

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。

令和元（2019）年度には、アンケート調査項目と研究対象者の最終決定を行い、研究実施計画書とアンケート調査票を改定後、ウェブアンケートシステムの構築、ならびに研究ウェブサイトを完成させた。令和2年2月より研究案内パンフレットを対象者に配布することで患者登録を開始した。令和2年3月31日時点で、3症例の有効なデータを収集した。

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6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200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、2019年度4名であり、最近は有害事象を訴える患者数は減少している。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して、自律神経受容体に対する自己抗体の関与が推測された。

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
竹原 健二 国立成育医療研究センター 研究所 社会医学研究部 ライフコース疫学研究室
井上 永介 聖マリアンナ医科大学 医学部 医学教育文化部門 (医学情報学)
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。

① 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

② 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。

① 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。

② 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。

③ 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。

④ 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ニーズを探索する縦断的観察研究 (岡部、斉藤、池田)

(1) 前回疫学調査のアンケート項目/結果を踏まえたアンケート調査票項目の決定

令和元年7月12日の班会議にて、前回疫学調査のアンケート項目/結果を踏まえ、アンケート調査項目と研究対象者の選定基準の最終確認、研究協力機関についての討議を行った。その結果、前年度作成したアンケート調査票のドラフトを改訂し、アンケート調査票内の質問項目を決定した。作成したアンケート調査票を研究計画書に反映し、令和元年10月に倫理審査委員会の承認を経て固定した。

(2) 研究対象者の選定基準作成

厚生労働省と複数回交渉を重ね、PMDA、リサーチセンター、地区町村などに研究協力依頼を行い、研究対象者の選定基準についての話し合いを重ねた。度重なる交渉にもかかわらず、リサーチセンターより研究の協力を得る事ができなかった“予防接種健康被害者福祉相談事業（保健福祉相談事業）の対象で健康管理支援手当の支給決定を受けた者及び受給者”を、研究対象者より除外した。そのため、研究計画書の改訂にともなうシステム変更等の追加の作業が必要となった。

(3) ウェブアンケートシステム・研究ウェブサイトの構築

ウェブアンケート調査会社（株式会社 社会情報サービス SSRI）にアンケートシステムの構築委託を行い、同社と連携して本年度初めよりウェブアンケートシステムの構築を開始した。上述の10月以降の研究計画変更などを踏まえ、委託会社との隔週の会議を行いながら、ウェブアンケートシステムの修正、構築を継続して行った。令和元年12月、委託会社より国立成育医療研究センターへウェブアンケートシステムが納品された。当院におけるシステムの検証作業を令和2年1月に終え、令和2年2月17日より稼働を開始した。

(4) 研究案内パンフレットの作成と配布

研究班、厚生労働省、関係団体、デザイナーとで協議を重ね、本研究を案内するパンフレットのデザインを令和元年10月に確定した。パンフレットには、研究対象者により異なる URL（予防接種法に

おける救済認定者用、PMDA 法における救済認定者用など)を用意した。パンフレットは11月に印刷が完了、成育医療センターへ納品され、令和2年1月に成育医療センターから厚労省へ届けられた。厚労省を介してPMDAや市区町村に引き渡され、令和2年2月17日から研究対象者に該当する者へ配布が開始された。

(5) 研究ウェブサイトの作成

委託会社との交渉を重ね、令和元年10月に研究説明用のウェブサイトを完成させた。ウェブサイトには、研究の概要、詳細、同意説明書を埋め込み、上述のパンフレットを受け取った研究対象者が、パンフレット上のURLを読み込むことでアクセスできるように設定した。ウェブシステム上、どの種類のURLよりアクセスがあったかを追跡できるように設定し、救済認定者数とアクセス数をモニターすることで、不正ななりすましを予防する策をとることとした。

ウェブサイトは、ウェブアンケートシステムの稼働開始とあわせて、令和2年2月17日にオープンした。

(6) 令和2年3月31日時点での患者登録状況
委託会社より、定期的に患者登録状況など現状の報告を受けている。令和2年3月31日時点で、アンケートアクセスは7件あり、問い合わせは1件あった。7件のアクセスのうち、3件は同意を撤回した。残る4件は、PMDAよりパンフレットを受け取った患者症例2件、自治体よりパンフレット受け取った患者症例2件であった。4症例のうち、1例は未記入部分があるため、最終的に3例の有効回答を得た。

(7) 問い合わせの対応

研究対象者からの本研究に関する問い合わせや、委託会社から謝礼金を支払う際の本人確認などに関する問い合わせの対応を常時行っている。

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6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、2018年度4名であった。HPVワクチン接種の積極的勧奨が中止されて6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、月経異常であった。

(3) 令和2年10月11~13日までロシアのサンクトペテルブルク大学で開催された国際自己免疫学学会に出席して、日本におけるHPVワクチン接種後の有害事象について発表し、同時に海外の研究者と意見交換を行った。

(4) ドイツ・ベルリンにあるCellTrend GmbH研究所の協力を得て、ELIZA法による自律神経受容体に対する自己抗体の検出法を確立した。本法を応用した結果、HPVワクチン接種後患者群では非接種者群に比して、自律神経受容体に対する複数の自己抗体が血清中で有意に上昇していることが判明した。しかし個々の症状とそれに対応する自己抗体の種類との関連は不明であった。

D. 考察

本年度は、アンケート調査項目と研究対象者の最終決定を行い、研究実施計画書とアンケート調査票の改定、倫理審査委員会の実施許可を再度取得した。平成31年度初めより開始していたウェブアンケートシステムの構築、ならびに研究ウェブサイトと令和元年度中に完成させ、令和2年2月より研究案内パンフレットを対象者に配布することで患者登録を開始した。令和2年3月31日時点で、3症例の有効なデータを収集した。今後の課題としては、協力医療機関での患者のリクルートの是非、対象患者に“なりすまし”た者の不正なウェブシステムへのアクセス・登録の予防などの課題が残されており、引き続き手当てが必要である。

また、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して、自律神経受容体に対する自己抗体の関与が推測され、本年度はこの点を示唆する研究成果が得られた。

E. 結論

・HPV ワクチンの安全に関する研究の患者登録、データ蓄積を開始できた。

・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大きく減少しており、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して、自律神経受容体に対する自己抗体の関与が推測された。

F. 健康危険情報

現時点でなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hineno A, Ikeda S, Schelbenbogen C, Heidecke H, Schulze-Forster K, Junker J, Riemekasten G, Dechend R, Dragun D, Shoenfeld Y. Autoantibodies against autonomic nerve receptors in adolescent Japanese girls after immunization with human papillomavirus vaccine. *Ann Arthritis Clin Rheumatol*, 2019;2(2):1014.

2) Hineno A, Kosho T, Kato H, Sekijima Y, Ikeda S. A case with XXXX syndrome who was incidentally diagnosed during

examination for suspected post-human papillomavirus vaccination syndrome. *Case Rep Clin Med*, 2019;8:239-244.

3) 岡部信彦：どうする HPV ワクチン—私の意見・提言. *外来小児科* 22(1):66-70, 2019.

2. 学会発表

1) Ikeda S. HPV and Autoimmunity. 4th International Academy of Autoimmunity. Saint Petersburg, Russia, October 11-13, 2019.

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