

ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状に関する
厚生労働科学研究事業成果発表会
平成28年3月16日、東京

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する 治療法の確立と情報提供についての研究

信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

池田修一

構成員

信州大学脳神経内科

東北大学神経内科

千葉大学神経内科

信州大学産婦人科

近畿大学神経内科

山口大学神経内科

鹿児島大学神経内科・老年病学

愛媛大学臨床薬理学、神経内科

東京慈恵会医科大学神経内科

池田修一

青木正志

桑原 聡

塩沢丹里

楠 進

神田 隆

高嶋 博

西川典子

平井利明

子宮頸がんワクチンの副反応疑いで診察した患者数

(平成27年6月～12月)

施設名	患者数
信州大学	38
東北大学	4
千葉大学	7
東京慈恵会医科大学(重複受診あり)	79
近畿大学	9
愛媛大学	5
山口大学	10
鹿児島大学(重複受診あり)	40
合計	192

信州大学を受診した123例の要約

(2013年6月～2016年3月1日現在)

- ・年齢: **13～36歳** (**16.7 ± 3.1 歳**)
- ・初回接種年齢: **14.0 ± 2.8 歳**
- ・接種ワクチン: サーバリックス® **82例**、ガーダシル® **35例**、不明 **6例**
- ・初回接種から症状出現までの期間: **10.8 ± 12.3 ヶ月**

他疾患と診断した例: 25例

てんかん	5例	
全身性エリテマトーデス (SLE)	3例	
若年性関節リウマチ (JRA)	1例	など



子宮頸がんワクチンの副作用が否定できない98例で
症状の詳細を検討

受診した123例の居住地域

長野	42例	山梨	9例
愛知	9例	埼玉	9例
東京	6例	神奈川	6例
大阪	6例	静岡	5例
千葉	4例	栃木	4例
京都	3例	北海道	3例
群馬, 茨城, 富山, 福島, 岡山			各2例
岩手, 佐賀, 三重, 宮城, 奈良, 岐阜, 石川, 新潟			各1例

初回接種から初発症状までの時期(平均)

・初回接種から症状出現までの期間: **9.1 ± 10.9ヶ月**

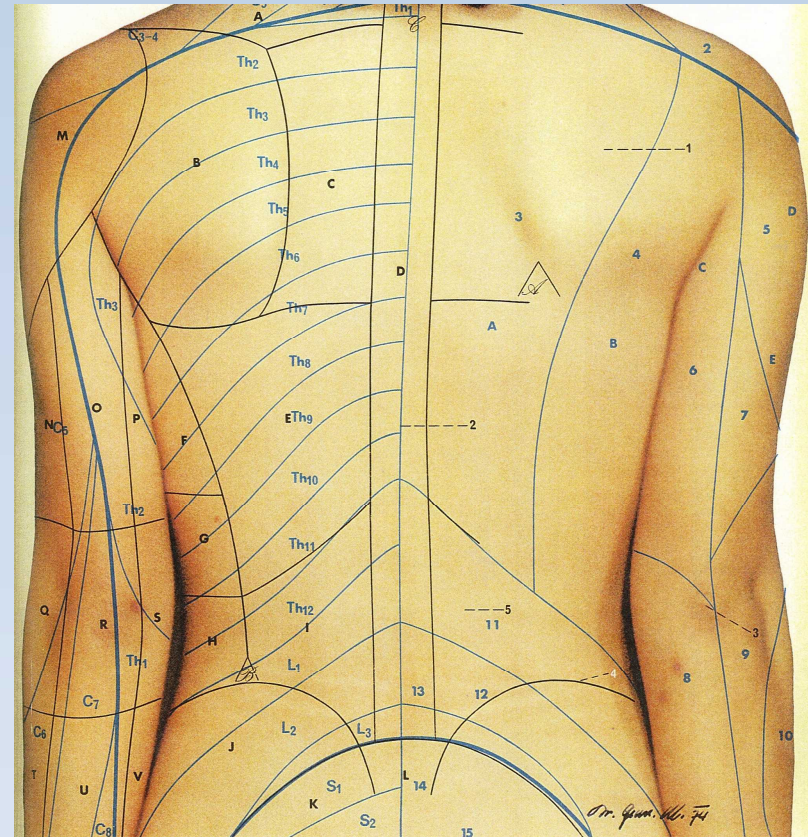
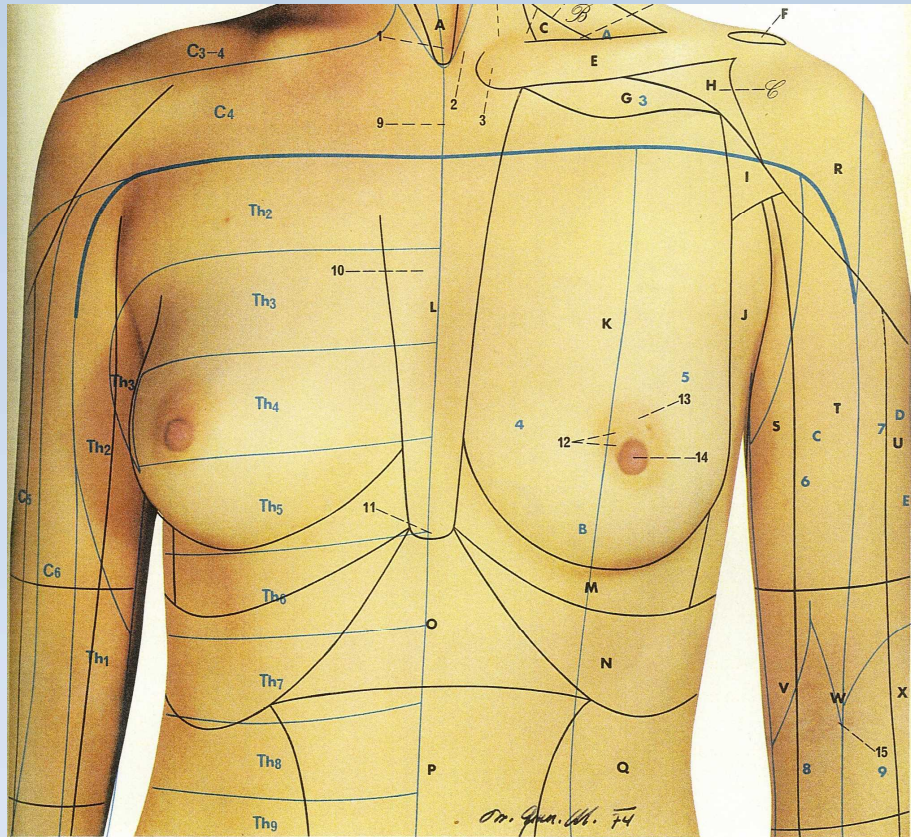
発熱	4.6ヶ月	全身倦怠感	12.3ヶ月
掻痒感	1.5ヶ月	起床困難	7.5ヶ月
嘔気	11.2ヶ月	手足の疼痛	13.1ヶ月
頭痛	10.1ヶ月	立ちくらみ	3.8ヶ月
しびれ	11.0ヶ月	不随意運動	13.3ヶ月
関節痛	4.7ヶ月	腹痛	10.0ヶ月
めまい	12.3ヶ月	失神	11.3ヶ月

