

令和2年度厚生労働科学研究費補助金
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に関する研究
分担研究報告書

（課題名）HPVワクチン接種後に神経障害を呈した患者の自然史に関する研究

研究分担者 平井利明 帝京大学医学部附属溝口病院 脳神経内科 准教授

研究要旨

HPV ワクチン接種後に神経障害を呈した患者の自然史を明らかにする。

A.研究目的

HPV ワクチン接種後に神経障害を呈した患者の自然史を明らかにすることと、エピゲネティスの異常がないかを調査すること

B.研究方法

対象は HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群（HANS）が疑われ、東京慈恵会医科大学附属病院または帝京大学医学部附属溝口病院を 2014 年 4 月～2017 年 12 月に受診した 130 例の女性である。このうち「30 歳以上の」6 例、「脳血流検査の機種変更を生じた」4 例、「HPV ワクチン（HPV）の種類や接種時期が不明であった」6 例が除外された。次に HANS 予備診断基準（西岡 2014）に従い、「HPV 接種前に基礎疾患があった、あるいは他疾患と診断された」15 例が除外され、「診察のみとなった」19 例、「投薬希望のみで精査を希望しなかった」15 例は HANS 疑い例として除外された。最終評価対象となった 65 例（2 価ワクチン接種者[以下、2 価接種]49 例、4 価ワクチン接種者[以下、4 価接種]16 例）の重症度を、modified Rankin Scale（mRS）で後方視的に判定、「非重症」（mRS 1～3）、「重症」（mRS 4～5）の 2 群に分けた。初回接種後 0.5 年ごとに mRS を後方視的につけ、mRS を初回接種から 8.5 年間追跡しえた HANS 35 例（2 価接種 27 例、4 価接種 8 例）の自然史を評価した。さらにエピゲネティスの異常がないかを総テロメア長、テロメア G テール長を HANS10 例で調査した。倫理委員会の同意のもとで行われた。

（倫理面への配慮）

帝京大学倫理委員会の同意のもとで行われた。

C.研究結果

35 例の検討では mRS 平均値が最大値に達したのは 4 年時（mRS 平均値 3.1）で、以降の mRS 平均値は減少に転じた（6 年時では 2.7、8.5 年時では 2.2）。重症者（mRS 4～5）の割合が最大値に達したのは HANS 全体群（35 例）では 3.5 年時（37%）であった。mRS 平均値が最大値に達した時期からみても、重症者の割合が最大値に達した時期からみても、初回接種から 3.5～4 年で ADL が最も悪化し、以降は改善に転じた。総テロメア長の平均は健常対照を 100 とした場合、104+12.6%であったが、テロメア G テール長は 50.9+7.6%と高度に低下しており、エピゲネティスの異常が示唆された。この結果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、機能性疾患の自然史とは異なることを支持する所見と考えた。

D.考察

平井が 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診察した患者は 130 名。この中で患者の重症度を初回接種から 0.5 年ごとに modified Rankin Scale（mRS）で 8.5 年間後方視的に追跡できたのは 35 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 3.1）で、以降の同平均値は減少に転じ 6 年時では 2.7、7 年時では 2.5、8.5 年時では 2.2 と緩やかに改善した。また痙攣・不随意運動・呼吸停止・異常行動で介護者が 24 時間監視の必要な最重症者は 2017 年 12 月の時点で 8/35（23%）、2019 年 11 月の時点で 4/35（11%）、2020 年 11 月の時点で 3/35（9%）と減少傾向にあった。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、機能性疾患の自然史とは明らかに異なるが、さらなる経過観察が必要である。

E.結論

現在も本ワクチン希望者には接種可能な状況にあるが、今回得られたデータを接種希望者に提供することでできる内容と考える。

F.研究発表

I 論文発表

なし

II 学会発表

1. Hirai T, et al. Telomere length and telomere G

tail length in HPV vaccinated patients .日本神経学会学術大会.岡山.2020.8.

2. 平井利明、黒岩義之. 環境過敏症：症候、自然史自律神経機能検査等から全体像を考察する.日本自律神経学会総会.千葉.2020.11.

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：なし