

TIP

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

Aug.2013
Vol.28 No.4



ヒトパピローマウイルス (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？

* Lucija Tomljenovic^{*1}, Christopher A. Shaw^{*1,2}

** Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds? *Ann Med* 2011; 45(2):182-93.

Key Messages

- これまでに、子宮頸癌の予防に対する HPV ワクチンの有効性は実証されていない。また、ワクチン接種のリスクについては、いまだ十分な評価が行われていない。
- 予防接種は、長期的な健康上の効果からも正当化できず、採算も合わないよう見受けられる。また、たとえそれが子宮頸癌に効果ありと証明されたとしても、PAP スクリーニングによる実績以上に子宮頸癌の発症率を低減するというエビデンスは存在しない。
- 世界中から集められた HPV ワクチン接種に関連する重篤な有害反応としては、次のようなものがある：死亡、痙攣、感覚異常、麻痺、ギラン・バレー症候群 (GBS)、横断性脊髄炎、顔面神経麻痺、慢性疲労症候群、アナフィラキシー、自己免疫異常、深部静脈血栓症、肺塞栓症、子宮頸癌。
- HPV ワクチンによる利益はまだ不明であるにもかかわらず、その接種計画は全世界で展開されている結果、多くの女性の健康が長期的にリスクにさらされる可能性がある。
- 医師はエビデンスに基づく医療 (EBM) のアプローチを徹底し、ワクチンのリスクと効果に関する公正かつ客観的な評価を患者に提供すべきである。

すべての薬物には何らかの副作用のリスクが伴う。ワクチンは、一般に健常者に投与される特殊なカテゴリーの薬物なのだから、これを使用することによって得られる利益がはっきりしない場合は、許容される副作用のリスクは最小限のものでなければならない。さらに、医療倫理的には、ワクチン接種にあたって被接種者に対する完全なインフォームドコンセントが求められる。した

がって、そのワクチンに関して既知の、あるいは予測しうる効果およびリスクは、客観的に開示する必要がある。しかし、いま HPV ワクチン接種を奨励している状況をみていると、入手可能な最善の知識に基づいた情報開示がいつも行われているとは言い難い。たとえば、医学の指導的位置にある専門家たちが、HPV ワクチンは子宮頸癌の重要な予防手段であると主張する一方で、臨床試

験からは HPV ワクチンによって子宮頸癌が予防できるというエビデンスは得られていない。同様に、子宮頸癌は世界中の女性にとって2番目に多い癌であるという主張も、現存のデータをみても、実際は発展途上国だけに当てはまる事実であることが判る。欧米諸国では子宮頸癌は稀な疾患であり、子宮頸癌による死亡率は、HPV ワクチン接種による重篤な副作用（死亡を含む）発生率より何分の一も低いのである。今後の予防接種政策では、エビデンスに基づく医療 (EBM) とインフォームドコンセントに関する倫理指針を、徹底遵守していくべきである。

キーワード：サーバリックス、子宮頸癌、ガーダシル、HPV ワクチン、インフォームドコンセント、ワクチン接種による副作用

*1 Neural Dynamics Research Group, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of British Columbia, 828W. 10th Ave, Vancouver, BC, V5Z 1L8, Canada and

*2 Program in Experimental Medicine and graduate Program in Neuroscience, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

謝辞：本論文の翻訳と掲載を快くご許可頂いた Lucia Tomljenovic 博士に感謝いたします。

表 I: 子宮頸癌, HPV-16/18 罹患率, 子宮頸癌の予防戦略に関する 22 カ国の主要データ. データは世界保健機関 (WHO) の ICO (Institut Catala d' Oncologia) HPV/ 子宮頸癌情報センターから引用¹⁰⁵⁾

国名	罹患率 女性10万人当り (年齢標準化)	死亡率 女性10万人当り (年齢標準化)	全癌死中で子宮 頸癌死が占める 順位(全年齢)	PAPスクリーニング 実施率(%)	HPV-16/18罹患率(%)			HPVワクチ ンの導入
オーストラリア	4.9	1.4	17位	60.6(20-69歳の全女 性、2年毎)	3.8	44.6	76.2	Yes
オランダ	5.4	1.5	16位	59.0(>20歳の全女 性、5年毎)	1.5	61.6	87.9	Yes
アメリカ	5.7	1.7	15位	83.3(>18歳の全女 性、3年毎)	7.7	55	76.6	Yes
フランス	7.1	1.8	15位	74.9(20-69歳の全 女性、2年毎)	7.6	63.4	75.6	Yes
カナダ	6.6	1.9	14位	72.8(18-69歳の全 女性、3年毎; ハイ リスク者は毎年)	11.8	56.2	74.3	Yes
スペイン	6.3	1.9	15位	75.6(18-65歳の全 女性、3年毎)	2.3	46.9	55.9	Yes
英国・アイルランド	7.2	2	16位	80(25-64歳の全女 性、5年毎)	2.4	61.9	79.1	Yes
イスラエル	5.6	2.1	14位	34.7(18-69歳の全 女性、3年毎)	2.2	44.8	68.5	Yes
ドイツ	6.9	2.3	13位	55.9(20-49歳の全 女性、5年毎)	1.4	54.1	76.8	Yes
中国	9.6	4.2	7位	16.8(18-69歳の全 女性、3年毎)	2.3	45.7	71	Yes
ベトナム	11.5	5.7	4位	4.9(18-69歳の全 女性、3年毎)	2.1	33.3	72.6	Yes
ロシア	13.3	5.9	7位	70.4(18-69歳の全 女性、3年毎)	9.3	56	74	Yes
ブラジル	24.5	10.9	2位	64.8(18-69歳の全 女性、3年毎)	4.3	54	70.7	Yes
タイ	24.5	12.8	2位	37.7(15-44歳の全 女性、毎年?)	4.1	33.3	73.8	Yes
パキスタン	19.5	12.9	2位	1.9(18-69歳の全 女性、3年毎)	6	59.3	96.7	Yes
南アフリカ共和国	26.6	14.5	2位	13.6(18-69歳の全 女性、3年毎)	3.6	58.4	62.8	Yes
インド	27	15.2	1位	2.6(18-69歳の全 女性、3年毎)	6	56	82.5	Yes
カンボジア	27.4	16.2	1位	—	3.2	33.3	72.6	Yes
ネパール	32.4	17.6	1位	2.4(18-69歳の全 女性、3年毎)	6	59.3	82.3	No
ナイジェリア	33	22.9	2位	—	4.7	41.3	50	Yes
ガーナ	39.5	27.6	1位	2.7(18-69歳の全 女性、3年毎)	4.6	41.3	20	Yes
ウガンダ	47.5	34.9	1位	—	6.7	37.9	74.1	Yes

はじめに

2002 年, 米国食品医薬品局 (FDA) は, ワクチンは健常者を対象に投与する特殊なカテゴリーの薬物で, 通常, 個人が決して罹患しないような疾患に対する予防薬である, と述べた¹⁾. このことは, FDA によれば, ワクチンの安全性に非常

に重きを置いているということなのである¹⁾. 言い換えると, 既に罹患している病気 (しばしば, 重症であったり, 進行した病状を呈する病気) の治療を目的とした通常の薬物療法とは異なり, 予防接種では, 安全性確保のためならば有効性に関する多少の妥協はありうるということにな

る. また医師には, ワクチンのリスクと効果に関する正確な説明と, 可能であれば別の治療方針を, 患者に提供する倫理的義務がある. こうした説明による十分な情報に基づき, 患者はワクチンに関する意思決定ができるのである. たとえば, オーストラリアの予防接種ガイドラインで

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。

米国 FDA 連邦規則集(Code of Federal Regulation：CFR)では、重篤な薬物有害事象について次のように定めていることに注目されたい。「投与時に生じたすべての薬物有害事象のうち、次の転帰をもたらすもの：死亡、致死の有害事象、入院患者の入院治療または入院期間の長期化、持続性または著しい身体障害/無能力状態、先天異常/先天性欠損」¹⁰⁶⁾。

ワクチン	国名	有害反応 総件数 (文献)	接種総数 (文献)	有害反応 総件数 /10万接種	重篤有害 反応総件数 (文献)	重篤有害 反応件数 /10万接種
ガーダシル	アメリカ	18,727 (7)	35,000,000a (7)	54	1,498 (7)	4.3
	フランス	1,700 (34)	4,000,000a (34)	43	na	-
	オーストラリア	1,534 (39)	6,000,000a (39)	26	91c (26, 28, 29)	1.5c
	アイルランド	314 (33)	90,000b (33)	349	na	-
サーバリックス	オランダ	575 (32)	192,000b (32)	299	11 (32)	5.7
	イギリス	8,798 (23)	3,500,000b (23)	251	na	-

na = データなし a 出荷数 b 投与数 c 2010 年のデータを除く (本稿執筆時に未提供)

記注：本論文の原著に一部誤植があることが判明したため原著者の了解を得て、上の表は正しい数値に修正してあります。

は、法的に有効とされる同意を得るために満たすべき要件について、「そのワクチンに関する説明とこれを接種することに伴う潜在リスクおよび効果について当事者に説明済みの場合のみ、同意を得ることができる」(筆者強調)と述べている²⁾。同様に、英国の予防接種実施に関するガイドラインでは、被験者がワクチン接種を承諾または拒否するうえで判断基準となる適切な情報を提供しなければならない、としている³⁾。これには、ワクチン接種のリスクと副作用に関する明確な説明も含まれる³⁾。

意外にも米国では、予防接種のインフォームドコンセントに関する国の要件は示されていない⁴⁾。こうした行政上の不備により、インフォームドコンセントを得られない可能性が残ることになる。とはいえ、米国でも FDA のように、安全性と有効性が実証可能なワクチンだけが市場に出回ることを保証する権限をもつ規制機関は存在する。また、米国疾病予防管理センター (CDC) などの保健機関は、ワクチンを含む特定の薬物に関する効果とリスクについて、専門的な助言を提供するよう求められている。こうした公的機関

による通常の規制監視が機能しない場合や、公衆衛生よりも財政的な利害が優先されるような場合には、インフォームドコンセントに関する指針を本当の意味で遵守できないという深刻な問題が生じる可能性がある。

現在認可されているヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンについて、分かっていることは何だろうか？その効果、そしてリスクは？米国を含む多くの国々の医療当局が HPV ワクチンの使用を強く支持する一方で、さまざまな理由から懐疑的な姿勢を強めている者もいる。こうした懐疑論者は、「不正確な情報に基づき、HPV ワクチンが女性に奨励されている可能性はないか？」という重要な問いを投げかけている。本稿ではこの極めて重要な疑問に答えるべく、関連のエビデンスを検証する。

現在認可されている HPV ワクチンは子宮頸癌を防げるのか？

ガーダシルの製造元であるメルク社は同社のウェブサイトで、「ガーダシルは子宮頸癌の予防に役立つだけでなく、その他の HPV 疾患も

予防する」と述べている。メルク社はさらに、「ガーダシルはあらゆるタイプの子宮頸癌を予防するわけではない」とも主張している⁵⁾。同じく米国の CDC および FDA も、「このワクチン (ガーダシル) は子宮頸癌の重要な予防手段であり、何百万人もの女性の健康に利益をもたらす可能性がある」⁶⁾、「現在手元にあるすべての情報に基づき、ほとんどのタイプの子宮頸癌予防に、CDC は HPV ワクチンの接種を推奨する」⁷⁾と主張している。上述の4つの発言はいずれも、ガーダシルがある種の子宮頸癌を実際に予防する可能性があることを示唆している点で、入手可能なエビデンスと大きく矛盾する。

現在、ガーダシルあるいはサーバリックス (グラクソ・スミスクライン社) がいかなるタイプの子宮頸癌も予防できることを示す重要なデータは存在しない。試験の実施期間が短すぎて、HPV ワクチン接種による長期的効果を評価できないのだ。第 II 相試験の追跡調査データはガーダシルが最長 5 年、サーバリックスが 8.4 年だが⁸⁻¹⁰⁾、浸潤子宮頸癌は HPV 感染から最長 20 ～

図 1 : 10 万人あたりの ADR 発生数

政府のさまざまな公的ワクチンサーベイランス計画を通じて報告されたガーダシル / サーバリックスによる副作用(ADR)の割合。データの引用元については、表 II を参照。

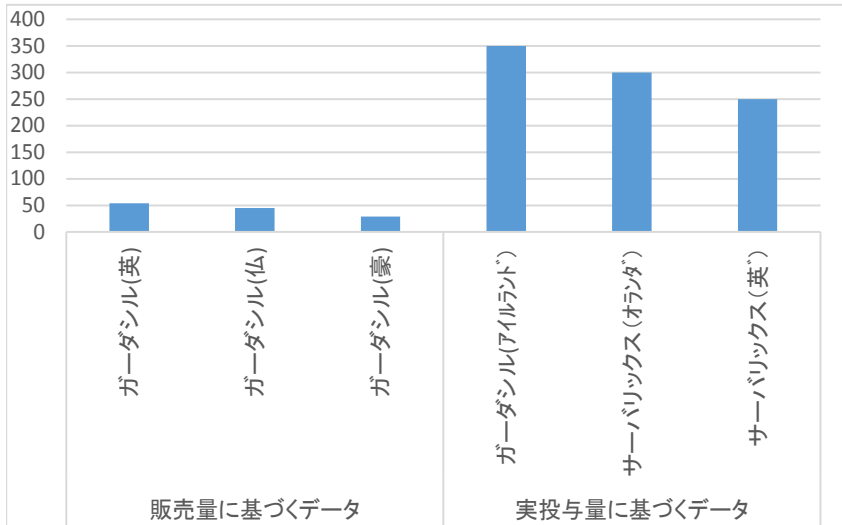
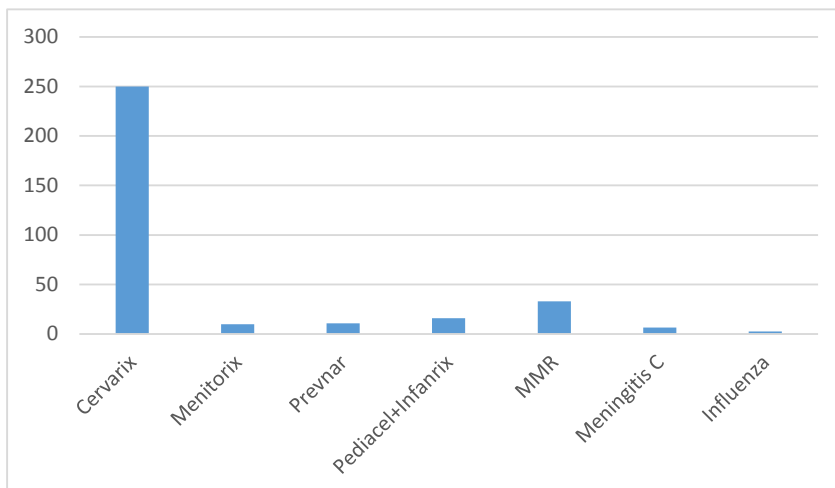


図 2 : 英国の予防接種スケジュールにおけるサーバリックスまたは他のワクチンによる副作用(ADR)発生数(10 万接種あたり)の比較。

データは、英国医薬品医療製品規制庁(MHRA)の予防接種に関する合同委員会(JCVI)が 2010 年 6 月に作成した報告書から引用²⁴⁾。



40 年かけて進行する¹⁰⁻¹³⁾。ただし、いずれのワクチンも、初回接種の時点で HPV 感染歴がない若い女性における HPV-16/18 持続感染と、それに関連する子宮頸部上皮内腫瘍(CIN) 2/3 病変の予防にはきわめて有効といえる¹³⁻¹⁵⁾。子宮頸癌は、性行為により、現存する 100 種のうち 15 種の HPV に持続的に曝露することで惹起される¹¹⁾。しかし、「高リスク」HPV による持続感染であっても大抵の場合ただちに前駆病変が生じることはなく、もちろん長期的に子宮頸癌に至ることも通常の

い。これは、HPV 感染の約 90% は 2 年以内に自然治癒し、治癒しなかったごく少数の感染だけがその後 20 ~ 40 年かけて癌へと進行するためである^{10,11,16-18)}。さらに調査データは、CIN 2/3 などより高度の異型性であっても、時間とともに治癒またはそのまま進行しない可能性を示している¹⁹⁾。このように長期の追跡調査データが存在しない状況で、HPV ワクチンで実際に一部の子宮頸癌を予防できるのか、あるいは単に発症を遅らせるだけなのかを判断するのは不可能である。また、2 種

