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 30 年度 分担研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する病態解析と治療法確立と疫学に関する研究

研究分担者　髙嶋　博　　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学　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。HPVワクチン関連神経障害の症状は多彩だが一定の傾向を示し、脳内の自己免疫的な慢性炎症が原因であることが示唆された。疫学的にはワクチン接種数の減少にともなって新規患者発症もみられなくなっており、同様の症状で新規に受診する若年女性は明らかに減少している。治療は免疫吸着療法(IAPP)が最も有効だったが、難治例や無効例もみられており、依然として治療を必要とする患者が存在する。

A. 研究目的

HPV ワクチン関連神経障害の病態を明らかにし、疫学的な解析や、有効な治療法についても検討する。

B. 研究方法

2012年～2018年に当科を受診して十分な臨床情報が得られた59名の患者の臨床像と機能画像検査、自律神経検査、各種抗体の検出、皮内神経線維密度、疫学、治療効果について検討した。

（倫理面への配慮）

分担研究者は、臨床研究等に関わる各種ガイドラインを遵守し、臨床研究は倫理委員会の審査を経た上で実施する。特に介入研究にあたっては、最新の研究指針に基づき、倫理委員会やIRBの承認を得た上で、被験者からは適切なインフォームドコンセントを得るものとする。動物実験については、各施設の動物実験管理委員会や倫理委員会の審査を経て承認を得るものとする。

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。その他では慢性的倦怠感、睡眠障害、四肢運動障害、記憶障害が高頻度にみられ、ほとんどの患者はこれらのうち複数の症状を有していた。頭部MRI検査では明らかな異常は認めなかったが、SPECTでは90%以上の患者で帯状回から脳幹部、間脳部を中心とする脳深部での血流低下を認めた。また、血清中の抗gACh-R抗体(37例中10例)と髄液中抗Glu-R抗体(22例中18例)が高率に陽性だった｡その他にも各種自己抗体を認めた。治療は免疫吸着療法(IAPP)が最も有効であり、施行した33例中15例で著効したが、難治例や無効例もみられた。症状増悪を防ぐための維持療法としてアザチオプリンを用いたところ一定の効果がみられた。疫学的には平成23年から26年が患者発生のピークであり、92%の患者はこの期間内に発症していた。平成29年以降は新規患者の発生はみられていない。ワクチンを接種してから発症までの期間は7日～4年と幅があったが、95%の患者が2年以内に発症していた。

D. 考察

患者のほとんどが複数の症状を有していることが特徴であった。各種検査結果からは免疫学的機序の関与が強く疑われ、自己免疫的でびまん性の脳障害であることが示唆された。その臨床情報を解析したところ、①脳機能画像で脳深部での異常が想定されること　②多くの患者で病的とされる自己抗体を検出すること　③MRIや髄液検査で異常を認めないこと　④病的な倦怠感や睡眠障害を有する患者が非常に多いこと、など従来から中枢神経の自己免疫的な慢性炎症性疾患であるとされる筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)と共通するところが非常に多かった。ME/CFS自体がワクチン接種に続発して発症することがあるということはすでに知られており、HPVワクチン関連神経障害とME/CFSの異同について検討しなくてはならない。疫学的にはワクチン接種数の減少に伴って新規患者の発生が減少しており、ワクチンの接

種推奨を中断している現在の施策が奏功している。ただし、この結果は現在存在するワクチンの接種推奨を再開した場合には、再び新規患者が発生することを意味している。治療についてはIAPPの有効性が示されたが、難治例も依然存在し、新たな治療法を模索することも求められる。

E. 結論

臨床データの検討の結果、HPV ワクチン関連神経障害は自己免疫性脳症の一種であり、脳の慢性炎症が原因である可能性が高い。ワクチン接種数減少に伴って同様の症状で新規に受診する若年女性は明らかに減少している。このことは本ワクチンが本疾患発症と何らかの関連を持っていることを示唆している。

F. 研究発表（本研究課題に関連したもの）

1. 論文発表

1）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)

2）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）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

2）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

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし