

HPVワクチンキャッチアップ接種をすすめるために ~ワクチンに含まれる免疫賦活剤「アジュバント」の解説

Recommendations for catch-up HPV vaccination: vaccine adjuvants in Japan

近畿大学医学部産科婦人科学 助教 近畿大学医学部微生物学 主任教授

はじめに

日本では年間1万人が子宮頸癌に罹患し、3,000人が子宮頸癌により死亡している。子宮頸癌は、ヒトパピローマウイルス(HPV)の子宮頸部への感染により発症するが、HPV ワクチンの積極的接種の勧奨が9年ぶりに再開されたが、同ワクチンが有効かつ安全であるという情報が接種対象者に浸透しておらず、接種率は伸び悩んでいる。本稿では、HPV ワクチンの有効性、安全性と、ワクチンの成分のひとつである免疫賦活剤「アジュバント」について、特に詳しく解説する。HPV ワクチン接種を逃した世代のキャッチアップ接種の終了が2025年3月と迫っている今、HPV ワクチン普及の緊急提言としたい。

I. HPVとHPVワクチン

1. HPVとは

HPV は、二本鎖 DNA ウイルスで、L1、L2 の二つのタンパクにより構成されるカプシド(外殻)で覆われており、L1 がヒトの皮膚や口腔・生殖器粘膜の細胞に結合することで感染が成立する^{1,2)}。HPV は亜型が存在し、皮膚に良性病変を形成する HPV と、粘膜に病変を形成する HPV がある。後者は子宮頸癌などの悪性腫瘍に関連する高リスク型 (HPV16,18 型など)と、外性器・肛門周囲に発生する尖圭コンジローマなどの良性腫瘍の原因となる低リスク型 (HPV6,11 型)があり、性交渉を介して感染する³⁾。

2. HPVと子宮頸癌、中咽頭癌

女性が生涯で HPV に感染する確率は8割以上で あるが、子宮頸部に感染した HPV は免疫によりほ とんどが排除される³⁾。HPV が排除されず子宮頸部 に持続感染すると、異形成と呼ばれる前癌状態を経 て癌となる。浸潤癌に対する治療には、広汎子宮全 摘術や化学療法・放射線治療が推奨されている。こ れらの治療は、排尿障害や下肢のリンパ浮腫などの 長期的な合併症を引き起こすことがあり、さらに治 療と引き換えに妊孕性(妊娠・出産に必要な臓器、 機能)を失う。妊孕性を温存する治療法には、前癌 病変に対する子宮頸部円錐切除術(子宮頸部の一部 を切除)、初期の浸潤癌に対する広汎子宮頸部摘出 術(子宮頸部を摘出し子宮体部と腟を縫合)がある が、流早産など妊娠合併症のリスクが生じる^{4,5)}。つ まり、子宮頸癌は生命を奪うだけでなく、治療後の 人生にも影響を及ぼす。

HPV16,18型は、外陰癌、腟癌、陰茎癌、中咽頭癌、 肛門癌の原因にもなることが知られており³⁾、男性 の発癌原因にもなる。HPVワクチン接種が積極的 に行われている米国では、子宮頸癌が減少傾向にあ るのに対して、HPV関連中咽頭癌の罹患者数が男 女共に増加した。その結果、HPV関連癌の中で中 咽頭癌の罹患者数が最多となり、子宮頸癌の罹患者 数を上まわった⁶⁾。

3. HPVワクチン

HPV ワクチンは、L1 を抗原とする成分ワクチンであり、ウイルスゲノムを含まないため、感染性がない。ワクチン接種により L1 に対する抗体が誘導

され、この抗体が HPV と宿主細胞の結合を阻害することで感染を予防する^{1,2)}。すでに感染している HPV を排除する効果はないため、初めての性交渉の前に接種することが望ましい⁷⁾。

日本では、サーバリックス®(2価ワクチン、2vHPV)、ガーダシル®(4価ワクチン、4vHPV)、シルガード®9(9価ワクチン、9vHPV)の3つのHPVワクチンが薬事 承認されている。2vHPVと4vHPVは、高リスク型HPVのうちHPV16,18型のL1を含む。一方、9vHPVは、さらに5つの高リスク型HPV(HPV31,33,45,52,58型)のL1も含んでおり、子宮頸癌の原因となるHPVの9割をカバーしているで。4vHPVと9vHPVには、低リスク型のHPV6,11型のL1も含まれており、尖形コンジローマの予防効果を有する。これらのワクチンには、後述するアジュバントが含まれ、接種方法は肩の三角筋への筋肉内注射(筋注)が推奨される。

