

## 論文内容要旨

Quantifying the effects of medical examination and possible risk factors against the incidence of cervical cancer in a very low human papillomavirus vaccination coverage: an ecological study in Japan

(子宮頸がん罹患率に対する検診の効果と危険因子の定量的分析: ヒトパピローマウイルスワクチン低接種率下での日本における生態学的研究)

*Cancers*, 13 (19), 4784, 2021.

主指導教員: 梯 正之 教授

(医系科学研究科 健康情報学)

副指導教員: 岡村 仁 教授

(医系科学研究科 精神機能制御科学)

副指導教員: 鹿嶋 小緒里 准教授

(先進理工系科学研究科 環境保健科学)

喩 悦銘

(医系科学研究科 健康情報学)

## 1. Introduction

Cervical cancer (CC) is one of the most common gynecological malignancies in females, mainly caused by human papillomavirus (HPV). Unlike other cancers, CC can be prevented by early use of the HPV vaccine and may potentially be eradicated entirely. Since the first approval of HPV vaccine in 2006, public health organizations in many countries and the World Health Organization have been urging the use of HPV vaccines and raising awareness of the advantage of vaccination. Despite their proven efficacy, some countries have not yet implemented an HPV vaccine strategy. For instance, the vaccination coverage in Japan is less than 1% for females born after 2002 (as of 20 June 2021).

Under such a low vaccine coverage, i) decrease the exposure to risk factors and ii) increase of the medical examination rate (i.e., screening rate and detailed examination rate) can be effective measures to decrease the incidence of CC at population level. The main route of HPV transmission is considered to be sexual contact, co-infection between HPV and other STDs, such as Chlamydia and Herpes-simplex virus infection, may occur along with infection of HPV through risky sexual behavior and increase the persistence of HPVs in the cervix. Furthermore, smoking, economic status, and education level have been reported as factors closely linked to the incidence of CC. Therefore, in this study, we aimed to elucidate how STD incidence, smoking rate, income, education level, screening rate, and detailed examination rate are associated with the incidence rate of CC, quantifying the effect of medical examination rate toward the decrease of CC incidence in Japan.

## 2. Materials and Methods

We collected the yearly data on CC incidence (2013–2017), incidence of sexually transmitted diseases (STDs; Chlamydia, Herpes, Condyloma, and Gonorrhea; 1993–2012), screening and detailed examination rate against CC (2013–2016), smoking rate (2001–2013), economic status (disposable income and economic surplus; 2014–2015), and education status (2015). All data are Japan's Prefectural level data.

Subsequently, we examined the associations among them by checking the bivariate associations by Pearson correlation coefficients ( $r_s$ ). Finally, we developed generalized linear models (GLMs) with negative binomial error to predict the incidence of cervical cancer by setting the female population in each prefecture as offset with taking a 5-20 year time-lag between incidences of STDs and the CC incidence. The female population in each prefecture was set as an offset. We presented four types of models based on different use of STD data: (i) incidence rate of each STD in the population, (ii) incidence rate of STD in female only, (iii) incidence rate of STD in male only, and (iv) incidence rates of STD in both sexes. In addition, we used the single-year STD incidence data and the moving average of the STD incidences from 2 to 16 years for the analyses. The model selection was performed using Akaike information criterion (AIC). Using the selected models, we predicted the effect of medical examination rates on decreasing CC incidence.

## 3. Results

Correlation coefficients between the incidence rates of each STD and those of CC showed either positive or negative values. Between medical examination rates and the CC incidence

rate, negative correlations were coherently observed regarding the screening rate. On the other hand, positive and negative correlations were observed regarding the detailed examination rate between socio-demographic factors and the CC incidence rates. Negative correlations were coherently observed regarding disposable income, average economic surplus, and smoking rate. Education level showed either positive correlations or negative correlations with the incidence rates of CC.

Among all the constructed GLMs, the lowest AIC (2146.5) was obtained in the model with the “single-year STD data of both male and female” setting, with “15-year time-lag between the STD incidences and the CC incidences”. The positive contribution of Chlamydia in females (0.0028, 95%CI: 0.0011–0.0044) and that of Gonorrhoea in males (0.0061, 95%CI: 0.0039–0.0084) were observed against the increase of CC incidence. In contrast, the negative contribution of Condyloma in female (–0.0207, 95%CI: –0.0330––0.0084) was observed. As for other selected variables, negative contributions by average economic surplus (–0.0025, 95%CI: –0.0034––0.0016) and smoking rate (–0.0043, 95%CI: –0.0052––0.0034) were observed. Among the factors related to the medical examination, only the screening rate was selected, showing a negative contribution to the incidences of CC and was estimated to be –0.0101 (95%CI: –0.0150––0.0053).

#### **4. Discussion**

The compatibility of positive correlation and negative correlation between the incidence of each STD and that of CC demonstrated the complex relationships between the STD infections and the development of CC. The positive contribution of Chlamydia in females and that of Gonorrhoea in males that were observed in the result of GLM may also imply that improving people’s awareness to prevent the infection of these STDs (i.e., avoiding risky sexual behavior) may help to reduce the incidence rate of CC. In contrast, the negative contribution of Condyloma observed in our model can be linked to some previous studies which reported possible interference between the LRHPV (i.e., HPV 6 and 11, related to Condyloma) infection and the HRHPV (HPV 16 and 18, related to the development of CC) infection. The result in the present study suggests that past exposure to the LR-HPV may also decrease the incidence of CC in Japan.

