

2016年11月2日

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4F

TEL.03-3350-0607 FAX.03-5363-7080

yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

WHO ワクチン安全性諮問委員会 (GACVS) の HPV ワクチンに関する声明 (2015年12月17日付) に対する反論

I. 日本の状況と GACVS 声明の概要

日本でヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンが承認されたのは、欧米諸国に比べて比較的遅く、サーバリックスが 2009 年 10 月、ガーダシルが 2011 年 7 月であった。当初、ワクチンの接種率は低かった。しかしながら、HPV ワクチン接種キャンペーンが始まり、2010 年 11 月から接種費用が公費負担とされてからは、ワクチン接種率が急激に高まった。ワクチン接種率が増えると、これに続いて有害反応の報告数も増加し、大きな社会問題になった。予防接種法一部改正の結果、2013 年 4 月 1 日からは定期接種プログラムの中に HPV ワクチンが組み入れられたのだが、正式な定期接種化が始まって 3 か月もたたないうちに厚生労働省は、「ワクチンと持続的な疼痛の間に因果関係が否定できないこと」を理由に、積極的な接種勧奨を中止した¹⁾。

一方、WHO ワクチン安全性諮問委員会 (GACVS) は、2015 年 12 月 17 日の声明 (以下「GACVS 声明」または「声明」という) において、「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」、「HPV ワクチンが HPV 関連の臨床的帰結に及ぼす効果に関しては、前がん病変への効果も含めて、すでに十分に確立している」と述べた上で、「根拠薄弱なエビデンス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、真の害をもたらしうる」と日本を名指しで批判したのである²⁾。

この不当な批判は、日本における HPV ワクチン後の有害反応被害実態を正しく理解していないばかりでなく、ワクチンのリスク・ベネフィットバランスの判断を誤っており、それぞれの国の疾病罹患状況・衛生環境・教育・経済状況に基づいて適切な予防対策を立てるといった保健政策の基本をわきまえない極めて不当な内容であり、その主要な問題点を以下に指摘する。

II. 安全性について

(1) 日本における有害反応報告

日本において、ワクチンメーカーおよび医療機関から、重篤有害事象/有害反応例（ICH E2A ガイドラインによる定義³⁾）として報告された HPV ワクチンの有害反応報告数(2016年2月末現在)を表1に示す⁴⁾。

これらの数値は、他のワクチンによる重篤有害反応報告数よりも格段に多い(図 1, 2)⁵⁻¹⁴⁾。これらのデータが自発報告によるものであることを考えると、現実の発生頻度はこれよりもはるかに多いと考えるべきである^{15, 16)}。このように HPV ワクチンの安全性に大きな問題があることは、すでに日本以外の国々でも指摘されていることであり^{5, 17)}、“不都合な事実”を無視したまま HPV ワクチン接種の推進を図るのは、リスク・ベネフィットを冷静に評価すべき WHO 本来の責務とは相反するものである。

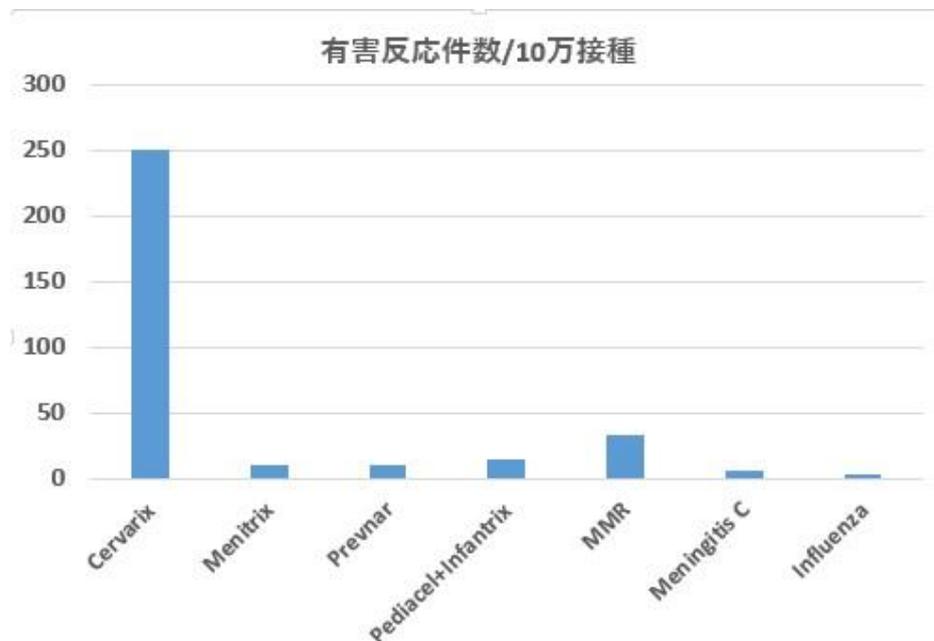
表 1 : 日本における HPV ワクチン関連の重篤な有害事象・有害反応報告⁴⁾

	接種回数*	接種者数*	重篤な有害事象・有害反応の報告数	
			製造販売業者から	医療機関から
サーバリックス	6,998,266	2,590,000	835	448
ガーダシル	1,924,121	800,000	124	165

サーバリックス (2009年12月～2016年2月) / ガーダシル (2011年8月～2016年2月)

*接種回数と接種者数はいずれも出荷数からの推定

図1：英国の予防接種スケジュールにおける他のワクチンとサーバリックスとの有害反応発生数（10万接種あたり）の比較^{5,9)}



データは英国の医薬品・医療機器規制局(MHRA)から2010年6月のワクチン・予防接種合同委員会向けに提供された報告から引用したものである。

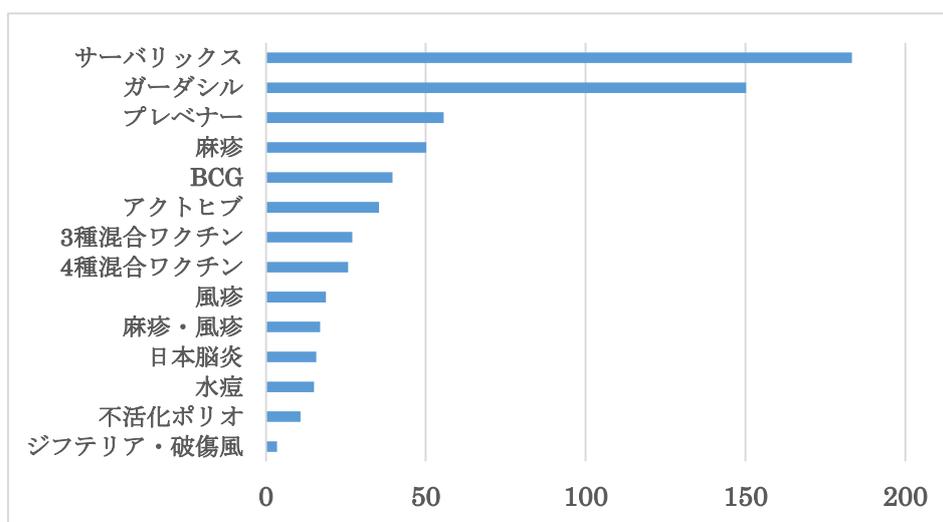
Cervarix: HPV ワクチン, Menitorix: Hib/C 型髄膜炎ワクチン, Prevnar: 肺炎球菌ワクチン,

Pediacel:ジフテリア/破傷風/百日咳/ポリオ/Hib ワクチン,

Infantrix: ジフテリア/破傷風/百日咳/ポリオ/Hib/B 型肝炎ワクチン,

MMR: 麻疹/ムンプス/風疹ワクチン, Meningitis C: C 型髄膜炎ワクチン, Influenza: インフルエンザワクチン

図2：日本におけるHPVワクチンと他のワクチンの重篤有害反応の比較⁶⁻⁸⁾
(重篤例/100万接種)



3種混合：ジフテリア・百日咳・破傷風

4種混合：ジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオ

重篤な有害反応報告としては、痙攣、意識障害、全身の疼痛(頭痛・筋肉痛・関節痛・背部痛・その他の疼痛)、運動機能障害(麻痺・筋力低下・脱力・不随意運動)、しびれや知覚障害、めまい・低血圧・頻脈発作・嘔気・嘔吐・下痢などの自律神経症状、呼吸困難・喘息などの呼吸機能障害、内分泌障害(月経異常・月経過多)、光過敏・音過敏、不安・焦燥感・幻覚・過食などの精神症状、記憶障害・見当識障害・集中力低下などの高次脳機能障害や認知機能障害、睡眠障害・過眠・突発性の睡眠発作など多彩で複雑な症状が含まれており、これらの症状の結果、学習が阻害され、高度の疲労感や意欲低下を訴え、日常生活にも障害を来すようなケースも少なくない¹¹⁻¹⁴⁾。なお、以下では、これらの症例に見られる多様な症状を包括して「HPV ワクチン接種後症状」と表記する。

これらの症例は、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、体位性起立性頻脈症候群(POTS)、慢性疲労症候群(CFS)、線維筋痛症(FMS)などと症状的に重なる部分が多いため、HPV ワクチン接種後にこのような症状を示す患者にはさまざまな異なる病名がつけられ、全体をワクチン接種に起因する病態として統一的に捉えようとする医療側の努力は乏しい。そのため、それぞれの患者は既存の疾患概念の中から選んだ最も近似するカテゴリーに分類され、ワクチン接種後にたまたま症状が発現した単なる「紛れ込み」と解釈されたり、それでも該当する病名がない患者は心因反応や詐病のように扱われ、さらなる精神的苦痛を受けている。これは必ずしも日本だけに限ったことではなく、諸外国にも同様な状況に置かれている患者が多いことが報じられている^{5,17)}。

このような状況下で WHO や各国の保健当局が行うべきことは、はじめからワクチンとの因果関係を排除するのではなく、疑わしい事例も含めて、できるだけ幅広く症例報告を収集し、まずその被害実態について詳細な聴き取りと診察・検査を行い、そこから浮かび上がってくる臨床データをもとに必要な症例対照研究やコホート研究を実施することである。

(2) 厚生労働省による検討

声明は、日本について、「国の専門家委員会が臨床データを検討した結果、症状はワクチンに関連していないという結論に達した」と指摘しているが、この専門家委員会の検討には非常に問題がある。声明が指摘する、日本の厚生労働省が設置した専門家による審議会(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、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会)は、2014年1月20日、HPV ワクチン接種後に多数発生している広範な疼痛または運動障害は、針を刺した疼痛の刺激や不安が惹起した心身の反応であり、ワクチンの成分が原因ではないとの見解を示した¹⁸⁾。

しかし、この見解を発表した当時の審議会の委員には、実際に HPV ワクチン接種後症状を訴える患者を多数診察した医師はほとんど含まれていない。そして、審議会の検討は、専ら疼痛及び運動障害に焦点を絞り、接種後に見られる他の多様な症状を無視している。一般に医薬品の規制当局では、査定官が MedDRA や ICD10 等の用語辞書に基づいて、有

害反応報告を分類し、コード化して、その薬が原因であるという証拠の探索を行っているが、このような方式では現実の報告に基づいて原因探査を行うのは困難である。詳細な記述は、我々が知らないこと、知るべきことを教えてくれるが、コード化した情報だと、これらの記述の大半が見えてこないからである。日本の厚生労働省の HPV ワクチン審議会の議事録をみても、通り一遍の議論を行っただけで因果関係を否定している¹⁸⁾。また、接種後1か月以上経過してから発症した症例を検討対象から外しているが、その後の調査で HPV ワクチン接種後相当な期間を経て発症する症例が少なくないという事実が明らかにされている^{11,13)}。さらに、GACVS が海外データの1例として挙げているフランスの医薬品・医療機器安全局 (ANSM) の調査でも¹⁹⁾、より長期の調査期間が設けられおり、具体的には、最終接種からギラン・バレ症候群発症までの期間の中央値は 4.6 か月、四分位範囲は 0.9~11.3 か月に及んでいる。事実、厚労省自体もその後観察期間を延長しているのである。

心身の反応が原因であるとしたその判断方法にも問題がある¹⁸⁾。審議会は、考えられる原因として①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④心身の反応を挙げた上で、①~③については、症例にこれらの原因では説明できない要素が少しでもあればそれを理由に否定する一方、④については、心身の反応を示唆する所見があればこれと矛盾する所見があっても心身反応と認めている。このようなアプローチは恣意的であり、このような結論は方法論的にも受け入れられない。

この審議会の結論は、HPV ワクチン接種後症状の患者を実際に診察した医師・研究者らによって、全ての症状を心身の反応で説明するのは困難であるなどの批判がなされ、いまでも十分な支持を得るに至っていない。さらに、この審議会の委員 15 名のうち 11 名が HPV ワクチンの製造販売業者との間に密接な関係を有しており、人々がより広範囲の専門家に関連データを再検討してほしいと要求するのは当然のことである²⁰⁾。このように、日本においては、HPV ワクチンの安全性が確認されたとは到底言えない状況にあり、国民が HPV ワクチンの安全性について感じている強い不安は正当なものである。

(3) GACVS 声明が主張する安全性の根拠についての批判

声明は、HPV ワクチンの安全性について、本ワクチン接種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と述べ、事実上 HPV ワクチンの接種勧奨を中止している日本の対応を批判している。しかしながら、GACVS がワクチンの安全性の根拠として挙げている研究論文^{19, 21-25)}には、次に述べるような根本的疑問がある。

① 自己免疫疾患の遺伝学的基礎

ほとんどの自己免疫疾患には複雑な多遺伝子形質が関わっている。罹患患者は疾患感受性に関わる複数の遺伝的多型を受け継いでおり、これらの遺伝子が環境要因と協調的に作用して疾患を引き起こしているのである。ある特定の自己免疫疾患患者では一般健常集団と比べてある型の HLA 対立遺伝子(アレル)が高頻度で検出されることはよく知

られている事実である²⁶⁾。

現在、HPV ワクチンの安全性を示す一番の根拠とされていることは、他のワクチン接種者や一般住民と比べて、HPV ワクチン接種者における自己免疫疾患罹患率に統計的有意差がないということである。しかし、一般集団の中で遺伝学的に疾患感受性の高い人が占める割合は少数で限られているから、単純に一般集団の中での自己免疫疾患の罹患率を比較してみても統計的有意差が得られない公算が大きい。従って、この点を考慮していない議論は HPV ワクチンの安全性を示す根拠とすることはできない。多くの自己免疫疾患のベースライン発症率が非常に低いことを考慮するならば、ワクチン接種と自己免疫疾患との関連を科学的に検証するうえで重要な点は、慎重で大規模な市販後調査の実施はもちろんのこと、多数症例での統計学的解析とともに、個々の患者における免疫学的特性等も踏まえつつ個別症状の詳細な分析を行うことである²⁷⁾。

② コーディングと“不都合な”事実の隠蔽

医薬品規制庁や製薬産業においては、患者カルテにあるすべての有害事象はコンピュータ処理のためにコード化される結果、生データの中に含まれる詳細な事柄が失われてしまう。これは臨床的に重要な事柄や薬の危険性の度合いを隠すことになる^{28,29)}。その結果彼らが行ったことは、HPV ワクチン接種後症状を総合的にとらえる代わりに、これをばらばらに切り離し、既存疾患概念の枠組みの中で遡及的に分析したにすぎないのである。

③ パラダイム・シフト

ヒトパピローマウイルスにはさまざまな免疫回避の仕組みが供っており、感染に対する免疫システムの寛容度を増し、生体の微小環境を変えて感染に対する脆弱性をさらに促し、子宮頸部内上皮腫瘍の発達を容易にする。このような免疫回避機序に対抗するため、HPV ワクチンは非常に高い抗体レベルを 10 年以上にわたって維持するように設計されている^{30,31)}。つまり、HPV ワクチンは従来の「ワクチン」とは全く異質のものであり、これは「パラダイム・シフト」と呼んでも過言ではない。このような HPV ワクチンの特殊性を考慮するなら、安全性のチェックも入念に行うことが必須なのである。

III. 有効性について

声明は、「HPV ワクチンが HPV 関連の臨床的帰結に及ぼす効果に関しては、前がん病変への効果も含めて、すでに十分に確立している」と述べるが、HPV ワクチンの有効性は、以下に述べるとおりきわめて限定されたものである。

(1) 有効性の限界

まず、HPV ワクチンの効果について証明されているのは前がん病変 (CIN) を予防する

効果のみで、子宮頸がんそのものの予防効果は確認されていない。その前がん病変に対する効果も、現在日本で承認されているサーバリックス及びガーダシルが有効とされるのは HPV16 型及び HPV18 型のみであり、日本の子宮頸がん患者における 16 型及び 18 型の割合は私たちが最も信頼できると考える研究では 50%にとどまる³²⁾。

また、たとえハイリスク HPV に感染しても、がんの原因となり得る持続感染に至るのは 10%以下であり、さらに前がん病変 (CIN) に至ったとしてもその大多数はがんに至る前に消失する^{33,34)}。その結果、HPV 感染者のうち、(浸潤) がんの発症に至るのは 0.15%にとどまるという指摘もある^{35,36)}。また、がんを発症しても定期的な検診を受けていれば、早期に発見して適切な治療 (手術・放射線・薬物治療) を行うことで相当数の患者は救命可能である。これらの事実を総合すると、さまざまな問題を抱えた現行の HPV ワクチン接種を十代の少女たちに強いるよりは、検診と早期発見の重要性を周知し、誰でも容易に子宮がん検診を受けられるような環境整備を図ることのほうが子宮頸がん予防には遙かに効果的である。

HPV ワクチン接種を推進する人々はしばしば HPV ワクチンが子宮頸がん予防に 98-100%有効だと言うが、これらの数字は相対リスク減少 (RRR) を表すパーセンテージである。RRR は誤解を生じやすいし、ときには効果や害を誇張するために意図的に誤用されることがある^{37,38)}。実際には、HPV ワクチンで期待する絶対リスク減少 (ARR) はたかだか 0.1~0.7%に過ぎない。しかも、それは前がん病変をきたすリスクを低下させただけで、子宮頸がんのリスクについては不明のままである。

(2) 代替手段としての検診

さらに、子宮頸がんの対策としては、子宮頸がん検診の受診を促すことも重要である。日本における子宮頸がん健診の受診率が、欧米に比して低いことは以前から指摘されている。特に、妊娠経験のない若い女性にとって婦人科を受診することへの抵抗感があるから、同性による検査や、検体の自己採取による提出が広く行われれば、検査を受ける人は格段に増えるはずである。検診手段の改善とその普及によって早期に発見して適切な治療を行うことで、子宮頸がんによる死亡率を大幅に減少させることが期待できる³⁹⁾。

IV. 結語

HPV ワクチンの擁護者は、ワクチン接種後に不調を訴える者は全接種者の中の例外的な一部であり、そのリスクはワクチンによるがん予防の利益に照らして考えるべきだと言う。しかし、HPV ワクチン接種後に不調を訴える者や、重篤で遷延する有害反応例が、他のワクチンに比べてはるかに多い。これは他の国々でも同様であり、重篤で複雑な症状が長期にわたって重層的に進展するという特異な病像も共通している。

それまで健康で充実した日々を送っていた少女が、突然に苦痛と不安に苛まれ、人生の夢や望みが中断されてしまう。HPV ワクチン接種後症状は、大きな不利益をもたらし、重

篤な例では簡単な計算もできず、重度の記憶障害、学習障害をきたし、疼痛や運動障害によって、歩行が困難になったり、寝たきりとなるなど、日常生活の多岐にわたる支障をきたし、通学や進学 of 断念を余儀なくさせる。莫大な社会的出費を強いられるばかりでなく、生活や人としての尊厳さえも崩壊してしまうのである。

その上、この症状の治療手段は未だ確立していないし、重篤な有害反応を起こしやすい人・起こしにくい人をあらかじめ見分ける手段もない。HPV ワクチンの安全性に対する重大な懸念とその限定的効果を比較衡量したとき、少なくとも子宮頸がんの死亡率が欧米諸国と同等に低く抑えられている日本において、国がワクチンの接種を勧奨する説得性ある理由は認められない。現状において、日本政府が HPV ワクチンの接種勧奨を事実上中止しているのは妥当であり、この決定に対する GACVS の批判は不当である。

GACVS は、HPV ワクチン接種後症状について自ら調査をしていないにもかかわらず、日本という一加盟国の個別政策を批判し、その権威をもって特定の政策を押しつけようとしているが、保健医療システムの強化を究極目標として掲げている WHO が、国際組織として果たすべき責任を誤ったものであり、我々はこの批判に強く抗議するものである。

文献

- 1) ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告） 2013年6月14日
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000091963.html>
- 2) Global advisory committee on vaccine safety : Statement on safety of HPV-vaccines 17 Dec. 2015
http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS HPV_statement_17Dec2015.pdf?ua=1-
- 3) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite guideline Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A
<https://www.imim.es/media/upload/arxius/MEDIA436.pdf>
- 4) 第19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、平成28年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料16&17、2016年5月23日
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000125164.html>
- 5) Tomljenovic L, Shaw CA: Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds? Ann Med 2013; 45(2):182-93.
- 6) 第18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、平成28年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料、2016年4月12日

- <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000121045.html>
- 7) 第19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、平成28年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料、2016年5月23日
- <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000125164.html>
- 8) 「『ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン（子宮頸がん予防ワクチン）接種推進に向けた関連学術団体の見解』に対する意見書」、薬害オンブズパーソン会議、2016年7月4日
- <http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=922>
- 9) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Paper provided by MHRA for Joint Committee on Vaccination and Immunisation June 2010: Vaccine associated suspected adverse reactions reported via the Yellow Card scheme during 2009.
- 10) 平成25年度第6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、平成25年度第7回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）第二部資料5、2013年12月25日
- <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000035611.pdf>
- 11) Kinoshita T et al. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. Intern Med. 2014;53(19):2185-200.
- 12) 横田俊平他. ヒト・パピローマウイルス・ワクチン関連神経免疫異常症候群の臨床的総括と病態の考察. 日本医事新報 2015.;No.4758:46-53、2015年7月4日
- 13) Hirai T et al. Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system. The Autonomic Nervous System 2016; 53:49-64.
- 14) 池田修一. 子宮頸がんワクチンの副反応と神経障害. BRAIN and NERVE—神経研究の進歩. 2015; 67(7):835-43.
- 15) Lawrence G et al. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2007. Commun Dis Intell. 2008;32(4):371-87.h
- 16) National Vaccine Information Center. An Analysis by the National Vaccine Information Center of Gardasil &Menactra Adverse Event Reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). February 2009
- 17) Brinth L, Theibel AC et al. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. Dan Med J 2015;62(4):A5064
- 18) 2014年1月20日 平成25年度第7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、平成25年度第8回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会

安全対策調査会 議事録

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000091998.html>

- 19) Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes: étude Pharmacoépidémiologique.
http://ansm.sante.fr/content/download/80841/1023043/version/1/file/Ansm_gardasil-Hpv2_Rapport_September-2015.pdf
- 20) 「厚生労働省の審議会の利益相反管理ルールの見直しを求める要望書－HPVワクチンに関する審議会委員の利益相反を踏まえて－」（2014年4月）
http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/riekisouhan_kanriminaoshi_youbousho.pdf
- 21) Rasmussen TA, Martin R S Jørgensen et al. Use of population based background rates of disease to assess vaccine safety in childhood and mass immunization in Denmark: nationwide population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e5823
- 22) Arnheim-Dahlström L, Pasternak B et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunization of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5906
- 23) Callreus T, Svanstrom H et al. Human papillomavirus immunization of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. *Vaccine* 2009 May 14; 27(22):2954-8.
- 24) Descamps E, Hardt K, Spiessens B et al. safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin.* 2009 May; 5(5):332-40.
- 25) Chao C, Klein NP, Velicer CM et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med.* 2012 Feb; 271(2): 193-203.
- 26) Abbas AK et al. Immunologic tolerance and autoimmunity. In: *Cellular and Molecular Immunology*, 8th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015, pp.315-337.
- 27) Castiblanco J and Anaya J-M. Genetics and vaccines in the era of personalized medicine. *Current Genomics* 2015;16(1):47-59.
- 28) Healy D. Doctoring the data. In: *Pharmageddon*. Univ. of California Press, Berkeley and Los Angeles, 2012, pp96-128.
- 29) Herxheimer A. Pharmacovigilance still neglects patients. *The Informed Prescriber* 2014;29(5):75-79. [in Japanese]
- 30) Einstein MH et al. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(12):3435-3445.
- 31) Naud PS et al. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(8):2147-2162
- 32) Asato T et al. A large case-control study of cervical cancer risk associated with human

- papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping. *J of Infectious Disease* 2004; 189:1829-32.
- 33) Ho GY et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New Engl J Med* 1998; 338:423-28.
- 34) Woodman CB et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2001;357(9271):1831-6.
- 35) 川名敬・八杉利治「ヒトパピローマウイルスと腫瘍性病変」『化学療法の領域』2006年10月号 (Vol.22 No.10) 1521-1528.
- 36) Department of vaccines and other biologicals. The current status of development of prophylactic vaccines against human papillomavirus infection. Report of a technical meeting. Geneva, 16-18 Feb, 1999.
- 37) Stadel BV et al. Misleading use of risk ratios. *The Lancet* 2005; 365:1306-07.
[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(05\)61024-0.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(05)61024-0.pdf)
- 38) Gigerenzer G Making sense of health statistics. *Bulletin of the WHO* 2009;87:567.
<http://www.who.int/bulletin/volumes/87/8/09-069872/en/>
- 39) Quinn M, Babb P et al. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*. 1999 Apr 3;318(7188):904-8.