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

HPV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長期予後に関する研究

研究分担者　髙嶋　博　　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経内科・老年病学　教授

研究要旨
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可能性が高い。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、ワクチン接種数と患者発生との間に関連が見られた。治療は短期的に免疫吸着療法(IAPP)の有効性が示されていたが、重症群の長期予後の解析においては、発症３年以内にIAPPを導入した群の方が発症3年以上経過してからIAPPを導入した群より良好な経過を示しており、IAPPを早期に導入することの有効性が示された。

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も行い、初めて本疾患の長期予後について検討する。

B. 研究方法

2012年～2019年に当科を受診して十分な臨床情報が得られた58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

多くみられた症状は頭痛、四肢体幹の非特異的な疼痛、運動障害、自律神経症状、睡眠障害、慢性的倦怠感であり、すべての患者が複数の症状を有していた。37 名中 10 名(27%)で抗 gAChR 抗体が陽性であり、髄液 Glu-R 抗体は測定した 23 名中 18 名で陽性であり、その他の自己抗体としては抗 TPO 抗体、抗サイログロブリン抗体、PR3-ANCA、抗 NMDA-NR2 抗体、抗 GluR 抗体、抗カルジオリピン抗体、抗 ACh-R 抗体などが見られた。SPECT では 80%以上の患者で大脳の多発性の血流低下部位を認め、3D-SSP 解析では 80%以上の患者で帯状回や脳室周囲、脳幹部での有意な血流低下を認めた。頭部 MRI ではほとんど異常所見を認めなかった。髄液一般検査は全例で正常範囲だった。慢性的倦怠感を多くの患者で合併しており、60%以上の患者で慢性脳内炎症性疾患である ME/CFS(筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群)のクライテリアを満たしていた。患者の発症時期については、2011 年が 14 名、2012 年が 13 名、2013 年が 14 名、2014 年が 14 名、2015 年が 2 名、2016 年が 1 名であり、2017 年以降は患者の新規発生は見られていない。本疾患が出現した当初から、重症患者を中心に四肢体幹の激しい不随意運動や痙攣などの発作、不穏や治療への抵抗などの精神症状がみられ治療の阻害要因となっていたが、2018 年以降にはその様な患者はみられなかった。治療は最も効果がみられたのは免疫吸着療法(IAPP)であり、施行した患者の約 8 割で何らかの効果を認めた。患者発生から 8 年が経過したため重症度別に現在の予後調査(ME/CFS における performance status で評価)を行ったところ、軽症例(PS3～5)17 例の解析では IAPP を施行した群と IAPP を施行していない群、両者とも予後に差は無くいずれも経過は良好だった。中等症例(PS6～7)11 例の解析では全例で IAPP を行っており、11 例中 9 例は PS3 以下に改善し社会復帰できていた。重症例(PS8～9)22 例の解析では全例で IAPP を行ったが、発症 3 年以内に IAPP を開始した 8 例の平均 PS は 2.3 と著明に改善していたが、発症 3 年以上経過してから IAPP を開始した 14 例の平均 PS は現在のところ 7.1 と不良であり、早期治療開始群と明らかな差が見られた。

D. 考察

各種検査結果や IAPP の有効性などから、ME/CFS と同様に 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可能性が高い。長期予後の解析では患者の予後の改善には IAPP をできるだけ早期に導入することが有効であると示された。多くの患者は一見身体化障害を思わせる様

な多彩は神経症候を示すため、精神科的治療などを経て長時間が経過することが多い。本ワクチン接種後に神経症状が出現した場合にはできるだけ早期に正しく診断し、IAPP などの免疫療法に繋げていくことが症状の慢性化や重症化を避けるために肝要である。

E. 結論

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。慢性的で重症な患者を作らないためには発症早期に本疾患を正しく診断し、IAPP をできるだけ早期に導入することが有効であると示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

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.　第37回日本神経治療学会学術集会.　2019年 11月5-7日、横浜

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. 第60回日本神経学会学術集会. 2019年5月22-25日、　大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし