

厚生労働科学研究委託費（慢性の痛み解明研究事業）
委託業務成果報告（総括）

自律神経障害性疼痛の診断基準作成と新規治療法を開発するための研究
業務主任者 池田 修一 信州大学医学部内科学教室(内科学第三) 教授

研究要旨

子宮頸がんワクチン接種後の副反応としての四肢の疼痛はCRPS類似であり、その発現には末梢性交感神経障害が関与している。同症状を呈する女兒は時相を違えて学習障害、過眠症等の中枢神経障害が出現することがある。末梢性交感神経障害と中枢神経障害にはHPVワクチンに関連した共通の自己抗体が関与していることが推測される。

池田 修一 信州大学医学部内科学教室(内科学第三)教授

高嶋 博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科学 教授

神田 隆 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

塩沢 丹里 信州大学医学部産科婦人科学教室 教授

川眞田 樹人 信州大学医学部麻酔科学教室 教授

岩崎 倫政 北海道大学大学院医学研究科整形外科学分野 教授

加藤 博之 信州大学医学部運動機能学 教室 教授

平田 仁 名古屋大学大学院医学系研究科手の外科学 教授

A. 研究目的

自律神経障害が四肢の難治性疼痛の原因となることは慢性複合性局所疼痛症候群(CRPS)を代表として、複数の病態で知られている。またCRPSの病態が特発性腕神経叢炎と重複している。特に近年、子宮頸がんワクチン接種後の副反応として四肢の難治性疼痛が高頻度に報告されており、その病態はCRPSとみなされている。本研究班は過去3年間に神経痛性筋萎縮症の診断基準の作成と国内の疫学調査を行って来た。また痛みと麻痺を主症状とする正中神経前骨間・橈骨神経後骨間神経麻痺の患者の実態調査と治療法を確立することを旨として、多施設研究グループ(inPS-Japan)を2012年2月に立ち上げた。

子宮頸がんワクチン接種後の副反応としての四肢の難治性疼痛に関しては、平成25年9月26日に研究班としての診療指針を公表し、各班員の施設で診療を開始した。6ヶ月間に班全体では60余名を診察しており、代表者の池田は40名を診察した。四肢の疼痛の原因として末梢性交感神経障害、関節炎が関与し

ている所見を得た。

本研究では自律神経障害性疼痛の簡便・明瞭な診断基準の作成を行う。特に子宮頸がんワクチン接種後の副反応については全国患者の登録を行い、詳しい実態調査、ステロイドパルス療法、免疫グロブリンの大量静注療法(IVIg)、血液浄化療法等の効果を検討する。

B. 研究方法

I. 疼痛部会

平成26年度はCRPSの診断ガイドラインを作成する。inPS-Japanでは症例登録を増やし、本患者群の治療指針を示すと同時に、手根管症候群(CTS)患者の手術前後の疼痛改善度を調査する。

II. 子宮頸がんワクチン副反応部会

平成25年度に続き子宮頸がんワクチン接種後の副反応を訴える患者を診察して、その全体像を掌握する。また交感神経障害の原因として血清中にganglionic acetylcholine receptor autoantibodiesが存在するかどうかを検討する。また子宮頸がんワクチン副反応の診断と治療ガイドラインを作成する。さらに自己免疫疾患の素因を有するNF- κ Bp50欠損マウスを用いて、HPVワクチンの接種が、抗NMDA抗体の産生を誘導するか検討する。

(倫理面への配慮)

研究を開始するに当たって、所属施設の倫理委員会の承認を受ける。

C. 研究結果

I. 疼痛部会

継続中の神経痛性筋萎縮症に関する診断ガイドラインは最終的に日本末梢神経学会の承認を得て、学会ホームページに掲載された。これを基に、CRPSを含めた自律神経障害性疼痛の診断ガイドラインを作成中である。CTS患者57名の手根管解放術後2年間の経過観察では、26%に手の痛み・しびれが改善されていなかった。inPS-Japanへ登録された前骨間

神経麻痺は42例、後骨間神経麻痺は31例となった。前者の21例に対して神経束間剥離術が行われ、17例で原因と考えられる神経束のくびれが見出された。

II. 子宮頸がんワクチン副反応部会

子宮頸がんワクチン接種後の副反応を呈する患者は今年度、班全体で50名余を診察し、代表者の池田は昨年度からの経過観察者を含めて合計で82名の患者(居住地は北海道から佐賀県に至る)を診察して、症状の分析を行った。その結果、以下の2点が新たに判明した。i) 主症状であり、末梢性交感神経障害が関与していると推測される頭痛(68%)、四肢の疼痛・振え(45%)は約 80%の頻度で改善傾向がみられる、ii) 新たな症状として学習障害(42%)、過眠症(15%)がみられる。前者については9名で高次脳機能検査(WAIS-III、TMT試験)、脳SPECTを行い、脳内の処理速度が著しく低下していること、また前頭葉から側頭葉内側部の血流低下がはることが判明した。また四肢の疼痛症状と脳の高次機能障害の発現には時相のずれがあり、後者が遅れて発現している。その結果、四肢の症状が軽快しても高次脳機能障害の遅延発現により罹患女兒が学校へ行けない状態が継続していると判断された。

四肢の疼痛、運動障害に対して免疫調整療法として、鹿児島大高嶋が血液浄化療法を10名に、信州大池田がIVIg療法を1名に実施した。血液浄化療法は2名で著効が得られた。過眠症についてはナルコレプシーの治療薬であるモディオダールが有効な印象を得た。HPVワクチンを接種したNF- Bp50欠損マウスにおいて、中枢神経細胞に発現している蛋白質を認識する自己抗体の産生が認められた。

D. 考察

子宮頸がんワクチン接種後の副反応を呈する女兒の社会的問題点は、約半数が不登校に陥っていることである。昨年度、こうした患者の診療を開始した時点では、四肢の疼痛と振えを改善すれば、これらの女兒は学校へ行けると考えていた。しかし昨年から今年度にかけて経過観察する中で、上記症状を呈する女兒は四肢の疼痛等が軽快して、歩行障害が改善したにも関わらず、半数以上が学校へ行っていない現状が判明した。その理由は学習障害(長文が理解出来ない、学校の先生の複数の支持が頭に入らない等)であった。

本ワクチン接種後の副反応として脳障害が生じることは東京医大の西岡氏らの研究グループも強調しており、彼らは一連の症状を“HPV-associated neuroimmunopach- ic syndrome: HANS症候群”と呼称している。HANS症候群と我々が末梢性交感神経障害を中心と

する広汎な神経障害として提唱している病態は多くの部分で共通しており、同じ病態をみていると考えられる。

5 評価

1) 達成度について

I. 自律神経障害性疼痛を引き起こす疾患は多岐に渡るため、1年間で多様な病態理解を含めた診断ガイドラインを作成することは困難であった。

II. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応に関する検索では、全国的な患者データの集積が出来た。この中で新たな病態としての脳高次機能障害を見出した。さらに本病態のモデルマウスの作成にも着手できて、研究は予定どおり進行した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

子宮頸がんワクチン接種後の副反応に関してはマスコミ報道が先行し、また被害者会が設立されて、大きな社会問題となっている。厚生労働省専門家委員会の見解は「副反応と本ワクチンとの間には因果関係がなく、症状の原因はワクチン接種時の疼痛に関連した心身の反応である」とされている(平成26年1月)。本研究班では難治性頭痛は起立性調節障害が、四肢の疼痛・冷感手足の循環不全が関与しており、いずれもCRPSを含めた末梢性交感神経障害が原因であることを報告してきた。今回、さらに本症状の一部では中枢神経系の器質的障害があることが示された。本ワクチンの副反応は広汎な神経系障害として出現しており、Kinoshitaらの論文に対してデンマーク、英国、メキシコ等から類似な病態が起っていることの間い合わせが来ている。

3) 今後の展望について

過去1年半に本研究班のメンバー全体で子宮頸がんワクチン接種後の副反応を呈する女性(年齢10~45歳)を約100名診察して、臨床データと血清・DNA試料を集積した。今後は本ワクチンに対して副反応を生じ易い遺伝的素因の解析、末梢の交感神経系と脳の神経細胞に共通して反応する HPV関連自己抗体の検索を行うことで、本病態の解明と有効な治療法の確立を行う。

4) 研究内容の効率性について

社会的ニーズの高い子宮頸がんワクチン接種後の副反応を呈する女兒の診療とその成因解明を短期間で行うためには、研究班のメンバー構成を十分吟味する必要がある。本研究を効率的に進めるためには、脳を含めた神経研究のエキスパートから成る構成が必要である。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後の副反応としての四肢の疼痛はCRPS類似であり、その発現には末梢性交感神経障害が関与している。

同症状を呈する女兒は時相を違えて学習障害、過眠症等の中樞神経障害が出現することがある。

末梢性交感神経障害と中樞神経障害にはHPVワクチンに関連した共通の自己抗体が関

与していることが推測される。