

平成 28 年度厚生労働科研費補助金  
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)  
分担研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後神経障害の病状、病態、治療についての研究

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、関節痛、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。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、血液脳関門を通過して中枢神経や自律神経の障害を来している可能性を考えた。免疫学的機序が疑われたため、免疫吸着療法を行ったところ23例中15例で効果を認めた。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～2016年に当科を受診した38名の子宮頸癌ワクチン接種後の神経障害患者(12～21歳：平均発症年齢15.7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、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、免疫検査、カルテ情報の収集、結果発表に関する同意を得ている。

C. 研究結果

89%の患者で頭部、四肢体幹の非特異的な疼痛を認めた。47%以上で記憶障害、不隠などの高次機能障害や精神症状、74%以上で起立性低血圧、pots、発汗障害、発作性頭痛などの自律神経症状、71%以上で脱力などの運動障害を認めた。測定した患者の38%で何らかの抗ガングリオシド抗体が陽性であり陽性患者のうち85%で運動障害を認めた。測定した患者の26%で抗ganglionic AChR抗体が陽性であり、その内89%では何らかの自律神経障害を認めた。測定した患者の78%の患者で髄液GluR抗体が陽性であり、その内71%で何らかの精神症状を認めた。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70%の患者で脳に多発性の血流低下部位を認めた。頭部MRIでは2例の患者で脳白質の散在性の病変を認めた。

上記自己抗体の存在やSPECT所見から病態として、抗体が関わる慢性炎症性再発性脳炎が想定されたため、類似病態のAQP4抗体陽性の視神経脊髄脳炎に準じて治療を行った。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

の効果は限定的で、満足する治療効果は得られなかった。免疫吸着療法は、施行した23例中15例で何らかの効果認め、8例ではmRS2以上の改善が得られた。しかし症状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使用した。アザチオプリンを十分に増量できた例では再発抑制効果があった。

#### D. 考察

臨床症状では頭痛などの疼痛がほぼすべての症例でみられ、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。検出された自己抗体が臨床症状に何らかの影響を与えている可能性も考えられた。病態としては自己免疫的な多発性の中樞神経障害が主体となっており、疼痛や精神、運動障害の存在は中樞神経障害で説明可能と思われる。運動障害については運動開始時のプログラミング障害が疑われる症状がみられることから、補足運動野が制御する運動ループの障害の可能性が示唆された。発作性の頭痛や振戦は中樞での自律神経発作の可能性があり、皮膚生検で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たことから、末梢での自律神経障害の存在も示唆された。また画像検査ではSPECTにて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。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存在し、維持療法

としてアザチオプリンを投与した。アザチオプリンに忍容性が乏しく、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) 荒田 仁、高嶋 博. 子宮頸癌ワクチン接種後神経障害の検査所見と疫学についての臨床的検討. 第57回日本神経学会学術大会. 神戸. 2016年5月19日

2) 高畑克典, 荒田 仁, 高嶋 博. 子宮頸癌ワクチン接種後神経障害の症状、病態、治療についての臨床的検討. 第57回日本神経学会学術大会. 神戸. 2016年5月19日.

3) 荒田 仁、高嶋 博. 子宮頸癌ワクチン接種後神経障害の症状、病態、疫学についての臨床的検討. 第34回日本神経治療学会総会. 米子. 2016年11月4日

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

なし