



Title	ワクチンの最新の動向について : ワクチン後発国からの脱却のために
Author(s)	三瀬, 勝利
Citation	makoto. 2018, 183, p. 2-7
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/85523
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

ワクチンの最新の動向について

—ワクチン後発国からの脱却のために—

元国立医薬品食品衛生研究所
副所長 三瀬 勝利

明るい話題の少ない最近のワクチン分野

筆者は1年3か月前の*MaKoto*178号に、「ワクチンの最新の動向について」という題名の小文を書かせていただきました。副題はつけていません。その中で現在、製造販売・承認されている個別のワクチンの紹介に加えて、今後、承認や開発が期待されているワクチンなどについても総括的な解説を加えています。また、安全面でも優れたワクチン開発（特に成分ワクチン）が続いていることや、今後世界を脅かす新興感染症対策として、ワクチンの開発は必須であることも強調しました。筆者はワクチンこそが医療分野における最高の発明品であり、その功績は抗生物質の功績を上回ると信じています。しかしながら、我が国では副作用問題が過大に取り上げられてきたこともあり、ワクチンが不当に低く評価されていることは誠に遺憾なことで、啓蒙活動などを通じて、正當に評価されねばならないと結論づけています¹⁾。なぜか日本では欧米諸国に比べて、ワクチンの医療上の偉大な寄与が過小評価されている気がしてなりません。極めて残念な事態です。

178号から今号までの発行までには1年3月しか経過していないので、さすがに新たに承認されたワクチンや定期接種化された話題のワクチンはありません。多くの新ワクチンの研究は精力的になされていますが、ここで取り立てて報告するに値するものがありそうにも思えません。我が国でもワクチン会社の合併や提携関係が進んでいますが、この点に関しては別項で紹介します。要するにワクチン分野では、あまり気を引くような明るいニュースはありませんでした。一方では、178号でも触れた子宮頸がんワクチンの副作用で被害を受けた少女たちの関係者が、リス

クの高いワクチンを製造販売・承認をしたとして、国とワクチン会社の責任を追求する集団訴訟に踏み切りました。子宮頸がんワクチンの副作用問題が裁判の場に持ち込まれたのです。2016年7月のことです。また、派手なGMP違反事件を起こした九州のワクチンや血液製剤の製造会社K研究所では、不祥事の火消しと正常化に向けて急遽登板した新理事長が内部対立で辞任・交代させられたという記事も話題になりました²⁾。日本のワクチン分野では暗い問題が目立ったといえるでしょう。

子宮頸がんワクチンの副作用問題と「ハンス症候群」

子宮頸がんの約95%はヒトパピローマウイルス（HPV）感染によって発症しています。HPVは100種以上の遺伝子型に分かれていますが、そのうちでも16型と18型は特に悪質で、両者を合わせて子宮頸がん患者の約70%を占めています（図1）³⁾。ただし、日本での両遺伝子型の割合はそれほど高くなく、約50%というデータも出されています。世界中で数十万人（日本人で数千人）が子宮頸がん死亡していますので、その予防対策は重要な課題になっていました。発がん性HPV16とHPV18の発見者達は西独（当時）のzur Hausenのグループです^{4, 5)}。zur Hausenはこの発見によって2008年にノーベル医学賞を受賞しています。原因ウイルスの発見によってワクチン化が可能になり、子宮頸がんの予防が出来るであろうという期待が高かったと思われます。

日本でも2009年と2011年に承認された2種類の子宮頸がんワクチン（HPVワクチン）は、主にHPV16とHPV18による子宮頸がんを予

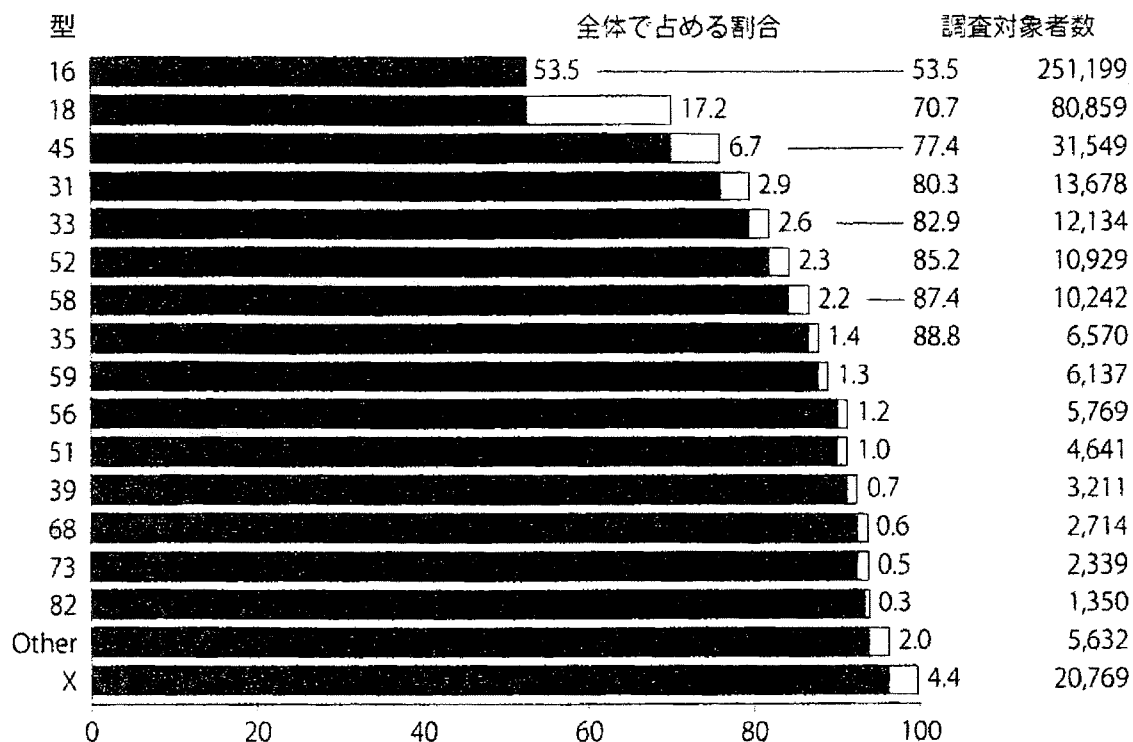


図1. 子宮頸がんを引き起こす種々の HPV 遺伝子型

Other, 上記以外の HPV 遺伝子型による子宮頸がん; X, 原因不明 (H. zur Hausen; Infection causing human cancer, Wiley VCH, 2006 より)

防する成分ワクチンで、ウイルス粒子を構成する主要蛋白質が抗原として使用されています (ワクチン名、サーバリックスとガーダシル。後者はHPV16とHPV18に加えて、HPV6とHPV11抗原も含む)。オーストラリアなどでのワクチン接種の予防効果を追跡する大規模調査研究では、ワクチンにはHPV16とHPV18による子宮頸がんを予防する効果が認められています⁶⁾。これらの結果も統計学的に意味のある数字とされています。

我が国では子宮頸がんワクチン接種後に、少女たちに起こった激しいけいれんを伴う失神や、アナフィラキシーなどの発生がメディアに大きく取り上げられたこともあり、2013年に定期接種ワクチンに指定されたものの、勧奨接種から外され、接種率は一桁台にとどまっています (一説によると、1%以下)。子宮頸がんワクチン本体が少女たちに、深刻な神経症状を伴う重篤な副作用事例を引き起こすと主張する医師たちもいます。こうした医師の一人、西岡久寿樹東京医科大学教授は「HPVワクチン関連神経免疫異常症候群

(HANS; ハンス症候群)」という病名をつけています。ただし、そうした患者の中には、ワクチン接種後数か月から2年も経過した後で発症したケースでも、ワクチン接種の副作用事例として計上されているものもあり、因果関係に首をかしげざるを得ません。子宮頸がんワクチンの主な接種対象者は十代前半の少女たちですが、ワクチンの副作用とされている事例の多くは、多感な年代の少女たちに起こりがちな神経症状で、多くはワクチンとは関係のない「紛れ込み事故」だという意見が、専門家間で有力です^{7, 8)}。筆者は医師でもなく、統計学者でもない単なる微生物学の研究者ですが、「ハンス症候群」とされているものの多くは、ワクチンそのものによらないという見解に賛成しています。人種の差や生活様式の違いがワクチンの副作用に影響するケースもあり得ますが (日本人女性に、特に副作用が高く出る可能性もありますが)、本ワクチンの副作用事例には、個々に検討しなければならない事例が多く含まれていると考えます。

