

HPV ワクチンの効果と害

打出喜義*1, 小林真理子*2, 浜六郎*3, 別府宏暎*4

*1: 金沢大学附属病院

*2: 上六薬局

*3: NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

*4: 新横浜ソーワクリニック

はじめに

子宮頸がんは増加しているとされるが、死亡統計を分析したところ、増加しているのは罹患率であり、死亡率は微増であること、したがって、死亡率をヒトパピローマウイルス・ワクチン(HPV ワクチン)によって下げることができる可能性は低い、と考えるべき点を指摘した¹⁾。

本稿では、HPV ワクチンによる重篤な害反応の頻度を分析し、仮に HPV ワクチンが子宮頸がんの死亡率を低下させようと仮定して、その重篤な害反応の規模は、効果とのバランスから許容しうるかどうか、考察を加える。

検討結果からは、救いうる死亡率の数倍から 20 倍超の重篤な害反

応がすでに報告されており、報告もれの多いと考えられるギラン・バレー症候群や膠原病など遅発性の自己免疫疾患を考慮すると、重篤な害反応の頻度はさらに大きいと推察される。したがって、接種は中止すべきであると考え。

1. HPV (ヒトパピローマウイルス) と子宮頸がん

国立感染症研究所が作成しファクトシートによると、ヒトパピローマウイルス(HPV)は、主要キャプシド(L1)遺伝子の塩基配列の相同性に基づいて、これまでに 100 以上の遺伝子型に分類されている。約 40 種の遺伝子型は粘膜の病変から、60 種は皮膚の病変から分離され、

それぞれ粘膜型 HPV、皮膚型 HPV と呼ばれる。

粘膜型のうち少なくとも 15 種 (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) は子宮頸がんから DNA が検出され、高リスク型 HPV と呼ばれている。高リスク型 HPV のうち HPV16/HPV18 が、海外の約 70% の子宮頸がん発生に関わっていると推定されている^{2,3)}。

粘膜型 HPV は性行為を介して生じる表皮の微小なキズから、生殖器粘膜の基底細胞に侵入し、ゲノムが核内エピゾームとして維持される潜伏状態となる。

HPV の潜伏・持続感染が子宮の頸管部で起こると、HPV 増殖時に CIN1 と呼ばれる病変が生じる。CIN1 は大部分が自然に治癒するが、稀に HPV ゲノムが染色体に組み込まれた細胞が生じて、高い増殖能を持つことがある。このような異常細胞が上皮内で占める割合が上昇することで、子宮頸がんの前駆病変(CIN2, CIN3)が生じ、さらに悪性形質を獲得して基底膜から真皮へ(上皮外へ)浸潤すると浸潤がんに行進するとされる。がん化するには、喫煙、HLA 型などが関与すると考えられている。

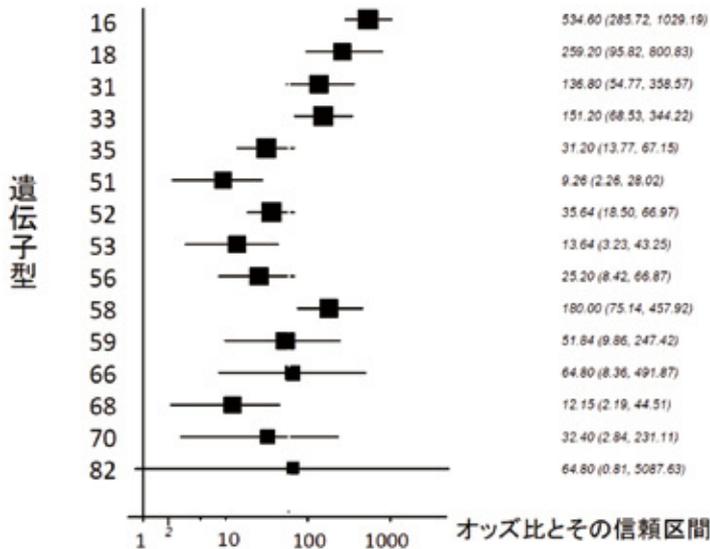
なお、潜伏感染状態では HPV 抗原は殆ど産生されず、免疫系から逃れている。分化に連動する HPV 増殖でも、作られるウイルスは微量で粘膜表面に限定されることから、やはり免疫系を強く刺激することはな

表 1 正常者と子宮頸がん患者中の 16 型と 18 型合計の割合比較

出展	対象	調査集団	分母 (N)	遺伝子型			
				16	18	合計	
				人	%		
日本 (Asato) 4)	正常	全調査者	3249	3	16	19	0.6
		HPV検出例	333	3	16	19	5.7
	頸がん	全調査者	356	132	24	156	43.8
		HPV検出例	311	132	24	156	50.2
日本 (Miura) 5)*	頸がん	HPV検出例	984	441	138	579	58.8
世界 2,3,6)	頸がん	全体					70.9
		途上国					71.0
		先進国					70.8

*: 文献 4) を含む日本の文献 14 件を集計したもの

図1：HPVの子宮頸がん発症に対する危険度(遺伝子型別)



文献4)のdataを用い、文献の方法と同じ方法で計算

い。そのため感染者の血清中の抗HPV抗体価は一般に低い。HPVは男性生殖器にも感染するが、感染部位や生態は明らかにされていない^{2,3)}。

先述したように、海外では途上国も含めて子宮頸がん患者の約70%で、16もしくは18型が検出されている^{2,3,6)}。一方、日本では、Asatoら⁴⁾によれば、調査した子宮頸がん全患者を分母とすれば、43.8%であった。また、この調査結果もふくめ、日本で子宮頸がん患者中の16/18型検出頻度を報告した14文献を集計したMiuraらの調査によれば、58.8%であったとしている。日本におけるこの値は、サーバリックスならびにガーダシルの審査結果報告書にも引用されている。

したがって、「高リスク型HPVのうち16,18型の約70%が子宮頸がん発症に関わっている。」というデータは日本では当てはまらない。

日本で実施された最大の症例対照研究報告⁴⁾のデータを用い、Asatoらと同様の方法で各型別の子宮頸がん発症危険度(オッズ比)とその95%信頼区間を求めた結果を図1に示す。16,18型だけでなく、

他にも多数の高リスクタイプがあることが示されている。特に、31,33,35,52,56,58,59,66などがオッズ比で20を超えており、高リスクである。このほか、39,45,51,68が海外では子宮頸がんの高リスクウイルスとされている。

したがって、HPV感染には多種類の型があり16,18型を押さえ込んだとしても、他の型に感染することは容易に想像しうる。

2. HPV ワクチンとは

日本で承認されているヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンは、16,18型に対する二価ワクチンと、それに6,11型を加えた四価ワクチンがある。両者ともウイルスそのものではなく、遺伝子組換え技術を用いてHPVのL1キャプシドタンパク質を発現させ、ウイルス様粒子(virus-like particles:VLPs)に再構成したものを抗原として用いている。両ワクチンの審査結果報告書³⁾を中心に、HPVワクチンとはどういうものか見ておく。

サーバリックス(グラクソ・スミスクライン:GSK株式会社)は、1回接種量0.5mL中、有効成分として昆虫(イラクサギンウワバ)細胞

を用いて発現させたL1タンパク質(HPV-16 L1タンパク質20 μ g, HPV-18 L1タンパク質20 μ g)を含有し、AS04と言われる新規の免疫補助剤(アジュバント)として、水酸化アルミニウム(アルミニウムとして500 μ g)とモノホスホリルリピッドA(MPL)50 μ gが添加されている。L1タンパク質からなるVLPを抗原とすることによりその特異抗体を誘導し、AS04を添加することで持続的な高い抗体価及び特異的な細胞性免疫の誘導を意図している^{3a)}とされる。

ガーダシル(MSD株式会社)は、0.5mL中に有効成分として、酵母で発現させたHPV-6,11,16,18型のL1タンパク質VLPをそれぞれ20,40,40,20 μ g含有する注射剤で、これらVLPをアジュバントであるアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩に吸着させたHPVワクチンである。初期製品では、経時的な抗原性の低下が認められたことから、安定性向上のため、L-塩酸ヒスチジン(局外規)や、ポリソルベート80及び高濃度の塩化ナトリウムが添加された。このほか、ホウ砂(日局)などの添加物も含有するアジュバントである^{3b)}。

サーバリックスに含まれるMPLは、グラム陰性菌の細胞壁成分であるリポ多糖類(LPS,別名エンドトキシン)中でアジュバント作用を担っているリピッドAを加水分解して得られ、リピッドAのアジュバント作用を残し、毒性が軽減されている⁷⁾。この物質は非発熱用量で特徴的な免疫賦活作用(unique immunomodulatory properties)を有するとされ、アルツハイマー病動物モデルを用いたワクチン開発にも応用されている⁸⁾。また、ポリソルベート80は、薬物の血液脳関門通過を容易にさせる目的で用いられる添加剤である⁹⁾。したがって、いずれの添加物も、脳への

影響を考慮すべき物質と言える。

通常のワクチンは免疫記憶をヒトに与えることにより、血中でウイルスなどの増殖が起こることによる感染症の「発症」を予防する。一方、HPV は、感染しても血中で増殖することはほとんどなく潜伏・持続感染状態となるため、この HPV ワクチンには「感染」そのものを「予防」することが求められた。つまりこのワクチンは血清中の抗 HPV 抗体が生殖器粘膜に滲出することで HPV 感染を阻害するとされる新しいタイプのワクチンである^{2,3)}。したがって、自然感染ではありえないくらいに高い HPV 抗体価を長期間維持することが求められ、免疫賦活のため、新規アジュバント(他の新規添加剤を含む)が重視されているのは、そのためと考えられる。

また、HPV-VLP は、免疫反応の出発点ともいうべき抗原提示細胞「樹状細胞(dendritic cell: DC)」と強く結合してこれを成熟させ、インターロイキン(IL-12, IL-6)や TNF- α などのサイトカインを産生する¹⁰⁾。その結果、中枢神経系(CNS)にも炎症反応を生じ、脱髄や軸索損傷につながりうると考えられている¹¹⁾。

したがって、この HPV ワクチンは、VLP そのものの性質として、また免疫反応を増強・持続させる目的で添加されている新規アジュバントや新規添加物の影響も加わり、中枢神経系や免疫システムへの影響が懸念されるワクチンといえる。

3. 有効性の表現方法は複雑

1) 現実には困難な条件での効果の判定

HPV ワクチンの効果判定には、解析集団とエンドポイントの設定で、種々の解析方法が用いられている。解析方法の設定によって、予防効果が 100% という完璧な成績が強調されている(表 2, 表 3)^{2,3,12)}。添付文書でも基本的に同様の記載が

表 2: ガーダシルの有効性試験(文献 2 より)

		N	n	有効性 (95%信頼区間)
HPV16/18 による CIN2	ワクチン群	5,305	0	100% (86 to 100)
	プラセボ群	5,260	28	
HPV16/18 による CIN3	ワクチン群	5,305	1	97% (79 to 100)
	プラセボ群	5,260	29	
HPV16/18 による AIS	ワクチン群	5,305	0	100% (<0 to 100)
	プラセボ群	5,260	1	

- ・解析集団は PPE (Per Protocol Efficacy) : ガーダシルもしくは対照の 3 回接種を、1 年以内に適切な用量及び製剤で完了し、初回接種日に血清抗体反応陰性、初回接種日から 7 ヶ月まで PCR 検査陰性、および、3 回接種後 1 ヶ月以降に 1 回以上の来院データがある被験者(文献 3b)。
- ・CIN1, 2 及び 3 : 子宮頸癌の前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍), AIS: 上皮内腺癌

表 3: サーバリックスの有効性試験(文献 2 より)

		N	n	有効性 (96.1%信頼区間)
HPV16/18 による CIN2+	ワクチン群	7,344	1	98.1% (88.4 to 100)
	プラセボ群	7,312	53	
HPV16/18 による CIN3+	ワクチン群	7,344	0	100% (36.4 to 100)
	プラセボ群	7,312	8	

解析集団 : プロトコールに準拠したコホート / HPV 型判定アルゴリズムとして「ワクチンを 3 回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1 回目ワクチン接種時(0 ヶ月目)に血清抗体陰性、かつ 0 ヶ月目及び 6 ヶ月目に HPV DNA が陰性の被験者集団について解析した」(添付文書の記載による)

なされている。

しかしながら、たとえばガーダシルの場合、この結果の解析集団は、PPE (Per Protocol Efficacy) であり、ITT 集団ではない。

PPE とは、ガーダシルもしくは対照の 3 回接種を 1 年以内に適切な用量及び製剤で完了し、初回接種日に血清抗体反応陰性、**初回接種日から 7 ヶ月まで PCR 検査陰性**、および、3 回接種後 1 ヶ月以降に 1 回以上の来院データがある被験者、とされている。

本来の ITT 集団とは、1 回以上接種を受けた人すべてであるべきであるが、その集団に関して有効性の解析結果は示されていない。

最も ITT 集団に近いのは、MITT-3 (Modified Intention To Treat-3) 集団であり、「1 回以上の治験薬接種を受け、初回接種 1 ヶ月後以降に 1 回以上の来院データがある被験者」と定義されている^{3b)}。

PPE 集団による有効性解析では、初回接種から 7 ヶ月以内に **PCR 検査でウイルスが陽性**であった人を除

いている。したがって、接種時点ですでに感染している人や、接種にもかかわらず、この間に感染をして **PCR 検査でウイルスが陽性となった、すなわち感染が阻止できなかった**人が除かれることになる。

したがって、7 カ月の時点で有効である人のみを追跡するので、成績が良くなるのは当然であろう。

MITT-2 は、「1 回以上の治験薬接種を受け、初回接種日に血清抗体反応陰性、PCR 検査陰性及び初回接種後 1 ヶ月以降に 1 回以上の来院データがある被験者」と定義されている。

2) MITT-3 解析集団が最も現実的

臨床試験対象者は、生涯の性交相手が 6 人以下であると申告された女性であるため、すでに感染している人が相当含まれているようである。実際の接種には、性交未経験者のみとするなら、少なくともこの MITT-2 を用いることは可能であるが、承認された適応症として、「性交未経験者」や「検査により HPV 抗体陰性かつ PCR 検査で HPV 陰性」

表4 FDAに報告されたガーダシルの臨床試験概要資料(13)より

Table 4. Study 015: Analysis of efficacy, MITT-3 population, against vaccine-relevant HPV 16 and 18 CIN 2/3 or worse.

[From original BLA, Table 11-86, CSR for study 015, p. 657.]

Endpoint	Gardasil™ N=6082				Placebo N=6075				Observed Efficacy	95% CI
	N (subgroup)	Number of cases	PY at risk	Incidence Rate per 100 years at risk	N (subgroup)	Number of cases	PY at risk	Incidence Rate per 100 years at risk		
HPV 16/18 CIN 2/3 or Worse	5947	68	11159.5	0.6	5973	116	11242.9	1.0	40.9%	19.7, 56.9%

MITT-3 集団(接種後1回以上受診して検査結果がある)では、16/18型によるCIN2/3異型の防止効果は40.9%であった。

PY: Person-Year (人年)の略

との断り書きはないため、実際問題としても、性交経験があり、検査をすればHPV抗体が陽性あるいはPCR検査でHPVが陽性に出る人も含まれよう。

したがって、MITT-3による解析が、実際に使用された場合の有効性を反映していると考えるべきである。

MITT-3による解析結果の一つとして、FDAに提出されたガーダシルの臨床試験結果報告書¹³⁾のTable 4(本稿でも表4)を引用する。

この表では、ガーダシルもしくは対照(プラセボ)を接種した後、少なくとも1回は受診して検査を受けた人が解析対象となっている。エンドポイントは、HPV16もしくは18型によるCIN2/3もしくはそれ以上の組織異常のものである。これと比較すると、予防率は40.9%であった。

3) サーバリックスでも同様

サーバリックスの場合も同様であり^{3a,12a)}、プロトコルに準拠したコホート/HPV型判定アルゴリズムとして「ワクチンを3回接種し、プロトコルに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0カ月目)に血清抗体陰性、かつ0カ月目及び6カ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した」(添

付文書)とされているため、前述したように、ガーダシルの場合とまったく同様の問題がある。

サーバリックスの場合、ガーダシル臨床試験でのMITT-3に相当する解析集団が明瞭に定義されていない。TVC-1(Total Vaccinated Cohort -1: TVCコホート1)が、MITT-3に相当する場合とMITT-2に相当する場合が混在している。また、審査結果報告書^{3a)}や申請資料概要^{12a)}で、MITT-2に相当する解析集団の組織病変に関するデータを発見することはできたが、MITT-3に相当する解析集団の組織病変に関するデータを発見することができなかった。

TVC-1のうち接種前HPV陰性例

を対象として高リスクタイプが検出されたCIN2に対する効果を見た場合(2)では、防止効果は全くなかったと言える。接種時のHPVの状態を問わない場合に、どのHPVで生じてもCIN-2があった例と比較すると(5)ほとんど変わらず、むしろHPVワクチンをした方がやや多いほどであった。

4) 既感染者には無効～逆に悪化

さらに、接種時にすでにDNAが陽性かつ抗体も認められている例(表-5の(6))では、CIN-2病変は逆に多かった。しかも $p=0.0778$ であり有意に近い。したがって、すでに感染してしまっている人には全く効果がないどころか、逆に悪化させる

サーバリックスで採用された解析集団の定義:

- ・ TVC (Total Vaccinated Cohort: TVCコホート): 少なくとも1回ワクチンの接種を受けた集団=安全性の解析対象
- ・ TVC-1 (TVCコホート1): 上記TVCのうちベースライン時の細胞診がハイグレード又は測定不能であった例。
- ・ 実際上は、TVC-1のうち、0カ月目のHPV-16又はHPV-18のHPV DNA (PCR)が陰性であり0カ月目の細胞診で正常又は軽度異形成と判定された全ての被験者(ガーダシルのMITT-2解析集団に相当)が有効性評価にしばしば用いられている。
- ・ ATPコホート(ATP: According To Protocol): TVC-1のうち、「試験ワクチンがプロトコルに従い接種されなかった」等の理由により除外された集団: 有効性に関する解析集団

(審査報告書p46/73)。いずれにしても、サーバリックスの試験における解析集団の定義は明瞭でない。

表 5 サーバリックスの有効性のまとめ 文献 12a) よりまとめ

解析対象集団	エンドポイント	対象者概数 (ワクチン/対照)	陽性者数		予防効果 (%)
			ワクチン	対照	
(1)3回接種6ヵ月までHPV DNA陰性	16/18型によるCIN2	7300人ずつ	1	92	98.9
	16/18型によるCIN3	7300人ずつ	0	22	100
(2)接種時にHPV DNA陰性	高リスクHPV全てCIN1	8300人ずつ	82	97	15.1
	16/18を除く高リスクHPV全てCIN1	8300人ずつ	78	82	4.4
	高リスクHPV全てCIN2	8300人ずつ	37	97	27.2
	16/18を除く高リスクHPV全てCIN2	8300人ずつ	35	82	2.4
(3)接種時全てHPV DNA陰性		6400人ずつ	15	24	36.7
(4)接種時全ての高リスクHPVDNA陰性	CIN2(すべてのHPV型)	6700人ずつ	16	29	44.3
(5)接種時のHPVの状態は問わず		6700人ずつ	120	112	-7.7
(6)接種時HPVDNA陽性&抗体陽性	16/18型によるCIN2	310/286	33	18	-74.4*
(7)接種時HPVDNA陽性or抗体陽性	16/18型によるCIN2	2100人ずつ	50	40	-27.5

* : p=0.0778

表 6 FDA に報告されたガーダシルの臨床試験概要資料 13) より

Table 27. Studies 007, 013, and 015: Analysis of efficacy against CIN 2/3 or worse due to any HPV type, MITT-3 population.
[From the applicant's responses to CBER questions submitted March 15, 2006, Table on p. 17.]

