

# The Informed Prescriber

医薬品・治療研究会

## 正しい治療と薬の情報

*Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives*

Oct.2013  
Vol.28 No.5



### HPV ワクチン接種後疼痛・神経症状：

#### 抗リン脂質抗体症候群では？

浜 六郎\*, 谷田憲俊\*\*

HPV ワクチンの積極勧奨中止の主な理由は「原因不明の持続する痛み」である。全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会が厚生労働省に提供した公表情報中の20症例を検討し多様な神経症状、感覚や記憶の異常などを統一的に説明しうる機序について考察を加えた。

最も典型的な痛みは、突発性で体のあらゆる部位に時間を異にして一過性の疼痛が出現・消褪を繰り返し、移動する。また緊張や運動、寒冷など血管収縮により症状が悪化し、加温やフェントラミン使用など、血管拡張により症状が軽快していた。脳波異常やMRI、CTでも異常を認めないてんかん様の痙攣発作、一過性視力異常や計算能力の低下、ジストニア、アテトーゼ、パーキンソン病、舞踏病様を思わせる症状などは、可逆性でも不可逆性でも多発性血栓症で矛盾なく説明できる。

4例は自己免疫疾患(SLEやRAなど)と診断されたが、それら以外の16例全例で、多発性微小血栓症の可能性が高い(2例)、可能性あり(12例)、あるいは否定できない(2例)と考えられた。抗リン脂質抗体症候群(APS)は多発性血栓症を伴う自己免疫疾患で、経過のみから強く示唆される血清学陰性抗リン脂質抗体症候群(SNAPS)が提唱されていること、血栓形成が可逆的であるため画像診断についても必須とは言えないことなどを考慮すると、上記の16例は、臨床経過から抗リン脂質抗体症候群として矛盾なく説明が可能あるいは否定できない。

感染症やワクチン、アジュバントが抗リン脂質抗体を上昇させ、抗リン脂質抗体症候群を発症させることは、ヒトでも動物実験でも知られている。HPV ワクチンによる抗リン脂質抗体症候群は報告がないが、HPV ワクチンは強力なアジュバントを含むため、抗リン脂質抗体の上昇、あるいは抗リン脂質抗体症候群を発症させている可能性が十分にありうる。臨床医は、HPV ワクチン接種後の患者の訴えを適切にとらえ、本疾患を念頭において診療する必要がある。

#### はじめに

厚生労働省が2013年6月14日にHPV ワクチンの積極勧奨接種を中止した最も重要な理由<sup>1a)</sup>は、原因

不明の持続する痛みの報告が多いことであった。接種直後や数日以内の失神や意識消失に関する報告が、

HPV ワクチンでは他のワクチンに比較して多いことに関しても、因果関係は認めていないものの2番目の重要な原因になっていると考える。また、自己免疫疾患を発症する危険性が否定しきれないことについても、厚生労働省は因果関係を認めていないが、完全否定もしていないため、3番目の重要な原因となっていよう。

第2点については、前号<sup>2)</sup>で、HPV ワクチンによる意識消失の頻度と、その発症機序について、考察し、厚生労働省が認めている以上に高頻度かつ重篤であること、強力で組織傷害が不可避なアジュバントを含有するHPV ワクチンに特有の迷走神経節中のTLR-4を介した即時型反応、ないしは、時間単位の反応では、傷害細胞で生じるリゾリン脂質による反応の可能性について論じた(次頁Box参照)。

本稿では、全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会(被害者の会と略)<sup>3)</sup>から厚生労働省に提供・公表されている情報<sup>1b,d)</sup>中の20症例と被害者の会ホームページで公開されている映像について、積極勧奨中止の最大の理由「原因不明の持続性疼痛」及び複雑な神経系症状に焦点を当てて検討する。そのうえで、疼痛の発症と、一見して極めて複雑に見える多様な神経症状、感覚や記憶の

\* 医薬ビジランスセンター(薬のチェック)

\*\* 北斗病院 在宅医療科

**2013年8月号の記事「HPV ワクチンによる意識消失の頻度とその発症機序についての考察」の要旨<sup>2)</sup>**

HPV ワクチンによる失神の頻度は、他のワクチンと比較して100倍超と群を抜いて高頻度でかつ重篤である。痙攣の頻度は日本脳炎ワクチンと比較して6～10倍の高頻度である。失神・意識消失は接種から5分以内または直後のものが全体の43%を占めるが、10分以上経過後の発症も40%近くあり、注射直後の迷走神経反射による一過性失神やアナフィラキシー、多臓器不全における高サイトカイン血症など従来の一般的機序では説明しがたく、高頻度かつ重篤な失神・意識障害の発症として別の機序を考えた。接種直後の失神は、節状神経節に存在するTLR4をVLPおよびアジュバントが強く刺激して迷走神経反射を起こすことが最も可能性があると考えられた。また、やや時間を経過した失神・意識消失反応には、注射局所で、強力なアジュバント入りワクチンにより壊死した細胞から放出されたDNAがタンパクと結合して強力なアジュバント作用を発揮しうること、さらに時間単位で発症する意識消失には、S1Pの過剰産生が関係しうると考えられた。これまでのワクチンでは経験したことがないほどの高頻度かつ重篤なHPV ワクチンの害について、医療関係者は関連なしとして見過ごしてはならないと考える。

異常などを統一的に説明しうる機序として、多発性微小血栓症の可能性を提唱し、その原因としての抗リン脂質抗体症候群の可能性について詳細に考察を加える。

なお、理由の第3点目である「自己免疫疾患発症」の危険性については、「HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患の時期別変動」に関して別に報告する。「HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患罹患率の一般人口罹患率との比較」については、次号で報告する。

**症例の紹介**

被害者の会から厚労省に提供され、公表され詳細な情報が提供されている20例<sup>1a)</sup>について検討し、特に多発性微小血栓症の特徴が明瞭と思われる2例(症例番号6および8)と、ある程度の特徴を備えている症例番号3および1について、原文の趣旨を損なわない程度に加筆して以下に示す。なお、症例6, 8, 21については、医師からの情報を

まとめた厚労省資料<sup>1b,d)</sup>も参照した。

**症例番号6** (13歳, サーバリックス2回接種, 既往歴特になし)

サーバリックスを2回目接種当日夜から発作的に大腿部などが痛み移動する。下肢, 腰, 顔等に, 全身性, 非対照性, 表在性, 移動性の短時間(数秒から1分程度)の自発痛, 特定の圧痛点なし, 浮腫なし, 気温の変化や緊張, 運動などで痛みは増強する。鎮痛剤無効。**温めると軽減する。**1年後に痛みが一時, 5日間程度消失するも, 再発。1年4か月後悪化。日常生活は送れているが, 痛みで休校するときもあるほどである。検査で炎症は否定的。神経内科の診察で, 「脳神経異常なし, 眼振なし, 筋力・筋緊張異常なし, 深部腱反射異常なし, 失調所見なし, 感覚障害なし。」の記載。また, MRIも異常なし。CRPS (Complex regional pain syndrome) との診断がなされた。

**解説:** 発作性で, 非対称性, 移動性, 圧痛のないごく短時間の疼痛

は, 微小血栓症ができたり溶解したりを繰り返し多発していると考ええると矛盾なく説明が可能である。緊張や運動で増強するのは皮膚の細動脈の収縮で阻血が増強するためと考えられる。また, 温めると軽減するのは温めることで皮膚の細動脈が拡張して血流が再開通するためと考ええると矛盾なく説明が可能である。微小血栓ができて, 線溶系がある程度働いて溶解すると, 組織の器質的な傷害/障害としては残らず, 炎症反応も極めて少ないため, 炎症徴候がない, 神経系の異常が見られない, MRIでも異常がないことなども, 矛盾なく説明が可能である。24症例中, 多発性微小血栓症の徴候を最も明瞭に示している症例。

**症例番号8** (12歳, サーバリックス2回接種。虫垂炎と顎関節症の既往歴があり, 母が現在無症状だがシューグレン症候群との家族歴がある)

2回目のサーバリックスを接種した翌日, 左上肢腫脹と疼痛を主訴に受診。紹介されA病院入院。その後, 左体幹・脛部にも痛みあり, 我慢できないほどでない疼痛部位が増加したが麻痺はない。即効性 $\alpha$ アドレナリンブロッカーのフェントラミン(商品名レギチーン)の使用で症状改善したため複合性局所疼痛症候群(CRPS)と診断された。経過中, 歩けない時期や計算障害もあった。また「泡を吹いて体をがくがくと動かした」「白目をむいて脱力し, 10分程度で覚醒」などでんかん様痙攣発作があったが, 脳波異常はなかった。「足をばたつかせたり, 戦っている夢を見る等異常行動あり(母親情報)」, 接種81日後計算障害あり, その後も移動性疼痛が継続していたが, 11か月

を経過後くらいから、疼痛が改善傾向を示し、計算障害も改善し、1 年 2 か月後ころから歩行可能、スキーも可能になった。乖離症状頻回であると、医師から指摘されている。接種 504 日後で計算障害が目立つ状態とのことである。

**解説：**即効性  $\alpha$  ブロッカーのフェントラミンが有効であったことは、症例 6 で温めて症状の改善を認めた機序と同様、末梢動脈の拡張により、閉塞部位の血流が再開したためと考えると矛盾なく説明が可能である。てんかん様の痙攣発作があったにもかかわらず、脳波異常が認められなかったのは、脳内の微小動脈の血栓が形成されてその部位で放電が起きててんかん様の痙攣発作が生じて、一過性で血流が再開すると、器質的な脳傷害 / 障害は生じないために、脳波検査実施時には、異常脳波は認められなくても矛盾しない。計算障害も一過性であり、計算や記憶に関係する脳の部位に時々できていた微小血栓が生じなくなったということで矛盾なく説明が可能である。以上のように、様々な部位に疼痛があり増加し、レギチーンで改善、計算障害や、脳波異常が検出できないてんかん様の痙攣発作が出現したこと、解離性の症状と誤解されるような、医学的に説明困難な多彩な症状が出現したことなど、多発性微小血栓症の形成と消褪を繰り返していると考ええると矛盾なく説明が可能である。本例も、多発性微小血栓症の特徴が明瞭である。

**症例番号 3** (12 歳、サーバリックス 1 回接種、既往歴特になし)

接種 2 日後、膨疹(じんましん様)、そう痒、下痢あり。5 日後 38℃ 発熱、膨疹増悪、6 日後 B 病

院皮膚科受診。両眼眼瞼結膜充血。口腔内違和感。下肢に膨疹あり。四肢に浸潤触れる癒合した紅斑。CRP5.44mg/dL と上昇。6~9 日後、腹痛が反復、全身の筋肉痛、足首や喉にも痛み、両下肢に一過性に紫斑が出現したが消褪。CRP も正常化。

**解説：**じんましんやそう痒、下痢、眼瞼結膜充血が生じたのは、接種直後ではなく 2 日後以降であり、その後増強した。局所の微小血栓症が多発して微細な組織傷害が起これば、その修復のためにマスト細胞が活性化してじんましんや発疹を起こしうる。本例は、じんましんが先行し、その後、眼瞼結膜の充血や、皮膚では浸潤が触れる癒合した紅斑に進展。さらには、腹痛が反復、全身各部位の痛み、一過性の紫斑など、多発性微小血栓症として矛盾しない症状が連続して出現した。

**症例番号 1** (13 歳、ガーダシル 1 回接種、既往歴特になし)

ガーダシル接種 4 日後、じんましん、9 日後に咳と喘息症状が出現。34 日後には、眼が閉じて開かない(眼瞼痙攣)ため眼科受診。42 日後、咳と手足の痙攣で脳神経外科受診(詳細不明)。50 日後受診した A 病院では、症状を説明できるような脳波異常は認められなかったため、精神科を紹介されたが処方されたクロナゼパムは 3 日服用して自己中止。60 日後には不随意運動が出現した。71 日後、呼吸の乱れと激しい不随意運動のため B 病院小児科入院したが異常なし。99 日後 C 病院でも神経所見に異常を認めず、チックと診断される。224 日後検査目的で入院するも、身体所見も特記すべき異常なし、脳波異常なし。不随意運動は、急速で反復的

な運動で、眼瞼や腹部のヒクヒク、貧乏ゆすり様の運動から、慢性運動性チック障害に分類。舞蹈病やアテトーゼ、ジストニアなどとの鑑別も考えて経過観察が行われる予定であるという。

**解説：**本例も、じんましんや咳・喘息様の症状が生じたのは、接種直後ではなく数日後以降である。下気道の粘膜で微小血栓が多発して微細な組織傷害が起これば、その修復のためにマスト細胞が活性化し、咳や喘息様症状となりうる。また、その後、舞蹈病やアテトーゼ、ジストニアなどの考慮が必要なほどの不随意運動は、中枢の微小血栓症として矛盾しない。総ビリルビン 1.5mg/dL との所見がもともとなのか、新たに生じたものかは不明であるが、肝臓での微小血栓が生じると総ビリルビンの上昇もあり得よう。

## 持続疼痛・不明の神経症状を呈する症例のまとめ

被害者の会から厚労省に提供・公表され、詳細な情報が判明している 20 例<sup>10)</sup>について検討した結果をまとめたものが表 1 である。

20 例のうち、多発性微小血栓症の可能性が高い 2 例のほか、可能性があると考えられた例が 12 例あり、これらを合計すると 14 例(70%)が多発性微小血栓症と矛盾しない例と考えられた。症例 11 および 17 は、可能性が否定できないと考えられた。若年性特発性関節炎(JIA)や SLE、乾癬性関節炎など、自己免疫疾患と考えられた 4 例を除き、原因不明の慢性反復疼痛を呈した 16 例は、全例で、多発性微小血栓症の可能性が高い(2 例)、可能性あり(12 例)、あるいは否定できない(2 例)という結果であった。症例 2 のように小脳に器質的

表1 被害者の会からの情報を元にした20例のまとめ表

【注】症例4,20,22,23の詳細な情報は示されていないので、まとめ表から除いた。

| 番号 | 年齢  | ガ/サ | 接種数 | 症状発現<br>接種からの<br>日数 | 既往歴<br>家族歴<br>など        | 主な症状<br>(特に、多発性微小血栓症として矛盾しない症状)  | 多発性<br>血栓症の<br>可能性 | 転帰         | コメント  |
|----|-----|-----|-----|---------------------|-------------------------|--|--------------------|------------|---|
| 1  | 13  | ガ   | 1回  | 4日                  | なし                      | じんましん、眼瞼痙攣、手足痙攣、急速で激しい反復的な不随意運動。   | あり                 | 継続中        | 発疹の機序は症例3参照。不随意運動は中枢における微小血栓症で矛盾しない。  |
| 2  | 12  | ガ   | 1回  | 28日                 | なし                      | 黒板の字がかすむ、歩行がおかしい、MRIで小脳萎縮、第4脳室拡大あり。小脳失調と診断。  | あり                 | 継続、器質病変    | 視力障害、歩行異常は脳内微小血栓症(不可逆性)による小脳障害として矛盾しない。   |
| 3  | 12  | サ   | 1回  | 6日                  |                         | 接種2日後膨疹(じんましん様)、そう痒、下痢、両眼瞼結膜充血、腹痛反復、全身筋肉痛、足首や喉にも痛み、両下肢に一過性に紫斑。   | あり                 | 軽快傾向       | 微細傷害修復にマスト細胞活性化⇒発疹。全身の多発性疼痛の反復、一過性に紫斑は微小血栓症として矛盾しない。  |
| 5  | 13  | ガ   | 2回  | 初回後45日              | 食物アレルギー                 | 左側腹部痛、全身筋肉痛、腰部～下肢に痛み   | あり                 | 継続中        | 全身の反復する疼痛。  |
| 6  | 13  | サ   | 2回  | 2回目当日               |                         | 短時間(数秒・1分程)の突発的痛みが、下肢、腰、顔等全身性、非対称性に。痛みは表在性、移動性で、特定の圧痛点なし、浮腫なし、気温変化や緊張、運動等で痛み増強。鎮痛剤無効。温めて軽減。痛みで休校もあるほど。                                   | かなり高い              | 継続中        | 発作性、非対称性、移動性の疼痛。緊張や運動で増強は皮膚細動脈収縮のため、加温で軽減は皮膚細動脈拡張で血流再開通のため。多発性微小血栓症として矛盾しない。                |
| 7  | 13  | ガ   | 2回  | 2回後2日               | はとこがムンプス後歩行障害(回復)       | 頭痛、めまい、歩行おぼつかない、歩行スピード遅い、小刻み歩行、通学や階段の昇降に障害。歩行障害の程度が日によって変動。感覚障害や小脳症状なし。MRIでADEM所見なし。   | あり                 | 軽快傾向       | 多彩な症状あり、小刻み歩行はパーキンソン症状の可能性もありうる。微小血栓ではMRIやCTで異常は検出困難。                                       |
| 8  | 12  | サ   | 2回  | 2回後翌日               | 虫垂炎、顎関節症、母が無症状シェーグレン症候群 | 左上肢、左体幹、膝等に移動性疼痛。フェントランで疼痛改善。CRPSの診断。歩行障害、計算障害。脳波異常のないてんかん様痙攣、移動性疼痛が1年程継続後改善傾向。計算障害も改善し、1年2か月後頃から歩行・スキーも可に。但し、504日後計算障害が目立つ。             | かなり高い              | 軽快と再燃繰り返し中 | 様々な部位の疼痛が増加、計算障害、脳波異常のないてんかん様痙攣発作。解離性症状と誤解される説明困難な症状の出現は、多発性微小血栓症の可能性が大。                    |
| 9  | 13  | ガ   | 2回  | 2回後99日              | アレルギー                   | 背骨、左腹部、左手全体の疼痛が増減、左大腿、足趾、腹痛、左臀部に筋肉痛やしびれ、四肢痛、左膝、足関節などに多発(部位一定せず)。感覚障害も神経支配に一致せず、再現性がない。   | あり                 | 軽快傾向か?     | 症状強度の変動する多発性の疼痛、神経支配に一致しない感覚障害は、多発性微小血栓症として矛盾しない。   |
| 10 | 10代 | サ   | 3回  | 2回後8日               | 川崎病                     | 四肢関節痛、関節腫脹あるもXp上異常ない。朝の強張りあり、若年性特発性関節炎と診断。胃潰瘍もあり。  | JIA(RA)血栓否定できない    | 悪化中        | 10代女兒にリウマチと胃潰瘍の同時発症は稀。胃潰瘍は微小血栓症の可能性を否定できない。   |
| 11 | 15  | サ   | 2回  | 初回後数日               | 花粉症、喘息、頭痛               | 頭痛、吐き気。片頭痛を疑われる。頭痛は連日だが日によって変化。非定型の群発頭痛の診断名。時期により変動、2年後も激しい頭痛あり。   | 否定できない             | 継続中        | 片頭痛、非定型の群発頭痛、酸素吸入のみが有効のため虚血性の炎症反応かもしれないが、否定もできない。   |
| 12 | 14  | サ   | 3回  | 3回目当日               | 花粉症                     | 接種直後に腕挙上できないほどの痛み遷延。1年後に全身脱力、15分程度意識消失、左腕痙攣、左上肢の筋力低下。左上肢の激的な疼痛および筋力低下、下肢の脱力、左肩に痛みなど(車いす必要)。疼痛のため夜間覚醒。CT、MRI異常なし、器質的障害発見されず。              | あり                 | 継続中        | 1年後の全身脱力、15分程度意識消失、左腕けいれんなどがあり、車いすが必要となるほどであるのに、器質的障害は発見されない、というのは、脳内に微小血栓症が出現した可能性が否定できない。 |
| 13 | 15  | サ   | 3回  | 3回後64日              | 卵アレルギー                  | 自転車転倒、数日後全身関節痛。発熱、全身関節痛再燃。汎血球減少、肝機能障害、リンパ球減を含む汎血球減少、抗核抗体陽性、抗DNA抗体陽性SLEと診断。   | SLE                | 継続中        |   |
| 14 | 16  | サ   | 3回  | 2回後35日              | 花粉症、祖母RA                | 全身関節痛、膝痛(持続痛)、指の痛み(間欠的)、関節痛以外に有意な所見なし。   | 関節痛                | やや軽快       |   |
| 15 | 15  | サ   | 3回  | 2回後13日              | 側湾症                     | 下肢脱力、頭痛、吐き気、倦怠感、舌先しびれ感、集中力なし、下肢脱力あり。休校がちに。吐き気、頭がくらくら、四肢末端が冷たく変色。唾液が出ず、嘔声、倦怠感、足の脱力、口内乾燥、くらくら感、1.5年後頻尿、口渴、陰股部にできもの(アフタではなく、針反応もない)、舌がビリビリ。 | あり                 | 軽快傾向       | 四肢末端が冷たく変色したことや、陰股部にできもの(アフタではなく、針反応もない)は、末梢の動脈血栓塞栓症によるものとして矛盾しない。                          |
| 16 | 12  | サ   | 3回  | 初回当日                | ASD                     | 接種日夕方、微熱、局部腫脹、痛みが右腕(肘～前腕)から指先、膝などに移動、転倒し易い。2回日は痛み増強、のた打ち回るほど。3回目同様の症状あり。痛みや痛みの移動には波がある。3回目から約11か月後、右手指先が痛い、手指、足、腕の痛み。頭痛、右膝痛、肝臓あり眠れない。    | あり                 | 継続中        | 移動、反復する疼痛、転倒しやすいなど、多発性微小血栓症として矛盾しない。  |
| 17 | 13  | サ   | 3回  | 2回後16日              | 喘息、アトピー                 | 眩暈、気分不良、頭痛、咽頭症状、腹痛、湿疹増悪、上肢しびれ、皮膚に苔癬化あり(頸部)。1回目と3回目接種後に眩暈あり。腹痛と頭痛が繰り返されている。   | 否定できない             | 継続中        | 複数箇所での痛みやめまい、皮膚症状などがあり、典型的とは言えないが否定はできない。   |
| 18 | 14  | サ   | 3回  | 3回後31日              | 脱力発作                    | 3回目接種1か月後、夜に下肢脱力。受診時も両下肢の軽度筋力低下。右上肢運動麻痺、四肢脱力あり。脳波異常を認めない脱力発作を、月に数回ないし十数回繰り返している。腱反射正常、血液検査、X-ray、頭部CT、ECG、EEGなど異常なし。                     | あり                 | 継続中        | てんかん性の脳波異常を認めない脱力発作を繰り返しているが、MRIやCTでは異常なしなので、脳内の微小血栓症として矛盾しない。むしろ可能性が大いにありうる。               |
| 19 | 13  | サ   | 3回  | 3回後100日             | 記載なし                    | 右肘痛、右くるぶし内側腫脹、圧痛。右4,5指しびれ、両手指、左足指、左膝裏側、右足関節、両手指関節、両手指、右肘、左足趾の疼痛、上腕骨外顆と内顆に圧痛。可動域制限なし。突発的痛み。   | あり                 | 継続中        | 体各部位の痛みが急に起きる。可動制限はないため、関節そのものの痛みではないようだ。多発性微小血栓症として矛盾しない。                                  |
| 21 | 15  | サ   | 3回  | 3回後26日              | なし                      | 関節痛。右環指腫脹疼痛、両膝、足中足趾関節(MTP)痛、CK上昇(2527 IU/L)、抗核抗体やRFは陰性。右拇指指節間関節痛、腫脹。足痛みが軽快するとCKは116 IU/Lに低下。   | 乾癬性関節炎(関節症性乾癬)     | 継続中        | 膠原病がベースにあると考えられるが、足の痛みがあるときにはCKが上昇している。このことは、多発性微小血栓症が生じている可能性も否定しえない。                      |
| 24 | 13  | サ   | 3回  | 3回後133日             | 脊柱側湾症                   | 瞬間的に前胸部、背部の鈍痛、体熱感、背部、肋骨、胸の鈍い痛み、咳の違和感、移動する激痛が数分持続、締め付けられるような痛み。右手握力低下、内臓をえぐられるような痛み。自己抗体陰性、胸部レントゲン異常なし。                                   | あり                 | 継続中        | 移動する突発性の激痛が数分持続し、1日数回起きる、というのは、多発性微小血栓症の典型的な症状。   |

