

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接種後に生じた症状に関する治療法の確立と

情報提供についての研究

(H28-新興行政-一般-001)

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 修一

平成31（2019）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究 ----- 1
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）

II. 分担研究報告

1. 子宮頸がんワクチン接種後に重篤な神経障害を呈した患者の長期予後 ----- 4
池田 修一（信州大学医学部附属病院難病診療センター）
2. 子宮頸がんワクチン接種後副反応疑い患者の過去6年間の受診状況 ----- 6
池田 修一（信州大学医学部附属病院難病診療センター）
3. 東北大学病院神経内科における診療実態 ----- 8
青木 正志（東北大学大学院医学系研究科神経内科）
4. 子宮頸がんワクチン接種後に神経症状を呈した患者の当院における診察状況 ----- 9
桑原 聡（千葉大学医学部脳神経内科）
5. 関東地方における実態調査と診療，子宮頸がんワクチン接種後の脳障害と脳血流画像の対比、頭痛
機序の解明と治療 ----- 11
平井 利明（帝京大学医学部附属溝口病院神経内科）
6. モデルマウスを用いたワクチンの病態への影響の検討 ----- 13
中島 利博（東京医科大学医学部医学総合研究所）
7. HLA genotyping：HLA 対立遺伝子と子宮頸がんワクチン接種後副反応との関連解析 ----- 14
太田 正穂（信州大学医学部内科学第2）
8. 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する精神医学的研究 ----- 17
本田 秀夫（信州大学医学部子どものこころの発達医学教室）
9. 子宮頸がんワクチン接種後の体調不良：2016年度～2018年度当科受診例のまとめ ----- 23
楠 進（近畿大学医学部神経内科部門）
10. 子宮頸癌ワクチン接種後の副反応の特徴および治療法の検討 ----- 24
神田 隆（山口大学大学院医学系研究科神経内科学）
11. 子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する病態解析と治療法確立と疫学に関する研究 ---- 26
高嶋 博（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 28

子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究

研究代表者 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

子宮頸がん（HPV）ワクチン接種後副反応のわが国の実態をより正確に把握するために、厳格な診断基準を独自に作成して調査した。同ワクチン初回接種は2010年5月～2013年4月までの期間であり、症状発現は2010年10月～2015年10月までであった。特に2011年9月～2013年3月の期間に多く発生している傾向があった。2017年度、2018年度に研究班全体の施設を新たに受診した患者はそれぞれ17名、11名であったが、これらの患者の症状発現時期は2014年以前であった。したがって2015年10月以降、HPVワクチン接種後副反応と診断された新規患者は、国内で出ていないと推測される。同ワクチン接種後副反応患者60名の予後調査では、四肢の疼痛、振るえ、麻痺は半数以上で軽快していたが、疲労感、睡眠異常、月経障害の改善は乏しかった。本年度新たにイスラエルのテルアビブ大学とドイツのCell Trend GmbH 研究所との国際的研究協力体制により、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。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

青木 正志	（東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学 教授）
桑原 聡	（千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 教授）
平井 利明	（帝京大学医学部附属溝口病院神経内科学 准教授）
中島 利博	（東京医科大学医学部医学総合研究所 教授）
太田 正穂	（信州大学医学部内科学第二 特任教授）
本田 秀夫	（信州大学医学部子どものこころの発達医学 教授）
楠 進	（近畿大学医学部神経内科 教授）
神田 隆	（山口大学大学院医学系研究科神経内科学 教授）
高嶋 博	（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経内科学 教授）

A. 研究目的

本研究班では、i) 神経内科専門医から成る全国診療ネットワークを形成して、患者登録と詳しい実態調査を行う、ii) 病原性自己抗体と感受性遺伝子を含めた病態解明、特に脳障害と HLA geno-type との関連を明らかにする、iii) 血液浄化療法（免疫吸着）、ステロイドパルス療法を含めた新規治療法の開発を行う、iv) 疾患モデルマウスを作成して、その病態解明を行う、の四項目を掲げた。

B. 研究方法

HPVワクチン接種後副反応に関しては、診察希望のある患者さんをできるだけ速やかに診察して、個々の症状の発生時期と頻度を検討した（池田、平井、桑原、青木、楠、神田、高嶋）。特に脳症状がある患者では高次脳機能検査（WAIS-III、TMT試験）、脳SPECTを行い、発生機序を検討した（高嶋、桑原、池田）。また、本

病態における身体障害と精神障害の鑑別点を列挙した（本田）。新規治療法として、免疫吸着、ステロイドパルス療法を施行して、その効果を客観的指標で評価した。（桑原、高嶋、平井）。成因に関しては海外施設の支援を得て、血清中の自律神経受容体に対する自己抗体の検索を行った（高嶋、太田）。本病態の詳細を解析するために、疾患モデル作成を計画した。（中島）。

C. 研究結果

・研究代表者（池田修一）

- (1) 2013年7月～2018年10月までの5年3ヶ月間に HPV ワクチン接種後副反応疑いで信州大学病院を受診した女性は 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 名の合計 195 名であった。
- (2) これら 195 名の女性を我々の改訂診断基準にて検索し、ワクチン接種時期と副反応症状

の発現時期を検討した。この中で本ワクチンの副反応と診断された患者は87名であり、HPV ワクチン接種時期は2010年5月～2013年7月に渡り、特に2011年7月～11月に集中していた。副反応発現時期は2010年10月～2015年10月までであり、特に2011年9月～2013年3月の期間に多く発生している傾向があった。HPV ワクチン接種後副反応疑いで当院を受診する女性は最近2年間、極端に減少している。また、直近の2年間に受診し、本ワクチンの副反応と診断された13名の症状発現時期は1名を除いて2014年2月以前である。したがって昨年と本年度のデータから、2015年10月以降は日本人思春期女性に新規副反応発現患者がでていないと推測される。

- (3) 子宮頸がんワクチン接種後に重篤な神経障害を呈した5名の5年間に渡る観察では、i) 重篤化の主症状は持続する高度な無気力状態 (asthenic state) であり、重篤例は経管栄養を必要とした、ii) 症状の回復は非常にゆっくりであり、iii) 寛解後も再増悪が見られるため注意深い経過観察が必要である、の三点が判明した。
- (4) 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。

・研究分担者(高嶋 博)

- (1) 2018年度1名の新規受診者は1名であった。
- (2) HPV ワクチン接種後神経障害が疑われる新規患者の発生は2017年度以降ゼロである。

・研究分担者(桑原 聡)

- (1) 2015年3月～2018年10月までにHPV ワクチン接種後神経障害で受診した女性は20名であり、2018年度の新規受診者は0名であった。
- (2) 自律神経機能検査では4名に体位性起立頻脈症候群(POTS)を、脳SPECT画像では10名に血流低下を、7名に高次脳機能検査にて処理速度の低下がみられた。

・研究分担者(平井利明)

- (1) 2018年度の新規受診者は4名であった。
- (2) HPV ワクチン接種後副反応疑いで、2014年3月～2017年10月の間に受診した患者は134名であり、居住地は1都1道1府17県であった。この中の72名が登録され、詳細な検査を受けた。

- (3) Modified ranking scale (mRS)低下のピークは初回接種から4年目にあった。脳SPECTを施行した40名中37名で異常が見られ、特に前部帯状回の血流低下が高頻度に検出された。17例に脳槽シンチグラフィーが行われ、10例で早期膀胱移行像、髄液漏出像、24時間後のRI残存率の低下などのいずれかの異常所見が見られた。
- (4) 硬膜外自家血注入療法を17例に施行して、15例で難治性頭痛の改善を含む症状の軽快が得られた。

・研究分担者(神田 隆)

- (1) 2018年度の新規受診者は0名であった。
- (2) 2013年10月～2018年10月の間にHPV ワクチン接種後副反応疑いで受診した女性は14名、この中の11名が難治性疼痛を訴え、9名が学校生活に支障があった。1名に免疫吸着を施行し、症状改善後中断したところ再発、以後定期的に免疫吸着を行うことで症状の寛解が維持されている。

・研究分担者(楠 進)

- (1) 2018年度の新規受診者は0名であった。
- (2) 2016年4月～2018年10月の間にHPV ワクチン接種後副反応疑いで受診した女性は9名、多くの患者の症状発現に心因的要因の関与が疑われた。

・研究分担者(青木正志)

- (1) 2018年度の新規受診者は0名であった。

・研究分担者(本田秀夫)

- (1) 2013年1月～2017年6月の間に国際誌に掲載されたHPV ワクチン接種後副反応に関する文献を検討し、本病態に関与する精神医学的状态をi) HPV ワクチン接種前からの精神医学的状态、ii) DSM-5の「身体症状及び関連症群」、iii) 症状発言を契機とした反応性精神疾患の3群として理解すべきと結論した。

・研究分担者(太田正穂)

- (1) 自律神経症状の発現と自律神経受容体遺伝子haplotypeとの関連の検索を開始した。

・研究分担者(中島利博)

- (1) 疾患モデルマウスの作成に関しては、C57BL6マウスにHPV ワクチンを接種し、その後百日咳毒素を追加投与することで脳障害を引き起こすマウス系が確立し、このマウスの脳脊髄液中の炎症性サイトカインの解析を開始した。

D. 考察

HPV ワクチン接種後の副反応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。従来の本研究班の調査では子宮頸がんワクチン接種時期と同ワクチンの副反応が疑われている症状の発現時期はかなり重複していた。また直近の1年以上の期間において、新規に副反応症状を呈している女性患者は殆どいないと推測される。一方、子宮頸がんワクチン接種後の副反応と言われている病態は多彩であり、本病態と診断する際には他疾患との鑑別を慎重に行うことが重要である。子宮頸がんワクチン接種後副反応の重症度を反映する血清ならびに髄液中の生物学的マーカーの検出が必要である。また、子宮頸がんワクチン接種後副反応を呈している女性の長期的な予後調査、特に症状が改善しない患者または症状が再発する患者の要因を明らかにすることが求められる。

E. 結論

1. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応と言われている病態について、本研究班が掌握している実態をまとめた。

2. 2015年10月以降、HPV ワクチン接種後副反応と診断された新規患者は、国内で出ていないと推測される。

3. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応が長期間に渡って持続する、または症状が一旦回復後再発する患者がいる。

F. 健康危険情報

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.
- 3) 高嶋 博. ヒトパピローマウイルスワクチン由来の新規視床下部症候群に関する基礎的、臨床的洞察 ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害(解説) 自律神経 (0288-9250)55巻3号 Page179-183(2018.09)
- 4) 荒田 仁, 高嶋 博. 【脳炎・脳症・脊髄症の新たな展開】 子宮頸がんワクチンに関連した自己免疫性脳症(解説/特集) 神経内科 (0386-9709)89巻3号 Page313-318(2018.09)

2. 学会発表

- 1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 2018, 16-20 May, Lisbon (Portugal).
- 2) Hirai T, et al. Adverse effects of HPV Vaccination: Autonomic, Electroencephalographic, and Radioisotopic Studies. 第59回日本神経学会総会, 2018/5/26, 札幌.
- 3) 平井利明. 子宮頸がんワクチン関連神経障害に関する科学的解明. 第71回日本自律神経学会総会, 2018/10/26, 大宮.
- 4) 平井利明. 脳脊髄液動態の臨床トピックス 2 : HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) . 第46回日本頭痛学会総会. 2018/11/16, 神戸.
- 5) 荒田 仁, 高嶋 博. 子宮頸がんワクチン接種後神経障害の臨床的特徴、病態、治療法開発に向けての臨床的研究. 神経治療学会. 2018年 11月 東京
- 6) 荒田 仁, 高嶋 博. 子宮頸がんワクチン接種後神経障害の臨床的特徴病態、治療法開発に向けての研究 神経総会. 2018年 5月 札幌

H. 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

子宮頸がんワクチン接種後に重篤な神経障害を呈した患者の長期予後

研究代表者 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

子宮頸がんワクチン接種後に重篤な神経障害を呈した患者 4 名の長期予後を追跡した。その結果、同症状を呈した患者の症状回復は非常にゆっくりであることが判明した。また、症状が重篤化する主な原因は持続する高度な無気力状態 (asthenic state) であり、同時に見られる高度な記憶力低下、意識の朦朧状態は慢性疲労症候群で“Brain fog”と呼ばれている病態に類似している。さらに症状の寛解後も再増悪が見られるため、注意深い経過観察が必要である。

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後の副反応発生機序、特に症状が長期化、難治化する原因を明らかにする。

B. 研究方法

過去 6 年間に経験した子宮頸がんワクチン接種後に重篤な神経障害を呈した 4 名の患者の長期予後について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医倫理委員会の承認を得て行った (承認番号3659)。

C. 研究結果

症例 1 は 12 歳時に本ワクチンを接種し、14 歳時から全身の激しい不随意運動が一日中出现するようになった。食事摂取も出来ず、一時的に経管栄養も併用した。5 年後の現在、激しい不随意運動は消失したが、意識消失発作が頻回に起こり、自力歩行は不可能、認知機能も低下した状態である。症例 2 は本ワクチン接種後、高度な全身倦怠感、脱力感、光過敏症が出現し、ステロイドパルス療法等を受けるも無効であった。Asthenia の状態により長期間臥床と経管栄養が続いたが、現在は自力で室内歩行が可能まで回復している。しかし光線過敏は残存しており、昼間も部屋を暗くして過ごしている。症例 3 は本ワクチンを接種後 6 ヶ月で左上下肢の運動麻痺が出現、約 2 年の経過で自然寛解した。専門学校へ通っているが、時々両下肢の脱力が出現して、プレドニゾロンの少量服用を継続している。症例 4 は本ワクチンを接種後 5 ヶ月で高度な全身倦怠感、脱力感のため車イス生活となった。2 年の経過で自力歩行が可能となった

が、その頃から高次脳機能障害が明瞭となった。発症後 4 年目で歩行は正常となり、高次脳機能も改善傾向を示したが、1 年後再び車イス生活となった。

D. 考察

我々がアンケート調査により検索した限りでは、子宮頸がんワクチン接種後副反応を呈している患者の約 6 割は回復傾向を示している。しかし長期間に渡って自宅療養を強いられている患者が居ることも事実であり、こうした患者の病態は不明な点が多い。最近、本ワクチンの副反応で長期間寝たきりに近い状態で生活している患者の病態に関して、高度な全身倦怠と四肢の慢性疼痛が原因で慢性疲労症候群 (別名: 疼痛性脳脊髄炎 myalgic encephalomyelitis) に近い状態に陥っていることが指摘されている。またこの病態の出現には自律神経受容体に対する自己抗体の関与も推測されており、今後こうした観点からの検索が必要と考えられる。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後に重篤な神経障害を呈した患者の症状回復は非常にゆっくりである。また、再増悪が見られるため、注意深い経過観察が必要である。

F. 研究発表 (本研究課題に関連したもの)

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. 11th International Congress on Autoimmunity, Lisbon (Portugal), 16-20 May, 2018.

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

子宮頸がんワクチン接種後副反応疑い患者の過去 6 年間の受診状況

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
研究協力者 日根野 晃代 信州大学医学部附属病院難病診療センター 講師

研究要旨

子宮頸がんワクチン接種後副反応の長期的な全体像の把握を行うため、2013年6月から2018年11月まで我々が診察した患者について、年度毎の新規受診患者数、ワクチン接種時期と症状発現時期、症状について、診断基準を合わせて検討した。患者は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名の計195名であった。症状は全体的に疲労感、頭痛、自律神経障害が多く、診断基準を満たす例では、さらに広範な痛みや運動麻痺が加わっている。除外例を除いて、2016年以降新規に症状を発現した例は認めておらず、新規受診者は減少傾向である。

A. 研究目的

子宮頸がん予防の HPV (human papilloma virus) ワクチン接種後に出現する様々な症状が報告されているが、ワクチン接種と症状発現との因果関係、その病態については未だ明らかではない。ワクチン接種後何らかの症状を生じた患者において、初診患者数の推移、症状、症状発現時期を明らかにし、病態解明、状況把握の一助とする。

B. 研究方法

子宮頸がんワクチン接種後副反応を訴え、2013年6月から2018年11月まで我々が診察した患者について、年度毎の新規受診患者数、ワクチン接種時期と症状発現時期、症状について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医倫理委員会の承認を得て行った (承認番号3659)。

C. 研究結果

我々が診察した患者は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名の計195名であった。うち、我々が提唱している診断基準 (Ozawa K, et al. Drug Saf, 2017) で除外項目にあたる例は51名 (30歳以上5名、接種前より何らかの症状あり18名、接種後発症他疾患28名) であった。接種後発症他疾患28名では、てんかん8名、全身性エリテマトーデス3名、若年性特発性関節炎1名、自己抗体陽性筋炎1名とてんかん、自己免疫性疾患が多かった。診断基準で確実もしくは疑いを満たす

例は87名 (確実32名、疑い55名) であった。87名でみられた症状は、倦怠感73名 (83.9%)、頭痛72名 (82.8%)、四肢・体幹の疼痛71名 (81.6%)、手足のふるえ・不随意運動41名 (47.1%)、自律神経症状71名 (81.6%)、運動麻痺56名 (64.4%)、知覚異常52名 (59.8%)、睡眠障害44名 (50.6%)、学習障害52名 (59.8%)、月経異常44名 (50.6%) であった。ワクチン初回接種時期は2010年5月から2013年5月までで、症状発現時期は2012年8月から2015年10月であった (図1)。尚、全195名中ワクチン接種推奨中止 (2013年6月) 以降で接種した例は1例のみであり、30歳以上で子宮頸部異形成のため円錐切除後にワクチン接種を勧められた例であった。

D. 考察

新規受診者は減少傾向であり、除外例を除いて2016年以降新規に症状を発現した例はいないが、近年経産婦や子宮頸部異形成も含め、成人女性にもワクチンを接種し、症状を呈した例が散見された。受診者の症状は、倦怠感、頭痛、疼痛、自律神経症状が多く、加えて手足のふるえや運動麻痺、学習障害など多彩な症状を併発していたが、全体的に疲労感、頭痛、自律神経障害が多く、診断基準を満たす例では、さらに広範な痛みや運動麻痺が加わっていた。

E. 結論

除外例を除いて、2016年以降新規に症状を発現した例は認めておらず、新規受診者は減少傾向である。今後長期的予後、バイオマーカーなど含めさらなるデータの蓄積が必要と考えられる。

F. 研究発表（本研究課題に関連したもの）

1. 論文発表

- 1) Ikeda S, Hinenno 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.