のワクチンはいずれも HPV-16/18 既感染を排除できず、CIN 2/3 病変への進行も予防できない^{20,21)}。FDA によれば、「子宮頸部の前癌病変を予防すれば、子宮頸癌の予防になる可能性が高いと信じられている」(強調筆者)²²⁾。このように、HPV ワクチン接種による長期的効果は確かな調査データではなく憶測に基づくものである、と FDA 自身も認めているように見受けられる。

ガーダシルとサーバリックスワクチン接種による効果はリスクを上回るのか？

現在、世界中の政府の保健機関が、HPV ワクチンは「安全かつ有効」で HPV ワクチン接種による効果はリスクを上回ると述べている^{6,23,24)}。さらに米国 CDC は、ガーダシルは「子宮頸癌の重要な予防手段」であり、「ほとんどのタイプの子宮頸癌予防に HPV ワクチンの接種を推奨する」立場を維持している^{6,7)}。しかし、HPV ワクチン接種による子宮頸癌の予防効果はいまだ実証されていないとする当初の主張からすると、これらの発言の論理的根拠は不明である。また米国では、子宮頸癌による現在の年齢標準化死亡者数 [10 万人あたり 1.7 例、世界保健機関 (WHO) データ、表 I] が、ガーダシル接種に起因する重篤な副作用 (ADR) の報告数 [10 万出荷あたり 4.3 例、ワクチン有害事象報告制度 (VAERS)、表 II] より 2.5 分の 1 も低い。オランダでは、サーバリックス 10 万投与あたりの重篤な ADR 報告数 (5.7 例、表 II) が、子宮頸癌による年齢標準化死亡者数 (10 万人あたり 1.5 例、表 I) のほぼ 4 倍の高さとなっている。

子宮頸癌による死亡だけを HPV ワクチン接種による重篤な ADR と比較するのは、完全に適切とは言えないかもしれないが、改めて強調したいのは、FDA の指針にもあるよ

うに、ワクチンが健常者に投与されることを考慮すれば、効果が不確かなワクチンによる重篤な ADR の許容限界は極小とされなければならないということである⁹⁾。主張どおりの有効性が証明されるとしても、HPV ワクチンは9歳から12歳の少女を接種対象とし、予防できるのは子宮頸癌全体の70%程度で、有効な PAP スメアによるスクリーニング計画を実施している先進国での子宮頸癌による死亡は、女性10万人あたり1.4~2.3例なのである(表 I)。このように死亡率が低い疾患の予防を目的とするワクチンであれば、被接種者へのリスクは最小限としなければならない。また、定期的な PAP スクリーニングの実施国では子宮頸癌の発生率が既に低いため、HPV ワクチンを接種してもあまり効果がないとする推定結果もある¹⁰⁾。定期 PAP スクリーニングの実施環境では、HPV ワクチンの接種により期待できる効果は明らかに少なくなる。HPV ワクチン接種に関するリスク対効果比も、それほど有益な結果とならないだろう。その一方、子宮頸癌による死亡率はるかに高く PAP スクリーニングの実施率も低い発展途上国(表 I)では、HPV ワクチンのコスト高が大きな妨げとなり、ワクチン接種による潜在効果が得られなくなっている²⁵⁾。注意が必要なのは、どんなワクチンでも、最終的投与数は出荷数より常に少なくなる点である。出荷数に基づく計算では、ワクチン接種関連 ADR の割合が過小評価される傾向がある(図 1)。この解釈が正しいことは、表 II と図 1 を見れば明らかである。2種の HPV ワクチンはいずれも10万投与あたりの ADR 報告数が各国で非常に似た結果となり、出荷数から求めた発生数の約7倍も高くなっている。また、出荷数に基づいて求めた発生数が、各国でそれぞれ同等の範囲に収まっている

(図 1)。政府の公的なワクチンサーベイランスプログラムは通常、受動的な報告によるため²⁶⁾、HPV や他のワクチン接種による ADR の割合はさらに過小評価されている可能性がある。米国で VAERS に報告される ADR は、全体のわずか1~10%とみる推定結果もある²⁷⁾。

若い女性に定期的な HPV ワクチン接種を強く奨励している国々の重篤な ADR に関するデータが欠如している(表 II)ことは、さまざまな HPV ワクチン接種計画の安全性を全体的に理解するうえで大きな障壁となっている。いずれにしても、ワクチンの安全性に関する英国医薬品医療製品規制庁(MHRA)のデータ分析結果を見ると、HPV ワクチンに対して懸念を持つことはもっともだと思われる。たとえば、サーバリックスに関する ADR の報告総数は、英国の予防接種スケジュールに含まれる他のワクチンに関する報告総数の24~104倍にもなるという(図 2)。

ワクチン接種後の有害事象(AEFI: Adverse Events Following Immunization)に関するオーストラリアの公式報告も、懸念を提起するものだ²⁶⁾。2008年にオーストラリアで報告された AEFI の年間発生率は、10万人あたり7.3例と2003年以降最多で、2006年の AEFI 発生率と比較すると85%増加していた²⁶⁾。これは、2007年4月に国が12歳から26歳の女性を対象として HPV ワクチン接種計画を開始した結果、AEFI への報告数が増加したのが大半の原因である(AEFI 合計1,538例のうち705例)。つまり、2007年に報告された AEFI 全体の50%近くが、HPV ワクチンと関連していたことになる。さらに、HPV ワクチンは674例(96%)で唯一関連が疑われたワクチンで、203例(29%)で因果関係が「確実」または「ほぼ確実」、43例(6%)

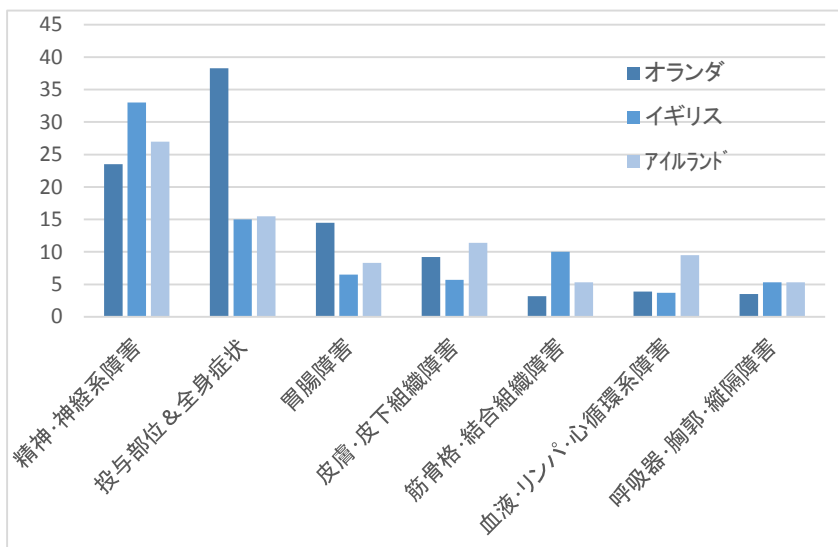
は「重篤」とされた。HPV ワクチン接種後に報告された最も重篤な AEFI は、アナフィラキシーと痙攣であった。特に2007年には、報告があったアナフィラキシー13例中10例(77%)、また痙攣35例中18例(51%)が、HPV ワクチン接種後の女性に発生していた²⁶⁾。2008年もオーストラリアの AEFI リストに最も頻繁に登場するワクチンは、依然として HPV ワクチンであった。HPV ワクチンに関連する報告は AEFI 全体の32%にあたる497例あり、痙攣に関しては30%近く(43例中13例)を占めた²⁸⁾。2009年、オーストラリア政府は、思春期女性における AEFI 発生率がほぼ50%(10万人あたり10.4例から5.6例へ)低下したと報告した²⁹⁾。この AEFI 発生率低下は、HPV ワクチン接種計画の「キャッチアップ」部分(訳註:「接種計画を促すべく追加された活動」)が中止になり、HPV ワクチン関連の報告数が減少したため²⁹⁾、2007年には全体の50%を占めていた²⁶⁾ HPV ワクチン関連 AEFI の比率が、2009年にはわずか6.4%となった²⁹⁾。AEFI 発生率が全体的に大きく減少したにもかかわらず、HPV ワクチンに起因する痙攣の比率は2007年と2009年で同程度のままだった[2007年が51%²⁶⁾、2009年が40%²⁹⁾]。

HPV ワクチン接種に関連する重篤な ADR として、米国、英国、オーストラリア、オランダ、フランス、アイルランドの各国から次の報告例がある: 死亡、痙攣、失神、感覚異常、麻痺、ギラン・バレー症候群(GBS)、横断性脊髄炎、顔面神経麻痺、慢性疲労症候群、アナフィラキシー、自己免疫異常、深部静脈血栓症、肺塞栓症、膵炎^{23,24,26,28-35)}。

こうした事実をふまえると、思春期を迎える前にワクチンを接種し、死亡あるいは GBS のように生涯続く神経変性障害のリスクを冒す

図 3：器官別大分類(SOC)による報告された HPV ワクチン関連 ADR 発生率。

データは、オランダ薬剤監視センター (Lareb)³²⁾、英国医薬品医療製品規制庁(MHRA)⁶²⁾、アイルランド医薬品委員会(IMB)²⁴⁾のデータベースから引用。神経系および精神障害に関する分類で最も報告の多かった ADR は、頭痛、失神、痙攣、眩暈、感覚鈍麻、感覚異常、嗜眠、片頭痛、振戦、傾眠、意識消失、構音障害、てんかん、感覚障害、顔面神経麻痺、大発作痙攣、起立障害、ジスキネジア、幻覚、不眠であった。



価値があるのかと問うことは適切といえる。HPV ワクチンは、子宮頸癌を予防する可能性が理論上あるだけで、その子宮頸癌も HPV 曝露から 20～40 年後に発現する可能性があるという疾患である。Harper も述べているように、定期的な PAP スクリーニングを実施すれば、同様の予防が可能なのだ³⁶⁾。

また、HPV ワクチン認可後の 2006 年から 2011 年の間、米国のワクチン有害事象報告制度 (VAERS) による報告では、PAP 検査での異常 360 例、子宮頸癌異形成 112 例、HPV ワクチン関連の子宮頸癌 11 例の報告があった点についても注目の必要がある³⁵⁾。FDA への報告³⁷⁾の中でメルク社は、HPV-16/18 感染歴のある少女に対するガーダシル投与について、2つの「重要な懸念」を述べている。1つは「ガーダシルが子宮頸疾患を増悪させる可能性」、そしてもう1つが「ワクチンに含まれない HPV 型による CIN 2/3 以上の病変」である。メルク社によると、「他の HPV 型によるこうした疾患

例は、ワクチンに含まれる HPV 型に対するガーダシルの有効性調査結果と相反する可能性がある」という。FDA に対するメルク社の報告書の中で、表 17 に「関連する HPV 型」への既感染被験者におけるガーダシルの有効率は「-44.6%」であったことが示されている³⁷⁾。メルク社が自身の報告書で示唆しているように、ガーダシルにより予防すべき疾患そのものが悪化する可能性があるとするれば、米国 FDA と CDC はなぜ、HPV-16/18 感染の検査をしないで、思春期前の少女と若い女性にガーダシルの接種を許しているのだろうか？

HPV ワクチンによる副作用はささいな懸念か？

米国 CDC、カナダ保健省、オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 (TGA: Therapeutic Goods Administration)、英国 MHRA、アイルランド医薬品委員会 (IMB: Irish Medicines Board) など世界中の政府保健機関が、ガーダシルま

たはサーバリックスに起因する副作用の大多数を重篤ではないとし^{6,23,24,38,39)}、被接種者の多くが短時間の注射部位疼痛、頭痛、悪心、発熱、失神を訴えるだけでも述べている^{6,23,24,38,39)}。さらに、英国 MHRA および米国 FDA、CDC は、特に思春期女性に対するワクチン接種の際に失神はよくみられ、懸念にあたらないと主張している^{6,23)}。英国 MHRA は具体的に、「血管迷走神経性失神、失神、パニック発作など“心因性の事象”は、あらゆる注射処置で生じる可能性がある」と述べ、「こうした事象は、意識消失、視覚障害、傷害、四肢筋反射（発作や痙攣と誤解釈されることが多い）、四肢のしびれや刺痛、呼吸困難、過換気などの広範な一時的兆候あるいは症状と関連づけられる」としている²³⁾。

VAERS のデータによると、ガーダシルが最初に承認された 2006 年以降、その接種に関連した副作用は米国単独で 18,727 例、そのうち 8% (1,498 例) は、死亡 68 例を含む重篤なものであった (表 II)。受動的なワクチンサーベイランスシステムへの報告はどれも、ワクチンが ADR の直接の原因だと証明するものではないため、系統的前向き対照試験を実施して、すべてのタイプの薬物関連副作用との因果関係を確立あるいは否定する必要がある。それにもかかわらず、HPV ワクチン関連の ADR 報告数が異常に高いこと (図 2)、また一貫したパターンがみられること (偏差からの大きな逸脱なく、神経系関連障害が各国で報告数のトップで、全身障害および投与部位の状態と胃腸障害がそれに続く) (図 3) から、臨床試験で HPV ワクチン接種によるリスクが十分に評価されてこなかった可能性がうかがえる。事実、Verstraeten ら⁴⁰⁾は、ASO4 アジュバントワクチン (3-O-デサシル-4-モノホスホリルリピド A とアルミニウム塩で構成される新

表Ⅲ：ガーダシル臨床試験で女性被験者 8,878 人(年齢 9～26 歳)からワクチン接種 1～5 日後に報告された注射部位副作用(ADR)⁸²⁾

有害反応	ガーダシル (n=5088)%	AAHS 対照 a (n=3470)%	生理食塩水 ^b 対照 ^c (n=320)%	ガーダシル / 生理食塩水	ガーダシル / AAHS	AAHS / 生理食塩水
疼痛	83.9	75.4	48.6	1.7	1.1	1.6
腫脹	25.4	15.8	7.3	3.5	1.6	2.2
紅斑	24.7	18.4	12.1	2.0	1.3	1.5
掻痒	3.2	2.8	0.6	3.5	1.1	4.7
あざ	2.8	3.2	1.6	1.8	0.9	2.0

^aAAHS Control = amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate

規アジュバントシステム、サーバリックスで使用)に関する大規模統合安全性データベースにおける潜在性自己免疫疾患の病因論による ADR 分析で、「これらの調査はいずれも、自己免疫異常の研究を主眼としたものではない点に注意を要する」と認めている。そのタイトルが明確に示すとおり⁴⁰⁾、同研究の目的が事実、「潜在性自己免疫疾患の病因論」による ADR 評価であったのなら、かかる ADR の検出を企図した研究設計とすべきであった。AS 04 の安全性に関する研究の著者 8 名はすべて、サーバリックスの製造元であるグラクソ・スミスクライン社 (GSK) の社員である⁴⁰⁾。これらの著者は、「文献調査の結果、このテーマに関して第三者機関が実施した研究は存在しなかった」、また「すべての試験および分析は、GSK バイオロジカルズ社による資金提供のもと行った。GSK バイオロジカルズ社は、試験デザイン、データ収集、データの解釈および分析、論文執筆、発表に関する意思決定に関与した」と記している⁴⁰⁾。

ワクチンにより自己免疫異常が惹起される可能性⁴¹⁻⁴⁴⁾を考慮すると、GSK が試験依頼者であった研究で実施されたとされるもの以上の厳しい安全性評価が保証されるべきであったと思われる。

一方、第三者による科学報告書では、HPV ワクチン接種と関連づけられる重篤な ADR として、死亡^{45,46)}、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

⁴⁵⁾、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)⁴⁷⁻⁴⁹⁾、多発性硬化症 (MS)⁵⁰⁻⁵²⁾、眼球クローヌス・ミオクローヌス運動失調 (OMS; 眼振および四肢のミオクローヌス発作が特徴)⁵³⁾、起立性低血圧⁵⁴⁾、腕神経炎⁵⁵⁾、視力喪失⁵⁶⁾、膵炎⁵⁷⁾、アナフィラキシー⁵⁸⁾、起立性頻拍症候 (POTS)⁵⁹⁾などの疾患が挙げられている。

