

性の健康

ISSN 1883-1478

Vol.

20

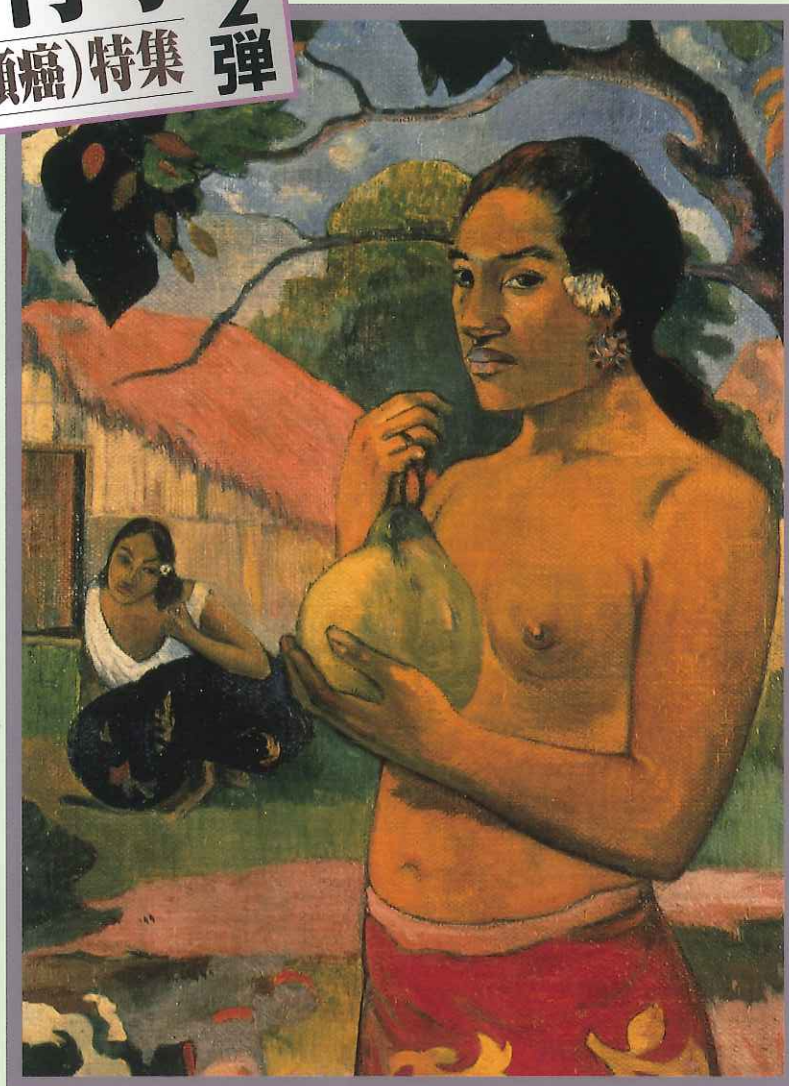
No.4 (通巻46号)

2021. 11

Journal of Sexual Health

発行：公益財団法人 性の健康医学財団

臨時増刊号 第2弾
HPV(子宮頸癌)特集



HPV治療はその後
どうなっているか
=5人の識者が持論を展開=

正誤表

(本文の誤り部分には黄色ハイライトで示しています)

部位		誤	正																																																																																																
頁、列	行数																																																																																																		
43、右	9~	原因 (HPV ワクチン) のアウトカム (子宮頸がん、合併症、総死亡) への影響に絡む因子を交絡因子と言います。	原因 (HPV ワクチン) とアウトカム (子宮頸がん、合併症、総死亡) への影響に絡む因子を交絡因子と言います。																																																																																																
45、左	14	8. スウェーデン研究	8. スウェーデン研究の解釈																																																																																																
45、右	7	HA ワクチン (インフルエンザ・ワクチン) を対照群で使っているのを、	HA ワクチン (A型肝炎ワクチン) を対照群で使っているのを、																																																																																																
47、左	17	2期は7か月から2年、3期は3回目の接種から1か月後までで、1期が自己免疫系事象の罹患率が最も高い。	2期は7か月から2年。1期が自己免疫系事象の罹患率が最も高い。 「3期は3回目の接種から1か月後までで、」は削除																																																																																																
47、右	2	3回に渡って	3回にわたって																																																																																																
51、左	slide 27	<p>接種後に受診した症状 HPVワクチン接種者対非接種者 年齢調整、ロジスティック回帰分析を接種前症状で補正</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>症状</th> <th>No</th> <th>OR</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>下限 上限</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>視力の急な低下</td> <td>10</td> <td>1.71</td> <td>1.41, 2.09</td> </tr> <tr> <td>皮膚があれてきた</td> <td>15</td> <td>1.52</td> <td>1.28, 1.80</td> </tr> <tr> <td>過呼吸</td> <td>16</td> <td>2.56</td> <td>1.77, 3.70</td> </tr> <tr> <td>簡単な計算ができない</td> <td>18</td> <td>15.53</td> <td>3.14, 76.91</td> </tr> <tr> <td>簡単な漢字が思い出せない</td> <td>19</td> <td>24.82</td> <td>3.05, 201.95</td> </tr> <tr> <td>身体が自分の意志に反して動く</td> <td>20</td> <td>5.75</td> <td>2.21, 14.94</td> </tr> <tr> <td>ふつうに歩けなくなった</td> <td>21</td> <td>11.04</td> <td>4.02, 30.28</td> </tr> <tr> <td>杖や車いすが必要</td> <td>22</td> <td>46.71</td> <td>5.86, ∞※</td> </tr> <tr> <td>突然力が抜ける</td> <td>23</td> <td>8.63</td> <td>3.41, 21.89</td> </tr> <tr> <td>手や足に力が入らない</td> <td>24</td> <td>9.24</td> <td>4.65, 18.37</td> </tr> </tbody> </table> <p>接種前症状で調整すると、極めて大きいオッズ比になる お断わり: 点推定値は正確ですが、95%信頼区間は正確なものではありません。</p>	症状	No	OR	95%信頼区間				下限 上限	視力の急な低下	10	1.71	1.41, 2.09	皮膚があれてきた	15	1.52	1.28, 1.80	過呼吸	16	2.56	1.77, 3.70	簡単な計算ができない	18	15.53	3.14, 76.91	簡単な漢字が思い出せない	19	24.82	3.05, 201.95	身体が自分の意志に反して動く	20	5.75	2.21, 14.94	ふつうに歩けなくなった	21	11.04	4.02, 30.28	杖や車いすが必要	22	46.71	5.86, ∞※	突然力が抜ける	23	8.63	3.41, 21.89	手や足に力が入らない	24	9.24	4.65, 18.37	<p>接種後に受診した症状 HPVワクチン接種者対非接種者 年齢調整、ロジスティック回帰分析を接種前症状で補正</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>症状</th> <th>No</th> <th>OR</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>下限 上限</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>視力の急な低下</td> <td>10</td> <td>1.71</td> <td>1.31, 2.25</td> </tr> <tr> <td>皮膚があれてきた</td> <td>15</td> <td>1.52</td> <td>1.19, 1.93</td> </tr> <tr> <td>過呼吸</td> <td>16</td> <td>2.56</td> <td>1.45, 4.52</td> </tr> <tr> <td>簡単な計算ができない</td> <td>18</td> <td>15.53</td> <td>1.34, 179.66</td> </tr> <tr> <td>簡単な漢字が思い出せない</td> <td>19</td> <td>24.82</td> <td>1.61, 382.58</td> </tr> <tr> <td>身体が自分の意志に反して動く</td> <td>20</td> <td>5.75</td> <td>1.34, 24.63</td> </tr> <tr> <td>ふつうに歩けなくなった</td> <td>21</td> <td>11.04</td> <td>2.45, 49.72</td> </tr> <tr> <td>杖や車いすが必要</td> <td>22</td> <td>46.71</td> <td>3.80, 573.81</td> </tr> <tr> <td>突然力が抜ける</td> <td>23</td> <td>8.63</td> <td>2.02, 36.86</td> </tr> <tr> <td>手や足に力が入らない</td> <td>24</td> <td>9.24</td> <td>2.82, 30.26</td> </tr> </tbody> </table> <p>接種前症状で調整すると、極めて大きいオッズ比(OR)になる OR(オッズ比)とその95%信頼区間は正確である。ただし、※の上限値は、接種後受診オッズ比の95%CI上限(∞)を仮に100として計算した値。</p>	症状	No	OR	95%信頼区間				下限 上限	視力の急な低下	10	1.71	1.31, 2.25	皮膚があれてきた	15	1.52	1.19, 1.93	過呼吸	16	2.56	1.45, 4.52	簡単な計算ができない	18	15.53	1.34, 179.66	簡単な漢字が思い出せない	19	24.82	1.61, 382.58	身体が自分の意志に反して動く	20	5.75	1.34, 24.63	ふつうに歩けなくなった	21	11.04	2.45, 49.72	杖や車いすが必要	22	46.71	3.80, 573.81	突然力が抜ける	23	8.63	2.02, 36.86	手や足に力が入らない	24	9.24	2.82, 30.26
症状	No	OR	95%信頼区間																																																																																																
			下限 上限																																																																																																
視力の急な低下	10	1.71	1.41, 2.09																																																																																																
皮膚があれてきた	15	1.52	1.28, 1.80																																																																																																
過呼吸	16	2.56	1.77, 3.70																																																																																																
簡単な計算ができない	18	15.53	3.14, 76.91																																																																																																
簡単な漢字が思い出せない	19	24.82	3.05, 201.95																																																																																																
身体が自分の意志に反して動く	20	5.75	2.21, 14.94																																																																																																
ふつうに歩けなくなった	21	11.04	4.02, 30.28																																																																																																
杖や車いすが必要	22	46.71	5.86, ∞※																																																																																																
突然力が抜ける	23	8.63	3.41, 21.89																																																																																																
手や足に力が入らない	24	9.24	4.65, 18.37																																																																																																
症状	No	OR	95%信頼区間																																																																																																
			下限 上限																																																																																																
視力の急な低下	10	1.71	1.31, 2.25																																																																																																
皮膚があれてきた	15	1.52	1.19, 1.93																																																																																																
過呼吸	16	2.56	1.45, 4.52																																																																																																
簡単な計算ができない	18	15.53	1.34, 179.66																																																																																																
簡単な漢字が思い出せない	19	24.82	1.61, 382.58																																																																																																
身体が自分の意志に反して動く	20	5.75	1.34, 24.63																																																																																																
ふつうに歩けなくなった	21	11.04	2.45, 49.72																																																																																																
杖や車いすが必要	22	46.71	3.80, 573.81																																																																																																
突然力が抜ける	23	8.63	2.02, 36.86																																																																																																
手や足に力が入らない	24	9.24	2.82, 30.26																																																																																																
53、左	下から9	(slide 32)。	(slide 32-2: 文末に追加)。																																																																																																

HPV 臨時増刊号(第2弾)の発刊に当って

公益財団法人 性の健康医学財団 理事長
北村 唯一

前回の HPV 特集は、2014年11月9日に STD 市民公開講座として水戸市で開かれたもの(石渡産婦人科院長と NPO 医療ビジランスセンター代表の浜六郎先生のディベート)と、2015年1月18日の金沢医大産婦人科教授笹川寿之先生と独協医大産婦人科教授の深沢一雄先生の医師のための STD 講座講演を組み合わせ、1冊としたものである。この第1弾では意図的に、子宮頸癌ワクチン賛成派の婦人科医石渡 勇先生と、子宮頸癌ワクチン副反応の高頻度と強さのため、強烈な反対意見を持つ浜六郎先生をぶつけて、ディベートの形式をとり、両者の間でかなりの論争が行われた。2015年の医師のための STD 講座では婦人科医のみなのでディベートはなかった。これより前、2013年4月に政府勸奨で少女に対する HPV ワクチン全国定期接種が始められたが、その直後、副反応症例が多数出たため、2013年6月14日には政府が子宮頸癌ワクチン接種勸奨を中止してしまった。それからもう8年が経過するが、未だに勸奨再開の目途が立っていないのが現状である。しかしながら、最近の情勢では、厚労省が重い腰を上げて、来年(2022年)4月から再度接種勸奨に踏み切るとの説もチラホラと聞こえて来るようになった。



今回は、コロナ禍ということもあり、Zoom を介して、医師のための STD 講座として開催し、子宮頸癌ワクチン HPV 特集の第2弾を企画した。令和3年3月14日に日大産婦人科教授の川名 敬先生に新しい子宮頸癌ワクチンのシルガード9と先生の life work である乳酸菌による HPV ワクチン療法をお話頂いた。それに対してという訳ではなく、未だに子宮頸癌ワクチンの強烈な副反応のため接種に反対している浜六郎先生(NPO 医療ビジランスセンター長)に再度登場頂き、如何にワクチンの害が大きいかを講演して頂いたが、今回は前回とは違い、お互いに相手の弱点を論^{あげつら}ってディベートを挑むようなこともなく、平穩無事に会を終了することができた。これは、ズームのせいもあるが、浜六郎先生が若干お歳を召されたこともあり、また川名先生が大人しい先生でもあったので、思いのほかスナリと会が進行した。この他に、小生の亀頭 HPV 長期存続のお話(HPV は不変です)と、鈴木基文先生の女性の HPV 自己採取全国調査の発表もあった。これは小生と鈴木基文先生の life work であり、今後も引き続き研究していく予定である。また、ちょっと毛色の変った演題として、MSM の HPV による肛門癌のお話をしらかば診療所の井戸田一朗先生にお願いした。これは直接には子宮頸癌ワクチンと関係ないが、ゲイの男性に起こる HPV による肛門癌という特殊な病態をお話頂き、子宮頸癌との形態学的な相似性など、大変興味深いものであった。

当財団の子宮頸癌ワクチンに対するスタンスであるが、賛成・反対のどちらにも与しない方針としている。当財団としては、現在、広範に行っている女性の HPV 自己採取全国調査を更に推し進め、多く

の女性が自分の性器の HPV の有無およびその型を認識し、高リスク型 HPV の保菌者は毎年、婦人科検診を受け、病変が発見されたら、それに対する適切な治療を受ける、というものである。小学6年から高校1年までの女子全員に子宮頸癌ワクチン接種を勧奨するよりも、20歳を過ぎたら、数年に1度、HPV検査を自己採取で受けられるようなシステムを政府が作ってくれると良いと考えている。自己採取の結果、高リスク型 HPV が検出されたら、毎年子宮頸癌検診を受けるのが適切であると考えている。こうすれば、子宮頸癌ワクチンによる副反応も起こらず、子宮頸癌発生を早期に診断し、治療できるようになり、ワクチンに関する多額の税金の出費も減るものと考えられる。

ということで、当財団の方針は、子宮頸癌ワクチンを打つことを無理に推奨することなく、20歳から自己採取により HPV 検査を行えば、早期診断、早期治療が行えることになるので、HPV 自己採取を推奨するものである。

性の健康

Vol. 20 No.4 2021年11月 20日 発行

臨時増刊号

HPV(子宮頸癌)特集 第2弾

HPV臨時増刊号(第2弾)の発刊に当って

公益財団法人 性の健康医学財団 理事長 北村 唯一…… 1

性の健康医学財団の淵源

HPVのintroduction 附: 亀頭HPVの長期存続

東京大学名誉教授
公益財団法人性の健康医学財団理事長
自靖会親水クリニック院長 北村 唯一…… 4

最先端の子宮頸癌の予防と治療

日本大学医学部産婦人科学系 産婦人科学分野教授 川名 敬…… 17

HPVに係る調査集計で分かったこと

都立墨東病院泌尿器科 部長
性の健康医学財団 幹事 鈴木 基文…… 31

HPVワクチンによる利益と害

—エビデンスに基づく最新情報—

NPO医薬ビジランス・センター 薬のチェック 代表 浜 六郎…… 41

HIV陽性男性に於けるHPV関連疾患について

—肛門管扁平上皮癌を中心に—

しらかば診療所 院長 井戸田一朗…… 61

HPVワクチンによる利益と害

—エビデンスに基づく最新情報—

NPO 医薬ビジランス・センター 薬のチェック
代表 浜 六郎

Slide 1 北村先生、このような機会を与えていただきまして、どうも有難うございました。皆さん方のお話とかなり違う話をしないといけないんですが、私はエビデンスに基づく最新情報ということで、HPV ワクチンの利益と害の評価を、徹底した調査に基づいてお話ししたいと思います。自己紹介では抄録にも書いてございますが、内科医として20年間勤務しまして、その間も含めて現在も阪大医学部公衆衛生の非常勤講師として、医薬品のリスク管理を担当しております。それから、製薬企業から資金の提供を受けない独立医薬品情報誌 TIP 誌というのを1986年から発行していました。97年に内科医の勤務を退職しまして、医薬ビジランスセンターを設立し、薬剤の評価を専門に仕事しております。これを2000年にNPO法人にしてから、「薬のチェックは命のチェック」と言う一般と医師、薬剤師向けの情報誌の出版を始めました。2015年から2つ(TIP 誌と薬のチェックは命のチェック誌)を統合しまして、現在の「薬のチェック」という情報誌を出しております。この情報誌

は、製薬企業の資金を一切受けていない完全独立の情報誌です。したがって、薬剤あるいはワクチンの評価は、製薬企業に付度することなく、エビデンスに基づいて評価を行うことができます。

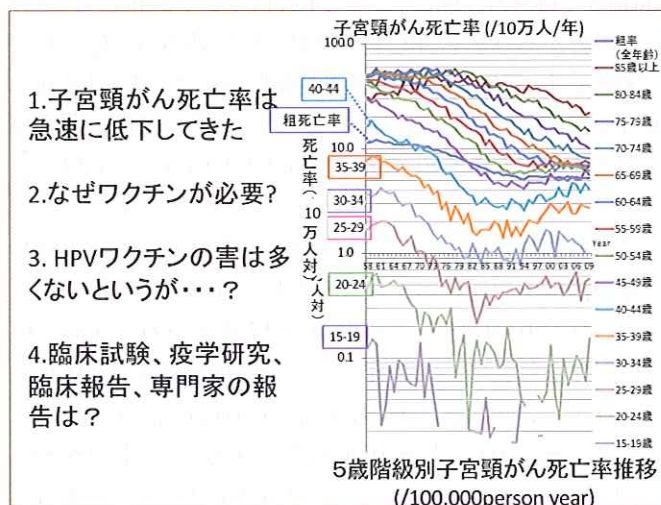
Slide 2 HPV ワクチンについて私がこれまでしてきたことを振り返ってみます。

2013年の4月に副反応が問題になるのではないかとということが言われ始めた頃に、徹底してこの効果と害について調べ始めました。子宮頸癌の疫学についても調査も行い、連続して幾つかの記事を書きました。「薬のチェックは命のチェック」では、2013年10月に大きな特集を、また2014年の1月にも大きな特集を組みました。それをベースに、その後の情報も含めて、今日のお話をさせていただきます。

2014年の2月にHPV ワクチンに関する国際シンポジウムが東京で開催されまして、その場でも話させて頂きましたし、2014年の11月に北村先生が主催された市民公開



slide 1



slide 2

1. 効力の評価 1-1. RCTの限界

• 子宮頸がんは罹患後も長期生存、4人中3人は子宮頸がん以外で死亡。
⇒HPVワクチンの**最終目的**: 子宮頸がんによる死亡率の減少とすべき

• では、HPVワクチン接種対象者が**15歳頃**に接種した後の子宮頸がんによる罹患率・死亡率は？

子宮頸がん 罹患率 死亡率

5年後(20歳)～10年後(24歳)の5年間: 1.0 0.05未満/10万人年
10～15年後(25～29歳)の5年間: 6.1 0.6人 /10万人年

この率だと、

罹患患者数: **10万人を10年追跡して 1×5=5人**

死亡者数: **10万人を10年追跡して 0.04×5=0.2人**

⇒ランダム化比較試験(RCT)による子宮頸がん予防効果検出は不可能

そもそも

20歳未満のRCTでは、対照群女性にも、4年後にはHPVワクチン接種
⇒RCTによる死亡への影響は不可能か？

slide 3

講座で話をさせて頂きました。私の考え方の出発点としましては、子宮頸癌の死亡率というのは、急速に戦後低下してきております。最近、少し増加している傾向はある訳ですけども、低下してきたと言うのが基本です。

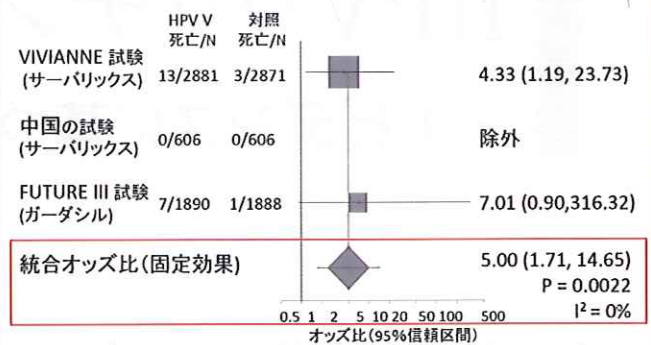
話のポイントの一つは、なぜワクチンが必要なのか、果たして効いているのかという点、もう一つは、子宮頸癌ワクチンの害は多くないと、ほとんどの観察研究で報告されていますが、それは本当なのかということです。この2つの点を、ランダム化比較試験(RCT)と疫学的観察研究を、研究方法、とくにバイアスに注意して、徹底的に評価しました。

1. RCT では HPV ワクチンの効力評価は不可能

Slide 3 効力の評価において、RCT(ランダム化比較試験)には限界があります。RCT では最終的に効力の評価は非常に困難です。子宮頸癌罹患者を長期に観察すると、4人中3人は子宮頸癌以外で死亡する。従って、最終目標は子宮頸癌による死亡率もふくめて総死亡の減少ということで見ないといけません。

子宮頸癌ワクチン接種の対象者 15 歳以上の人が接種した後の罹患率や死亡率をみてみましょう。15 歳で接種した人の 5 年～10 年後は、20 歳から 24 歳までの 5 年間ということになります。この年代の子宮頸癌罹患率は 10 万人当たり 1 人、死亡率は 10 万人当たり 0.05 未満です。この率で考えると 10 万人を 10 年間追跡すると、後半の 5 年間で、1 人×5=5 人、10 万人当たり 5 人が罹患です。子宮頸癌死亡者数はというと、10 万人を 10 年間追跡して、0.25

HPVワクチン25歳以上対象の3件のRCTの結果



HPVワクチンは、死亡率を5倍高めている(4年間で)

これは、**HPVワクチンの利益でなく害**を明瞭に示している

slide 4

人で1人に満たない数ですから、ランダム化比較試験では到底、子宮頸癌の予防効果の検出は不可能だと言う事が分かります。

講演後に追加：しかし、総死亡数で見ますと、10万人あたり21人ですから、5年間で約100人の死亡となるので、HPVワクチンが総死亡に影響するなら、差がでるかもしれません。

それに、そもそも20歳未満のRCTでは、試験終了した4年後には、対照群の女性にもHPVワクチンが接種されていますので、これ以降は、子宮頸癌による死亡の影響は評価が不可能になります。

2. 25歳以上の女性の総死亡を5倍増

Slide 4 RCTの効力証明の限界はこの通りなんです、25歳から40歳の女性を対象としたランダム化比較試験が3件実施されていて、かなり長期間追跡されています。それらをメタ解析したところが、総死亡率に差がありました。どちらが多かったか、ワクチンなのか対照群なのか。次のslide4で示します。

これが3つのRCTの結果です。サーバリックスの試験がVIVIANNE試験と中国の試験です。VIVIANNE試験ではHPVワクチン群がプラセボ群よりも4.33倍死亡が多かった。中国の試験は両方共、即ちHPVワクチン群も対照群も死亡は0ですので除外されます。FUTURE試験というガーダシルの試験では、オッズ比が7でした。これをメタ解析するとオッズ比は5.0ということになりまして、p

値は 0.0022 になる。I² は 0 % です。I² は inconsistency (不一致性) の略で、これは 0 に近いほど一致していることを示し、再現性の高いランダム化比較試験の結果であることを意味しています。HPV ワクチンは 25 歳以上の女性に接種すると総死亡が 5 倍多くなるわけで、この結果は、HPV ワクチンの利益ではなくて、害を示しています。

3. 効力の評価—観察研究の限界

Slide 5 子宮頸がん予防効果の評価には RCT は限界があるので、観察研究に頼らざるを得ないのですが、その観察研究はどうなるのでしょうか。効果の評価に際して、観察研究にも、これにつきものの限界があります。健康者接種バイアス、英語では healthy vaccinee effect とか healthy user bias と呼ばれます。健康な人がワクチンを受けて、病気を持つ人は接種を控えるということですね。だから、HPV ワクチンを接種した健康な人と、健康に問題を抱えて接種しなかった病気を多く持つ集団とを比較することになります。したがって、結果(アウトカム)の評価に際して、接種前の健康状態で調整がなされない限りは公平な評価にならないのです。

公平な比較をするためには、どのように比較すればよいかを考えてみます。ワクチン接種者は最初の接種日が明瞭です。接種日の前の健康状態を見ます。

非接種者は接種していないので、接種前をどう定義するかが問題です。私が行った方法は、接種者の平均接種時期を計算して、この日を pseudo-vaccine date(index date ともいう)とし、その前の健康状態で比較しました。

いろんな観察研究では、健康に関係する要因、年齢や合併症、年収、学歴、喫煙などの生活習慣などなど、いろんな要因で調整はされるのですが、ほぼすべての報告で、肝腎の接種前の健康状態が調整されていません。

4. 疫学調査におけるバイアスと時間軸

Slide 6 HPV ワクチンによる子宮頸癌罹患率の減少の評価において、接種前の健康状態がどのように扱われているかが、観察研究においてチェックすべき一番重要なポイントです。原因(HPV ワクチン)のアウトカム(子宮頸がん、合併症、総死亡)への影響に絡む因子を交絡因子と言います。交絡因子は、原因への曝露にも、病気の発症にも影響を与える因子です。英語で confounding factor です。ワクチンの場合、普段の健康状態はワクチンを射つか、射たないかの選択に関係してきます。普段の健康状態が良い人はワクチンを受け、悪い人はワクチンを受けません。したがって、病気が起こるか否か、つまりアウトカムにも影響してくるというわけです。

5. フィンランド研究

Slide 7 これが北村先生も、それから川名先生も示されたフィンランドの研究であります。HPV 関連浸潤癌が、非接種群では 10 人で接種群では 0 だったということで、有意であったと報告されています。非接種群では乳癌とか甲状腺癌に有意差はなかったと書いてありました。10 万人当たりの乳癌罹患率が非接種群の 8 人に対して、接種群が 3 人で有意の差はないんですが接種群に少なく、甲状腺癌も

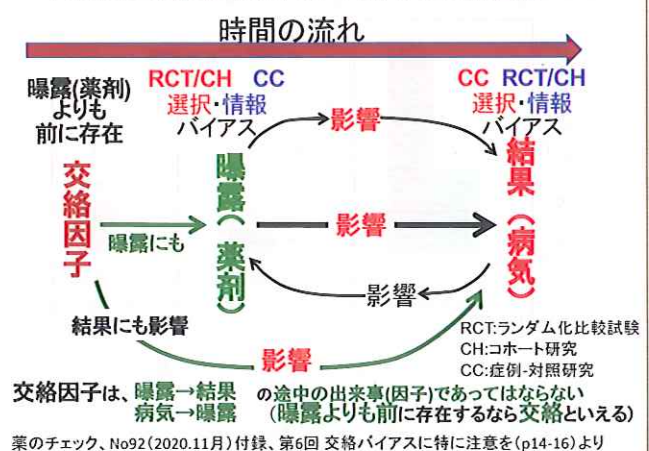
1. 効力の評価 1-2. 観察研究の限界

健康者接種バイアス or 健康者使用バイアス
Healthy vaccinee effect/Healthy user bias

- RCTの限界⇒子宮頸がんの罹患・死亡の評価にRCTは不適切⇒必然的に観察研究に頼らざるを得ない。
- ところが、効力の評価にも観察研究につきものの限界
- **健康者接種バイアス or 健康者使用バイアス**
Healthy vaccinee effect/Healthy user bias
健康な人がワクチンを受け、病気を持つ人には接種を控える
- HPVワクチンを接種した健康者と、
- 健康に問題を抱え接種しなかった病者を含む集団の比較
→接種前(非接種者は、接種者の平均接種時期の直前)の健康状態で調整がなされない限り、公平な評価といえない。
- たとえ、様々な健康関連要因で調整されていても、肝腎の接種前の健康状態が調整されていなければ意味がない。
- 効力の評価(子宮頸がん罹患率減少、死亡率減少)でも配慮しなければならない、必須事項。

slide 5

図：疫学研究におけるバイアスと時間軸



slide 6

7.2 対 1.5 人でやはり接種群に少なかった。そこで、HPV ワクチンが関連していない癌を合計しますと、リスク比が 0.43、 $p=0.028$ と、HPV ワクチン群に有意に少なかった。HPV ワクチンは乳癌とか甲状腺癌には効くはずがない訳ですが、にも拘わらず減少していると言う事は、結局、非接種群はもともと癌にかかりやすい健康状態であったということが強く示されていると思います。そこで公平な比較のためにはどうすればよいかを考えました。

6. 非接種群の HPV 関連癌を 0.43 倍して比較

Slide 8 ワクチン非接種群の HPV 関連浸潤癌を 0.43 倍すればよいでしょう。これは私が作ったグラフですが、HPV 非関連癌は、非接種群の罹患率を 0.43 倍すると、接種

Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers
ワクチンが HPV 関連浸潤癌を防止する
 Tapio Luostarinen^{1,2,3,4}, Dan Apter¹, Joakim Dillner¹, Tiina Eriksson¹, Katja Harjula¹, Kari Naitanen¹, Jorma Paavonen¹, Eero Pukkala^{1,4} and Matti Lehtinen^{2,4} Int. J. Cancer; **142**, 2186–2187 (2018) **フィンランドの研究 2018**

Malignancy	HPV 関連 浸潤がん	接種群		非接種群			
		Person years	n	Rate (95% CI)	Person years	n	Rate (95% CI)
Cervix cancer	HPV 関連	65,656	0	0	124,245	5	6.4 (3.2, 13)
Vulva cancer	HPV 関連	65,656	0	0	124,245	1	0.8 (0.1, 5.7)
Oropharyngeal cancer	HPV 関連	65,656	0	0	124,245	1	0.8 (0.1, 5.7)
Other HPV cancers ^a	HPV 関連	65,656	0	0	124,245	0	0
All HPV associated invasive cancers	HPV 関連	65,656	0	0	124,245	10	8.0 (4.3, 15)
Breast cancer	乳がん	65,656	2	3.0 (0.5, 17)	124,245	13	8.0 (4.3, 15)
Thyroid cancer	甲状腺がん	65,656	1	1.5 (0.2, 11)	124,245	9	7.2 (3.8, 14)
Melanoma		65,656	3	4.6 (1.5, 14)	124,245	13	10.5 (6.1, 19)
Non-melanoma skin cancer		65,656	2	3.0 (0.8, 12)	124,245	3	2.4 (0.8, 7.5)

^aVaginal carcinoma, anal carcinoma. HPV ワクチンは乳がんや甲状腺がんには効くはずがないのに減少? !
 For corresponding sub-cohorts age aligned, 7-year periods of possible follow-up were by the population-based Finnish Cancer Registry.

RR = 0.43

- HPV 関連がん(子宮頸がんなど)の合計が非ワクチン接種群 10/124,245 年に対して、ワクチン接種群では 0/65,656 年であり、統計的有意であった、との報告がある。
- しかし、HPV が無関係のがんの罹患率も、リスク比 0.43 ($p=0.028$) と有意に少なかった。
- これは、非接種群は、もともと癌にかかりやすい健康状態であったことを示している。
- 公平な比較のためにどうすればよいか?
- 非ワクチン群の子宮頸がん罹患率 $\times 0.43$ (4.3/124,245 年) これだとどうなるか。

slide 7

HPV 関連がんを有意に減少させたとの報告の実態

All HPV associated invasive cancers 0/65,656 vs 10/124,245 ($p=0.019$)
 All other cancers 8/65,656=12.2/10万人年 vs 35/124,245=28.2/10万人年
 リスク比=0.43 (95%信頼区間: 0.20-0.93) ($p=0.028$)

HPV ワクチンは他の癌は抑制しないから、この減少は、もともと非接種者の「病気がち」を示す。非接種群の健康状態が接種群と同じなら、HPV 関連癌は $10 \times 0.43 = 4.3$ 人のはず。0/65,656 vs 4.3/124,245 で比較すると $p=0.3057$ と有意でなくなる。

slide 8

群と同じになるので、HPV の関連癌に関しても非接種群の罹患率をやはり 0.43 倍して有意差を比較しないといけなんでしょう。そうすると $p=0.306$ というところで有意差がなくなります。

7. スウェーデン研究の結果

Slide 9, 10 それからスウェーデンの研究の結果です。健康者接種バイアスはどのように扱われるでしょうか。接種率は 32%。フィンランドの研究では接種率が 35% とほとんど差がありません。同じノルディックの国ですので、フィンランド研究の結果を当てはめることができるでしょう。slide 9 のグラフがどうなるかを検討します。その前に slide 10 のテーブルで見ましょう。いろんなリスクファク

HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer スウェーデンの研究 2020
 Jinyao Lei, Ph.D., Alexander Pfloner, Ph.D., K. Marjam Ekbom, Ph.D., Jiangong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D., Kalle Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D., and Eric Svanlin, Ph.D.
 N Engl J Med 2020;383:1340-8.
 DOI: 10.1056/NEJMoa1917338

2020.10.1NEJM誌上で公表されたスウェーデンの観察研究の結果は、HPV ワクチンの有効性を示すとの高い評価を得ている。

「健康者接種バイアス」はどのように扱われているでしょうか?

この研究はスウェーデンの研究であり、ワクチン接種者の割合もスウェーデン 32%、フィンランド 35% とほとんど変わらないのでフィンランドの研究を当てはめることができる。

slide 9

Table 2. HPV Vaccination and Invasive Cervical Cancer.

HPV Vaccination Status	No. of Cases of Cervical Cancer	Crude Incidence Rate per 100,000 Person-Yr (95% CI)	Age Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)	Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI) ^a
Unvaccinated	538	5.27 (4.84-5.73)	Reference	Reference
Vaccinated	19	0.73 (0.47-1.14)	0.51 (0.32-0.82)	0.37 (0.21-0.57)
Status according to age cutoff of 17 yr				
Vaccinated before age 17 yr	2	0.10 (0.02-0.39)	0.19 (0.05-0.75)	0.12 (0.03-0.34)
Vaccinated at age 17-30 yr	17	3.02 (1.83-4.85)	0.64 (0.39-1.04)	0.47 (0.27-0.75)
Status according to age cutoff of 20 yr				
Vaccinated before age 20 yr	12	0.49 (0.23-0.73)	0.52 (0.29-0.94)	0.36 (0.18-0.61)
Vaccinated at age 20-30 yr	7	5.16 (2.46-10.83)	0.50 (0.24-1.06)	0.38 (0.12-0.72)

^aThe adjusted incidence rate ratios were adjusted for age as a spline term with 3 degrees of freedom, county of residence, calendar year, mother's country of birth, highest parental education level, highest annual household income level, previous diagnosis in mother of CIN3+, and previous diagnosis in mother of cancers other than cervical cancer. The 95% confidence intervals were bias corrected percentile confidence intervals that were estimated with the use of bootstrapping with a resampling frequency of 2000 times.

調整: 年齢、住所 (county)、暦年、母親の出生国、親の最高学歴、家庭の年収、母親の CIN3+ 診断歴、母親の子宮頸部以外の癌病歴 **しかし、普段の健康状態は未調整**

非接種群 = reference のリスクを 0.43 倍すると、ワクチン群の 0.37 と差がほとんどなくなる。

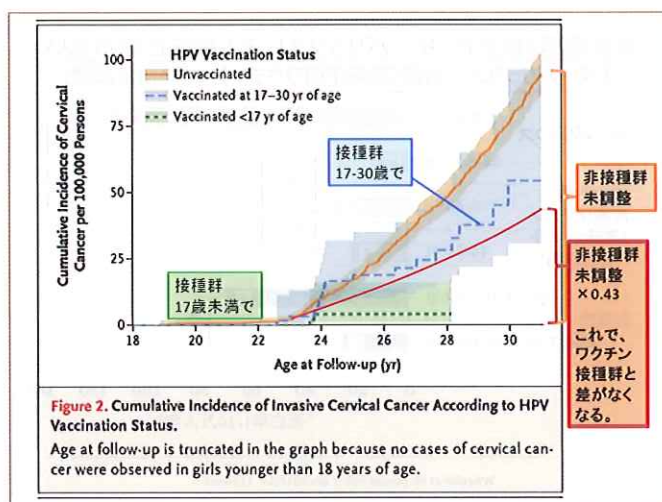
slide 10

ターで調整した結果がここに書かれています。この非接種群の罹患率をリファレンス(基準)にして、それで接種群の罹患率の比を求めると、crude(粗比)で0.51、adjust(調整比)で0.37となっていますが、本来このリファレンス(基準)は1ではなく0.43とすべきです。0.43を基準とするとHPV ワクチン群の0.37とほとんど変わらない。17歳から30歳に接種した人ではむしろそれより少し高い0.47で、いずれにしてもあまり変わりません。20歳までに接種した人、20歳から30歳に接種した人の0.38も変わらない。17歳までに接種した人の子宮頸癌罹患率が0.12ということですが、基準は全体です。対照群をどのようにとり調整したかがよく分からないので、この0.12に関しては、ちょっと評価ができません。

8. スウェーデン研究

Slide 11 スウェーデン研究の対照群を0.43倍するとslide 9のグラフがどうなるかを見てみましょう。17歳から30歳の接種群の浸潤がん罹患率は、青破線で示されています。非接種群の未調整が一番上の赤線です。この非接種群の未調整カーブを0.43倍すると、下の赤い太線になります。こうなると、接種群とはほとんど差がなくなります。

効果に関しましては、このように、2つの大きな後ろ向きのコーホート研究があり、いずれも子宮頸の浸潤がんを減らしたとしていますが、接種者と非接種者の背景となる健康状態を調整すると、決して子宮頸がんを減らしたといえるようなものではない、というのが、私の結論です。次に害の評価を述べていきたいと思えます。



slide 11

9. 害の評価にも RCT は限界あり

Slide 12 害の評価に関しても、RCTには限界があります。どのような限界があり得るか。対照群にプラシーボを用いたとしていますけれども、その中身はアジュバントそのものです。ガーダシルではアジュバントそのものを対照にしています。それからサーバリックスの臨床試験では、アジュバント入りのHAワクチン(インフルエンザ・ワクチン)を対照群で使っているので、本来のプラシーボとは違います。アジュバントを使っているなら、アジュバントがどうい害を及ぼすかをきちんと評価しないといけない。ということで、サーバリックスが承認された際の申請資料を点検しました。サーバリックスのアジュバントの主剤MPLはmonophospholipid Aというエンドトキシンの主成分lipid Aの誘導体で毒性が強い。サーバリックスとアジュバント、生理食塩水の3つを動物に接種して毒性を比べてみたら、アジュバントとサーバリックスでは投与部位の出血や変色、炎症、筋線維の壊死などの発現率が生理食塩水に比べて高かった。アジュバント群とワクチン群では同程度であったということで、アジュバントの毒性は明瞭です。ただし、4回投与群ではアジュバント投与群と比べて、ワクチン投与群の方がその程度が強かったと報告されております。

10. ガーダシル RCT では自己免疫系事象に差なし

Slide 13 ガーダシルの臨床試験を見ると、臨床試験7か月後と、2年間フォローした後に分けて、自己免疫系的事象が報告され集計されています。発症率を人年法に換算して、

2. 害の評価 2-1. RCTの限界

- 大部分のRCTは、対照群としてプラセボを用いたとしているが、その中身は、アジュバントそのもの(ガーダシル)、もしくは、アジュバント入りの別のワクチン(HAワクチン)
- 動物実験: アジュバントはワクチンよりやや毒性↓
しかし、生理食塩液に比し非常に大きい毒性

例: サーバリックス申請資料概要(毒性試験)より

- AS04 (サーバリックスのアジュバント)とサーバリックスでは、生食対照群と比べて投与部位の出血、変色、炎症、筋線維壊死の発現率が高かったが、これらの局所反応の発現率はアジュバント群とワクチン群で同程度であった。
- 単回投与後の局所反応の程度および発現率には、アジュバント群とワクチン群の間に明らかな差はなかったが、
- 4回投与後では、ワクチン投与部位の局所反応の程度および発現率はアジュバント投与部位に比べやや高かった。

slide 12

2年間の人年当たりの各自己免疫系事象の罹患率をワクチン群とアジュバント群で比較しました。オッズ比を求めたのですが、どの自己免疫疾患に関しましても、有意差がありませんでした。アジュバントにも毒性があるので、差がないのは無理もないことです。むしろ、これは、ガーダシルが安全である証拠にはならないことを示している事が重要であります。

11. 解決法—その(1)時期変動をみる

Slide 14 そしたら、比較のしようがないかという、そうでもありません。1つの方法は時期別にその変動を見る方法です。害の現われ方はいろいろです。ワクチン群あるいはアジュバント群に何も影響がなければ、罹患率は接種前、接種直後、1年後、2年後と、ずっと同じはずです。しかし、何らかの影響があれば、接種後に罹患率が高まり、その影響がだんだん少なくなってくると罹患率も低くなる。つまり、slide 14のように、曲線を描くと考えられます。ワクチンの性質と、起こる病気の種類によって、いろんな反応のし方が考えられますが、いずれにしても、曲線を描くはず。ベースラインよりも高い状態で維持する場合や、漸増する可能性もあるでしょう。中には3年以降は急激に増加するという可能性もあります。

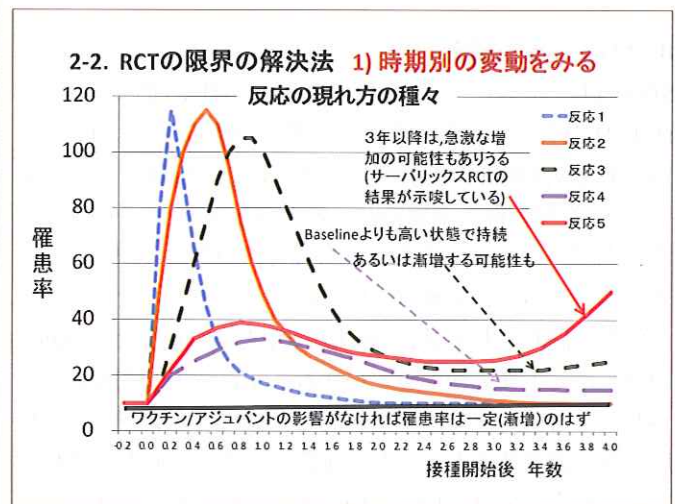
12. サーバリックスでは死亡率が時期別に変動

Slide 15 いろんな可能性がある訳ですが、実際にどうなっているか見ましょう。先程お示しました25歳以上の死亡率が増加したサーバリックスのVIVIANN試験では、時

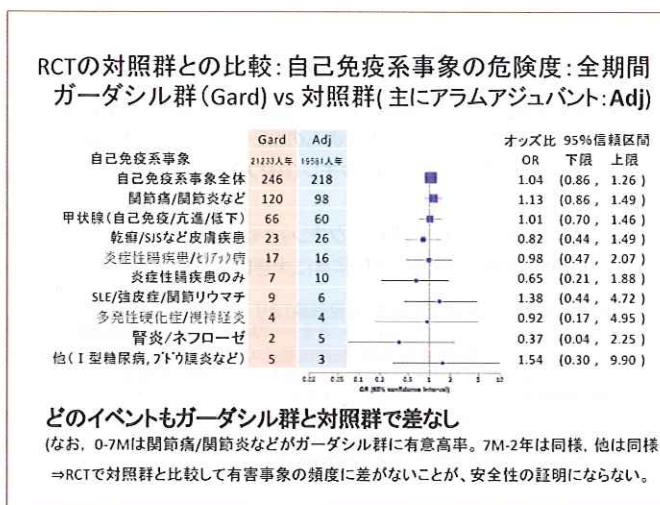
期別に死亡数が報告されているので、人年を計算して、罹患率を求めて図示しました。44か月、約4年足らずまでの期間の死亡率が10万人当たり122人という非常に高い死亡率になっていました。それ以降84か月、7年余りでは、10万人当たり10人で、時期別に非常に大きく変動している事が分かります。

slide 14では4年までしか示していませんが、4年までで死亡率が高く、図より右の部分で、7年までは低下するということになります。

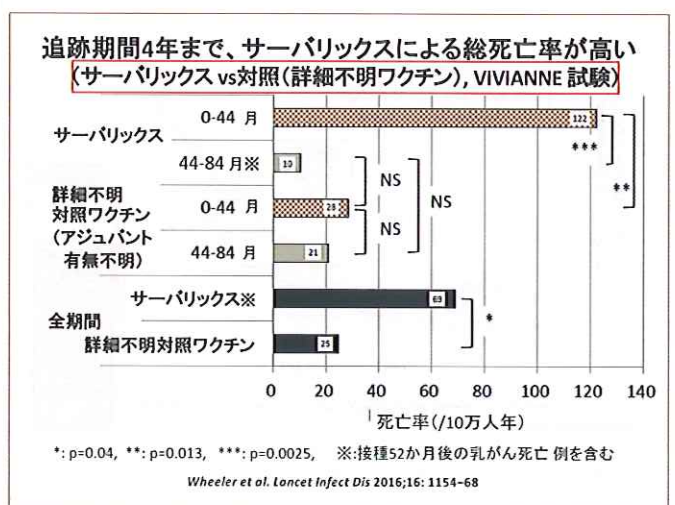
サーバリックスの20歳未満を対象としたRCTでは、対照群にはアジュバント入りのHAワクチンが使われましたが、このVIVIANNE試験は、対照群にはワクチンを使ったと書いてあるんですが、どんなワクチンを使ったのか、ア



slide 14



slide 13



slide 15

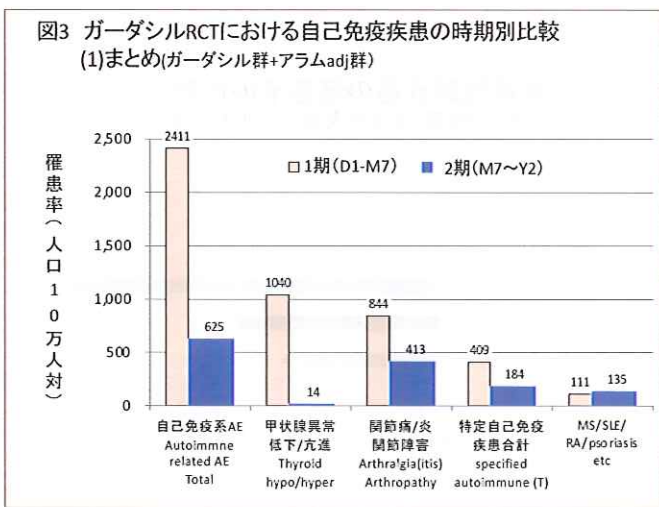
ジュバント入りなのかどうか、どこを見ても書いてない。Clinical trial gov.という臨床試験の登録サイトを見ても分かりません。だから、VIVIANNE 試験ではひょっとしたらアジュバント抜きワクチンを対照群に使っているかもしれません。アジュバント群の死亡率の低さはそのためかもしれません。そういうことで、全体でみても、サーバリックス群で死亡率が高く、コントロール群の死亡率が低い、特にサーバリックス接種後4年まで死亡率が高いという結果が出ております。こうすることで、RCTの死亡率についても時期別の検討ができます。

13. ガーダシルの自己免疫事象は7か月目までが多い

Slide 16 ガーダシルの15~24歳を対象にしたRCTでは、自己免疫系有害事象は、ガーダシル群もアジュバント群も差がなかったため、時期別の変動や、次の一般人口との比較は、ガーダシル群とアジュバント群を合計して検討しました。

自己免疫疾患全体で1期は接種から7か月まで、2期は7か月から2年、3期は3回目の接種から1か月後まで、1期が自己免疫系事象の罹患率が最も高い。甲状腺異常とか関節痛、関節障害、こういうのも7か月までが高い。特定の自己免疫疾患でもやや高いんですけども、多発性硬化症(MS)とか全身性エリテマトーデス(SLE)とか関節リウマチ(RA)など膠原病、比較的稀な自己免疫疾患はあまり変わらないと、こういう結果であります。

14. サーバリックス RCT でも時期別変動あり



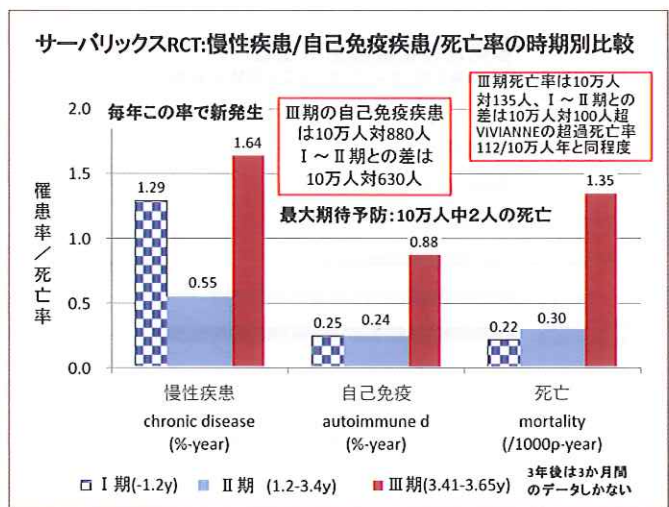
Slide 17 サーバリックスの20歳未満の女性を対象にしたRCT(PATRICIA 試験)は3回に渡って報告されているので、時期別の罹患率の解析が可能です。1.2年までが第1期、1.2年から3.4年までが第2期、それ以降3か月間だけですけれども第3期と分類できます。慢性疾患では2期が少し減り、第3期にまた上がります。自己免疫疾患では最初はあまり変わらないですが、3期目に増える。死亡率は1,000人当たりで表してありますが、3年半以降、急に上昇する。これを超過死亡という考え方でみますと10万人当たり100人超と言うことで、VIVIANNE 試験の超過死亡率と、ほぼ同程度になるという結果になります。

15. 解決法—その(2)一般人口の同年齢罹患率と比較

Slide 18 もう1つの方法は、一般人口の罹患率との比較です。この比較もガーダシル群とアジュバント群を合計した罹患率を計算して、一般人口と比較しています。

slide 18は、ガーダシルの多発性硬化症の罹患率と比較するために、世界各国一般人口の多発性硬化症(MS)の罹患率を調べた結果です。一般人口の、全年齢ではなく、RCTの対象年齢15歳から24歳あるいは、それに近い年齢区分の罹患率を比較しました。

アイスランドが最も罹患率が高い。15~19歳が6.3、20~24歳が18.5なので、その平均をとって、12.4になります。それ以外のいくつかを示しますが、大体高いところで10前後、4~6程度が多く、フランスが1番少なくて1です。日本では1未満です。



16. ガーダシル接種後は一般人口より自己免疫疾患罹患率が高い

Slide 19, 20, 21 これを1つのグラフに表しました。フランスが1番少なく1.0、英国が3.4、イタリアが4.2から4.7。スウェーデンが8.4。アイスランドが12.4と、ガーダシルはその一番高いアイスランドよりも高く14.7。ガーダシルのMSの罹患率が非常に高いということがこれでわかるとおもいます(slide 19)。

SLEは英国のデータしかありませんでした。それでもガーダシルの9.8に比べると英国で3.5ですから、SLEの罹患率も、やはり一般人口よりもガーダシル接種後が非常に高いという結果でした(slide 20)。

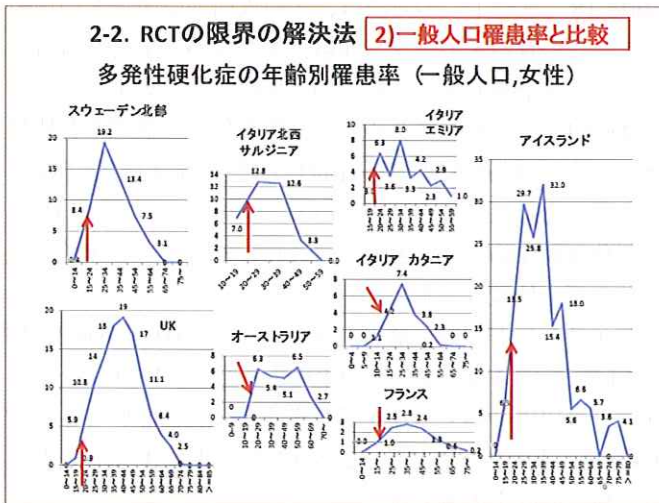
炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎とクローン病を合わせた

ものですが、ハンガリーとか米国のミネソタ、このあたりが10万人・年当たり10前後です。カナダのマニトバは高く34.3です。この最も高いところよりも、ガーダシルの1期の7か月までの値は非常に高く、76.7。全期間2年間の値も41.7ですから、どの一般人口のデータよりも高いといえます(slide 21)。

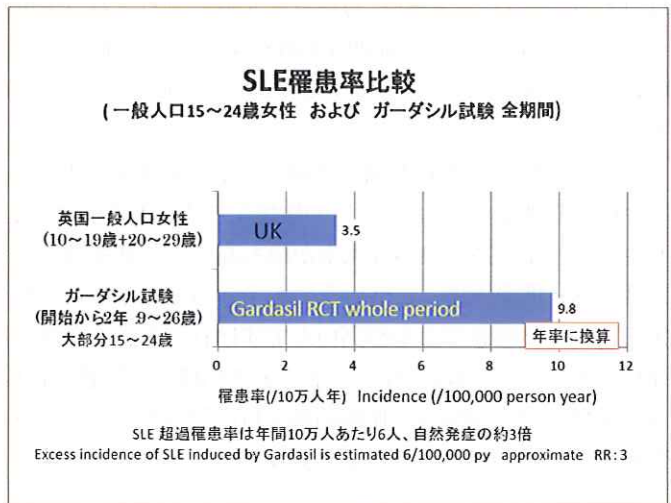
RCTの分析で、一般人口と比べて、HPVワクチンが自己免疫疾患の罹患率が非常に高いことをご理解いただけるとおもいます。

17. 健康者接種バイアスを適切に処理した害評価の観察研究なし

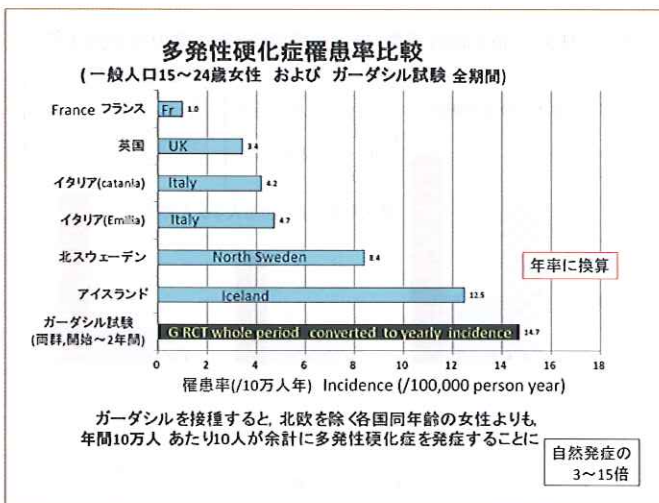
Slide 22 次は観察研究による害の評価の限界を見てみた



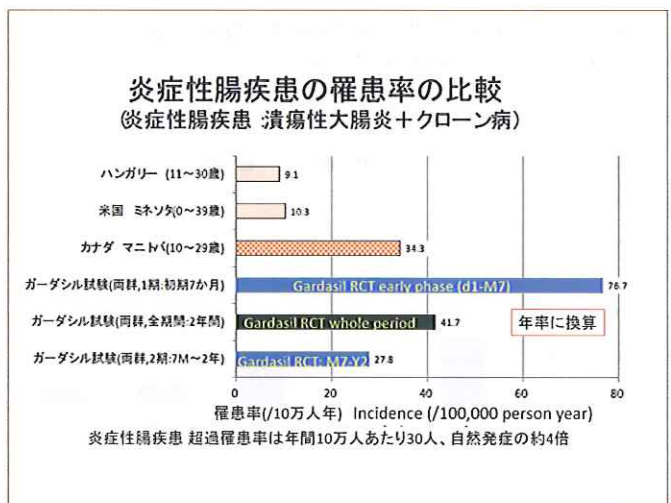
slide 18



slide 20



slide 19



slide 21

と思います。観察研究は先ほども申し上げましたように、要するに健康者接種バイアスがいかにかに処理されているかに尽きます。健康者にワクチンが接種され、病気がちの人にはワクチン接種が控えられるからです。

接種群の健康状態がよいために、結果としての病気のオッズ比も低くなります。これまでに多数の観察研究が報告されています。もう 20 ぐらいに達すると推察しますが、だんだん点検するのが面倒くさくなるくらいに報告されています。ともかく、点検したら必ずこの接種バイアスが調整されているかどうかということを調べます。これまで点検したなかで、健康者接種バイアス、私は、病気がちの人が接種から除外されるので、「病者除外バイアス」と呼ぶこともあります。これをきちんと処理した報告は皆無でした。健康者接種バイアスを処理していないのに、ギランバレー症候群などの神経障害や、POTS(Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome：体位性頻脈症候群)、あるいは流産が、ワクチン接種群で非接種群よりも有意に多かったという報告も散見されます。自己免疫疾患の一つ抗リン脂質抗体症候群が多くなれば、流産の危険度は高くなって当然です。

18. 生データが公開されたまれな調査：名古屋調査

Slide 23 名古屋市が 2015 年に実施した調査を名古屋調査と呼んでいます。この生データが入手できましたので、これを基にして検証が可能になりました。接種前の健康状態が、いかに大きく異なるかを検証できました。slide 23 に示すように、名古屋調査では、生まれた年が 1994 年度から

2000 年度までのおよそ 15 歳から 21 歳の女性約 7 万人にアンケート調査を行ないました。HPV ワクチン接種の有無、接種の時期、それから、ともかく接種の前後を問わず、24 種類の症状の有無が、発症した年月とともに、自己申告で調査されました。家族が申告、あるいは家族と本人が記入した人もあります。したがって、EBM(evident based medicine)でいう問題の定式化を P(Participants)、I(Intervention)、C(Comparator)、O(Outcome)は、

P：調査時に 15 歳から 21 歳であった女性を対象にして

I：インターベンションとして HPV ワクチンを接種して

C：非接種者を対照として、

O：接種前、および接種後の各種の症状(24 種類+その他)の発症率を検討することができる後ろ向きのコホート研究として設定できると考えました。

しかも、接種時期がはっきりとしていますし、同じ症状が、接種前からあったかどうかについても詳しく聞き取りをしていますので、接種後だけでなく、接種前の症状の有無から、接種前の健康状態を比較することが可能です。

19. 名古屋調査はワクチン接種者が健康であることを示している

Slide 24, 25 ところで、HPV ワクチン接種者の接種時期は明瞭ですが、非接種群の接種前後を、先にも簡単に説明しましたが、どのように決めたかももう一度説明しておきます。まず、生年別に、接種群の接種時期の平均値を求めます。

