

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症及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」

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 修一

平成28(2016)年 3月

報告書の〔修正・差し替え〕について

分担研究報告書の内容に修正・加筆が生じたため、以下の通り〔差し替え〕しました。

文献番号：201517019A

課題番号：H27-新興行政-指定-003

補助金名：厚生労働科学研究費補助金

研究事業名：疾病・障害対策研究分野 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 年度・

研究成果の区別：平成27年度 総括・分担研究報告書

研究課題名：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

研究代表者名：池田 修一

【修正箇所】

1. 目次

修正前：「IV. 研究成果の刊行物・別刷」を表記。

修正後：「IV. 研究成果の刊行物・別刷」の表記を削除。

2. 塩沢丹里分担研究報告書

修正前：P.9 「Cervarix 接種による中枢神経細胞を認識する自己抗体の産生誘導」のみ
掲載。

修正後：P.9 「Cervarix 接種による中枢神経細胞を認識する自己抗体の産生誘導」に続
けて、P.10 「マウスへの Cervarix 接種による自己抗体発現の検討」のページ
を追加掲載。

3. IV. 研究成果の刊行物・別刷

修正前：「IV. 研究成果の刊行物・別刷」を掲載。

修正後：「IV. 研究成果の刊行物・別刷」を全て削除。

【修正理由】

1. 「研究成果の刊行物・別刷」を削除したことによる目次の変更。

2. P.9 「Cervarix 接種による中枢神経細胞を認識する自己抗体の産生誘導」の記述内容
に不正確な部分があるため、P.10 「マウスへの Cervarix 接種による自己抗体発現の
検討」のページを追加掲載。

3. 「研究成果の刊行物・別刷」は報告書の 添付対象外となるため削除。

年月日：平成30年3月9日

研究代表者 池田 修一

目 次

I. 総括研究報告	
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	1
池田 修一（信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）	
II. 分担研究報告	
1. 東北大学病院神経内科における診療実態	3
青木 正志（東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科）	
2. 子宮頸癌ワクチン接種後の副反応の特徴と経過	5
神田 隆（山口大学 神経内科）	
3. 子宮頸がんワクチン接種後の体調不良；当科における経験	7
楠 進（近畿大学医学部 神経内科）	
4. 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関する研究	8
桑原 聡（千葉大学医学部附属病院 神経内科）	
5. Cervarix 接種による中枢神経細胞を認識する自己抗体の産生誘導	9
塩沢 丹里（信州大学医学部 産科婦人科）	
【修正版】マウスへのCervarix 接種による自己抗体発現の検討	10
塩沢 丹里（信州大学医学部 産科婦人科）	
6. 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	11
高嶋 博（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学）	
7. 愛媛県中予におけるHPVワクチン後障害の実態調査	13
西川 典子（愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科学）	
8. 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	17
平井 利明（東京慈恵会医科大学 神経内科）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	18

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及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
平成27年度総括研究報告

研究代表者 池田 修一 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 教授

研究要旨

子宮頸がんワクチン(HPV)の副反応として、1)末梢性交感神経障害による起立性調節障害と慢性複合性局所疼痛症候群、2)高次脳機能障害(学習障害、過睡眠)、3)関節リウマチ、SLE等の膠原病の合併、の三つの病態が判明した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

青木 正志（東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科 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）
楠 進（近畿大学医学部神経内科 教授）
桑原 聡（千葉大学医学部附属病院神経内科 教授）
塩沢 丹里（信州大学医学部産科婦人科 教授）
高嶋 博（鹿児島大学大学院歯学総合研究科 神経内科・老年病学 教授）
西川 典子（愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科学 准教授）
平井 利明（東京慈恵会医科大学神経内科 特任講師）

A. 研究目的

- 1.子宮頸がんワクチン(HPV)の副反応の実態を神経内科的観点から解明する。
- 2.同ワクチンの副反応が疑われる脳症状の病態解析。
- 3.同ワクチンの副反応に対する有効な治療法の確立。

B. 研究方法

HPVワクチン副反応に関しては、診察希望のある患者を診察して、個々の症状の頻度と発生機序を検討した。特に脳症状がある患者では高次脳機能検査（WAIS-III、TMT試験）、脳SPECTを行い、発生機序を検討した。同時に薬物療法、血液浄化療法に代表される免疫調整療法の治療効果を検討する。（倫理面への配慮）本研究グループの構成員は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。また対象となる患者に対しては本研究の主旨を十分に説明して、同意が得られた患者のみに検査と治療を行う。

C. 研究結果

1. HPVワクチン副反応の疑いで研究班の施設を受診した患者数は全体で192名であった。
2. 2013年6月～2015年11月に同症状で信州大学を受診した患者は106名であり、その中でHPVワクチン接種とは関連がない症状であると判断した患者は14名であった。
3. 高次脳機能障害が疑われた17名の症状は記憶力低下35%、集中力低下25%、過睡眠20%であった。この中で脳SPECTの異常が60%、高次脳機能検査のTMT試験の遅延が60%、WAIS-IIIの処理速度低下が24%にみられた。
4. HLA geno-typingでは21名中18名がDPB1 05:01 alleleを有していた。
5. 脳症に対する治療では副腎皮質ステロイドは20名中8名に限定的効果があった。一方、免疫吸着は17名中15名で著効が得られた。

