

HPVワクチン接種後に生じた症状に関する診療体制の整備のための研究

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、2019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、12名であったが、これらの患者の症状発現時期は2015年12月以前であった。したがって2016年1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。44名の患者の重症度をmodified Rankin Scale (mRS)で6年間後方視的に追跡した結果、mRS平均値が最大値に達したのは初回接種から4年時(mRS平均値 2.9)で、以降の同平均値は減少に転じた(6年時mRS平均値 2.5)。全体として初回接種から3.5～4年でADLが最も悪化し、以降は改善に転じている。本年度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。しかし個々の症状とそれに対応する自己抗体の種類との関連は不明であった。

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)
岡部 信彦 (川崎市健康安全研究所 所長)
太田 正穂 (信州大学医学部内科学第二 特任教授)
日根野晃代 (信州大学医学部内科学第三、附属病院難病診療センター 講師)
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)

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) HPV ワクチン接種後副反応としての神経障害の病態解明と長期予後を明らかにする、iii) HPV ワクチン接種後副反応を生じやすい遺伝的素因を解明する、iv) 血清中自己抗体を指標とした新規診断ガイドラインと新規治療法を確立する、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)。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った(池田、太田)。

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、2019年度 4名の合計 200名であった。

(2) これら 200 名の副反応発現時期は 2010 年 9 月～2015 年 12 月までであった。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。

・研究分担者(日根野晃代)

(1) 子宮頸がんワクチン接種後有害事象を訴える 55 名と同ワクチン非接種(対照者)の 57 名を対象に、血清中の抗自律神経受容体抗体(1, 2, 1, 2 adrenergic receptor, M1, M2, M3, M4, M5 muscarinic acetylcholine receptor に対する各抗体)を ELISA 法で測定した。その結果、同ワクチン接種者群は非接種者群に比してこれら 9 種類の抗体が有意に高値を示した。一方、臨床症状と個々の抗体価との対比では、個々の症状発現を一对一で説明できる自己抗体は見出せなかった。

・研究分担者(高嶋 博)

(1) 2019 年度の新規受診者は 0 名であった。
(2) 2012 年～2018 年の期間に子宮頸がんワクチン接種後有害事象疑いで受診した患者は 59 名の予後分析を行った。慢性的倦怠感が高頻度にあり、6 割の患者が筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群の診断基準を満たした。重症患者に対する免疫吸着の効果と発症 3 年以内開始と以後の開始で治療効果に差が見られた。

・研究分担者(桑原 聡)

(1) 子宮頸がんワクチン接種後有害事象疑いの新規患者 0 名であった。
(2) 2 年以上通院している 8 名の臨床経過であるが、初診時の中央値 18 歳、平常・軽度障害が 1 名、50%以上休学・休職している中等度・重度障害が 7 名であった。治療内容は重複を含めて血液浄化療法 6 名、ステロイドパルス療法 3 名、ステロイド内服 6 名、免疫抑制剤内服 2 名であり、現在の状況は平常・軽度障害が 2 名、中等度・重度障害が 6 名である。8 名中 2 名は大学・専門学校へ通学しているが、残り 6 名は疼痛・易疲労性のために就学・就労に至っていない。

・研究分担者(平井利明)

(1) 子宮頸がんワクチン接種後有害事象疑いの新規患者 8 名。
(2) 2014 年 4 月～2017 年 12 月までの期間に子宮頸がんワクチン接種後有害事象疑いで受診した患者は 130 名であった。この中で患者の重症度を modified Rankin Scale(mRS) で 6 年間後方視的に追跡できたのは 44 名で

あった。mRS 平均値が最大値に達したのは初回接種から 4 年時(mRS 平均値 2.9)で、以降の同平均値は減少に転じた(6 年時 mRS 平均値 2.5)。重症者(mRS 4～5)の割合が最大に達したのは 3.5 年(29%)であった。全体として初回接種から 3.5～4 年で ADL が最も悪化し、以降は改善に転じている。しかし痙攣・不随意運動・呼吸停止で、介護者が 24 時間監視が必要な重症者は、17 年 12 月の時点で 8/44(18%)、2019 年 11 月の時点で 4/44(9%)存在する。子宮頸がんワクチン接種後有害事象の自然史は既知の辺縁系脳炎、自己免疫性脳症、精神疾患、プリオン病、機能的疾患の自然史とは明らかに異なる。

・研究分担者(神田 隆)

(1) 子宮頸がんワクチン接種後有害事象疑いの新規患者 0 名であった。
(2) 過去に子宮頸がんワクチン接種後有害事象にて血液浄化療法を施行した患者 2 名の血清から IgG を精製してヒト血液脳関門(BBB)構成細胞に作用させて、その影響状態について分子科学的に検討を開始した。

・研究分担者(楠 進)

(1) 2019 年度の新規受診者は 0 名であった。
(2) 子宮頸がんワクチン接種後脳症・神経免疫症候群・神経炎の疑いが持たれた 33 名の血清中の抗糖脂質抗体の測定を行った。11 名で抗糖脂質抗体が陽性であったが、この中の 9 名の抗体価は低力価(1+)であった。比較的抗体価が高かった 2 名(A: IgM GM1 2+, B: IgM GM1 1+ GM2 2+)の内、症例 A は ganglionic Ach R 抗体陽抗糖脂質抗体性、B は Glu R 抗体も要請であった。抗糖脂質抗体陽性患者において特徴的な臨床所見はみられなかった。

・研究分担者(青木正志)

(1) 2019 年度の新規受診者は 0 名であった。

・研究分担者(岡部信彦)

(1) HPV ワクチンの本来あるべき効果について列挙した。

・研究分担者(太田正穂)

(1) 子宮頸がんワクチン接種後有害事象を訴えて受診した患者 28 名を対象に、血清中の抗自律神経受容体抗体価(1, 2, 1, 2 adrenergic receptor, M1, M2, M3, M4, M5

muscarinic acetylcholine receptor に対する各抗体)と HLA genotype を対比して検討した。患者は抗自律神経受容体抗体価が cut off 値以上を示す群と cut off 値以下を示す群の 2 グループに分けて、両群間で HLA allele の頻度に差があるかどうかを解析したが、現時点では被検者の数が少なく、結論を導き出すには至らなかった。

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 3 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るが、本病態のおおよその自然経過が発病後 3~4 でピークに達して、以後軽快を示すことが判明した。また、発病早期から積極的な治療介入をした群とそうでない群で回復の仕方に差があることも明らかになった。

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、本研究班が把握している現状をまとめた。

2. 2015 年 12 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のおおよその自然経過が判明した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hineno A, Ikeda S, Schelbenbogen C, Heidecke H, Schulze-Forster K, Junker J, Riemekasten G, Dechend R, Dragun D, Shoenfeld Y. Autoantibodies against autonomic nerve receptors in adolescent Japanese girls after immunization with human papillomavirus vaccine. *Ann Arthritis Clin Rheumatol*, 2(2):1014, 2019.
- 2) Hineno A, Kosho T, Kato H, Sekijima Y, Ikeda S. A case with XXXX syndrome who was incidentally diagnosed during examination for suspected post-human papillomavirus vaccination

syndrome. *Case Rep Clin Med*, 8:239-244, 2019.

- 3) 平井利明, 黒岩義之. ヒトパピローマウイルスワクチン接種後に生じる副反応の科学的解明—自然史、他覚的検査所見、ワクチンの諸問題 - . *自律神経*, 56: 93-108, 2019.
- 4) 平井利明, 黒岩義之. 複数回の呼吸停止後に人工呼吸器管理を要し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 1 例 . *脳神経内科*, 91: 619-629, 2019.

2. 学会発表

- 1) Ikeda S. HPV and Autoimmunity. 4th International Academy of Autoimmunity, Saint Petersburg, Russia, October 11-13, 2019.
- 2) Hirai T, et al : Long-term prognosis of adverse effects after HPV vaccination. The 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 2019.5.22., Osaka.

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