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
平成 29 年度　分担研究報告書

関東地方における実態調査と診療、子宮頸がんワクチン接種後の脳障害と脳血流画像の対比，頭痛の機序の解明と治療

研究分担者　平井利明　帝京大学医学部附属溝口病院神経内科　准教授

研究要旨
１．子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者について，診療実態を明らかにする．
２．子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者について，脳血流画像異常の特徴を明らかにする．
３．子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者における，難治性頭痛の機序を推定する．

A. 研究目的
子宮頸がんワクチン接種後の神経障害を呈する患者について，（1）その診療実績を整理し，（2）脳血流画像異常を調査し，（3）頭痛の機序を推定すること．

B. 研究方法
（1）対象は 2014 年 3 月から 2017 年 10 月までに研究分担者の所属施設およびその関連施設に，子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われて受診し，研究分担者が実際に診療を行った患者．診断は西岡ら（2014）の基準を用いた．基礎疾患のあった患者，他疾患と診断された患者，30 歳以上の患者などは除外して後方視的に調査した．（2）脳血流検査は，塩酸 N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミンを投与，10 歳代標準脳を対照とし，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，ピクセル数が 50 以下の小部位，脳表から深部の部位は除外した．（3）ワクチン後の副反応としての頭痛は脳脊髄液減少症に酷似する．このため，RI による脳槽シンチグラフィーを用いて，髄液排出系に異常をきたしていないかを調べた．
（倫理面への配慮）研究施設の倫理委員会の承認のもと，未成年の者には両親のいずれかの同意もとられた．

C. 研究結果
（1）受診した患者 130 名．居住地域は 1 都 1 道 1 府 17 県であり，それまでの受診医療機関数は 2～35 箇所であった．60 名が上記の理由で除外され，最終的には 70 名が登録．36 名が現在も研究分担者により診療が行われており，このうち 8 例は痙攣・不随意運動・呼吸停止などで家族が 24 時間，目を離せない状況であった．（2）脳血流検査を施行した患者は 41 例で，38 例に異常を認め，22 例で前部帯状回に相対的血流低下を認めた．（3）11 例で脳槽シンチグラフィーは行われ，RI のくも膜下腔への注入 3 時間後の髄液の早期膀胱移行像は 7/11（64%）で，6 時間後の髄液漏出像は 5/11（45%）で，24 時間後の RI 残存率低下（＜20%）は 7/11（64%）でみられ，24 時間後の RI 平均残存率は 18.9%であった．

D. 考察
(1)子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者は国内の広い地域に在住していた。
（2）脳血流検査は過去に平井ら（Hirai T, et al. 2016）が報告したものに一致した．（3）外傷歴のないこれらの患者について，このような結果が得られたのは，ワクチンそのものの副作用，あるいは，免疫介在性（自律神経系の異常）の可能性を考えた．

E. 結論
子宮頸がんワクチン接種後の脳障害の発生機序については，自律神経系，辺縁系，髄液循環動態など多面的な解釈と長期間のフォローが必要である．

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表
1. 論文発表
1) 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.
2. 学会発表
1）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.

H. **知的財産権の出願・登録状況**
なし