D. 考察

HPVワクチン副反応の発現機序として、当初は起立性調節障害、複合性局所疼痛症候群 (CRPS) などの末梢性交感神経障害が主体であると考えていた。しかし最近では脳症状の重要性がクローズアップされて来ている。本ワクチンの副反応は従来考えられていた以上に広汎な神経系の障害を生じている可能性がある。

E. 結論

HPVワクチンの多様な副反応を解明するためにHLA geno-typingを開始し、またモデルマウスを作成中である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 (代表者研究発表)

各分担研究報告参照

1. 論文発表 5件

- I. Abe R, Kinoshita T, Hineno A, Ikeda S. Monoarthropathy or polyarthritis in Adolescent Japanese girls who received Immunization with the Human papillomavirus Vaccine. Case Reports in Clinical Medicine. 5:109-114.2016
- II. Kinoshita T, Ikeda S. Human papillomavirus (HPV) vaccination: Just the facts. Intern Med. 54:1831.2015.
- III. Kinoshita T, Ikeda S. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent girls following immunization with human papillomavirus vaccine. Intern Med. 54:1955.2015.
- IV. Kinoshita T, Ikeda S. Human papillomavirus (HPV) vaccination safety assessment: the methods and matter. Intern Med. 54:2533.2015
- V. 池田修一. 子宮頸がんワクチンの副反応と神経障害. BRAIN AND NERVE. 67:835-843.2015.

2. 学会発表 口頭発表4件、ポスター4件 分担研究報告参照

- I. 木下朋実、池田淳司、阿部隆太、尾澤一樹、日根野晃代、池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の女兒に出現する末梢神経・中枢神経障害の検討. 第112回日本内科学会総会・講演会. H27.4.10-12.京都.(ポスター)
- II. 阿部隆太、木下朋実、池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の女性における関節炎の臨床像・画像所見の検討. 第112回日本内科学会総会・講演会. H27.4.10-12.京都.(ポスター)
- III. 池田修一. Peripheral neuropathy after immunization with the human papillomavirus vaccine. 第56回日本神経学会学術大会. H27.5.20-23.新潟.(講演)
- IV. 木下朋実、池田淳司、阿部隆太、尾澤一樹、日根野晃代、池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の女兒に出現する末梢神経・中枢神経障害の検討. 第56回日本神経学会学術大会. H27.5.20-23.新潟.(ポスター)
- V. 尾澤一樹、池田淳司、阿部隆太、木下朋実、日根野晃代、池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後副反応を訴える女兒の脳機能画像の検討. 第56回日本神経学会学術大会. H27.5.20-23.新潟.(ポスター)
- VI. 池田修一. 子宮頸がんワクチンの副反応と自律神経障害. 第7回日本線維筋痛症学会. H27.10.3-4.東京.(講演)
- VII. 尾澤一樹、木下朋実、関島良樹、池田修一. 子宮頸がん (HPV) ワクチン接種後の女兒における自律神経障害の検討. 第68回日本自律神経学会総会. H27.10.29-30.愛知.(口演)
- VIII. 池田修一. 子宮頸がんワクチンの副反応としての神経症状. 第20回日本神経感染症学会総会・学術大会. H27.10.22-23.長野(講演)

H. 知的所有権の出願・取得状況 なし

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及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」 研究班
平成27年度分担研究報告書

東北大学病院神経内科における診療実態

研究分担者 青木正志 (東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科)
研究協力者 西山修平、黒田 宙、中島一郎
(東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科)

研究要旨

【目的】平成27年4月1日から平成28年1月8日までの東北大学病院神経内科における子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われた患者の診療実績を調査する。

【方法】上期間内に当科へ紹介となった子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑いの患者は4名であった。

【結果】4例にはワクチン接種後に報告されている自律神経障害、関節炎、高次機能障害等を明らかに示唆するはなかったが、経過観察を継続することとした。

【結語】継続して注意深い診療をしていく必要がある。

A.研究目的

平成27年4月から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(池田班)に参加をして、当院婦人科と共にヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関となった。平成27年4月1日から平成28年1月8日までの東北大学病院神経内科における子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われた患者の診療実績を調査する。

B.研究方法

平成27年4月1日から平成28年1月8日までに当科へ紹介となった子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑いの患者は4名であった。

(倫理面への配慮)

患者個人情報取り扱いに関しては匿名化を行っている。

C.研究結果

症例1

15歳女性 平成24年6月、9月および平成25年1月にワクチン接種。平成27年7月から変動する両下肢の脱力が出現し、当科へ紹介となる。当科受診時には両下肢近位筋の軽度筋力低下を認めるのみ。〇〇県の神経内科で検査を行ってもらうことになる。

症例2

16歳女性

3回目の接種の後に体幹の浮腫、ショック疑いあり、その後頭痛、関節痛が出現することあり。当科受診時、神経学的所見に問題なし。筋緊張性頭痛と診断し、生活指導などを行い、照会元の医療機関へフォローを依頼した。

症例3

17歳女性

平成23年11月から平成24年4,5月にかけてHPVワクチン3回接種。平成25年頃から下腹部痛、月経痛が出現し、平成26年から悪化。内科から当科へ紹介となる。神経学的所見には問題なく、婦人科へ紹介する。

症例4

16歳女性

主訴は体育などいやなことがあると倒れる。平成24年冬から25年(中学2年から3年)にかけて3回子宮頸癌ワクチン接種 1回目の接種時に転倒。目の前がちがちかしてその後は夢の中のようなだったとの訴え。2回目からは寝た状態で接種。具合が悪かったが30分くらい寝てしまってよく分らない。

平成27年1月から学校に行きたくない、行くと具合が悪くなる、水泳部に入ったが、泳いでいるときに「泳がなくていい」などと聞こ

えることがあり、着替えをするとなくなるが、それまで自分が何をしていたか覚えていないことがある。学校で倒れ、声をかけても反応がなくなる。クリニックで過呼吸発作があり、声がけには反応しなかったが、注射をしたら、「嫌です」と瞬時に反応。

前医で頭部MRIおよび脳波を施行し、てんかんは否定的とされ当科へ紹介となる。神経学的所見でも明らかな異常は指摘できない。脳脊髄液検査の希望なし。

E. 結論

継続して注意深い診療をしていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

子宮頸癌ワクチン接種後の副反応の特徴と経過

研究分担者 神田 隆 (山口大学大学院医学系研究科神経内科学)
研究協力者 本田真也、古賀道明 (山口大学大学院医学系研究科神経内科学)

研究要旨

子宮頸癌ワクチンの接種後に何らかの症状を訴えて当科に受診した12例（全例が女性）において、自覚症状と神経学的所見、治療後の経過について検討した。受診時の年齢は15歳～19歳で、発症は接種当日～25ヵ月後であった。12例中11例で何らかの疼痛（関節痛3例、頭痛7例、腹痛1例）の訴えがあり、全身倦怠感が4例でみられた。8例は学校生活に支障があった。大部分の症例では他覚的な神経所見の異常は明らかではなかった。1例では免疫治療が奏功した。子宮頸癌ワクチンの接種による副反応は、以前から報告されているように疼痛が主体である。各種検査結果から免疫学的機序が想定され、免疫治療が奏功する症例が含まれることが示された。

A. 研究目的

子宮頸癌ワクチンの接種後に多彩な副反応が出現し、日常生活や学校生活に支障をきたす例が報告され、社会的関心が高くなっている。本研究では診断や治療を目的として当院に来院した症例について、その臨床像の特徴と経過について報告する。

B. 研究方法

子宮頸癌ワクチン接種後に何らかの症状を訴え、2013年10月～2015年11月の期間に当科を受診した12例（全例女性）において、自覚症状、神経学的所見、治療後の経過について検討した。

倫理面への配慮：

特殊検査（自己抗体など）の測定にあたっては、十分な説明と同意取得を行った上で実施するなど、患者人権の擁護に努めた。

C. 研究結果

受診時の年齢は15歳～19歳であった。子宮頸癌ワクチンとして10例がサーバリックス®、2例はガーダシル®を接種されていた。発症は接種当日～25ヵ月後であり、12例中11例で何らかの疼痛（関節痛3例、頭痛7例、腹痛1例）の訴えがあり、全身倦怠感が4例でみられた。8例は学校生活に支障があった。1例で左尺骨神経障害を示唆する神経所見を1例、体幹・近位

筋の筋力低下を1例で認めたが、その他の症例では他覚的な神経所見の異常は明らかではなかった。12例中1例では下記の通り免疫治療を行った（下記）。

（症例）20歳女性。18歳時にサーバリックス®を接種し、接種当日から関節痛、微熱、全身倦怠感がみられた。疼痛は変動しながらも続き、2回目の接種後から関節痛は全身に拡大し、疼痛が著明であるため歩行不能となった。各種検査では自律神経障害を示唆する所見は認めなかった。末梢神経伝導検査ではF波を含め異常はなかったが、針筋電図では近位筋優位に高振幅のMUPがみられかつ干渉が不良であり、再支配を伴った神経原性変化と考えられた。頭部、脊髄造影MRIでは異常はみられなかった。血液検査では炎症反応の上昇はなかった。脳脊髄液検査で蛋白の上昇が認められた。血清中、脳脊髄液中ともに抗GluR抗体が検出されたため免疫学的機序を想定し、ステロイドパルス1クール、その後トリプトファンカラムを2次カラムにした免疫吸着療法を3クール施行した。治療により痛みはVASスコアで半分程度になり、短距離の歩行が可能となった。その後、約2ヵ月で症状が再燃し、免疫吸着療法3クールに加え、アザチオプリンの内服を追加することで症状は安定した。血清・脳脊髄液中の抗GluR抗体は免疫吸着療法により正常化し、再燃時に再上昇していた。

D. 考察

子宮頸癌ワクチンの接種による副反応は、以前から報告されているように疼痛が主体であった。各種検査結果から免疫学的機序が想定され、免疫吸着療法に反応する症例が存在した。免疫吸着療法のみでは症状の再燃がみられ、寛解状態の維持のためには免疫抑制薬の使用が必要であった。

E. 結論

子宮頸癌ワクチンの接種による副反応は、以前から報告されているように疼痛が主体であった。各種検査結果から免疫学的機序が想

定され免疫治療が奏功する症例が含まれていた。

引用文献

なし

F. 健康危険情報

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

子宮頸がんワクチン接種後の体調不良；当科における経験

研究分担者 楠 進 (近畿大学医学部神経内科教授)

研究要旨

子宮頸がんワクチン接種後に体調不良をきたす症例について、当科での診療経験をまとめた。子宮頸がんワクチン接種後の体調不良を訴える症例の症状は多様であるが、痛みやしびれ感がみられる頻度は高かった。子宮頸がんワクチン接種と体調不良の関連については、疫学的検討を含めた今後の詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後に体調不良をきたす症例について、当科での診療経験をまとめる。

B. 研究方法

子宮頸がんワクチン接種後に体調不良をきたし、2015年4月以降に当科に紹介された9例について、臨床的特徴を検討した。
(倫理面への配慮)

通常の診療の記録を後方視的に検討したものであり、倫理面の問題はないと判断した。個人情報保護には特段の配慮を行った。

C. 研究結果

患者は14歳から18歳の女性で、症状出現は子宮頸がんワクチン接種後1年以内。頭痛が5例、四肢・体幹の痛みあるいはしびれ感が5例、だるさが2例にみられた。

その他に、意識消失、(意識消失を伴わない)四肢や頸部の痙攣用運動、不眠、強い眠気、一過性の筋力低下、などがそれぞれ1~2例にみられた。

診察では、9例のいずれにも神経学的なFocal signはみられず、他院で行われた血液検査、頭部(一部は脊髄も)MRI、脳波、脳脊髄液検査などで特記すべき異常はみられなかった。

D. 考察

子宮頸がんワクチン接種と体調不良の関連を考えるにあたっては、接種した群がワクチン接種をしていない同年代と比べて、体調不良の頻度が高いかどうかの調査が必要である。症状は多様であるが、ワクチン接種で体調不良を訴える症例に共通する特異的な因子が存在するかどうかの検討がきわめて重要と考えられる。

現状では、ワクチン接種後の症例に対する確立された治療はなく、症例ごとに適切な対応が必要と考えられる。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後の体調不良を訴える症例の症状は多様であるが、痛みやしびれ感がみられる頻度は高い。子宮頸がんワクチン接種との関連については、疫学的検討を含めた今後の詳細な検討が必要である。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及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」 研究班
平成27年度分担研究報告書

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関する研究

研究分担者 桑原 聡 (千葉大学医学部附属病院神経内科 教授)

研究要旨

当院を受診した子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われる患者に対して、診察及び各種検査を行った。脳機能画像、誘発電に中枢・末梢神経機能異常を示唆する所見が得られた。疼痛が全例で認められた他、易疲労感を3例、筋力低下を2例で認めた。自律神経機能検査では、5例中3例で体位性起立頻拍症候群を認めた。高次機能検査を行った3例全例で処理速度の低下を認めた。脳血流SPECTでは同年代の正常対照がないため確定的な所見とは言えないものの、3例中2例で両側側頭・頭頂葉での血流低下が疑われ、免疫治療後に改善傾向が認められた。下肢痙縮がみられた1例ではH/M比の著明な増加(脊髄運動ニューロンの興奮性増大)がみられ、治療後に改善した。

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後の副反応に関して、その成因解明と治療法確立を目的に、当院における患者の各種評価および治療反応性について検討した。

B. 研究方法

平成27年3月から平成28年1月までに当科を受診した、子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者が疑われる患者を対象とした。病歴聴取・身体診察及び以下に示す検査を行った。また治療を行った患者では、治療前後での評価を行った。

生理検査：神経伝導検査、自律神経機能検査、痛み関連SEP

画像検査：脳MRI、脳血流SPECT
(123I-IMP SPECT、3D-SSP)

その他：皮膚生検、高次機能検査(WAIS-III)

(倫理面への配慮)本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)」を遵守した。

C. 研究結果

症例は5例、年齢の中央値は17歳(範囲17-20歳)、初回ワクチン接種から症状出現まで中央値28ヶ月(範囲1-45ヶ月)で、接種ワクチンは全例サーバリックスであった。

D. 考察

高次機能検査、脳血流SEPCTおよび脊髄運動ニューロンの興奮性増大を認めた。今後同年代の正常値作成や疾患群との検査結果比較が必要と考えられた。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われる患者において、一部検査で異常所見を認め、中枢・末梢神経の機能異常を反映している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべき事なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

Cervarix 接種による中枢神経細胞を認識する自己抗体の産生誘導

研究分担者 塩沢 丹里 (信州大学医学部産科婦人科)

研究要旨

HPVワクチンの免疫環境への影響を調べるために、NF-κBp50欠損マウスにHPVワクチンを接種して検討したところ、中枢神経を認識する自己抗体の産生がみとめられた。

A. 研究目的

近年、中高生を中心に子宮頸がん予防のためのHPVワクチン接種後に全身の疼痛や運動障害、学習障害を訴えるケースが散見されている。この発症機序をマウスを用いて明らかにする

B. 研究方法

HPVワクチン接種後の自己免疫性脳炎が報告され、また神経細胞を構成する糖脂質の一種であるGM1に対する抗体の産生が報告されている。自己免疫疾患モデルであるNF-κBp50欠損マウスに、HPVワクチン、インフルエンザワクチン、B型肝炎ワクチンを接種し、中枢神経を認識する自己抗体の産生が見られるかを検討した。

C. 研究結果

HPVワクチンを接種したマウスにのみ、マウスおよびヒトの海馬の神経線維を認識するIgG抗体の産生がみとめられた。この抗体の結合する部位はGM1の局在と類似性がみられた。またこの抗体はELISA法による検討により、GM1を認識する抗体であることが証明された。

D. 考察

ワクチンの誘導する免疫反応はワクチンとして用いている病原菌体自体の抗原性よりも

アジュバントのほうがより強いと考えられている。今回検討した3種のワクチンの抗体産生能の違いはアジュバントによるものかもしれない。

E. 結論

HPVワクチンは自己免疫疾患モデルマウスにGM1を認識する自己抗体の産生を誘導した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

【修正版】厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及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」 研究班
平成27年度分担研究報告書

マウスへのCervarix 接種による自己抗体発現の検討

研究分担者 塩沢 丹里 (信州大学医学部産科婦人科)

研究要旨

HPVワクチンの免疫環境への影響を調べるために、NF-κBp50欠損マウスにHPVワクチンを接種して予備的な検討を開始した。一年間の研究では一定の成果が得られなかった。

A. 研究目的

近年、中高生を中心に子宮頸がん予防のためのHPVワクチン接種後に全身の疼痛や運動障害、学習障害を訴える女兒が散見されている。こうした神経障害の発症機序をマウス実験で明らかにする

B. 研究方法

免疫異常を生じやすいNF-κBp50欠損マウスに、HPVワクチン、インフルエンザワクチン、B型肝炎ワクチンを接種し、神経親和性の自己抗体の産生が見られるかどうかを予備的に検討した。

C. 研究結果

HPVワクチンを接種したマウスに、正常マウスおよびヒトの海馬の神経線維を認識するIgG抗体の産生がみとめられた。またこの抗体の結合する部位はGM1の局在と類似性がみられた(検索終了マウスは各群N=1)。さらにこの抗体をELISA法により検索した結果、GM1を認識する抗体である可能性が示唆された(検索終了マウスは各群N=2)。

D. 考察

ワクチンの誘導する免疫反応は、ワクチンとして用いている病原菌体自体の抗原性よりも、アジュバントの作用により、その反応がより強く誘導されると考えられている。今回検討した3種のワクチンの抗体産生能の違いは、各ワクチンに含まれるアジュバ

ントの違いによるものかもしれないと推測された。

E. 結論

今回、免疫異常を生じやすいマウスを用いて、HPVワクチンの自己抗体産生性に関する研究を開始した。一年間の予備的研究では一定の成果が得られなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

研究分担者 高嶋 博 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学)

研究要旨

近年子宮頸がんワクチン接種後に局所疼痛、発熱などが継続し、その後運動障害、不随意運動、てんかん、感覚障害、思考能力の低下、学校への登校困難などが報告されている。当科を受診した患者についてその臨床的特徴と推測される病態、治療効果についてもまとめた。これらの患者の多くが何らかの自己抗体陽性であり、SPECT検査では大脳の多発性の血流低下を認め、皮膚生検では表皮内の自律神経線維密度が低下していた。またHLAタイピングにも一定の傾向が見られた。このことからワクチンの強いアジュバント効果により未知の自己抗体が誘導され、中枢神経や末梢の自律神経の障害を来している可能性を考えた。治療としては免疫吸着療法が最も効果的でアザチオプリンも効果がみられた。今後のさらなる疫学的調査の継続と病態の解明、有効な治療法の開発、また発症に関連する因子などの解明が必要である。

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後に体中の痛みや自律神経症状、運動障害、精神症状、記憶学習障害などの多彩な神経症状が出現する例が有ることが知られている。本疾患に特徴的な臨床症状、検査所見を明らかにし、その病態や有効な治療法についても検討する。

B. 研究方法

2012年～2015年に当科を受診した26名の子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者（12～19歳：平均15.9歳）を対象に、その臨床症状、各種抗体の出現の有無、画像検査、高次機能検査、皮膚生検での表皮内神経線維密度、HLAタイピング、治療効果などを検討した。

(倫理面への配慮)

これらの実験に使用するDNA検体の使用については、鹿児島大学のヒトゲノム使用研究に関する倫理委員会で承認され、使用目的(遺伝性神経疾患の遺伝子診断検査、研究目的での原因検索の施行および厳重な保存)について患者または家族全員に十分に説明し、文書で遺伝子検査に関する同意書を得ている。

C. 研究結果

85%の患者で頭部、四肢体幹の非特異的な疼痛を認めた。少なくとも54%に記憶障害、不隠などの高次機能障害や精神症状、46%に起立性低血圧、pots、発汗障害などの自律神経症状、69%に振戦や脱力などの運動障害を認めた。48%に何れかの抗ガングリオシド抗体が陽性でありその内訳はIgM GM1が7名と最も多く、IgM GM2が2名、IgM GM3が1名、IgM GalNAc-GD1Aが2名、IgG GM1 糖脂質+PAが1名であった。17%で抗gnAChR抗体が陽性であり、その内75%では $\alpha 3, \beta 4$ 両サブユニットともに陽性だった。その他の自己抗体は抗TPO抗体、抗サイログロブリン抗体、PR3-ANCA、抗NMDA-NR2抗体、抗GluR抗体、抗カルジオリピン抗体、抗ACh-R抗体などが見られた。皮膚生検では63%の患者で表皮内神経線維密度の低下を認めた。SPECTでは71%の患者で大脳に多発性の血流低下部位を認めたが、頭部MRIで異常所見を認めたのはわずか8%であった。HLAは測定した21例のうち18例の患者でDPB1*0501を有しており、6例はDPB1*0501ホモ接合型であった。治療はステロイド治療、免疫吸着療法、免疫抑制剤投与を行った。ステロイド治療を行った20例のうち8例で若干の効果を認めたが、改善程度は限定的であった。免疫吸着療法は、施行した17例中15例で何らかの効果を認め、著効例もみられた。特

に脱力や精神症状は改善することが多かった。しかし改善後にも多くの症例で症状の再燃を認めたため、維持療法としてアザチオプリンを12例で使用した。副作用のためアザチオプリンを十分に増量できなかった例では再燃することが多かった。

D. 考察

臨床症状としては疼痛は高率であるが、必発はない。次いで運動症状、高次機能障害や精神症状、自律神経症状が多くみられた。症状の組み合わせによって多彩な臨床徴候を示すが、一定の傾向がみられている。多くの患者血清で通常健常者ではみられない頻度で自己抗体が検出された。病態としては自己免疫的な中枢神経障害が主体となっており、疼痛や精神障害、運動障害の存在は中枢神経障害で説明可能と思われる。皮膚生検では表皮内の自律神経線維密度の低下を認める例が多くみられ、末梢での自律神経障害を示唆する所見と考えられた。自律神経障害については、糖尿病性神経障害患者に類似した表皮内神経線維密度の低下が見られていることから、末梢での自律神経障害が原因となっている可能性が高いと考えた。また画像検査ではSPECTについては多くの患者で大脳皮質の多発性の脳血流低下を認めたが、MRIでは異常所見を認めないことが多く、このことが患者を正しく診断できない要因となっていると考えられた。HLAタイピング検査ではDPB1*0501を保有する患者が多くみられた。保有率は日本人のデータベースと比較して有意に高率であった。このHLA型はすでにアジア型MS、NMOなどの自己免疫疾患との関連が指摘されているものであり、本疾患と自己免疫異常との関連を示唆するものかもしれない。治療については増悪期においてはステロイドの有効性は低く、免疫吸着療法が最も有効性が高かった。しか

し治療終了後に症状が再燃するケースが多くみられ、維持療法としてアザチオプリンを投与した。アザチオプリンを比較的高用量使用できた群では経過は良好なことが多く、何らかの副作用で継続できなかった群では再燃しやすい傾向がみられた。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後に神経障害を発症した患者の病態の本態は自己免疫脳症と末梢での自律神経障害と考えられた。治療については免疫吸着療法とアザチオプリンの有効性が示唆されたが、基本的には難治で再燃性の病態であり繰り返しの治療が必要であった。さらなる有効で安全な治療法の開発が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

1) 岡田敬史、荒田仁、高嶋博

子宮頸癌ワクチン接種後に神経症状を発症した19例の臨床的検討
第56回日本神経学会学術大会 新潟 2015年
5月21日

2) 海外

口頭発表	0件
原著論文による発表	0件
それ以外（レビュー等）の発表	0件
そのうち主なもの	

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

愛媛県中予におけるHPVワクチン後障害の実態調査

研究分担者 西川典子 (愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科学)
共同研究者 中野直子、福田光成 (愛媛大学大学院医学系研究科 小児科学)
檜垣暢宏 (愛媛大学大学院医学系研究科 麻酔・周術期学)

研究要旨

愛媛県内のHPVワクチン接種後障害を発症した症例を集積した。注射部位疼痛の拡大、遷延がみられたが、これらの症例の予後は良好であった。若年性関節リウマチを発症した症例が1例、HANSと考えられる症例は2例であった。当県ではIVIgやステロイドパルス治療を受けた患者はいなかった。予後についてはHANSの症例は発症数年経過した現在も学校生活への復帰が出来ていない。今後も県内の症例について丁寧な診療を心がけたい。

A. 研究目的

報道や論文等でHPVワクチン接種後に不随意運動や強い全身の痛みを訴える症例の報告が散見される。これに対して、ステロイドパルスや免疫グロブリン治療、あるいは単純血漿交換などの強力な免疫治療が有効とする報告があるが、多くは治療に難渋し、後期障害として学習障害、起床障害などが残存し通常の学生生活に復帰できない状況があるとされる。

しかし、愛媛大学受診例では上記症例ほどには重篤な症例が見かけない。当院まで辿り着いていない例や診断に至っていない例があると予想されるが、その実態が不明である。愛媛県におけるHPVワクチン接種後障害症例の集積が急務と考えられるため、実態調査とその症例集積、分析を行うこととした。

