

平成28年度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

総括研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状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 池田修一 信州大学医学部附属病院難病診療センター

研究要旨

HPV ワクチン接種後副反応のわが国の実態をより正確に把握するために、厳格な診断基準を独自に作成して調査した。同ワクチン初回接種は2010年5月から2013年4月までの期間であり、症状発現は2010年10月から2015年10月までであった。子宮頸がんワクチン接種後の副反応と言われている病態は多彩であり、本病態と診断するには他疾患との鑑別を慎重に行うことが重要である。新規治療法候補として、免疫吸着、硬膜外酸素注入療法が揚げられた。今回、新規治療法として免疫吸着、硬膜外酸素注入療法の有用性が症例報告段階として示された。

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

池田 修一	(信州大学医学部附属病院 特任教授)
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 講師)

A. 研究目的

本研究班では i) 神経内科専門医から成る全国診療ネットワークを形成して、患者登録と詳しい実態調査を行う、ii) 病原性自己抗体と感受性遺伝子を含めた病態解明、特に脳障害と HLA geno-type との関連を明らかにする、iii) 血液浄化療法(免疫吸着)、大脳磁気刺激療法を含めた新規治療法の開発を行う、iv) 疾患モデルマウスを作成して、その病態解明を行う、の四項目を掲げた。

B. 研究方法

HPVワクチン接種後副反応に関しては、診察希望のある患者さんをできるだけ速やかに診察して、個々の症状の発生時期と頻度を検討した(池田、青木、楠、神田)。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(高嶋、桑原、池田)。新規治療法として、大脳磁気刺激を併用したリハビリテーション、免疫吸着、脊髄硬膜外酸素注入療法を施行して、その効果を客観的指標で評価した。(桑原、高嶋、平井)。成因に関しては疾患感受性遺伝子の一候補としてHLA geno-typeと臨床像を対比した(高嶋、池田)。本病態の詳細を解析するための疾患モデルとして、信州大学においてNF- κ Bp50欠損マウスに対してHPV、B型肝炎、インフルエンザのワクチンをそれぞれ個別に接種して、血清中の自己抗体の検出と脳・末梢神経を病理組織学的、免疫化学的に検索することを計画した。

C. 研究結果

- ・研究代表者(池田修一)
- (1) 2013年7月～2016年12月までの間にHPV

ワクチン接種後副反応疑いで当院を受診した162名の女性を改訂診断基準で検討した結果、確実例は30例、疑い例は42例であった。これらの確実と疑いを含む診断例72例において、初回接種は13.6±1.6(11-19)歳、症状発現は14.4±1.7(12-20)歳で初回接種から症状発現までの期間は319.5±344.3(1-1532)日であった。また、ワクチン初回接種は2010年5月から2013年4月までの期間であり、症状発現は2010年10月から2015年10月までであった。

(2) HLA-class II 遺伝子の解析を42名に対して施行した。この中で14名が脳症状ありで、残り28名は四肢の症状が主体であった。全体群、症状別群の検討で、HLAの特定のgenotypeとの相関関係を見出さなかった。

(3) 新規治療として四肢の運動麻痺に対して大脳磁気刺激を併用したりリハビリテーションを2名に試みた。上肢運動野の刺激では上肢麻痺の改善が得られたが、下肢運動野の刺激では1例に下肢に痙攣様運動が誘発されて、中止せざるをえなかった。

・研究分担者(高嶋 博)

(1) 2012~2016年にHPVワクチン接種後神経障害で受診した女性は38名であり、主な症状は頭部・四肢の疼痛、自律神経障害、四肢の運動麻痺、高次脳機能障害であった。

(2) 皮膚生検では63%の被検者に表皮内神経密度の低下があり、70%で脳SPECT画像にて多発性の血流低下部位を認めた。HLA genotypingでは32名中27名でDPB1*0501 alleleを有していた。

(3) 治療はステロイドが20中8名で若干の効果あり、免疫吸着が18名中13名で効果があった。

・研究分担者(桑原 聡)

(1) 2015年3月~2016年12月までにHPVワクチン接種後神経障害で受診した女性は10名であり、自律神経機能検査では4名に体位性起立頻脈症候群(POTS)を、脳SPECT画像では9名に血流低下を、7名に高次脳機能検査で異常がみられた。

(2) 免疫吸着を含む免疫調整療法を6名に施行し、治療前後で評価した4名中3名で症状と脳SPECT画像の改善が得られた。

・研究分担者(平井利明)

(1) HPVワクチン接種後の慢性頭痛・光過敏

の病態改善を目的に、硬膜外酸素注入療法(EOI)を施行して、その有用性を評価した。2015年3月~2016年5月の間に施行した10名中7名で頭痛が5割以上軽減し、up and go test、握力検査、行動記憶検査にて有意な改善が得られた。

・研究分担者(神田 隆)

(1) 2013年10月~2016年12月の間にHPVワクチン接種後副反応疑いで受診した女性は14名(本年度の新規患者は1名)、この中の11名が難治性疼痛を訴え、9名が学校生活に支障があった。

・研究分担者(楠 進)

(1) 2016年1月~2016年12月の間にHPVワクチン接種後副反応疑いで受診した女性は5名であった。四肢の疼痛に加えて多発性関節炎、てんかんなど多彩な症状がみられたが、ワクチン接種との関連は不明であった。

・研究分担者(青木正志)

(1) 2016年1月~2016年12月の間にHPVワクチン接種後副反応疑いで受診した女性は3名であった。

・研究分担者(西川典子)

(1) 2016年1月~2016年12月の間にconversion disorderと診断した10歳代患者は6名(男女各3名)であり、その中の2名にHPVワクチン接種があった。また同2名には過剰睡眠がみられた。

・研究分担者(塩沢丹里)

(1) 疾患モデルマウスの作成に関しては、NF-κBp50欠損マウスを用いて行う予定であった実験計画を大幅に見直す必要が生じたため、今年度は進捗しなかった。

D. 考察

子宮頸がんワクチン接種後の副反応と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。今回の調査では子宮頸がんワクチン接種時期と同ワクチンの副反応が疑われている症状の発現時期はかなり重複していた。

また直近の1年以上の期間において、新規に副反応症状を呈している女性患者は殆どいないと推測される。一方、子宮頸がんワクチン接種後の副反応と言われている病態は多彩であり、本病態と診断するには他疾患との鑑別を慎重に行うことが重要である。

今回、新規治療法として免疫吸着、硬膜外酸素注入療法の有用性が症例報告段階として示されたが、両治療法については今後、その適応を含めてさらなる検討を要する。

E. 結論

1. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応と言われている病態について、本研究班が掌握している実態をまとめた。
2. 同病態に対する新規治療法候補として、免疫吸着、硬膜外酸素注入療法が挙げられる。

F. 健康危険情報

特になし。