

# 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

2021.3.14

臨床現場の医師のための性感染症最新講座

NPO医薬ビジランスセンター

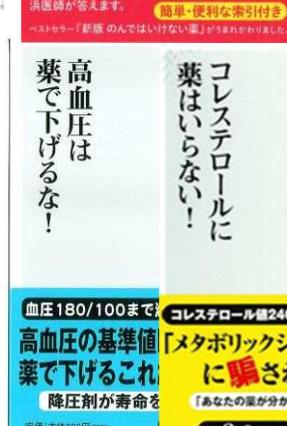
## 薬のチェック

浜 六郎 <http://npojip.org>



COVID-19用ワクチン: 日本では有用か?  
高齢者・若者いずれでも利益よりも害が上回る

腰痛での薬物治療は利益よりも害が上回る

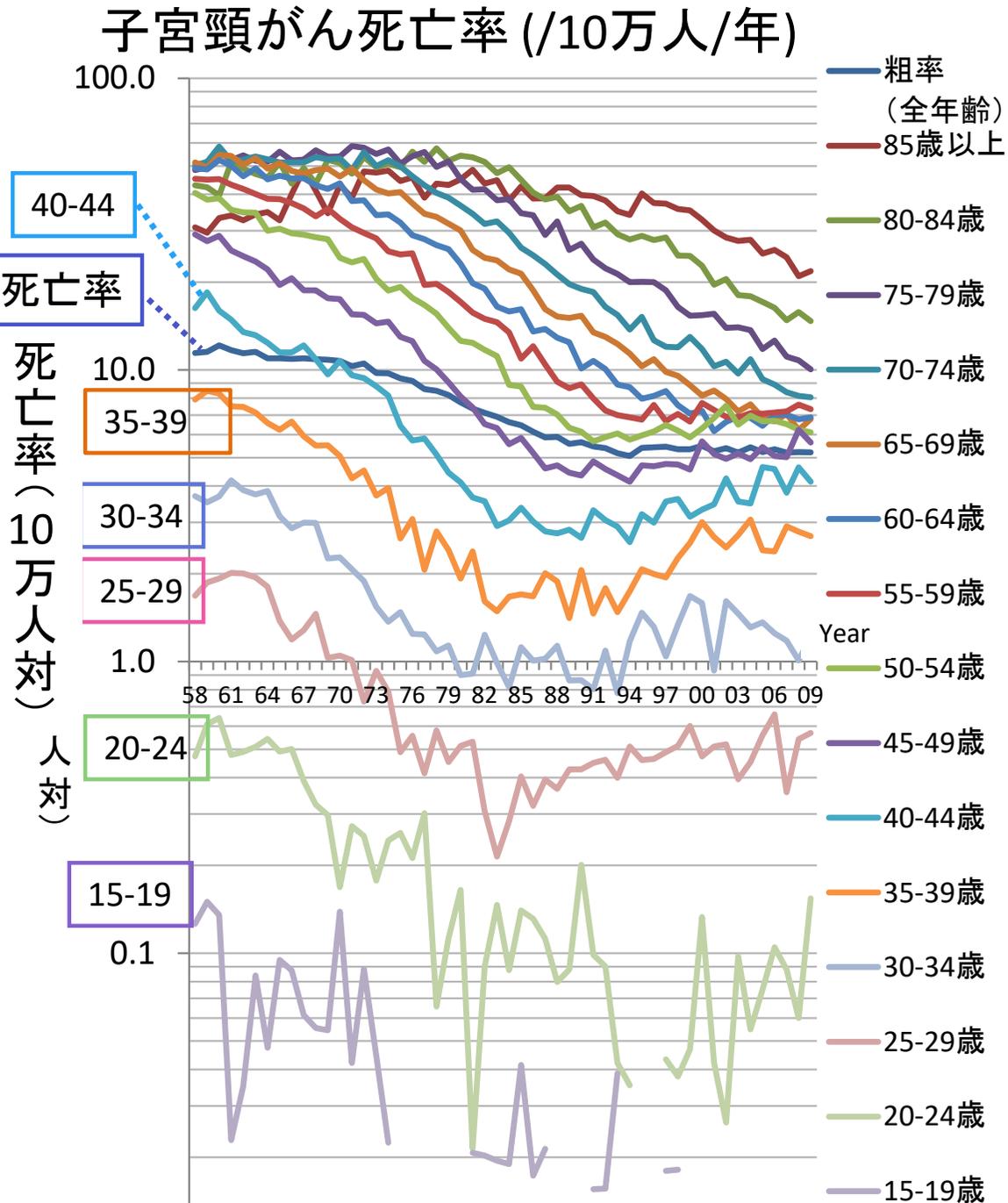


1.子宮頸がん死亡率は急速に低下してきた

2.なぜワクチンが必要?

3. HPVワクチンの害は多くないというが・・・?

4.臨床試験、疫学研究、臨床報告、専門家の報告は?



5歳階級別子宮頸がん死亡率推移 (/100,000person year)

# 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**目標**:子宮頸がんによる死亡率減少だが、  
害も含めると、**最終目標**:総死亡の減少とすべき
- では、HPVワクチン接種対象者が**15歳**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 総死亡率

**5-10年後(20-24歳)の5年間: 1.0 0.05未満 21 /10万人年**

この率だと、15歳の10万人を**10年追跡して5-10年後(20-24歳)の5年間で**

子宮頸がん罹患患者数:  $1 \times 5 = 5$ 人

子宮頸がん死亡者数:  $0.04 \times 5 = 0.2$ 人

総死亡者数:  $21 \times 5 = 100$ 人

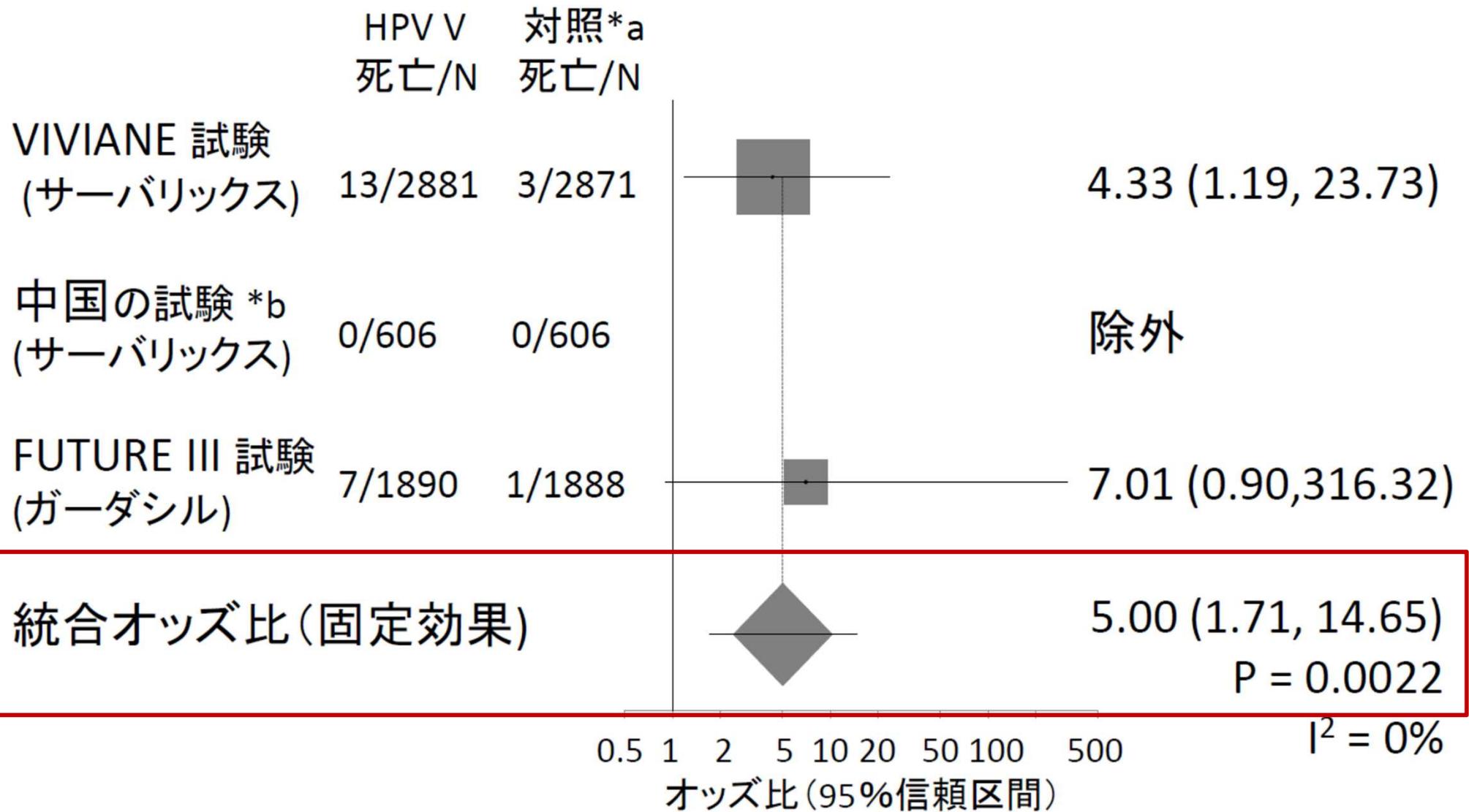
⇒ランダム化比較試験(RCT)による子宮頸がん予防効果検出は不可能  
だが、総死亡に影響があるなら検出できるかもしれない

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による子宮頸がん死亡率への影響は不可能か？

# HPVワクチンは25歳以上の死亡率を5倍高める(4年間) 利益でなく害を明瞭に示している



\*a:アラムアジュバントまたはアジュバント入りB型肝炎ワクチン. \*b: 追跡期間は1年,他は4年.

# 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。



# Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers

## ワクチンがHPV関連浸潤がんを防止する

Tapio Luostarinen<sup>1,2</sup>, Dan Apter<sup>3</sup>, Joakim Dillner<sup>2</sup>, Tiina Eriksson<sup>4</sup>, Katja Harjula<sup>4</sup>, Kari Natunen<sup>4</sup>, Jorma Paavonen<sup>5</sup>, Eero Pukkala<sup>1,4</sup> and Matti Lehtinen<sup>2,4</sup> Int. J. Cancer: 142, 2186–2187 (2018) フィンランドの研究 2018

**Table 1.** Numbers (*n*) and incidence rates (/100,000 woman-years) of human papillomavirus (HPV) associated invasive cancers in cluster-randomized cohorts of altogether 9,529 14- to 17-year-old female HPV16/18 or HPV6/11/16/18 vaccine recipients and 17,838 non-HPV vaccinated, originally 14- to 19-year-old women<sup>2-4</sup>

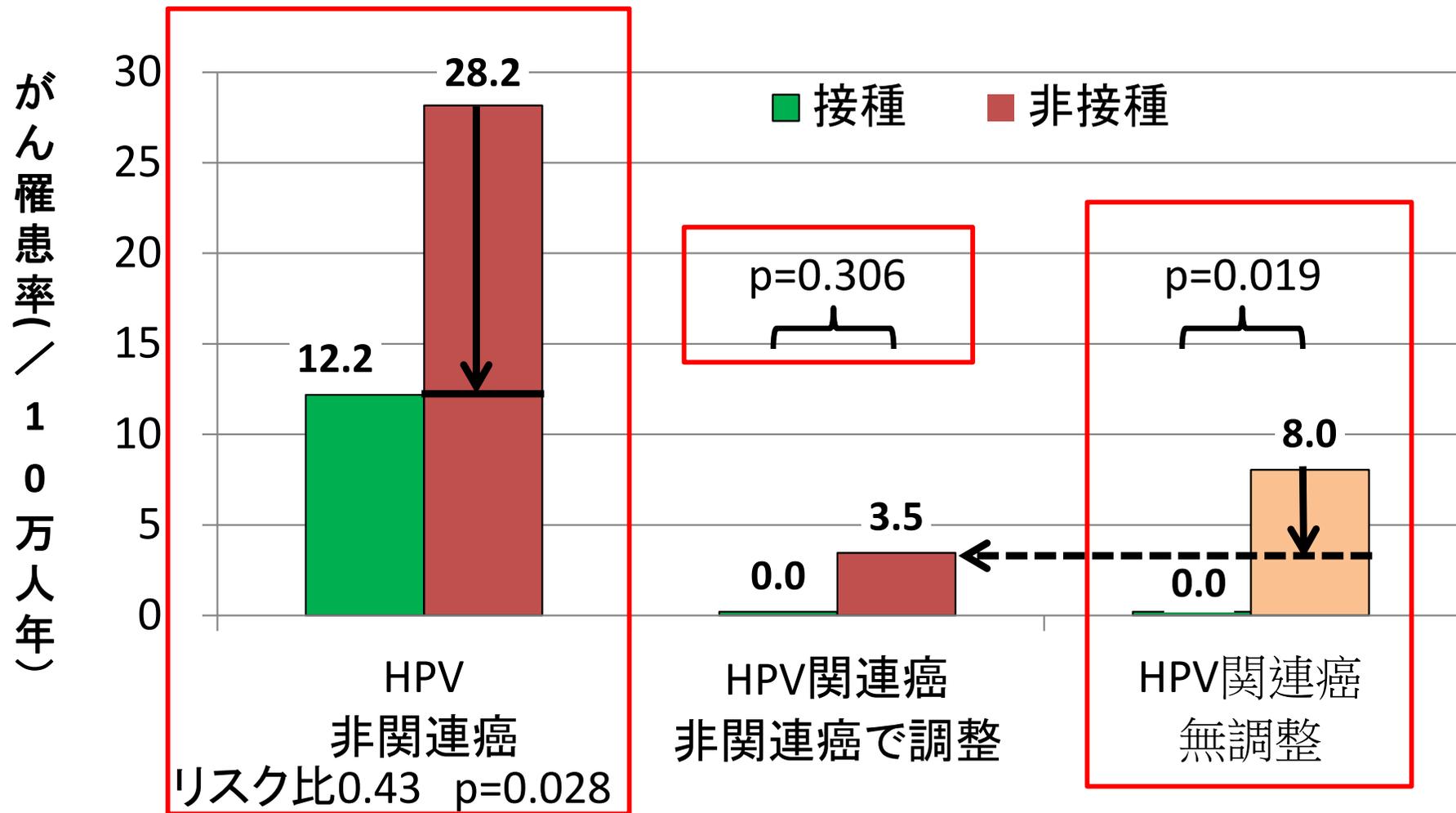
Malignancy		接種群			非接種群		
		Person years	<i>n</i>	Rate (95% CI)	Person years	<i>n</i>	Rate (95% CI)
Cervix cancer	HPV関連 浸潤がん	65,656	0	–	124,245	8	6.4 (3.2, 13)
Vulva cancer		65,656	0	–	124,245	1	0.8 (0.1, 5.7)
Oropharyngeal cancer		65,656	0	–	124,245	1	0.8 (0.1, 5.7)
Other HPV cancers <sup>1</sup>		65,656	0	–	124,245	0	–
All HPV associated invasive cancers		65,656	0	–	124,245	10	8.0 (4.3, 15)
Breast cancer	乳がん	65,656	2	3.0 (0.8, 12)	124,245	10	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, 18)
Non-melanoma skin cancer		65,656	2	3.0 (0.8, 12)	124,245	3	2.4 (0.8, 7.5)

RR=  
0.43  
∠

<sup>1</sup>Vaginal 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 passive follow-up were by the population-based Finnish Cancer Registry.

- 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人年に対して、ワクチン接種群では0/65,656人年であり、**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 × 0.43 (4.3/124245人年) これだとどうなるか。**

# 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。

# HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

スウェーデンの研究2020

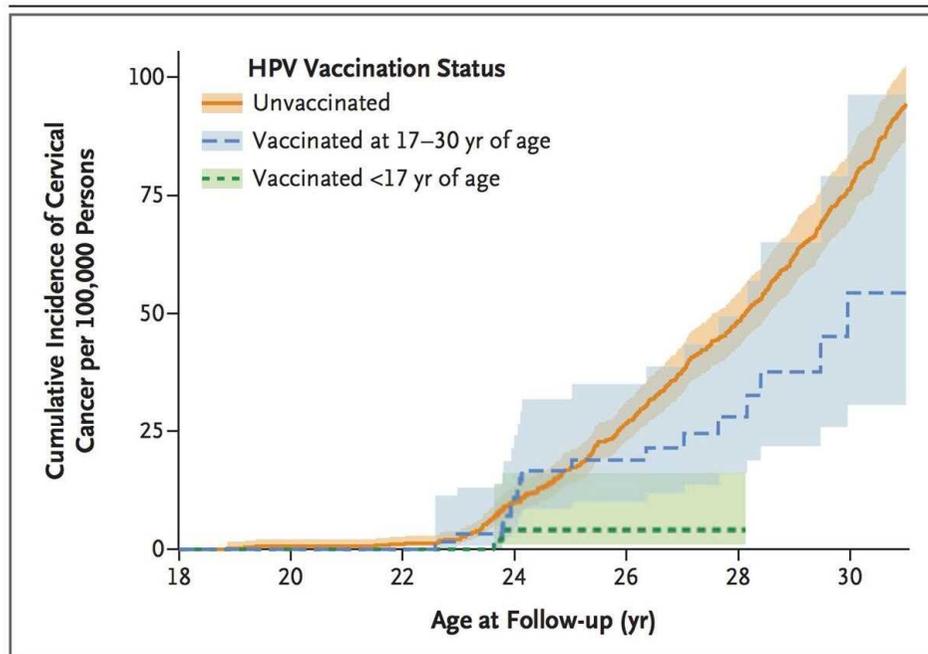
Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D.,  
Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D.,  
Karin Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D.,  
and Pär Sparén, Ph.D.