B. 研究方法

一次調査として、県内総合病院12病院内の神経内科、小児科、内科、総合診療科に対して、HPVワクチン接種後障害を呈した症例の診療経験についてアンケートを施行した。

HPVワクチン接種について詳細な問診を施行した。接種日、接種回数、接種時の痛み、ワクチン接種後障害の症状と出現時期、その後の経過について検討した。

(倫理面への配慮)

当該研究は、一般診療内で行っている評価を後方視的に検討したものであり、侵襲的な評価は全くなく、また個人特定の懸念もないため、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

愛媛県内、12の総合病院、小児科、内科、神経内科、麻酔科の計29診療科に対して診療症例数のアンケートを施行した。

1病院を除いて全ての病院から回答があった。診療症例はのべ17症例(重複あり9症例)であった。9症例のうち、7症例でワクチン接種状況、接種後症状のついて詳細な問診からの情報収集を行った。

接種ワクチンの種類はサーバリックス4例、ガーダシル3例であった(表1)。接種回数は、2名が2回で中止、5名は3回とも接種していた。接種時疼痛をVAS scaleで表すと0が1例、2が2例、5が1例、残り3例が8, 9.5, 10で、これまでに経験したことのない痛み・激痛とコメントしていた。接種回数を重ねても、接種時疼痛のVAS scaleは同程度で推移していた。接種時疼痛持続時間は、1日以内の例から30日、7か月間と長期渡る例までであった。疼痛部位は接種部位周囲に限局する症例がある一方で、接種側上肢全体に疼痛が拡大している症例が3例あった。

接種後障害の症状には、起立性調節障害 3例、四肢の痛み・脱力感 7例、注射部位関連疼痛

4例、若年関節リウマチ（JRA）1例、振戦3例、多彩な症状（HPVワクチン関連神経免疫異常症候群：HANS疑い）2例であった（表2）。症例3は、接種して約1か月後に多関節痛が出現し、CRP6.05、抗CCP抗体陰性、MRIで手根骨に骨びらんを認め、JRAと診断され、MTXやabataceptなどの免疫治療を約1年間施行後に関節炎は軽快した。

休学したのはHANS疑いの2症例で、5症例は通学継続可能であった。完治1例、軽快3例、不明2例（地元へ1例、転医1例）、継続1例であった。

D. 考察

当県内でHPVワクチン接種後障害を発症した症例を集積した。集積症例の中から7例において接種状況や症状、経過について詳細なアンケートを施行できた。

アジュバントによるマクロファージ筋膜炎を惹起された注射部位疼痛が多いが、これらの予後は良いことが分かった。

頭痛・腹痛・関節痛などの慢性疼痛、疲労感やめまい、睡眠障害、四肢脱力、振戦などのHANS疑い症例は2例あり、いずれも回復しておらず休学状態が続いている。そのうち1例は接種時疼痛VAS値9.5であったが、もう1例はVAS 2と低値であった。免疫治療としてステロイドや免疫グロブリンを投与されている症例は、JRAと診断された症例3のみであった。

HANS疑いの2症例はいずれも、本人からの病歴聴取が困難で年齢に比して幼い印象があり、また身体症状が多彩でかつ症状の変動が大きく、病因的・解剖学的診断に難渋した。一般的な検査範囲内では客観的なデータに異常を指摘することができず、正確な病態判断をするに至らなかった。

愛媛県では軽症例が多いものと考えられるが、受診症例が少なく、診療体制が不十分であることも一因であるかもしれない。

E. 結論

愛媛県のHPVワクチン接種後障害を発症した症例を集積した。HANSと考えられる症例は2例であった。引き続き丁寧な診療を心がけたい。

F. 健康危険情報 特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwaki H, Nishikawa N, Nagai M, et al. Pharmacokinetics of levodopa/benserazide versus levodopa/carbidopa in healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *Neurology and Clinical Neuroscience* 3:68-73,2015.
- 2) Ando R, Nishikawa N, Tsujii T, et al. Human T-lymphotropic Virus Type- I (HTLV- I)-associated Myelopathy with Bulbar Palsy-type Amyotrophic Lateral Sclerosis-like Symptoms. *INTERNAL MEDICINE* 54:1105-1107,2015.
- 3) Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, et al. Treatment of Myasthenia Gravis in Patients with Elderly Onset at Advanced Age. *Japanese Clinical Medicine* .6:9-13. 2015

2. 学会発表

- 1) 西川典子,安藤利奈,矢部勇人,辻井智明,野元正弘,末盛浩一郎,高田清式：HANDにおける髄液ネオプテリンとギャングリング課題. 第20回日本神経感染症学会総会・学術大会,長野,10.22-23,2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 接種時の疼痛程度、持続時間、部位

