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

子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状と病態の解析、治療法の検討

研究分担者　髙嶋　博　　鹿児島大学神経内科　教授

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検査では大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。このことから自己免疫性機序が推定され、ワクチンのアジュバント効果等による影響、特に血液脳関門を通過して中枢神経や自律神経障害を来している可能性を考えた。治療として、免疫吸着療法を行ったところ約半数で効果を認めた。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～2017 年に当科を受診した 58 名の子宮頸癌ワクチン接種後の神経障害患者（12～24 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、高次脳機能検査、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

90%以上の患者で頭部、四肢体幹の非特異的な疼痛を認めた。48%以上で記憶障害、不隠などの高次脳機能障害や精神症状、67%以上で倦怠感、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、76%以上で脱力などの運動障害を認め、52%以上で睡眠障害などの内分泌症状を認めた。測定した患者の 38%で何れかの抗ガングリオシド抗体が陽性だった。測定した患者の 27%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症状を認めた。84%(19 例中 16 例)の患者で髄液 GluR 抗体が陽性だった。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 66%(29 例中 19 例)の患者で表皮内神経線維密度の低下を認めた。SPECT では 70%(37 例中 26 例)の患者で大脳に多発性の血流低下部位を認めた。頭部 MRI では 2 例の患者で大脳白質の散在性の病変を認めた。上記自己抗体の存在や脳血流 ^{123}I-IMP-SPECT 所見から病態として、自己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、免疫吸着療法を主体で行った。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が、改善をみる例もあった。免疫吸着療法は、施行した 23 例中 13 例で明らかな効果を認め日常生活に復帰できた。しかし 10 例では効果が見られないか、一時効果が見られても再燃して増悪するなど難治であった。近年発症後 5 年を経過してからの来院の例もあり、発症して長期例の治療反応性は限定的である。また患者の新規発生は、平成 27 年からは急激に減少していた。

D. 考察

臨床症状では頭痛を含む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。脳炎・脳症が症状の主体と考えられた。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。病態としては視床下部を中心とする大脳や脳幹の障害が、自己免疫的に発生している可能性が高い。運動障害については、運動異常の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。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。また画像検査では脳 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。MRI では捉えられないような微小な病変が想定され、今後はより感度の高い脳内神経炎症を可視化するための PET 検査などの導入も考慮される。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。

すでに発症してから長期経過している例が多く、IAPP を中心とした治療への反応が悪くなる傾向にある。

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

1)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 (0021-5384)106巻8号Page1542-1549 (2017.08)

2)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 (1881-6096)69巻10号 Page1131-1141 (2017.10)

3)高嶋 博 Letter to the Editor 神経治療学 Vol34 4 (2017) 472-473

2. 学会発表

1）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

2）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

3）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

4）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

5）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

6）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

なし