

エージェントベースモデルを用いたHPV感染シミュレーションとワクチン接種のシナリオ分析

○塚本純也 佐藤陽 小平和 市川学 (芝浦工業大学) 上田豊 八木麻未 中川慧 木村正 (大阪大学) 池田さやか (国立がん研究センター)

Simulation of HPV Infection and Scenario Analysis of Vaccination Using Agent-Based Model

*J. Tsukamoto, A Sato, K Kodaira, M. Ichikawa (Shibaura Institute of Technology), Y Ueda, A. Yagi, S. Nakagawa (Osaka University), T. Kimura and S. Ikeda (National Cancer Center Japan)

概要— 日本では子宮頸がんによる罹患・死亡者数は年々増加している。そこで、本研究では、HPV感染プロセスモデルを構築し、シミュレーションにより感染者数の推移を可視化する。さらに、HPVワクチン接種政策とその強度をモデル上で再現することで、政策効果とHPV根絶に至るシナリオを分析する。行動モデルについては、人の年齢や、性交渉などの意思決定を考慮できるエージェントベースモデルのアプローチを用いて設計した。

キーワード: エージェントベースモデル, HPV ワクチン, 子宮頸がん

1 はじめに

1.1 子宮頸がんについて

子宮頸がんとは、婦人科悪性腫瘍の中で罹患率が最も多いがんである¹⁾。国内では、毎年約1万人の女性が子宮頸がんにかかり、約3000人が死亡していることがわかっている²⁾。子宮頸がんの主な原因はヒトパピローマウイルス (Human Papilloma Virus, 以下 HPV) ということが解明されており、このウイルスは性的接触により子宮頸部に感染する。感染した場合、HPV感染者の90%は免疫によりウイルスが排除される。

しかし、排除されなかった場合は数年以上かけて子宮頸がんへと進行する。子宮頸がん罹患患者数と死亡者数は Fig. 1 のような推移となっており³⁾、赤い折れ線に着目すると、2010年までにおいて罹患者の若年化が加速していることが確認できる。このことから、若いうちに HPV ワクチンを接種するなどの対策が必要となる。WHO は子宮頸がんの撲滅が可能であることを示しており⁴⁾、撲滅達成のためには HPV ワクチンの接種が必要不可欠である。

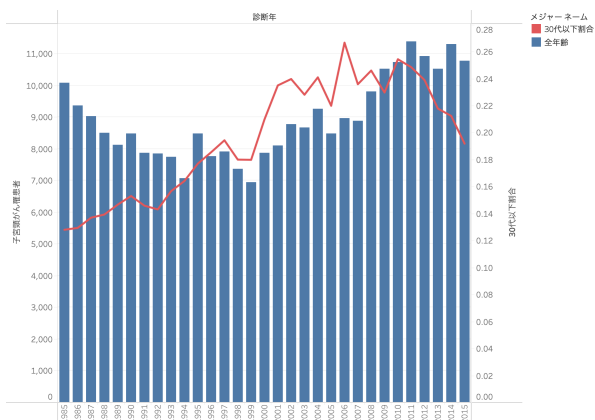


Fig. 1: 年齢別子宮頸がん罹患患者推移

1.2 HPV ワクチンについて

HPV ワクチンは HPV16 型と 18 型の二種類の感染を防ぐことが可能であり、このウイルスは子宮頸がん

全体の 50~70% の原因である⁵⁾。つまり、HPV ワクチンを接種することにより、50~70% の感染予防効果が見込まれる。HPV ワクチン接種の対象者は小学校 6 年生から高校 1 年生の女性であり、性行為を行うとされる前の年齢に接種することが最も効果的であることが判明している⁶⁾。

しかし、現状における小学校 6 年生から高校 1 年生の女性の HPV ワクチン接種率は Fig. 2 に示す通りで⁷⁾、2000 年生まれ以降、急速に接種率が低下している。これは、政府の政策と HPV ワクチンの副作用に関する歴史的背景が絡んでいる。

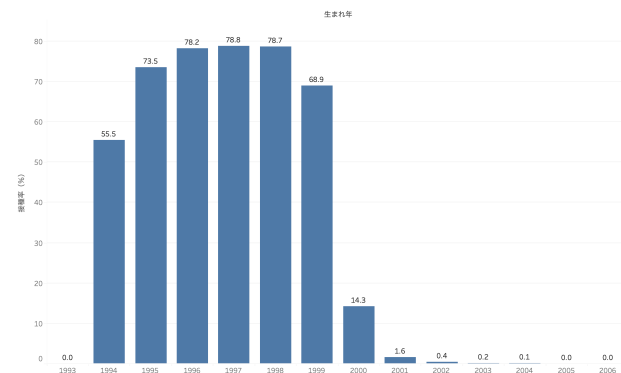


Fig. 2: ワクチン接種率の推移

日本において初めて HPV ワクチンが認証されたのは 2009 年 12 月からである。接種可能に伴い、多くの人が HPV ワクチン接種を行った。2013 年には政府による定期接種が開始されている。