Concerning the medical examination, increasing in screening rate may contribute negatively to the increase of CC incidence. As the screening rate increased by 10%, the decreasing rates of CC incidences were predicted to be 9.6%. This implies that most of the potential patients (i.e., pre-cancerous patients) in the population newly tested by the screening test can be detected before the development of cervical cancer, which shows the effectiveness of the screening test. However, considering the difficulty for increasing the screening rate in current situation, concurrent use of other effective preventive measures, such as HPV vaccine, should be implemented.

#### **5. Conclusions**

Increasing screening rate can help decrease CC incidence effectively, but not drastically. Not relying solely on the screening test, the combination of multiple countermeasures against CC prevention will be more effective.

【背景】子宮頸がん（CC）は、主にヒトパピローマウイルス（HPV）によって引き起こされる、女性で最も一般的な悪性腫瘍の1つである。他の癌と異なり、CCはHPVに対するワクチンの早期使用によって予防することで根絶できる可能性が指摘されている。しかし、日本をはじめ一部の国ではHPVワクチン接種率が依然として低い。低いワクチン接種率の下では、①リスク因子への曝露を減らすこと、②健康診断（すなわち、検診受診率と精密検査率）を増加させること、の2点が集団レベルでのCCの罹患率を減らす手段となりえる。HPV感染の主な経路は性的接触であり、クラミジアや性器ヘルペス感染症などの他の性感染症（STD）への感染が「危険な性行動」によるHPV感染とともに発生し、HPVの持続性を高める可能性が指摘されている。さらに、宿主要因として喫煙、所得、および教育レベルは、CCの罹患率に密接に関連する可能性が指摘されてきた。本研究の目的は、これらのリスク因子と健康診断がCCの罹患率とどのように関連するかを解明し、CCの減少に対する健康診断の影響を定量化することである。

【方法】CC罹患率（2013～2017年）、STD罹患率（クラミジア、ヘルペス、コンジローマ、淋病：1993～2012年）、検診受診率および精密検査受診率（2013～2016年）、喫煙率（2001～2013年）、経済状況（可処分所得および可処分所得と支出の差：2014～2015年）、および最終学歴に占める高卒以下の割合（2015年）を都道府県ごとに収集した。各変数間のピアソン相関係数を算出し、CC罹患率との各変数の相関を確認した。CCの罹患過程を考慮してSTD罹患率とCC罹患率の間に5～20年の時間差をとり、CC罹患率を予測する負の二項回帰を誤差分布とした一般化線形モデル（GLM）を構築した。各県の女性人口も説明変数に使用することにより、率としての回帰となるよう設定した。STD罹患率に関しては、①全集団、②女性集団のみ、③男性集団のみ、および④男女別の4パターンのデータを解析に使用した。またSTD罹患率の影響に関して(i) HPV感染機会となりうる危険な性行動の指標としてのSTDへの曝露と、(ii) CCの発達に影響を与えうるSTDへの長期的な曝露の2通りを考慮し、前者については単年度のSTD罹患率を、後者に関しては2年から16年までのSTD罹患率の移動平均を変数としてモデルに含めた。モデル選択は赤池情報量基準（AIC）を使用して実施し、最もAICの低いモデルを用いてCC罹患率に対す

る健康診断率の影響を予測した。

【結果】 検診受診率、所得および喫煙率に関して、CC 罹患率との間に一貫した負の相関が観察された。一方、各 STD の罹患率および教育水準に関して、CC 罹患率との間の相関関係に一貫性はなく、正あるいは負の相関係数が得られた。構築されたすべての GLM の中で、最も低い AIC (2146.5) は、「男女双方の 1 年間の STD データ」を使用し「STD 罹患率と CC 罹患率の間に 15 年のタイムラグがある場合」を検討したモデルで得られた。CC 罹患率の増加に対し、女性におけるクラミジアの正の影響 (0.0028、95%CI : 0.0011-0.0044) および男性における淋病の正の影響 (0.0061、95%CI : 0.0039-0.0084) が観察された。対照的に、女性におけるコンジローマの負の影響 (-0.0207、95%CI : -0.0330--0.0084) が観察された。さらに、可処分所得と支出の差 (-0.0025、95%CI : -0.0034--0.0016) および喫煙率 (-0.0043、95%CI : -0.0052--0.0034) による負の影響が観察された。健康診断に関する変数では検診受診率のみが選択され、CC 罹患率に負の影響を示した (-0.0101、95%CI : -0.0150--0.0053)

【考察】 STD 感染と CC の発症との間に複雑な関係性が観察された。GLM の結果で認められた女性のクラミジアと男性の淋病の CC 罹患率への正の影響から、これらの STD への感染予防意識の向上 (すなわち、危険な性行動の回避) が CC 罹患率の低下に役立つ可能性があることを示唆した。コンジローマによる CC 罹患率への負の影響に関しては、低リスク型 HPV (コンジローマに関連する HPV 6 および 11) への感染と高リスク型 HPV (CC に関連する HPV 16 および 18) との間の干渉の可能性が報告されていることから、低リスク型 HPV への曝露が日本における CC の罹患率を低下させている可能性を示唆している。健康診断に関しては、検診受診率の上昇が CC 罹患率を低下させる可能性が示唆された。検診受診率が 10%増加すると、CC 罹患率の減少率は 9.6%になると予測された。この数値は、検診によって検査される潜在的な患者 (すなわち、前癌患者) のほとんどが子宮頸がんの発症前に検出できることを意味し、これは検診の有効性を示すと考える。ただし、現在の状態でのスクリーニング率を上げることの難しさを考慮すると、HPV ワクチンなどの他の効果的な予防策の併用を実施する必要がある。