ADEM および MS は中枢神経系の重篤な脱髄疾患で、通常、熱性感染症またはワクチン接種に続いて発症する^{49,50,60)}。どちらの障害も自己免疫機構により惹起され则认为られており⁵⁰⁾、急激に発症する脳症、多発性神経障害、脱髄病変、視神経炎、発作、脊髄症状、不安定な意識と精神状態などの臨床症状を呈する^{47,49,60)}。POTS の報告事例に関しては、ガーダシルワクチンの接種以外に、症状の発現以前に関連する要因や症状発現に先行する事象は認められなかった⁵⁹⁾。POTS は、起立性調節障害が進行した状態と定義されている⁶¹⁾。Blitshteyn は、「ガーダシルや他のワクチンの接種後に POTS を発現した患者の中には、診断がつかなかったり誤診されるものもある。これが過小報告の原因となり、論文で使用されるワクチン接種後の POTS 発生率に関するデータの不足を招いている可能性が高い」と述べている⁵⁹⁾。POTS 患者は通常、集中力の低下や震え、眩暈、再発性失神、運動不耐性、疲労、悪心、食欲不振などを訴える^{59,61)}。こうした症状は、パニック障害や慢性不安の

ように不正確な診断を下される可能性がある。HPV ワクチン接種後に報告される ADR の中でも POTS の症状は特に頻繁にみられる^{6,23,24,39)}にもかかわらず、世界中の保健機関はこうした結果とワクチンの因果関係を認めず⁶⁾、「心因性の事象」とみなしている^{23,39)}。

つまり、多くの医療当局は第三者による研究ではなくワクチン製造元の提供データに大きく依存しており、HPV ワクチンが重篤な ADR と関係する可能性を性急に見過ごしてきた可能性があると思われる。英国 MHRA は、「MHRA に報告されたサーバリックスワクチンとの関連が疑われる ADR の大多数は、これまでと同様、製品情報に記載されている既知の副作用の兆候または症状(例えば、失神のように実際は「心因性」のものなど)であって、ワクチン本体ではなくその注射過程と関連するものである」と述べている²³⁾。面白いのは、図 3 に示した器官別大分類障害の全グループについて、MHRA が HPV ワクチンとの関連を否定している点である。同庁は、「ワクチンとの関連が疑われるこれらの ADR は現在サーバリックスの副作用と認められておらず、入手可能なエビデンスもワクチンとの因果関係を示唆するものではない。これらはワクチン接種と偶発的に発生した可能性があり、独立した医療事象であると考える」^{23,62)}と述べている。しかし、英国の器官別大分類 ADR と同様のパターンが少なくと

表Ⅳ：ガーダシル臨床試験への組み入れ後、全身性自己免疫異常の徴候とされる症状を報告した少女および女性(年齢 9～26 歳)の数⁸²⁾。

疾病	ガーダシル (n=10,706) n(%)	アルミニウム (AAHS) (n=9412) n(%)
関節痛/関節炎/関節症	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	27(0.3)	21(0.2)
甲状腺機能低下症	35(0.3)	38(0.4)
炎症性腸疾患	7(0.1)	10(0.1)
多発性硬化症	2(0.0)	4(0.0)
腎炎	2(0.0)	5(0.1)
視神経炎	2(0.0)	0(0.0)
色素異常症	4(0.0)	3(0.0)
乾癬	13(0.1)	15(0.2)
レイノー症状	3(0.0)	4(0.0)
関節リウマチ	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)

も他に 2 つの国で確認されているという事実は、MHRA の結論と相反しており、これは反対の結論、つまり HPV ワクチンと ADR の因果関係を示唆している (図 3)。

臨床試験の HPV ワクチン安全性評価は適切だったか？

二重盲検プラセボ対照試験は、試験の実施方法や結果の解釈を研究者が歪曲することで偏りが生じる可能性を防げると考えられており、臨床試験の「ゴールドスタンダード」とみなされている⁶³⁾。それでも、試験結果の選択的な発表、被験者の選択因子(選択/除外基準)、プラセボの選択などにおいて、偏りを生じる可能性がある。FDA はプラセボを、「治療価値をもたない不活性の錠剤、液剤または散剤」としている⁶³⁾。したがって、ある種のプラセボが試験結果に影響する可能性を考えると、プラセボの組成を管理する規制が存在しないことは驚くべき事実である⁶⁴⁾。つまり、プラセボ

の組成を操作して、安全性や有効性の点で試験対象の薬物に有利な結果が得られるように操作をすることも、原理上可能なのである⁶⁴⁾。

ガーダシルとサーバリックスの臨床試験では、アルミニウム含有プラセボが使用された^{15,20,40,65-69)}。アルミニウムの高い神経毒性を指摘する十分なエビデンスがあるにもかかわらず、いずれの HPV ワクチンにも、他の多くのワクチンと同様、アルミニウムがアジュバントとして添加されている⁷⁰⁻⁷²⁾。さらに、アルミニウムアジュバントが、ヒトと動物の両方でさまざまな神経障害や自己免疫異常に強く関与しているとする最新の研究もある^{41,73-80)}。このため、ワクチン臨床試験のプラセボにアルミニウムを常用することは適切ではないことが、次第に明らかにされつつある^{80,81)}。

注目すべきは、メルク社の薬品添付文書に表示されたガーダシルの安全性に関するデータと FDA の製品承認情報⁸²⁾で、生理食塩水プラ

セボと比較してアルミニウム含有プラセボの投与を受けた女性では、注射部位の ADR の報告が約 2～5 倍多かった点である。一方、報告されたガーダシル治療群における注射部位の ADR の発生率は、アルミニウム「対照」群における発生率と同程度であった(表 III)。このようにメルク社の自社データからも、HPV ワクチンによる ADR の大部分がアルミニウムアジュバントの影響によるものであったことがうかがえる。

重篤な症状の評価にあたり同社は、生理食塩水プラセボからの結果とアルミニウム含有プラセボ投与からの結果をプールし 1 つの「対照」群とした。そのため、ガーダシル投与群とアルミニウム「対照」群における重篤な症状の発症率はまったく同じ結果(2.3%)となった(表 IV)。

HPV ワクチンの安全性と有効性に関する最新のメタ分析では、合計 44,142 人の女性患者を組み込んだ 7 つの試験について評価が行われた⁸³⁾。これらの試験では、2 つの主な女性集団が定義された。1 つは、1 年以内に 3 回の HPV ワクチン投与またはアルミニウム含有プラセボ投与を受けた集団(治験実施計画書に適合した集団(PPP)と表示)、もう 1 つが同一期間内に最低 1 回の同一ワクチンまたはプラセボ注射を受けた集団(包括解析集団(ITT))である。HPV ワクチンの有効性評価は PPP コホートと ITT コホートの両方に対して行われたが、ワクチンの安全性に関しては ITT コホートに対する評価が中心となった⁸³⁾。ITT 分析は、治療効果の評価については試験脱落者が出ることもあるため「保守的」だが、ADR の評価については「非保守的」といえる。これは、ワクチンの投与数が少なくなれば、ADR の発生頻度も下がるためである。メタ分析で HPV ワクチンに有利なリスク対効果比が示され

表V：HPV および関連する癌に関する世界保健機関(WHO) /ICO (Institut Catala d' Oncologia) 2010 年報告書¹⁰⁷⁾による子宮頸癌の基本統計。

	世界全体	発展途上国 (% total)	先進国 (% total)
子宮頸がんのリスクがある女性 (年齢≥15才)	2,336,986	1,811,867, (77.5)	525,120 (22.5)
子宮頸がん年間新規罹患患者数	529,828	453,321 (85.6)	76,507 (14.4)
子宮頸がんによる年間死亡数	275,128	241,969 (87.9)	33,159 (12.1)
子宮頸がん女性におけるHPV-16 and/or HPV-18有病率 (%)	70.9	71.0	70.8

るのは、このような選択方法による
と考えれば納得がいく⁸³⁾。

メタ分析の7つの試験はすべて、
ワクチンの製造元が試験のスポンサ
ーとなったものである^{14,15,20,65-69)}。
FUTURE II 試験群における利益相
反の可能性に関する長文の報告書¹⁵⁾
では、著者の大多数が「メルク社、
サノフィパスツール社、MSD 社か
ら講師料を受け取った」と言明して
いる。さらに、「米インディアナ大
学とメルク社は、HPV ワクチンに
関して一定の研究成果があった場合
に大学側へ支払うという秘密協定
を結んでいる」という。2009 年の
JAMA (米国医師会雑誌) 論説¹¹⁾で、
Haug は次のように述べている。「リ
スクと効果に関するエビデンスを比
較検討する際、誰がリスクを負い、
誰が利益を得るのかと問うことも大
切だ。患者も社会も、医学的・科学
的エビデンスだけがリスクと効果の
バランスを決定する、と期待するの
が必然である。医師または医師グル
ープに対する金銭上/職務上の利益
や企業利益など他の要素が判断材料
に加われば、リスクと効果の balan
s は容易に歪曲されてしまう。有害
事象が正確に算出されない場合も、
バランスに傾きが生じるだろう」

HPV ワクチン接種に代わる安全で有 効な方法はあるか？

世界中で年間約 275,000 人の女
性が子宮頸癌で死亡しているが、死
亡例の 88% ほどは発展途上国で発
生している。子宮頸癌女性の HPV-
16/18 罹患率が発展途上国と先進

国で同等 (それぞれ 71.0% と 70.8
%) であることを考えると、子宮頸
癌による死亡数にこのような偏り
があるのは驚きである (表 V)。ま
た、HPV-16 と HPV-18 はすべての
HPV 亜型の中で最も発癌性が高く、
急速に広まり子宮頸癌病変を重症化
させる (表 I)⁸⁴⁾。しかし、図 4 に
示す WHO データの分析結果では、
子宮頸癌または高度異形成病変をも
つ女性の HPV-16/18 罹患率と、発
展途上国の子宮頸癌による高い死亡
者数との間に有意な関連はなく (P
= 0.07 ~ 0.19)、むしろ PAP スク
リーニング体制の欠損または不十分
な実施との関連がみられる ($P <$
0.0001)。これらのデータは、HPV-
16/18 感染が子宮頸癌の第一要件で
あるとする説に異議を唱えるもので
はないが、疾患の進行と転帰を決定
づける補因子が他にも存在すること
を指摘している⁸⁵⁾。

過去 50 年にわたり先進国で定
期的な PAP スクリーニング計画が
実施された結果、子宮頸癌の発生
率が 70% 低下したという事実は、
PAP スクリーニングという方法の
有効性を一段と強調するものでは
ある^{10,12,86,87)}。逆にフィンランドでは、
PAP スクリーニングの受診を止め
た女性における子宮頸癌の発生率
が、スクリーニング中止から 5 年
以内で 4 倍上昇している^{88,89)}。

HPV ワクチン接種は PAP スク
リーニングにとって代わる特効薬で
はない点を強調すべきである。現在の
HPV ワクチンは、発癌性 HPV 15
種のうちの 2 種を予防できるという

だけなのだ。Harper は、HPV ワ
クチン接種女性が PAP 検査の受診
を中止すれば、子宮頸癌の発生率は
上昇するだろうと述べている^{36,86)}。
フランスとカナダの研究者からも同
様の懸念が指摘されており、ワクチ
ン接種女性は頸がんスクリーニング
への参加傾向が低くなる可能性があ
ることを示唆している^{87,90)}。こうし
たことが起れば、特に HPV16/18
以外の遺伝子型に関連した前癌病変
が潜む症例について、専門家の受診
を勧める適切なタイミングを逃す可
能性がある⁹⁰⁾。

HPV ワクチンは費用効果があるか？

現在認可されている HPV ワクチ
ンは、上市されているワクチンの中
で最も高価なものの部類に入る (た
えばガーダシルは、必要な投与 3
回あたり現在 400 米ドル)⁸⁷⁾。そ
のため、子宮頸癌の死亡者数が特に
高い国々 (ウガンダ、ナイジェリ
ア、ガーナなど) では、ワクチン接
種による利益を得ることが難しくな
っている。これはあくまで、HPV
ワクチン接種による長期的な効果が
証明されているという仮定に基づく
ものだ。たとえば、タイにおける思
春期前少女への HPV ワクチン接種
に関しては、生涯にわたり有効性が
持続し、少女 1 人あたりのワクチ
ン接種費用が 10 国際ドル (I\$, 各
国のコストを換算・比較する手段と
して使用する通貨) (投与 1 回につ
き約 I\$2) 以下であると仮定した場
合にのみ、費用効果が認められる⁹¹⁾。
アフリカ東部における HPV ワ

クチン接種の費用効果分析でも、同様の結果が示された²⁵⁾。米国のように価格が大きな問題とならない国では、ワクチン接種によって生涯にわたり完全な有効性が持続し、思春期前対象集団の 75% に接種を実施できると仮定した場合に初めて、HPV ワクチンによる費用効果が示される^{92,93)}。オランダでは同様の仮定 (HPV ワクチンは生涯にわたり子宮頸癌全体の 70% を予防し、副作用もなく、子宮頸癌のリスクを問わずすべての女性に投与される等) に基づく場合でも、HPV ワクチン接種による費用効果は得られない⁹⁴⁾。先進国で費用効果を得るにはワクチンの高い実施率が前提となる理由は、PAP スクリーニングが有効であるがゆえに、子宮頸癌の発生率が非常に低いためであることに注目されたい。たとえば、米国で 10 万人中 5.7 例という子宮頸癌症例のうち 1 例 (または、10 万人中 1.7 例の子宮頸癌による死亡のうち 1 例) を防ぐためには、HPV ワクチン計画でほぼすべての少女にワクチンを接種しなければ費用効果として現れない。

思春期前のすべての少女に HPV ワクチン接種義務付けを強化すれば、HPV ワクチンの接種計画にかかる費用は深刻な問題となる。たとえば、2006 年にニューヨーク・タイムズ紙が掲載した記事⁹⁵⁾によると、ガーダシルの接種義務化により米国のワクチン接種計画にかかる費用は恐らく倍増するという。「たとえばノースカロライナ州では、すべての子供に 7 種のワクチンを提供するために年間 1,100 万ドルを投じている。しかし、恐らくガーダシル単体で、最低でも 1,000 万ドルの費用がかかるだろう」。HPV ワクチンの接種により HPV 感染を 5 年間完全に防げると仮定し、11 歳の少女が 75 歳まで存命とした場合、13 回の追加接種が必要になる。接

種 1 回につき 120 米ドルという現在の価格では、1 人の少女に対するワクチン接種だけで合計 1,500 米ドルを超えてしまう。米国で 11 歳と 12 歳のすべての少女にワクチンを接種するには 15 億米ドル、これらの少女を感染から一生保護するには 77 億米ドルの費用が発生するとみる推定結果もある⁹⁶⁾。追加接種を考慮せず、11 歳と 12 歳の少女に対する初回接種費用だけで推定した場合でも、10 年間で米国は、限られた医療予算からガーダシル単体に最低 150 億ドルの投資が必要となるだろう⁹⁶⁾。では、リスクを負わずに HPV ワクチン義務化の恩恵を受けるのは誰だろうか？ 顧客か、それとも製造元か？

つまり上述の見解は、「このワクチン (ガーダシル) は子宮頸癌の重要な予防手段であり、何百万人もの女性の健康に利益をもたらす可能性がある⁶⁾ という米国 CDC と FDA の主張を支持するものではない。むしろ、2 種の HPV ワクチンのいずれかを使用した、現在世界中で実施されている予防接種運動 (表 I) は、長期的な健康上の効果及び採算性のいずれからみても正当化できないことを示唆するものである。

HPV ワクチンの販促活動はインフォームドコンセントに関する国際倫理指針に適っているか？

医療関係機関に求められる倫理的義務は、特定の薬物に関するリスクと効果について完全かつ正確な説明を提供し、患者が情報に基づいて治療法を決定できるようにすることである。医師が十分な説明を行わない場合、あるいは公衆衛生より財政的な利害が優先される場合、インフォームドコンセントに関する指針の違反が生じる可能性がある。たとえば、ワクチンの潜在的リスクを過小評価し、疾患に対する恐怖を煽るような方法で情報を提示すれば、その

