

# Neurological Medicine

# 神経内科<sup>®</sup>

特集 I ドパミンと神経機能

VOL.85 NO.5

- ドパミン受容体：概説／枝川義邦
- 基底核回路とドパミン／藤山文乃
- ドパミンと運動機能／松本英之ほか
- ドパミンと認知機能／太田晃一
- ドパミンと報酬系／藤本健一
- ドパミンと動機づけ・学習／齊藤勇二ほか
- D4, D5受容体の役割／三輪英人
- Parkinson病の病態・治療における  
ドパミン神経系およびセロトニン神経系の役割／大野行弘

特集II ヒトパピローマウイルス  
ワクチン接種後の神経障害

- 産婦人科からみたヒトパピローマウイルスワクチン／打出喜義
- ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の中枢神経障害を  
中心とする多彩な病態をどのように把握するか：  
わが国と諸外国の調査成績の検討／西岡久寿樹
- ヒトパピローマウイルスワクチン関連  
神経免疫異常症候群：小児科の視点から／横田俊平ほか
- ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：  
神経内科医の立場から／池田修一
- ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：  
他覚的検査所見について／平井利明ほか
- ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：  
自己免疫性脳症の範疇から／荒田 仁ほか

## Review

- ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：  
その病態仮説／黒岩義之ほか

Nov. 2016

科学評論社

- Parkinson's Disease.* Cambridge : RSC Publishing ; 2013. p. 306-24.
- 2) Missale C, Nash SR, Robinson SW, et al. Dopamine receptors : from structure to function. *Physiol Rev* 1998 ; 78 : 189-225.
  - 3) Poewe W, Mahlknecht P. The clinical progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 ; 15 : S28-32.
  - 4) Samii A, Nutt JG, Ransom B. Parkinson's disease. *Lancet* 2004 ; 363 : 1783-93.
  - 5) Shimizu S, Ohno Y. Improving the treatment of Parkinson's disease : A novel approach by modulating 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Aging Dis* 2013 ; 4 : 1-13.
  - 6) Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K, et al. New insight into the therapeutic role of the serotonergic system in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2015 ; 134 : 104-21.
  - 7) Ohno Y. Therapeutic role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the treatment of schizophrenia and Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther* 2011 ; 17 : 58-65.
  - 8) 大野行弘. パーキンソン病と治療薬. 鍋島俊隆, 井上和秀・編. 図解薬理学. 東京: 南山堂; 2015. p. 218-28.
  - 9) 大野行弘. パーキンソン病の薬. 成田 年・監. 疾患薬理学. 東京: ネオメディカル; 2016. p. 202-10.
  - 10) Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999 ; 38 : 1083-152.
  - 11) Ohno Y. New insight into the therapeutic role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in central nervous system disorders. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2010 ; 10 : 148-57.
  - 12) Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K. Pathophysiological roles of serotonergic system in regulating extrapyramidal motor functions. *Bio Pharm Bull* 2013 ; 36 : 1396-400.

\* \* \*

- 13) 大野行弘. セロトニン神経系と認知機能. 精神疾患と認知機能—最近の進歩—. 東京: 新興医学出版; 2011. p. 85-95.
- 14) Ohno Y, Tatara A, Shimizu S, Sasa M. Management of cognitive impairments in schizophrenia : The therapeutic role of 5-HT receptors. In : Sumiyoshi T, editor. *Schizophrenia Research : Recent Advances*. New York : Nova Science Publishers ; 2012. p. 323-38.
- 15) Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999 ; 21 : 106S-15S.
- 16) Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics : new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Ann Rev Med* 2001 ; 52 : 503-17.
- 17) Meltzer HY, Mills R, Revell S, et al. Pimavanserin, a serotonin<sub>2A</sub> receptor inverse agonist, for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2010 ; 35 : 881-92.
- 18) Meltzer HY, Roth BL. Lorcaserin and pimavanserin : emerging selectivity of serotonin receptor subtype-targeted drugs. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 4986-91.
- 19) Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014 ; 383 : 533-40.
- 20) Hadamitzky M, Feja M, Becker T, Koch M. Effects of acute systemic administration of serotonin<sub>2A/C</sub> receptor ligands in a delay-based decision-making task in rats. *Behav Pharmacol* 2009 ; 20 : 415-23.
- 21) Snigdha S, Horiguchi M, Huang M, et al. Attenuation of phencyclidine-induced object recognition deficits by the combination of atypical antipsychotic drugs and pimavanserin (ACP 103), a 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub> receptor inverse agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2010 ; 332 : 622-31.

特集 II | ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害

産婦人科からみた  
ヒトパピローマ  
ウイルスワクチン\*

打出 喜義\*\*

**Key Words :** human papillomavirus (HPV), vaccine, side-effects, cervical cancer prevention, remedial action

はじめに

ヒトパピローマウイルス(human papillomavirus : HPV)ワクチンは、子宮頸がんの発症を予防し、子宮頸がん死を減らす目的で開発された。国内では2009年12月に英GSK社製2価の「サーバリックス®」が「子宮頸がんワクチン」として販売開始。翌年11月には接種への公費助成が始まり、2011年8月には尖圭コンジローマ予防も可能となる4価の米MSD社製「ガーダシル®」の販売が開始された。その1年8カ月後の2013年4月には、小6~高1女子を対象とした定期接種が始まり、予防接種法に定められた「ワクチンで予防可能な病気」(vaccine preventable disease : VPD)の一つに「子宮頸がん」が加えられることになった。ところが、HPVワクチン接種後に健康被害を訴える女性が増え、同年3月には全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会が設立された。この会からの働きかけもあってか定期接種開始2カ月後の2013年6月には積極的接種勧奨が中止され、今日に至っている。

子宮頸がんの死亡率、罹患率  
—女性のほかのがんとの比較—

乳がんと並び子宮頸がんは女性特有の疾病で

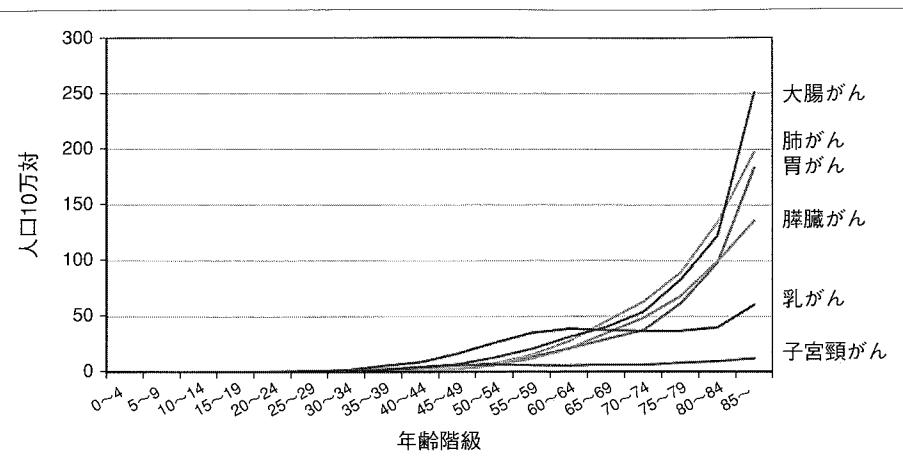
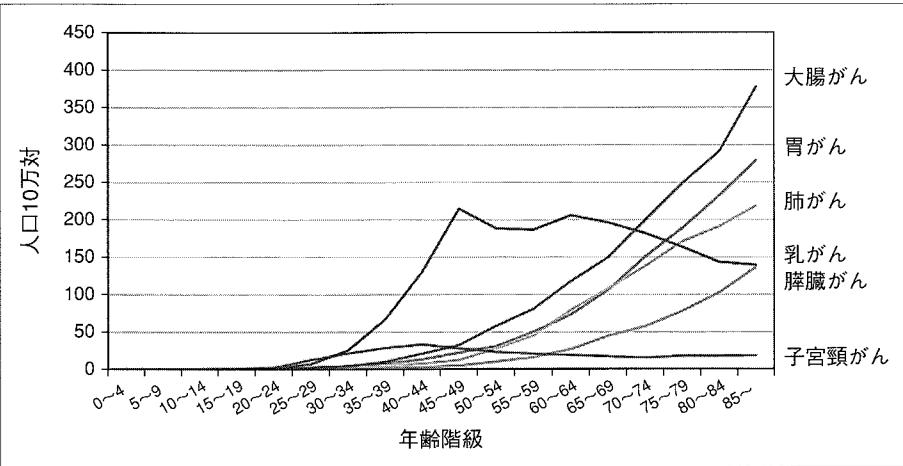
あるが、女性における生涯がん死亡リスクをみると、意外にも子宮頸がんの死亡リスクは低率である<sup>1)</sup>(注：子宮頸がんの一部は子宮がんに分類されていることから、実際の子宮頸がんの死亡率、罹患率は本稿記載のものよりも若干高い)。2014年は0.3%(312人に1人)で、これは女性の生涯がん死亡リスクが2%である大腸がん(44人に1人)、肺がん(46人に1人)、胃がん(60人に1人)、膵がん(63人に1人)や、1%の乳がん(70人に1人)と比べるとやはり低率といえよう。これらがんの年齢階層別死亡率をみると(図1)、乳がんと子宮頸がん以外のがんでは年齢が高くなるにつれ死亡率は高くなっているが、乳がんは女性ホルモン依存性のがんであることから、それによる死亡は性成熟期の30歳代から上昇し始め(人口10万人対1.93人)、閉経後十数年経過した64歳頃まではほかのがんによる死亡率よりも高く、人口10万人対38.5人となっている。

子宮頸がんによる死亡も、乳がんと同じように30歳代には人口10万人対1.65人となるが、その後の増加は乳がんほどではなく、50~54歳で一度ピークを迎え(人口10万人対6.64人)、いったん低下した後はほかのがんと同様、その死亡率は高齢になるにつれて微増している。

一方、生涯罹患リスクをみると、子宮頸がんの1%(76人に1人)は、大腸がん(8%, 13人に1人)、肺がん(5%, 21人に1人)、胃がん(6%, 18人に1人)、膵がん(2%, 43人に1人)、乳が

\* Human papillomavirus vaccine in view of an ob-gyn.

