクチン接種グループの調査平均年数を減少させているからである。

非ワクチン接種グループ (グループ B) において、約 50% が 31 歳になったことにより調査対象が除外されているのであるが、これは 1975-1986 年生まれの世代が該当する。この世代に対して、表 1 から 1975-1989 年までの罹患患者数の合計が、非ワクチン接種グループで 471 名、ワクチン接種グループで 8 名であるが、これらと、1990-2007 年までの調査対象を単純に比較検討することは妥当であろうか？特に気になる点は、表 3 における死亡者数である。グループ A とグループ B の生年時を除いて共変量が同じであると仮定すると、グループ A とグループ B の総数比 2.2 に対して死亡者数比 2348/308 \div 7.6 は過大であろう。グループ A とグループ B の共変量におけるバランスが良いとは、到底思われない。

また、Eurostat (ヨーロッパ統計局) の人口統計 (Eurostat, 2022) より、スウェーデン女性の 5 歳階級別人口における 5 歳未満の人口データから得た、5 年分の生誕年の女性人口総和と Lei らでの調査人数の比較が表 4 である。

1975-79 年、1980-84 年、1985-89 年において、表 4 では 5 年間の出生人数よりも調査人数が多くなっているが、これらは誤差の範囲であろう

表 3 Lei et al. (2020) の Figure 1 から、事前に子宮頸癌に罹患しておらず HPV ワクチンを接種していない人たち 1,672,983 人を、フォローアップ期間内に 4 価の HPV ワクチンを少なくとも 1 回接種した 527,871 人 (グループ A) とフォローアップ期間内に HPV ワクチンを接種しなかった 1,145,112 人 (グループ B) として、フォローアップ期間中において各グループで排他的に分類された人数を表にまとめた。著者がその人数の割合を計算した。Table 3 From Figure 1 of Lei et al. (2020), 1,672,983 individuals who had no prior cervical cancer and had not been vaccinated against HPV were classified into two groups: 527,871 individuals who received at least one dose of the quadrivalent HPV vaccine during the follow-up period (Group A) and 1,145,112 individuals who were not vaccinated against HPV during the follow-up period (Group B). The number of persons who were exclusively classified into each group during the follow-up period is summarized in the table as 1,145,112 persons (Group B) who were not vaccinated with HPV vaccine during the follow-up period. The authors calculated the percentage of the number of persons in each group.

項目	グループ A		グループ B		比率 B/A
	人数	割合	人数	割合	
罹患者数	19	0	538	5e-04	13.07
死亡者数	308	6e-04	2348	0.0021	3.52
海外移住者数	3484	0.0066	28056	0.0245	3.72
登録抹消者数	3	0	87	1e-04	13.38
31 歳で除外	5738	0.0109	583881	0.5099	46.96
2 価のワクチン接種をした人数	0	0	1855	0.0016	-
それ以外	518871	0.9819	528347	0.4614	0.47
総数	528423	1	1145112	1	
グループ割合		0.316		0.684	

か？登録ミスであろうか？それとも統計に表れない移民の追加登録でもあったのであろうか？表 3 では事前登録者の詳細な推移結果が得られており、そこでの追加登録等は記載が無いので、ほぼ全数調査と思われるが、表 4 で示された疑問に対する合理的な理由はあるのであろうか？

3.2 Yagi et al. (2021) の論文に対する分析

生まれ年度が 1989 年から 2000 年までで、検診年度が 2009 年から 2020 年までにおける子宮頸癌検診における細胞診異常率とワクチン接種率の関係を見ていく。

まずは、スクリーニング率と細胞診異常率の時

表 4 スウェーデン女性の 5 年分の生誕年の女性人口総和と、Lei et al. (2020) での調査人数 (各 5 年階級でのワクチン接種有りと無し合計人数) を比べると、1975~79 年、1980~84 年、1985~89 年においては、ワクチン接種とワクチン非接種の合計である Lei らの調査人数が、何故か統計データより多い結果になっている。Table 4 Comparing the total population of Swedish women in their year of birth for 5 years with the number of women surveyed in Lei et al. (2020) (the total number of vaccinated and unvaccinated women in each 5-year age group), we find that in 1975-79, 1980-84, and 1985-89, the total number of vaccinated and unvaccinated women is higher than the total number of vaccinated and unvaccinated women. The number of persons surveyed by Lei et al. is somehow larger than the statistical data.

生誕年	統計データ		Lei 達の調査人数
1975~79 年	246,685	<	258,434
1980~84 年	230,751	<	246,378
1985~89 年	251,159	<	268,209
1990~94 年	296,326	>	292,216
1995~99 年	239,508	>	229,958

因みに 2000~04 年の統計データは 230,091 人である。

表 5 単位根検定における PP 検定の P 値
Table 5 P-value of the PP test in the unit root test

異常率	原系列	1 次差分	2 次差分	3 次差分
スクリーニング	0.6011	0.4681	0.0221	0.01
細胞診	0.3264	0.1515	0.01	0.01

系列データとしてのグラフを考える (図 3) .

単位根検定における PP 検定の結果、元々のデータ数がそれぞれ 12 個と少ないこともあり、スクリーニング率と細胞診異常率は共に定常過程であるとはいえない。スクリーニング率に関しては 3 次差分を、細胞診異常率に関しては 2 次差分をとればそれぞれ定常となった (図 4)。AIC 情報量規準により、自己回帰和分移動平均 (ARIMA) モデルとして、スクリーニング率は ARIMA(2,3,0) が、細胞診異常率は ARIMA(1,2,0) が採択された、即ち、スクリーニング率の 3 次差分をとった系列は 2 次の自己回帰モデルが採択され、細胞診異常率の 2 次差分をとった系列は 1 次の自己回帰モデルが採択されたのである。

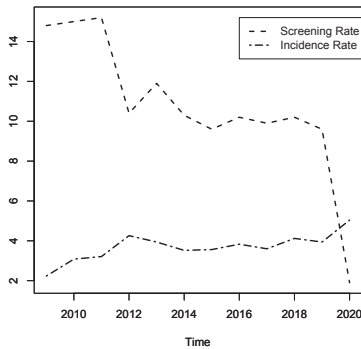


図3 Yagi et al. (2021) でのスクリーニング率 (ダッシュ線) と細胞診異常率 (ツールドッシュ線) Fig. 3 Screening rate (dash line) and cytology abnormality rate (two-dash line) in Yagi et al. (2021)