今こそ日本版ACIPの設立を急ぐべき

HPV薬害訴訟全国弁護団が結成されて間もなく、水口真寿美・同弁護団代表から、人を介して「HPVワクチンの副作用問題で、三瀬さんに会って意見を聞きたい」という依頼を受けました。筆者はMaKotoだけでなく、他の医学関係の雑誌でHPVワクチンの副作用問題に関連した小文も発表していましたので、関心を持たれたのかもしれませんが。水口代表に関してはHIVに汚染された血液製剤を介して引き起こされた薬害訴訟（いわゆるエイズ薬害裁判）で、原告側の弁護士として活動されたことは知っておりましたが、お会いしたのは初めてでした。正直に書きますと、当初の筆者の予想に反して、水口弁護士は理性的かつ、柔軟性を備えられた方のように、激しい感情を表に出されることは一切ありませんでした。病原微生物学や免疫学を中心にした医学全般にも通じておられ、そのことが特に印象に残りました。

約1時間半に及ぶ質疑を含む会談を通じて、「発表された多くのデータから、子宮頸がんワクチンはリスクを上回るベネフィット（便益）があると考えられる」という私の意見と、「子宮頸がんワクチンの日本人に対するリスクはきわめて大きく、こうしたワクチンを製造販売・承認したワクチン会社と国の責任は免れない」という水口弁護士側の意見は平行線をたどったままに終わりました。ただし、会談を通じて、水口弁護士と意見の一致を見た事項もあります。それは日本にも、米国にある予防接種全般に関するありかたを提言する独立した政府組織ACIP（予防接種諮問委員会）のような組織が必要であるという点です。日本では厚生労働省内に予防接種に関して討議する予防接種分科会がありますが、組織の独立性の点でも、透明性の点でも、米国のACIPに比すべくもありません⁷⁾。もしも、子宮頸がんワクチンの定期接種化を決定する折に、日本版ACIPが存在・機能しておれば、子宮頸がんワクチンの副作用問題が裁判の場に持ち込まれた可能性は低かったのではないのでしょうか。残念な限りです。

日本版ACIP設立の必要性は10年以上前か



図2. 大谷明博士（1925 - 2008）

ら、故・大谷明国立感染症研究所長（図2）らが訴え続けてこられたこと⁹⁾。国民の健康に資するためにも、ワクチン後発国の汚名を晴らすためにも、不幸な薬害裁判の数を少なくするためにも、日本版ACIPの設立は早急に取り組みねばならない問題と考えます。いまだに、そうした動きの萌芽すら見られないことを悲しく思っています。我が国ではワクチンの有用性に関する啓蒙活動もあまりに不活発で、我が国がワクチン後発国に留まっている大きな原因になっています。

K研究所のGMP違反事件のその後とワクチン会社の再編

前回の小文でも取り上げたことですが、2015年5月、九州のワクチンや血液製剤を製造しているK研究所のGMP違反事件が白日の下に晒され、大きな話題になりました。ワクチンがその典型的な例ですが、多くの医薬品は毒物や病原微生物から由来したものを原料に使用しています。おまけに健康状態に問題がある患者などに使用されるものです。故にその製造には厳しい規制、即ちGMP（Good Manufacturing Practices（医薬品の製造並びに品質管理に関する基準））が課せられおり、国から製造承認を得た方法以外の方法では、勝手に製造できません¹⁰⁾。K研究所では40年以上にわたって国から承認を受けていない方法で、ワクチンなどを製造していました。

当然のことながら、このGMP違反によりK研究所は厚生労働省から厳しい処分を受け、

信用は下落し、経営の根幹が揺さぶられることになりました。前経営陣は全員引責辞職し、2016年7月には新しい経営陣の下で再出発が図られました。しかし、新経営陣も一枚岩ではなく、独立して独自の路線を歩もうとする新理事長と、既存の製薬会社との合併を図ろうとする理事たちの間で意見の対立が鮮明になり、1年もたたない2017年6月、新理事長は事実上解任されました²⁾。その後、紆余曲折はありましたが、2018年春、K研究所は明治製菓グループ傘下に入り、KMバイオロジクス株式会社が誕生しました。日本のワクチン分野で大きな足跡を残したK研究所の名前が消えたことは、筆者にとっても感慨深いものがあります。