\*\* Kiyoshi UCHIDE, M.D., Ph.D.: 小松短期大学[〒923-8511 石川県小松市四丁町ヌ1-3] ; Komatsu Junior College, Komatsu, Ishikawa 923-8511, Japan.

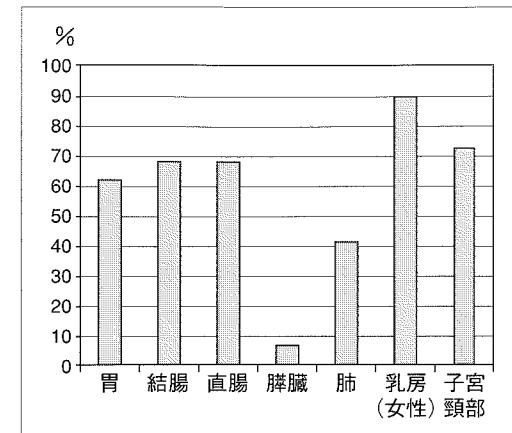
図1 年齢階層別死亡率(2014年、女性)(文献<sup>1)</sup>より改変引用)図2 年齢階級別罹患率；全国推計値(2012年、女性)(文献<sup>1)</sup>より改変引用)

ん(9%，11人に1人)と比べても、特に高いとはいえない。女性特有の「がん」である乳がんや子宮頸がんの罹患率のピークは性成熟期に位置しており、乳がんの罹患率をみるとほかのがんに比べ群を抜いている(図2)。しかし、これら「がん」の5年相対生存率は図3のように、子宮頸がん(73.4%)は乳がん(91.1%)に次いで高く、10年相対生存率をみても、乳がんの79.3%，子宮頸がんの66.1%は、大腸がん(直腸がん63.2%，結腸がん62.8%)，肺がん(31.2%)，胃がん(58.2%)，脾臓がん(4.8%)に比べて高い。これら事実からすると、子宮頸がんは乳がん同様「早期発見・早期治療」が可能な「がん」であり、その死亡率・罹患率は低く、比較的予後の良い「がん」という

ことができよう。

#### 子宮頸がん検診について

子宮頸がんを発見するためのゴールドスタンダードは、子宮腔部～頸管の細胞を採取し、その変化を診る細胞診(子宮頸がん検診)である。子宮頸がんワクチンに衆目が集まるようになってからも、この子宮頸がん検診の重要性は減じることはない。ただ、従来の細胞診ではcervical intraepithelial neoplasia<sup>2)</sup>(CIN)2+診断の際の特異度は97%と高いものの、感度は53%と低いといった報告もあって<sup>3)</sup>、細胞診だけで子宮頸がんを早期発見し死亡率を減らすには限界があるという指摘もあった。HPVワクチンはこの細胞診

図3 部位別5年相対生存率；2003～2005年診断例(女性、全臨床進行度)(文献<sup>1)</sup>より改変引用)

の限界を補うものになるとの主張のもとに、接種が推進されることになったようである。まずは、HPVワクチンで子宮頸がんの発症を予防し、予防できなかつたものがあれば、それを子宮頸がん健診により早期発見して治療するという「予防」を加えたストラテジーである。

現行の子宮頸がん健診では、2008年から採用されたベセスダ分類により、扁平上皮がんだけでなく腺がんの判定も行われるようになっているが、negative for intraepithelial lesion or malignancy(NILM)以外の場合、HPV感染の有無も勘案されて組織検査が行われ、CINや浸潤がんの診断が実施される。一般に、CIN 1(軽度)，CIN 2(中等度)では経過観察が、CIN 3(高度)になると診断と治療を兼ねた円錐切除術などの侵襲的医療介入が行われることになるが<sup>4)</sup>、CIN 3であってもそれが浸潤がんへと進行するには数年から十数年の時間がかかり、多く見積もってもその1/3程度しか浸潤がんへと進行しないといわれている<sup>5)</sup>ことからすると、現在のCIN 3への侵襲的医療介入の適否は慎重に判断されるべきであろう。

#### HPV感染症としての子宮頸がん

HPVには100種以上のタイプがあり、古くからヒトと共生してきたウイルスといわれている。このウイルスはヒトに感染しても上皮内までにしか侵入せず、ほかのウイルス感染で一般にみられるようなウイルス血症は起こさないとされている。したがって、自然状態下ではHPV感染

があっても血中にはその抗体価の急激な上昇は起こらない。

子宮腔部上皮へのHPV感染は、性的接觸が開始されることにより8割程度のヒトに成立するといわれるが、その感染の9割ほどは一過性のもので自然に治癒し、それが持続感染となる率は低く1%未満とされている。高リスク型HPVに感染すると、上皮細胞には軽度から中等度、高度の異形が認められるようになり、ついには上皮の外(体内)へとその異形細胞の浸潤が始まり、進行がんとなって命を脅かすことになる。しかし、その進行速度は遅く、感染から進行がんに至るまでには一般には十数年を要するものとされている。

このようなHPV感染症としての子宮頸がんの特徴は、濃厚な接觸がなくても比較的容易に感染が起こり、いったん発症すれば潜伏期間が2週間程度で死亡率が50%にも上っていた天然痘や、予防接種法A類疾病にあげられている、破傷風(潜伏期間1~2週間、3週間までの潜伏期間を経て発病すると死亡率が20~50%)、急性灰白髄炎(成人型)(発症後死亡率が30%)、日本脳炎(潜伏期間が2週間程度、発症後死亡率が20~40%)、ジフテリア(潜伏期間が1週間程度、発症後死亡率が10%程度)などと比べてみても、同じA類疾病にあげられているとはいえる、その感染経路、発症までの時間経過、発症後死亡率のどれを比べても異色の感がしないでもない。

#### 子宮頸がん予防にと 開発されたHPVワクチン

わが国で発売されている2種類のHPVワクチンは、ともにHPV 16型、18型をターゲットに開発されたものである。ところが、子宮頸がんを発症させるとされる高リスク型HPVはほかにも10種以上もあることから、米MSD社は現行HPVワクチンの不備を補おうと、31型、33型、45型、52型、58型のHPV感染にも有効な9価ワクチンを開発し、2014年暮れにはFDAに承認された。以降、米国では従来の4価のガーダシル<sup>®</sup>から9価のワクチンへの移行が進んでおり、また、本年秋には2価のサーバリックス<sup>®</sup>の米国内販売中止も噂されている。さらに、わが国ではHPVワ

クチンの接種回数は3回とされているが、欧米では2回接種が一般的になってきていると聞く。このようなHPVワクチンにまつわる流れから考えると、わが国でのHPVワクチン接種政策については、大いに再考すべき余地があろう。

ところで、従来のワクチンは弱毒化あるいは無毒化した病原体などを抗原として体内に投与し、体内にそれらの抗体の産生を促すことで当該疾病への免疫を獲得させようと企図されたものである。いったん、ある抗原に対する抗体産生システムができあがれば、体内には免疫記憶が成立されることになるので、その後は病原体などが体内に侵入したとしてもそれに応じた十分量の抗体が產生され、その疫病からは免れることができる。ところがHPV感染の場合にはウイルス血症が起こらないこともあってか、従来の免疫記憶システムは作動しない<sup>⑥</sup>。そこで、常時血中に高い濃度のHPV抗体を維持し、上皮内へとそれを染み出させ、そこでHPV感染を防御しようとするまったく新しいタイプのワクチンがデザインされた。ウイルス感染そのものは防げないが発病を抑えるという、従来のワクチンの範疇には入らないまったく新しいタイプのワクチンが、このHPVワクチンなのである。

このHPVワクチンは、これを接種してもすでにHPV感染(性体験)があればその効果は十分に期待できないことから、その接種効果を最大限に引き出そうと、性体験がない可能性が高い少女たちを対象に接種が開始された。HPVワクチン接種から初交に至るまでの期間が10年ほどあると予想されたことから、HPVワクチン接種効果は少なくとも10年以上持続することが求められた。従来型ワクチンの作用は比較的短期間で、接種により免疫記憶が確立すればそれでそのワクチン自体の役割は了となるのが一般であったのに対し、HPVワクチンの場合はHPV感染を防止するために、24時間、365日、10年以上もHPV抗体産生が持続するように求められたのである。

### HPVワクチンの有効性、安全性

HPVワクチンの有効性は、多くの論文で証明済みであるといわれている<sup>⑦⑧</sup>。なるほど、最近のレビューを見ても、HPVワクチン接種により、

膣内の高リスク型HPVの検出頻度や細胞診、組織診での異常の頻度が低下したとの観察結果から、その有効性を論じているものが多い<sup>⑨</sup>。しかし、それら有効性の論拠とされる指標はあくまでもsurrogate endpointでしかなく、true endpointである子宮頸がん死亡率あるいは浸潤がん罹患率の減少<sup>⑩</sup>を直接示しているものはない。ガーダシル<sup>®</sup>の尖圭コンジローマ抑制効果は報告されているが、こうした報告を持ってHPVワクチンの子宮頸がん予防効果が証明されたとは言えないだろう。

一方の安全性をみると、HPVワクチン承認前後に行われた大規模臨床試験<sup>⑪⑫</sup>では対照群に比べ副反応の発現頻度に有意差はないとされ、それら報告を元にHPVワクチンの安全性は担保されたとしてその販売が行われている。ところがわが国と同様、欧州においてもその安全性に疑問が発せられてきたこともあってか、2015年11月26日、EMA(欧州医薬品庁)はHPVワクチンの安全性について40ページに及ぶ評価報告書を公表した<sup>⑬</sup>。しかし、Nordic Cochrane CentreはこのEMAの公式報告書における問題の扱い方に懸念を抱き、2016年5月16日、以下の10項目に及ぶ質問をEMAに発した<sup>⑭</sup>。

1. EMAは、市民に対し開かれた、説明をつくす態度で、HPVワクチンの安全性に関する不確実性について、市民の知る権利を尊重してきたかどうか。

2. EMAは、HPVワクチンの安全性に関する科学的妥当性およびそのデータを評価するにあたり、EMAに期待される専門的・科学的基準に従い、信頼されるよう行動してきたか。

3. EMAは、HPVワクチンの深刻な害作用の可能性についての懸念をデンマークのLouise Brinth博士が警告したとき、Brinth博士の主張を誰がみても正当に公正に扱ったか。

4. EMAは、デンマーク保健当局およびUppsalaのモニタリング・センターがHPVワクチンの深刻な害作用の可能性について問題提起したとき、その観察結果や懸念を、公正に扱ったか。

5. 医療介入の安全性を評価するEMAの手続きは正当で公正であったか。EMAは、莫大な財政的利害が絡むメーカー自身の製品に潜在する危

険性について、HPVワクチンメーカーに自己評価させた。

6. EMAがワーキンググループのメンバーおよび専門家に課したところの終身に及ぶ機密保持条項を伴う極端な秘密性が、必要か、適切か、公衆の利益に適うのか、そして、EMA自身の公正性の保証になるのか。

7. 情報公開請求に応じて市民に出した文書にEMAが行った削除作業は、必要であったか、適法であったか、公衆の利益に適うのか、それによって一般的に認められるように公正にやったと保証するものか。

8. 利益相反関係の開示にあたってEMAがとった行動は、一般的に認められるような公正なものであったか。発明特許関連でGuido Rasiという名前を見かけたが、EMA長官と同一人物か？もしそうなら、Rasiは利益相反開示を怠っている。また、EMAの報告書調査委員Julie Williamsも利益相反開示を怠っている。

9. 企業と財政的つながりを持つ専門家を起用することは、とりわけ、こうした利益相反関係がない専門家を起用することが常に可能なことを考慮すれば、EMAの行動は公正だと一般的に認められるのか。

10. 透明性の観点から、われわれはEMAに対し、諮問を行った専門家の全氏名を利益相反開示とともに公表することを求める。われわれは同様に、調査委員と共同調査委員(Jean-Michel Dogne, Qun-Ying Vue)と、EMA側の担当者、そのほかEMAに意見を述べた誰であれすべての人物の利益相反開示を求める。最後に、われわれはEMAに対し、EMA職員の利益相反開示が虚偽ではないことの保証を求める。

以上がその質問内容になるが、これに対しEMAは7月1日付で回答を公表した<sup>⑮</sup>。

その冒頭には、EMAが採用している評価過程は堅固かつ多面的なものであり、ヨーロッパ中から科学の専門家を集めていて、その評価の総合性、透明性、独立性を担保しており、この評価過程には全加盟国から豊富な経験を持つ規制当局や薬の専門家が加わり、すべての評価結果は集団で検討するためバイアスがかかるリスクは最小限になっている、と書かれていた。15/17

頁にある利益相反の箇所には、言及された人物の利益相反に関する問題はない、と記されており、EMAやその委員会は、市販されているほかの医薬品同様HPVワクチンにも「ある危険は伴う」という立場から、危険と利益のバランスが重要と考えるとも記されていた。

### HPVワクチンのコスト・ベネフィット

「ワクチン」が予防接種法の下に定期接種化されるには、その接種費用に対しワクチン接種の便益が勝っているという医療経済的視点からの評価も必要とされる<sup>⑯⑰</sup>。当時の厚労省はHPVワクチン接種についての試算報告をあげ、ベネフィットがコストを上回るとして、わが国のA類疾患に子宮頸がんを加えた。しかし当時の報告書には、HPVワクチン接種効果は生涯にわたり持続する、HPVワクチン接種後の重篤な副反応は少ないのでその治療に要する医療費はあげないなど、現実とは乖離していると指摘される想定をその算定根拠としている。したがって、厚労省としては今一度、医療経済性の面からもHPVワクチンを再評価すべきであると思われる。

定期接種化される段階でのHPVワクチンの安全性については、「局所の疼痛・発赤・腫脹等が主な有害事象としてあげられているものの、HPVワクチン固有の重篤な全身性反応は少ないと結論できる」<sup>⑯</sup>とされていた。こうした結論は、HPVワクチン発売前の臨床試験結果に依拠するものと思われるが、一般に、新医薬品など発売前の臨床試験の被験者数はせいぜい数万人なので、この規模の臨床試験では、稀に発生する副反応は見過ごされてしまうことになる。こうした理由で「市販後調査」として、新医薬品などを対象とする「再審査制度および安全性定期報告」、すべての医薬品が対象となる「再評価制度」、常時安全性についてモニターする「副作用・感染症報告制度」が実施されている。もちろんHPVワクチンも、この「市販後調査」の対象となりうるものであることから、臨床医はワクチン接種後に発生するかもしれない異常、副反応を念頭に少女たちに接すべきであろう。ワクチンの安全性を評価する臨床試験の方法論が未確立、副反応についての掘り下げた研究が不十分などの問題が

表1 わが国における(注)各ワクチンの副反応報告件数

ワクチンの種類	A+C		B+D		A企業からの報告		B企業報告のうち医師が重篤と判断したもの <sup>※2</sup>	C医療機関からの報告	D医療機関報告のうち医師が重篤としたもの	接種回数 <sup>※3</sup>			
	件数	発生率 <sup>※1</sup>	件数	発生率	件数	発生率	件数	発生率	件数				
子宮頸がん予防ワクチン(2剤合計)	2,320	260.4	538	60.4	863	96.9	318	35.7	1,457	163.6	220	24.7	8,908,190
サーバリックス【平成21年12月発売～平成25年9月30日】 <sup>※4</sup>	1,910	271.3	415	58.9	774	109.9	255	36.2	1,136	161.3	160	22.7	7,041,146
ガーダシル【平成23年8月発売～平成25年9月30日】 <sup>※4</sup>	410	219.6	123	65.9	89	47.7	63	33.7	321	171.9	60	32.1	1,867,044
ヒブワクチン【平成20年12月発売～平成25年7月31日】 <sup>※5</sup>	793	59.4	308	23.1	219	16.4	176	13.2	574	43.0	132	9.9	13,360,353
小児用肺炎球菌ワクチン【平成22年2月発売～平成25年7月31日】 <sup>※5</sup>	1,067	81.5	369	28.2	302	23.1	230	17.6	765	58.4	139	10.6	13,091,989
不活化ポリオワクチン【平成24年8月発売～平成25年7月31日】 <sup>※5</sup>	86	21.4	34	8.5	21	5.2	12	3.0	65	16.2	22	5.5	4,013,761
4種混合ワクチン【平成24年10月発売～平成25年7月31日】 <sup>※5</sup>	89	41.7	49	23.0	32	15.0	20	9.4	57	26.7	29	13.6	2,133,591
日本脳炎ワクチン【平成24年11月1日～平成25年7月31日】 <sup>※5</sup>	160	57.0	51	18.2	61	21.7	19	6.8	99	35.3	32	11.4	2,805,242

\*1 発生率は100万接種あたりの発生数。 \*2 副反応報告制度は、予防接種との因果関係の有無にかかわらず、接種後に健康状況の変化をきたした症例を収集したもの。 \*3 接種回数については、製造販売業者の出荷量からの推計。 \*4 データは平成25年10月28日開催の合同検討会時点から更新。 \*5 データは平成25年10月28日開催の合同検討会時点のもの。

残存するからである。

### わが国におけるHPVワクチンの副反応報告について

わが国における各ワクチンの副反応報告件数からみると(表1)<sup>19</sup>、HPVワクチンの副反応報告は、ヒブ、小児用肺炎球菌、不活化ポリオ、4種混合、日本脳炎ワクチンと比べ、企業からの報告件数、医療機関からの報告件数ともに高く、医師が重篤としたものについてみても2～7倍となっている。HPVワクチン副反応件数はほかのワクチンより高いとする報告はわが国以外にもあることからも<sup>20</sup>、HPVワクチンは副反応の多いワクチンといってよいであろう。

ワクチンの「副反応の報告基準の設定について」<sup>21</sup>をみると、そこには、「薬事法に基づく添付文書において『重大な副反応』として記載されている

症状については重篤でありかつワクチンと一定程度の科学的関連性が疑われるものと考えられることから副反応の報告基準に類型化して定める必要がある」と結論づけられている。HPVワクチンについては、ショック・アナフィラキシー様症状、Guillain-Barré症候群(4例)、血小板減少性紫斑病(4例)、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(4例)が「重大な副反応」としてあげられている。そして、これらとワクチン接種との関連として「自己抗体の産生や補体の活性化、免疫複合体の形成、T細胞の関与、分子相同性等の機序による影響は理論上考えられる」と記されていた。また、接種後症状が発生するまでの時間としては、ショック・アナフィラキシー様症状は4時間、他の副反応は28日とされているが、この時間設定は、「副反応の報告を効率的に収集し迅速かつ適切な措置に繋げるためにa.『好発時期に

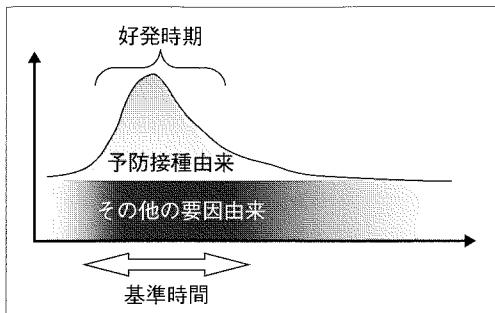


図4 従来の予防接種由來の副反応発症好発時期と基準時間

従来の予防接種の影響は1ヵ月程度でなくなることから、BCGの場合は例外として、基準時間は28日と決められている。

合わせて設定した場合(図4)の考え方を基本として若干の余裕を持たせて定めるべきである」との結論によっている。

なるほど、「接種後症状が発生するまでの時間(案)」として、BCG骨炎は2年、全身播種性BCG感染は1年とされる例外を除けば、一般には予防接種の影響が残る時期(好発時期)を28日として「基準時間」を設定したことについては首肯されるであろう。基準時間を長く取れば、予防接種以外の要因による紛れ込み事例が多くなり、ワクチン接種副反応の効率的な収集・評価を行うことが困難になる可能性があるからである。ところが、HPVワクチンの場合を考えてみると、既述のようにHPVワクチン接種により产生される抗体は短くても10年以上は高値を持続するようデザインされていることからすると、HPVワクチン接種由來の影響は、10年以上は続くと思われる。そうであればHPVワクチンの場合の「基準時間」は、一般的のワクチンの28日ではなくその抗体産生が継続するとされる10年以上とすべきことになろう(図5)。

### 予防接種法

HPVワクチンによる予防が子宮頸がん死を防ぐ良法としてクローズアップされたが、この新規開発ワクチンの副反応発生機序が明らかにされていない現状では、予防接種法に基づきHPVワクチンを限なく勧奨接種する政策には無理があるようと思われる。

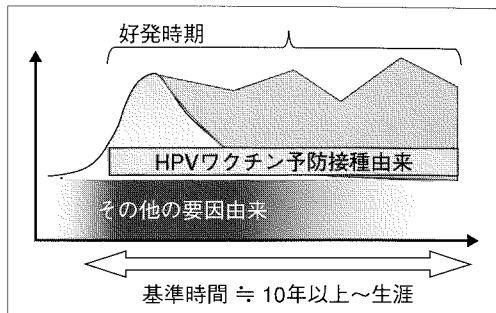


図5 HPVワクチン予防接種由來の副反応発症好発時期と基準時間

HPVワクチン予防接種由來の抗体産生は、10年以上(生涯にわたり)持続するとされるから、それが原因の副反応もその間持続することになると考えられる。

予防接種法の歴史をみると<sup>22</sup>、1948(昭和23)年、予防接種法が制定された当時の予防接種は、罰則付きの義務規定であった。1976(昭和51)年には種痘後脳炎などの副反応が社会的に大きな問題となり、そこで、被接種者に対する義務規定を残すものの罰則は廃止された。1994(平成6)年には公衆衛生や生活水準の向上により、予防接種に対する国民の考え方は各個人の疾病予防のために接種を行い、自らの健康の保持増進を図るという考え方へと変化したこともあり、義務規定は廃され努力規定とされた。2001(平成13)年には、対象疾患は一類疾患と二類疾患に区分され、一類疾患(ジフテリア、百日咳、ポリオ、麻疹、風疹、日本脳炎、破傷風など感染力の強い疾患)に対しては、その流行阻止または致死率の高い疾患による重大な社会的損失を防止するために予防接種を実施(努力義務あり)、二類疾患としてインフルエンザ(高齢者に限る)を想定し、個人の発病や重症化を防止することによりその疾患の蔓延を予防することを目的として予防接種を実施(定期接種については努力義務なし)することになった。A類疾患(旧一類疾患)にHib感染症、小児の肺炎球菌感染症、HPV感染症が追加された2013(平成25)年には副反応報告制度が法定化され、医療機関などから厚生労働大臣への副反応報告が義務化された。

このように現行予防接種法のもとでは副反応報告が義務化されているにもかかわらず、HPVワクチンの場合はその義務が十分に果たされて

いないように感じられる。この一番の理由は上述の「基準時間」の設定範囲にあると思われるところから、今一度、厚労省はHPVワクチン接種後の「基準時間」の合理的範囲を定め、その副反応の洗い直しを図るべきである。加えて、予防接種法は国民に接種努力義務を課しているのであるから、国は被接種者に対し相応の姿勢で臨まなければならない。すなわち、HPVワクチン接種後に健康被害を訴える人たちに対しては(なるほど紛れ込み症例もあるだろうがその鑑別ができる以上)、予防接種法に準拠した健康被害の救済措置を広く速やかに行うべきである。

### おわりに

子宮頸がんによる不幸を少しでも減らしたいとの強い思いで、ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンが開発され上市されたのだろうが、どうも当初には予想し得なかった健康被害がHPVワクチン接種後に生じているようである。その理由には、HPVワクチンのアジュバントが上記のように新規開発の強力なものであることに加え、HPV16外殻タンパクとヒト脳側頭葉・被殻にある末梢性ベンゾジアゼピン受容体タンパクのアミノ酸配列の7個に相同性がみられる<sup>23)</sup>こともあげられるかもしれない。HPVワクチンで作られた抗体がこの受容体に影響し、それが痙攣や痛みなどさまざまな副反応をもたらす可能性があるからである。そこでHPVワクチン接種以外の子宮頸がん死予防を考えてみる。

子宮頸がん発症の確立したリスクファクターとしてはHPV感染以外にも、喫煙、低年齢での性体験、性的パートナーが多い、多産、HPV以外の性行為感染症に感染していることなどがあげられている。このことから、子宮頸がん死予防策としては、個々人のこうしたリスクファクターを念頭にした努力がその一つとして重要であろう。また、子宮頸がん早期発見を目指し、子宮頸がん検診感度や普及度を上げようとHPV-DNA検査併用検診や自己検診の導入が模索され、英国<sup>24)</sup>ではHPV-DNAのチェックをまず行い、そこで異常があれば細胞診をするといった、従来の子宮頸がん検診法の変更なども提案されている。加えてHPV感染治療用ワクチンの開発<sup>25)</sup>

も進められていることなどからすると、HPVワクチンを定期接種としなくても、子宮頸がん死の減少は十分に期待できるといえよう。毎年のHPVワクチン接種にかかる数百億円は、子宮頸がんの早期発見・早期治療法開発へと振り向けるべきである。HPVワクチン接種者にも子宮頸がん検診は必要であるし、その早期発見・早期治療が子宮頸がん死から女性を守るゴールスタンダードと考えられるからである。

本稿では、産婦人科からみたヒトパピローマウイルスワクチンについて記したが、このような機会をお与え下さった各位に深謝いたします。

### 文 獻

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. 最新がん統計. URL : [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html).
- 2) NCI Dictionary of Cancer Terms 「cervical intraepithelial neoplasia」. Available from : URL : <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?CdrID=44899>.
- 3) Auditorium II : Building efficient cervical cancer screening programs HPV testing in cervical cancer screening. Available from : URL : <http://simuleurope.com/2015/hpv/>.
- 4) 日本癌治療学会. 子宮頸癌治療ガイドライン2011年版(第2版). URL : <http://jsco-cpg.jp/guideline/06.html>.
- 5) Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions : a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998 ; 92 : 727-35.
- 6) 笹川寿之. ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの現状と課題. モダンメディア 2009 ; 55 : 269-75.
- 7) WHO Report. Human papillomavirus vaccines : WHO position paper, October 2014-Recommendations. Vaccine 2015 ; 33 : 4383-4.
- 8) Angioli R, Lopez S, Aloisi A, et al. Ten years of HPV vaccines : State of art and controversies. Crit Rev Oncol Hematol 2016 ; 102 : 65-72.
- 9) Suzanne MG, Susanne KK, Nubia M, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine : a systematic review of 10

years of real-world experience. Clin Infect Dis 2016 ; 63 : 519-27.

- 10) 「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班、「がん検診の評価とあり方に関する研究」班. 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン. URL : <http://canscreen.ncc.go.jp/pdf/guideline/shikyukei-full0912.pdf>.
- 11) Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA) : final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet 2009 ; 374 : 301-14.
- 12) Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years : 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. Lancet 2014 ; 384 : 2213-27.
- 13) European Medicines Agency. Assessment report. Human papillomavirus (HPV) vaccines. Nov 11, 2015 (40 pages). Available from : URL : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/HPV\\_vaccines\\_20/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500197129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500197129.pdf) #search='European+Medicines+Agency.+Assessment+report.+Human+papilloma+virus+%28HPV%29+vaccines.+Nov+11%2C+2015+%2840+pages%29'.
- 14) Complaint to the European Medicines Agency (EMA) over maladministration at the EMA. Available from : URL : <http://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/uploads/ResearchHighlights/Complaint-to-EMA-over-EMA.pdf> #search='Complaint+to+the+European+Medicines+Agency+%28EMA%29+over+maladministration+at+the+EMA'.
- 15) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2016/07/WC500210543.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/07/WC500210543.pdf).
- 16) ワクチン接種の費用対効果推計法. URL : <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000014ryv-att/2r9852000014sdi.pdf>.
- 17) 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会. ワクチン評価に関する小委員会報告書. 平成23年3月11日. URL : <https://nk.jiho.jp/servlet/nk/release/pdf/1226504257307>.
- 18) 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会. ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン作業チーム. ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン作業チーム報告書. URL : <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000014wdd-att/2r9852000016rqq.pdf>.
- 19) 子宮頸がん予防(HPV)ワクチン関連資料抜粋・編. 厚生労働省健康局結核感染症課. 平成25年12月25日. URL : <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000033882.pdf> #search='VAERS+HPVと他のワクチンの副反応比較'
- 20) Thousands of teenage girls report feeling seriously ill after routine school cancer vaccination. INDEPENDENT. Sunday 31 May 2015. Available from : URL : <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/thousands-of-teenage-girls-report-feeling-seriously-ill-after-routine-school-cancer-vaccination-10286876.html>.
- 21) 副反応の報告基準の設定について<副反応報告基準作業班からの報告>. URL : <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002tiov-att/2r985200002titl.pdf>.
- 22) 厚生労働省健康局結核感染症課. 予防接種制度について. 平成25年4月. URL : [http://www.mhlw.go.jp/file.jsp?id=146430&name=2r9852000030o88\\_1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file.jsp?id=146430&name=2r9852000030o88_1.pdf).
- 23) Kanduc D. Quantifying the possible cross-reactivity risk of an HPV16 vaccine. J Exp Ther Oncol 2009 ; 8 : 65-76.
- 24) England Changes Cervical Cancer Screening : HPV Test First. WebMD Health News. July 07, 2016. Available from : URL : <http://www.medscape.com/viewarticle/865837>.
- 25) Kawana K, Adachi K, Kojima S, et al. Oral vaccination against HPV E7 for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) elicits E7-specific mucosal immunity in the cervix of CIN3 patients. Vaccine 2014 ; 32 : 6233-9.