

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業  
HPVワクチンの安全性に関する研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡部 信彦

令和元(2019)年 5月

## 目 次

I . 総括研究報告		
HPVワクチンの安全性に関する研究	-----	1
岡部 信彦		
(資料1) HPVワクチンの安全性に関する研究	実施計画書	
(資料2) HPVワクチンの安全性に関する研究	の説明(同意書)	
(資料3) HPVワクチンの安全性に関する研究	初回アンケート調査票	
(資料4) HPV調査登録呼びかけパンフレット		
II . 分担研究報告		
1 . HPVワクチンの安全性に関する研究	-----	57
斉藤 和幸		
2 . HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に 関する脳神経医学の面からの解析	-----	61
池田 修一		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	63

## HPVワクチンの安全性に関する研究

研究代表者 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 所長

### 研究要旨

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は2009.9.にサーバリクス®、2011.7にガーダシル®が承認され、2010.11「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4.より定期接種A類として、広くHPVワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6.積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017年度厚生科学研究「子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究（研究代表者：祖父江友孝）」の「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者51名について平均9.1か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象を発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握することを目的とする。平成30年度（2018年度）には、祖父江班が作成した調査項目を再検討し、医療機関 base ではなく患者本人が入力することが可能かつ予後調査に重要と考えられる変数を同定し、固定された調査項目に基づいて web 入力システムの構築を行った。厚生労働省、PMDA と協働して患者個人に直接研究参加への依頼を行えるよう協議を行った。2019年度には、参加の同意を得られた患者個人によって web 入力された情報を集計する予定である。

また、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする目的で2013年7月～2018年10月までにHPV ワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

### 研究分担者

齊藤和幸 国立成育医療研究センター臨床研究センター・センター長  
池田修一 信州大学医学部附属病院難病診療センター・特任教授

### 研究協力者

祖父江 友孝 大阪大学大学院医学系研究科 社会医学講座環境医学 教授  
喜多村 祐里 大阪大学大学院医学系研究科 社会医学講座環境医学 准教授  
牛田 享宏 愛知医科大学 学際的痛みセンター センター長  
尾張 慶子 愛知医科大学 学際的痛みセンター 助教  
日根野 晃代 信州大学医学部附属病院 脳神経内科・難病診療センター 講師  
小林 徹 国立成育医療研究センター 臨床研究センター 企画運営部 部長  
三崎 貴子 川崎市健康安全研究所 企画調整担当部長

## A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は 2009.9. にサーバリクス®、2011.7 にガーダシル®が承認され、2010.11 「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4. より定期接種 A 類として、広く HPV ワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6. 積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017 年度厚生科学研究「子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究（研究代表者：祖父江友孝）」の「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者 51 名について平均 9.1 か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象が発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握し、また患者ニーズを把握することを主な目的とする。

また、研究分担者池田は、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、その成因を明らかにする目的で信州大学病院を受診した当該女性患者について脳神経医学の面からの解析を行い、加えて HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索を行う。

## B. 研究方法

1 .HPV ワクチン接種後に生じた症状の経過とニーズを探索する縦断的観察研究（岡部、斉藤、池田）

【研究の目的】HPV ワクチン接種後に疼痛や運動障害等一定の臨床症状を生じた患者における長期的な症状経過や患者ニーズを明らかにすること。

【研究デザイン】後方視的 + 前方視的コホート研究

【対象患者】HPV ワクチン接種後に有害事象が生じた患者であって医療機関受診歴のある者（平成 29 年度までに祖父江班フォローアップ調査に登録した者も含む）のうち同意を得た者を対象とする。

なお、症状が継続している者を基本的な対象とするが、既に回復している者についても簡素な調査票によりできるだけ状況を把握することとする。

【方法】患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査

基本的には患者本人から研究班が直接収集する事とするが、患者本人からの情報収集が不可能な場合には親権者等からの代理回答も可能とする。また、今回の調査では祖父江班における調査で行われた医療機関の関与を必須とはしていないが、患者本人への説明同意の際には以下について文書で説明し、同意を取得する。

現在通院している医療機関名の記載を求め、必要に応じて問い合わせを行う場合があること

研究への参加の有無及び回答内容は救済認定の継続には無関係であること

患者への説明同意については下記の手順に基づいて実施する。

厚労省及び関係機関等の協力を得て、研究対象者に対し連絡し、参加希望がある場合には研究班への登録を依頼する。

研究班から患者本人に対して研究協力依頼を行う及び同意取得しメールアドレスを提供していただいた後、研究登録案内のメールメールアドレスに配信し正式登録する。

構造化されたアンケート調査は登録したメールアドレスに紐付け、定期的に web アンケート調査システムを使用して送付し回答を得る。定められた期間内に回答を得られなかった場合は再度回答を促すメールでの連絡を web アンケート調査シ

ステム経由で行う。

収集されたデータは匿名化した上で解析し、結果を集計する。

【調査項目】祖父江班の現行の調査項目を基本として、より入力と解析が簡便になるよう調査項目の一部分と調査回数について再検討を行う。また、謝金に関しては患者負担の程度に見合った額になるよう金額について再検討し、事務処理の簡素化を目的に電子マネーや Amazon 商品券等の現金振込以外の方法についても検討する。

#### 【倫理面への配慮】

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り研究を実施する。

本研究実施前及び研究実施期間中を通じて、各研究実施施設にて開催される倫理審査委員会において、本研究の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を得て行う。

川崎市健康安全研究所倫理審査委員会承認：  
H.31.2.4 (30-3)

国立成育医療センター倫理審査委員会承認：  
H31.3.22 (2129)

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する  
脳神経医学の面からの解析（池田）

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにすることを目的として、2013年7月～2018年10月までに HPV ワクチン接種後の有害事象の疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

#### 【倫理面への配慮】

信州大学医学部倫理委員会承認：No.4128,4150

### C. 研究結果

1. HPV ワクチン接種後に生じた症状の経過と二

ーズを探索する縦断的観察研究（岡部、斉藤、池田）

#### （1）研究実施計画の作成

主任研究者、分担研究者、研究協力者、厚生労働省等と綿密に連携し、研究実施計画書を作成した（資料1）。

概要は以下の通り。

研究デザイン：後方視ならびに前方視的コホート研究。

研究期間：機関の長による研究実施許可日～西暦2021年03月31日迄（延長の可能性あり）

研究対象者：以下の1）かつ2）にあてはまる患者を対象とする。

1）日本国内で HPV ワクチン接種を受けた後に健康上の不具合が生じた者

2）患者自身、もしくは患者本人からの情報収集が不可能な場合には親権者から、研究参加の同意を得られた者

目標登録者数：本研究は探索的な疫学研究であるため研究参加者が多いほどより精度が高い情報が得られるため、可能な限り多くの患者登録を目指す。法に基づく救済制度で認定を受けた者は延べ326名（予防接種法における救済認定者24名、PMDA法における救済認定者302名、予算事業における救済認定者214名：平成30年4月末時点。但し、PMDA法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）である。前回の祖父江班における大規模疫学調査の解析対象者は51名であった。これらの事前情報を踏まえ、研究期間中に100症例程度を本研究に登録する事を見込んでいる。

調査項目：本研究では、祖父江班の調査項目を基本として構築したデータ構造に基づき、ウェブアンケート調査により定期的に調査する。調査に先立ち、研究参加同意者には、登録したメールアドレス宛にウェブアンケートに接続する URL が送付され、研究参加者は、このウェブサイトへ接続することでアンケートに回答する。ウェブアンケート調査票には以下の項目を記載する。

- ・患者背景
- ・接種ワクチン名、接種年月日

- ・接種後に生じた症状に関する情報
- ・治療に関する情報
- ・入院に関する情報
- ・日常生活、就学就労の困難に関する情報
- ・医療や社会的支援に対する希望など

解析方法：本研究にて得られた臨床情報は、統計学的な検定は実施せずに要約値(割合、平均値、中央値、最頻値、四分位範囲、最大値最小値)を示す。また、調査対象者の属性によるサブグループ解析を実施する。

資料2はアンケート調査同意書、資料3は調査票、資料4は研究参加登録の呼びかけのためのパンフレットである。いずれも本報告書作成時点で未完であり、細部修正の可能性がある。

## (2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRIの協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。ウェブシステム上で研究参加の同意を得た研究対象者自身が、ウェブアンケートシステムにアクセスして質問項目に回答することで、データはシステム上に蓄積される。定められた期間内に研究参加者より回答を得られなかった場合は、再度回答を促す連絡が、ウェブアンケート調査システム経由でメールアドレスに送付することが可能であり、初回調査から3~6ヶ月程度毎に再度ウェブアンケートへのリンクをメールアドレスに送付することによって追跡調査を継続し、初回と同様に臨床情報を収集する方式とした。ウェブアンケートシステム上で収集した個人識別可能情報が含まれない臨床情報は、ウェブ入力システムの構築・管理委託先である(株)SSRIがウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。ウェブ入力システム上で収集した臨床データは、個人識別可能情報を含んでおらず、公表の際には、統計解析などの処理を施して個人を特定できない状態で公表する。

(3) その他 2018年度は、WHO 予防接種の安全性に関する国際顧問委員会(GACVS)に岡部は委員として委員会に出席、また研究協力者・三崎と

WHO 西太平洋地域(WPR)における予防接種で予防できる感染症に関する専門家会議(TAG Meeting)に出席し(岡部はWHOより招聘)世界およびWPRにおける当該ワクチン接種状況及び効果と安全性について情報収集し、また各国の担当者、専門家と情報交換した。

また、研究代表者岡部は、HPV ワクチンの安全性に関する班会議の立ち上げと、それぞれの分野の専門家を訪問または招請し情報収集した他、本研究への参加を依頼し、患者らの情報を集計した後の多要因を含めた総合的な解析を行う体制を構築した。

## 2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する脳神経医学の面からの解析(池田)

(1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPV ワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経過しており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。

(2)有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

(3)平成31年3月9~15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen 医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen 医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPV ワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手し

た。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにある CellTrend GmbH 研究所を訪問し、ELIZA 法に精通している Haerald Heidecke 博士と意見交換を行った。

#### D. 考察

・平成31年度(2019年度)からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成31年度(2019年度)より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題・未解決点はまだ多くあり、引き続き円滑な研究実施に向けた手当て、調整を行っていく必要がある。

・HPVワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものもあると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

#### E. 結論

・HPVワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

・HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の

発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPVワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

#### F. 健康危険情報

現時点でなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. *Immunol Res*, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応：わが国の現状. *昭和学会雑誌*, 78(4):303-314, 2018.

##### 2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
（総括・分担）研究報告書

HPVワクチンの安全性に関する研究

研究分担者 齊藤和幸 国立成育医療研究センター臨床研究センター センター長

研究要旨

HPV ワクチンの安全性を評価するため、研究実施計画を作成し、倫理審査委員会の実施許可を得た。患者さんから直接アンケート結果を収集することを可能とするウェブアンケートシステムを構築した。関係省庁等と連携して調査案内を送付する手順、アンケート運用の手順、データ解析の手順、謝金支払いの手順等研究運用に関連するフローを整備し、平成 31 年度よりアンケート調査を開始するための基盤構築を行った。

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。公衆衛生上最大の問題点は 16 型 18 型を主とした HPV 感染が子宮頸がんを発症することにある。わが国における HPV 感染症対策として、2009 年 9 月に 2 価の HPV ワクチン（サーバリクス）、2011 年 7 月に 4 価の HPV ワクチン（ガーダシル）が承認され、2010 年 11 月より「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」として広く接種が行われるようになり、2013 年 4 月より HPV ワクチンは定期接種（A 類）となった。

しかし、HPV ワクチン接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」を有する患者が報告されたことから、2013 年 6 月以降積極的な接種勧奨が差し控えられ、ワクチンの取扱いについては、予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会において継続して審議が行われている。その後、複数の調査研究が行われてきた。主なものとして 2015-2017 年に、厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究」（研究代表者：祖父江友孝）の一課題である「症例フォローアップ調査」（HPV ワクチンに係る診療体制における協力医療機関等を受診している方を対象とした調査研究）が行われた。その調査によ

ると、全国の HPV ワクチン接種後の症状に係る診療に携わる病院を対象にアンケートを行い、HPV ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者の有無を尋ねた結果、「HPV ワクチン接種後に生じた」とされる症状と同様の多様な症状」の有訴率は、12～18 歳女子全体では人口 10 万人あたり 40.3 人、HPV ワクチン接種歴がない 12～18 歳女子では人口 10 万人あたり 20.4 人と推計された。さらに、有症状患者 51 名について「就学・就労状況」や「本人の自覚する病気の状態」の変化パターンについての追加解析が行われた。しかし、観察期間は平均 9.1 ヶ月であり、長期的な臨床症状や生活状況の経過は未だ明らかになっていないため、有症状者に対してどのような社会的支援体制を整備すべきか検討できていない。

本研究では、HPV ワクチン接種後に症状を生じた患者における、長期的な症状経過や予後、それらの症状による患者の日常生活における不具合の程度、医療的・社会的ニーズを縦断的に調査することを目的とする。また、本分担研究では研究計画書の作成やアンケート調査システムの構築を含む研究実施体制構築を目的とする。

B. 研究方法

主任研究者、分担研究者、研究協力者、厚生労働省等と綿密に連携し、研究実施計画書を作成し、倫理審査委員会の実施許可を平成 30 年度



中に得る。

作成された研究実施計画に基づき、患者さんから直接アンケートを収集し謝金を支払うことができる、ウェブアンケートシステムを構築し、平成 31 年度よりアンケート結果を収集するための運用体制を確立する。

### C. 研究結果

#### (1) 研究実施計画の作成

主任研究者、分担研究者、研究協力者、厚生労働省等と綿密に連携し、研究実施計画書を作成した。研究実施計画の概要を以下に示す。

研究デザイン：後方視ならびに前方視的コホート研究。

研究期間：機関の長による研究実施許可日～西暦 2021 年 03 月 31 日迄（延長の可能性あり）

研究対象者：以下の 1) かつ 2) にあてはまる患者を対象とする。

- 1) 日本国内で HPV ワクチン接種を受けた後に健康上の不具合が生じた者
- 2) 患者自身、もしくは患者本人からの情報収集が不可能な場合には親権者から、研究参加の同意を得られた者

目標登録者数：本研究は探索的な疫学研究であるため研究参加者が多いほどより精度が高い情報が得られるため、可能な限り多くの患者登録を目指す。法に基づく救済制度で認定を受けた者は延べ 326 名（予防接種法における救済認定者 24 名、PMDA 法における救済認定者 302 名、予算事業における救済認定者 214 名：平成 30 年 4 月末時点。但し、PMDA 法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）である。前回の祖父江班における大規模疫学調査の解析対象者は 51 名であった。これらの事前情報を踏まえ、研究期間中に 100 症例程度を本研究に登録する事を見込んでいる。

調査項目：本研究では、祖父江班の調査項目を基本として構築したデータ構造に基づき、ウェブアンケート調査により定期的に調査する。調査に先立ち、研究参加同意者には、登録したメールアドレス宛にウェブアンケートに接続する URL が送付され、研究参加者は、このウェブサイトへ接続することでアンケートに回答する。ウェブアンケート調査票には以下の項目を記載する。

- ・患者背景

- ・接種ワクチン名、接種年月日
- ・接種後に生じた症状に関する情報
- ・治療に関する情報
- ・入院に関する情報
- ・日常生活、就学就労の困難に関する情報
- ・医療や社会的支援に対する希望など

解析方法：本研究にて得られた臨床情報は、統計学的な検定は実施せずに要約値（割合、平均値、中央値、最頻値、四分位範囲、最大値最小値）を示す。また、調査対象者の属性によるサブグループ解析を実施する。

#### (2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRI の協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。

ウェブシステム上で研究参加の同意を得た研究対象者自身が、ウェブアンケートシステムにアクセスして質問項目に回答することで、データはシステム上に蓄積される。定められた期間内に研究参加者より回答を得られなかった場合は、再度回答を促す連絡が、ウェブアンケート調査システム経由でメールアドレスに送付することが可能であり、初回調査から 3~6 ヶ月程度毎に再度ウェブアンケートへのリンクをメールアドレスに送付することによって追跡調査を継続し、初回と同様に臨床情報を収集する方式とした。ウェブアンケートシステム上で収集した個人識別可能情報が含まれない臨床情報は、ウェブ入力システムの構築・管理委託先である(株)SSRI がウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。ウェブ入力システム上で収集した臨床データは、個人識別可能情報を含んでおらず、公表の際には、統計解析などの処理を施して個人を特定できない状態で公表する。

### D. 考察

平成 31 年度からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成 31 年度より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題は多く、次年度以降引き続き円滑な研究実施に向けた手当てを行っていく必要がある。

### E. 結論

HPV ワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

特記すべきことなし。

F. 健康危険情報  
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特記すべきことなし。

G. 研究発表

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業  
HPVワクチンの安全性に関する研究  
分担研究報告書（平成 30 年度）

（分担課題名）HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する  
脳神経医学の面からの解析

研究分担者 池田 修一 信州大学医学部附属病院難病診療センター 特任教授

#### 研究要旨

HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。主症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常である。過去5年3ヶ月間に信州大学医学部附属病院を受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であり、最近では有害事象を訴える患者数は減少している

#### A. 研究目的

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする。

#### B. 研究方法

2013年7月～2018年10月までにHPVワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPVワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

（倫理面への配慮）

信州大学医学部倫理委員会の承認を得ている  
(No.4128,4150)

#### C. 研究結果

- (1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPVワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経っており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。
- (2) 有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知

覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

- (3) 平成31年3月9～15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPVワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手した。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにあるCellTrend GmbH研究所を訪問し、ELIZA法に精通しているHaerald Heidecke博士と意見交換を行った。

#### D. 考察

HPV ワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものも

あると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群（CRPS）、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

#### E. 結論

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPV ワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus

vaccination: a temporal relationship. Immunol Res, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応: わが国の現状. 昭和学士会雑誌, 78(4):303-314, 2018.

#### 2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T.	Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship.	Immunol Res	66	723-725	2018
<u>池田修一</u>	子宮頸がんワクチン接種後 の副反応：わが国の現状.	昭和学士会雑誌	78(4)	303-314	2018.