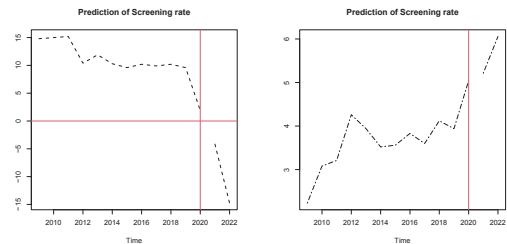


図5 スクリーニング率の ARIMA(2,3,0) モデルによる 2 年先までの予測系列 (左) と細胞診異常率の ARIMA(1,2,0) モデルによる 2 年先までの予測系列 (右) Fig. 5 ARIMA(2,3,0) model for screening rate (left) and ARIMA(1,2,0) model for cytology abnormality rate (right)



図4 Yagi et al. (2021) でのスクリーニング率の 3 次差分系列 (左) と細胞診異常率の 2 次差分系列 (右) であり, 横線は 0 を表している. Fig. 4 Third-order difference series of screening rate (left) and second-order difference series of cytological examination abnormality rate (right) in Yagi et al. (2021), where the horizontal line represents 0.

2 年先までの予測系列である図 5 からは, スクリーニング率の時系列分析における予測値はマイナス値をとっているため予測とはならず, 細胞診異常率の時系列分析における予測値は増加傾向を示した.

そこで, スクリーニング率を説明変数, 細胞診異常率を被説明変数にした単回帰分析の結果は以下の通り (図 6) :

全データを使用した場合は, 決定係数も 0.714 と高く, 回帰係数の有意となっている. 一方, ワ

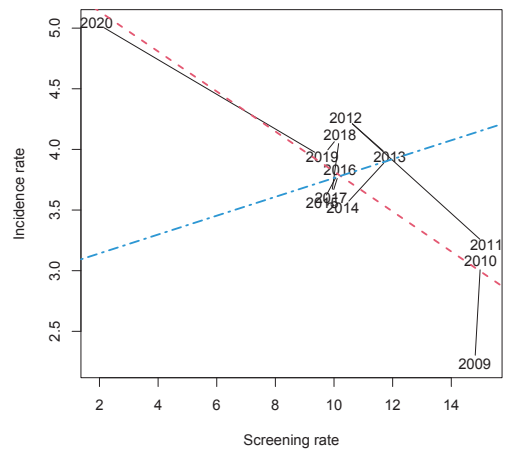


図6 Yagi et al. (2021) でのスクリーニング率と細胞診異常率の散布図 (ダッシュ線は全データでの回帰直線, ツールドッシュ線はワクチン接種データのみでの回帰直線) Fig. 6 Scatter plots of screening rates and cytology abnormality rates in Yagi et al. (2021) (dash lines are regression lines for all data, two-dash lines are regression lines for vaccination data only)

表 6 単回帰分析の結果:説明変数はスクリーニング率
Table 6 Results of single regression analysis: explanatory variable is screening rate

	切片 (p 値)	回帰係数 (p 値)	R ²
全データ	5.468 (0)	-0.165 (0.001)	0.714
接種のみ	2.987 (0.476)	0.078 (0.849)	0.01
接種以外	5.591 (0.001)	-0.17 (0.022)	0.769

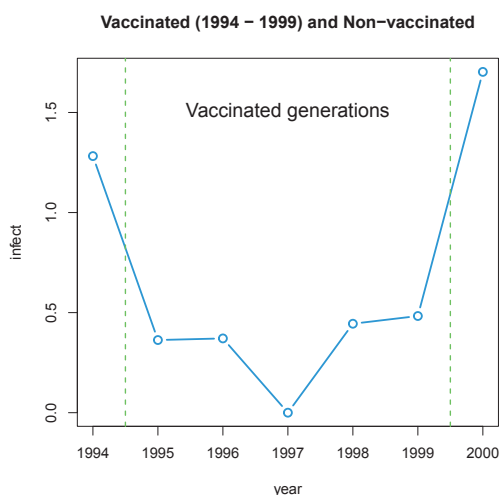


図 7 Sekine et al. (2021) の感染率
Fig. 7 Infection rates in Sekine et al. (2021)

ワクチン接種時期だけに限定した単回帰分析の場合、決定係数は 0.01 とほぼ 0 であり、切片項と回帰係数は共に有意とはなっていない。因みに、ワクチン接種をしなかった年のデータでの単回帰分析の結果が、全データでの単回帰分析の結果とほぼ等しいことから、スクリーニング率を説明変数、細胞診異常率を被説明変数にした単回帰分析において、ワクチン接種をした年のデータは、全データに対してほとんど影響していない、もしくは回帰分析結果に影響を与えないように内挿されたかのようなデータであるとも言えよう。

3.3 Sekine et al. (2021) の論文に対する分析

この論文では、非接種世代は 1994 年生まれと 2000 年生まれとなり、接種世代は 1995 年生まれから 1999 年生まれまでとなる。(図 7)。

感染率とワクチン接種率に関して時系列データ

表 7 単位根検定における PP 検定の P 値
Table 7 P-value of the PP test in the unit root test

	原系列	1 次差分	2 次差分	3 次差分
ワクチン接種率	0.8119	0.0502	0.9752	NaN
感染率	0.99	0.01	0.01	NaN

Prediction of Incidence rate

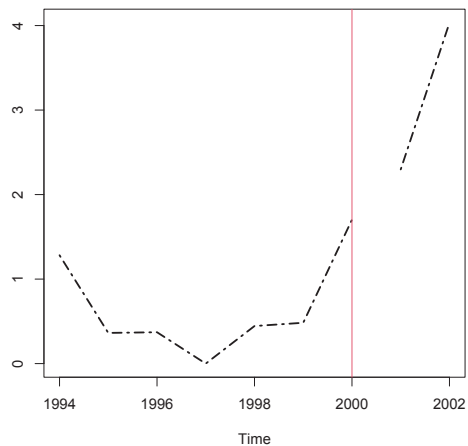


図 8 感染率の ARIMA(2,2,1) モデルによる 2 年先までの予測系列
Fig. 8 ARIMA(2,2,1) model of infection rates for 2 years ahead

として単位根検定を行ったのが表 7 となる。

ワクチン接種率に関しては差分をとっても定常性は得られなかったが、感染率に関しては、1 次差分もしくは 2 次差分をとれば定常性が得られた。AIC 情報量規準により、自己回帰和分移動平均 (ARIMA) モデルとして、感染率は ARIMA(2,2,1) が採択された、即ち、感染率の 2 次差分をとった系列は自己回帰移動平均モデル ARMA(2,1) が採択されたのである。

2 年先までの予測系列である図 8 からは、感染率の時系列分析における予測値は増加傾向を示した。

Sekine らの結果では、接種世代と 2000 年のみの Fisher の精密検定の結果が極めて有意であることが示されていたが、表 8 において、ワクチン接種を勧奨する以前の 1994 年の結果と接種世代に関しては、1% の有意水準で同等性がないとは

表 8 非接種世代と接種世代（1995 年～1999 年）の同等性に関する Fisher の精密検定 Table 8 Fisher's exact test for equivalence between non-inoculated and inoculated generations (1995-1999)

世代	感染者数	非感染者数	p 値
接種世代	10	2827	0.00047
2000 年のみ	11	635	
接種世代	10	2827	0.00023
1994 年と 2000 年	15	943	
接種世代	10	2827	0.04248
1994 年のみ	4	308	

言えない結果が得られた。接種世代とそれ以外である 1994 年と 2000 年を合わせた精密検定の結果も、極めて有意であったこともあり、2000 年での感染者数が検定結果に大きく影響していることから、2000 年の特異性が際立っている。しかしながら、1994 年と 2000 年での感染者数と非感染者数の分割表を考えると、

```
> non.vac <- matrix(c(11,4,635,308),ncol=2)
> fisher.test(non.vac)
Fisher's Exact Test for Count Data

data: non.vac
p-value = 0.7844
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.3310975 5.7881550
sample estimates:
odds ratio
1.333513
> chisq.test(non.vac)
Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data: non.vac
X-squared = 0.045754, df = 1, p-value = 0.8306
```

となり、1994 年と 2000 年で感染者数と非感染者数に差があるとは、とても言えないであろう。猶、Sekine らの論文では感染率を調べていたが、Yagi らの論文では細胞診異常率を調べていた。

3.4 検証のまとめ

(1) Lei et al. (2020) の論文に関しては、ワクチン接種の有効性のエビデンスとして、ワクチン接種をすることで 5 歳階級年齢人口の平均 26 万人当たり罹患患者数が 1 人減ることが分かった。また、扱ったデータにおいて、

- 調査期間が 12 年間なのにも関わらず、1990～1994 年と 1995～99 年のコホートにおけるワクチン接種無しの調査平均年数が 12 年を超えている。
- ワクチン接種グループと非ワクチン接種グループでの共変量のバランスが著しく

異なる。

- 1975～79 年、1980～84 年、1985～89 年において、5 年間の出生人数よりも調査人数が多くなっている。

という問題点があった。

(2) Yagi et al. (2021) の論文に関しては、スクリーニング率を説明変数、細胞診異常率を被説明変数にした単回帰分析において、ワクチン接種をした年のデータは、全データに対してほとんど影響していないことが分かった。故に、2020 年でのスクリーニング率の低さと、調査人数の少なさが、細胞診異常率の高さに繋がった可能性が高いと言えよう。

(3) Sekine et al. (2021) の論文に関しては、ワクチン接種を勧奨する以前の 1994 年の結果と接種世代に関しては、1% の有意水準で同等性がないとは言えない結果が得られた。また、扱ったデータにおいて、

- ワクチン非接種である 1994 年と 2000 年での感染者数と非感染者数の分割表からは、有意に差があるとは言えなかったことから、1994 年に比べて 2000 年のデータの特異性が際立っている。

因みに、国立がん研究センターが発表している日本全国での子宮頸癌罹患患者数の、15～19 歳 (u19) と 20～24 歳 (u24) の推移は以下の通りである：

	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
u19	11	8	7	7	7	0	7	0	0	0	0	0	1	7	7
u24	31	8	9	9	11	7	7	8	9	16	15	16	15	8	29
u19	0	3	3	6	3	0	1	1	1	1	1	1	0	1	2
u24	27	31	18	27	24	28	29	21	23	20	32	27	47	74	27
u19	19	1	3	6	0	1	0	0	3	2	2	1	3	2	2
u24	50	127	88	49	70	39	71	65	37	47	14	27	31	22	2

Yagi らでの論文での数値では、2018 年で 20 歳女性の 6983 人中 288 人の細胞診異常の陽性者数が、Sekine らの論文での数値では、2018 年で 20 歳女性の 675 人中 3 人の感染者数が使用されているが、国立がん研究センターのデータでは、全国女性 20～24 歳において 2018 年には 22 人の子宮頸癌罹患患者数が計上されている。数値的にかなり異なるのは、子宮頸癌罹患患者数が実際の罹患患者数であり、細胞診異常の陽性者数や感染者数は必ずし

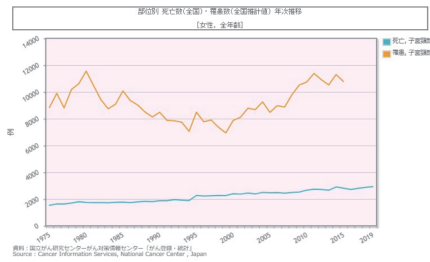


図 9 罹患数と死亡数の年次推移 (国立がん研究センター)
Fig. 9 Annual trends in the number of cases and deaths (National Cancer Center)

も罹患数数であるとは限らないからである。それ故、Yagi や Sekine らの論文における数値での分析結果から子宮頸癌ワクチン接種の勧奨を導くのは、結論を急ぎ過ぎているように思われる。

4 国立がん研究センターのデータに基づいた長期的傾向

先ほどまでの3つの論文は20歳前後における子宮頸癌罹患率等の分析であったが、ここでは5歳年齢区分での罹患率や死亡率のデータを元に、長期的な視点から子宮頸癌のデータ分析を行う。

国立がん研究センターにおける子宮頸癌に関する主な情報は

- 診断される数 (2018年) 10,978例
- 死亡数 (2019年) 2,921人
- 5年相対生存率 (2009~2011年) 76.5%
- 人口あたりの罹患率は16.9人 (人口10万対)
- 人口あたりの死亡率は4.6人 (人口10万対)

https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/17_cervix_uteri.html

となっている。国立がん研究センターのサイトにおける、子宮頸癌の罹患と死亡に関する年次推移図を掲載しておく (図9と図10) :

罹患数の年次推移からは、1980年から2000年にかけて減少傾向があったが、2000年からは増加傾向にあることが分かり、死亡数の年次推移からは、1975年での2000人弱から2019年の3000人弱と増加傾向にあることが分かる。

年齢調整罹患率に関しては、罹患率と同様2000年までは減少傾向で2000年以降は増加傾向にあ

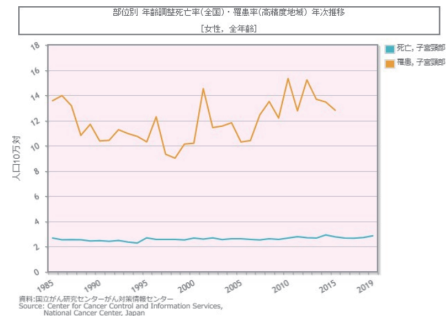


図 10 年齢調整罹患率と年齢調整死亡率の年次推移 (国立がん研究センター)
Fig. 10 Annual trends in age-adjusted morbidity and mortality (National Cancer Center)

ることが分かる。しかし、年齢調整死亡率の年次推移をみる限り、子宮頸癌での死亡率はほとんど変わっていない。それ故、年齢調整死亡率としては増加しているとは言えないであろう。猶、国立がん研究センターでの情報において、人口あたりの罹患率が16.9人 (人口10万対) で人口あたりの死亡率が4.6人 (人口10万対) とあったが、これらは2018年の粗罹患率と2019年の粗死亡率であり、図10における年齢調整罹患率や年齢調整死亡率とは異なる。

参考までに、1975年から2018年における25歳以上の5歳階級別における罹患数と死亡者数のボックスプロット (図11と図12) を掲載しておく。

罹患数数に関しては、40歳から64歳までの5歳階級の中央値がほぼ高止まりしているかのような分布をしている。一方、死亡者数に関しては、25歳から49歳までは徐々に増加していき50歳から79歳までの5歳階級の中央値がほぼ同じような分布をしている。当然ながら、年次推移はこれらからは分からない。

ここで癌全体における子宮頸癌の状況を知るために、1958年から2018年における子宮頸癌の死亡者数と全癌女性死亡者数との関係性をみておく (図13と図14)。

図13からは、子宮頸癌での死亡者の増加は全



図 11 25 歳以上に関する 5 年階級別罹患患者数 (1975 年～2018 年) . 横軸のラベルは, u29 が 25～29 歳, u34 が 30～34 歳といった 5 年階級を意味し, o85 は 85 歳以上を意味している. Fig. 11 Number of affected persons by 5-year age group for age 25 and older (1975–2018). The labels on the horizontal axis indicate the 5-year age groups: u29 means 25-29 years old, u34 means 30-34 years old, and so on. o85 means 85 years old or older.

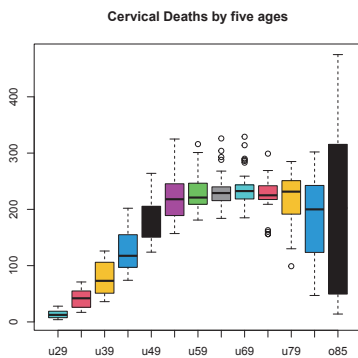


図 12 25 歳以上に関する 5 年階級別死亡者数 (1975 年～2018 年) . 横軸のラベルは, u29 が 25～29 歳, u34 が 30～34 歳といった 5 年階級を意味し, o85 は 85 歳以上を意味している. Fig. 12 Number of deaths by 5-year age group for age 25 and over, 1975–2018. The labels on the horizontal axis indicate the 5-year age groups: u29 means 25-29 years old, u34 means 30-34 years old, and so on. o85 means 85 years old or older.

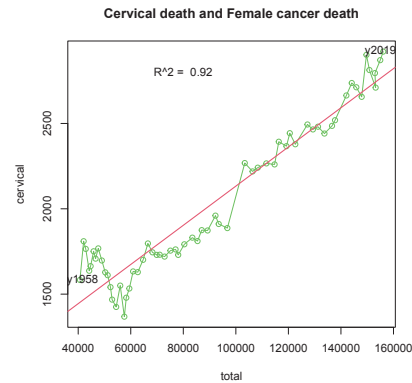


図 13 全癌女性死亡者数に対する子宮頸癌の死亡者数の推移 (R^2 は決定係数) Fig. 13 Number of cervical cancer deaths relative to total cancer female deaths (R^2 is the coefficient of determination)

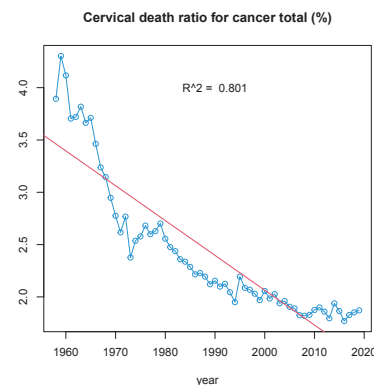


図 14 全癌女性死亡者数に対する子宮頸癌の死亡者数の占める割合の推移 (R^2 は決定係数) Fig. 14 Trends in the proportion of cervical cancer deaths to all cancer female deaths (R^2 is the coefficient of determination)

癌女性死亡者の増加に比例しており, 決定係数は 0.92 でほぼ直線状態である. 一方, 図 14 からは, 全癌女性死亡者数に対する子宮頸癌の死亡者数の占める割合は 1960 年代から 2010 年にかけて減少しており, 決定係数は 0.801 である. 2009 年から 2018 年の 10 年間ではその平均値は 1.9% で, ほぼ同じような割合で推移していて安定している.

以下では, 子宮頸癌における長期的な視点から,

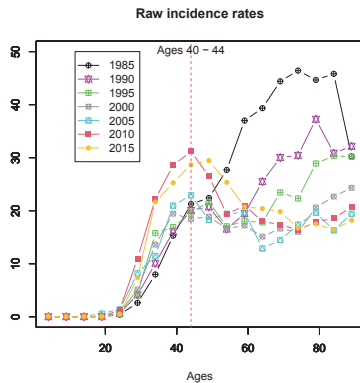


図 15 10 万人当りの粗罹患率の 5 歳年齢階級の推移
Fig. 15 Crude incidence rate per 100,000 persons by 5-year age group

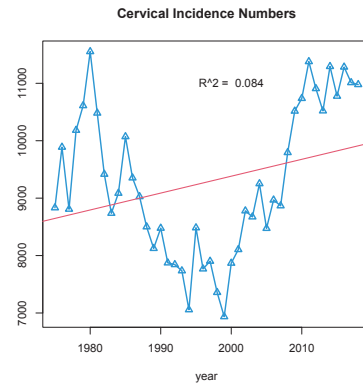


図 16 子宮頸癌罹患患者数 (R^2 は決定係数)
Fig. 16 Number of cervical cancer cases (R^2 is the determination coefficient)

罹患率に関しては粗罹患率と年齢調整罹患率の分析を、死亡率に関しては粗死亡率と年齢調整死亡率の分析を行う。

4.1 子宮頸癌粗罹患率の分析

まず、10 万人当りの粗罹患率の 5 歳年齢階級の 1985 年から 2015 年にかけての推移が図 15 である。

1985 年と 1990 年を除いては、最初のピークの年齢階級が 40 歳～44 歳であり、60 歳まで減少した後緩やかな上昇傾向がある。

1975 年から 2018 年における罹患患者数は図 16 であり、粗罹患率 (10 万人当り) は図 17 である。

粗罹患率 (10 万人当り) の推移からすると、1975 年から 2018 年において、2000 年までの減少傾向と 2000 年以降の若干の増加傾向が分かるので、この全期間で回帰分析をすると全体的に減少傾向ということが言えるであろう。

粗罹患率に関して、時系列データとして単位根検定における PP 検定を実施すると、1 次差分で定常性が得られ、ARIMA モデルとしては ARIMA(0,1,0) が AIC 規準により選定された。

10 年先までの予測系列である図 18 からは、粗罹患率は 2018 年レベルで推移するであろうということが予測される。

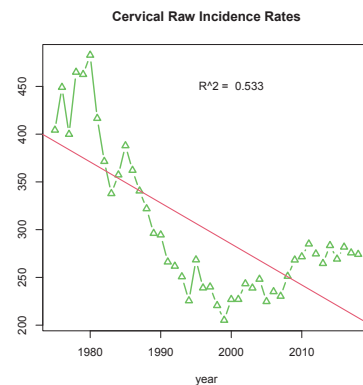


図 17 子宮頸癌粗罹患率 (10 万人当り) (R^2 は決定係数)
Fig. 17 Cervical cancer crude incidence rate (per 100,000) (R^2 is the coefficient of determination)

4.2 年齢調整罹患率の分析

次に、1985 年人口を基準人口にした年齢調整罹患率をみていく。まずは、5 歳年齢階級の年齢調整罹患率を重ねたのが図 19 である。

最初のピークの年齢階級が、粗罹患率の図 15 とは異なり、1985 年を基準年にした年齢調整罹患率では 35 歳～39 歳となっている。

1985 年を基準年にした年齢調整罹患率である図 19 に対して、1985 年から 5 年刻みに各年度を基準年にした年齢調整罹患率が図 20 である。

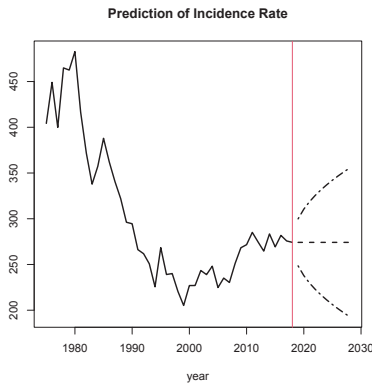


図 18 子宮頸癌粗罹患率の ARIMA(0,1,0) モデルによる 10 年先までの予測系列（ダッシュ線）と 68% 信頼区間（ツーダッシュ線）
 Fig. 18 ARIMA(0,1,0) model of crude incidence of cervical cancer with predicted series (dash line) and 68% confidence interval (two-dash line) up to 10 years ahead

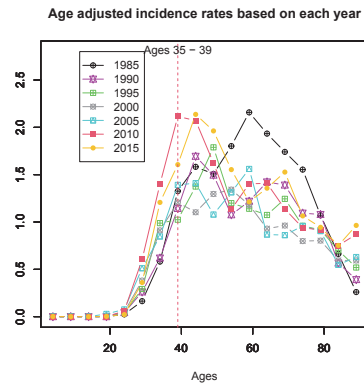


図 20 1985 年から 5 年刻みに各年度を基準年にした年齢調整罹患率
 Fig. 20 Age-adjusted incidence rates using each year as the base year in 5-year increments beginning in 1985

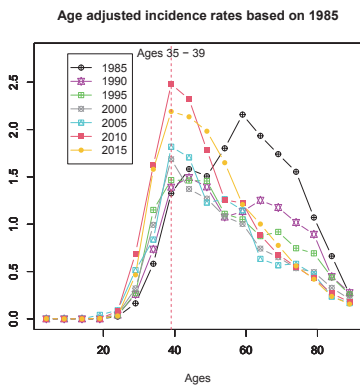


図 19 1985 年人口を基準人口にした年齢調整罹患率の 5 歳年齢階級別推移
 Fig. 19 Age-adjusted morbidity rates by 5-year age group, using the 1985 population as the base population

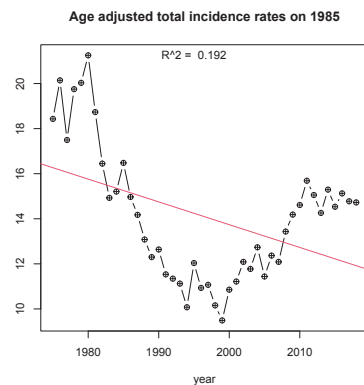


図 21 1985 年基準での年齢調整罹患率 (R^2 は決定係数)
 Fig. 21 Age-adjusted incidence rate on 1985 basis (R^2 is the determination coefficient)

図 20 において 1985 年度に関しては、基準年にした結果である図 19 と一致しているが、それ以外の年度に関しては、1985 年との階級年齢比が影響しており、異なる形状を示していることが分かる。

1975 年から 2018 年にかけて、1985 年基準での年齢調整罹患率の年次推移（図 21）をみていく。

国立がん研究センターでの年齢調整罹患率の推

移と合わせるために、1985 年から 2018 年にかけての 1985 年基準での年齢調整罹患率を図示したものが図 22 である。

猶、図 22 と国立がん研究センターでの年齢調整罹患率の図 10 を比べると異なるように見えるが、これは国立がん研究センターでの年齢調整罹患率の計算が、高精度地域実測値：がん罹患年次推移データ（1985 年～2015 年）という山形、福井、お

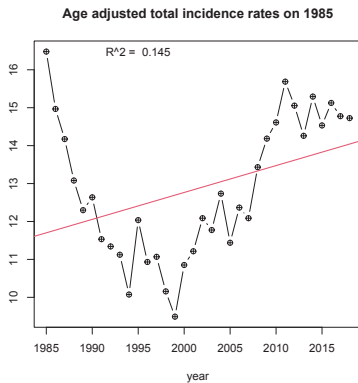


図 22 1985 年基準での年齢調整罹患率 (1985 年～2018 年分) (R^2 は決定係数)
 Fig. 22 Age-adjusted incidence rates at 1985 baseline (for 1985–2018) (R^2 is the determination coefficient)

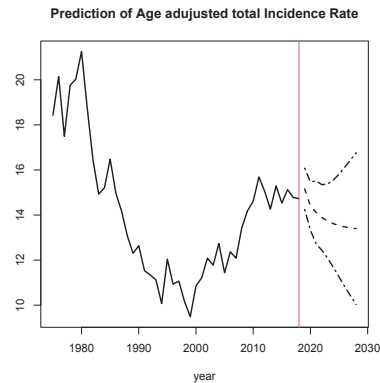


図 23 1985 年基準での年齢調整罹患率の ARIMA(1,1,4) モデルによる 10 年先までの予測系列 (ダッシュ線) と 68% 信頼区間 (ツールドッシュ線) up to 10 years ahead
 Fig. 23 ARIMA(1,1,4) model for age-adjusted incidence rates at 1985 baseline with predicted series (dash line) and 68% confidence interval (two-dash line) up to 10 years ahead

よび長崎の 3 県 (長期的に精度が高く安定している地域がん登録) の罹患データ実測値を使っていたためである。

1975 年からの年齢調整罹患率に関して、時系列データとして単位根検定における PP 検定を実施すると、1 次差分で定常性が得られ、ARIMA モデルとしては ARIMA(1,1,4) が AIC 規準により選定された。

10 年先までの予測系列である図 23 からは、年齢調整罹患率は 2030 年にかけて減少するであろうということが予測される。

年齢調整罹患率の年次推移 (基準年は 1985 年度版から 2015 年度版) を重ねて描いたのが図 24 である。

1999 年を境に減少傾向から増加傾向に推移しているが、最近 10 年では年齢調整罹患率はどの年度を基準年にしてもほぼ横這い状態であることが分かる。

4.3 子宮頸癌粗死亡率の分析

まず、10 万人当りの粗死亡率の 5 歳年齢階級別の 1985 年から 2015 年にかけての推移が図 25 である。

粗死亡率の推移であるが、全般的に高齢になる

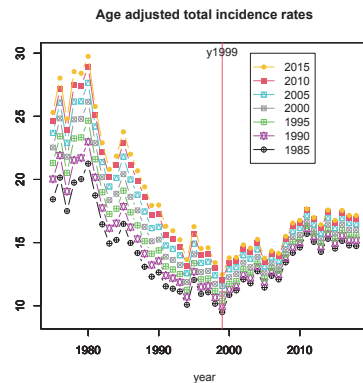


図 24 年齢調整罹患率の年次推移の重ね描き
 Fig. 24 Overlay of annual trends in age-adjusted morbidity rates

ほど粗死亡率は増加しているが、最近では高齢者の粗死亡率自体は減少気味ではある。また、50 歳～54 歳の 5 歳年齢階級まではどの年でも単調増加であるが、55 歳～69 歳までの 5 歳階級までは一旦減少してから増加に転じていることも分かる。

1958 年から 2019 年における子宮頸癌死亡者数の推移が図 26 で、粗死亡率 (10 万人当り) の推移

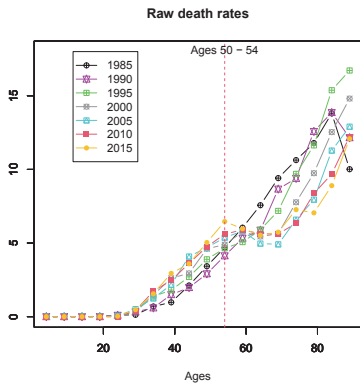


図 25 粗死亡率の 5 歳年齢階級別の推移
Fig. 25 Crude Mortality Rates by Five-Year Age Groups

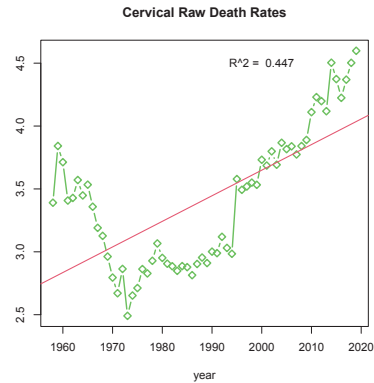


図 27 1958 年から 2019 年における子宮頸癌粗死亡率の推移（直線は回帰直線を示している）(R^2 は決定係数)
Fig. 27 Crude Cervical Cancer Mortality Rates from 1958 to 2019 (Straight lines indicate regression lines) (R^2 is the coefficient of determination)

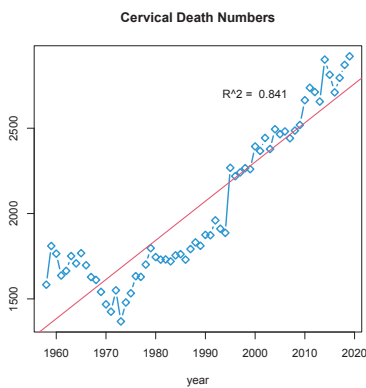


図 26 1958 年から 2019 年における子宮頸癌死亡者数の推移（直線は回帰直線を示している）(R^2 は決定係数)
Fig. 26 Cervical Cancer Deaths from 1958 to 2019 (Straight lines indicate regression lines) (R^2 is the coefficient of determination)

が図 27 である。

粗死亡率（10 万人当たり）の推移からすると、1958 年から 1972 年にかけて減少傾向があり、1972 年以降は増加傾向があることが分かる。

粗死亡率に関して、時系列データとして単位根検定における PP 検定を実施すると、1 次差分で定常性が得られ、ARIMA モデルとしては ARIMA(0,1,1) が AIC 規準により選定された。

10 年先までの予測系列である図 28 からは、粗

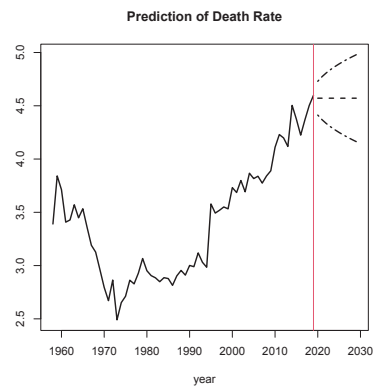


図 28 子宮頸癌粗死亡率の ARIMA(0,1,1) モデルによる 10 年先までの予測系列（ダッシュ線）と 68% 信頼区間（ツーダッシュ線）
Fig. 28 ARIMA(0,1,1) model of cervical cancer crude mortality with predicted series up to 10 years ahead (dash line) and 68% confidence interval (two-dash line)

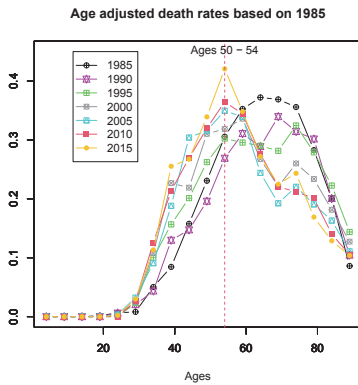


図 29 1985 年人口を基準人口にした年齢調整死亡率の 5 歳年齢階級別推移
Fig. 29 Age-adjusted mortality rates by 5-year age group, using the 1985 population as the base population

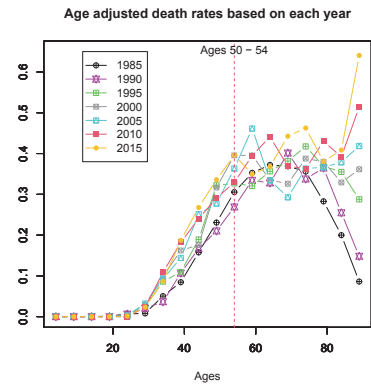


図 30 1985 年から 5 年刻みに各年度を基準年にした年齢調整死亡率
Fig. 30 Age-adjusted mortality rates using each year as the base year in 5-year increments beginning in 1985

死亡率は粗罹患率の予測と同様に、2019 年レベルで推移するであろうということが予測される。

4.4 年齢調整死亡率の分析

次に、1985 年人口を基準人口にした年齢調整死亡率をみていく。まずは、5 歳年齢階級別の年齢調整死亡率を重ねたのが図 29 である。

1985 年を基準年にした年齢調整死亡率である図 29 に対して、1985 年から 5 年刻みに各年度を基準年にした年齢調整死亡率が図 30 である。

図 30 において 1985 年度に関しては、基準年にした結果である図 29 と一致しているが、それ以外の年度に関しては、1985 年との階級年齢比が影響しており、異なる形状を示している。特に近年における 85 歳以上の年齢調整死亡率の増加が著しい。

1958 年から 2019 年にかけて、1985 年基準での年齢調整死亡率の年次推移 (図 31) をみていく。

国立がん研究センターでの年齢調整死亡率の推移と合わせるために、1985 年から 2019 年にかけての 1985 年基準での年齢調整死亡率を図示したものが図 32 である。

1958 年からの年齢調整死亡率に関して、時系列データとして、単位根検定における PP 検定を実施すると、1 次差分で定常性が得られ、ARIMA モデルとしては ARIMA(2,1,2) が AIC 規準により

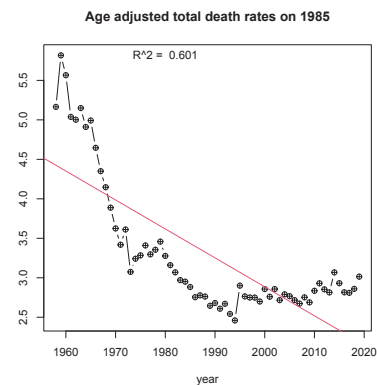


図 31 1985 年基準での年齢調整死亡率 (R^2 は決定係数)
Fig. 31 Age-adjusted mortality rate on 1985 basis (R^2 is the determination coefficient)

選定された。

10 年先までの予測系列である図 33 からは、年齢調整死亡率は 2030 年にかけてやや増加するであろうということが予測される。

年齢調整死亡率の年次推移 (1990 年度版から 2015 年度版) を重ねて描いたのが図 34 である。

1973 年と 1994 年に大きな谷が形成されているが、どの年を基準年にしても同じような傾向がみ

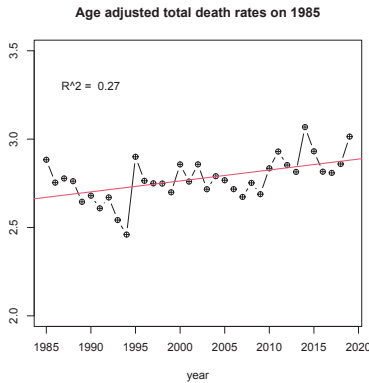


図 32 1985 年基準での年齢調整死亡率 (1985 年～2019 年分) (R^2 は決定係数)
 Fig. 32 Age-adjusted mortality rates at 1985 baseline (for 1985–2019) (R^2 is the determination coefficient)

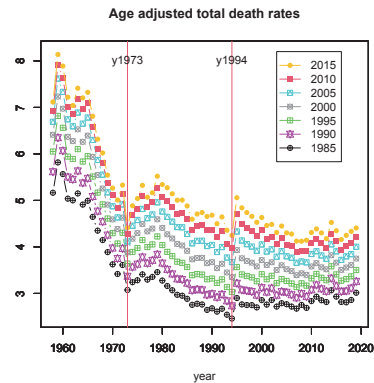


図 34 年齢調整死亡率の年次推移の重ね描き
 Fig. 34 Overlay of annual trends in age-adjusted mortality rates

られ、ここ 20 年間ではほぼ横ばい状態であることが分かる。

5 考察

子宮頸癌に関する罹患率と死亡率に関して、子宮頸癌ワクチンとのその影響としての罹患率の増加という論文を検証した。

Lei らの論文では、大規模なコホート調査による分析であったが、全数調査であるにも関わらず総数に疑義が生じたり、ワクチン接種グループとワクチン非接種グループの死亡率の違いが大きいなど、問題点も浮き彫りとなった。Yagi らの論文での数値を検証してみると、ワクチン接種をしなかった年のデータでの単回帰分析の結果が、全データでの単回帰分析の結果とほぼ等しいことが分かった。Sekine らの論文での数値を検証してみると、ワクチン接種グループとワクチン非接種グループにおける感染者数に関する Fisher の精密検定の結果から、ワクチン接種グループと 1994 年のワクチン非接種においてのみ 1% の有意水準では同等性がないとは言えないことになった。

これらの結果に加えて更に、年齢調整罹患率と年齢調整死亡率に関する長年の推移を考察した結果、1999 年までの減少傾向から増加傾向にあったが、ここ 10 年間では年齢調整罹患率の変動がかな

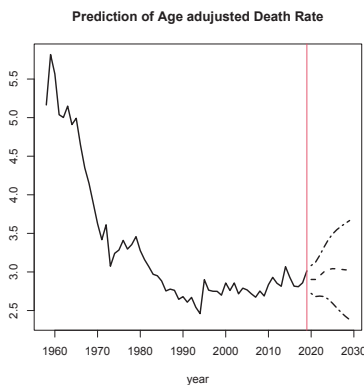


図 33 1985 年基準での年齢調整死亡率の ARIMA(2,1,2) モデルによる 10 年先までの予測系列 (ダッシュ線) と 68% 信頼区間 (ツーダッシュ線)
 Fig. 33 ARIMA(2,1,2) model predicted series (dash line) and 68% confidence interval (two-dash line) for age-adjusted mortality up to 10 years ahead on a 1985 basis

り安定した状態にあり、10万人当たり約15人の年齢調整罹患率となっている(図21)。年齢調整死亡率に関しては1994年までの減少傾向から現在までほぼ安定状態にあり、10万人当たり約3人の年齢調整死亡率となっている(図31)。加えて全癌女性死亡者数に対する子宮頸癌の死亡者数の占める割合は2010年まで減少傾向にあり、ここ10年間は平均値1.9%と安定している(図14)。

子宮頸癌のワクチン接種をしてこなかった世代がほとんどである5歳階級別の数値の合計での年齢調整罹患率や年齢調整死亡率ではあるが、ここ10年間の安定的な推移からすると、かなり収束してきていると言えよう。このことは基準年を1985年から他の年に変えたとしても同様であった。

子宮頸癌ワクチン接種の積極的勧奨に関するエビデンスとなる3つの論文での分析が20歳前後の短期的な動向を見ていることから、今後のフォローアップも含めて更なる分析が必要になるであろう。

参考文献

- 1) Eurostat (2022), Population on 1 January by five years age groups and sex (demo_pjangroup) https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=demo_pjangroup&lang=en (参照 2023-01-15)
- 2) 国立がん研究センター (2022a), 年齢調整死亡率 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/d1/index.html#a7 (参照 2023-01-15)
がん研究センターで提供されたデータ (cancer-mortality1958-2019.xls)
- 3) 国立がん研究センター (2022b), Web ページでの QandA https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/qa_words/statistics_terminology01.html#anchor5 (参照 2023-01-15)
- 4) 厚生労働省 (2022a), ヒトパピローマウイルス感染症～子宮頸がん(子宮けいがん)とHPVワクチン～ <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/index.html> (参照 2023-01-15)
- 5) 厚生労働省 (2022b), 平成29年度人口動態統計特殊報告 平成27年都道府県別年齢調整死亡率の概況 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/other/15sibou/index.html> (参照 2023-01-15)
- 6) 厚生労働省 (2022c), 基準人口の改訂に向けた検討会 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_07161.html (参照 2023-01-15)
- 7) 厚生労働省 (2022d), 都道府県別にみた死亡の状況—平成12年都道府県別年齢調整死亡率—1. 年齢調整死亡率について <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/other/00sibou/1.html> (参照 2023-01-15)
- 8) J.Lei et al. (2020), HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer, *The New England Journal of Medicine*, **383**(14), 1340–1348.
- 9) 日本予防医学協会 (2022), 子宮頸部細胞診 <https://www.jpmp1960.org/exam/exam13.html> (参照 2023-01-15)
- 10) 日本産科婦人科学会 (2022), 子宮頸がん https://www.jsog.or.jp/modules/diseases/index.php?content_id=10 (参照 2023-01-15)
- 11) 大阪大学 (2022), 研究専用ポータルサイト HPV ワクチン接種率の激減による2000年度生まれの子宮頸がん検診細胞診異常率の上昇 https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20211220_1 (参照 2023-01-15)
- 12) 産経新聞 (2022), 「HPV9価、開始時期議論 子宮頸がん防ぐワクチン 厚労省」 <https://www.sankei.com/article/20221108RFDQ6HOCRP2RFYDZ3PMZHUTQU/> (参照 2023-01-15)
- 13) M.Sekine et al. (2021), Suspension of proactive recommendations for HPV vaccination has led to a significant increase in HPV infection rates in young Japanese women: real-world data, *The Lancet Regional Health – Western Pacific*, **16**, 100300.
- 14) 田口勇 (2022), ヤバい! 厚生労働省, ビジネス社.
- 15) A.Yagi et al. (2021), The looming health hazard: A wave of HPV-related cancers in Japan is becoming a reality due to the continued suspension of the governmental recommendation of HPV vaccine, *The Lancet Regional Health – Western Pacific 2021 online*,