

HPV ワクチンの勧奨接種再開は極めて危険

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 浜 六郎

HPV ワクチン :合同会議審議結果に対する批判(要旨)

厚生労働省合同会議は、HPV ワクチン接種後に発生している広範な疼痛や運動障害はワクチンの成分が原因ではなく、注射時の疼痛刺激や不安が惹起した心身の反応であるとほぼ結論した（本文参照）。その根拠として、単一の疾患として統一的に説明ができないこと、関節リウマチなど自己免疫疾患等は、ワクチンとの因果関係を示すエビデンスは得られていないこと、発症メカニズムとして、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④心身の反応が考えられるが、①から③では説明できず、④心身の反応によるものと考えられる、としている。この考えに対して批判を加えた。

1. 合同会議は、新規の薬害の可能性のある問題への対処ができていない :HPV ワクチンはランダム化比較試験で適切な害の評価がされていない。原因が一つならば起きる疾患も単一というものではなく、様々な病気の可能性が常にある。自己免疫疾患と、それに関連して生じる神経系疾患の可能性を考えて対処が必要である。安全性への懸念は極めて大きい。
 2. 疼痛がきっかけで心身の反応が起きるなら、疼痛が強い製剤で「心身の反応」も強く、高頻度になるはず。しかし、そうなっていないなら、この考え方は矛盾している。
 3. 自己免疫疾患との因果関係に関する海外の論文は、システマティックレビューも観察研究も、対照群の選び方、頻度の求め方が間違っている。システマティックレビューをしたランダム化比較試験はすべてアジュバント(入り)製剤を対照群に用いており、害評価は不可能。観察研究は、「健康者ワクチン接種効果」の影響以上の著しいバイアスがあり、罹患率でなく有病率が報告されている。それでも一つの観察研究では自己免疫疾患のうちレイノー病、ベーテット病、1型糖尿病が有意に高率であった。
 4. 発症メカニズムについて：②中毒（アジュバントによる組織傷害性病態）、③免疫・炎症反応（組織傷害に引き続く自己免疫・炎症性病態）、さらには、①神経疾患（自己免疫性神経疾患および血栓塞栓症に伴う疼痛や神経系異常）の可能性が高い。しかし、合同会議は、現実には起きていることを正確に把握・分析しないまま、間違った論理でそれらの可能性をすべて否定し尽くし、④心身の反応と結論しようとしている。合同会議が言う「心身の反応」とは、身体化障害や転換性障害（以前ヒステリーと呼ばれていた病態）である。医師が自分の知識の及ばない疾患・病態に遭遇した場合によく用いる病名であり、これを用いることは「難問に答えることができない」と自らの無能を認めたに等しい。
 - 5.6. 接種後 1か月以降発症例/慢性経過例は因果関係が乏しい、と、従来の知識をそのまま当てはめ、●●は起こりえない」を前提にすれば、新たな害の発見は不可能である。
-

はじめに

2014年1月20日に開催された厚生労働省の合同会議¹⁾（以下、合同会議）は、HPV ワクチン（いわゆる「子宮頸がんワクチン」）の接種後に発生している広範な疼痛や運動障害はワクチンの成分を原因とする自己免疫疾患や神経系の疾患ではなく、ワクチン注射時の疼痛刺激や不安が惹起した心身の反応であるとほぼ結論した。次回（2月予定）には報告書案を取りまとめて、「再開」を強く打ち出す可能性が迫ってきている。

全く新しいワクチンによる、あたらしい害の出現を、いとも簡単に「心身反応」として葬り去ろうとすることは、将来にわたって禍根を残すことになる。厚労省の議論には何が欠けているのか、何をことさら無視しようとしているのかについて、これまでの当センターの分析結果^{2,3)}を元にして、緊急にまとめ、提言を行う。

1月20日に開催された合同会議の審議結果は以下のようにまとめられている（概要）

子宮頸がん予防ワクチン接種後に副反応として報告された症例、主に広範な疼痛又は運動障害を来した症例について、論点整理を行い、以下のような合意が得られた。

1. 海外においても同様の症例の報告はあるものの、発症時期・症状・経過等に統一性がないため、単一の疾患が起きているとは考えられず、ワクチンへの安全性への懸念とはとらえられていない。
2. 二剤間の比較では、局所の疼痛の報告頻度は、サーパリックスの方が有意に高く見られるものの、広範な疼痛又は運動障害には、有意な差はない。
3. 広範な疼痛又は運動障害を来した症例のうち、関節リウマチや SLE 等の既知の自己免疫疾患等と診断されている症例については、ワクチンとの因果関係を示すエビデンスは得られていない。
4. 今回の症状のメカニズムとして、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④心身の反応が考えられるが、①から③では説明できず、④心身の反応によるものと考えられる。
5. 子宮頸がん予防ワクチンは局所の疼痛が起きやすいワクチンであり、接種後の局所の疼痛や不安等が心身の反応を惹起したきっかけとなったことは否定できないが、接種後 1か月以上経過してから発症している症例は、接種との因果関係を疑う根拠に乏しい。
6. 心身の反応が慢性に経過する場合は、接種以外の要因が関与している。
7. リハビリなど身体的アプローチと心理的アプローチ双方を用いて、集学的な治療により重症化・長期化を防ぎ、軽快させていくことが重要である。

1. 合同会議には、未知の害に対処する姿勢が全くみられない

HPV ワクチンでは、全く未知のワクチンの害に直面している。いわば非常事態であり、それへの対処が必要である。このような時期に、合同会議では、これまでの限られた知識から該当しそうな疾患を想定し、単一の疾患として説明が可能なものがないという。そして単一の病気では説明できないのであるから、安全性の懸念を示すものではない、という、全くつながらない論理展開をしている。

HPV ワクチン接種後の広範な疼痛や運動障害、自己免疫疾患などは、少なくとも日本においては（海外では散発的な報告があったが）、注目されていなかった病態である。

1)サーバリックスもガーダシルも新アジュバント添加

今回の広汎な症状の原因として疑われている HPV ワクチンのうち、サーバリックスには、細菌内毒素（リポ多糖体）の主成分リピッド A の誘導体（モノフォスホリルリピッド A:MPL）を主成分とするまったく新しいアジュバント AS04 がアラムアジュバントとともに用いられている。

ガーダシルの製剤中には、ウイルスの DNA や RNA の断片が残留している^{3b,4,5}。このことは、ガーダシルの審査報告書⁵)に記載があり、合同会議に提出された医薬品医療機器総合機構の資料（参考資料8）^{1b})でも指摘されている。DNA や RNA の断片は、不純物として扱われており、それ自体は自己増殖性や感染性はないとしても、実はアラムアジュバントと結合しているため^{1b,3b,4}、新たなアジュバントとして作用している可能性がある^{3b})。（詳細は後述）

新たな製剤による新たな害反応の検出には、厳密な科学的方法が必要である。

2)アジュバント対照では害は検出できない

その手法とは、抗原部分のみならず、アジュバントを含めて、全く製剤成分を用いない対照群と比較したランダム化比較試験を実施して、その後の自己免疫疾患などの罹患率を調査して害の評価を実施する必要がある。効果の評価は、アジュバントを対照としたランダム化比較試験が必要であるが、害の評価には、そのものに害作用のあるアジュバントを対照とすることはできないからである。

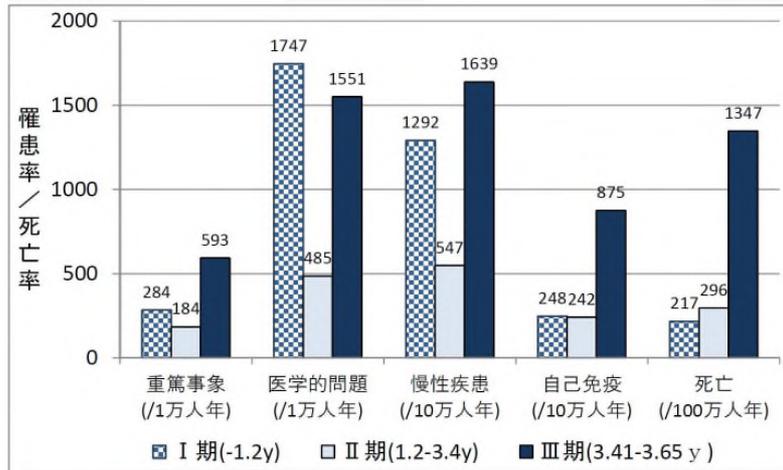
ところが、ガーダシルの場合には、対照群には大部分アラムアジュバント製剤が用いられており、全く製剤成分を用いない対照試験は実施されていない（ごくわずかに生理食塩液対照群があるのみであるが解析可能な数ではない）。また、サーバリックスでは、アラムアジュバント添加の A 型肝炎ウイルスワクチンが用いられており、全く製剤成分を用いない対照試験は実施されていない^{2d}。

3)時期別に自己免疫疾患の罹患率は変動している

この場合の解析方法は、接種後の時期別に、人年を分母とした罹患率が時期別に変動するかどうかを検討するべきである^{2d}。これは、接種で自己免疫疾患罹患率が上昇することがなければ、接種後のどの時期をとってみても、(年齢の要素を除けば) 罹患率が変動することはないはずだが、実際には時期別に大きく変動していた(図1、図2)^{2d}。

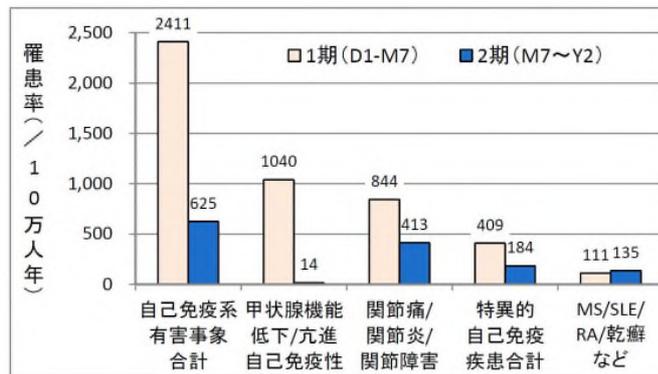
サーバリックス（元文献は文献^{2d} 参照）では、はじめの1年間で罹患率は高く、その後3年目くらいまではやや低くなり（自己免疫疾患や死亡率は変わらず）、3.5年以降には著しく増えている。ランダム化比較試験の報告では、対照群と差はなかったのが安全と主張しているが、アジュバントそのものの害を考慮すれば、その主張は適切ではない。

図1 サーバリックスランダム化比較試験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)



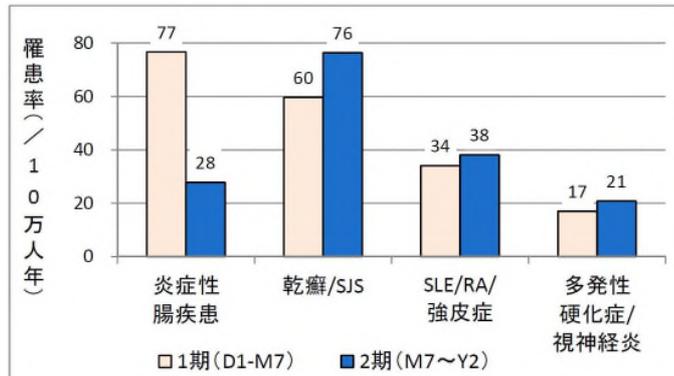
注意: 重篤有害事象(重篤事象)と医学的問題事象は1万人年あたり, 慢性疾患と自己免疫疾患は10 万人年あたり, 死亡は100万人年あたりの死亡率である (文献2dより)。慢性疾患は一度低下してIII期で再度高頻度になり、自己免疫疾患と死亡はIII期で著明増加していることに注目。

図2 ガーダシルランダム化比較試験における自己免疫疾患の時期別比較
(1) 自己免疫系有害事象全体(ガーダシル群+アラムアジュバント群)



文献2dより 自己免疫事象は1期が多いことに注意

図3 ガーダシルランダム化比較試験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+アラムアジュバント群)



炎症性腸疾患はセリアック病を除く、文献2dより

4)一般人口同年齢女性と比較して各種自己免疫疾患の罹患率が高い

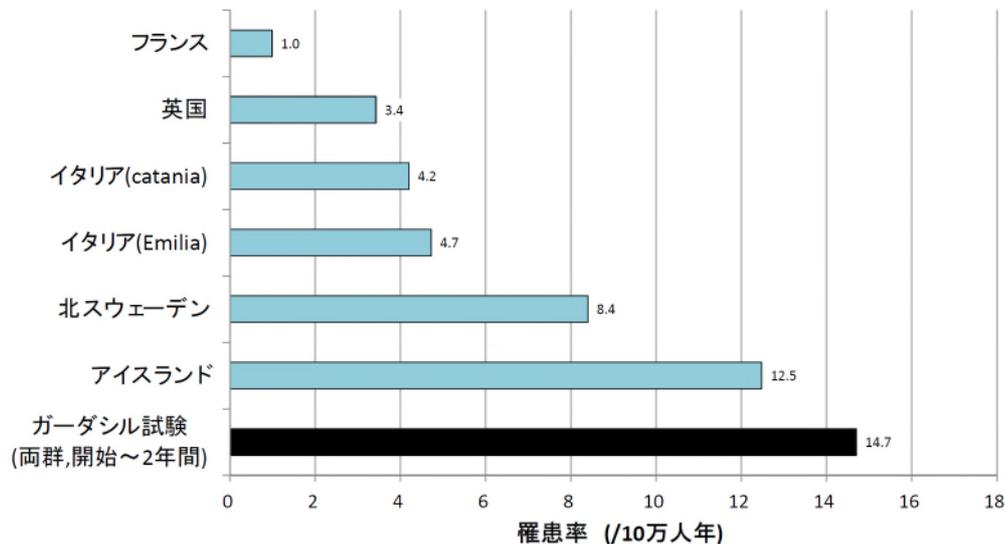
また、自己免疫疾患罹患率は、性別年齢別に異なり、臨床試験では対照群にもアジュバント（入り）製剤が用いられているため、有害事象として報告された自己免疫系有害事象の頻度が高いかどうかの判断には、その10万人年あたりの罹患率を、同年齢層の一般人口女性における自己免疫疾患罹患率と比較して高低を論じるべきであり、これについても当センターで分析をした**2a)**。

代表的な自己免疫疾患として、神経系自己免疫疾患である多発性硬化症、膠原病の代表である SLE、消化器系の自己免疫疾患である炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎とクローン病）について、HPV ワクチンの臨床試験の対象となった15～24歳とほぼ年齢の一般人口女性における罹患率が報告されている文献を調査した。

当センターで詳細に検討した結果、いずれの自己免疫疾患も一般の同年齢女性の罹患率を上回っており、最多発地域（または国）と同等以上の罹患率を示していた（**図4～6**）。

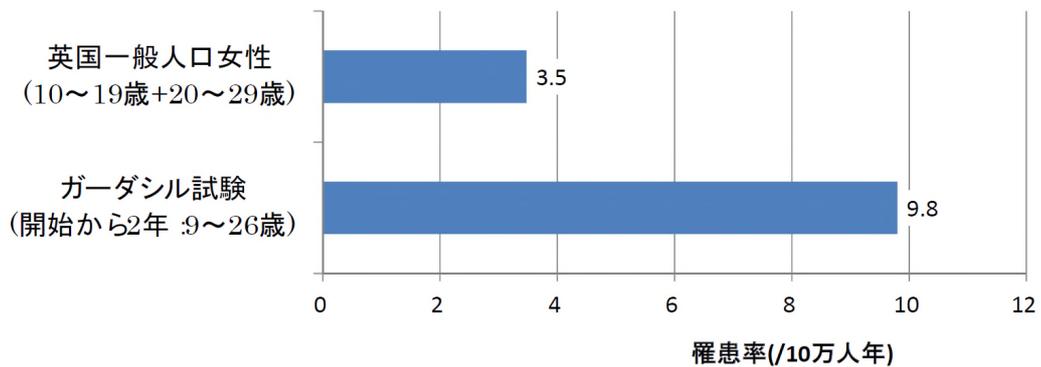
多発性硬化症は、北欧を除く各国同年齢の女性よりも、年間10万人あたり10人が余計に発症する危険性があると考えられた（**図4**）。SLE は、英国の同年齢女性よりも、年間10万人当たり6人余計に罹患する危険性があると考えられた（**図5**）。さらに、炎症性腸疾患は、同年齢女性よりも、年間10万人当たり20～40人よけいに発症する危険性が考えられ、最も罹患率が高かったカナダ・マニトバと同レベルであった（**図6**）。

図4 多発性硬化症罹患率比較(ガーダシル試験対象者と一般人口15～24歳女性)



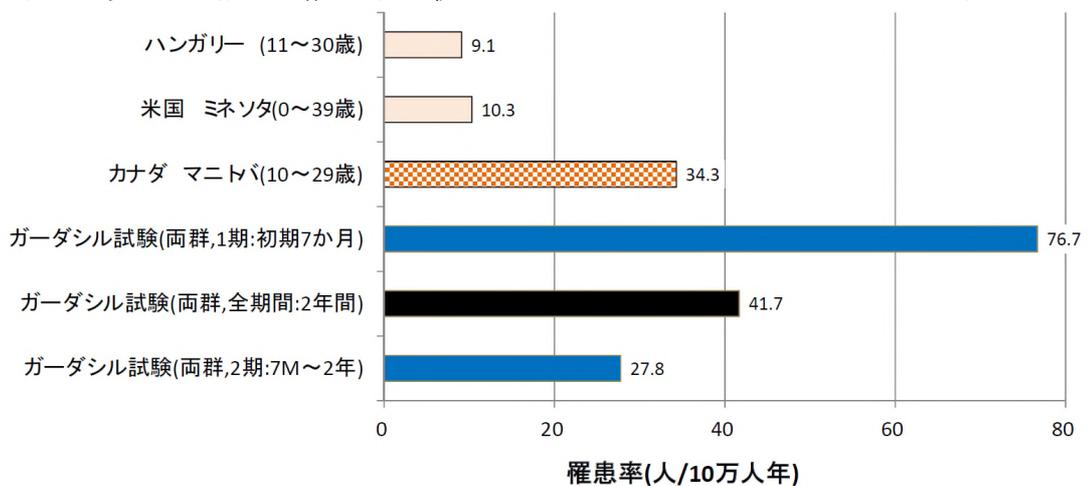
文献1a)より

図5 SLE 罹患率比較(ガーダシル試験対象者と一般人口10~29歳女性)



近日中に詳細を公開予定

図6 炎症性腸疾患罹患率比較(ガーダシル試験対象者と一般人口ほぼ同年齢女性)



近日中に詳細を公開予定

5)HPV ワクチン接種後の害反応は多様であり、単一疾患である必要はない

合同会議では、「単一の疾患が起きているとは考えられない」とするが、そもそも、一つの原因によって発症する病気がどうして単一であると決めつける必要があるのか。

通常、ある原因物質（病原微生物なども含めて）によって病気が起きる場合、その原因物質の量、曝露期間、曝露を受ける人の状態によって、疾患の起き方は、千差万別である。発症時期や症状、経過等に統一性のある単一の疾患（ある一定のパターンしか示さない疾患）は皆無といってよい。もしもあるというなら、その例を挙げるべきである。

たとえばステロイドの副作用を考えてみよう。あらゆるタイプ・重症度の精神症状がどのような時期にでも起きうるのが、ステロイドによる精神疾患の特徴であるとされる。また、胃・十二指腸潰瘍、出血、骨の異常、感染症の非顕在化、感染症の悪化・重症化、離脱によるショック、発熱、感染症様症状、膠原病様症状（偽関節リウマチなど）、あらゆるタイプの病気が生じる。これらを発症時期、症状、経過等に統一性のある単一疾患とは言えないということで、否定することは到底できない。

またたとえば、結核のように、結核菌で起きて比較的よく似た経過をたどるような病気でも、生後6か月までに感染すると、粟粒結核など重症化しやすいし、結核性髄膜炎を起こせば、感染症であり神経疾患としての病状を呈する。

免疫異常による疾患の代表例である SLE など膠原病は、神経系の合併症をきたしやすいために、免疫異常でもあり神経疾患でもある。

したがって、今回の HPV ワクチン接種後の種々の症状に関して、まず、なすべきことは、現実に行き起している事象を正確に把握して、起きていることを客観的に記述することである。

HPV ワクチンの場合には、SMON やサリドマイド胎芽症の際とは異なり、HPV ワクチンの接種者に生じていることは明瞭である。したがって、接種者全員を対象として、何らかの困難を抱えている人をすべて拾い上げて、その頻度をきちんととらえ、一見不明とみえる病態における共通点を詳細に検討すべきである。それなしに、病態の本態に迫ることは不可能である。

5)安全性への懸念の有無はその後に判断すべきこと

HPV ワクチンの安全性への懸念の有無は、すべての検討をし尽くしたうえで、判断すべきことである。海外の規制当局の判断であるとはいえ、「ワクチンの安全性への懸念とはとらえられていない」というような、結論的なことを、最初に言うべきではない。

2. 二剤間の比較について

合同会議のまとめでは、「局所の疼痛の報告頻度は、サーバリックスの方が有意に高く見られるものの、広範な疼痛又は運動障害には、有意な差はない。」としている。

しかしながら、他方で、「接種後の局所の疼痛や不安等が心身の反応を惹起したきっかけとなった」としている。

この考え方は明らかに矛盾している。局所疼痛が強ければ強いほど、不安も強くなり、心身の反応も強く、高頻度になると考えるのがふつうの考え方である。

3.自己免疫疾患との因果関係に関する海外の評価論文

合同会議では「広範な疼痛又は運動障害を来した症例のうち、関節リウマチや SLE 等の既知の自己免疫疾患等と診断されている症例については、ワクチンとの因果関係を示すエビデンスは得られていない」としている。

その根拠になった疫学調査など論文は、これまでの合同会議（2013年5月、6月、10月、12月、2014年1月）の資料を合せると、以下の5件である。

- (a)無作為比較試験のシステマティックレビュー⁶⁾
- (b)医療保険の記録を利用した分析（米国ワクチン安全データリンク）⁷⁾
- (c) Siegrist らによる論文⁸⁾
- (d) Arnheim-Dahlstrom らによる論文⁹⁾
- (e) 2011 年に Institute Of Medicine Of The National Academies (IMNA) が子宮頸がん予防ワクチンと副反応の因果関係の評価を行った結果

を引用し、そのデータを根拠に、自己免疫疾患が自然発症で高頻度であるかのよう

(a) 無作為比較試験のシステマティックレビュー⁶⁾

上述のシステマティックレビュー⁶⁾の結果について厚労省は、子宮頸がん予防ワクチン接種群とコントロール群の間で副反応発生リスクに差はみられなかった(ただし、統計学的な有意差はみられなかったものの、接種行為に関連する副反応(接種部の疼痛、頭痛、高血圧等)について、子宮頸がんワクチン接種群でリスクが高い傾向があった)、とコメントしている。

しかしながら、先述したように、これらメタ解析の対象となったランダム化比較試験では、対照群に強力なアジュバントが使用されたり、アジュバント入りの他のワクチン(A型肝炎ワクチン)が用いられたりしている。そのため、アジュバントによる害そのものが著しい可能性があり、害反応の評価には不適切である。まったくアジュバントを含まないものをプラセボとした対照群との比較でなければ、少なくとも害反応に関する評価はできない。

(b) 医療保険の記録を利用した分析(米国ワクチン安全データリンク)⁷⁾

厚労省は、「医療保険のデータベースを利用し、60万回以上のワクチン接種歴を評価したところ、これまでに指摘された副反応に関して、子宮頸がん予防ワクチン接種による有意なリスクの上昇はみられなかった。なお、検討された副反応は、ギラン・バレー症候群、虫垂炎、脳卒中、静脈血栓塞栓症・てんかん・失神、アレルギー反応であった」としている。

しかしながら、論文の「方法」の項の記載からは、この調査で用いた対照群をどのように選んだのかが明らかでない。対照群でも「0~42日のイベント」をとらえて比較しているため、その起点をどうするかが問題となる。起点がとらえられやすいのは外来患者であるため(受診患者では起点の設定のしようがない)、この外来患者を対照群として選んでいる可能性が高い。

HPVワクチンの接種を受けた女性は、一般に健康である。一方、外来受診患者は、何らかの病気で受診した患者であり、他の病気を併発しやすい。感染症に罹患して受診した患者は、ふだん感染症にかかりにくい人と比較すると、当然のことながら、その後自己免疫疾患に罹患しやすくなる。したがって、もし対照群に外来患者を選んだのであれば、全く不適切である。

本来は、医療保険に登録した全員の中から、すでに受診して病気を有することが分かっている人は除いた「健康な」女性から年齢をマッチさせて無作為に選んで、対照群として設定しなければならない。

そもそも対照群に関する記載が全く不明瞭である論文であること自体、信頼できないが、外来患者を対照群として選んだのなら、自己免疫疾患などを含め対照群における疾患の罹患率が高く出るので、この結果は全く信頼できない。

この調査における対照群の設定では、(d)で述べる調査以上に「healthy vaccine effect」によるバイアスが大きく問題となる。

また、それぞれの症状に応じて発症の時期が決められていることから、ギラン・バレー症候群は1～42日、虫垂炎は0～42日、脳卒中は0～42日、静脈決戦閉塞症は1～42日、てんかんは、0～42日、失神は0日、アレルギー反応は0～2日とされている点もそれ以外の時期の発生者が除外され、発生率が低く推定される可能性がありうる。

(c) 医療保険の記録を利用した HPV ワクチン普及前の自己免疫疾患頻度調査⁸⁾

Siegrist ら⁸⁾は、2005年における、9～18歳女性、および19～30歳女性の医療保険（北カリフォルニア Kaiser Permanente 保険機構）の加盟者を分母とし、各種疾患で病院を2005年の1年間に1回でも受診（外来、救急、入院）した人数を分子として頻度を求め、年間の頻度を6週間に換算した。厚労省はそのデータを元に、330万回接種者に自然に起こりうる自己免疫疾患の頻度を算出している。

しかし、Siegrist ら自身が述べているように、計算で求めたデータは、この期間に新たに発生した自己免疫疾患の頻度、すなわち「罹患率」ではない。たいていの自己免疫疾患患者は1年に少なくとも1回は受診すると考えられるので、彼らの計算した「頻度」はいわば「有病率」である。したがって、Siegrist らが示した頻度は、ワクチン接種後の新たな自己免疫疾患の罹患率と比較できるデータではない。自己免疫疾患の罹患率は、一般に有病率の10分の1から20分の1程度と推定されるので、厚労省の計算は全く意味をなさない。

(d) Arnheim-Dahlstrom らの調査⁹⁾

Arnheim-Dahlstrom ら⁹⁾は、スウェーデンとデンマークにおけるデータベースを駆使して、2006年から2010年の間に10～17歳の約100万人の少女の追跡調査を実施した。約30万人が少なくとも1回のガーダシルの接種を受け（平均2.35接種）、接種開始から接種終了後180日間観察された。年齢や親の教育レベル、接種年などを調整し、53種類の神経疾患、自己免疫疾患、静脈血栓症などの罹患率を調査し、対照群とのリスク比を求めた。

その結果、29疾患(群)でガーダシル接種者中に5人以上の発症があり、自己免疫疾患は、23疾患中20疾患で有意差はなく、ベーテット病（リスク比3.37）、レイノー病（リスク比1.67）、I型糖尿病（リスク比1.29）が有意であった。一方、てんかん（リスク比0.66）と麻痺（リスク比0.56）では、有意にリスク比が低かったと報告されている。

この調査の最も基本的な問題点は、「Healthy vaccinee effect」¹⁰⁾によるバイアスである。ワクチンの接種を受けなかった人は、日ごろから発熱や感染症を起こしやすい人であり、ワクチンを接種した人に比べて病気を起こしやすい（自己免疫疾患は感染症の後に併発しやすい）。このためワクチン接種者に病気が発症しても、病気がちのワクチン非接種者と差がなくなることになる。これが、「Healthy vaccinee effect」である。

インフルエンザワクチンでも、2回接種者は、接種しなかった人よりもインフルエンザにかかりにくい、あるいは、高齢者では死亡率まで低くなるとの調査結果があるのは、接種者は普段から発熱などをしにくいこと、接種しなかった高齢者はすでに重症の病気をかかえているため接種しないためである。学童の場合には、普段の健康状態を欠席率などで調整すると、インフルエンザ罹患率には全く差がなくなる¹¹⁾。高齢者でも同様である。

Arnheim-Dahlstrom らは、考察で全くこの点には触れていないが、最も重大な問題に触れていないこの論文も欠陥論文である。

(e) IMNA の検討結果

Institute of Medicine of the National Academies (IMNA) は、疫学的見方（観察研究やRCT 等）と発生機序（動物実験や症例報告等）の2つの視点から、総合的にワクチン接種と副反応の因果関係について評価を行った結果、アナフィラキシー以外は「子宮頸がん予防ワクチン接種との因果関係を評価するに足る疫学的な報告等は見られず、現時点で否定若しくは肯定するに足るエビデンスはない」としたという。そのように「否定若しくは肯定するに足るエビデンスはない」とされた有害事象は、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、横断性脊髄炎、視神経脊髄炎、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、腕神経叢炎、筋萎縮性側索硬化症、膵炎、血栓塞栓症、凝固能の亢進である。

しかしながら、この報告の出典は不明であり、Institute Of Medicine Of The National Academies (IMNA) のホームページを検索しても元資料にアクセスできなかった。

上述した3つの疫学調査（システマティックレビューと医療保険データの分析2件）とIMNAの報告時期のタイミングは不明だが、仮に2つの疫学調査の公表の前でIMNA報告がなされたとしても、それ以前には、適切なものがなかったこと、その後の疫学調査も、(a)～(d)で述べてきたとおり、因果関係を否定できるようなものではない。

4. 発症メカニズムについて

1) 病気の本態が不明な状態では、メカニズムは論じられない

今回の症状のメカニズムとして合同会議では、「①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④心身の反応が考えられるが、①から③では説明できず、④心身の反応によるものと考えられる。」としている。

本項は、論点の第1項「発症時期・症状・経過等に統一性がないため、単一の疾患が起きているとは考えられず」としていることと密接に関係しており、自己免疫疾患否定の根拠とともに、最も重要な項目である。したがって、詳細に論じる。

2) 合同会議の論点整理を少し詳細に記すと、以下のとおりである 1a)

-
- ① 薬液により神経システムの異常が起こるとい病態（神経学的疾患の可能性）。
 - ② 薬液により細胞傷害、すなわち中毒性の病態が生じ、全身性の反応が引き起こされる病態（中毒の可能性）。
 - ③ 薬液に対して免疫のメカニズムが反応し、その結果として、全身性の反応が引き起こされる病態（免疫反応の可能性）。
 - ④ 針を刺した痛みや薬液による局所の腫れなどをきっかけとして、心身の反応が惹起され、慢性の症状が続く病態（心身の反応の可能性）。
-

① 神経学的疾患について

合同会議では、神経疾患として説明が困難である点について、以下の点をあげている。

- a) 接種直後から痛みが接種部位以外に広がる症例が見られる。
- b) 疼痛部位は膝等に多く、通常の末梢感覚神経疾患のパターンと異なる。
- c) 動揺性の歩行が短時間で改善する等、短時間に症状の部位や程度が大きく変動する症例が見られる。（症状の日内変動、日差変動が見られる。）例：歩行困難であった翌日には、正常に歩行している。
- d) 筋力低下を来した場合に通常見られるはずの深部腱反射の低下等の異常が認められない。
不随意運動であれば常に一定の症状を示すはずであるが、多様な動きが見られる。
- e) 神経疾患による不随意運動は一般に意識的に止められないはずであるが、採血時には不随意運動様症状が収まる症例が見られる。
- f) 四肢の不随意運動様症状が見られる症例において、脳波・筋電図の検査の結果が神経疾患による不随意運動で見られるものと異なる。
- g) 検査では筋力低下がないにも関わらず運動障害が見られる症例がある。

全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会が厚労省へ提供した公表情報中の20症例を、当センターが独自に検討した結果でも、神経系の疾患としての説明が困難な例が多かった**2c,3d**。

しかし、これらの多様な神経症状をはじめ、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、当センターでは「抗リン脂質抗体症候群」**(注1)**であれば、これら説明困難な症状・所見のかなりの部分が説明可能である、との結論に至った**2c,3d**。

合同会議では、委員の一人の次の知見について、問題点を指摘している。

- ② 広範な疼痛又は運動障害を来した症例のうち、2症例について皮膚の生検を行い、組織を電子顕微鏡で見たところ、皮内の無髄神経の変性を示唆する所見が見られた。
- ③ 血管拡張薬であるPGE1（プロスタグランジンE1）を投与したところ、直後に四肢の冷感等の交感神経障害の症状の改善が見られるほか、疼痛の減少、歩行障害の改善、不随意運動様症状の消失が見られる症例があった。

この知見に対して、

知見②は、対照群がなく、現時点ではこの所見が病態の原因であるか、又は痛み等のために筋肉を使わなかったことによる結果であるか判断できないと考えられる。

知見③は、機能的な異常でも説明できるのではないか。また、不随意運動様症状の改善も認められることから、プラセボ効果も否定できない。

として、実質的に否定している。

しかし、一般的に、皮内の無髄神経の変性を示唆する所見など、通常認められないことが生じているのであり、対照群がないために判断できないのであれば、コントロールを置いて、判断すべきであり、それなしに否定はできない。

知見③については、交感神経遮断剤であるフェントラミン（レギチーン）や、温めることでも改善しているとの知見があり、血管拡張で血流が再開して症状が改善するとの知見は、血管性・虚血性の疼痛である可能性を十分に示唆する **2c,3d**）。

また、**Arnheim-Dahlström** らの調査 **9)**でも、レイノー病の危険度が有意に高かった（リスク比 1.67 : 95%信頼区間 1.14~2.44）こととも一致する。レイノー病は、SLE など膠原病で伴いやすい病態でもある。

また、第1項に関して述べたように、ガーダシルの臨床試験で報告された多発性硬化症の罹患率は、同年齢女性の一般人口における罹患率としては、極めて高い **2a**）。さらには、血管性病変が主である抗リン脂質抗体症候群でも中枢性神経障害をはじめ、各種神経疾患を合併する。多発性血栓症が脳内で生じて閉塞し、器質化すれば、神経疾患として固定化する。さらに、抗リン脂質抗体が陽性の多発性硬化症は、非典型的な例が多い **2c**）。

② 中毒について

合同会議では、中毒を否定する根拠として、以下の点をあげている。

- a) 発症時期は症例によって様々であり、発症後の症状の経過にも一定の傾向がない。
- b) 子宮頸がん予防ワクチンにはアジュバントとしてアルミニウムが含まれる。しかし、専門家によれば、動物実験の結果からワクチンの筋注による血清中のアルミニウム濃度の増加はわずかであると推定されること、アルミニウムは急速に体内から排出されることから、アルミニウム中毒によるものとは考えにくいとされた。
- c) サーバリックスにはアルミニウム以外のアジュバントが含まれるが、サーバリックスに有意に報告頻度の高い副反応は検出されていない。

a) について

中毒であっても、受ける人が異なる以上、症例によって様々な症状を呈したり、発症後の症状の経過にも一定の傾向がなかったりするのは当たり前である。これは何ら中毒を否定する根拠にはならない。

また、中毒と言っても、アジュバントの場合は、その性質によって著しい組織傷害を起こすことによって全身の免疫反応を生じせしめるものである。その組織傷害の程度によっては、自己抗体によって傷害組織を処理しきれず、自己免疫疾患に進展する可能性がありうる **3c,12,13**）。そして、アジュバントによって損傷され

る組織、生体物質は多種多様であり、そのどれに対しても自己免疫疾患につながる自己抗体が生じうる可能性が考えられるため、中毒により生じる病態は、むしろ単一ではありえない。極めて多種多様な病態を呈してることが自然である。

b) アラムアジュバントについて

アルミニウムアジュバント(アラムアジュバント)含有の HPV ワクチンや DPT ワクチンを接種後、6か月ないし1年後の筋肉中のアラムの沈着と肉芽腫様の病変が紹介されている(第6回合同会議参考資料5) 1b)。

血清中のアルミニウム濃度の増加はわずかであっても、アルミニウムは組織に沈着しており、現に、筋肉注射されたアルミニウムは、マクロファージに取り込まれて肉芽腫を形成し、1年後にはさすがに減少するとしてもなお残存している 1b)。

しかも、アルミニウムは、ガーダシルでは、DNA や RNA と結合した形でナノ粒子を形成している 3b,4,5)。アラムアジュバントがアジュバント作用を発揮するのは、アラムアジュバントに傷害された組織の処理に当たる白血球が死滅して放出する DNA がタンパクと結合して安定することで、この DNA そのものが自然免疫を活性化するためであることが確認されている 14)。

DNA や RNA そのものが、アジュバントとして自然免疫を賦活しているのである。したがって、第6回合同会議¹⁾の資料4で述べている専門家の「単なる金属単体としての中毒」が生じる濃度で血中に存在していなくとも、アラムアジュバントは、アジュバント作用を発揮して、免疫系を刺激し、自己免疫疾患の原因になりうるのである。

c) サーバリックスとガーダシルの違い

サーバリックスには、ガーダシルと異なるアジュバントとして、グラム陰性菌の内毒素(リポ多糖体)の毒素としての主成分であるリピッド A の誘導體(モノフォスホリルリピッド A : MPL)が含まれている 15)。確かにこれは強力なアジュバントである。

一方、ガーダシルに含まれているアジュバントは、AAHS(アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩)である 5)。しかしながら、前項でも触れたように、DNA や RNA が不純物として製剤中に残っている 1b,3b,4,5)。これらは、自己増殖能を有するものではないが、HPV ウイルス由来の DNA や RNA 3b,5)であり、それらが、アルミニウムナノ粒子に結合した形で残存している 1b,4)。

アラムアジュバントは、組織傷害を起こして白血球を動員し、死滅した白血球の核から放出された DNA がタンパクと結合して安定化したものを自然免疫システムが認識して獲得免疫反応が進行するとされており 14)、ガーダシルの製剤中に残存する DNA や RNA は単なる不純物ではなく、アルミニウムと結合して安定化することで、アジュバントとしての機能を発揮している可能性が大きい 3b)。

したがって、アラムアジュバントの含有量は少なくとも、ガーダシルのアジュバント作用もサーバリックスと同様に強力であると考えておく必要がある。

③ 免疫反応

免疫反応の可能性について合同会議では、以下のように論じている。

- a) 接種翌日までの短時間での発症が多い。
- b) 接種直後に症状が生じる症例と、接種後時間を経て発症する症例の病像が同一である。
- c) サーバリックスとガーダシルをマウスに接種し、炎症時に発生するサイトカイン（炎症性反応物質）の筋肉組織内濃度と血清中濃度を測定するとともに、他のワクチン（Hib、DPT、肺炎球菌ワクチン、日本脳炎ワクチン）の筋肉内及び血清中の濃度と比較したところ、筋肉組織内ではサーバリックスがガーダシルや他のワクチンより濃度が上昇したが、血清中では両者とも他のワクチンと濃度は変わらなかった。
- d) サーバリックスとガーダシルのそれぞれから同様の症状を呈する副反応が報告されている。また、広範な疼痛又は運動障害を来した症例の報告頻度に有意な差はなかった。
- e) 特定の診断がついている症例以外では、大部分の症例において、血液検査で炎症を示唆する所見は見られていない。

a) 発症時間・時期について

接種翌日までの短時間での発症が多いのは、長期経過後は因果関係を疑う医師が少ないためと考えられる。本人も家族も接種後長期経過しての症状の場合、別の診療科を受診する可能性は大きく、なおさら気づきにくい。サーバリックスの臨床試験では、3.5年経過後に、自己免疫疾患の罹患率の急激な増加が認められている。因果関係について偏見を持たずにあらゆる有害事象を集計すれば、おのずと長期経過後の発症例が増加するはずである。

b) 「発症時期が異なっても病像が同一」について

自己免疫疾患は、どの時期においても発症しうる。したがって、接種直後に症状が生じる症例と接種後時間を経て発症する症例の病像が同一であっても、HPVワクチンで自己免疫疾患が生じることを否定する根拠にはならない。

c) サイトカインの血中濃度が他のワクチンと差はない点について

ガーダシルとアラムアジュバント、サーバリックスとA型肝炎ウイルスワクチンとで、3年程度では、自己免疫疾患罹患率にほとんど差を認めていない。血中のサイトカイン濃度に差がないことが、こうした自己免疫疾患全体の罹患率に差が出ない原因であるかも知れない。しかし、筋肉組織内では、少なくともサイトカイン量に差があることは、何らかの違いとなって現れる可能性は否定できないであろう。

d) について

d) については、何を言おうとしているのか理解に苦しむ。HPVワクチンとして、共通の16型と18型を含み、多少の違いはあるものの、両者ともアルミアジュバントを含有している。同様の症状を呈する副反応が報告されて当然である。そのことが、HPVワクチンによって自己免疫疾患を生じないことを証明するポイントと

なる可能性はない。

e)炎症反応がない点について

この点についても、「抗リン脂質抗体症候群」に関する論文^{2c,3d)}で指摘したとおり、微小血栓症が繰り返し生じているだけでは、炎症反応は示さなくて当然である。大きな血管が閉塞しても、炎症反応は強くはない^{2c,3d)}。

以上のように、特異的な診断名がついた膠原病では、炎症反応は生じうるが、自己免疫疾患の中でも、抗リン脂質抗体症候群のように、微小血栓症が多発する病態では、炎症反応は極めて少ない。

実際、HPV ワクチン接種後の、抗リン脂質抗体症候群の例も報告されている。

f) MMF (マクロファージ筋膜炎) と ASIA (アジュバント誘発性自己炎症症候群)

論点には記載されていないが、医薬品医療機器総合機構がまとめた調査結果報告書(第6回合同会議参考資料8)^{1b)}では、MMF (マクロファージ筋膜炎) と ASIA (アジュバント誘発性自己免疫/自己炎症症候群) について記載されている。

同報告書では、フランスの委員会の検討結果を引用して「MMF の組織学的病変は議論の余地がないものの、フランスの1つのグループが研究している疾患であり、レビューの結果では、MMF という組織学的病変が全身症状と関連しているとの結論を得ることができない旨が記載されている」との趣旨を述べている。

また、ASIA については、イスラエルのグループが提唱している新しい概念であり「留意すべきと考えるものの、広くコンセンサスが得られているとは言い難く」「ワクチンと自己免疫の因果関係について統計学的な検証や、実験による検証がない、診断基準が不明確で検証困難」との趣旨を述べて否定している。

しかしながら、ASIA に含まれている**湾岸戦争症候群¹⁶⁻¹⁸⁾**および**MMF¹⁹⁻²²⁾**については、きちんとした疫学調査によってアジュバント添加ワクチンとの関連が証明されている^{17,18,20,21,3c)}。

ASIA は、そうした疫学的に検証されたアジュバント関連疾患を統合する概念として提唱されているものである¹⁶⁾。したがって、ASIA そのものの疫学的・統計学的な検証は不要である。

MMF の疾患概念は、整形外科医グループが発見・提唱した¹⁹⁾ために、筋膜炎に注目が集まったが、現在では中枢神経系の症状まで含めた全身性の疾患としてとらえられており^{21,3c)}、アルミニウムが、中枢にも移行してマクロファージに取り込まれていることなどもすでに公表されている²²⁾。

科学的報告のうち、国や医薬品機構にとって不都合な情報は、いとも簡単に切り捨て、一方、ワクチンとの因果関係を否定する論文は、その方法に重大なバイアスがある欠陥論文であっても無批判に引用して、ワクチンとの因果関係を否定する材料としている。

④ 心身の反応の可能性について

合同会議では、「針を刺した痛みや薬液による局所の腫れなどをきっかけとして、

心身の反応が惹起され、慢性の症状が続く病態」として「心身の反応」をあげ、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応では説明できないので、④心身の反応によるものと考えられる。」としている。

しかしながら、これまでに見てきたとおり、②中毒（アジュバントによる組織傷害性病態）、②免疫・炎症反応（それに引き続く自己免疫・炎症性病態）、さらには、③神経疾患（自己免疫性神経疾患および血栓塞栓症に伴う疼痛・神経系異常）の可能性が極めて高い。したがって、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、いずれも、到底否定できる状態にはなく、強い関係があると考えられる。

合同会議が示す「心身の反応」は、身体表現性障害のうち、特に身体化障害もしくは、転換性障害であり、日常診療の場で以前よく用いられていた「ヒステリー」に相当する疾患である²³⁾。実際今回問題になっている HPV ワクチン接種後不明の疼痛に対しても、「ヒステリー」との診断がしばしばつけられている。医師が自分の知識の及ばない疾患・病態に遭遇した時にしばしば用いる病名である。