ガ：ガーダシル、サ：サーバリックス



病変をきたしている例もあり、やや軽快傾向がある例もあるが、大部分の例で症状は継続している。軽快していても、再燃している例があり、今後年数を経てからの症状の再燃も懸念される。

自己免疫疾患に抗リン脂質抗体症候群が合併することがしばしばあること<sup>4)</sup>を考慮すると、自己免疫疾患であっても、多発性微小血栓症が合併する可能性は大にありうる。現に、症例 10 では、JIA と診断される一方、胃潰瘍を認めている。胃潰瘍は粘膜栄養血管の血栓症によっても生じうるため、この例でも微小血栓症の関与は否定できないであろう。

### 抗リン脂質抗体症候群の 2006 年診断基準

Hughes らにより、SLE などに合併する血栓症<sup>5,6)</sup>や流産<sup>6)</sup>、あるいは中枢神経症状<sup>6)</sup>と抗リン脂質抗体の一つであるループスアンチコアグラント (lupus anticoagulant: LA) との密接な関係が 1983 年に指摘され、その後、Bingley ら<sup>7)</sup>により抗リン脂質抗体症候群 (Antiphospholipid antibody syndrome: APS) と呼ばれるようになった。さらに、SLE などに続発する APS と区別するために、原発性 APS (primary APS) と呼ばれるようになった<sup>8)</sup>。

2006 年に改訂された「抗リン脂質抗体症候群」診断基準<sup>4,9-11)</sup>を表 2 に示す(文献 4,10 および 11 を参考に、文献 9 の改訂診断基準の趣旨を損なわないように一部表現を変更している)。簡略すると、血栓症(動脈、静脈、もしくは微小血管)のエピソードがあり、画像や組織など(ドップラーによる確認も含む)で血栓が確認されているか、早死産や習慣性流産など妊娠合併症があり、かつ 3 種類の抗リン脂質抗体のうち一つでも、12 週離れて

表 2 抗リン脂質抗体症候群改訂診断基準 (改訂 Sapporo 分類)<sup>9)</sup>

| 臨床所見が 1 つ以上あり、1 つ以上の検査所見が 12 週以上離れて確認できた場合に抗リン脂質抗体症候群と診断する |  |  |
|--|--|--|
| 臨床所見   | 血栓症  | 動脈、静脈、小血管の血栓症の臨床的エピソード(画像検査や病理検査などの検査で確認)、血管の大小や発生組織や臓器を問わないが、血管炎によるものや表層静脈血栓は除く   |
|  | 妊娠合併症 (1 項目以上)   | a) 妊娠 10 週以降の形態的正常胎児の原因不明の死亡が 1 回以上<br>b) 子癇、重症妊娠高血圧や胎盤機能不全による 34 週未満の形態的正常胎児の早産が、1 回以上<br>c) 妊娠 10 週未満の自然流産が 3 回以上連続 (母体の解剖学的異常や内分泌学的異常、父母の染色体異常による場合を除く) |
| 検査所見   | 1 ループスアンチコアグラント (LA) 陽性<br>2 抗カルジオリピン抗体 (aCL 抗体: IgG または IgM) が中等度以上陽性 (≥ 40 GPL または ≥ 40 MPL あるいは対照の 99% タイル以上)<br>3 β 2-GP-1 抗体 (IgG または IgM) が中等度以上 (対照の 99% タイル以上) |  |

文献 4, 10, 11 を参考に、文献 9 の改訂診断基準の趣旨を損なわないように一部表現を変更 (原文には多数の脚注あり、詳細は文献 9 を参照のこと)

表 3 診断基準非掲載の抗リン脂質抗体

文献 11 より改変引用

|   |  |
|---|--|
| 1. 抗-PE 抗体                                      | PE: phosphatidylethanolamine             |
| 2. カルジオリピン (CL) 以外の陰性荷電リン脂質 (PA, PS, PI) に対する抗体 | CL: cardiolipin<br>PA: phosphatidic acid |
| 3. β 2GPI の抗ドメイン I 抗体                           | PS: phosphatidylserine                   |
| 4. Vimentin/CL 複合体抗体                            | PI: phosphatidylinositol                 |
| 5. 抗 PT: 抗 PT-抗体と抗 PS 抗体                        | β 2GPI: β 2glycoprotein I                |
| 6. annexin A5 耐性アッセイ                            | PT: factor Xa-prothrombin                |
| 7. IgA 型 aCL と IgA 型 β 2GPI 抗体                  |  |

2 度以上陽性となれば、「抗リン脂質抗体症候群」確定例と診断される。1999 年には検査は、ループスアンチコアグラント (LA) と抗カルジオリピン抗体 (aCL 抗体) の 2 種類のいずれかが 6 週間離れて 2 回以上陽性となることとされていたが、2006 年の改訂で、抗 β 2-GP-1 抗体が加わり、いずれの検査でも、12 週離れて(かつ 5 年以上は離れていないこと)という条件に変更されている。

抗リン脂質抗体といっても、現在検査されているのは、上記の 3 種類の抗体だけであるが、このほかにも、ホスファチジルエタノラミン (PE)、ホスファチジックアシッド (リン酸: PA)、ホスファチジルセリン (PS)、ホスファチジルイノシトール (PI) など、様々なリン脂

質があり、それぞれに対する自己抗体が形成されうる(表 3)<sup>11)</sup>。そのため臨床、症状からは抗リン脂質抗体症候群が強く疑われるものの、抗体が陽性に出ない例がかなり存在し、血清学的陰性抗リン脂質抗体症候群 (SNAPS) と呼ばれている<sup>11)</sup>。これらの例では、2006 年の改訂診断基準記載の 3 つの抗リン脂質抗体以外の様々な自己抗体 (表 3) の検査が推奨されており、これらを検査することによって、新たに抗リン脂質抗体症候群の診断が可能となる<sup>11)</sup>。

抗リン脂質抗体の種類によって、血栓を形成する部位に違いがあって、そのために当然ながら症状が異なるため、共通する診断基準にはない症状についても、これで説明が可能であるとの報告もある<sup>12)</sup>。

抗リン脂質抗体症候群に伴う舞踏病では、舞踏病のエピソード中に撮ったCTやMRIは正常であった<sup>13)</sup>。さらに、舞踏病が自然に消褪したり、同じ人物でも反対側に現れたりもする。このことから、抗リン脂質抗体症候群における舞踏病は、脳梗塞というよりも、可逆的な虚血の形で生じている可能性が論じられている<sup>13)</sup>。てんかん性の痙攣や痙攣重積を繰り返すにも関わらず、MRIや脳波で異常が認められない例が報告されている<sup>14)</sup>が、これらについても、脳の可逆的な虚血の影響がありえよう(詳細は次項に)。

さらには痙攣があり、脳波では異常がなくても、発作3日後のMRIでは両側頭頂部に信号の変化があり、1か月後には消失していたという報告もある<sup>15)</sup>。

したがって、「抗リン脂質抗体症候群」の診断に際しては、確定診断には上記の診断基準を尊重するとしても、その診断基準を満たさないからと言って、この症候群であることを否定してはならないと考える。

画像診断は、不可逆的で大きい閉塞病変があって初めて可能である。ドップラー検査も、ある程度の大きさのある血管でしか、血栓を証明することはできないであろう。画像診断にこだわることなく、症状の経過で微小血栓症でしか説明ができない症状があれば、抗リン脂質抗体症候群の可能性を疑う必要がある。可能なら、詳細な抗体検査を実施し、経過を見ていく必要がある。

### 抗リン脂質抗体症候群の身体症状

神経が通っている部位の動脈が詰まれば、強烈な痛みが生じる。痛みが生じない部位は、脳内の血管や消化管粘膜の表面の微細な血管、大血管内面の栄養血管、心内膜小血管、肝臓や脾臓内の血管な

どごく限られている。ほとんどの組織では、小さい血管が詰まってその部分に激痛が生じるとともに、その組織・臓器の機能に応じた症状が出現する。

妊娠中に胎盤内で血栓が生じると、習慣性流産や、早産・死産となる。筋肉の栄養血管では筋肉痛やCKの上昇、腸管では虚血性腸炎や下痢、腸潰瘍、皮膚では激しければ皮膚潰瘍、軽度なら網状皮斑や紫斑、心臓では心筋梗塞や狭心症発作、弁膜症、心不全が、肺では重症例で急性呼吸窮迫症候群、肺塞栓症、肺出血、肺水腫、腹部臓器では、腎障害、血尿、肝障害、脾梗塞、副腎不全などが生じる。関節の栄養血管で血栓が形成されると、関節痛となって現れ、関節に器質的な傷害が生じたら、修復のための炎症反応が生じうる。さらには、皮膚の極めて小さな血管の血栓が多発して、皮膚に微細な損傷が生じると、その修復のためにマスト細胞が活性化されて脱顆粒し、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターが放出されて痒みやじんましん、発疹といった症状となることが理論的に考えられる。

血栓が形成されて、最も多彩な症状が生じる部位は中枢神経系であろう。閉塞した部位によって、それぞれに応じたあらゆるタイプの中枢・末梢神経系の症状を呈する可能性が理論的に考えられる(神経系の症状については、後でまとめて述べる)。

しかしながら、血栓が形成されて一時的に阻血・虚血あるいは乏血を生じ、痛みや臓器特有の症状が生じて、線溶系の働きで血栓が溶解すると血流が再開する。このため、疼痛をはじめ、臓器・組織特有の症状が消失し、また別の部位で血栓が形成されると、痛みや症状が移動しているように見

える。中枢神経系の症状でも先述のように、片側の舞踏病が消えて反対側に起きる現象や、CTやMRIで検出できないことなどから梗塞というよりは可逆的な虚血が想定されている<sup>13)</sup>のも、血栓の形成と溶解による症状と考えられる。

さらには、症例6と8で解説したように、緊張や運動で症状が増悪し、温めたり即効性 $\alpha$ ブロッカーのフェントラミンで症状が改善することも、血管の収縮で阻血が増悪し、拡張で血流が再開する可逆的な虚血であることを示唆している。

ところで、多発性の血栓による疼痛や感覚異常が、末梢神経の支配領域とは全く無関係に生じるのは当然である。血管内にできた血栓であることを想定できず、神経系の異常と考えてしまうと説明不能に陥り、医師は診断ができなくなる。そのため、比較的名前が知られた病名、たとえば「線維筋痛症」や「複合性局所疼痛症候群: Complex regional pain syndrome (CRPS)」などの病名がつけられることがある。いよいよわからない場合には、「身体化障害あるいは転換性障害(以前「ヒステリー」と呼ばれていた病態)」などとされることは、被害者の会からの情報<sup>16)c)</sup>でもうかがうことができる。

一方、全身の多発性の血栓塞栓症のために、中には短期間で多臓器不全を伴い致死的な経過をとることがあり、これらはcatastrophic antiphospholipid syndrome(劇症型抗リン脂質抗体症候群)と呼ばれる<sup>16-18)</sup>。

### 抗リン脂質抗体症候群の神経症状

抗リン脂質抗体症候群では、体のあらゆる部位の微細な血管から比較的大きな血管まで血栓症を起

表 4 APS による中枢神経症状・所見

## 脳血管障害

## 脳梗塞

一過性脳虚血発作

一過性黒内障

視神経萎縮

脳静脈血栓

頭痛および片頭痛

てんかん

舞踏病、筋緊張異常、錐体外路症状

認知機能の障害

認知症 (痴呆)

多動性障害と行動異常

精神障害

うつ病

精神病

その他関連しうる神経症状・所見

多発性硬化症 (様神経障害)

横断性脊髄炎

特発性頭蓋内圧亢進

ギラン・バレー症候群

感音性・神経性難聴 (聾)

文献 19 を元に文献 20-24 の情報も追加

こしうる。したがって、脳内や脊髄内から末梢の神経節まで、理論的には、あらゆる神経経路が障害されうる。そうは言っても好発部位があるため、比較的多い神経障害について、総説論文では解説されている<sup>9,19-24)</sup>。表 4 は、文献 19 の表を元に、その他の総説論文<sup>20-24)</sup> や診断基準<sup>9)</sup> を参考にして加筆したものである。

神経機能の重要な部分の血管が阻血しても一時的で溶解すれば神経症状も一時的であるが、血栓が溶解しなければ、ニューロンは死滅するために、神経症状が持続することになる。

舞踏病、ジストニア、アテトーゼ様の動きが持続している被害者の映像が、被害者の会のホームページ<sup>3)</sup> にアップされている (<http://shikyuukeigan.fem.jp/>, 図参照)。自分の意志ではコントロールすることができない、まさしく不随意

図 被害者の会のホームページで紹介されている症例のイメージ



左図：ジストニアあるいは舞踏病様の不随意運動



右図：アテトーゼないしは舞踏病様の不随意運動。

運動そのもので、極めて印象的である。

錐体外路系が虚血障害を起こせば、舞踏病やジストニア、パーキンソン症状など大きな不随意運動が生じたり、チックやアテトーゼなども起こりうる。先述のごとく、半身の舞踏病が治まったと思うと、反対側の舞踏病が起き、CT や MRI でも異常が検出されない、と言ったことがしばしばある。血栓症が永続して器質化してニューロンの壊死を起こせば神経障害は永続し、病変が大きければ MRI などでも検出可能な場合はもちろんある。

定型的な多発性硬化症と、多発性硬化症には一般的でない症状を伴う非定型的な多発性硬化症患者の場合では、抗リン脂質抗体陽性例は、非典型的な多発性硬化症に圧倒的に多いとされている<sup>20)</sup>。

頭痛・片頭痛については、改訂診断基準<sup>9)</sup> ではエビデンスが少なくと評価されているが、理論的には十分に可能性があり、除外することは不適切であろう。

多発性硬化症や炎症性腸疾患、SLE、リウマチなどの典型的自己免疫疾患に、抗リン脂質抗体症候群が合併していることも多いので、診断困難な病態に際しては、抗リ

ン脂質抗体症候群を想定して、表 2 および表 3 の抗リン脂質抗体検査が必要である。

## 日本では原因不明の痛みが多いのか？

日本では、海外に比較して持続する痛みが特に大きく問題にされている。正確な頻度の比較は不可能であるが、日本における抗リン脂質抗体症候群では、静脈系の血栓症に比較して動脈系の血栓が多いとされている<sup>25)</sup>。静脈の血栓はあまり痛みを伴わず、動脈血栓は痛みを伴いやすい。このことが、日本で HPV ワクチン接種後に疼痛性の病態が目立つ原因かもしれない。

## HPV ワクチン接種後の抗リン脂質抗体症候群

では、HPV ワクチンで抗リン脂質抗体症候群が誘発されるのだろうか。PubMed を、“antiphospholipid syndrome vaccine”で検索すると 26 件ヒットするが、“hvp vaccine”を加えると何もヒットしない。SCOPUS を検索すると、それぞれ 95 件と 1 件がヒットした。ただし“hvp vaccine”を加



表5 APSとの関連が指摘されているワクチン/アジュバント

## ワクチン

破傷風トキソイド

B型肝炎ワクチン

インフルエンザワクチン

## アジュバント

Freund adjuvant (complete/incomplete)

アルミニウムアジュバント

MPL (monophosphoryl lipid A)?