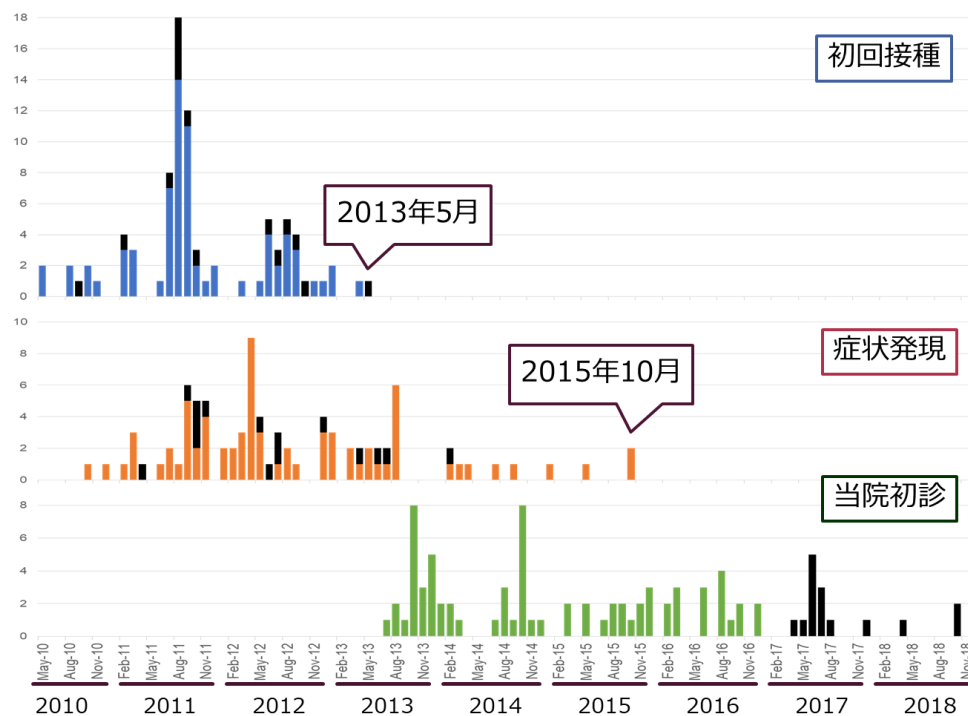
2. 学会発表

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

図1. 当院受診患者で診断基準の確実・疑いを満たした症例の接種時期と症状発現、初診の時期



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接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
平成 30 年度 分担研究報告書

東北大学病院神経内科における診療実態

研究分担者 青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科 教授

研究要旨

【目的】平成 30 年度における東北大学病院神経内科における子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われた患者の診療実績を調査する。またその病態を検索する。

【方法】上期間内に当科へ紹介となった子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑いの新規患者は 0 名であった。

【結果】平成 27 年度は 4 名の症例が外来受診された。平成 28 年度も 4 名が外来を受診されたが、平成 29 年度は 1 名、平成 30 年度は 0 名であった。いずれも神経学的所見では明らかな異常は指摘できない。当院を受診する子宮頸がんワクチン接種後の神経障害疑いの患者は減少している

【結語】継続して注意深い診療をしていく必要がある。

A. 研究目的

平成 27 年 4 月から「子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する治療法の確立と情報提供についての研究班」（池田班）に参加をして、当院婦人科と共にヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関となった。平成 28 年度以降の東北大学病院神経内科における子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われた患者の診療実績を調査する。また本病態の成因を検索する。

B. 研究方法

平成 27 年度は 4 名の症例が外来受診された。その後の当科へ紹介となった子宮頸がんワクチン接種後の神経障害の疑いの患者について調査した。

（倫理面への配慮）

患者個人情報取り扱いに関しては匿名化を行っている。

C. 研究結果

平成 28 年度は新規受診患者 4 名が外来を受診されたが、平成 29 年度は 1 名であり、平成 30 年度は 0 名であった。いずれも神経学的所見では明らかな異常は指摘できない。再来患者は 1 名であり、採血や脳脊髄液検査の希望はなかった。子宮頸がんワクチン接種後の神経障害疑いの患者は減少している。

D. 考察

患者血清中の脳炎関連自己抗体を検出するための ELISA を用いたシステムを構築、維持しているが、採血や脳脊髄液検査の希望なし。

E. 結論

継続して注意深い診療をしていく必要がある。

F. 研究発表（本研究課題に関連したもの）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

なし

子宮頸がんワクチン接種後に神経症状を呈した患者の当院における診察状況

研究分担者 桑原 聡 千葉大学医学部脳神経内科 教授
研究協力者 関口 縁、平野成樹 千葉大学医学部脳神経内科

研究要旨

子宮頸がんワクチン接種後に脳神経障害を呈し当院を受診した患者について、診察・検査による評価および治療の現状を検討した。体位性起立頻拍症候群と高次機能検査、脳血流SPECTでの血流異常を比較的高頻度に認め、一部の症例で治療前後の変化を認めた。これらの所見が病態を反映しているかについて、同年代の正常対照および疾患対照との比較検討が必要である

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後にみられる神経障害は、症状が多彩かつ経過が長期にわたること、脳MRI異常、血清学的異常などの検査所見に乏しいことが、病態の把握をより困難なものにしている。子宮頸がんワクチン接種後に神経障害を呈した患者を自律神経機能、高次大脳機能の面から評価するとともに、治療の現状と反応性について検討する。

B. 研究方法

子宮頸がんワクチン接種後の多彩な症状を主訴に当科を受診した20名の患者において、以下の各種検査を行った。またそのうち1年以上経過を追えた長期観察例9症例の治療経過に関して、後方視的に検討を行った。

○身体診察

○生理学的検査：自律神経機能検査・神経伝導検査・痛み関連SEPなど

○画像検査：脳MRI、脳血流SPECT（IMP-SPECT）

○高次機能検査：WAIS-III

（倫理面への配慮）

個人情報に関する厳重な配慮を行った。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、倫理委員会による審査を経て、当該研究についてホームページ上で公開し、研究を行った。

C. 研究結果

本年度の新規患者数は0例、継続患者数は8例であった。

対象の20例でみると、発症時年齢は中央値14歳（範囲13-19）、初診時年齢は18歳（範囲16-21

歳）であった。初回ワクチン接種から発症まで中央値14ヶ月（範囲0-62ヶ月）、発症から初診までは43か月（範囲0-72ヶ月）であった。初診時症状は、広範な疼痛（頭痛・四肢痛・移動性関節痛）が11例、易疲労・倦怠感が10例、睡眠障害および不随意運動がそれぞれ9例、学習障害が8例であった。

自律神経機能検査では、体位性起立頻拍症候群を12例中4例で、皮膚温低下と起立性低血圧をそれぞれ2例認めた。高次機能検査では9例中7例で処理速度の低下を認めた。SPECTでは11例中10例で血流低下が疑われたが、血流低下部位に一定の傾向は認められなかった。当科にて血液浄化療法を行った6例のうち、1例は不変、他は倦怠感や疼痛など一部症状の改善を認めた。しかし長期的には現在も6割以上が通学・就業に重大な支障をきたしていた。治療前後の検査所見は、自律神経機能検査で1例が起立後頻脈の改善、SPECT4例中3例で脳血流低下の改善傾向が認められたが、変化のパターンは一定でなかった。

D. 考察

子宮頸がんワクチン接種後に神経障害を呈する患者において脳血流低下、高次機能障害、自律神経機能異常を示唆する所見が認められ、一部は免疫治療後に変化が認められた。しかし変化のパターンは一定でなく、これらの所見が病態を反映しているかについては、同年代の正常対照および疾患対照との比較検討が必要である。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後に疼痛、高次機能障害を呈する患者には脳血流低下、高次機能障害、自律神経機能異常が存在する可能性がある。

今後同年代の正常対照および疾患対照群との比較検討を要する。

F. 研究発表（本研究課題に関連したもの）
特記すべきことなし

G. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む）
特記すべきことなし

関東地方における実態調査と診療，子宮頸がんワクチン接種後の脳障害と 脳血流画像の対比，頭痛の機序の解明と治療

研究分担者 平井 利明 帝京大学医学部附属溝口病院 神経内科 准教授

研究要旨

1. 子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者について，診療実態と重症度推移を明らかにする。
2. 子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者について，脳血流画像異常の特徴を明らかにする。
3. 子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者における，難治性頭痛の機序を推定する

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害を呈する患者について，（1）その診療実績・重症度の推移を整理し，（2）脳血流画像異常を調査し，（3）頭痛の機序を推定する。

B. 研究方法

（1）対象は2014年3月から2018年10月までに研究分担者の所属施設およびその関連施設に，子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われて受診し，研究分担者が実際に診療を行った患者。診断は西岡ら（2014）を用いた。基礎疾患のあったもの，他疾患と診断されたもの，30歳以上のものなどは除外した。ワクチン初回接種から6ヵ月ごとに modified Rankin Scale(mRS)を6年間つけた。後方視的に調査した。（2）脳血流検査は，塩酸 N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミンを投与，10歳代標準脳を対照とし， $Z>2$ または $Z>2.5$ となる相対的血流低下部位を評価した。血流低下部位を明瞭化するため Stereotactic Extraction Estimation を用いて解析し，ピクセル数が50以下の小部位，脳表から深部の部位は除外した。（3）ワクチン後の副反応としての頭痛は脳脊髄液減少症に酷似する。このため，RIによる脳槽シンチグラフィーを用いて，髄液排出系に異常をきたしていないか調べた。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の同意のもと，未成年の者には両親のいずれかの同意もとられた。

C. 研究結果

（1）受診した患者134名。居住地域は1都1道1府17県であり，それまでの受診医療機関数は2～

35箇所であった。69名が上記の理由で除外され，最終的には65名が登録。38名が現在も研究分担者により現在も診療が行われており，このうち5例は痙攣・不随意運動・呼吸停止などで家族が24時間，目を離せない状況であった。初回接種からmRSを6年間つけることができたのは44例で，その平均のピークは4年時（mRS=2.9）であり，6年時にはmRS=2.5であった（別図）。

（2）脳血流検査を施行した患者は40例であり，22例で $Z>2$ 、17例で $Z>2.5$ となる相対的血流低下を前部帯状回に認めた。（3）17例で脳槽シンチグラフィーは行われ，RIのくも膜下腔への注入3時間後の髄液の早期膀胱移行像は9/17（53%）で，6時間後の髄液漏出像は7/17（41%）で，24時間後のRI残存率低下（ $<20\%$ ）は10/17（59%）でみられ，24時間後のRI平均残存率は18.9%であった。

D. 考察

（1）H29年度には24時間目が離せない患者が8名であったが，現在は5名に減った。これは自然経過と治療による改善の可能性を考えた。さらに副反応患者のピークが4年であることを示したことは貴重であると考えた。（2）脳血流検査は過去に平井ら（Hirai T, et al. 2016）が報告したものに一致した。（3）このような結果が得られたのは，ワクチンそのものの副作用，または免疫介在性（自律神経系に関連した）の可能性を考えた。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後の脳障害については，自律神経系，辺縁系，髄液循環動態など多面的な解釈と長期間のフォローが必要である。

F. 研究発表（本研究課題に関連したもの）

1. 論文発表

1) Imanishi A, Kanbayashi T, Sagawa Y, Taniguchi Y, Usumoto A, Yuge K, Kotorii N, Kinoshita T, Hirai T, Omori Y, Yoshizawa K, Shimizu T. Normal CSF Orexin Levels in the Patients with Hypersomnolence Following HPV Vaccination. Sleep Biol Rhythms, 2019, *in press*.

