

時計台記念病院・時計台記念クリニックを受診された患者さまへ

当院では下記の臨床研究を実施しております。研究への協力を希望されない場合は、下記お問い合わせ先までお知らせください。その場合でも、患者さまに不利益が生じることはありません。

※複数施設共同研究用

研究課題名	HPV ワクチン接種後の日本人女性の高リスク型 HPV 感染率の年代別調査
当院の研究責任者	所属 : 女性診療科 氏名 : 板橋 詠子
他の研究機関 および各施設の 研究責任者	施設・企業等名 責任者・担当者 株式会社 LSI メディエンス 高梨真樹 北陸臨床試験支援センター 杉本修治 四季レディースクリニック 江夏 亜希子 あおばウィメンズクリニック 日高 奈津子 国際セントラルクリニック 伊藤 富士子 豊見城中央病院 前濱 俊之 アイレディースクリニック新横浜 入江 琢也 ホワイトレディースクリニック 白須 宣彦 こうむら女性クリニック 甲村 弘子 婦人科 向陽台クリニック 藤井 亮太 アンジュレディースクリニック 早稲田 智夫 斉藤女性クリニック 斉藤 淳子 金沢医科大学産科婦人科 笹川 寿之
研究期間	倫理委員会承認後 ～ 西暦 2022 年 3 月 31 日
研究の意義・目的	<p>子宮頸癌は、過去 50 年間のがん検診の普及により早期発見が可能となり、死亡率の低下が確認されてきた。また、HPV 感染が要因と分かり、HPV ワクチン接種により発生そのものを防ぎ得る疾患になりつつある。欧米では、ワクチン接種、がん検診、治療の 3 点が子宮頸癌を排除するために必要な要素として、2030 年にむけた目標も掲げている。一方、日本では、子宮頸癌罹患者の若年化が問題となっており、対策が急がれる。</p> <p>米国では近年、HPV 感染率が劇的に減少してきている(Markowitz LE, Pediatrics, 2016)。驚くべきことに、9 価ワクチンの接種により、最も主要な高リスク HPV 型の感染が減るだけでなく、子宮頸部前癌病変の発生も減少している(Mariani L, Int J Gynaecol Obstet, 2017)。このデータは、2 価および 4 価の HPV ワクチンは HPV16、18 型に関連する子宮頸がんを廃絶するというを示唆している。</p> <p>残念なことに、日本では 2013 年 6 月に厚生労働省から HPV ワクチン接種の積極的な推奨が一時中止されたことにより、2 価および 4 価の HPV 予防ワクチン接種がほぼ停止している(Hanley JBS, Lancet, 2015)。しかし、2010～2012 年の間は、13～18 歳の女児の約 70%はこれらのワクチン接種を受けていた。ワクチンを接種していた 20 歳の日本人女性を対象とした研究では、高度子宮頸部上皮内病変がわずかに減少していたことが報告されている (Yagi A, Vaccine, 2019)。最近 Sasagawa らは、ワクチンを接種していた 20 代前半の日本人女性でコンジローマの罹患率が減ってきているという全国的なデータ (未発表) を確認した。しかし、男性では増加しているようである。女性での減少は、HPV6、11 型も対象となる 4 価の HPV ワクチンのおかげであると考えられる。統計学的解析を行っておらず、日本での全接種 HPV ワクチン中の 4 価ワクチンの比率もわかっていないため、さらなる検討が必要である。</p>

