

第43回医療研究全国集会(2016年6月11日、千葉)

HPVワクチンの「安全上の懸念」データ公表は如何にして阻害されたか

—リー医師の「告発メール」と国際専門誌の「論文強制撤去」事件からの考察—

健和会 臨床・社会薬学研究所

所長

片平洌彦

主任研究員

榎 宏朗

【はじめに:1】

- 2013年6月以降、日本ではHPV(「子宮頸がん予防」)ワクチン(HPVV)の重篤な副反応多発のため、接種の是非が大きな社会問題となり、この時期から厚生労働省は「接種の積極的勧奨中止」措置を取り、以後3年を経過しているが、この措置は継続されて現在に至っている。
- 一方、世界保健機関(WHO)のGACVS(ワクチンの安全性に関する諮問委員会)は、同じ2013年6月に「HPVワクチンが承認された多くの国において・・・現在までに懸念事項は示されていない」とする声明を出した。GACVSは、2015年12月の声明でも、「本ワクチン使用の推奨を変更しなければならないような、いかなる安全上の懸念も見出されていない」などと述べた上で、日本に言及し、「根拠薄弱なエビデンス(証拠)に基づく政策決定は安全で有効なワクチンの使用を控えることに連なり、真の害をもたらす」とまで記した。

【はじめに:2】

- 我々は、「第56回日本社会医学学会」(2015年7月、久留米大学)において、「海外におけるHPVワクチン副反応被害報告と補償・訴訟の実態(第3報)」を報告し、このGACVS15年声明に対し、「既に死文化しており、現在までに報告された実態を踏まえたものに改訂されるべき」と批判した。この発表は被害発生実態(例えば、米・英・仏・デンマーク・日本の5カ国におけるHPVVの有害事象の報告総数は合計51,398人、内「重篤」は9,420人、18.3%で、「重篤」の割合は、日本が49.7%と最高)及び補償・訴訟の実態に関してであるが、その後2016年になり、リー医師によるWHO等への告発メール送付(以下「**事件A**」)、及び国際専門誌の「論文強制撤去」事件(以下「**事件B**」、両者合わせて「2事件」)が起きた。

HPV ワクチン 有害事象(AE)報告中の 「重篤」の割合は、13.9～49.7% (片平ら、2015年)

国名	報告名称	期間	AE総数 人	「重篤」数 人	「重篤」割合 %
米国	VAERS	～2015年5月まで	39,390	5,458	13.9
英国	MHRA	08年4月～12年7月	6,213	1,906	30.6
フランス	ANSM	06年11月～13年9月	2,092	503	24.0
デンマーク	DHMA	09年～14年	1,228	322	26.2
(参考)日本	難病財団	09年12月～14年3月	2,475	1,231	49.7

注: 英国の「重篤」は、「致命的、入院、後遺症残存、永続的な障害防止の介入必要、先天異常」を含む。
米国の「重篤」は、致命的、入院等を除く。日本の「重篤」は、横田俊平ら「日本医事新報」4758号による。

【はじめに:3】

- 「2事件」は後記のように、いずれもHPVVの安全性に関わる重要な知見の情報伝達が阻害された事件である。従って、その経過をきちんと把握し、そのような事件を引き起こした原因、及び同様の事件の再発防止策を考察することは、HPVVによる薬害の被害者全面救済の上で、また、「薬害の構造」を解明し、その根絶をはかる上でも重要である。以上から、本報告では、「2事件」の経過を解明し、その要因(人為的原因)を考察することとした。

【対象・方法：1】事件A (Lee医師の告発メール)

- HPVVの有害事象情報を国際的に収集し情報提供をしている Sane Vaxのサイトにおいて、2016年1月15日付で“Is HPV Vaccine Safety an Illusion Maintained by Suppression of Science?”と題する記事が出され、Milford病院の病理学のSin Hang Lee医師（以下リー医師）がWHO Chan 事務局長宛（CCで、日本の厚労省と塩崎大臣、米国CDCのDirector、ニュージーランドのAuckland大学の副学長にも）1月14日付で送付したopen-letterと、その日本語訳を含む各国語訳文が紹介されていた。これらの文書を参照し、日本語訳文の適切性を検討すると共に、文中の引用文献を収集した。

【対象・方法：2】

- また、同じくSane Vaxが2月8日付けで紹介した「若いメスマウスにアルミニウムアジュバントとガーダシルを投与したところ、運動障害や記憶障害等の行動異常が見られた」とのInbar R, Shoenfeld Yらの動物実験結果報告について、Abstractのみで論文全文にはアクセスできないことから、PubMedで調べた結果、**Vaccine誌 (on line) に一旦掲載された論文は、同誌編集長らの意向で強制撤去されたことが判明した。**そこで、同論文のCorresponding AuthorであるShoenfeld. Y教授に連絡を取り、「強制撤去」までの経緯を尋ね、同教授のVaccine誌編集長への書簡などを入手、ネットに掲載されている関連文書とともに、閲覧・考察した。合わせて、Vaccine誌編集長Gregory Poland医師のCOIについて調べた。その後、Shoenfeld教授がClin Rheumatol誌の35巻833－4頁に「強制撤去」前後の経過を署名入りの記事で記していることがわかり、さらに連絡を取り詳細を確認するなど、事実経過の正確な把握に努めた。

【結果：事件A その1】

- リー医師の告発メールによると、ニュージーランドで行われた情報公開請求の結果明らかになったGACVS関係者等のメールによれば、2014年2月26日に東京・航空会館において厚生労働省主催で行われた「意見交換会」(リー医師の指摘に対しては、座長が否定的なまとめをした)の前後に、同関係者等は、HPVVの安全性に関する専門家会議を誤導させる企みに積極的に関わっていた可能性があるという。そして、「意見交換会」の前に、「HPVVが他のワクチンと比較して、特に注射部位においてサイトカイン(TNFを含む)を増加させる」という研究結果(中山哲夫による)を少なくとも日本の厚生労働省医系技官である難波江功二氏は知っていたにも関わらず、その報告とは逆の意見を提出するよう、「有識者」の一人としてビデオ会議で参加するHelen Petousis-Harris氏(ニュージーランド・オークランド大学)に公聴会の裏方担当として進言していたという事実が明らかになっている(2月25日1:56発信のメール)。
- 「意見交換会」では、リー医師の指摘に座長が否定的なまとめをして、HPVVの安全性情報が意図的に隠匿された。

難波江氏→Harris氏宛 2月25日付メール

From: 難波江 功二(nabae-koji) <nabae-koji@mhlw.go.jp>
Sent: Tuesday, 25 February 2014 1:56 p.m.
To: Helen Petousis-Harris
Subject: RE: Doc and Video Conf
Attachments: NZ Public hearing session on HPV safety.pptx

Fantastic!! Very strong and convincing. Many many thanks!
It think there is no need for further explanation since your slides tell all the story.

One thing I came up to my mind,

- In addition, the immune activation on uptake of HPV vaccine does not include an increase in inflammatory factors (incl TNF) even in vaccinees with large injection site reactions at time of local inflammation.

In our previous meeting, one expert presented his studies on mice,
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000033876.pdf>

In page 21 and 22, cytokines following vaccines increased particularly at injection site after Cervarix compared by other vaccines (incl TNF) but not in serum. I am just concerned that this finding may contradict with your statement.

I also deleted Japanese Wildcard (since I cannot explain it well!!!) and found one typo in page 2.

Grateful for your confirmation!!

Best regards,

Koji

【結果：事件A その2】

- リー医師は、これらのメールを読んで「驚愕した」と記している。しかし、Harris氏は「HPVVの臨床試験をした際、サイトカインは上昇しなかった」ので、この進言を受諾する旨の返信メールを同日10:02発信のメールで返信し、そうした内容のスライドを「意見交換会」に提出している。なお、リー医師の告発メールによれば、Harris氏は「サイトカインの上昇はなかった」という内容の学位申請論文を博士号取得のために科学雑誌に提出したが、査読の結果、出版されなかった、とのことである。

Harris氏返信メール 2月25日付

From: Helen Petousis-Harris [<mailto:h.petousis-harris@auckland.ac.nz>]

Sent: Tuesday, February 25, 2014 8:03 AM

To: 難波江 功二(nabae-koji)

Subject: RE: Doc and Video Conf

Dear Koji

Phew!

Here you are.

I have put some credentials on the first slide, please adjust to what you think would be most useful

Also, I have used the Japanese translation for the word Wildcard (according to Google) but if this doesn't work please remove it from Slide 3.

2014年2月26日に厚生労働省主催で行われた「意見交換会」におけるリー医師の報告とその後の質疑の座長「まとめ」

- リー医師報告: ガーダシル接種後死亡した娘の親たちからの依頼で検査した。9カ国19のサンプル全てにHPV-11,18型又はその組み合わせからなるHPV L1蛋白のDNAが残存していた。ニュージーランドの死亡例では、脾臓と血液に16型のDNAがあった。ガーダシルは、ウイルスのDNAとアルミの組み合わせがマクロファージを刺激するが、これがサイトカインストーム、TNFを放出する機序だと思う。それによって、低血圧、頻脈、突然死が起きる。
- 倉根座長の“サマライズ”: Harris先生から、リー医師の発表は①対照群がない②幾つかの仮説が重なっている③微量なDNAの断片により全身に激しい炎症反応を起こすとは考えづらい、と批判があった。吉倉先生の報告では、DNA断片については、それを運んでいるマクロファージは酵母のDNAを運ぶ方が多く、それが脳に入るというメカニズム、それによって副反応が起こるとは非常に考えづらいのでは、との指摘があった。

厚生労働省の議事録<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000048228.html>

(2016年6月9日閲覧)

【結果：事件B、その1】論文撤去の経過

- 前記Clin Rheumatol誌によれば、動物実験論文は、投稿後通常の査読を経て、副編集長のDannyAltmann教授（英国王室大学医学部教授、免疫学専攻）によって受理され、オンライン上に一旦は掲載された。しかし、ワクチンメーカーと利益相反のあるPoland編集長の意向で、数日後に著者に何の連絡もなく、オンラインからの「強制撤去」がされた。そして、「その1週間後に、事後的に撤去を正当化するための講評文書が送られた」。「強制撤去」がされた理由は、「その科学的健全性について深刻な懸念がある」「研究方法に深刻な欠陥があり、論文の主張は正当化できないと確認された」ためであり、「国際的な査読ジャーナルとして、これ以上閲覧されないよう」にする必要があるから、というのがVACCINE誌上（PubMedにも送られた）の編集長の告知文であった。

Vaccine誌に掲載時の“Article history”

- (英字原文) Article history: * Received 24 September 2015 * Received in revised form 15 December 2015 * Accepted 31 December 2015 * Available online xxx
- (上記和訳) 論文(査読)歴: * 2015年9月24日原稿受取り * 2015年12月15日 修正原稿受取り * 2015年12月31日 原稿受理
* xxxオンライン版掲載

【結果：事件B、その2】撤去された論文内容

- タイトル アルミニウムアジュバントとヒトパピローマウィルス(HPV)ワクチンガーダシル投与後の若い雌マウスにおける行動異常
- 内容 マウスにアルミニウム、ガーダシル、溶媒(対照)を投与し、運動機能、認知機能に及ぼす影響をみた。また一部のマウスから採取した血液を血清学的に分析、また脳の免疫組織学的検査を行った。
- 結果 臨床用量と体重換算で等しい量で、強制水泳試験、Y迷路試験、階段装置試験で行動科学的異常、認知異常が観察された。また血清学的分析、脳の免疫組織染色はアルミニウム、ガーダシル投与により海馬CA1領域(アルツハイマー病で、変性が見られる部位。石塚典生：脳科学辞典)が神経炎症の害を受けやすいことを示唆していた。
- 著者の考察 ガーダシルはそのアルミニウムアジュバントとHPV抗原の仲介で、神経炎症と自己免疫反応を引き起こし、行動変化に至ると考える。

【結果：事件B、その3】事後的なコメントの件

- オンライン掲載後に著者らに送られた「事後的なコメント」は、3人の無記名講評者による10頁に及ぶコメントである。「講評者1」は、行動試験の方法とデータの統計処理について批判（実験動物数が10匹未満で、少数なこと等）し、「講評者2」は免疫学的な方法論は不適切または欠陥がある」と批判し、「講評者3」は、「免疫学的な方法論は容認できないほどバイアスがあり、非科学的である」と批判している。
- 片平は、こうした動物実験が専門ではないので、上記の批判の当否を直ちに適切に判断することは出来ないが、仮に「当」即ち「事後講評コメントが正しい指摘をしている」のであれば、**オンライン版掲載までに行った正規の査読が著しく不完全な、欠点の多いものであったということになり、そのことは即ち、「国際査読ジャーナル」としての“Vaccine”誌の正規の査読システムが「一流誌」とは言えない不完全なシステムである、ということの証明となる**と言わざるを得ない。

【結果：事件B、その3】編集長のCOIの存在

- VACCINE誌のCOI(利益相反)規定を調べた結果、同誌は「査読者にもCOI開示を求める」ほどの厳しいCOI規定を定めていることが判明した。
- しかし、編集長と共に追加“査読”をした「外部の専門家」及び3名の「講評者」のCOIは開示されていない。
- また、編集長が他誌(PLOS ONE)に掲載された連名の論文に開示しているCOIからは、少なくともワクチンメーカーとの深い関係の存在が示されていた(次のスライド)。

Poland編集長のCOI

- **Competing interests:** The authors have read the journal's policy and have the following competing interests: Dr. Poland is the chair of a Safety Evaluation Committee for novel investigational vaccine trials being conducted by Merck Research Laboratories. Dr. Poland offers consultative advice on vaccine development to Merck & Co. Inc., CSL Biotherapies, Avianax, Sanofi Pasteur, Dynavax, Novartis Vaccines and Therapeutics, PAXVAX Inc, and Emergent Biosolutions. Drs. Poland and Ovsyannikova hold two patents related to vaccinia and measles peptide research.
- 上記は、Poland医師が連名のPlos one に掲載された2015年3月27日付のInfluenzaワクチンに関する論文の「利益相反」に関する申告の記載である。Poland医師がメルク社主導の新規ワクチン開発試験の「安全評価委員会」の委員長ということが記載されている。！！

【考察・結論 その1】

- 以上2事件に共通することは、動物実験等で「HPVVの安全性への懸念」が出されていたのに、国際会議でその指摘に否定的な形でのまとめがされたこと(事件A)、及び、そうしたデータを出した論文が正当な理由が著者らに開示されないまま、その論文が撤去されたこと(事件B)である。
- 即ち、そうした「懸念」情報を隠匿ないし公表しないことが関係者によって隠然と行われたという事実がある。

【考察・結論 その2】

- このような力の作用により、「HPVVの安全性への懸念」が否定されたのは見過ごすことができず、こうした事実があったのに、「HPVVの安全性への懸念」を否定しても全く説得力に欠けると言わざるを得ない。両者ともに“SCIENTIFIC MISCONDUCT”の事例と言え、このような「科学における不正行為」は、厳しく批判されねばならない。事件Aには日本の厚生労働省医系技官が中心的な役割を果たしており、今後、リー医師が指摘した事実について、詳細な説明が必要である。

今後の解明課題： 事件Aで日本のN技官が果たした役割等

Q1:「難波江メール」(14年2月25日)の「大文字」は、HarrisのPPからの引用か？それとも、難波江医師・技官が自ら考えて記したものか？Harrisは、このメールを受けてそのままPPスライドに記載したのか？

Q2:「難波江医師・技官」とGACVSとの関係は？

Q3:GACVS声明(15年12月)の「草案」起草者は誰か？「難波江医師・技官」はどう「関係」していたか？

Q4:2014年2月の「国際会議」「意見交換会」への海外研究者招聘者は誰がいつ、どのようにして決めたか？その決定過程に、メルクなどワクチンメーカーは関与していなかったか？

Q5:2014年2月時点でのHPVV接種に対する厚生労働省の姿勢・見解はどのようなものであったか？

- 【謝辞】事件Bの情報収集等にご助力いただいたHESTIC (健康環境科学技術国際コンサルティング)主幹・遠山千春 東京大学名誉教授に深く感謝申し上げます。
- HESTICについては、HPを参照して下さい。
<http://hectic.com/index.php?id=7>
- * 更に、事件Bのスライド作成に多大なご協力をいただいた寺岡章雄薬剤師・社会健康医学修士(MPH)にも厚く御礼申しあげます。
【片平連絡先】katahirakiyohiko@gmail.com