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

平成30年度　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 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、2018年度に研究班全体の施設を新たに受診した患者はそれぞれ17名、11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。本年度新たにイスラエルのテルアビブ大学とドイツのCell Trend GmbH研究所との国際的研究協力体制により、HPVワクチン接種後患者群では非接種者群に比して、自律神経受容体に対する複数の自己抗体が血清中で有意に上昇していることが判明した。

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
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　教授）
桑原　　聡　（千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学　教授）
平井　利明　（帝京大学医学部附属溝口病院神経内科学　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　（信州大学医学部子どものこころの発達医学　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）
髙嶋　　博　（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経内科学　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、平井、桑原、青木、楠、神田、髙嶋）。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（髙嶋、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、髙嶋、平井）。成因に関しては海外施設の支援を得て、血清中の自律神経受容体に対する自己抗体の検索を行った（髙嶋、太田）。本病態の詳細を解析するために、疾患モデル作成を計画した。（中島）。

C．研究結果

・研究代表者（池田修一）

(1) 2013 年 7 月～2018 年 10 月までの 5 年 3 ヶ月間に HPV ワクチン接種後副反応疑いで信州大学病院を受診した女性は 2013 年度 44 名、2014 年度 40 名、2015 年度 47 名、2016 年度 33 名、2017 年度 25 名、2018 年度 6 名の合計 195 名であった。

(2) これら 195 名の女性を我々の改訂診断基準にて検索し、ワクチン接種時期と副反応症状

の発現時期を検討した。この中で本ワクチンの副反応と診断された患者は87名であり、HPV ワクチン接種時期は 2010 年 5 月～2013 年 7 月に渡り、特に 2011 年 7 月～11 月に集中していた。副反応発現時期は 2010 年 10 月～2015 年 10 月までであり、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。HPV ワクチン接種後副反応疑いで当院を受診する女性は最近２年間、極端に減少している。また、直近の２年間に受診し、本ワクチンの副反応と診断された 13 名の症状発現時期は１名を除いて 2014 年 2 月以前である。したがって昨年と本年度のデーターから、2015 年 10 月以降は日本人思春期女性に新規副反応発現患者がでていないと推測される。

(3) 子宮頸がんワクチン接種後に重篤な神経障害を呈した５名の５年間に渡る観察では、i)重篤化の主症状は持続する高度な無気力状態 (asthenic state)であり、重篤例は経管栄養を必要とした、ii)症状の回復は非常にゆっくりであり、iii)寛解後も再増悪が見られるため注意深い経過観察が必要である、の三点が判明した。

(4) HPV ワクチン接種後患者群では非接種者群に比して、自律神経受容体に対する複数の自己抗体が血清中で有意に上昇していることが判明した。

・研究分担者(髙嶋　博)

(1) 2018 年度 1 名の新規受診者は１名であった。

(2) 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 2017 年度以降ゼロである。

・研究分担者(桑原　聡)

(1) 2015 年 3 月～2018 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20名であり、2018 年度の新規受診者は 0 名であった。

(2) 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。

・研究分担者(平井利明)

(1) 2018 年度の新規受診者は 4 名であった。

(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 134 名であり、居住地は１都１道１府 17 県であった。この中の 72 名が登録され、詳細な検査を受けた。

(3) Modified ranking scale (mRS)低下のピークは初回接種から 4 年目にあった。脳 SPECT を施行した 40 名中 37 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。17 例に脳槽シンチグラフィーが行われ、10 例で早期膀胱移行像、髄液漏出像、24 時間後の RI 残存率の低下などのいずれかの異常所見が見られた。

(4) 硬膜外自家血注入療法を 17 例に施行して、15 例で難治性頭痛の改善を含む症状の軽快が得られた。

・研究分担者(神田　隆)

(1) 2018 年度の新規受診者は 0 名であった。

(2) 2013 年 10 月～2018 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、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) 2018 年度の新規受診者は 0 名であった。

(2) 2016 年 4 月～2018 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 9 名、多くの患者の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) 2018 年度の新規受診者は 0 名であった。

・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、本病態に関与する精神医学的状態を i) HPV ワクチン接種前からの精神医学的状態、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(太田正穂)

(1) 自律神経症状の発現と自律神経受容体遺伝子 haplotype との関連の検索を開始した。

・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し、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。子宮頸がんワクチン接種後副反応の重症度を反映する血清ならびに髄液中の生物学的マーカーの検出が必要である。また、子宮頸がんワクチン接種後副反応を呈している女性の長期的な予後調査、特に症状が改善しない患者または症状が再発する患者の要因を明らかにすることが求められる。

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. 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。

3. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応が長期間に渡って持続する、または症状が一旦回復後再発する患者がいる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. Immunol Res, 66:723-725, 2018.
2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応：わが国の現状. 昭和学士会雑誌, 78(4):303-314, 2018.
3) 髙嶋 博. ヒトパピローマウイルスワクチン由来の新規視床下部症候群に関する基礎的、臨床的洞察 ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害(解説) 自律神経 (0288-9250)55巻3号 Page179-183(2018.09)
4) 荒田 仁, 髙嶋 博.【脳炎・脳症・脊髄症の新たな展開】 子宮頸がんワクチンに関連した自己免疫性脳症(解説/特集) 神経内科 (0386-9709)89巻3号 Page313-318(2018.09)

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 2018, 16-20 May, Lisbon (Portugal).
2) Hirai T, et al. Adverse effects of HPV Vaccination: Autonomic, Electroencephalographic, and Radioisotopic Studies. 第 59 回日本神経学会総会, 2018/5/26, 札幌.
3) 平井利明. 子宮頸がんワクチン関連神経障害に関する科学的解明. 第 71 回日本自律神経学会総会, 2018/10/26, 大宮.
4) 平井利明. 脳脊髄液動態の臨床トピックス 2：HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群（HANS）. 第 46 回日本頭痛学会総会. 2018/11/16, 神戸.
5) 荒田 仁, 髙嶋 博. 子宮頸がんワクチン接種後神経障害の臨床的特徴、病態、治療法開発に向けての臨床的研究. 神経治療学会. 2018 年 11 月 東京
6) 荒田 仁, 髙嶋 博. 子宮頸がんワクチン接種後神経障害の臨床的特徴病態、治療法開発に向けての研究 神経総会. 2018年 5月 札幌

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