

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（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 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