症例	1回目			2回目			3回目					
	接種側	痛み 程度	持続 時間	部位	接種側	痛み 程度	持続 時間	部位	接種側	痛み 程度	持続 時間	部位
1	左	10	3日間	接種部位周囲	右	10	3日間	接種側 上肢全体頭痛、 下腿	なし			
2	左	5	当日中	接種部位周囲	右	5	6日間	接種側 上肢全体	なし			
3	左	2	当日中	接種部位周囲	右	0			左	0		
4	左	8	当日中	接種部位周囲	右	8	1週間	接種部位周囲	左	9	7か月	接種部位周囲
							以内					
5	右	5	不明	接種部位周囲	左	2	不明	接種部位周囲	右	5	不明	接種部位周囲
6	左	9.5	30日間	接種側 上肢全体、頭痛	左	9.5	30日間	接種側 上肢全体、頭痛	右	9.5	30日間	接種側 上肢全体、頭痛
7	左	2	3日間	接種部位周囲	不明	2	3日間	接種部位周囲	不明	2	3日間	接種部位周囲

表 2. 症状・治療・経過

症例	種類	最終接種から症状出現までの時間	症状	治療、対処	予後、経過	通学状況	現在		3回目			
1	ガーダシル	6時間	1回目接種後から起立性調節障害、	L5/S1椎間板ヘルニア右後方へ突出、経過観察	不明	通学可	不明	部位	接種側	痛み	持続	部位
			2回目接種直後から両下肢の痛み、頭痛							程度	時間	
2	ガーダシル	15分	注射部位右上腕外側の疼痛、	ロキソニン内服、MS冷湿布	6日後から右上肢動かせる、	通学可	完治	接種側上肢全体頭痛、下腿	なし			
			右上肢挙上困難、疼痛、右握力0		7日後から服薬中止					接種側上肢全体	なし	
3	サーバリックス	1か月	右手腫脹、疼痛、CRP6.05,MRIで手根骨に骨びらん。	RAと診断、	関節炎寛解	通学可	軽快		左	0		
				MTX+オレンシア1年→エンブレル	右足関節に再燃後寛解			接種部位周囲	左	9	7か月	接種部位周囲
4	ガーダシル	9日	左上腕（接種側）の疼痛	ロキソニン無効、湿布、部活をすると痛みがでるが休むと数日で消失	軽快、負荷で疼痛再燃	通学可	軽快					
5	サーバリックス	直後	右上腕接種部位の疼痛、圧痛点あり、右上肢姿勢時振戦	内服拒否、経過観察	軽快	通学可	軽快	接種部位周囲	右	5	不明	接種部位周囲
6	サーバリックス	1か月	ふらつき、頭痛、右上下肢脱力、全身の痛み、関節痛、めまい、疲労感、振戦	ロキソニン、イブ無効、	慈恵医科大学で治療	休学	不明	接種側上肢全体、頭痛	右	9.5	30日間	接種側上肢全体、頭痛
				内服は拒否的				接種部位周囲	不明	2	3日間	接種部位周囲

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及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」 研究班
平成27年度分担研究報告書

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

研究分担者 平井 利明 (東京慈恵会医科大学神経内科 講師)

研究要旨

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害の患者に対して、他覚的な異常所見を見つけるため、脳血流検査、脳波検査、内分泌負荷試験を行ないこれを報告する。

A. 研究目的

子宮頸癌ワクチン接種後の副反応は心因反応ではなく、他覚的異常をもつ器質的疾患であることを証明することである。

B. 研究方法

対象は上記副反応の疑いで登録された患者35例(中央値18歳, 14から22歳)。診断は西岡らの診断予備基準2014に従った。ワクチン接種以前に精神神経疾患歴がある例を除外した。脳血流検査では他施設の10歳代標準脳データ(N=19, 15.5±5.2歳)を対照とし, **three-dimensional stereotactic surface projection**においてZ値2以上の相対的血流低下部位を評価した。血流低下部位を明瞭化するため **Stereotactic Extraction Estimation**を用いて解析した。てんかんが否定できない患者には脳波検査を施行した。内分泌負荷検査で視床下部・下垂体系を評価した。(倫理面への配慮) 当院の倫理委員会の審査の許可のもとで行われた。

C. 研究結果

脳血流検査を29例で施行され, 27例に異常を認め, 19例で前部帯状回に相対的血流低下を認めた。脳波検査では13例中5例に発作波を認めた。内分泌検査は9例で行われ, いずれも視床下部障害を示唆した。一日の尿中コルチゾール量は全例で正常であった。

D. 考察

脳血流所見は慢性疲労症候群やうつ病に類似した所見であったが, 内分泌負荷試験ではこれらの疾患や線維筋痛症とも一致しない結果であった。

E. 結論

子宮頸癌ワクチン接種後の副反応は心因反応ではなく視床下部を中心とした辺縁系ネットワークの器質的中枢神経障害と考える。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirai T, Kuroiwa Y, Hayashi T, et al. Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system : Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis. The Autonomic Nervous System 2016; 53: in press.

2. 学会発表

1. Hirai T, Iguchi Y, Uchiyama, et al. Single photon emission computed tomography findings after human papillomavirus (HPV) vaccination in Japan. The International Society for Autonomic Neuroscience. Milano, September 27th, 2015.

2. 平井利明, 井口保之, 横田俊平ら. ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の情動・自律神経障害: 症候学的ならびに脳血流画像所見. 第68回自律神経学会総会, 名古屋, 2015/10/29

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし