別添４

令和６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)
分担研究報告書

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

研究分担者　山岸　由佳

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とされてきた。このような対策のためにはどうしても接種後に発生した臨床症状の詳細な把握が基本となり、それらを収集する仕組み作りが欠かせない。そこで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有用だと考えられる。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思われる。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、その内容は幅広いものの現在の主な９価ワクチンなどの新しいワクチンではまた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

本邦において HPV ワクチンは、平成 22 年度から接種が開始された。しかし、接種してから多様な症状を呈する症例が多数報告され、平成 25 年６月から積極的な勧奨が差し控えられた。その症状としては広範囲の疼痛や、全身の脱力、失神など一様ではなく、その臨床経過や治療法についても確定的な見解はない。また、このような経過の中で WHO は予防接種に関連する有害事象について 2020 年に Immunization Stress-Related Response (ISRR) という概念を提唱したが、日本においてはその理解が一般的に広がっているとはいえない。

その後、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となり、令和４年４月から、他の定期接種と同様に、個別の勧奨が行われている。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ており、早急に HPV ワクチン接種後に生じた症状への対応を強化していくことが急務とされている。この対策のため全国に協力医療機関が設定され、その支援も充実が図られている。更に、その相談支援、医療体制強化の目的で令和４年から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。現在も定期的な全国的な会議が開催され、拠点病院の連携を深めているところである。

さて、支援体制の強化と共に必要なのが安全性評価であるが、すでに協力医療機関を受診した HPV ワクチン接種後に症状を呈した患者のサーベイランス調査が令和４年度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」において行われている。しかし、更に付加的な情報として以前行われていた臨床像の調査情報などが必要だと考えられる。そこで本研究では HPV ワクチン接種後の症状について、①ISRR を中心として拠点

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、②過去に良くなった症例の調査、またそれらのデータに基づいて、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具体的な研究目的とする。

B．研究方法

令和６年４月から令和７年３月までに高知大学医学部附属病院でHPV副反応の疑い患者について前方視的に検討した。

（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

対象期間中２例が対象となった。

１例　26歳女性。

２例目　17歳女性

【1例目】［現病歴］A病院の関連クリニックでHPVワクチンを2024年X月Y日に1回目、X+2月Z日に2回目接種した。X+2月Z+2日に両足底のしびれ感と足の突っ張りを自覚しX+2月Z+6日により左前腕尺側のしびれを自覚するようになった。また四肢に径２－３ｃｍの丘疹が２－3個出現した。同日、当科外勤先であるA病院に受診、神経内科的な精査を行う予定として、X+2月Z+7日にB病院脳神経内科を受診、腱反射はやや亢進、膝蓋腱反射の誘発域が拡大、下肢の振動覚は若干低下している印象だったが、特定の神経学的異常所見はなかった。しかしIgEが高値で、ダニ抗原に対するIgEが陽性であり、アトピー性脊髄炎が疑われた。髄液所見は細胞数２/ul、タンパク35mg/dL、OCB陰性であった。X+3月には起床時に腹部、背部の痛みが出現したが、この症状は徐々に消退した。左正中、尺骨、脛骨、腓腹、腓骨神経でのNCSも異常は認められなかった。X+2月Z+15日よりB病院でmPSLパルス治療を行ない、丘疹は消失したが、足底、下肢、左前腕の症状は持続しており、当院で精査を行うこととなった。［既往歴］身体：なし、精神：なし。［家族歴］母方祖母　乳癌、父方祖母　乳癌。［経過］神経学的にはわずかな左小指の触覚障害のみ。その他特記すべき異常はない。B病院で左ulnarのNCSで異常はでておらずも他覚的な障害は確認されない。Functional neurological disordersと考える。基本的に器質的異常はなく、アトピー性脊髄炎ではないこと、脳で自ら症状を作り出している状況であることを本人、父親に説明、症状にこだわらずに日常生活を送ることが大事で、そういう過程で症状は消失していくと説明。精神科医的では不眠や不安、抑うつ気分といった抑うつ症状を認め、時系列を考えれば、子宮頚癌ワクチン接種後の身体的不調とその原因や診断が判然としないことに対する不安や恐怖心が原因と思われ、内因性の精神疾患の可能性は低いと考えられた。元々は学業に対する悩みもあったようであるが、当科の診察時点で第１志望の推薦入学が決まっており、精神的な原因で身体症状が惹起されている可能性は低いものと思われた。子宮頚癌ワクチンの現在の症状に関して、多少なりとも相関関係はあるかもしれないが、因果関係があるかは当科では判断しかねる。非薬物療法を主体とする外来治療をおこなう。これらを根拠とし、当科で継続フォローとして、定期的に症状確認と、認知行動療法のエッセンスを加えて、支持的に対応した。

最終診断は#. 機能性神経障害、#. 上記に伴う適応障害

【2例目】17歳、女性。X日Aクリニックで HPV9価ワクチン１回目接種。X＋１日より関節痛あり　指の関節痛が出現。その頃は左上肢　右上肢の痛み、頭痛、めまいがあり、頭痛するもめまいと立ちくらみが増加。
X＋５日頃から運転していた際に両足がしびれるようになり、倦怠感、全身脱力感あり。B病院を受診し頭部MRIは明らかな所見なし、髄液タンパクは軽度上昇していた。急性散在性脳脊髄炎が疑われるとのことで当院神経内科へ相談も、明らかに病状が異なるとのことで当科へ紹介となった。食思不振なし、便通は下痢気味（過敏性腸炎の既往あり）。月経周期に異常なし、［家族歴］明らかなリウマチの家族歴なし　母親　DM　、姉(妊娠糖尿病)　、［職業］疲れやストレスもあまりないが、昼からしんどくなることが多い、車の運転前に

一度休む。水産技術職（乗船し定置網の設置や鮫の駆除などに従事)。［既往歴］前職でストレス性自律神経失調症（半年ほどで改善)。［住居経歴］他府県出身で４月から当県に引っ越した。通勤に 40 分以上かかる。［経過］倦怠感、脱力などについて神経内科へコンサルト
神経内科の評価：HPV ワクチン投与後からの神経症状。易疲労性を認めており、四肢には軽度の giveway weakness を認める。また頭部～下肢まで末梢神経やデルマトームで説明のつかない感覚障害を認める。四肢腱反射は正常でやや過敏な印象。全体として、末梢神経や脊髄といった解剖学的に説明をつけることは困難。NCS では異常なく、AChR 抗体も陰性で、対症療法を継続。ノイロトロピンは開始後異常感覚が増強したとのことで中止。
桂枝茯苓丸開始後、体の異常感覚は改善。ただ疼痛はまだあり、SNRIを試してみたところ効果あり。40mgに増量しても効果なし。
IMP-SPECTでは軽度の血流低下を疑う所見あり、自己免疫性脳炎としてPSL5mg開始。　自己免疫性脳炎の疑い。
関節痛について、各種抗体、補体、炎症など全て陰性で現状では膠原病との診断にはならず。ワクチンによりなんらかの免疫異常が起こっている可能性も否定はできないが、いずれにしても免疫抑制剤を使用する状態ではないと思われる。抑うつスクリーニングには該当せず､疼痛緩和として SNRI も処方されている。倦怠感が強く、頚部にかけての痛みがあること、日常生活動作に支障の出るレベルの倦怠感かつ、労作で負荷がかかった場合に翌日以降にも制限がかかっていることなどから慢性疲労症候群/線維筋痛症と考えられる。、臨床試験含めた専門的な治療についても紹介したが、現時点では当院でのフォローを希望されている。これらを踏まえ現在３科でフォロー中。［最終診断］慢性疲労症候群/線維筋痛症、自己免疫性脳炎の疑い

Ｄ．考察

詳細な問診、検査、治療結果から、現時点で症例１は#. 機能性神経障害、#. 上記に伴う適応障害､症例２は慢性疲労症候群/線維筋痛症、自己免疫性脳炎の疑いとして継続フォロー中である。

Ｅ．結論

2024 年後に２例の副反応疑い例を経験した。

Ｆ．健康危険情報

特になし。

Ｇ．研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

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