II. HPVワクチンの経緯

日本では、2009年に 2vHPV が、2011年に 4vHPV が薬事承認され、2013年4月に小学校6年生~高校1年生の女性を対象として定期接種となった。しかし、接種後に全身の疼痛、運動障害、認知機能障害などの「多様な症状」が発生することが報道され、これがワクチンの副反応であるという懸念が生じた。2013年6月、ワクチン積極的接種の勧奨が取り下げられ、接種率は減少し、対象者の1%に満たない状態が続いた®。

日本の状況に反して HPV ワクチン接種が広まった 諸外国からは、ワクチン接種による子宮頸癌の予防 効果が示された®。日本でも、1) HPV ワクチン未接 種者にも「多様な症状」が現れること(厚生省指定 研究会)、2) HPV ワクチン接種群と未接種群の間で「多様な症状」の発症頻度に差がないこと(名古屋スタディ)、3) 2vHPV 接種による HPV16,18 型に対する感染予防の有効率が 93.9%であること、が報告された きいいのを全性・有効性が確認されたことにより、2022 年 4 月から積極的接種の勧奨が再開となり、2023 年 4 月から 9vHPV も定期接種となった。さらに、積極的接種勧奨が控えられていた 9 年間にワクチン接種を逃した女性を対象とした無料のキャッチアップ接種が開始された。

Ⅲ. ワクチンとアジュバント

ワクチンは、生ワクチンと不活化ワクチンに分けられる。生ワクチンは病原体を弱毒化して製造されるが、不活化ワクチンには病原体全体を不活化したものや、病原体の構成成分の一部を抗原として含む成分ワクチンが存在する。生ワクチンは病原体に対する免疫反応を効果的に誘導するが、不活化ワクチンの場合、抗原となるタンパクやペプチドの単独投与では、免疫反応の誘導が不十分となるため、免疫賦活剤「アジュバント」が含まれることが多い¹¹¹。

アジュバントはラテン語で"助ける"という意味 の "adiuvāre" を語源とし、抗原と共に投与するこ とで抗原特異的な免疫反応を増強させる物質の総称 である。現在、不活化ワクチンに対して複数のアジュ バントが用いられているが、最も汎用されているの がアルミニウム (AI) 塩を用いた AI アジュバント である。Al アジュバントは、1926年にジフテリア のトキソイドを沈降させるために Al 塩を使用した ところ、トキソイド単独投与より高い抗体産生が誘 導されることが初めて報告された¹²⁾。なお、一般的 にアジュバントとして用いられる Al 塩をアラム (alum) と総称することが多いが、歴史的にはアラ ムは硫酸 Al カリウム AlK(SO4)2 を指し、後述する ように実際にワクチンに含まれるAIアジュバント の最終生成物とは異なる¹³⁾。Al アジュバントは、吸 着させたワクチンの抗原を接種部位に留め、抗原を 徐々に放出し続ける徐放(depot)効果により免疫 反応を増強し得る。また、AIアジュバントは自然 免疫の活性化に、複数の機序(NLRP3、プロスタグ ランジン E₂、DAMPs などを介在) で寄与すること が示唆されているが、自然免疫の活性化は獲得免疫 の誘導に重要である¹¹⁾。

Al アジュバントは、静電引力、疎水性相互作用、リガンド交換等の機序により抗原を表面に吸着するが、水酸化アルミニウム(Al hydroxide, AH)アジュバントとリン酸アルミニウム(Al phosphate, AP)アジュバントに分けられる。AH は、厳密には AlO (OH) (Al oxyhydroxide、酸化水酸化 Al)を指し、Al イオン「塩化 Al または AlK(SO4)2」の溶液に水酸化ナトリウムを加えることで生成される。AH は、2vHPV やインフルエンザワクチンなどに含まれる。

AP $\mathsf{l}_{\mathsf{A}}\mathsf{A}\mathsf{l}(\mathsf{OH})\mathsf{x}(\mathsf{PO}_{4})\mathsf{y}$ (Al $\mathsf{L}\mathsf{F}\mathsf{D}$ + D +を指し、リン酸が存在するアルカリ性の環境下で Al イオンを沈殿させることで生成される。結晶化した AlO(OH) および非結晶の Al(OH)x(PO4)y は、いずれ も広い表面積を持ち、表面に抗原を吸着することが できる。中性 pH では AH は負に、AP は正に荷電 する。4vHPV や B 型肝炎ワクチン(ヘプタバックス® - Ⅱ)などに含まれる Al ヒドロキシリン酸硫酸塩(Al hydroxyphosphate sulfate, AHS) は、中性 pH で電 荷が中性であるが、性状はAPに似る¹³⁾。Al アジュ バントはナノ粒子で構成され、AHのナノ粒子は約 4×2×10 nm の線状の結晶構造であるが、AP と AHS のナノ粒子は直径約 50 nm の円盤状で不定形 メッシュ構造をとる(図1)。これらのナノ粒子は ゆるく結合した多孔性凝集体を形成する。このよう に各 Al アジュバントは異なる特性を持ち、抗原の 特性に合った Al アジュバントがワクチンの製造時 に選択される 13)。