太平洋戦争以降の日本で、ワクチンを製造してきた会社には一つの特性がありました。中小規模の会社が多かったのです。代表的なワクチンメーカーはK研究所のほかに、北里研究所（北研）、阪大微生物病研究会（阪大微研）、デンカ生研、武田薬品工業といったところですが、デンカと武田を除く3社は同じ大学の卒業生や関係者が中心になって設立した会社です。K研究所は熊本大学の、北研は北里大学の、そして微研は大阪大学OBたちの会社とみなされてきました。当然のことながら、大企業とは言えません。一方、世界のワクチン分野を席捲している製薬会社はファイザー、MSD、ノバルティス、サノフィー、GSKなどの巨大会社、いわゆるビッグファーマです。製薬会社は豆粒のような薬を作っていることもあり、巨大会社というイメージはありません。しかし、ビッグファーマは、トヨタ自動車やシェル石油などと並ぶ巨大企業なのです。何しろ、世界で巨大な純益をあげているベスト50社の中に、何と製薬会社は5-6社も含まれているのです。競争になると、尋常な方法では、日本のワクチンメーカーはビッグファーマには太刀打ちできません。こうした事実を背後に控えているためか、日本のワクチンメーカーも提携に動き始めました。既に北研は第一三共と合併会社を設立していましたが、阪大微研も田辺三菱と本格的な提携に入っているようです。

なお、K研究所のGMP違反はまわりまわって、国民生活にも悪影響を与えてきました。日本脳炎ワクチンや狂犬病ワクチンを希望通りに打てない人が出ましたし、2017-18年にかけての季節性インフルエンザワクチンの品不足も招きました。幸い大事には至りませんでした。困った事態です。なお、インフルエンザワクチンの有効性は明らかですから、筆者は接種費用を自治体が全額負担するA類に変更してほしいものと期待しています。予防は治療よりも、重視されるべきものです。

薬剤耐性菌の蔓延とワクチン開発

前報¹⁾では、特に項目を設けて、ワクチンが今後に大きな期待が持たれている分野として、エボラやマーズなどの致死率の高い新興感染症の予防対策があることを指摘しました。一部の新興感染症に対するワクチンの開発状況なども紹介しています。しかし、原稿の枚数に制限もあり、ワクチンが大きな期待が持たれているもう一つの分野を指摘出来ませんでした。それは抗菌薬が効かない薬剤耐性菌に対するワクチン開発です。薬剤耐性菌問題は既に世界の政治問題にまで発展しているのです。

2014年に発表された英国の研究者グループの報告によると、このまま対策が取られないとすると、2050年には世界の薬剤耐性菌による死亡者総数は年間1000万人に達するといわれています^{11, 12)}。既にして日本でも肺炎の年間死亡者数は十数万人に達しており、死亡原因の第3位にランクされています（第1位はがん；第2位は心疾患）。抗菌薬が効かない薬剤耐性菌が増加したためです。こうした状況を反映して、2016年に安倍首相が主宰した伊勢志摩サミットでも、薬剤耐性菌問題が取り上げられています。また、2017年の初めにWHOは特に警戒を要する耐性菌12種を挙げて、注意を喚起しています（表1）。最高危険度のもの3種の中に入っているアシネトバクターとエンテロバクターは、4半世紀前ならば微生物の教科書にも取り上げられなかったのではないかと思います。緑膿菌を含め、これら3種の病原性は強くはないのです。し

表1. WHOが発表した特に警戒を要する薬剤耐性菌 (AMR) 表 (2017年2月)

1. 最高危険度のもの (3種)
緑膿菌 (MDRP^{*1})、エンテロバクター、アシネトバクター
2. 「高」区分の警戒を要するもの (6種)
ピロリ菌、サルモネラ、カンピロバクター、淋菌、黄色ブドウ球菌 (MRSA^{*2})、腸球菌 (VRE^{*3})
3. 「中」区分の警戒を要するもの (3種)
肺炎球菌 (PRSP^{*4})、インフルエンザ菌、赤痢菌

薬剤耐性菌の略称を () に示している。

*¹ Multi Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* (多剤耐性緑膿菌)

*² Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (メチシリン耐性黄色ぶどう球菌)

*³ Vancomycin-resistant *Enterococcus* (バンコマイシン耐性腸球菌)

*⁴ Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (ペニシリン耐性肺炎球菌)

かし、一度免疫力の衰えた患者に感染してしまうと、有効な抗菌薬が非常に少ないために、患者は長期間、持続感染で苦しむことになり、悪くすると死亡します。治療も含めて、薬剤耐性菌のワクチンの開発は表1に示された菌種に対するものが中心になるはずですが、近年は多くの企業で精力的に研究がなされていますが、評価の定まったワクチンは開発されていないのが現状です。

多くの菌種で薬剤耐性菌が蔓延するようになった第一の理由は、抗菌薬や消毒薬を乱用したことによっています。例えば、抗菌薬が全く効かないウイルス性の風邪にも乱用されています。それだけではなく、抗菌薬は家畜や家禽の飼料に混入され、飼料添加物としても大量に使用されています^{13, 14)}。家畜の病気の治療や予防目的ではなく、家畜を太らすために使用されているのです。抗菌薬を若い家畜に食べさせると、何故か太った家畜に生育するのです。このため、医療に使用される以上に大量の抗菌薬が家畜に食べさせられているのです。その結果、家畜飼育場は薬剤耐性菌発生場にもなっており、欧州では表1にも掲げられている家畜飼育場で発生したバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) が病院に持ち込まれ、流行を起こしたこともあります。医療に使用される抗菌薬に似たものは、絶対に家畜の飼料に混入すべきではありません。

「結語」に代えて

諸外国に比べると、まだまだ十分ではありませんが、我が国でもかなりの数のワクチンが定期接種化されてきています。また、任意接種ワクチンでも重要なワクチンがいくつかあります。今後はさらに多種類のワクチンが開発されるでしょう。こうした情勢下では、乳幼児は、特に1歳までにたくさんのワクチンを複数回接種しなければならない現在、同時接種は避けて通れなくなっています。国立感染症研究所や日本小児科学会では、予防接種スケジュール表を公表しているので、関係者は、それらを利用することが出来ます (<http://www.nih.go.jp/niid/index.html>; <http://www.jpeds.or.jp>)。これらの表からも、同時接種が一定の制限を持ちながら、明確に肯定されてきたことは大きな前進であり、ワクチン接種の現場を預かる人たちにとっても喜ばしい限りでしょう。

やむを得ない一面はあるものの、子宮頸がんワクチンが勧奨接種の対象から切り離されているのは残念です。早急に日本版ACIPが設立され、利益相反に問題が少ない(有体に言えば、製薬会社から研究費などの援助を受けていない)有能な委員が選ばれ、真摯で科学的な議論を通じて結論を出して欲しいと願っています。諸外国の実情からも、子宮頸がんワクチンがリスクを大幅に上回るベネフィットを持つものであることが明白にな

り、勧奨接種の対象に戻ると信じています。ワクチンの副作用問題が、こじれてしまった現在、日本版ACIPの設立と、そこでの議論は、回り道を取るようですが、子宮頸がんワクチンの勧奨接種化への必要な過程と信じます。『急がば回れ』という箴言もあります。

子宮頸がんワクチンの副作用事例として、テレビなどで紹介された少女たちの神経症状は極めて悲惨で気の毒です。心から同情しますが、ワクチン接種後、数か月以上経過して発症するとは考えられません。子宮頸がんワクチンが生ワクチンならともかく、素性の知れている成分ワクチンに過ぎません。断わっておきますが、筆者は「ハンス症候群」とされている全ての症例が、「紛れ込み事故」だと主張しているものではありません。ワクチンには副作用がつきものです。ワクチンの評価は、それが接種されることによって得られるベネフィットと、付随して起こりうるリスクを科学的に秤にかけて、総合的に判定すべきものなのです。こうした面での啓蒙活動も、日本版ACIPに期待しています。

参考文献

1. 三瀬勝利：ワクチンの最新の動向について、*MaKoto*、第178号、平成29年4月1日発行。
2. Report：厚生省に翻弄され続けた化血研、事業譲渡へ、日経メディカル、2018年1月22日。
3. zur Hausen H: Infections causing human cancer. Wiley VCH, 2006.
4. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H et al: A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci, 80, 3812-3815, 1983.
5. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H et al: A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell clones derived from cervical cancer. EMBO J, 3, 1151-1157, 1984.
6. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM et al: Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. Lancet Infect Dis, 14, 958-966, 2014.
7. 岩田健太郎：ワクチンは怖くない、光文社、2017。
8. 村中璃子：10万個の子宮、あの激しいけいれんは子宮頸がんワクチンの副反応なのか、平凡社、2018。
9. 大谷明、三瀬勝利、田中慶司：ワクチンと予防接種の全て、見直されるその威力、(改訂第2版)、金原出版、2013。
10. 佐々木次雄、棚元憲一、菊池裕：新GMP微生物試験法（第3版）、第十七改正日本薬局方対応、じほう、2016。
11. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for health and wealth of nations, The O' Neill Commission, UK, December, 2014.
12. 厚生労働省健康局結核感染症課：薬剤耐性（AMR）の現状及び薬剤耐性対策アクションプラン、平成28年6月10日。
13. マーティン・J・ブレイザー著、山本太郎訳：失われてゆく、我々の内なる細菌、みすず書房、2015。
14. 三瀬勝利、山内一也：ガンより怖い薬剤耐性菌、集英社新書、2018。