

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>



薬のチェックは 命のチェック
Check-up your medicine to save your life

49

【特集】不眠・不安・うつ薬
ベンゾジアゼピンの作用と害
やめる方法 - アシュトマニュアルをもとに

浜六郎

ひとめでわかる
いのけないは薬
大事典

その薬は必要? 不要? 危険!?
薬を「監視」し続けてきた
浜医師が答えます。
簡単・便利な索引付き
ベストセラー「新版のんではいけない薬」が生まれおりました。

浜六郎
Hama Rourou

飲んではいけない!
薬と感染症

“コロナ特効”ホンマかいな?
もし感染して発熱しても、
きつい解熱剤は絶対使ってはいけない!
SARS-CoV-2の性質から油断するワクチン接種、免疫力向上の秘訣まで

「薬のやめ方」
事典
病気の起こり方、治し方

NPO医薬ビジランスセンター 代表 内科医
浜六郎

薬をやめて、
元気になるう!

ISSN 2189-1516

薬のチェック No. 94
Vol. 21
Mar. 2021

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



薬のチェックは 命のチェック
Check-up your medicine to save your life

52

【特集】
ワクチンのこともっと知ろう!
HPVワクチンの効果と害について
データ操作とメーカーの犯罪

【特集】
ワクチンのこともっと知ろう! パート2
B型肝炎、日本脳炎、ロタ...
添加物アジュバントって何?

薬のチェックは 命のチェック
Check-up your medicine to save your life

54

【特集】
排尿のトラブルとくすり
HPVワクチン接種は中止を!
混合ワクチンって何?



コレステロールに
薬はいらない!

高血圧は
薬で下げるな!

血圧180/100まで
高血圧の基準値
薬で下げるこれ
降圧剤が寿命を

コレステロール値240
メタボリックシ
に騙され
あなたの薬が分かる

定価:本誌688円(税別)

くすりで脳症に
ならないために
タミフル脳症を中心に
浜 六郎

飲まないで!

やっばり
危ない
タミフル

この薬、
いけません!
症状から出る、
匿名から引く

副作用から守るために

飲まないで!

副作用から守るために

浜六郎
HAMA ROUROU

読んで
やめる
精神の薬

病気がよく
ならないのは、
その薬のせいかも
しれません。

飲まない薬から
抜ける方法を
教えてください。

HPVワクチンに関しては

TIP誌

2013.04: 1) HPVワクチンの効果と害

2) 子宮頸がんの疫学とHPV ワクチン

2013.08: 3) HPV ワクチンによる意識消失の頻度とその発症機序

2013.10: 4) HPV ワクチン接種後疼痛・神経症状：抗リン脂質抗体症候群では？

5) HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患罹患のリスク分析

「薬のチェックは命のチェック」誌

2013.10:
6) 52号特集



2014.01:
7) 53号特集



HPVワクチン接種後の不随意運動： 舞踏病様運動



<http://iwi.co.jp/wi/open/archives/73089>



HPVワクチンの
重篤反応に
警鐘を鳴らす
医学者・研究者
グループ
2014年2月25日

浜, Tomljenovic, 塚, リー, オーシエ, 松崎

2014.11.9 性の健康医学財団、市民講座(水戸市)での講演(記録)



HPV特
集
子宮頸癌



あなたはワクチン推進派? 慎重派? =5人の識者が持論を展開=

- | | |
|--|------|
| 1. 泌尿器科男性患者における亀頭ヒト・パピローマウイルスの年齢層別検出率の検討 | 北村唯一 |
| 2. 子宮頸癌とヒトパピローマウイルス | 深澤一雄 |
| 3. なぜHPVワクチンが必要か? 世界の現状との比較 | 笹川寿之 |
| 4. HPVワクチン接種の推進に向けて | 石渡 勇 |
| 5. HPVワクチンの作用と害反応について | 浜 六郎 |

平成 26 年 12 月 14 日 性の健康週間 第 14 回市民公開講座(水戸市)にて講演(司会:北村理事長)

HPVワクチンの作用と 害反応について

NPO 医薬ビジネスセンター代表
浜 六郎

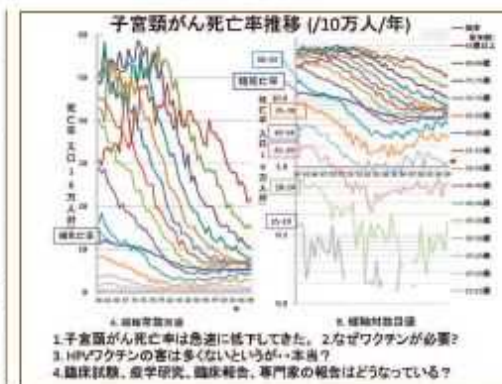
「司会」 浜六郎先生、知る人ぞ知る非常に有名な方ですが、先生は 1969 年に大阪大学医学部を卒業されて、内科が主なお仕事のようなのですが、その後 1997 年、医薬ビジネスセンターを設立して、その代表として、いわゆる兼業というか、そちらの方でいろいろと苦言を呈する非常に重要な方ですので、この人をおいてこのお話はできないということで、今日は無理やりお呼びいたしました。よろしくお願いします。

「演者」ご紹介どうもありがとうございます。薬剤の害についてこれまで多くの論文・記事を書いてきました。先ほど石渡さんから害の根拠が脆弱だとご紹介いただきました。ありがとうございます。差違のほうに意見が傾きかけたという方もおられるようですけれども、害だと判断する根拠が脆弱かどうかということは、私の話を聞いてご自分で確かめていただいてから、最終的な結論を出していただけたら有難いと思います。

私は、薬の良い・悪いを評価する事を専門にしております。製薬企業からいっさいの資金援助を貰っていません。タミフルに関するコクランの共同研究をしていて、イギリス政府から給与を頂きましたが、科学的根拠に基づいて本当のこと、真実の結果を報告したと、そういうことができた研究体制でした。製薬企業からは一切お金は貰っていません。

●子宮頸がん死亡率は急速に減少してきた●

きて、子宮頸がんが増えている、とくに若い人で増えているというご講演がありましたけれども、子宮頸がんは、戦後かなり高い死亡率でありましたが、急速に減ってきています。「スライド 1」これは子宮頸がんの死亡率です。若い人では死亡率が低いために減少していることが目立ちませんが、対数グラフにしてみますと、若い人でもやはり確実に減っています。最近、やや増加の傾向がなくなっています。



スライド 1

が、高齢者では、最近でも下がっています。

●ワクチンの害:さまざまな神経・精神症状●

一方、ワクチンの害による不随意運動ですが、サーバリックスを接種した後で、神経障害を起こして歩行困難になると、このような不随意運動を起こしています (<http://iwj.co.jp/wj/open/archives/73089>)。手足が自分の意志に反して勝手に動きはとどまらな。これは足の先だけのように見えますけれども、全身が前後に激しく動くという方もおられます。全身が飛び跳ねて、夜寝ているときでも起きるので大変です。不随意運動は寝ているときには止まることが多いのですが、それが寝ているときでも起こっているのです。この方も首段健康だったのが、サーバリックスを接種した後で不随意運動が起きました。非常に激しいですね。倒れこんでしまうのではないかと心配になるほどです。

「司会」それは現在も続いているんですか?

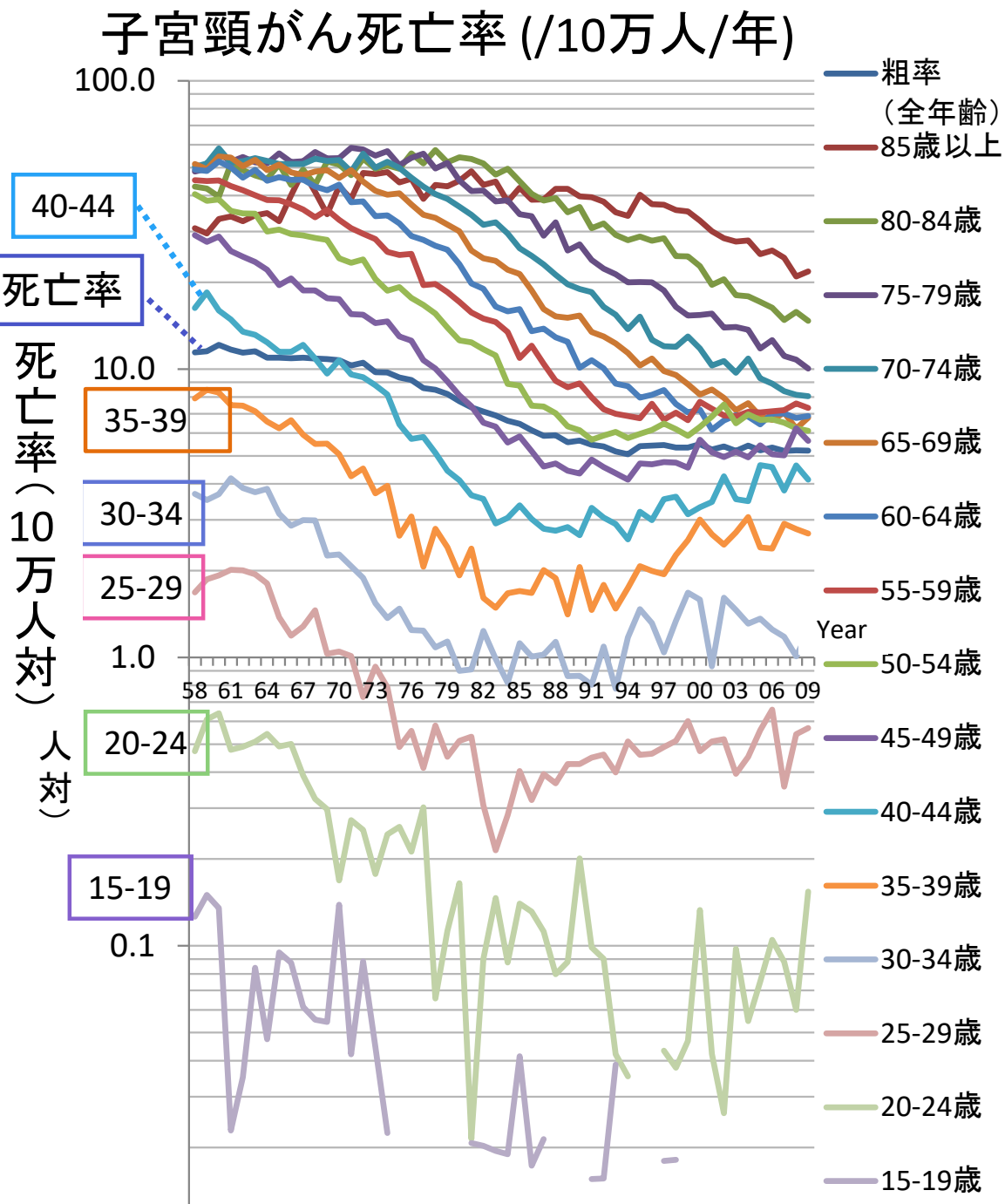
「演者」現在も続いている方はたくさんおられます。このようなケースが厚労省に非常にたくさん報告されています。

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

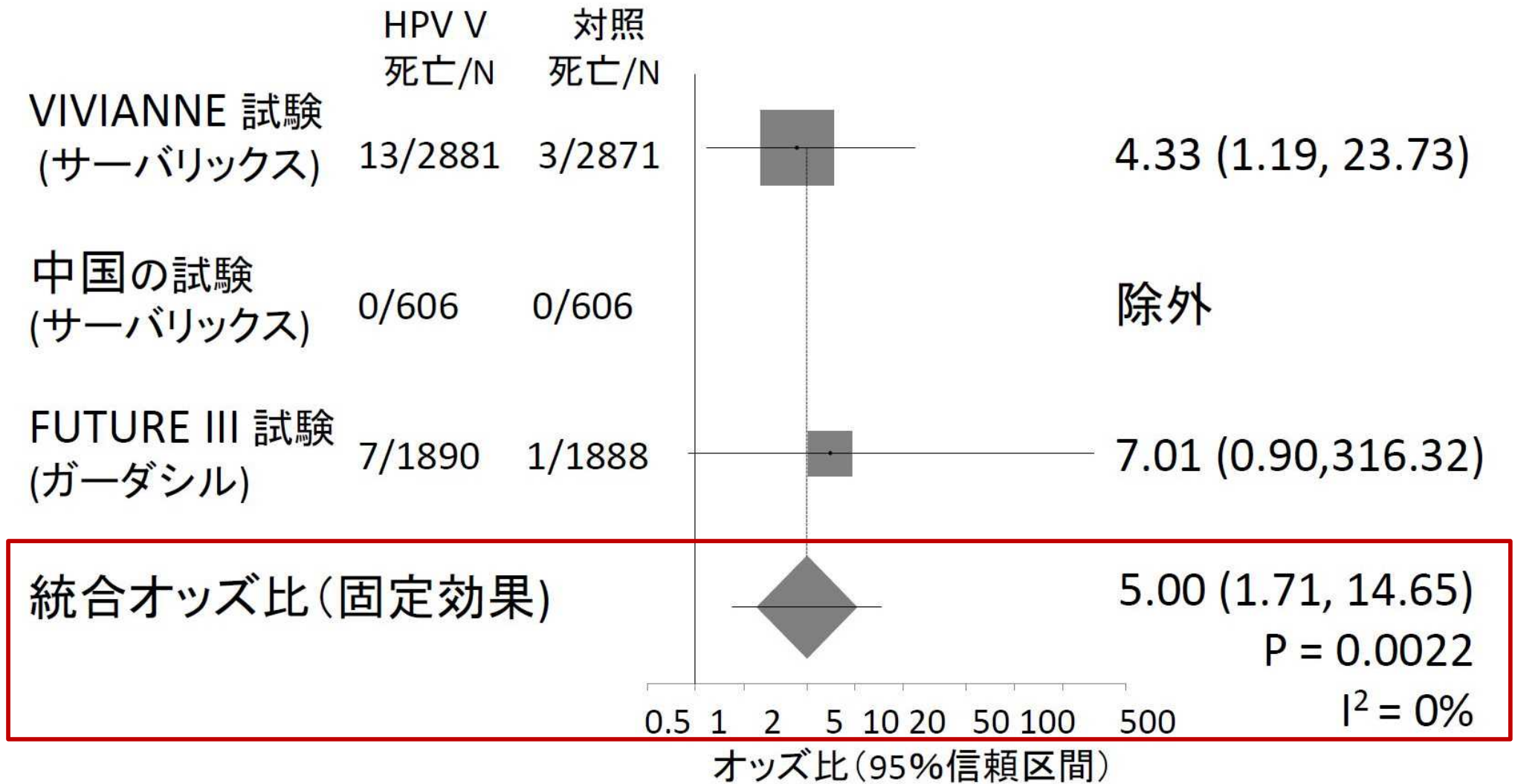
⇒RCTによる子宮頸がん死亡率への影響は不可能か？

1. 効力の評価 1-1. RCTの限界

- ただし、
25～40歳の女性を対象としたRCTが3件
があり、死亡がある程度報告されている。
これを、メタ解析した。

⇒総死亡率に差あり どちらが大きい？
 ワクチン群？ 対照群？

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

1. 効力の評価 1-2. 観察研究の限界

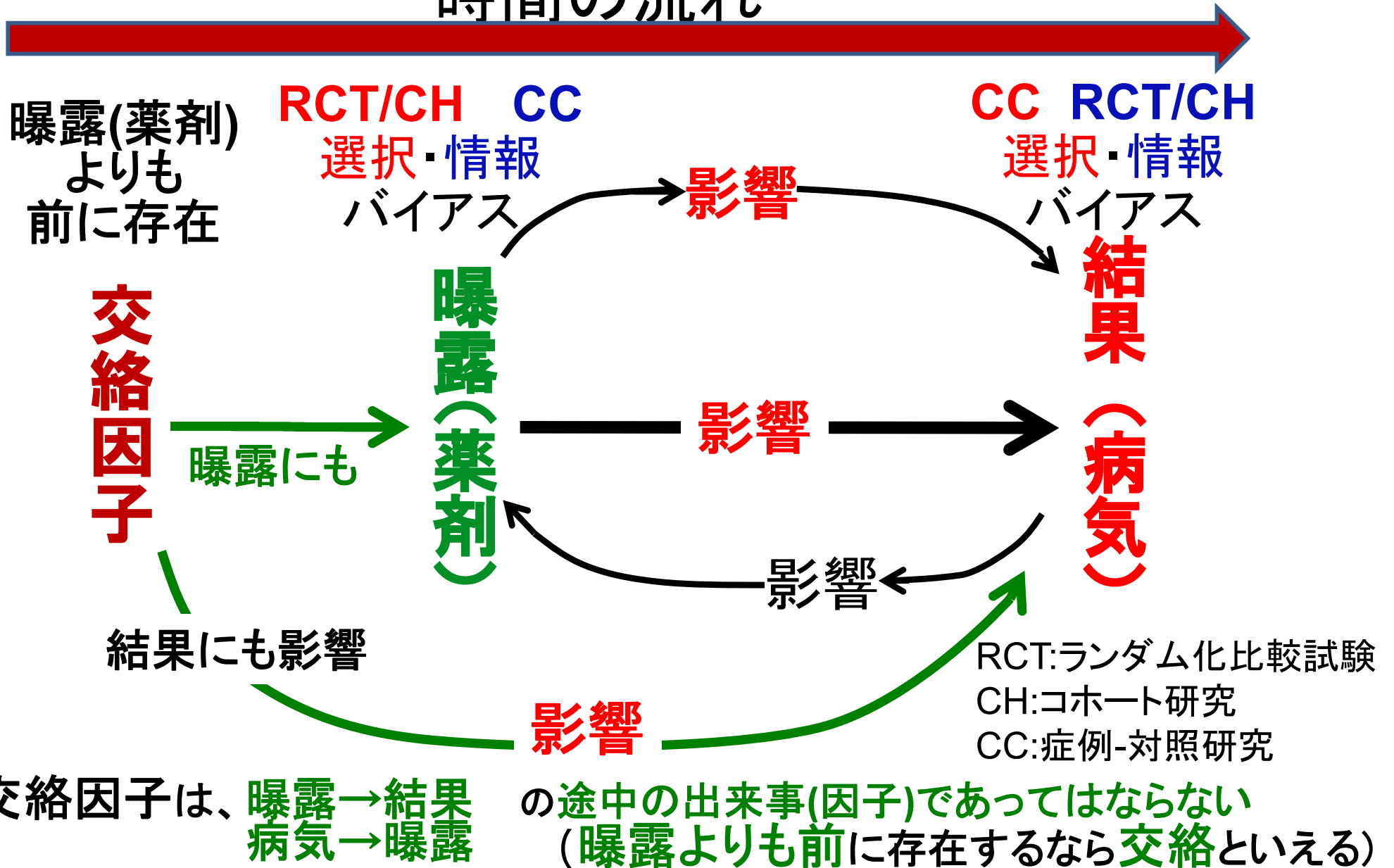
健康者接種バイアス or 健康者使用バイアス

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。

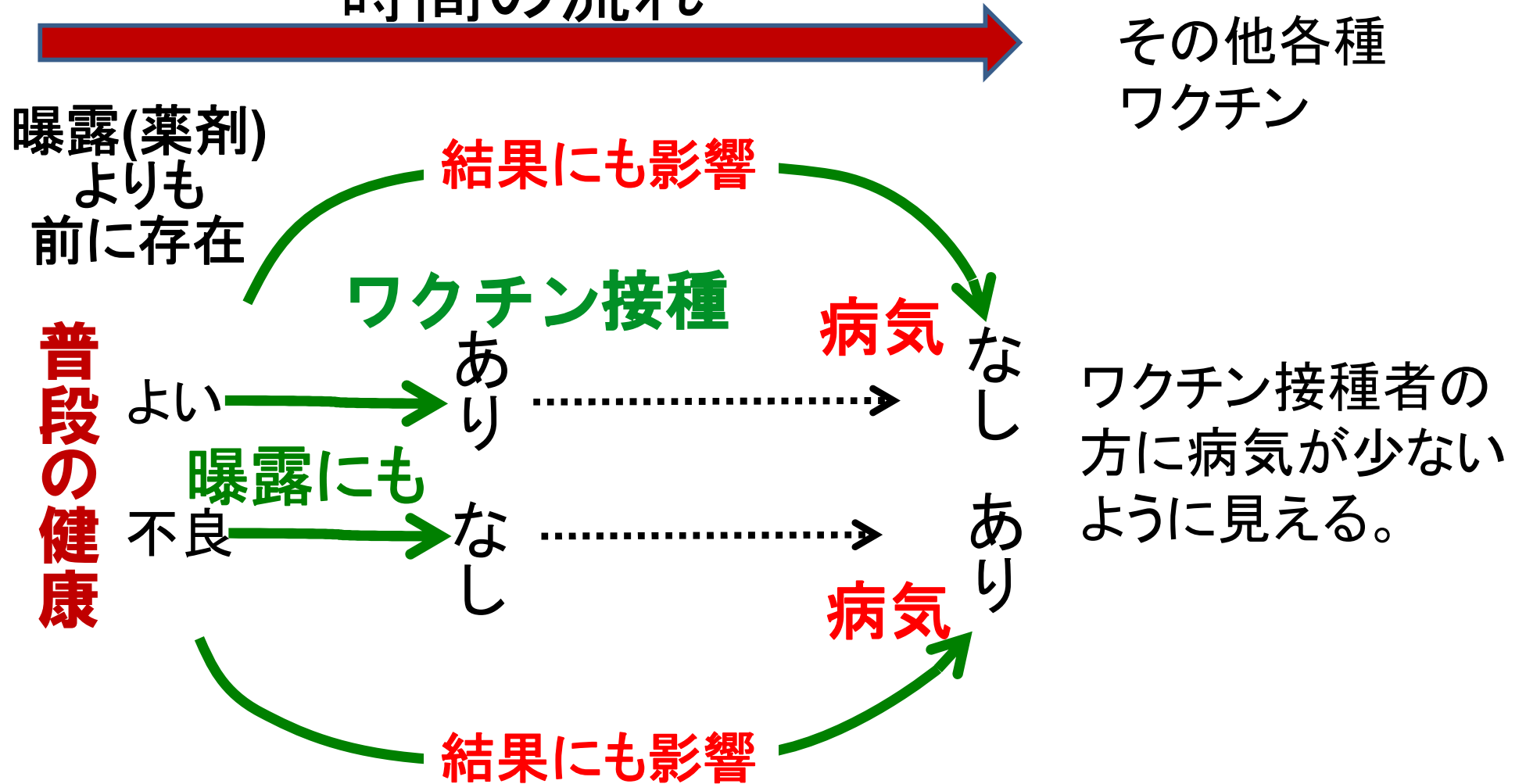
図：疫学研究におけるバイアスと時間軸

時間の流れ



ワクチンの場合は 時間の流れ

例：インフルエンザ
HPVワクチン
その他各種
ワクチン



薬のチェック、No92(2020.11月)付録、第6回 交絡バイアスに特に注意を(p14-16)より

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^{1,2}, Dan Apter³, Joakim Dillner², Tiina Eriksson⁴, Katja Harjula⁴, Kari Natunen⁴, Jorma Paavonen⁵, Ero 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