表1は、2008~2022年の期間に、日本で広く使用されたアジュバントを含むワクチンのリストであり、HPV ワクチンが社会問題化した当時、定期接種などに使用されたワクチンである。一部のインフルエンザワクチンと帯状疱疹ワクチン以外のワクチンは、AIを成分としている。製品によっては、アジュバントの成分として、塩化 AI をはじめとする原料を公表しているものと、最終的な生成物(AH, AP, AHS)を公表しているものがあるが、AI アジュバ

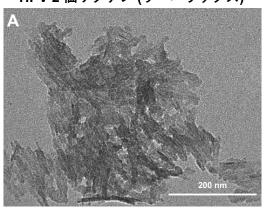
ントは HPV ワクチンの他にも B 型肝炎ワクチン、ジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチン等に使用されている。本邦で Al アジュバント含有ワクチンは最も長い歴史を有し、その安全性が示されている。同様に海外でも、Al アジュバント含有ワクチンが最も頻用されており、安全性は証明済である。たとえば、AHS は A 型肝炎 (VAQTA®)、B 型肝炎 (RECO MBIVAX HB®)、ヒブ (PedvaxHIB®) ワクチンに含まれているが、これらのワクチン接種によりHPV ワクチンで懸念された「多様な症状」が広汎に起こったという報告はない。

Ⅳ. アジュバントと"副反応"との関連

HPV ワクチンの "副反応"の科学的根拠は次の3つに集約される。① HPV L1 の分子相同性仮説、②アジュバントによる反応仮説、③モデル動物の作成である $^{14-16}$ 。本稿では、②の仮説の是非について以下で解説を行う。①と③については、他誌で解説しているので参照されたい 17 。

Gherardi らフランスのグループは、ワクチンに含まれる AH アジュバントは、筋注によってマクロファージ性筋膜炎 (macrophagic myofasciitis, MMF)という病態を生じると報告した¹⁸⁾。著者らは、筋疾患センターで行われた三角筋の生検病理像を調べた結果、14 検体より細胞質に Al を含んだマクロファージが筋上膜、筋周膜、筋内膜に集積する組織像を発

HPV 2 価ワクチン (サーバリックス)



HPV 4 価ワクチン (ガーダシル)

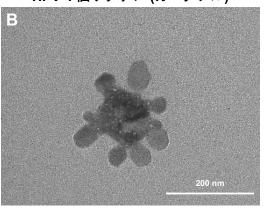


図1. HPV2価ワクチン(2vHPV)と4価ワクチン(4vHPV)の走査電子顕微鏡写真

(A) 2vHPV(サーバリックス®)に含まれる水酸化アルミニウムのナノ粒子は線状の結晶構造である。(B) 4vHPV (ガーダシル®)に含まれるアルミニウムヒドロキシリン酸硫酸塩のナノ粒子は円盤状である。これらのナノ粒子は互いにゆるく結合し凝集体を形成し、表面に抗原を吸着させる。

表 1 HPV ワクチン「副反応」が社会問題化した期間(2008 ~ 2022 年)に日本で頻用されたアジュバント含有ワクチン

疾患および 病原体	ワクチンの成分	販売名		アジュバント	Al含有量 (/注射)× 回数	製造元	販売期間
ジフテリア	ジフテリアトキ ソイド	ジフトキ「ビケンF」		塩化 Al(Ⅲ) 六水和物	0.1 mg × 1	阪大微研	
破傷風	破傷風トキソイド	破トキ「ビケンF」		硫酸 Al カリウム水和物	$0.08 \text{ mg} \times 2$	阪大微研	
		沈降破傷風トキソイド キット「タケダ」		Al 塩 (詳細記載なし)	$0.1\mathrm{mg}\times2$	武田薬品	
		沈降破傷風	「第一三共」	塩化 Al	0.895 mg × 2	第一三共	~2020年
		トキソイド	$\lceil \text{KMB} \rfloor$	塩化 Al	$< 1.5 \text{ mg} \times 2$	KMB	~2020年
			「生研」	塩化 Al(Ⅲ)六水和物	$1.12 \text{ mg} \times 2$	デンカ	
ジフテリア 破傷風	ジフテリアトキソ イド,破傷風トキ ソイド	DT ビック		塩化 Al(Ⅲ)六水和物	$0.1 \text{ mg} \times 2$	阪大微研	
		沈降ジフテ リア破傷風 混合トキソ イド	「第一三共」	塩化 Al	$0.9\mathrm{mg}\times2$	第一三共	~2020年
			$\lceil \text{KMB} \rfloor$	塩化 Al	$< 1.5 mg \times 2$	KMB	~2020年
			「生研」	塩化 Al(Ⅲ)六水和物	$1.12 \text{ mg} \times 2$	デンカ	~2010年
			「タケダ」	Al 塩 (詳細記載なし)	$0.25~\mathrm{mg} \times 2$	武田薬品	~2020年
ジフテリア 破傷風 百日咳	ジフテリアトキソ イド,破傷風トキ ソイド,百日咳菌 防御抗原	トリビック		塩化 Al(Ⅲ)六水和物	$0.08 \text{ mg} \times 3$	阪大微研	
		DPT "KMB" シリンジ		塩化 Al	< 1.5 mg × 3	KMB	~2014年
		沈降精製百 日せきで サン 風混合 チン	「第一三共」	塩化 Al	$0.9 \text{ mg} \times 3$	第一三共	~2014年
			「タケダ」	Al 塩 (詳細記載なし)	$0.1 \text{ mg} \times 3$	武田薬品	~2014年
			(-)	Al 塩 (詳細記載なし)	記載なし	デンカ	~2009年
ジフテリア	ジフテリアトキ	クアトロバック テトラビック		塩化 Al(Ⅲ)六水和物	0.1 mg × 3	KMB	
破傷風 百日咳 ポリオ	ソイド,破傷風ト キソイド,百日咳 菌防御抗原,不活 化ポリオウイルス (Sabin 株)			塩化 Al(Ⅲ)六水和物, 水酸化 Al ゲル	0.1 mg × 3	阪大微研	
B型肝炎	B 型肝炎ウイルス 表面抗原	ビームゲン		水酸化 Al	0.22 mg × 3	KMB	
		ヘプタバックス - Ⅱ		Al ヒドロキシホスフェ イト硫酸塩	$0.25~\mathrm{mg} \times 3$	MSD	
肺炎レンサ 球菌	肺炎球菌莢膜ポリ サッカライド	プレベナー 13		リン酸 Al	$0.125~\mathrm{mg} \times 3$	ファイザー	
		プレベナー7		リン酸 Al	$0.125~\mathrm{mg}\times3$	ファイザー	
インフルエン ザ	不活化インフル エンザウイルス (H5N1)	沈降型イン フルエンザ ワクチン (H5N1)	「ビケン」	水酸化 Al ゲル	$0.15 \text{ mg} \times 2$	阪大微研	
			「生研」	水酸化 Al ゲル	$0.15 \text{ mg} \times 2$	デンカ	
			$\lceil \text{KMB} \rfloor$	水酸化 Al ゲル	$0.15 \text{ mg} \times 2$	KMB	
			「第一三共」	水酸化 Al ゲル	$0.15 \text{ mg} \times 2$	第一三共	
	不活化 A 型インフ ルエンザウイルス (A/H1N1)	アレパンリックス (H1N1) 筋注		AS03: スクワレン , DL- α - トコフェロール , ポリソルベート 80	なし	GSK	2010-2011年 限定販売
		乳濁細胞培養 A 型インフル エンザ HA ワクチン H1N1 「ノバルティス」		MF59C.1: スクワレン , ポリソルベート 80, トリ オレイン酸ソルビタン	なし	ノバルティス	2010-2011年 限定販売
带状疱疹	水痘帯状疱疹ウイ ルス gE 抗原	シングリックス		AS01B: MPL, QS-21	なし	GSK	
ヒトパピロー マウイルス	HPV L1 タンパク	サーバリック	' ス	AS04:水酸化 Al, MPL	$0.5\mathrm{mg}\times3$	GSK	
		ガーダシル シルガード 9		Al ヒドロキシホスフェ イト硫酸塩	0.225 mg × 3	MSD	
					0.225 mg × 3*		

阪大微研:一般社団法人阪大微生物研究会、武田薬品:武田薬品工業株式会社、KMB:KM バイオロジクス株式会社、第一三共:第一三共株式会社、デンカ: デンカ株式会社、MSD:MSD 株式会社、ファイザー:ファイザー株式会社、GSK:グラクソ・スミソクライン株式会社、ノバルティス:ノバルティスファーマ株式会社、MPL:3-版アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A、QS-21:精製キラヤサポニン

文献15)を参考に作成

^{*15}歳未満には計2回接種が推奨

見し、MMFと呼称した。検体が由来する患者情報を「後ろ向き」に調べると、AHアジュバントの接種歴と、全身の筋肉痛・関節痛や中枢神経障害などがみられたため、MMFは新たな疾患概念として提唱された¹⁹⁾。著者らは、MMFでは、AHアジュバントの筋注で接種部位にマクロファージが異常集積し、それが、未だ不明の機序により、全身性の症状(関節痛、疲労感など)、中枢神経系障害(認知機能を含む)を誘導するとしている(図 2)。ここで注意したいのは、MMFは AH(2vHPVに含まれる)含有ワクチンのみで報告されており、APや AHS(4vHPVと 9vHPVに含まれる)含有ワクチンでは報告されていないということである。

ワクチンと MMF の因果関係について、WHO の見解は以下である ¹⁵⁾。「筋生検は筋肉痛などの神経筋症状を有する患者に対してのみ行われる検査であるため、ワクチン接種後の健常人に同様の特徴的な局所組織学的パターンが生じるかどうかについては情報がなく、局所の MMF と全身性疾患との関連性を評価することは困難である。結論として、MMF のエビデンスが不明瞭かつ、その頻度がきわめて稀であることから、AI 含有ワクチンの投与による健康リスクが存在すると結論づける根拠はない」。すなわち、

MMF の筋病理像は、ワクチン接種部位に健常人でも起こる局所の生理的変化(ワクチン・タトゥー)であるということが示唆された(**表 2**)。

MMF がワクチン・タトゥーに過ぎず、神経筋症状 を誘導しないことは、動物実験で証明されている。 サルとマウスを用いた実験では、AI含有ワクチンの 筋注によってヒト MMF と同様の局所の病理像が再 現できるが、行動変化や筋力低下は認められなかっ た^{20, 21)}。われわれはマウスに 2vHPV、4vHPV、複数 のアジュバント含有ワクチン、PBSを筋注する動物 実験を行った。注射後4週の観察期間では、すべて の群でマウスに神経筋症状も一般組織の病理像にも 異常所見は認められなかった。筋病理を比較すると、 筋注局所の筋膜のマクロファージの集積は、Al 含有 ワクチンを投与したすべての群で認められたが、Al 以外のアジュバントを含むワクチンや PBS 投与群で は認められなかった。ヒト MMF 病変の特徴である 豊富な細胞質を有するマクロファージの集積は、AH 含有ワクチン(2vHPV)に特徴的で、既報²¹⁾の動物 実験と同様の所見であった(図3)。一方、4vHPV 投与群の筋病理は異なり、MMF 様病変は AH 含有 ワクチンに特徴的であることも確認された。

動物実験で Al 含有ワクチンが病変をきたしたとす

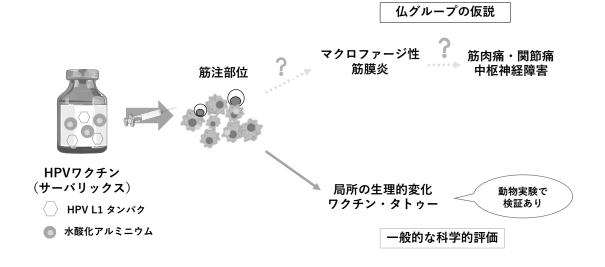


図2. アジュバントによる「マクロファージ性筋膜炎(macrophagic myofasciitis, MMF)仮説 JVS.「ワクチン・タトゥー」

Gherardiらフランスのグループは、HPVワクチンに含まれる水酸化アルミニウム(aluminum hydroxide, AH)アジュバントが筋注 部位に病変をもたらし、これが全身の筋肉痛・関節痛や中枢神経障害の原因となると提唱した。ところが、動物実験により科学的に検証すると、筋注部位に見られるマクロファージの集積は、AHアジュバント含有ワクチンに共通して起こる局所の生理的変化 "ワクチン・タトゥー"であることが証明された。

(図2は巻末にカラーで掲載しています)

る論文には、1) マウスの AH 投与による神経細胞の変性 ²²⁾ や、2) 自己免疫反応の促進 ²³⁾ などの報告がある。しかし、これらの論文には、実験手法と統計解析方法が不適切であることが、複数のグループか

ら指摘されている ^{15, 24, 25)} (表 2)。

一方、疫学的には Al アジュバントの安全性については、1) Al アジュバントを含むワクチン接種では SLE、多発性硬化症、糖尿病の増悪を認めない、2)

表2「アジュバント仮説」における主張と科学的評価

根拠	主張	科学的評価		
	水酸化 Al により MMF が	(i) MMF は筋疾患センターでの筋生検に基づく報告。 常人にも水酸化 Al 含有ワクチン接種により局所の組織学 変化が生じる可能性 ⇔ すでに何らかの全身症状が生じて る患者の病態とワクチン接種による局所の生理的変化「ワ チン・タトゥー」が関連付けられている		
	生じ、全身症状を引き起 こす	(ii) サル、マウスの動物実験ではワクチンの筋注部位に クロファージの浸潤を認めたが、全身性の炎症反応・症状 生じない ⇔ワクチン・タトゥーの実験的証明		
HPV ワクチンに含ま れるアジュバントに		(iii) $A1$ ヒドロキシリン酸硫酸塩をアジュバントとするガダシル 8 , シルガード 9^{8} で MMF の報告なし		
よりヒトの組織に障 害が起こる	水酸化 Al により神経細胞の変性が起こり、運動神経症状が生じる	動物実験の実験手法・統計解析方法に科学的な誤り		
		(i)動物実験の実験手法・統計解析方法に科学的な誤り		
	Al アジュバントにより自	(ii) Al アジュバントを含む B 型肝炎ワクチンやインフルンザワクチンで SLE、多発性硬化症、糖尿病は増悪しない		
	己免疫疾患を発症する	(iii) Al 含有アレルゲン製剤による治療を受けているアレルギー性鼻炎患者は、対照群と比較して自己免疫疾患の発生™が14%低い ⇔ Al が原因で自己免疫性疾患は生じない		

Al:アルミニウム、MMF:マクロファージ性筋膜炎、SLE:全身性エリテマトーデス

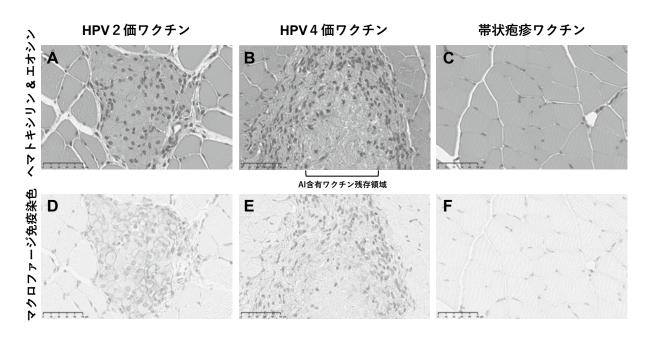


図3. HPVワクチン(AHを含む2vHPV, サーバリックス[®]とAHSを含む4vHPV, ガーダシル[®])と帯状疱疹ワクチン(シングリックス[®])の 筋注4週後のマウス大腿四頭筋

(A,D) 2vHPV(サーバリックス®)接種群でF4/80陽性のマクロファージの集積が筋内膜に認められた。アルミニウム(Al)含有ワクチンの貪食による豊富な細胞質を有しており、接種局所の生理的反応としてMMF様の組織変化が再現された。(B,E) 4vHPV(ガーダシル®)接種群では、筋内膜の細胞外に残存するAl含有ワクチン(図中央下部の無構造の領域)を取り囲むように、F4/80陽性のマクロファージが集積していた。細胞質は薄く、ワクチンの貪食により肥大したマクロファージは稀であった。(C,F) コントロールの帯状疱疹ワクチン(Alを含有しない)接種群ではマクロファージの集積を認めない。

(図3は巻末にカラーで掲載しています)

アレルギー性鼻炎において、AI 含有製剤による治療を受けた患者は、従来の治療を受けた患者より自己免疫疾患の発生率が低いなどの報告がある²⁶。

V. HPVワクチン接種率の現状と予測

HPV ワクチンの積極的接種勧奨は、2022 年 4 月から再開されたが、その後 1 年間のワクチン接種「実施率」は約30%と厚生労働省により報告された²⁷⁾。ここで注意が必要なのは、「実施率」と「接種率」は異なるという点である。「実施率」は、「接種者数」を対象人口(標準的な接種年齢期間の総人口 = 13歳となる 1 学年の人口)から除して算出された数値であるが、この報告における「接種者数」は、12~16歳までの5つの学年の合計の接種人数が使用されている。一方、実際の接種者数は、高校 1 年生で最も高いとするデータもある。そこで、各年度生まれの接種者数に差がないとして「接種率」を推計すると、実際の1 学年あたりの「接種率」は6%程度となる。

接種率が低いまま定期接種対象年齢を越えた日本の女性が、将来的に子宮頸癌で罹患・死亡するリスク予測については、2つ報告がある。八木らは、罹患 17,519人・死亡 4,337人の増加²⁸⁾、Simms らは罹患 24,600~27,300人・死亡 5,000~5,700人の増加と推計している²⁹⁾。この予測を裏付けるデータがすでに、2021年に報告されている。すなわち、複数の自治体における 1989~2000年度生まれの 20歳の子宮頸癌検診において、接種率が低いまま子宮頸癌検診対象年齢を迎えた 2000年度生まれの細胞診異常率は、1994~1999年度の接種世代全体より有意に高い 5.04%であった⁸⁾。

日本では、HPV ワクチンの定期接種の対象に男性は含まれておらず、男性の接種に助成を行う自治体は限られている。男性への HPV ワクチン接種は、集団免疫効果による子宮頸癌の予防へ寄与するだけでなく、増加傾向にある HPV 関連中咽頭癌の予防効果も期待されるため 300、男性への接種の拡大も今後の課題である。

おわりに

HPV キャッチアップ接種は、2025年3月に終了

となるが、ワクチン未接種者が3回のワクチン接種を完遂するには、6か月を要するため、これからワクチン接種を開始する対象者にとって、2024年10月が事実上のデッドラインとなる。HPVワクチンに関する正しい理解が広まり、キャッチアップ接種対象者が速やかにHPVワクチンの接種を開始し、さらに今後のHPVワクチンの接種率が向上することを期待したい。

謝 辞

ご討論いただいた滝川彬氏 (東北大学理学部化学 科)、佐藤文孝講師 (近畿大学医学部微生物学講座) に感謝する。

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費基盤研究(C) No. 23K08901、日本学術振興会科学研究費挑戦的研究(開拓) No. 22K18378 によった。

文 献

- 1) 角田郁生. HPVワクチンについて 副反応に関する実験 データの解釈. 産婦人科の実際. 2021;70(3):305-314.
- 2) 角田郁生. ウイルス感染・ワクチン接種による免疫性神経 疾患 神経免疫学・ウイルス学の立場からHPVワクチン の推奨. 思春期学. 2021; 39(1): 20-27.
- 3) 中野真, 小林芳子, 坂井研太, 他. HPVワクチンとHPV関連疾患 子宮頸癌を中心とした,女性及び男性のHPV関連疾患予防の現状. 応用薬理. 2023; 104(5-6): 67-75
- 4) 笹川寿之. 子宮頸癌の包括的戦略-ワクチン・検診・診断 から最新治療まで-子宮頸部上皮内病変の治療. 産科と婦 人科. 2023; 90(11): 1225-1230.
- 5) 大西佑実, 樋口壽宏, 秦さおり, 他. 広汎子宮頸部摘出後妊娠症例の予後の検討. 産婦人科の進歩. 2021; 73(3):197-206.
- 6) Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, et al. Trends in human papillomavirus-associated cancers United States, 1999-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018; 67 (33):918-924.
- 7) 川名敬. HPVワクチンの接種をすすめるために 産婦人 科医の立場から. モダンメディア. 2022; 68(3):90-95
- 8) 八木麻未, 上田豊. HPVワクチンの効果, ワクチンと検診 による予防戦略の必要性, その方策. 月間地域医学. 2024; 38(3):163-168.
- 9) 八木麻未, 上田豊, 木村正. HPVワクチンについて 副反応に関する疫学データの解釈. 産婦人科の実際. 2021;70 (3):301-304.
- 10) Kudo R, Yamaguchi M, Sekine M, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine effectiveness in a Japanese population: high vaccine-type-specific effectiveness and evidence

- of cross-protection. J Infect Dis. 2019; 219(3):382-390.
- 11) 木村志保子, 石井健. インフルエンザワクチンとアジュバント. 外来小児科. 2018; 21(3): 426-434.
- 12) 中山哲夫. アジュバントの種類と作用機序. インフルエンザ. 2009; 10(4):295-301
- 13) HogenEsch H, O'Hagan DT, Fox CB. Optimizing the utilization of aluminum adjuvants in vaccines: you might just get what you want. NPJ Vaccines. 2018; 3:51.
- 14) Matsumura N, Tsunoda I. Scientific evaluation of alleged findings in HPV vaccines: Molecular mimicry and mouse models of vaccine-induced disease. Cancer Sci. 2022; 113 (10):3313-3320.
- 15) Matsumura N, Shiro R, Tsunoda I. Critical evaluation on roles of macrophagic myofasciitis and aluminum adjuvants in HPV vaccine-induced adverse events. Cancer Sci. 2023; 114(4):1218-1228. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
- 16) Bodily JM, Tsunoda I, Alexander JS. Scientific evaluation of the court evidence submitted to the 2019 human papillomavirus vaccine libel case and its decision in Japan. Front Med (Lausanne). 2020; 7:377.
- 17) 城玲央奈, 角田郁生. HPV ワクチンの接種率向上のため に: "副反応"「分子相同性仮説」と「動物モデル」の科学的 欠陥. ウイルス. 2024; 74(1)17-28.
- 18) Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Lancet. 1998; 352 (9125) :347-352.
- 19) Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. Brain. 2001;124 (Pt 9):1821-1831.
- 20) Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchi C,et al. Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey. Vaccine. 2005;23 (11):1359-1367.

- 21) Kashiwagi Y, Maeda M, Kawashima H, et al. Inflammatory responses following intramuscular and subcutaneous immunization with aluminum-adjuvanted or non-adjuvanted vaccines. Vaccine. 2014; 32(27):3393-3401.
- 22) Shaw CA, Petrik MS. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. J Inorg Biochem. 2009; 103(11):1555-1562.
- 23) Agmon-Levin N, Arango MT, Kivity S, et al. Immunization with hepatitis B vaccine accelerates SLE-like disease in a murine model. J Autoimmun. 2014; 54:21-32.
- 24) The Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 「Aluminium adjuvants」,
 https://www.who.int/publications/i/item/WER8730 (引用 2024/5/1)
- 25) Ameratunga R, Gillis D, Gold M, et al. Evidence refuting the existence of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(6):1551-1555.e1.
- 26) Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, et al. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(2):413-419.
- 27) 厚生労働省,「2024年1月26日 第100回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会 資料3-1」, https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001197476.pdf (引用2024/5/1)
- 28) Yagi A, Ueda Y, Nakagawa S, et al. Potential for cervical cancer incidence and death resulting from Japan's current policy of prolonged suspension of its governmental recommendation of the HPV vaccine. Sci Rep. 2020; 10(1) :15945.
- 29) Simms KT, Hanley SJB, Smith MA, et al. Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. Lancet Public Health. 2020; 5(4):e223-e234.
- 30) 川北大介, 猪原秀典, 折舘伸彦, 他. HPVと中咽頭癌・喉頭乳頭腫. 臨床とウイルス 2023; 51(1): 16-21.

わだい HPV ワクチンキャッチアップ接種をすすめるために ~ワクチンに含まれる免疫賦活剤「アジュバント」の解説 城 玲央奈: 角田郁生

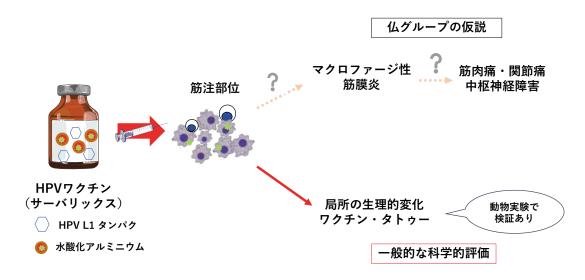


図2. アジュバントによる「マクロファージ性筋膜炎(macrophagic myofasciitis, MMF) 仮説 JVS.「ワクチン・タトゥー」

Gherardiらフランスのグループは、HPVワクチンに含まれる水酸化アルミニウム(aluminum hydroxide, AH)アジュバントが筋注 部位に病変をもたらし、これが全身の筋肉痛・関節痛や中枢神経障害の原因となると提唱した。ところが、動物実験により科学的 に検証すると、筋注部位に見られるマクロファージの集積は、AHアジュバント含有ワクチンに共通して起こる局所の生理的変化 "ワクチン・タトゥー"であることが証明された。

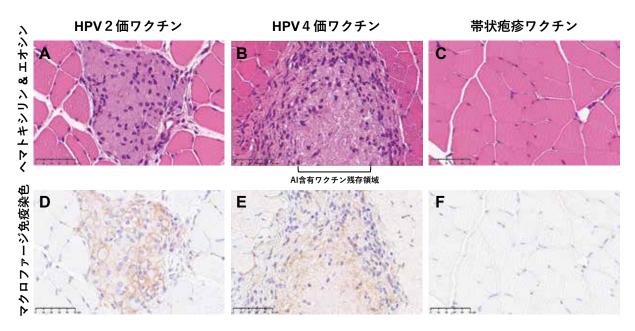


図3. HPVワクチン(AHを含む2vHPV, サーバリックス[®]とAHSを含む4vHPV, ガーダシル[®])と帯状疱疹ワクチン(シングリックス[®]) の筋注4週後のマウス大腿四頭筋

(A,D) 2vHPV(サーバリックス®)接種群でF4/80陽性のマクロファージの集積が筋内膜に認められた。アルミニウム(AI)含有ワクチンの貪食による豊富な細胞質を有しており、接種局所の生理的反応としてMMF様の組織変化が再現された。(B,E) 4vHPV(ガーダシル®)接種群では、筋内膜の細胞外に残存するAI含有ワクチン(図中央下部の無構造の領域)を取り囲むように、F4/80陽性のマクロファージが集積していた。細胞質は薄く、ワクチンの貪食により肥大したマクロファージは稀であった。(C,F) コントロールの帯状疱疹ワクチン(AIを含有しない)接種群ではマクロファージの集積を認めない。