

ヒトパピローマウイルス (子宮頸がん) ワクチン接種後に みられる中枢神経系関連症状

要旨

ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV) ワクチン (子宮頸がんワクチン) 接種後に, 日常生活が困難な状況に陥った症例が1万人あたり2名程度ある. そのような症例の中で中枢神経系関連症状を呈した32例の髄液を検討し, ①Th2シフトを示唆するIL (interleukin)-4, IL-13, CD4+ T cells増加, ②IL-17増加 (発症後12~24カ月), ③IL-8, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) 増加, ④GluN2B, GluN1に対する自己抗体増加等が明らかとなった.

[日内会誌 106 : 1591~1597, 2017]

高橋 幸利^{1)~3)}

松平 敬史¹⁾

笠井 良修¹⁾

Key words ヒトパピローマウイルスワクチン, 中枢神経症状, 認知機能障害, 精神機能障害, 子宮頸がんワクチン

はじめに

子宮がんは子宮の頸部に発生する子宮頸がん
と体部に発生する子宮体がん大きく分類され, 子宮頸がんには年間約9,800人が罹患し, 進行ステージにも依るが, 5年生存率は70%程度とされ, その対策は重要である. 子宮頸がんの発生の多くは, ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV) の感染が関連し¹⁾, HPV感染の一部が持続感染化し, 子宮頸がんの前がん病変や子宮頸がんが発生すると考えられている. HPVワクチンは, HPVの感染防

止を図ることで, 子宮頸がんの発生を予防する「子宮頸がん予防ワクチン」として期待され, 2009年12月からサーバリックス (以下, b-HPVワクチン) と2011年8月からガーダシル (以下, q-HPVワクチン) が発売されている. HPVワクチン接種後に種々の症状が遷延し, 日常生活が困難な状況に陥った症例が1万人あたり2名程度あるとされ²⁾, HPVワクチンの積極的な勧奨の要否が検討されている.

¹⁾国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター, ²⁾岐阜大学小児病態学, ³⁾静岡県立大学薬学部

Encephalitis/encephalopathy in disorders of internal medicine. Topics : VIII. A new pathological state with symptoms of the brain and autonomic nerves.

Yukitoshi Takahashi^{1)~3)}, Takashi Matsudaira¹⁾ and Yoshinobu Kasai¹⁾ :¹⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, NHO, Japan, ²⁾Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine, Japan and ³⁾School of Pharmaceutical Sciences, University Shizuoka, Japan.

1. HPVワクチン副反応

HPVワクチンの副反応としては、接種後5日または7日間に疼痛、発赤等の局所症状が80%以上の症例で報告され、関節痛、疲労等の全身の特定症状は20~60%に報告され、直後の痛みに関係すると思われる失神もよく知られていた。しかし、これらの軽微なワクチン接種副反応の通常の出現時期とは異なり、接種から数カ月以上を経てから、知覚障害、運動機能障害、認知機能障害ならびに自律神経障害等が出現する症例が明らかになってきた。それらの症例の多くは、痛み、起床困難、倦怠感、睡眠障害といった不定愁訴的な症状を主症状として、かかりつけ医等を受診し、情動に影響される神経症状も有することから、詐病あるいは心因性反応等の診断を受ける症例もあった。「HPVワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き」(日本医師会/日本医学会)では、ワクチン接種直後から、あるいは遅れて接種部位と異なる部位の持続的な痛み、倦怠感、運動障害、記憶等認知機能の異常等を訴える患者が受診した場合は、HPVワクチン接種との関連を疑って症状を訴える患者がいることを念頭に置いて診療し、患者の行き場がなくなるような状況とはならないよう、かかりつけ医が責任を持って対応するよう求めている³⁾。

今回、そのような症例の診療の参考になればと考え、因果関係は確定できないが、HPVワクチン接種後に中枢神経系関連症状を長期に呈した39症例の我々の知見の一部を紹介する^{4,5)}。

2. 患者選択

少なくとも1回のHPVワクチン接種を40歳未満で受け、その後に知覚障害、運動機能障害、自律神経障害、認知行動障害、脳神経障害、その他の中枢神経障害(睡眠障害、不安障害等)の少なくとも1つ以上の中枢神経系関連症状を

呈した39症例を対象とした(図1)^{4,5)}。

3. 患者背景

39例の既往歴では、喘息を7例(17.9%)に認め、学童生徒の有病率(1.7~3.1%)に比べて高率で、Th2シフトしやすい素因の存在が推測される。痛み、起床困難、倦怠感、睡眠障害といった不定愁訴的な症状を主症状として受診した思春期女性例では、喘息、アトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患の既往歴確認が重要である。

成育歴としては、長期に亘るいじめ、スポーツ活動等での鬼コーチによるスパルタ指導、厳格な子育て環境ならびに両親の離婚といった精神的なストレス体験を18例(46%)に認めた。ストレスによる免疫細胞の脳への移動が気分や行動に影響し、IL(interleukin)-1 β 、TNF(tumor necrosis factor)- α 、IL-6、prostaglandinsの増加が不安行動に結び付くと報告されており⁶⁾、強度のストレスの体験の有無の聴取は、神経免疫病態の関与を疑うきっかけとなる。

4. ワクチン接種時期

b-HPVワクチン後の27例では、初回接種は2010年下半年期(7~12月)に2例、2011年上半年期(1~6月)に4例、2011年下半年期に16例(59%)が行っていた。初回接種患者の59%を占めた2011年下半年期の接種数は、284万接種のピーク時にあたり、b-HPVワクチンの供給体制が増強され、多くの女性が接種を受けることが可能になった時期であった。q-HPVワクチン後の12例では、初回接種は2011年下半年期に3例(25%)、2012年上半年期に2例(17%)、2012年下半年期に4例(33%)、2013年上半年期に3例(25%)が受けていた。このように、2011年下半年期、特に8~9月に初回接種した症例が多い。

症例の初回ワクチン接種年齢(平均 \pm SD)は13.8 \pm 1.4歳で、12~14歳の中学生時は28例、

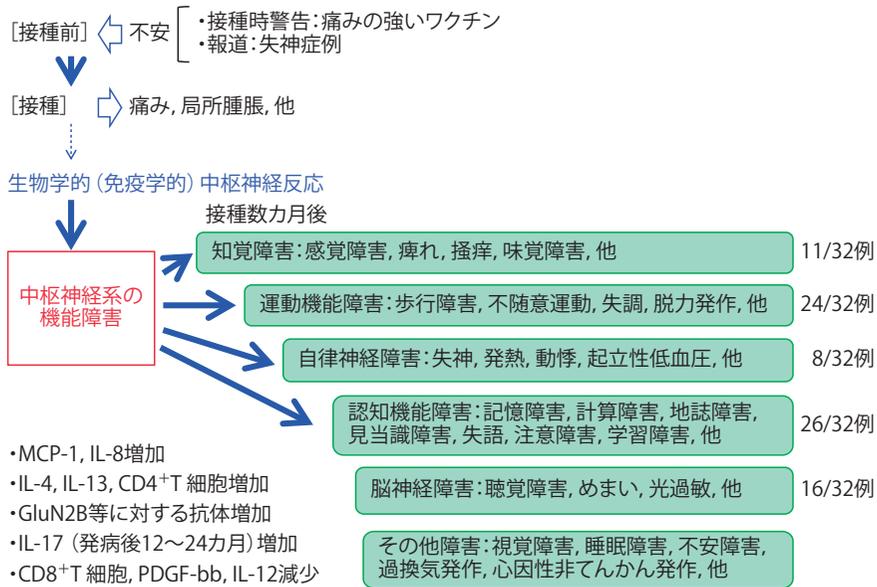


図1 HPVワクチン接種後の中枢神経系関連症状 (文献4より改変)

15～17歳の高校生時は11例であった。18歳以上40歳未満の年齢帯には、中枢神経系関連症状を1項目以上呈した該当症例はなかった。10～15歳のb-HPVワクチン接種では、20～25歳に比べてHPV16/18の抗体産生が強いとされており⁷⁾、中学生ではb-HPVワクチンに対する免疫反応が強く、中枢神経系関連症状を発症しやすかった可能性がある。

5. 中枢神経系関連症状

因果関係は確定できないが、HPVワクチン後に中枢神経系関連症状を呈し、髄液を検索できた我々の32症例(HPV群)の発病年齢は15.0±1.5歳で、初回接種後9.4±8.1カ月後であった⁴⁾。明らかな中枢神経系関連症状が判明するまでには平均9カ月を要しており、一部の症例は1年以上経過してから、親族の死亡等の強いストレスを契機に症状が顕在化した症例もあった。

中枢神経系関連症状のうち、認知機能障害は26/32例(81%)に見られ、記憶障害(漢字が

覚えられない、年号が覚えられない、提出物を忘れる、前日の行動を覚えていない、他)、計算障害(簡単な暗算ができない、他)、学習障害(国語のテストの文章のあらすじが理解できない、原因は不明だが成績が下がる、他)、集中障害(勉強を10分しか続けられない、他)等が多かった(図1)。運動機能障害は24例(75%)に認められ、歩行障害、突然の脱力による転倒、ミオクローヌスや振戦等の不随意運動が多かった。脳神経障害は16例(50%)に認められ、聴覚障害、めまい等が多かった。知覚障害は11例(34%)に認められ、感覚障害、痺れ、掻痒ならびに味覚障害が多かった。その他には、過換気症候群、心因性非てんかん発作、不安障害、睡眠障害ならびに失神が多かった。

6. 脳血流検査

認知機能低下を示すHPV群17例で¹²³I-IMP-SPECT検査を行い、3-D stereotactic surface projection and stereotactic extraction estimation

