

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。治療法として免疫吸着が有効な印象が得られた。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、複数の自律神経受容体（ $\alpha 1, \alpha 2, \beta 1, \beta 2$ adrenergic receptor & muscarinic Ach receptor）に対する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

H28-H30

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）
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）
高嶋 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）

H29-H30

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）

H28

塩沢 丹里（信州大学医学部産科婦人科学 教授）
西川 典子（愛媛大学大学院医学系研究科神経内科学 准教授）

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、高嶋）。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（高嶋、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、高嶋、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い（池田、高嶋、楠、太田）、本病態の詳細を解析するための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、複数の自律神経受容体 ($\alpha 1, \alpha 2, \beta 1, \beta 2$ adrenergic receptor & M1-M5 muscarinic Ach receptor) に対する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(高嶋 博)

- (1) 2012～2018年にHPVワクチン接種後神経障害で受診した女性は58名であり、直近3年では2016年度15名、2017年度9名、2018年度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。
- (3) 主な症状は頭部・四肢の疼痛(88%)、四肢の

運動障害(72%)、全身倦怠感(72%)、睡眠障害(66%)、自律神経障害(64%)、であった。

- (4) 皮膚生検では63%の被検者に表皮内神経密度の低下があり、74%で脳SPECT画像にて多発性の血流低下部位を認めた。また37名中10名で血清中gAChR抗体が陽性、19名中16名で髄液中Glu-R抗体が陽性であり、その他頻度は少ないながら複数の自己抗体が患者血清中から検出された。
- (5) 免疫吸着を施行したが23名中8割で有意な治療効果があったが、再燃する例が多く認められた。再燃を防ぐのに免疫抑制剤であるアザチオプリンの併用が有用であった。

・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、直近3年の新規患者は2016年度4名、2017年度3名、2018年度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。
- (3) 免疫調整療法前後で評価した5名中4名で四肢の疼痛、全身倦怠感、意識消失発作などの症状と脳SPECT画像の改善が得られた。

・研究分担者(平井利明)

- (1) 直近3年の新規患者は2016年度17名、2017年度1名、2018年度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) 直近3年の新規患者は2016年度1名、2017年度1名、2018年度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) 直近3年の新規患者は2016年度6名、2017年度3名、2018年度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) 直近3年の新規患者は2016年度4名、2017年度1名、2018年度0名であった。

・研究分担者(本田秀夫)

- (1) 2013年1月～2018年10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态を i) HPVワクチン接種前からの精神医学的状态、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(太田正徳)

- (1) HLA-class II 遺伝子の解析を80名に対して施行した。被検者への本研究のインフォームドコンセントとその採血は臨床医である池田が実施した。80名の内訳では本副反応群50名、他の病態群30名であり、これに加えて data-base との比較を行ったが、HPVワクチン接種後副反応を呈した患者群において、HLAの特定のgeno-typeとの相関関係を見出すことができなかった。

・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されており、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。

・研究分担者(塩沢丹里)

- (1) 疾患モデルマウスの作成に関しては、NF-κBp50欠損マウスを用いて行う予定であった実験計画を大幅に見直す必要が生じたため、進捗しなかった。

・研究分担者(西川典子)

- (1) 2016年1月～2016年12月の間に conversion disorder と診断した10歳代患者は6名(男女

各3名)であり、その中の2名にHPVワクチン接種があった。また同2名には過剰睡眠がみられた。

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。

HPVワクチン接種後副反応の発現に関する成因については、HLA遺伝子を検索したが、本遺伝子と同症状発現との関連は見出せなかった。一方、HPVワクチン接種後患者群では非接種者群に比して、複数の自律神経受容体に対する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ため、今後、これらがHPワクチン接種後副反応の生物学的マーカーとなりうるかどうかの検討を必要とすると考えられる。

本病態の治療法として免疫吸着は有効のようである。今後、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、過去3年間に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発現の成因と長期予後について解明する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 池田修一. 子宮頸がんワクチン関連の神経症候とその病態. 神経治療, 33:32-39, 2016.
- 2) 池田修一. ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害: 神経内科医の立場から. 神経内科, 85:528-535, 2016.

- 3) 平井利明、黒岩義之、林毅、井口保之. ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：他覚的検査所見について. 神経内科, 85:536-546, 2016.
 - 4) Hirai T, Kuroiwa Y, Hayashi T, Uchiyama M, Nakamura I, Yokota S, Nakajima T, Nishioka K, Iguchi Y. Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system : Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis. The Autonomic Nervous System, 53:49-64, 2016.
 - 5) 荒田 仁、高嶋 博. HPVワクチン接種後の神経障害 自己免疫性脳症の範疇から. 神経内科, 85:547-554, 2016.
 - 6) Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: A temporal relationship between vaccine administration and the appearance of symptoms in Japan. Drug Saf, 20:1219-1229, 2017.
 - 7) 尾澤一樹、木下朋実、日根野晃代、池田修一. 子宮頸がんワクチンの接種後の末梢性交感神経障害の検討. 自律神経, 54: 119-123, 2017.
 - 8) 黒岩義之、横田俊平、平井利明、中島利博、中村郁朗、西岡久寿樹. ヒト・パピローマ・ウイルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察 視床下部L1プロテイノパチー仮説. 自律神経, 54 (2): 96-108,2017.
 - 9) 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, 106(8):1542-1549, 2017.
 - 10) 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, 69(10):1131-1141, 2017.
 - 11) 高嶋 博. Letter to the Editor. 神経治療学, 34(4): 472-473, 2017.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, Nakajima T, Nishioka K: Human papilloma virus vaccination (HPVV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPVV. 自律神経, 55 (1): 21-30 2018.
 - 15) 高嶋 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, 55(3):179-183, 2018.
 - 16) 高嶋 博. ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経症状は、なぜ心因性疾患と間違われるのか. 神経治療, 35:536-542, 2018.
 - 17) 荒田 仁、高嶋 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, 89:313-318, 2018.
2. 学会発表
 - 1) 尾澤一樹, 木下朋実, 日根野晃代, 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の女兒に出現する高次脳機能障害の検討. 第113回日本内科学会総会・講演会. 2016.4.15-17.東京.
 - 2) 池田修一, 日根野晃代, 木下朋実, 尾澤一樹, 阿部隆太, 関島良樹. 子宮頸がんワクチン接種後副反応疑いで受診した女兒でみられた明確な神経疾患. 第56回日本神経学会学術大会. 2016.5.18-21.神戸.
 - 3) 尾澤一樹, 木下朋実, 日根野晃代, 石原早紀子, 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の女兒に出現する高次脳機能障害の検討. 第56回日本神経学会学術大会. 2016.5.18-21.神戸.
 - 4) 日根野晃代, 尾澤一樹, 小川由香, 阿部隆太, 池田淳司, 木下朋実, 関島良樹, 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後副反応を訴える女兒で認められるてんかん性異常の検討. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2016.10.21-22.金沢.
 - 5) 池田修一, 日根野晃代, 吉長恒明, 古庄知己, 関島良樹, 加藤博之. 子宮頸がんワクチン接種後副反応疑いで受診し, 染色体異常が発見された XXXX症候群の一例. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2016.10.21-22.金沢.
 - 6) 荒田 仁, 高嶋 博. 子宮頸癌ワクチン接種後神経障害の検査所見と疫学についての臨床的検討.第57回日本神経学会学術大会.神戸.2016年 5月19日
 - 7) 高畑克典, 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、治療についての臨床的検討.第57回日本神経学会学術大会.神戸.2016年 5月19日.

- 8) 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34回日本神経治療学会総会. 米子. 2016年 11月4日.
- 9) Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda S. New criteria of suspected adverse symptoms related human papillomavirus vaccination. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017). 16-21 September 2017. Kyoto, Japan.
- 10) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship between vaccine administration and the appearance of symptoms in Japan. BIT's 8th World gene convention-2017. 13-15 November 2017. Macao, China.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Nakajima T, Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y, Usui C, Yokota S, Nakamura I, Nishioka K: A study on our novel murine model of Humanpapillomavirus-associated Neuroimmunopathic Syndrome (HANS). 国際自律神経学会 ISAN2017 (2017.8.30-9.2)名古屋.
- 14) 荒谷聡子, 藤田英俊, 黒岩義之, 臼井千恵, 横田俊平, 中村郁郎, 西岡久寿樹, 中島利博. モデルマウスを用いたヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群の病態解析. 日本線維筋痛症学会 第 9 回学術集会 (2017.10.14-15) 大阪.
- 15) 大西孝宏, 横田俊平, 中島利博, 西岡久寿樹. HPVワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) におけるoutbreak peakに関する検討. 第 61 回日本リウマチ学会 総会・学術集会 (2017.4.20-22) 福岡.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Hiroshi Takashima. Autoimmune encephalopathy and autonomic failure after human papilloma virus vaccination in JAPAN. ISAN2017・JSNR2017, September 1, 2017.
- 19) 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.
- 20) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, Lisbon (Portugal), 16-20 May, 2018.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 荒田 仁, 高嶋 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
- 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