表6 ワクチン/アジュバントとAPSの要点

1. 抗リン脂質抗体症候群(APS)は、感染およびワクチンによって誘発される。
2. 健康人に破傷風トキソイド接種すると、抗 $\beta$ 2GPIを誘導する/抗破傷風トキソイドは、分子構造が類似するため交差反応がある。
3. 破傷風トキソイドワクチンは接種マウス系とアジュバントの違いによりAPSを誘導する。
4. 感染やワクチン誘発性APSは、アジュバント誘発自己免疫症候群(ASIA)と関連がある。

文献19を元に文献20-24の情報も追加

文献31を元に改変

えてヒットした1件は、サーバリックスで用いたアジュバント(AS04)の安全性を主張する製薬会社の作成した論文<sup>26)</sup>であり、検討した自己免疫疾患に、抗リン脂質抗体症候群が含まれているために検索でヒットしたものである。

ガーダシルの申請資料概要<sup>27)</sup>の有害事象として、初回接種から7か月目以降2年までに発症した自己免疫疾患として、ガーダシル群と対照群にそれぞれ1人ずつ抗リン脂質抗体症候群が報告されていたが、因果関係の評価は不明であり、積極的にHPVワクチン接種後に抗リン脂質抗体症候群が発症したことは、全くこれまでに報告されていない。

本誌8月号<sup>2)</sup>で引用紹介したTomljenovicら<sup>28)</sup>による例は、HPVワクチンを接種後、刺すような痛みや片頭痛をはじめ、さまざまな神経症状や記憶障害などが出現した後、2例とも突然意識消失して死亡した。通常の脳の組織学的検査ではニューロンの脱落はなく、炎症反応やグリアの増生も認めなかったという。著者らは、抗リン脂質抗体症候群についての考察をしていないが、臨床的な経過と突然死したにも関わらず組織学的な所見が極めて乏しいことが、逆に抗リン脂質抗体症候群を疑わせる。

## 感染/ワクチン/アジュバント誘発性抗リン脂質抗体症候群

感染後に自己免疫疾患がしばしば生じること、抗リン脂質抗体症候群も感染後に生じることが以前から知られていたことを、BlantおよびShoenfeldらが総説<sup>29-31)</sup>で述べている。また、抗リン脂質抗体の一つである $\beta$ 2GPIと破傷風トキソイドワクチンの分子構造に類似点があることから、破傷風トキソイドをある種の実験動物に接種したところ、消失胎仔数が多くなり、抗リン脂質抗体症候群を発症させることができた<sup>32)</sup>。またヒトでもジフテリア-破傷風ワクチン接種数か月後に臨床的/血清学的に確実な抗リン脂質抗体症候群を発症した<sup>29)</sup>。一人は首の痛みや突発性の筋肉攣縮、Lhermitte徴候(頸部を前屈させると、四肢や体幹への電撃様の異常感覚の放散が誘発される徴候)、痙攣性四肢麻痺、両側視神経炎など、特徴的な臨床経過と検査結果から抗リン脂質抗体症候群と診断され、ワクチンとの関連は否定できないとされている<sup>29)</sup>。

遺伝子組み換えB型肝炎ワクチン接種後にも抗リン脂質抗体が証明されている<sup>33)</sup>。85人の健康な学生(女性63人、男性22人、平均年齢20.8歳)に対して、B型ワクチン

チンを3回接種したところ、1回目のワクチン接種から1か月後に、一部の人で、IgGまたはIgMの抗カルジオリピン抗体(aCL)、抗 $\beta$ 2GPI抗体、もしくはループスアンチコアグラント(LA)の変化が認められた( $p<0.001$ )。2人はaCLが一過性に中等度にまで上昇して5か月後に低下し、2人は抗核抗体が6か月間の追跡期間中陽性であった。こうしたことから、B型肝炎ワクチンは頻度は低いものの、抗カルジオリピン抗体を誘導しうると結論づけられている<sup>33)</sup>。

インフルエンザワクチンについても、稀にはあるが、抗リン脂質抗体症候群が報告されている<sup>29)</sup>。また、別の調査<sup>34)</sup>では、92人の健康成人に対してインフルエンザワクチンを接種し、抗 $\beta$ 2GPI抗体など抗リン脂質抗体を測定し、有意ではないものの、1か月後や6か月後にIgMやIgAの抗 $\beta$ 2GPI抗体の上昇を認め、15%でループスアンチコアグラント(LA)の上昇を認めている。7人(8%)で自己抗体が上昇したままであり、2人には抗リン脂質抗体が上昇し続けていた(1人はIgM型LA、1人はIgA型抗 $\beta$ 2GPI抗体)。抗リン脂質抗体症候群の臨床症状は認められなかったが、ワクチン接種後の抗リン脂質抗体の上昇の頻度は少なくない



ことが示されている。

さらには、自己免疫疾患に罹患傾向のない 2 つの系のマウスに対して、種々のアジュバントを加えたり、アジュバントで前処置をして破傷風トキソイドを接種し、抗リン脂質抗体症候群を誘発させることができる<sup>35)</sup>。

こうしたことから、アジュバント誘発性自己免疫症候群 (Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvant: ASIA) と、抗リン脂質抗体症候群との関係が指摘されている<sup>29,30)</sup>。

**表 5** に、抗リン脂質抗体症候群との関連が、ヒトあるいは動物実験で指摘されているワクチンとアジュバントをまとめて示し、**表 6** には感染やワクチン、あるいはアジュバントと抗リン脂質抗体症候群との関連に関する要点を文献 31 の表を引用し、一部改変して示した。

### HPV ワクチンによる抗リン脂質抗体症候群の可能性

臨床的に抗リン脂質抗体症候群の徴候がなくとも検査すると、かなりの頻度で抗リン脂質抗体や他の自己抗体の上昇が認められる可能性がある。本誌 4 月号<sup>36)</sup> や 8 月号<sup>2)</sup> で指摘したように、HPV ワクチンは、強力なアジュバントを含む。特にサーバリックスのアジュバント AS04 は、リポ多糖体中の強力なアジュバント成分であるリピッド A の誘導体 (MPL: 単リン酸リピッド A) と水酸化アルミニウムからなるアジュバント複合体である。もともと、高い抗体価を持続させる目的で添加しているため、アジュバント作用が強力であり、著しく高頻度の疼痛が示すように組織傷害性が強く、接種直後から失神・意識消失が著しく高頻

度である<sup>2)</sup>。

感染に対する免疫の形成に pathogen associated molecular patterns (PAMPs) が関係すると同様の発想で、組織傷害が生じた場合の免疫形成に、damage associated molecular patterns (DAMPs) が想定され、それが引き金となって免疫反応カスケードが進行する機序が自己免疫の形成にも関係するとの仮説が提案されている<sup>37)</sup>。

リン脂質は生体二重膜の基本的な成分である。感染や損傷によって組織・細胞が傷害されれば、大量のリン脂質が放出され、分解・処理される。その過程で非自己化したリン脂質に対する自己抗体が形成される可能性は否定できないであろう。生体成分の中では極めて豊富な物質であるため、形成される自己抗体の量も他の物質に対する自己抗体に比較すると多いかもしれない。自己抗体との反応で生じる病態が極めて非特異的であるために目立たないだけで、実際には、診断されているよりもはるかの多くの疾患に関係している可能性が考えられよう。

### 厚生労働省研究班の共通の診療指針について

HPV ワクチンの接種を受けた人に生じる原因不明の痛みやしびれなどの害について、信州大を中心とする六大学病院でつくる厚生労働省研究班 (代表・池田修一信大脳神経内科教授) が、「共通の診療指針を作り、患者を体系的に診る専門医療体制を整えた」と報道されている<sup>38)</sup>。しかしながら、報道された共通の診療指針には、「1. 詳細な問診 2. 身体診察 3. 血液検査は免疫学的な抗体検査 (一部患者への脳脊髄液検査) 4. MRI 5. 一部

患者への末梢神経伝導速度測定

6. 一部患者への起立試験、可能な限りホルモン測定も」という 6 項目が記載されているものの、現在のところ、抗リン脂質抗体症候群の診断に必要な、「血栓症の診断」や、「抗リン脂質抗体検査」が含まれているかどうかは不明である。含まれていないならぜひともこれらの検査を含めることを提案する。

### 臨床の間では

臨床医は、HPV ワクチン接種後の患者の訴えを適切にとらえ、多発性微小血栓症と抗リン脂質抗体症候群の可能性を念頭において診療し、必要な検査をタイミングを失わずに実施する必要がある。

### 【追加情報】

本稿脱稿後に、“sle AND hpv vaccine”で検索したところ、PubMed 7 件、SCOPUS 15 件中、1 文献<sup>39)</sup>に、6 症例中 2 例で抗リン脂質抗体が陽性であったと報告されていた。1 人は SLE 様症状に抗核抗体と抗カルジオリピン抗体が陽性であった。もう 1 例は、発熱と頭痛や関節痛を伴い IgM 型の抗カルジオリピン抗体とループスアンチコアグラントが持続陽性であり、MRI で異常が認められないことから、抗リン脂質抗体症候群の所見に一致するとされている。

またこの文献<sup>39)</sup>で引用されていた米国 FDA への自発報告害反応の分析結果<sup>40)</sup>では、12,424 件の HPV ワクチン接種後の害反応報告中 (9910 件はガーダシル単独使用例)、ギランバレー症候群 42 件、横断性脊髄炎 10 件、深部静脈血栓症 56 件が報告され、深部静脈血栓中 2 件は抗リン脂質抗体症候群と

報告されていた。また、6～17歳女性では深部静脈血栓のPRR(相対報告比)は4.8( $p=0.04$ )、18-29歳ではPRRが6.7( $p=0.006$ )であり、どちらの年齢でも有意な害反応シグナルが検出された。

本稿の一部は、「薬のチェックは命のチェック」No 52(2013年10月発行)に掲載した。

## 参考文献

- 1) 平成25年度第2回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成25年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)  
a) ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について(勧告)  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034kbt.html>  
b) 配布資料 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f.html>  
c) 配布資料、議題2:資料2-7 全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会から提示のあった症例  
[http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034ht\\_1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034ht_1.pdf)  
d) 配布資料、議題2:資料2-8 子宮頸がん予防ワクチン接種後の疼痛関連症例等について  
[http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034hte\\_1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034hte_1.pdf)
- 2) 浜六郎, HPVワクチンによる意識消失の頻度とその発症機序についての考察, TIP「正しい治療と薬の情報」28(4):67-74. 2013. [https://tip-online.org/memberspdf/2013\\_08.pdf](https://tip-online.org/memberspdf/2013_08.pdf)
- 3) 全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会  
<http://shikyukeigan.fem.jp/>
- 4) 堀田哲也, 抗リン脂質抗体症候群の臨床と基礎的研究の進歩, 日本臨床免疫学会会誌, 2012, 35(6):481-494
- 5) Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkon KB, Loizou S, Hughes Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. Br Med J (Clin Res Ed). 1983 Oct
- 6) Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. Br Med J (Clin Res Ed). 1983 Oct 15;287(6399):1088-9.
- 7) Bingley PJ, Hoffbrand BI. Antiphospholipid antibody syndrome: a review. J R Soc Med. 1987 Jul;80(7):445-8.
- 8) Asherson RA, Hughes GR. Recurrent deep vein thrombosis and Addison's disease in "primary" antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 1989 Mar;16(3):378-80.
- 9) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306.
- 10) 大友耕太郎, 抗リン脂質抗体測定の意味, 日本臨床免疫学会会誌, 2012, 36(2):63-70
- 11) Nayfe R, Uthman I, Aoun J, Saad Aldin E, Merashli M, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford). 2013 Aug;52(8):1358-67
- 12) Cardoso F. Difficult diagnoses in hyperkinetic disorders - a focused review. Front Neurol. 2012;3:151.
- 13) Bingley PJ, Hoffbrand BI. Antiphospholipid antibody syndrome: a review. J R Soc Med. 1987 Jul;80(7):445-8.
- 14) Maalouf NN, Hinduja A, Shihabuddin BS. Primary antiphospholipid syndrome manifesting as partial status epilepticus. Neurosciences (Riyadh). 2013 Apr;18(2):160-2.
- 15) Spreafico R, Binelli S, Bruzzone MG, Croci D, Rumi V, Angelini L. Primary antiphospholipid syndrome (PAPS) and isolated partial seizures in adolescence. A case report. Ital J Neurol Sci. 1994 Sep;15(6):297-301.
- 16) 山崎雅英, 劇症型抗リン脂質抗体症候群, 日本臨床免疫学会会誌 28(6):357-364, 2005
- 17) Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Curr Opin Hematol. 2000 Sep;7(5):325-9
- 18) Triplett DA, Asherson RA. Pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). Am J Hematol. 2000 Oct;65(2):154-9
- 19) Arnson Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. Semin Arthritis Rheum. 2010 Oct;40(2):97-108.
- 20) Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. Rheumatology (Oxford). 2003 Feb;42(2):200-13
- 21) Rodrigues CE, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. Eur J Clin Invest. 2010 Apr;40(4):350-9.
- 22) Cimaz R, Meroni PL, Shoenfeld Y. Epilepsy as part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). Lupus. 2006;15(4):191-7.
- 23) Katzav A, Chapman J, Shoenfeld Y. CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome. Lupus. 2003; 12(12):903-7
- 24) Chapman J, Rand JH, Brey RL, Levine SR, Blatt I, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Non-stroke neurological syndromes associated with antiphospholipid antibodies: evaluation of clinical and experimental studies. Lupus. 2003;12(7):514-7
- 25) Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O, Odani T, Otomo K, Kato M, Oku K, Kon Y, Horita T, Ya-suda S, Koike T. Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with antiphospholipid syndrome. Lupus. 2012 Dec;21(14):1506-14
- 26) Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, Dubin G. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. Hum Vaccin. 2009 May;5(5):332-40
- 27) 申請資料概要 [http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?MSD\(株\)ガーダシル水性懸濁筋注, ガーダシル水性懸濁筋注シリッジに関する資料](http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?MSD(株)ガーダシル水性懸濁筋注, ガーダシル水性懸濁筋注シリッジに関する資料)
- 28) Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? Ann Med. 2013 Mar;45(2):182-93. Epub 2011 Dec 22.
- 29) Blank M, Israeli E, Shoenfeld Y. When APS (Hughes syndrome) met the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Lupus. 2012 Jun;21(7):711-4.
- 30) Katzav A, Kivity S, Blank M, Shoenfeld Y, Chapman J. Adjuvant immunization

- induces high levels of pathogenic antiphospholipid antibodies in genetically prone mice: another facet of the ASIA syndrome. *Lupus*. 2012 Feb;21(2):210-6.
- 31) Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jul;24(4):389-93
- 32) Zivkovic I, Stojanovic M, Petrusic V, Inic-Kanada A, Dimitrijevic L. Induction of APS after TTd hyper-immunization has a different outcome in BALB/c and C57BL/6 mice. *Am J Reprod Immunol*. 2011 May;65(5):492-502
- 33) Martinuc Porobic J, Avcin T, Bozic B, Kuhar M, Cucnik S, Zupancic M, Prosenc K, Kveder T, Rozman B. Antiphospholipid antibodies following vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. *Clin Exp Immunol*. 2005 Nov;142(2):377-80.
- 34) Toplak N, Kveder T, Trampus-Bakija A, Subelj V, Cucnik S, Avcin T. Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults. *Autoimmun Rev*. 2008 Dec;8(2):134-8.
- 35) Dimitrijević L, Živković I, Stojanović M, Petrušić V, Živančević-Simonović S. Vaccine model of antiphospholipid syndrome induced by tetanus vaccine. *Lupus*. 2012 Feb;21(2):195-202
- 36) 打出喜義, 小林真理子, 浜六郎, 別府宏樹, HPV ワクチンの効果と害, TIP「正しい治療と薬の情報」2013: 28 (2): 17-27. <http://tip-online.org/>
- 37) Kono H, Rock KL How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol*. 2008 Apr;8(4):279-89.
- 38) 信濃毎日, 子宮頸がんワクチン 接種副作用に共通診療指針 10 月 11 日(金) <http://www.shinmai.co.jp/news/20131011/KT131010FTI090010000.php>
- 39) Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, Doria A, Shoenfeld Y. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013 Sep;32(9):1301-7.
- 40) Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, Izurieta HS, Ball R, Miller N, Braun MM, Markowitz LE, Iskander J. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009 Aug 19;302(7):750-7

## HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患罹患のリスク分析

浜 六郎\*, 谷田憲俊\*\*

本報告では、現時点で利用しうるデータを用いて、可能な限り正確な時期別罹患率の推定を行ったが、そのデータには不明な点が少なくない。両ワクチンの製造・販売企業は、本報告の推定に用いたデータに誤りがあるなら指摘し、これを検討しようとする筆者らを含め、第三者が利用可能な形で試験総括報告書および、その後の追跡調査結果報告書を開示して頂きたい。

### 要旨

HPV ワクチン接種後にワクチンやアジュバントが自己免疫疾患罹患に影響しないと仮定すれば、季節別の変動を除いては、接種後の時期別の変動はないはずである。HPV ワクチンのランダム化比較試験につき、時期別に自己免疫疾患などの罹患率を比較したところ、ガーダシルもサーバリックスも、対照群(アルミニウムアジュバントもしくはアルミニウムアジュバント入り A 型肝炎ワクチン)とともに、自己免疫疾患や慢性疾患などの罹患率、死亡率が、時期別に大きく変動していた。サーバリックスでは約 3.5 年以降は 2~3 年までよりさらに増加が著しかった。このことは、HPV ワクチンおよびアジュバントが、自己免疫疾患や慢性疾患罹患率や死亡率を増加させうることを強く示唆する。強力なアジュバントを不可欠とする HPV ワクチンは、各種自己免疫疾患を増加させている可能性が高く、接種後 4 年を超えてもなお継続して害の増加が懸念されるため、長期継続監視が必要である。

### はじめに

HPV ワクチン接種後、体中の痛みを訴えるケースについて「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛がヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン接種後に特異的に見

られたことから、同副反応の発生頻度等がより明らかになり、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勧奨すべきではない」との合同会議<sup>1a)</sup>の意見を受け、厚生労働省(厚労省)は積極的な勧奨

を抑えることを決めた<sup>1b)</sup>。このことに象徴されるように、また「全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会」(被害者の会と略)への多くの情報<sup>1c,d,2)</sup>が示すように、HPV ワクチン接種後、多くの医師にとって解釈・説明不可能な病態が多発している。

実際、HPV ワクチン接種後の失神・意識消失は他のワクチンと比して極めて高頻度であり<sup>3)</sup>、強力なアジュバント(主にアルミニウムアジュバント、以下アラム adj)を含有する HPV ワクチンによりさまざまな機序で生じている可能性を筆者らは指摘した<sup>3-6)</sup>。被害者の会からの公表情報で特に問題とされ原因不明であったのが、突発的で一過性の痛みが時間をおいて多発したり(患者は痛みが移動すると訴える)、脳波や画像診断では異常をとらえることのできない一過性の意識障害や視力障害、計算力の低下、てんかん様痙攣発作や、舞蹈病・ジストニアなどの錐体外路症状である。現在まで

\* 医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

\*\* 北斗病院 在宅医療科



のところ公表論文による指摘はないものの、既存の疾患概念では説明困難で現在不明とされている症状の多くが、「抗リン脂質抗体症候群」として矛盾なく説明が可能であることを筆者らは提唱した<sup>5,6)</sup>。HPV ワクチン接種後に刺すような痛みをはじめさまざまな神経症状や記憶障害などが出現後、突然意識消失し死亡した2例を Tomljenovic ら<sup>7)</sup>は、自己免疫疾患性血管炎として報告したが、これらの症例についても、抗リン脂質抗体症候群で矛盾なく説明が可能であることを指摘した<sup>6)</sup>。実際、アジュバントだけで抗リン脂質抗体をはじめ自己免疫疾患を誘発しうることが指摘されている<sup>8-12)</sup>。

これまでの報告<sup>13-18)</sup>では、HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患罹患率などに関しては、ランダム化比較試験のメタ解析<sup>14,15)</sup>では対照群と比較して、またコホート研究<sup>16,18)</sup>でも、非接種対照集団における罹患率と比較して差はなかったとされている。

しかしながら、ガーダシル<sup>19ab)</sup>、サーバリックス<sup>20abc)</sup>のランダム化比較試験(RCT)で、ワクチン群と対照群で有意の差はないものの、ガーダシルでは接種後2年間で自己免疫系有害事象(非特異的症状も含め)が2.3%<sup>19b)</sup>、サーバリックスでは接種後3.6年間で、新たな慢性疾患罹患率が3.2%<sup>20c)</sup>、自己免疫疾患が1.0%<sup>20c)</sup>などは、20歳前後の若い女性にしては高率すぎると考えられる。

原因不明とされている接種後の疼痛・発作性あるいは持続性の運動障害などと HPV ワクチン接種との因果関係の解明には、HPV ワクチン接種後の特に自己免疫疾患の罹患率について分析することが必要であろう。そこで、接種後時期別に自己免疫疾患や慢性疾患などの罹患率、死

亡率を詳しく分析したところ大きな変動がみられ、接種の影響によると示唆されたので報告する。なお、同世代一般人口女性の罹患率との比較は次号で述べる。

## 調査方法

### (1) 基本的な方法

PubMed および PMDA のホームページ(医療用医薬品の承認審査情報)<sup>19,21)</sup>を検索し、ガーダシルおよびサーバリックスの第Ⅱ相と第Ⅲ相のランダム化比較試験(RCT)を検索し、ワクチン群と対照群における接種後の時期別に自己免疫系有害事象の件数や曝露人口(人年)が得られる場合<sup>19b,20abc)</sup>には、それらを抽出し、時期別に罹患率(incidence: 人/10万人年)を計算した。

そのうえで、各期間、有害事象別に、1) HPV ワクチン群と対照群間での比較  
2) 接種後の時期(ガーダシルは2時期、サーバリックスは3時期)による比較、を実施した。なお、3) 炎症性腸疾患(クローン病と潰瘍性大腸炎)、多発性硬化症、SLE については、ランダム化比較試験の対象者女性とほぼ同年齢(ガーダシルの試験では実質上16～23歳)の一般人口女性集団(15～24歳)における罹患率との比較を行ったが、これは別論文として報告する予定である。

### (2) ワクチン群と対照群について

ガーダシルは、ウイルス様粒子(VLP)をアジュバントであるアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩(AAHS)に吸着させたものであり<sup>19)</sup>、対照群の4.3%に生理食塩液が用いられた以外、大部分(95.7%)で AAHS が用いられている<sup>19)</sup>。

一方、サーバリックスには、VLP に新規のアジュバント AS04 が添

加されている。AS04 は、水酸化アルミニウム(アルミニウムとして500 μg)とモノホスホリルリピッド A (MPL) 50 μg が添加されている(MPL はリポ多糖体(LPS)の成分で強力なアジュバント作用のあるリピッド A の誘導体)<sup>5,21)</sup>。対照群は、アラム adj 入り A 型肝炎ワクチン(HA ワクチン)である<sup>20,21)</sup>。

### (3) 期間の分類、有害事象、曝露人年について

#### 1) ガーダシルについて

##### a) 期間の分類

ガーダシルについては、公表論文中には自己免疫疾患関連の有害事象の記載はなかったが、申請資料概要<sup>19b)</sup>に記載されていた2つの表(表 A は約2年間の追跡期間中に発生した自己免疫疾患関連事象の件数が、表 B は7か月目(M7)から約2年間に発生した自己免疫疾患関連事象の件数が記載されている)をもとに、第1回接種日(D1)から第3回目(およそ6か月後)接種日の約1か月目、すなわち約7か月目(M7)までを1期、M7から試験終了まで(平均してD1から約2年目: Y2)を2期として罹患率を計算した。図 A に、期間の分類について示した。

##### b) 有害事象

これらの表のもとになった試験は、007 試験、013 試験、015 試験、016 試験、018 試験であり、007 試験(後期第Ⅱ相試験)以外はすべて第Ⅲ相試験である。016 試験は対照群を持たず、016 試験と018 試験は男性対象者を含んでいる。

そして、表 A は、これら5試験から女性のための自己免疫系有害事象を、約2年間の試験期間(D1～Y2)にわたって集計したものである。

一方、表 B は016 試験を含まず、男性対象者を含めて自己免疫系有害事象を集計したものである。表 B

表 A : ガーダシル RCT における自己免疫系有害事象の患者数(全期間:平均約 2 年)

## 9～26歳的女性被験者における自己免疫系疾患

9～26歳的女性被験者を対象とした臨床試験において、追跡期間中に認められた新たな医学的事象について評価した。GARDASIL、AAHS 又は生理食塩水プラセボの接種を受け、自己免疫系疾患を示唆する新たな医学的事象が認められた被験者数を表9に示す。本集団には、本剤、AAHS 又は生理食塩水プラセボの接種を1回以上受け、安全性データが得られたすべての女性被験者が含まれる。

表9 9～26歳的女性被験者において、GARDASIL の臨床試験組入れ後、自己免疫系疾患を示唆する医学的事象を報告した被験者数 (因果関係は問わない)

| 自己免疫系疾患                   | GARDASIL 群<br>(N=10706) | AAHS <sup>†</sup> 対照群又は<br>生理食塩水プラセボ群<br>(N = 9412) |
|---------------------------|-------------------------|---|
|                           | n (%)                   | n (%)   |
| 関節痛／関節炎／関節障害 <sup>‡</sup> | 120 (1.1)               | 98 (1.0)  |
| 自己免疫性甲状腺炎                 | 4 (0.0)                 | 1 (0.0)   |
| セリアック病                    | 10 (0.1)                | 6 (0.1)   |
| インスリン依存性糖尿病               | 2 (0.0)                 | 2 (0.0)   |
| 結節性紅斑                     | 2 (0.0)                 | 4 (0.0)   |
| 甲状腺機能亢進症 <sup>§</sup>     | 27 (0.3)                | 21 (0.2)  |
| 甲状腺機能低下症 <sup>  </sup>    | 35 (0.3)                | 38 (0.4)  |
| 炎症性腸疾患 <sup>*</sup>       | 7 (0.1)                 | 10 (0.1)  |
| 多発性硬化症                    | 2 (0.0)                 | 4 (0.0)   |
| 腎炎 <sup>*</sup>           | 2 (0.0)                 | 5 (0.1)   |
| 視神経炎                      | 2 (0.0)                 | 0 (0.0)   |
| 色素沈着障害 <sup>**</sup>      | 4 (0.0)                 | 3 (0.0)   |
| 乾癬 <sup>**</sup>          | 13 (0.1)                | 15 (0.2)  |
| レイノー現象                    | 3 (0.0)                 | 4 (0.0)   |
| 関節リウマチ <sup>§§</sup>      | 6 (0.1)                 | 2 (0.0)   |
| 強皮症／モルフェア                 | 2 (0.0)                 | 1 (0.0)   |
| スティーブンス・ジョンソン症候群          | 1 (0.0)                 | 0 (0.0)   |
| 全身性エリテマトーデス               | 1 (0.0)                 | 3 (0.0)   |
| ブドウ膜炎                     | 3 (0.0)                 | 1 (0.0)   |
| 合計                        | 245 (2.3)               | 218 (2.3)   |

<sup>†</sup> アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩

<sup>‡</sup> 関節痛／関節炎／関節障害には次の事象を含む：関節痛、関節炎、反応性関節炎及び関節症

<sup>§</sup> 甲状腺機能亢進症には次の事象を含む：バセドウ病、甲状腺腫、中毒性結節性甲状腺腫及び甲状腺機能亢進症

<sup>||</sup> 甲状腺機能低下症には次の事象を含む：甲状腺機能低下症及び甲状腺炎

<sup>\*</sup> 炎症性腸疾患には次の事象を含む：潰瘍性大腸炎、クローン病及び炎症性腸疾患

<sup>\*</sup> 腎炎には次の事象を含む：腎炎、微小病変糸球体腎炎及び増殖性糸球体腎炎

<sup>\*\*</sup> 色素沈着障害には次の事象を含む：色素沈着障害、皮膚色素脱失及び尋常性白斑

<sup>\*\*</sup> 乾癬には次の事象を含む：乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性関節症

<sup>§§</sup> 関節リウマチには若年性関節リウマチを含む。関節リウマチにカウントされた1例の女性被験者は、第130日に有害事象として関節リウマチを報告した。

N = 組み入れられた被験者数

n = 特定の新たな医学的事象を報告した被験者数

注：1例の被験者に2件以上の新たな医学的事象がみられた場合、当該被験者は同一カテゴリ内では1回のみカウントされた。異なる項目においては、その被験者は複数のカテゴリに含まれる。

・ ガーダシル申請資料概要 (文献 19b) より

・ 007 試験, 013 試験, 015 試験, 016 試験, 018 試験の対象者は 9 ～ 26 歳全女性だが, 大部分は 16 ～ 23 歳(suppl 3 参照)。表 A は全期間 (D1 ～ 2 年間) を集計したもの。男性は含まない。

・ 生理食塩水対照は、対照群全体の 4.3% (96%がアジュバント対照)。016 試験は 0.3%

から除かれた 016 試験の対象者の総曝露人年は、集計全体の 0.3%に過ぎないので、分子の調整は無視し

うるとみなし(一部 016 試験からの発症もありうるが無視し)、集計から除外した。また、報告有害事象の

うち、表 B にあり表 A にないものは男性に発生した事象として除外した。

表B: ガーダシル RCT における自己免疫系有害事象の患者数 (M7 ~ Y2)

表2.7.4B: 11 各ワクチン接種群での Month 7以降に報告された全被験者の  
自己免疫系疾患の可能性がある新たな医学的事象の要約  
(007試験、013試験、015試験及び018試験)

| 用語                      | V501群<br>(N=9,919) |       | プラセボ群<br>(N=9,393) |       |
|-------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|
|                         | n                  | %     | n                  | %     |
| 特異的事象                   | 31                 | (0.3) | 29                 | (0.3) |
| 自己免疫性血小板減少症             | 1                  | (0.0) | 0                  | (0.0) |
| 特発性血小板減少性紫斑病            | 0                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| 自己免疫性甲状腺炎 <sup>  </sup> | 3                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| 潰瘍性大腸炎                  | 1                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| クローン病                   | 4                  | (0.0) | 2                  | (0.0) |
| 抗リン脂質抗体症候群              | 1                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| 強直性脊椎炎 <sup>†</sup>     | 1                  | (0.0) | 0                  | (0.0) |
| 若年性関節炎                  | 1                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| 乾癬性関節症                  | 0                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| 関節リウマチ                  | 4                  | (0.0) | 0                  | (0.0) |
| シェーグレン症候群               | 1                  | (0.0) | 0                  | (0.0) |
| 全身性エリテマトーデス             | 1                  | (0.0) | 3                  | (0.0) |
| 多発性硬化症                  | 2                  | (0.0) | 3                  | (0.0) |
| 重症筋無力症                  | 0                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| 微少病変糸球体腎炎               | 1                  | (0.0) | 0                  | (0.0) |
| 増殖性糸球体腎炎                | 0                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| 白血球破砕性血管炎               | 0                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| 爪乾癬                     | 1                  | (0.0) | 0                  | (0.0) |
| 天疱瘡                     | 1                  | (0.0) | 0                  | (0.0) |
| 乾癬 <sup>*</sup>         | 8                  | (0.1) | 11                 | (0.1) |
| 膿疱性乾癬                   | 0                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| 非特異的事象                  | 67                 | (0.7) | 69                 | (0.7) |
| 心膜炎                     | 1                  | (0.0) | 0                  | (0.0) |
| 上強膜炎                    | 0                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| ブドウ膜炎                   | 1                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| 抗核抗体陽性 <sup>§</sup>     | 1                  | (0.0) | 0                  | (0.0) |
| 関節痛 <sup>‡,§</sup>      | 48                 | (0.5) | 55                 | (0.6) |
| 関節炎 <sup>‡,  ,*</sup>   | 8                  | (0.1) | 6                  | (0.1) |
| モルフェア                   | 1                  | (0.0) | 0                  | (0.0) |
| 仙腸骨炎 <sup>†</sup>       | 1                  | (0.0) | 0                  | (0.0) |
| 視神経炎                    | 1                  | (0.0) | 0                  | (0.0) |
| 蛋白尿                     | 2                  | (0.0) | 1                  | (0.0) |
| 結節性紅斑                   | 2                  | (0.0) | 3                  | (0.0) |
| レイノー現象                  | 1                  | (0.0) | 2                  | (0.0) |
| すべての事象                  | 98                 | (1.0) | 98                 | (1.0) |

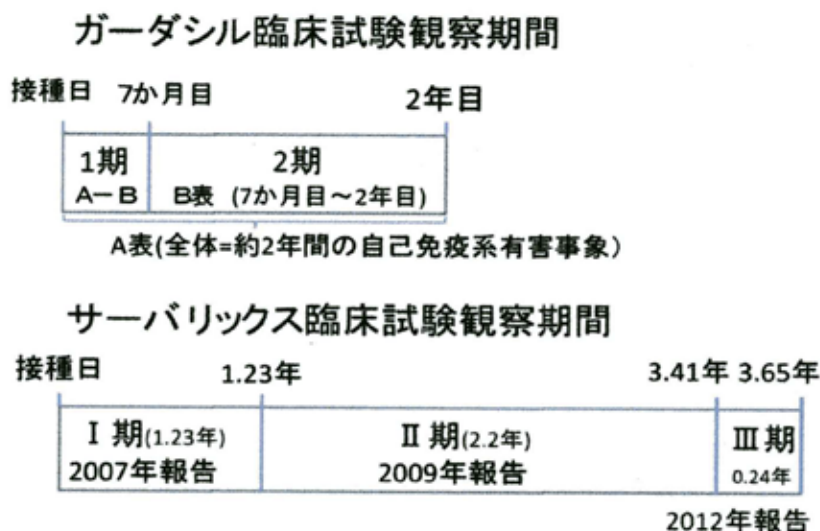
<sup>†</sup> V501群の被験者1例 (AN 30[ ]) に、強直性脊椎炎及び仙腸骨炎が認められた。  
<sup>‡</sup> V501群の被験者1例 (AN 34[ ]) 及びプラセボ群の被験者1例 (AN 30[ ]) に、関節痛及び関節炎が認められた。  
<sup>§</sup> V501群の被験者1例 (AN 32[ ]) に、抗核抗体陽性及び関節痛が認められた。  
<sup>||</sup> V501群の被験者1例 (AN 42[ ]) に、自己免疫性甲状腺炎及び関節炎が認められた。  
<sup>\*</sup> プラセボ群の被験者1例 (AN 47[ ]) に、関節炎及び乾癬が認められた。  
1例の被験者が2件以上の新たな医学的事象を発現した場合でも、当該被験者は1つのカテゴリー内では1回のみカウントされている。異なる項目においては、その被験者は複数のカテゴリーにまたがる。  
N=当該欄に示したワクチンの接種のみを受けた被験者数。  
n=新たな医学的事象を発現した被験者数。  
AN=割付番号

[資料5.3.5.1.23: R1141]、[資料5.3.5.1.6: R2048]、[資料5.3.5.1.9: R2049]、[資料5.3.5.1.14: R2050]

- ・ ガーダシル申請資料概要 (文献 19b) より
  - ・ 007 試験, 013 試験, 015 試験, 018 試験 (表 9 から 016 試験対象者が除かれているが、本表の総人年の 0.3% に過ぎないので、分子の調整は無視しうるとみなした)。
  - ・ 対象者は 9 ~ 26 歳全女性だが、主に 16 ~ 23 歳 (Suppl 3 参照)。
  - ・ 7 か月目 (M7) ~ 平均約 2 年間の追跡結果である。
  - ・ A 表と異なり男性を含むため、B 表にあり、A 表にない事象は、男性に発症したものとみなし (一部 016 からの発症もありうるが無視)、集計から除外した。
- そのうえで、(A 表件数 - B 表件数) を、M0 ~ M7 の発症とみなした。



図 A: ガーダシルおよびサーバリックス RCT における時期区分



そのうえで、表 A のイベント数から表 B のイベント数を減じた数を、1 期(D1 から M7 まで)におけるイベント数とした。

#### c) 曝露人年

分母となる曝露人年は、ワクチン群およびアラム adj 群別に、D1 における組み入れ人数に 7 か月 (7 / 12 年) を乗じて 1 期の曝露人年とした。また、2 期は、M7 における

組み入れ人数に各試験の平均追跡期間を乗じて各試験の 2 期における曝露人年とした(本来は期間内の脱落を考慮した人年を計算すべきだが、その計算を可能にする数字が示されていないためである)。そのうえで、1 期と 2 期の合計を全試験の曝露人年とした。表 1 に、ガーダシル RCT における対象者数、平均追跡年数および曝露人年を示した。なお、ガーダシルを用いた RCT の種類と各 RCT の位置づけ、さらには対象者の年齢や地域、D1 や M7 における組み入れ人数と平均追跡年数などについて、追加資料(suppl 1 ～ 4 に示した)。

#### 2) サーバリックスについて

##### a) 期間の分類

サーバリックスについては、公表 3 文献<sup>20a,b,c)</sup>に記載された曝露人

表 1 ガーダシル RCT における自己免疫系有害事象(特異的、非特異的)の時期別比較

|                 |                  | 1期(D1～M7) |          |         | 2期(M7～Y2) |        |        | 全体(D1～Y2) |        |        |
|-----------------|------------------|-----------|----------|---------|-----------|--------|--------|-----------|--------|--------|
|                 |                  | ガ         | Adj      | 計       | ガ         | Adj    | 計      | ガ         | Adj    | 計      |
| 対象者(人)          |                  | 10,706    | 9,412    | 20,118  | 9,388     | 9,139  | 18,527 | 10,706    | 9,412  | 20,118 |
| 平均追跡年数          |                  | 0.58      | 0.58     | 0.58    | 1.56      | 1.55   | 1.56   | 1.98      | 2.08   | 2.03   |
| 曝露人年            |                  | 6,245     | 5,490    | 11,736  | 14,614    | 14,198 | 28,813 | 21,233    | 19,581 | 40,813 |
| イベント数           | 全自己免疫系有害事象       | 157       | 126      | 283     | 88        | 92     | 180    | 245       | 218    | 463    |
|                 | 自己免疫疾患           | 25        | 25       | 50      | 27        | 24     | 51     | 52        | 49     | 101    |
|                 | 炎症性腸疾患(セリアック病含む) | 2(12)     | 7(13)    | 9(25)   | 5(5)      | 3(3)   | 8(8)   | 7(17)     | 10(16) | 17(33) |
|                 | 多発性硬化症・視神経炎      | 1         | 1        | 2       | 3         | 3      | 6      | 4         | 4      | 8      |
|                 | 腎炎・ネフローゼ         | 1         | 4        | 5       | 1         | 1      | 2      | 2         | 5      | 7      |
|                 | SLE・強皮症・リウマチ     | 3         | 3        | 6       | 6         | 3      | 9      | 9         | 6      | 15     |
|                 | 乾癬・SJS           | 5         | 2        | 7       | 9         | 13     | 22     | 14        | 15     | 29     |
|                 | インスリン依存型糖尿病      | 2         | 2        | 4       | 0         | 0      | 0      | 2         | 2      | 4      |
|                 | 自己免疫性甲状腺炎        | 1         | 0        | 1       | 3         | 1      | 4      | 4         | 1      | 5      |
|                 | その他(ブドウ膜炎など)     | 8         | 6        | 14      | 4         | 6      | 10     | 12        | 12     | 24     |
| 罹患率<br>/ 10 万人年 | 関節痛/関節炎/関節障害計    | 63        | 36       | 99      | 57        | 62     | 119    | 120       | 98     | 218    |
|                 | 甲状腺(機能亢進/低下)     | 62        | 59       | 121     | 0         | 0      | 0      | 62        | 59     | 121    |
|                 | 全自己免疫系有害事象       | 2,514     | 2,295    | 2,411   | 602       | 648    | 625    | 1,154     | 1,113  | 1,134  |
|                 | 自己免疫疾患           | 400       | 455      | 426     | 185       | 169    | 177    | 245       | 250    | 247    |
|                 | 炎症性腸疾患(セリアック病含む) | 32(192)   | 127(237) | 77(213) | 34(34)    | 22(22) | 28(28) | 33(80)    | 51(82) | 42(81) |
|                 | 多発性硬化症・視神経炎      | 16        | 18       | 17      | 21        | 22     | 21     | 19        | 20     | 20     |
|                 | 腎炎・ネフローゼ         | 16        | 73       | 43      | 6.8       | 7.0    | 6.9    | 9.4       | 26     | 17     |
|                 | SLE・強皮症・リウマチ     | 48        | 55       | 51      | 41        | 21     | 31     | 42        | 31     | 37     |
|                 | 乾癬・SJS           | 80        | 36       | 60      | 62        | 92     | 76     | 66        | 77     | 71     |
|                 | インスリン依存型糖尿病      | 32        | 36       | 34      |           |        |        | 9.4       | 10.2   | 9.8    |
| 人年              | 自己免疫性甲状腺炎        | 16        | 0        | 8.5     | 21        | 7.0    | 14     | 19        | 5.1    | 12.3   |
|                 | その他(ブドウ膜炎など)     | 128       | 109      | 119     | 27        | 42     | 35     | 57        | 61     | 59     |
|                 | 関節痛/関節炎/関節障害計    | 1009      | 656      | 844     | 390       | 437    | 413    | 565       | 500    | 534    |
| 甲状腺(機能亢進/低下)    |                  | 993       | 1075     | 1031    | 0         | 0      | 0      | 292       | 301    | 296    |

ガ: ガーダシル群, Adj: 主にアラムアジュバント群,

特異/非特異の区別は、視神経炎を特異的事象に分類した以外は、B表の分類に従った。

表2: サーバリックス RCT における重篤有害事象, 自己免疫疾患などの時期別比較

表2 サーバリックスRCTにおける重篤有害事象, 自己免疫疾患などの時期別比較

|        |                 | Ⅰ期(D1～1.23年) |        |        | Ⅱ期(1.23～3.41年) |        |        | Ⅲ期(3.41～3.65年) |       |        | 合計(D1～3.65年) |        |        |
|--------|-----------------|--------------|--------|--------|----------------|--------|--------|----------------|-------|--------|--------------|--------|--------|
|        |                 | サ            | HA-v   | 計      | サ              | HA-v   | 計      | サ              | HA-v  | 計      | サ            | HA-v   | 計      |
| 対象者(人) |                 | 9,319        | 9,325  | 18,644 | 9,319          | 9,325  | 18,644 | 9,319          | 9,325 | 18,644 | 9,319        | 9,325  | 18,644 |
| 平均追跡年数 |                 | 1.23         | 1.23   | 1.23   | 2.18           | 2.18   | 2.18   | 0.24           | 0.24  | 0.24   | 3.65         | 3.65   | 3.65   |
| 曝露人年   |                 | 11,493       | 11,501 | 22,994 | 20,269         | 20,282 | 40,551 | 2,227          | 2,228 | 4,455  | 33,989       | 34,011 | 68,000 |
| イベント数  | 重篤有害事象          | 330          | 323    | 653    | 371            | 376    | 747    | 134            | 130   | 264    | 835          | 829    | 1,664  |
|        | 医学の問題事象         | 1988         | 2030   | 4018   | 972            | 995    | 1967   | 338            | 353   | 691    | 3,298        | 3,378  | 6,676  |
|        | 慢性疾患            | 143          | 154    | 297    | 108            | 114    | 222    | 34             | 39    | 73     | 285          | 307    | 592    |
|        | 自己免疫疾患          | 31           | 26     | 57     | 47             | 51     | 98     | 21             | 18    | 39     | 99           | 95     | 194    |
|        | 死亡              | 1            | 4      | 5      | 8              | 4      | 12     | 1              | 5     | 6      | 10           | 13     | 23     |
| 罹患率    | 重篤有害事象 (／1万人年)  | 287          | 281    | 284    | 183            | 185    | 184    | 602            | 583   | 593    | 246          | 244    | 245    |
|        | 医学の問題事象(／1万人年)  | 1,730        | 1,765  | 1,747  | 480            | 491    | 485    | 1,518          | 1,584 | 1,551  | 970          | 993    | 982    |
|        | 慢性疾患 (／10万人年)   | 1,244        | 1,339  | 1,292  | 533            | 562    | 547    | 1,527          | 1,750 | 1,639  | 839          | 903    | 871    |
|        | 自己免疫疾患 (／10万人年) | 270          | 226    | 248    | 232            | 251    | 242    | 943            | 808   | 875    | 291          | 279    | 285    |
|        | 死亡 (／10万人年)     | 8.7          | 34.8   | 21.7   | 39.5           | 19.7   | 29.6   | 44.9           | 224.4 | 134.7  | 29           | 38     | 34     |

サ: サーバリックス群, HA-v: アラムadj入りA型肝炎ワクチン群

I 期は, 2007年報告(文献20a)の平均追跡期間は初回接種から14.8か月(1.23年),

II 期は, 1.23年から, 2009年報告の平均追跡期間(文献20bでは3回目接種から34.9か月なので, 初回からは40.9か月=3.41年)までとした。

III 期は, 3.41年から文献20cの合計平均追跡人年(68000人年)を対象者数で比例配分して, ワクチン群と対照群の追跡人年とし, それを対象者で除して平均追跡期間とした。

年をもとに, 3期(I 前, II 期, III 期)の曝露人年と, イベント数を計算し, それぞれの時期におけるイベント罹患率(人/1万, 人/10万人年, 人/100万人年)を計算した。

**b) 有害事象**(詳細は(4)有害事象の詳細分類に)

#### c) 曝露人年

I 期は, 2007年報告<sup>20a)</sup>の平均追跡期間が初回接種から14.8か月であることから, 平均追跡年数は1.23年であり, サーバリックス群およびHAワクチン群の開始当初人数を乗じて, 曝露人年とした。II 期は, 2009年報告<sup>20b)</sup>の平均追跡期間が3回目接種から34.9か月であるため, 1回目から40.9か月として, 1.23年~3.41年の2.18年を曝露年数として, 両群の開始人数を乗じて曝露人年とした。III 期は, 2012年報告<sup>20c)</sup>の合計平均追跡人年が68000人年と記載されていたので, これを対象者数で除した3.65年をIII期終了までの平均追跡年数とし, 3.41年から3.65年の0.24年間をIII期の曝露期間とし, これにワクチン群と対照群の人数を乗じて曝

露人年とした。表2に, サーバリックスのRCTにおける最初の対象者数, 時期別および全期間の曝露人年と平均追跡期間(対象者数が開始時点と同じとした場合の追跡年数)を示した。

#### (4) 有害事象の詳細分類

##### 2) ガーダシルについて

ガーダシルについては, 個々の自己免疫疾患, 臓器系統別自己免疫疾患群, 特異的自己免疫疾患と非特異的自己免疫系有害事象について, ガーダシルの申請資料概要<sup>21)</sup>の記載に基本的に沿って分類した。ただし, 視神経炎は多発性硬化症との類似性から, またモルフェアは強皮症との類似性から併記して分類されることが多いので特異的自己免疫疾患に分類した。

##### 2) サーバリックスについて

サーバリックスについては, 文献<sup>20)</sup>の記載通りに, 重篤有害事象, 医学的問題事象(Medically significant condition), 慢性疾患の新規発症(new onset chronic diseases), 自己免疫疾患の新規発症(new onset

autoimmune diseases), 死亡, などに分類した(曝露人年あたりの「新発症疾患数」は罹患率である)。

サーバリックスについては, 「慢性疾患の新規発症」や「自己免疫疾患の新規発症」は以下のように定義されている<sup>20a)</sup>。

“Categories of new onset chronic disease and new onset autoimmune disease include (not necessarily occurring) immune system disorders: endocrine, musculoskeletal and connective tissue, metabolism and nutrition, respiratory and thoracic disorder.” 「慢性疾患の新規発症や自己免疫疾患の新規発症というカテゴリーの中には, 内分泌系, 筋骨格・結合組織系, 代謝・栄養系, 呼吸器胸郭系における免疫システムの障害(必ずしも, 発症しているとは限らない)が含まれている。」

サーバリックスの製造元グラクソスミスクライン社(GSK)がサーバリックスの11件の臨床試験における安全性を検討した論文<sup>15)</sup>で, 安全性データベースの検索に用いた自



表 3：安全性データベースの検索の際に用いられた自己免疫性疾患の可能性のある有害事象名 (MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities)

文献 15 より翻訳引用

| 疾患カテゴリー  | MedDRA用語   |
|----------|--|
| 神経系炎症性疾患 | 視神経炎<br>球後視神経炎<br>多発性硬化症<br>脱髄<br>重症筋無力症<br>横断性脊髄炎<br>脊髄炎<br>白質脳脊髄炎<br>脳炎<br>ワクチン接種後脳炎<br>ギランバレー症候群  |
| 消化器系     | 炎症性腸疾患<br>クローン病<br>潰瘍性大腸炎<br>潰瘍性直腸炎<br>小児脂肪便症  |
| 筋骨格系     | 全身性エリテマトーデス (SLE)<br>紅斑性狼瘡発疹 (LE 性発疹)<br>シューグレン症候群<br>若年性関節炎<br>関節炎<br>反応性関節炎<br>強皮症   |
| 皮膚障害     | 皮膚筋炎<br>白斑<br>結節性紅斑<br>皮膚紅斑性狼瘡 (皮膚 LE)<br>乾癬<br>乾癬関節症<br>スティーブンス・ジョンソン症候群  |
| 甲状腺疾患    | バセドー病<br>自己免疫性甲状腺炎<br>甲状腺炎<br>急性甲状腺炎<br>亜急性甲状腺炎<br>甲状腺機能亢進症<br>甲状腺機能低下症<br>甲状腺腫<br>甲状腺機能低下性甲状腺腫  |
| その他      | 自己免疫性溶血性貧血<br>冷式溶血性貧血<br>クームス陽性溶血性貧血<br>溶血性貧血<br>温式溶血性貧血<br>抗リン脂質抗体症候群<br>真性糖尿病<br>インスリン依存性糖尿病<br>特発性血小板減少性紫斑病<br>自己免疫性血小板減少症<br>血小板減少症<br>自己免疫性肝炎<br>腎炎<br>自己免疫腎炎<br>ループス腎炎<br>糸球体腎炎<br>ブドウ膜炎<br>サルコイドーシス<br>アジソン病<br>白血球破砕性血管炎<br>血管炎<br>ベーチェット症候群 |

自己免疫疾患有害事象の MedDRA 用語を示している。表 3 はそれを翻訳したものである。これを見ると、関節炎や、甲状腺機能亢進症・低下症など、ガーダシル臨床試験において非特異的と分類されている自己免疫系有害事象も含まれている。

なお、結果において述べるように、サーバリックスの I 期および II 期 (後述)における自己免疫疾患の罹患率 (人/10 万人年)と、ガーダシルの 2 年間の特異的自己免疫疾患の罹患率は、ほぼ同レベルであった。

#### (5) 統計学的な検定

ランダム化比較試験における HPV ワクチン群と対照群間の罹患率の比較は、カイ 2 乗検定 (または Fisher の正確法)を用いたが、時期別比較は背景の違いがあることから、

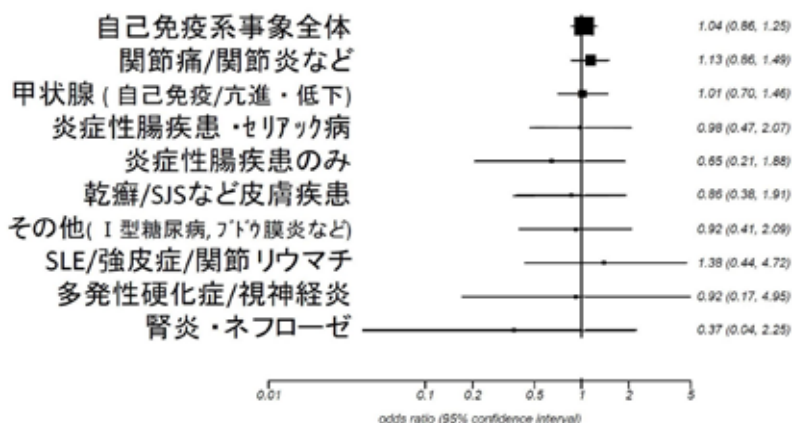
あえて統計学的検定はしなかった。

#### 結果

#### (1) ワクチン群とアラム adj 群の比

#### 図 1 自己免疫系事象の危険度比較：全期間

ガーダシル群 vs 対照群 (主にアラムアジュバント)



- すべての事象でガーダシル群とアジュバント群で差がなかった
- 1 期および 2 期については、Suppl 4,5 を参照

#### 較

ガーダシルについても、サーバリックスについても、ワクチン群とアラム adj 対照群の罹患率 (人/10 万人年)は、どの時期あるいは全期間、いずれにおいても非常によく類似し、差はなかった。たとえば、ガーダシルでは、全期間でみると、非特異的事象を含めた全自己免疫系有害事象は 1154 と 1113 であり、特異的自己免疫疾患は 245 と 250 であり、いずれもワクチン群とアジュバント群で有意の差はなかった (表 1, 表 2, 図 1, 図 2)。

ガーダシル試験の 1 期において、関節痛・関節炎が、アジュバント群 (656) に比してガーダシル群 (1009) で有意に多かったのが唯一の例外であった (suppl 5,6 参照)。

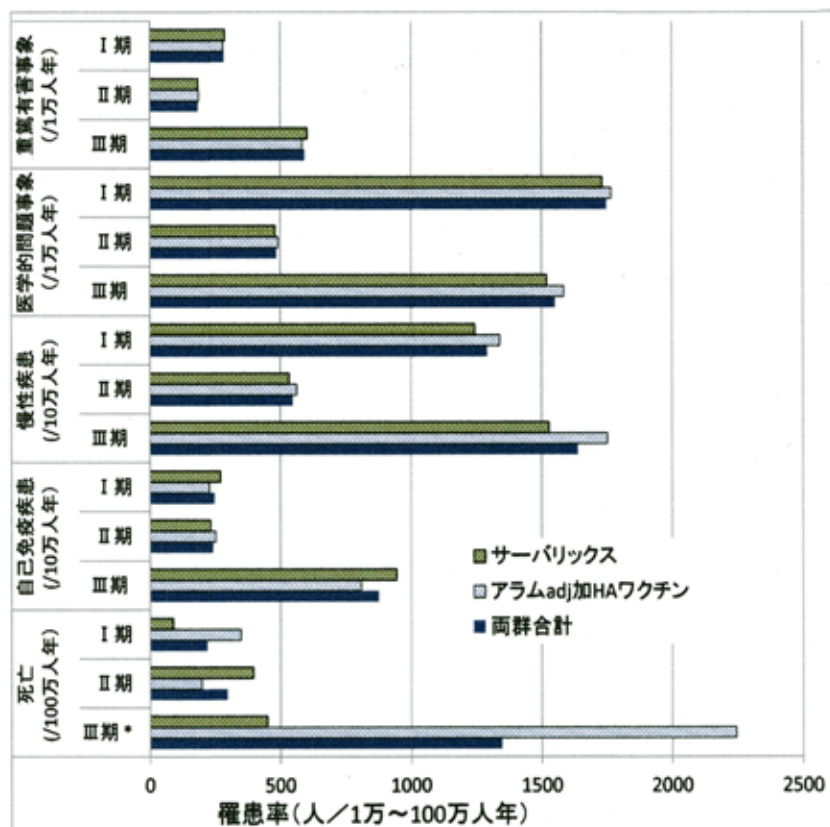
サーバリックス試験の III 期で死亡率にやや違いがみられた (サ群 45, HA-v 群 224) が統計学的には有意ではなかった ( $p=0.22$ )。

#### (2) 接種後時期別比較

ワクチン群とアラム adj (またはアラム adj 含有 HA ワクチン) 対照群で差がなかったため、以降の比較は両群を合わせ (試験両群として)、



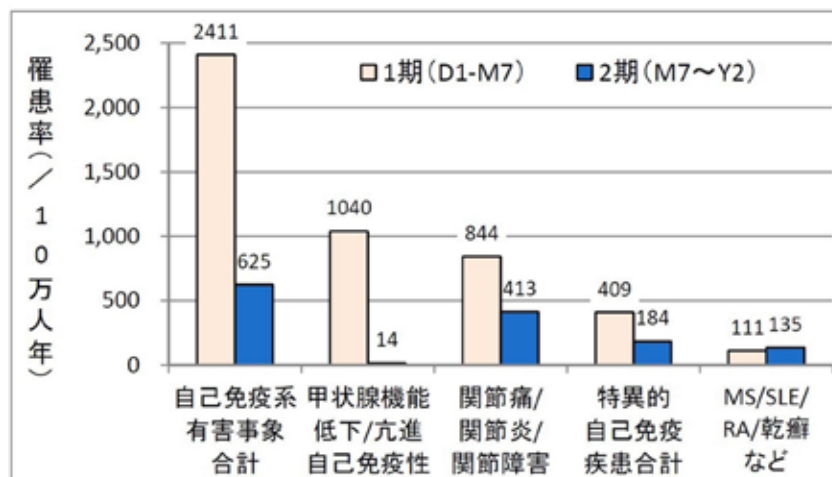
図2 Cervarix の RCT における adverse events 時期別比較



\* III期における死亡率はサーバリックス群と対照群で有意差なし( $p=0.22$ )。他もすべて有意差なし

図3：ガーダシル RCT における自己免疫疾患の時期別比較

(1) まとめ (ガーダシル群 + アラム adj 群)



- ・全期間で多数の報告例が記載されていたセリアック病と甲状腺機能異常(亢進症および低下症など)が2期では報告が0のため、全例が1期に分類されたため1期が過大である可能性がある。そこでセリアック病と甲状腺機能異常を除いて1期/2期比を求めると、2.0(1244/625)であった。

比較した。

#### a) ガーダシル試験

表1および図3にガーダシル

RCTにおける自己免疫疾患の時期別比較のまとめを、表1および図4に特異的有害事象のうちやや高頻

度の炎症性腸疾患、皮膚系の自己免疫疾患(乾癬とスチーブンス-ジョンソン症候群)、SLE・RA・強皮症など膠原病系自己免疫疾患、神経系自己免疫疾患(多発性硬化症・視神経炎)について1期・2期における罹患率(人/10万人年)を比較して示した。

自己免疫疾患系有害事象全体の罹患率(/10万人年)の1期/2期比は3.9 (2411 / 625), 自己免疫性甲状腺炎1期と2期で差がなかったが、非特異的自己免疫系有害事象に扱われている甲状腺機能異常(亢進症と低下症)は2期で全く記載されていなかったために、すべて1期に発生したとの扱いになった。関節炎・関節痛・関節障害の1期/2期比は2.0(844 / 413)であった。特異的自己免疫疾患では、炎症性腸疾患が2.8 (77 / 28)と1期が高かった。セリアック病(小児脂肪便症)は全体で高罹患率であったが、2期に全く報告がなかったため、全例が1期に分類された。

SLE(0 / 13.9)は1期では報告されていなかったが、関節リウマチ(RA)や強皮症を合わせると、1期がやや多かった(51 / 31)。多発性硬化症(8.5 / 17.4)も2期の方が1期より多い傾向があったが、視神経炎と合わせるとほとんど差がなかった(17 / 21)。

#### b) サーバリックス試験

表2および図5に、公表論文に報告されたサーバリックス試験における重篤有害事象、医学的問題有害事象、慢性疾患、自己免疫疾患の罹患率、ならびに、死亡率を、時期別に比較した。

I期、II期、III期における重篤有害事象と医学的問題有害事象の罹患率(人/1万人年)は284,184,593, 1747,485,1551, 慢性疾患、自己免疫疾患および死亡率(それぞれ人

図 4: ガーダシル RCT における自己免疫疾患の時期別比較

(2) 特異的自己免疫疾患の例 (ガーダシル群 + アラム adj 群)

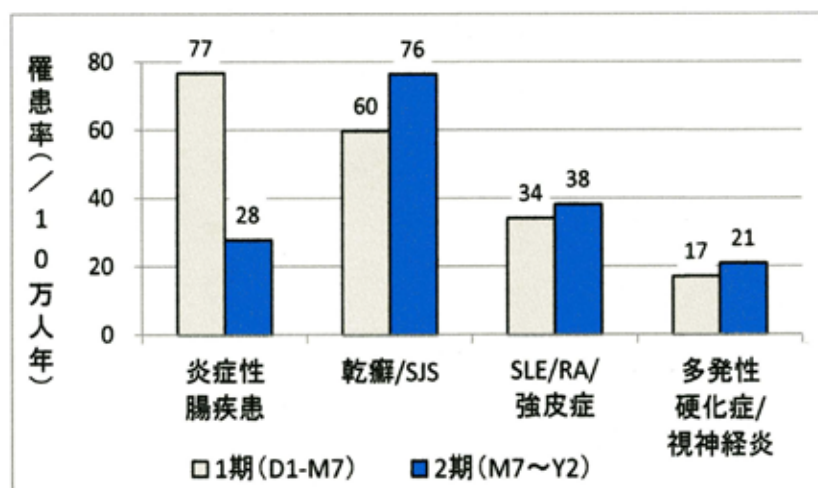
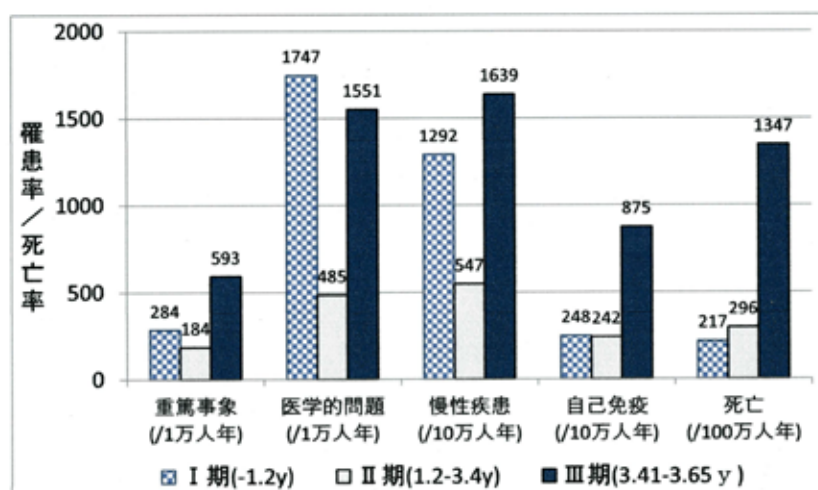


図 5 サーバリックス RCT における有害事象の時期別比較

(サーバリックス群 + HA ワクチン群)



注意: 重篤有害事象(重篤事象)と医学的問題事象は 1 万人年あたり, 慢性疾患と自己免疫疾患は 10 万人年あたり, 死亡は 100 万人年あたりの死亡率である。

／ 10 万人年)は, 292,547,1639, 248,242,875, 死亡 22,30,135 であった。

I 期と II 期の比較では医学的問題有害事象と慢性疾患が I 期で高く, 自己免疫疾患と死亡は I 期と II 期ではほぼ同じであったが, III 期ではどの事象も II 期の約 3 倍以上に増加していた。III 期の死亡率は II 期の 4.6 倍, I 期の 6.2 倍と著しく増加していた。ガーダシル試験両群合計の 2 年間における特異的自己免疫

疾患全体の罹患率(247/10 万人年)は, サーバリックス試験両群合計の 3.4 年までの自己免疫疾患罹患率 (I 期 248, II 期 242 / 10 万人年)と同レベルであった。

## 考察

HPV ワクチン接種後の時期別罹患率を比較した報告はこれまでは全くなく, 本報告が初めてである。

本報告では, 公表論文または申請資料概要に記載されたデータを用い

て分析したので, 方法論上, また結果の評価上, 限界がある。例えば, ガーダシルのデータは接種後の時期によって分けられ, 全体は女性のみだが, 2 期目は男性のデータが加えられている。サーバリックスのデータは, 報告毎に観察期間が延長しているが, 観察人年がサーバリックス群と対照群合計しか示されていないかたりする。このように, データが不完全な観察データを用いた再解析研究であり, そのため仮の値が組み入れられたりした制約もある。しかし, そういった制約にもかかわらず, 有害事象に関する重要な知見が見いだされた。

ガーダシルでは, 自己免疫疾患系有害事象全体あるいは, 関節炎・関節痛など非特異的な事象, 特異的自己免疫疾患のうち炎症性腸疾患は I 期が高く 2 期で減少し, SLE や多発性硬化症は 2 期の方が高い傾向があることを指摘した。

また, サーバリックス試験においては, 医学的問題事象や慢性疾患など非特異的な事象では I 期が高く II 期で低下していた。自己免疫疾患罹患率と死亡率は I 期と II 期では差がなく, III 期で著明に増加していた。III 期の自己免疫疾患罹患率は, I 期, II 期の 3.5 倍を超え, III 期の死亡率は, I 期, II 期のそれぞれ 6 倍, 4 倍超であった。

なお, ガーダシル試験(ワクチンと対照両群)の 2 年間における特異的自己免疫疾患全体の 10 万人年対罹患率(247)は, サーバリックス試験両群の 3.4 年までの自己免疫疾患罹患率 (I 期 248, II 期 242)と同レベルであった。

ワクチンやアジュバント接種が有害事象発症に影響しないと仮定すれば, 季節別の変動を除いては, 接種後の時期別の変動はないはずである (suppl 7 参照)。ある種の感染症で

は、季節変動があり、感染を契機に自己免疫疾患が発症することがあるため、季節変動の影響は考慮すべきかもしれない。また、HPV ワクチン接種時期の季節変動もありうるかもしれない。

しかしながら、多くの感染症が自己免疫疾患に関係しうするため、自己免疫疾患の原因感染症は、季節変動の大きい少数の感染症には限定できないこと、HPV ワクチンのランダム化比較試験では、世界各地の人が対象となっており、極端な季節の偏りは考え難いことなどから、数倍もの時期的変動を季節的変動で説明することは不可能であろう。

罹患率算定のための分子と分母の推定で、ガーダシルの試験では、1期と2期開始時の組み入れ人数は判明していたが、その間の正確な脱落は不明であり、また曝露年に関する情報が提供されていないことから、生命表法で基本とされる曝露年よりも多い目の曝露年となっている。しかしながら、時期にかかわらず脱落が同じとすれば、同じ方向のバイアスが働くため、相対的な罹患率の比較には大きなバイアスとはならないと考える。全期間で多数の報告例が記載されていたセリアック病と甲状腺機能異常(亢進症および低下症など)が、2期では全く報告されていなかったために、全例が1期に分類されてしまっており、そのために全自己免疫系有害事象は1期で多かった。

そこで、セリアック病と甲状腺機能異常(自己免疫性甲状腺炎以外の甲状腺異常)を除いて1期/2期比を求めると、2.0 (1244 / 625)であった。

サーバリックスについては、報告毎に、平均追跡月数と開始時の人数、あるいは全体の曝露年と開始時の人数のデータが提供されていたので、

曝露年数の計算は、それぞれの報告から引き算することで正確な曝露年数が求められているといえる(ただし、脱落を考慮すると、追跡期間については実際よりも短めに計算されている)。

以上、HPV ワクチンやアジュバント接種後の自己免疫疾患をはじめ慢性疾患など有害事象は、季節変動など、自然の経過では説明しがたい変動が認められた。このことは、HPV ワクチンおよびアジュバントが、自己免疫疾患や慢性疾患罹患率や死亡率を増加させることを強く示唆する。

接種後3.5年を超えた場合に、自己免疫疾患や死亡率が急速に増加しており、2年間程度の追跡では短すぎる点は、特に注意が必要と考える。強力なアジュバントを不可欠とする HPV ワクチンは、各種自己免疫疾患を増加させている可能性が高く、接種後4年を超えてもなお継続して害の増加が懸念されるため、長期継続監視が必要である。

## 参考文献

- 1) 平成25年度第2回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成25年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)
- a) 議事録 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000019309.html>
- b) 厚生労働省健康局長、健発0614第1号、ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について(勧告) [http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034kbt-att/2r98520000034kn5\\_1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034kbt-att/2r98520000034kn5_1.pdf)
- c) 配布資料一覧 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034lcq.html>
- d) 資料2-7 全国子宮頸がん予防ワクチン被害者連絡会から提示のあった症例 [http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034ht7\\_1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034ht7_1.pdf)
- e) 子宮頸がん予防ワクチン接種の「積極的な接種勧奨の差し控え」についてのQ&A

- [http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/qa\\_hpv.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/qa_hpv.html)
- 2) 全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会記者会見「子宮頸がんワクチン接種の迅速なる中止と被害者救済を！」2013/08/23 <http://iwj.co.jp/wj/open/archives/97874>
- 3) 浜六郎, HPV ワクチンによる意識消失の頻度とその発症機序についての考察, TIP「正しい治療と薬の情報」2013; 28(4): 67-74.
- 4) 打出喜義, 小林真理子, 浜六郎, 別府宏圀, HPV ワクチンの効果と害, TIP「正しい治療と薬の情報」2013; 28(2): 17-27.
- 5) 浜六郎, HPV ワクチン接種後の複雑な疼痛・神経症状と抗リン脂質抗体症候群の可能性について、薬のチェックは命のチェック No52: 29-43.
- 6) 浜六郎, 谷田憲俊, HPV ワクチン接種後疼痛・神経症状: 抗リン脂質抗体症候群では? TIP「正しい治療と薬の情報」2013; 28(5):
- 7) Tomljenovic L, Shaw CA. Death after Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: Causal or Coincidental? Pharmaceut Reg Affairs 2012, S12:001: 1-11. <http://sanevax.org/wp-content/uploads/2012/10/Tomljenovic-Shaw-Gardasil-Causal-Coincidental-2167-7689-S12-001.pdf>
- 8) Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun. 2011 Feb;36(1):4-8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003. Epub 2010 Aug
- 9) Blank M, Israeli E, Shoenfeld Y. When APS (Hughes syndrome) met the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Lupus. 2012 Jun;21(7):711-4.
- 10) Katzav A, Kivity S, Blank M, Shoenfeld Y, Chapman J. Adjuvant immunization induces high levels of pathogenic antiphospholipid antibodies in genetically prone mice: another facet of the ASIA syndrome. Lupus. 2012 Feb;21(2):210-6.
- 11) Shaw CA, Tomljenovic L. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. Immunol Res. 2013 Jul;56(2-3):304-16.
- 12) Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human Papilloma Virus Vaccine and Primary Ovarian Failure: Another Facet of the Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. Am J Reprod



- Immunol. 2013 Jul 31. doi: 10.1111/aji.12151. [Epub ahead of print]
- 13) 第 1 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会
- a) 配付資料 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000014788.html>
- b) 資料 9 - 3 HPV ワクチンのリスクについて
- 14) Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. BMC Infectious Diseases 2011, 11:13
- 15) Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, Dubin G. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. Hum Vaccin. 2009 May;5(5):332-40
- 16) Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, Kulldorff M, Lewis E, Fireman B, Daley MF, Klein NP, Weintraub ES. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine 2011;29 (46): 8279-8284
- 17) Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human Papilloma Virus Immunization in Adolescent and Young Adults: A Cohort Study to Illustrate What Events Might be Mistaken for Adverse Reactions. Pediatr Infect Dis J 2007;26 979-984
- 18) Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ. 2013 Oct 9;347:f5906
- 19) PMDA, 医療用医薬品の承認審査情報 <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>
- a) ガーダシル審査結果報告書 (2011 年 6 月)
- b) ガーダシル申請資料概要
- 20) a) Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against 7) infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2007 Jun 30;369(9580):2161-70. Erratum in: Lancet. 2007 Oct 20;370(9596):1414.
- b) Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet. 2009 Jul 25;374(9686):301-14.. Epub 2009 Jul 6. Erratum in: Lancet. 2010 Sep 25;376(9746):1054.
- c) Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, et al; HPV PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):100-10.. Erratum in: Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):e1.
- 21) PMDA, 医療用医薬品の承認審査情報 <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>
- a) サーバリックス審査結果報告書 (2009 年 9 月)
- b) サーバリックス申請資料概要

## プロトンポンプ阻害剤とクロストリジウム・ディフィシル感染

\*Proton pump inhibitors: Clostridium difficile infection

\*\*Prescribe International 2013; Vol.22 (No.142): 239-240

オメプラゾールのようなプロトンポンプ阻害剤には明らかな効果といくつかの短期的な有害作用がある。これらの薬は逆流性食道炎に対する標準治療でありまた抗生剤と組み合わせて消化性潰瘍の治療に用いられる<sup>1,2)</sup>。

2012 年、プレスクリル誌は、プロトンポンプ阻害剤を飲んでいる患者では、細菌性肺炎」のリスクが高まることを報告した<sup>2)</sup>。

2013 年半ばには疫学的研究から、これらの薬を服用している患者ではクロストリジウム・ディフィシル(以下、C. difficile)による腸管感染症のリスクが増大するという

新たなエビデンスがもたらされた。

### 1. 主として入院患者が

C. difficile はグラム陽性嫌気性細菌であり、糞便から経口的に感染し、腸管内に定着して毒素を産生する<sup>3)</sup>。これらの毒素は腸の上皮細胞上にある受容体と結合して、重篤な下痢と大腸炎を引き起こし、偽膜を形成する。偽膜性大腸炎は中毒性巨大結腸や腸穿孔などの重大な合併症を引き起こす危険性がある<sup>3)</sup>。

入院患者の約 20%, そして長期ケア施設の居住者の 50 % に及ぶ人々が C. difficile のキャリアであるが、健常成人では約 3 % である。大

多数のキャリアは無症状だが、その個体の免疫状態に支障が生じると C. difficile 感染症を引き起こす可能性があり、特に他にリスク因子を伴う場合はその危険がある。主なリスク因子は、抗生剤との併用治療であり、これによって腸内細菌叢が破壊され、特にクリンダマイシン、βラクタム系、セファロスポリン系、フルオロキノロン系薬との併用がこのような結果を引き起こす。C.difficile による下痢の標準治療薬であるバンコマイシンやメトロニダゾールも同様な結果を生じる。その他のよく知られたリスク因子としては、長期入院、高齢、重症疾患、経腸栄養、胃腸の手術、細胞毒性化学療法、造血幹細胞移植などがある<sup>3)</sup>。

## II. 疫学的研究：C.difficile 感染の増加

プロトンポンプ阻害剤とC.difficile 感染の関係はこれまでにいくつかの疫学的研究が検討してきた<sup>3)</sup>。

### C. difficile 感染のリスク増大：

2012年に発表された疫学的研究のメタ分析では30件の症例対照研究と12件のコホート研究が特定され、これらの研究には総数313,000人の患者が含まれ、そのほとんどが入院患者だった<sup>4)</sup>。

さまざまな研究が異なる交絡因子を考慮していた。メタ分析について記述しているこの論文では、特定のプロトンポンプ阻害剤、適応症、用量や治療期間について言及してはいない。

プロトンポンプ阻害剤は、C. difficile 感染の有意なリスク増大を伴い、初回感染の相対リスク(RR)は1.7(95%信頼区間(95CI):1.5-2.1)、再発の相対リスクは2.5(95CI:1.2-5.4)であった。しかし、結果はそれぞれの研究ごとに異なるものだった<sup>4)</sup>。

他のメタ分析でも同じ結果が：

2012年に発表された論文としては、1990年から2010年後期、または2012年早期までに発表された疫学的研究を検討したメタ分析が他にも3件ある<sup>5-7)</sup>。

これらのメタ分析はそれぞれ、25件の症例対照研究と5件のコホート研究(対象患者は約203,000人)、17件の症例対照研究と6件のコホート研究(対象患者は約190,000人)、37件の症例対照研究と14件のコホート研究(対象患者数は不明)を含んでいた。これらの研究は主として入院患者を対象としていた。

これら3件のメタ分析は、推定相対リスクがそれぞれ2.2(95%CI:1.8-2.6)、1.7(5CI:1.8-2.6)、1.7(95CI:1.5-

1.9)と高度のばらつきはあるものの、プロトンポンプ阻害剤に伴うC.difficile 感染が統計学的に有意の増加を示していた<sup>5-7)</sup>。

2012年2月、米国FDAは28件の疫学的研究をもとに独自の分析を発表した<sup>14)</sup>。FDAによると、それらの研究の大部分がプロトンポンプ阻害剤に曝露した患者では、C. difficile 感染のリスクが1.4~2倍に増加することを示していた。5つの研究で結腸切除術や死亡が報告されていた。プロトンポンプ阻害剤の用量、投与期間、適応などについては何も情報が記されていない<sup>8)</sup>。

プレスクリル誌が文献検索したところ、プロトンポンプ阻害剤とC. difficile との関連を評価した疫学的研究で、上記のメタ分析以後に発表されたその他の研究がみつかった<sup>9-13)</sup>。これらの研究は、含まれる患者数が少ないため統計的検出力は低いのだが、その多くがプロトンポンプ阻害剤に伴う感染リスクの増大を示していた<sup>9-13)</sup>。

### プロトンポンプ阻害剤+抗生剤：併用には注意が必要：

プロトンポンプ阻害剤はしばしば抗生剤と一緒に投与され、これは胃のヘリコバクター・ピロリ除菌のための標準治療である。

上に引用した最初のメタ分析(6件の研究に基づく)によると、プロトンポンプ阻害剤と抗生剤(どの種の抗生剤かは特定されていない)を併用した場合には、C. difficile 感染のリスクが増大するようであり、プロトンポンプ阻害剤を単独に使用した場合と比べて、推定される相対リスクは2.0(95CI:1.0-3.7)であった<sup>4)</sup>。プロトンポンプ阻害剤と抗生剤の併用に伴うリスクは、どちらか一方を単独に使用した場合よりも高いようであった。

他の1件のメタ分析でも、抗生剤とプロトンポンプ阻害剤を併用した場合には、C. difficile 感染のリスク増大があることが示された<sup>5)</sup>。

## III. C. difficile 感染のリスクは胃酸の低下と関係：H2拮抗剤でも同様

プロトンポンプ阻害剤使用に伴うC. difficile 感染頻度の増大に関して最も考える説明は、本剤により胃酸が低下するため、C. difficile が上部消化管でコロニーを作りやすくなることである<sup>4-7,14)</sup>。プロトンポンプ阻害剤使用に伴う細菌性肺炎のリスク増大についても、同じメカニズムが働いているという説明が部分的に示唆される<sup>2)</sup>。

シメチジンのようなH2拮抗剤でもC. difficile 感染の増加が報告されてきた<sup>14)</sup>。上に引用した最初のメタ分析に含まれる42の研究のうち、15の研究で、H2拮抗剤に伴うC. difficile 感染のリスクに関する評価が行われていた<sup>4)</sup>。その相対リスクは1.5(95CI:1.2-1.8)と推定され、プロトンポンプ阻害剤に伴って観察されるリスクと同様であった<sup>4)</sup>。

## IV. 実地診療上は：プロトンポンプ阻害剤は使いすぎないこと

これらのデータが示唆することは、プロトンポンプ阻害剤がC. difficile 感染のリスクを高めうるということであり、特に入院患者ではそのリスクが高まる。これらは異なるプロトンポンプ阻害剤間の比較情報や用量・治療期間の影響については述べていない。そのリスクはH2阻害剤の場合と似ており、そのことはリスクがある特定の薬の特性によるとみえるよりは、胃酸の低下に起因することを示唆している。

実地診療では、プロトンポンプ阻害剤の使用を控えめにし、とりわけ入院患者やその他C. difficile 感染の

リスクが増大している人に対しては慎重にすべきである。患者に対しては、プロトンポンプ阻害剤の新たな有害作用のすべてを伝え、彼らがこの薬の潜在的リスクと利益を比べることができるようにする必要がある。

## 文献

- 1) Prescrire Redaction Rev Prescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions medicamenteuses).
- 2) Prescrire Editorial Staff Prescrire Int 2012; 21 (130): 210-212.
- 3) Lamont JT et al. "Epidemiology, microbiology, and pathophysiology of Clostridium difficile infection in adults", "Clinical manifestations and diagnosis of Clostridium difficile infection in adults" (updated September 2011) Uptodate, Waltham 2012; version 19-3; 39 pages.
- 4) Kwok CS et al. Am J Gastroenterol 2012; 107 (7): 1011-1019.
- 5) Deshpande A et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10(3): 225-233.
- 6) Janarthanan S et al. Am J Gastroenterol 2012;107(7): 1001-1010.
- 7) Tleyjeh IM et al. Plos One 2012; 7(12): e50836, 12 pages.
- 8) FDA "FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs)" 8 February 2012: 4 pages.
- 9) Vestreinsdottir I et al. Eur J Clin Microbial Infect Dis 2012; 31 (10): 2601-2610.
- 10) Kim YG et al. J Clin Gastroenterol 2012; 46 (5): 397-400.
- 11) Fashner J et al. Hasp Phann 2012; 47 (6): 446-450.
- 12) Leonard AD et al. Intern Med J 2012; 42 (5): 591-594.
- 13) Khanna S et al. Mayo Clin Proc 2012; 87 (7): 636-642.
- 14) "Omeprazole" + "Cimetidine". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 15 July 2012: 32+32 pages.

## トリメブチン(セレキノ)：乱用、嗜癖および過量摂取

\*Trimebutine: abuse, addiction and overdose

\*\*Prescrire International 2013; 22(142): 241\242

トリメブチンは、過敏性腸症候群による痛みを軽減する目的で、鎮痙薬として 1970 年代以来フランスで販売されている (註 a)；経口剤型と注射剤型(訳注：日本での市販は経口剤だけ)が入手できる<sup>1,2)</sup>。

再発性過敏性腸症候群に対する鎮痙薬の臨床試験は、矛盾する結果を生んでいる<sup>3)</sup>。腹痛に対するトリメブチンの効果を支持するエビデンスには、信憑性がない、また、その効果は、せいぜいプラセボ効果にほんの少し勝る程度である。トリメブチンの消化管に対する効果は、末梢のオピオイド  $\mu$ ,  $\delta$ , および  $\kappa$  受容体への作動薬であることと、胃腸バプチドの遊離に起因する<sup>4-6)</sup>。

トリメブチンは、有害作用に関する極めて少ないデータに基づき、長期間にわたり無害な薬だと考えられていた。しかし、トリメブチン嗜癖の症例が 1990 年代に初めて発表され、また、2010 年代には過量摂取の症例が発表された<sup>4-11)</sup>。トリメブチン嗜癖の頻度はどのくらいだろうか、また、トリメブチン過量摂取の影響はどうであろうか？

我々は、これらの疑問に対する回答を求めて、文献を検索した。

### I . 嗜癖：一般的に注射剤型で起る

静注トリメブチン嗜癖の最初の症例は、ヘロイン嗜癖の病歴をもつ男性において、1993 年に報告された<sup>7)</sup>。彼は、1 日最高 60 本のトリメブチンのバイアルを静注で投与していた、その一方、離脱症候群に関連する腹痛を軽減するため 1 日 2 本のバイアルが筋注で処方されていた<sup>7)</sup>。1993 年と 2011 年 3 月の間に、ト

リメブチン乱用と嗜癖のさらに 12 件の症例が、フランスの地域ファーマコビジランスセンター (医薬品安全性監視センター) とアディクションセンター (嗜癖センター) で集められた。10 件で注射剤が、2 件で経口錠剤が使用されていた<sup>5)</sup>。患者の平均年齢は、32 歳だった。彼らは、時には数か月間、1 日 10 本(500mg のトリメブチン)から 86 本(4.3g のトリメブチン)のバイアルを、あるいは、1 日約 30 錠の錠剤を使用していた<sup>4,5)</sup>。

トリメブチンは、過敏性腸症候群による痛みを軽減するために処方されていた、そして患者は自分で使用量を増加した。ほとんどの症例で、薬物乱用の病歴については言及されなかった。数人の患者は、「注射剤と錠剤で一種の強い高揚感と幸福感を味わった」と述べた<sup>5)</sup>。

### II . 過量摂取：神経障害と心疾患

1974 年から 2011 年の間に、トリメブチン単剤摂取による症候性過量摂取 (symptomatic overdose) 症例 366 件が、フランス中毒センター (French PoisonControl Center) で確認された<sup>5)</sup>。うち、経口摂取例は 361 件だった (註 b)。主な症状は、消化管症状と神経症状であるが、稀に皮膚疾患と心循環器系疾患が観察された。

#### a) 投薬過誤

治療上の使用で 171 件に投薬過誤が起きた。3 人の幼児が、薬の過量処方により重篤な有害作用を発症した。生後 21 日の新生児は、12mg のトリメブチン経口懸濁液服用後、5 分間発作が続いた



が、その後の結果については報告がない。24か月の幼児は、100mgのトリメブチンの錠剤を服用し、服用後1時間以内に意識を失い、徐脈を発症し、嘔吐した。4か月の幼児は、治療ミス(トリメブチンの投与量と剤型は不明)により表面的な昏睡(superficial coma)状態となった。後の二人の幼児は病院で回復した<sup>5)</sup>。

72件の症例で、薬への暴露は、リスクに対する知識不足により偶発的に起きた。これらの症例の80%以上で、対象者は10歳未満の小児だった<sup>5)</sup>。

## b) 自殺行動

102件の症例で、自殺行動が過量摂取の背景にあった。6件において結果は深刻だった。神経障害(意識消失、昏睡、眠気、および痙攣)と心疾患(動脈性低血圧、徐脈、および心室性頻拍)からなる最初の症状は、トリメブチンの錠剤を服用後3時間以内に現れた。トリメブチンの服用量は、製品概要(SPC)に記載されている1日の推奨用量の3から40倍だった、すなわち、3件の詳細報告によると、服用量は1.8gから24gであった。すべての患者はその後回復した<sup>5)</sup>。

## c) 企図的過量摂取の二つの詳細報告

2010年前半に、トリメブチンの企図的過量摂取による重篤な症例を描写した二つの記事が発表された。服用した二人の若者のうち一人は死亡した<sup>8-10)</sup>。

14歳の少女は、1錠に200mgのトリメブチンを含有する120錠の錠剤(全部でトリメブチン24g)を自殺目的で服用した。彼女は、摂取後1時間以内に、発作、心室性頻拍、および高血圧を発症した。アルコールを含むその他の毒物は、発見

されなかった。彼女は、24時間後に回復した<sup>8,9)</sup>。

摂食障害とうつ病の病歴を持つ17歳の少女は、死体で発見された。彼女のベッドのそばには、1錠中200mgのトリメブチンを含有する30錠の錠剤(全部でトリメブチン6g)と1錠中200mgのニフロキサジド(訳注:殺菌剤)を含有する20錠の錠剤と1錠中15mgのランソプラゾールを含有する28錠の錠剤の空の容器が転がっていた<sup>10)</sup>。毒物分析により、中毒血中濃度のパラセタモール(アセトアミノフェン)、トリメブチン、およびノルトリメブチン(トリメブチンの主要代謝物)が発見された。法医学的調査により、臓器障害を伴わない心循環器系障害が観察された、そして、死亡は急性トリメブチン中毒に起因すると考えられた<sup>10)</sup>。

## d) 高用量によるQT延長の症例

59歳の女性は、腸の痛みを和らげるため処方された1日量450mgのトリメブチンを、3回に均等に分けて服用していた。その後彼女は、服用量を、1回450mg1日3回に増量した。この量は、フランスSPCに記載された1日最大量の2倍以上だった。

1週間後、心悸亢進とめまいで緊急入院し、心電図検査で心室性頻拍(救急室で発症)とQT延長が観察された。QT間隔は、トリメブチン消失後正常化した。この患者には、慢性心房細動、僧帽弁プロテアーゼ、および正常QT間隔の病歴があった<sup>11)</sup>。

## III. 実地臨床では: 企図的および偶発的過量摂取に気を付けること

トリメブチンは、限られた量の安全性データが与える印象にもかかわらず、決して無害な薬ではない。乱用の症例が、特に注射剤型で報告さ

れている、そして、過量摂取は神経障害と心疾患を引き起こす。

薬物療法を考慮している有痛性機能性腸疾患(painful functional bowel disorders)の患者、特に子供の場合は、トリメブチン過量摂取のリスクについて警告されるべきである。この薬をすでに使用している患者においては、トリメブチンの益と害を、定期的に再評価するべきである。

**註a:** トリメブチンは、フランスでは100mgと200mgの錠剤として、また、経口懸濁液用の顆粒(小袋と瓶)として販売されている<sup>1,2,12)</sup>。

**註b:** 静脈投与によるトリメブチン単剤暴露の5件(2件の子供への投薬過誤を含む)の症候性の症例が、報告されている。このうち二人の患者に重篤な症状が現れた: 14歳の子供において徐脈、成人において表面的な昏睡。経口投与による16件のその他の症例では、服用の目的は、治療上の使用でも、偶発的曝露でも、自殺行動でもなかった<sup>5)</sup>。

## 文献

- 1) Prescrire Rédaction "Débridat ° comprimés à 200 mg" Rev Prescrire 2003; 23 (238): 261.
- 2) Prescrire Rédaction "trimébutine sans ordonnance-Debricalm °. Pas mieux qu'un placebo" Rev Prescrire 2012; 30 (326): 887.
- 3) Prescrire Editorial Staff "Irritable bowel syndrome. A mild disorder; purely symptomatic treatment" Prescrire Int 2008; 18 (100): 75-79.
- 4) Afssaps "Addendum au compte-rendu de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 22 October 2009. Point sur le potentiel d'abus et de dépendance de la trimébutine dans le cadre d'une demande d'exonération de la spécialité Débricalm° (trimébutine)" 15 October 2010. ansm.sante.fr accessed 26 July 2012: 4 pages.

- 5) Comité de coordination de toxicovigilance "La trimébutine à forte dose peut-elle induire une intoxication grave ?" October 2011. www.centresantipoison.net accessed 26 July 2012: 66 pages.
- 6) "Trimebutine maleate". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 20 November 2012: 2 pages.
- 7) Pinzani V et al. "Dépendance à la trimébutine injectable: à propos d'une observation" *Thérapie* 1994; 49 (5): 475-476.
- 8) Gaillard N et al. "Un médicament pas si anodin que cela: à propos d'un cas grave d'intoxication volontaire aiguë par la trimébutine (Débridat °) *Ann Fr Anesth Réanim* 2011; 30 (1): 93.
- 9) Gaillard N et al. "Intoxication aiguë par la trimébutine" *Urgence pratique* 2012; 112: 39-40.
- 10) Glaizal M et al. "Gravité potentielle des intoxications volontaires à la trimébutine" *Presse Méd* 2012; 41 (6): 662-663.
- 11) Schiariti M et al. "QT interval prolongation and atypical proarrhythmia: monomorphic ventricular tachycardia with trimebutine" *Open Pharmacol J* 2009; 3 (1): 32-36.
- 12) Prescrire Rédaction "Arrêts de commercialisation-Débridat ° solution injectable, boîte de 5 ampoules" *Rev Prescrire* 1998; 18 (189): 763.



## プロトンポンプ阻害剤と細菌性腹膜炎.

特発性細菌性腹膜炎(原因の特定されない腹水感染症)は、肝硬変の重篤な合併症である<sup>1)</sup>。原因とされる細菌は、一般的に、腸に由来する。肝硬変患者は、免疫能力がある程度低下している。7件の症例対照研究と1件のコホート研究に関するメタアナリシスがあり、全部で3815人の肝硬変入院患者が含まれていた。プロトンポンプ阻害剤を

服用している患者では、特発性細菌性腹膜炎を発症するリスクが、統計的に有意に増加することが示されている: オッズ比 (OR): 3.2(95%CI: 2.1-4.7)<sup>2)</sup>。

8件の研究中4件で、プロトンポンプ阻害剤がH2受容体拮抗剤と併用されており、H2拮抗剤治療も特発性細菌性腹膜炎のリスクの増加に関連があった: OR: 1.7(95%CI: 1.0-3.0)<sup>2)</sup>。

一部の感染症に対する抵抗力が低下する原因として、プロトンポンプ阻害剤やH2拮抗剤による胃液酸度の低下が、推定メカニズムとして示唆されている<sup>2,3)</sup>。従って、プロトンポンプ阻害剤は、細菌性肺炎、クロストリディウム・ディフィシルによる入院患者の腸の感染症、および肝硬変患者の特性細菌性腹膜炎のリスクを増加させることが示されているので、実地診療に当たっては、これによって期待される利益と潜在的有害性を常に比べながら使用する必要がある<sup>2,3)</sup>。

- 1) Goldberg E et al. UpToDate, Waltham 2012; version 19-3:15pages
- 2) Deshpande A et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(2): 235-242.
- 3) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2012;21(130): 210-212  
*Prescrire Int* 2013; 22(142): 243 より

## テルビナフィンによる味覚・嗅覚障害

2013年始め、オランダの医薬品副作用監視センター(Lareb)は、そのデータベースからテルビナフィン起因する15例の嗅覚異常を報告した<sup>1)</sup>。これらの患者のうち8人では、嗅覚障害のほか味覚障害も伴っていた。これらの障害は、テルビナフィン使用開始後1日で起きることもあれば、数週ときには数ヶ月経って初めて発現するさえあり、投薬を中止しても治らない例もあった。テルビナフィンの副作用として、味覚障

害があることはよく知られており<sup>2)</sup>、情報源によって異なるが、テルビナフィン曝露患者の0.6~2%に起こると推定されてきた<sup>1,3)</sup>。アメリカでのテルビナフィン製品概要によると、この味覚・嗅覚障害はときに遷延し、永続的な後遺症となることもあり<sup>3)</sup>、その機序はよく分かっていない<sup>1)</sup>。表在性真菌感染症に対しては、外用薬による局所治療が通常は有効であり<sup>3)</sup>、経口テルビナフィン剤による治療は、患者を肝障害、血液障害、嗅覚・味覚障害などの重大な副作用のリスクにさらすことになる。

それにも拘わらずテルビナフィン経口剤を使用する場合は、その潜在的リスクに関して十分説明し、必要に応じて中止のアドバイスを行うべきである。

- 1) Lareb "Kwartaalbericht 1e kwartaal 2013-1,4 Terbinafine and smell alterations" 19 Feb. 2013.
- 2) Prescrire Rédaction "Terbinafine orale: des risques graves" *Rev Prescrire* 2007;27(287):668.
- 3) FDA "Label-Lamisil" 23 May 2012, www.fda.gov accessed 22 May 2013: 11pages

## 訂正とお詫び

本誌8月号掲載の「ヒトパピローマウィルス(HPV)ワクチン政策とエビデンスに基づく医療—両者は相容れないのか?」の論文中、54頁の「表Ⅱ: HPV ワクチン、ガーダシル/サーバリックス接種による副作用(ADR)の概要」の数値の一部に誤りがありましたので、訂正いたします。同表の上から3段目/左から6列目のマス目の中にあるオランダでのサーバリックスの重篤有害反応総件数が575件となっていますが、正しくは11件です。

【誤】 575(32) →【正】 11(32)

なお、同じ段の左から3列目のマス目にある 575(32) は正しい数値ですので、ここは修正の必要ありません。

**この薬は****です(アバタセプト)****説明書をよく読んで下さい**

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。  
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

**何のくすり?(効能・効果)**

- ・この薬は、中等度から重症の関節リウマチの症状の緩和に用います。この薬は、他のリウマチ治療薬の効果が不十分な場合に関節の障害がさらに悪化しないように保つ目的で使用します。
- ・6歳以上の若年性特発性関節炎(JIA)に用いられることもあります。

**使用する前に確かめて下さい**

- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- ・6歳未満児における有効性と安全性は確立していません。
- ・高齢の方については、十分なデータはありません。
- ・妊婦に対する適切な研究がありません。
- ・授乳中に使用を始める場合は授乳を中止してください。
- ・次に該当する方は、医師または薬剤師にお申し出ください。  
がん、慢性閉塞性肺疾患、結核(または既往がある)  
感染症(B型肝炎、細菌、ウイルス、真菌)
- ・薬を使用する前には、結核に対する皮内検査を実施する必要があります。
- ・小児の場合、接種が必要なワクチンについては、この薬を始める前に行っておく必要があります。この件について主治医と十分に相談を行ってください。

**正しい使用方法****<点滴静注>**

通常、成人には以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

|       |          |          |
|-------|----------|----------|
| [投与量] | 体重60kg未満 | 500mg/回  |
|       | 60～100kg | 750mg/回  |
|       | 100kg超   | 1000mg/回 |

**<皮下注>**

通常、成人では、初日に上記体重に相当する量を点滴静脈注射を行った後、同日に125mgを皮下注射します。その後、1回125mgを1週間に1回皮下注射します。

注射部位は、上腕、太もも、腹部に行い、前回の注射部位から少なくとも3cm離し投与します。

**使用中に注意すべきこと**

- ・この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師に相談してください。
- ・ワクチン接種を希望される場合は、必ず主治医にご相談ください。
- ・感染症にかかっている人には近づかないよう注意してください。

**副作用****※生じたら直ちに受診すべき症状**

- ・皮膚の発赤、かゆみ、顔や舌、咽喉の腫脹、呼吸困難、めまい、胸痛
- ・背部痛、膀胱痛、血尿、混濁尿
- ・体の痛み、発熱、咳、痰が増える、排尿時痛
- ・耳閉、発熱、頻尿
- ・頭痛、声が出ない、下側背部痛
- ・咽頭痛、鼻づまり、鼻水、胸が締め付けられる感じがする
- ・かすみ目、皮膚の灼熱感、針で刺されるような痛み

**※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状**

- ・胃がすっぱい、げっぷ、出血、水ぶくれ、皮膚のシミ
- ・注射部位の潰瘍や熱感、胸焼け、消化不良、胃不快感

**ご注意**

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用方法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

389

TIP 誌(医薬品・治療研究会)編

**この薬は****です(アルベンダゾール)****説明書をよく読んで下さい**

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。  
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

**何のくすり?(効能・効果)**

- ・この薬は、包虫症(エキノコックス症)の治療に用います。
- ・この薬はまた、蟯虫の感染の治療や有鉤条虫による神経組織感染症の治療にも用いられることがあります。
- ・蟯虫感染症は、人から人へ容易に感染しますので、同居の家族全員が感染や再感染の予防のため同時に治療を行う必要があります。

**使用する前に確かめて下さい**

- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- ・小児においては使用経験が少ないため安全性が確立していません。
- ・妊婦や妊娠している可能性のある女性は服用できません。
- ・妊娠可能な女性については、この薬を服用している間は避妊する必要があります。
- ・この薬の服用中は、授乳をさけてください。
- ・次の疾患におかかっている方は主治医に申し出てください。  
蟯虫が眼に感染している、肝臓疾患に出血している、

**正しい使用方法****・包虫症**

成人には、1回200mgを1日3回、食事と共に服用します。  
28日間連続して服用し、14日間休薬します。これを繰り返します。

**・有鉤条虫による神経組織感染症**

成人には、1回200mgを1日2回、食事と共に服用します。  
8日～30日間服用します。

**使用中に注意すべきこと**

- ・この薬の治療効果をより高めるために、食事(とくに脂肪を含む)と共に

服用してください。

- ・この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師に相談してください。
- ・この病気は完治するまで確実に治療する必要があります。服用終了後に主治医の診察を受けてください。
- ・この薬を服用しても治療効果が認められない場合や症状が悪化する場合は主治医におかかりください。

**副作用****※生じたら直ちに受診すべき症状**

- ・皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス-ジョンソン症候群)の症状  
高熱、眼の充血、めやに、まぶたの腫れ、眼が開けづらい、  
口唇や陰部のただれ、排尿・排便時の痛み、のどの痛み、  
皮膚が広範囲に赤くなる
- ・肝障害の症状  
異常な倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸(皮膚や眼が黄色い)、発疹、  
皮膚のかゆみ、吐気、嘔吐
- ・汎血球減少症の症状  
咽頭痛、膀胱痛、発熱、出血、ふらつき

**※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状**

- ・腹痛、下痢、めまい、頭痛、吐気、嘔吐
- ・薄毛、脱毛

**ご注意**

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用方法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

390

TIP 誌(医薬品・治療研究会)編



## この薬は **ゴリムマブ** です (ゴリムマブ)

### 説明書をよく読んで下さい

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。  
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

### 何のくすり? (効能・効果)

- ・中等度から重症の関節リウマチの症状の緩和に用います。他の治療薬の効果が不十分な場合に関節障害がさらに悪化しないように使用します。
- ・この薬の単独、または他のリウマチ治療薬(例；メトトレキサート)と併用して治療を行います。

### 使用する前に確かめて下さい

- ・この薬の使用により重度の感染症にかかる可能性があります。重度の感染症や敗血症に至った場合は、この薬の使用を中止します。
- ・使用に先立ち、結核の検査を行う必要があります。結核に感染していた場合は、結核の治療を先に行う必要があります。結核に感染していない場合でも、この薬を使用中は定期的に結核の検査を行う必要があります。
- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか？
- ・小児における有効性と安全性は確立していません。
- ・妊婦に対する適切な研究がありません。
- ・授乳中に使用を始める場合は授乳を中止してください。
- ・次の疾患をお持ちの方は、医師または薬剤師にお申し出ください。  
がん、慢性閉塞性肺疾患、結核(または既往がある)、心不全  
感染症(B 型肝炎、細菌、ウイルス、真菌)、糖尿病、  
骨髄障害(再生不良性貧血、血球減少など)、免疫組織障害  
脱髄疾患(多発性硬化症、ギランバレー症候群など)
- ・小児の場合、接種が必要なワクチンについては、この薬を始める前に行っておく必要があります。主治医と十分に相談を行ってください。

### 正しい使用方法

＜メトトレキサートを併用する場合＞  
通常、成人には 4 週間に 1 回 50mg を皮下注射します。状態に応じて

1 回 100mg を使用します。  
＜メトトレキサートを併用しない場合＞  
通常、成人には 4 週間に 1 回 100mg を皮下注射します。

### 使用中に注意すべきこと

- ・この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師にご相談ください。
- ・ワクチン接種を希望される場合は、必ず主治医にご相談ください。
- ・感染症にかかっている人には近づかないよう注意してください。
- ・歯磨きや糸ようじ使用の際は、歯茎を傷つけないよう留意してください。

### 副作用

#### ※生じたら直ちに受診すべき症状

- ・重度のアレルギー症状  
発疹、かゆみ、しわがれ声、呼吸困難、飲み込みが困難、  
手・顔・口が腫れる
- ・重度の肝障害の症状  
発熱、悪寒、全身不快感、虚弱、白色便、吐気、嘔吐、褐色尿、  
右側腹部痛、眼や皮膚の黄染
- ・異常な出血、あざ、黒色泥状便、血尿、血便、皮膚の赤い斑点
- ・多発性硬化症の症状  
視力低下、尿失禁、便失禁、歩行困難、抑うつ、物忘れ、  
手足の麻痺や疼き、異常な倦怠感、言葉が不明瞭、飲み込みが困難

#### ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・出血、重圧感、尋麻疹、咽喉の痛み、注射部位の潰瘍または熱感

### ご注意

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

391

TIP 誌 (医薬品・治療研究会) 編

## この薬は **ジアゾキシド** です (ジアゾキシド)

### 説明書をよく読んで下さい

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。  
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

### 何のくすり? (効能・効果)

- ・この薬は、膵臓から過剰にインスリンが分泌されるために起こる低血糖症(高インスリン血症性低血糖症)の治療に用います。
- ・この薬は、膵臓β細胞に作用し、インスリン分泌を抑えます。

### 使用する前に確かめて下さい

- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか？
- ・乳幼児では、この薬の使用により体に水分が貯まる傾向があります。児によっては、心臓に障害を与えることもあります。
- ・妊婦に関する適切な研究はされていません。
- ・この薬の服用中は授乳はさけてください。
- ・次の疾患におかかっている方は主治医に申し出てください。  
狭心症、痛風、心臓発作、心臓疾患、血管疾患、腎臓疾患  
肝臓疾患、脳卒中

### 正しい使用方法

- ・1 才以上の小児及び成人  
通常、開始時は 1 日 3 ～ 5mg/kg を 2 ～ 3 回に分けて服用し、その後、1 日 3 ～ 8mg/kg を 2 ～ 3 回に分けて服用する。
- ・1 才未満の乳児  
通常、開始時は 1 日 5 ～ 10mg/kg を 2 ～ 3 回に分けて服用し、その後は、1 日 8 ～ 15mg/kg を 2 ～ 3 回に分けて服用する。
- ・いずれの場合も、血糖値に応じて増減しますが、1 日最大量は体重 1kg 当たり 20mg とします。

### 使用中に注意すべきこと

- ・この薬以外の薬を併用する際は医師や薬剤師に相談してください。

- ・定期的に医療機関を受診してください。とくに治療開始の数週間はこの薬が適切に効いているか確かめるために受診が必要となります。
- ・手術や歯科治療、緊急に治療を受ける場合は、この薬を服用していることを申し出てください。
- ・この薬の長期服用により、頭、腕、背中、脚などで毛が増殖することがありますが、この薬の服用が終了することで正常に戻ります。

### 副作用

#### ※生じたら直ちに受診すべき症状

- ・高血糖症状  
異常な口渇、顔面紅潮、乾燥肌、果実様吐息、頻尿、食欲低下、
- ・低血糖症状  
不安、発熱、冷や汗、皮膚が冷たく蒼白、眠気、異常な空腹感、  
脈が早い、吐気、神経過敏、震え、異常な倦怠感、虚弱
- ・肺高血圧症  
呼吸困難、疲れやすい、失神、手足のむくみ、胸痛、  
皮膚や粘膜(口唇など)が青紫色
- ・胸痛(運動や労作時に)、原因不明の息切れ、混乱、手の感覚の麻痺
- ・尿量の減少、足や下脚のむくみ、体重増加
- ・皮膚の発赤、腕や足のこわばり、手や足の震え、
- ・異常な出血、あざ

#### ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・味覚の変化、便秘、下痢、多毛、吐気、嘔吐、胃痛
- ・目が見えにくい、不眠、頭痛、倦怠感
- ・皮膚のかゆみ、乳汁漏出

### ご注意

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

392

TIP 誌 (医薬品・治療研究会) 編

## 日本医学ジャーナリスト協会賞「特別賞」の受賞

日本医学ジャーナリスト協会(水巻中正会長)では、昨年、協会発足25周年を記念し、質の高い医学・医療ジャーナリズムを日本に根付かせるために「日本医学ジャーナリスト協会賞」を創設したが、今年(第2回)の協会賞選考では、全国から推薦された19件の中から、TIP誌が「特別賞」に選ばれました。受賞の理由は、

「1986年1月に創刊したこの雑誌は、製薬企業との金銭関係を完全に排し、購読料のみを資金に、最新の医薬品情報および副作用情報を提供してきました。日本で承認・販売されている医薬品に関して、国内外の論文をはじめ、製薬企業による承認申請資料、副作用情報などのデータを丹念に検討。これらのデータが意味するものを解釈し、論文には記載されていない事柄や試験の設計に作為がみられる場合はそれらの点を指摘し、真のリスクと便益を明らかにしようという、高い専門知識を背景とした意欲的な記事が、毎号、紙面で紹介されています。エビデンスの本来の意義が問われ、利益相反の問題が広く認識されつつある今、30年近くにわたって、この二つの問題に真正面から取り組んできた本誌は、医学ジャーナリズムの本来の在り方を提示しています。」というものでした。

なお、今年の大賞は新聞部門、書籍部門、映像部門のそれぞれに、

- ・毎日新聞社科学環境部取材班(渡辺暖・河内敏康・八田浩輔記者)：降圧剤「バルサルタン」の臨床試験をめぐる疑惑に関する一連の報道
- ・六車由美『驚きの介護民俗学』(医学書院)
- ・NHK厚生文化事業団の川村雄次さんの貸し出し型DVD3部作『認知症ケア』が選ばれました。また、この他に先月のTIP誌で推薦図書として紹介した藤原瑠美著「ニルスの国の認知症ケア～医療から暮しに転換したスウェーデン」(ドメス出版)も優秀賞に選ばれたことをお知らせします。

購読者数も少ない一弱小誌がこのような名誉ある賞を戴くことができたのも、これまで長きに亘って支えてくださった読者の方々のご支援があったからこそで、この場を借りて、改めて御礼申し上げます。

編集委員 一同



「特別賞」トロフィー

### The Informed Prescriber

(邦文誌名：「正しい治療と薬の情報」)

編集長 別府宏園(新横浜ソーワクリニック)  
副編集長 浜 六郎(医薬ビジネス研究所)  
編集委員  
相沢 力(神奈川・湘南中央病院内科)  
榎本 武(東京・えのもと小児科)  
川合 仁(京都・川合診療所)  
谷岡 賢一(京都・日本バプテスト病院小児科)  
福島 雅典(京都・京大探索医療センター)  
松浦美喜雄(東京・府中病院整形外科)  
宮田 雄祐(大阪・医真会八尾総合病院)  
藤田 民夫(愛知・名古屋記念病院泌尿科)  
村井 直樹(福岡・小文字病院内科)  
森 久美子(大阪・阪南中央病院薬剤科)  
山田 真(東京・八王子中央診療所小児科)  
柳 元和(奈良・帝塚山大学)

編集協力者・アドバイザー  
青木 敏之 青木 芳郎 跡部 正明  
阿部 和史 雨森 良彦 石井 明  
泉 早苗 上野 文昭 松岡晃一郎  
大島 明 大津 史子 大西 昇  
岡本 祐三 金森 憲明 川幡 誠一  
木村 健 久保田英幹 倉田 義之  
栗田 敏子 小塚 雄民 酒井 天栄  
坂上 章子 阪田久美子 清水 健一  
清水 裕幸 庄司 紘史 瀬川 昌也  
関 顕 高木 徹 高木 宏子  
高須 俊明 田口 博國 丁 元鎮  
塚本 泰 堂川 嘉久 豊島協一郎  
西端 義広 西村 嘉郎 等 泰三  
福井 直仁 福本真理子 藤野 武彦  
藤村 正哲 細田 真司 増田寛次郎  
松田 圭子 水野 正浩 溝口とく子  
宮城征四郎 村田 三郎 矢尾板英夫  
山本 敬 横山 正夫 他9名

編集・発行 医薬品・治療研究会  
代表 別府宏園

事務局 〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4  
AMビル4階

担当 別府 宏園  
TEL 03(3341)7453 FAX 03(3341)7453

年間購読会費 個人・病院・医院・薬局 3,000円  
(送料込) 製薬企業 3,000円  
購読申し込みについては、事務局宛直接お問い合わせ下さい。

銀行口座 東京都民銀行西国分寺支店  
(普)No. 0014863  
郵便振替 00140 -8 -74435

※名義はいずれも、  
医薬品・治療研究会代表別府宏園

〒543-0002 大阪市天王寺区上汐3-2-17  
コモド上汐ビル902  
医薬品・治療研究会大阪事務局

担当 坂口啓子  
TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2013年10月28日発行 第28巻5号  
本誌の掲載記事を無断で転載・複写・使用することを断ります。

## 目次

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| HPV ワクチン接種後疼痛・神経症状：抗リン脂質抗体症候群では？ | 79  |
| HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患罹患のリスク分析       | 89  |
| プロトンポンプ阻害剤とクロストリジウム・ディフィシル感染     | 99  |
| トリメプテン(セレキノロン)：乱用、嗜癖および過量摂取      | 101 |
| 患者用くすりの説明書                       |     |
| (1) アバタセプト (2) アルペンダゾール          | 104 |
| (3) ゴリムマブ (4) ジアゾキシド             | 105 |
| 日本医学ジャーナリスト協会賞「特別賞」の受賞           | 106 |

|          |       |           |       |          |        |
|----------|-------|-----------|-------|----------|--------|
| アジュバント   | 79    | 抗生剤       | 100   | B型肝炎ワクチン | 86     |
| アバタセプト   | 104   | ゴリムマブ     | 105   | ヒトパピローマ  |        |
| アルペンダゾール | 104   | サーバリックス   | 80,89 | ウィルスワクチン | 79,89  |
| インフルエンザ  |       | サイトカイン    | 80    | フェントラミン  | 79     |
| ワクチン     | 86    | ジアゾキシド    | 105   | プロトンポンプ  |        |
| AHS      | 90    | ジフテリア-破傷風 |       | 阻害剤      | 99,103 |
| ASO4     | 90    | ワクチン      | 86    |          |        |
| A型肝炎ワクチン | 90    | テルビナフィン   | 103   |          |        |
| H2拮抗剤    | 100   | トリメプテン    | 101   |          |        |
| HPV ワクチン | 79,89 | 破傷風トキソイド  |       |          |        |
| ガーダシル    | 81,89 | ワクチン      | 86    |          |        |