	<p>Sasagawa らは、以前に 16～50 歳の日本人女性 6,628 人を対象に、HPV 感染率と、HPV 感染に関連する子宮頸部病変の有病率を調査した。その研究は 2011 年 10 月から 2012 年 3 月に実施され、JHERS-2016 のデータとして発表している (Sasagawa T, J Med Virol 2016)。年齢、配偶者の有無、現在および過去の性感染症や子宮頸部異常の罹患状況、その他婦人科に関連する問題の経験があるかを含む、人口統計学的情報を登録した。すべての検体に対して HPV 型判定 (31 タイプ) および Pap テストを行っている。これは、一般集団に対して HPV の感染状況と子宮頸部前癌病変の有無を調べた唯一の研究である。性経歴の詳細や HPV ワクチン接種歴などの情報を収集し、通常の婦人科検査、液状化細胞診 (LBC) 検体による Pap テストと HPV 型判定を行った。これらのデータを用いることで、ワクチン接種期間とワクチン非接種期 (現在) の比較が可能である。</p> <p>9 価の HPV 予防ワクチン接種を受け、きちんと子宮頸がん検診 (HPV テスト) を受けることで、子宮頸癌の廃絶は基本的に可能である。しかし、専門家の中には、特定の HPV 型を減らすことにより、ワクチンの対象となっておらず、がん検診でもテストされないその他の HPV 型の感染増加を招くと言っている。現在高リスク HPV 型とされる 13 タイプだけでなく、その他の「おそらく高リスク」「もしかすると高リスク」と考えられる HPV 型が子宮頸癌組織から検出されている (Halec G, J Pathology 2014)。Sasagawa らも高度子宮頸部上皮内病変から同様の HPV 型を検出しており、JHERS-2016 (Sasagawa T, J Med Virol, 2016) や最近の論文 (Sakamoto J, Papillomavirus Res, 2019) でも報告している。そのため、本研究では、高リスク HPV 型とされる 13 タイプに、「おそらく高リスク型」と考えられる 11 タイプ (HPV 26、30、34、53、66、67、69、70、73、82、85 型) を合わせた 24 タイプを発がん性 HPV 型とし、その感染分布を検証する。</p>
<p>研究方法</p>	<p>《対象となる患者さま》</p> <p>目標症例数：1500 例 (当院：100 例)</p> <p>■ 健常者 □ 患者</p> <p>性別：女</p> <p>年齢層：16 歳 ～ 39 歳</p> <p>《利用する試料・情報》</p> <p>当院を含む参加施設に検診もしくは診療目的で来院した日本人女性を対象に、ブラシで子宮頸部を擦過して採取した細胞は、液状化細胞診用の容器に保存する。採取した子宮頸部擦過細胞検体を用いて細胞診断と HPV 型判定を行う。</p> <p>また、本研究では、データ解析のため、以下の情報を使用する。</p> <p>年齢、配偶者の有無、性感染症や子宮頸部病変の罹患歴、現在および過去の喫煙歴、妊娠・分娩回数、HPV 予防ワクチン接種歴、接種回数、接種ワクチンタイプ (2 価もしくは 4 価)</p> <p>《研究方法》</p> <p><実施内容></p> <p>1) 9 価ワクチンのターゲットとなっている HPV 6、11、16、18、31、33、45、52、58 型の感染が日本人若年女性にどの程度検出されるのかを調査し、これらの HPV 型の感染分布が以前の調査 (JHERS-2016; Sasagawa T, J Med Virol 2016) 時 (2011～2012 年) と現在 (2020～2021 年) でどのように変化しているのかを確認する。特に、21～26 歳のワクチン接種経験世代における HPV 16、18 の感染率に関して、前研究との比較データに注目する。</p> <p>2) 現在 16～18 歳の女性の HPV16、18 型の感染率について調査し、2010～2013 年 (ワクチン接種期間) の同年代のデータと比較する。</p> <p>3) 若年日本人女性における、ワクチンの対象となっていない高リスク HPV 型 (HPV35、39、51、56、</p>

59、68 型) および悪性化を否定できない中間リスク HPV 型 (HPV26、20、34、53、66、67、67、70、73、82、85 型) の感染率と上皮内病変の有病率を調査する。これらの HPV 型は、全世界に既存の HPV ワクチンが普及した後、子宮頸がんの主たる原因 HPV となる可能性がある。

<検体採取、検査・分析方法>

ブラシで子宮頸部を擦過して採取した細胞は、液状化細胞診用の容器に保存する。すべての検査は熟練した婦人科医によって行われる。検体は匿名化の上、民間の検査センターに送り、Genosearch-31 (MBL, Japan) (検出 HPV タイプ: 6、11、16、18、26、31、33、35、39、42、44、45、51、52、53、54、55、56、58、59、61、62、66、68、70、71、73、82、84、89、90 型) を使用した HPV 検査と Pap 標本作製を行う。

