

令和元年度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
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
分担研究報告書

ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の体調不良症例における抗糖脂質抗体の解析

研究分担者 楠 進 近畿大学医学部脳神経内科 教授
共同研究者 寒川 真 近畿大学医学部脳神経内科 講師

研究要旨

子宮頸癌を予防する目的で開発されたヒトパピローマウイルス (human papilloma virus : HPV) ワクチンを接種後に体調不良を呈する症例があり、そのうちの一部で血中抗糖脂質抗体の検出が報告されている。そこで HPV ワクチン接種後の体調不良症例で、当科に血中抗糖脂質抗体測定の依頼があった症例について、抗体測定結果を含めて検討した。抗体価は反応の強さに基づき 1+(低)から 4+(高)で表記した。33 例中 11 例で抗糖脂質抗体が陽性であった。発症年齢は、記載のあった 9 例で平均 14.6 歳 (13-17 歳)、ワクチン接種から発症までの期間は 30 日未満 4 例、1 ヶ月～6 ヶ月未満 2 例、6 ヶ月～1 年未満 1 例、1 年以上 2 例 (最長 36 ヶ月)、不明 2 例であった。発症時のワクチン接種回数は 1 回 2 例、2 回 2 例、3 回 4 例、不明 3 例であった。接種された HPV ワクチンの種類はガーダシル 2 例、サーバリックス 8 例、不明 1 例であった。抗糖脂質抗体は 9 例で低力価陽性 (1+) であった。低力価陽性 9 例中の抗糖脂質抗体は 6 例で IgM クラス、1 例で IgG クラス、1 例で IgM および IgG クラス、1 例でフォスファチジン酸添加の抗原のみに反応する IgG クラスであった。2+ の抗体価を示した 2 例 [A: IgM GM1(2+)、B: IgM GM1(1+)、GM2(2+)] では、症例 A で ganglionic AchR 抗体も陽性、症例 B で抗 GluR 抗体も陽性であった。抗体価が 3+ 以上の症例はみられなかった。HPV ワクチン接種後に体調不良を呈した症例の約 3 割で抗糖脂質抗体が検出されたが、抗体価は低く、陽性例に特徴的な臨床所見は認められなかった。

A. 研究目的

HPV ワクチン接種後体調不良症例と抗糖脂質抗体の関連の評価。

B. 研究方法

2013年1月～2019年11月の間にHPVワクチン接種後脳症/神経免疫症候群/神経炎およびそれに類似する病名で当科に抗糖脂質抗体測定依頼があった33症例の記録を検討した。用いた抗原は、GM1、GM2、GM3、GD1a、GD1b、GD3、GT1b、GQ1b、Galactocerebroside (Gal-C) の9種類である。抗体価は反応の強さに基づき 1+(低)から 4+(高)で表記した。また、依頼時のアンケート等から臨床情報 (臨床症状、ワクチン接種から発症までの期間、接種したワクチンの種類、抗糖脂質抗体の種類等) を評価した。

(倫理面への配慮)

連結可能匿名化で限られた臨床情報の提供を受ける研究で、近畿大学医学部の倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

33例中11例で抗糖脂質抗体が陽性であった。発症年齢は、記載のあった9例で平均14.6歳 (13-17歳)、ワクチン接種から発症までの期間は30日未満4例、1ヶ月～6ヶ月未満2例、6ヶ月～1年未満1例、1年以上2例 (最長36ヶ月)、不明2例であった。発症時のワクチン接種回数は1回2例、2回2例、3回4例、不明3例であった。接種されたHPVワクチンの種類はガーダシル2例、サーバリックス8例、不明1例であった。脳脊髄液所見は総蛋白上昇が1例 (46.8mg/dl)、異常なし8例、記載なし1例であった。頭部MRIでは1例で大脳白質病変を認め、9例で異常を認めず、記載なしが1例であった。腕神経叢炎の症例では左腕神経叢造影MRIが施行されており異常陰影を認めていた。脳血流SPECTは7例で施行されており両側側頭葉血流低下が1例、前頭葉血流増加が1例であった。脳波検査は2例で施行されておりいずれも正常所見であった。神経伝導検査は4例で記載がありいずれも正常所見であった。抗糖脂質抗体は9例で低力価陽性 (1+) であった。低力価陽性9例中の抗糖脂質抗体は6例でIgMクラ

ス、1例でIgGクラス、1例でIgMおよびIgGクラス、1例でフォスファチジン酸添加の抗原のみに反応するIgGクラスであった。2+の抗体価を示した2例 [A:IgM GM1(2+)、B:IgM GM1(1+)、GM2(2+)] では、症例Aでganglionic AchR抗体も陽性、症例Bで抗GluR抗体も陽性であった。3+以上の抗体価の症例はみられなかった。

なお、2019年度には、HPVワクチン接種後の体調不良例の当科外来への受診はなかった（2016年度6名、2017年度3名、2018年度0名、2019年度0名）。

D. 考察

本検討では免疫学的病態が疑われて抗体測定依頼された症例を対象としているため、HPVワクチン接種後の体調不良例あるいは神経障害例における陽性率は不明である。抗体陽性11例中9例では抗体価は低力価(1+)であった。2+の抗体価を示した2例では抗糖脂質抗体以外の自己抗体も認められた。これらの患者は、何らかの自己免疫的素因を有していた可能性も考えられる。抗糖脂質抗体陽性群と陰性群で臨床像の差は認められず、特定の抗体と臨床所見との関連は認められなかった。

E. 結論

HPV ワクチン接種後に体調不良を呈した症例の約 3 割で抗糖脂質抗体が検出されたが、抗体価は低く、陽性例に特徴的な臨床所見は認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 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