

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。2020年度に研究班全体の施設を新たに受診した患者は10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。長期経過例は症状が多彩で難治な例が多く、初回接種から3.5～4年でADLが最も悪化するなど他の疾患ではみられないような経過をたどるが、以降は改善傾向に転じる例が多い。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、HLAアレルの影響は不明であった。

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

本邦では2013年4月に子宮頸がんワクチンの接種が法的に開始され、同年6月末に子宮頸がんワクチン接種の勧奨が中止された。本研究では2013年6月以降における子宮頸がんワクチン接種後有害事象を呈した患者の動向を明らかにする。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とHLAの関連性における検討を行った(池田、日根野、太田)。

C. 研究結果

・研究代表者(池田 修一)

- (1) 各年度の新規受診者数は2013年44名、2014年40名、2015年47名、2016年33名、2017年25名、2018年7名、2019年4名、2020年0名であった。これら受診者の実際の症状発現時期は2017年3月以前であった。

・研究分担者(青木 正志)

- (1) 2019、2020年度の子宮頸がんワクチン接種後有害事象疑いの新規受診者はいずれも0名であった。東北地方における患者相談窓口として問い合わせには継続して応じている。一方当院におけるHPVワクチン接種後の神経障害疑いの患者の受診は減少している。

・研究分担者(桑原 聡)

- (1) 2019、2020年度の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) 長期観察例8例(罹病期間 8.8 ± 1.6 年)の発症時年齢や接種から症状出現までの期間、当科受診までの期間は、他の15名と有意差を認めなかった。免疫治療の内容は、血液浄化療法6例、ステロイドパルス3例、ステロイド内服6例、免疫抑制剤2例で、現在も継続しているのは3例であった。発症時就労・就学状況は、初診時が平常・軽度障害1例、50%以上休学・休職している中等・重度障害が7例であったが、現在は平常・軽度障害が1例、中等度・重度障害が7例であった。8名中1名がアルバイトを継続しているが、残りの7名は疼痛・易疲労性のために就労就学に至っていないか、就労できても週1-2日程度であった。改善を確認して終診とした5名(いずれも平常または軽度障害)と長期観察例8例の計13例で、平常・軽度障害群と中等度・重度障害群に分けて、発症年齢、接種から症状出現までの期間、症状発症から当科受診までの期間を比較したがいずれも有意差は認めなかった。

・研究分担者(平井 利明)

- (1) 2019、2020年度の子宮頸がんワクチン接種後有害事象疑いの新規患者はそれぞれ8名であった。
- (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、機能的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。

・研究分担者(岡部 信彦)

- (1) これまで国内外におけるHPVワクチン接種後に生じた有害事象に関する疫学調査、子宮頸がんあるいは子宮頸部内皮病変に関するHPVワクチン接種群・非接種群との比較調査などについて、公表された論文、学会発表等のレビューを行なった。HPVワクチンはHPV関連がん(ことに子宮頸がん)予防に重要な意義を持ったワクチンであると考えた。しかし勧奨接種再開に当たっては勧奨接種中止当時の状態に戻すのではなく、考慮すべき課題が幾つかあると考えた。また有害事象の一部には、器質性病態によるものである可能性も考え、より安全なワクチンとなることを目指すべきと考えた。2019.6のWHO本部で開催されたWHO GACVS(Global Advisory Committee on Vaccine Safety)委員会、2019.12に同じくWHO本部で開催された同委員会ならびにVaccine Safety Summitに出席、HPVワクチンに関する日本の状況の説明、海外における状況の情報収集を行い、より安全なワクチン接種に関する討議などに参加した。

・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($\alpha 1, \alpha 2, \beta 1, \beta 2$ 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。ムスカリン受容体M5に対する高抗体価とHLA-A*31:01と相関を示したが、解析数のスケールが小さいことや、replication test がな

されていないことから、特定の HLA アレルが抗体産生に影響しているとは結論できないと考えられた。

・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 ($\alpha 1, \alpha 2, \beta 1, \beta 2$ 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、陽性率は抗 $\alpha 2, \beta 1$ adrenergic receptor 抗体、抗 M2, M3, M4, M5 muscarinic acetylcholine receptor 抗体で有意に高かった。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。
- (2) 2020 年度は患者 7 名の実態を分析した。症状は全体的に改善傾向にあるが、易疲労性、起床困難、疼痛などの症状が持続している患者が多かった。特に学生の場合、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の影響でオンライン授業が多くなったものの、症状により課題や授業参加に支障が出ることもあり、就職活動も含め不安を抱えていた。就職活動に不安がある患者には、ハローワーク (難病患者就職サポーター) につなげるなどのサポートを行った。

・研究分担者(楠 進)

- (1) 2019 年度の子宮頸がんワクチン接種後有害事象疑いの新規受診者は 0 名であった。2020 年度は 1 例の疑い症例 (16 歳・女性) の受診があった。摂取後に約 2 週間ほど情緒不安定・月経不順などの症状を認めていたとのことであるが、当科受診時は症状消失していた。それ以上の精査を希望されず終診とした。HPV ワクチン接種後の体調不良症例は著明に減少していると考えられる。
- (2) 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。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。

・研究分担者(神田 隆)

- (1) 2019、2020 年度の子宮頸がんワクチン接種後有害事象疑いの新規患者はいずれも 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した。精製した IgG を当科で樹立したヒト BBB 血管内皮細胞 (TY10) に作用させ、BBB タイトジャンクション蛋白である claudin-5 の発現量の変化、電気抵抗値・透過性の変化、IgG 結合率、NF- κ B p65 の核内移行率、ICAM-1 の発現率を解析した。子宮頸癌ワクチン接種後の副反応患者 IgG が BBB を破綻させているかどうかの証明は未だできておらず、子宮頸癌患者 IgG が BBB 血管内皮に対して影響を及ぼすかについて解析を進める。

・研究分担者(高嶋 博)

- (1) 2019 年度の新規受診者は 0 名、2020 年度の新規受診者は 2 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 59 名の予後分析を行った。慢性的倦怠感が高頻度であり、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。
- (3) 正常コントロールとして採取した正常若年

者では血液学的異常の検出率は低く、上昇の程度も軽度であった。またワクチンを接種した健常な女性ではサイトカインの上昇はほとんど認められなかった。ワクチン関連神経症状の患者のような高い値はどのコントロール群にも認められなかった。

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。

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. 自律神経受容体に対する自己抗体がワクチン接種後副反応患者例の血清中で有意に上昇していたが、症状との関連、HLA アレルの影響については不明である。

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, Rosia, October 11-13, 2019.
- (2) Hirai T, et al. Telomere length and telomere G tail length in HPV vaccinated patients. 第61回日本神経学会学術大会. 岡山. 2020年8月.
- (3) 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. 第73回日本自律神経学会総会. 千葉. 2020年11月.
- (4) 松浦英治, 荒田仁, 東桂子, 田中正和, 安藤匡宏, 平松有, 野妻智嗣, 田代雄一, 崎山佑介, 久保田龍二, 高嶋博. HPV ワクチン関連疾患の臨床経過とワクチン接種後血液サイトカイン・自己抗体の検討. 第32回神経神経免疫学会学術集会. 金沢 Web 開催. 2020年10月

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