しかし、同時に様々な副反応に関する被害報告が発生した⁸⁾。この被害報告において、HPV ワクチンとの因果関係を明らかにできなかったため、政府は国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に推奨すべきではないという方針を執った⁹⁾。これにより、2013 年以降の接種率が急速に減少した。

一方で、2021 年の厚生労働省によって開催されたワクチンに関する分科会においては、HPV ワクチンの安全性について特段の懸念が認められないことが確認さ

れ、接種による有効性が副反応のリスクを明らかに上回ると認められた¹⁰⁾。

1.3 先行研究

子宮頸がんに関する研究として、内田ら(2014)¹¹⁾の論文が存在する。彼らは将来の子宮頸がん死亡率を年代別で推計しており、15~19歳以前の子宮頸がんのワクチン接種、25~29歳以降の定期的な子宮頸がん検診の有効性を述べている。野島(2013)⁶⁾は、子宮頸がんとHPV、HPVワクチン、子宮頸がん検診について先行研究をまとめている。結論として、80%以上の子宮頸がんの発生は二次予防であるがん検診をしっかりと受診することにより予防できること、HPVワクチン接種の普及が進めば子宮頸がん患者数は95%削減できることを述べている。一方で、子宮頸がんのリスクを加速させる要因も存在する。Matsumotoら(2010)¹²⁾は喫煙と子宮頸がんの関連性について分析しており、実際に喫煙者と非喫煙者を追跡調査し、喫煙者は非喫煙者と比較してHPVの持続感染リスクが高くなることを明らかにした。

上記では国内について述べたが、海外において子宮頸がん対策に成功した国がいくつか存在する。オーストラリアは、他国に先駆けて2007年から12~26歳の女性を対象に、公費を利用したHPVワクチン接種のプログラムを導入し、積極的にワクチン導入に取り組んだ国の一つである¹³⁾。早期にHPVワクチン接種の基盤を整えたこと、男性にもHPVワクチン接種を推奨したことで集団免疫が形成された。さらに、子宮頸がんの検診受診率も高水準であることから、オーストラリアは将来的に撲滅が期待されている。スコットランドでは、2008年に12~13歳の女性を対象として全国的なHPV免疫化プログラムが実施されており、HPV陽性率を低下させることに成功している¹⁴⁾。また、Oliverら(2017)¹⁵⁾のように、他の国においてもワクチンの有用性が示してされており、子宮頸がんの予防としてHPVワクチン接種の役割が重要であることが解明されている。

1.4 目的

本研究では、HPV感染プロセスモデルを構築し、シミュレーションによりHPV感染者数の推移を可視化させる。その後、ワクチン接種政策とその政策の効果をモデル上で再現することで、政策効果とHPV根絶に至るまでのシナリオを分析することを目的とする。

2 方法論

本研究では、エージェントベースモデル(以下、ABM)を利用して、HPVの感染に関する人間の行動を、ミクロレベルで再現する。ABMとは、住民や企業等の意思決定主体をエージェントとして定義し、各エージェントの行動を確率に基づいて動的に表現するモデルである。ABMは、各エージェントの相互作用によって社会現象などを表現するため、非線形的な予測が可能になり、多様なシナリオを分析することができる。また、本研究では、シミュレーション・モデルの構築に際し、Java言語で実装された社会シミュレーション・ライブラリSOARS Toolkit¹⁶⁾を用いて記述した。

本稿では、シミュレーションを実行するにあたり、アブストラクトモデルを作成した。アブストラクトモデ

ルは、我々が想定した通りにエージェントが動いているかを確認しやすいモデルである。将来的にはこのモデルに様々な条件を加えて、より現実に則したモデルへと変更を行う。

また、シミュレーション上で、これまでの政策の摂取対象である小学6年生から中学3年生を対象としたワクチン接種確率のパラメータ調整を行うことで、HPVワクチンを積極的接種推奨した場合の政策の効果を確認する。HPVワクチンの接種が推奨されていた時期で、最も接種率が高かった1997年度生まれの78.8%を、積極的接種の最高接種確率とし、HPVワクチンが波及することによるHPV所持者の傾向を把握する。また、二次予防の役割を持つ定期検診の有無が、子宮頸がんの罹患率にどのように影響を与えるかについてもシミュレーションを行う。以上を踏まえて、本研究では、以下の4つのシナリオを分析する(詳細は3.2に記載)。

- 政策がない場合(現状維持)
- HPVワクチンの積極的接種政策のみの場合
- 二次予防政策のみの場合
- HPVワクチンの積極的接種政策と二次予防政策がある場合

3 モデル

我々が作成したアブストラクトモデルの説明をする。本モデルでは、性行為によって感染するHPVの伝播の様子をシミュレーションするモデルを作成する。そのため、性行為に関するパートナーの設定や、感染を予防するワクチンの接種をモデルに取り入れる。

また、モデルにおいて、登場する人を「非交際者」「交際者」「既婚者」に絞り、それぞれ別の行動をすることで、エージェントの相互作用範囲を設定し、性行為に至る人間行動を表現する。また、SOARS Toolkitでは、このような一人の人間が持つ複数の役割のことを「ロール」と呼び、エージェントが持つロールを変更させることで、行動の変化させることができる。エージェントの行動に関するフロー図をFig. 3に示す。また、本稿でのHPVの病態遷移や各ロールが表現する役割や人間行動について以下に定義する。

3.1 本モデルにおけるHPVの病態遷移について

本モデルにおけるHPVは、現実の病態遷移を参考にした5段階の遷移をとり、エージェントは0~4のウイルスレベルで表したHPVを所持している。本稿では各病態の進行をウイルスレベルと称して説明する。

レベル0は感染していないことを表す。レベル1は感染したことを表しているが、これは90%のエージェントが自己免疫により自然消滅させることができる設定とする。10%の確率でレベル2へ進行し、これは軽度異形成と呼ばれる前がん病変を表している。この状態が進行すると、レベル3の高度異形成と呼ばれる前がん病変となり、レベル2とレベル3は治療が可能である(レベル1は治療不可)。レベル3の状態が進行すると、レベル4の子宮頸がんへ発展する。レベル4まで発展すると治療が困難となり、子宮頸がんにより死亡する可能性がある。また、HPVに関しては男女ともに所持するが、男性は子宮頸がんにならないため、がんの初期段階を意味するレベル2には進行しないものとする。

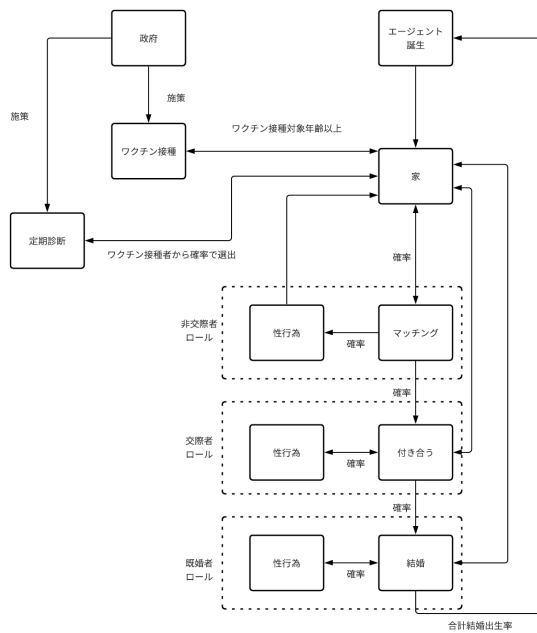


Fig. 3: エージェントの行動フロー図

ウイルスレベルが1になった日、つまり、エージェントがHPVに感染してから感染日数に応じてレベルが変化する。レベル1の状態は2年以内に約90%が治ると言われているため¹⁷⁾、ウイルスレベルが1の状態が2年経過したタイミングで90%の確率でウイルスレベルが0になるように設定した。一方で、10%の確率でレベル2へシフトした場合、13年後にレベル3へ移行し、レベル3になってから5年後にレベル4へ移行する。レベル2, 3の状態では治療を行なった場合、レベル0へ移行させる。また、レベル0に移行した場合、カウントされていた感染日数はリセットされる。レベル0の状態にリセットされた場合においても、レベル1以上の者と性行為を行った場合は再び感染する可能性がある。レベル4の状態では、エージェントは26.1%の確率で死亡する。これは、2015年における子宮頸がん罹患患者に対する死亡者数から死亡率を定めている³⁾。

3.2 共通する人間ロール

ここでは、非交際者、交際者、既婚者が共通して実行する行動を述べる。共通する行動として、年齢の増加、HPVワクチン接種、定期検診、死亡が存在する。年齢増加に関しては1年に1度、全エージェントが条件なしに年齢が増加する。HPVワクチン接種に関しては、政府によるHPVワクチンの積極的接種の推奨が発動した場合に、HPVワクチン接種推奨年齢(12歳~15歳)に、第2章で述べた78.8%の接種がなされる。ただし、本モデルでは、12歳のみを対象としてHPVワクチン接種をおこなっている。定期検診に関してはHPV感染の有無に関わらず病院に行くことが可能である。定期検診に行く確率は、二次予防をするエージェントの割合を示すもので、政府による二次予防推奨が発動した場合に、2年に1回、80%の確率で二次予防をすると設定した。ただし、二次予防政策が行われなかった場合は、平常時の診断確率43.7%とする³⁾。

3.3 非交際者ロール

非交際者の行動は、「交際相手を見つける」、もしくは「交際を目的としない性交渉の相手を見つけるために出会いの場へ向かう」という二つの行動をとる。ただし、出会いの場に行くエージェントは17歳以上と設定した。出会いの場へ向かったエージェントは確率で他のエージェントとマッチングする。マッチングの処理は、年齢によるマッチングのしやすさが設定されており、相手のエージェントが何歳年上か、年下かでマッチング確率を変更している¹⁸⁾。マッチングした後は「性行為を行う」、「交際する」の2種類のうち、いずれかの行動を行う。

性行為を行う場合、HPVの所持状況に応じて3種類のHPV感染場面が想定できる。1つ目の場面として、性行為を行う両エージェントがHPVを所持していない場合がある。この場合は感染に関する情報の変更は全くないものとする。

2つ目の場面として、両方のエージェントがHPVを所持している場合がある。この場合、HPVのウイルスレベルの変更は存在しないが、HPV所持日数がリセットされる。そのため、自然免疫による消滅がされにくくなる。

最後の場面として、片方のエージェントがHPVを所持している場合がある。この場合、感染が発生するが、HPVワクチンの接種状況に応じて非HPV所持者が感染するか否かが決定される。つまり、HPV所持者のワクチン接種の有無に関わらず、非HPV所持者がワクチンを接種していない場合は必ず感染する。一方で、HPV非感染者がHPVワクチンを接種している場合、93.9%の確率で感染を防ぐことができる²⁾。

また、性行為を行わず、交際する選択肢が選ばれた場合、非交際者というロールから交際者というロールに切り替わり、エージェントは別の行動を始める。詳細については交際者ロールの節で述べる。

3.4 交際者ロール

交際者ロールでは、相手のエージェントとのみ性行為を行うようになるため、出会いの場へ行くという選択肢がなくなる。また、交際者は交際年数に応じて破局と結婚の選択をすることがある。破局した場合、両エージェントは非交際者へと戻り、非交際者の行動を行う。結婚が発生した場合、両エージェントは既婚者ロールへと移行する。

3.5 既婚者ロール

既婚者ロールでは、交際者と同じように、相手のエージェントのみと性行為を行う。既婚者ロールでは新たに出産する行動をとることができる。出産した場合、0歳の新しいエージェントが生成される。また、既婚者ロールにおいても離婚の概念が組み込まれており、結婚後の年数に応じて離婚する確率が設定されている。離婚後は非交際者ロールに戻り、非交際者ロールの行動を行う。

3.6 初期条件

以上のロールを含んだモデルをシミュレーションするにあたり、いくつか初期条件を設定する。

まず、エージェント数について、本稿では1万人と設定し、男女の比率は平等とした。年齢については、HPV

の感染に関係がある年齢を59歳までと仮定し、0歳から59歳の人口を生成、現在の日本における10代区分の人口割合¹⁹⁾を参考に初期人口に対して年齢を割り振った。また、交際者の初期条件に関しては、エージェント全員に対してマッチングさせた。加えて、マッチングした場合、一定確率で既婚者になるように設定している。ワクチン接種者は、現実の接種者を再現するため、Fig. 2を参考に、17歳～27歳までの1歳区分でHPVワクチン接種率の割り当てを行った。HPV初期感染者(ウイルスレベル1)については、ワクチン未接種者を対象に、14歳～19歳、20代、30代、40代、50代の年齢区分でEileenら(2007)の感染者推計を参考に割り当てた²⁰⁾。子宮頸がんの初期感染者(ウイルスレベル2または3)については、地域がん登録全国推計値³⁾を参考に、子宮頸がんの罹患者を割り当てた。また、HPV感染者、子宮頸がん罹患者、共に初期感染者にはウイルスレベルに応じてランダムにHPV所持日数を割り当てている。

