

令和5年度 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)
総括研究報告書

HPV ワクチンなどのワクチン接種後に生じる種々の症状についての調査と
その対応方法に関する研究

研究代表者

西原 真理 愛知医科大学医学部 教授

研究分担者

渡利 英道 北海道大学大学院医学研究院 教授
矢吹 省司 福島県立医科大学保健科学部 学部長
井関 雅子 順天堂大学大学院医学研究科 教授
北原 雅樹 横浜市立大学附属市民総合医療センターペインクリニック内科 診療教授
木村 慎二 新潟大学医歯学総合病院リハビリテーション科 病院教授
川口 善治 富山大学学術研究部医学系整形外科・運動器病学 教授
牛田 享宏 愛知医科大学医学部 教授
天谷 文昌 京都府立医科大学大学院医学研究科 教授
鈴木 富雄 大阪医科薬科大学地域総合医療科学寄附講座 特別任命教員教授
小川 千加子 岡山大学学術研究院医歯薬学域周産期・小児救急医療学講座 准教授
山岸 由佳 高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門 教授
山浦 健 九州大学大学院医学研究院 教授

研究要旨

HPV ワクチンについては海外の大規模調査で子宮頸がんの具体的な予防効果も示されており、その有効性のデータも蓄積している。しかし、これまでワクチン接種後の症状は本邦において社会的な問題として取り上げられてきた経緯があり、厚生労働省の施策としても慎重さが必要である。このような対策のためにはどうしても患者の臨床症状の詳細な把握が基本情報であり、それらを収集する仕組み作りが欠かせない。現在設定されているブロック拠点病院を中心にして、受診した患者の臨床データを収集し、患者が具体的に困っていることを明らかにできれば、治療に役立つ。またその治療経過を追うことにより、患者の予後分析が可能となり、その情報も HPV ワクチン接種に関係する施策に役立つものと考えられる。また、現在の HPV ワクチン診療マニュアルは実際に患者の対応を行っている現場で用いられており、その内容は優れているが、今後 9 価ワクチンなど新しいワクチンが用いられると新しい課題が生じることも予想される。このため、これからの患者の臨床情報を基にしたマニュアルのブラッシュアップを行うことは現在 HPV ワクチン接種に関わっている医療者、ひいては患者の安心につながる施策になると期待される。

A. 研究目的

HPV ワクチンは平成 21 年 12 月から接種が開始され、翌年には公費助成も行われたため接種率が上昇した。しかし、接種後多様な症状を呈する症例が繰り返して報告され、平成 25 年 6 月から積極的な勧奨が差し控えられた。多様な症状は回復するものもあったがその経過は一様のものではなかった。その後 WHO は予防接種全般に関連する有害事象を説明するため 2020 年に Immunization Stress-Related Response (ISRR) という概念を提唱した。しかし、令和 3 年には厚生科学審議会副反応検討部会・安全対策調査会合同会議において積極的勧奨を差し控えている状態を終了させることが妥当との結論に至り、令和 4 年 4 月から、個別の勧奨が行われた。更に令和 5 年 4 月から 9 価 HPV ワクチンの定期接種が開始されたため、今後更に接種数が増えてきている。このため HPV ワクチン接種後に生じた症状への対応を強化していかなければならない。そこで全国に協力医療機関が設定され、更に令和 4 年からは協力医療機関の中から、地域ブロック毎に拠点病院が設置された。さて、安全性評価のために令和 4 年度から厚生労働行政推進調査事業費補助金「HPV ワクチンの安全性に関する研究」による患者のサーベイランス調査が始まった。これは協力医療機関に対するアンケート調査であり、HPV ワクチン接種後に症状を呈した症例についてまとめる形である。しかし、具体的な臨床像の調査がまだ不十分な状態である。そこで本

研究では HPV ワクチン接種後の症状について、①拠点病院を受診した患者の臨床データを収集できるシステム作りと②過去に症状が改善した症例の調査、またそれらの臨床データに基づいて、現在用いられている③「HPV ワクチン接種後に生じた症状に関する診療マニュアル」のブラッシュアップを研究の目的とする。

B. 研究方法

「HPV ワクチンの安全性に関する研究」(研究代表者：岡部信彦)ですすでに行われているアンケート等を用いたサーベイランス調査と連携し、協力医療機関で診療された患者情報が拠点病院で把握できるようにする。

1. 拠点病院を受診した患者についての臨床症状調査

1-1 調査項目の検討

以前、平成 25-26 年度厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 慢性の痛み対策研究「慢性の痛み診療の基盤となる情報の集約とより高度な診療の為の医療システム構築に関する研究」及び平成 27-29 年厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 慢性の痛み政策研究「慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究」で HPV ワクチン接種後に多様な症状を呈した症例についての調査が行われた。この時に用いられた問診チェックシートを中心に研究代表者が構成を見直して、分担者と共に検討しそ

の内容を吟味する。具体的な問診項目には以下のものが含まれる。

プロフィール：

年齢、性別、ワクチン接種日時、家族構成など

自覚症状：

接種回数、痛みの部位、痛みの出現時期、全身倦怠感、睡眠障害、立ちくらみなど

他覚所見：

接種部位の腫脹、圧痛、発赤、運動麻痺、感覚障害、アロディニア、腱反射など

心理社会環境：

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、疼痛破局化スケール、精神障害の有無、学校の状況、家族関係など

検査所見：

血液検査、画像検査、神経学的検査、起立試験など

治療経過：

薬物療法の効果 (NSAID、抗てんかん薬、抗うつ薬など)、神経ブロックの効果、受診した診療科、受診した医療施設の総数など

今回は特に、ISRR の視点からはそのリスクとして年齢、BMI、血管迷走神経反射の既往、血液、注射または外傷に対する恐怖症、不安障害、発達障害などが挙げられており、それらの項目についても検討して調査項目に反映させていく。

なお、調査研究にあたっては、患者に必要な同意を取るとともに、倫理委員会の承認を経た上で実施している。

1-2 患者調査

現在、協力医療機関から紹介された患者や直接受診した患者について診療が行われている。その症例に対して上記のように検討された問診チェックを行う。情報については、研究代表者が定期的に収集し分析していく。

(倫理面への配慮)

本研究については、愛知医科大学倫理委員会および研究班所属施設の倫理委員会を通して行っている。

C. 研究結果

「HPV ワクチンの安全性に関する研究」のアンケート等を用いたサーベイランス調査と連携を始め、一部のデータを共有できるようにした。

1. 拠点病院を受診した患者についての臨床症状調査

1-1 調査項目の検討

問診チェックシートを中心に研究代表者が再構成し、分担者と共に検討しその内容を吟味のうえ更新した。その内容については以下に示す。特に ISRR に注意して作成している。

【更新前】

調査項目(1症例について)

年齢(歳)		歳
性別		
該当する症状(○×で回答)		
疼痛及び感覚(光・音・におい)の障害		
運動障害		
自律神経症状		
認知機能障害		
症状がその項目、詳細を記載してください。またはその他の症状があれば記載ください。		
症状の持続期間(○×で回答)		
上記症状が3か月以上持続している		
発症時期(○×で回答)		
ワクチン接種から1か月以内か		
経過		
検査で異常はありましたか。		
異常がある場合、詳細を記載ください。(自由記載)		
貴施設で対応可能な症例ですか。		
心理社会的リスクはありますか。 ※具体例は別紙の表1をご参照ください。		
日常生活・就労・就学への影響はあるか		
貴施設は終診となったか(相談元の施設に連絡した等)		
簡潔に症例まとめをお願いいたします。(自由記載)		
その他、気になる点等、ございましたらお願いいたします。(自由記載)		

生物心理社会的因子	既存の状態(背景)
生理的	<input type="checkbox"/> 年齢: 青年期は血管迷走神経反射のリスクが高い時期である <input type="checkbox"/> 性別: 女性は血管迷走神経反射を起こしやすい <input type="checkbox"/> 体重: BMIが低いほど血管迷走神経反射のリスクが高くなる
心理的	<input type="checkbox"/> 気質(正確) <input type="checkbox"/> 理解する及び理論的に考える能力: これは発達年齢及び認知的理解に依存 <input type="checkbox"/> 注射されることに対する構え <input type="checkbox"/> 潜在的不安 <input type="checkbox"/> 過去の経験
社会的	<input type="checkbox"/> 医療に対する地域社会の信頼 <input type="checkbox"/> 予防接種に対する地域社会の理解、水準および価値 <input type="checkbox"/> 予防接種に対する地域社会および家族の支援 <input type="checkbox"/> 予防接種に関する虚偽の又はミスリードするニュース報道およびソーシャルメディアのメッセージ <input type="checkbox"/> 仲間の経験

【更新後】

調査項目（1症例について）

1 施設名	
2 症例番号	

3 年齢（歳）		歳
4 性別		

5 ワクチンの接種回数	
-------------	--

該当する症状（○×で回答）

6 疼痛及び感覚 （光・音・におい）の障害	
7 運動障害	
8 自律神経症状	
9 認知機能障害	
症状が○の場合、詳細を記載ください。 またはその他の症状があれば記載ください。	

症状の持続期間（○×で回答）

7 上記症状が3か月以上持続している	
--------------------	--

発症時期（○×で回答）

8 ワクチン接種から1か月以内か	
------------------	--

ワクチン接種時に見られた症状

9 接種後の痛み	
10 急性ストレス反応（動悸、過呼吸など）	
11 血管迷走神経反射（失神など）	
経過	
12 他覚所見や検査で異常はありましたか。※1参照 異常がある場合、詳細を記載ください。 （自由記載）	<p>※1 他覚所見の例 発赤、腫脹、圧痛、アロディニア 運動麻痺、感覚異常、腱反射亢進、発熱など</p> <p>検査所見の例 一般スクリーニング、画像検査（X線、CT、MRI）、神 経伝導検査など</p>
13 心理社会的リスクはありますか。 ※2参照 詳細を記載ください。 （自由記載）	<p>※2 心理社会的リスクの例</p> <ul style="list-style-type: none"> 針や注射への恐怖、注射への過去の嫌な体験 血液、針、外傷に対する恐怖症 不安症、うつ病などの診断を受けたことがある 発達障害の診断を受けたことがある
14 随筆に症例まとめをお願いいたします。 （自由記載）	
15 その他、気になる点等、 ございましたらお願いいたします。 （自由記載）	

1-2 患者調査

ブロック拠点病院において協力医療機関から紹介された患者、また直接受診した患者について診療を行った。まず、4月から5ヶ月間受診した約20件のデータを収集し臨床症状の分析をおこなった。20件のうち、10代が11名、20代が8名、40代が1名であった。また、ワクチン接種後1か月以内での受診者は16名おり、そのうち、症状が3か月以上持続している患者が2名いた。明らかに改善し

た、また治療を終了したパターンが最も多く12名であった。また症状を呈した症例の背景には梅毒が判明した患者や、複数の自己抗体陽性を認めた症例などもあった。

D. 考察

同じ期間における協力医療機関の新規受診患者数は「HPV ワクチンの安全性に関する研究」のアンケート調査によると約40人弱である（2023年4-8月）。ブロック拠点での報告が20人であるため、約半数になる。しかし、ブロック拠点病院は12施設であり、協力医領域感の100弱施設との数を考慮すると我々が把握した人数は極端に少ないとは言えない。ただ、協力医療機関に受診した患者の臨床的な状況が全て判明しているわけではなく、注意深く経過を見ていく必要がある。現在のところ、治療困難症例と言えるものは多くないが、これについても今後の症状の変化を追う必要がある。

E. 結論

ブロック拠点病院を受診した患者について、臨床的検討を行った。ワクチン後に多彩な症状を呈する症例はあるが、背景について詳細に検討していく必要があると考えられる。今後も、調査内容を更に吟味しながら、引き続き患者調査を行う。また、ブロック拠点病院で治療が難しい症例については分担者の会議で取り上げ、検討する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Taniguchi T, Kinukawa TA, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Nishiwaki K, Inui K. A Minimally Invasive Method for Observing Wind-Up of Flexion Reflex in Humans: Comparison of Electrical and Magnetic Stimulation. Front Neurosci. 2022; 16: 837340.
- 2) Takeuchi N, Fujita K, Taniguchi T,

- Kinukawa T, Sugiyama S, Kanemoto K, Nishihara M, Inui K. Mechanisms of Short- and Long-Latency Sensory Suppression: Magnetoencephalography Study. *Neuroscience*. 2023; 514: 92-99.
- 3) Taniguchi T, Kinukawa TA, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Kida T, Nishiwaki K, Inui K. Cortical activity during the wind-up of flexion reflex and pain: a magnetoencephalographic study using time-frequency analysis. *Cereb Cortex*. 2023; 33(12): 7678-7687.
- 4) Ushida T, Katayama Y, Hiasa Y, Nishihara M, Tajima F, Katoh S, Tanaka H, Maeda T, Furusawa K, Richardson M, Kakehi Y, Kikumori K, Kuroha M. Mirogabalin for Central Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study in Asia. *Neurology*. 2023; 100(11): e1193-e1206.
- 5) Ushida T, Katayama Y, Hiasa Y, Nishihara M, Tajima F, Katoh S, Tanaka H, Maeda T, Furusawa K, Kakehi Y, Kikumori K, Kuroha M. Long-Term Safety and Efficacy of Mirogabalin for Central Neuropathic Pain: A Multinational, Phase 3, 52-Week, Open-Label Study in Asia. *Pain Ther*. 2023; 12(4): 963-978.
- 6) Sugiyama S, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Ohi K, Shioiri T, Nishihara M, Inui K. The 40-Hz auditory steady-state response enhanced by beta-band subharmonics. *Front Neurosci*. 2023; 17: 1127040.
- 7) Fujita K, Mori Y, Kakumae Y, Takeuchi N, Kanemoto K, Nishihara M. Pre-emptive ice pack cryotherapy for reducing pain caused by long-acting deltoid injectable antipsychotic treatment: A single-center open-label study. *Schizophr Res*. 2024; 266: 19-23.
2. 学会発表
- 1) 西原真理. 慢性疼痛 慢性疼痛とパーソナリティ、そして認知機能. 第119回日本精神神経学会学術総会. 2023.06.22-24.
- 2) 西原真理. HPV ワクチン接種後に見られる様々な症状とその対応について 精神医学的な診方も含めて. 第129回日本小児精神神経学会. 2023.6.10-11.
- 3) 西原真理. 痛覚変調性疼痛 痛覚変調性疼痛の考え方をどう生かすか-精神医学的視点を中心に-. 第16回日本運動器疼痛学会. 2023.11.3-4.
- 4) 西原真理. 痛覚変調性疼痛 痛覚変調性疼痛の考え方をどう生かすか-精神医学的視点を中心に-. 第16回日本運動器疼痛学会. 2023.11.3-4.
- 5) 神谷妙子, 藤田雄輝, 仲上祐也, 柴田由加, 藤田貢平, 西原真理, 乾幸二, 牛田享宏. 表皮内刺激電極による瞬目反射のプレパルス抑制と身体近傍空間の影響. 第53回日本臨床神経生理学会学術大会第60回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
- 6) 城由起子, 西原真理, 牛田享宏. 医療者が考える“イタミ”への寄り添い方 慢性疼痛患者の運動機能障害をどう捉えるか. 第53回日本臨床神経生理学会学術大会第60回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
- 7) 牛田享宏, 西原真理, 柴田由加, 神谷妙子. 客観的疼痛評価法 電気生理学的手法を用いた疼痛病態の評価. 第53回日本臨床神経生理学会学術大会第60回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
- 8) 藤田貢平, 竹内伸行, 藤田雄輝, 山羽亜実, 神谷妙子, 兼本浩祐, 乾幸二, 西原真理. LDAEP: Loudness dependence of auditory evoked

potentials と心理指標の関連性. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会第 60 回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023. 11. 30-12. 02.

- 9) 西原真理. 医療者が考える“イタミ”への寄り添い方 慢性疼痛に対する精神医学的、電気生理学的な寄り添い方. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会第 60 回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023. 11. 30-12. 02.
- 10) 青野修一, 西須大徳, 西原真理, 牛田享宏. 客観的疼痛評価法 温度刺激装置とサーマルグリルイリュージョンを用いた疼痛評価. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会第 60 回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023. 11. 30-12. 02.
- 11) 西原真理. HPV ワクチン接種後副反応に対する診療の実際 HPV ワクチン接種後に見られる様々な症状とその対応について～精神医学的な診方も含めて. 第 45 回日本疼痛学会. 2023. 12. 08-09.
- 12) 西須大徳, 日原大貴, 小川徹, 青野修一, 牛田享宏, 西原真理. 口腔顔面痛患者における中枢神経感作の特徴. 第 45 回日本疼痛学会. 2023. 12. 08-09.
- 13) 神谷妙子, 藤田雄輝, 仲上祐也, 柴田由加, 藤田貢平, 西原真理, 乾幸二, 牛田享宏. 侵害受容性刺激による瞬目反射の抑制. 第 45 回日本疼痛学会. 2023. 12. 08-09.

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