2. 学会発表

1) 平井利明. 子宮頸がんワクチン関連神経障害に関する科学的解明. 第71回日本自律神経学会総会, 2018/10/26, 大宮.

2) 平井利明. 脳脊髄液動態の臨床トピックス 2: HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS). 第 46 回日本頭痛学会総会. 2018/11/16, 神戸.

3) Hirai T, et al. Adverse effects of HPV Vaccination: Autonomic, Electroencephalographic, and Radioisotopic Studies. 第 59 回日本神経学会総会, 2018/5/26, 札幌.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

モデルマウスを用いたワクチンの病態への影響の検討

研究分担者 中島 利博 東京医科大学医学部 教授

研究要旨

子宮頸がんワクチンは、疼痛、運動障害、高次機能障害、内分泌異常といった有害な副反応が世界中で報告され問題となっている。我々は同症候群をHANS と名付け、モデルマウスを作製し HANS の発症メカニズムおよび病態の解析を行っている。ワクチン投与における脳、血液中の発現因子の解析を行い、発症、病態へとつながるシグナル伝達経路の解明を行った。

A. 研究目的

子宮頸がんに対して開発された HPV ワクチンは感染予防に効果を示す一方で、多くの有害な副反応が世界中で報告され問題となっており病因・病態の解明が急務とされている。その症状は疼痛、運動障害、高次機能障害など多岐にわたり、我々は HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) と名付けた。HANS の病因・病態を明らかにするため HPV ワクチンを用いて HANS モデルマウスを作製し、運動機能および脳の組織学的異常を示すマウスを得ている。本研究では同マウスを用いてワクチン作用機序の解析および宿主反応メカニズムの解析を行い、HANS 発症メカニズムの解明および安全性の高いワクチンの開発へとつなげる。

B. 研究方法

C57BL/6 マウスに HPV ワクチンを投与し、その際に EAE を高確率で発症するために用いられる百日咳毒素 (PtX) 処理を行い HANS モデルマウスを作製する。マウスより血液、脾臓などの免疫細胞および脳の組織を採取し、サイトカインなどの発現を測定し宿主の応答メカニズムを解析する。

(倫理面への配慮)

動物実験計画は東京医科大学 動物実験委員会に承認されている (承認番号 H300029)。動物実験の実施にあたっては動物実験委員会の講習・認可 (H27-1087 号) のもと動物実験規定に則り、動物を適切に利用することに配慮するとともに、動物に苦痛を与えない方法によって実施している。

C. 研究結果

HANS 様病態の発症に関与する宿主因子を明らかにするため、IL-17 をはじめとする発現因子の変化の解析を行っている。ワクチン投与したモデルマウスより視床下部を採取、脾臓より末梢リンパ球、血漿の採取を行った。これらの組織を用いてサイトカインアレイ、定量的PCR を行いタンパク質、RNA レベルでの発現解析を実施中である。

D. 考察

ワクチン投与における病態モデルマウスの発現因子の変化を解析することにより、発症機序の解明につながると考えられる。このことは科学的根拠を持つワクチンの開発につながると考えられる。

E. 結論

本研究によりワクチン投与により発現が変動する因子を明らかにすることで、HANS の病態、発症に関与するシグナル伝達系を明らかにできると期待できる。

F. 研究発表 (本研究課題に関連したもの)

1. 論文発表

1) 荒谷聡子、中島利博：線維筋痛症の病態・病因。日本臨牀 76 (11):1921-1926、2018

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

HLA genotyping: H L A 対立遺伝子と子宮頸がんワクチン接種後副反応との関連解析

研究分担者 太田 正穂 信州大学医学部内科学第 2 特任教授

研究要旨

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害発症に遺伝学的要因が関与するか検討した。そのために、獲得免疫および自然免疫では重要、かつヒトの遺伝子で最も多型性に富む組織適合性抗原（HLA）の対立遺伝子（アレル）について、特定のアレルが疾患発症に関与するか解析した。
前年度に4名の患者群を加えた総数84名について、ワクチン接種後、神経障害を示した患者群（50人）と神経障害の発症が認められなかった患者群（34名）のHLA遺伝子頻度に有意な差が見られるか検討したが、有意な相違は認められなかった。また、一般健常者との間でもアレル頻度に有意な相違は見られなかった。今回の解析では子宮頸がんワクチン接種後の副作用発症に特定のHLAアレルが関与している所見は得られなかった。

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害発症に遺伝学的要因が関与するか検討した。そのために、獲得免疫および自然免疫では重要、かつヒトの遺伝子で最も多型性に富む組織適合性抗原（HLA）の対立遺伝子（アレル）について、特定のアレルが疾患発症に関与するか解析した。

B. 研究方法

子宮頸がんワクチン接種を受けた患者さん84人からDNAを抽出して、HLA遺伝子タイピングを行った。84名のなかで、50名は神経障害が認められ、34名は神経障害発症が認められていない。タイピング解析はPCR-rSSO (reverse sequence specific oligonucleotide, LABType HD, One Lambda社) 法とLuminex 分析機(LABScan100, Thermo Fische Scientific社)で行なった。患者群と健常者群のアレル頻度の有意差比較は、 χ 二乗検定で行った。有意差補正にはBonferroni の多重比較検定を用いた。健常者のHLA遺伝子頻度は、我々が報告した371名のデータを使用した（Tissue Antigens, 2000, 56:522-529）。

（倫理面への配慮）

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って研究を行なった。また、検査資料は被験者の個人情報とは無関係の番号を付して、対応表を作成し、連結可能匿名化をして検査した。

また、本研究は信州大学医学部倫理審査の承諾の基で行なわれた。

C. 研究結果

84人の患者さんについて、HLAクラス I 遺伝子座（A, B, C）とクラス II HLA遺伝子座（DRB1, DQB1, DPB1）アレルタイピングを行った。健常人の遺伝子頻度は我々(Saito等)が以前発表したデータ（Tissue Antigens, 2000:56:522-529）を用いた。HLAクラス I 遺伝子座（A, B, C）とクラス II HLA遺伝子座（DRB1, DQB1, DPB1）の各アレル頻度は、患者群と健常人群との間で統計的な有意差を示さなかった。また、子宮頸がんワクチン接種後の副反応者群、無反応者群および健常人との間においてもHLAクラス I, II 遺伝子頻度に有意な差は認められなかった（表1-4）。

D. 考察

今回、抗原提示機能をもつHLAクラス I 遺伝子、クラス II 遺伝子では疾患発症に関わる遺伝因子が認められなかったが、ウイルス抗原提示機能をもつHLAクラス I 様抗原（UL18等）やTLR(Toll-like receptor)との関連性も興味を持たれる。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後の副反応と古典的 HLA クラス I 遺伝子およびクラス II 遺伝子との相関は認められなかった。

F. 研究発表（本研究課題に関連したもの）

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 3. HLA-クラス II 遺伝子との関連解析：HLA-DRB1 遺伝子座

全患者 vs 健常者 HLA-DRB1*				副反応確実 vs 健常者 HLA-DRB1*				副反応確実+疑い (+) vs 健常者 HLA-DRB1*				副反応確実+疑い (+) vs 無反応 (-) HLA-DRB1*			
Allele	(+) n=84x2	健常者 n=371x2	p	Allele	副反応確実 n=17x2	健常者 n=371x2	p	Allele	(+) n=50x2	健常者 n=371x2	p	Allele	(+) n=50x2	(-) n=34x2	p
01:01	9	48	0.591	01:01	2	48	0.892	01:01	5	48	0.570	01:01	5	4	0.658
04:01	1	5	0.909	04:01	0	5	0.631	04:01	1	5	0.716	04:01	1	0	0.437
04:03	8	30	0.674	04:03	1	30	0.748	04:03	3	30	0.614	04:03	3	5	0.134
04:04	1	1	0.250	04:04	1	1	0.002	04:04	1	1	0.095	04:04	1	0	0.437
04:05	16	85	0.472	04:05	5	85	0.563	04:05	13	85	0.651	04:05	13	3	0.102
04:06	8	26	0.438	04:06	0	26	0.267	04:06	2	26	0.431	04:06	2	6	0.041
04:10	2	13	0.606	04:10	0	13	0.436	04:10	1	13	0.581	04:10	1	1	0.713
08:02	7	30	0.942	08:02	2	30	0.598	08:02	4	30	0.984	08:02	4	3	0.896
08:03	15	60	0.720	08:03	3	60	0.878	08:03	8	60	0.976	08:03	8	7	0.441
09:01	22	92	0.806	09:01	5	92	0.691	09:01	14	92	0.650	09:01	14	8	0.673
10:01	0	7	0.206	10:01	0	7	0.569	10:01	0	7	0.329	11:01	1	1	0.783
11:01	2	25	0.133	11:01	0	25	0.277	11:01	1	25	0.199	12:01	6	2	0.454
12:01	8	28	0.553	12:01	1	28	0.802	12:01	6	28	0.288	12:02	4	1	0.412
12:02	5	11	0.183	12:02	1	11	0.500	12:02	4	11	0.074	13:01	1	1	0.713
13:01	2	5	0.489	13:01	1	5	0.140	13:01	1	5	0.716	13:02	11	9	0.661
13:02	20	57	0.076	13:02	5	57	0.140	13:02	11	57	0.253	14:03	3	1	0.601
14:03	4	11	0.409	14:03	1	11	0.500	14:03	3	11	0.265	14:05	2	3	0.291
14:05	5	8	0.061	14:05	0	8	0.543	14:05	2	8	0.424	14:06	0	1	0.195
14:06	1	13	0.271	14:06	0	13	0.436	14:06	0	13	0.182	14:54	6	2	0.361
14:54	8	31	0.736	14:54	3	31	0.196	14:54	6	31	0.404	15:01	6	3	0.654
15:01	9	63	0.174	15:01	1	63	0.250	15:01	6	63	0.394	15:02	8	5	0.878
15:02	13	74	0.374	15:02	2	74	0.433	15:02	8	74	0.532	16:02	0	2	0.066
16:02	2	7	0.770	16:02	0	7	0.569	16:02	0	7	0.329				

表 4. HLA-クラス II 遺伝子との関連解析：HLA-DPB1,-DQB1 遺伝子座

全患者 vs 健常者 HLA-DPB1*				副反応確実 vs 健常者 HLA-DPB1*				副反応確実+疑い (+) vs 健常者 HLA-DPB1*				副反応確実+疑い (+) vs 無反応 (-) HLA-DPB1*			
Allele	患者 n=84x2	健常者 n=371x2	p	Allele	副反応確実 n=17x2	健常者 n=371x2	p	Allele	(+) n=50x2	健常者 n=371x2	p	Allele	(+) n=50x2	(-) n=34x2	p
02:01	53	187	0.092	02:01	10	187	0.569	02:01	27	187	0.698	02:01	27	26	0.124
02:02	3	25	0.283	02:02	1	25	0.122	02:02	2	25	0.466	02:02	2	1	0.880
03:01	7	32	0.933	03:01	0	32	0.387	03:01	5	32	0.753	03:01	5	2	0.512
04:01	14	43	0.220	04:01	2	43	0.760	04:01	9	43	0.211	04:01	9	5	0.885
04:02	13	91	0.096	04:02	2	91	0.631	04:02	6	91	0.065	04:02	6	7	0.204
05:01	62	267	0.822	05:01	15	267	0.830	05:01	42	267	0.241	05:01	42	20	0.193
09:01	12	72	0.300	09:01	4	72	0.710	09:01	7	72	0.384	09:01	7	5	0.931
13:01	1	10	0.420	13:01	0	10	0.830	13:01	0	10	0.243	13:01	0	1	0.195
14:01	3	11	0.773	14:01	0	11	0.625	14:01	2	11	0.694	14:01	2	1	0.880
19:01	0	2	0.501	19:01	0	2	0.179	19:01	0	2	0.603				

全患者 vs 健常者 HLA-DQB1*				副反応確実 vs 健常者 HLA-DQB1*				副反応確実+疑い (+) vs 健常者 HLA-DQB1*				副反応確実+疑い (+) vs 無反応 (-) HLA-DQB1*			
Allele	(+) n=84x2	健常者 n=371x2	p	Allele	副反応確実 n=17x2	健常者 n=371x2	p	Allele	(+) n=50x2	健常者 n=371x2	p	Allele	(+) n=50x2	(-) n=34x2	p
03:01	19	84	0.997	03:01	3	84	0.652	03:01	13	84	0.621	03:01	13	6	0.401
03:02	23	80	0.283	03:02	4	80	0.857	03:02	10	80	0.812	03:02	10	13	0.092
03:03	23	100	0.942	03:03	5	100	0.838	03:03	15	100	0.677	03:03	15	8	0.549
03:06	0	1	0.634	03:06	0	1	0.830	03:06	0	1	0.713	04:01	13	4	0.208
04:01	17	85	0.620	04:01	5	85	0.563	04:01	13	85	0.651	04:02	1	2	0.292
04:02	3	29	0.177	04:02	0	29	0.240	04:02	1	29	0.141	05:01	5	4	0.656
05:01	9	56	0.320	05:01	2	56	0.718	05:01	5	56	0.356	05:02	3	2	0.907
05:02	5	26	0.733	05:02	1	26	0.861	05:02	3	26	0.795	05:03	6	4	0.975
05:03	10	20	0.033	05:03	2	20	0.274	05:03	6	20	0.073	06:01	16	12	0.779
06:01	28	136	0.613	06:01	5	136	0.592	06:01	16	136	0.570	06:02	6	3	0.654
06:02	9	61	0.208	06:02	1	61	0.267	06:02	6	61	0.441	06:03	1	1	0.713
06:03	2	5	0.489	06:03	1	5	0.140	06:03	1	5	0.716	06:04	10	9	0.516
06:04	19	54	0.082	06:04	4	54	0.331	06:04	10	54	0.335	06:09	1	0	0.437
06:09	1	3	0.736	06:09	1	3	0.043	06:09	1	3	0.416				

子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する精神医学的研究

研究分担者	本田秀夫	信州大学医学部子どものこころの発達医学教室	教授
研究協力者	公家里依	信州大学医学部附属病院子どものこころ診療部	
	篠山大明	信州大学医学部精神医学教室	
	樋端佑樹	信州大学医学部子どものこころの発達医学教室	

研究要旨

子宮頸がんワクチン（以下、「HPV ワクチン」）接種後に生じたと報告されている疼痛、慢性の頭痛、四肢の運動麻痺、手足の振えなどの症状と同じ症状を呈するケースのうち、器質的異常との関連では説明できないような訴えを示すケースにおいて、精神医学的状态と関連すると思われるケースの頻度を文献調査により検討した。

思春期年齢で器質的異常との関連では説明できないような訴えを示し、精神医学的状态と関連すると思われるケースの頻度は小児科プライマリケアで約25-50%との報告があった。

思春期年齢において一般的に頻度が高く、HPV ワクチン接種後の症状としても頻度の高い疼痛、慢性の頭痛、神経疾患との鑑別を要する症状、それらの複数の症状を呈するようなケースのうち、精神医学的状态と関連すると思われるケースの頻度に関する文献調査も行った。自覚的症状に見合った器質的異常が検出されない疼痛を訴えるケースの頻度は女兒で15%との報告があった。ポーランドの報告では、思春期年齢で頭痛を呈した症例の約10%が「身体症状症および関連症群」と診断されていた。また、四肢の運動麻痺、不随意運動、手足の振えなどの神経疾患との鑑別を要する症状と類似した症状と考えられたparoxysmal nonepileptic eventsについて調べた韓国の調査では、思春期年齢でparoxysmal nonepileptic eventsを認めたのは全体の約7%で、その約半数は精神医学的状态と関連が高いと考えられるpsychogenic nonepileptic seizuresと判断された。インドの調査では、psychogenic nonepileptic seizuresを認めた7割以上が変換症の診断となっていた。米国の調査では、変換症でpsychogenic nonepileptic seizuresの症状を認めたものの7割以上で中等度から重度の疼痛を訴えており、最も頭痛が多かった。疼痛、慢性の頭痛や神経疾患との鑑別を要する症状を呈するケース、それらの複数の症状を呈するケースにおいても、精神医学的要因の影響について慎重に検討する必要があると考えられた。

HPVワクチン接種後にみられたと報告されている症状と、思春期の女兒にHPVワクチン接種の有無に関わらず頻度が高くみられる症状は共通している部分があり、背景に精神医学的状态の影響があると判断されるケースは稀ではない。症状を十分に説明し得る客観的な検査所見が存在する場合以外は、症状が身体疾患であると安易に結論づけるべきではなく、精神医学的な視点から慎重に評価する必要があると考える。

A. 研究目的

HPV ワクチンを接種した人たちの一部で、接種後より頭痛、全身倦怠感、立ちくらみなどの自律神経障害を示唆する症状の出現が報告されている[1]。これらの症状は、必ずしも客観的な器質的異常が明確とはいえない場合もあるため、HPV ワクチン接種との因果関係を安易に述べることには慎重でなければならない。

昨年度の本分担研究では、HPV ワクチン接種後に生じた症状に精神医学的状态が関

与する可能性として、以下の可能性があることを整理した。

1. 医学的検査で症状に見合った器質的異常が検出できた場合

a. 本当はワクチン接種以前から症状があったが、接種後に症状を患者が自覚したという可能性

b. ワクチン接種が原因で症状が出現した可能性

c. ワクチン接種後に症状が偶然出現した可能性

2. 医学的検査で自覚症状に見合った器質的異常が検出できないのに症状があると訴える場合

a. 本本当に器質的異常があるが、現在の医療技術では検出できない可能性

b. 本当は器質的異常がないのに、症状があると訴えている可能性

上記のうち、1-a、1-c、2-b については、何らかの精神医学的状态が関与すると思われる。可能性のあるものを列挙すると、以下ようになる。

イ. 元来の性格、発達特性、思春期心性、精神疾患の罹患

ロ. DSM-5 の「身体症状症および関連症群」に属する精神障害群（身体症状症、病気不安症、変換症、他の医学的疾患に影響する心理的要因、作為症など）

ハ. 症状発現を契機とした反応性精神疾患（急性ストレス障害、適応障害など）

今年度は、HPV ワクチン接種の年齢で、頭痛、全身倦怠感、疼痛、四肢の運動麻痺、不随意運動、関節痛、腹痛、めまい、手足の振えなど、過去に報告されている HPV ワクチン接種後の症状と同じ症状が、上記イ、ロ、ハと関連してどの程度生じるのかを検討した。具体的には、何らかの器質的異常の有無を問わず上記症状を呈するケースのうち、器質的異常との関連では説明できないような訴えを示すケースにおいて、上記イ、ロ、ハと関連すると思われるケースがどの程度いるのかを、文献調査により検討した。

B. 研究方法

今回行った文献調査は以下の通りである。

文献調査①

思春期年齢で器質的異常との関連では説明できないような訴えを示し、上記イ、ロ、ハと関連すると思われるケースの頻度に関する文献調査

文献調査②

1. 思春期年齢において一般的に頻度が高く、HPV ワクチン接種後の症状としても頻度の高い疼痛、慢性の頭痛を呈したケースのうち、上記イ、ロ、ハと関連すると思われるケースの頻度に関する文献調査
2. HPV ワクチン接種後の症状として報告されている神経疾患との鑑別を要する症状を呈したケースのうち、上記ロの特に変換症と関連すると思われるケースの頻度に関する文献調査

3. HPV ワクチン接種後にみられたと報告されている疼痛、頭痛、神経疾患との鑑別を要する症状など複数の症状を呈するようなケースのうち、上記ロの特に変換症と関連すると思われるケースの頻度に関する文献調査

（倫理面への配慮）

文献考察を行う研究であり、患者を直接対象としてしない。

C. 研究結果

PubMedで検索した結果、海外の文献では以下のものが挙げられた。

文献調査①

器質的異常との関連では説明できないような訴えを示し、上記イ、ロ、ハと関連すると思われるケースの頻度は somatic complaints/symptoms（身体愁訴；検査をしても原因となる器質的異常が検出されない状態）、somatization（身体化；心理的なストレスや不安を身体症状で訴える状態）の頻度として捉えることができる。小児科のプライマリケアにおいて、身体愁訴、身体化の頻度は約25-50%との報告があった[2]。

一方、上記ロのDSM-5の「身体症状症および関連症群」に属する精神障害群の観点からは、変換症（器質的異常で説明されない、1つまたはそれ以上の随意運動、または感覚機能の変化の症状を認める[3]）が、児童・思春期年齢の「身体症状症および関連症群」の中で最も多く[4]、思春期の女兒に多いといわれている[4-6]。頻度については、児童精神科患者の中で1-3%[5, 6]という報告や小児では0.5-10%の発生率という報告[4]があった。

文献調査②-1

HPV ワクチン接種後にみられたと報告されている症状で頻度の高い疼痛の観点からみると、自覚的症状に見合った器質的異常が検出されない疼痛が主な症状であるものの頻度は男児で11%、女児で15%[5]との報告があった。その症状の特徴は繰り返されることとされ、繰り返される腹痛が小児科受診の中で2-4%、頭痛が1-2%との報告があり[5]、腹痛、頭痛が最も多く、次いで背部痛、下肢痛などの症状がみられた[2]。

疼痛の中で一般に頻度が高く、HPV ワクチン接種後にみられたと報告されている症状としても頻度の高い慢性の頭痛に焦点を当

てると、児童・思春期年齢における慢性の頭痛の頻度に関して2014年の国際調査[7]があった。この調査では、平均年齢13.6歳の集団で月1回以上の頭痛を経験したものは54.1%で、女兒においては60.4%と報告されていた。

また、Emich-Widereら[8]によるポーランドの小児科と小児神経科の頭痛を呈した15-17歳の入院患者276名の後方視的調査では、上記ロの「身体症状症および関連症群」の診断は27名(9.8%)(身体症状症:18名,変換症による症状も併存:9名)との報告があった。

表1に、上記の文献で示されていた頭痛の頻度、頭痛を呈した患者における身体症状症の診断の頻度に、名古屋市で行われたHPVワクチン調査結果[9, 10]における頭痛の頻度を示す。

文献調査②-2

HPV ワクチン接種後の症状として報告されている四肢の運動麻痺、不随意運動、手足の振え、感覚障害などの神経疾患との鑑別を要する個々の症状を呈するケースの頻度調査は困難であったため、paroxysmal nonepileptic events(発作性の非てんかん性イベント;行動,感覚,意識が突然不随意に変化するてんかん性けいれんに類似した神経学的異常を伴わないイベント[11])に焦点を当てて、調査を行った。

Paroxysmal nonepileptic eventsは、入眠時のミオクローヌス、振戦などの身体的なものとpsychogenic nonepileptic seizures(心因性非てんかん性けいれん;発作性の運動,感覚,自律神経,認知,情動の障害,神経学的異常を伴わないてんかん発作様の臨床的な発作的なイベント[11])に区別され、身体的なparoxysmal nonepileptic eventsは乳幼児に多く、psychogenic nonepileptic seizuresは児童・思春期年齢に多いといわれている[11]。この症状は、上記ロの「身体症状症および関連症群」の中の変換症の診断基準[3]である、1つまたはそれ以上の随意運動、または感覚機能の変化の症状と類似したもので、不随意運動、手足の振えなどの症状と鑑別を要する症状と考えられる。

韓国のでんかんセンターにおける、2001年12月から2014年7月までの期間での887名の後方視的調査[11]では、paroxysmal nonepileptic eventsの頻度を調査している。この調査では887名中、paroxysmal nonepileptic eventsを認めたのは141名(15.9%)で、このうち思春期年齢(12歳以上18歳未満)のもの

は61名(43.3%,女性31名)であった。61名中、てんかん、頭部外傷の既往、脳の構造異常、運動障害、知的能力障害を併存していなかったものは38名で、その38名中20名(52.6%)にpsychogenic nonepileptic seizuresを認めた。

また、psychogenic nonepileptic seizuresの頻度の調査は少なく、2-33/100000人との報告があるものの確定はされていない[12]。

psychogenic nonepileptic seizuresの精神科的診断、予後を16歳未満の44名を対象として行ったインドの調査では、34名(77.3%)が変換症と診断されていた[13]。

表2に、上記の文献で示されていたparoxysmal nonepileptic events, psychogenic nonepileptic seizuresの頻度、psychogenic nonepileptic seizuresを呈した患者における変換症の診断の頻度に、名古屋市で行われたHPVワクチン調査結果[9, 10]における主な神経疾患との鑑別を要する症状の頻度を示す。

文献調査②-3

HPVワクチン接種後にみられたと報告されている疼痛、頭痛、神経疾患との鑑別を要する症状など複数の症状を呈するようなケースのうち、上記ロの特に変換症と関連すると思われるケースの頻度に関する文献調査では、以下の報告が確認された。

米国のてんかんセンターで1990年から1996年の期間に受診した12歳以上のpsychogenic nonepileptic seizuresと判断された患者で変換症と診断された56名の調査では、76%が何らかの中等度から重度の疼痛を訴え、頭痛が最も多く61%、頸部痛、背部痛も多くみられたとの報告があった[14]。

D. 考察

文献調査①より、器質的異常との関連では説明できないような訴えを示し、上記イ,ロ,ハと関連すると思われるケースの頻度は小児科プライマリケアにおいて約25-50%と幅があるものの、稀ではないと考えられた。

文献調査②-1では、ポーランドの報告で、頭痛を呈した症例の中、約10%が上記ロの「身体症状症および関連症群」と診断されていた。疼痛や慢性の頭痛は、HPV ワクチン接種後にみられたと報告されている症状でも多く報告されている症状であるが、HPV ワクチン接種の有無によらず器質的異常との関連では説明できないような頭痛を示すケースの頻度と比較して、HPV ワクチンを

接種した女兒における頭痛の頻度は明らかに高いとはいえない(表1)。頭痛がHPVワクチン接種と因果関係にあると結論づけるのは、慎重でなければならないと思われる。

文献調査②-2では、HPVワクチン接種後の症状として報告されている四肢の運動麻痺、不随意運動、手足の振えなどの神経疾患との鑑別を要する症状と類似した症状と考えられた **paroxysmal nonepileptic events** の調査を行った。韓国のでんかんセンターの調査では、思春期年齢で **paroxysmal nonepileptic events** を認めたのは全体の約7%であったが、その中で上記口の変換症との関連が高いと考えられる **psychogenic nonepileptic seizures** と判断されたのは約半数であった。インドの調査では、**psychogenic nonepileptic seizures** を認めた7割以上で上記口の変換症の診断となっていた。表2で示した頻度から考えて、HPVワクチン接種後の症状として報告されている神経疾患との鑑別を要する症状においても明らかな器質的異常を検出できていないケースでは、**psychogenic** な症状が含まれている可能性はあり、HPVワクチン接種と因果関係にあるかどうかは慎重な評価が必要と考えられた。

文献調査②-3では、文献調査②-1, 2でみた疼痛、頭痛、神経疾患との鑑別を要する症状など複数の症状を呈するケースのうち、上記口の特に変換症と関連すると思われるケースの頻度に関して調査した。米国の調査では、変換症で **psychogenic nonepileptic seizures** の症状を認めたもののうち、7割以上で中等度から重度の疼痛を訴え、最も多いのは頭痛であった。疼痛、頭痛、神経疾患との鑑別を要する症状などの複数の症状を呈するケースで、症状が中等度以上の場合であっても、精神医学的要因の影響が否定できない場合があると考えられた。

E. 結論

HPVワクチン接種後にみられたと報告されている症状と、思春期の女兒にHPVワクチン接種の有無に関わらず頻度が高くみられる症状は共通している部分があり、背景に精神医学的状态の影響があると判断されるケースは稀ではない。症状を十分に説明し得る客観的な検査所見が存在する場合以外は、症状が身体疾患であると安易に結論づけるべきではなく、精神医学的な視点から慎重に評価する必要があると考える。

F. 研究発表(本研究課題に関連したもの)

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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

参考文献

1. Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda SI: **Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan.** *Drug safety* 2017, **40**(12):1219-1229.
2. Malas N, Ortiz-Aguayo R, Giles L, Ibeziako P: **Pediatric Somatic Symptom Disorders.** *Current psychiatry reports* 2017, **19**(2):11.
3. American Psychiatric Association: **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5**, 5th ed edn: American Psychiatric Pub.; 2013.
4. Shaw RJ, DeMaso DR: **Clinical manual of pediatric psychosomatic medicine: Mental health consultation with physically ill children and adolescents.** Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2006.
5. Nelson WE, Kliegman R: **Nelson textbook of pediatrics**, 19th ed edn: Elsevier/Saunders; 2011.
6. Leary PM: **Conversion disorder in childhood--diagnosed too late, investigated too much?** *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003, **96**(9):436-438.
7. Swain MS, Henschke N, Kamper SJ, Gobina I, Ottova-Jordan V, Maher CG: **An international survey of pain in adolescents.** *BMC public health* 2014, **14**:447.
8. Emich-Widera E, Kazek B, Szwed-Bialozyt B, Kopyta I, Kotorz A: **Headaches as somatoform disorders in children and adolescents.** *Mental illness* 2012, **4**(1):e9.
9. Suzuki S, Hosono A: **No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in**