4 結果

3. 方法論に基づき4つのシナリオを分析したシミュレーション結果を以下に示す。

4.1 政策がない場合

ワクチンの積極的接種推奨や、二次予防の検診を推奨しなかった場合における、HPVのウイルスレベル1～3のエージェント数の推移を表したものがFig. 4である。横軸はシミュレーションの時間を表しており、1年を52週で表し、合計40年間のシミュレーションを行った。

この結果は、本モデルの比較基準となるデータであり、この後の政策オプションを追加した結果とどのような違いがあるかを示していく。政策が全くない場合は、HPVの感染者数が直線的に増加することがわかる。ウイルスレベルが2または3のエージェント推移に関しては、拡大した図をFig. 5で表す。また、このシミュレーションによるウイルスレベル4エージェント数は12人存在し、HPVワクチン未接種が要因の死者は10人であった。

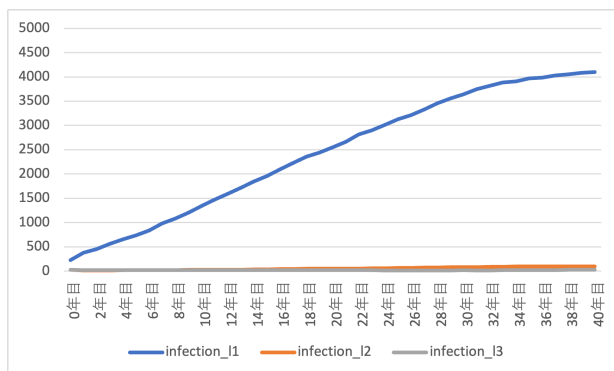


Fig. 4: 政策なしの場合における HPV 感染者推移

4.2 HPV ワクチン接種政策のみの場合

次に、ワクチンの積極的接種が推奨された場合のシミュレーション結果が、Fig. 6である。青い折れ線に着目すると、HPV感染者が大いに減少していることが確認できる。シミュレーションの結果、HPVワクチンの積極的摂取を開始した場合、最初はHPV感染者の増加

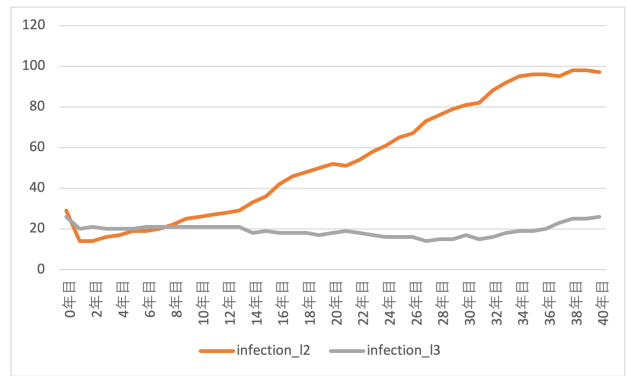


Fig. 5: 政策なしの場合における異形成罹患者推移

傾向が見られるが、その後、17～18年目あたり(936週目あたり)からHPV感染者が横ばいになることが確認できる。最終的に感染者数が減少し、政策の効果が反映されるのは30年目あたり(1560週目あたり)であるという結果となった。また、このシミュレーションによるウイルスレベル4のエージェントは8人存在し、HPVワクチン未接種が要因の死者は7人であった。4.1の結果と比較し、罹患者数と子宮頸がんが原因の死者数ともに減少したことがわかる。

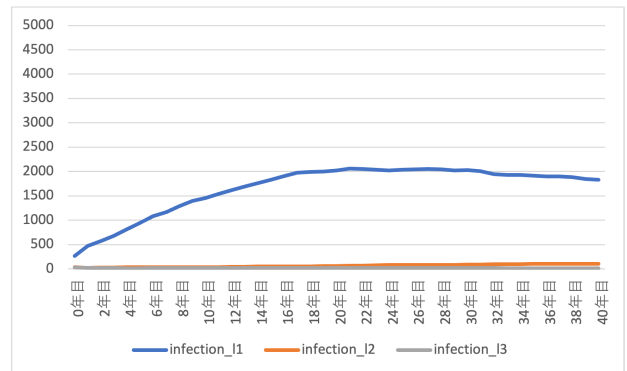


Fig. 6: HPV ワクチン政策ありの場合における HPV 感染者推移

4.3 二次予防政策のみの場合

HPVワクチンの積極的接種が推奨されない場合で、二次予防の定期検診のみが推奨された場合のシミュレーション結果がFig. 7である。

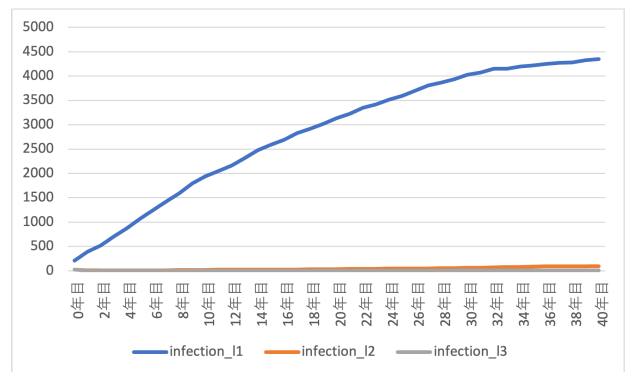


Fig. 7: 二次予防政策の場合における HPV 感染者推移

また、ウイルスレベル2, 3の罹患者数を示した図がFig. 8である。HPV感染者の推移は、4.1で行った政策がない場合のシミュレーション結果と似たような推

移となった。また、このシミュレーションによるウイルスレベル4 エージェントは3人存在し、HPV ワクチン未接種が要因の死亡者は1人であった。二次予防政策は、HPV ワクチンのみの対策よりも罹患者・死亡者の結果は大幅に減少した。一方で、エージェントの感染予防できていない。

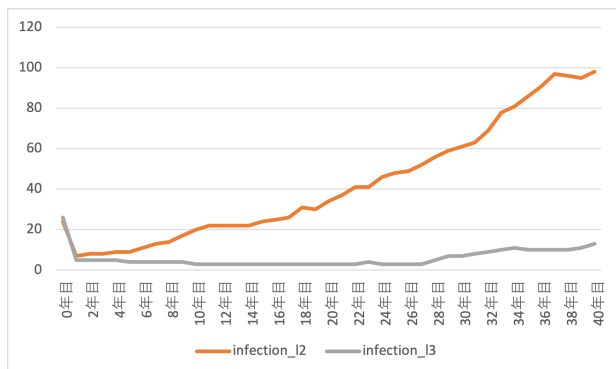


Fig. 8: 二次予防政策の場合における異形成罹患者推移

4.4 HPV ワクチンと二次予防政策の場合

最後に、HPV ワクチンの積極的接種が推奨され、かつ、二次予防である定期検診が推奨された場合のシミュレーション結果が Fig. 9 である。また、ウイルスレベル 2, 3 の罹患者数を示した図が Fig. 10 である。また、このシミュレーションによるウイルスレベル4 エージェントは2人存在し、HPV ワクチン未接種が要因の死亡者は2人であった。感染者数の推移は、4.2 の積極摂取を推奨した場合のシナリオと似たような結果となった。