2-3. 観察研究の限界

- 観察研究の信頼性は、効力の評価と同様、「健康者接種バイアス」がいかにかに処理されているか。
健康者 ⇒ ワクチン接種
病気がちの人 ⇒ ワクチン接種を控える
→ 接種前の健康状態：接種群がよい ⇒ **病気のオッズ比低い**
- これまでに、多数の観察研究が報告されているが、ほとんどの観察研究で、神経障害や、自己免疫疾患、POTSなどがワクチン接種者と非接種者で有意差なし、と報告されている。
- しかし、すべての観察研究で、接種前(非接種者は偽接種時点)の前の健康状態で調整されていない。
- 名古屋調査は、生データで接種前の健康状態の比較が可能 ⇒ 名古屋調査を元にこれを検証 ⇒ いかに接種前の健康状態が異なるか。

slide 22

名古屋市 HPV ワクチン調査

- 対象：生年が 1994 (H6) 年度～2000 (H12) 年度
およそ 15 歳～21 歳の女性約 7 万人

- 調査の方法：アンケート調査

- 1) HPV ワクチンなど接種の有無、接種時期
- 2) 24 種類(+他)の症状の有無、症状発現年月

この調査は、アンケート情報(自己/家族申告)に基づき

P：調査時に 15 歳～21 歳の女性に対して、

E：HPV ワクチンを接種し、

C：非接種者を対照とし、

O：接種後(対照群は起点 index date 後)に生じた各種症状(24 種類+その他)の頻度

を比較した **後ろ向きコホート研究**として設定できる。

slide 23

これを、その生年非接種群の pseudovaccination date とみなします。

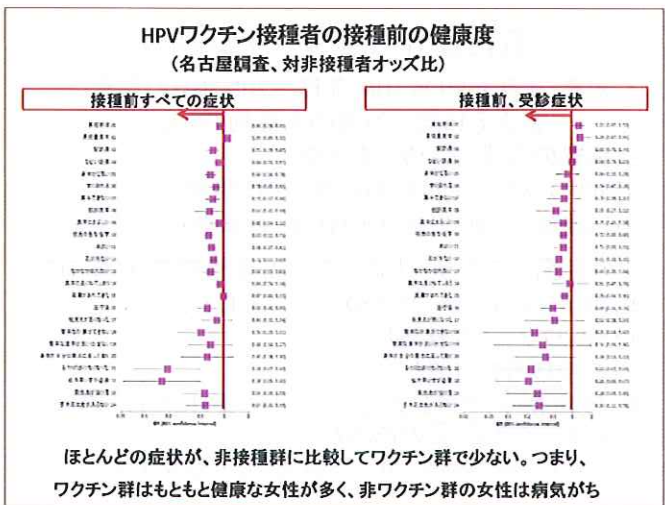
そして、それより前の発症を、非接種群の接種前の発症としました。

そうして、両群の接種前の各症状のオッズを求め、Slide 24 にオッズ比を示しました。図の左は、接種前の全ての症状の危険度で、右は接種前の受診症状の危険度です。

接種群と非接種群に差がない場合は、このオッズ比が1となり、左側に行くほど、接種前に接種群には病気(症状)が少ないことを示しています。点推定値が1を上回っているのは、月経量異常だけで、他は全て、1を下回っています。この危険度(オッズ比)は健康度の逆数と考えられます。

受診した症状も、点推定値は大部分で1を下回っています。有意差があるか、点推定値の低い部分を詳しく見ていきたいと思ひます。

Slide 25 は、接種前に受診するような症状の、対照群(非接種者)に対する接種群のオッズ比を年齢調整したロジスティック回帰分析で求めたものです。鈴木さんという名古屋市立大学の公衆衛生の教授が論文として発表して、差がなかったと言っていますが、その鈴木さんが用いたのと、ほぼ同じ回帰分析の手法で求めたものです。もともとの有症状者の多い症状は、少し低下しても有意差が出てきています。「簡単な計算ができない」とか、「簡単な漢字が思い出せない」というような稀な症状に関しましては、有意差は出ておりませんが、点推定値はぐっと小さくなっています。普通に動けなくなったとか、車椅子や杖が必要になった、突然力が抜ける、手足に力が入らないと言うかなり重い症状に関し



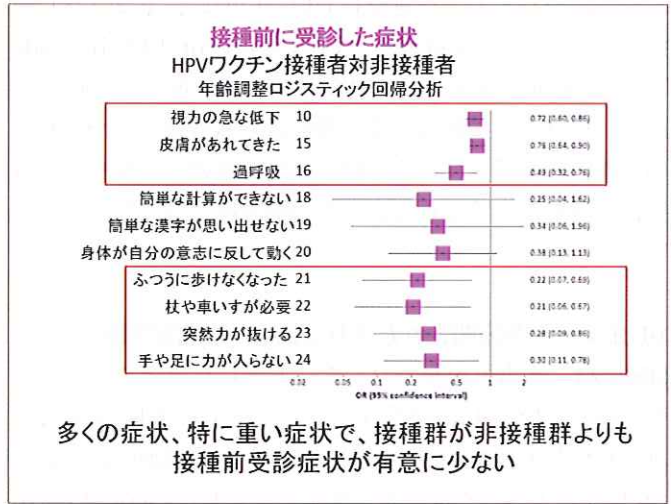
slide 24

ましては有症状者の数は少ないのですが、オッズ比が0.22、0.21、0.28、0.3と点推定値も小さく、しかも有意差がありました。こういう結果であります。

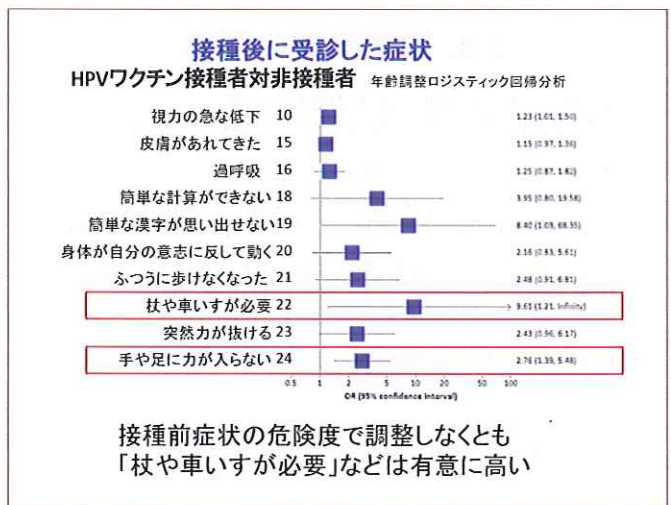
20. 接種後に受診するほどの症状が有意に増加

Slide 26, 27 接種後に受診した症状を、接種前の健康度は調整せずに示したのが slide 26 です。「杖や車椅子が必要になった」のオッズ比は9.6。「手や足に力が入らない」は2.8と、しかも有意ですが、他はぎりぎりないし、有意ではありません。

しかし、公平な比較のためには、接種前には接種群の方が受診する状態が少なかった、つまり健康であったという要素を取り入れないといけません。0.21 あるいは 0.3 で割り



slide 25



slide 26

ますと、健康度を調整できます。接種後の受診を接種前の症状危険度で補正すると、slide 27 に挙げたようなオッズ比が出てきます。「車椅子や杖が必要になった」のオッズ比は46と、極めて大きなオッズ比になりました。いかに影響が大きいかが、接種前の健康状態の影響がいかに大きいかが分かります。なお、slide 27 の値は、点推定値だけでなく、95%信頼区間も正確な値を計算で求めています。

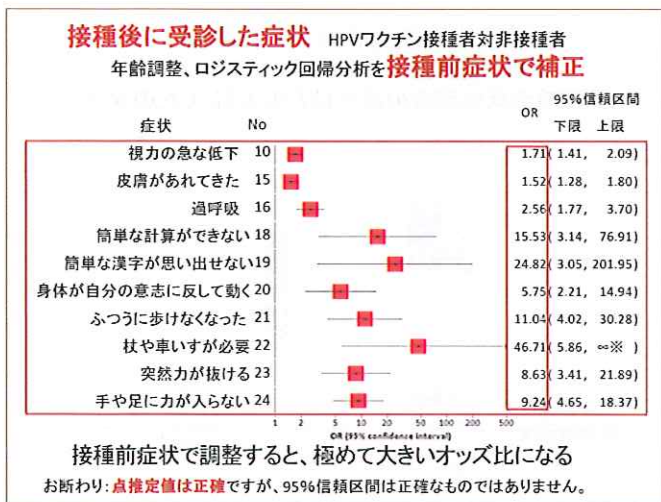
21. 名古屋調査を集計する際の基本的な方法について

Slide 28 名古屋調査をどのような方法を用いて集計したか、簡単に説明しておきます。名古屋市が開示している個人データを記載したPDFファイルの1人1人のデータを、一旦text fileに落として、それをずれが生じないようにチェックしながらexcel fileに変換し、そのデータを統計ソフトを用いてロジスティック回帰分析で求めました。

検討に際して最も重視したのは、

1. 健康者接種バイアスの影響を排除すること。そのために、
2. 接種群の接種月に相当する、非接種者の起点となる月を推定し、
3. そのうえで、非接種群に対する接種群の有症状危険度を年齢を調整したロジスティック回帰分析で求める、です。

非接種者の起点の求め方(slide 28)は、接種群の接種年月の平均値を生年別に求めて、それを同じ生年の非接種群のpseudovaccination date(起点年月)としました。接種前発症は、その前の月までの発症、接種後発症は、起点月以降の発症としました。



slide 27

22. 杖や車いすが必要になった人の接種前後の違い

先ほどのワクチン接種前後の「杖や車いすが必要になった人」の割合を、接種前後で見比べてみましょう。まず、接種前後の合計を見ると、接種群 34人(1万人中16.2人)、非接種群 17人(1万人中17.5人)で同程度です。しかし、これを接種前後で比較すると、ガラッと状況が変わります。接種前には接種群は7人、非接種群は10人、接種者数1万人あたりで計算すると3.3人と10.3人と非接種者で圧倒的に多く、このため、オッズ比が0.2と出ました。

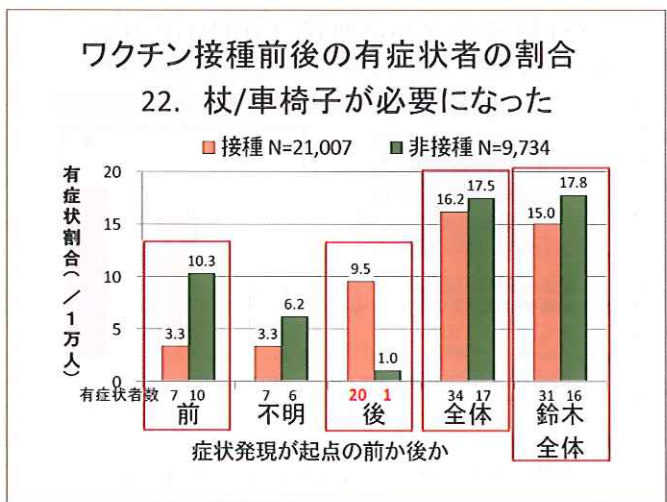
接種後は、slide 28の様に20人と1人、1万人中9.5人と1人で圧倒的に接種群で多くなりました。全体での人数は、34人と17人です。鈴木さんの報告でも31人と16人ですので、ほとんど変わりありません。したがって、鈴木さんのデータを用いても、私と同じ方法で解析をすれば、私の分析結果と基本的に同じになるはずですよ。

23. 次に、「杖や車いすが必要になった人」で受診した人について比較します。

Slide 29 全体では23人と10人ですが、接種後には16人と0人で、接種者は20人中16人が受診し、非接種群で症状がでた1人は受診していませんでした。

24. 接種後に杖や車いすが必要になった人は他の症状も多い

Slide 30 接種群で、車椅子とか杖が必要になった人は、その症状だけでなく、それ以外の症状も沢山抱えています。現

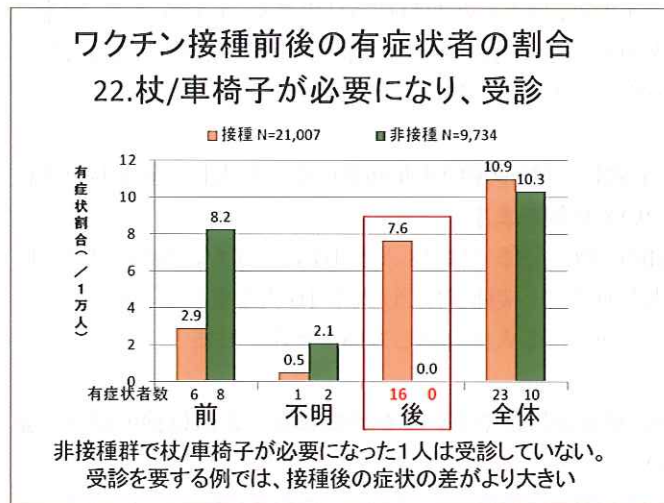


slide 28

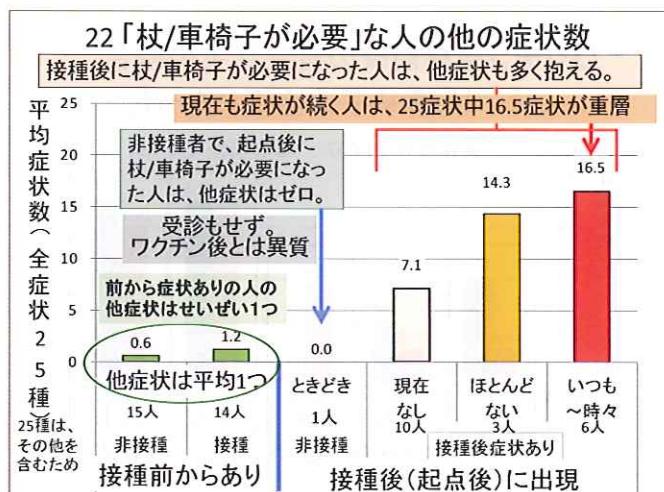
在、症状が無い人でも、他の症状が平均7つあり、現在ほとんど症状はないという人でも平均14の症状があり、最近いつでも症状が有る人は、平均16.5と、3分の2もの症状が重層しているということです。一方の接種前にあった症状というのは、ほかに症状があったとしても、せいぜい1つにしか過ぎませんし、非接種者で起点後に車椅子が必要になったという人は他の症状は0でしたし、受診もしていない。このように、接種後の症状は、質的に全く違うとすることができると考えています。

25. 鈴木氏のデータは有意に増加だが、結論は増加しなかった

Slide 31, 32 slide 31 は名古屋市立大学公衆衛生学の鈴木



slide 29



slide 30

木教授らの報告ですが、無関係であったという結果であります。サマリーに HPV ワクチン接種後、24 症状はどれも増加しなかった、とあります。

鈴木教授も、ワクチン接種前の症状が影響するということ意識はしておられるようで、早い時期に症状が発現した人を除外し slide 32=Table 6 を示しています。ここで黄色に示した症状は、左側の「症状あり」は有意に少ない。接種後、接種群に有意に少ない。これは、接種前の症状じゃないですよ。接種後の症状として、接種群に症状が異様に少ないというのが沢山あります。ところが受診した症状というのは、接種群に有意に多い。症状全体としては接種後も有意に少ないのに、受診した症状は接種後に有意に多いという非常に矛盾する結果が出ております。なぜこういう結果に

Published online 30 October 2013

Communities in Health & Science

Papillomavirus Research
HPV ワクチンと接種後の報告症状は無関係であった：名古屋調査の結果
Journal Pre-proof

No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study

Sadao Suzuki*, Akishiro Horono 名古屋市立大学公衆衛生学教室、鈴木貞夫
Department of Public Health, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University, 1 Kawasumi, Minato-ku, Nagoya 466-0801, Japan

ABSTRACT

Nagoya City introduced free HPV vaccination in 2010 and in April 2013 the Ministry of Health, Labour and Welfare included the HPV vaccine in the National Immunization Program. However, in June 2013, the Ministry suspended proactive recommendation of the vaccine after unconfirmed reports of adverse events. To investigate any potential association between the vaccine and reported symptoms, Nagoya City conducted a questionnaire-based survey.

Participants were 71,177 female residents of Nagoya City born between April 2, 1994 and April 1, 2001. The anonymous postal questionnaire investigated the onset of 24 symptoms (primary outcome), associated hospital visits, frequency, and influence on school attendance.

Totally, 29,846 residents responded. No significant increase in occurrence of any of the 24 reported post-HPV vaccination symptoms was found. The vaccine was associated with increased age-adjusted odds of hospital visits for "abnormal amount of menstrual bleeding" (OR: 1.43, 95% CI: 1.13-1.82), "irregular menstruation" (OR: 1.29, 95% CI: 1.12-1.49), "severe headaches" (OR: 1.19, 95% CI: 1.02-1.39), and chronic, persisting "abnormal amount of menstrual bleeding" (OR 1.41, 95% CI: 1.11-1.79). No symptoms significantly influenced school attendance and no accumulation of symptoms was observed.

The results suggest no causal association between the HPV vaccines and reported symptoms.

HPV ワクチン接種後に、24 症状はどれも増加しなかった。

slide 31

早期症状出現者を除外した結果

本来は接種前症状出現者をすべて除外すべき

接種前症状出現者の除外はどのようにしたのか？

Table 6
Age adjusted odds ratios of association of vaccination with symptom, hospital visit, and current symptom after excluding subjects with early onset symptoms

Symptom	症状あり		症状あり受診		症状あり今も	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
1 Menstrual irregularity	0.98	(0.91-1.06)	1.34	(1.14-1.57)	1.18	(1.01-1.38)
2 Abnormal amount of menstrual bleeding	1.11	(0.97-1.27)	1.54	(1.18-2.00)	1.54	(1.18-2.00)
3 Pain in the joints or other parts of the body	0.84	(0.74-0.95)	1.44	(1.09-1.90)	0.68	(0.49-0.94)
4 Severe headache	0.98	(0.84-1.15)	1.41	(1.16-1.72)	1.22	(0.84-1.78)
5 Fatigue	0.82	(0.74-0.91)	1.60	(1.18-2.15)	0.92	(0.72-1.15)
6 Post-exanthema	0.91	(0.82-1.00)	1.64	(1.17-2.29)	1.08	(0.85-1.32)
7 Difficulty concentrating	0.85	(0.75-0.96)	1.71	(1.29-2.26)	0.84	(0.64-1.09)
8 Abnormal field of vision	0.81	(0.64-1.03)	1.25	(0.77-2.02)	0.90	(0.49-1.65)
9 Abnormal sensitivity to light	0.95	(0.81-1.13)	1.19	(0.90-1.79)	0.95	(0.65-1.38)
10 Sudden vision loss	0.85	(0.75-0.97)	1.07	(0.90-1.27)	1.13	(0.88-1.47)
11 Deafness	0.86	(0.78-0.96)	1.33	(1.06-1.67)	1.03	(0.75-1.41)
12 Cold feet	0.80	(0.72-0.88)	1.34	(0.98-1.81)	0.96	(0.70-1.31)
13 Difficulty falling asleep	.68	(0.60-0.78)	1.09	(0.78-1.54)	0.75	(0.56-0.98)
14 Abnormally long duration of sleep	.90	(0.81-0.99)	1.20	(0.88-1.69)	1.12	(0.82-1.57)
15 Skin problems	0.83	(0.75-0.92)	1.01	(0.81-1.26)	0.97	(0.81-1.15)
16 Hypersensitization	0.83	(0.69-0.99)	1.06	(0.78-1.47)	0.23	(0.04-0.87)
17 "Money dance"	0.64	(0.57-0.74)	1.69	(0.75-3.77)	0.71	(0.48-1.03)
18 Loss of ability to do simple calculations	0.68	(0.49-0.95)	0.95	(1.03-23.74)	0.32	(0.18-0.56)
19 Loss of ability to remember fundamental knowledge	0.66	(0.53-0.82)	0.15	(1.32-28.73)	0.39	(0.22-0.67)
20 Intermittent uncontrollable body movement	1.40	(0.97-2.04)	1.99	(0.89-4.47)	1.12	(0.26-3.99)
21 Loss of ability to walk in a normal manner	1.45	(0.75-2.82)	2.45	(1.02-6.31)	1.44	(0.28-5.99)
22 杖も無い歩きの状態になった	0.90	(0.72-2.21)	1.62	(0.35-3.52)	0.79	(0.14-3.61)
23 Sudden loss of strength	1.13	(0.85-1.50)	2.61	(1.16-5.87)	0.79	(0.17-3.61)
24 Weakness in the hands and feet	1.41	(1.09-1.82)	2.09	(1.11-3.91)	1.24	(0.42-3.61)

Significant odds ratios are shown in bold.

Abbreviation: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

20対1人,16対0人と圧倒的に接種群に多いのになぜ差なし？

slide 32

なったのか、理由はよくわかりません。

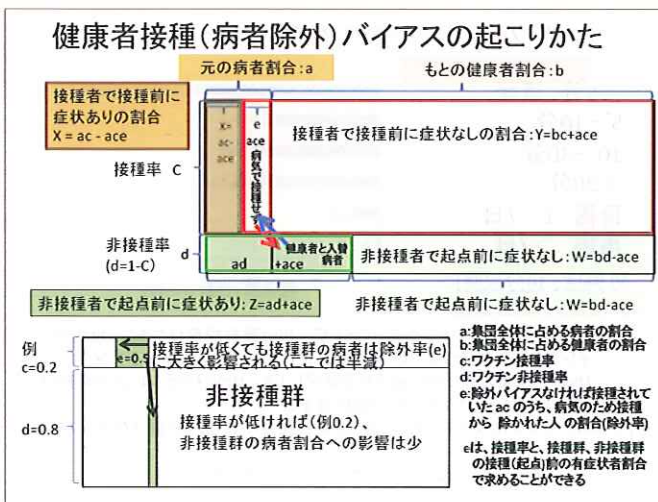
(講演後追加：理由を掘り下げて考えてみました。接種前の症状はあっても受診するほどのものはあまりない。接種後症状に分類するための非接種群の起点を非常に幅広く(1~2年)とったために、本来接種前に分類すべき時期の症状が、接種後の症状と分類された。しかし、受診するほどの症状は、幅広い時期には少なくなり、接種群に有意に多く報告された、ということが考えられる。)

車椅子が必要になったという人も、鈴木さんの分析では、有意差がありません。こういう結果であります。私どもの解析ではオッズ比が10近くになったのに、鈴木さんの解析では差がなくなった。不思議でなりません。考えられる理由として、一つは、鈴木さんらは非接種群の起点を月単位で求めるのではなく、接種群の接種時期の前後1~2年という広い範囲を設定し、その中なら接種後の症状とし、発症時期が不明でも接種後に分類したために、この様な結果になったのだらうということです(上記の「講演後追加」と同趣旨)(slide 32)。

もう一つは、この解析を、全体を対象とせず、一部を取り上げただけであったことが関係しているでしょう(詳細は割愛します)。

26. 健康者接種バイアスが生じる基本原理について

Slide 33 健康者接種バイアスが生じる基本原理について簡単に説明しておきます。交絡に関しては先ほど申し上げました。接種者の割合(接種率)をcとします。この集団全体の、もともと病気の人の割合をa、健康な人の割合をbとし



slide 33

ます。健康者接種バイアスがなければ、接種者中も、非接種者中も、病者の割合はaです。

一方、病気の人は、一定の割合eで接種をしませんので、aceの割合で非接種群に移動し、本来非接種群から元気な人がace分だけ接種群に移動します。

接種群の接種前の病者の割合がace分少なくなり、健康者がaceだけ多くなります。非接種群では逆に、aceだけ病者の割合が多くなり、健康者がace分少なくなります。健康者接種バイアスは、こうして生じます。

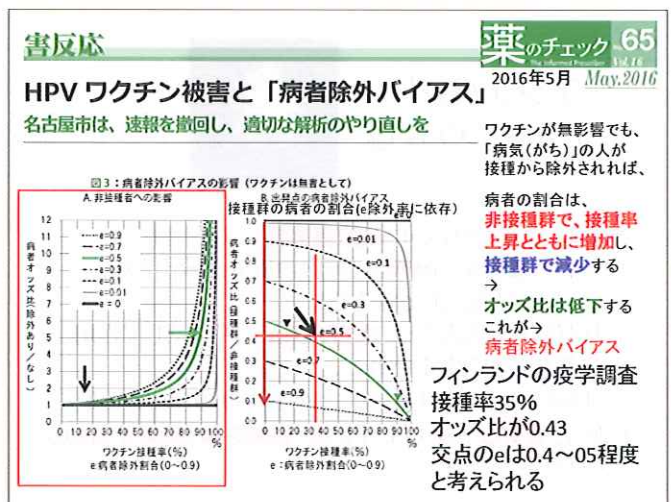
接種率が名古屋調査のような、70~80%と高い場合を、slide 33の右上に示してあります。この場合は、接種群だけでなく、非接種群で、ことさらに病者が増加して、健康者接種バイアスの影響が大きくなるのがわかります。

一方、接種率20~30%のように比較的低い場合をslide 33の左下に示してあります。この場合は、接種群の健康者が非接種群に移動するaceは比較的少ないために、非接種群への影響は少ないです。しかし、接種群における病者の減り方は、病者除外率eに応じて、かなり影響が大きくなります。

27. フィンランドの病者除外率は0.5程度か

Slide 34 slide 34は、横軸にワクチン接種率、縦軸にワクチン接種前の病者オッズ比をとり、病者除外率eを0.01から0.9にした場合の、接種前の病者のオッズの理論曲線を描いたものです。

フィンランドの疫学調査の結果から、接種率は35%で、接種群の接種前の癌発症オッズ比が0.43だったことから、



slide 34

病者除外率はおよそ0.4から0.5程度であったと図から推定できます。

28. 組織傷害がなければアジュバント効果なし

Slide 35, 36, 37, 38, 39 なぜ HPV ワクチンで、このように害が大きくなったのか、その理由を考えてみます。最大の理由は、アジュバントの毒性が強いことです。特にサーバリックスのアジュバントの毒性が非常に強い。痛みは99%に生じています (slide 35)。腫れは生理食塩液では10%以下ですが、サーバリックスでは79%に生じています。ともかく、組織傷害性が極めて強い。壊れた組織から出たDNAが組織のタンパク質と結合して、これが、本当のアジュバントとなります。だから、組織傷害性が強くなければ、優秀なア

ジュバントではないのです (slide 36)。ガーダシルは、アルミのアジュバントと、それから不純物としてDNAやRNAが、 μg 単位で混入しています (slide 37)。それがアジュバント作用すると考えられます。サーバリックスは、サルモネラの菌体のエンドトキシンの主成分であるlipid Aの誘導体とアルミの混合物で、非常に強力なアジュバントです (slide 37)。意識消失、失神の頻度が非常に高いし、痙攣も非常に頻度が高い (slide 38)。組織傷害性の強さに関連しています (slide 39)。

Slide 40 頸部にある副交感神経の神経節 (nodose ganglion) のトル様受容体 (TLR) に対して、アジュバントが、バクテリアのエンドトキシンと同様に強く刺激して、失神を起こすと考えられます。

なぜ、このようなことが起こるのか

局所の痛み・腫れの頻度比較 HPVワクチン vs アジュバント vs 生理食塩液

比較物質		痛み (%)	腫れ (%)
サーバリックス (接種後 7 日)		99%	79%
ガーダシル (接種後 5 日)	ガーダシル	83%	25%
	アジュバント	75%	16%
	生理食塩水	45%	7.7%

サーバリックス：添付文書、ガーダシル：新薬承認申請資料概要より作成

HPVワクチン、特に
サーバリックスがいかに強く組織を傷害するか！！

slide 35

HPVワクチンのアジュバント

- ガーダシル: アルミ・アジュバント (AAHS)
Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate
+ ウイルスDNA, RNAが相当混入
アルミナノ粒子と結合して安定化⇒アジュバント作用
- サーバリックス; AS04
= サルモネラ菌体毒素 (Lipid A) の誘導体 (MPL) + アルミ
- HPVワクチンはどちらも、非常に強力なアジュバントを有するワクチンである。

slide 37

アジュバント: アルミニウム塩

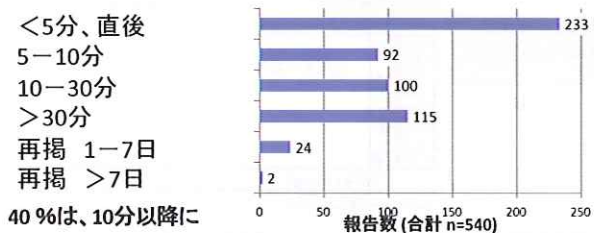


アルミニウムミョウバン
 $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$

- アルミニウムそのものに組織傷害性。注射されると⇒壊れた細胞からDNAなど細胞内成分が放出され、たんぱくと結合して安定化し、これが異物と認識され、本当のアジュバントとして作用⇒自然免疫が活性化されて、同時に加えられた抗原に対する抗体の産生を促進。
- だから、優秀なアジュバントとは、組織を強く障害するものでなければならない。

slide 36

HPVワクチン接種後の失神/意識消失 (自発報告)



失神: 3,000人に一人: DTPワクチンの64倍、Hib/肺炎球菌ワクチンの200倍、インフルエンザワクチンの300倍超(仮にインフルエンザワクチンが10歳~24歳の人だけに起きたと仮定しても、HPVワクチンによる失神はインフルエンザワクチンの24倍に達する)
けいれん: インフルワクチンの57倍、痙攣高頻度で有名な日脳ワクチンの7倍

厚労省公表データより浜が計算、作図

slide 38

29. アジュバントの害は脳にも長期間続く

Slide 41, 42 アジュバントがマウスの筋肉に6か月後にも残り炎症性肉芽腫を起していることが、北里研究所の中山哲夫さんの研究で分かっています(slide 41)。脳にも、アジュバントを取り込んだマクロファージが、1年後にも取り込まれることが、フランスのオーシエらの研究で分かっています(slide 42)。

Slide 43 slide 43を説明します。アルミニウムやMPLなどのアジュバントにより組織が傷害されて生じたDNA-たんぱく複合体がトル様受容体(TLR)を介して節状神経節を刺激して、失神を起こすとともに、自然免疫を刺激し、サイトカインを放出し、同時に獲得免疫も刺激して体のあちこ

ちに影響を示します。自己免疫疾患を起こすとともに、脳内に侵入したマクロファージが炎症を起こして神経を刺激し体のあちこちが痛んだり、各種の神経症状を起こす、と考えられます。

Slide 44 HPV ワクチン接種後、抗体陽性の状態が14年間続くというデータが、「利点」として述べられていますが、これは、言い換えると、アジュバントの効果が残っているからです。したがって、害もその分、長期に続くということを示しています。

30. 子宮頸癌スクリーニングの効果も疑問

Slide 45 先程スクリーニング効果として、英国のスクリーニング開始の効果のデータが示されました。このデータ

高頻度だけでなく、重篤

- 意識消失、失神、転倒、
- 蒼白、呼吸窮迫、多汗、末梢循環不全
- 間代性痙攣、転倒、挫傷

slide 39

サーバリックス1回接種1か月後、6か月後の筋肉組織中アルミを貪食したマクロファージによる炎症性肉芽腫の状態
By 中山哲夫 (北里研究所)

Cervarix 1回接種1か月後 Cervarix 1回接種6か月後

0.1mL/20g im その1/3 ~ 1/2筋注時、ヒト0.5 mL筋注時と同等の急性反応

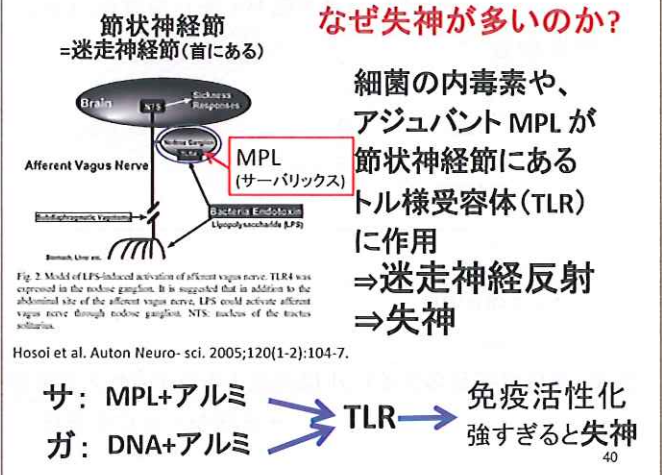
アルミを貪食したマクロファージが6か月後も大量に残る。→

局所に炎症反応が続いているとみべき。

サーバリックスも接種6か月で炎症性肉芽腫は縮小傾向と中山は言うが、

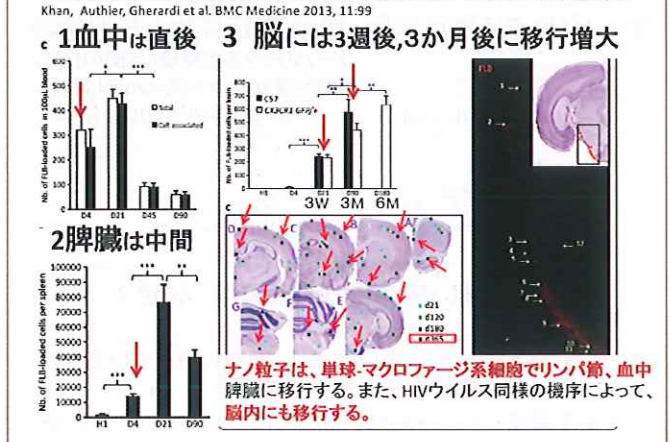
slide 41

なぜ失神が多いのか?



slide 40

生物学的活性持続粒子の、筋肉から脳への移行



slide 42

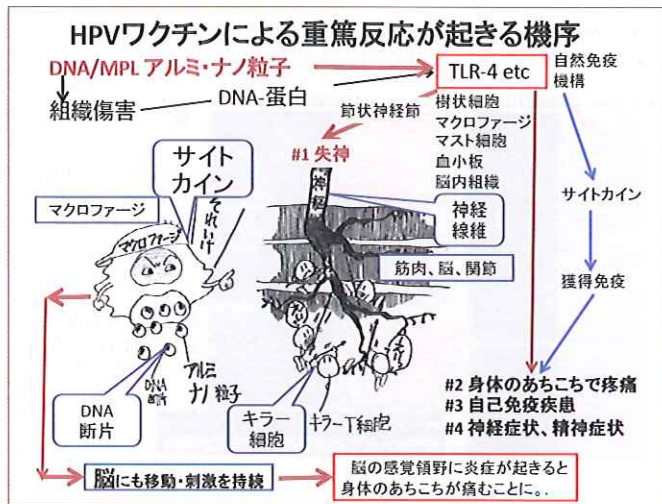
を詳細に検討した私の分析では、65歳から74歳の年齢層だけがスクリーニングの前から後で急激に減少しておりますが、他の年齢ではスクリーニングの前後で減少傾向の変動は全くありません。65歳から74歳の年齢層だけが全体に影響したと考えられ、スクリーニング効果を示すデータではないと私は解釈しています。

31. 脂質摂取が子宮頸癌死亡を減らす

Slide 46 このグラフは子宮頸癌の5歳階級別死亡率と脂質摂取量が逆相関することを示しています。タンパク質摂取量もある程度は逆相関していますが、脂質との関連の方が強いです。戦後一貫して子宮頸癌死亡率は減少してきましたが、1990年前後からは、どの年齢層も死亡率が下げ止

まり、あるいはやや増加の傾向がみえます。これはバブルが崩壊して不景気になった頃から、「おかずが一品減った」と言われますが、それと連動しているのではないかと私は見えています。

Slide 47 したがって、子宮頸癌の最良の予防手段は、感染症に強くなる。そのためには十分な脂質とタンパク質を食べることです。また、免疫を強くする、あるいは少なくとも免疫を落とさないようにするためには、睡眠時間を確保する。睡眠剤とかアルコールに頼ることは免疫を抑制するのでよくない。こういう一般的な予防方法が大事だと言うふうに考えております。



slide 43

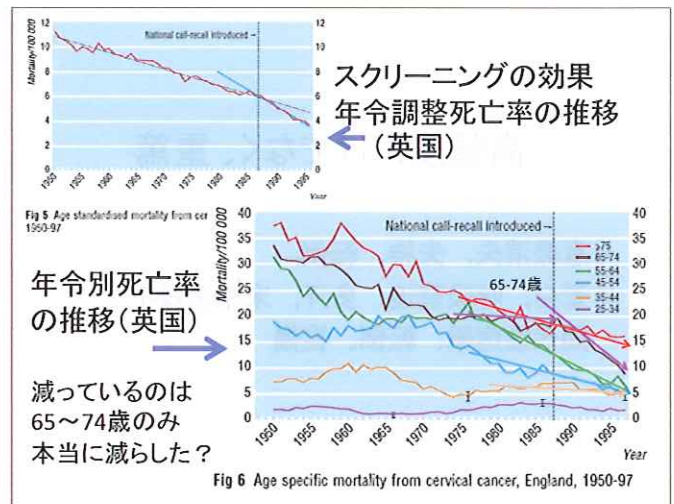
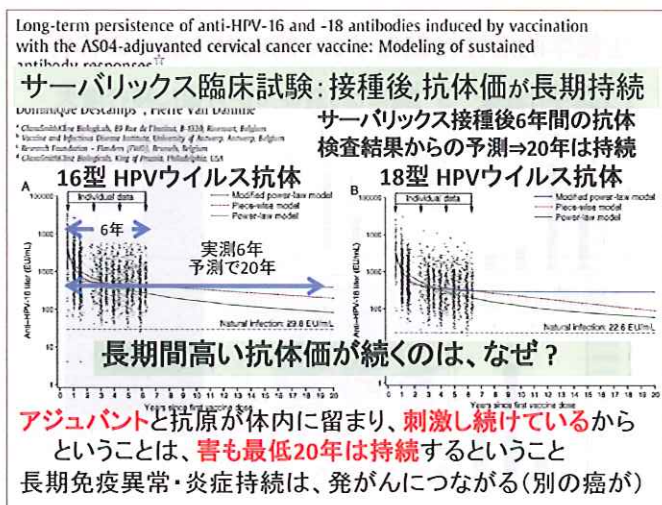
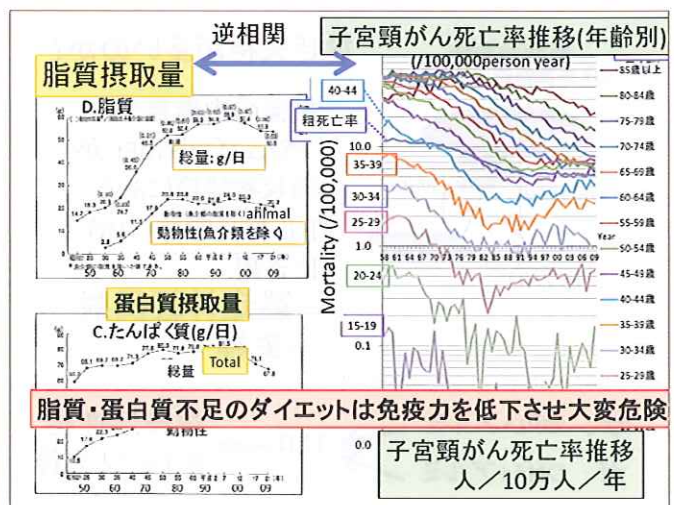


Fig 6 Age specific mortality from cervical cancer, England, 1950-97

slide 45



slide 44



slide 46

最良の予防の手段：食事と睡眠

- 感染症に強くなること そのためには、
- 十分な脂質と蛋白質を食べること。
- 脂質と蛋白質は健康な細胞に必須(低下すると細胞の機能と、構造が劣化して、ウイルスの侵入を許してしまうが、摂取でブロック)
- 十分な睡眠時間を確保する(ただし、睡眠剤やアルコールにたよらない)⇒昼間にできた体の傷を治す
宵越しの傷はもつな！！
- これはあらゆる病気の予防方法なので、子宮頸がんだけでなく、あらゆる病気にかかりにくくなる。

slide 47

32. まとめ

Slide 48 ランダム化比較試験も観察研究でも、子宮頸癌予防効果は示されていません。しかし、害に関しては、むしろ、害があるということを明瞭に示しています。

以上です。どうもありがとうございました。

質疑応答

司会: 浜先生、ありがとうございました。大変充実したデータをどうもありがとうございました。どうぞご質問ございませんでしょうか？

北村: 体調が悪い人がコントロール群に入るからどうのこうのってんですね。

浜: 名古屋調査は生のデータが得られていて、接種群と非接種群の接種前の病者の割合がきちんと求まるので、これを英文にして投稿してるんですけども、採択されないんですね。もうちょっと偉い人も一緒になって共同著者になっていただいて投稿したいと思ってるんですけども。共同著者になっていただける方がなかなか見つからなくて難儀しています。皆さんの中で共同著者になってやろうという方、おられましたら是非とも言って頂きますと、有難いです。

司会: ありがとうございます。

浜: フランスの調査、妊婦を対象にした調査、アメリカでは Kaiser Permanente という大規模保険機構の調査など、沢山の観察研究が出てるんですけども、どれ一つとして、接種前の健康状態をきちんと調整して、それを補正した接種後の比較をしていません。どうしてそれがされな

まとめ

- HPVワクチンによる最大期待予防効果は、毎年**10万人中約2人**の死亡防止(未証明)
- 子宮頸癌を減らしたとの観察研究は、健康者接種バイアスを適切に処理していないため、信頼できない。
- 害: 元気な少女が認知症様に。専門家も「見たことがない」病気が多発。名古屋調査:**2万人中6人が長期に杖/車いす要す**
- 25歳以降に接種すると、**死亡が5倍**、有意に増加
- **毎年10万人中630人が自己免疫疾患に新たに罹患**
10万人中100人超が新たに死亡(2つのRCTで確認済)
- 抗体価を持続目的のアジュバントが組織を破壊し、脳をはじめ全身に残留し刺激・炎症を続けるため
- 炎症の持続は発がんにつながる⇒他の部位の発癌も憂慮される(子宮頸癌を上回る可能性もある)。
- 到底、害を上回る利益が得られると期待もできない
- **HPVワクチンの接種は中止すべき**

slide 48

いままになってるのかなと言うのが、私にとっては、もう不思議でたまりません。

北村: 接種前のそれを調べるのは大変だからやらないってことですよ。

浜: 調べて調整すると、多分逆の結果が出ますので。HPV ワクチンの害があるということが出ることが心配だということで、調査の項目にそもそも入れられていないということではないかなと思います。

北村: 話は違うんですが、アルミニウム・アジュバントは非常に悪いんですね。いつまでも残って、それが自己免疫疾患を起こすんですね。

浜: だからアルミニウムをマクロファージが食いましてですね。その食ったマクロファージが完全に壊れなくて、そのまま少量のアルミニウムだと、そのままあっちこちの組織に行きますし、それからフランスの Ausier 教授らの動物実験の結果では、脳にも移行する。先程最後のところで示しましたが、1年後に移行していると言うか、体のあっちこちの組織にあるマクロファージが身体中に移動しまして、そのうち脳に蓄積することで、脳に炎症を起こして脳の皮質なり、脳幹などあらゆる部分を刺激しますから、体のあちこちが刺激されて痛みが生じたり、あるいは痙攣が生じたり、一時的に眼が見えなくなったりと言う、非常に不思議な、一見解釈が難しい、今までの既存の知識では解釈が全く難しい症状が起こります。

しかし、アジュバントを取り込んだマクロファージが脳のあちこちに蓄積して炎症を起こして刺激しているなら、不思議に思える症状をうまく説明が出来るわけです。

somatic symptom disorder は、少し前までは「身体化障害」、もっと以前は「ヒステリー」と言われていましたが、今、日本語では「身体症状症」と訳されていますが、医学的に説明ができない病気は得てして、心身症として解釈されがちです。しかし、脳の中に長期に停留したアジュバントを取り込んだマクロファージが炎症反応を起こして各種の不思議な症状を起こしているとする、十分に害反応として説明が可能であると考えています。

北村: 最近新しく出来たガーダシル9価ワクチンですが、やっぱり、アルミニウムのアジュバントは同じなんでしょうか？

浜: 詳しくは点検していないんですけども、基本的にそのガーダシルの4価のワクチンはずね、アルミだけではなく、不純物として、製造の過程で出てきたRNAとかあるいはDNAが含まれていて、それがアルミとくっついて安定して存在しておりますので、そのためにより強いアジュバント効果を発揮すると言う風に考えます。(講演後に改めて点検したところ、1回分0.5mL中のアルミニウム塩の量は、ガーダシルが500mgに対して9価のシルガードは225mgと半分程度に減量されています。しかし、審査報告書などをみましても、不純物については黒塗りされていて不明でした)。

北村: ちょっと全く話違うんですが。コロナウイルスのコロナのワクチンも messenger RNA でしたかを使ってやってるんですが、これは問題ないんでしょうか？

浜: 私ちょうど今言おうかなと思ってたところなんですが、messenger RNA そのものは、いわゆるポリエチレングリコール(PEG)という脂質で包んだナノ粒子と言われていますけれども、ポリエチレングリコールはたったの7%でありまして、主な脂質はですね、56%を占める長ったらしい名前の cationic lipid、つまり、非常に毒性の強い lipid ですよ。それだけじゃなくて、製造過程で出てきた、二重鎖の RNA だとか、あるいは DNA も不純物として含まれていますので、cationic lipid とおそらく RNA や DNA がくっついてですね、おそらくアジュバント効果を発揮すると思います。

北村: そういうものはなかなか代謝されてなくなるんですか。

浜: なくなるんですね。だから、アジュバント効果が長期に続きますので、何週間、場合によっては何年もおそらく、アジュバント効果が続いて、自然に感染してできる抗

体よりもずっと強い抗体価ができる原因になっております。だから効果だけじゃなくて、害もおそらく現れうると思います。

北村: ギランバレー症候群みたいな自己免疫疾患も、やっぱり現れるんですかね。現れているらしいけど。

浜: アストラゼネカの新型コロナワクチンはウイルスベクターワクチンですが、そのものはおそらくアジュバント効果を発揮するのでしょうか。さっそく MS(多発性硬化症)が出てますし、これも一般人口に比べますと数10倍、人年法でやりますと150ぐらいの人年の発生率になります。

北村: はい、わかりました。なんか質問がたくさんあるそうで、お願いします。

司会: 井戸田先生、一言お願いいたします。

井戸田: えっと今のメールに書いた通りなんですけれども、ランセットの VIVIANNE 試験ですが、死亡者の死因リストで見るとワクチンとの関連が考えにくいのですが、いかがでしょうか？

浜: その点ですが、むしろ関連がないからこそ、関連があるという逆説的なことが言えるのではないかなと思います。いわゆる HPV 関連の癌とか、そういうものではなくて、自己免疫疾患だけではなくて、あらゆる疾患を増加させる可能性がありますので、そういう意味で、総死亡率で比較しております。ランダム化比較試験で、プラセボ群と比較して有意差をもって総死亡が増えたことを評価しないといけないということになります。

(講演後補足: 適切に割付されて偏りのない2群で、ワクチン群とプラセボ対照群で差があるアウトカムは、通常、ワクチンによってその差が起こったと解釈する)

井戸田: ワクチンを射たなかったコントロールの人たち。5人死んでますけども。何か違うワクチンによる死亡と言う可能性もあるわけですね。

浜: 射たなかったことによる死亡じゃなくて、コントロール群に比べて HPV ワクチン群の死亡率が高かったということです。

井戸田: ということは、control ということは HPV ワクチンは射っていないということですので、それに関連する死亡という可能性も逆説的にはありえるということでしょうか？

浜: んーちょっと意味がよくわからない。

井戸田: コントロールグループで亡くなった方が5人いらっしゃるそうなんですけども。

北村: コントロールのワクチンのために死んじゃったんじゃないかと言ったよね。ということですかね。

浜: もちろんコントロール群でも、ある程度は死んでる訳ですけども、時期別にみると非常に大きな差がありますし、全体としてみても、やはり、有意な差がありました。ということで、これは総死亡に対して、HPV ワクチンは有意に死亡率を高めたというふうに解釈する。

井戸田: ワクチンを射った人は100%いずれは亡くなりま

すので。

浜: そうではなくて、それはこの観察に……。

井戸田: cause of death の中には、例えば他殺ですとかっていうのが入っていますので、まあそれがそのワクチンとの関連というふうにちょっとこう考えにくいなあと思った次第です。

浜: 精神的なあるいは何らかの神経系の異常を起こすということが大切ということにも関連する可能性が否定はできないというふうに私は思います。

井戸田: control group で nasopharyngeal cancer で亡くなった方がいらっしゃいますけども、この方は HPV ワクチンを射たなかったことで、nasopharyngeal cancer になったという可能性も考えられるということでしょうか？

浜: 何 cancer？

井戸田: Nasopharyngeal cancer(中咽頭癌)で亡くなっている方が1人いらっしゃいますけれども、これ control group です。

浜: はあまあ、そういうのも……。

井戸田: そうするとワクチンを射たなかった事によって、亡くなった可能性があるという逆説的に考えられるなと思いました。

浜: だからそういうふうなことも含めてですね。総死亡率であらゆる病気による死亡の原因は問わず、兎も角、死亡した人全体を比較すると、有意に HPV ワクチン群の方が多かったということを何回も申し上げているんですけど。個々のことに関しては言っておりません。

司会: 他にご質問がございませんでしょうか？

北村: 長い間、先生方ありがとうございました。今日のお話はなかなか難しくてあれなんですけど、アジュバントというのは昔からあって、この注射射った方が沢山死ぬんだと云われています。なかなか難しいですね。今日のお話はですね、前回と同じようにテープ起こしをしてるんですね。このディスカッションも含めて1冊の本にまとめたいと思いますので、今日発言された先生方も是非ご協力お願いしたいと思います。

今日は本当に遅くまでありがとうございました。大変勉強になりました。後ほどこれはいつ頃まとめるのかな？冬頃になるかもしれませんが、「性の健康」の別冊の形で出しますので、よろしく願いいたします。

司会: 本日は大変長い時間お付き合い頂きまして、ありがとうございました。いろんなご意見、まだまだあるところとか思います。チャットもしくは財団宛のメールにご意見いただければと思っております。本日は大変ありがとうございました。

鈴木らのサブグループ解析の接種後発症者の選択

(接種前発症症状の除外方法)

Slide 32-2

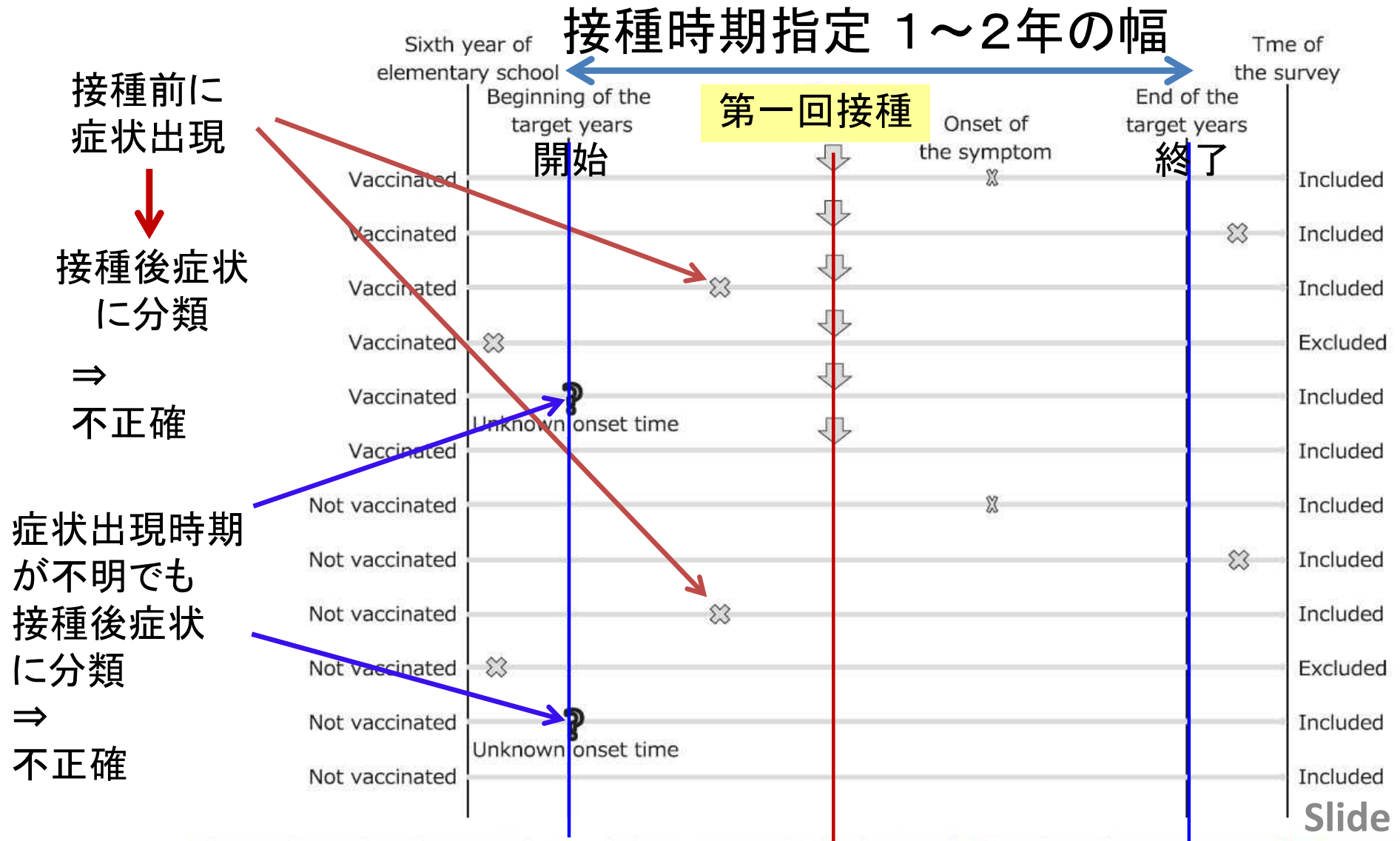


Fig. 2. Subjects for subgroup analysis excluding symptoms that had occurred before the earliest target year of HPV vaccination.

結論: 鈴木調査では起点の幅が広く、接種前(起点前)の症状が起点後に誤分類され、その結果、特に重篤な症状「杖や車いすが必要」で差がなくなったと考えられる。

公益財団法人 性の健康医学財団 総裁・名誉会頭・名誉理事長・理事・監事・評議員

総 裁	中山 太郎	元衆議院議員	令和3年9月1日現在
名誉会頭	熊本 悦明	札幌医科大学名誉教授	名誉理事長 阿曾 佳郎 東京大学名誉教授・藤枝市立総合病院 名誉院長
理 事 長	北村 唯一	東京大学名誉教授	
常務理事	久保田俊郎	国家公務員共済組合連合会東京共済病院院長 東京医科歯科大学名誉教授	監 事 鈴木 基文 東京都立墨東病院泌尿器科部長 評議員 今井 博久 東京大学大学院医学系研究科
常務理事	岡 慎一	国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター長	地域医薬システム学講座特任教授
常務理事	渡會 睦子	東京医療保健大学 医療保健学部看護学科教授	評議員 木村 好秀 一般社団法人東京産婦人科医会顧問 評議員 澁谷 倫子 川崎市保健所高津区役所 地域みまもり支援センター担当課長
理 事	赤枝 恒雄	赤枝六本木診療所院長・元衆議院議員	評議員 島村 正喜 能美市立病院泌尿器科医長
理 事	松村 金榮	丸松物産株式会社代表取締役会長	評議員 田中 政信 公益財団法人日本産婦人科医会顧問
理 事	荒川 創一	三田市民病院事業管理者兼病院長	評議員 玉木 康博 フューチャークリエイイト株式会社
理 事	飯島 正文	新百合ヶ丘総合病院皮膚疾患研究所所長	評議員 西大條文一 公益財団法人研医会理事
理 事	岸本 寿男	公益財団法人岡山県健康づくり財団 健康づくり総合センター附属診療所長	評議員 早川 智 日本大学医学部医学科微生物学教授 評議員 松浦 賢長 福岡県立大学看護学部教授
理 事	久米 春喜	東京大学大学院医学系研究科泌尿器外科学分野教授	評議員 松崎 政代 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻教授
理 事	齋藤 益子	関西国際大学保健医療学部看護学科教授	評議員 松峯 寿美 東峯婦人クリニック名誉院長
理 事	寺田 央巳	医療法人社団師友堂寺田クリニック院長	評議員 宮崎 文子 前東京医療保健大学東が丘・立川看護学部教授
監 事	大貫 友久	税理士法人日本会計グループ	

賛助会員一覧

株式会社アルバコーポレーション
医学図書出版株式会社
杏林製薬株式会社
小林製薬株式会社
一般財団法人 近藤記念医学財団

医療法人社団 新吉原会
株式会社パピルス
株式会社ビー・エム・エルBML総合研究所
ホロジックジャパン株式会社
ロシユ・ダイアグノスティクス株式会社

◆◆◆編集後記◆◆◆

■HPV特集の第2弾をやっと校了した。今回の目玉は3点で、一つは日大川名 敬先生の乳酸菌を用いた経口子宮頸癌ワクチン製造の試みで、これが成功すれば、痛くて副反応の強いワクチンを注射しなくて済むので、大変素晴らしい研究だ。近い将来の成功を期待している。もう1点は井戸田先生のMSMに於ける肛門管扁平上皮癌の増加傾向であり、これからHIVのハート療法が進むと更に増加してくる気配であり、MSMの人達への肛門管扁平上皮癌に対する啓発を更に強める必要がある。最後に第3点は浜六郎先生の子宮頸癌ワクチンの副反応による害とそのメカニズムのお話である。これは、平成26年11月9日に水戸市で行われたHPV第1弾のお話とはほぼ同様であったが、何度聞いても恐ろしいお話だ。アルミニウムを含むアジュバントが注射部位の筋肉組織を破壊し、そこから出てきたDNAや細胞内成分と結合し、その混合物が安定化してマクロファージに貪食され、そのマクロファージが全身を巡り、遂には脳細胞にまで到達し、20年間も壊れることなく存

在するため、全身至る所に痛みなどの副反応を継続して起こす。また自己免疫賦活作用によりギランバレー症候群などの自己免疫疾患を誘発する。その外にも、頭部副交感神経節に作用して迷走神経反射を起こし、失神するなど、怖いお話ばかりである。聞くところによると、厚労省も重い腰を上げて、来年4月から政府による子宮頸癌ワクチン接種勧奨を再開するとのことである。子宮頸癌ワクチンの副反応は他の一般インフルエンザワクチンなどに比べて、副反応が20倍も多く、しかも強烈であり、10年、15年も続くとのことである。又もや中止に追い込まれるのではないかと、危惧する次第である。これに対して、都立墨東病院の鈴木基文先生の発表にあるように、女性の自己採取により、まずHPVの存否を確認し、その保菌者のみに子宮頸癌検診を無料で行うのがよいと編者は思っている。その方が安上がりで、若い女性も喜ぶと思う。今後、厚労省もHPV自己採取の奨励を進めるような方向性を打ち出してもらいたいものである。(TK)

性の健康(臨時増刊号)

Vol. 20 No. 4(通巻46号)
2021年11月20日 発行

発行所 公益財団法人 性の健康医学財団
〒113-0034
東京都文京区湯島 2-31-6
湯島堀井ビル
電話 03-3813-4098
FAX 03-3813-4107

発行人 北村 唯一
編集 北村 唯一(本財団理事長)
委員長 早川 智(日本大学医学部)
副編集長 菊地 香(サンデー毎日)
編集委員 渡會 睦子(東京医療保健大学)
熊本 美加(フリーランス)
福田 和子(フリーランス)
高橋 教子(フリーランス)
小林 爽香(大垣市民病院)

中野 敏夫(株式会社パピルス)
根岸 暁(本財団事務局長)
吉澤 留美(本財団事務担当)

印刷 株式会社パピルス
〒101-0051
東京都千代田区神田神保町3-25-11
電話 03-5215-7001

禁無断転載

© 公益財団法人 性の健康医学財団 2021