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 women²⁻⁴

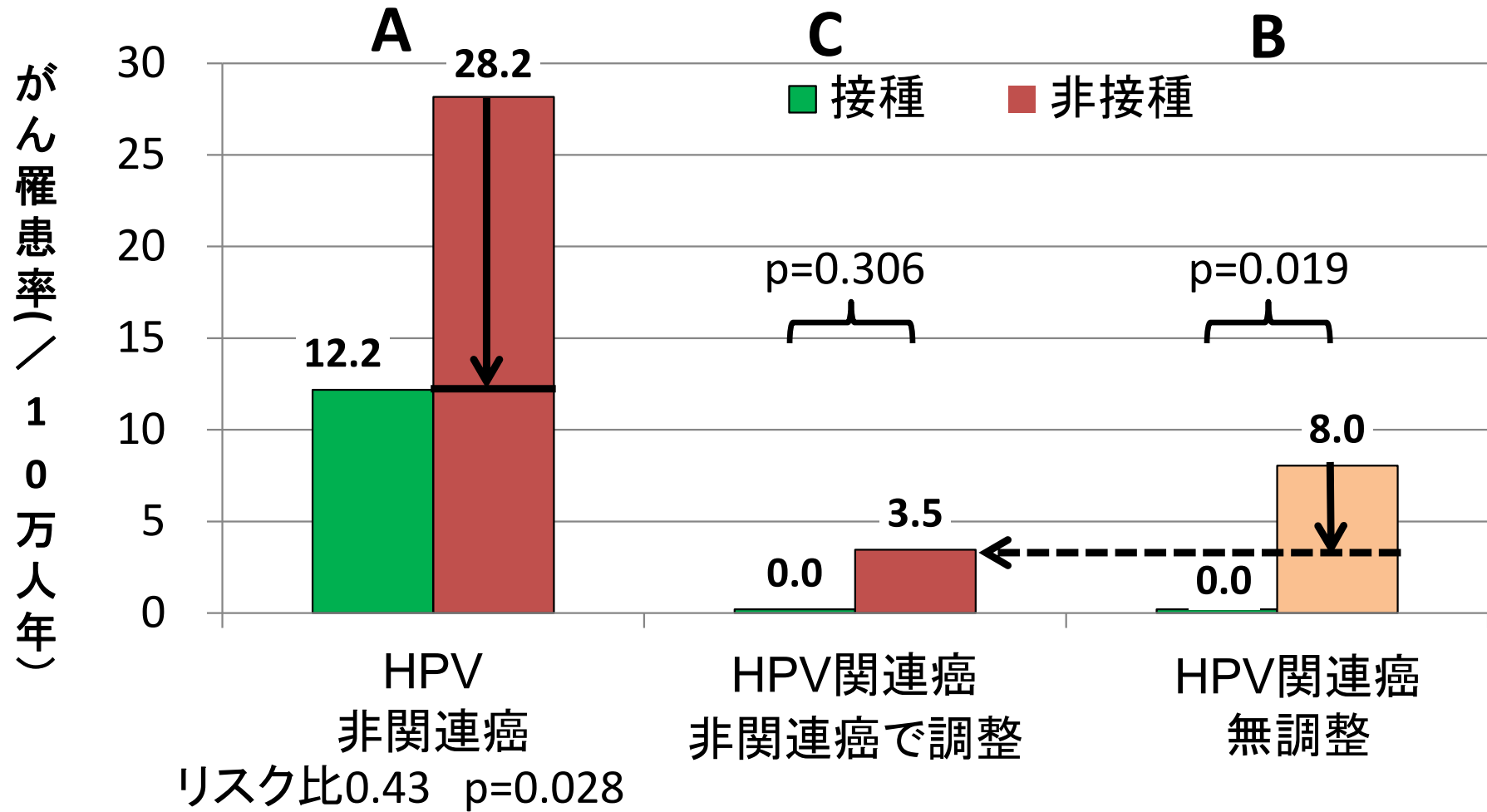
Malignancy		接種群			非接種群		
		Person years	<i>n</i>	Rate (95% CI)	Person years	<i>n</i>	Rate (95% CI)
Cervix cancer	HPV関連 浸潤がん	65,656	0	–	124,245	8	6.4 (3.2, 13)
Vulva cancer		65,656	0	–	124,245	1	0.8 (0.1, 5.7)
Oropharyngeal cancer		65,656	0	–	124,245	1	0.8 (0.1, 5.7)
Other HPV cancers ¹		65,656	0	–	124,245	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

¹Vaginal carcinoma, anal carcinoma. **HPVワクチンは乳がんや甲状腺がんに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



HPV関連侵襲性がん 0/65,656 対 10/124,245 (p=0.019)

HPV非関連がん: 8/65,656=12.2/10万人年 対 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HPV非関連がんは抑制しないから、Aの接種群の減少は、もともと非接種者が「がんにかかりやすい」ことを示す。非接種群のHPV関連がんへのかかりやすさを接種群と同じにするために、HPV関連癌を0.43倍し(10×0.43=4.3人)、非接種群の4.3/124,245と、接種群

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？

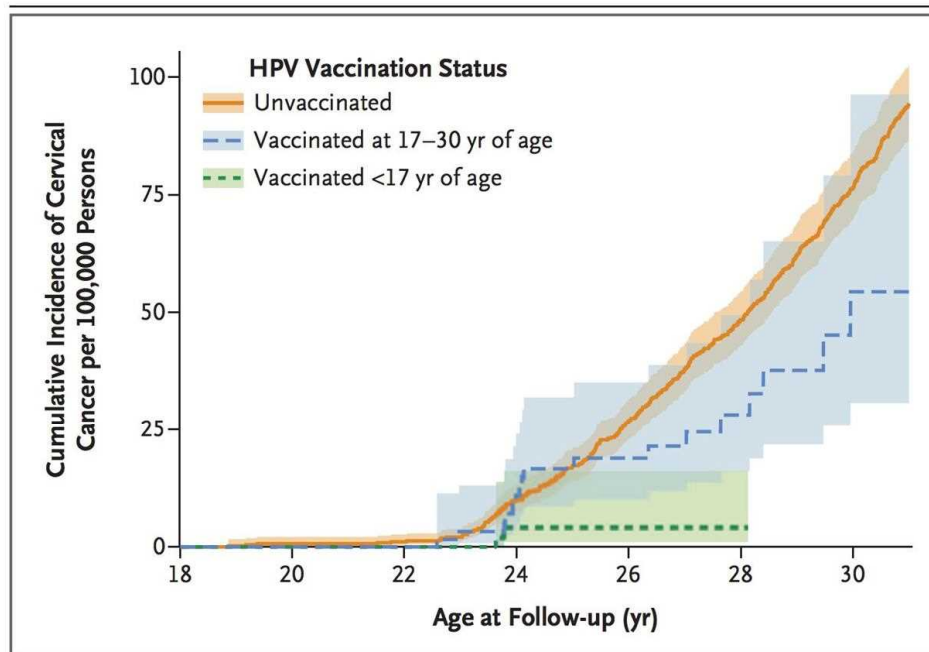


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

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 $1 \times 0.43 = 0.43$ これが真のreference		
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 $1 \times 0.43 = 0.43$ これが真のreference		
Vaccinated before age 20 yr	12	0.49 (0.28–5.73)	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)

* 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。

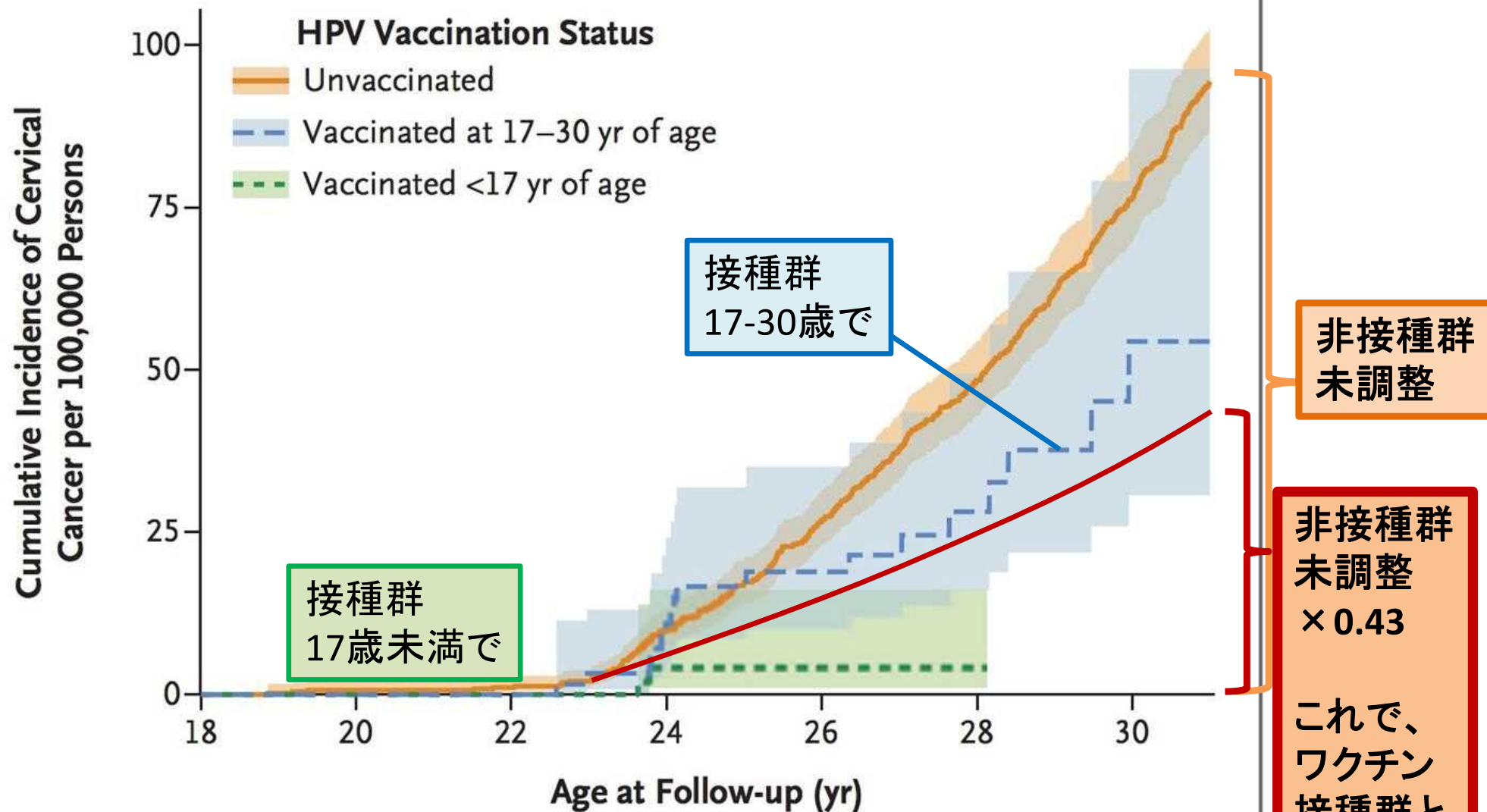


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

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. 害の評価

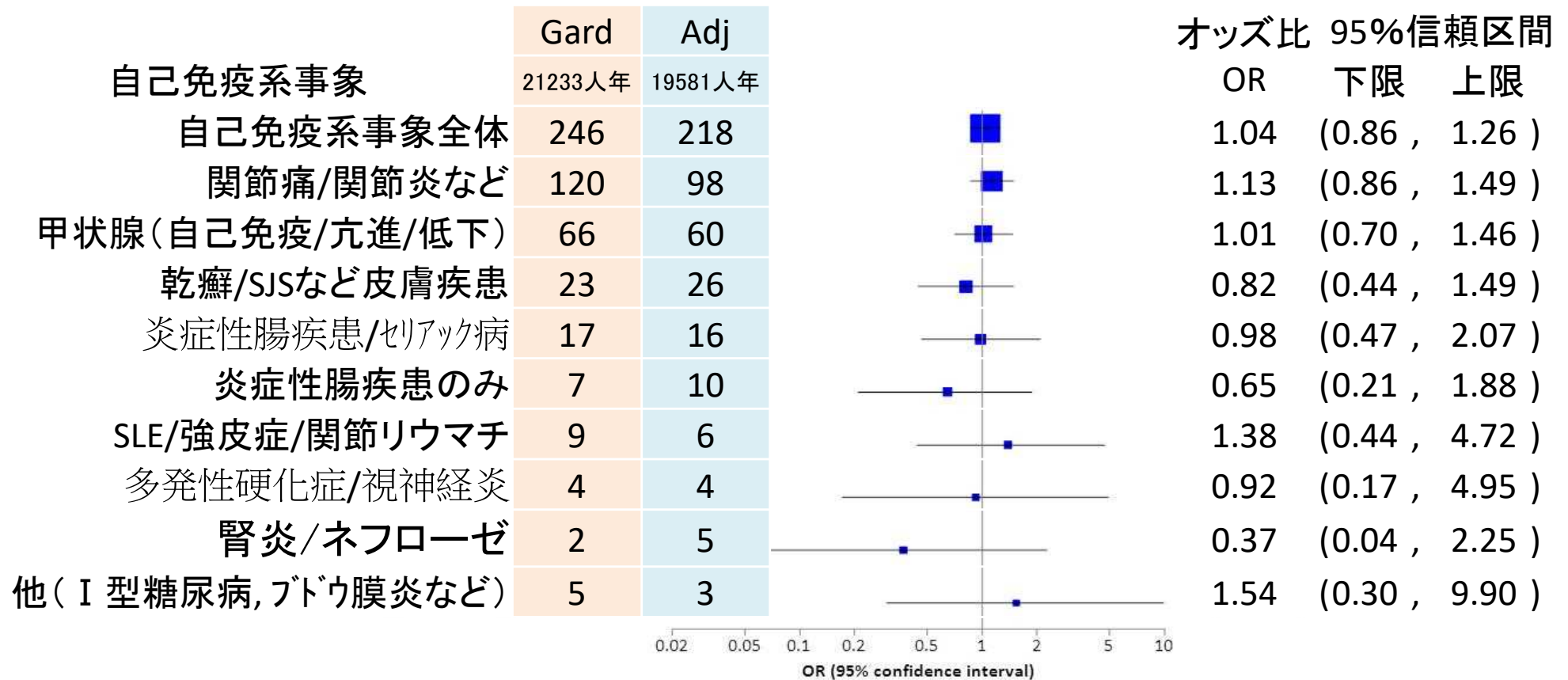
2-1. RCTの限界

- 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)

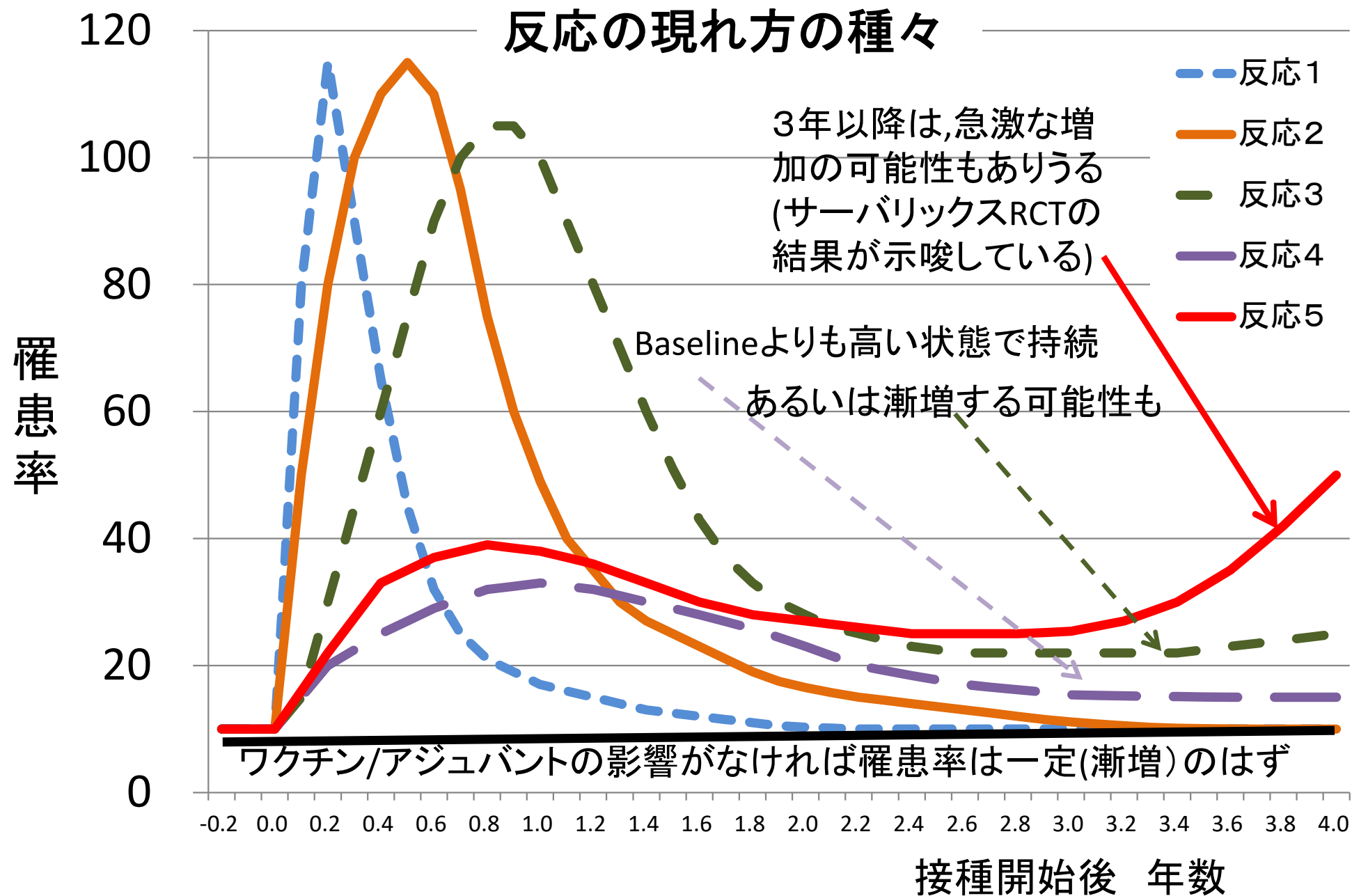


どのイベントもガーダシル群と対照群で差なし

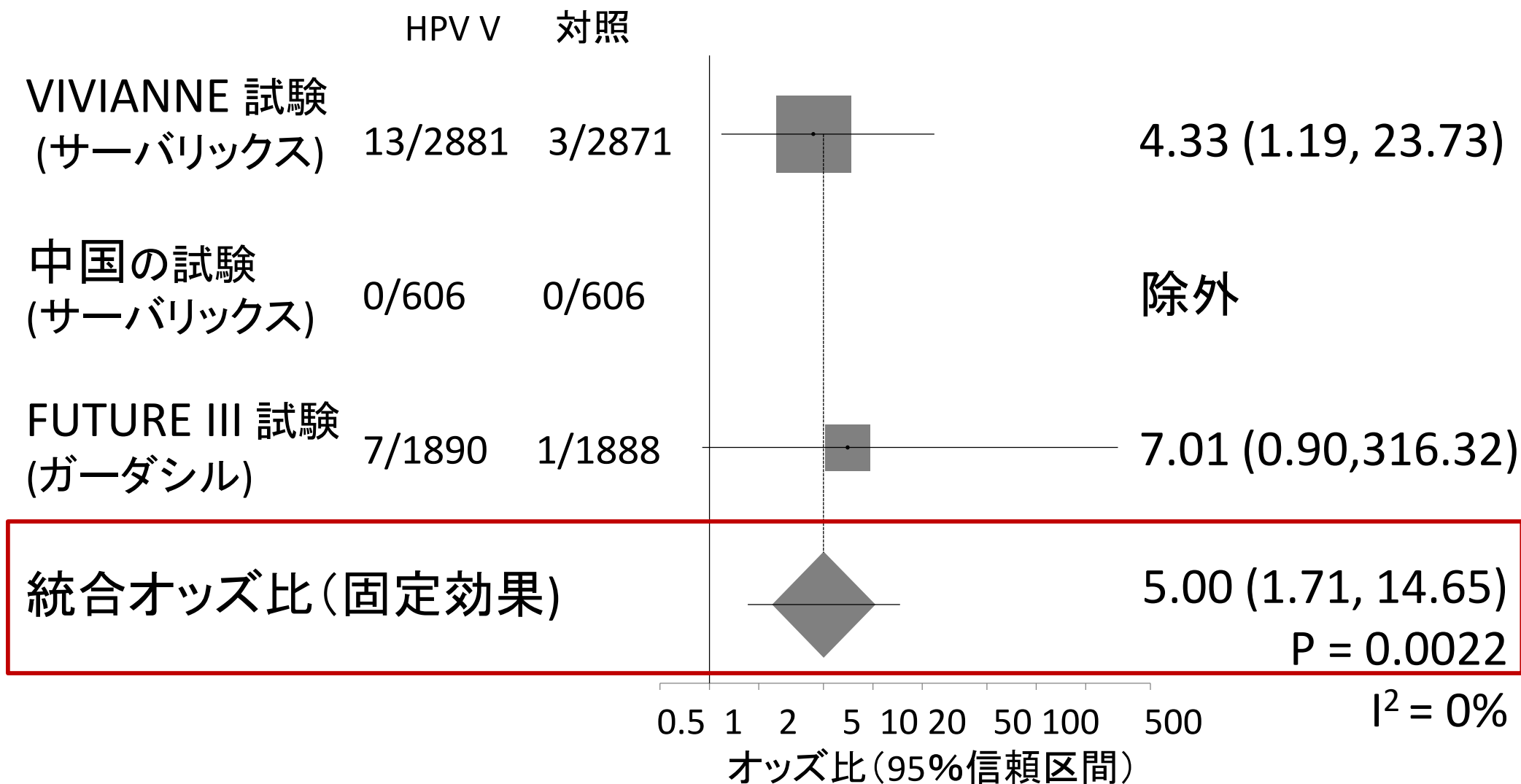
(なお、0-7Mは関節痛/関節炎などがガーダシル群に有意高率。7M-2年は同様、他は同様)