- Japanese young women: Results of the Nagoya study.** *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)* 2018, **5**:96-103.
10. Yaju Y, Tsubaki H: **Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events.** *Japan journal of nursing science : JJNS* 2019.
 11. Park EG, Lee J, Lee BL, Lee M, Lee J: **Paroxysmal nonepileptic events in pediatric patients.** *Epilepsy & behavior : E&B* 2015, **48**:83-87.
 12. Benbadis SR, Allen Hauser W: **An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures.** *Seizure* 2000, **9**(4):280-281.
 13. Rawat VS, Dhiman V, Sinha S, Vijay Sagar KJ, Thippeswamy H, Chaturvedi SK, Srinath S, Satishchandra P: **Co-morbidities and outcome of childhood psychogenic non-epileptic seizures--an observational study.** *Seizure* 2015, **25**:95-98.
 14. Ettinger AB, Devinsky O, Weisbrot DM, Goyal A, Shashikumar S: **Headaches and other pain symptoms among patients with psychogenic non-epileptic seizures.** *Seizure* 1999, **8**(7):424-426.

表1. 頭痛に関する国内外の文献（文献調査②-1）

報告者	年	集団	症状/診断	頻度
Swain MS et al	2014	WHO Collaborative Cross-National survey 404206名（平均年齢13.6歳，女児51.2%）	月1回以上の頭痛	54.1% （女児で60.4%）
Emich-Widera E et al	2012	頭痛を呈した小児科，小児神経科の入院 患者276名（15-17歳）	身体症状症および 関連症群	9.8%
Suzuki S et al	2018	名古屋市在住の女性で調査に回答した 29846名（15-21歳）のうち，HPVワクチ ン接種した20748名	ひどく頭が痛い	10.4%
		名古屋市在住の女性で調査に回答した 29846名（15-21歳）のうち，HPVワクチ ン接種していない9098名	ひどく頭が痛い	10.3%

表2. 神経疾患との鑑別を要する症状に関する国内外の文献（文献調査②-2）

報告者	年	集団	症状/診断	頻度
Park EG et al	2015	てんかんセンターに受診した887名（新 生児から18歳未満）	paroxysmal nonepileptic events	15.9%
		paroxysmal nonepileptic eventsを認めた 141名	2歳以上18歳未満の paroxysmal nonepileptic events	43.3%
		12歳以上18歳未満の paroxysmal nonepileptic eventsを認めたもののうち， 神経学的な併存疾患のない38名	psychogenic nonepileptic seizures	52.6%
Rawat VS et al	2015	psychogenic nonepileptic seizuresを呈する 16歳未満の44名	変換症	77.3%
Suzuki S et al	2018	名古屋市在住の女性で調査に回答した 29846名（15-21歳）のうち，HPVワクチ ン接種した20748名	身体が自分の意思 に反して動く	1.0%
		名古屋市在住の女性で調査に回答した 29846名（15-21歳）のうち，HPVワクチ ン接種していない9098名	身体が自分の意思 に反して動く	0.6%
		名古屋市在住の女性で調査に回答した 29846名（15-21歳）のうち，HPVワクチ ン接種した20748名	普通に歩けなくな った	0.3%
		名古屋市在住の女性で調査に回答した 29846名（15-21歳）のうち，HPVワクチ ン接種していない9098名	普通に歩けなくな った	0.2%

子宮頸がんワクチン接種後の体調不良：2016 年度～2018 年度当科受診例のまとめ

研究分担者 楠 進 近畿大学医学部内科学講座神経内科部門 教授

研究要旨

子宮頸がんワクチン接種後に体調不良をきたし、2016年4月～2018年9月に当科に紹介された9例について、臨床的特徴を検討した。症状としてはさまざまであるが、痛みと筋力低下の頻度が比較的高かった。ワクチン接種前から、てんかんに罹患していたと考えられる例が存在したが、多くは神経学的診察でobjectiveな異常所見がほとんどみられず、病態を特定するのが難しい症例であり、心因性の病態の可能性も考えられた。心理的要因以外の何らかの病態による症例も含まれる可能性はあるが、ワクチン接種との関連の有無については詳細な検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後の体調不良について、2016～2018 年度における当科の経験をまとめる。

B. 研究方法

子宮頸がんワクチン接種後に体調不良をきたし、2016年4月～2018年9月に当科に紹介された9例について、外来カルテをしらべて臨床的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

通常の診療の記録を後方視的に検討したものであり、倫理面の問題は無いと判断した。個人情報保護には特段の配慮を行った。

C. 研究結果

3年間に診療した新規患者数は、平成28年度 6名、平成29年度 3名、平成30年度 0名であった。

患者は15歳から27歳。症状出現は、ワクチン接種の翌日から5年後までさまざまであった。5例ではなんらかの痛みがみられた。握力低下などの筋力低下が4例にみられた。神経学的診察で、objectiveな異常所見はほとんどみられなかった。下肢筋力低下のみられた1例ではHoover徴候が陽性であった。脳波でspike & waveがみられた1例以外は、各種検査で異常はみられなかった。脳波異常のみられた例には、幼稚園の頃に一時デパケンを投与された既往がみられた。また1例では、ワクチン接種前に、精神疾患で精神科受診歴があった。

D. 考察

症状としては、痛みと筋力低下の頻度が比較的高かった。ワクチン接種とは関連のない他の原因疾患が特定できる場合がある。一方で、病態を特定するのが難しい症例も多く、心因性の病態の可能性も考えられた。子宮頸がんワクチン接種との因果関係については、不明と考えられた。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後の体調不良の症状はさまざまであるが、痛みや筋力低下がみられることが比較的多く、器質的疾患を示唆するobjectiveな神経学的異常所見はほとんどみられなかった。

当科で診療した症例数は少ないが、明らかな原因疾患が特定できない症例では、心理的要因が大きいと考えられる場合が多かった。心理的要因以外の何らかの病態による症例も含まれる可能性はあるが、ワクチン接種との関連の有無については詳細な検討が必要である。

F. 研究発表（本研究課題に関連したもの）

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

子宮頸癌ワクチン接種後の副反応の特徴および治療法の検討

研究分担者 神田 隆 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

研究要旨

子宮頸癌ワクチンの接種後に多彩な副反応が出現し、日常生活や学校生活に支障をきたす例が報告され、社会的関心が高くなっている。本研究では当院に来院した症例について、その臨床像の特徴と免疫治療の可能性について検討した。対象は子宮頸癌ワクチン接種後に何らかの症状を訴え、2013年10月～2018年12月の期間に当科を受診した15例（全例女性）で、受診時の年齢は15歳～22歳であった。子宮頸癌ワクチンとして11例がサーバリックス®、3例はガーダシル®を接種されていた。1例は投与薬剤不明であった。症状出現は接種当日～36ヵ月後であり、15例中13例で何らかの疼痛（関節痛3例、頭痛8例、腹痛1例、腰痛1例、筋痛2例）があり、全身倦怠感4例でみられた。3例で筋力低下や感覚障害の神経所見を認めたが、その他の症例では他覚的な神経所見の異常ははっきりしなかった。15例中1例では、下記の通り免疫治療を行った。

（症例）18歳時にサーバリックスを接種し、接種当日から関節痛、微熱、全身倦怠感がみられた。疼痛は変動しながらも続き、2回目の接種後から関節痛は全身に拡大し、疼痛が著明であるため歩行不能となった。各種検査では自律神経障害を示唆する所見は認めなかった。末梢神経伝導検査ではF波を含め異常はなかったが、針筋電図では近位筋優位に高振幅のMUPがみられかつ干渉が不良であり、再支配を伴った神経原性変化と考えられた。頭部および脊髄造影MRIでは異常はみられなかった。血液検査では炎症反応の上昇はなかった。脳脊髄液検査で蛋白の上昇が認められた。血清中、脳脊髄液中ともにGluR抗体が検出されたため免疫学的機序を想定し、ステロイドパルス療法を1クール、その後トリプトファンカラムを2次カラムに使用した免疫吸着療法を3クール施行した。治療により痛みは半分程度になり、短距離の歩行が可能となった。アザチオプリンの内服を追加したが、約3ヵ月で疼痛が再燃し、定期的に免疫吸着療法を施行することで寛解を維持している。子宮頸癌ワクチンの接種による副反応は、以前から報告されているように疼痛が主体であり、その性状は多彩であった。各種検査から免疫学的機序が想定され、免疫治療に反応する症例が存在し、寛解状態の維持のためには定期的な免疫吸着療法が必要であった。

A. 研究目的

子宮頸癌ワクチンの接種後に多彩な副反応が出現し、日常生活や学校生活に支障をきたす例が報告され、社会的関心が高くなっている。本研究では診断、治療を目的として当院に来院した症例について、その臨床像の特徴と免疫治療の可能性について検討した。

B. 研究方法

子宮頸癌ワクチン接種後に何らかの症状を訴え、2013年10月～2018年12月の期間に当科を受診した15例（全例が女性）において、自覚症状の内容および神経学的所見を確認した。

（倫理面への配慮）

症例のプライバシーが損なわれることがないよう、十分に配慮して情報の分析を実施した。

C. 研究結果

受診時の年齢は15歳～22歳であった。子宮頸癌ワクチンとして11例がサーバリックス®、3例はガーダシル®を接種されていた（1例は投与薬剤不明）。発症は接種当日～36ヵ月後であり、症状としては15例中13例で何らかの疼痛（関節痛3例、頭痛8例、腹痛1例、腰痛1例、筋痛2例）の訴えがありもっとも多かった。9例で学校生活に支障があった。3例で筋力低下や感覚障害などの神経所見を認めたが、その他の症例では他覚的な神経所見の異常は明らかではなかった。15例中1例では下記の通り免疫治療を行った。

（症例）23歳女性。18歳時にサーバリックスを接種し、接種当日から関節痛、微熱、全身倦怠感がみられた。疼痛は変動しながらも続き、2回

目の接種後から関節痛は全身に拡大し、疼痛が著明であるため歩行不能となった。各種検査では自律神経障害を示唆する所見は認めなかった。末梢神経伝導検査ではF波を含め異常はなかったが、針筋電図では近位筋優位に高振幅のMUPがみられかつ干渉が不良であり、再支配を伴った神経原性変化と考えられた。頭部および脊髄造影MRIでは異常はみられなかった。血液検査では炎症反応の上昇はなかった。脳脊髄液検査で蛋白の上昇が認められた。血清中、脳脊髄液中ともにGluR抗体が検出されたため免疫学的機序を想定し、ステロイドパルスを経口投与、その後トリプトファンカラムを2次カラムにした免疫吸着療法を経口投与した。治療により痛みはVASスコアで半分程度になり、短距離の歩行が可能となった。アザチオプリンの内服を追加したが、約3ヵ月で疼痛が再燃し、定期的に免疫吸着療法を施行することで寛解を維持している。

D. 考察

子宮頸癌ワクチンの接種による副反応は、以前から報告されているように疼痛が主体であり、その性状は多彩であった。神経学的所見で他覚的な異常がみられることは少ない一方で、脳脊髄液蛋白の上昇やGluR抗体の存在から免疫学的機序が想定され、免疫治療に反応する症例が存在した。寛解状態の維持のためには定期的な免疫吸着療法が必要であった。

E. 結論

子宮頸癌ワクチンの接種による副反応の中には、免疫学的機序が想定され、免疫治療に反応する症例が存在する。

F. 研究発表（本研究課題に関連したもの）

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

特許取得：なし
実用新案登録：なし
その他：なし

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する病態解析と治療法確立と疫学に関する研究

研究分担者 高嶋 博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 教授

研究要旨

近年子宮頸がんワクチン接種後に局所疼痛、関節痛、発熱などが継続し、その後運動障害、不随意運動、てんかん、感覚障害、思考能力の低下、学校への登校困難などが報告されている。HPVワクチン関連神経障害の症状は多彩だが一定の傾向を示し、脳内の自己免疫的な慢性炎症が原因であることが示唆された。疫学的にはワクチン接種数の減少にともなって新規患者発症もみられなくなっており、同様の症状で新規に受診する若年女性は一様に減少している。治療は免疫吸着療法(IAPP)が最も有効だったが、難治例や無効例もみられており、依然として治療を必要とする患者が存在する。

A. 研究目的

HPV ワクチン関連神経障害の病態を明らかにし、疫学的な解析や、有効な治療法についても検討する。

B. 研究方法

2012年～2018年に当科を受診して十分な臨床情報が得られた59名の患者の臨床像と機能画像検査、自律神経検査、各種抗体の検出、皮内神経線維密度、疫学、治療効果について検討した。

(倫理面への配慮)

分担研究者は、臨床研究等に関わる各種ガイドラインを遵守し、臨床研究は倫理委員会の審査を経た上で実施する。特に介入研究にあたっては、最新の研究指針に基づき、倫理委員会やIRBの承認を得た上で、被験者からは適切なインフォームドコンセントを得るものとする。動物実験については、各施設の動物実験管理委員会や倫理委員会の審査を経て承認を得るものとする。

C. 研究結果

90%以上の患者で頭部、四肢体幹の非特異的な疼痛を認めた。その他では慢性的倦怠感、睡眠障害、四肢運動障害、記憶障害が高頻度にみられ、ほとんどの患者はこれらのうち複数の症状を有していた。頭部MRI検査では明らかな異常は認めなかったが、SPECTでは90%以上の患者で帯状回から脳幹部、間脳部を中心とする脳深部での血流低下を認めた。また、血清中の抗gACh-R抗体(37例中10例)と髄液中抗Glu-R抗体

(22例中18例)が高率に陽性だった。その他にも各種自己抗体を認めた。治療は免疫吸着療法(IAPP)が最も有効であり、施行した33例中15例で著効したが、難治例や無効例もみられた。症状増悪を防ぐための維持療法としてアザチオプリンを用いたところ一定の効果がみられた。疫学的には平成23年から26年が患者発生のピークであり、92%の患者はこの期間内に発症していた。平成29年以降は新規患者の発症はみられていない。ワクチンを接種してから発症までの期間は7日～4年と幅があったが、95%の患者が2年以内に発症していた。

D. 考察

患者のほとんどが複数の症状を有していることが特徴であった。各種検査結果からは免疫学的機序の関与が強く疑われ、自己免疫的でありまん性の脳障害であることが示唆された。その臨床情報を解析したところ、①脳機能画像で脳深部での異常が想定されること ②多くの患者で病的とされる自己抗体を検出すること ③MRIや髄液検査で異常を認めないこと ④病的な倦怠感や睡眠障害を有する患者が非常に多いこと、など従来から中枢神経の自己免疫的な慢性炎症性疾患であるとされる筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)と共通するところが非常に多かった。ME/CFS自体がワクチン接種に続発して発症することがあるということはすでに知られており、HPVワクチン関連神経障害とME/CFSの異同について検討しなくてはならない。疫学的にはワクチン接種数の減少に伴って新規患者の発生が減少しており、ワクチンの接

種推奨を中断している現在の施策が奏功している。ただし、この結果は現在存在するワクチンの接種推奨を再開した場合には、再び新規患者が発生することを意味している。治療についてはIAPPの有効性が示されたが、難治例も依然存在し、新たな治療法を模索することも求められる。

E. 結論

臨床データの検討の結果、HPV ワクチン関連神経障害は自己免疫性脳症の一種であり、脳の慢性炎症が原因である可能性が高い。ワクチン接種数減少に伴って同様の症状で新規に受診する若年女性は明らかに減少している。このことは本ワクチンが本疾患発症と何らかの関連を持っていることを示唆している。

F. 研究発表（本研究課題に関連したもの）

1. 論文発表

- 1) 高嶋 博. ヒトパピローマウイルスワクチン由来の新規視床下部症候群に関する基礎的、臨床的洞察 ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害(解説) 自律神経 (0288-9250)55巻3号 Page179-183(2018.09)
- 2) 荒田 仁, 高嶋 博.【脳炎・脳症・脊髄症の新たな展開】 子宮頸がんワクチンに関連した自己免疫性脳症(解説/特集) 神経内科 (0386-9709)89巻3号 Page313-318(2018.09)

2. 学会発表

- 1) 荒田 仁, 高嶋 博. 子宮頸がんワクチン接種後神経障害の臨床的特徴、病態、治療法開発に向けての臨床的研究. 神経治療学会. 2018年 11月 東京
- 2) 荒田 仁, 高嶋 博. 子宮頸がんワクチン接種後神経障害の臨床的特徴病態、治療法開発に向けての研究 神経総会. 2018年 5月 札幌

G. 知的財産権の出願・登録状況

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
<u>Ikedo S</u> , 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
Imanishi A, Kanbayashi T, Sagawa Y, Taniguchi Y, Usumoto A, Yuge K, Kotorii N, Kinoshita T, <u>Hirai T</u> , Omori Y, Yoshizawa K, Shimizu T	Normal CSF Orexin Levels in the Patients with Hypersomnolence Following HPV Vaccination	Sleep Biol Rhythms		<i>in press</i>	2019
<u>高嶋 博</u>	ヒトパピローマウイルスワクチン由来の新規視床下部症候群に関する基礎的、臨床的洞察 ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害(解説)	自律神経	55(3)	179-183	2018
荒田 仁、 <u>高嶋 博</u>	【脳炎・脳症・脊髄症の新たな展開】子宮頸がんワクチンに関連した自己免疫性脳症(解説/特集)	神経内科	89(3)	313-318	2018

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 濱田 州博

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 信州大学医学部附属病院・特任教授
- (氏名・フリガナ) 池田 修一・イケダ シュウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■ □	■	信州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■ □	■	信州大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□ ■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	□ ■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 1 月 29 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 徳久 剛史

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授
- (氏名・フリガナ) 桑原 聡 (クワバラ サトシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	千葉大学	☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 14 日

厚生労働大臣 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
- (氏名・フリガナ) 青木 正志・アオキ マサシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☒ 無 ☐ (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 20 日

厚生労働大臣 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 冲永 佳史

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
- (氏名・フリガナ) 平井 利明・ヒライ トシアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	帝京大学	☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京医科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 林 由起子

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部医学科・教授
(氏名・フリガナ) 中島 利博・ナカシマ トシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月21日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 濱 田 州 博

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 信州大学医学部内科学第二教室・特任教授
- (氏名・フリガナ) 太田 正穂・オオタ マサオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	信州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月15日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 濱田 州博

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 子どものこころの発達医学教室 教授 (特定雇用)
- (氏名・フリガナ) 本田 秀夫 ・ホンダ ヒデオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	信州大学	☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

- (※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
- (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

- (留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
- ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年 2 月 13 日

厚生労働大臣 殿

機関名 近畿大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 細井 美彦

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・神経内科・教授
- (氏名・フリガナ) 楠 進・クスノキ ススム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 1日

厚生労働大臣 殿

機関名 山口大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 岡 正朗

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授
- (氏名・フリガナ) 神田 隆 ・ カンダ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ 有 ☐ 無	☒	山口大学	☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 6 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 前田 芳寛

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科・教授
- (氏名・フリガナ) 高嶋 博 (タカシマ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☒	☐	☒	鹿児島大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	鹿児島大学	☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。