

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（令和元年度）

（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

#### 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～2019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.3659, 4128, 4150)

#### C. 研究結果

- (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

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. 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.
2. 学会発表
1. Ikeda S. HPV and Autoimmunity. 4<sup>th</sup> International Academy of Autoimmunity. Saint Petersburg, Russia, October 11-13, 2019.
- 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