この病名がつけられるということは、「私はこの難問にこたえることができません」と敗北宣言、無能宣言をしているようなものである。

実際、身体化障害も、転換性障害も、その診断基準の大きな柱の一つとして、「適切な検索を行っても、一般身体疾患や物質障害では説明ができないこと」という項目がある。

①～③を否定していることから、一見この基準を満たしているように見えるものの、これまでに述べてきたとおり、まだまだ適切な検索をしたとは言えない。

したがって、この項目を満たしておらず、このような不適切な検索の段階で、著しい疼痛や運動障害、神経障害を、「身体化障害」や「転換性障害」としてしまうことは、被害の傷の上に塩をすりこむような行為である。

5 および 6. 接種後 1 か月以降発症例/慢性経過例は因果関係が乏しい、について

合同会議では、「子宮頸がん予防ワクチンは局所の疼痛が起きやすいワクチンであり、接種後の局所の疼痛や不安等が心身の反応を惹起したきっかけとなったことは否定できないが、接種後 1 か月以上経過してから発症している症例は、接種との因果関係を疑う根拠に乏しい」「心身の反応が慢性に経過する場合は、接種以外の要因が関与している」とする。

その根拠として

a) 通常の医学的見地では、接種後の局所の疼痛は 2 週間以内に軽快する。

b) 通常の医学的見地では、接種後の副反応は 1 か月以内にその症状が出現する。

c) マウスの実験では、ワクチンによる局所反応は接種 1 か月後には既に治癒過程にあった。などをあげている。

しかしながら、特にサーバリックスは、これまでのワクチンにはなかった、局所傷害性がある。2週間以内に軽快しないことも十分にありうることであり、治癒が遅れば、自己免疫疾患などの症状も遅れて発症することになる。

いずれにしても、従来の知識をそのまま当てはめて、●●は起こりえない、ということ的前提にして論を進めれば、新たな害を発見することは不可能である。

慢性経過例が因果関係に乏しいとする考え方も、同様に誤りである。

以上、論点整理の全般にわたり、その問題点を指摘した。

科学的根拠の全くない合同会議の論点整理の通りの報告書が作成され、その結果、HPV ワクチンの勧奨接種が再開されることのないよう、くれぐれも賢明な判断をお願いしたい。

注と参考文献

注：抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群は、様々な抗リン脂質抗体（antiphospholipid antibodies:aPLs）が存在することにより、反復性の動静脈血栓症・不育症を来す自己免疫疾患の1つと考えられている。体のあらゆる部位の動脈・静脈に血栓を形成し、繰り返す疼痛や局所症状、あらゆるタイプの神経・精神症状を呈するのが特徴である。前面に出る神経・精神系の病態は、多発性硬化症や舞踏病、記憶・認知障害、ギランバレー症候群などあらゆる中枢・末梢神経、精神症状・障害を含む。感染を契機に発症しうるが、アラムアジュバント入りのHBワクチンによって高頻度に発症しうること、アラムアジュバントによりマウスにaPLsを誘導し、マウスの繁殖力（fecundity：能力）と出生率(fertility結果)を著しく低下させることが確認されている(詳細は文献2c、文献3dを参照)。

参考文献

- 1) 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と薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同会議
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000008f2q.html#shingi127715>
 - a) 平成25年度第7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と平成25年度第8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の合同会議
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000035220.html>
 - b) 平成25年度第6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と平成25年度第7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の合同会議
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000033881.html>
- 2) 『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No163
<http://www.npojip.org/sokuho/131118.html>
 - 一般向け
 - a) HPV ワクチンは中止を-実態調査と被害者の救済を
 - b) HPV ワクチン Q&A
 - 医師・薬剤師等専門家向け情報
 - c) 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？
 - d) 浜六郎、谷田憲俊、HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患罹患のリスク分析
 - e) 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

- 3) 浜六郎、アジュバントの正体と HPV ワクチンを徹底解剖する、薬のチェックは命のチェック、2013 ; No53 : 47-67. (速報版 No165 : <http://www.npoijp.org/sokuho/140128.html>)
- a) 第一章：アジュバント：その魔力は薬か毒か
 - b) 第二章：HPV ワクチンのアジュバント
 - c) 第三章：アジュバント病
 - d) 第四章：抗リン脂質抗体症候群も？
- 4) Lee SH. Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil. *J Inorg Biochem.* 2012 Dec;117:85-92.
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、ガーダシル審査報告書、2011.5.20
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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. doi: 10.1136/bmj.f5906.
- 10) von Kries R, Toschke AM, Strassburger K, Kundi M, Kalies H, Nennstiel U, Jorch G, Rosenbauer J, Giani G. [Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines \(diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b\): is there a signal?](#) *Eur J Pediatr.* 2005 Feb;164(2):61-9. Epub 2004 Dec 16.
- 11) 丹後俊郎、医学への統計学、朝倉書店、1991年
- 12) Abo T, Tomiyama C, Watanabe H. Biology of autoreactive extrathymic T cells and B-1 cells of the innate immune system. *Immunol Res.* 2012 Jun;52(3):224-30.
- 13) 高津聖志ら監訳、免疫学イラストレーテッド原著第 7版、2009、南江堂
- 14) 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/>
- 15) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、サーバリックス審査報告書、2009.9.8
- 16) Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011 Feb;36(1):4-8.
- 17) Ismail K. A review of the evidence for a "Gulf War syndrome". *Occup Environ Med.* 2001 Nov;58(11):754-60.

- 18) Hotopf M, David A, Hull L, Ismail K, Unwin C, Wessely S. Role of vaccinations as risk factors for ill health in veterans of the Gulf war: cross sectional study. *BMJ*. 2000 May 20;320(7246):1363-7.
- 19) Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L, Figarella-Branger D, Mussini JM, Pellissier JF, Fardeau M. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). *Lancet*. 1998 Aug 1;352(9125):347-52.
- 20) Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, Pellissier JF, Chariot P, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001 Sep;124(Pt 9):1821-31.
- 21) Gherardi RK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus*. 2012 Feb;21(2):184-9.
- 22) Khan Z, Combadière C, Authier FJ, Itier V, Lux F, Exley C, Mahrouf-Yorgov M, Decrouy X, Moretto P, Tillement O, Gherardi RK, Cadusseau J. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Med*. 2013 Apr 4;11:99.
- 23) 井上令一ら監訳、カプラン臨床精神医学テキスト、第2版（原著第9版）、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2004年