⇒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。

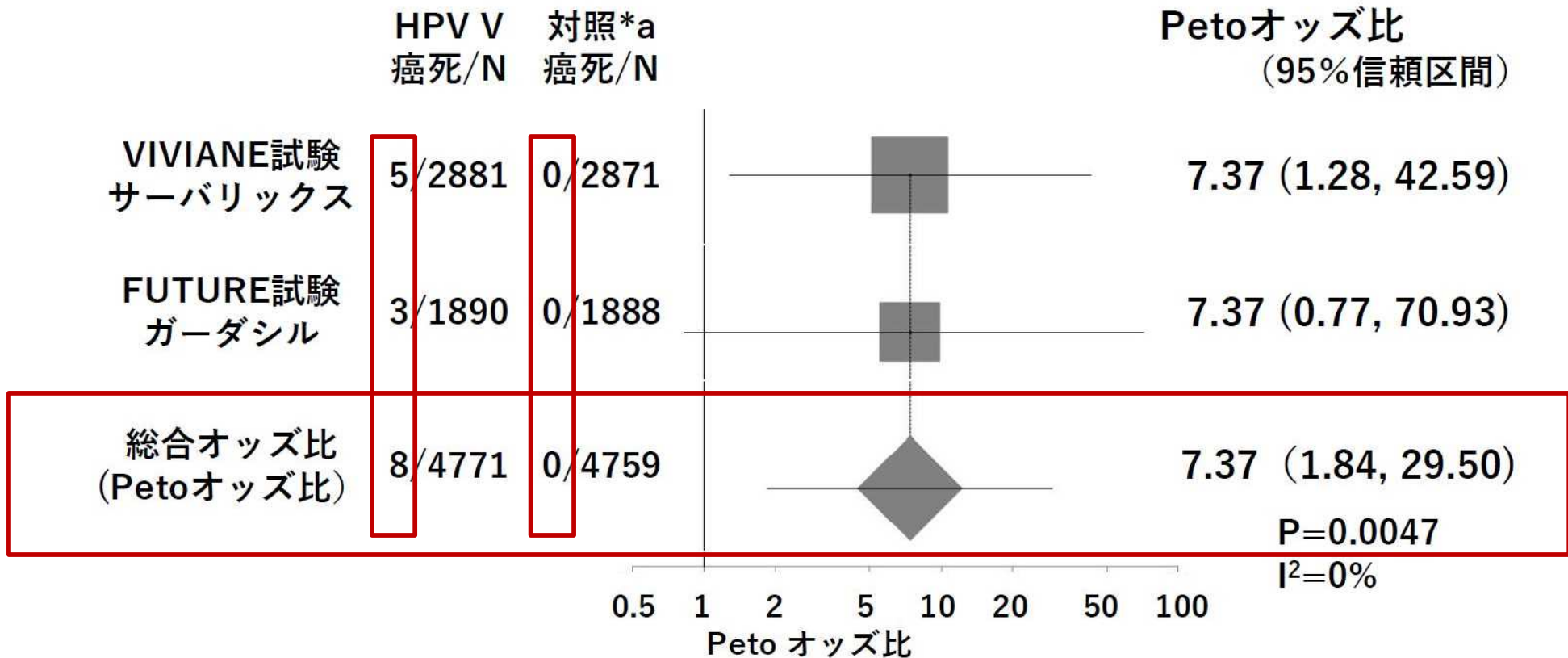
2-2. RCTの限界の解決法 1) 時期別の変動をみる



総死亡オッズ比 HPVワクチンを25歳以上で使用すると4年目までにあらゆる原因による死亡の危険度が7倍高まる **利益でなく害が明瞭**



がん死亡オッズ比 HPVワクチンを25歳以上で使用すると4年目までに がん死亡する危険度が7倍高まる 利益でなく害が明瞭



対照群には4年間でがん死は0人だが、HPVワクチン群には8人いた

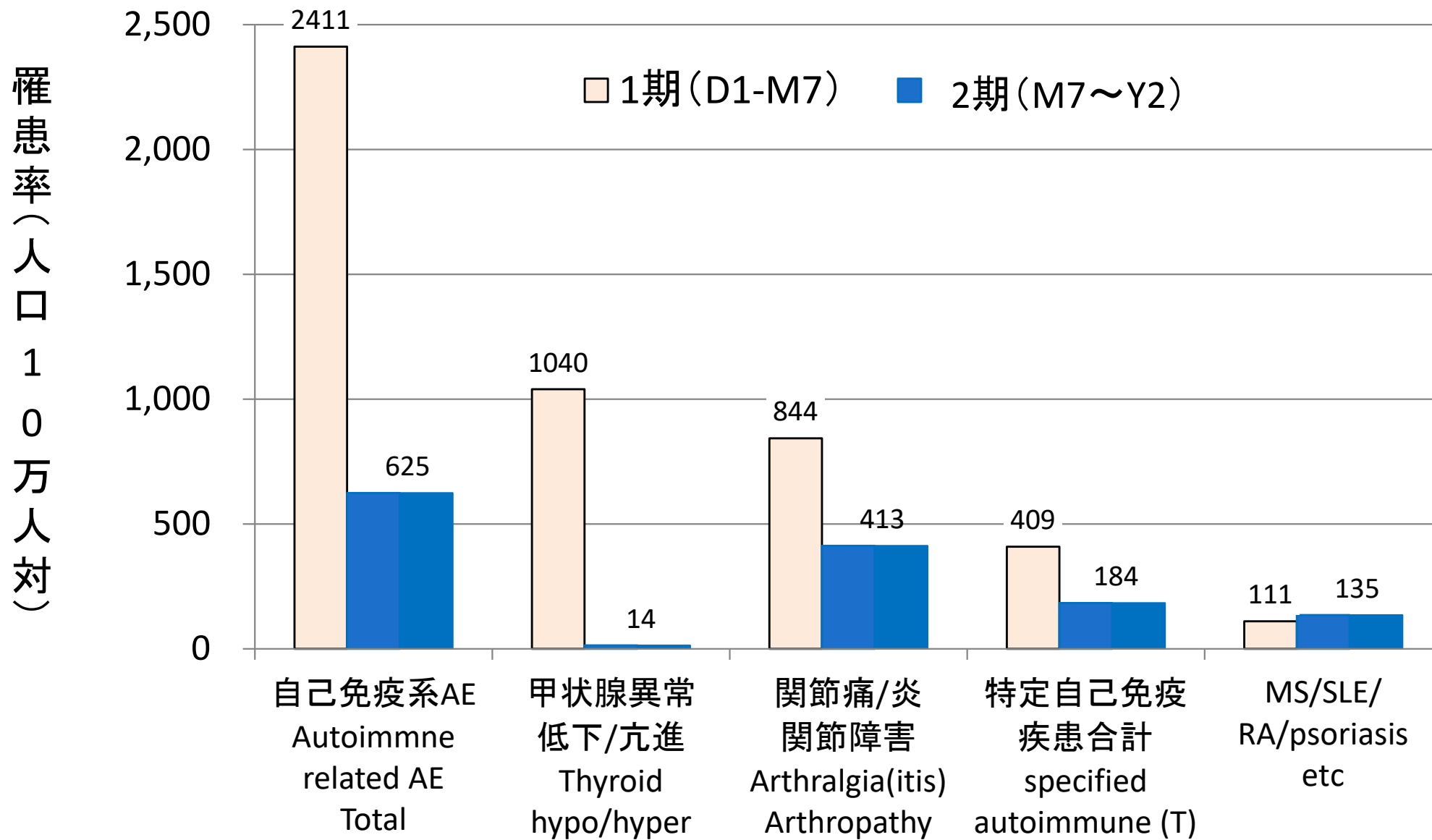
VIVIANE試験(サーバリックス)の総死亡者数と死因については

- 1) Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmeron J. 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**(9961): 2213–27.
- 2) Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year interim follow-up of the phase 3, doubleblind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infectious Diseases* 2016;**16**(10):1154-68.

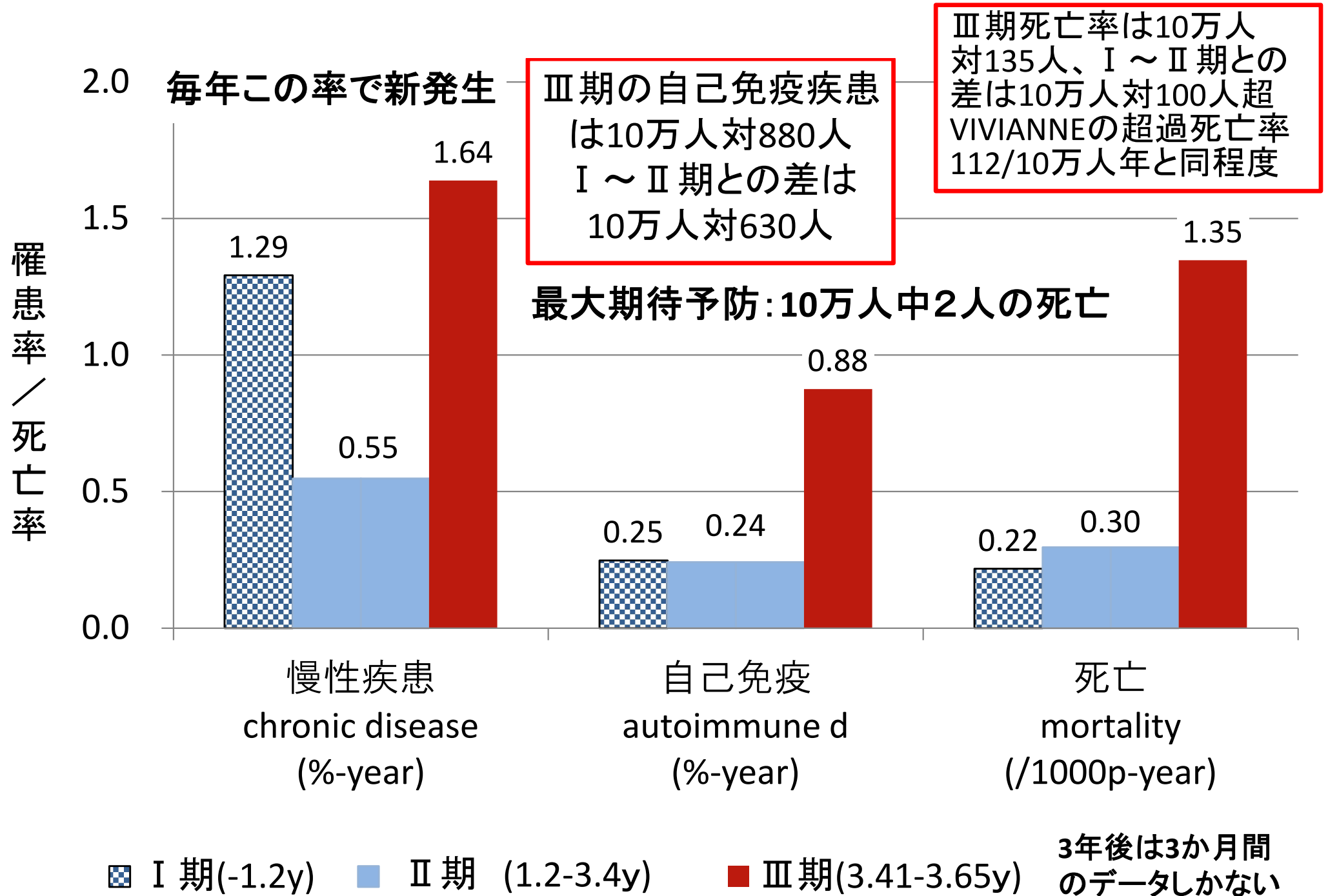
FUTURE試験(ガーダシル)の総死亡者数と死因については

- 3) Castellsagué X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24 to 45 years of age. *British Journal of Cancer* 2011;**105**(1):28–37.

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)



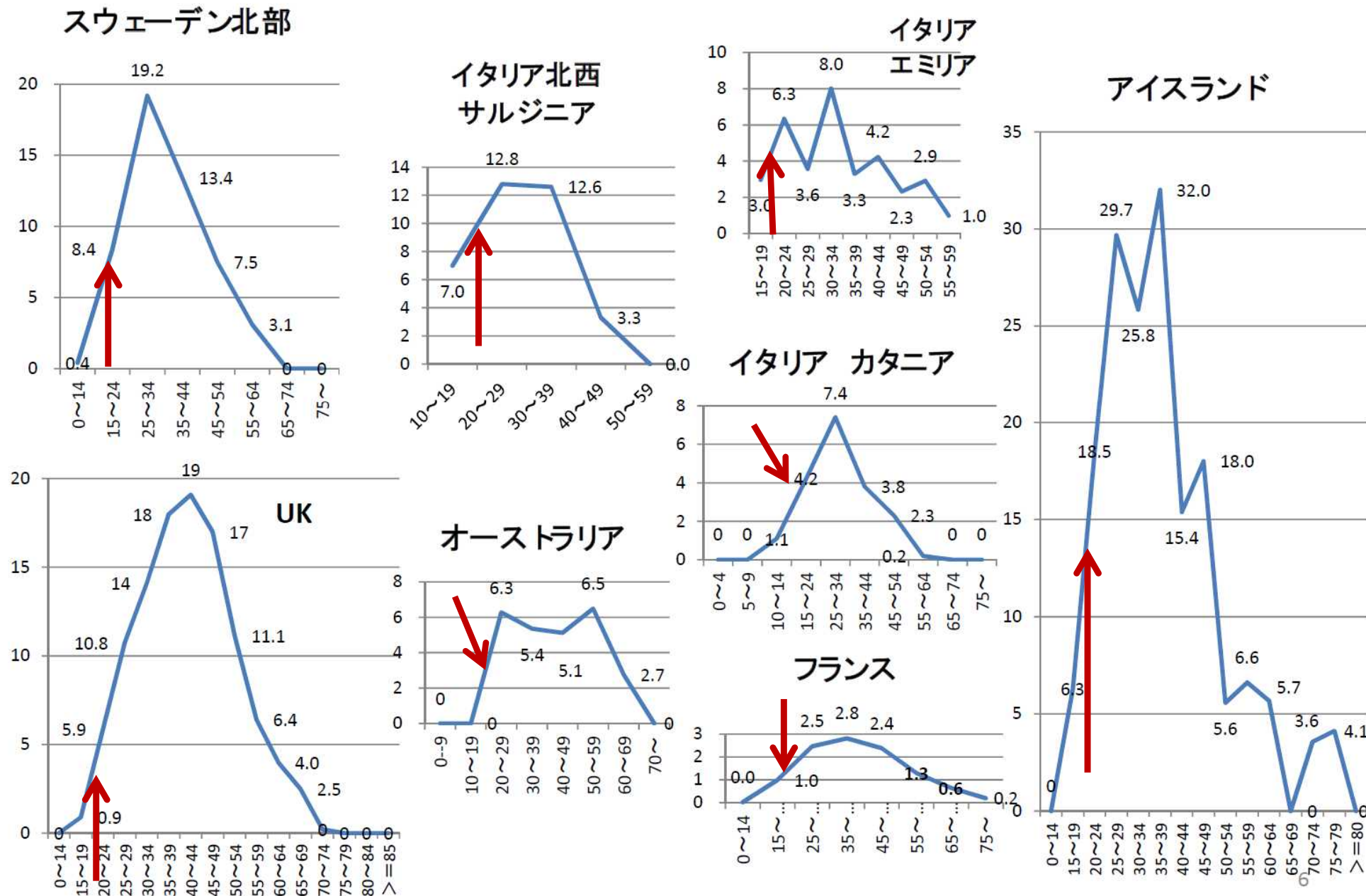
サーバリックスRCT:慢性/自己免疫疾患/死亡率の時期別比較



2-2. RCTの限界の解決法

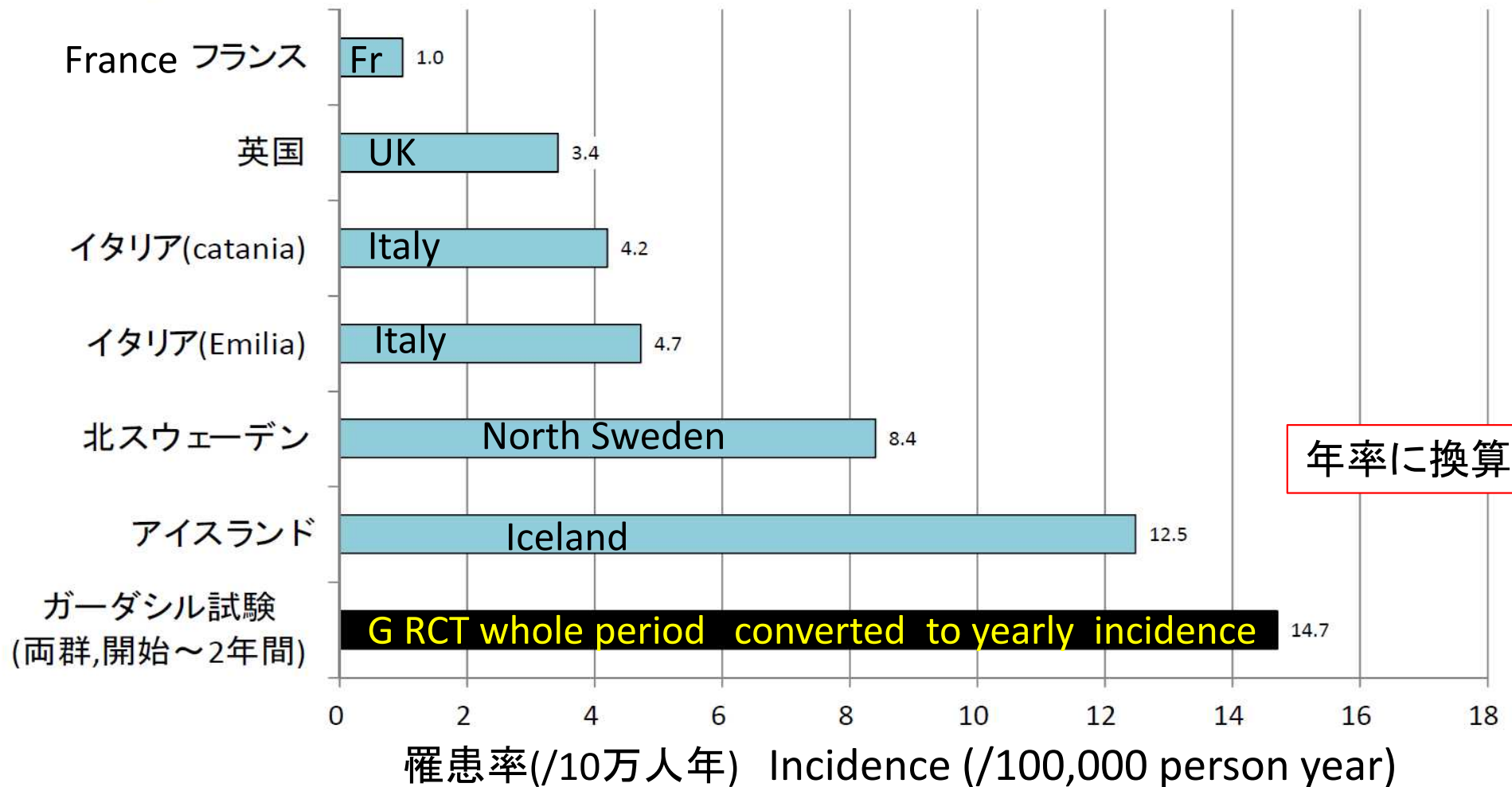
2)一般人口罹患率と比較

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 全期間)

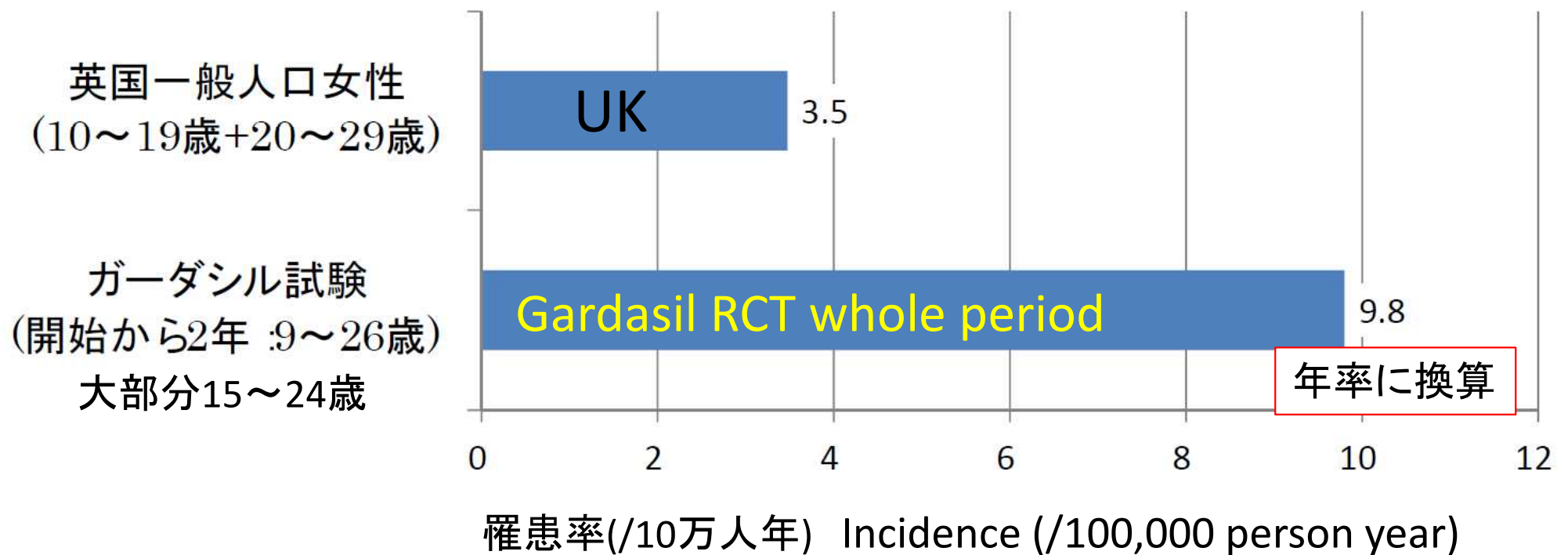


ガーダシルを接種すると、北欧を除く各国同年齢の女性よりも、年間10万人あたり10人が余計に多発性硬化症を発症することに

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)

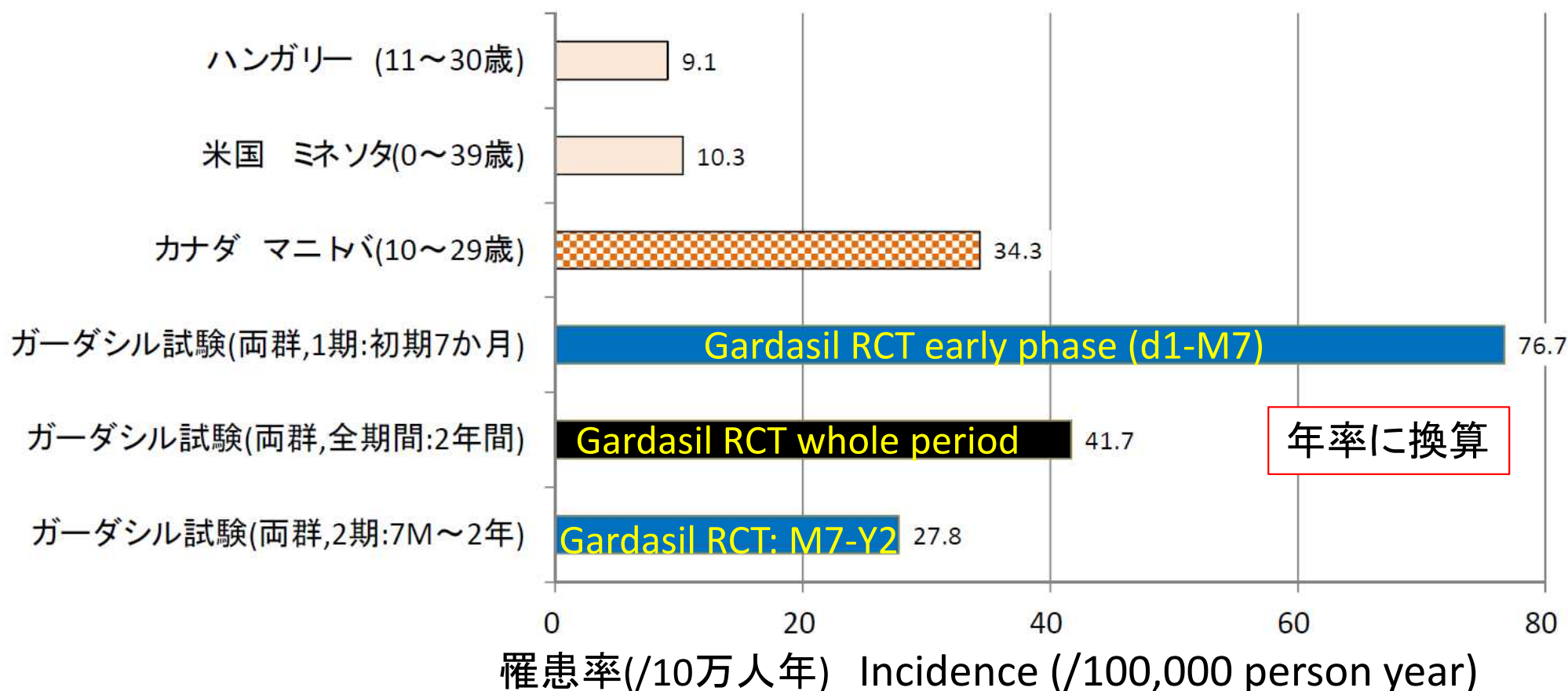


SLE 超過罹患率は年間10万人あたり6人、自然発症の約3倍

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、

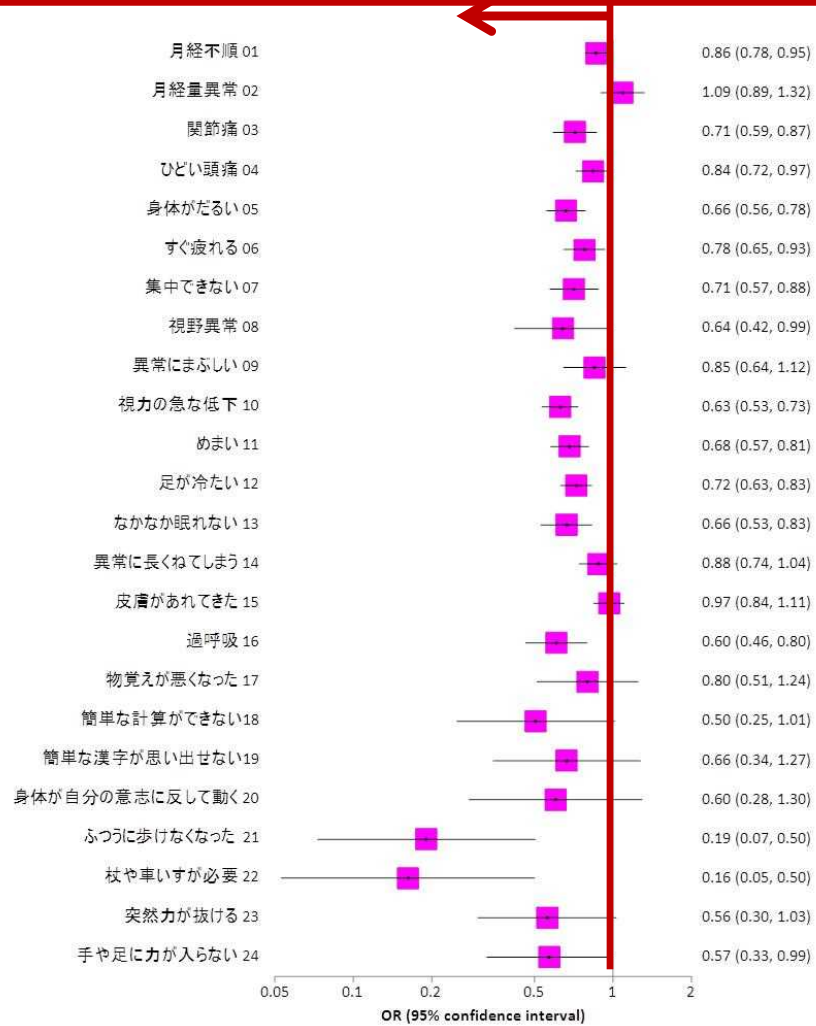
O: 接種後(対照群は起点index date後)に生じた各種
症状(24種類+その他)の頻度

を比較した後ろ向きコホート研究として設定できる。

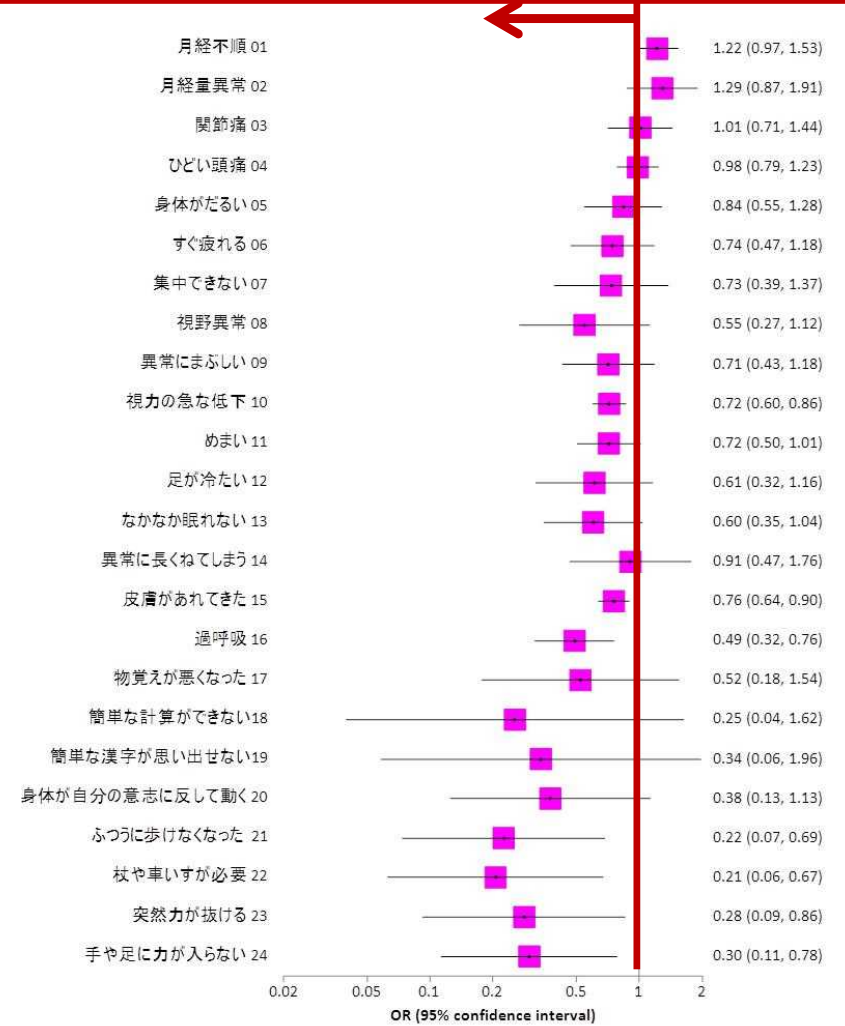
HPVワクチン接種者の接種前の健康度

(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

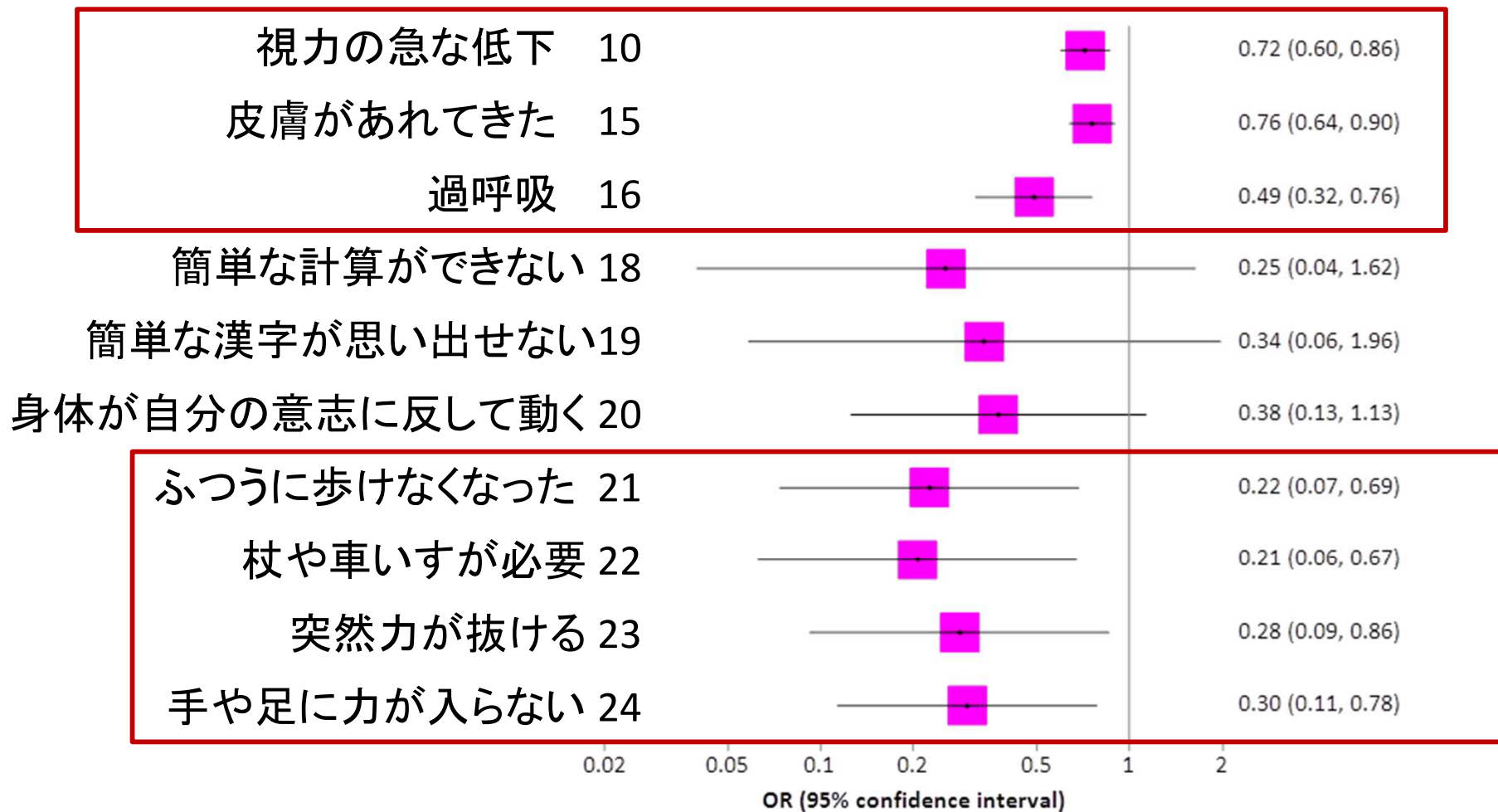


ほとんどの症状が、非接種群に比較してワクチン群で少ない。つまり、
ワクチン群はもともと健康な女性が多く、非ワクチン群の女性は病気がち

接種前に受診した症状

HPVワクチン接種者対非接種者

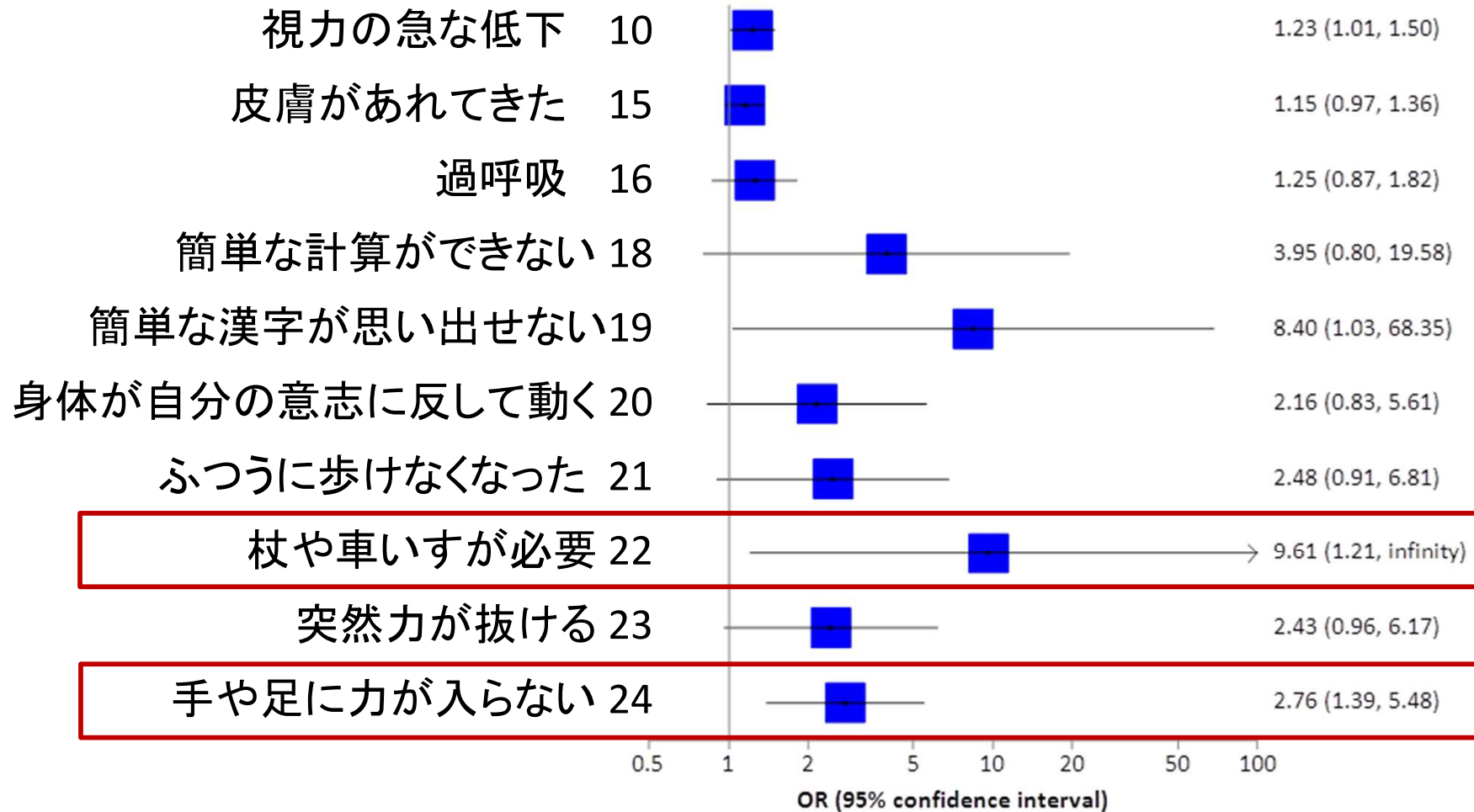
年齢調整ロジスティック回帰分析



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

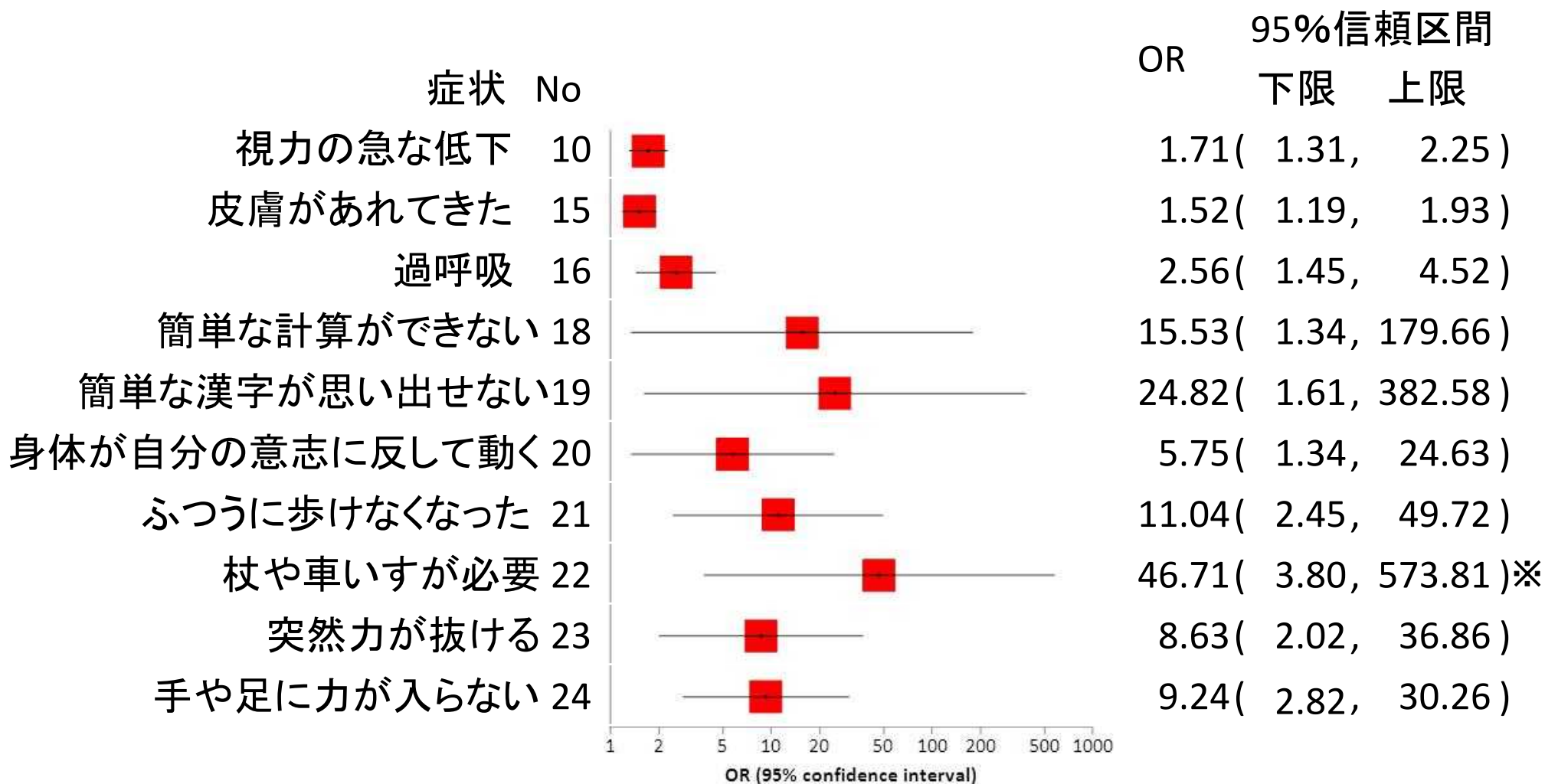
HPVワクチン接種者対非接種者 年齢調整ロジスティック回帰分析



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になる

※:この上限値は、接種後受診オッズ比95%CI上限(∞)を仮に100として計算した値。

名古屋市調査、個人データpdfファイル、その1のp1

38項目目まで15人分。これが275項目、30793人分あり

1 ナンバー	2 回答者1 (本人)	3 回答者2 (本人が保護者に相談しながら記入)	4 回答者3 (保護者が記入)	5 質1 年齢(平成6年4月2日〜平成7年4月1日生)	6 質1 年齢(平成7年4月2日〜平成8年4月1日生)	7 質1 年齢(平成8年4月2日〜平成9年4月1日生)	8 質1 年齢(平成9年4月2日〜平成10年4月1日生)	9 質1 年齢(平成10年4月2日〜平成11年4月1日生)	10 質1 年齢(平成11年4月2日〜平成12年4月1日生)	11 質1 年齢(平成12年4月2日〜平成13年4月1日生)	12 質2 身体の症状1 有無	13 質2 身体の症状1 いつから	14 質2 身体の症状1 病院を受診したか	15 質2 身体の症状1 現在の症状(いつもある)	16 質2 身体の症状1 現在の症状(ときどきある)	17 質2 身体の症状1 現在の症状(ほとんどない)	18 質2 身体の症状1 現在の症状(ない)	19 質2 身体の症状2 有無	20 質2 身体の症状2 いつから	21 質2 身体の症状2 病院を受診したか	22 質2 身体の症状2 現在の症状(いつもある)	23 質2 身体の症状2 現在の症状(ときどきある)	24 質2 身体の症状2 現在の症状(ほとんどない)	25 質2 身体の症状2 現在の症状(ない)	26 質2 身体の症状3 有無	27 質2 身体の症状3 いつから	28 質2 身体の症状3 病院を受診したか	29 質2 身体の症状3 現在の症状(いつもある)	30 質2 身体の症状3 現在の症状(ときどきある)	31 質2 身体の症状3 現在の症状(ほとんどない)	32 質2 身体の症状3 現在の症状(ない)	33 質2 身体の症状4 有無	34 質2 身体の症状4 いつから	35 質2 身体の症状4 病院を受診したか	36 質2 身体の症状4 現在の症状(いつもある)	37 質2 身体の症状4 現在の症状(ときどきある)	38 質2 身体の症状4 現在の症状(ほとんどない)
000001	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0000	0	0	0	0	0	2	0000	0	0	1	0	0	0	0000	0	0	0	0	0	0	0000	0	0	0	0
000002	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0
000003	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0000	2	0	1	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	2	0000	2	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0
000004	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0
000005	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	2610	1	1	0	0	0	2	2610	1	1	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0
000006	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0
000007	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0
000008	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0
000009	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	2210	1	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	2507	0	0	0	1
000010	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0000	2	0	1	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0
000011	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	2	2404	1	0	1	0
000012	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0
000013	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	2500	2	0	1	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0
000014	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0
000015	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0	0	1	0000	0	0	0	0

0000 0 0 0 0 0
0000 0 0 0 0 0

偏頭痛
言葉が出づらく会話に支障がある

2 2511 1 0 1 0 0
0 2708 2 0 1 0 0

これらはズレの原因⇒除去

NPOJIPによる解析

- pdf形式 → text形式で整理(ずれが生じないよう)
→ Excelファイルに変換

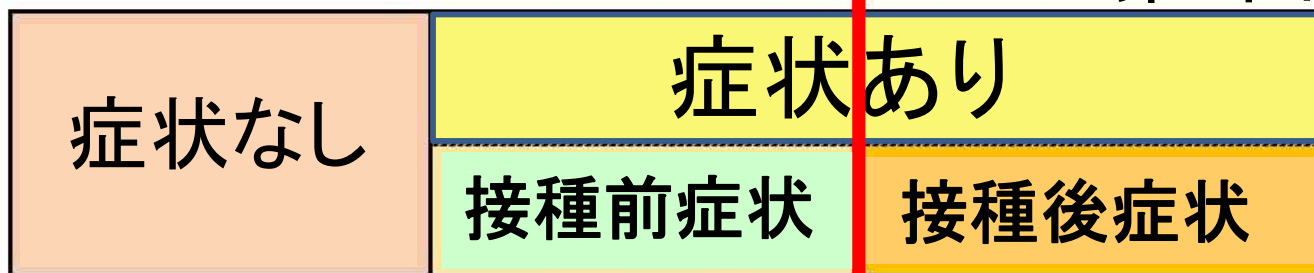
解析に際して基本的に重要と考えた点

1. **健康者接種バイアスの影響**を明らかにし、その影響を排除するため、
2. 接種群の接種月に相当する**非接種者の起点月を推定。**
3. 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た。
(年齢調整ロジスティック回帰分析: 鈴木らが用いた統計手法と同じ)

接種後(起点後)症状の判定方法

第1回目接種年月

接種



同月は
接種後症状

接種後症状なしと定義

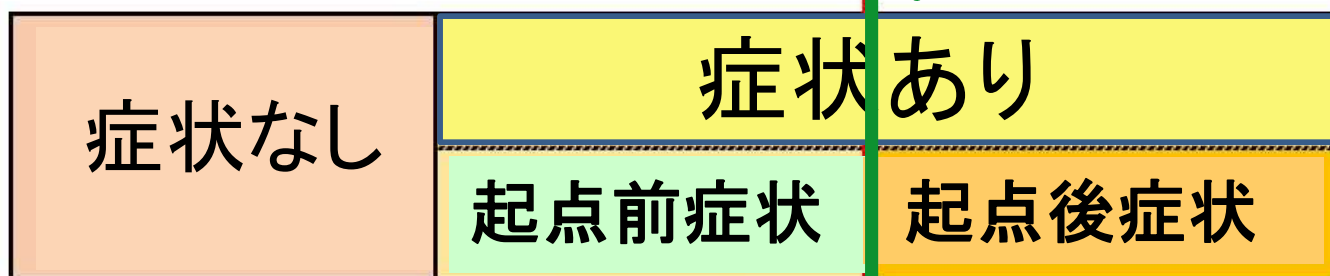
接種後症状ありと定義

生年	平均 接種時期 (平成年月)
H12	2504
H11	2409
H10	2401
H09	2304
H08	2300
H07	2305
H06	2301
不明	2307

非接種者の症状有無判定のための**起点(index date)**

→同じ生年の接種者の**1回目の平均接種年月**

非接種



起点後症状なしと定義

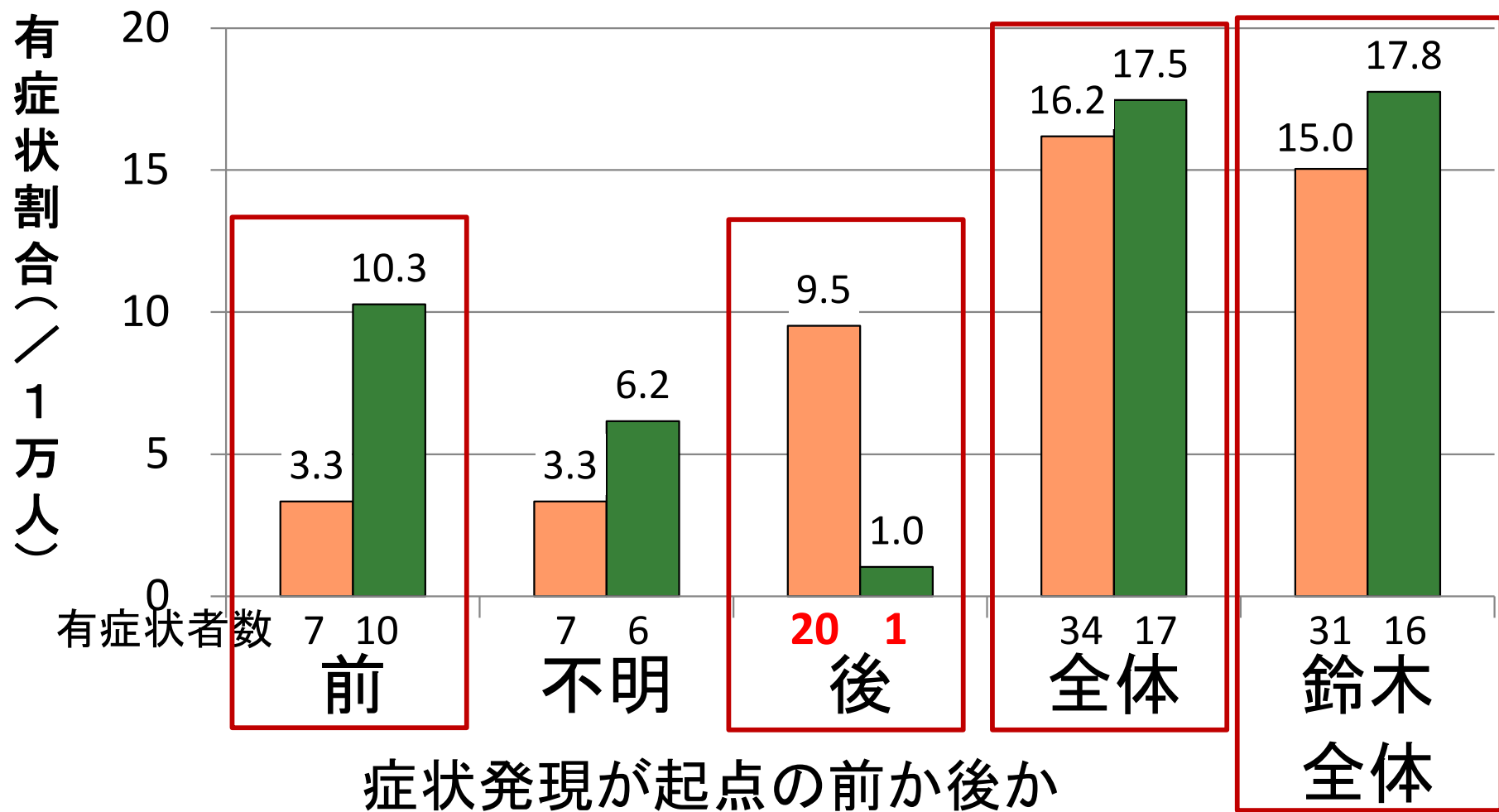
起点後症状ありと定義

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

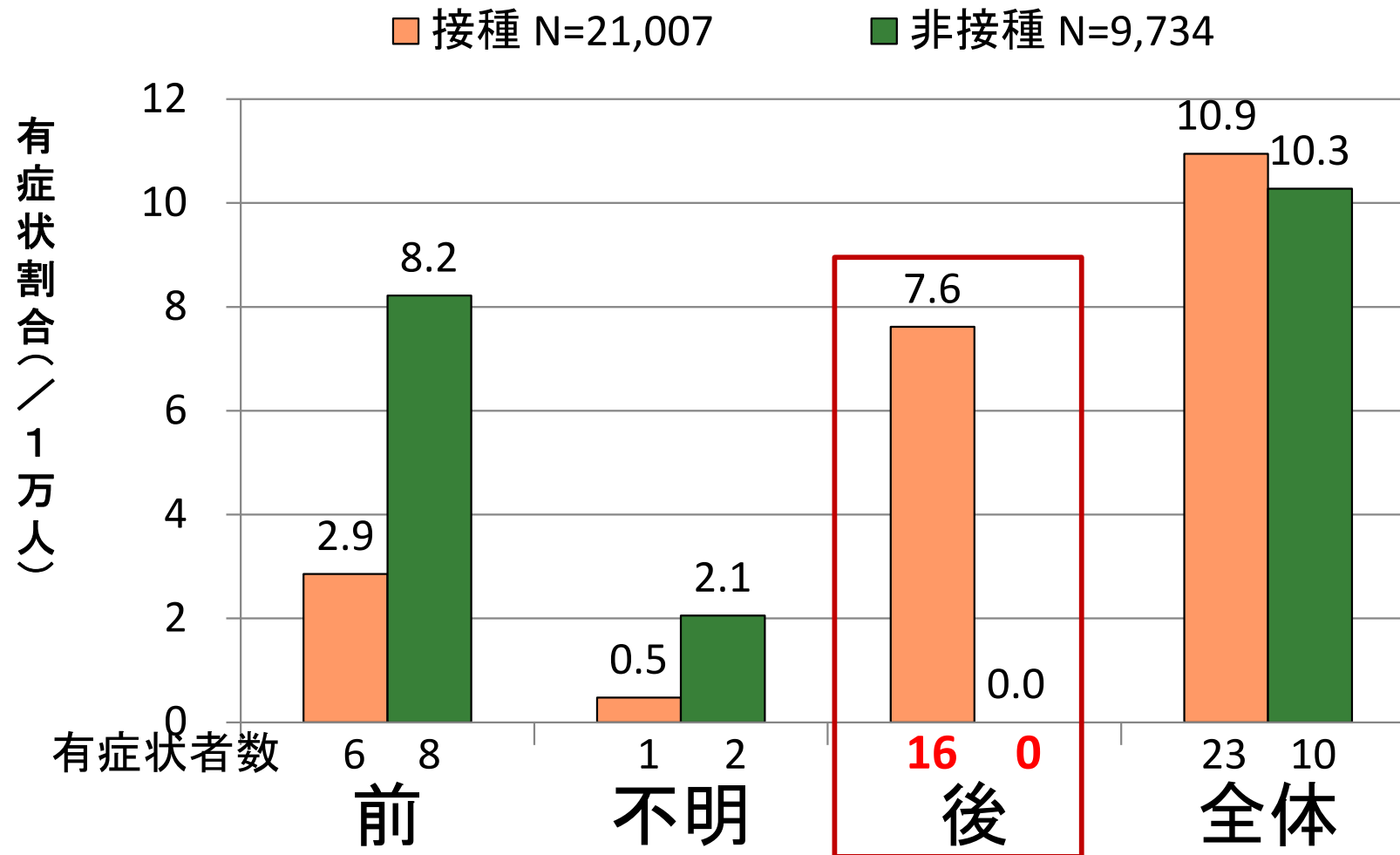
■ 接種 N=21,007

■ 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。

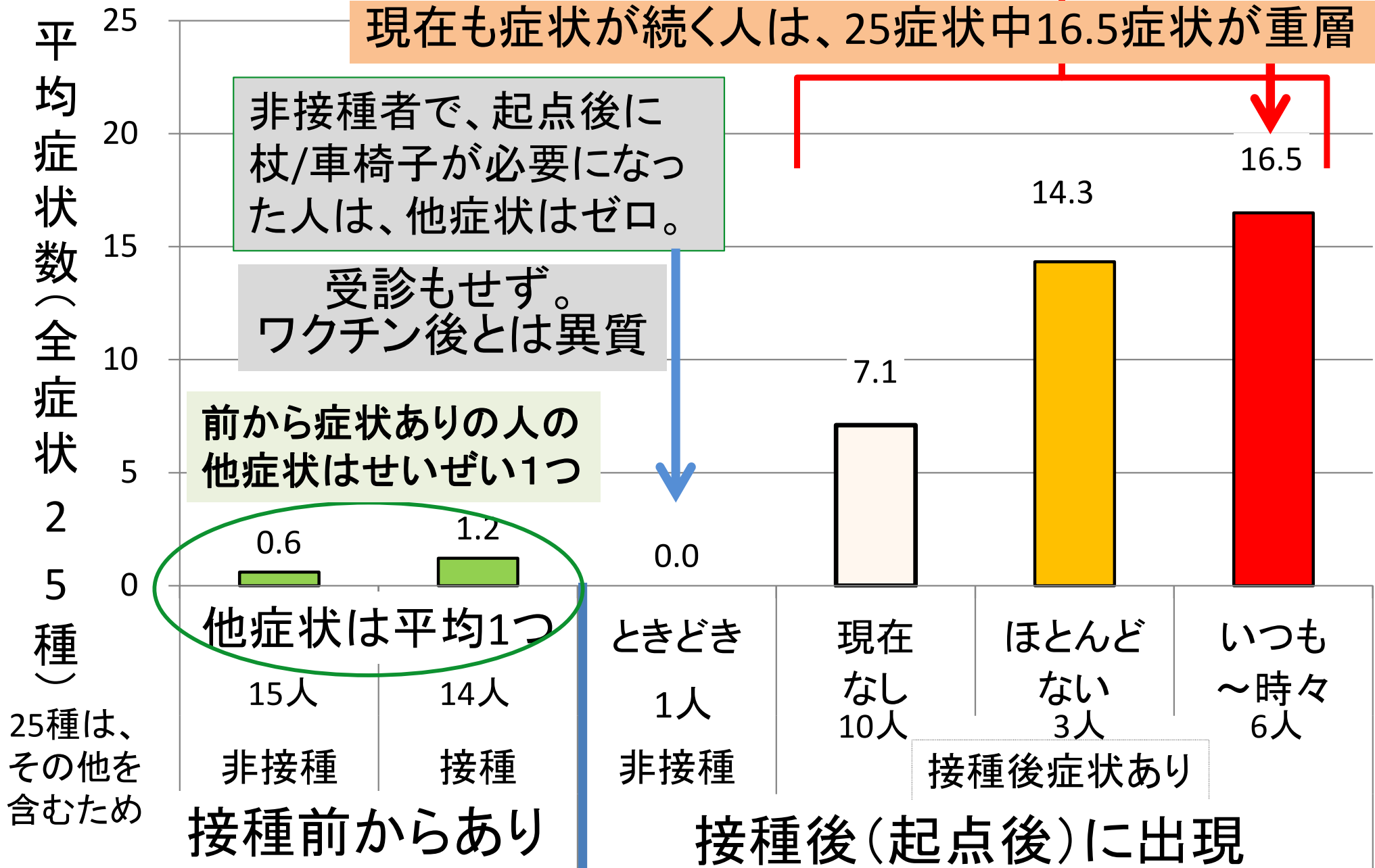
現在も症状が続く人は、25症状中16.5症状が重層

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

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。

鈴木論文のTable 2（接種前の症状を含んだ症状の割合） それでも、受診したいいくつかの症状で有意に増加

Table 3

Age-adjusted odds ratios of the association of vaccination and the occurrence of symptoms, hospital visits, and current symptoms.

Symptom	Occurrence of the symptom (main outcome)		Hospital visits		Persistent and constant symptom	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
1 月経不順	0.92	(0.86–0.98)	1.29	(1.12–1.49)	1.10	(0.97–1.24)
2 月経量の異常	1.10	(0.98–1.23)	1.43	(1.13–1.82)	1.41	(1.11–1.79)
3 関節やかからだが痛む	0.87	(0.78–0.97)	1.25	(1.00–1.56)	0.71	(0.55–0.91)
4 ひどく頭が痛い	0.95	(0.87–1.05)	1.19	(1.02–1.39)	1.08	(0.81–1.43)
5 身体がだるい	0.81	(0.74–0.89)	1.28	(1.00–1.64)	0.83	(0.68–1.00)
6 Poor endurance	0.88	(0.81–0.97)	1.20	(0.91–1.58)	0.97	(0.81–1.15)
7 Difficulty concentrating	0.84	(0.76–0.94)	1.29	(0.89–1.88)	0.96	(0.77–1.20)
8 Abnormal field of vision	0.82	(0.67–1.01)	0.97	(0.64–1.47)	0.80	(0.45–1.44)
9 Abnormal sensitivity to light	0.98	(0.85–1.13)	1.03	(0.73–1.44)	0.98	(0.72–1.34)
10 Sudden vision loss	0.78	(0.70–0.87)	0.90	(0.79–1.03)	1.03	(0.83–1.29)
11 Dizziness	0.84	(0.77–0.92)	1.12	(0.92–1.37)	0.96	(0.74–1.25)
12 Cold feet	0.79	(0.73–0.87)	1.02	(0.66–1.57)	0.91	(0.79–1.05)
13 Difficulty falling asleep	.71	(0.64–0.79)	0.87	(0.65–1.19)	0.75	(0.60–0.93)
14 Abnormally long duration of sleep	.91	(0.83–0.99)	1.12	(0.78–1.60)	1.12	(0.95–1.33)
15 Skin problems	0.78	(0.71–0.85)	0.88	(0.79–0.99)	0.87	(0.75–1.00)
16 Hyperventilation	0.77	(0.66–0.90)	0.82	(0.63–1.07)	0.31	(0.10–0.91)
17 Memory decline	1.00	(0.84–1.19)	1.06	(0.55–2.06)	0.74	(0.53–1.02)
18 Loss of ability to perform simple calculations	0.70	(0.52–0.94)	1.83	(0.57–5.96)	0.35	(0.21–0.58)
19 Loss of ability to remember fundamental Kanji	0.73	(0.60–0.89)	2.09	(0.66–6.63)	0.44	(0.27–0.72)
20 Involuntary uncontrollable body movements	1.20	(0.87–1.66)	1.08	(0.56–2.07)	0.81	(0.32–2.07)
21 Loss of ability to walk in a normal way	0.94	(0.56–1.60)	1.21	(0.61–2.39)	0.42	(0.15–1.21)
22 杖や車いすが必要になった	0.55	(0.28–1.09)	0.57	(0.24–1.34)	0.36	(0.11–1.25)
23 Sudden loss of strength	1.05	(0.81–1.36)	1.41	(0.73–2.73)	0.59	(0.15–2.26)
24 Weakness in the hands and feet	1.19	(0.94–1.50)	1.42	(0.86–2.35)	1.02	(0.37–2.79)

Significant odds ratios are shown in **bold**.

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

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	0.84	(0.74-0.95)	1.44	(1.09-1.90)	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	0.82	(0.74-0.91)	1.60	(1.19-2.15)	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	0.85	(0.75-0.96)	1.71	(1.09-2.68)	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	0.86	(0.78-0.96)	1.33	(1.06-1.67)	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	0.68	(0.49-0.95)	4.95	(1.03-23.78)	0.32	(0.18-0.56)
19 Loss of ability to remember fundamental Kanji	0.66	(0.53-0.82)	6.15	(1.32-28.75)	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)

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？

鈴木らの接種後？サブグループ解析に用いた対象者

Table 1
Birth date, age category, and vaccination status of the study participants.

Vaccine status	Age category and birth date							Total
	1st category, April 2, 1994-April 1, 1995	2nd category, April 2, 1995-April 1, 1996	3rd category, April 2, 1996-April 1, 1997	4th category, April 2, 1997-April 1, 1998	5th category, April 2, 1998-April 1, 1999	6th category, April 2, 1999-April 1, 2000	7th category, April 2, 2000-April 1, 2001	
First injection (year)								
2009	98	48	80	27	9	2	0	264
2010	265	199	2057	1239	40	4	1	3805
2011	2344	2629	835	1500	1300	39	5	8652
2012	93	180	173	400	1251	1354	40	3491
2013	20	29	23	86	216	495	507	1376
2014	5	4	3	4	15	24	29	84
2015	5	1	1	0	5	10	7	29
Year unknown	735	659	553	510	322	195	73	3047
Number of injections								
1	184	133	117	106	127	196	255	1118
2	192	207	185	207	278	380	85	1534
3	3014	3256	3280	3296	2650	1476	296	17,268
Number unknown	175	153	143	157	103	71	26	828
Total vaccinated	3565	3749	3725	3766	3158	2123	662	20,748
Total unvaccinated	496	428	452	663	1260	2038	3761	9098
Vaccination coverage	87.8%	89.8%	89.2%	85.0%	71.5%	51.0%	15.0%	69.5%
Total participants	4061	4177	4177	4429	4418	4161	4423	29,846

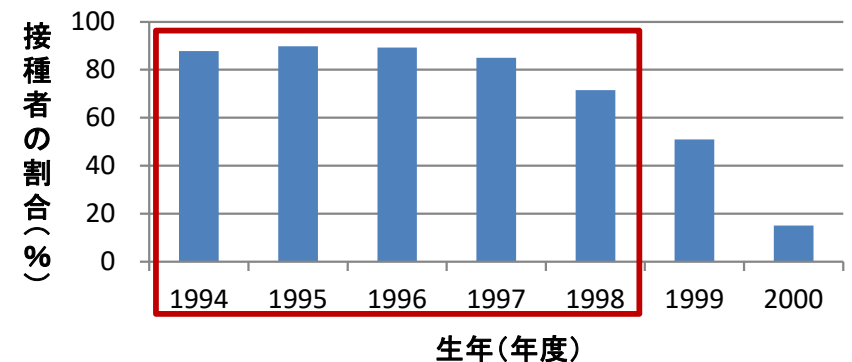
接種者を部分的に採用し、非接種群はそのまま。

Participants shown in **bold** were selected for the main-frame sub-group analyses.

