参考資料3

HPV ワクチン後に長期間続く体調不良について

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科　佐々木征行（H25.12.25）

1．HPV ワクチン後体調不良の主な症状

30 名以上の HPV ワクチン後に長期間体調不良を訴える患者を診療した．接種直後から引き続く人と数か月おいてから症状が出る人とある．1 回目・2 回目よりも 3 回目の後に多くなる．
主な症状をまとめると以下である．

1）急性期の接種部位の局所反応や運動障害　（７０％）
2）全身の筋痛・関節痛（多発性、移動性）　（６０％）
3）倦怠感・頭痛　（７０％）
4）自律神経症状（腹痛・嘔気・動悸・立ちくらみ・皮膚紅潮など）
5）筋の反復性収縮（震え、チック、ミオクローヌス、間代けいれん様）
6）運動制限と運動麻痺
7）睡眠障害（不眠、過眠）
8）記憶障害・集中力低下
9）月経停止・月経不順など

2．HPV ワクチン副反応

（1）国際治験の副反応

表 1．ＨＰＶワクチン（サーバリックス®）国際治験の急性期副反応

副反応（１週間以内）	サーバリックス®（3077 人）	対照（HA ワクチン（3080 人）
局所反応　疼痛	91%（重度 16%）	78%（重度 4.4%）
発赤	44%（重度 1.2%）	28%（重度 0.1%）
腫脹	42%（重度 2.4%）	20%（重度 0.5%）
全身反応		
疲労感	58%（重度 4.1%）	54%（重度 3.2%）
関節痛	21%（重度 1.0%）	18%（重度 0.7%）
発熱	12%（39℃以上 0.6%）	11%（39℃以上 0.3%）
胃腸症状	28%（重度 2.0%）	27%（重度 2.0%）
頭痛	54%（重度 4.3%）	51%（重度 3.5%）
筋痛	52%（重度 4.6%）	45%（重度 1.5%）

Lancet, 2007

重度疼痛・重度筋痛がサーバリックス®では多い．

（2）国内治験

表2．HPV ワクチンの国内治験での副反応　（厚生労働省発表, 2011）

副反応	サーバリックス゛（612 人）	ガーダシル゛（562 人）
局所反応　疼痛	99%	83%
発赤	88%	32%
腫脹	79%	28%
全身反応		
疲労感	58%	
関節痛	20%	
発熱	6%	6%
胃腸症状	25%	
頭痛	38%	4%
筋痛	45%	

HPV ワクチンでは、接種後数日間続く疼痛などの副反応はほぼ必発である．
サーバリックス゛では全身反応が出ることも多い．

（3）国内市販後の副反応集計

発売開始時から 2013 年 3 月 31 日までの副反応報告例（厚生労働省発表資料のまとめ）．
2013 年 3 月 31 日付けの出荷量：サーバリックス゛695 万 7386 回分、ガーダシル゛168 万 8761 回分．接種人数：サーバリックス゛278 万人、ガーダシル゛73 万人（一人平均サ 2.5 回、ガ 2.3 回接種と仮定）

表3．厚生労働省が発表した HPV ワクチン副反応報告例の主な症状の集計
実人数と（１０万人当りの発生率）（2013 年 3 月 31 日まで）

	サーバリックス゛ 6,957,386 接種（約 278 万人）	ガーダシル゛ 1,688,761 接種（約 73 万人）
失神（意識消失および失神寸前含む）	７０６（２５．４）	１３１（１７．９）
アナフィラキシーショック（他のショック含む）	１３２（　４．７）	１０（　１．４）
けいれん	５９（　２．１）	３２（　４．４）
筋痛・関節痛・筋力低下	９８（　３．５）	８（　１．１）
発熱・体調不良・倦怠感・頭痛、めまい	３３２（１１．９）	３９（　５．３）
皮膚症状（じんましん・発疹・脱毛など）	９８（　３．５）	１０（　１．４）
局所症状（疼痛・腫脹・肩挙上不可など）	７３（　２．６）	６（　０．８２）
自己免疫疾患（GBS, SLE, ADEM など）	１９（　０．７）	７（　０．９６）
月経異常	２９（　１．０）	１（　０．１４）
その他	１５９（　５．７）	１９（　２．６）
合計	１７０５（６１．３）	２６３（３６．０）

いずれのワクチンも失神（意識消失・失神寸前含む）が圧倒的に多かった．
失神の発症機序は血管迷走神経反射とされている．誘因は非常に強い疼痛刺激．失神頻度が他のワクチンに比較して極端に高いのは、単なる針刺しによる疼痛ではなく薬液の影響を考えるべきである．

（4）国外文献報告例

表4．HPV ワクチン副反応に関する国外からのこれまでの主な報告例

1	ギラン・バレー症候群(GBS)	Aus Fam Physician 2009
2	急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	Neurology 2009, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011
3	多発性硬化症(MS)	Multiple Sclerosis 2009
4	全身性エリテマトーデス(SLE)	Clin Rheumatol 2013
5	腕神経叢炎	Vaccine 2008
6	複合性局所疼痛症候群(CRPS)	Arch Dis child 2012
7	体位性頻拍症候群(POTS)	Eur J Neurol 2010
8	卵巣機能異常	Am J Reprod Immunol 2013

さまざまな免疫疾患の報告あり．厚生労働省の発表を含め、国内でも、GBS、SLE、腕神経叢炎、CRPS、POTS、卵巣機能異常（無月経、月経不順）などの例がある．

3．自験例の診察所見および検査所見

（1）診察所見．接種した三角筋の局所的な筋萎縮と肩関節外転制限を認めることがある．深部腱反射は保たれている．強い肩凝り（僧帽筋の筋緊張亢進）を伴うことが多い．痛みが前面に出る場合では、線維筋痛症の圧痛点の多数に圧痛を認める．ワクチン接種した三角筋内に圧痛を呈する硬結を触れることがある．局所組織障害のために線維化した可能性がある．血圧は低めの人が多い．立位変換で心拍が上昇しやすい．

（2）検査所見．頭部 MRI・髄液検査では多数例で異常を指摘できない．小脳浮腫から萎縮を呈し急性小脳炎と診断された例がある．筋 MRI で筋膜や筋内に異常信号を示す例もある．必ずしも接種を受けた三角筋に異常を示すわけではない．この異常所見は筋炎あるいは筋膜炎を示唆している．脳波検査では突発性異常波を認めた例が少数ある．

血液検査では、CK 上昇、抗核抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性など自己免疫疾患を疑わせる異常を認めることもある．

画像・血液検査の異常は少数例にしか見られないので、客観的指標としては有用でない．

（3）診断．全身性エリテマトーデス（SLE）、ギラン・バレー症候群（GBS）、急性小脳炎、特発性若年性関節炎などの自己免疫疾患と診断され、治療が行われている例が少数ある．

緊張型頭痛や起立性調節障害に該当する場合もある．

それ以外の多くの HPV ワクチン後体調不良の患者は、症状を説明できる身体疾患としての診断が困難である．

表５．HPV ワクチン後長期体調不良と鑑別を要する疾患群・症候群

	診断名	主な症状（すべて揃うわけではない）
	HPV ワクチン後長期体調不良	疼痛（接種部位痛、筋痛、関節痛）、頭痛、疲労感、動悸、筋収縮、卵巣機能異常、認知機能障害（記憶力障害、集中力低下）・睡眠障害.
1	マクロファージ筋膜炎（Macrophagic myofasciitis: MMF）、ASIA（Autoimmune / inflammatory syndrome by adjuvants）	全身の筋痛・関節痛、筋力低下、倦怠感、発熱、認知機能障害（記憶障害・集中力低下など）．ワクチン接種から遅れて発症（平均７か月）、症状が場所や強さを変えながら遷延する．ワクチン接種歴.
2	慢性疲労症候群（Chronic fatigue syndrome: CFS）．原因不明（感染後にみられることもある）	健康な人が、日常生活に差し支える著しい疲労感・倦怠感を生じ、かつ持続する．症状は動揺する．筋痛・筋力低下・睡眠障害・思考力/集中力低下・抑うつ症状．微熱・リンパ節腫大.
3	線維筋痛症（Fibromyalgia syndrome: FMS）．原因不明（感染後にみられることもある）	多発性骨格筋痛・疲労感・睡眠障害．肩腕・背部のこわばりと痛みが多い．全身の筋と関節周囲（筋付着部）の痛み．圧痛点が特定部位に複数あり．中年女性に多い．疲労感・睡眠障害・頭痛.
4	神経障害性疼痛（Neuropathic pain）．痛覚伝導路の機能的・可塑的変化による病的疼痛.	末梢神経や中枢神経の損傷や障害によって直接もたらされる疼痛症候群．損傷部位の感覚鈍麻・痺れ感があり、アロディニア伴う．自律神経異常伴う．情動に左右され得る.
5	複合性局所疼痛症候群（Complex regional pain syndrome: CRPS Type 1, Type 2）	何らかの障害が加えられた後に発症する自発痛・アロディニアで単一神経支配領域にとどまらない．初めの障害とは不相応に症状が強い．浮腫・血流障害・発汗障害・運動障害・萎縮.
6	緊張型頭痛．ストレスが要因になり得る.	多くは両側性・圧迫される・締め付けられる頭痛.
7	起立性調節障害．思春期に多い.	起立性低血圧症状（立ちくらみ、めまい、頭痛、朝起きが悪い）、頭痛、動悸、腹痛．POTS も含まれる.
8	体位性頻脈症候群（Postural tachycardia syndrome: POTS）	起立すると心拍が急上昇する．頭痛、倦怠感、集中力低下、震え、目まい、失神、運動不耐、疲労、悪心、食欲不振.
9	自己免疫性自律神経性ガングリオノパチー（autoimmune autonomic ganglionopathy/ neuropathy: AAG/AAN）	自律神経ニューロパチーは自律神経が比較的選択的に障害される末梢神経障害の総称．POTS や慢性偽性腸閉塞症は代表的症状.
10	身体表現性障害 (1)身体化障害（Somatization disorder） (2)身体表現性自律神経機能不全	身体障害あるいは生理的過程によって十分に説明できない. (1)重度の不快な複数の疼痛症状・胃腸症状・偽神経学的症状などがあり、社会的障害があり、治療を求める．PTSD でも起きる. (2)自律神経機能障害：交感神経系の亢進症状（動悸・発汗・紅潮・振戦など）と易疲労性・倦怠感・鈍痛など．PTSD でも起きる.
11	心的外傷後ストレス障害（Post-traumatic stress disorder: PTSD）．生命に影響を及ぼすような経験や大きな心的外傷後に発症.	抑うつ気分・離人症・解離性健忘・睡眠障害・認知障害・気分不快．身体表現性障害（身体化障害や身体表現性自律神経機能不全など）を来しうる.

HPV ワクチン後体調不良に似た症状を来す病態は実はいろいろあり、それらがそれぞれ無関係ではなさそうである.

図．HPV ワクチン後体調不良の病態仮説

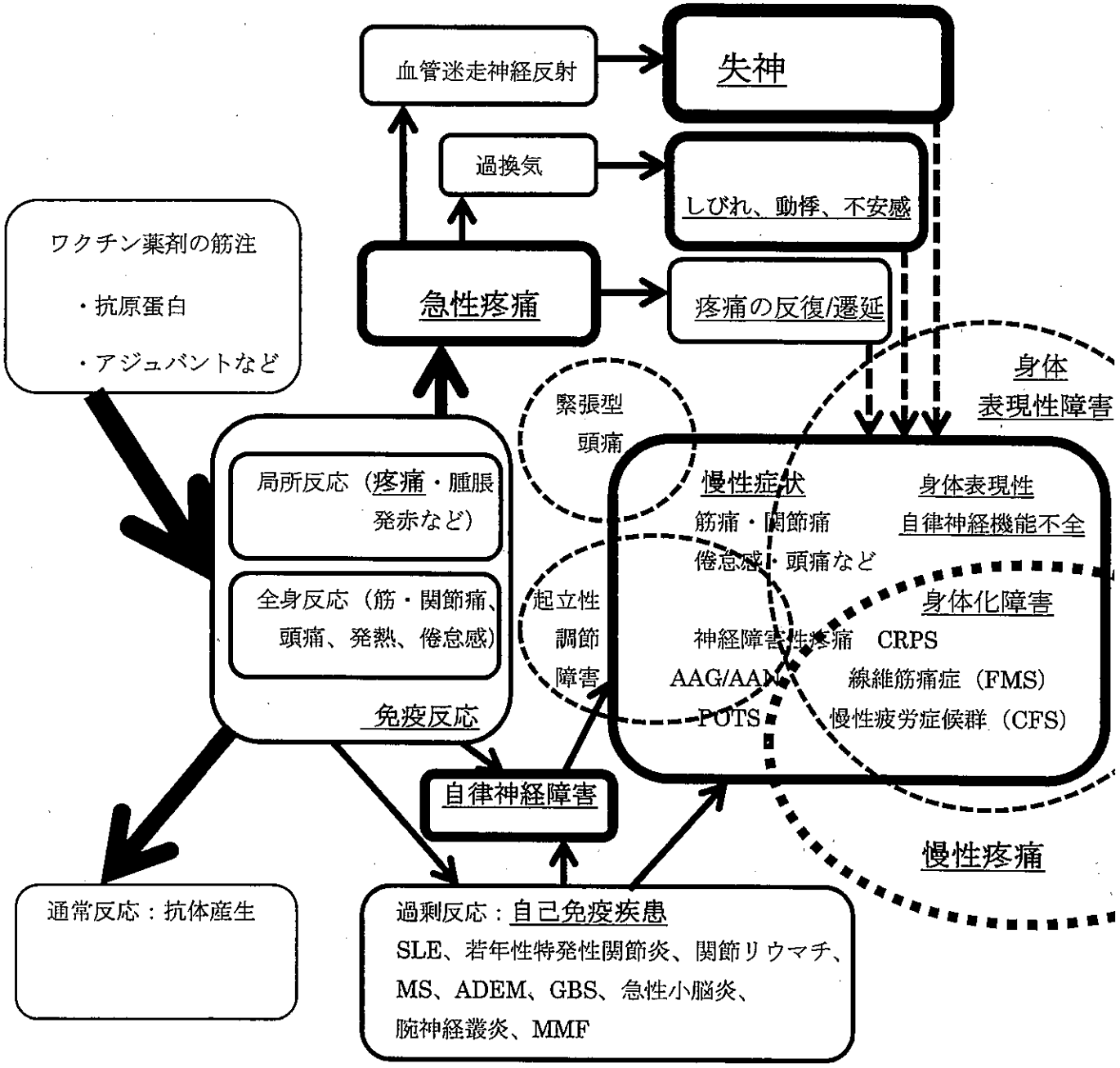

表６．HPV ワクチン後体調不良の病態仮説のまとめ

１．ワクチンの免疫賦活作用による自己免疫疾患

全身症状・関節症状主体：全身性エリテマトーデス（SLE）、若年性特発性関節炎

筋痛・筋脱力主体：ギラン・バレー症候群（GBS）、腕神経叢炎、MMF

自律神経症状：自己免疫性自律神経ニューロパチー（AAN）

２．ワクチンによる局所炎症

腕神経叢炎・末梢神経ニューロパチー ➡ CRPS・神経障害性疼痛

３．ワクチンが引き起す急性疼痛に関連する症状

➡ 急性症状：血管迷走神経反射（失神）・過換気

➡ 続発症状①：CRPS・神経障害性疼痛・線維筋痛症（FMS）・慢性疲労症候群（CFS）

➡ 続発症状②：心的外傷後ストレス障害（PTSD）・身体表現性障害

表７．身体化障害の診断基準　[DSM-IV-TR]

A. 30 歳未満で始まった多数の身体的愁訴の病歴．治療を求める．社会的機能障害あり
B. 経過のいずれかの時点で、以下の基準を満たす
　①４つの疼痛症状（頭痛、腹痛、筋痛、関節痛、背部痛、など）
　②２つの胃腸症状（嘔気、嘔吐、下痢、など）
　③１つの性的症状（月経不順など）
　④１つの偽神経学的症状（麻痺・脱力、盲、けいれん、など）
C. 下記のいずれか
　①B の症状が既知疾患で説明できない
　②身体所見から予測されるよりも社会的障害がはるかに大きい（学業不振、不登校、など）
D. 症状は、意図的に作り出されたものではない

身体表現性障害（身体化障害、身体表現性自律神経機能不全）

強い痛みが長期間続き精密検査でその原因を説明できる器質的疾患が見あたらない場合、精神科的障害名が付けられることがある．HPV ワクチン後長期体調不良の場合も、多彩な症状（疼痛・胃腸症状・神経症状など）が長期間にわたり継続しているのに、それを説明できる客観的検査所見に乏しい．患者の一部は身体化障害（表７）や身体表現性自律神経機能不全で説明できる可能性はある．しかし身体表現性障害は、正確な病態は不明、治療法も未確立で診断しただけでは何の意味もない．

HPV ワクチン後体調不良の方は、HPV ワクチンが誘因となって諸症状が始まり年余にわたって引き続いているように見える．ワクチンによる体調不良が先にあって、心因（不安、恐怖、一般生活上の様々なストレスなど）が症状の修飾要因になることはあり得る．逆にもともと何らかのストレス因子があったところに HPV ワクチンを受け、強い疼痛刺激が体調不良のきっかけとなることも否定できない．中高生はだれでも大なり小なりストレス因子をもっている．　従って HPV ワクチン後体調不良の方を初めからワクチンと切り離して「心因性疾患」あるいは「精神的疾患」として扱うことは本末転倒・因果を無視した考え方であろう．ストレスの関与については常に慎重に判断すべきである．

痛みは情動に左右される．純粋な「心因性」と感じられる場合でも大なり小なり侵害受容性疼痛あるいは神経障害性疼痛を合併しているかあるいは過去にそうであったことが多い．

慢性疼痛患者の治療にあたっては、高度なアプローチが必要である．

おわりに

HPV ワクチン後長期体調不良：国内で少なくとも数百人．思春期の女子だけでない．誰にでも起き得る．　HPV ワクチンは非常に強い痛みを引き起すことは確実である．強い疼痛・免疫異常・自律神経異常などが、身体的・心理的に影響して慢性症状を引き起している可能性が高いと考える．

治療にあたっては、接種後に誘因（HPV ワクチン）の体外排除は不可能である．慢性疼痛、慢性疲労、自律神経症状などに対する治療を実践するしかない．慢性疼痛や慢性疲労に対応する医療体制の充実が望まれる．

今後新たに同様症状で苦しむ人の発生予防も重要：①HPV ワクチンを受けない選択、②接種後の痛みを軽減するようワクチン改良、③初期の痛み治療の充実、④自律神経症状の初期治療の充実、などを提案したい．