

【症状の経過】

① 頭痛・手足の疼痛の症状はその後どうか？

31例 (89%) は改善

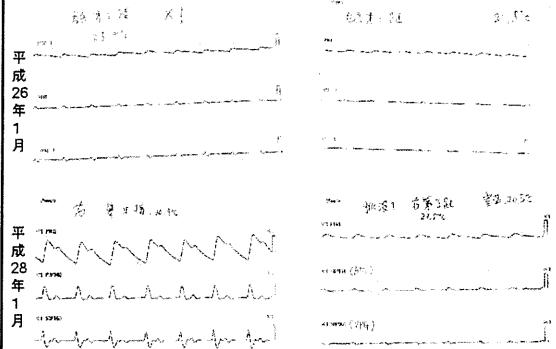
② 学校には登校できているか？

→ 調査開始前は 28/35例 (63%) で不登校

8例 (23%) は不登校のまま

記憶障害、計算が出来ない、過眠等の症状が改善していない。

症例XO:皮膚温と指尖容積脈派の変化



遷延性高次脳機能障害

Delayed appearance of brain cognitive dysfunction

1. 四肢の症状が軽快した後に脳症状が出現.
2. 四肢の症状を欠き、ワクチン接種後2年前後に突然、脳症状で発症.

方法

対象：2013年6月～2015年12月にHPVワクチンの副反応が疑われ当院を受診した13～19歳(平均年齢 16.3 ± 2.6 歳)の93名の女兒

高次脳機能検査およびSPECT, FDG-PETなどの脳機能画像検査を施行した23例のうち、脳波異常を認めなかった21例を検討

症例の内訳

高次脳機能検査のみ	3例 (16.0±2.83歳)
脳機能画像のみ	2例 (16.0歳)
両方施行	16例 (16.9±1.69歳)

脳症状のまとめ

- ・ 記憶力低下 7例 (33%)
- ・ 集中力低下 5例 (24%)
- ・ 過眠 5例 (24%)
(朝起きられない, 日中の眠気)
- ・ 羞明 4例 (19%)
(光をまぶしく感じる)
- ・ 奇異な麻痺, 不随意運動 9例 (43%)

高次脳機能検査のまとめ

- ・ TMT(15例で施行)の遅延 10例(67%)
- ・ WAIS-III 14例で施行

	言語性IQ	動作性IQ	全検査IQ	言語理解	作業記憶	知覚統合	処理速度
低下(人)	2	5	4	2	5	5	6
割合(%)	14.3	35.7	28.6	14.3	35.7	35.7	42.9

処理速度の低下している症例が多い

- ・ WMS-R 9例で施行

	言語性記憶	視覚性記憶	一般性記憶	注意・集中度	遅延再生
低下(人)	2	2	2	2	4
割合(%)	22.2	22.2	22.2	22.2	44.4

【高次脳機能障害の評価】

<MMSE>(認知症に対する簡便な検査)
28点/30点(計算 -2点)

<WAIS-III>(高次脳機能検査)

全検査IQ	言語性IQ	動作性IQ	言語理解	作業記憶	知覚統合	処理速度
96	93	101	100	96	106	63

<TMT>(前頭葉機能検査)

A	B
91.12 秒	91.66 秒

20 歳代平均秒数 66.9 秒 83.9 秒

新規治療法の開発

想定される病態のまとめ

中枢神経病変

ワクチン沈着による小血管炎

脳傷害性自己抗体の脳血液関門の通過
アグリュチンによる自己抗体産生の誘導

裏付ける所見 他の自己免疫疾患と類似の臨床症状
脳血管シンの異常所見
自己抗体の存在 カサタの剖検例の病理所見

慢性持続性中枢神経症状
接種後比較的すぐからあり

てんかん様発作
脱力 記憶障害
学習障害 疼痛
思考能力低下

疼痛 頭痛
筋疲労

自律神経障害


皮膚表皮内神経繊維密度の低下(免疫的障害?)
自己抗体 (抗ガングリオニックAch受容体抗体)

裏付ける所見 皮内神経密度低下(組織所見による)
自律神経検査(起立名人)で血圧の乱高下
抗sAchR陽性

立ちくらみ
体位性起立頻脈症候群(POTS)
発汗障害

接種後早期から有り

免疫調整療法
ステロイド/パルス
免疫グロブリン大量静注 (IVIg)
血液浄化療法



鹿児島大学は血液浄化療法を積極的に導入している。


↓

今後、有効率を算定する。

解剖学的に説明困難な上下肢麻痺患者に対する、
反復経頭蓋磁気刺激治療 (rTMS) 併用
リハビリテーションの検討

方法

- 鹿教湯三才山リハビリテーションセンター
鹿教湯病院 神経内科(片井先生) に入院し、治療を行う
- 刺激装置 Mag Venture社 MagPro R30
- コイル
上肢: 8の字コイル 下肢: バタフライコイル



- 刺激 病変側 一次運動野(手 or 足の領域)
Nathalie C らの報告を参考に、低頻度、高頻度の2種類の刺激を行った。
- 評価 関節可動域 (ROM) で評価した。

症例 19 歳 女性

発症から治療まで:15ヶ月
子宮頸がんワクチンの副反応?による左片麻痺で受診

- | | |
|-----------------|------------------|
| 治療前 | 治療後 |
| ・松葉杖二本使用 | ・松葉杖一本使用 |
| ・左下肢をほとんど使わない歩行 | ・短下肢装具で左下肢を使って歩行 |



他疾患または病態の明確な鑑別

対象

- ・2013年6月から2015年12月までHPVワクチン接種後副反応疑いで当院を受診した女兒 114 例

受診年齢: 16.7 ± 3.1 (12~32) 歳
接種年齢: 14.0 ± 2.8 (13~28) 歳
初回接種から症状発現までの期間:
 10.7 ± 11.9 (0~50) ヶ月

結果

当院受診例 114例

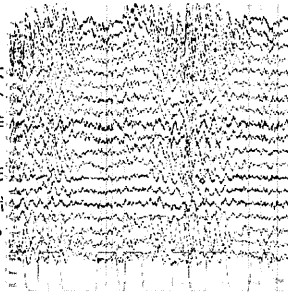
HPVワクチンの関連が否定できない 93例 他疾患 21 例

受診年齢: 16.3 ± 2.6 歳	18.4 ± 4.4 歳
接種年齢: 13.7 ± 2.3 歳	15.5 ± 4.2 歳
初回接種から症状発現までの期間:	
8.9 ± 10.1 ヶ月	19.8 ± 15.7 ヶ月*

* $p < 0.05$

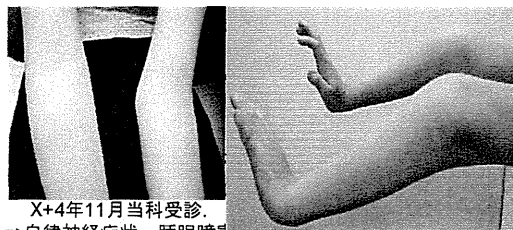
症例:19歳

- ・小学生低学年より、ストレスにり、統合失調症、自閉スペクト
- ・X年9月(15歳)、10月、X+1年(クス®)接種。
- ・X+3年12月指先の関節痛出
- ・以降時々発作的に四肢や腰
- ・X+4年8月作業中突然ぼ一つ何度か出現。
- ・11月当科受診。



⇒起立試験、皮膚温、指尖容積脈波異常なし。脳MRI SPECT異常なし。高次機能検査では処理能力低下、記憶低下(中学生の時と同様の所見)。脳波で3Hz全般性局波複合群を認め、てんかん(欠神発作)として治療開始。

症例:19歳



X+4年11月当科受診。
⇒自律神経症状、睡眠障害(過眠)なし。

振戦は手指の姿勢時振戦、父親にも同様の症状あり。幼少時より上肢に力が入りにくい、組体操が出来ないなどのエピソードあり。関節過伸展あり。

家族性本態性振戦、Ehlers-Danlos 症候群疑い。
β-blocker 開始で振戦改善。

他疾患と診断した21例の要約

てんかん	4例	SLE	2例
麻疹ワクチン接種後小脳炎	1例	慢性関節リウマチ	1例
片頭痛	1例	家族性振戦/Ehlers-Danlos症候群	1例
脊髄障害疑い	1例	成人ダウン症候群の脳症状	1例
Gullain-Barré症候群疑い	1例	過換気症候群	1例
外傷後肋間神経・肩甲上神経痛	1例	統合失調症	2例
後頭神経痛	1例	所見なし(不安, 不登校)	2例
肋間神経痛, 胸郭出口症候群	1例		

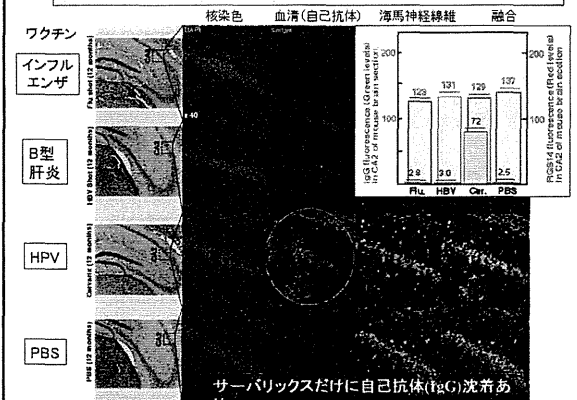
“HPVワクチンの副反応ではない”ことをきちんと診断する!

本病態解析のためのモデルマウスの作成

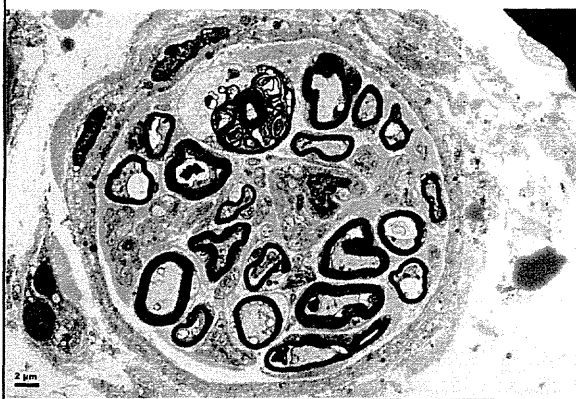


NF-κBp50欠損マウス
自己免疫疾患を生じ易い個体

1. ワクチン接種後の血清(自己抗体)のマウス海馬への沈着



末梢神経病変



まとめ

NFκ-β p50 ノックアウトマウス(自己免疫疾患モデルマウス)へのHPVワクチン(サーバリックス)、インフルエンザワクチン、B型肝炎ワクチンの接種の結果、

1. サーバリックス接種群においてのみ、
 - 1) マウス海馬への自己抗体(IgG)の沈着
 - 2) ヒト海馬への抗体(IgG)の沈着
 - 3) 末梢神経障害あり
 - 4) 抗GM1-IgG 抗体の産生が認められた。

2. この一因としてアジュバントが関与しているかもしれない?