98例の主症状の詳細（重複あり）

頭痛	69%	全身倦怠感	60%
筋力低下	43%	起床困難	45%
嘔気	40%	手足の疼痛	42%
学習障害	39%	立ちくらみ	37%
下肢の冷感	40%	不随意運動	34%
関節痛	34%	腹痛	31%
めまい	30%	手足の振え	30%

激烈な胸背部痛 → 救急外来受診

(しばしば呼吸困難を伴う)



肋間神経痛

【子宮頸がんワクチン接種後の多様な副反応の病態と治療】



子宮頸がんワクチン接種

接種に伴う疼痛

多彩な症状に対する適切な診断
がされない不安・緊張

自律神経障害

関節炎

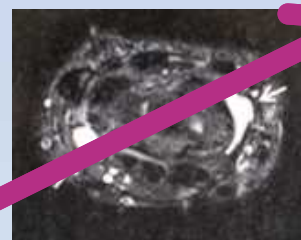
高次脳機能障害

起立性調節障害

複合性局所疼痛症群

体位性頻脈症候群

起立性低血圧



手関節MRI

頭痛、全身倦怠感、立ちくらみ
四肢の疼痛、振え、運動麻痺

β -ブロッカー、ドロキシドパ
アメジニウム(リズミック®)
などの血圧調節剤

関節痛



学習障害、記憶力障害、
過睡眠、意識障害

塩酸ドネペジル
少量ビタミンB12投与
メチルフェニデート
モダフィニル



子宮頸がんワクチン接種後の副反応の病態

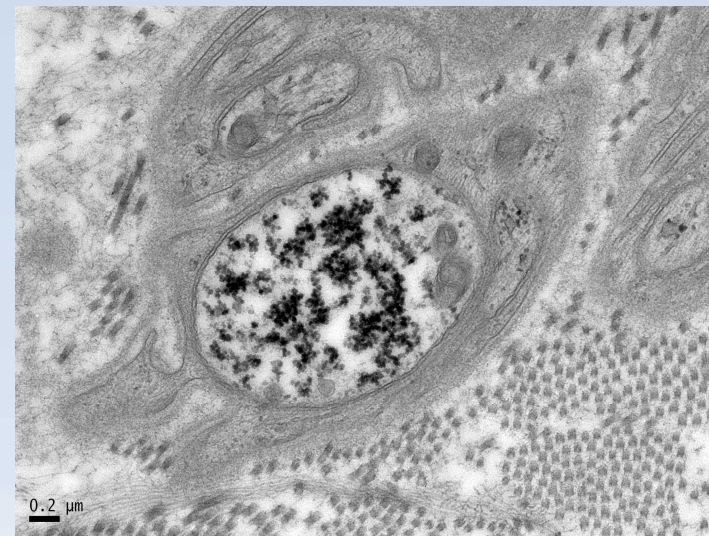
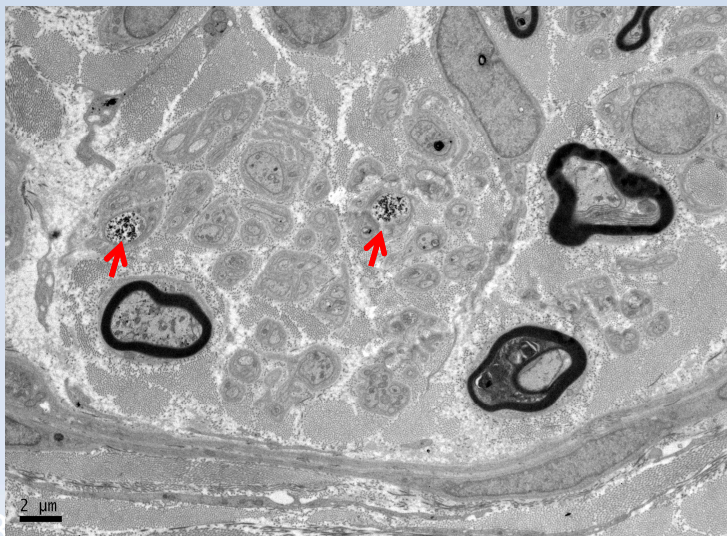
1. 末梢性交感神経障害

起立性調節障害(OH、POTS)

複合性局所疼痛症候群(CRPS)

2. 高次脳機能障害:学習障害、過睡眠、奇異な麻痺

3. 自己免疫疾患の併発？(RA、SLE他)



皮内神経線維密度の低下: 鹿児島大では19例中15名で確認
Small fiber neuropathy

両足の白蠟化



下腿の高度な皮膚温低下(25℃以下)

症例 13歳 女性

現病歴

平成24年9月、11月にサーバリックスの予防接種

25年3月18日 第3回目の接種を受けた

数日後 高度な全身倦怠感・疲労感が出現

連日の鼻出血、頭痛、食欲低下

朝起きられない、起床時から顔面蒼白

授業中にひどい眠気に襲われる

体育館で立ってられない

学校を頻回に休む、四肢の痛みを訴える

7月16日 信州大学附属病院を紹介受診

現 症

手足の関節腫脹・圧痛なし、BP 94-68mmHg

血清リウマチ反応(-)、CRP 0.03mg/dl

起立試験(Schellong test)

	安静 臥位	起立 直後	3分	臥位	5分
脈拍 (/min)	62	70	72	74	72
血压 (mmHg)	100/60	72/58	58/?	92/68	100/74
失神					

起立性低血压

起立性調節障害(OD)の診断基準

大症状

- A. 立ちくらみ
- B. 起立持続時の悪心、卒倒
- C. 湯船から上がる時の脳貧血
- D. ちょっとした運動での動悸
- E. 朝起き不良で午前中不調

小症状

- A. 顔色不良
- B. 朝食欲不振
- C. 腹痛
- D. 疲れやすい、だるい
- E. 頭痛
- F. 乗り物酔い
- G. 寝付き不良

起立試験所見

- 1) 収縮期血圧が21mmHg以上低下
- 2) 脈圧狭小化16mmHg以上
- 3) 脈拍数1分間21以上増加
- 4) 起立負荷心電図陽性(典型的所見、II誘導ST低下、T波平坦-陰転化)
- 5) 10分間起立不能の場合は起立神経陽性

判定 1. 大症状3つ以上、2. 大症状2つ以上、小症状1つ以上、
3. 大症状1つ以上、小症状3つ以上で他の疾患を除外できる、
4. 10分間起立不能の場合.

経過(19歳 女性)

子宮頸がんワクチン接種



通信制の高校へ転校

リズミック® 15mg/day



頭痛

センター試験に向けて
順調に勉強をしている

2011年
8月

2013年
8月

9月

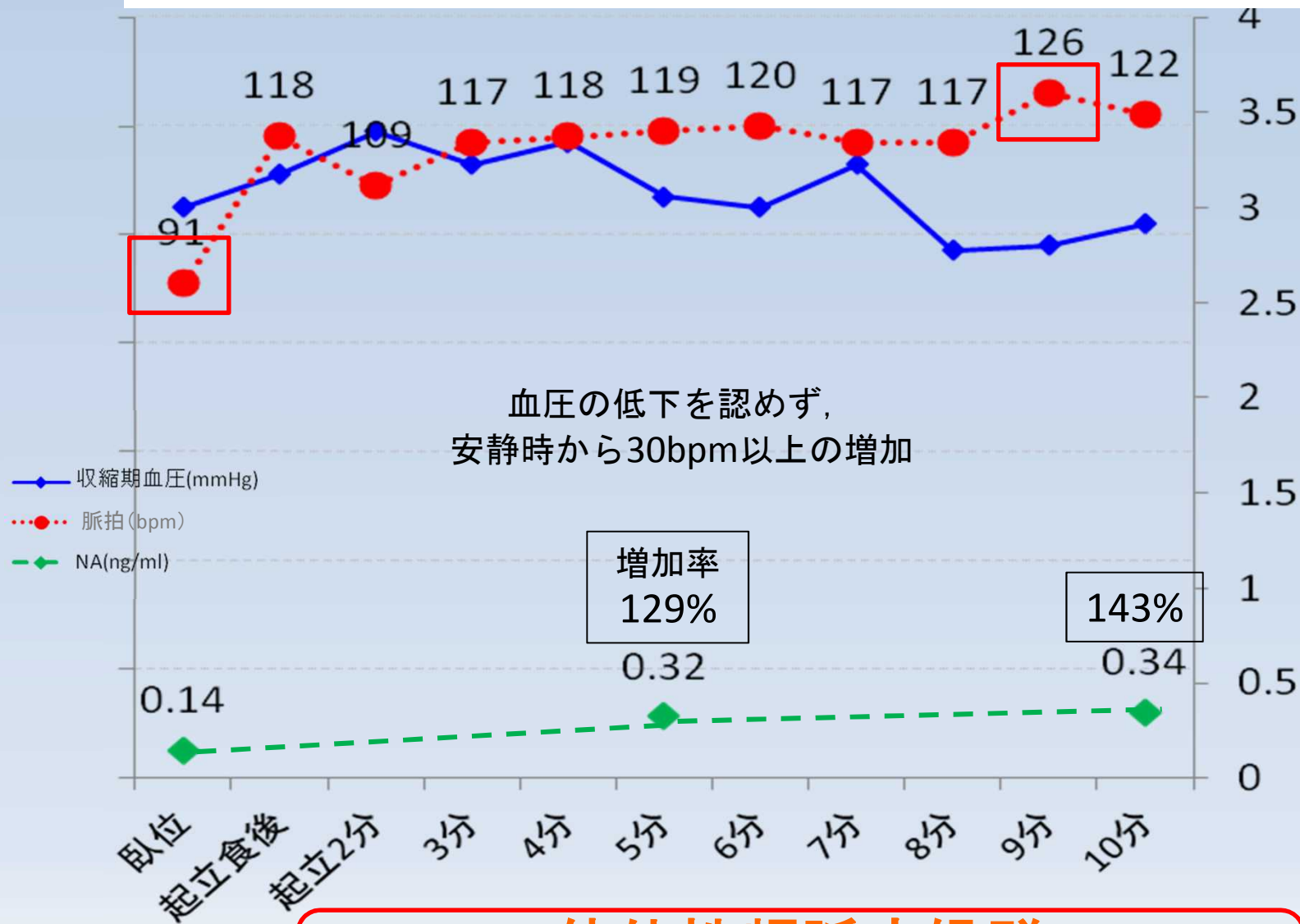
10月

11月

12月

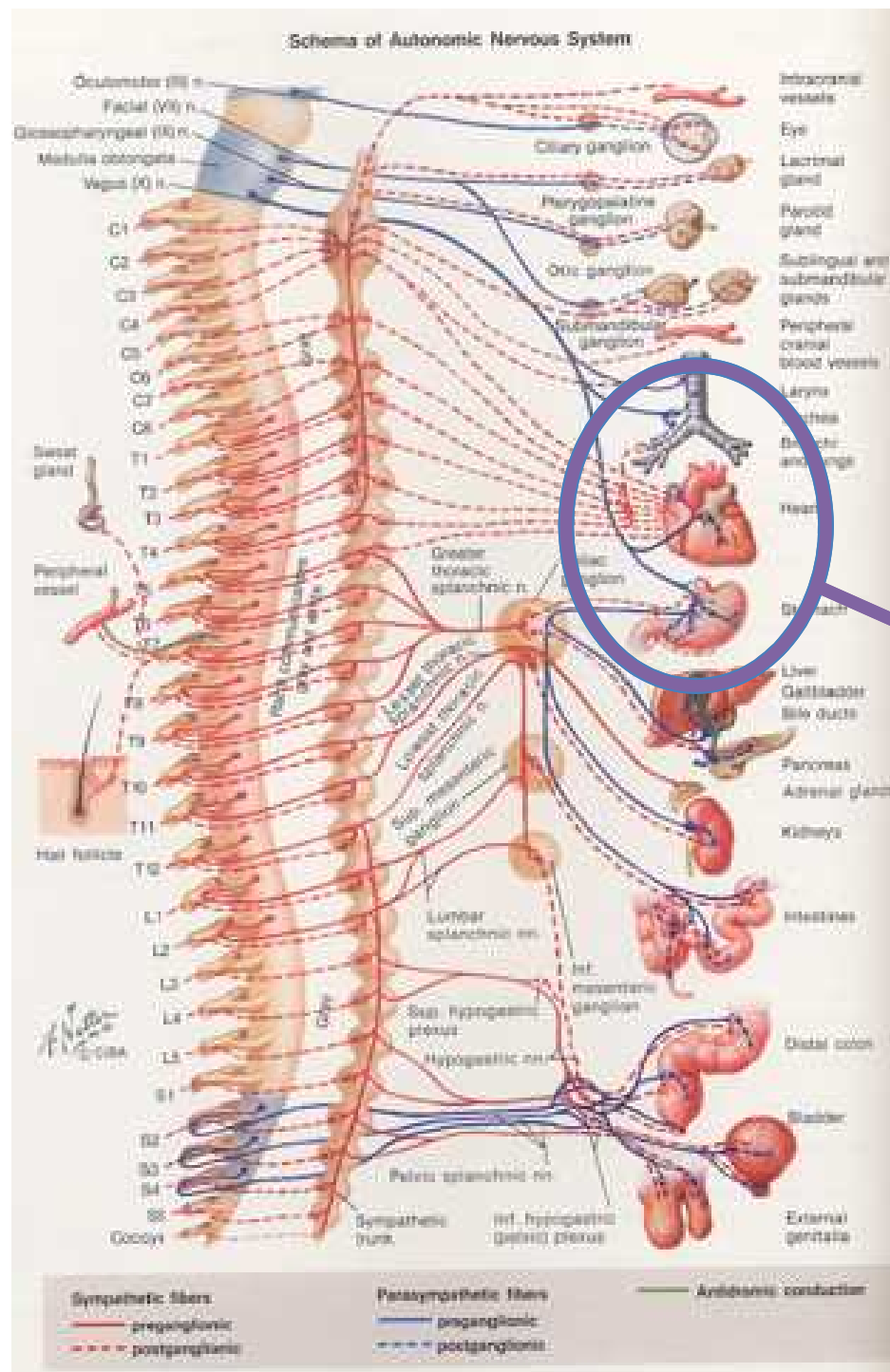


【起立試験・血漿ノルアドレナリン測定】

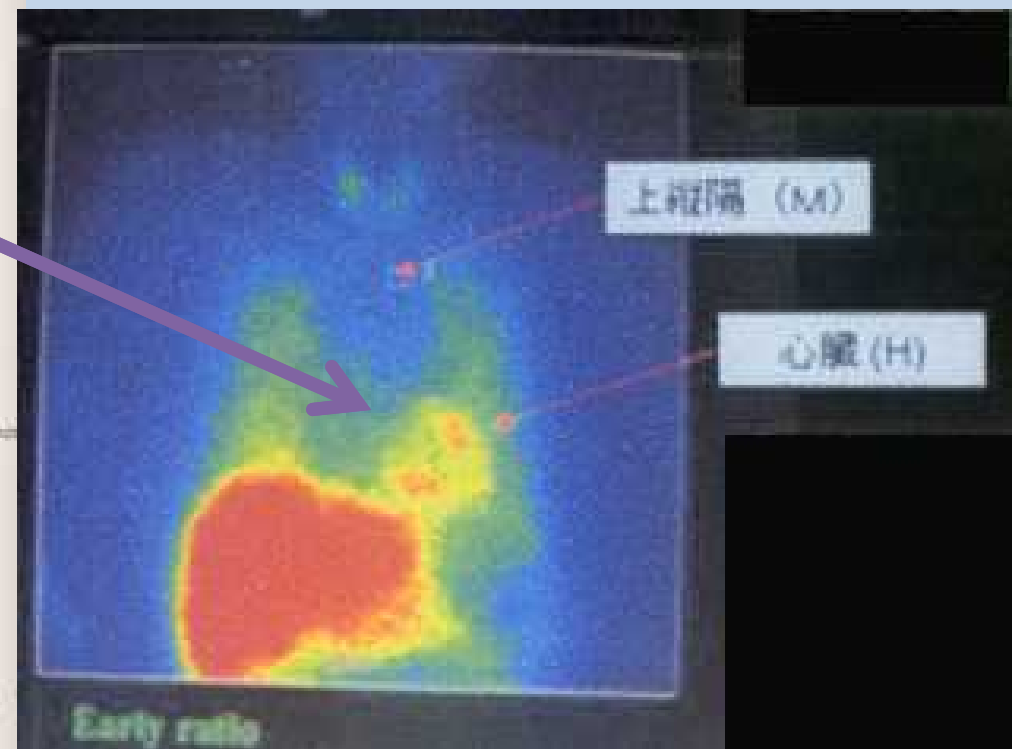


体位性頻脈症候群

POTS: postural orthostatic tachycardia syndrome



I¹²³-MIBG心筋シンチグラム 交感神経心臓枝の描出



H/M(上縦隔／心臓)で数値化

同ワクチン副反応の特徴的症状

起立性調節障害 + 四肢のCRPS



長期的な臨床経過の解明

軽快？ 悪化？

常時、その時に最適な治療を行う！

（鎮痛、血圧のコントロール、免疫療法など）

19歳 女性

平成23～24年 サーバリックスの接種を受ける

平成25年9月 起床困難、頭重感、全身倦怠感

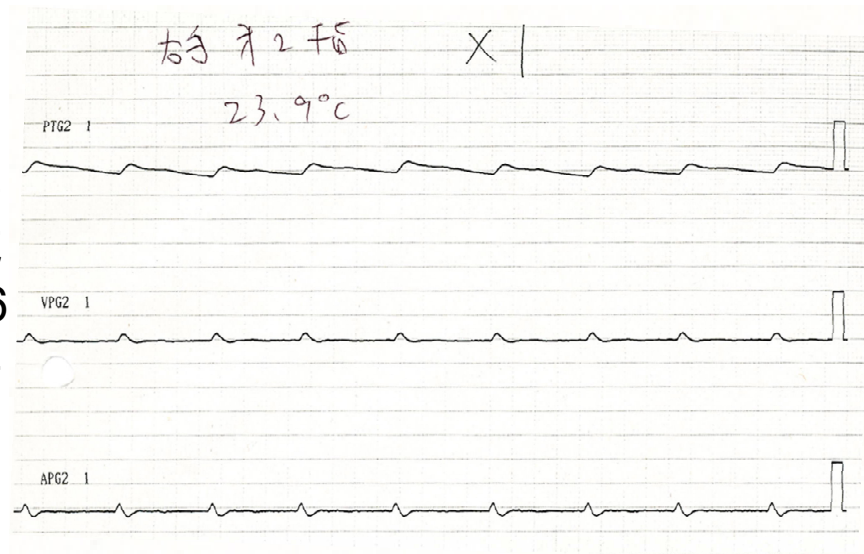
近医で自律神経障害の診断、メトリジンの投与開始
症状の改善なく、高校通学が困難となる

平成26年1月 当科受診 起立性低血圧、四肢の
皮膚温低下、L-DOPSの追加、起床困難が継続
不登校のため、家族関係が悪化、パニック発作
精神科思春期外来を併診とする、症状はやや改善
平成27年4月、通信制の大学へ進学
外出機会が徐々に増えて、通常の社会生活に
戻りつつある、家族関係も好転

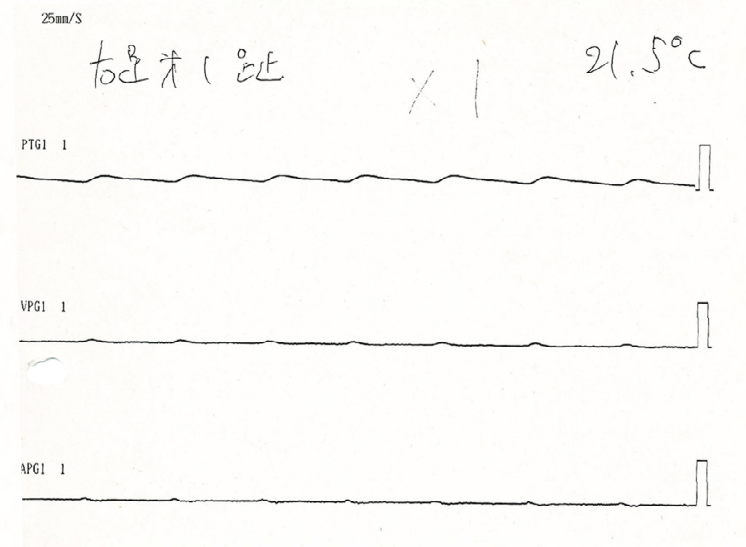
平成28年1月 当科再診

症例XO:皮膚温と指尖容積脈派の変化

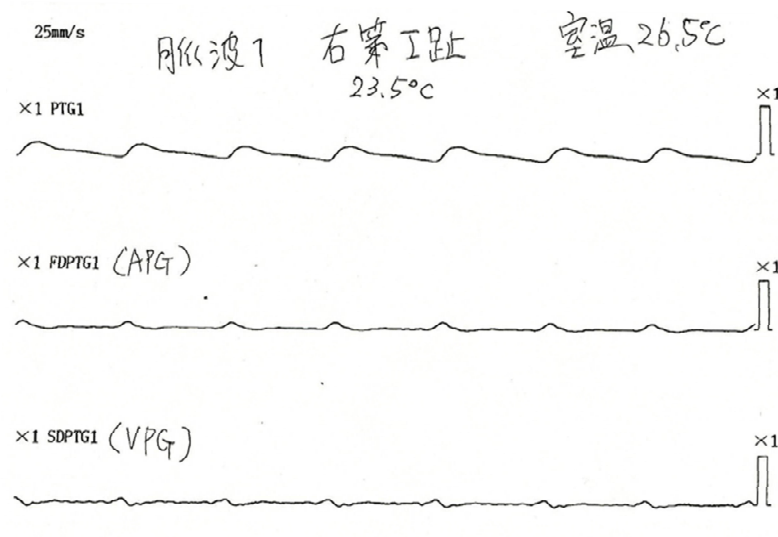
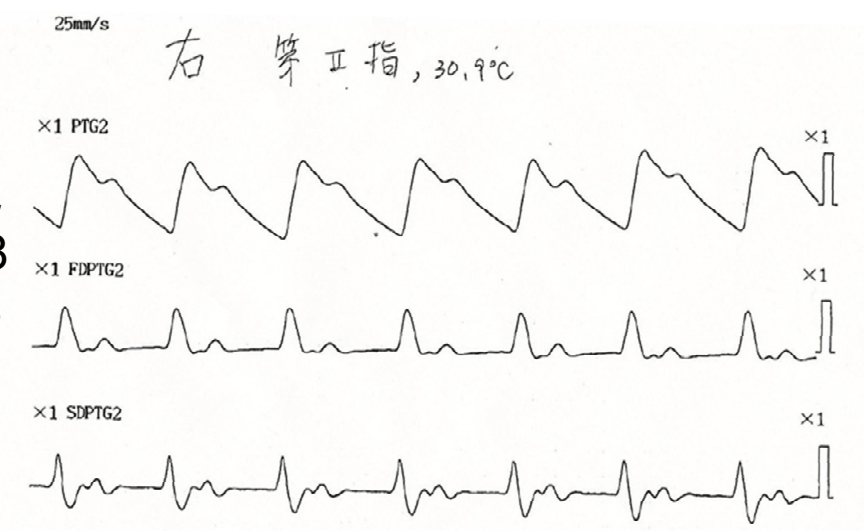
平成
26
年
1
月



室温27.0°C



平成
28
年
1
月



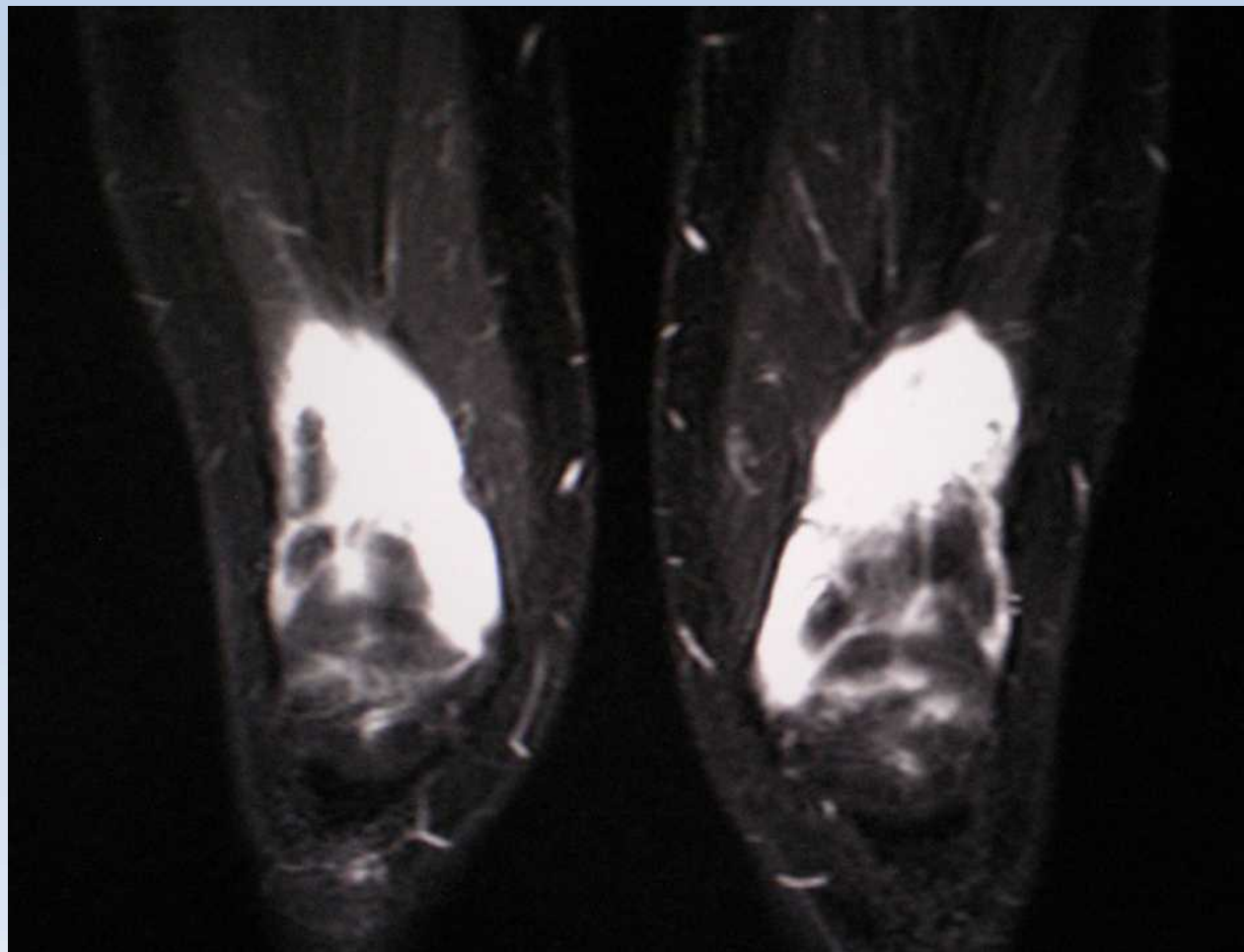
皮膚温の上昇、脈波の改善

再発性多発関節炎

症例 18歳 女性

- 15歳 2～8月 サーバリックスを3回接種
数日後より左膝関節痛が出現.
近医整形外科を受診、部活動が原因?
安静にするも、右膝関節痛も加わる.
NSAIDsを服用するも、肘・手首・足関節
に痛みが移動した.
- 16歳 8月 左足関節痛を主訴に別の整形外科を受診.
CRP 2.22mg/dl, MMP-3 110.4ng/ml
リウマチ因子(-), その他自己抗体陰性
関節痛は出現と消退を繰り返していた.
- 17歳 12月 NSAIDsの効果が減少、子宮頸がん
ワクチン接種の副反応疑で当科を受診.

膝関節MRI



関節液の貯留 → 関節炎

症例 17歳 女性

平成23年11、12月にHPVワクチン接種、局所の腕に
痛み、腫れ、熱感があり.

3回目の接種は中止.

24年3月 膝関節痛、激痛で学校を休むことあり.
近医整形外科にて、スポーツ関節炎
の疑い.

25年4月 高校へ進学.部活動は継続.
関節痛は上肢の肩、肘にも広がり、
難治性頭痛も加わる.

痛みの為、学校を頻回に休む.

近医からのNSAIDsは無効.

市の保健センターへ相談、

26年9月 信州大学病院を紹介受診.

現 症

血圧 120-82mmHg(臥位) → 118-78mmHg

肩、肘、股、膝関節の自覚的疼痛あり.

これら関節の腫脹、圧痛、熱感なし.