Endpoint	Gardasil™ N=9075				Placebo N=9075				Observed reduction	95% CI
	N (subgroup)	Number of cases	PY at risk	Incidence Rate per 100 person years at risk	N (subgroup)	Number of Cases	PY at risk	Incidence Rate per 100 person years at risk		
HPV any type CIN 2/3 or worse	8814	287	17409.5	1.6	8846	328	17469	1.9	12.2%	<0, 25.3%
HPV not 6/11/16/18 CIN 2/3 or worse	8814	169	--	--	8846	142	--	--	--	--

MITT-3 集団(接種後 1 回以上受診して検査結果がある)では、非ワクチン型 HPV による CIN2/3 以上の異型組織が 26%増加していた(オッズ比 1.27,95% 信頼区間 1.01-1.59, p=0.0378).

PY : Person-Year (人年) の略

危険性がありうると考えられる。

4. HPV の型が変化する

特定のタイプに効果のあるワクチンを接種すると、それまで優勢でなかった別のタイプのウイルスや細菌が優勢となることが、小児用の肺炎球菌ワクチンで見られている¹⁴⁾。

最近報告された論文¹⁵⁾で、HPV ワクチンでも同様のことが起こる可能性が示されている。HPV ワクチン(ガーダシル)の集団接種開始前と後の若い女性集団における HPV の型を比較検討した結果、ワクチン集

団接種後には、ガーダシルが有効とされる 6, 11, 16, 18 型 HPV を持つ女性の率は有意に減少したものの、この型以外の HPV ウイルス感染率が増加したため、結果的には HPV ウイルス感染率は有意に上昇し、その上昇は HPV ワクチンを接種された女性においてさらに顕著であったと言うものである。

この結果は、HPV ワクチンを接種した女性には、たしかに 6, 11, 16, 18 型の HPV 感染は少なくなったが、16, 18 型以外のハイリスク HPV 感染までもが有意に増えて

しまったと言う驚くべき結果の報告である。

実際、前述のサーバリックスの臨床試験結果(表-5の(6))では、それが直接的に示唆されている。また、ガーダシル市販前臨床試験結果¹³⁾の Table 27 でも、HPV ワクチン接種時、すでに HPV 感染可能性がある人にはガーダシルは無効でありうることが間接的にではあるが示されている(表 6)。

加えて、同資料¹³⁾の Table 17(割愛)では、ワクチンが接種された時点で既にこれらワクチン型の

HPV ウイルスに感染していた人では、ワクチン接種後には CIN2/3 以上の異型組織が 44.6% 増加していた。差は有意でないが、サーバリックスの臨床試験結果(表-5の(6))と一致する結果であった。

そこで、両者を併合すると、オッズ比 1.63 (95% 信頼区間: 1.07 - 2.49, P = 0.0291) と有意であった。

すなわち、ワクチン接種時にワクチン型の HPV に感染していた場合には、がん化が促進される可能性が疑われる。この資料の作成者は、ワクチン接種群の細胞異型率がやや高かったことをその理由としてあげ

ているが、サーバリックスでも同様の結果が得られているので、同型のウイルス様粒子やアジュバントの作用によって悪化させた可能性を考える必要があるのではないかと。

5. HPV ワクチンの害反応プロフィール

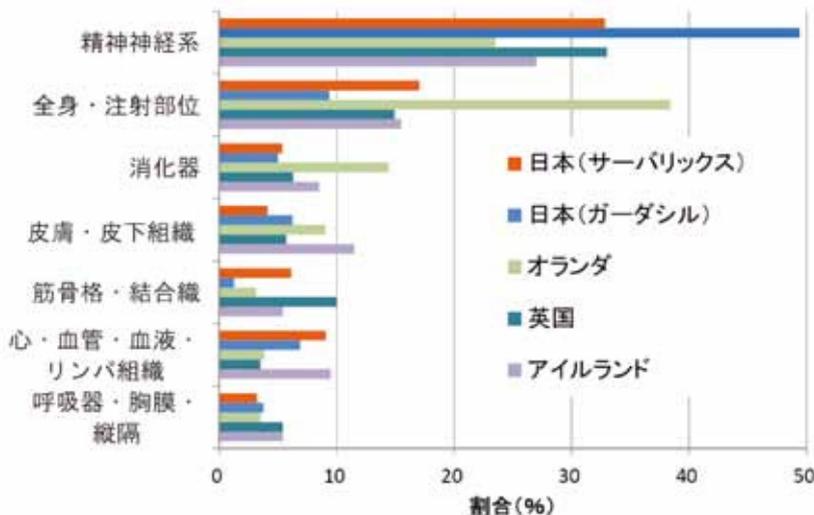
図2は、HPV ワクチン使用後の害反応の臓器・系統別の構成割合を、海外⁶⁾と、日本の2製品の報告とで比較したものである。日本のデータは、サーバリックスおよびガーダシルの市販後副反応報告のまとめ^{17,18)}から、臓器別に抽出し、全症状

数に占める臓器・系統別の副反応の割合(%)を求めた(企業報告と医療機関からの直接報告を合計したもの)。一見して明らかなのは、各国で比較しても HPV ワクチンの害反応プロフィールがきわめて似ていることであり、特に精神神経系と全身・注射部位の害反応が多い点が注目される。HPV ワクチン害反応のもう一つの特徴として指摘されるのが、ギラン・バレー症候群や橋本病などの自己免疫性疾患が散見されることだが、この図はそのような視点で分析され、まとめられたものではない。特に日本の市販後調査は、図3に示すように、接種後数日以内に起こった害反応報告が大部分なので、自己免疫疾患などの遅発性反応は害反応と気づかれずに報告漏れとなっている可能性が大きい。

図3は、日本の市販後調査(サーバリックス、ガーダシル)から、接種後の重篤害反応例のうち接種日と発症日の記載があり、発症までの期間が判明している例^{17,18)}(ただし企業からの報告例のみ) 599 人の接種から発症までの期間の分布を求めて図示したものである。その大部分(80%)は接種当日の反応で、接種後2週間以後の例が2.5%と極めて少ないことが分る。

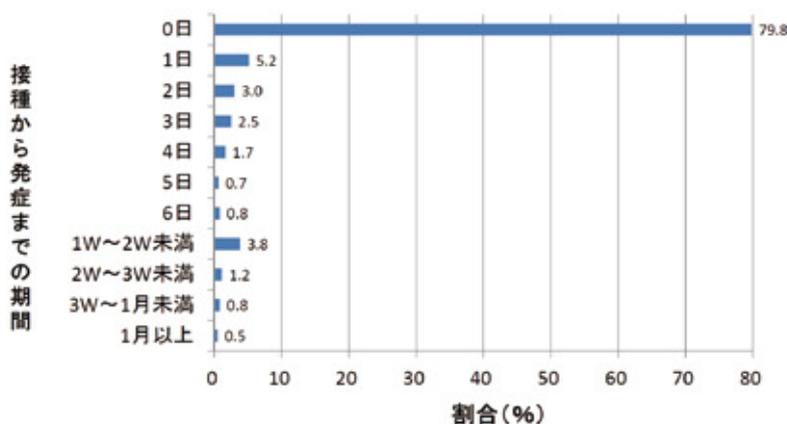
表7は、ガーダシルの海外臨床試験中で試験登録後半年間に観察された自己免疫性有害事象^{6,16)}と、日本における HPV ワクチンの市販後副反応報告(予防接種法に基づく全数調査ではなく薬事法に基づく自発報告)のまとめ^{17,18)}から、自己免疫性疾患を抜き出し(企業報告と医療機関からの直接報告を合計したもの)、企業からの報告による接種者数を分母として、10万人あたりの頻度を比較のために示したものである。海外の臨床試験中の有害事象報告(前向き調査)と日本の市販後自発報告の比較であり、収集方法の違いが反映されていると考えられるが、

図2：HPV ワクチン後の害反応の臓器・系統別割合(各国比較)



海外のデータは文献6), 日本のデータは文献17,18)より著者らが集計

図3 HPV ワクチン接種後、重篤な害反応発症までの期間の分布



サーバリックスおよびガーダシル接種後の重篤害反応例のうち接種日と発症日の記載があり、発症までの期間が判明している例(企業からの報告例のみ n=599)の期間の分布。大部分(約80%)の重篤例が接種当日の発症であることから因果関係は強い。また、接種後2週間以上の例が2.5%と極めて少ないことから、報告漏れが相当あることが推察される。なお、1W~2W未满是7日間の合計であるため1日平均は0.5%である。

表 7 自己免疫性疾患頻度の比較 (海外臨床試験と日本の市販後副反応報告の頻度)

害反応 (有害事象)	海外の臨床試験 (ランダム化比較試験中, 6か月追跡)				日本の市販後調査 (自発報告)			
	ガーダシル群 (対象数:10706人)		対照群:アルミニウム アジュバント,一部生食 (対象数:9412人)		ガーダシル 推定接種人数: 69万人		サーバリックス 推定接種人数: 273万人	
	event 数	/10万 人年	event 数	/10万 人年	event 数	/接種 10万人	event 数	/接種 10万人
関節痛/関節炎/関節障害	120	2242	98	2082	2	0.29	38	1.39
自己免疫性甲状腺炎	4	75	1	21	0	0	0	0
セリアック病	10	187	6	127	0	0	0	0
インスリン依存型糖尿病	2	37	2	42	0	0	0	0
結節性紅斑	2	37	4	85	0	0	1	0.04
甲状腺機能亢進症(バセドー病)	27	504	21	807	0	0	1	0.04
甲状腺機能低下症	35	654	38	807	0	0	0	0
炎症性腸疾患	7	131	10	212	0	0	0	0
多発性硬化症	2	37	4	85	0	0	1*	0.04
ADEM(疑いを含む)					2	0.29	4	0.15
ギランバレー症候群(疑いを含む)					0	0	8	0.29
多発ニューロパシー					0	0	1	0.04
腎炎(ネフローゼを含む)	2	37	5	106	0	0	9	0.33
視神経炎	2	37	0		0	0	2	0.07
色素沈着障害	4	75	3	64	0	0	0	0
乾癬	13	243	15	319	0	0	0	0
レイノー現象	3	56	4	85	0	0	1	0.04
関節リウマチ	6	112	2	42	0	0	0	0
強皮症/モルフェア	2	37	1	21	0	0	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	1	19	0		0	0	1	0.04
全身性エリテマトーデス(SLE)	1	19	3	64	0	0	5	0.18
ブドウ膜炎	3	56	1	21	0	0	3	0.11
シェーグレン症候群					0	0	2	0.07
重症筋無力症					1	0.14	0	0
合計	246	4577	218	4632	5	0.72	77	2.82

* 日本の多発性硬化症(1人)は再発例

日本では害反応情報の重要な部分が欠落していることは、図3とこの表7を合わせ検討すると明らかである。たとえば、表7をみると、関節痛/関節炎関連の有害事象が、海外ではガーダシル群も対照(アジュバント)群も10万人当たり1000人規模で報告されているが、日本では10万人当たり1人程度である。

なお、ここで特に指摘しておかなければならないことは、海外試験でガーダシルの対照とされた群には、その製品に含まれているアジュバント(アルミニウム:AAHS)のみを注射しており(一部には生理食塩液を注射した群もあるが、これは少数)、HPVワクチン(含有するアジュバント成分も含めて)の安全性を検証する意味では、真の対照群とは

言えないことである。このため、表7に見るとおり、HPVワクチン群と対照群との間には、自己免疫性疾患の発現頻度に大きな差はなく、むしろ対照群に害反応が多い箇所もある。メーカーおよび規制当局が自己免疫性疾患の発現をワクチンとの因果関係不明として棄却したこと の妥当性を今一度検証し直す必要がある。アジュバントに関する問題は、次の総合的考察でさらに詳述するが、自己免疫性疾患についてはまた次の機会に取り上げることにしたい。

6. HPVワクチンの害に関する総合的考察

HPVワクチンに重篤な害反応の頻度が多い原因には、いくつか考

えられる。先述のごとく、HPVウイルス様タンパク質(HPV-VLP)そのものが「樹状細胞(dendritic cell: DC)」と強く結合し、IL-12やIL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインを産生し、神経系を含め自己免疫疾患を誘導する可能性¹¹⁾とともに、免疫反応を増強・持続させる目的で添加されている「アジュバント」の影響^{6,19,20)}が考えられる。

ここでは、特にこのアジュバントの影響について考察を加える。

ガーダシル市販前臨床試験において、ワクチン接種後1~5日に注射部位にみられた害反応をみると、疼痛が83.9%と最も多く、次いで腫脹、発赤であった。ところが、VLPを含まないアジュバントだけでも、その75.4%に疼痛の害

反応が起きていた。生理食塩水では48.6%に疼痛が認められたが、注射の後に持続する腫脹や搔痒感は、生理食塩水の群に比し、HPVワクチンとアジュバント注射群で2倍以上観察された⁶⁾。

アジュバントによって引き起こされる自己免疫疾患は、“ASIA: Autoimmune /inflammatory Syndrome induced by Adjuvants”と呼ばれて注目され^{19,20)}、多くのワクチンに含まれるアルミニウムなどによって引き起こされた免疫異常が原因となって生じる疾患である。

同様の免疫異常は、アジュバントだけでなく、ウイルスや細菌感染によっても生じる。サーバリックスのアジュバントの一つMPLが、エンドトキシン(LPS)の成分リピッドAの誘導体であることから推察されるように、ウイルスや細菌そのものもアジュバント作用を有しながら炎症を起こしているとも考え得るだろう。

このように「ASIA」は日常生活の中で「突然」に発症する上に、症状も

多様なため診断は難しく、見逃されることも多いと考えられる^{19,20)}。その診断の大基準としては、(1)臨床症状発現前に感染、ワクチン、シリコン、アジュバントのきっかけがあった、(2)典型的臨床所見として、(a)筋痛、筋炎、筋力低下、(b)関節痛や関節炎、(c)慢性疲労、寝てもすっきりしない、睡眠障害、(d)(特に脱髄による)神経学的徴候、(e)認知障害、記憶障害、(f)発熱、口内乾燥、(3)原因除去による改善、(4)当該部位の典型的病理所見、が挙げられているが¹⁹⁾自己免疫性疾患はその標的となる組織・臓器が異なれば、現れる症状も変わるため、さらに多彩な内容が含まれる可能性があり、ワクチンとの因果関係の判定に当たっては柔軟な視点が求められる。

7. HPVワクチンの効果と害のバランス

HPVワクチン接種が有用か否かを判断するために最も重要なデータとして、子宮頸がんによる死亡率

とHPVワクチン接種で起こる重篤反応発生率を、データをもとに推定し、得られる利益と害を比較し、表8に示した。

1) ワクチンで死亡は最大どれくらい予防できるか

米国、オーストラリア、オランダの子宮頸がんの死亡率(A)(世界標準人口調整、10万人対)は、1.7、1.4、1.5人⁶⁾、日本では2.1人(部位不明を比例配分で算定すると2.6人)¹⁾で、これら3国に比べ、日本の子宮頸がん死亡率はやや高めである。その一因として、日本の子宮頸がん検診率が欧米に比し20%台と低いことが挙げられるかも知れない。

審査結果報告書^{3ab)}や国立感染症研究所²⁾などの資料によれば、海外では、子宮頸がん中の16型と18型HPVの検出割合が70%であることから(表1参照)、HPVワクチン接種により、16型と18型の子宮頸がんがすべて防止できたと仮定すれば、その予防効果は、最大で

表8 子宮頸がん死亡率とHPVワクチンによる重篤害反応の比較

		子宮頸がん (10万人対)		HPVワクチン					
		A.死亡率 (世界標準 人口調整)	B.最大 予防可能 A×0.7	出荷数 (万本) *b	接種回数 (万回) *b	接種人数 (万人) c*	重篤害反応		
							人数	C.接種 10万人対	C/B
ガーダシル	米国	1.7	1.2	3500		1527	1498	9.8	8.2
	オーストラリア	1.4	1.0	600		262	91	3.5	3.5
	日本	2.1(2.6)*a	1.2(1.5)	145	109	69	76 *d	9~11	6~9*f
サーバリックス	オランダ	1.5	1.1		19.2	10.8	11 *e	10.2	9.7
	日本	2.1(2.6)*a	1.2(1.5)	684	546	273	785 *d	26~29	17~23*f

*a:()内は部位不明子宮がんを頸がんと体がんの比率で比例配分して推定した死亡率

*b:日本以外のデータは、文献(Tomljenovic 2011)による。

*c:日本の接種者数:出荷数を1人平均接種回数(ガーダシル2.1回、サーバリックス2.5回)で除した企業による推定値(文献17)。米国・オーストラリアは出荷数をもとに、平均2.3回接種と仮定して推定。オランダは接種回数から、平均1.8回接種と仮定した場合の推定接種者数。

*d:企業報告例(すべて重篤例)と医療機関からの報告(重篤例)の合計(一部重複の可能性あり)

*e:文献6(Tomljenovic 2011)記載の575人は11人の誤り(575人は軽症も含む害反応総数)。

*f:各国の分母を接種者数で揃えた場合重篤害反応の頻度はガーダシルが10万人あたり3.5~11人、サーバリックスでは10~30人であり、それぞれ最大予防可能子宮頸がんの4~9倍、10~23倍と推定される。なおすでに性交を経験し感染の可能性もある女性が接種を受けた場合には、利益に対する害の倍率は、この2.5倍、すなわち15~22倍(ガーダシル)、42~56倍となることを想定しなければならない。

子宮頸がん死亡率(A)の 70%と期待されている。

一方、日本では、審査結果報告書^{3a,b)}でも引用されているように、14 件の文献報告を集計した Miurara ら (2006) の報告⁵⁾によれば、子宮頸がん患者中に 16 型と 18 型が証明された割合は 58.8%であった。そこで、海外の子宮頸がん死亡率(A)には 0.7 を乗じ、日本の死亡率(A)には 0.588 を乗じたものを子宮頸がん最大予防可能死亡率(B)とした。その結果、米国、オーストラリア、オランダ、日本で、それぞれ、10 万人当たり、1.2, 1.0, 1.1, 1.2 (1.5)人であった。

接種時に HPV 抗体が陰性で、接種後 6~7 カ月間を通じて PCR 法で HPV が陰性であった人では 16/18 型 HPV による CIN2/3 の予防効果は 90%を超えていたことから、予防しうる子宮頸がんは、上記に近いと考えられる。しかしながら、実際の接種現場では、検査をするわけではないため、ガーダシルの臨床試験で採用された、MITT-3 (少なくとも 1 回接種し、1 カ月後受診した人)を解析対象とした場合の予防率は、40.9%であった(サーバリックスについては全く同様に考慮できる数字が発見できなかったため、40.9%を準用する)。

したがって、これを考慮すると、**表 8**には示していないが、さらに防止が期待できる子宮頸がん死亡率は少なく(表示の 40.9%)となり、10 万人あたり 0.5 (0.6)に過ぎなくなる。

2) 重篤な害反応の頻度計算のための分母

HPV ワクチン接種による重篤害反応の頻度を求めるためには、このワクチンが何人に接種されたか、その実数(あるいは推定値)が必要である。日本では、この実数を求めることは困難とされ、2013 年 3 月の

HPV ワクチンの副反応報告書¹⁷⁾によれば、販売から 2012 年 12 月までの出荷数、接種延回数、推定接種者数は、サーバリックスが 684 万回分、546 万回、273 万人、ガーダシルでは、それぞれ、145 万回分、109 万回、69 万人であった。なお、サーバリックスでは、1 人あたりの平均接種回数を 2.5 回と仮定して出荷数量から、ガーダシルでは、1 人あたりの平均接種回数を 2.1 回と仮定して医療機関納入数量より推計したとされている。

海外のデータは、実接種者数の推定が困難として、米国とオーストラリアでは出荷数(3500 万回分、600 万回分)、オランダでは延接種回数(19.2 万人)を分母にして、便宜的に重篤害反応の発生率が示されている⁶⁾。しかしながら、出荷数や接種延回数を分母とすると各人当たりの重篤害反応の頻度は過小評価されることは、日本のデータから明らかである。

このワクチンは 1 人に 3 回の接種が勧められており、1 人あたり平均接種回数は最大で 3 人であり、日本のデータ平均 2.1~2.5 回は実際上の接種回数として妥当と思われる。このデータは日本のデータであり、もとより海外での 1 人平均接種回数を推定したものでなく、サーバリックス (2.5 回) とガーダシル (2.1 回) が、海外でも適用できるとい根拠はない。しかしながら、出荷数や、接種延回数を分母とするよりは、その中間の平均接種回数 2.3 回として推定した接種実人数を用いた頻度の方が、はるかに根拠があると考えられる。この考えで推定した接種人数 10 万人当たりの重篤害反応の頻度を**表 8**に示した。

3) 重篤な害反応の頻度計算のための分子

重篤害反応の人数は、製造販売業者からの報告と医療機関からの報

告を合計したものとした。

HPV ワクチンの接種事業では、接種との因果関係の有無に関わらず、「接種後の死亡、臨床症状の重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」に該当すると判断されるものを報告対象としている。ここでの「重篤」とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものとされているが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。

製造販売業者からの副反応報告は、薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものであるが、医療機関からの報告と製造販売業者からの報告には重複の可能性が指摘され、その後の調査等によって、報告対象でないことが確認され報告が取り下げられた症例が含まれる可能性もあるとされる^{17,18)}。

薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づき「重篤」と判断された症例とは、予防接種制度で収集される例とは異なる。すなわち、予防接種後に収集される例は、「予防接種後に一定の症状が現れた者については、因果関係の有無にかかわらず幅広く報告」されることが原則である。しかし、薬事法に基づく場合は、少なくとも、医師が「因果関係がありうる」と考えた害反応例であり、医師が因果関係を疑わなかった場合は、決して報告されない。

最新の製造販売業者からの重篤副反応報告^{17,18)}のリスト中、重複例がありうる医師からの報告は除き、両ワクチンによる重篤例で接種から発症までの日数が判明している 599 人中、接種当日発症例は 478 人(79.8%)であり、3 日までで 90%を超え、1 週間未満が 94.7%、2 週間未満が 584 人(97.5%)と大部分を占めた。接種から 2 週間以上の報告例はわずか 15 人であり、うち 1 カ月以上は 3 人に過ぎない。1

週間以上経てから、とくに1ヵ月を経て異常を呈した場合に医師が無関係として報告しない例が多いことが推察される。

以上を念頭に再度、表8で示した重篤反応出現率に注目していただきたい。ガーダシルでは、海外で接種者10万人あたり3.5~10人、日本では9~11人と推定された。また、サーバリックスでは、海外で10万人あたり20人、日本では、26~29人に重篤害反応がみられていた。

4) 子宮頸がん死亡率低下効果と重篤害反応のバランス

これらのデータをもとに、子宮頸がんによる死亡率を低下させる最大効果に対する、重篤害反応の頻度は、海外で3.5倍から約10倍、日本では6~9倍(ガーダシル)ないし、17~23倍(サーバリックス)と推定された。

これは、HPVに完全に未感染であることが分かっている人に対する最大効果に基づいている。仮に、すでに性交を経験し感染の可能性のある女性が接種を受けた場合には、利益に対する害の倍率は、この2.5倍、すなわち**15~22倍**(ガーダシル)、**42~56倍**となることを想定しなければならない。

結論

以上、見てきたように、重篤な害反応は、救いうる死亡の数倍から20倍超、場合によっては、数十倍にもなることを想定しなければならない。そして、接種から1週間以降、特に2週間以降に発症する自己免疫系の疾患は、膠原病やギランバレー症候群、多発性硬化症などの難病であり、発症した場合、その人の一生を左右する重大な事態となる。ところが、そうした重大な害反応ほど報告され難い、という現実がある。

現在判明している規模の害と、

子宮頸がんを減少させる効果とのバランスを考慮しただけでも、はるかに害が大きく、報告漏れを考慮すると、害の大きさは想像を絶するものであり、即刻HPVワクチンの接種は中止すべきである。

そして、これまで接種した全員をさかのぼって調査し、自己免疫疾患、神経難病に罹患していないか、徹底的な調査が必要であり、被害者の救済が必要である。

参考文献

- 1) 浜 六郎, 打出喜義, 子宮頸がんの疫学とHPVワクチン, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 2013;28(2):27-31
- 2) 第11回 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会資料
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000b23.html>
ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンに関するファクトシート(H22年7月7日版)
- 3) 審査結果報告書 <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInIt?>
a) サーバリックス審査結果報告書(2009年9月)
b) ガーダシル審査結果報告書(2011年6月)
- 4) Asato T, Maehama T, Nagai Y, Kanazawa K, Uezato H et al. A large case-control study of cervical cancer risk associated with human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping. *J Infect Dis.* 2004 May 15;189(10):1829-32. Epub 2004 Apr 26.
- 5) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H et al. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer.* 2006;119(11):2713-5.
- 6) Tomljenovic L, Shaw CA Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? *Ann Med.* 2013;45(2):182-93. Epub 2011 Dec 22.
- 7) Aguilar JC, Rodriguez EG. Vaccine adjuvants revisited. *Vaccine.* 2007 May 10;25(19):3752-62. Epub 2007 Feb 16.
- 8) Michaud JP, Hallé M, Lampron A, Thériault P, Préfontaine P et al. Toll-like receptor 4 stimulation with the detoxified ligand monophosphoryl lipid A improves Alzheimer's disease-

related pathology. *Proc Natl Acad Sci USA.*

2013;110(5):1941-6. doi: 10.1073/pnas.1215165110. Epub 2013 Jan 15.

