

## 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 特任教授

### 研究要旨

子宮頸がん（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～2013年4月までの期間であり、症状発現は2010年10月～2015年10月までであった。特に2011年9月～2013年3月の期間に多く発生している傾向があった。2017年度に研究班全体の施設を新たに受診した患者は17名であったが、これらの患者の症状発現時期は2014年以前であった。したがって2015年10月以降、HPVワクチン接種後副反応と診断された新規患者は、国内で出ていないと推測される。同ワクチン接種後副反応患者60名の予後調査では、四肢の疼痛、振るえ、麻痺は半数以上で軽快していたが、疲労感、睡眠異常、月経障害の改善は乏しかった。HLA-class II 遺伝子の解析を80名に対して施行し、本副反応群50名、他の病態群30名、data-baseとの比較を行ったが、副反応群においてHLAの特定のgeno-typeとの相関関係を見出すことは出来なかった。

### 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 教授）  
桑原 聡（千葉大学大学院医学研究院神経内科学 教授）  
平井 利明（帝京大学医学部附属溝口病院神経内科 准教授）  
中島 利博（東京医科大学医学部医学総合研究所 教授）  
太田 正穂（信州大学医学部内科学第二 特任教授）  
本田 秀夫（信州大学医学部附属病院子どものこころ診療部 准教授）  
楠 進（近畿大学医学部神経内科 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）  
高嶋 博（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科学 教授）

### 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）ステロイドパルス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）。また、本病態における身体障害と精神障害の鑑別点を列挙した（本田）。新規治療法として、免疫吸着、ステロイドパルス療法を施行して、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、太田）。本病態の詳細を解析するために、C57BL6マウスにHPVワクチンを接種し、同時に百日咳毒素を投与して疾患モデルを作成した。このマウスの血液、脳脊髄液中の炎症関連物質の測定を計画した（中島）。

### 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～2013年4月までの期間であり、症状発現は2010年10月～2015年10月までであった。さらに2017年度にHPVワクチン接種後副反応疑いで当院を受診した患者は21名であり、その中の11名が本ワクチン接種後の副反応と診断されたが、これら11名の症状発現時期は2014年2月以前であった。

- (2) ワクチン接種後副反応患者60名の予後調査では、四肢の疼痛、振るえ、麻痺は半数以上で軽快していたが、疲労感、睡眠異常、月経障害の改善は乏しかった。

・研究分担者(高嶋 博)

- (1) 本年度新規に受診した患者は4名。HPVワクチン接種後神経障害が疑われる新規患者の発生は平成27年度以降急に減少している
- (2) 2012～2017年にHPVワクチン接種後神経障害で受診した女性は42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。
- (3) 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、74%で脳SPECT画像にて多発性の血流低下部位を認めた。
- (4) 免疫吸着を施行したが23名中13名で有意な治療効果があった。

・研究分担者(桑原 聡)

- (1) 本年度新規に受診した患者は2名。
- (2) 2015年3月～2017年10月までにHPVワクチン接種後神経障害で受診した女性は16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10名に血流低下を、7名に高次脳機能検査にて処理速度の低下がみられた。
- (3) 免疫調整療法前後で評価した5名中4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) 本年度新規に受診した患者は1名。
- (2) HPVワクチン接種後副反応疑いで、2014年3月～2017年10月の間に受診した患者は130名であり、70名が登録され、詳細な検査を受けた。この中の8名は痙攣、激しい不随意運動、呼吸停止などの理由で、24時間家族の監視が必要である。脳SPECTを施行した41名中38名で異常が見られ、特に前部帯状回の血流低下が高頻度に検出された。

・研究分担者(神田 隆)

- (1) 本年度新規に受診した患者は0名。
- (2) 2013年10月～2017年10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。1名に免疫吸着を施行し、症状改善後中断したところ再発、以後定期的に免疫吸着を行うことで症状の寛解が維持されている。

・研究分担者(楠 進)

- (1) 本年度新規に受診した患者は3名。いずれの患者も症状発現に心因的要因の関与が疑われた。

・研究分担者(青木正志)

- (1) 本年度新規に受診した患者は1名。

・研究分担者(本田秀夫)

- (1) 2013年1月～2017年6月の間に国際誌に掲載されたHPVワクチン接種後副反応に関する文献を検討し、本病態に關与する精神医学的状态をi) HPVワクチン接種前からの精神医学的状态、ii) DSM-5の「身体症状及び関連症群」、iii) 症状発言を契機とした反応性精神疾患の3群として理解すべきと結論した。

・研究分担者(太田正徳)

- (1) HLA-class II 遺伝子の解析を80名に対して施行した。被検者への本研究のインフォームドコンセントとその採血は臨床医である池田が実施した。80名の内訳では本副反応群50名、他の病態群30名であり、これに加えてdata-baseとの比較を行ったが、HPVワクチン接種後副反応を呈した患者群において、HLAの特定のgeno-typeとの相関関係を見出すことができなかった。

・研究分担者(中島利博)

- (1) 疾患モデルマウスの作成に関しては、C57BL6マウスにHPVワクチンを接種し、その後百日咳毒素を追加投与することで脳障害を引き起こすマウス系が確立されており、このマウスの脳脊髄液中の炎症性サイトカインの解析を開始した。

D. 考察

HPV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。従来の本研究班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、本病態と診断する際には他疾患との鑑別を慎重に行うことが重要である。HPV ワクチン接種後副反応の発現に關与する候補遺伝子としてHLA 遺伝子を検索したが、本遺伝子と同症状発現との関連は見出せなかった。

#### 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、本研究班が把握している実態をまとめた。

2. 2015年10月以降、HPV ワクチン接種後副反応と診断された新規患者は、国内で出ていないと推測される。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda S. Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan. *Drug Saf*, 20:1219-1229, 2017.
- 2) 尾澤一樹、木下朋実、日根野晃代、池田修二. 子宮頸がんワクチンの接種後の末梢性交感神経障害の検討. *自律神経*, 54: 119-123, 2017.
- 3) 平井利明, 黒岩義之. 脳脊髄液減少症における脳脊髄液の動態. *神経内科*, 87 : 277-283, 2017 .
- 4) 黒岩義之、横田俊平、平井利明、中島利博、中村郁朗、西岡久寿樹. ヒト・パピローマ・ウイルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察 視床下部L1プロテインパチー仮説. *自律神経*, 54 (2): 96-108,2017.
- 5) 荒田 仁、高嶋 博. 【内科診療に潜む脳炎・脳症】自己免疫性脳症を見極めるための神経徴候(解説/特集). *日本内科学会雑誌*, 106(8):1542-1549, 2017.
- 6) 牧 美充, 高嶋 博. 自己免疫性脳症のスペクトラムとびまん性脳障害の神経症候学(総説). *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩*, 69(10):1131-1141, 2017.

- 7) 高嶋 博. Letter to the Editor *神経治療学*, 34(4): 472-473, 2017.
  - 8) Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, Nakajima T, Nishioka K: Human papilloma virus vaccination (HPVV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPVV. *自律神経*, 55 (1): 21-30 2018.
2. 学会発表
- 1) Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda S. New criteria of suspected adverse symptoms related human papillomavirus vaccination. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017). 16-21 September 2017. Kyoto, Japan.
  - 2) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship between vaccine administration and the appearance of symptoms in Japan. BIT's 8<sup>th</sup> World gene convention-2017. 13-15 November 2017. Macao, China.
  - 3) Hirai T, Kuroiwa Y, Nakane S, et al. Impaired homeostasis of the autonomic nervous system and radioisotope cisternoscintigraphic abnormality in Japanese females vaccinated against human papilloma virus. WCN 2017, Sep19, Kyoto.
  - 4) Nakajima T, Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y, Usui C, Yokota S, Nakamura I, Nishioka K: A study on our novel murine model of Humanpapillomavirus-associated Neuroimmunopathic Syndrome (HANS). 国際自律神経学会 ISAN2017 (2017.8.30-9.2)名古屋
  - 5) 大西孝宏、横田俊平、中島利博、西岡久寿樹: HPVワクチン関連神経免疫異常症候群(HANS)におけるoutbreak peakに関する検討. 第61回日本リウマチ学会 総会・学術集会(2017.4.20-22)福岡
  - 6) 荒谷聡子、藤田英俊、黒岩義之、臼井千恵、横田俊平、中村郁郎、西岡久寿樹、中島利博: モデルマウスを用いたヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群の病態解析. 日本線維筋痛症学会 第9回学術集会(2017.10.14-15)大阪
  - 7) 荒田 仁、高嶋 博. Clinical analysis of Neurological symptoms in the patients with HPV vaccination. 第58回日本神経学会学術大会, 京都, 2017年9月18日
  - 8) 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35回日本神経治療学会総会,  
大宮, 2017年 11月16日

- 9) 高嶋 博. 子宮頸がんワクチンに関連した自己免疫脳症. 第35回日本神経治療学会総会,  
大宮, 2017年 11月18日
- 10) 高嶋 博. 身体表現性障害と鑑別になる自己免疫性脳炎の診断と治療の実際. 第22回  
日本心身医療学会総会, 鹿児島, 2017年  
11月12日
- 11) 高嶋 博. 日常診療によくみられる自己免疫脳症の診察ポイントと治療の実際. 第29回  
日本神経免疫学会集会, 札幌市, 2017年  
10月7日
- 12) Hiroshi Takashima. Autoimmune  
encephalopathy and autonomic failure after  
human papilloma virus vaccination in JAPAN.  
ISAN2017・JSNR2017, September 1, 2017

#### 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