

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	尾 澤 一 樹
論文審査担当者	主 査 田中 榮司 副 査 加藤 博之 ・ 川眞田 樹人
論文題目	<b>Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan</b> (子宮頸がん予防のためのヒトパピローマウイルスワクチン接種後の副反応について：本邦におけるワクチン接種と症状発現の時間的経緯)
(論文の内容の要旨)	<p>(背景)</p> <p>日本では子宮頸がん予防のためのヒトパピローマウイルスに対するワクチン(HPV ワクチン)接種後に、一定数の思春期女性が種々の症状を訴えており、その大部分は複合性局所疼痛症候群(CRPS)、起立性調節障害、高次脳機能障害で説明できる。しかし、HPV ワクチン接種とこうした種々な症状の発現との因果関係は不明である。</p> <p>(目的)</p> <p>本研究では HPV ワクチン接種とワクチン接種後症状の発現との時間的経緯を明らかにする。</p> <p>(方法)</p> <p>2013 年 6 月から 2016 年 12 月に当施設を受診した HPV ワクチン接種後副反応疑いの 163 名の女兒を対象に、その症状と客観的な検査所見を検索し、ワクチン接種とワクチン接種後症状の発現との時間的経緯を検討した。本研究では、HPV ワクチン接種後に副反応があった患者を正確に捉えるために、新たな診断基準を作成した。診断基準は、前提条件(HPV ワクチン接種歴がある、接種前には異常がなく接種後に臨床症状が出現している)、主要症状 10 項目(長期にわたる全身倦怠感、立位で誘発されるような慢性頭痛、全身の疼痛、四肢のふるえ、自律神経障害による症状、運動障害、感覚異常、睡眠障害、学習障害、月経異常)、他覚所見 6 項目(持続性の低血圧、シェロング試験による起立性低血圧・体位性頻脈症候群、皮膚温低下、指尖容積脈波の平坦化、認知機能検査の異常、脳血流シンチによる局所的な血流低下)、除外 3 項目(通常の血液検査異常、他疾患で説明可能、30 歳以後の HPV ワクチン接種)からなる。前提条件を満たし、除外項目に当てはまらないもののうち、主要症状 5 項目以上かつ他覚所見 3 項目以上を満たすと definite、主要症状 5 項目以上のみを満たすと probable と定義した。</p> <p>(結果)</p> <p>163 名の患者のうち 43 名が除外となり、残った 120 名のうち 30 名を definite、42 名を probable と診断した。診断基準を満たした 72 名の患者の初回ワクチン接種年齢は 11~19 歳(平均 13.6±1.6 歳)、症状を発現した年齢は 12~20 歳(平均 14.4±1.7 歳)であった。これらの患者の初回ワクチン接種時期は 2010 年 5 月から 2013 年 4 月までであり、最初の副反応発現が 2010 年 10 月、最後に副反応が発現したのは 2015 年 10 月であった。ワクチン接種から症状発現までの期間は 1~1532 日であった。また、2015 年 10 月以後、14 ヶ月以上に渡って新たにこうした特異な症状を発症した患者は発生していない。</p> <p>(考察・結論)</p> <p>HPV ワクチン初回接種の時間的分布とワクチン接種後症状発現の時間的分布は、約 8 ヶ月のずれを持って類似のパターンを呈していた。また、ワクチン接種勧奨の中止により、新たに症状を発現した患者はみられない。こうした一連の時間経過から判断すると、HPV ワクチン接種が同ワクチン接種後の患者において複合局所疼痛症候群(CRPS)、起立性調節障害、高次脳機能障害を一時的に高頻度で出現させていることと関連していることが示唆される。</p>