検査センターにて行った HPV 検査の結果は、当院を含めた各参加者に報告される。残った検体と塗抹標本は金沢医科大学産科婦人科へ送られ、細胞診断を行い、細胞診断と HPV 検査の結果が不一致だった症例には、uniplex E6/E7 HPV テスト(Ohkodo M, J Med Virol, 2019)にて「おそらく高リスク HPV 型」に分類される 30、34、67、69、70、85 型の検査を行う。このテストは金沢医科大学にて実施する。検査結果については、検診の結果や診断に影響を与えるものではないので、各参加者には報告しない。ただし、各施設の責任者から開示の希望があった場合には、施設に対して報告する。

HPV 型判定の結果は年齢階級別に集計し、感染率を確認し、ワクチン接種期間 (2011~2012 年) のデータと比較する。比較に用いる前研究のデータには、個人が特定できない集計後のデータを使用する。比較にはカイ二乗検定を用い、有病率には 95%信頼区間を用いる。

また、年齢や子宮頸腔部病変の有無に応じて、有病率、調整有病率、95%信頼区間を求める。感染率は、統計解析ソフト (JMP および SPSS) を使用したロジスティック回帰分析による予測確立により求める。これらのデータ解析は、金沢医科大学内にて行う。

本研究では通常診療の一部として検体を採取するため、新たに追加する検査や費用負担は一切なく、参加者の個人情報は厳重に管理される。

【他の研究機関に試料・情報を提供する場合の方法】

通常診療時に本研究用の検体を採取し、匿名化の上、検査センター (株式会社 LSI メディエンス) に提出する。検査センターにて行った HPV 検査の結果は、検査センターから各施設に報告する。また、診療情報を記載した調査表は研究事務局 (北陸臨床試験支援センター) に提出する。

【他の研究機関に試料・情報を提供する場合】

1. 個人情報等の有無について

種類	定義	具体例	有無
個人情報 (生存する個人に関する情報であつて、特定の個人を識別することができるもの)	①情報単体で特定の個人を識別することができるもの	氏名・顔画像等	<input type="checkbox"/> 有 (内容:) <input checked="" type="checkbox"/> 無
	②他の情報と照合することによって特定の個人を識別することができるもの	対応表によって特定の個人を識別することができるほかの情報と照合できるもの	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (内容:対応表) <input type="checkbox"/> 無
	③個人識別符号が含まれるもの	ゲノムデータ等	<input type="checkbox"/> 有 (内容:) <input checked="" type="checkbox"/> 無
要配慮個人情報	個人情報のうち、その取扱いに特に配慮を要する記述が含まれているもの	診療薬、レセプト、健診の結果、ゲノム情報等	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (内容:診療録) <input type="checkbox"/> 無

	<p>2. 匿名化の有無</p> <p><input type="checkbox"/>匿名化しない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>匿名化する</p> <p>3. 匿名化の方法（研究対象者データと連結する対応表について）</p> <p><input type="checkbox"/>1) 対応表を作成しない</p> <p>研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削ると共に、研究対象者を結びつける対応表も作成しない。（この研究において、全ての施設で、対応表を作成していない）匿名化する時期：</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>2) 対応表を作成する</p> <p>研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者との符号（番号）を結びつける対応表を作成し、外部に漏れないように厳重に保管する。</p> <p>匿名化する時期：調査票作成時</p> <p><input type="checkbox"/>3) その他</p> <p>具体的内容：</p> <p>個人情報管理者 氏名：板橋 詠子 所属：女性診療科</p> <p>対応表の管理方法：</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>①外部と切り離されたコンピューターを使用して、外部記憶媒体に保存し、鍵をかけて厳重に保管する</p> <p><input type="checkbox"/>②紙媒体に記録し、鍵をかけて厳重に保管する</p> <p><input type="checkbox"/>③その他</p> <p>具体的に：</p>
<p>その他 (利益相反等)</p>	<p>開示すべき利益相反状態はありません。</p>
<p>お問い合わせ先</p>	<p>照会先および研究への協力を拒否する場合の連絡先</p> <p>社会医療法人 社団 カレスサッポロ 時計台記念病院</p> <p>担当者：医事課 鈴木</p> <p>〒060-0031 北海道札幌市中央区北1条東1丁目2番3号</p> <p>☎ (011) 251-1221</p>