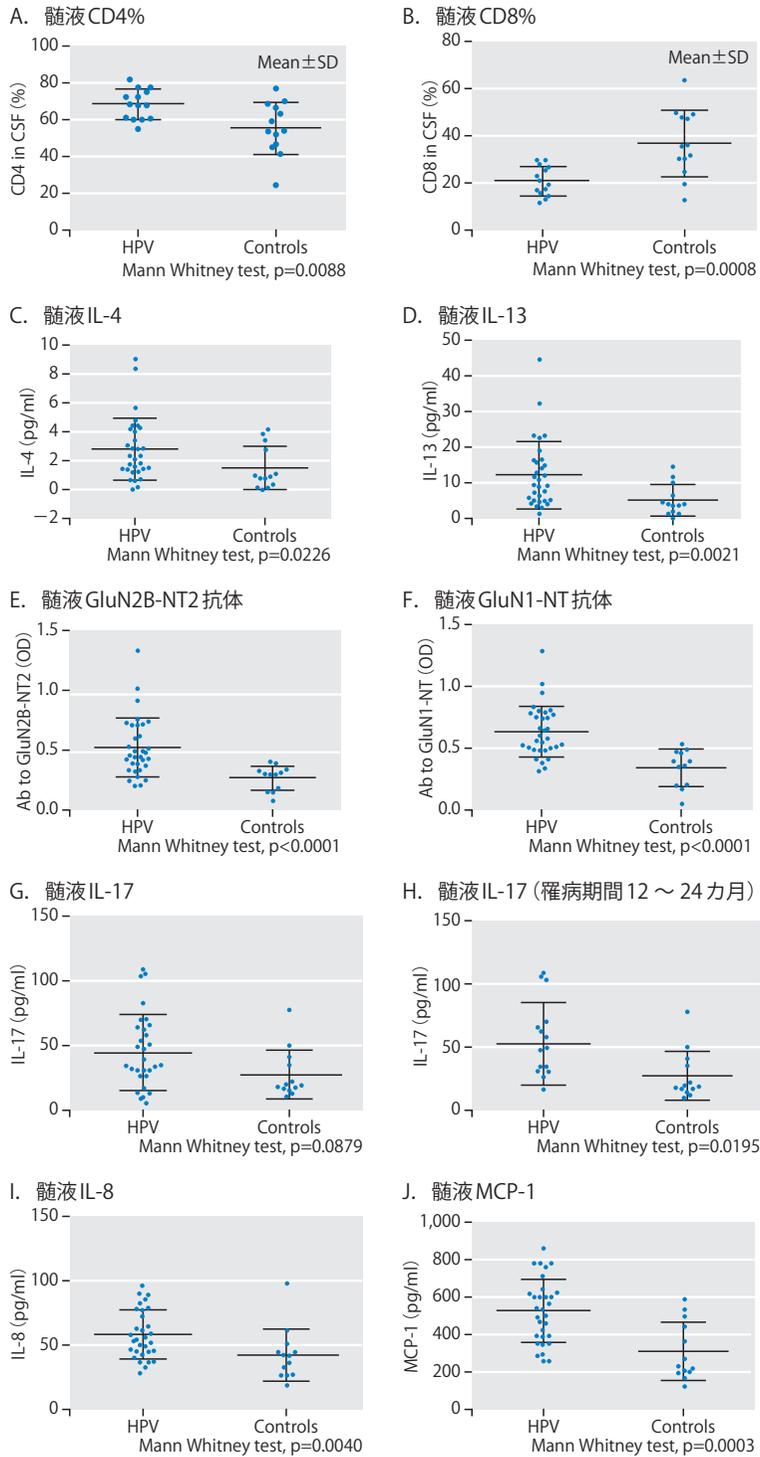


図3 髄液検査値

HPV, 因果関係は確定できないが, HPVワクチン接種後に中枢神経系関連症状を呈した症例; Controls, HPV群と同年齢女性の疾病対照。図の各カラムの中央のバーは平均値, 上下のバーは平均±SDを示す。

tein-1) (MCP-1) は有意に高値で、脊髄後角でのAMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) 型GluR, NMDA型GluRの電流を増大させることで、痛覚過敏に関与している可能性がある。

おわりに

HPVワクチン接種後に種々の症状が遷延し、日常生活が困難な状況に陥った症例が1万人あたり2例程度存在し²⁾、中枢神経系関連症状のあつ多くの症例が髄液の免疫学的な変化を主体とした生物学的変化を有していた。また、それら

の生物学的変化は、HPV群の中枢神経系関連症状を説明し得るものであつた。HPV群の症例は、起床困難や不眠といったありふれた症状でかかりつけ医を受診する症例から、中枢神経系関連症状による重度の障害を患い、社会福祉的な支援を必要とする症例まで幅広い。著効を約束できる重症例の治療法は現在のところないが、丁寧な問診、適切な検査と専門医への紹介、患者の病態理解を援助し、将来への希望を失うことがないように、医療者は患者を支援していきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：高橋幸利；講演料 (エーザイ、協和発酵キリン)

文献

- 1) Bosch FX, et al : The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 55 : 244-265, 2002.
- 2) 厚生労働省：第23回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会，平成28年度第9回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000147015.html>
- 3) 日本医師会・日本医学会HPVワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き。公益社団法人日本医師会/日本医学会，2015年8月，Available from : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/yobou150819-2.pdf>
- 4) Takahashi Y, et al : Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination. *J Neuroimmunol* 298 : 71-78, 2016.
- 5) Matsudaira T, et al : Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes in Japanese females after human papillomavirus vaccination. *Neurology and Clinical Neuroscience* 4 : 220-227, 2016.
- 6) Wohleb ES, et al : Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation : a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front Neurosci* 8 : 447, 2015. doi : 10.3389/fnins.2014.00447.
- 7) 神谷 齊，奥谷まり絵：10-15歳の日本人健康女性を対象とした子宮頸がん予防ワクチンCervalex™ (HPV-16/18AS04 アジュバントワクチン) の免疫原性と安全性の評価。 *小児科臨床* 62 : 2451-2460, 2009.
- 8) 高橋幸利，他：ウサギ抗ヒトNMDA型GluR抗体のマウス海馬遺伝子発現変化に及ぼす影響の解析， *日本人類遺伝学会第60回大会プログラム・抄録集*，2015, 309.
- 9) 高橋幸利，他：ウサギ抗ヒトNMDA型GluR抗体のマウスpassive transfer研究：GluN1抗体の作用。 *Neuroimmunology* 21 : 114, 2014.
- 10) Meng X, et al : Spinal interleukin-17 promotes thermal hyperalgesia and NMDA NR1 phosphorylation in an inflammatory pain rat model. *Pain* 154 : 294-305, 2013.