接種率は 1994～1998年度生まれで非常に高い

⇒著しい健康者接種バイアス

接種率の生年(年度)による違い



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)

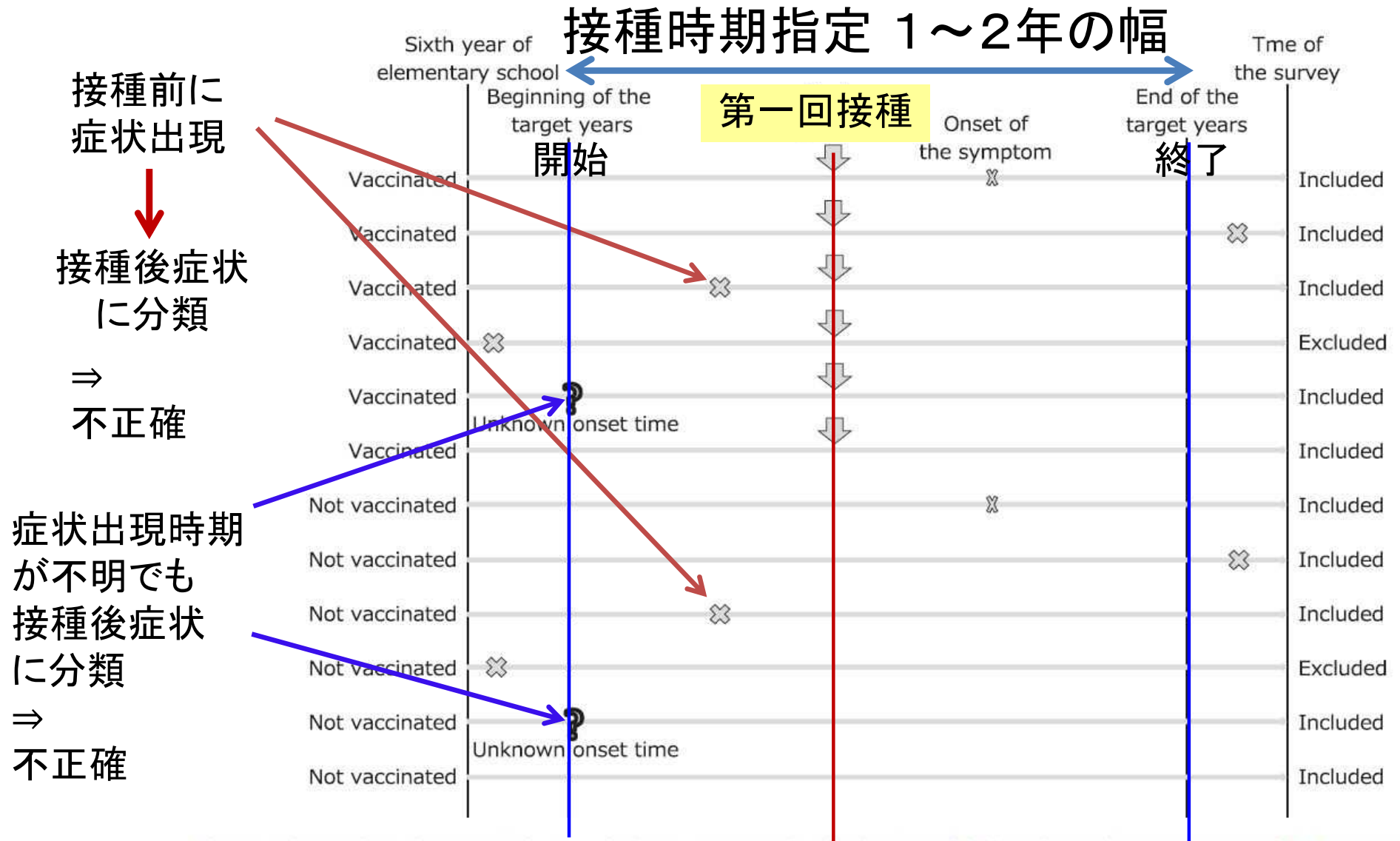


Fig. 2. Subjects for subgroup analysis excluding symptoms that had occurred before the earliest target year of HPV vaccination.

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。

健康者接種バイアスの起こる
メカニズムと
その程度について考えてみる

健康者接種バイアスが生じるメカニズム

病者と健康者のワクチン接種率が同じなら→話は簡単

病気の人にも、健康な人にも、平等にワクチンが接種されると、接種者と非接種者で、出発点に差はない。

そのため、接種後に、両方で差ができれば、(よい場合も悪い場合も)それは、ワクチンの影響と考えることができる



しかし、体調不良の女性は、
ワクチンの接種をやめました。一方、
接種した人はほとんどが健康でした。

- ・もともと**体調が悪いのでワクチンを受けない**
に注目すると⇒「**病者除外**」
- ・**接種した人は健康**、に注目すると、
⇒「**健康者接種**」

対象者の普段の健康度が
⇒**接種の有無**にも

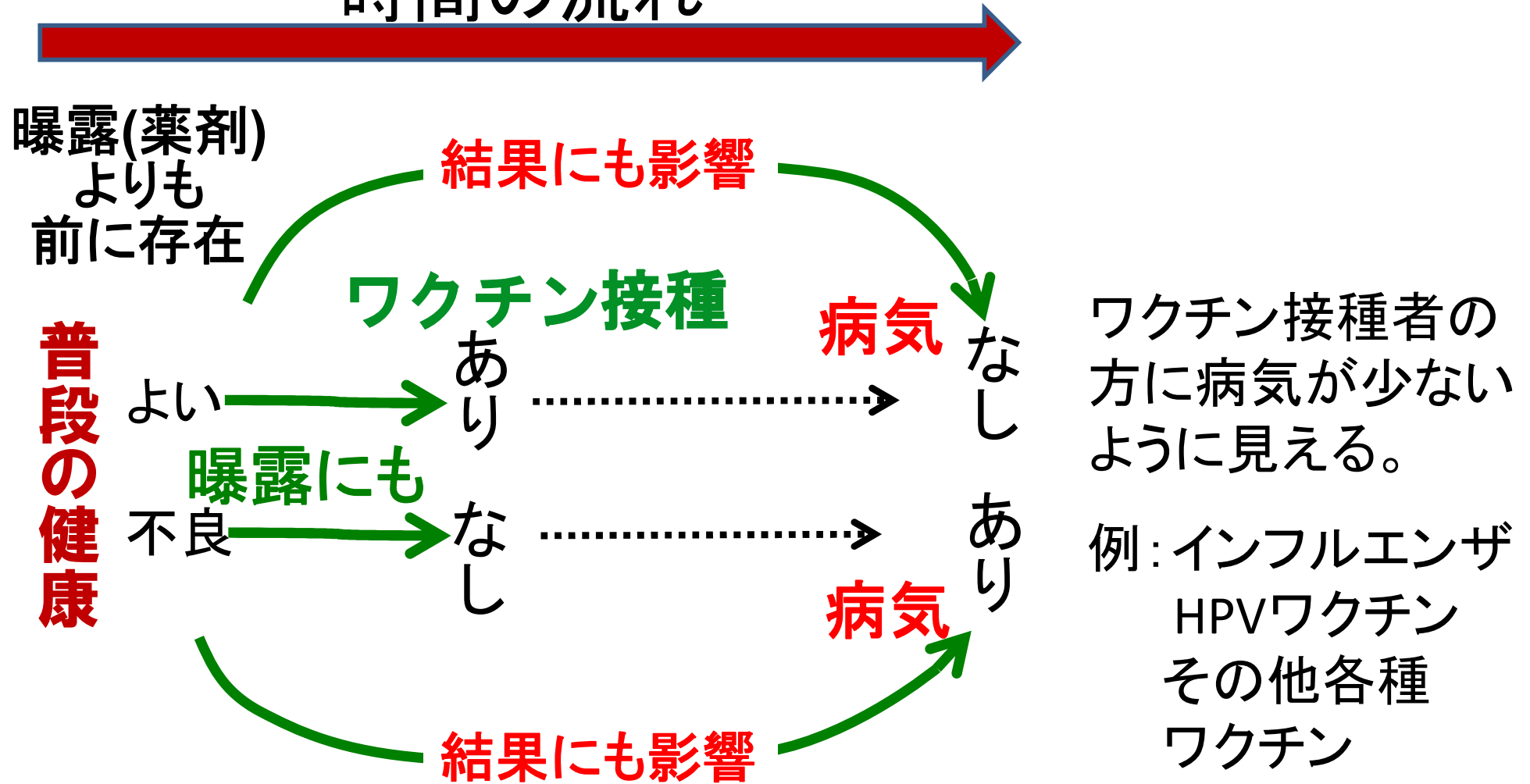
結果(病気発症)にも絡む(**交絡**する)

病者除外バイアス frailty exclusion bias or
病者選択バイアス frailty selection bias or
健康者接種効果 Healthy vaccinee effect
健康者使用バイアス Healthy user bias
などという。

そして、その割合を病者除外率(e)という。

疫学研究におけるバイアスと時間軸

時間の流れ



健康者接種（病者除外）バイアスの起こりかた

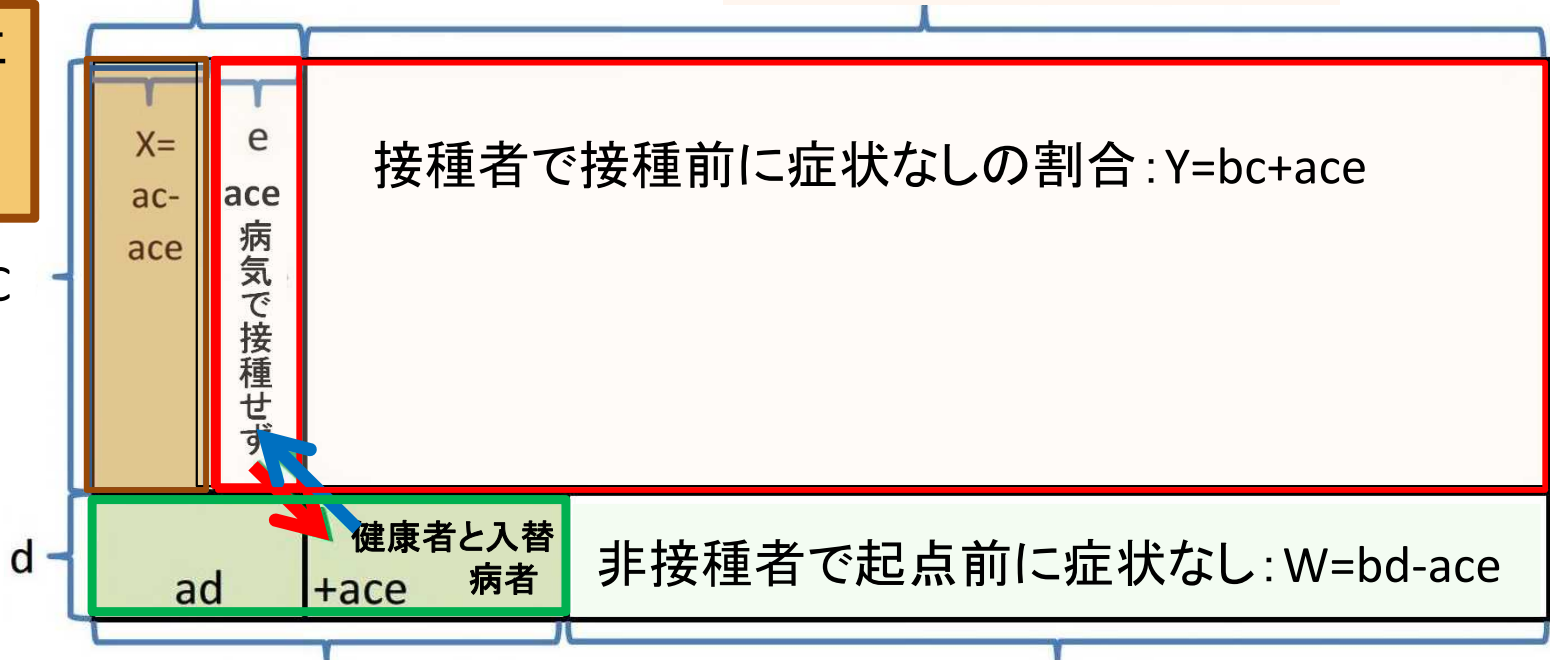
元の病者割合 : a

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
($d=1-C$)

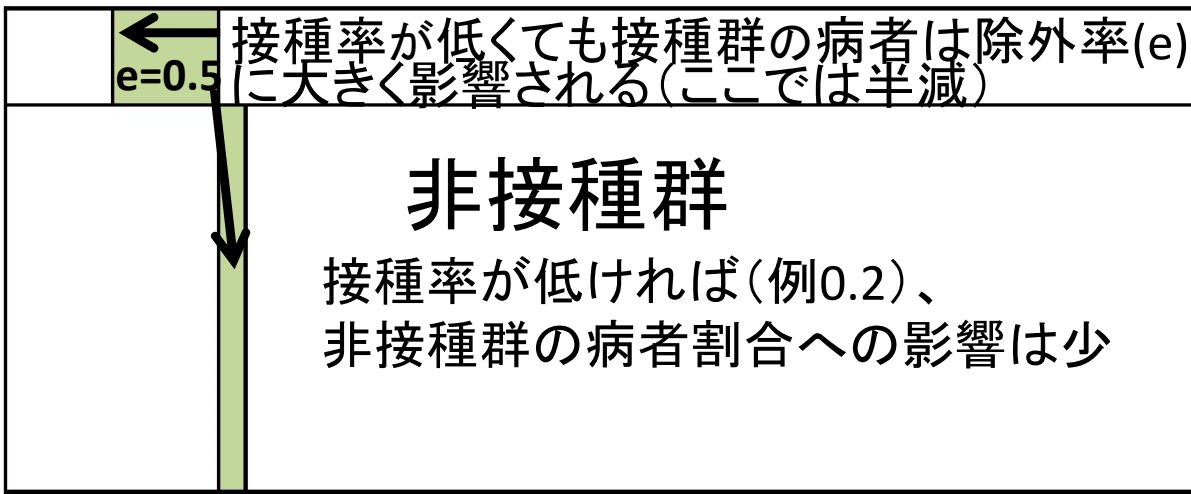


非接種者で起点前に症状あり: $Z = ad + ace$

非接種者で起点前に症状なし: $W = bd - ace$

例
 $c=0.2$

$d=0.8$

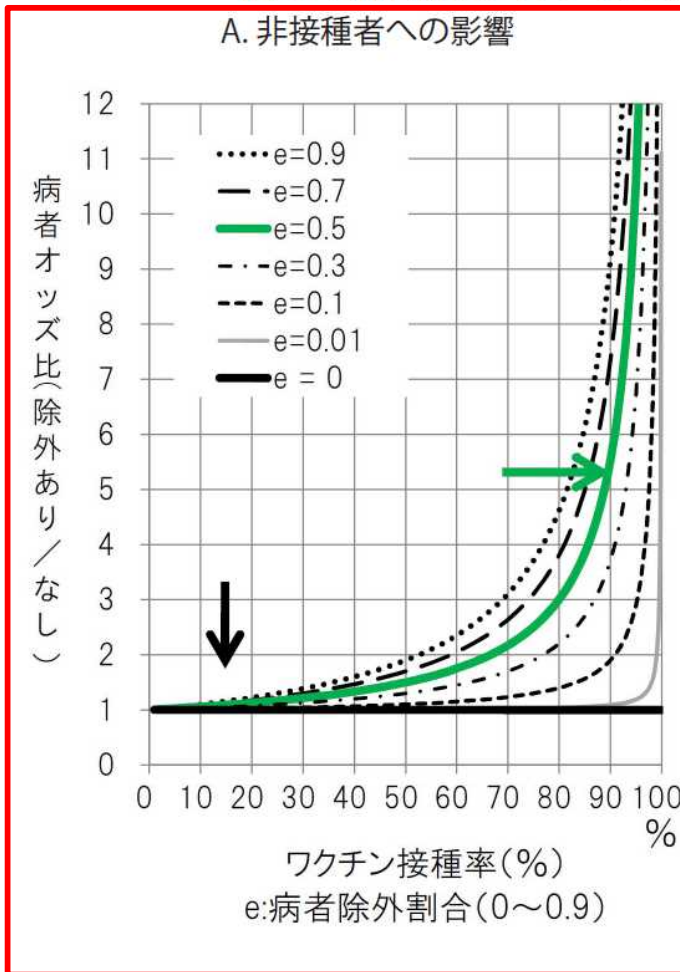


- a: 集団全体に占める病者の割合
- b: 集団全体に占める健康者の割合
- c: ワクチン接種率
- d: ワクチン非接種率
- e: 除外バイアスなければ接種されていた ac のうち、病気のため接種から除かれた人の割合(除外率)
- eは、接種率と、接種群、非接種群の接種(起点)前の有症状者割合で求めることができる

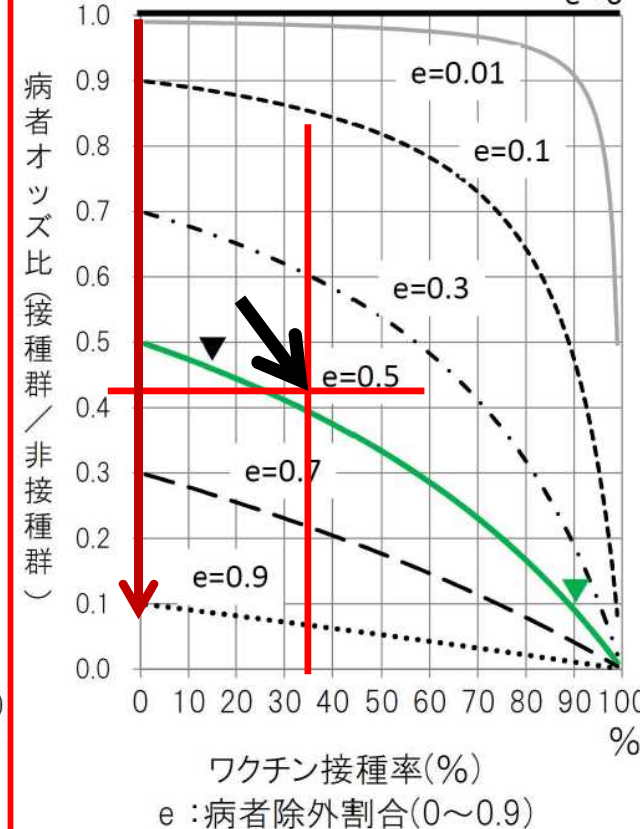
HPV ワクチン被害と「病者除外バイアス」

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)



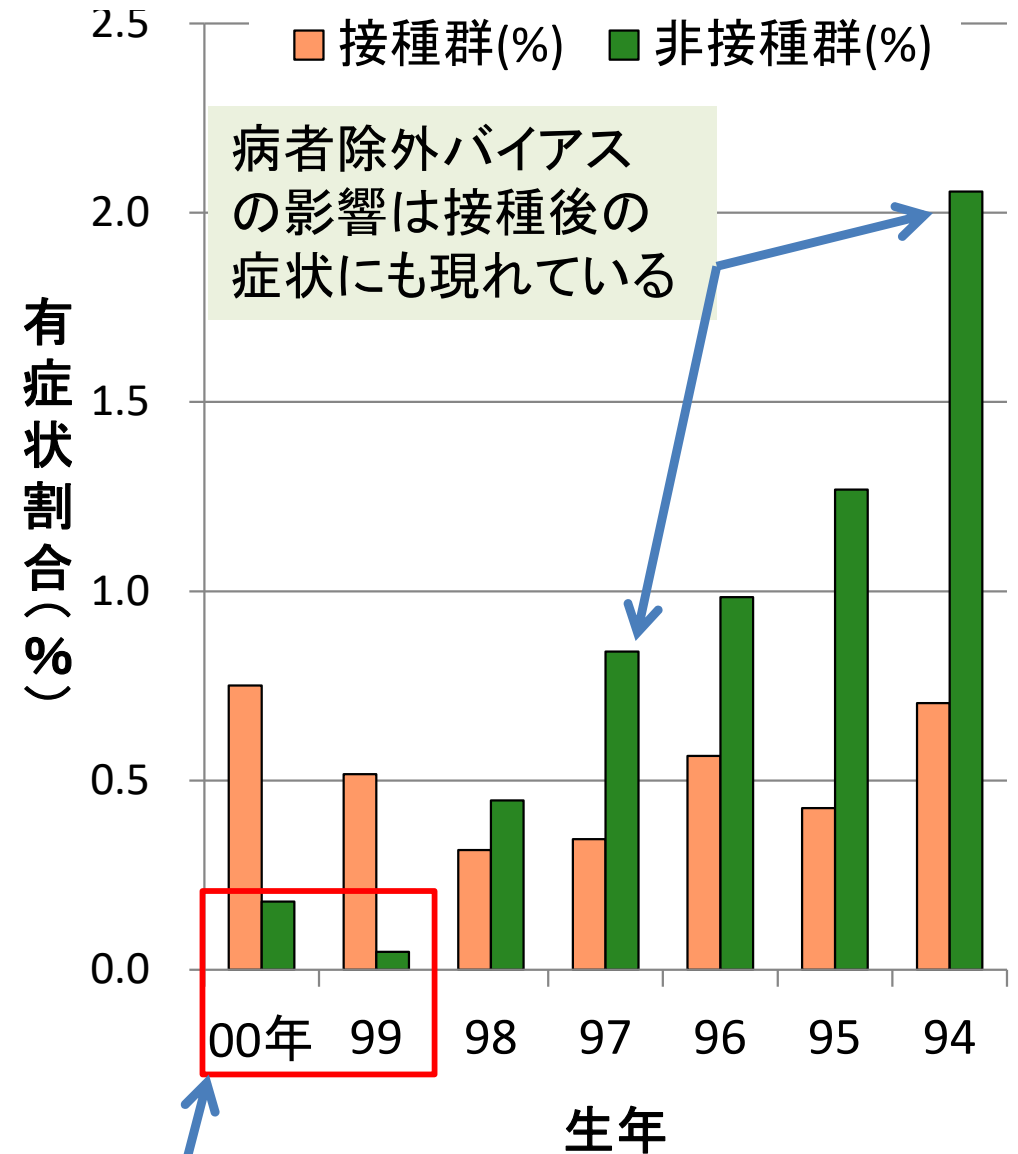
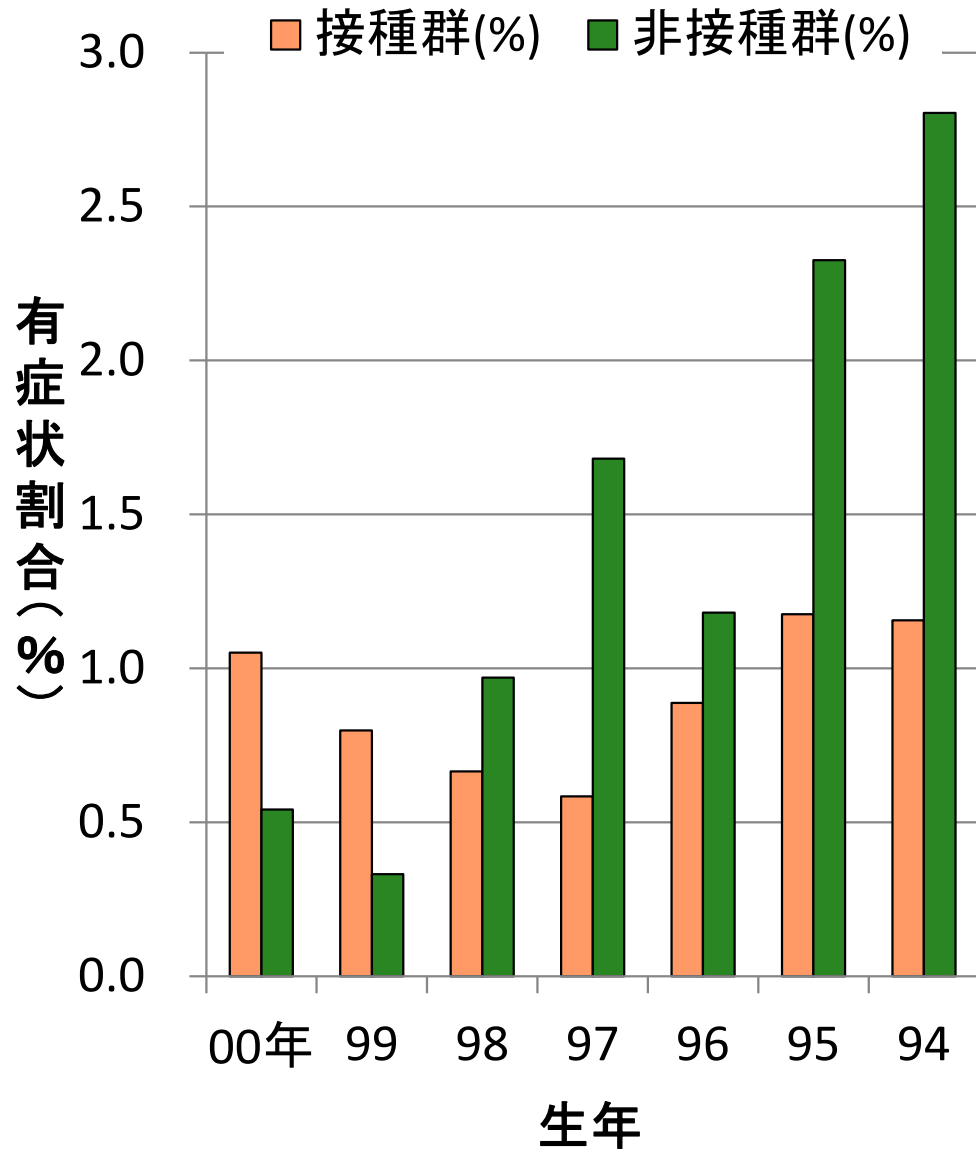
ワクチンが無影響でも、「病気がち」の人が接種から除外されれば、