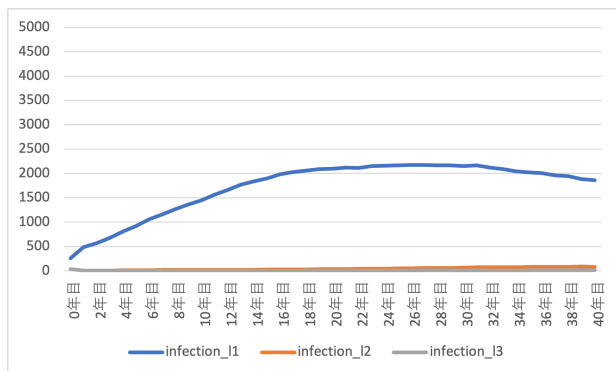


Fig. 9: 両方の政策がある場合における HPV 感染者推移

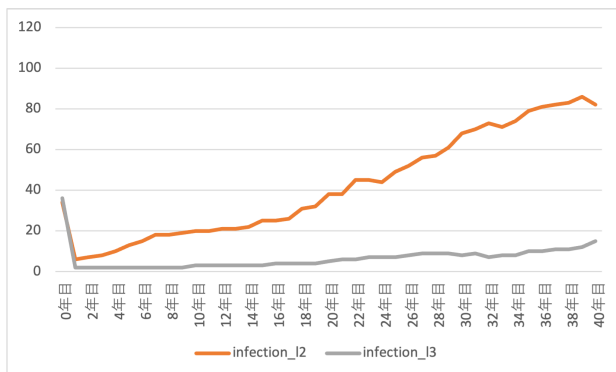


Fig. 10: 両方の政策がある場合における異形成罹患者推移

5 考察

ここでは各シナリオに関して考察を行う。

5.1 政策がない場合

政策がない場合、1994年から1999年に生まれたエージェントのみがワクチンを接種し、それ以外のエージェントは接種しなかった。その結果、HPV感染者と非感染者が性行為を行なった場合は感染が発生し、出会いの場でマッチングをした相手、または交際者へと感染が広まっていくため、ウイルスレベル1の感染者数が右肩上がりとなっている。

また、罹患者数に関して、政策がなかった場合の結果は、他のシナリオと比較して増加傾向になるタイミングが早期であることがわかる。

5.2 HPV ワクチン政策のみの場合

ワクチンの積極的接種が推奨された場合と、積極的接種が推奨されていない場合を比較すると、最終的にはウイルスレベル1を意味するHPV感染者数が半減していることがわかる。ここでは、Fig. 4とFig. 6を比較する。16年目までウイルスレベル1の感染者数は同様に推移している。これは、HPVワクチンの積極的接種対象者である、12歳から15歳を過ぎてしまっている人がHPVワクチンを接種できず、HPVに感染してしまうためであると考えられる。ウイルスレベル1の感染者数に大きな差が生まれていることから、16年目以降ではHPVワクチンの効果の影響が現れていることがわかる。ワクチンの積極的接種が推奨された場合では、HPVワクチンの効果が約93.9%ということから感染が起りにくく、感染者が増加しなかったと考えられる。

また、30年目以降からは減少傾向となっている。これは、HPVワクチン積極的政策として、12歳時にHPVワクチンを接種した人口が42歳となっており、それ以降に12歳となったエージェントの78.8%はHPVワクチン接種を行なっていることと、ワクチンを接種していない世代も自然治癒が行われていることの影響があると考えられる。上記の理由により、HPVワクチンの積極的接種が推奨された場合と、積極的接種取が推奨されない場合とを比較した際に、積極的接種が推奨された際は、ウイルスレベル1の感染者が半減したと考えられる。

5.3 二次予防政策のみの場合

二次予防政策のみの場合は、HPV感染者に関しては政策なしとあまり変わらない結果となった。これは、二次予防政策が対象としているウイルスレベルが2または3であるため、ウイルスレベル1が大半を占めているHPV感染者数には大きな影響はなかったと考えられる。

しかし、Fig. 5とFig. 8を比較すると、ウイルスレベル2に関してはあまり差が見られなかったものの、ウイルスレベル3に関しては常に20人を下回っており、二次予防政策の効果が表れている。加えて、政策の有無によって子宮頸がんによる死者数が大きく変わっている。政策なしの場合では死者数が10人であるのに対し、二次予防政策のみを行った場合では死者数が2人となっており、エージェント1万人で実行している本モデルにおいては大きな差であると考えられる。上記

のことから、二次予防政策は、子宮頸がんの主要なファクターである HPV の感染を防ぐことに関して有効性はない。しかし、病態の重症化を防ぐ点に関しては、政策の強度があり、重要な政策であることが示唆される。

5.4 HPV ワクチンと二次予防政策の場合

両方の政策を行なった場合、ウイルスレベル 1 の感染者数に着目すると、政策がない場合と比較し、感染者数が半減していることが確認できる。これは 5 章 1 節と同様、ワクチンの積極的接種の効果が現れた影響であると考えられる。また、ウイルスレベル 2 及び 3 の感染者数に着目すると、政策なしと比較してウイルスレベル 2 の感染者数は約 15%、ウイルスレベル 3 の感染者数は約 40% の減少が確認できた。これは、積極的二次予防政策から検診回数が増加することで、ウイルスレベル 2 及び 3 の治療が行われた影響によるものだと考えられる。これらはウイルスレベル 1 に対しての政策と、ウイルスレベル 2 または 3 に対してそれぞれ対策を行ったことが影響していると考えられる。

