

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，診療実態と重症度推移を明らかにする。
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・重症度の推移を整理し，(2) 脳血流画像異常を調査し，(3) 頭痛の機序を推定する。

B. 研究方法

(1) 対象は2014年3月から2018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)を用いた。基礎疾患のあったもの，他疾患と診断されたもの，30歳以上のものなどは除外した。ワクチン初回接種から6ヵ月ごとにmodified Rankin Scale(mRS)を6年間つけた。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， $Z > 2$ または $Z > 2.5$ となる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調べた。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の同意のもと，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134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。69名が上記の理由で除外され，最終的には65名が登録。38名が現在も研究分担者により現在も診療が行われており，このうち5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。初回接種からmRSを6年間つけることができたのは44例で，その平均のピークは4年時(mRS=2.9)であり，6年時にはmRS=2.5であった(別図)。

(2) 脳血流検査を施行した患者は40例であり，22例で $Z > 2$ 、17例で $Z > 2.5$ となる相対的血流低下を前部帯状回に認めた。(3) 17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9/17(53%)で，6時間後の髄液漏出像は7/17(41%)で，24時間後のRI残存率低下($< 20\%$)は10/17(59%)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) H29年度には24時間目が離せない患者が8名であったが，現在は5名に減った。これは自然経過と治療による改善の可能性を考えた。さらに副反応患者のピークが4年であることを示したことは貴重であると考えた。(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) 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，または免疫介在性(自律神経系に関連した)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. 研究発表(本研究課題に関連したもの)

1. 論文発表

1) Imanishi A, Kanbayashi T, Sagawa Y, Taniguchi Y, Usumoto A, Yuge K, Kotorii N, Kinoshita T, Hirai T, Omori Y, Yoshizawa K, Shimizu T. Normal CSF Orexin Levels in the Patients with Hypersomnolence Following HPV Vaccination. *Sleep Biol Rhythms*, 2019, *in press*.

2. 学会発表

1) 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.

2) 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.

3) 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし