

特別寄稿

子宮頸がんワクチン接種後の副反応： わが国の現状

信州大学医学部附属病院難病診療センター

池 田 修 一

キーワード：ヒトパピローマウイルス，子宮頸がんワクチン，起立性調節障害，複合性局所疼痛症候群，高次脳機能障害

1. はじめに

子宮頸がん発症の成因は性交渉によりヒトパピローマウイルス（HPV）が子宮頸部粘膜へ感染することであり，特に HPV 16 型と 18 型の発がん性が高い．この発がん性ウイルスの感染予防目的に子宮頸がんワクチン¹⁾が開発され，本ワクチンの3回接種により，子宮頸部前がん病変が90%以上予防されたとの報告²⁾がある．したがって思春期の女性を対象に子宮頸がんワクチンの接種が推奨されており，このワクチン政策の原則は国際的に広く受け入れられている．

一方，子宮頸がんワクチンの接種を受けた女性の一部が手足の疼痛・振るえ，長期間持続する全身倦怠感，頭痛等の多彩な症状を患っている．こうした症状と本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が，症状発現の時間的経緯から子宮頸がんワクチンの副反応が疑われている．また子宮頸がんワクチンの疑われる副反応は当初，わが国だけで注目されていたが，現在は世界の複数の国々で同様な事象が起こっている．そこで本稿では子宮頸がんワクチン接種後の疑われる副反応について，過去4年半の筆者の診療実績を基に，現時点までに判明していることの概要を述べる．また本件に関する海外の状況についても言及する．なお筆者が過去に記述した本件に関する三編の総説³⁻⁵⁾と内容の一部が重複することを最初にお断りしておく．

2. 子宮頸がんワクチンに関する経時的な動き

本ワクチンは海外での発売⁶⁾に次いで，日本では2009年に2価のサーバリックス（Cervarix-GSK）

が，2011年に4価のガーダシル（Gardasil-CSL/Merck）が承認された．本邦では2010年より子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業として実施され，東京都杉並区を代表とする複数の自治体は独自で本ワクチンの接種費用を補助して来た．2013年4月から国の予防接種法の改正⁷⁾に伴い，小学6年生から高校1年生を対象に子宮頸がんワクチンの無料での定期接種化が開始された．その前後から本ワクチン接種後の女子学生が奇異な症状に悩まされている実情が報道されるようになった．具体的には手足の難治性疼痛と振るえのために歩行ができない，その結果，不登校になったなどの事例である．特に中高の女子学生が手足の発作性の激痛のため，四肢を振るわせて泣き叫ぶ姿がテレビで繰り返し報道され，その成因としてCRPSという用語がクローズアップされた．CRPSとはchronic regional pain syndrome（複合性局所疼痛症候群）の略であり，旧名はsympathetic dystrophy⁸⁾である．実態としては重度のむち打ち症や四肢切断後の幻肢痛に代表される神経障害性疼痛の一種として理解されている．2013年3月の時点で全国の医療機関から厚生労働省へ副反応ありとして報告された事例は1,196人，このうち重篤と判断されたのは106人であった^{9,10)}．この間のワクチン接種回数は865万回（推定接種者328万人）であり，副反応の発生率は1回接種当たり0.01%と決して高い訳ではなかったが，従来経験のない事体に報道の加熱ぶりが加わり，この子宮頸がんワクチンの副反応は社会問題となった．厚生労働省は急遽専門家から成る検討部会（厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会）を組織して，同省へ寄せられた症例を検討した結果，これ

は看過できない事体であるとの認識に至り、同省は2013年6月、子宮頸がんワクチンの勧奨を中止した¹¹⁾。これは平易に言うとはワクチン接種を積極的に勧めることを止めるということである。同時に厚生労働省は子宮頸がんワクチン接種後の四肢の慢性疼痛の実態調査と成因解明のための研究班を立ち上げた。私は当時、厚生労働科学研究費補助金による慢性の痛み対策研究事業「難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を向上させるための研究班」の主任研究者を務めており、その関連で厚生労働省から子宮頸がんワクチン接種後の病態に関する一つの研究班の統括責任者を依頼された。以後筆者は本件に関わるようになった。

尚、子宮頸がんワクチンは接種勧奨の中止後、その使用量は急激に減少して、2016年11月の時点までの接種回数は893万回（推定接種者339万人）であったが、副反応の報告は2,024件に増加し、この中で重篤と判断されたのは673件であった^{12,13)}。すなわち3.5年間の接種者増加数は11万人であったが、重篤な副反応報告は567件に増加しており、この子宮頸がんワクチンの副反応問題は急激に拡大していった。本邦における子宮頸がんワクチンをめぐる主な動きを表1にまとめた。

3. 臨 床 像

われわれは2013年6月から子宮頸がんワクチン接種後副反応が疑われる女子学生の診察を開始し、翌年の2014年には44名の臨床像の概略を報告¹⁴⁾した。次いで2015年5月には厚生労働科学研究費「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」班として“子宮頸がんワクチン接種後副反応の診断ガイドライン”を作成し、2017年1月には国内の他施設から子宮頸がんワクチン接種後副反応に関して報告された類似な内容¹⁵⁻¹⁷⁾を参照して、本ガイドラインを改定して表2のごとくとした。こうした経緯からわれわれが2013年6月から2016年12月末までに当方を受診した女子学生163名の中で子宮頸がんワクチン接種後の副反応と診断した女子学生は72名（全体の44%）であり、これら女子学生の所見¹⁸⁾を基に以下の臨床像を述べる。

1) 発症年齢、潜伏期間

初回接種年齢は11～19歳（平均は14.4 ± 1.7歳）、症状の発現年齢は12～20歳（平均14.4 ± 1.7歳）、初回接種から症状発現までの期間は1～1,532日（平均319.7 ± 349.3日）、症状発現から当方を受診するまでの期間は0～63か月（平均28.0 ± 15.7か月）であった。接種ワクチンの種類は約2/3がサーバリックス、約1/3がガーダシルであり、症状の発現は1回目接種後が16.7%、2回目後が29.2%、3回目後が52.8%であった。

2) 臨床症状と症候

主な症状は全身倦怠感、頭痛、四肢・体幹の痛みと振るえである。全身倦怠感と頭痛は午前中に目立ち、その症状を訴える女子学生の大半が起床困難を伴っていたため、小児の起立性調節障害の診断基準¹⁹⁾に照らし合わせてみたところほぼ合致した。そこで被検者に起立試験（Schellong試験）と同時に血漿中ノルアドレナリン濃度の測定を施行したところ、67%に異常が検出された。起立性調節障害は

表 1 子宮頸がんワクチンをめぐる主な動き

2009年10月	グラクソ・スミスクライン社の「サーバリックス®」を承認
2010年11月	緊急促進事業でワクチン接種の公費助成が始まる
2011年7月	MSD社の「ガーダシル®」を承認
2013年3月	健康被害を訴える少女の保護者らが被害者連絡会を結成
4月	小6～高1の少女を対象に定期接種を開始
6月	積極的な推奨を中止
2014年1月	厚生労働省の専門家会議が接種後に報告された症状は「心身の反応」との見解をまとめる
8月	厚生労働省が医療機関と製薬会社を通じて健康被害を訴える患者の追跡調査を表明
2015年3月	被害者連絡会が国と製薬会社に被害者の救済などを求める要望書を提出
9月	厚生労働省が186人が未回収との追跡調査結果を公表、健康被害を訴える女性の救済拡充
2016年1月	厚生労働省が、症状とワクチン接種との関係を調べる疫学調査を開始
2016年7月	健康被害を訴える女性63人が、国と製薬会社を相手に提訴

表 2 子宮頸がんワクチン接種後症候群の診断ガイドライン 2015 年 5 月作成, 2017 年 1 月改訂

I. 前提条件
1. HPV ワクチン接種の既往
2. HPV ワクチン接種前, 身体的・精神的に明らかな異常がなかった
3. HPV ワクチン接種後の症状発現
II. 主症状
1. 異様な倦怠感 (4 週間以上持続する)
2. 慢性頭痛, 特に起立時に増悪する
3. 広範な痛み (移動性の関節痛, 四肢の痛み, 筋痛)
4. 四肢の振え (振戦様もしくはミオクローヌス様)
5. 自律神経障害 (立ちくらみ, 体位変換性頻脈, 消化管運動異常)
6. 運動障害 (突発性の脱力, 四肢の麻痺, 歩行障害)
7. 感覚障害 (四肢の冷感, 異常感覚, 羞明)
8. 睡眠障害 (過眠, 不眠)
9. 学習障害 (記憶力障害, 集中力低下, 長文の読解不能)
10. 月経障害 (無月経, 過多月経)
III. 客観的所見
1. 低血圧
2. 起立試験での起立性低血圧もしくは体位性頻脈症候群
3. 皮膚温低下
4. 指尖容積脈波の平坦化
5. 高次脳機能検査の異常
6. 脳 SPECT での血流低下
IV. 除外項目
1. 一般的血液検査の異常
2. 他疾患の診断基準を満たす (若年性特発性関節炎, てんかん, 自閉症スペクトラム症など)
3. 30 歳以降での HPV ワクチン接種
判定
確実: I (1 + 2 + 3) + II (5 項目以上) + III (3 項目以上) + (IV は 0 項目)
疑い: I (1 + 2 + 3) + II (5 項目以上) + (IV は 0 項目)

起立性低血圧 (orthostatic hypotension: OH) と体位性頻脈症候群 (postural orthostatic tachycardia syndrome: POTS)²⁰⁾ に大別される。今回の検索では、本症状を有する女子学生において OH と POTS の頻度はほぼ同数であった。四肢の疼痛を訴える女子学生の多くにおいて、痛みは手首, 肩, 膝, 足首の関節部位を中心とする移動性の性状であった。このため痛みの原因として関節炎を疑って精査したが、痛みを訴える関節には発赤, 腫脹, 圧痛等の局所炎症所見はなく、さらに血清 CRP の上昇ならびに MRI 所見での関節液貯留も欠いていた。したがってこの疼痛は後述する CRPS に起因する神経障害性疼痛と考えられる。疼痛は体幹に出現するこ

ともあり、女子学生の訴えは「発作性の胸痛」であり、この胸痛のため呼吸困難を来して救急外来を受診する場合もある。胸痛の分布は肋間神経の走行に一致しており、背部痛は肋間神経根の障害、前胸部痛は同神経の終末部の障害で説明できる。手足の振るえは個々の運動が不規則なため、表面筋電図の解析等を踏まえてミオクローヌスに分類され、両上肢の水平挙上などの動作で増強した。特に激しい例は臥床状態で“魚が飛び跳ねるような状態”を呈していた。一方、四肢の疼痛を訴えている女子学生では足の皮膚が白蠟化して見え、触診すると手足が非常に冷たいという印象を得たため、手指と足趾の皮膚温の測定を行ったところ、37.5%の女子学生で皮膚温の低下が検出された

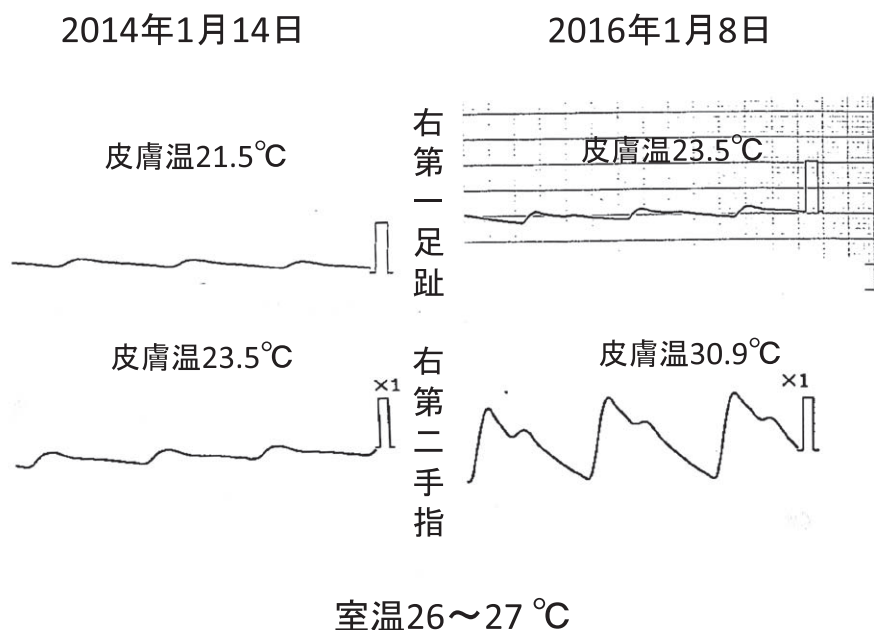


図 1 四肢の皮膚温と指尖容積脈波所見

16歳の初診時（2014年1月14日）には手指と足趾の皮膚温は低下して、同部位の脈波は末梢平坦型を呈している。症状が改善した18歳時（2016年1月8日）には皮膚温が上昇して、右手第二手指の指尖容積脈波は正常波形に戻っている。

（図1）。なお、手足の皮膚温は室温が26～27℃に設定された部屋で測定され、測定部位の温度が室温より低い場合を異常と判断した。手指より足趾で圧倒的に多く異常が見出され、夏場でも典型例は22～23℃を呈した。上記以外に歩行障害として片麻痺、対麻痺の様式を示す例が少数いたが、これらの女子学生では四肢の筋緊張亢進はなく、深部健反射の異常もなかった。また自覚症状として手足の冷感・疼痛の訴えがあったが、同部位を含めて、他覚的な感覚障害はみられなかった。

脳障害は手足の症状より遅れて出現する傾向にあり、その主体は学習障害と睡眠異常である。前者は「授業中、先生が話している内容が頭に入らない」、「二つ以上の課題を示された場合解らない」、「教科書の長文が理解できない」などであり、高校生でありながら幼児向けの本しか判読できない女子学生もいた。こうした結果として学業成績が急激に低下している。また過剰睡眠の訴えも多く、母親は「身体を揺すって起こそうとしても目覚めず、死んだような状態でお昼頃まで眠っている」との説明が多く、睡眠日誌の記録からは1日20時間以上眠っているこ

とも稀ではなかった（図2A）。こうした脳障害が出現した女子学生は学校の欠席が目立つようになり、最終的には休学となった女子学生も一定数いる。

症候学的に特記すべき事項は一見して無気力感が漂っていること、また腕神経叢、腋窩神経、肋間神経、坐骨神経、膝窩神経に沿った圧痛がみられることである。

4. 病 態

1) 四肢の異常

本病態を皮膚の血管運動反射の異常と捉え、手指と足趾において指尖容積脈波を記録したところ、同波形は末梢性平坦波のパターンを呈することが多かったが（図1）、血管拡張薬であるプロスタグランジンE1（PGE1）を点滴するとこの脈波は正常パターンに戻り、罹患者の皮膚温も上昇して、四肢の疼痛が軽減した。そこで皮内末梢神経の形態観察を目的として、3名において指尖容積脈波を測定した部位の皮膚生検を行い、皮内神経を光学顕微鏡と電子顕微鏡で観察した。その結果、症状が顕著であった2名では、皮内神経の個々の神経束において

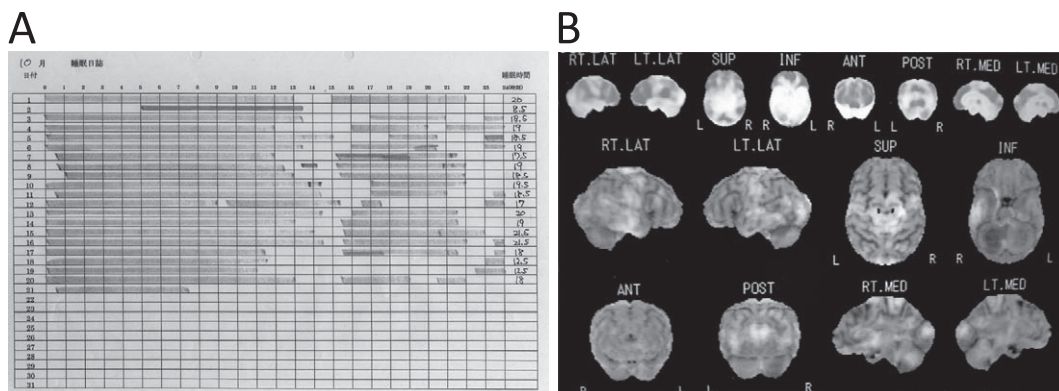


図 2 睡眠障害と高次脳機能障害を呈している 17 歳女子学生の睡眠日誌と脳 SPECT 所見
 A: 睡眠日誌. 本記録からは一日 18 ~ 22 時間眠っている.
 B: 脳 SPECT 画像. 3D-SSP 画像では前頭・頭頂葉から側頭葉にかけての広範な血流低下がみられる.

内膜浮腫の所見がみられた. また超微形態学的には無髄神経線維の減少と残存無髄神経に変性像¹⁴⁾がみられた. こうした結果を基に, われわれは末梢性の交感神経障害が高度な起立性調節障害の症状である頭痛, 全身倦怠感や四肢の慢性疼痛の主な原因であろうと考えている.

