

注釈

本論文には以下のタイトルの編集者コメントが Drug Safety に掲載されている。
Safety concerns with HPV vaccines continue to linger: are current vaccine pharmacovigilance practices sufficient?

HPV ワクチンに関する安全性懸念は引続き残っている：現状のワクチン市販後安全性調査状況は十分なのか？

Rebecca E. Chandler (ロベッカ・E・チャンドラー)

Drug Saf 40 巻、1167-1170 ページ、2017 年

要旨

1.背景: ワクチンの市販後安全性調査には三段階がある。副反応の警告はワクチン接種後の副反応報告、症例報告等から拾う。そして一定数の症例を分析して、予期していた内容と実際に観察されている状況を対比することで原因仮説を立てるが、この仮説を立証するためには大規模な疫学調査が必要である。

過去数年間に渡ってヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの安全性について、複合性局所疼痛症候群 (CRPS)、体位変換性頻脈症候群 (POTS)、慢性疲労症候群 (CFS) の発現を含めて論議がされている。こうした警告は国民の健康安全を担う権威者にとって挑発的である。というのは通常の市販後安全性調査では、この定義が不明確で、病態も十分理解されていない有害事象を理解することが困難であるからである。

HPV ワクチンの市販後安全性についてより深く理解するためには、画期的なアプローチを必要としている。本号では尾澤らが HPV ワクチン接種との関連が疑われ、複数の症状を呈している一連の日本人女兒をしている。その中でワクチン接種と症状発現の時間的経緯を有効な分析法で解明している。

2.HPV ワクチンの症例: 2013 年以來、HPV ワクチン接種後の副反応が疑われる一連の症例に関して、異なる国から多数の報告が出ている。最初の報告は米国から POTS を呈した 6 例であり、次いで日本からの一連の CRPS 症例、オランダからの CFS 症例、デンマークからの起立性調節障害と POTS の症例である。類似な症例の報告はその後、イタリア、メキシコ、コロンビアからもなされている。それぞれの報告では頭痛、倦怠感、めまい、疼痛、高次脳機能障害、睡眠障害などの複数の症状が記載されており、さらに四肢の運動感覚障害と同様に、腹部症状と皮膚の湿疹も記載されている。それぞれの報告者による異なった段階の診断基準が述べられているが、全ての報告に共通して記述されているのが自律神経系の障害である。

3.日本からの新たな報告：尾澤らは特別に認定された施設を受診した HPV ワクチン接種後副反応疑いの一連の患者を評価している。163 名の患者を自覚症状、客観的所見、除外基準等で検討して、72 名を HPV ワクチン接種後副反応例と認識している。主な症状は持続する倦怠感、慢性頭痛、身体の広範な痛み、四肢の振え、自律神経障害、四肢の運動感覚障害、睡眠障害、および高次脳機能障害である。客観的な所見としては起立性調節障害（70.8%）、指尖容積脈波の平坦化（70.2%）、脳血流の局所的異常（75%）であった。著者らは HPV ワクチン接種後発現した症状を CRPS、自律神経障害、高次脳機能障害の組み合わせで説明できるとしている。

4.慣習的なワクチンの市販後調査、国の健康安全当局への報告：HPV ワクチンの安全懸念に対する反応では、国の健康安全当局は従来の慣習的なワクチン市販後調査規範を重視している。しかし種々な段階での風潮に対して一定の見解が出ていない。ヨーロッパ薬事委員会（EMA）は原因仮説を支持するに十分な根拠がないとして、CRPS や POTS に関する疫学調査を推奨していない。フィンランドの国立衛生研究所は HPV ワクチン導入前の子供達における CRPS、CFS の発生頻度のデータを用意している。英国とノルウェーは HPV ワクチン接種と CFS の因果関係の疫学調査を行なったが、両国ともポジティブな結果が得られなかった。米国の FDA は POTS に関して、HPV ワクチン接種者と非接種者間において、その頻度を比較する必要があることを提唱している。

5.我々は今、どこにいるのか？、慣習的なワクチンの市販後調査は十分なのか？：最近、我々は自発的な報告と HPV ワクチン接種が自律神経障害を引き起こするという一連の患者データの論文から警告を得ている。しかしこの件に関する慣習的なワクチンの市販後調査の進展は立ち止まっている。その理由は原因仮説を実証するための患者の定義付けがなく、その結果、患者データの見直しや診断基準を作成することが出来ず、患者の追跡をする疫学調査も計画できない。さらに因果関係を確証するためには、本副反応を引き起こしている基礎的病態を十分理解することが必要であるが、それが出来ていない。

慣習的なワクチン市販後調査の枠組みを適応して、この警告を調査しようとした挑戦者達は、国の健康安全当局との連携を果たせず、不十分な結果に終わっている。国際的な患者支持団体は国境を超えて、社会メディア等を用いて彼らの経験、ワクチン接種後の症状や治療法、医療機関がこうした病態を認知してくれないことへの不満を訴えている。多分、HPV ワクチンへの信頼性は複数の国で低下している。

6.前進するために我々はどうすべきか？

HPV ワクチンの信頼懸念に対する重要な方向性を示すためには、ワクチン市販後調査に対する奇抜なアプローチが要求されている。全てのデータを引き続き集めて評価していくことが因果関係のより確かな実証に繋がる。スウェーデン・ウプサラの監視センターでは VigiBase® を立ち上げて HPV ワクチンに関する全ての報告、POTS、CRPS、CFS を含むあらゆる症状を収集して、本ワクチンの信頼性懸念を評価している。

尾澤達は因果関係を実証するために新しいアプローチを行なった。それはワクチン接種と症状発現までの経時的変化の解明である。しかし個々の症例の潜伏期間が大きく異なっていることがこの因果関係実証に反論を呼ぶが、個々の患者の病態と表現型の差異がより複雑であることを考慮すると、こうした反論は必ずしも適切でない。この日本における研究ではワクチン接種から症状発現までの潜伏期間が 1~1532 日と大きいのが、被験者の 52.8% は三回目のワクチン接種後に症状が出ているのに対して、16.7% は初回接種後に症状を出している。さらにワクチン接種時期のピークと副反応患者出現のピークが重複していることが証明されている。

ワクチン学の中で *adversomics* (副反応学) は急速に台頭している領域である。ワクチンの副反応は個人ごとに変異が大きいものであり、それは生来の免疫反応、細胞微小器官の作用、免疫遺伝の差異によって規定されるものである。HPV ワクチン接種後副反応を起こしやすい一連の集団が居そうであることが示唆されている。米国の 2 例ならびにデンマークの集団からは $\beta 2$ アドレナリンとムスカリン 2 受容体に対する自己抗体が検出されている。こうした自己抗体が POTS を含む起立性調節障害、CRPS、CFS の発現に関与していることは既に知られている。これらを考慮すると遺伝的に症状を起こしやすい個体において、ワクチン接種が先に述べた自己免疫機序を惹起させている可能性がある。慣習的なワクチン市販後調査はワクチンの信頼性を得るためにも、HPV ワクチン接種と副反応の因果関係について、検索を継続していく必要がある。