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

18. 簡単な計算ができない人の有症状比較

接種前からの症状も含む vs 接種後症状のみ



したがって、適切な非接種対照はこれ

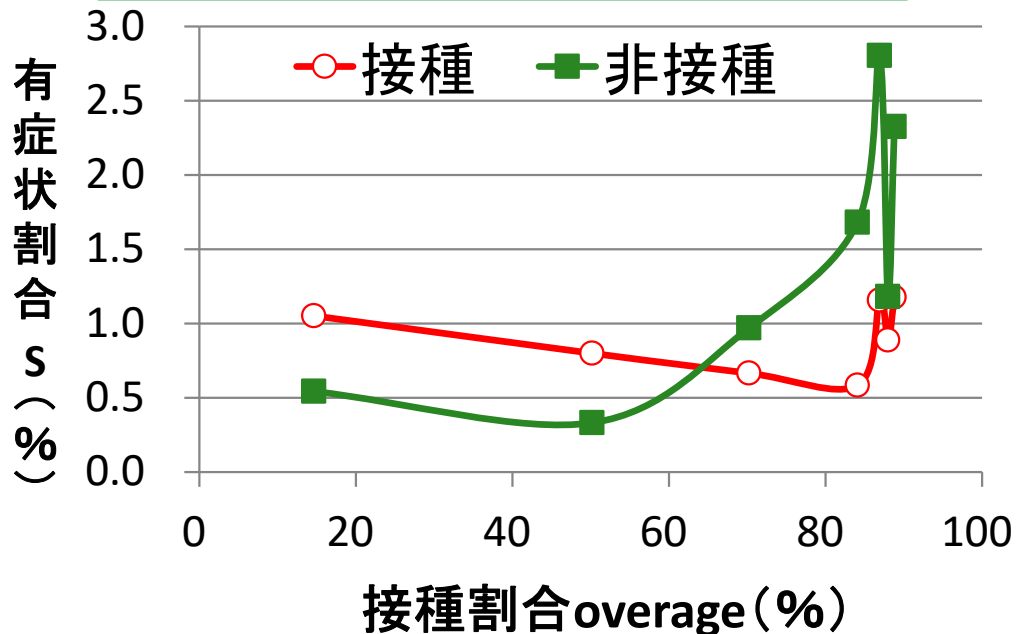
病者除外バイアスの影響

理論曲線
と、名古屋市調査
との比較

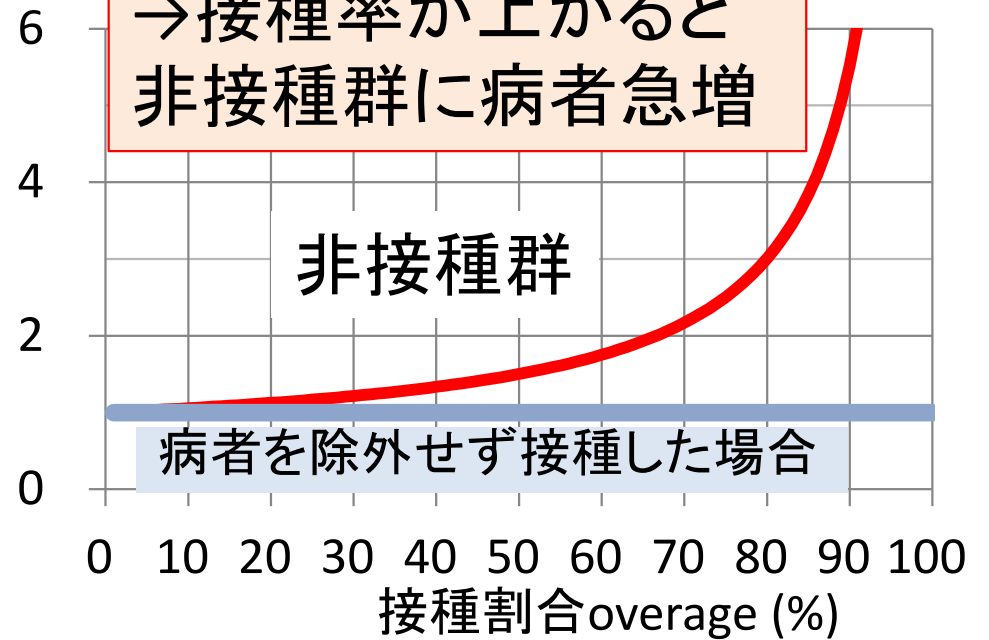
名古屋市調査

簡単な計算ができない

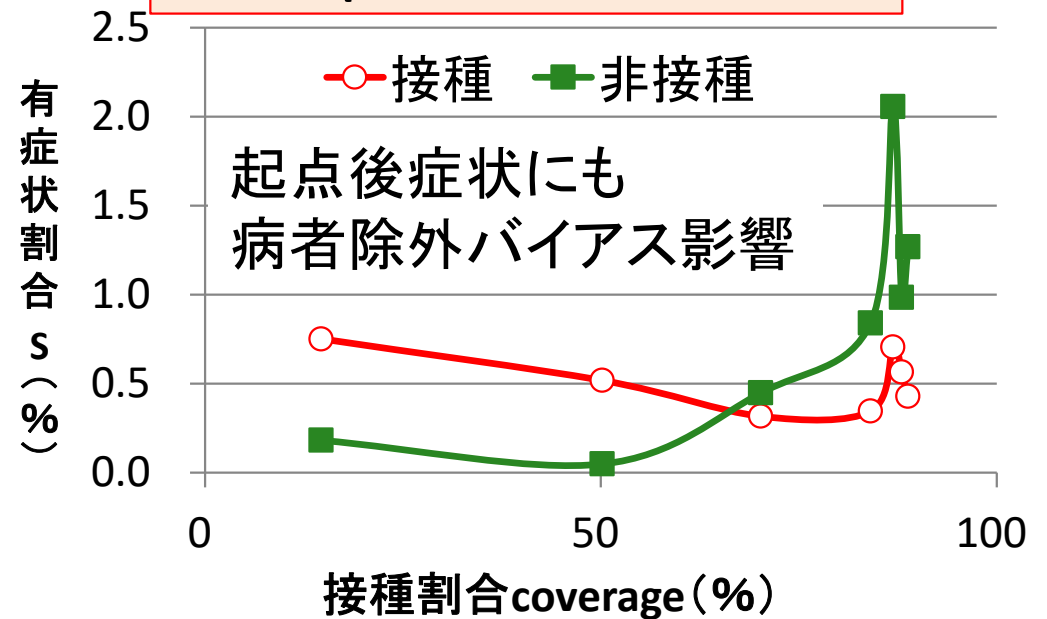
接種前(起点前)からの症状含む



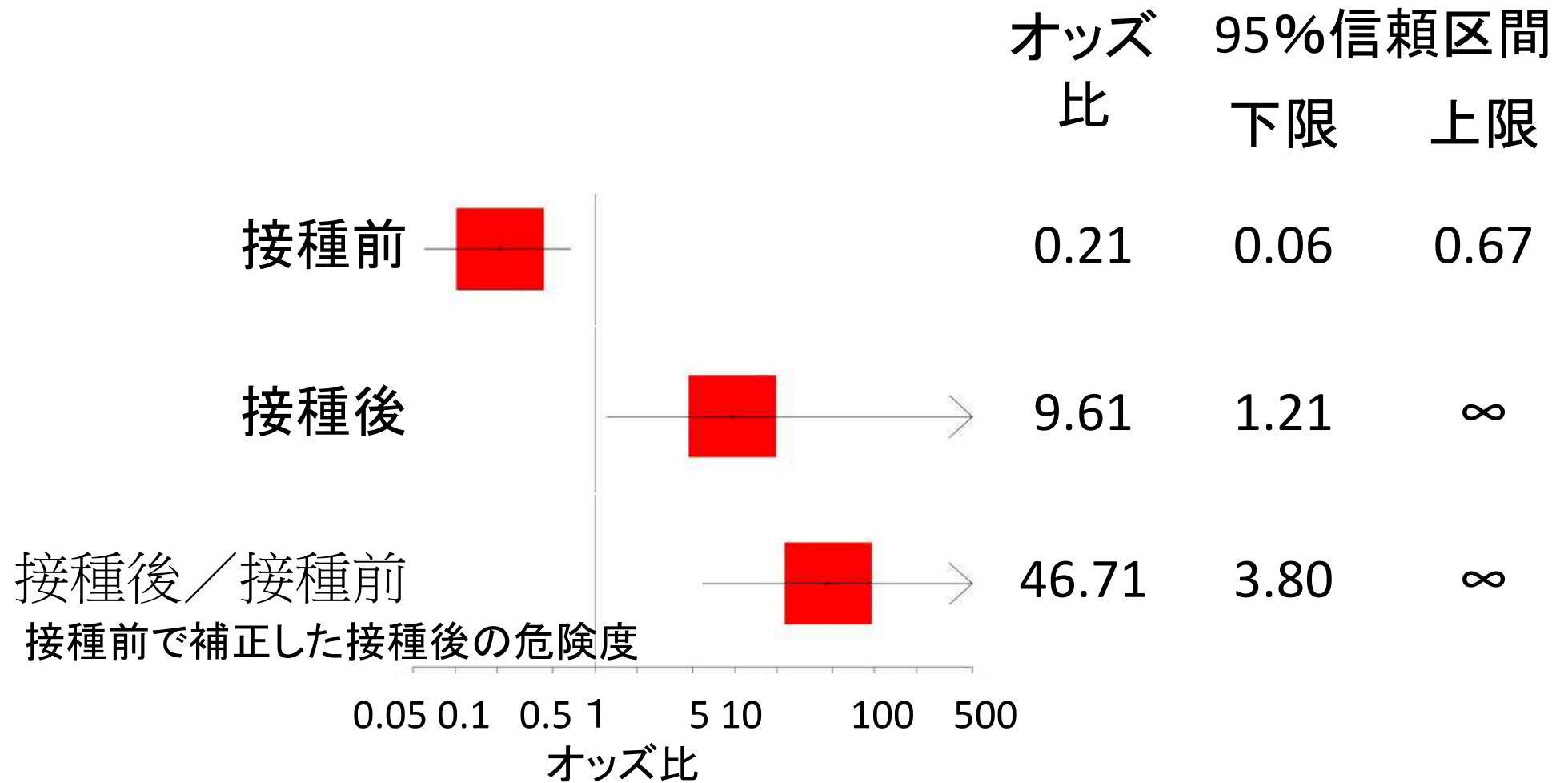
有症状割合 S (%)



接種後(起点後)に生じた症状



「杖や車いすが必要になった」危険度の比較



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	25%
	アジュバント	16%
	生理食塩水	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！！**

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

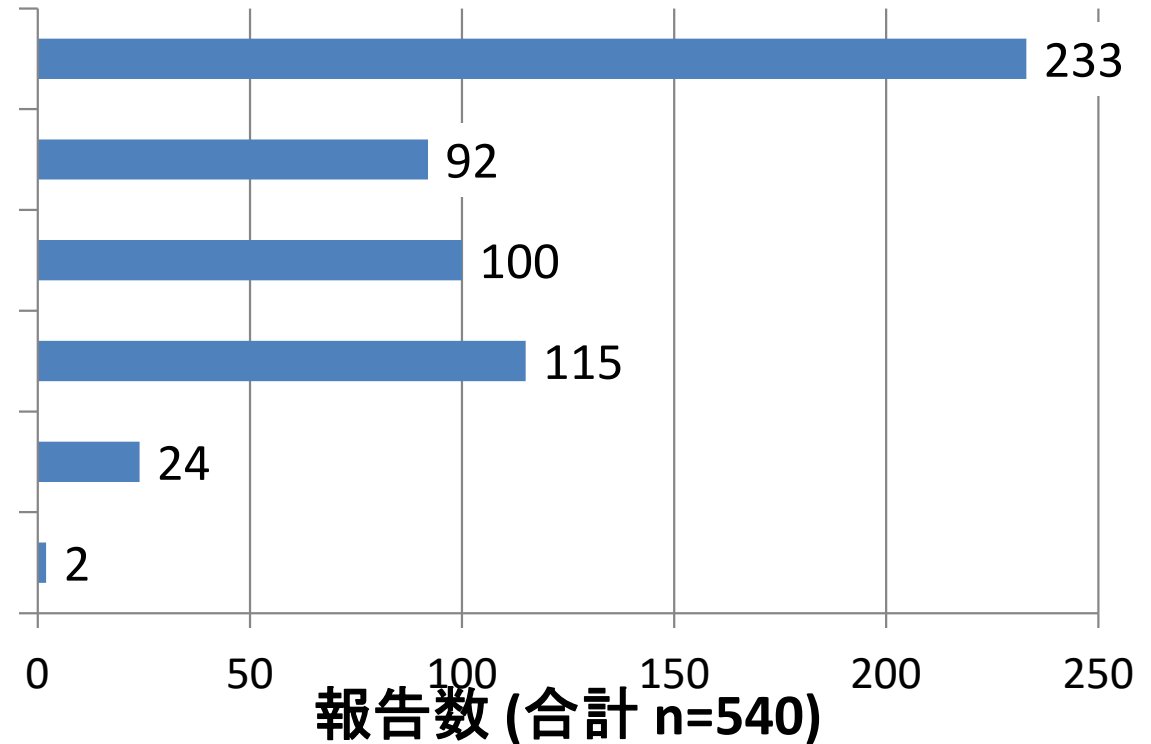
5-10分

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

厚労省公表データより浜が計算、作図

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

なぜ失神が多いのか？

節状神経節
=迷走神経節(首にある)

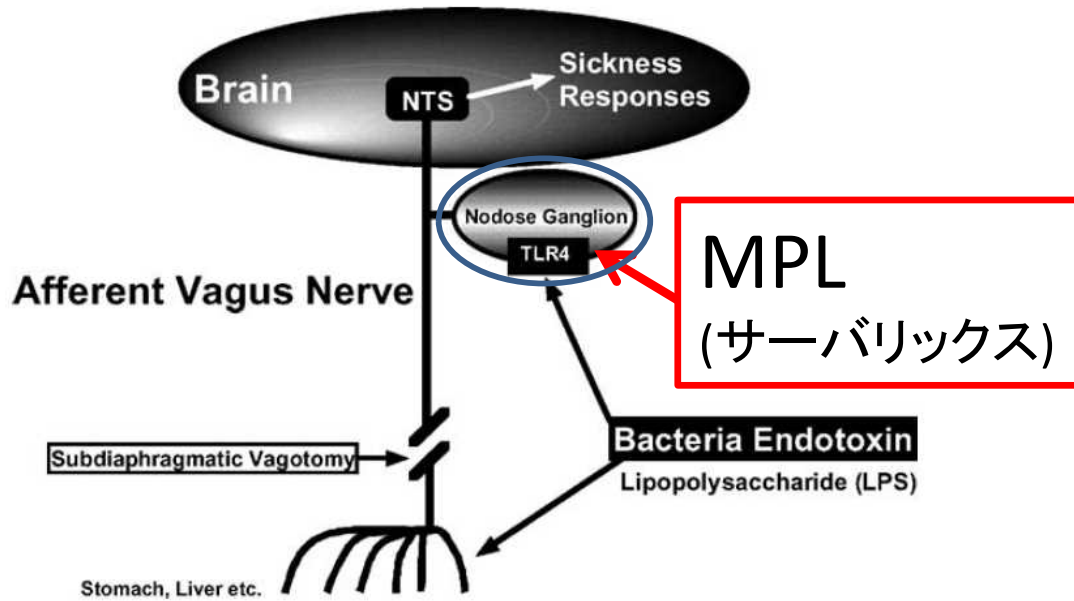


Fig. 2. Model of LPS-induced activation of afferent vagus nerve. TLR4 was expressed in the nodose ganglion. It is suggested that in addition to the abdominal site of the afferent vagus nerve, LPS could activate afferent vagus nerve through nodose ganglion. NTS: nucleus of the tractus solitarius.

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
⇒ TLR → 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

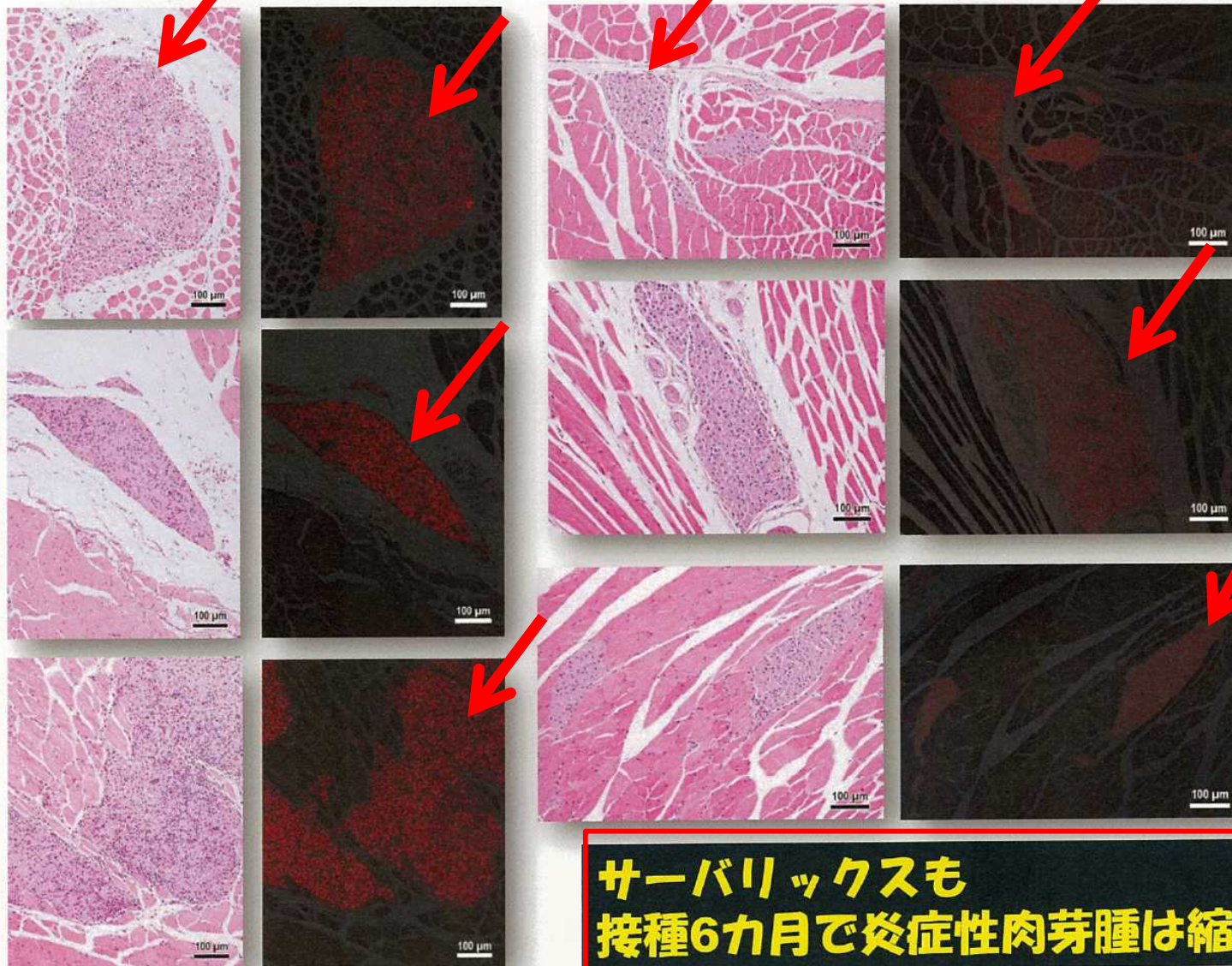
By中山哲夫(北里研究所)

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。

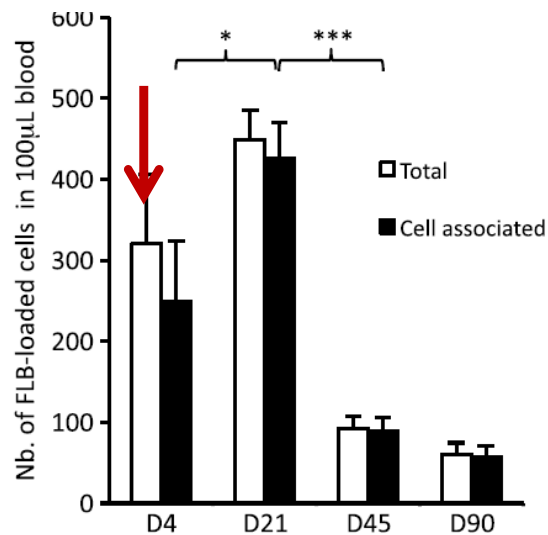
**サーバリックスも
接種6か月で炎症性肉芽腫は縮小傾向**

と中山は言うが、

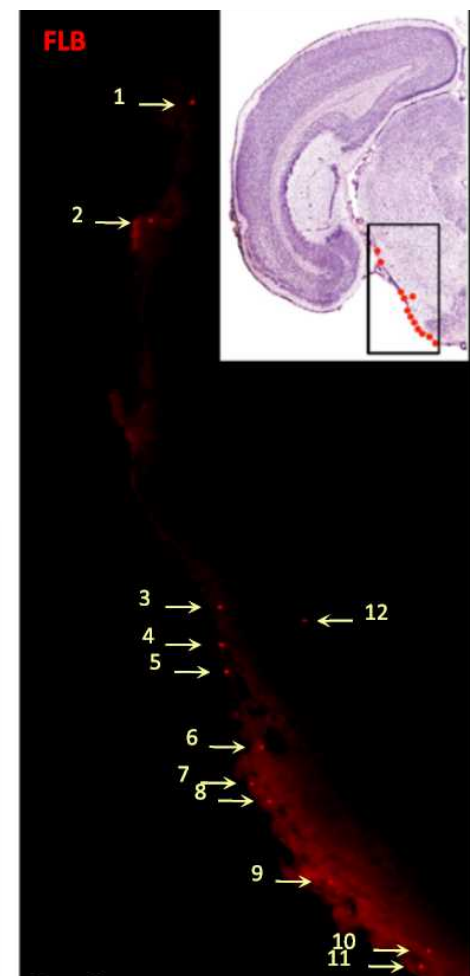
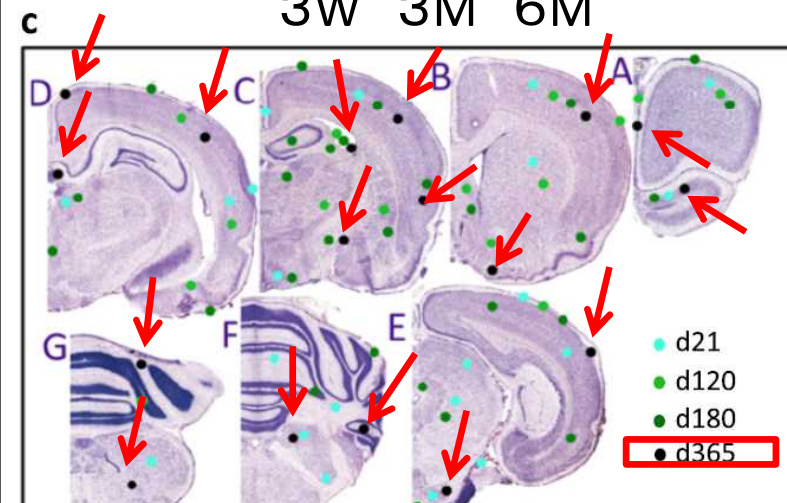
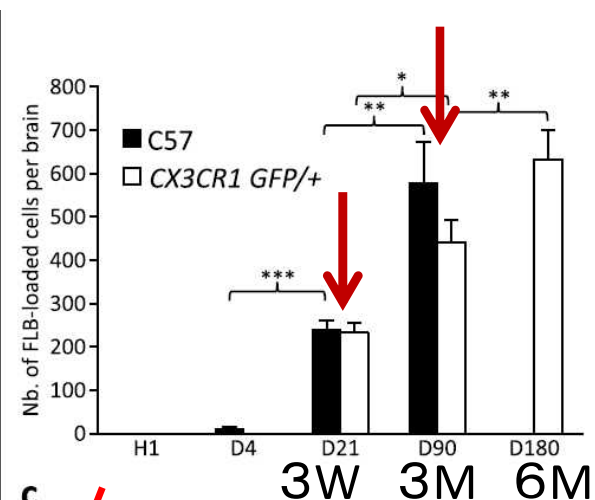
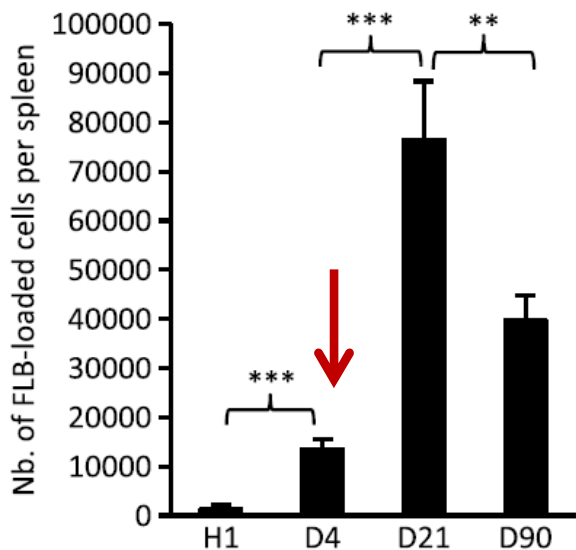
生物学的活性持続粒子の、筋肉から脳への移行

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。

Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses☆

サーバリックス臨床試験：接種後、抗体価が長期持続

Dominique Descamps^a, Pieter van Damme^b

^a GlaxoSmithKline Biologicals, 89 Rue de l'Institut, B-1330, Rixensart, Belgium

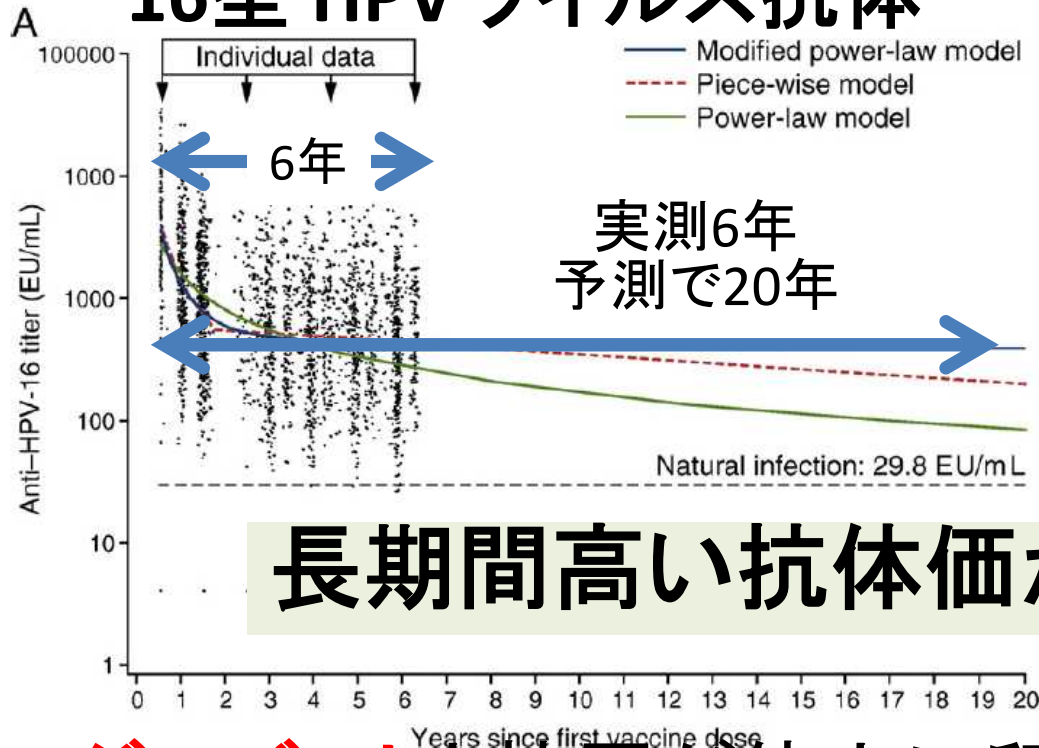
^b Vaccine and Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

^c Research Foundation – Flanders (FWO), Brussels, Belgium

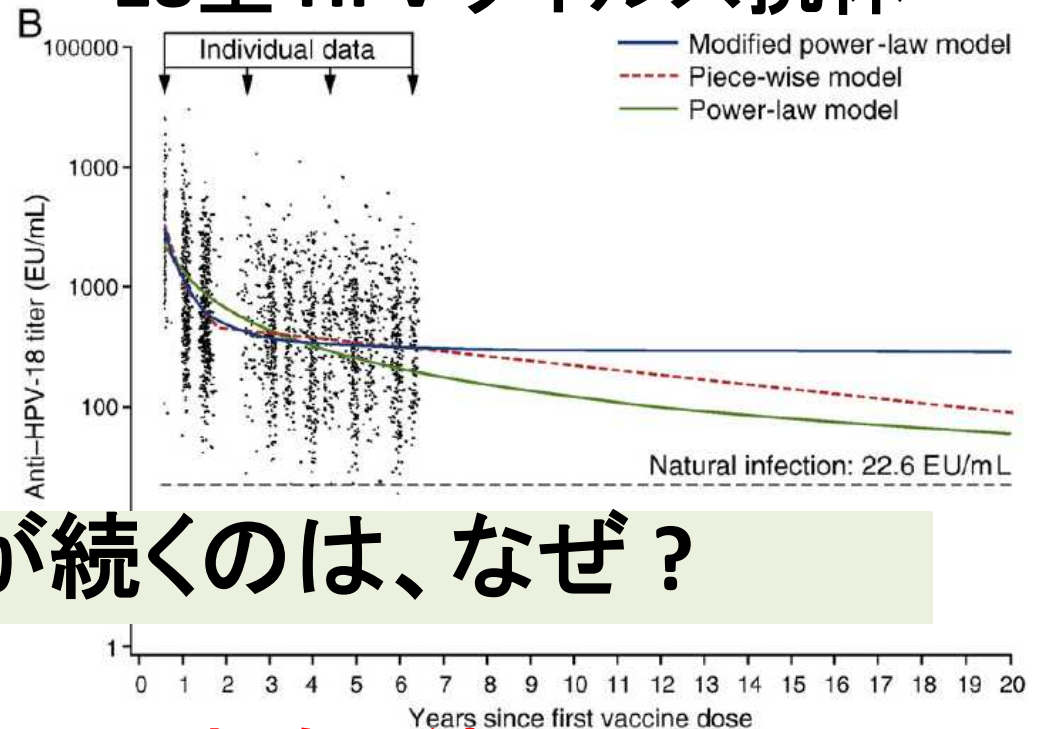
^d GlaxoSmithKline Biologicals, King of Prussia, Philadelphia, USA

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

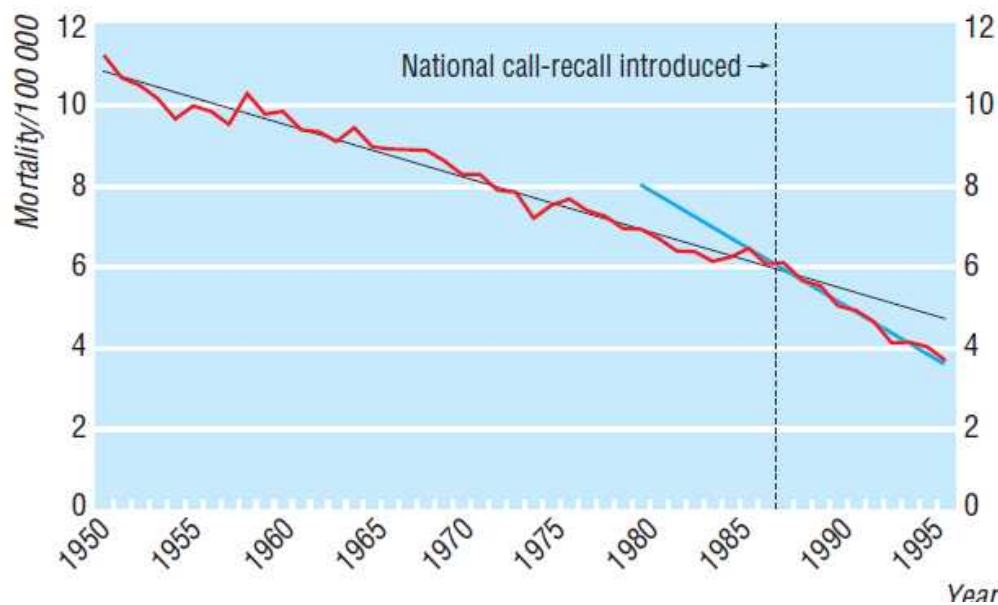


18型 HPVウイルス抗体



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？

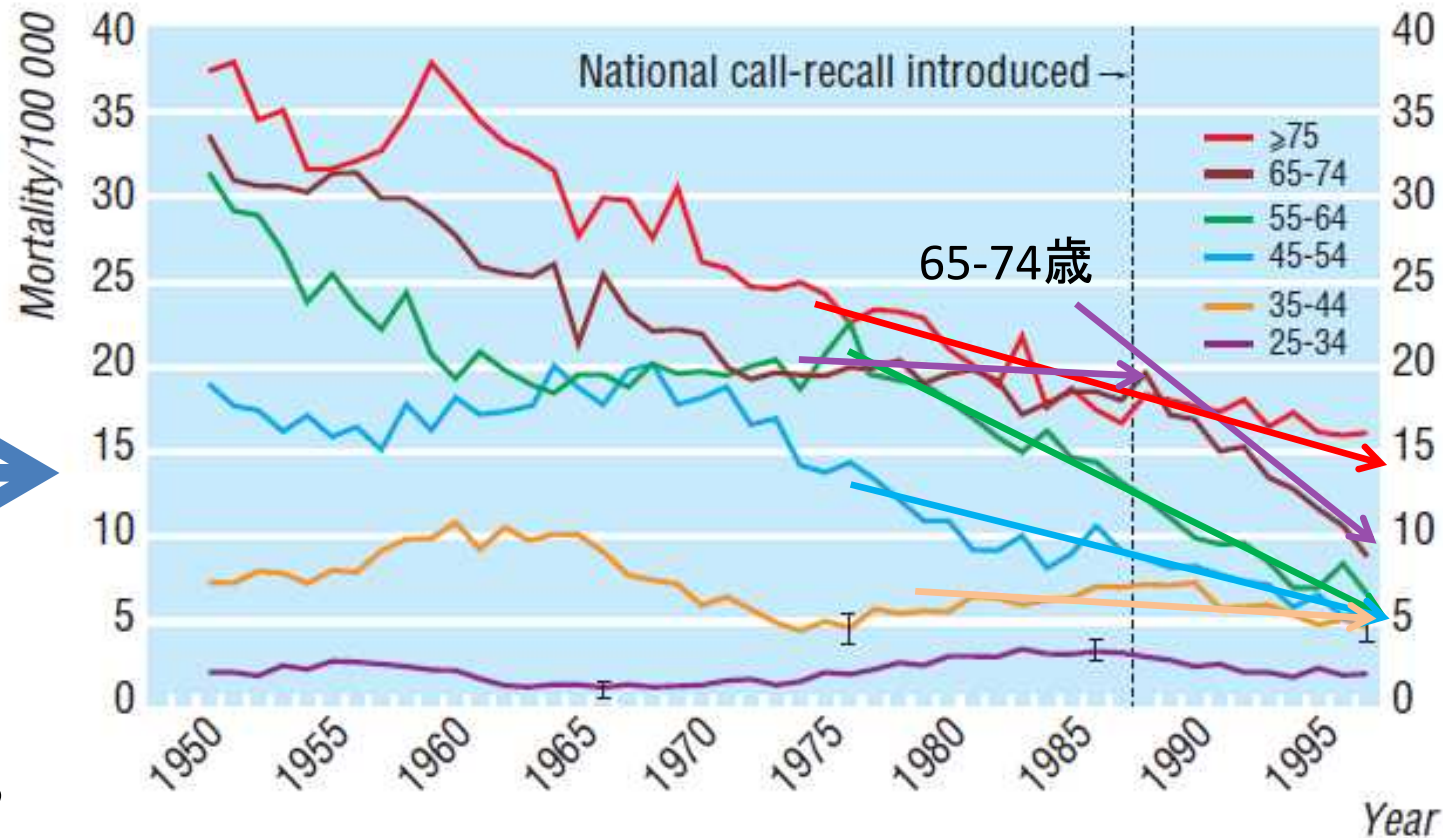
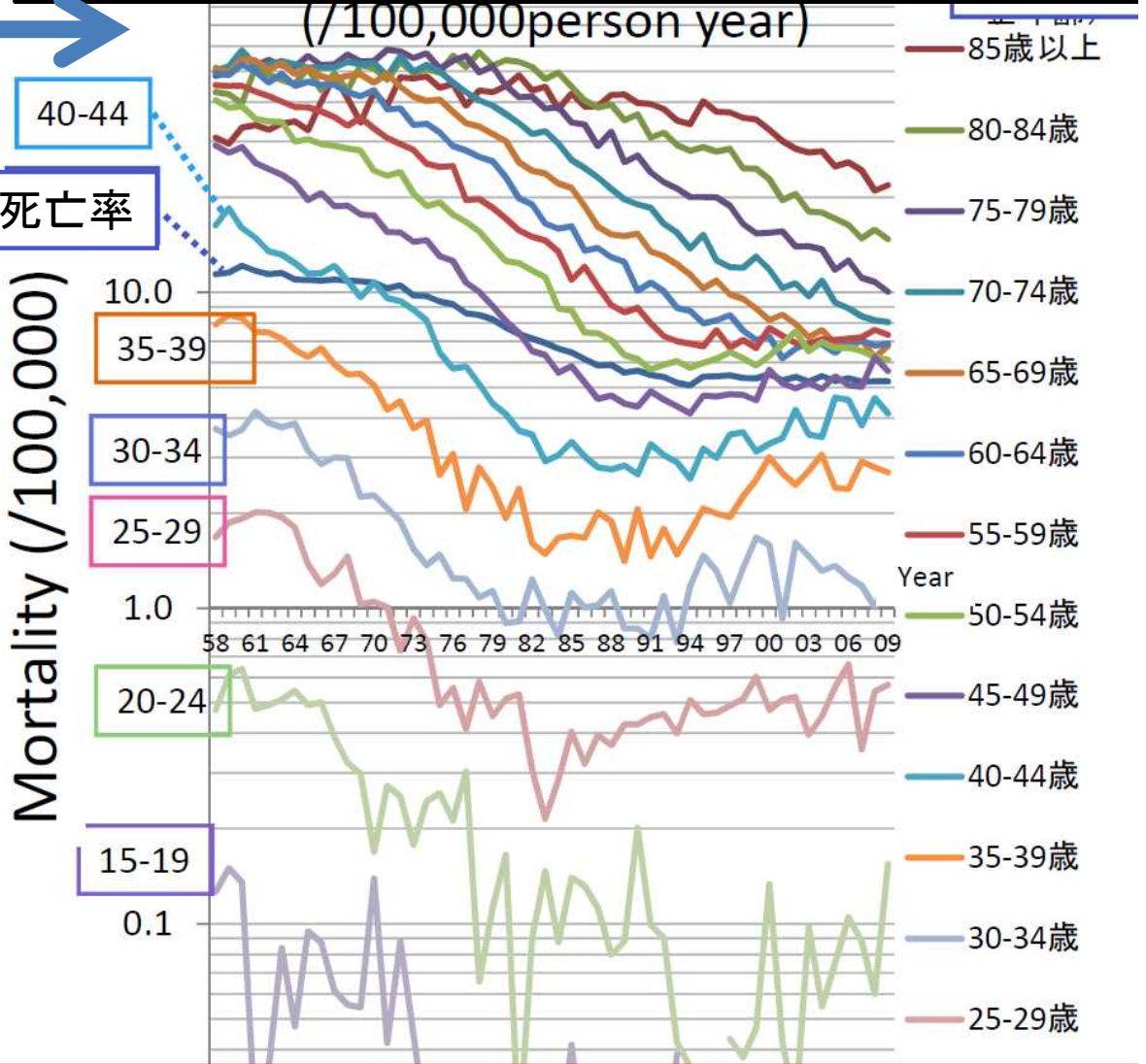
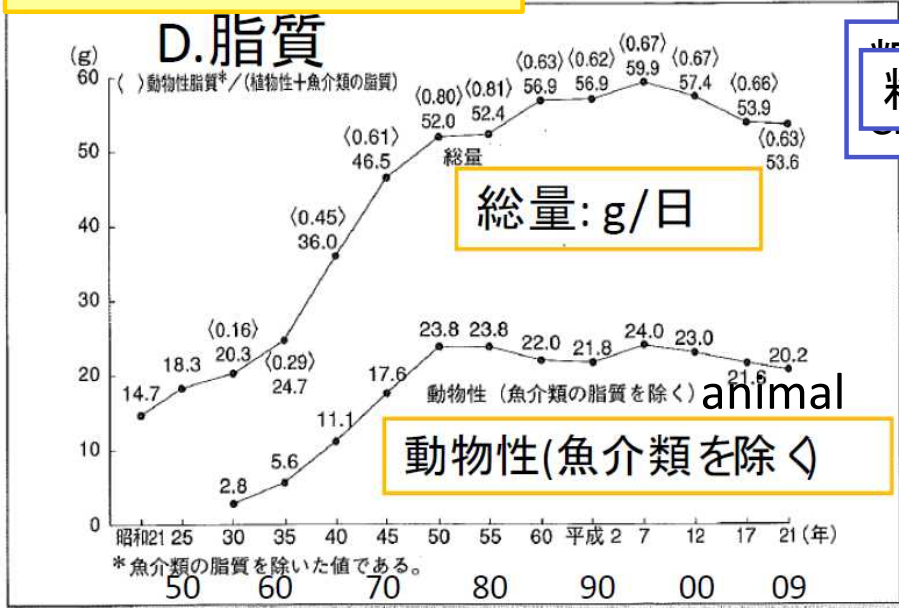


Fig 6 Age specific mortality from cervical cancer, England, 1950-97

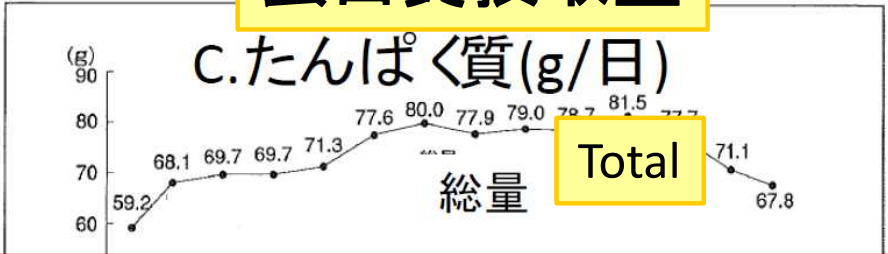
子宮頸がん死亡率推移(年齢別)

逆相関

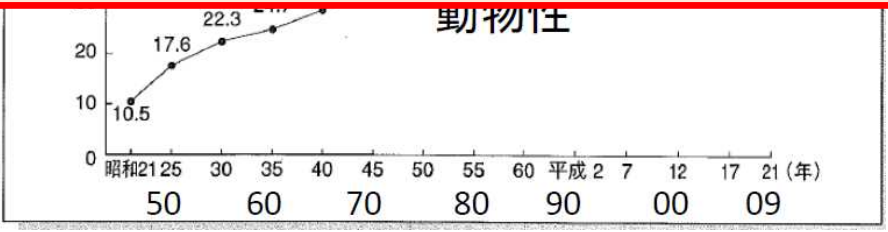
脂質摂取量



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**

このような機会を与えていただいた、
北村唯一先生に、感謝申し上げます。

ご清聴 有り難うございました。