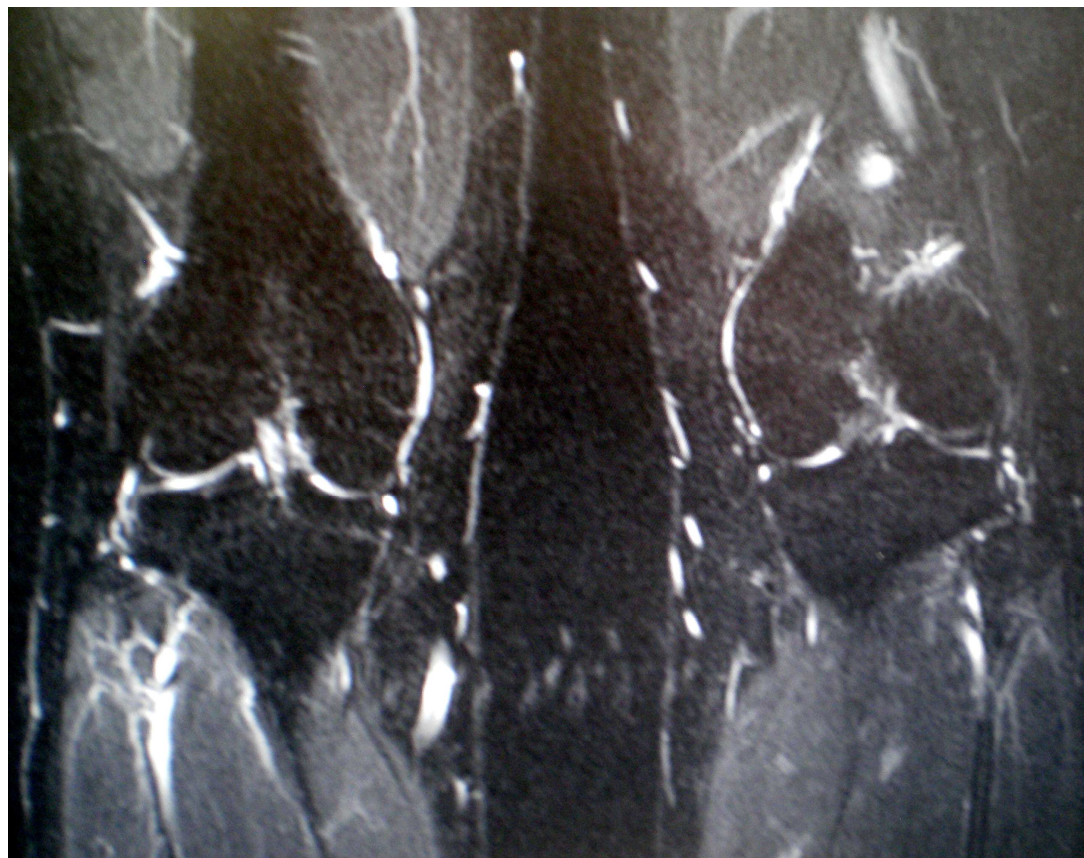
四肢の冷感、しびれ、疼痛なし.

血液検査所見

CRP 0.02mg/dL Rheumatoid factor 3 IU/mL

MMP 22.8ng/ml (正常:17.3~59.7)

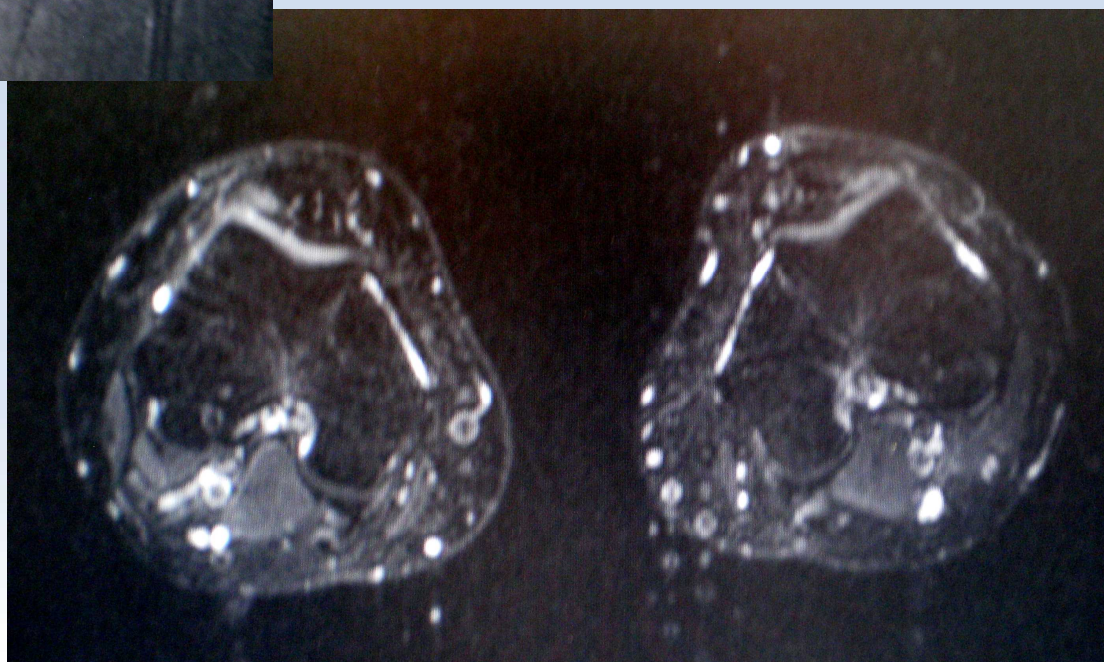
Ds-DNA 1.8 IU/ml (正常:0.0~12.0)