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のでしょうか？



**Figure 2.** Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

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。

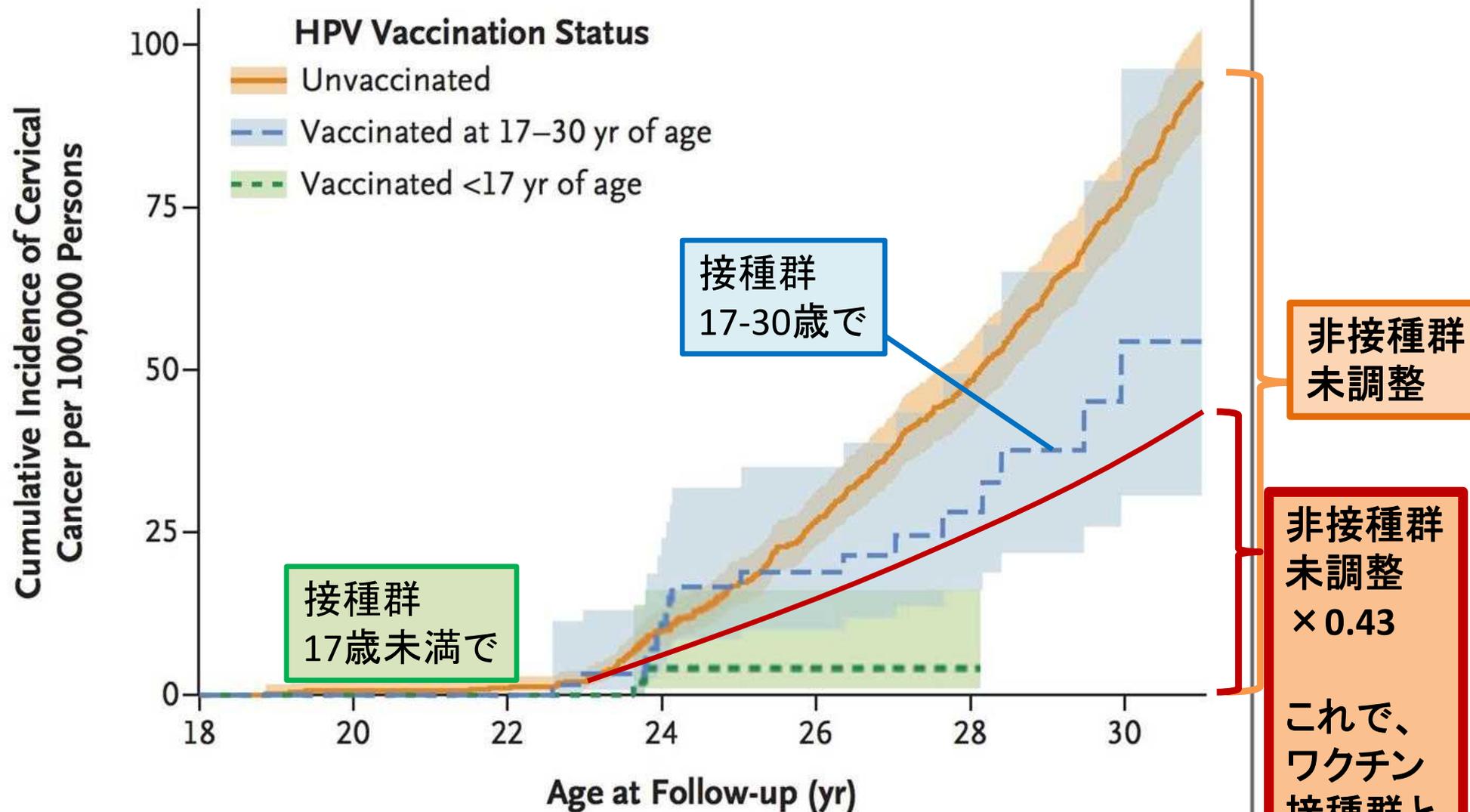
**Table 2. HPV Vaccination and Invasive Cervical Cancer.**

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)*
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		Reference = 1 $1 \times 0.43 = 0.43$ <b>これが真のreference</b>		
Vaccinated before age 17 yr	2	0.10 (0.02–0.39)	0.19 (0.05–0.75)	0.12 (0.00–0.34)
Vaccinated at age 17–30 yr	17	3.02 (1.88–4.86)	0.64 (0.39–1.04)	0.47 (0.27–0.75)
Status according to age cutoff of 20 yr		Reference = 1 $1 \times 0.43 = 0.43$ <b>これが真のreference</b>		
Vaccinated before age 20 yr	12	0.49 (0.28–0.83)	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)

\* The 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。**



**Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.**

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

# 2. 害の評価

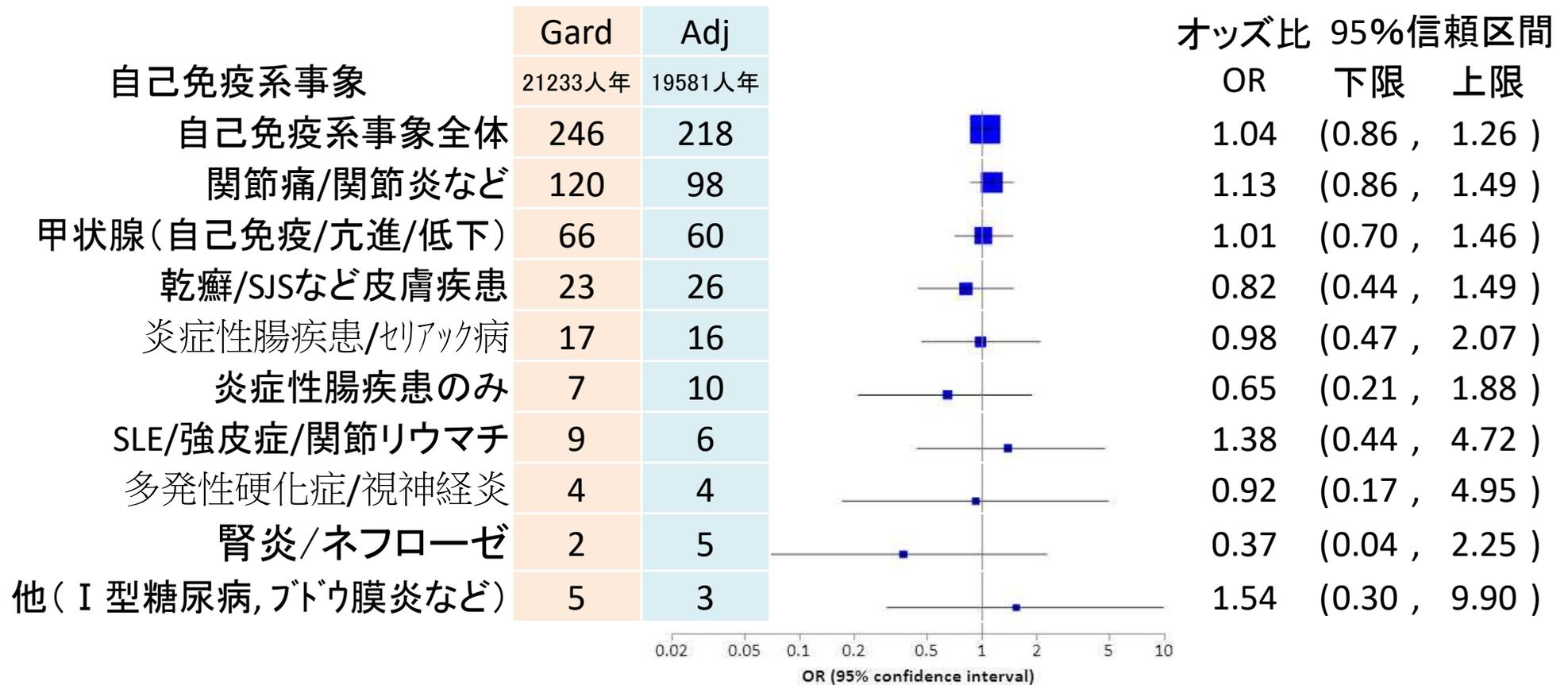
## 2-1. RCTの限界

- 大部分のRCTは、対照群に対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。

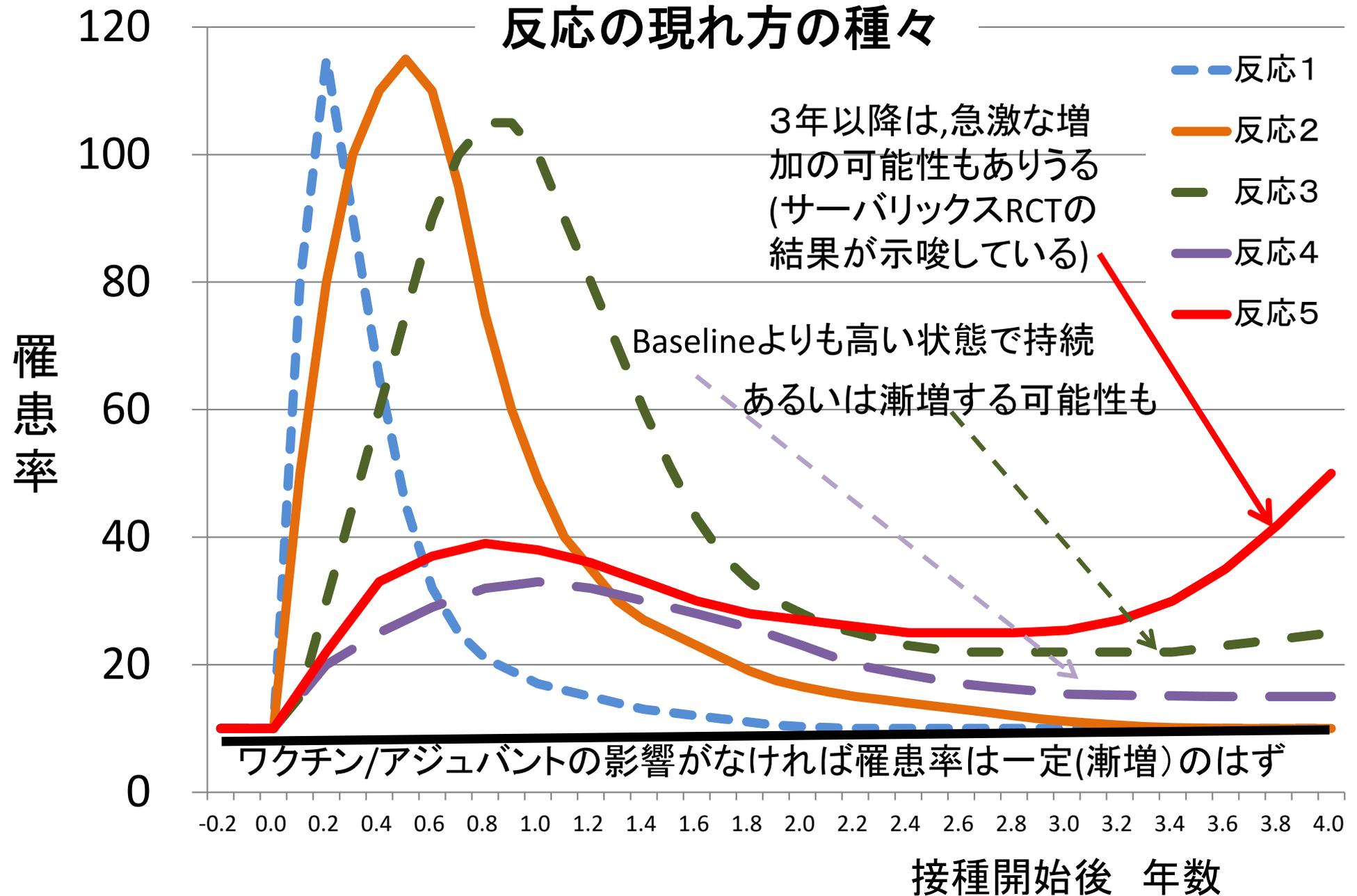
# RCTの対照群との比較：自己免疫系事象の危険度：全期間 ガーダシル群 (Gard) vs 対照群(主にアラムアジュバント: Adj)



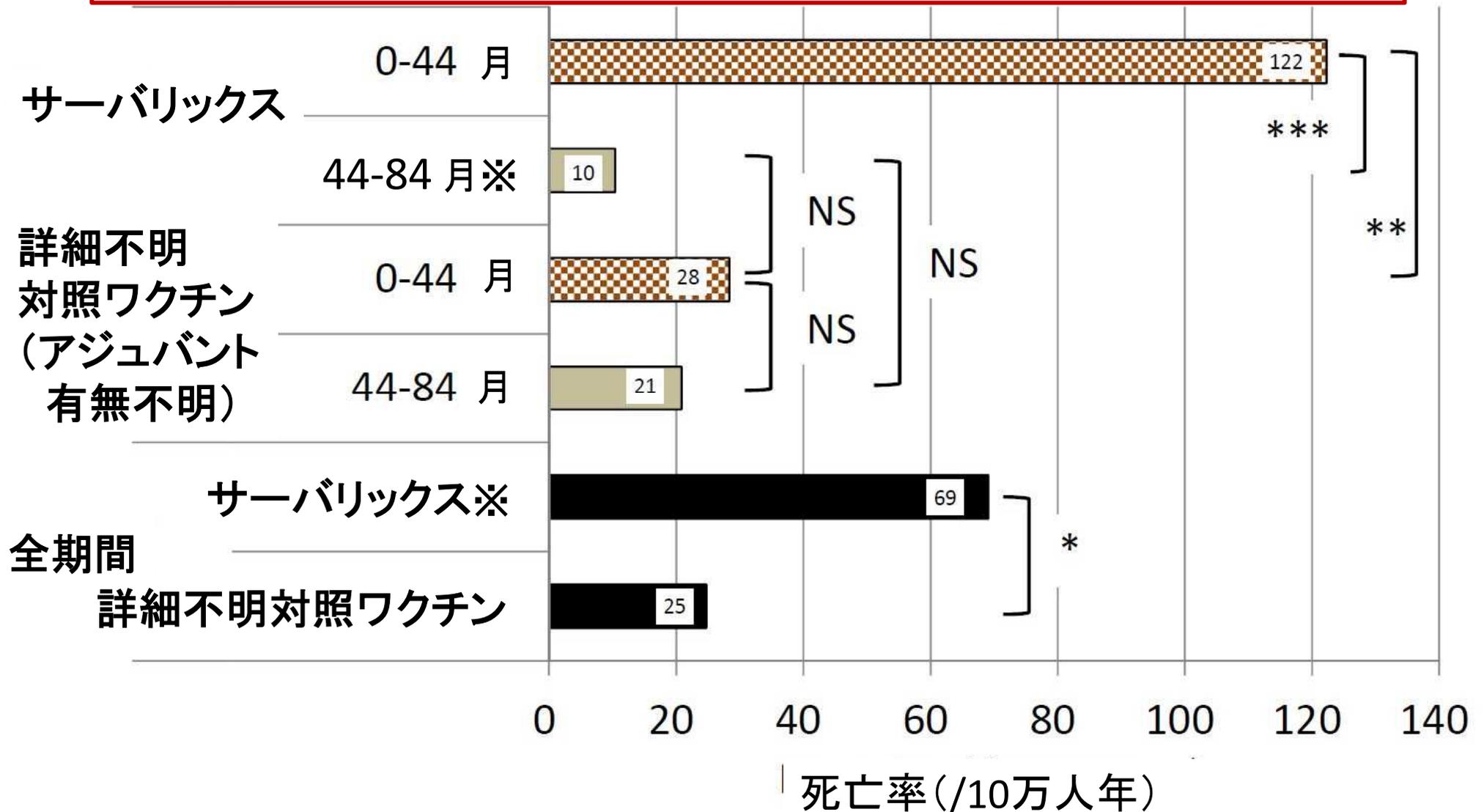
## どのイベントもガーダシル群と対照群で差なし

(なお, 0-7Mは関節痛/関節炎などがガーダシル群に有意高率。7M-2年は同様, 他は同様)  
⇒RCTで対照群と比較して有害事象の頻度に差がないことが、安全性の証明にならない。

## 2-2. RCTの限界の解決法 1) 時期別の変動をみる

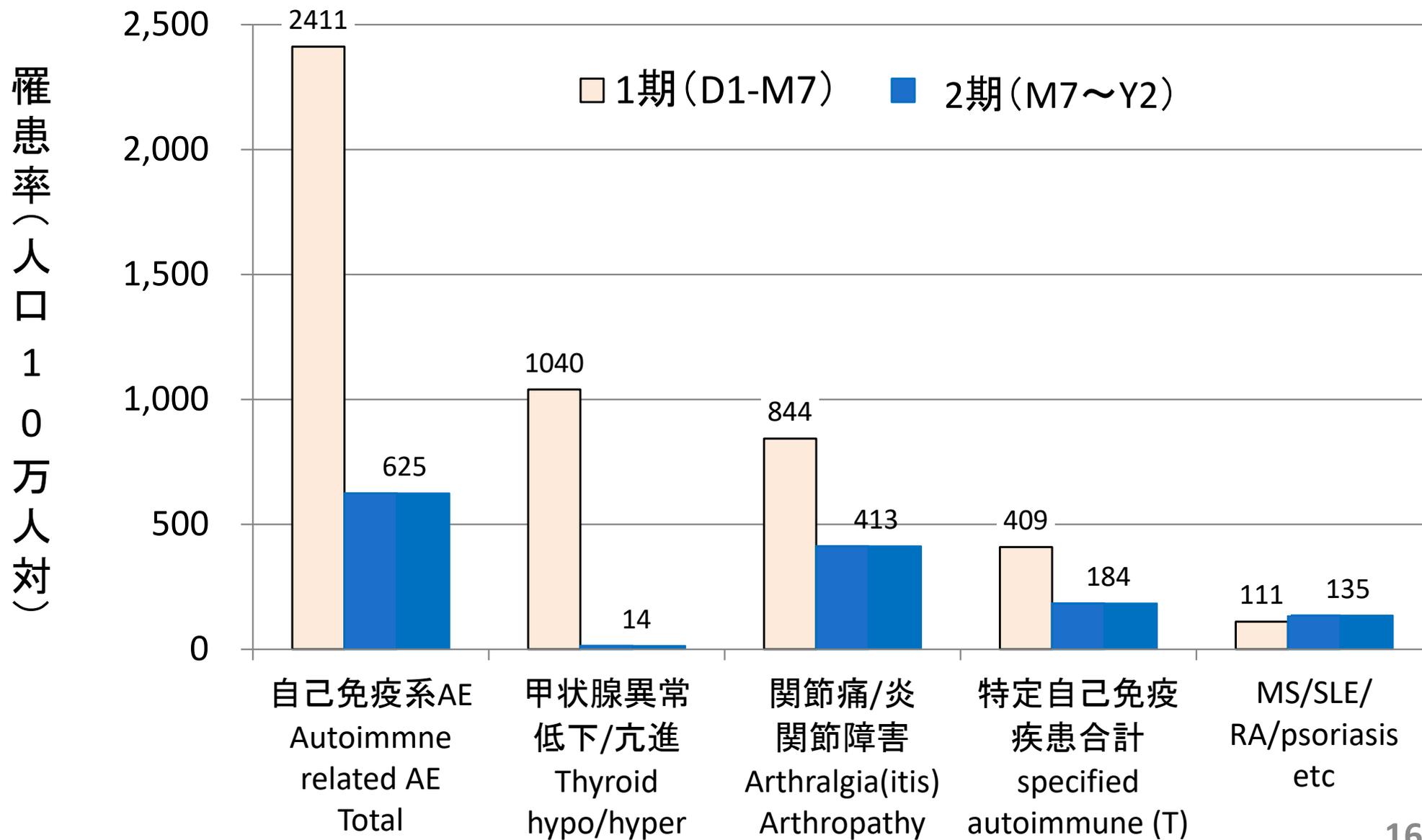


# 追跡期間4年まで、サーバリックスによる総死亡率が高い (サーバリックス vs 対照(詳細不明ワクチン), VIVIANE 試験)

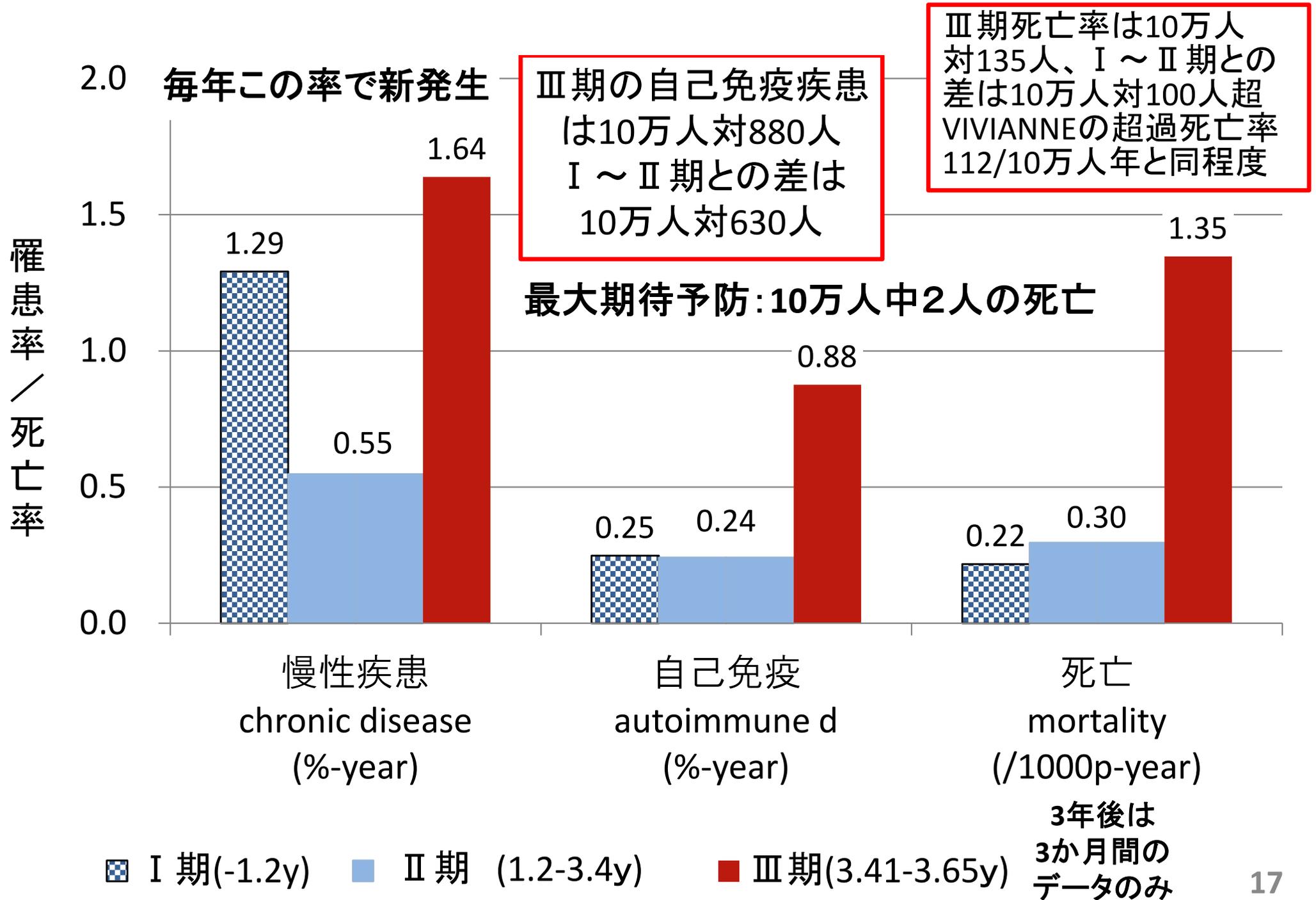


\*: p=0.04, \*\*: p=0.013, \*\*\*: p=0.0025, ※: 接種52か月後の乳がん死亡例を含む

図3 ガーダシルRCTにおける自己免疫疾患の時期別比較  
 (1)まとめ(ガーダシル群+アラムadj群)



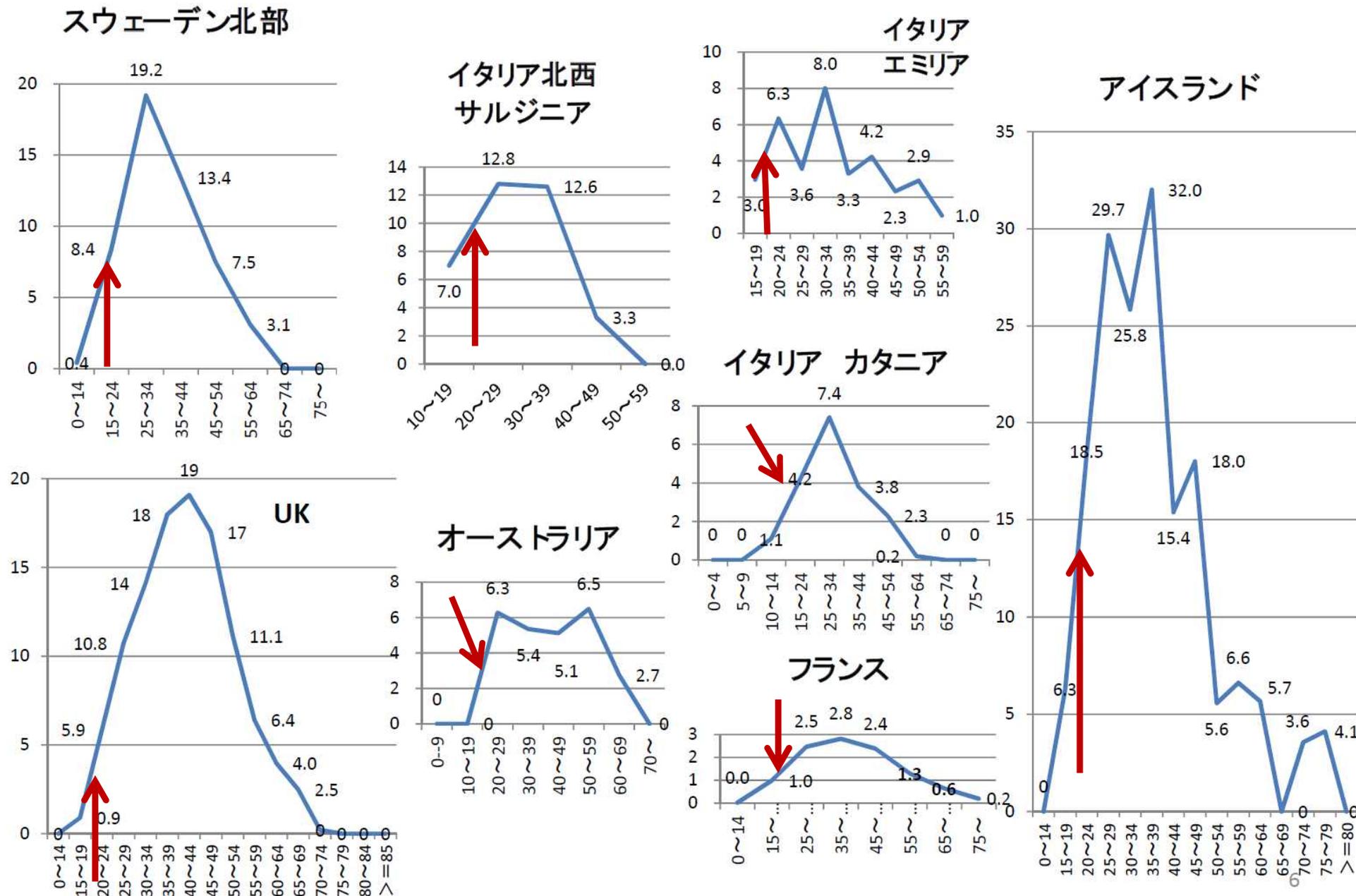
# サーバリックスRCT:慢性/自己免疫疾患/死亡率の時期別比較



# 2-2. RCTの限界の解決法

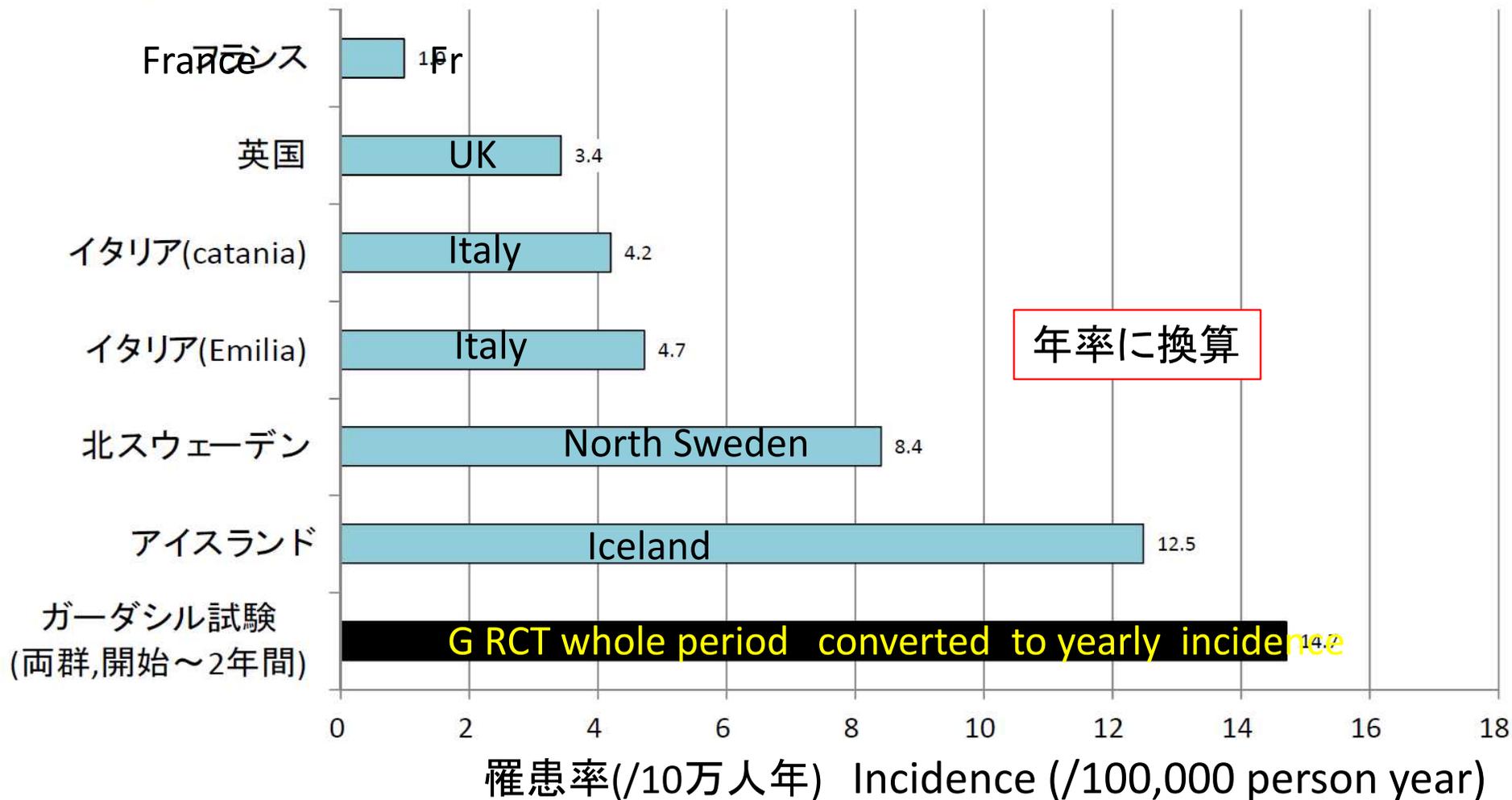
## 2)一般人口罹患率と比較

### 多発性硬化症の年齢別罹患率（一般人口,女性）



# 多発性硬化症罹患率比較

(一般人口15~24歳女性 および ガーダシル試験時期 全期間)

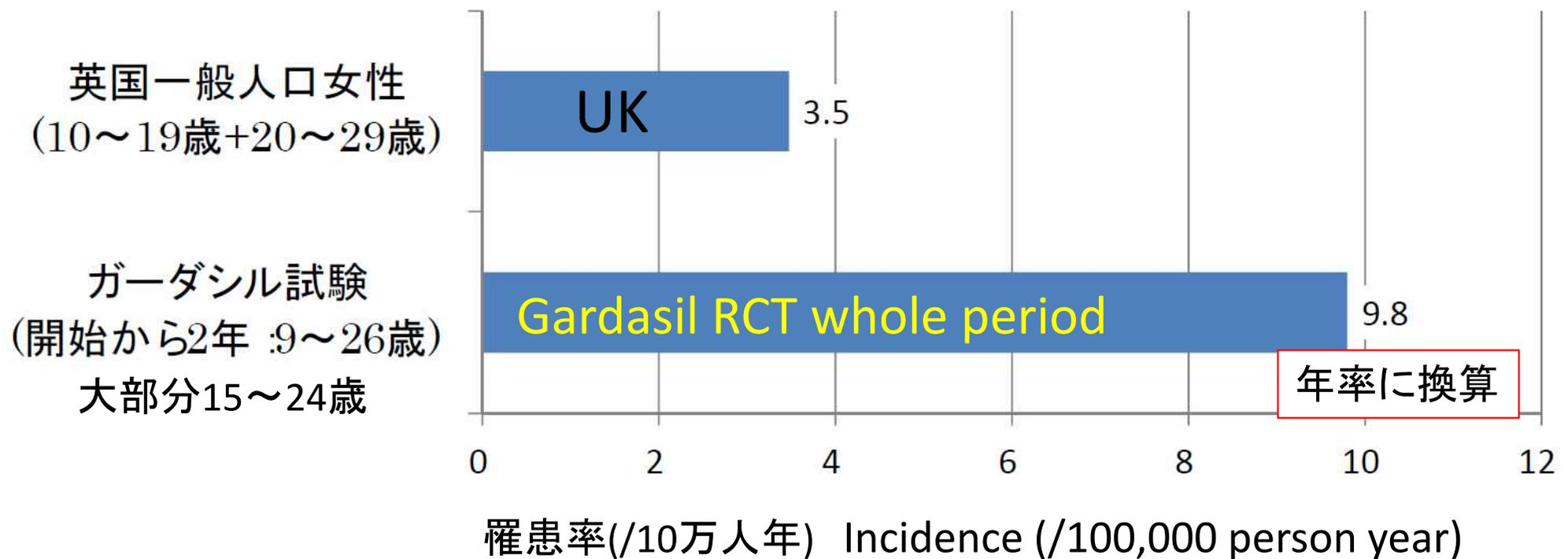


ガーダシルを接種すると、北欧を除く各国同年齢の女性よりも、年間10万人あたり10人が余計に多発性硬化症を発症することに

自然発症の3~15倍

# SLE罹患率比較

(一般人口15~24歳女性 および ガーダシル試験 全期間)



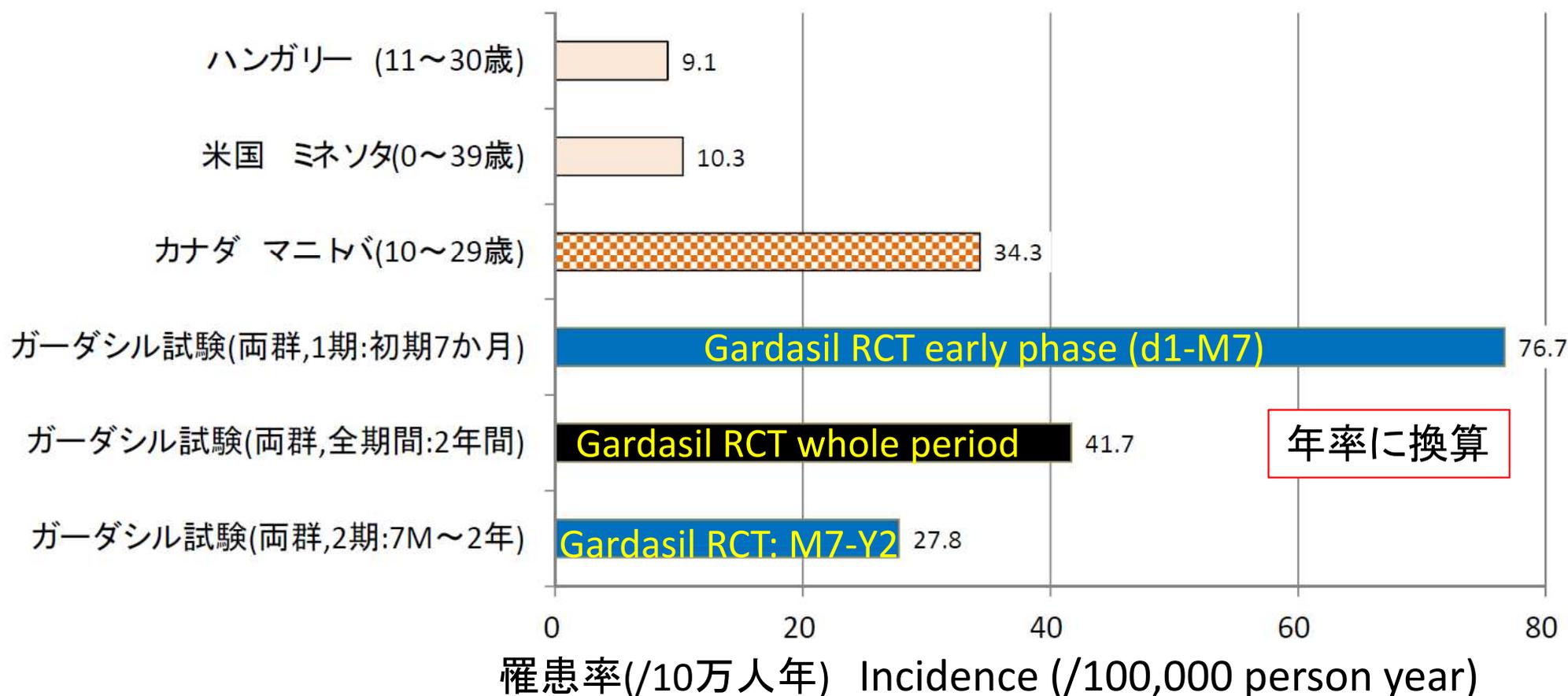
SLE 超過罹患率は年間10万人あたり6人、自然発症の約3倍

20

Excess incidence of SLE induced by Gardasil is estimated 6/100,000 py approximate RR:3

# 炎症性腸疾患の罹患率の比較

(炎症性腸疾患 :潰瘍性大腸炎＋クローン病)



炎症性腸疾患 超過罹患率は年間10万人あたり30人、自然発症の約4倍

## 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**

- 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。

# 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、

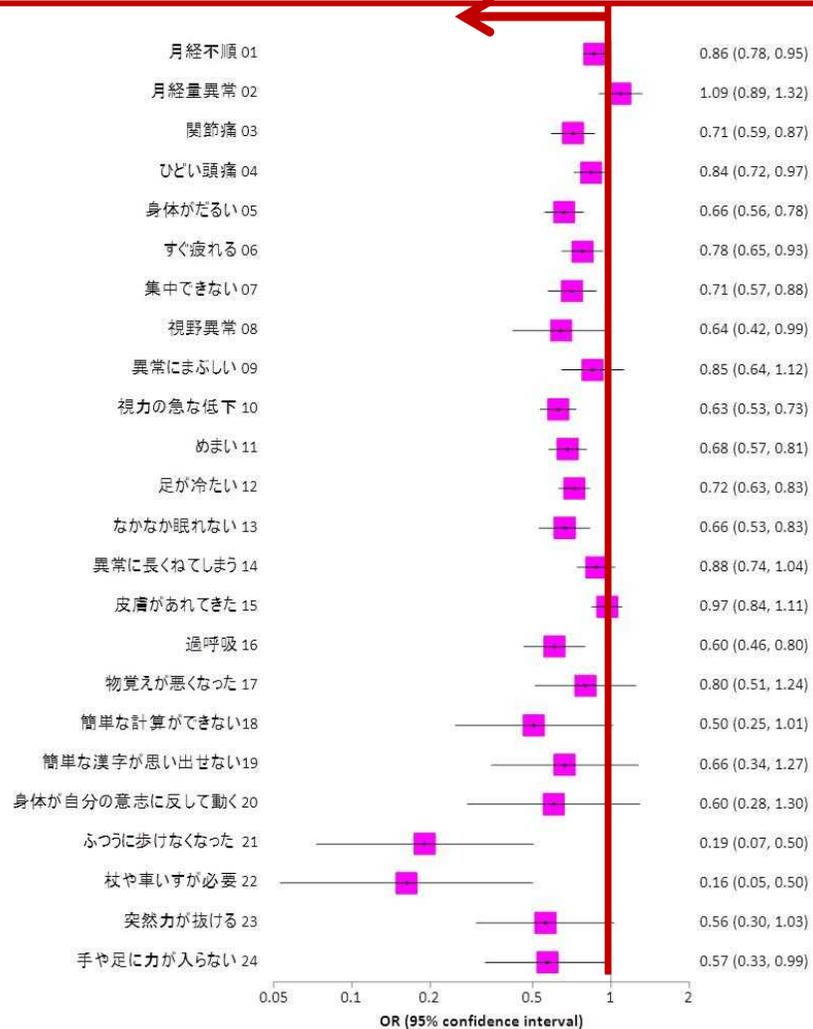
O: 接種後(対照群は起点index date後)に生じた各種  
症状(24種類+その他)の頻度

を比較した後ろ向きコホート研究として設定できる。

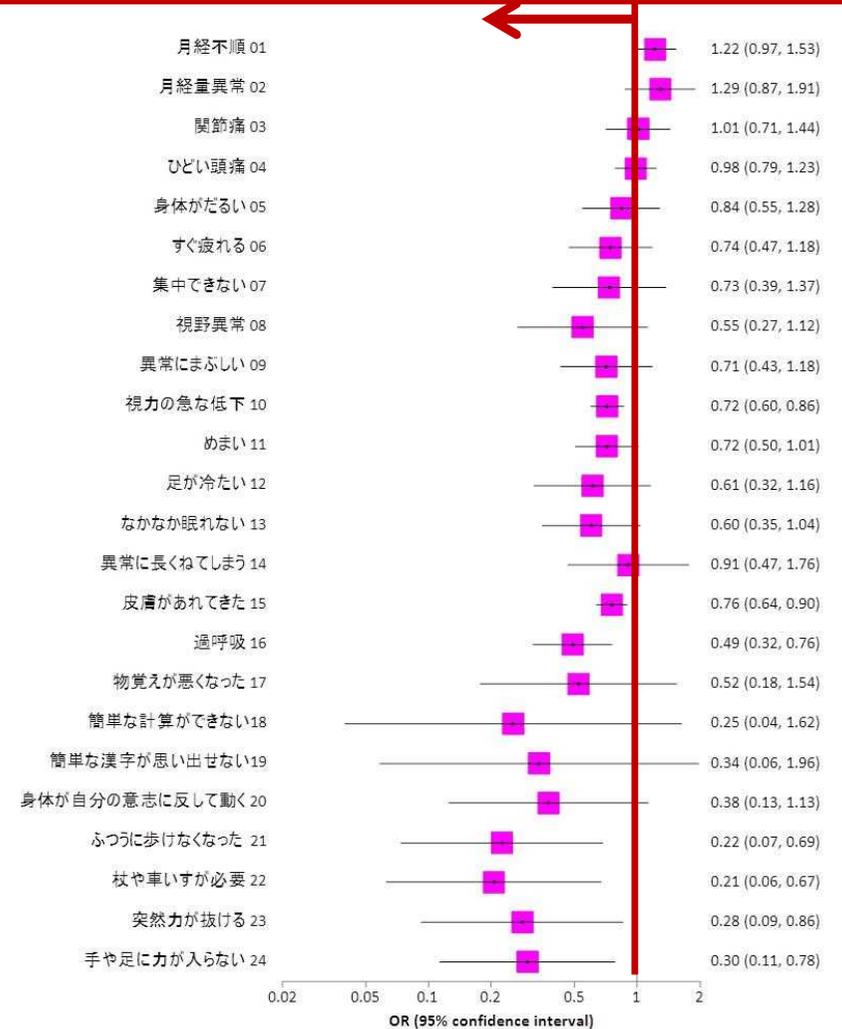
# HPVワクチン接種者の接種前の健康度

(名古屋調査、対非接種者オッズ比)

## 接種前すべての症状



## 接種前、受診症状

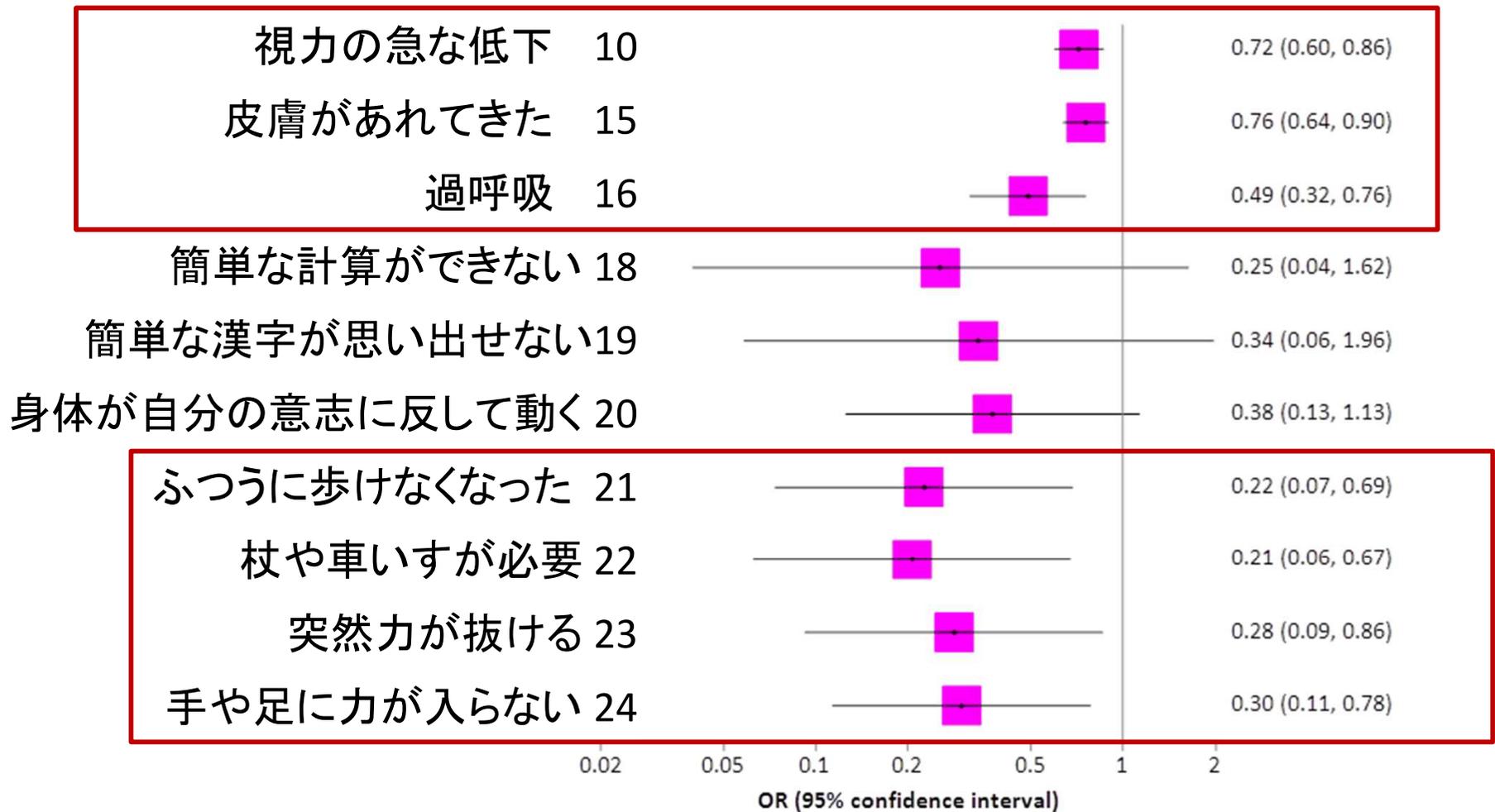


ほとんどの症状が、非接種群に比較してワクチン群で少ない。つまり、  
ワクチン群はもともと健康な女性が多く、非ワクチン群の女性は病気がち

# 接種前に受診した症状

## HPVワクチン接種者対非接種者

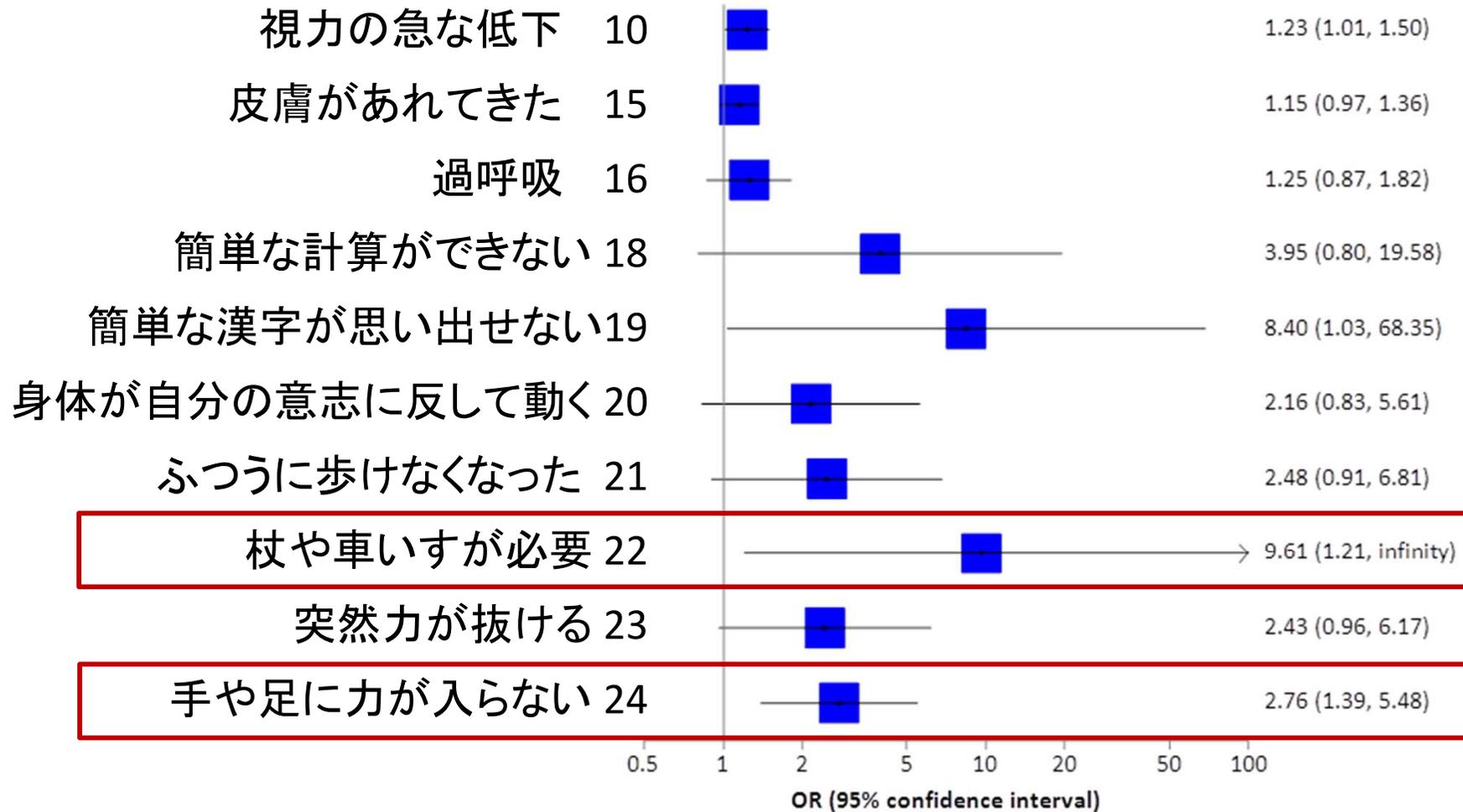
### 年齢調整ロジスティック回帰分析



多くの症状、特に重い症状で、接種群が非接種群よりも  
接種前受診症状が有意に少ない

# 接種後に受診した症状

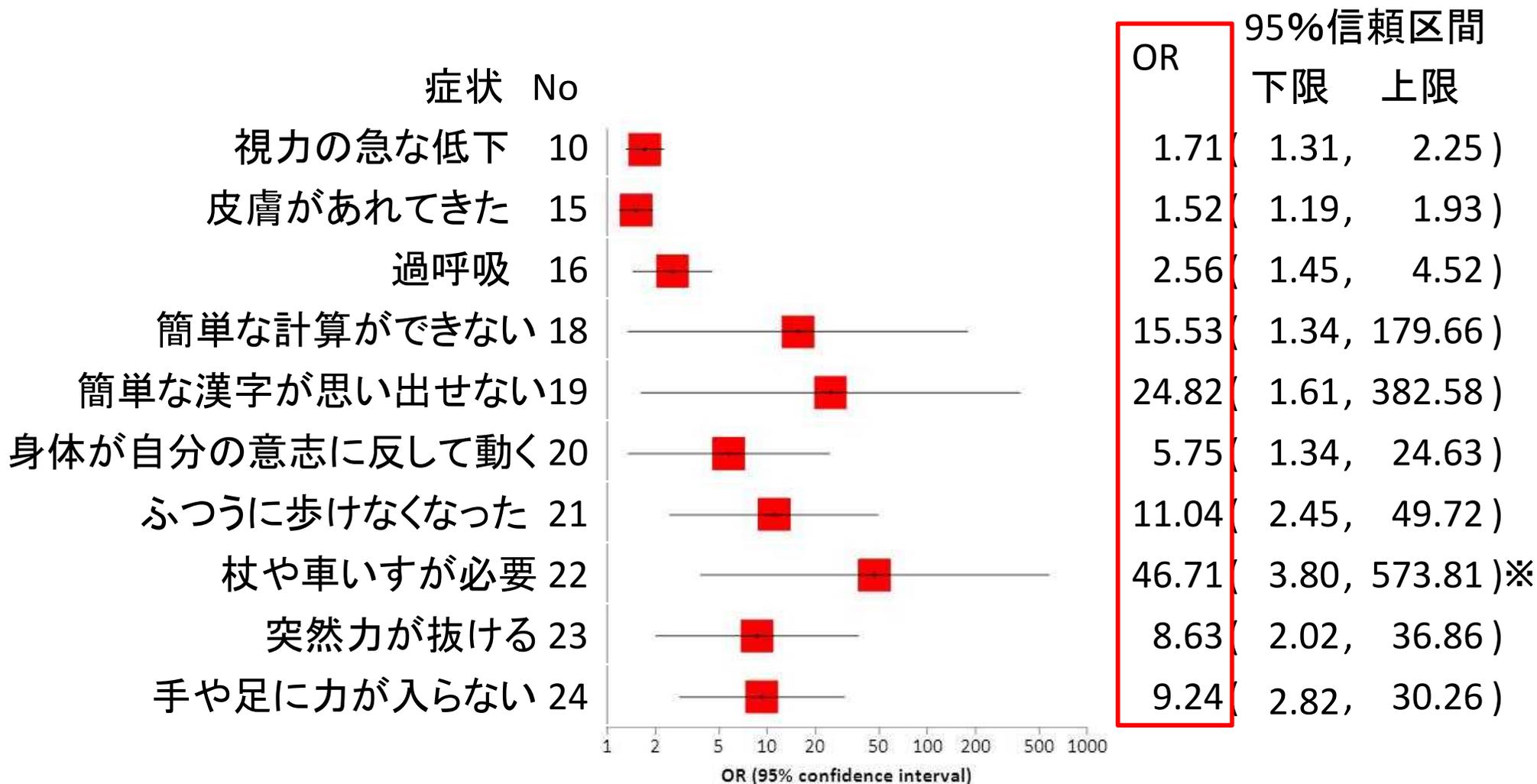
HPVワクチン接種者対非接種者 年齢調整ロジスティック回帰分析



接種前症状の危険度で調整しなくとも  
「杖や車いすが必要」などは有意に高い

# 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



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

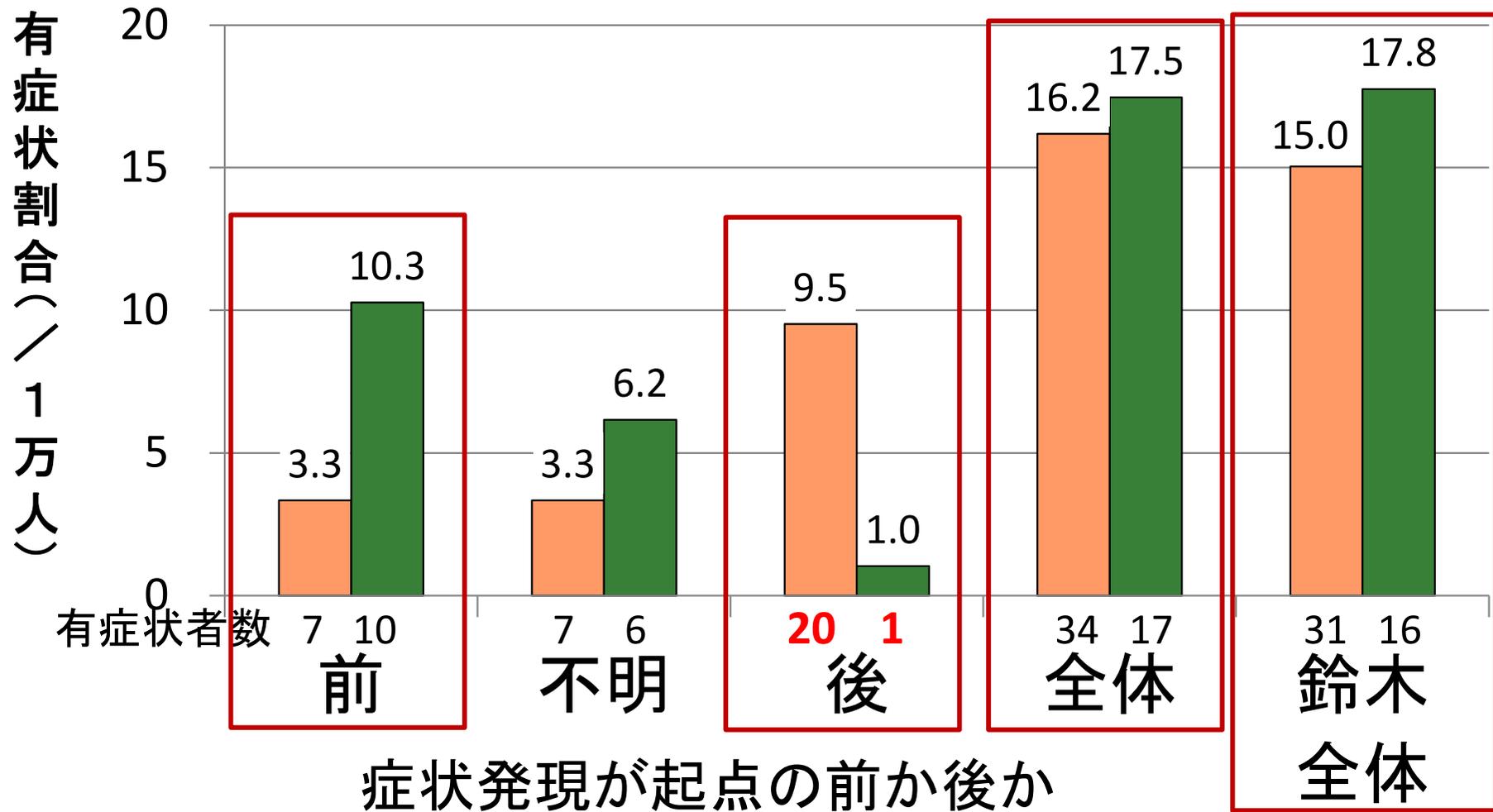
OR(オッズ比)とその95%信頼区間は正確である。ただし、※の上限値は、接種後受診オッズ比の95%CI上限( $\infty$ )を仮に100として計算した値。

# ワクチン接種前後の有症状者の割合

## 22. 杖/車椅子が必要になった

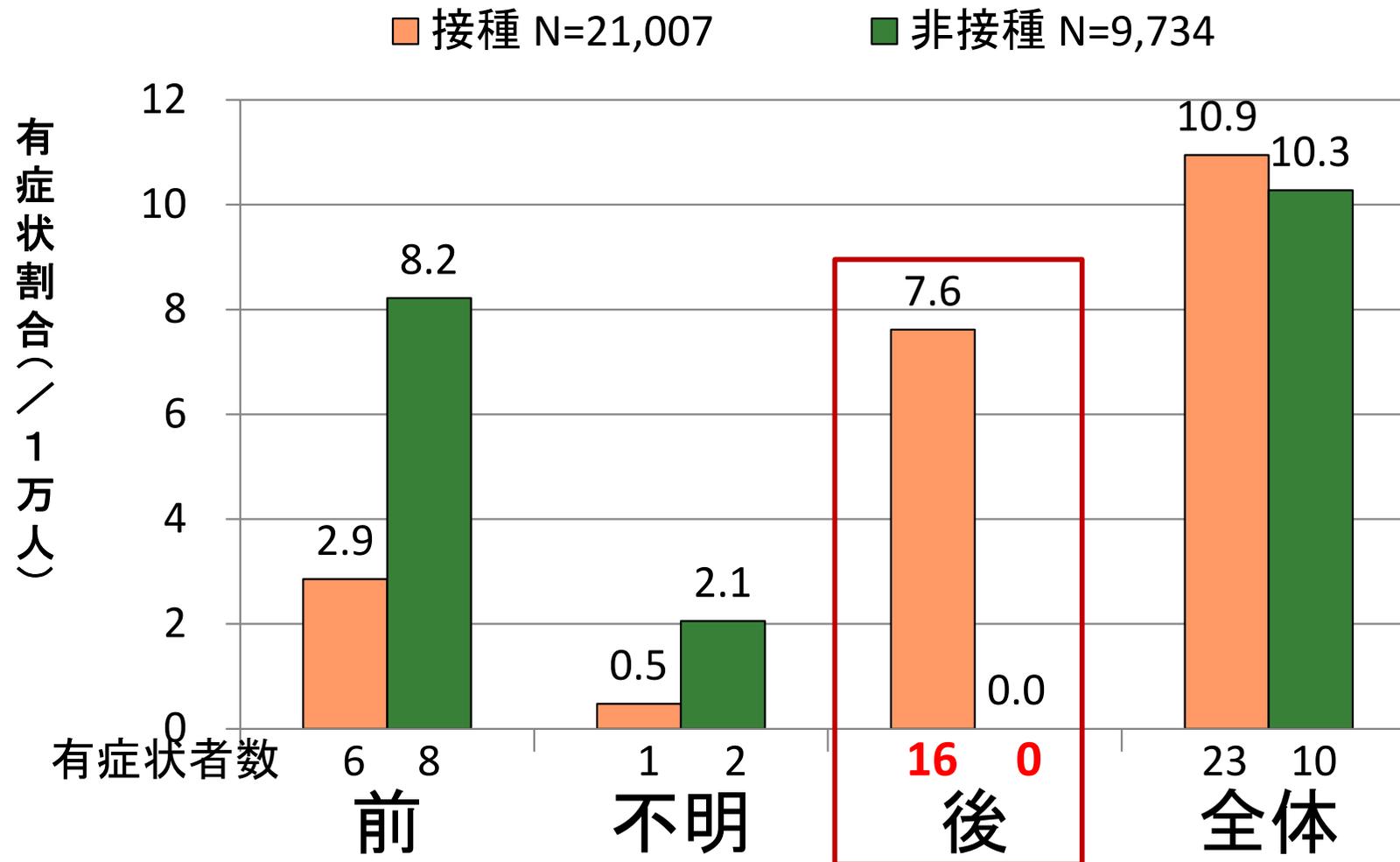
■ 接種 N=21,007

■ 非接種 N=9,734



# ワクチン接種前後の有症状者の割合

## 22.杖/車椅子が必要になり、受診



非接種群で杖/車椅子が必要になった1人は受診していない。  
受診を要する例では、接種後の症状の差がより大きい

# 22 「杖/車椅子が必要」な人の他の症状数

接種後に杖/車椅子が必要になった人は、他症状も多く抱える。

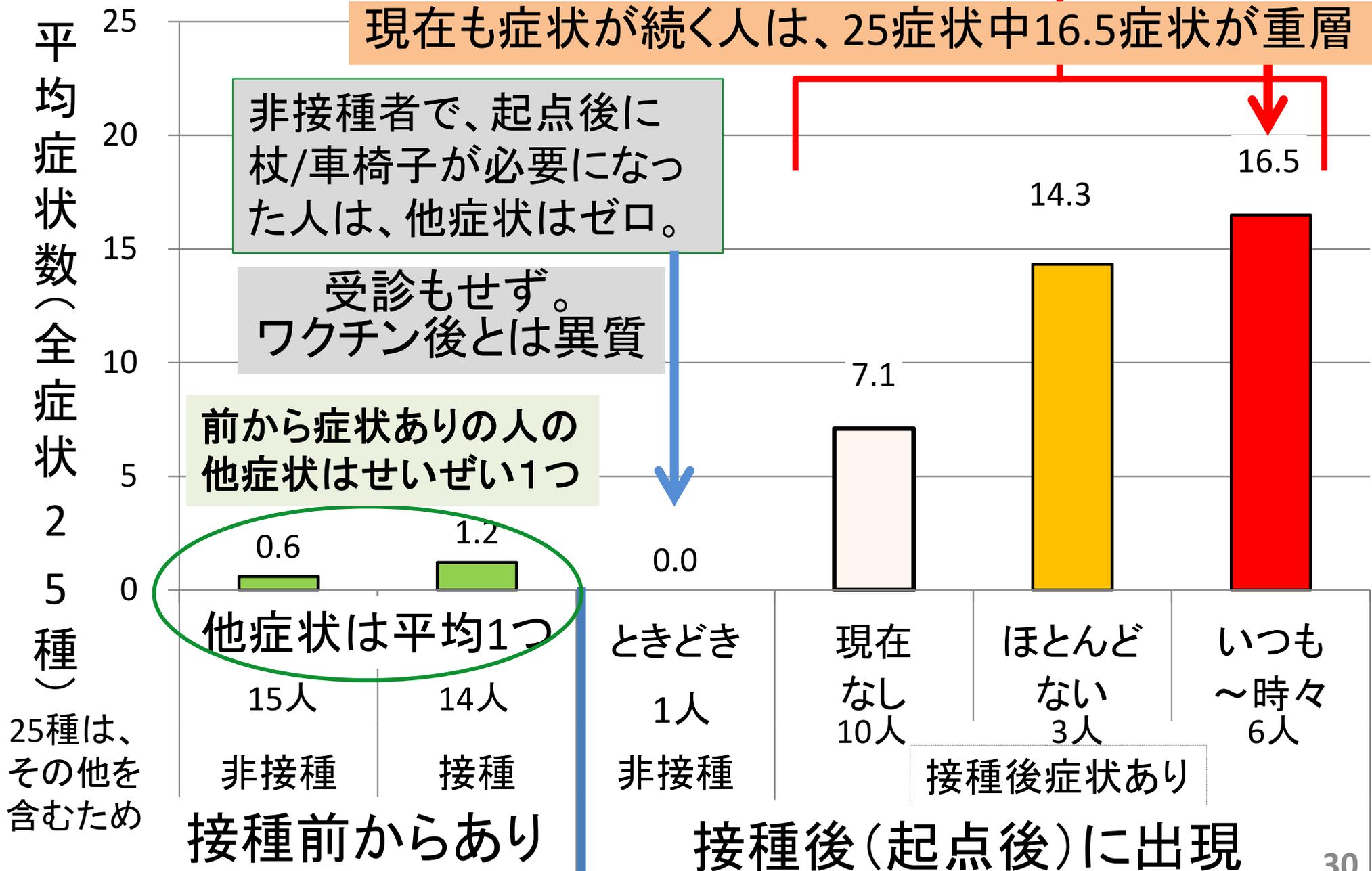
現在も症状が続く人は、25症状中16.5症状が重層

非接種者で、起点後に杖/車椅子が必要になった人は、他症状はゼロ。

受診もせず。  
ワクチン後とは異質

前から症状ありの人の他症状はせいぜい1つ

他症状は平均1つ





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

Sadao Suzuki\*, Akihiro Hosono

名古屋市立大学公衆衛生学教室、鈴木貞夫ら

*Department of Public Health, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 466-8601, Japan*

### A B S T R A C T

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。

# 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	(1.14-1.59)	1.18	(1.01-1.39)
2 Abnormal amounts of menstrual bleeding	1.11	(0.97-1.27)	1.54	(1.15-2.06)	1.54	(1.15-2.06)
3 Pain in the joints or other parts of the body	<b>0.84</b>	<b>(0.74-0.95)</b>	<b>1.44</b>	<b>(1.09-1.90)</b>	0.68	(0.49-0.94)
4 Severe headache	0.98	(0.88-1.10)	1.41	(1.16-1.72)	1.22	(0.84-1.78)
5 Fatigue	<b>0.82</b>	<b>(0.74-0.91)</b>	<b>1.60</b>	<b>(1.19-2.15)</b>	0.92	(0.73-1.15)
6 Poor endurance	0.91	(0.82-1.00)	1.64	(1.17-2.29)	1.08	(0.88-1.32)
7 Difficulty concentrating	<b>0.85</b>	<b>(0.75-0.96)</b>	<b>1.71</b>	<b>(1.09-2.68)</b>	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	(0.43-1.89)
9 Abnormal sensitivity to light	0.95	(0.81-1.13)	1.19	(0.80-1.79)	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 Dizziness	<b>0.86</b>	<b>(0.78-0.96)</b>	<b>1.33</b>	<b>(1.06-1.67)</b>	1.03	(0.76-1.41)
12 Cold feet	0.80	(0.72-0.88)	1.34	(0.78-2.29)	0.96	(0.80-1.16)
13 Difficulty falling asleep	.68	(0.60-0.76)	1.09	(0.75-1.58)	0.75	(0.58-0.98)
14 Abnormally long duration of sleep	.90	(0.81-0.99)	1.30	(0.85-1.99)	1.12	(0.92-1.37)
15 Skin problems	0.83	(0.75-0.92)	1.01	(0.88-1.16)	0.97	(0.81-1.15)
16 Hyperventilation	0.83	(0.69-0.99)	1.06	(0.76-1.47)	0.20	(0.04-0.87)
17 Memory decline	0.94	(0.77-1.14)	1.69	(0.75-3.77)	0.71	(0.49-1.01)
18 Loss of ability to do simple calculations	<b>0.68</b>	<b>(0.49-0.95)</b>	<b>4.95</b>	<b>(1.03-23.78)</b>	0.32	(0.18-0.56)
19 Loss of ability to remember fundamental Kanji	<b>0.66</b>	<b>(0.53-0.82)</b>	<b>6.15</b>	<b>(1.32-28.75)</b>	0.39	(0.22-0.67)
20 Involuntary uncontrollable body movement	1.40	(0.97-2.01)	1.99	(0.89-4.47)	1.12	(0.36-3.49)
21 Loss of ability to walk in a normal way	1.45	(0.75-2.82)	2.65	(1.02-6.91)	1.44	(0.23-8.99)
22 杖や車いすが必要になった	0.90	(0.37-2.22)	1.02	(0.30-3.52)	0.70	(0.14-3.41)
23 Sudden loss of strength	1.13	(0.85-1.50)	2.61	(1.16-5.87)	0.79	(0.17-3.63)
24 Weakness in the hands and feet	1.41	(1.09-1.82)	2.00	(1.11-3.61)	1.24	(0.42-3.68)

← 症状は有意に少ないが  
→ 受診は有意に多い???

