

75歳超の病弱な患者のHbA1c目標値は8%以下とすることを推奨した。高齢の糖尿病患者で要介護者、障害者、あるいは独居の場合、空腹時血糖値の目標値として100～200mg/dL、もしくはHbA1cでは目標値を9%以下とするように推奨している(3)。

実地臨床のポイント：低血糖を避けること

病弱な高齢患者の高血糖状態の治療目標は、低血糖症など薬剤による害作用を避けつつ、脱水症状などの糖尿病特有の症状や急性合併症の発症を防ぐことにある。

強固なエビデンスが得られるまで、高齢の病弱な糖尿病患者では、HbA1c値を7.5%から8.5%、もっと緩く8%から9%を目標とすることが妥当と考えられる。

参考文献 (Prescrire 誌)

- (1) Prescrire editorial staff "Type 2 diabetes: increased mortality with low HbA1c. Prescrire Int 2013; 22(134):23
- (2) Kirkman MS et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2012; 35 (12): 2650-2664.
- (3) Haute autorite de sante. Strategie medicamentouse du controle glycemique du diabete de type 2. Recommendations, Jan 2013; 25 pages

参考文献 (薬のチェック TIP 編集部)

- 1) 日本糖尿病学会、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン a)2010、南江堂 b)同 2013 <http://www.jds.or.jp>
- 2) Gerstein HC, et al Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes, NEJM. 2008; 358(24): 2545-59.
- 3) 浜六郎、坂口啓子、ガイドラインどおりでは命が縮まる、薬のチェックは命のチェック、2012: 12(45): 4-11

HPV ワクチンの害に関する疫学調査について

最新情報と疫学調査海外論文の評価

要旨: HPV ワクチン接種後の重篤反応の頻度は、最新データでは年率 3.2% (10 万人年あたり 3200 件) である。これはサーバリックスのランダム化比較試験 (RCT) から得られた初回接種後 1.2 年までの重篤有害事象頻度 (年率 2.8%) とほぼ同程度である。サーバリックス RCT における 3.4 年以降の、1.2 ~ 3.4 年に対する超過頻度は 10 万人年あたり重篤例 4000 人、自己免疫疾患 630 人、死亡 100 人超である。これらは日本でも起きる可能性がある。厚生省が安全の根拠としている欧米の疫学調査は方法に欠陥がある。1件は有病率を罹患率と混同し、2件は Healthy vaccine effect を考慮していない。HPV ワクチンが子宮頸がんを減少させたとする証拠は未だないが、仮に HPV ワクチンで子宮頸がんの半数を防止できても、防止しうる最大子宮頸がん死亡率は年間 10 万人あたり 2 人。利益に対する害が圧倒的に大きい。

はじめに

NPO 医薬ビジランスセンター (以下当センター) では、HPV ワクチンの効果と害に関して、TIP 誌¹⁻⁴⁾ や、薬のチェックは命のチェック誌⁵⁻⁹⁾、速報¹⁰⁾ でしばしば取り上げてきた。2014 年には、神経難病、小児膠原病あるいは線維筋痛症の専門家が「こんな病気、これまでに見たことがない」¹¹⁾ と異口同音にいうほどの激しい症状を伴う疾患が相次ぎ、2014 年 9 月の時点で 200 人以上が報告されている¹²⁾。一方、厚生労働省 (厚生省) は、2013 年 5 月に積極勧奨を中止しながら、HPV ワクチン接種後の重篤な症状の出現と HPV ワクチン接種との関連を認めず、「心身反応」原因説を撤回していない¹³⁾。また、自己免疫疾患との関係についても海外論文¹⁴⁻¹⁷⁾などを引用して、安全との結論を覆していない¹³⁾。

厚生省が安全の根拠としている疫学調査の問題点を中心に検討を加える。また、最新の情報による重篤害反応の発症頻度の分析結果を紹介し、期待しうる最大効果と害の頻度の比較を行ない、当センターの解析方法に関する

批判¹⁸⁾に答えて、厚生省や HPV ワクチン接種を推進する考え方にエビデンスがないことを述べる。

重篤反応頻度との比較には年間死亡率でも多すぎる

当センターの解析方法に関する批判¹⁸⁾は、2013 年 4 月の論文¹⁾に対して主に行なわれている。予防しうる最大効果として 1 年間の死亡率を示しているが、その数十倍にもなる生涯リスクを考慮していない初歩的な誤りだ、というものである。

しかし、積極勧奨の中止後でこそ、長期間経過後にも重篤な反応が現れうるものが広く知られるようになったが、当該論文¹⁾の執筆当時は積極勧奨中止の前であり、接種者約 260 万人中、重篤反応報告例が約 800 件 (10 万人あたり約 30 件) であった。厚生省が公表している HPV ワクチン接種後の重篤反応 (企業からの報告と医師から直接報告) は基本的に接種後 30 日以内に生じた反応であり、接種後 1 か月を超えてからの報告例は極めてまれであった (全体の 1% 未満)。したがって、害反応に

については、一生涯にわたって収集されていないのはもちろん、接種後1年間にわたって収集した例ですらない。HPVワクチンが子宮頸がんを減少させたとする証拠は未だにない。しかし仮に、HPVワクチンで子宮頸がんの半数を防止できたとして、その結果防止しうる最大子宮頸がん死亡率は年間10万人あたり2人である。接種後1か月間に生じた重篤反応と比較するならばこの12分の1の10万人あたり0.2人と比較しなければならない。生涯死亡率と比較する必要は全くない。

重篤反応頻度は日本でも年率3.2%

一方、2013年5月に積極勧奨が中止となってからは、害が大きい可能性や接種後長期経過後にも発症しうることが知られた。害についてよく知られるようになった2013年8月1日～9月30日にサーバリックス接種を受けた217人中、2014年3月31日までに4人に重篤な反応が生じた^{13b)}。平均7か月間の追跡期間中に4人の重篤例であるので、年率換算率は3.2(95%信頼区間(CI):0.9-7.9)である(3200人/10万人年)。最大防止効果が年2%として、1500倍超である。

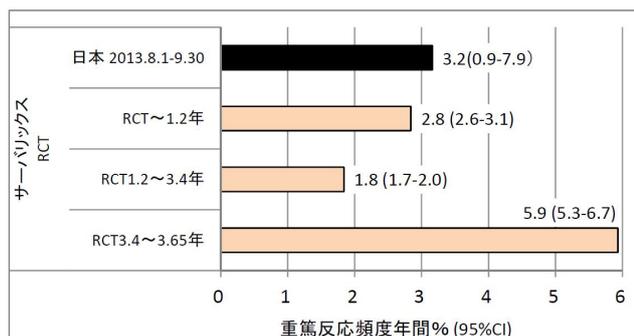
これは、サーバリックス RCT における1.2年までの重篤有害事象の年率% 2.8:95%CI:2.6-3.1)とほぼ同程度である(図1)。サーバリックス RCT における3.4年以降の、1.2~3.4年に対する年率10万人あたり超過罹患率(死亡率)は重篤例4000人、自己免疫疾患は630人、死亡100人超である。日本でも、3.4年以降は同程度に重篤反応が起きる可能性がある。

積極勧奨中止後、長期経過後に自己免疫疾患や脳機能・神経障害が生じることが報告されるようになり、長期間経過後の発症例も報告されるようになった。サーバリックスは2010年11月の販売開始から4年が経過した。今後さらに重篤な反応が生じる可能性が高いので、初期に接種した人も厳重な監視が必要である。

自己免疫疾患との因果関係に関する海外の評価論文

厚労省は「広範な疼痛又は運動障害を来した症例のう

図：重篤例頻度の比較：日本（自発報告）とサーバリックス RCT



日本の日初報告頻度は、文献13b,dにもとづいた。

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。

根拠とする疫学論文は、RCTのシステマティックレビュー¹⁴⁾、Siegrist論文¹⁵⁾、Gee論文¹⁶⁾、Arnheim-Dahlstrom論文¹⁷⁾、Institute of Medicine of The National Academies(IMNA)報告の5件である。衣笠¹⁸⁾は、Arnheim-Dahlstrom論文のみを根拠にしている。公表されていないIMNA報告を除く公表論文について検討する。

a) 対照がアジュバント（製剤）では安全の証明不可能

システマティックレビュー¹⁴⁾の結果について厚労省は、対照の間で副反応発生リスクに差はみられなかったとコメントしている。しかし、メタ解析の対象RCTは、対照群に強い害のあるアジュバントもしくはアジュバント入りA型肝炎ワクチンが用いられた。したがって、対照群と差がないとしても安全性評価は不可能である。むしろ、時期別分析で罹患率が有意な変動を示しているため⁴⁶⁾、アジュバントやアジュバントを含むHPVワクチンによる影響を考えなければならない(図1)。

アジュバントの害は別に論じた^{2,8,9)}ので本稿では割愛する。アジュバントの安全性を主張する疫学調査の問題点については後述する。

b) 有病率を罹患率と混同した調査

Siegristら¹⁵⁾は、2005年における9～18歳女性、および19～30歳女性の医療保険の加盟者数を分母とし、2005年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。例えば多発性硬化症は年間10万人に1人の頻度だから、330万人で30人が発症していなければならないとしている。

しかし、Siegristらが計算で求めたデータは、罹患率(ある期間に新たに発生した頻度)ではなく、有病率(ある時点で病気を有する人の割合)である。自己免疫疾患は容易には治癒しないため、有病率は罹患率の10～30倍となる。たとえば世界各国の多発性硬化症の有病率/罹患率¹⁹⁾の比は、平均20である。したがってSiegristらの頻度はワクチン接種後に新たに発生する自己免疫疾患の罹患率との比較はできない。

Siegristらのデータでは、多発性硬化症/視神経炎は9～18歳女性約21.5万人中11人が年間に1回以上受診した。有病率5.1人/10万人年から、罹患率は0.25人/10万人年程度と推定される。一般人口の同年齢女性の多発性硬化症罹患率(1～5人/10万人年⁷⁾)よりも低い。1か月あたりに換算すると0.021人/10万人月、330万

人では、0.7人にすぎない。

日本人の多発性硬化症罹患率は、欧米の10分の1以下¹⁹⁻²⁰)と低い。したがって、一人発症していても、発症率が高い可能性がある。すでに視神経炎が2件、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)が4件、多発性硬化症が1件、脱髄性中枢神経障害が1件報告されている¹³)。視神経炎は多発性硬化症の始まりのことが多く、ADEMの少なくとも1件は未回復と報告されており、多発性硬化症に移行し得る。脱髄性中枢神経障害は多発性硬化症とほぼ同義である。したがって、多発性硬化症の可能性のある重篤例が3件となり、ずいぶんと多い。

また、ガーダシルRCTでは多発性硬化症の罹患率(14.7/10万人年4.7)は、Siegrist調査の約60倍である。

c)Healthy vaccine effect (交絡バイアス)が考慮されない

厚労省は、Gee論文を引用し「有意なリスクの上昇はみられなかった。」としている。Gee論文およびArnheim-Dahlström論文の最も基本的な問題点は、「Healthy vaccinee effect」^{21,22})による著しい交絡バイアスが調整されていない点である。ワクチンの接種を受けなかった人は、日頃から発熱や感染症を起こしやすく、ワクチン接種者に比較し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高頻度に発症しても、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だけである。これがHealthy vaccinee effectである。

Gee論文では、接種者の対照群としてどのような人を選んだのか、記載が明確でない。この点だけでも信頼性を欠くが、HPVワクチン接種目的以外で受診した外来患者を対照群に選んでいる可能性が高いため、対照群には感染症患者が多数含まれ、自己免疫疾患の頻度がそもそも高い。健康な接種者の対照として不適切である。

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日間観察した。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、検討した29疾患(群)のうち、ガーダシル接種者中から5人以上が発症した自己免疫疾患が23疾患あり、そのうち20疾患で有意差はなかったが、3疾患でガーダシル群が有意に高かった。その3疾患は、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)である。

インフルエンザワクチンでも、2回接種者は、非接種

者よりもインフルエンザに罹りにくい、学童の普段の健康状態を調整すると、インフルエンザ罹患率には全く差がなくなる²²)。高齢者でも同様である。

以上述べてきたとおり、欧米の疫学調査では、HPVワクチンと自己免疫疾患との因果関係を否定できない。

アジュバントは組織傷害が強いことが必須

衣笠¹⁷)は、多くの疫学的調査からアジュバントと接種後の害との因果関係は否定されている、として2件の文献^{23,24})を引用している。

DeStefanoら²³)の症例対照研究では、中枢性脱髄性疾患(多発性硬化症など)とアジュバント含有ワクチンとの関係が検討され、有意の差がなかったとしたが、この調査でもhealthy vaccine effectが全く考慮されていない(Discussionにも記載がない)。Jeffersonら²⁴)は、アジュバント入りとアジュバント抜きを比較するシステマティックレビューで8件のRCTまたはsemiRCTをメタ解析した。すべてlow qualityであり、追跡期間が最大で6週間(1件)で、2件は接種後24時間の追跡でしかない。しかし、アジュバント入りワクチンは持続疼痛が対照群の約2倍(オッズ比2.05 [1.25-3.38])であった。長期の害は未確認である。

アジュバントの害については、TIP誌²)、薬のチェックは命のチェック誌^{8,9})で詳細に論じた。アルミニウムアジュバントは筋肉注射で傷害された細胞や白血球から放出されたDNAがタンパクと結合して安定化することにより真のアジュバントとして作用し、自然免疫を活性化させる。アルミナノ粒子と結合して安定化したDNAや、サーバリックスのアジュバントMPL(サルモネラ菌体毒素リピッドAの誘導体)がTLR-4に結合して自然免疫を誘導する。

サーバリックス接種後6年後の抗体持続から20年間の抗体持続が予測されているが²⁵)、これはすなわち、アルミナノ粒子やMPLに結合したHPVウイルス様タンパク粒子が組織中に長期間持続して存在するからである。したがって、アジュバントは、自然免疫を介した過剰な免疫反応をも引き起こすことが十分に予想される。

結論：HPVワクチンの害が知られるにしたがって、使用後長期経過後に生じる重篤な害が多数報告され神経や膠原病の専門家がこれまでに見たこともない「重篤な反応」が多発している。子宮頸がんの最大予防効果の数百倍の自己免疫疾患が生じる可能性が否定できないため、その害は到底許容できない。国とメーカーは、早急にHPVワクチン使用後に生じる重篤な反応との因果関係を認め、HPVワクチンの使用を中止し、これまで接種した女性全員の追跡調査を実施し、被害を救済しなければならない。

(参考文献は7ページ)

一部は腫瘍化する可能性が考えられる。カテコラミンの持続的な過剰分泌は、動脈壁を常に刺激し動脈硬化を招き得る。動脈壁や腎臓の鉍質沈着は、このような機序で動脈壁が硬化した結果の可能性が否定できない。

糖尿病患者では、心臓および脳血管疾患の合併が多いため、その防止に努めなければならない。ところがSGLT-2阻害剤は、逆に動脈硬化性疾患を増加させる可能性すらあることを予測させる所見であり、臨床使用に伴い脳卒中をはじめ、心臓および脳血管疾患が臨床試験でも増加していないか注意して点検する必要がある。

発がん性について

動物実験では、副腎の褐色細胞腫の増加以外、明瞭な発がん性を認めていない。しかしながら、ダバグリフロジンの臨床試験において、対照群に比較して全部位のがんを有意に多く認めている(4/3403対25/5936、オッズ比3.59;95%CI:1.25,10.34、p=0.011)。特に乳がん(2対12例)と膀胱がん(0対5例)の発症が多かった。イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、カナグリフロジンでもそれぞれは有意でないものの、オッズ比で1.1(カナグリフロジン)~5.4(イプラグリフロジン)と多い傾向が認められている。

膀胱の持続的な拡張による刺激、膀胱炎などが長期持続することにより、素因を持っている人では膀胱がんの罹患が増加しうることが考えられる。

参考文献

- 1) 医療用医薬品の承認審査情報
 1. イプラグリフロジン、2. トホグリフロジン、3. ダバグリフロジン、4. ルセオグリフロジン、5. カナグリフロジン
 - a) 各製品の審査結果情報 b) 各製品の申請資料概要
- 2) 医療用医薬品の添付文書情報: http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html
- 3) ジェネティックスラボ情報
- 4) ミクスオンライン・2014/04/18: <https://www.mixonline.jp/Article/tabid/55/artid/47854/Default.aspx>
- 5) 「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」recommendation <http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=48>
- 6) Vrhovac I, Balen Erer D, Klessen D et al. Localizations of Na⁺-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. *Pflugers Arch.* 2014 Oct 11, [Epub ahead of print]
- 7) Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 2007;261(1):32-43.
- 8) Kumarら編、森亘、桶田理喜監訳、ロピンス基礎病理学(第7版)、廣川書店、2005年
- 9) Levison ME and Pitsakis PG. Effect of insulin treatment on the susceptibility of the diabetic rat to Escherichia coli-induced pyelonephritis. *J Infect Dis.* 1984; 150: 554-560.

(17~19ページの参考文献)

- 1) 打出喜義, 小林真理子, 浜六郎, 別府宏園, 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.
- 2) 浜六郎, HPV ワクチンによる意識消失の頻度とその発症機序についての考察, TIP2013;28(4):67-74.
- 3) 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? TIP2013;28(5):79-89
- 4) 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時期別リスク分析. TIP2013;28(5):89-99
- 5) 浜六郎, HPV ワクチンは危険-中止を、『薬のチェックは命のチェック』2013:No51:66-71.
- 6) 編集部, HPV ワクチンQ&A 同2013:No52:23-28.
- 7) 浜六郎, HPV ワクチンは危険 同2013:No52:29-43.
- 8) 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、同2014:No53:47-67.
- 9) 編集部, HPV ワクチン国際シンポジウム、同2014:No54:64-68.
- 10) 薬のチェック速報: <http://www.npojip.org/contents/sokuho/1.html>
 - a)No163(2013.11.18: HPV (子宮頸がん) ワクチンは危険
 - b)No164 (2014.1.28): アジュバントの毒性とアジュバント病
 - c)No165 (2014.1.29) 重篤反応が100~200人に1人の可能性
 - d)No166(2014.1.29) HPV ワクチン: 勧奨接種再開は極めて危険
 - e)No167 (2014.2.28) HPV ワクチンの害に関する国際シンポジウム
- 11) 横田俊平, 医療に物申すー神奈川県医会報 (H26.8.10) 11-12.
- 12) NPOJIP、くすりの害にあうということ、NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)2014.10
- 13) 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合同会議 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000008f2q.html#shingi127715>
 - a)2014年10月29日合同会議
 - b)2014年7月4日合同会議
 - c)2014年2月26日合同会議
 - d)2014年1月20日合同会議
- 14) Lu B, Kumar A, et al. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:13
- 15) Siegrist CA, Lewis EM et al. Human Papilloma Virus Immunization in Adolescent and Young Adults: A Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:979-984
- 16) Gee J, Naleway, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine* 2011;29(46):8279-8284
- 17) Arnheim-Dahlström L, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden. *BMJ.* 2013; 347: f5906.
- 18) 衣笠万里 HPV ワクチンのリスク・メリット <http://medg.jp/>
- 19) Niedziela N, et al. Epidemiology and clinical record of multiple sclerosis in selected countries: a systematic review. *Int J Neurosci.* 2014 May;124(5):322-30.
- 20) Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese. *Multiple Sclerosis* 2009;15(2):159-73.
- 21) von Kries R, Toschke AM, Strassburger K, et al. 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.
- 22) 丹後俊郎, 医学への統計学、朝倉書店, 1993
- 23) DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and Risk of Central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. *Arch Neurol.* 2003. 60(4):504-509.
- 24) Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *Lancet Infect Dis.* 2004. 4(2):84-90.
- 25) David MP, Van Herck K, Hardt K, et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol.* 2009;115(3 Suppl):S1-6