6 まとめ

本稿では、子宮頸がんの原因である HPV の感染モデルを構築し、HPV 感染者の発生と、ワクチン接種政策を行った場合の効果をシミュレーションした。シミュレーションには、政策を何もしなかった場合、HPV ワクチンの積極的接種政策のみを行った場合、二次予防政策のみを行った場合、両方の政策を行った場合の 4 種類のシナリオを想定した。その結果、両方の政策を行ったシナリオにおいて HPV 感染者、および、子宮頸がん罹患者の減少が確認でき、政策の効果を検証することができた。HPV ワクチンの積極的接種に関しては、17~18 年目あたりから効果が確認でき、減少傾向に抑え込むことができた。二次予防政策に関しては、子宮頸がんによる死亡者数を政策がなかった場合と比較して約 10 分の 1 の人数まで減少させることができた。これにより、両政策の有効性が示されたと考える。

7 今後の課題

シナリオの結果に関して、子宮頸がんが原因である死者数において、4.4 に示す両政策を実施した場合の結果より、二次予防のみの政策の場合のシミュレーション結果の方が、死者数が減少していることについて、原因について特定することはできていない。この原因について詳細な解析を行うこと必要である。また、本稿のモデルの改善点として、HPV ワクチンを接種する意思決定に関して、知人や友人から受ける影響、マッチングの際のエージェントの個性を反映させたパートナーの選択が挙げられる。また、本モデルでは 1 対 1 のみの感染しか再現できていない。これらの改善点を修正したモデルを構築し、エージェント同士の相互作用をより現実に模したものとすることで、より詳細なシミュレーションが可能になるだろう。

参考文献

- 1) 柴知, 勝俣: オンコロジストからみた子宮頸がん, 子宮体がんの薬物療法の現状と展望, がん看護, 第 16 巻 5 号 539/542 (2011)
- 2) https://www.jsog.or.jp/modules/diseases/index.php?content_id=10
- 3) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a14

- 4) <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
- 5) <https://www.mhlw.go.jp/content/000679682.pdf>
- 6) 野島: 子宮頸がん予防のためのワクチンとがん検診, 順天堂醫事雑誌, 第 59 巻 1 号 21/30 (2013)
- 7) Nakagawa, Ueda, Yagi, Ikeda, Hiramatsu, Kimura: Corrected human papillomavirus vaccination rates for each birth fiscal year in Japan, *Cancer Science*, Vol.111, Issue6, 2156/2162 (2020)
- 8) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000097681.pdf>
- 9) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000103090.pdf>
- 10) : <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000858774.pdf>
- 11) 内田, 小林, 細瀨, 太田, 大竹, 八巻, 内田, 小田切, 夏目, 小林: わが国の子宮頸がん死亡率の年次変動に対する年齢一時代一コホート効果と 2012 年~2031 年の子宮頸がん死亡率の将来予測, *日本衛生学雑誌*, 第 69 巻 3 号 215/224 (2014)
- 12) Matsumoto, Oki, Furuta, Maeda, Yasugi, Takatsuka, Hirai, Mitsunashi, Fujii, Iwasaka, Yae-gashi, Watanabe, Nagai, Kitagawa, Yoshikawa: Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities, *Cancer Science*, Vol.101, Issue9, 2065/2073 (2010)
- 13) Dr Julia ML Brotherton B Med, Masha Fridman PhD, Cathryn L May B App Sc, Genevieve Chappell B App Sc, A Marion Saville MB ChB, Dorota M Gertig ScD: Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study, *THE LANCET*, Vol.377, Issue9783, 18/24 (2011)
- 14) K Kavanagh, K G J Pollock, A Potts, J Love, K Cuschieri, H Cubie, C Robertson and M Donaghy: Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types, *British Journal of Cancer*, Vol.110, Issue11, 2804/2811 (2014)
- 15) Sara E Oliver, Elizabeth R Unger, Rayleen Lewis, Darius McDaniel, Julia W Gargano, Martin Steinau, Lauri E Markowitz: *The Journal of Infectious Diseases*, Vol.216, Issue5, 594/603 (2017)
- 16) 小野, 市川, 出口: 大規模エージェントベースシミュレーションのための SOARS Toolkit の提案, SSI2020, GS6-4-5 (2020)
- 17) <https://www.forth.go.jp/moreinfo/topics/2016/06081122.html>
- 18) <https://zexy.net/mar/edit/honne/vol61.html>
- 19) <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/202108.pdf>
- 20) Eileen F. Dunne, MD, MPH; Elizabeth R. Unger, PhD, MD; Maya Sternberg, PhD; Geraldine McQuillan, PhD; David C. Swan, PhD; Sonya S. Patel, BS; Lauri E. Markowitz, MD: Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States, *JAMA*, Vol.297, Issue8, 813/819 (2007)