特に四肢の慢性疼痛に関しては CRPS の範疇に入るかどうか論議的となる. CRPS は allodynia と呼ばれる痛覚過敏, 血管運動反射の異常, 浮腫ならびに運動障害を伴う四肢の慢性疼痛の一種²¹⁾である. 症状は思春期前後の女性に好発して, 罹患肢は上肢より下肢が優位である. 本疾患の診断基準は, 厚生労働省の研究班が作成した日本版²²⁾と世界疼痛学会 (IASP) が提唱している国際版²³⁾がある. 両者の違いは日本版の方が合致に必要な項目が多く, 特に発汗異常を必須としている点である. われわれが 2014 年の時点で CRPS と診断した 18 名の中で日本版の基準を満たしたのは 4 名のみであり, 残り 14 名は IASP の国際基準により診断された. CRPS における四肢の冷感脱交感神経障害による血管攣縮 (vasospasm due to sympathetic denervation supersensitivity) が原因²¹⁾と考えられている. また CRPS は痛みと同時に罹患肢の麻痺, 振戦またはミオクローヌス様の不随意運動, ジストニア様の姿勢異常²⁴⁾を伴うことが知られている. われわれが診察した女子学生においても手足の振るえの病歴が高頻度に聴取されたが, 実際にその所見が確認できたのは少数であった. 即ち, この不随意運動は病初期に一過性に出現するのみであり,

振るえの為に長期に渡って四肢の運動障害が生じることはない. 不随意運動の発生機序としては, 脱交感神経状態により末梢から脊髄・脳への刺激入力が増進していること, 末梢のカテコラミン受容体が過敏に反応していることなどが推測されている²⁵⁾.

一方, 片麻痺, 対麻痺, 四肢麻痺などの運動障害に関しては, その発現が脳, 脊髄, 末梢神経のいずれの部位の障害に起因するのか, 従来の神経症候学的, 電気生理学的, 神経画像学的検索では明らかにすることが出来なかった. 印象としては片麻痺, 対麻痺を呈している女子学生の一部は失行的要因の関与が考えられた.

2) 脳障害

学習障害・記憶力障害を訴えている女子学生に対して MMSE 等の簡便な認知機能検査を施行しても異常はみられない. しかし高次脳機能検査 (WAIS-III), 前頭葉機能検査 (TMT) などでは, 動作性 IQ, 知覚統合 IQ, 事象の処理速度低下等の機能が低下していることが判明した¹⁸⁾. また脳の画像検査では, CT/MRI は正常であったが, 脳血流検査 (SPECT) では頭頂後頭葉楔部の血流低下を代表パターンとして, 脳の広汎な領域の血流低下を示す患者が多く見出された (図 2B). 一部の患者では前頭・側頭葉内側部の血流低下が示されており, 記憶力低下を十分説明できる所見である.

3) CRPS, POTS, 慢性疲労症候群の相互関連

CRPS は四肢の疼痛, 冷感, 運動障害が長期間に渡って持続する病態であり, かつ効果的な治療法がないため, ドクターショッピングを重ねる場合が多

い。その過程で患者は疲弊して精神的に落ち込む。また多くの医師に「客観的には異常がないので、心因的な疾患である」とみなされて、心療内科や精神科の受診を勧められるが、このことが心理面での辛さを一層増強させて、「自分の障害を誰もわかってくれない」などと孤独感を募らせる結果となる。POTSは体位変換により動悸、めまい等を生じるため²⁰⁾、患者は夜間、床に入るのを嫌がり、不眠・精神不安定状態に陥りやすい。こうした状態が持続すると疲労感、意欲低下を来し²⁶⁾、その関連として学習能力の低下、日常生活動作の障害を生じたと捉えることができる。さらにこうした状態が顕著な女子学生においては、高次脳機能障害または認知機能低下が存在²⁷⁾するように見受けられる。

上記の状態を有する患者では“慢性疲労症候群(Chronic fatigue syndrome: CFS)”²⁸⁾との異同が問題となる。本症候群には長期に渡る疲労感、短期記憶障害または集中力低下、難治性頭痛、睡眠障害、筋肉痛、腫脹や発赤を伴わない多発関節痛等の診断項目が含まれており、子宮頸がんワクチン接種後の副反応症状と多くの部分で重複する。またこうした若年者の慢性疲労状態を“小心症候群(small heart syndrome)”²⁹⁾という神経循環無力症の概念で説明する場合がある。本症候群は胸部X線における心陰影が小さく、倦怠感、易疲労感、動悸、呼

吸困難、ふらつきなどの症状で特徴付けられているが、われわれが診察した女子学生では心陰影が特に小さいという印象は持っていない。

子宮頸がんワクチン接種後の副反応の多様な病態と治療法について図3にまとめた。本障害の出現は二相性であり、最初は節後性の自律神経障害による起立性調節障害、手足の疼痛等が目立ち、これらが治まった頃に高次脳機能障害が顕在化すると考えられる。

5. 経 過

われわれは2017年度に当方を受診して1年以上経過した女子学生の追跡調査をアンケート方式で行い、60名から回答を得た。四肢の振るえ、運動麻痺は半数以上で改善していた。その結果、初診時には40～50%の女子学生が外出困難、不登校の状態であったが、現在はこうした状態が17%前後の頻度まで減少していた。高度な頭痛と全身倦怠感、四肢の疼痛、睡眠障害、月経異常の改善は乏しかった。

6. 他疾患と診断した病態

子宮頸がんワクチン接種とは関連がない病態と診断した24名の中で最も頻度が高かったのはてんかんの6名である¹⁸⁾。これらの女子学生は意識消失発作を主訴に来院しており、四肢の疼痛・冷感・しび

【子宮頸がんワクチン接種後の多様な副反応の病態と治療】

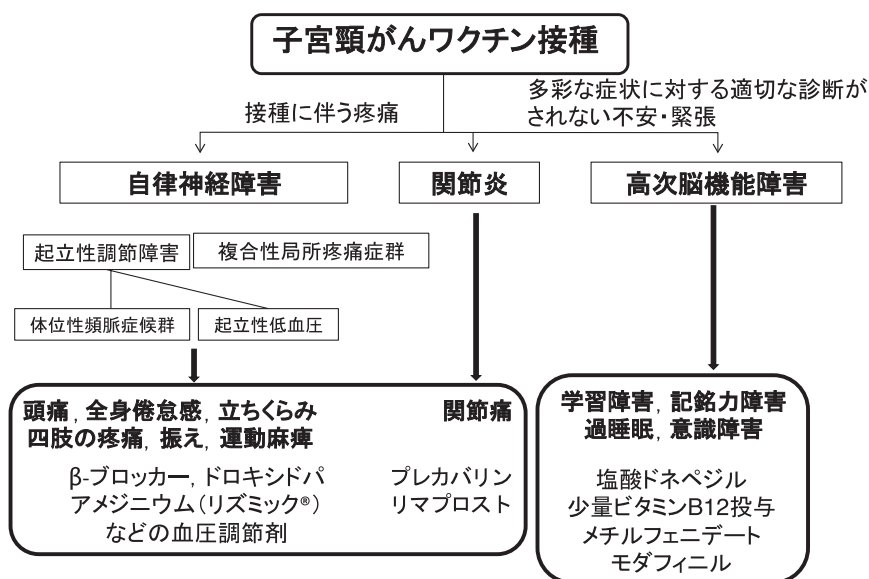


図3 HPVワクチン接種後の症状発現の模式図

れ等の症状は伴っていなかった。また脳波検査で突発性棘波の存在を確認できた。次に多かったのは心身症の5名であり、全身性エリテマトーデス (SLE) の診断基準を満たす女子学生も3名いた。他の2名では膝関節の痛みと腫脹があり、血清中のCRPが高値をしていた。両患者は若年性特発性関節炎が否定できず、除外した。その他10種類の診断名が付いているが、子宮頸がんワクチンを接種した女子学生に何か新たな障害が出現した場合には、全て本ワクチンの副反応ではないかと疑われることが多い。

7. 治療

対症療法が主体である。四肢の疼痛、しびれに対してはプレカバリン (リリカ[®])、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン[®])、血管拡張薬であるリマプロスト (オパルモン[®]) が投与され、起立性低血圧にはエチレクリン塩酸塩 (メトリジン)、アメジニウム (リズミック[®])、ドロキシドパ (ドプス[®]) が使用される。また過睡眠にはナルコレプシーの治療薬であるモダフィニル (モディオダール[®]) が有効なことがあり、記憶力低下には塩酸ドネペジル (アリセプト[®]) 等の抗認知症薬が試みられている。

免疫調整療法として副腎皮質ステロイドホルモンのパルス療法、血液浄化療法が少数例に行われている。この中で中枢性の麻痺、四肢の激しい疼痛に対して血液浄化療法が有効であったとの症例報告³⁰⁾があるが、いずれの治療法もエビデンスを示す段階には至っていない。四肢の運動障害に対してはリハビリテーションを継続的に行うことが有用である。

8. 発生機序と成因

本ワクチンはアジュバントとしてアルミニウムを高濃度に含んでおり、また筋肉内接種をするため、相当な痛みを伴うらしい。頭痛、全身倦怠感、1回目の接種直後から発現し、接種を受けた女子学生はそれを訴えるが、両親も医療関係者もこれをワクチンの副反応と捉えることなく、2回目、3回目の接種を継続している。その最大の理由は3回接種しないとワクチンの有効性が発揮されないこと、さらに一定の期限内に接種しないと補助金が得られない (無料で受けられない) からである。被接種者の女子学生は学校または親からの説明をあまり聞くこと

もなく、ただ痛いワクチンの接種を受け、その後体調不良に悩まされ、学校でも頭痛、手足の疼痛と振るえのため、頻回に保健室へ行くが、こうした事態を学校関係者が正確に理解しておらず、学校嫌いと受け取られることもあり、女子学生は不登校となる。

発症機序としてアルミニウムの毒性と自己免疫が想定されている。アルミニウムを含んだワクチンの接種後に筋膜炎³¹⁾ が発生することが知られており、本副反応を呈する患者の一部は中枢神経障害も伴う³²⁾ ようである。われわれが検索した女子学生の中には、疼痛を訴える筋のMRI画像で異常信号が少数例にみられたため、1名で筋生検を行ったが、筋膜炎を示す所見は得られなかった¹⁴⁾。国内で子宮頸がんワクチン接種に関連した筋膜炎の報告はないと認識している。一方、CRPS、POTS等は無髄神経線維が選択的に障害される末梢神経障害として捉えられ、広義には“small fiber neuropathy”の一群³³⁾に入る。特発性small fiber neuropathyの一部はautoimmune small fiber neuropathy³⁴⁾と捉えられている。実際、Mayo ClinicからのPOTS多数例の報告³⁵⁾では、一定割合の患者に先行するウイルス感染があったと記述されている。われわれが経験したHPVワクチン接種後にPOTSを発症した女子学生では、本ワクチン接種が契機となって末梢性自律神経障害が発生したと推測され、同様な仮説は後述するデンマークからの報告にも述べられている。さらに自律神経に対する病的抗体としては、 $\beta 2$ アドレナリン受容体やM2ムスカリン受容体に対する自己抗体^{36, 37)}が想定されているが、本副反応を呈する多数例の女子学生における検討はなされていない。一方、血液浄化療法が本病態の脳障害を中心とする症状改善に有効であるとの意見³⁸⁾がある。また、子宮頸がんワクチン接種後の副反応を呈している女子学生の脳脊髄液中には炎症性サイトカインの異常が見られるとの報告³⁹⁾がある。したがって副反応を呈している女子学生の血清中に、中枢神経と末梢神経の両方を標的とする自己抗体の存在が想定されるが、現時点ではこのような自己抗体は検出されていない。

ワクチン接種後の自己免疫の発生には、アジュバントが主役を演じると想定されている“autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants: ASIA”なる機序^{40, 41)}がある。ASIAではある特定

の遺伝的背景を持つ個体が症状を出しやすいと考えられており、子宮頸がんワクチン接種後の副反応においても、きちんとした診断基準を用いて罹患者を正確に診断して、その患者集団に共通する遺伝的背景⁴²⁾を明らかにする必要がある。

9. ワクチン接種と症状発現の因果関係

薬害においては投与された薬剤が原因となって症状を引き起こしたことを直接的に証明する必要がある。過去に問題となった薬害エイズ、薬害肝炎においては、症状を発症した患者の血清中から原因ウイルスが検出されており^{43, 44)}、これにより因果関係が立証された。一方、今回の子宮頸がんワクチンと本ワクチン接種後の症状発現に関しては、このような根拠が得られていない。子宮頸がんワクチンでは、接種を受けた女子学生の血清中においてHPVに対する抗体価が上昇することはなく、本ワクチンの体内における生物学的作用を追跡する方法が乏しい。そこでわれわれは2013年6月から2017年12月迄の期間に当方を受診し、子宮頸がんワクチン接種後の副反応と診断された84名の女子学生を対象に、本ワクチン接種時期と本ワクチン接種後の特異な症

状の発現時期の時間的経緯を調査した(図4)。本ワクチンの接種開始は2010年5月であり、2013年4月に終了しており、ピーク時期は2011年6月から2012年9月である。本ワクチン接種を受けた女子学生が最初に症状を呈したのが2010年10月であり、最後の女子学生の発病時期は2015年10月であり、そのピーク時期は2011年9月から2013年8月である。図4のAとBを対比すると、1) 子宮頸がんワクチンの接種時期と本ワクチンの接種後副反応と思われる症状が発現している時期が相当重複している、2) 本ワクチンの勧奨を中止して2年4か月後の2015年10月以降今日に到るまでの2年5か月間、子宮頸がんワクチン接種後の副反応を疑わせる新たな女子学生が出ていない、の2点がわかる。この結果は子宮頸がんワクチンの接種と本ワクチン接種後の女子学生に出現した特異な症状との間には因果関係が示唆されるとの結論になる。

10. 諸外国の状況

子宮頸がんワクチン接種後の副反応に関するまとまった報告はデンマーク、イタリア、コロンビアからなされている。デンマークから本ワクチン接種後

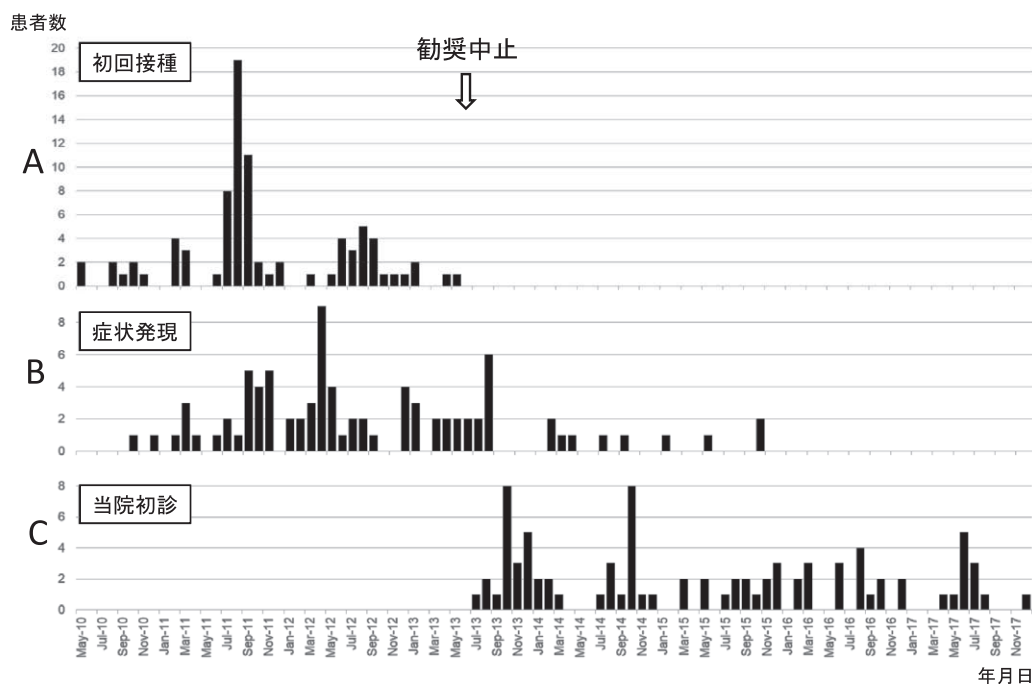


図4 子宮頸がんワクチン接種後副反応と診断された84名のワクチン接種時、症状発現時、副反応当方受診時の相互関連(文献18のfigure 3に10名を追加した)

A: 個々の患者の初回ワクチンの接種時期, B: 患者の症状発現時期, C: 患者の当方受診時期
図の説明は本文を参照されたい。

の副反応と考えられる 53 例の症状の報告⁴⁵⁾があった。主な症状は起立性調節障害、酷い頭痛、高度な疲労感、消化管運動障害、広範な神経障害性疼痛、認知機能障害であり、その発生機序は自律神経障害であるとしている。特に起立性調節障害に関しては、検索した 35 名中 21 名 (60%) が POTS の診断基準を満たしており、POTS の発生と子宮頸がんワクチン接種との因果関係を疑っている⁴⁶⁾。イタリアからの 18 名の報告⁴⁷⁾はデンマークの報告と同一である。コロンビアからの 62 例の報告⁴⁸⁾では頭部、胸部、背部、四肢の神経障害性疼痛が強調されており、その原因として自己免疫性末梢神経炎が挙げられている。上記に加えて米国、メキシコからは症例報告^{49, 50)}がなされている。日本とデンマークの患者間における症状の比較検討では、発症年齢において日本人が 10 代後半にピークがあるのに対してデンマーク人は 20 代前半にピークが見られた。また不登校は日本人の方が有意に多かった。この 2 点を除けば、子宮頸がんワクチン接種後の副反応の臨床像は両国間で非常によく似ている⁵¹⁾。

一方、2018 年 3 月 24 日に薬害オンプススペースン会議が東京で主催した国際シンポジウム“世界の HPV ワクチン被害は今”によると、コロンビア、英国、アイルランド、スペインでは同ワクチン接種後の副反応者が数百名規模で出ており、コロンビアとスペインでは数名の死亡者もいるようである。本シンポジウムの抄録集⁵²⁻⁵⁵⁾の記述から判断すると、日本は子宮頸がんワクチンの副反応を最小限に抑えることができた国かもしれない。

11. おわりに

私は神経内科医であり、子宮頸がんならびにワクチン医療に関しては全くの素人である。したがって私の立場は子宮頸がんワクチンの接種に関しては賛成でも反対でもない。しかし今回の一連の事象を経験して改めて感じることは、子宮頸がんワクチン接種後の上記に述べた予期せぬ副反応に対しての行政側、医療者側の対応が適切であったかどうかである。厚生労働省は逸早く同ワクチン接種の勧奨中止を決定し、その原因を“心身の反応”と結論付けた。前者は高く評価されるべきであるが、後者の“心身の反応”説は本問題をより複雑化させたと筆者は考える。この厚生労働省の発表により副反応を訴えて

医療機関を受診した女子学生の多くがきちんとした検索を受けることなく、心療内科・精神科受診を勧められたと聞いている。また医療者側も従来の医学的知識に合致しない本ワクチン接種後の副反応症状を、やはり奇異な病態と捉えていた傾向がある。現時点では子宮頸がんワクチンと本稿で述べた症状や病態との直接的な因果関係は不明であるが、厚生労働省は 2018 年 1 月中旬に“HPV ワクチンの接種に当たって、医療従事者の方へ”のパンフレットを作成して公表した⁵⁶⁾。この中で「機能性身体症状として」①頭や腰、関節などの痛み、感覚が鈍い、しびれる、光に対する過敏等の知覚に関するもの、②力が入らない、安定して歩けない、手足や体が勝手に動く、けいれんする等の運動に関するもの、③倦怠感・疲労感、めまい、吐き気、睡眠障害、月経異常など自律神経に関するもの、④記憶障害、学習意欲の低下、計算障害、集中力の低下などの認知機能に関するものなどのいろいろな症状があります、の四項目が記載されている。われわれが従来論文として発表した内容を認めてくれたと理解でき、これは大きな前進である。子宮頸がんワクチン接種後体調不良を訴えている女子学生の全員が回復して社会復帰することを願って稿を終える。

謝辞 本研究は厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症およ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）による支援を受けた。また本研究で中心的役割を果たした信州大学医学部第三内科の木下朋実君、尾澤一樹君、日根野晃代君の御協力に深謝いたします。

文 献

- 1) The future II study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-1927.
- 2) Paaavonen J, Naud P, Salmeron J, *et al*. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet*. 2009;374:301-314.
- 3) 池田修一. 子宮頸がんワクチンの副反応と神経

- 障害. *Brain Nerve*. 2015;67:835-843.
- 4) 池田修一. ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害 神経内科医の立場から. *神経内科*. 2016;85:528-535.
 - 5) 池田修一. 子宮頸がんワクチン関連の神経症候とその病態. *神経治療*. 2016;33:32-39.
 - 6) Jeurissen S, Makar A. Epidemiological and economic impact of human papillomavirus vaccines. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:761-771.
 - 7) 厚生労働省健康局長. 予防接種法の一部を改正する法律の施行等について. 平成 25 年 3 月 30 日. (2014 年 5 月 1 日アクセス) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp250330-2.html>
 - 8) Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, *et al*. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*. 1995;63:127-133.
 - 9) 厚生労働省. 子宮頸がん予防ワクチン（サーバリックス）の副反応報告状況について. (2014 年 5 月 1 日アクセス) http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034hr8_2.pdf
 - 10) 厚生労働省. 子宮頸がん予防ワクチン（ガーダシル）の副反応報告状況について. (2014 年 5 月 1 日アクセス) http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034hrr_2.pdf
 - 11) 厚生労働省. 厚生労働省健康局長. ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）. 平成 25 年 6 月 14 日. (2013 年 6 月 30 日アクセス) http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/pdf/kankoku_h25_6_01.pdf
 - 12) 厚生労働省. HPV ワクチン（サーバリックス）の副反応疑い報告状況について. (2017 年 1 月 5 日アクセス) <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukousei-kagakuka-Kouseikagakuka/0000161349.pdf>
 - 13) 厚生労働省. HPV ワクチン（ガーダシル）の副反応疑い報告状況について. (2017 年 1 月 5 日アクセス) <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukousei-kagakuka-Kouseikagakuka/0000161329.pdf>
 - 14) Kinoshita T, Abe RT, Hineno A, *et al*. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. *Intern Med*. 2014;53:2185-2200.
 - 15) Nishioka K, Yokota S, Matsumoto Y. Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human papillomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS). *Int J Rheum Dis*. 2014;17 (Suppl. 2): 6.
 - 16) Matsudaira T, Takahashi Y, Matsuda K, *et al*. Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes in Japanese females after human papillomavirus vaccination. *Neurol Clin Neurosci*. 2016;4:220-227.
 - 17) 高久史磨, 小森 貴編. HPV ワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き. 東京: 日本医師会, 日本医学会; 2015. (2015 年 10 月 1 日アクセス) <http://www.med.or.jp/hpv>
 - 18) Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, *et al*. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship between vaccine administration and the appearance of symptoms in Japan. *Drug Saf*. 2017;40:1219-1229.
 - 19) Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, *et al*. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int*. 2009;51:169-179.
 - 20) Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, *et al*. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology*. 1995;45:S19-S25.
 - 21) Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, *et al*. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2007;8:326-331.
 - 22) 柴田政彦. 本邦版 CRPS 判定指標. 眞下 節, 柴田政彦編. 複合性局所疼痛症候群 CRPS (complex regional pain syndrome). 東京: 真興交易医書出版部; 2009. p68.
 - 23) Bruehl S, Harden RN, Galer BS, *et al*. External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. International association for the study of pain. *Pain*. 1999;81:147-154.
 - 24) Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*. 1990;40:57-61.
 - 25) Jankovic J. Post-traumatic movement disorders: central and peripheral mechanisms. *Neurology*. 1994;44:2006-2014.
 - 26) Stewart JM. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatr Res*. 2000;48:218-226.
 - 27) Karas B, Grubb BP, Boeth K, *et al*. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a potentially treatable cause of chronic fatigue, exercise intolerance, and cognitive impairment in adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol*.

- 2000;23:344-351.
- 28) Fukuda K, Straus SE, Hickie I, *et al.* The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International chronic fatigue syndrome study group. *Ann Intern Med.* 1994;121:953-956.
 - 29) 三羽邦久. 慢性疲労症候群の病因としての小心症候群. 日臨生理会誌. 2008;38:229-234.
 - 30) Yonee C, Toyoshima M, Maegaki Y, *et al.* Association of acute cerebellar ataxia and human papilloma virus vaccination: a case report. *Neuropediatrics.* 2013;44:265-267.
 - 31) Gherardi RK, Coquet M, Belec L, *et al.* Macrophagic myofasciitis: a reaction to intramuscular injections of aluminium-containing vaccines. *J Neurol.* 1999;246 Suppl 1: I /19.
 - 32) Authier FJ, Cherin P, Creange A, *et al.* Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain.* 2001;124:974-983.
 - 33) Martinez-Lavin M. Hypothesis: human papillomavirus vaccination syndrome-small fiber neuropathy and dysautonomia could be its underlying pathogenesis. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1165-1169.
 - 34) Oaklander AL, Klein MM. Evidence of small-fiber polyneuropathy in unexplained, juvenile-onset, widespread pain syndromes. *Pediatrics* (Internet). 2013;131:e1091-e1100. (accessed 2017 Dec 1) ~ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4074641/pdf/peds.2012-2597.pdf>
 - 35) Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, *et al.* Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:308-313.
 - 36) Hendrickson JE, Tormey CA. Human papilloma virus vaccination and dysautonomia: considerations for autoantibody evaluation and HLA typing. *Vaccine.* 2016;34:4468.
 - 37) Blitshteyn S, Brook J. Postural tachycardia syndrome (POTS) with anti-NMDA receptor antibodies after human papillomavirus vaccination. *Immunol Res.* 2017;65:282-284.
 - 38) 荒田 仁, 高嶋 博. ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害 自己免疫性脳症の範疇から. 神経内科. 2016;85:528-535.
 - 39) Takahashi Y, Matsudaira T, Nakano H, *et al.* Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination. *J Neuroimmunol.* 2016;298:71-78.
 - 40) Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011;36:4-8.
 - 41) Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, *et al.* Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun.* 2013;47:1-16.
 - 42) Chandler RE. Safety concerns with HPV vaccines continue to linger: are current vaccine pharmacovigilance practices sufficient? *Drug Saf.* 2017;40:1167-1170.
 - 43) Gisselquist DP. Estimating HIV-1 transmission efficiency through unsafe medical injections. *Int J STD AIDS.* 2002;13:152-159.
 - 44) Mahboobi N, Agha-Hosseini F, Mahboobi N, *et al.* Hepatitis B virus infection in dentistry: a forgotten topic. *J Viral Hepatol.* 2010;17:307-316.
 - 45) Brinthe L, Theibel AC, Pors K, *et al.* Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Dan Med J* (Internet). 2015;62:A5064. (accessed 2017 Dec 1) ~ <https://hpvupdate.com/wp-content/uploads/2015/04/Abstract-from-Louise-Brinthe-et-al-march-2015.pdf>
 - 46) Brinthe LS, Pors K, Theibel AC, *et al.* Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine.* 2015;33:2602-2605.
 - 47) Palmieri B, Poddighe D, Vadala M, *et al.* Severe somatoform and dysautonomic syndromes after HPV vaccination: case series and review of literature. *Immunol Res.* 2017;65:106-116.
 - 48) Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil. *Eur J Neurol.* 2010;17:e52.
 - 49) Martinez-Lavin M. Fibromyalgia-like illness in 2 girls after human papillomavirus vaccination. *J Clin Rheum.* 2014;20:392-393.
 - 50) Martinez P. Motor and sensory clinical findings in girls vaccinated against the human papillomavirus from Carmen de Volivar, Colombia. (accessed 2017 Dec 13) <https://pompiliomartinez.wordpress.com/2016/03/04/motor-and-sensory-clinical-findings-in-girls-vaccinated-against-the-human-papillomavirus-from-carmen-de-bolivar-colombia/>
 - 51) Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, *et al.* Human papilloma virus vaccination (HPVV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS) : a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPVV. 自律神

- 経. 2018;55:21-30.
- 52) Leon Del Rio M. コロンビアからの報告. 薬害オンブズパーソン会議主催. 国際シンポジウム世界のHPVワクチン被害は今 抄録集. 2018年3月24日, 東京. pp19-24.
- 53) Capilla A. スペインからの報告. 薬害オンブズパーソン会議主催. 国際シンポジウム世界のHPVワクチン被害は今 抄録集. 2018年3月24日, 東京. pp25-31.
- 54) Badial M. イギリスからの報告. 薬害オンブズパーソン会議主催. 国際シンポジウム世界のHPVワクチン被害は今 抄録集. 2018年3月24日, 東京. pp32-37.
- 55) Cannon A. アイルランドからの報告. 薬害オンブズパーソン会議主催. 国際シンポジウム世界のHPVワクチン被害は今 抄録集. 2018年3月24日, 東京. pp38-48.
- 56) 厚生労働省. ヒトパピローマウイルス感染症(HPVワクチン). (2018年2月1日アクセス)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/>