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？

Significant odds ratios are shown in bold.  
Abbreviation: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

# 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

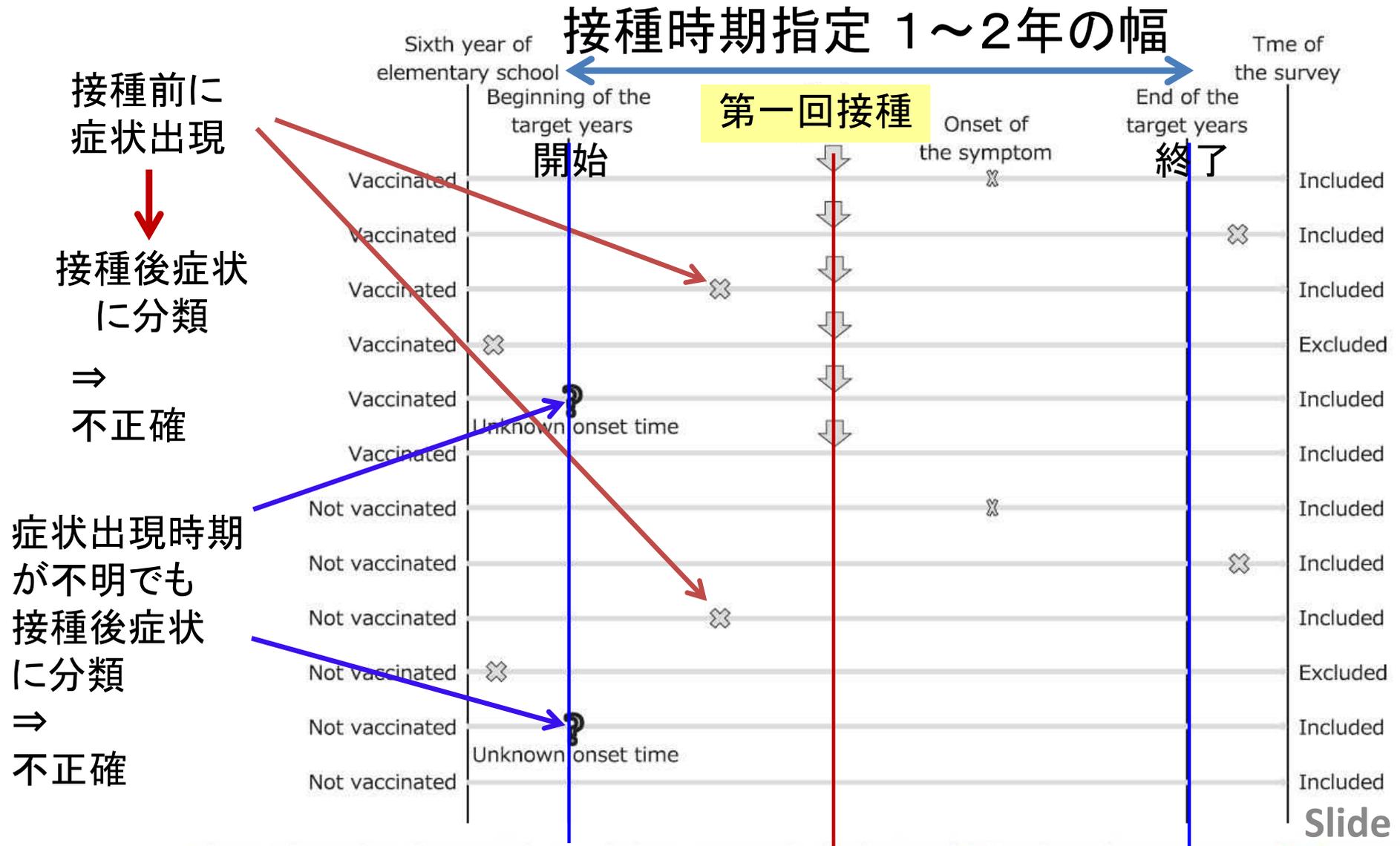


Fig. 2. Subjects for subgroup analysis excluding symptoms that had occurred before the earliest target year of HPV vaccination.

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。

# 健康者接種（病者除外）バイアスの起こりかた

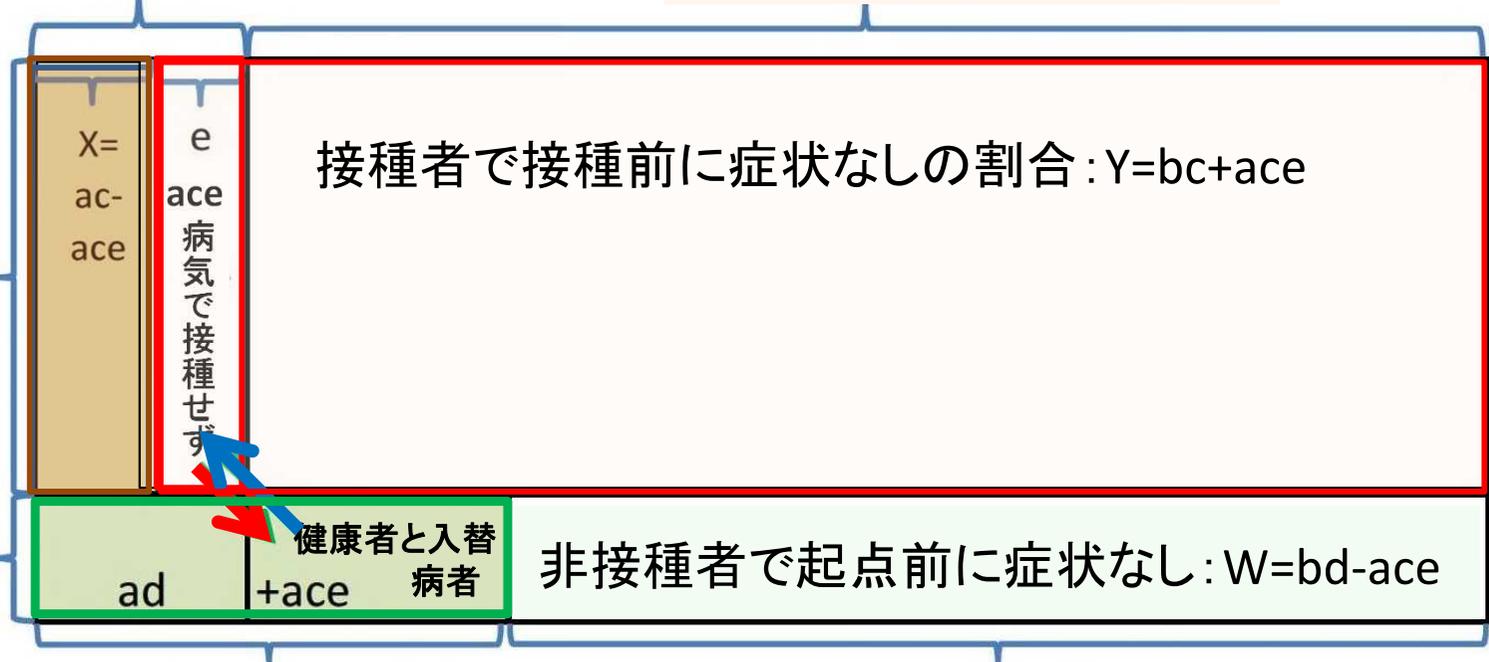
元の病者割合 : a

もとの健康者割合 : b

接種者で接種前に  
症状ありの割合  
 $X = ac - ace$

接種率 C

非接種率  
( $d=1-C$ )

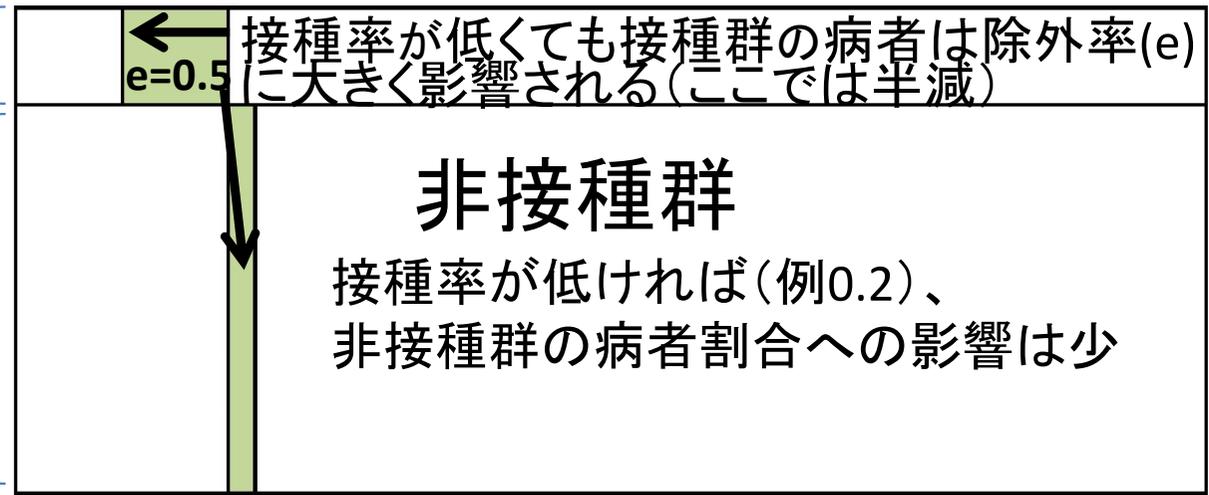


非接種者で起点前に症状あり :  $Z = ad + ace$

非接種者で起点前に症状なし :  $W = bd - ace$

例  
 $c=0.2$

$d=0.8$

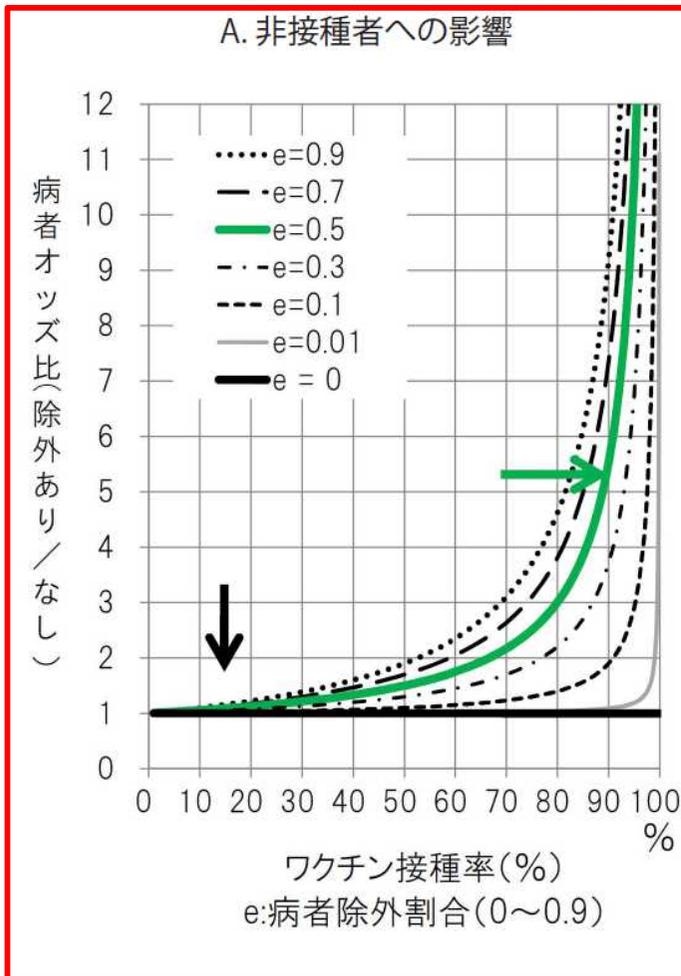


- a: 集団全体に占める病者の割合
- b: 集団全体に占める健康者の割合
- c: ワクチン接種率
- d: ワクチン非接種率
- e: 除外バイアスなければ接種されていた  $ac$  のうち、病気のため接種から除かれた人の割合(除外率)
- eは、接種率と、接種群、非接種群の接種(起点)前の有症状者割合で求めることができる

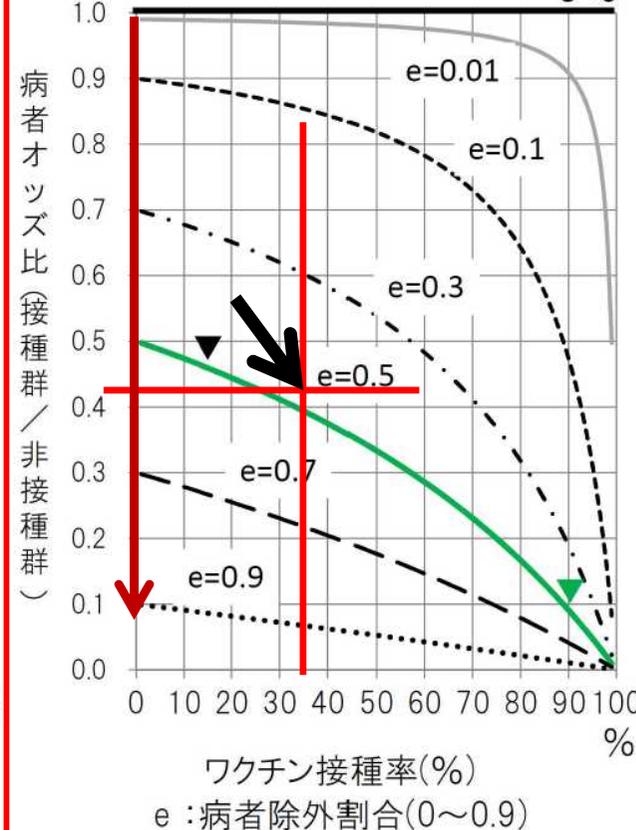
# HPV ワクチン被害と「病者除外バイアス」

名古屋市は、速報を撤回し、適切な解析のやり直しを

図3：病者除外バイアスの影響（ワクチンは無害として）



B. 出発点の病者除外バイアス  
接種群の病者の割合( $e$ 除外率)に依存)



ワクチンが無影響でも、「病気がち」の人が接種から除外されれば、

病者の割合は、  
**非接種群で、接種率上昇とともに増加し、接種群で減少する**  
→  
**オッズ比は低下する**  
これが→  
**病者除外バイアス**

フィンランドの疫学調査  
接種率35%  
オッズ比が0.43  
交点のeは0.4~0.5程度  
と考えられる

# 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

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！！

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	25%
	アジュバント	16%
	生理食塩水	7.7%

ガーダシル: アルミ・アジュバント + ウィルス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) の誘導體 (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。

# 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。

# 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。

# HPVワクチン接種後の失神/意識消失(自発報告)

<5分、直後

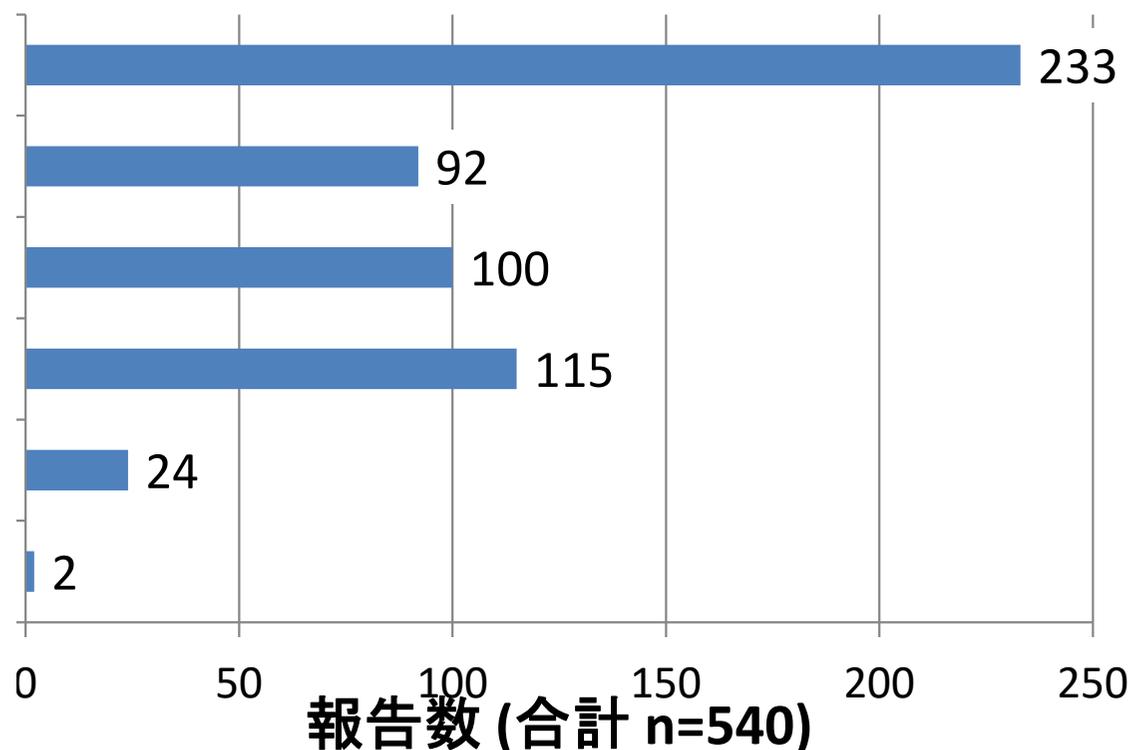
5-10分

10-30分

>30分

再掲 1-7日

再掲 >7日



40%は、10分以降に

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

# 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

# 節状神経節 =迷走神経節(首にある)

## なぜ失神が多いのか?

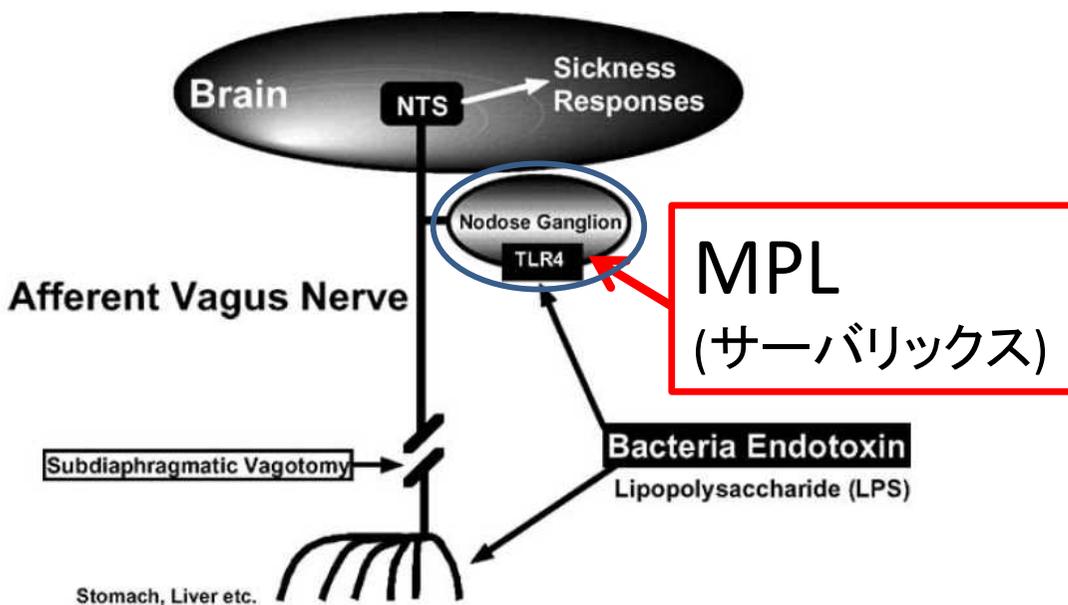


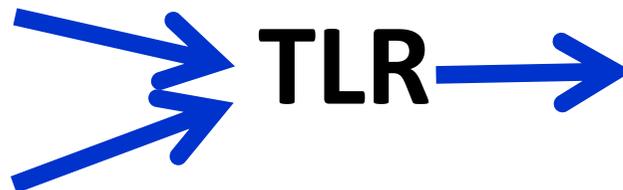
Fig. 2. Model of LPS-induced activation of afferent vagus nerve. TLR4 was expressed in the nodose ganglion. It is suggested that in addition to the abdominal site of the afferent vagus nerve, LPS could activate afferent vagus nerve through nodose ganglion. NTS: nucleus of the tractus solitarius.

Hosoi et al. Auton Neuro- sci. 2005;120(1-2):104-7.

細菌の内毒素や、  
アジュバント MPL が  
節状神経節にある  
トル様受容体 (TLR)  
に作用  
⇒迷走神経反射  
⇒失神

サ: MPL+アルミ

ガ: DNA+アルミ



免疫活性化  
強すぎると失神

# 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 アルミ貪食マクロファージによる炎症性肉芽腫の状態

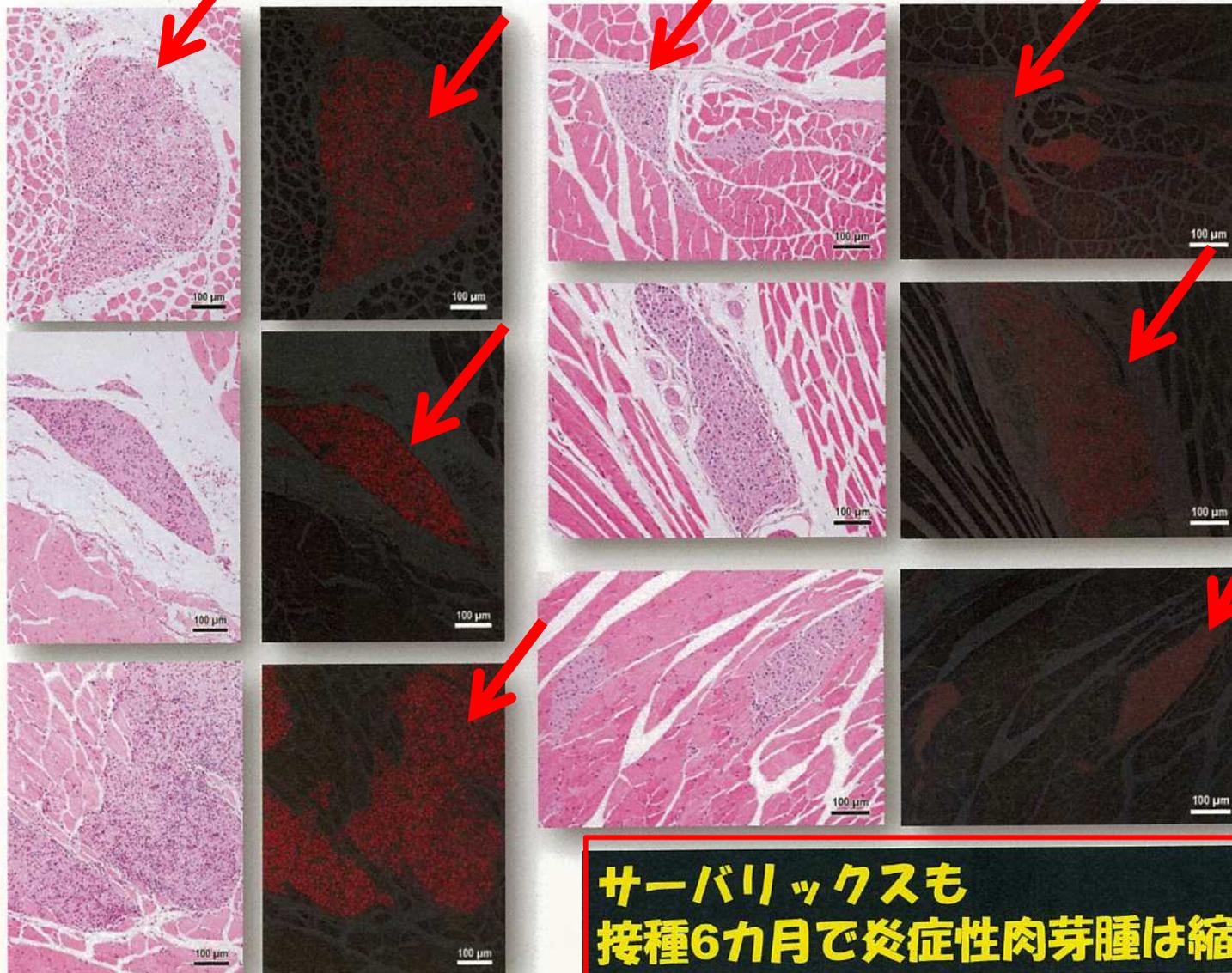
By中山哲夫(北里研究所)

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



## Cervarix 1回接種1か月後

## Cervarix 1回接種6か月後



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  
とみるべき。

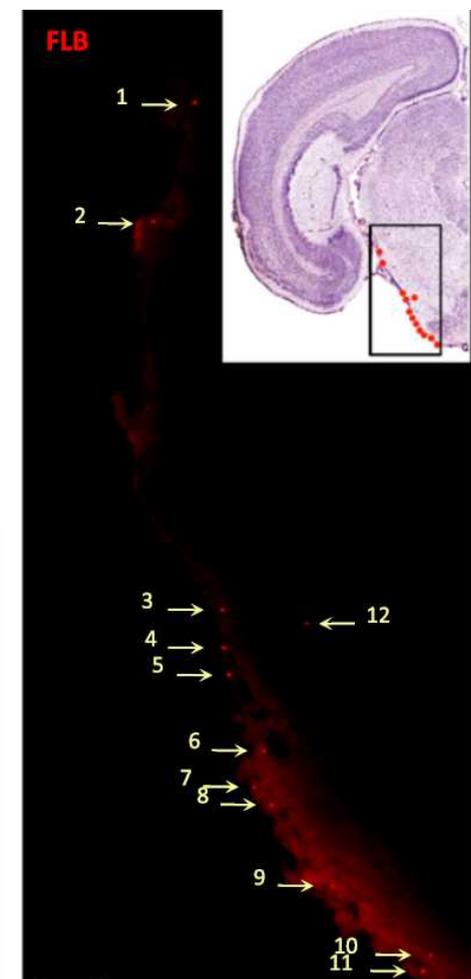
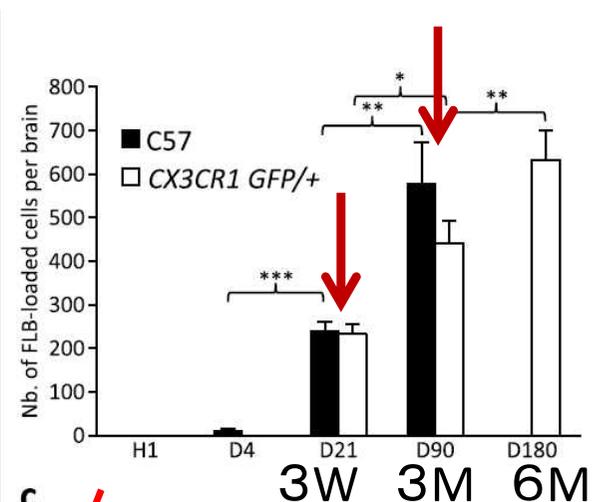
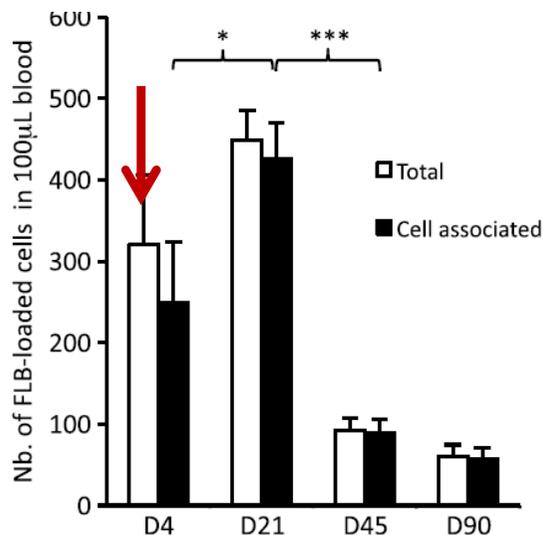
**サーバリックスも  
接種6か月で炎症性肉芽腫は縮小傾向**

と中山は言うが、

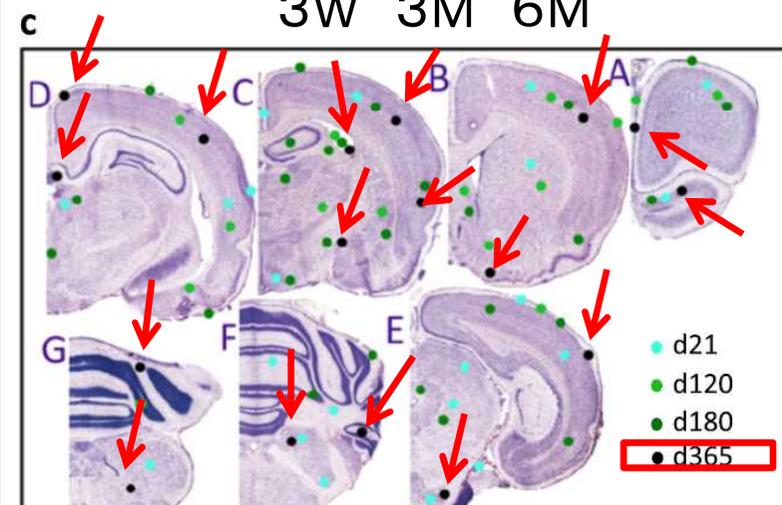
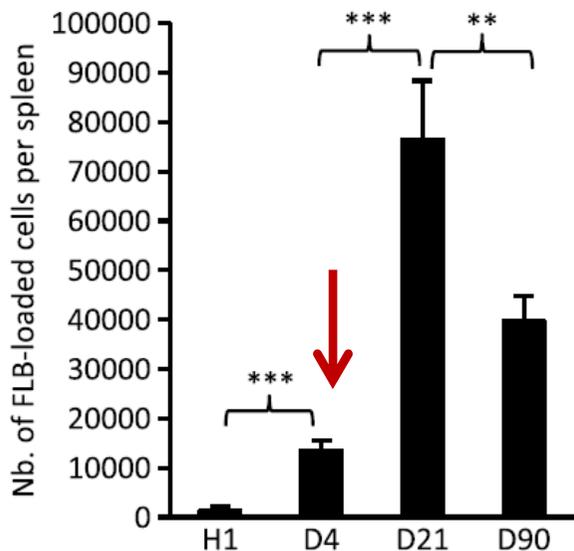
# 生物学的活性持続粒子の、筋肉から脳への移行

Khan, Authier, Gherardi et al. BMC Medicine 2013, 11:99

1 血中は直後 3 脳には3週後,3か月後に移行増大

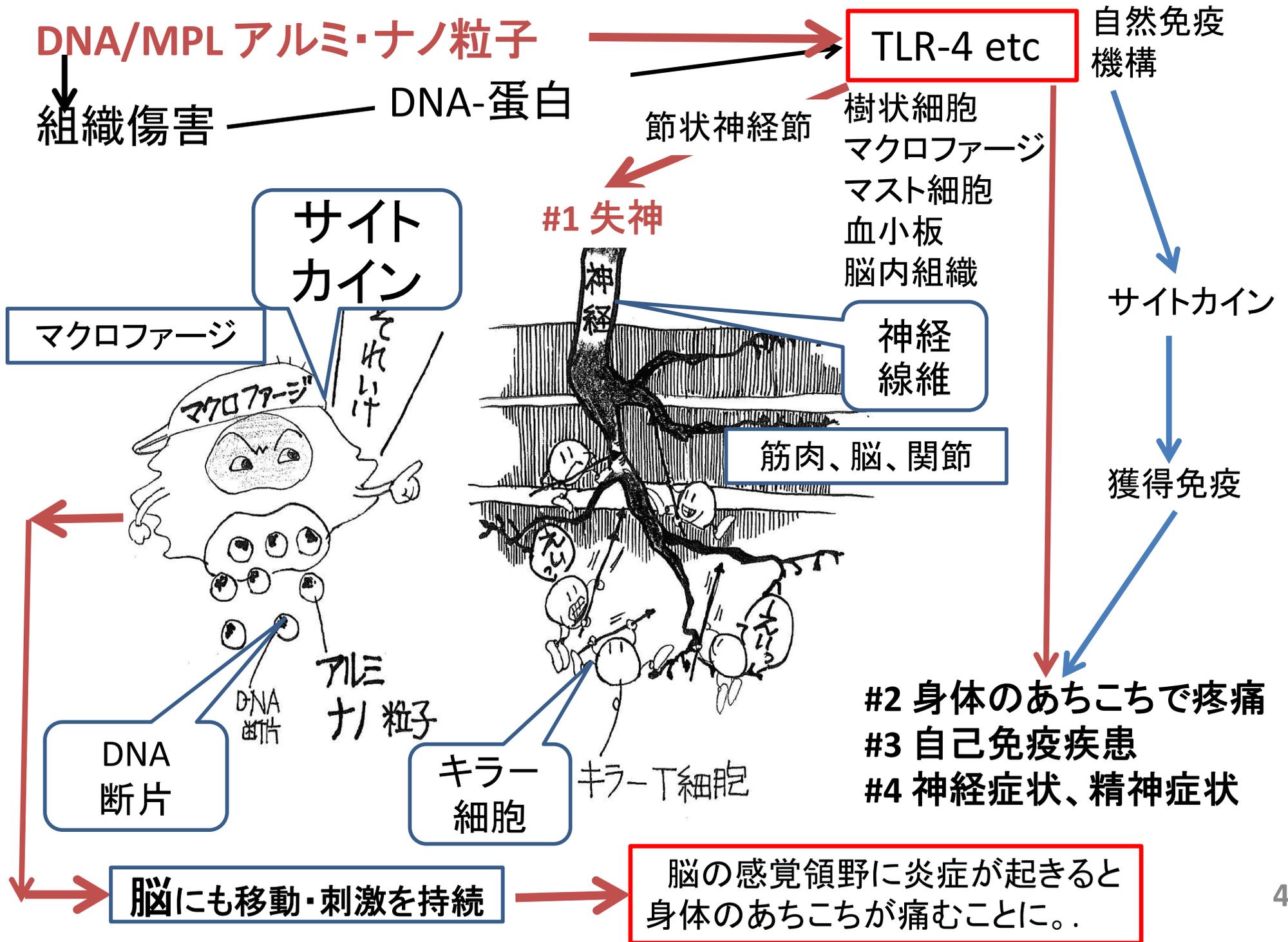


2 脾臓は中間



ナノ粒子は、単球-マクロファージ系細胞でリンパ節、血中、脾臓に移行する。また、HIVウイルス同様の機序によって、脳内にも移行する。

# HPVワクチンによる重篤反応が起きる機序



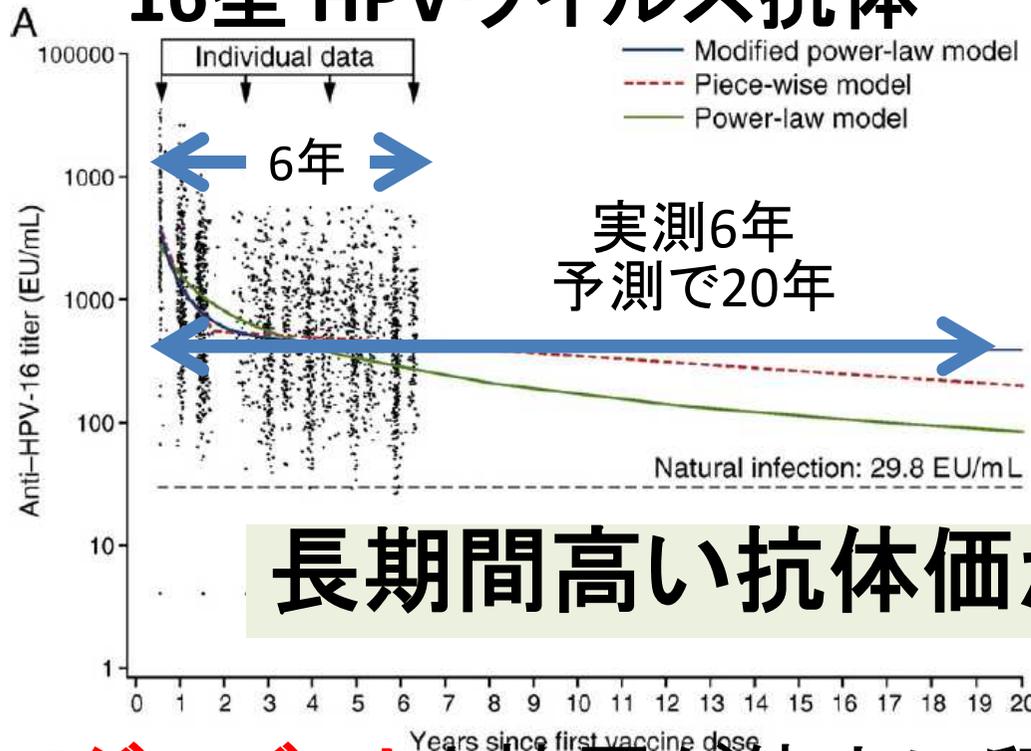
# サーバリックス臨床試験：接種後、抗体価が長期持続

Dominique Descamps<sup>a</sup>, Pieter van Damme<sup>b</sup>

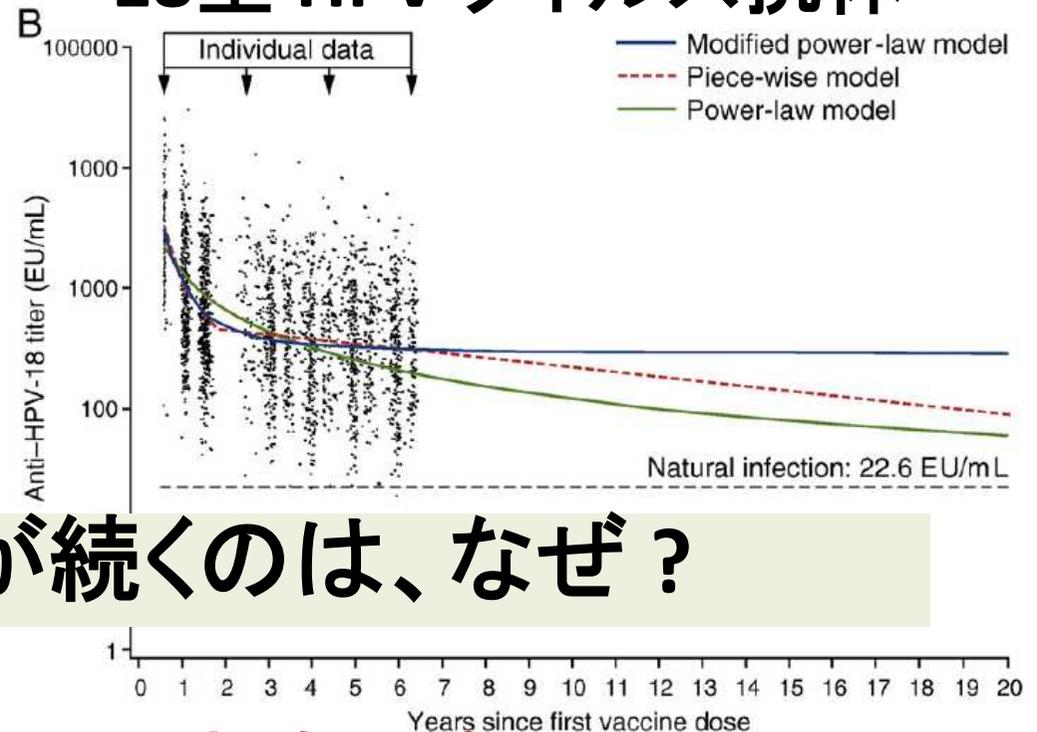
- <sup>a</sup> GlaxoSmithKline Biologicals, 89 Rue de l'Institut, B-1330, Rixensart, Belgium
- <sup>b</sup> Vaccine and Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Antwerp, Belgium
- <sup>c</sup> Research Foundation – Flanders (FWO), Brussels, Belgium
- <sup>d</sup> GlaxoSmithKline Biologicals, King of Prussia, Philadelphia, USA

サーバリックス接種後6年間の抗体検査結果からの予測⇒20年は持続

## 16型 HPVウイルス抗体

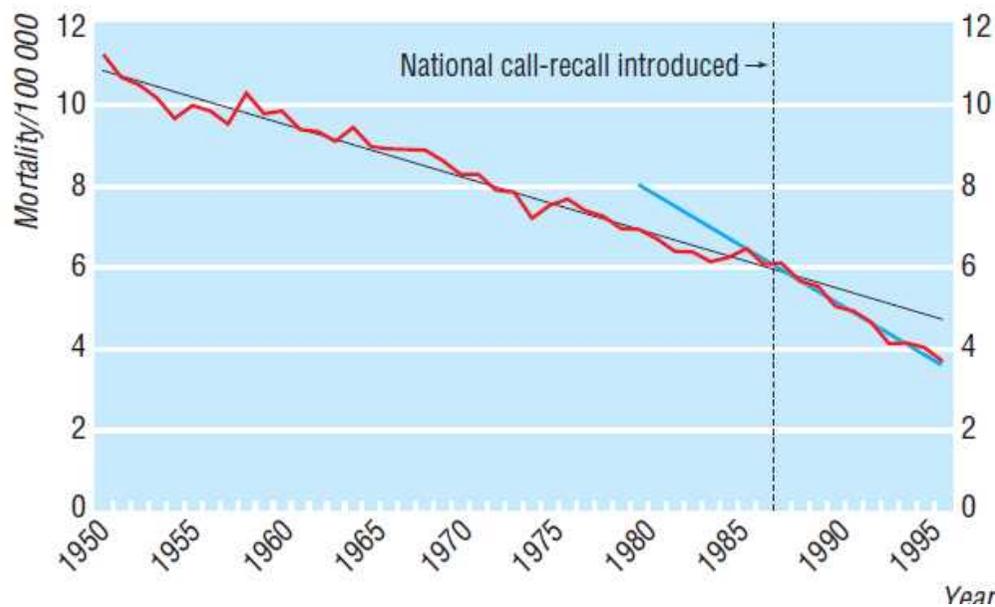


## 18型 HPVウイルス抗体



長期間高い抗体価が続くのは、なぜ？

アジュバントと抗原が体内に留まり、刺激し続けているから  
 ということは、害も最低20年は持続するということ  
 長期免疫異常・炎症持続は、発がんにつながる(別の癌が)



スクリーニングの効果  
 年齢調整死亡率の推移  
 ← (英国)

Fig 5 Age standardised mortality from cer 1950-97

年齢別死亡率  
 の推移(英国)



減っているのは  
 65~74歳のみ  
 本当に減らした？

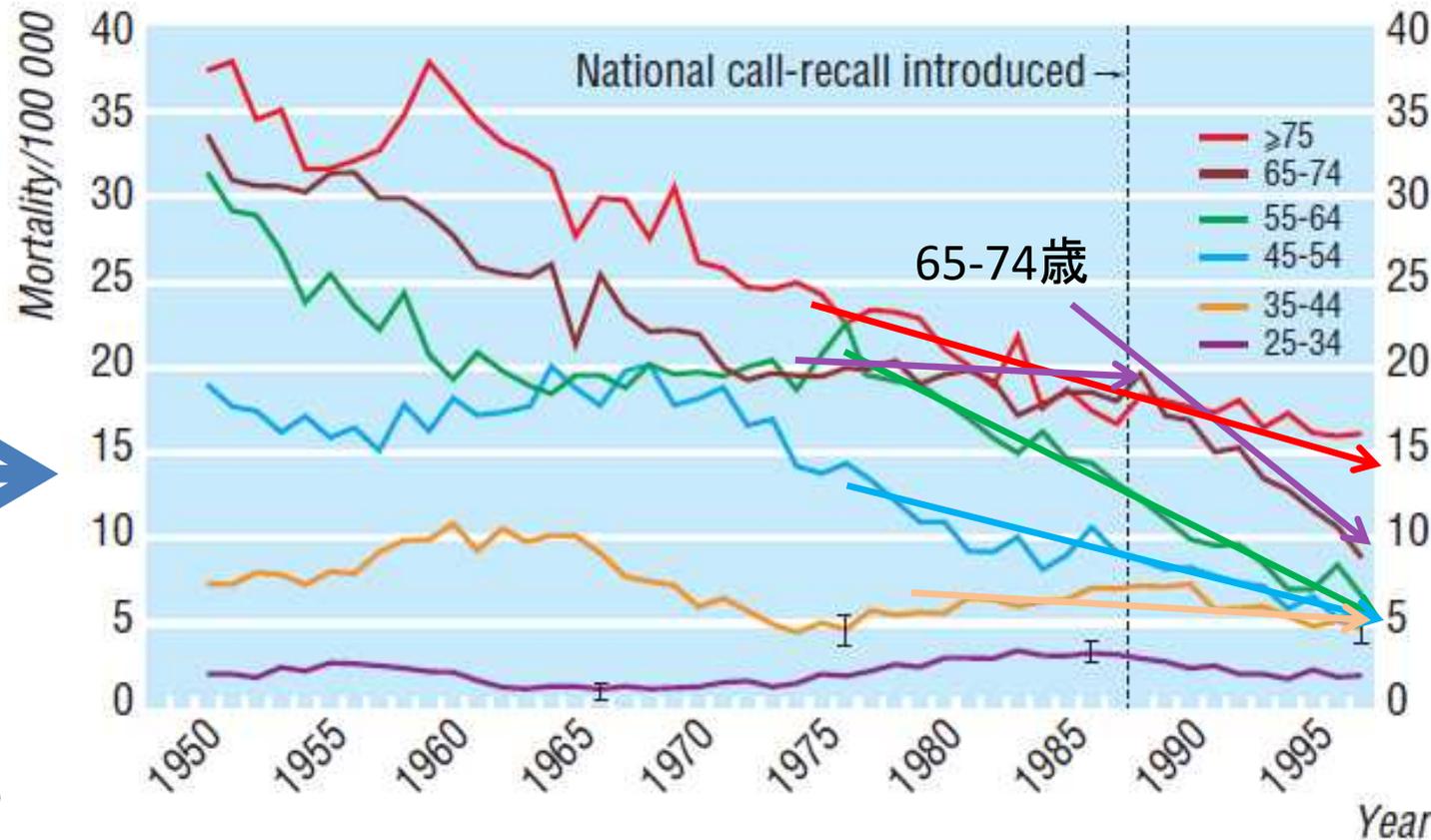
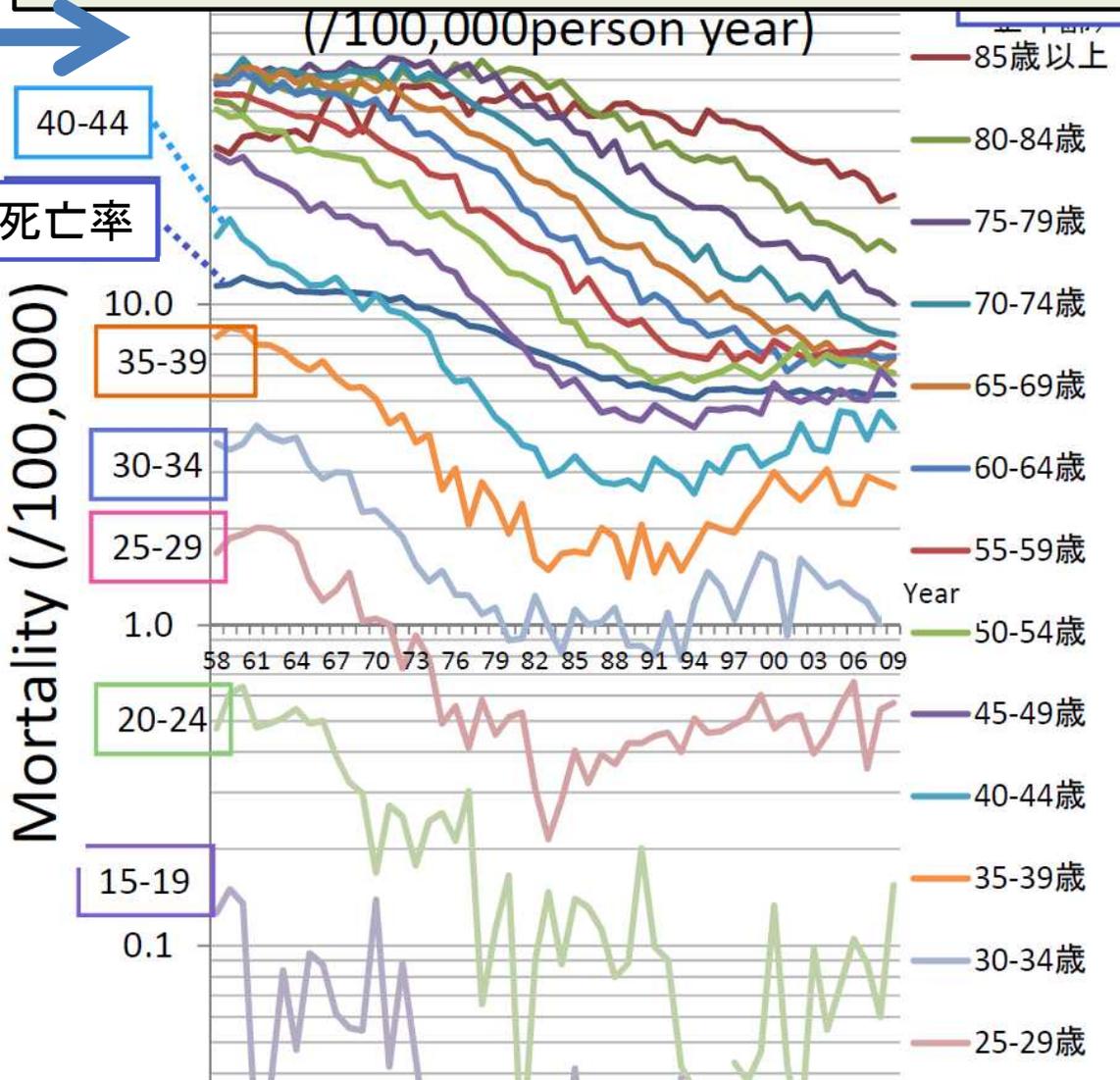
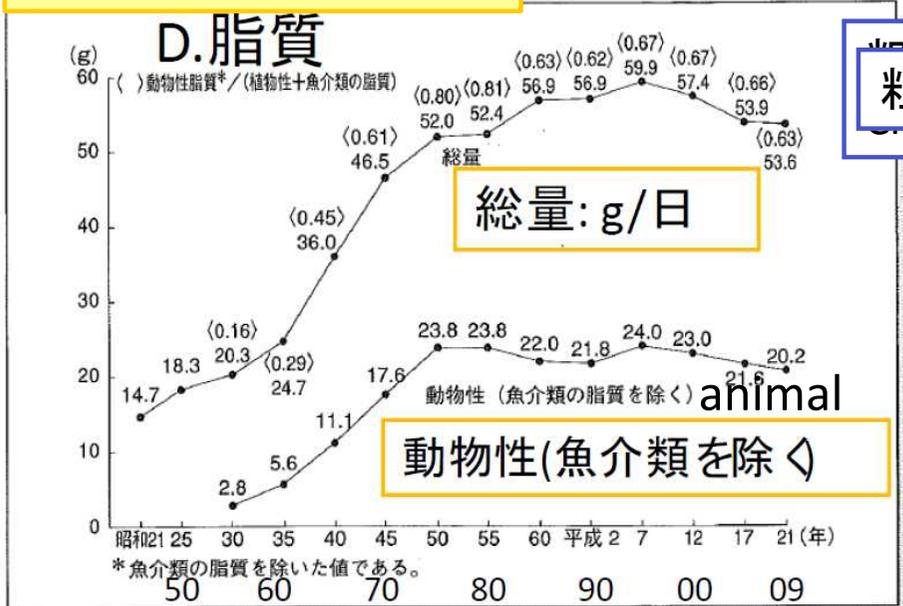


Fig 6 Age specific mortality from cervical cancer, England, 1950-97

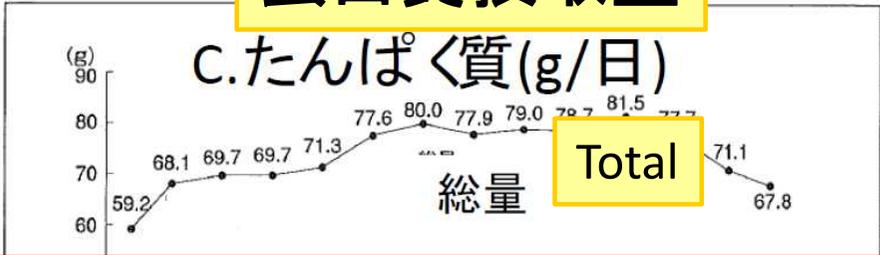
# 子宮頸がん死亡率推移(年齢別)

逆相関

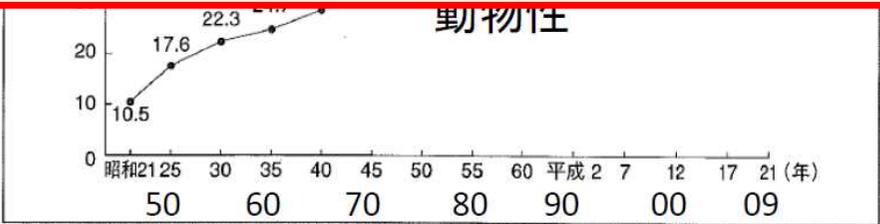
## 脂質摂取量



## 蛋白質摂取量



**脂質・蛋白質不足のダイエットは免疫力を低下させ大変危険**



子宮頸がん死亡率推移  
 人/10万人/年

# 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。

# 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)
- 子宮頸部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**(子宮頸がん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**