9) Azmin MN, Stuart JF, Florence AT The distribution and elimination of methotrexate in mouse blood and brain after concurrent administration of polysorbate 80. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1985; 14(3):238-42.

10) Lenz, P, Day, PM, Pang, YS, et al. Papillomavirus-like particles induce acute activation of dendritic cells. *J Immunol* 2001; 166: 5346-5355

11) Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler.* 2009;15(1):116-9. Epub 2008 Sep 19

12) 申請資料概要 <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInIt?>

a) グラクソ・スミスクライン(株)サーバリックスに関する資料

b) MSD(株)ガーダシル水性懸濁筋注, ガーダシル水性懸濁筋注シリンジに関する資料

13) Food and Drug Administration Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Background Document: Gardasil HPV Quadrivalent Vaccine. May 18, 2006 VRBPAC Meeting. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>

14) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009;360(3):244-56. doi: 10.1056/NEJMoa0800836.

15) Kahn JA, Brown DR, Ding L, Widdice LE, Shew ML et al. Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics.* 2012;130(2):e249-56. Epub 2012 Jul 9.

16) Merck & Co. Gardasil product sheet. Date of Approval Date of Approval 2006, p.1-26

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf>

17) 平成24年度第7回医薬品等安全対策部会安全対策調査会, 第3回子宮頸がん等ワクチン, 第2回インフルエンザワクチン, 第2回不活化ポリオワクチン, 第1回日本脳炎ワクチン予防接種後副反応検討会(合同開催2013年3月11日)資料

<http://www.mhlw.go.jp/stf/>

shingi/2r9852000002x5rx.html
 a) 資料 1-1 子宮頸がん予防ワクチン(サーバリックス)の副反応報告状況
 b) 資料 1-2 子宮頸がん予防ワクチン(ガーダシル)の副反応報告状況
 18) 平成 24 年度第 4 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会及び第 2 回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会及び第 1 回不活化ポリオワクチン予防接種後副反応検討会の合同開催(2012 年 10 月 29 日)資料

http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002n1p8.html
 資料 1-1 子宮頸がん予防ワクチン(サーバリックス)の副反応報告状況(PDF)
 資料 1-2 子宮頸がん予防ワクチン(ガーダシル)の副反応報告状況(PDF)
 19) Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. `ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011;36(1):4-8. Epub 2010 Aug 13
 20) Agmon-Levin N, Hughes GR, Shoenfeld Y. The spectrum of ASIA: 'Autoimmune

(Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants'. *Lupus.* 2012;21(2):118-20.

子宮頸がんの疫学と HPV ワクチン

浜 六郎 *1, 打出喜義 *2

*1: NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

*2: 金沢大学附属病院

子宮頸がんが増加しているとされ¹⁾, ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの必要性が叫ばれている。本当に子宮頸がんは増加しているのか, 罹患率と死亡率を区別して検討を加える。

HPV ワクチンの必要性の検討の出発点として必須であるこの点について, 問題点を指摘しているのは, これまでのところ, 「薬のチェックは命のチェック」に掲載した筆者(浜)の記事²⁾以外に知らない。

「薬のチェックは命のチェック」の記事を基本に, さらに正確な子宮頸がんの死亡率推移の推定値を示し, 日本における子宮頸がん予防の妥当性検討のための基礎となるデータを検証する。

これらの状況を見ると, 感染症としての子宮がん死亡が, 他の感染症死亡にややおかれて減少してきたと考えられる。現在, 子宮頸がんは, その死亡率を見る限り微増程度である。子宮がん健診により単に発見が早まり, その罹患率が上昇しているだけであることが明瞭である。

また, HPV ワクチンの有効性の根拠は極めて脆弱であり, 仮にがん死を救えたとしても年間 10 万人に

最大限約 1.2 から 1.5 人あるいは, 場合によってはさらに少ない。しかし, 重篤な害はそれよりもはるかに大きく, HPV ワクチンは百害あって一利なしである³⁾。

子宮頸がんは戦後減少してきた

多くのがんが戦後増加してきている中で, 子宮がんは, 胃がんとともに, 急速に「減少」した(図 1)⁴⁾。子宮がんによる 2011 年の死亡者数は, 人口動態統計によれば, 子宮がん 6075 人, 子宮頸がん 2737 人, 子宮体がん 2034 人, 女性の全部位のがんに占める子宮がんの割合は, それぞれ 4.2%, 1.9%, 1.4%, 残り 0.9%が部位不明である。

しかし, 日本では 1958 年(昭和 33)当時は, 子宮頸がん子宮体がんが区別されていない子宮がん(部位不明の子宮がん)が 70%を占めていた。その後, 部位不明の子宮がんの割合は, 1975 年(昭和 50)までは 50%を超えていたが, 1985 年に 30%を切り, 1993 年には 20%を切り, 2009 年でもなお部位不明は 14%である。

一方, 頸がん死亡率/体がん死亡率比(倍率)は, 統計データのある

1958 年に 3 倍であったのが 67 年 5 倍と漸増し, 72 年には最大値 8.6 倍を記録し, その後漸減し, 1986 年には 4 倍を切り, 2001 年には 2 倍を切り, 2007 年以降は 1.5 倍前後で推移している(07 年 1.5, 08 年 1.4, 09 年 1.6 倍)。

したがって, 部位不明が多い時期における子宮頸がんの死亡率の信頼性は極めて低いと考えられ, 子宮頸がん死亡率の推移をみるためには, 不明部分を, 頸がんと体がんの比率に応じて比例配分してそれぞれの死亡率を推定する必要がある。

こうして得た子宮頸がんの年齢階級別年次推移を, 図 2 に示す。たとえば, 子宮頸がんの場合, 40 歳前半(40 ~ 44 歳)では, 人口 10 万人当たり死亡率は, 1958 年に 16.3 人, 70 年 10.7 人, 80 年 4.1 人, 83 年には 2.9 人に減少し, その後は 10 年以上にわたり 3 人前後で推移し, 97 ~ 04 年は 3.5 ~ 4.2 台, 05 年以降は 4.0 ~ 4.6 程度と微増している。

子宮頸がん現在の死亡増加は「微増」

最近では, 「30 代女性の子宮頸がんが増加しているので HPV ワクチンを」¹⁾ という考えが, ワクチン接種を推進する理由の根拠として主張され, 公費負担が当然のこのように主張され, 一般にも信じられているようである。

しかし, 「30 歳代女性での子宮頸がん増加」が著明なように見える