治療法に対する患者の同意が促される可能性が高い。たとえワクチン接種による健康上の顕著な効果が実証されていなくても、である。

ガーダシルとサーバリックスは、ともに米国 FDA の承認を受けているが、FDA は 2006 年に「現行または新たな規制上の責任を果たす立場にない」との指摘を受けており、その理由として「FDA の科学的基盤が衰え、科学的組織構造が弱体化している」ことが挙げられている⁹⁷⁾。2006 年に FDA の科学委員会が作成した『Science and Mission at Risk Report (報告：危ぶまれる科学と使命)』⁹⁷⁾によると、FDA が「使命を遂行できない」状態は、主に次の 2 つの理由から広い範囲にリスクを及ぼしている。第一に、「FDA が科学の進歩に対応できなければ、米国民の生命が危険にさらされる」し、第二に、「世界は FDA を医学と科学のリーダーとして見ているが、リードどころか科学の進歩についていくことすらできない」⁹⁷⁾。

特定の薬物に対する FDA の承認決定が、FDA 自身が認めるように信頼性に欠けるとすれば、消費者の安全を守れるのはそれ以外の保健機関が提供する専門家の助言しかない。しかし、HPV ワクチン発売までの歴史を振り返ると、入手可能な最善のエビデンスに基づき、こうした助言がなされてきたとは言い難い。2009 年、JAMA 特別寄稿⁹⁸⁾で Rothman と Rothman は、ガーダシル製造元のメルク社が同社のワクチン使用を促す販売戦略の一環として専門医師会 (PMA: Professional Medical Association) の教育プログラムに資金提供した、という有力な証拠を提供している。メルク社の CEO によると販売運動は「つつがなく」行われ、2006 年にガーダシルは「無から築いた市場」として医薬品の「年間最優秀ブランド」に選定された⁹⁸⁾。ガーダシル

の販売運動がこれほどまでの成功を収めた理由については、「このワクチンの標的疾患を子宮頸癌として、性行為で HPV が感染することについては最小限に、すべての思春期女性に対する子宮頸癌の脅威については最大限に、また、最もリスクの高い集団(発展途上国の女性)を事実上無視」したことにあると述べている⁹⁸⁾。これらの議論が PMA によって伝達されたことは、憂慮すべきことである。PMA はその会員にエビデンスに基づくデータを提供する義務があり、これによって PMA の各会員は自分たちの患者に対して関連するリスクと効果を示すことが可能になるのだから⁹⁸⁾。

インドの医療当局も、市民主導の調査により、アンドラプラデシ州とグジャラート州で行われた HPV ワクチン試験が国内外の臨床試験に関する倫理指針や子どもの権利の定めには違反していたことが明らかになると、公然と非難された⁹⁹⁾。これらの事件は明らかに、製薬会社の「積極的」な販促活動とそれをインド医師会が無批判に支持した結果、起きたものだ⁹⁹⁾。同プロジェクトは子宮頸癌の HPV ワクチン接種に関する市販承認後観察研究として公表されているが、実際は臨床試験だった以上、医薬品化粧品法(DCA: Drugs and Cosmetics Act)とインド医学研究評議会(ICMR: Indian Council for Medical Research)により義務付けられた試験計画に従うべきであった¹⁰⁰⁾。それどころか同試験では、DCA および ICMR のインフォームドコンセントに関する指針に対する重大な違反がみられ、HPV ワクチン接種後の死亡6例が確認された後、2010年4月に中止された⁹⁹⁾。2011年発行の Lancet Infectious Diseases (ランセット感染症)に発表された報告では、ICMR と DCA は治験実施計画書に関する情報を「第三者の企業秘密か

つ商業機密」として後に否定したことが明らかになっている¹⁰⁰⁾。同報告の著者らは、「政府の保健機関との共同研究から得た情報がなぜ企業秘密とみなされるのかはいまだに不明だ」と述べている¹⁰⁰⁾。インドにおける子宮頸癌による年間死亡率は女性10万人あたり15.2例という高さ(先進国の7~10倍以上)であるにもかかわらず、HPV ワクチンの試験が中止されてしまったことは強調に値する(表I)。こうした結果から分かることは、インフォームドコンセントの倫理的要件を放棄しておきながら、医学的ニーズが満たされない状況の解決さえできていないということである。

HPV ワクチンに関するおかしな販売戦略はフランスでもみられており、ガーダシルのいくつかの広告の資金提供が、フランス公衆保健法に直接違反していることに政府機関が気づき、最終的には中止された¹⁰¹⁾。これには次のような違反が含まれていたが、それだけにとどまらなかった。(1)実証されている結果より長期の有効性を主張(4.5年という研究結果に対し、8.5年と主張)、(2)虚偽の主張(問題の広告では、正式に認可されている「低悪性度病変の予防」というガーダシルの使用目的を、「生殖器の前癌病変、子宮頸癌、外陰部疣贅の予防」という文言に置き換え)。

米国ではメルク社がワクチン義務化に向けたロビー活動に巨費を投じたとして、激しい非難を受けた^{12,98)}。American Journal of Bioethics (米国生命倫理学雑誌)の論説では、ワクチンの強力な支持者でさえ、「400ドルもするワクチンの接種義務化に向けてメルク社が取った強硬策には愕然とする」と述べている¹⁰²⁾。しかし、ワクチン製造元の強引な販売戦略以上に当惑するのは、恐怖感を生じさせワクチン接種を促すような方法で、不公平な

情報を医療専門家が社会に流したことである。たとえば、米国 CDC と FDA は「子宮頸癌は世界中の女性に2番目に多い癌で、推定で年間470,000件の新規症例と233,000件の死亡例がある」と述べている⁶⁾。オーストラリアのテレソン小児保健研究所(Telethon Institute for Child Health Research)でも、2006年に HPV ワクチン試験のボランティアを募集した際に同様の発言がみられた。その冒頭の段落では、子宮頸癌は世界中の女性に最も多くみられる癌関連死亡要因の1つであるとも述べられている¹⁰³⁾。しかし、いずれの例でも、重大な事実、すなわち、毎年およそ25万人の女性が子宮頸癌で死亡しているのは確かだが、死亡例の88%は発展途上国で発生しており、けっして米国やオーストラリアの話ではないという点が抜け落ちていた(表V)。また、両国における癌関連死の原因疾患としては、子宮頸癌は米国で15位、オーストラリアで17位に順位付けられ、この疾患による死亡率は10万人あたり1.4~1.7例と地球上で最も低い(表I)、CDC と FDA の提供情報とは異なり、結局、ガーダシルが「子宮頸癌の重要な予防手段」⁶⁾であるというエビデンスは存在しない。

このようにして、今日に至るまで、世界中の医療者および規制当局は、子宮頸癌のリスクと HPV ワクチンの有用性に関する不正確な情報を提供し続けており、ワクチン接種に関するインフォームドコンセントの実現を不可能にしているように思われるのである。

結論

規制当局は、新規ワクチンの承認前に適切な科学的評価が行われるよう保証する責任がある。同等の信頼に基づく責任は医療者にも求められ、安全性と有効性が完全に実証さ

れているワクチンのみ、接種を奨励すべきである。しかし、入手可能なエビデンスから、HPV ワクチンの予防接種に関して各国の保健機関は HPV ワクチン接種のエビデンスに基づく論拠を提示してこなかった可能性がうかがえ、それゆえ、インフォームドコンセントに関する国際倫理指針に違反してきた可能性もある。米国 CDC、カナダ保健省、オーストラリア TGA、英国 MHRA による情報に反して、子宮頸癌防止におけるガーダシルとサーバリックスの有効性はこれまでに実証されておらず、ワクチンの長期的なリスクはいまだ十分な評価が行われていない。

2 種の HPV ワクチンのいずれかを使用して、現在、世界中で実施されている HPV 予防接種は、長期的な健康上の利益と採算性のいずれにおいても正当化できない。また HPV 予防接種が、PAP スクリーニングによる実績以上に子宮頸癌の発症率を低減するというエビデンスも存在しない。加えて、各国政府のワクチンサーベイランス計画に報告されたガーダシルとサーバリックスに関する ADR の発生頻度、重症度、一貫したパターン(図 2 および図 3) は、HPV ワクチン接種計画の全体的な安全性に大きな懸念を提起するものである。こうした接種計画は全世界で実施されるため(表 I)、ワクチンの効果がいまだ解明されていないにもかかわらず、多くの女性の長期的な健康が不要なリスクにさらされる可能性がある。つまりこうした見解は、定期的な PAP 検査によるスクリーニングと併せて、子宮頸癌に関する他の危険因子(喫煙、経口避妊薬の使用、慢性炎症など)⁸⁵⁾を標的とすることが、全世界でこの疾患の負担を軽減する最善の方法である可能性を示唆するものである。定期的な PAP スクリーニングによる戦略はすでに先進国で成功を収め

ており、子宮頸癌の発生率は非常に低くなっている(表 I)。

ヘルシンキ宣言および医療倫理に関する国際規定¹⁰⁴⁾は、「個人の福祉は医師の最優先事項であり、他のすべての利益よりも優先されなければならない」としている。同宣言は主として医師に向けられたものだが、世界医師会ではヒト被験者を含む医学研究従事者にも同様の原則を採用するよう奨励している¹⁰⁴⁾。そのため、学術機関や医学研究に対する不当な商業活動の影響を最小限に抑えるため、一層の努力が求められるのである。商業活動の影響を受ければ、ワクチンの科学と政策に関する重要な疑問に対して公正な科学研究が行われなくなる可能性がある。

製薬会社がスポンサーとなった研究(多くの場合、質の観点から問題のある研究)だけをワクチン政策決定の基礎とすることは、これ以上続けられるべきではない。第三者の研究による指摘にも関わらず、重篤な ADR を偶発的あるいは「心因性」のものとして過小評価することも許されるべきではない。症例報告や各国のワクチン ADR サーベイランスなど、あらゆるエビデンスを考慮すれば、HPV ワクチンが重篤な ADR を惹起していることは疑いの余地がない。しかし、現在実施されているワクチン ADR の監視システムはすべて受動的な報告によるため、こうした有害事象の真の発生頻度については依然として議論の余地がある。従って、受動的 ADR サーベイランスは能動的サーベイランスに切り替え、特定のワクチン、特に新規ワクチンに関する真のリスクについて理解を深めなければならない。子宮頸癌のリスクと HPV ワクチンの有用性に関する部分的または事実に基づかない情報を提供することは、上述のように、科学的でも倫理的でもない我々は考える。こうしたことは公衆衛生の利益に資さないばか

りか、子宮頸癌の発生減少にも寄与しない。HPV ワクチンの安全性に関する第三者評価が早急に必要であり、政府支援による研究計画の最優先事項とすべきである。今後のワクチン政策では、常にエビデンスに基づく医療(EBM)を徹底遵守し、インフォームドコンセントに関する倫理ガイドラインに厳密に従うべきである。

利害関係の開示：

本研究は、Dwoskin, Lotus and Katlyn Fox Family Foundations の支援を受けた。ガーダシルとの関連が疑われる死亡例から取得した脳剖検試料の組織学的解析は、L.T. および C.A.S. が実施した。C.A.S. は、Neurodyn Corporation, Inc. の創始者および株主である。同社は、初期状態の神経疾患の機構とバイオマーカーの研究を行っている。本研究および本研究で示した見解はすべて著者ら単独のものであり、いかなる関連団体や組織とも関係しない。一部の情報は、2011 年 1 月 3 日から 1 月 8 日に行われたワクチン安全性会議(Vaccine Safety Conference)で発表した(www.vaccinesafetyconference.com)。

参考文献

- 1) Food and Drug Administration (FDA). Workshop on Non-clinical Safety Evaluation of Preventative Vaccines: Recent Advances and Regulatory Considerations. 2002 [cited 2011 May 30]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/newsevents/workshopsmeetingsconferences/transcriptsminutes/ucm054459.pdf>
- 2) The Australian Immunisation Handbook, 9th edition. 1.3. Pre-vaccination Procedures. 1.3.3 Valid consent [cited 2011 September 15]. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/handbook-consent>
- 3) UK Guidance on Best Practice in Vaccine Administration. 2001 [cited

- 2011 September 15]. Available from: http://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/0010/78562/001981.pdf
- 4) Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Information Statements (VISs). Last modified December 6, 2010 [cited 2011 April 5]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/vis-faqs.htm>
 - 5) Merck&Co. Protection with Gardasil [cited 2011 July 20]. Available from: <http://www.gardasil.com/what-is-gardasil/cervical-cancer-vaccine/index.html>
 - 6) Centers for Disease Control and Prevention. Information from FDA and CDC on Gardasil and its Safety (Archived), 2008 [cited 2011 January 25]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/HPVArchived.html>
 - 7) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reports of Health Concerns Following HPV Vaccination. Last updated: June 28, 2011 [cited 2011 July 22]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccine-safety/vaccines/hpv/gardasil.html>
 - 8) Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent Human papillomavirus types 6/11/16/18 LI virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95:1459-66.
 - 9) De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Zahaf T, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*. 2010;28:6247-55.
 - 10) Harper DM, Williams KB. Prophylactic HPV vaccines: current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. *Discov Med*. 2010;10: 7-17.
 - 11) Haug C. The risks and benefits of HPV vaccination. *JAMA*. 2009;302:795-6.
 - 12) Flogging gardasil. *Nat Biotechnol*. 2007;25:261.
 - 13) Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56:1-24.
 - 14) Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. 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;374:301-14.
 - 15) The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27.
 - 16) Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*. 1999;180:1415-23.
 - 17) HoGY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338:423-8.
 - 18) Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998;132:277-84.
 - 19) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12:186-92.
 - 20) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al.; FUTURE I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928-43.
 - 21) Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA*. 2007;298:743-53.
 - 22) Food and Drug Administration (FDA). Gardasil (Human Papillomavirus Vaccine) Questions and Answers, June 8, 2006 [cited 2011 September 27]. Available from: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/QuestionsaboutVaccines/ucm096052.htm>
 - 23) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Paper provided by MHRA for Joint Committee on Vaccination and Immunisation June 2010: Vaccine associated suspected adverse reactions reported via the Yellow Card scheme during 2009 [cited 2011 July 17]. Available from: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_118753.pdf
 - 24) Irish Medicines Board (IMB). Update on national monitoring experience with Gardasil. 11th November 2010 [cited 2011 July 17]. Available from: http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/IMB_Gardasil_WebUpdate_11Nov2010.pdf
 - 25) Campos NG, Kim JJ, Castle PE, Ortendahl JD, O'Shea M, Diaz M, et al. Health and economic impact of HPV 16/18 vaccination and cervical cancer screening in Eastern Africa. *Int J Cancer*. 2011 Jun 29. [Epub ahead of print]
 - 26) Lawrence G, Gold MS, Hill R, Deeks S, Glasswell A, McIntyre PB. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2007. *Commun Dis Intell*. 2008;32(4):371-87.
 - 27) National Vaccine Information Center. An Analysis by the National Vaccine Information Center of Gardasil & Menactra Adverse Event Reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). February 2009 [cited 2011 January 25]. Available from: http://www.nvic.org/Downloads/NVIC_GardasilvsMenactraVAERSReportFeb-2009u.aspx
 - 28) Menzies R, Mahajan D, Gold MS, Roomiani I, McIntyre P, Lawrence G. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2008. *Commun Dis Intell*. 2009;33:365-81. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdi3304>
 - 29) Mahajan D, Roomiani I, Gold MS, Lawrence GL, McIntyre PB, Menzies RI. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2009. *Comm Dis Intell*. 2010;34:259-76. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/Inain/publishing.nsf/Content/cdi3403-1>
 - 30) Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009;302:750-7.
 - 31) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

- Paper provided by MHRA for Joint Committee on Vaccination and Immunisation June 2009: Vaccine associated suspected adverse reactions reported via the Yellow Card scheme during 2008 [cited 2011 July 17]. Available from: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_110017.pdf
- 32) Database of the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Overview adverse events following immunization in association with Cervarix. February 3, 2010 [cited 2011 July 24]. Available from: http://www.lareb.nl/documents/kwb_2010_2_cerva.pdf
 - 33) Irish Medicines Board (IMB). Update on national monitoring experience with Gardasil. 9th February 2011 [cited 2011 July 17]. Available from: http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/IMB_Gardasil_WebUpdate_09Feb2011.pdf
 - 34) Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFSSAPS). Vaccins contre les infections dues a certains papillomavirus humains (HPV). Gardasil: Troisieme bilan du plan de gestion des risques europeen et national (12/07/2011) [cited 2011 July 24]. Available from: <http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Vaccins/Vaccins-contre-les-infections-dues-a-certains-papillomavirus-humains-HPV/%28offset%29/2>
 - 35) CDC WONDER VAERS Request [cited 2011 September 15]. Available from: <http://wonder.cdc.gov/vaers.html>
 - 36) Chustecka Z. HPV Vaccine: Debate Over Benefits, Marketing, and New Adverse Event Data. Medscape Med News. 2009 [cited 2011 January 25]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/707634>
 - 37) Food and Drug Administration Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Background Document: Gardasil[®] HPV Quadrivalent Vaccine. May 18, 2006 VRBPAC Meeting [cited 2011 September 15]. Available from: <http://www.fda.gov/ohrrns/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>
 - 38) Health Canada. Human Papillomavirus (HPV). Updated August 2010 [cited 2011 April 4]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/diseases-maladies/hpv-vph-eng.php>
 - 39) Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration. Human papillomavirus vaccine (GARDASIL), Advice from the Therapeutic Goods Administration. Updated 24 June 2010 [cited 2011 July 24]. Available from: <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-gardasil-070624.htm>
 - 40) Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of ASO4 adjuvanted vaccines. *Vaccine*. 2008;26:6630-8.
 - 41) Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ASIA[®]: Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011;36:4-8.
 - 42) Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus*. 2009;18:1217-25.
 - 43) Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun*. 1996;9:699-703.
 - 44) Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:648-52.
 - 45) Gandey A. Report of Motor Neuron Disease After HPV Vaccine. *Medscape Med News*. 2009 [cited 2011 January 25]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/711461>
 - 46) Lower J. Can we still recommend HPV vaccination? *MMW Fortschr Med*. 2008;150:6.
 - 47) Mendoza Plasencia Z, Gonzalez Lopez M, Fernandez Sanfiel ML, Muniz Montes JR. [Acute disseminated encephalomyelitis with tumefactive lesions after vaccination against human papillomavirus]. *Neurologia*. 2010;25:58-9.
 - 48) Wildemann B, Jarius S, Hartmann M, Regula JU, Hametner C. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology*. 2009;72:2132-3.
 - 49) Schaffer V, Wimmer S, Rotaru I, Topakian R, Haring HP, Aichner FT. HPV vaccine: a cornerstone of female health a possible cause of ADEM? *J Neurol*. 2008;255:1818-20.
 - 50) Sutton I, Lahoria R, Tan IL, Clouston P, Barnett MH. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scier*. 2009;15:116-9.
 - 51) Chang J, Campagnolo D, Vollmer TL, Bompreszi R. Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination. *J Neurol-Neurosurg Psychiatry*. 2010;1-3.
 - 52) Alvarez-Soria Mj, Hernandez-Gonzalez A, Carrasco-Garcia de Leon S, Del Real-Francia MA, Gallardo-Alcaniz MJ, Lopez-Gomez JL. [Demyelinating disease and vaccination of the human papillomavirus]. *Rev Neurol*. 2011;52:472-6.
 - 53) McCarthy JE, Filiano J. Opsoclonus Myoclonus after human papilloma virus vaccine in a pediatric patient. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:792-4.
 - 54) Mosnaim AD, Abiola R, Wolf ME, Perlmutter LC. Etiology and risk factors for developing orthostatic hypotension. *Am J Ther*. 2009;17:86-91.
 - 55) Debeer P, De Munter P, Bruyninckx F, Devlieger R. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine*. 2008;26:4417-9.
 - 56) Cohen SM. Multiple evanescent white dot syndrome after vaccination for human papilloma virus and meningococcus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009;1-3.
 - 57) Das A, Chang D, Iliankin AV, Merrett ND. Pancreatitis following human papillomavirus vaccination. *Med J Aust*. 2008;189:178.
 - 58) Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ*. 2008;179:525-33.
 - 59) Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil [letter to the editor]. *Ear J Neurol*. 2010;17:e52.
 - 60) Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2009;22:233-40.
 - 61) Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:352-8.
 - 62) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Suspected adverse reactions received by the MHRA. Cervarix Human papillomavirus (HPV) vaccine (as of 29 July 2010)

- [cited 2011 July 24]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/PrintPreview/DefaultSplashPP/CON023340?ResultCount=10&DynamicListQuery=&DynamicListSortBy=xCreationDate&DynamicListSortOrder=Desc&DynamicListTitle=&PageNumber=1&Title=Hurnan%20papillomavirus%20%28HPV%29%20vaccine>
- 63) Food and Drug Administration. Inside Clinical Trials: Testing Medical Products in People. Last updated May 2009 [cited 2011 April 4]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143531.htm>
- 64) Golomb BA, Erickson LC, Koperski S, Sack D, Enkin M, Howick J. What's in placebos: who knows? Analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2010;153:532-5.
- 65) Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent LI virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1757-65.
- 66) Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006;367:1247-55.
- 67) Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) Li virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-8.
- 68) Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Alvarez et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;107:18-27.
- 69) Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonog J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;373:1949-57.
- 70) Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N Engl J Med.* 1997;336:1557-61.
- 71) Walton JR. Functional impairment in aged rats chronically exposed to human range dietary aluminum equivalents. *Neurotoxicology.* 2009;30:182-93.
- 72) Tomljenovic L. Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link? *J Alzheimers Dis.* 2011;23:567-98.
- 73) Couette M, Boisse MF, Maisson P, Brugieres P, Cesaro P, Chevalier X, et al. Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem.* 2009;103:1571-8.
- 74) Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain.* 2001;124(Pt 5):974-83.
- 75) Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK, Authier FJ. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses.* 2009;72:135-9.
- 76) Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, Pellissier et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain.* 2001;124(Pt 9):1821-31.
- 77) Shaw CA, Petrik MS. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem.* 2009;103:1555-62.
- 78) Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA. Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular Med.* 2007;9:83-100.
- 79) Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *J Inorg Biochem.* 2011;105:1489-99.
- 80) Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr Med Chem.* 2011;18:2630-7.
- 81) Exley C. Aluminium-based adjuvants should not be used as placebos in clinical trials. *Vaccine.* 2011;29:9289.
- 82) Merck&Co. Gardasil product sheet. Date of Approval 2006, p. 1-26
- [cited 2011 July 25]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf>
- 83) Lu B, Kumar A, Castelisague X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:13.
- 84) Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;88:63-73.
- 85) Castle PE. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2004;8:224-30.
- 86) Harper DM, Nieminen P, Paavonen J, Lehtinen M. Cervical cancer incidence can increase despite HPV vaccination. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:594-5; author reply 595.
- 87) Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscoe M. Human papilloma virus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ.* 2007;177:484-7.
- 88) Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, Hakulinen T, Horte LG, Luostarinen T, et al. Prediction of cancer mortality in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010, on the basis of relative survival analysis. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *APMIS Suppl.* 1995;49:1-161.
- 89) Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, Dillner J, Laara E, Knekt P, et al. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol.* 2003;84(Pt 8):2105-9.
- 90) Fagot JP, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine.* 2011;29:3610-6.
- 91) Sharma M, Ortendahl J, van der Ham E, Sy S, Kim J. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Thailand. *BJOG.* 2011 Apr 12. [Epub ahead of print]
- 92) Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med.* 2008;359:821-32.
- 93) Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination

- programme in the United States. BMJ. 2009;339:b3884.
- 94) deKok IM, van Ballegooijen M, Habbema JD. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. J Natl Cancer Inst. 2009;101:1083-92.
- 95) The New York Times. U.S. Approves Use of Vaccine for Cervical Cancer. June 9, 2006 [cited 2011 September 14]. Available from: <http://www.nytimes.com/2006/06/09/health/09vaccine.html?fta=y>
- 96) Judicial Watch Special Report. Examining the FDA's HPV Vaccine Records Detailing the Approval Process, Side-Effects, Safety Concerns and Marketing Practices of a Large-Scale Public Health Experiment. June 30, 2008 [cited 2011 September 14]. Available from: <http://www.judicial-watch.org/documents/2008/JWReportFDAhyvVaccineRecords.pdf>
- 97) Food and Drug Administration (FDA). FDA Science and Mission at Risk, Report of the Subcommittee on Science and Technology 2007 [cited 2010 December 12]. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-432913_02_01_FDA%20Report%20on%20Science%20and%20Technology.pdf
- 98) Rothman SM, Rothman DJ. Marketing HPV vaccine: implications for adolescent health and medical professionalism. JAMA. 2009;302:781-6.
- 99) Sarojini NB, Srinivasan S, Madhavi Y, Srinivasan S, Shenoi A. The HPV vaccine: science, ethics and regulation. EconomPolit Weekly. 2010;45:27-34.
- 100) Sengupta A, Shenoi A, Sarojini NB, Madhavi Y. Human papillomavirus vaccine trials in India. Lancet Infect Dis. 2011;377:719.
- 101) Legifrancegouv. Le Service Public De La Diffusion Du Droit. Decision du 31 aofit 2010 interdisant une publicite pour un medicament mentionnee a l'article L. 5122-1, premier alinea, du code de la sante publiquedes- tin& aux personnesshabilees a pre scrire ou delivrer ces medicaments ou a les utiliser dans l'exercice de leur art [cited 2011 January 26]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?sessionId=?cidTexte=JORFTEXT000022839429&dateTexte&oldAction=rechJO&categorieLien=id>
- 102) McGee G, Johnson S. Has the spread of HPV vaccine marketing conveyed immunity to common sense? Am J Bioeth. 2007;7:1-2.
- 103) Telethon Institute for Child Health Research. Perth women needed for international cervical cancer study, 12 April, 2006 [cited 2011 July 26]. Available from: <http://www.ichr.uwa.edu.au/media/478>
- 104) World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [cited 2011 April 6]. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
- 105) WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus and Cervical Cancer [cited 2011 July 20]. Available from: <http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/SummaryReportsSelect.cfm>
- 106) Food and Drug Administration (FDA). CFR-Code of Federal Regulations Title 21 [cited 2011 September 19]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.80>
- 107) WHO/ICO HPV Information Centre. Human papillomavirus and related cancers. Summary report update. November 15, 2010 [cited 2011 July 21]. Available from: http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/XWX.pdf?CFID=5169709&CFTOKEN=39667351

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

浜 六郎*

はじめに

厚生労働省(厚労省)のワクチンの安全性を検討する専門家会議(予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会と医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同会議)¹⁾では、2013年6月14日、HPV ワクチンを接種したあと、体中の痛みを訴えるケースが33例あることが報告され、「接種との因果関係が否定できず、原因が分からないため、国民に注意点を説明できない」として、

積極的に接種を呼びかけるのを一時、中止すべきだという意見をまとめた。またこれを受けて、厚労省は、同14日夜、全国の自治体に対して積極的な接種の呼びかけを一時、中止するよう勧告した²⁾。ただし、定期接種を中止するのではないとして、希望者が接種を受けられるよう態勢の維持を求めている²⁾。これはすなわち、接種との因果関係を積極的に認めたわけではないということを意味している。

HPV ワクチン接種後の重篤な反応は、体中の痛みにとどまらず、ギ

ランバレー症候群や多発性硬化症などの中枢・末梢神経疾患、SLE や関節リウマチなど自己免疫疾患^{3,4)}あるいは、病態不明の神経系障害などにも及んでいる^{5a)}。

しかしながら、厚労省は5月16日の検討会で、大部分の重篤な害反応(副反応)は、疫学調査によって因果関係が裏付けられていない、という検討結果を提供し^{5b,5c)}、それ以上の情報提供はしていない。今回の検討でも報道によれば²⁾、「原因が分からない」としているだけである。

また、失神や意識消失に関する報告が、他のワクチンに比較して多いことは認めている^{5c)}ものの、積極的接種の勧奨中止の決定後にも、一般向けのQ&Aで、「その多くは血管迷走神経反射によると思われる一

* NPO 医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

表1 米国における各種ワクチンの失神など副反応比較
(厚労省のまとめによる) 文献5c)より

	副反応	HPV ワクチン (4価)	インフル エンザ ワクチン	PCV7	日本脳炎 ワクチン	DTP
頻度 (10万接種対)	全報告	53.9	11.4	13.2	23.8	10.2
	重篤反応	3.3	0.9	1.9	1.8	0.7
	失神	8.2	—	—	—	0.13
	ギランバレー症候群	0.18	0.13	—	0	0.05
	死亡	0.14	0.07	0.34	0.08	0.02
各ワクチンの リスクに対する HPVワクチンの リスク比(RR) (筆者計算)	全報告	—	4.7	4.1	2.3	5.3
	重篤反応	—	3.7	1.7	1.8	4.7
	失神	—	計算不能	計算不能	計算不能	63
	ギランバレー症候群	—	1.4	計算不能	計算不能	3.6
	死亡	—	2.0	0.4	1.8	7.0

各リスク比は、HPV ワクチンのリスク比が、PCV7 の死亡を除き、他のすべてのワクチンの害反応より大きいこと、特に失神に関しては DTP ワクチンの 63 倍という大きな危険度であることを示している。なお、DTP ワクチンが HPV ワクチンの 63 倍ではなく、HPV ワクチンが DTP ワクチンの頻度の 63 倍であるので要注意。

DTP：ジフテリア・破傷風・百日咳ワクチン、PCV7：7 価肺炎球菌結合型ワクチン

過性の失神によるもの」⁶⁾との記載をそのままにしており、重大なものとの認識がなされていない。しかし、厚労省も認める通り、他のワクチンや、注射や採血で生じる迷走神経反射による失神に比し、HPV ワクチンでは著しく高頻度で、重篤である。

失神・意識消失の頻度が他のワクチンと比較してどの程度高頻度であるかを分析し、高頻度かつ重篤な神経系の異常を説明しうる機序を考察した結果、単純な迷走神経性の一過性の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過性のショックの機序では説明しがたいこと、強力な免疫賦活作用を有するアジュバントを加えた HPV ワクチンにより Toll 様受容体(TLR)を介した過剰な自然免疫反応の可能性、アジュバントの不可避な細胞傷害性、最近注目され始めているリゾリン脂質の関与や、脳内の自己免疫性血管炎などを考慮する必要があると考えられたので報告する。

1. 失神・意識消失について

1.1. 米国でも、失神が DTP ワクチンの 63 倍

HPV ワクチン接種後の失神や意識消失に関する報告が、他のワクチンと比較して多いことを、厚労省も報告している^{5d)}。表1は、米国の副反応報告状況を報告した5件の文献を用いて、5種類のワクチンの副反応の頻度を比較したものから、抜き出して、HPV ワクチンの危険度を計算したものである。

米国の報告をまとめた厚労省の資料でも、「子宮頸がん予防ワクチンの副反応報告頻度は高い。また、個別の副反応では、失神について報告頻度、全副反応に占める割合ともに他のワクチンと比較して高い値を示した。」とまとめられている。

HPV ワクチンの副反応の頻度が他のどのワクチンに対しても大きいことは、表1より明らかである。死亡が7 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の方が多く、全報告ではおおむね他のワクチンの2～5倍であった。特に HPV ワクチンによる失神は、DTP ワクチンの63倍という大きなリスク比であった。

1.2. HPV ワクチンの失神は他ワクチンの100倍超

1.2.1 HPV ワクチンで2500～3500人に1人が失神

サーバリックス注射後に報告された重篤な反応のうち、「意識消失」「失神」「失神寸前の状態」「ショック」「神経原性ショック」「意識レベルの低下」「意識変容状態」など失神関連反応が合計774件(10万接種あたり11.3件)、意識消失は539件(10万接種あたり7.9件)、ガーダシルは同様に、失神関連反応が合計283件(10万接種あたり19.6件)、意識消失は199件(10万接種あたり13.8件)であったとメーカーは報告している^{4c)}。

接種実人数10万人当たりの報告数を計算すると、サーバリックスとガーダシルの失神関連反応はそれぞれ28件と41件、意識消失はそれぞれ、20件と29件である。失神関連反応は2500人から3500人に1人、意識消失が3500人から5000人に1人に起きることになる(表2)。

「意識消失」と「失神」などには重複例がありうるが、失神200人と失神寸前の状態114人には重複はないと思われ合計314人である。意識消失し、転倒し、骨折などの二次的な反応が生じた例も多数報告されている。

1.2.2 他のワクチンでは数10万～200万人に1人

一方、同時に報告された Hib ワクチンや小児用肺炎球菌7価結合ワクチン(PC ワクチン)では、失神関連反応は、10万人接種あたり0.05人^{4d)}と0.1人^{4e)}であり、それぞれ200万人に1人あるいは、100万人に1人でしかない。Hib ワクチンやPC ワクチンと同様の集計方法をサーバリックスやガーダシルで用いたとしても、6000人あるいは2万人に1人である(表2)。年齢の違いを考慮せずに Hib ワクチンと肺炎球菌ワクチンの失神関連反応の頻度に対する HPV ワクチンの

表 2 失神関連反応・けいれんの他ワクチンとの頻度比較 (日本のデータによる比較)

害反応	ワクチン	接種回数 (万回)	接種人数 (万人) *a	失神関連反応				リスク比	
				数	接種 10万回 対	接種 10万人 対	1イベント 当たり 接種人数 単位千	対 インフル エンザ ワクチン	対 Hib+PC or 日脳ワクチン
失神関連 反応	サーバリックス	684	273	774	11.3	28.4	3.53	687	379
	ガーダシル	145	69	283	19.6	41.0	2.44	994	548
	合計	829	342	1057	12.7	30.9	3.24	749	413
意識消失	サーバリックス	684	273	539	7.9	19.7	5.06	479	264
	ガーダシル	145	69	199	13.8	28.8	3.47	699	385
	合計	829	342	738	8.9	21.6	4.63	523	288
失神関連 反応 (個々の 反応の 報告数 を合計)	サーバリックス	684	273	459	6.7	16.8	5.95	408	225
	ガーダシル	145	69	32	2.2	4.6	21.56	112	62
	合計	829	342	491	5.9	14.4	6.97	348	192
	インフルエンザワクチン (11/12+12/13)*b	10,183	5,092	21	0.02	0.04	2,425	1.0	
	Hibワクチン	1059	576	3	0.03	0.05	1,920		
	肺炎球菌ワクチン(PC)	1048	626	6	0.06	0.10	1,043		
	Hib+PC	2107	1202	9	0.04	0.07	1,336		1.0
けいれん	サーバリックス	684	273	53	0.8	1.9	51.5	52	6.4
	ガーダシル	145	69	20	1.4	2.9	34.5	78	9.5
	合計	829	342	73	0.9	2.1	46.8	57	7.0
	インフルエンザワクチン (11/12+12/13)*b	10,183	5,092	19	0.02	0.04	2,680	1.0	
	日本脳炎 ワクチン *b	00-04年(旧)	2,166	1,083	31	0.14	0.29	349.3	
		2010年(新)	475	237	10	0.21	0.42	237.3	
		00-10年(計)	2,965	1,482	45	0.15	0.30	329.4	1.0

*a: 延べ接種回数推定値, および平均接種回数(企業推定)から計算された推定値が企業から提供されているサーバリックスやガーダシル, Hib ワクチン, 肺炎球菌ワクチンの場合は, その推定値を採用.

*b: インフルエンザワクチンは添付文書上, 基本的に 2 回接種なので, 接種延べ回数を 2 で除した. また日本脳炎ワクチンは初回 2 回, 以降追加接種では 1 回だが, 接種延べ回数を 2 で除し推定接種人数とした.
痙攣やアナフィラキシーが多いと問題になった日本脳炎ワクチンに対する痙攣の頻度は, サーバリックスが 6.4 倍, ガーダシルは 9.5 倍であった.

危険度(オッズ比)を求めると, サーバリックスは, 224.6 倍, ガーダシルは 61.9 倍, 併合すると 184.2 倍であった ($P<0.0001$). 危険度は 100 倍をはるかに超えていた. サーバリックスとガーダシルの推定接種者数や失神などの報告件数を単純に合計して, Hib ワクチンと PC ワクチン, あるいはインフルエンザワクチンの失神関連反応に対するリスク比を求めたものを表 2 に示す. きわめて大きなリスク比であり, 特に信頼区間などは示さないが, すべて $p<0.0001$ で有意である.

年齢の違いを考慮したとしても,

Hib ワクチンや肺炎球菌ワクチン, さらにインフルエンザワクチンと比較して, HPV ワクチンの失神関連反応の頻度の高さは群を抜いている. インフルエンザワクチンに対するリスク比は, 300 超であった(分母が十分に大きいので, オッズ比とリスク比はほとんど同じである).

年齢の違いを考慮する必要がないほどの倍率であることは, たとえば, インフルエンザワクチンに関していえば, すべての失神 21 件を 10~24 歳の女性接種者のみを分母とした頻度に対してでも HPV ワクチンによる失神関連反応が 24 倍と

いう高頻度であることから明らかである (10~24 歳の女性接種者数は不明だが, 2011 年の人口構成と同じと仮定して推定した 355 万人を使用).

1.2.3 高頻度だけでなく重篤

これらを総合すると, 失神や意識消失が, HPV ワクチン注射後に極めて高頻度に生じているといえる. そして単に高頻度というにとどまらず重篤である.

たとえば, 意識消失, 失神, 転倒, 蒼白, あるいは転倒と挫傷の例がある^{4a)}. 意識消失, 間代性痙攣, 呼吸窮迫, 蒼白, 多汗症, 末梢循環不

全などが記載されている報告例は、報告医により非重篤例と評価されているが、回復したとはいえ、「意識消失、間代性痙攣、呼吸窮迫、蒼白」でどうして「非重篤」なのであろうか、理解に苦しむ。意識消失により、二次的に骨折を生じる人も少ない。

1.3. 痙攣は日脳ワクチンの7～10倍

たとえば、日本脳炎ワクチンは痙攣の頻度が高いことがよく知られている^{7,8)}。しかし、その日本脳炎ワクチンでは約3000万回(2000年から2010年の合計)に接種して、痙攣は45人(10万回あたり0.15人)であった^{7,8)}。日本脳炎ワクチンは、初年は2回接種し、その後毎年接種する場合には、1回接種であるが、すべて2回接種したとして計算すると、少なくとも約1500万人が接種したことになり、接種10万人あたりでは、0.3人となる。

一方、サーバリックスでは273万人が接種して痙攣は53人に、ガーダシルは69万人に接種して20人に生じたと報告された。それぞれ10万人あたり1.9人、2.8人であり、日本脳炎ワクチンに比較した危険度(オッズ比)は、サーバリックスが6.4倍、ガーダシルは9.6倍であった。

1.4. 失神関連反応の発症時間：直後だけではない

厚労省が公表したメーカー作成資料^{4c)}に基づき、サーバリックス使用後に意識消失報告例における接種から意識消失までの時間の分布をまとめ直したのが、図1である。直後(95件)という表現はあいまいだが、一応常識的にみて5分以内とみなして5分未満(138件)に含めると合計233件、5～10分以内は報告の数字(92件)をとり、30分以内だが時間不明分(24件)

は、10～30分(76件)にまとめて示した(合計100件)。また、30分以降で当日の発現であるが時間が不明の分(55件)は、30分から24時間以内(9件)と合わせてまとめた(合計64件)。

全くの直後とは言えない10分以降の発症が、合計で215件あり、5分以内あるいは直後合計の233件と比較してもあまり変わらないといえよう。

2. 失神—神経傷害・障害—自己免疫疾患発症の機序

高頻度かつ重篤な失神・意識障害の発症には何らかの機序があると考えらるべきである。しかし、単純な迷走神経性の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からの一般的機序では説明し難いため、別の機序を考えざるを得ない。そこで、最近解明が進んできている強力なアジュバントに不可避である細胞傷害性、組織傷害からの修復に際して重要な役割を示すことが判明してきている toll 様受容体 (TLR) とリゾリン脂質の役割などに注目して機序の考察をおこなう。

2.1. 接種直後の失神・意識消失と節状神経節刺激

2.1.1 節状神経節の TLR-4 を介した刺激

グラム陰性菌が産生するリポ多糖体 (LPS) はエンドトキシンとしても知られる。少量では発熱を生じるが、大量に産生されれば、低体温やショックを生じる原因となり、グラム陰性菌による敗血症性ショックの原因となる。エンドトキシンにより TNF- α など炎症性サイトカインが大量に産生されることもその原因ではあるが、これが大量に投与された場合のショックの機序として、重要な発見があった。

Hosoi ら⁹⁾は、自然免疫の要である TLR のうちの LPS をリガンドとする TLR-4 が節状神経節 (nodose ganglion, または inferior ganglion ともいう) に存在し、その影響で、迷走神経が直接的に刺激されうとしている。節状神経節は、頸部以下の迷走神経が集中する迷走神経の重要な神経節である。

迷走神経は、軽度に刺激されれば、交感神経に拮抗し、血管を拡張させ、軽度に体温を上昇させ、免疫機能・炎症反応を促進し、損傷・創傷の修復を促す。しかし、きわめて強い刺激では、徐脈や血圧低下により、失神、意識消失などが生じうる。

2.1.2 HPV や AS04 アジュバントは TLR4 を受容体とする

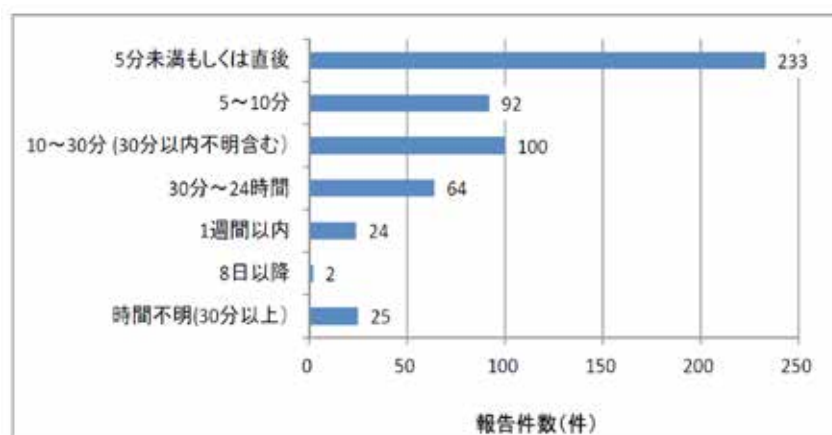
TLR4 は主に LPS の受容体として発見されたが、ヒトパピローマウイルス (HPV) などウイルスのカプシドタンパクの受容体としても働いている。また、子宮頸がんのがん細胞では TLR4 の発現がダウンレグレートされており、TLR4 は、ヒトパピローマウイルス感染にとっても、無関係ではなく、むしろ最重要の TLR である可能性があるようだ。

一方、サーバリックスのアジュバント AS04 の主成分の一つ MPL3-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A) は、LPA の成分 Lipid-A の誘導体であり、TRL-4 作動剤である^{10a)}。したがって、HPV ワクチンは自然免疫に関与した各種細胞、たとえば、上記の節状神経節、血小板、樹状細胞などに発現する TLR4 にも当然親和性が高いと考えるべきであろう。

また、HPV のウイルス状粒子 (VLP) は樹状細胞と強く結合してこれを成熟させ、インターロイキン (IL-12, IL-6) や TNF- α などのサイトカインを産生する^{10b)}。

2.1.3 アジュバントは組織傷害を介して自然免疫を活性化する

図 1 意識消失した時間の分布 (サーバリックス)



5分未満もしくは直後は、「5分未満」138件と、「直後」95件の合計
10～30分には、30分以内だが詳細不明の25件を含む。

ワクチンへのアジュバント添加が最近ますます盛んに行われるようになってきた。アジュバントは、自然免疫を活性化することによって、ワクチンによる獲得免疫をより高める目的で用いられている¹¹⁾。

アジュバントのなかでも代表的なアルミニウムアジュバント（アラムアジュバント）は、投与部位の周辺に好中球を集めて細胞死を起こさせ、細胞内の主な核酸であるDNAやその代謝産物である尿酸が外に大量に放出される。放出されたDNAはアジュバント効果を発揮するが、このDNAそのものが、アジュバント効果の発現に必須であること、また、DNAはそのままでは短時間で分解されてしまうが、タンパクと結合することによって安定し、アジュバントとしての作用することが確認されている¹¹⁾。

つまり、アジュバントは、細胞を死に追いやり核内DNAを放出させない限り、つまり細胞傷害性をもたなければ、優秀な（強力な）アジュバントとは言えないことを意味する知見であり、その意味するところは大きい。数あるアジュバントの中でHPVワクチンのアジュバントは最強の部類に属するようである。

そして、ワクチンは、必ず抗原成分となるタンパクを含有する。

HPVワクチンの場合は、再構成したウイルス様粒子（VLP）L1タンパクである。また、アジュバント単独でも好中球を集めて細胞死を起こさせるのであるから、放出されたDNAの周りにタンパクは豊富に存在する。

石井の実験結果¹¹⁾では、4時間後には、死亡した細胞やDNA、尿酸の増加を認めている。さらにどの程度短時間で細胞死が起きるのかについては不明である。しかしながら何千人かに1人は、次のような機序が働きうるとは考えられないだろうか。

HPVワクチンは他のワクチンよりも注射時の局所の疼痛が極めて高頻度に生じる。疼痛が強いということは、それだけ局所の組織損傷が大きいことを意味する。短時間に注射局所の壊死が激しく起こればすでにその時点で大量のDNAが放出される。放出されたDNAはHPVワクチンのVLPや壊死細胞のタンパクと結合して安定したアジュバント効果を発揮し、節状神経節のTLRに強く働き、迷走神経を強く刺激して血圧の低下や徐脈を起こして失神・意識消失をきたしているのではないだろうか。確証があるわけではなく、あくまでも仮説の段階ではあるものの、蓋然性は十分にありうることで

あり、今後のメカニズム解明を期待したい。

2.2. 遅発性の失神・意識消失とリゾリン脂質（S1P,LPA）の役割

接種直後に多発する失神・意識消失には、HPVワクチンのウイルス様粒子（VLP）が単独に節状神経節上のTLR4を直接刺激し迷走神経反射に引き起こす可能性がある。また、HPVワクチン注射により局所組織の損傷され壊死した細胞から放出されたDNAがタンパクと結合してアジュバント作用を発揮することも、節状神経節のTRL4に作用して接種直後の失神・意識消失に関係しているかもしれない。

しかし、HPVワクチンでは、1.4で述べたように、接種直後とは言い難い10分以降にも多数が失神・意識消失している。この反応の機序はどのように考えるべきであろうか？

2.2.1 組織損傷とリゾリン脂質の生成

単純な損傷、虚血、感染、物理・化学的刺激など、いずれにして、組織が損傷を受けると、生体は炎症を起こして修復を始める。細胞・組織が損傷を受けると、細胞から遊離したホスホグリセロールから、ホスホリパーゼA2の作用により、アラキドン酸が切り出されてエイコサノイド（プロスタグランジン類やトロンボキサン類、ロイコトリエン類）が産生されること、このとき同時に等モルのリゾリン脂質（lysophospholipid）が産生されることが知られていたが、リゾリン脂質の役割に関しては、エイコサノイド類の組織修復・炎症への関与に比べて解明は遅れていた¹²⁾。しかしながら、組織傷害に伴って産生されたリゾリン脂質についても、組織修復・炎症反応に大きく関与していることが、最近の研究で明らかになってきている。特に自然免疫の中心として

位置づけられるようになってきたTLRとの関係で、急速に進みつつある。

リゾリン脂質はアシル基を1本有するリン脂質の総称である。リゾリン脂質はグリセロール骨格とスフィンゴシン骨格を有するクラスに大別され、それぞれに結合する極性基とアシル基の種類の組み合わせにより多数の分子種が存在する¹²⁾。

グリセロール骨格を有するものがLPA (lysophosphatidic acid: リゾホスファチジン酸) であり、スフィンゴシン骨格を有するものがS1P (Sphingosine-1-phosphate: スフィンゴシン-1-リン酸) である。

LPAは、疎水基の1本のアシル基(通常、炭素数16~22)にグリセロール骨格を挟んで、親水基であるリン酸基を有し、その先にアミノ酸基を1つ結合親和性している。アミノ酸基としては、セリンやスレオニンなどである。

一方、S1Pは、スフィンゴミエリンからセラミド、スフィンゴシンを経て生成されるリン脂質であり、スフィンゴシンがリン酸化酵素であるSphK(Sphingosine kinase: スフィンゴシンキナーゼ)によりリン酸化されることによって産生される。スフィンゴ脂質はスフィンゴイド塩基を含む複合脂質の総称であり、グリセロリン脂質、コレステロールと共に真核生物の細胞膜上に脂質ラフト¹³⁾と呼ばれるドメインを形成し、多くの情報伝達分子が集積するプラットフォームを提供することにより、シグナル伝達、細菌やウイルスの感染、細胞内小胞輸送などに重要な役割を果たすと考えられている^{14,15)}。

また、TLR4は、上記のように、グラム陰性菌のLPSのほか、HPVなどのウイルスカプシドタンパクを認識し、その結果、炎症性サイトカ

インなど各種化学メディエーターが活性化され、傷害された組織の修復のための炎症反応が進行する¹⁶⁾。組織傷害は、これら病原体にとどまらず、虚血や物理・化学的な各種刺激による組織損傷であっても構わない。

組織が損傷されると、TLR4が刺激されるとともに、さまざまな酵素が活性化される。スフィンゴシンからS1Pを誘導させる酵素SphKもそのひとつである。また、ホスホリパーゼAの一種PS-PLA₁(phosphatidylserine-phospholipase A₁)も活性化され、リン脂質からリゾリン脂質が作られ、リゾホスホリパーゼD(ATX=オートタキシン)が作用してリゾホスファチジン酸(LPA: lysophosphatidic acid)が合成される¹⁷⁾。

2.2.2 S1Pは徐脈、血圧低下、自己免疫疾患に関係する

S1Pは、組織傷害を修復するための炎症や免疫反応に必要な細胞のさまざまな活動に深くかかわっている。すなわち細胞の増殖や生存、分化、移動をはじめ、血管状態の調節、サイトカインやケモカインの産生、神経活動の調節にいたるまで、極めて多彩かつ重要な働きをしている^{14,18-22)}。血中のS1Pは、一定に保たれているが、組織との間に明瞭な濃度勾配があり、それが炎症・免疫に関係した細胞の移動に必須であり、微妙な機能を支えている^{14,18)}。

したがって、S1P生成・調整の破綻は、短期的にも長期的にも、生体にさまざまな変化をきたしうる。

「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を適応症として2011年11月承認されたフィンゴリモド(商品名イムセラ、ジレニア)は、S1P作動剤である。反復使用によりS1P受容体をダウンレギュレートするため、機能的にはアンタ

ゴニストとして作用する。

しかしながら、使用初期の数日間はアゴニストとしての作用が前面に強く出て、著しい徐脈や血圧低下を高頻度に生じる。特に初回使用3~8時間後が著しい。この点は、添付文書の警告欄、重要な基本的注意の欄に、詳細に記載されており、厳重な注意がなされているほどである。

警告

2. 本剤の投与開始後、数日間にわたり心拍数の低下作用がみられる。特に投与初期は大きく心拍数が低下することがあるので、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で投与を開始すること。〔重要な基本的注意〕、〔薬物動態〕の項参照)

3. 重篤な感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、Epstein-Barr ウイルスに関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現も報告されている。本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔重要な基本的注意〕、〔重大な副作用〕の項参照)

フィンゴリモドは、機能的にアンタゴニストとして作用することにより自己免疫疾患である多発性硬化症の再発予防や症状の進行を意図している。したがって、S1Pを断続的に作用させることは、逆方向に作用する(自己免疫疾患を発症、増悪させる)ことが懸念される。実際、S1Pと自己免疫疾患や慢性炎

症、がん、認知症に至るまで、さまざまな疾患との関連が指摘されている^{14,18)}。その破綻を調整し、疾患の治療を目的としたフィンゴリモドなど、関連薬剤の開発が近年盛んに行われているのである^{14,18)}。

2.2.3 LPA (リゾホスファチジン酸) は神経傷害 / 障害に関係する

TLR4 が活性化されると、ホスホリパーゼ A のひとつ PS-PLA₁ (phosphatidylserine-phospholipase A₁) が誘導され、リン脂質からリゾリン脂質が作られ、リゾホスホリパーゼ D (ATX= オートタキシン) が作用してリゾホスファチジン酸 (LPA : lysophosphatidic acid) が合成される¹²⁾。LPA は「傷害性神経因性疼痛」の原因物質である²²⁾。植田ら²²⁾は、その機序について以下(斜体)のように述べている。

神経傷害に伴い脊髄において LPA が産生・遊離され、一次知覚神経の脊髄後根を取り巻くシュワン細胞に作用し脱髄を誘発する。脱髄した神経は他の神経との電気的混線(エファプス)や異常突起伸展(スプラウティング)を誘導する。一方、LPA は後根神経節細胞にも作用する。これらの現象により、アロディニアや痛覚過敏現象が形成される。さらに、LPA は脊髄におけるミクログリアなどにも作用し、ATP や NO を産生し、神経因性疼痛の維持にも関与する可能性が推測される。

すなわち、LPA を介して脱髄へと進む可能性を強く示唆している。ギランバレー症候群や ADEM (急性散在性脳脊髄炎)、多発性硬化症発症などはこの機序で生じうると考えられる。複合性局所疼痛症候群や、さらに、そうした診断名もつかない広範囲の疼痛を訴える症例も報告されており¹⁴⁾これらの症例においても、同様機序 (LPA が関係したアロディニアや痛覚過敏現象)、あるいは、次項で述べる自己免疫性血管炎

に基づく中枢神経症状として説明が可能ではないだろうか。

2.3 自己免疫性血管炎が広範囲の疼痛・神経障害の原因に

Tomljenovic ら²³⁾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、突然意識消失して死亡した 2 例について詳細な報告をしている。1 人は 2 回接種後 14 日目に突然バスタブ内で意識を消失した。もう 1 人は 3 回目の接種後であった。いずれも 1 回目、2 回目で症状があったが、軽快したため、2 回ないし 3 回接種を受けた後の突然死であった。通常の組織学的検索を含む剖検では、解剖学的にも微生物学的にも、毒物学的にも、死因につながる病変を見いだせなかった。また、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。しかしながら、詳細な抗体検査とグリア細胞の特殊染色によって、ウイルス様粒子 (VLP) を形成した HPV-16 L1 タンパクに対する抗体が、検査した脳内の血管壁のすべてで発見された。また、ミクログリアやアストログリアがすべての標本で、極端なほど増加しており、自己免疫性血管炎を生じていることが判明した。また血管壁には、HPV-16 L1 成分の沈着も認められた。そのためこの著者らは、HPV-16 L1 抗原が、さまざまな神経症状、さらに致死的な自己免疫性血管炎の原因となったと考える、と報告し、医師に対して関連の可能性を認識すべきと警告している。

Tomljenovic ら²³⁾の報告から、自己免疫性血管炎を生じることも、診断困難な神経症状の原因の一つになりうるといえる。

これらの症例の検討結果は、最初の接種から半年以上経過して

も、突然意識消失し、死亡にまで至ることがある、ということを示している。したがって、失神・意識消失は単に接種直後の問題だけでなく、接種後相当長時間経ても起こりうることで、典型的な神経疾患、ニューロンの異常がなくとも神経症状を呈しうると考えるべきである。

まとめ

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あり、しかも重篤である。痙攣についても、その頻度が高い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、いわゆる注射直後の迷走神経反射による失神とは様相が異なる。高頻度かつ重篤な失神・意識障害の発症には何らかの機序があると考えられるべきである。しかし、単純な迷走神経性の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、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。

特異的な神経疾患として診断が困難な疼痛性の病態には、LPA (リゾホスファチジン酸) の過剰産生が関

与しうることが推察された。また、明瞭なニューロンや髄鞘の変性や一般的な組織学的検索では変化が認められなくとも、VLPL1タンパクに対する特異抗体の証明やグリア細胞が特殊染色によって検出されたことから、脳内に生じた自己免疫性血管炎が非特異的神経・精神症状が生じる機序の一つと考えられた。

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。

謝辞

意識消失の発症機序に関する考察に際して、小林真理子氏に貴重な意見をいただきました。

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) 配布資料一覧 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034lcq.html>
- b) 資料2-3 子宮頸がん予防ワクチン接種後の失神関連副反応について
- c) 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
- 2) NHK ニュース Web : <http://www3.nhk.or.jp/news/html/20130615/t10015318571000.html> (2013年6月16日アクセス)
- 3) 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/>
- 4) 平成24年度第7回医薬品等安全対策部会安全対策調査会, 第3回子宮頸がん等ワクチン, 第2回インフルエンザワクチン, 第2回不活化ポリオワクチン, 第1回日本脳炎ワクチン予防接種後副反応検討会(合同開催2013年3月13日)資料 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x5rx.html>
- a) 資料1-1 子宮頸がん予防ワクチン(サーバリックス)の副反応報告状況
- b) 資料1-2 子宮頸がん予防ワクチン(ガーダシル)の副反応報告状況
- c) 資料1-3 子宮頸がん予防ワクチン接種後の失神関連副反応について
- d) 資料1-4 Hib(ヒブ)ワクチンの副反応報告状況
- e) 資料1-5 小児用肺炎球菌ワクチンの副反応報告状況
- 5) 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(2013年5月16日)配付資料 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000032bk8.html>
- a) 資料8「全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会」からの情報提供
- b) 資料9-1 子宮頸がん予防ワクチンの接種に当たって(案)(PDF)
- c) 資料9-3 HPVワクチンのリスクについて(PDF)
- 6) 子宮頸がん予防ワクチンに関するQ&A http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/qa-shikyukeigan_vaccine.html
- 7) 入江紀夫, 日本脳炎ワクチンの検証, TIP「正しい薬と治療の情報」, 2009:24(10):134-137,
- 8) 浜六郎, 臨床副作用ノート第35回, 日脳・Influenza新ワクチンは安全?MediCon. 2011:6月号:22-23.
- 9) Hosoi T, Okuma Y, Matsuda T, Nomura Y. Novel pathway for LPS-induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion. Auton Neurosci. 2005 Jun 15;120(1-2):104-7.
- 10a) Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L et al. AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. J Immunol. 2009;183(10):6186-97.
- 10b) Lenz, P, Day, PM, Pang, YS, et al. Papillomavirus-like particles induce acute activation of dendritic cells. J Immunol. 2001;166:5346-5355
- 11) 石井健, アラムアジュバント効果に宿主細胞のDNAによる自然免疫が鍵を握る. http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/Ken%20Ishii_Nat%20Medicine%20%E8%A7%A3%E8%AA%AC.pdf
- 12) 井上飛鳥, 奥谷倫世, 青木淳賢, 新しいリゾリン脂質メディエーターリゾホスファチジルセリン, 生化学, 83(6):518-524,2011
- 13) 浜六郎, 浜崎智仁, 奥山治美, 低コレステロールと病気:脂質ラフトラフト, HCVとLDL受容体, スタチンの害, TIP「正しい治療と薬の情報」27(10):137-145,2012
- 14) 岡田太郎, 中村俊一, 細胞内外で機能するスフィンゴシン1リン酸(S1P)の役割, 生化学. 2012:84(2):92-101 <http://www.jbsoc.or.jp/event/magazine/pdf/84-02-03.pdf>
- 15) Hanzal-Bayer, M.F. & Hancock, J.F. Lipid rafts and membrane traffic. FEBS Lett., 581, 2098 - 2104, 2007.
- 16) 植松智, 審良静男, TLRファミリーとウイルス感染, ウイルス, 54(2), 145-152, 2004 http://jsv.umin.jp/journal/v54-2pdf/virus54-2_145-152.pdf
- 17) 清水嘉文, 徳村彰. リン脂質代謝と脂質メディエーター研究の最新の成果:第2部リゾリン脂質を中心とした脂質メディエーターリゾホスファチジン酸の生理学的役割および疾患との関連, 生化学. 2011:83(6):pp.506-517 <http://www.jbsoc.or.jp/event/magazine/pdf/83-06-07.pdf>
- 18) Spiegel, S. and Milstien, S. The outs and the ins of sphingosine-1-phosphate in immunity. Nat. Rev. Immunol. 2011:11(6), 403-415
- 19) O' Sullivan C, Dev, K.K. The structure and function of the S1P1 receptor Trends in Pharmacological Sciences, Epub on 11 June 2013
- 20) Morris AJ, Panchatcharam M, Cheng HY, Federico L, Fulkerson Z, Selim S, Miriyala S, Escalante-Alcalde D, Smyth SS. J Thromb Haemost. 2009 Jul;7 Suppl 1:38-43.
- 21) Blaho VA, Hla T. Regulation of mammalian physiology, development, and disease by the sphingosine 1-phosphate and lysophosphatidic acid receptors. Chem Rev. 2011 Oct 12;111(10):6299-320.
- 22) 植田弘師, 傷害性神経因性疼痛誘発を担うリゾホスファチジン酸, 日薬理誌(Folia Pharmacol. Jpn) 2006:127:161-165 https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj/127/3/127_3_161/_pdf
- 23) 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.

推薦図書

藤原瑠美著 ニルスの国の認知症ケア —医療から暮らしに 転換したスウェーデン—

ドメス出版, 東京, 208 頁; 定価 2700 円

認知症はいま日本で最も解決を急がれている課題の一つである。親戚, 友人・知人, 職場の同僚など, 大勢の人々が, 認知症本人として, または認知症介護者として日々を送っている。その負担の大部分を患者とその家族に押しつけ, あとは医療・福祉現場の懸命な努力によって補わせることで何とか辻褄を合わせているこの国の現状に, 不安や腹立たしい思いを抱いている人々に, 希望と勇気を与えてくれる本である。

この本の著者が「スウェーデンの介護現場に密着して本を書こう」と思い立ったのは, 1990 年, まだ介護資源が非常に少なかった時代だった。銀座和光の宣伝企画副部長, 婦人用品部部長などの多忙な仕事を続ける傍ら, 大田区福祉公社の有償ボランティアの助けを借りて自宅での介護を行い, 2000 年秋に母親を看取る。3 ヶ月後には, それまで 33 年間勤務した職場を退職し, スウェーデン行きの準備が始まる。以来, スカンジナビア半島南端の都市エスプロ市の介護現場を 8 回にわたって訪問し, 認知症介護の現場からすべての問題と解答を探索する丹念な作業が始まった。どうすれば介護福祉現場で働く人々の仕事がやりがいのある誇らしいものになるのか, 介護家族がどうしたら犠牲にならないで, 良い介護経験を人生に残せるのか, そして認知症になっても幸せな人生を終えることができるためには何が必要なのか, 日本とスウェーデンを往復しながら周到な調

査が続けられる。2009 年には, 最初の著書「ニルスの国の高齢者ケア——エーデル改革から 15 年後のスウェーデン」が出版される。この本はその成果の上に, 自らの体験を重ねてできあがった本である。すぐれた人脈にも恵まれ, 大勢の人々がその調査を支援してくれたが, それはまた著者自身の優れた才能と人柄が引き寄せた結果でもあろう。

平易で明快な文章に加えて, 写真や図表からなる資料も豊富に取り入れられ, 行政や社会・経済の仕組みも異なるスウェーデンという国の事情を理解しやすくしている。間には, 興味深ささまざまなエピソードも挿入され, 女性らしい細やかな観察眼と鋭い分析が随所にあふれている。医師・薬剤師・看護師はもちろん, 医療福祉に関わっている大勢の人々にぜひ読んでほしいと思う。定価は 2700 円, この分野の書籍としては少し高価だが, それだけの価値を十分に備えた好著である。

H.B.

洲鎌盛一著 乳幼児の発達障害診療マニュアル

—健診の診かた・発達の促しかた—

医学書院, 東京, 115 頁; 定価 2500 円

本書は, その後書きによれば, 国立生育医療研究センター総合診療部でレジデント指導にあたっていた著者が急逝し, 彼が生前書きためていた小冊子(遺稿)をもとに, その薫陶を受けた医師たちが編纂してできあがったものと記されている。小児科領域の多くの俊秀が集う同センターにあって, 3 年間連続で「Distinguished Teaching Award」を贈られたというその経歴からもわかるように, 医師・教育者・研究者として優れていただけでなく, 誠実な

その人柄は誰からも愛され, 尊敬される存在だった。まえがきに記された次のような一文からも著者のひととなり伝わってくる。

わが国で, 1 歳以前は 3 カ月ごとに健診を行っているが, 1 歳 6 カ月児健診の後には公的には 3 歳児健診まであいてしまう。「様子をみましょう」の後に適切な言葉を加えないと, 早期発見・早期介入の機会を逸することになってしまう。また, はっきりした根拠もなく「大丈夫だと思います」と言ってしまうのも問題である。親はその後の発達に不安をもちながらも, 医師の「大丈夫」という言葉を担保にして受診しないことも多い。(中略) 本書では, 乳幼児健診で異常をみつけるキーポイント, および発達の促しかたについて, 神経系発達の診断に焦点を絞って記載した。「様子をみましょう」の後に続く言葉を加える際の参考にしていただければ幸いである。

単に障害の有無を見分ける方法だけでなく, それぞれの障害に対応した発達の促しかたが詳細に記されていることに著者の思いを読み取ることができる。これは小児科診療を行う医師たちにとってはもちろんのこと, 子供を育てる親にとっても, また障害児の訓練指導にあたっている訓練士, 看護師・保健婦にとっても, 必携のマニュアルとして長く使われ続けることだろう。

H.B.

CAPSULE

メチルフェニデートと咬瘻: ジストニアに注意

オランダの副作用モニタリングセンター (Lareb) のデータベースには 2012 年 7 月 24 日現在, メチルフェニデートによる咬瘻(trismus)の事例 7 症例が収載されており, うち

この薬は ですか(サキサグリブチン)

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、2型糖尿病の治療に用います。
まず、適切な食事治療や運動療法を行い、なおかつ血糖を下げる必要がある場合にこれらの薬剤を用います。
- この薬は、DPP-4阻害剤と呼ばれる分類に属する薬です。食後、膵臓から分泌されるインスリンの量を増やし、糖분을体内に貯蓄することによって血液中の糖분을制限します。

使用する前に確かめて下さい

- 1型糖尿病の方には使用できません。
- 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。
- 妊婦における適切な研究データはありません。
一般に、妊婦の方は、インスリン注射による治療を行います。
- 授乳婦においてこの薬を使用する場合は授乳を中止してください。

正しい使用方法

- 通常、成人では1回5mgを1日1回服用します。
腎機能の状態に応じて1回2.5mgに減量します。

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。
- 次の病気に患っているまたは既往がある方は、主治医にご相談ください。
多量飲酒、胆石、高トリグリセリド血症、
類似薬(シダグリブチン等)にて血管浮腫(顔や唇、舌、咽喉が腫れる)の既往がある、糖尿病性ケトアシドーシス、発熱、感染症、腹部の外科手術を受けたことがある、腸閉塞の既往がある、腎臓疾患、
トラウマ(精神的外傷)、腎臓疾患、肺炎
- この薬以外の薬を服用する前に主治医または薬剤師にご相談ください。
- 低血糖症状が起きた場合は、すぐに糖分(角砂糖、ジュース、はちみつ

(ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤を併用している場合は、ブドウ糖)等を摂取し、医療機関に受診してください。また、痙攣(震え)意識消失といった重篤な場合は、直ちに受診ください。

- 高血糖の症状が起きた場合は、血糖値を測定し、医師にご相談下さい。
※高血糖の症状
口渇、顔のほてり、乾燥肌、果実様息、頻尿、尿量増加、食欲減退、不眠、胃痛、吐気、嘔吐、倦怠感、呼吸困難、意識消失、
異常な咽喉の渇き
- 旅行の際は、現在処方されている薬を携帯し、できる限り普段の食事時間に近い時間帯に食事をとるように心がけてください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- 突然で激しい腹痛、悪寒、便秘、吐気、嘔吐、発熱、めまい
- 顔、眼瞼、口唇、舌、喉、手、足、脚、性器が巨大な蜂の巣状に腫れる
- 発赤、かゆみ、皮膚がむける、呼吸困難、胸が苦しい
- ひどい便秘、腹部膨満感、持続する腹痛、嘔吐
- 褐色尿、飲み込みが困難
＜過量投与の症状＞
頭痛、鼻閉

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- 下痢、眼の周囲や頬の痛みや圧痛、皮膚の発赤、虚弱、みみず腫れ

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。

385

TIP 誌(医薬品・治療研究会)編

この薬は ですか(パリペリドン)

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、統合失調症といった精神病の症状の治療に用います(抗精神病薬)。この薬単独、または他の抗精神病薬と併用して治療します。
- この薬は高齢の認知症またはアルツハイマー病の症状に対して使用すべきではありません。

使用する前に確かめて下さい

- この薬は、認知症に関連する精神病患者の治療について認められていません。
- 抗精神病薬による高齢者の認知症に関連する精神病の、治療では、プラセボ(偽薬)と比較して死亡率が高くなることが示されています。
- 食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- 18歳未満での有効性と安全性は確立されていません。
- 妊婦についての適切な研究がありません。
- 妊娠後期に使用した患者の新生児において、哺乳障害、傾眠、呼吸障害等の離脱症状や錐体外路症状が現れたとの報告があります。
- 授乳婦においてこの薬を使用する場合は授乳を中止してください。

正しい使用方法

- 通常、成人では1回6mgを1日1回朝食後に服用します。
- 1日の最大量は12mgとし、症状に応じて増減しますが、増量は5日間以上の間隔をあけて1日量として3mgずつ行います。

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。
- 次の病気に患っている方は、主治医にご相談ください。
血液・骨髄疾患、乳がん、糖尿病、神経遮断薬悪性症候群、パーキンソン病、持続勃起症、痙攣、腸閉塞、脳腫瘍、

ライ症候群、徐脈、低カリウム血症、低マグネシウム血症、心臓病、脳卒中

- 医糖尿病の方では、血糖値に影響する場合があります。口渇や尿量の増加といった症状が現われた場合は、すぐに受診してください。
- この薬は、アルコールや中枢神経抑制作用をもつ薬剤(抗アレルギー剤、かぜ薬、鎮静剤、睡眠薬、抗てんかん薬など)の効果を強めることがあります。これらの薬を服用する前に主治医にご相談ください。
- 体重が増加する可能性があります。この薬を服用中は体重が増えていないか定期的にチェックする必要があります。
- 汗をかきにくくなり、体が熱くなることがあります。体が熱くなりすぎると、めまい、疲れ、錯乱等の症状が現われる可能性があります。体温が下がらない場合はすぐに主治医に相談してください。
- 特に、突然起き上がりたり、立ち上がりたりした際に、めまいや立ちくらみを起こすことがあります。ゆっくりとした動作を心掛けてください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- 神経遮断薬悪性症候群の症状
高熱、ひどい発汗、脈や呼吸が速い、筋肉のひどいこわばり、震え、動作緩慢、嚥下困難、流涎、尿失禁、意識低下
- 遅発性ジスキネジアの症状
口・舌・顔面・手足等が勝手に動く(唇がすばまる、頬が膨らむ、舌が動く、口がもぐもぐ動く等の不随意運動)

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- 頭痛、吐き気、じっと座ってられない、無月経、生理不順

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。

386

TIP 誌(医薬品・治療研究会)編

この薬は です (バルガンシクロビル)

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、後天性免疫不全症候群(エイズ)、臓器移植、悪性腫瘍患者のサイトメガロウイルス感染症の治療に用います。また、これらの患者でのサイトメガロウイルス感染の予防に用いられることがあります。
- この薬は、後天性免疫不全症候群患者に起こる眼の感染症であるサイトメガロ網膜炎の症状の治療に用いることもあります。ただし、症状の悪化を防ぐためであり、眼の感染症が治癒するわけではありません。

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?
- 肝臓移植を行った小児、腎臓移植や心臓移植を行った 4 カ月未満の児での有効性と安全性は確立していません。
- 動物実験では妊孕性の低下(妊娠がしにくくなる)や催奇形性が報告されています。妊婦や妊娠の可能性がある方は服用できません。また、服用中は避妊をしてください。
- 授乳中の女性がこの薬を使用する場合は授乳を中止してください。

正しい使用方法

- 通常、成人では初期治療では 1 回 900mg を 1 日 2 回、食後に服用します。その後の維持治療では 1 回 900mg を 1 日 1 回、食後に服用します。なお、腎臓機能の状態に応じて減量します。

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。
- 次の病気に患っている方は、主治医にご相談ください。
血液や骨髄疾患、腎臓病、重度の腎臓病(透析治療中の方)
- 砕いたり、割ったりしないようご注意ください。万が一、砕いたり割れたりした薬剤に触れた場合は、石鹼と水で洗い流してください。また、眼に入った場合はきれいな水で洗い流してください。

- 女性の場合、この薬の服用を中止後すくなくとも 1 カ月間は避妊する必要があります。また、男性の場合は治療中および治療完了後少なくとも 90 日間はコンドームを使用する必要があります。
- この薬の服用により、感染症に罹りやすくなったり、出血しやすくなることがあります。歯ブラシや歯間ブラシ、カミソリ、爪切りなど使用される際は、歯肉や皮膚を傷つけないよう十分に注意してください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- 発熱、悪寒、咳、しゃがれ声、背中や脇腹の痛み、排尿時痛、排尿困難
- 口腔内の潰瘍、痛み、白斑
- 黒色便、泥状便、血尿、血便、皮膚の赤い斑点
- 腎不全の症状
興奮、昏睡、混乱、尿量の減少、うつ、めまい、頭痛、敵がい心、怒りっぽくなる、無気力、筋肉のひきつり、吐気、急激な体重増加、痙攣、知覚麻痺、顔などが腫れる。
- 顔の皮膚の色が変わる、呼吸が早い、呼吸が乱れる

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- 腹痛、胃痛、下痢、頭痛、吐気、嘔吐
- 手や足に力が入らない
- 刺すような痛み、灼熱感、ちくちくした感覚
- 不眠、睡眠障害、ざこちない、興奮

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。

387

TIP 誌 (医薬品・治療研究会) 編

この薬は です (メチルフェニデート)

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、小児における注意欠陥 / 多動性障害(AD/HD)の治療に用います。また、ナルコレプシー (突然の強い眠気が起こる睡眠障害)の治療にも用いられます。

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 歳未満での有効性と安全性は確立されていません。
- 注意欠陥 / 多動性障害の 13 才以上の小児および成人における有効性と安全性は確立されていません。
- 妊婦についての適切な研究がありません。
- 授乳婦においてこの薬を使用する場合は授乳を中止してください。
- モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害剤を投与中もしくは中止後 14 日以内の場合は、この薬は服用できません。重度の高血圧症を起こす危険性があります。
MAO 阻害剤—セレギリン、リネゾリドなど
- 次の病気に患っている方は、主治医にご相談ください。
緑内障、甲状腺機能亢進症、頻拍性不整脈、狭心症、重度のうつ病、褐色細胞腫、高血圧症、震戦、脳卒中、心臓疾患、薬物依存症、アルコール依存症、ひどく緊張する、トウレット症候群(チック)

正しい使用方法

- 注意欠陥 / 多動性障害
通常、小児には、徐放製剤を用いて初回用量として 1 日 1 回 18mg を朝食後に服用する。1 週間以上の間隔をあけて 1 日 9mg ~ 18mg を増量し、1 日 18 ~ 45mg を維持用量とする。最大容量を 1 日 54mg とする。
- ナルコレプシー
通常、成人では 1 日 20 ~ 60mg を 1 ~ 2 回に分けて服用する。

使用中に注意すべきこと

- この薬を服用中は血圧や心拍数を定期的にチェックしてください。
- 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。
- この薬により成長が遅くなる可能性があります。身長や体重をときどき測定して、適切に成長しているかチェックする必要があります。
- この薬を服用中は、飲酒をしないようにしてください。
- この薬の服用により、めまいや眠気、視覚の変化が起こることがあるの
で、自動車など危険な機械の操縦は行わないようにしてください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- レイノー現象(手足の冷感、皮膚の変色)
- 血圧が高い、脈が速い、胸痛、発熱、関節痛
- 皮膚の発赤、じんま疹
- 黒色便、泥状便、血尿、血便
- ひきつけ、突然のひどい頭痛、手の感覚がない
- 異常行動、錯乱、幻聴、幻覚、うつ状態、死にたくなる、自殺を企てる
- 攻撃性の増大、敵がい心
- 唇や口腔内の痛み、潰瘍、白斑
- かすみ目、眼刺激症状、排尿時痛、排尿困難
- ひどい疲れ、虚弱、体重減少、息切れ、皮膚や目が黄色い(黄疸)
- ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状
腹痛、胃痛、頭痛、食欲がない、鼻づまり、睡眠障害
- 異常に皮膚が温かい、怒りっぽい、いらいら、筋肉痛、吐気、脱毛
- 興奮した口調、感情、行動

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。

388

TIP 誌 (医薬品・治療研究会) 編

6例は20歳以上の成人例であった。神経遮断薬を同時に併用していたケースはなかった。

メチルフェニデートに起因するとみられるジストニアの事例についても詳細な報告がいくつか発表されている。神経遮断薬の一つであるアリピプラゾールをすでに服用中の11歳のある男児は、メチルフェニデートを1回服用しただけで四肢の固縮を伴うジストニアと斜頸、構音障害などの症状が出現した。メチルフェニデートを中止したところ、2日後にはこれらのジストニア様症状は消失した。メチルフェニデートを誤って飲んだ別の児童では、舌と下顎の不随意運動と斜頸が出現した。

メチルフェニデートによるとみられる咬瘻例は、ウプサラのWHO副作用モニタリングセンターには19例、欧州データベースには12例が報告されている。

ジストニアは通常、神経経路のうちドパミン作動系の受容体に対する効果と結びついており、一般にこれと拮抗的に作用する。神経遮断薬およびセロトニン再取込み阻害剤(SSRI)やデュロキセチンを含むセロトニン作動薬は、このようにジストニアを引き起こす。メチルフェニ

デートに起因するジストニアのような、ドパミン系の働きが増強して起こるジストニアは、これとはまた明らかに別のメカニズムによる。メチルフェニデートを投与中の患者では、このような副作用があることを覚えておく必要がある。ジストニアが起こった場合は、薬の危険対益バランスを再考してみなければならない。

Prescrire International 2013;22(140):185.

SSRI 抗うつ薬と脳出血

いわゆるSSRI抗うつ薬は出血を引き起こすことがあり、特に消化管出血の原因となりうる。その機序は、血小板凝集に関係するセロトニンによって媒介されると考えられている。脳出血に関する16件の疫学研究のメタアナリシスが2012年末に発表された。SSRI投与群の患者は対照群に比し、頭蓋内出血をきたしやすく、その相対リスクは1.5(95%信頼区間:1.3-1.8)と推定された。

SSRI系抗うつ剤とビタミンK拮抗剤を併用した場合、ビタミンK拮抗剤を単独使用した場合に比べて、その相対リスクは増大する(RR = 1.6, 95%CI:1.3-1.8)。

SSRIの使用にあたっては、特に出血傾向のある患者や頭蓋内出血の既往がある患者、出血リスクの増大

が知られている薬剤を併用中の患者に対してはこの危険性を考慮に入れておく必要がある。

Neurology 2012;79(18):1862-5

The Informed Prescriber

(邦文誌名:「正しい治療と薬の情報」)

編集長 別府宏園(新横浜ソウワクリニック)
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・日本ハフテスト病院小児科)
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 川橋 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

TEL/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8月28日発行 第28巻4号
本誌の掲載記事を無断で転載・複写・使用することをお断りします。

目次

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン政策とエビデンス	51
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	64
推薦図書 藤原瑠美著 ニルスの国の認知症ケア	
洲鎌盛一著 乳幼児の発達障害診療マニュアル	75
CAPSULE	75
患者用くすりの説明書	
(1) サキサグリブチン	(2) パリペリドン
(3) バルガンシクロビル	(4) メチルフェニデート

アジュバント	71	サーバリックス	54,68	ビタミンK拮抗剤	78
アリピプラゾール	78	サキサグリブチン	76	ヒトパピローマ	
アルミニウム		神経遮断剤	78	ウイルスワクチン	52,67
アジュバント	59	セロトニン再取込み		フィンゴモリド	72
Infanrix	55	阻害剤	78	Prevnar	55
インフルエンザ		DTP ワクチン	68	Pediacel	55
ワクチン	55,68	デュロキセチン	78	メチルフェニデート	75,77
ASO4 アジュバント	57	日本脳炎ワクチン	68	Menitorix	55
HPV ワクチン	52,67	パリペリドン	76	Meningitis C ワクチン	55
SSRI	78	バルガンシクロビル	77		
MMR ワクチン	55	PCV7 (小児用			
ガーダシル	54,68	肺炎球菌ワクチン)	68		