関節MRI

平成26年9月22日

関節液の貯留なし



病歴から反応性多発関節炎の疑い

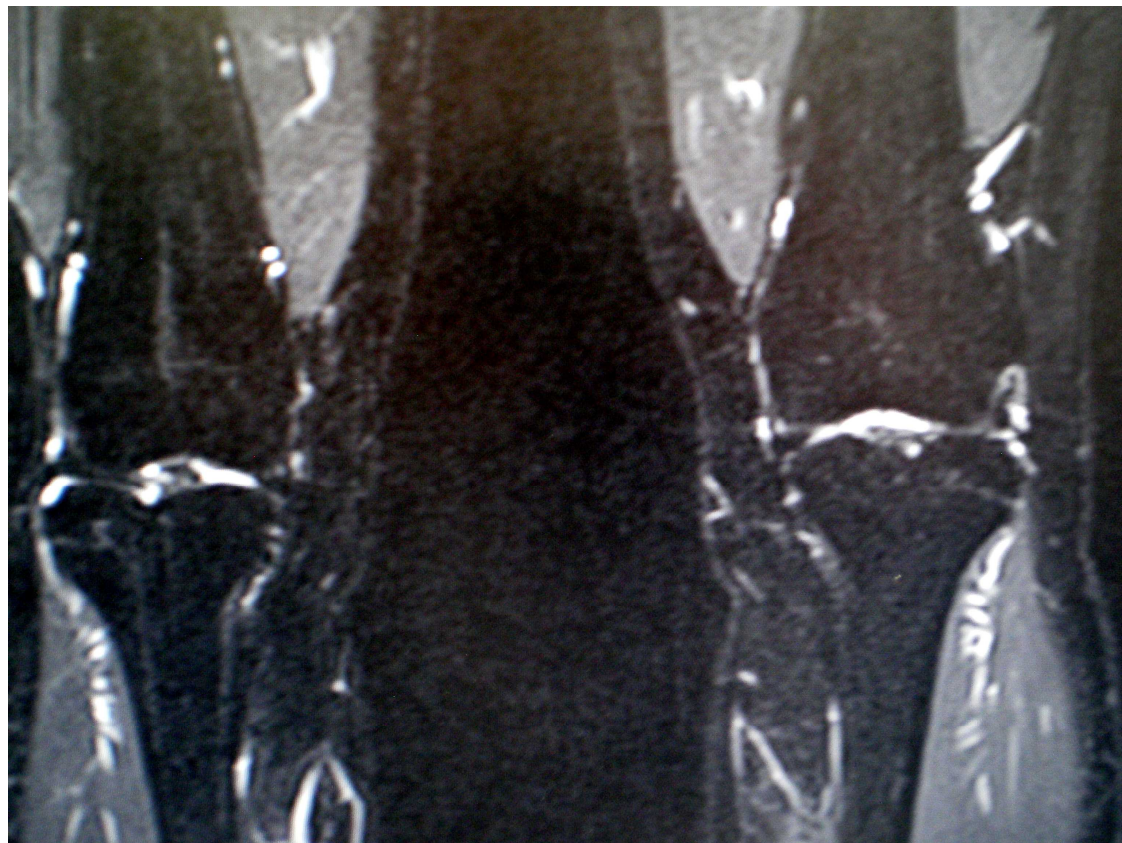
NSAIDsの継続服用を指示



肘、股、膝関節の痛みが継続

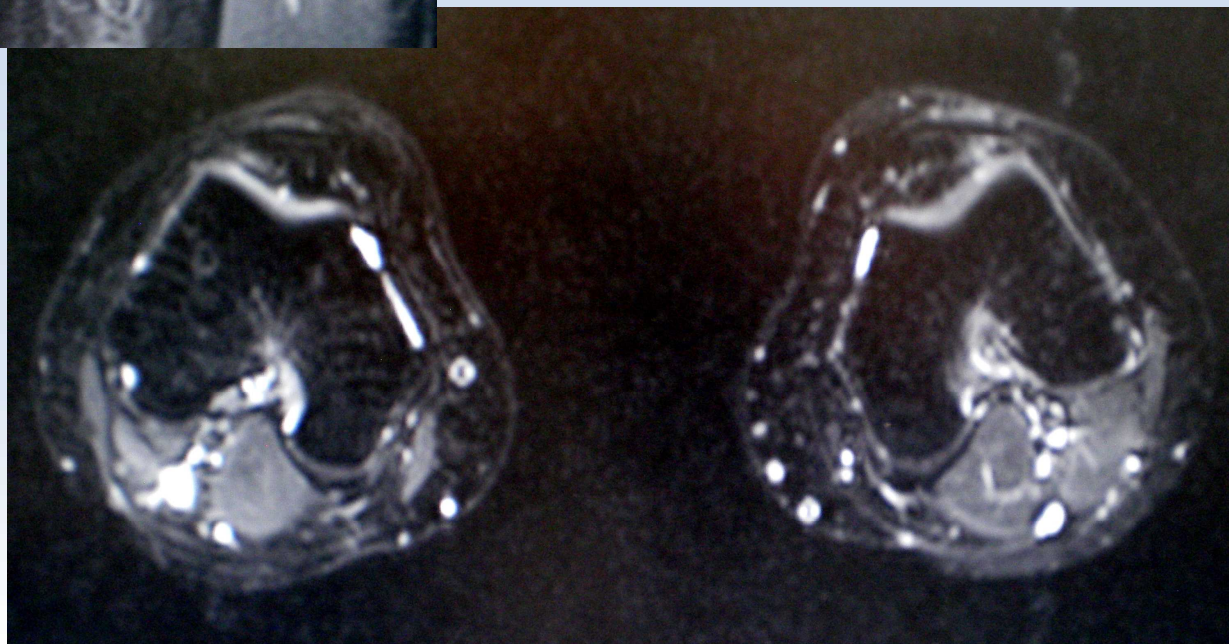
両下肢の振えと脱力を自覚

3ヶ月後、再受診



関節MRI

平成26年12月5日



最終診断：CRPS

画像所見：関節液の貯留無し
血液検査：炎症反応陰性

- ・関節部位を中心に移動性疼痛が出現している病態
 - ・リリカ®の服用で症状が軽快
-

関節痛：真の関節炎は稀

1. HPVワクチンの副反応として関節痛を訴えた33名（98例中）を検討した.
2. 血液検査、関節の画像所見で関節炎と確証できたのは3名であった.
3. 関節部位を中心とするCRPS関連疼痛が当初、関節炎とみなされた可能性がある.

【症状の経過】

経過を追跡できた35例で調査（2014年調査）

① 頭痛・手足の疼痛の症状はその後どうか？

31例（89%）は**対症療法**で症状改善

② 学校には登校できているか？

→ 調査開始前は 28例（63%）で不登校

8例（23%）は不登校のまま

記憶障害、計算が出来ない、過眠等の症状が改善していない。

末梢性の自律神経障害では説明出来ない
学習障害の訴え: 39% (41/98例)

- 「授業の内容を記憶できない」
- 「計算が遅くなった」
- 「同時に二つ以上の課題を命じられると頭が混乱する」
- 「課題を遂行するのに時間がかかる」
- 「教科書を読んでいても、長い文章が理解できない」
- 「自宅で学習していても勉強に集中できない」
- 「子供がバカになった」

眼症状 : 16% (16/98例)

- 「眩しい、視野が暗い、一眼が見えない」

睡眠障害 : 20% (20/98例)

- 「朝起きることが出来ない、起こそうとしても昼過ぎまで起きない」

遷延性高次脳機能障害

Delayed appearance of
brain cognitive dysfunction

1. 四肢の症状が軽快した後に脳症状が出現.
2. 四肢の症状を欠き、ワクチン接種後2年前後に突然、脳症状で発症.

17歳 高校2年生

2010年:10月(14歳)～2011年4月

合計3回の子宮頸がんワクチン(サーバリックス®)接種.

2011年

9月：四肢の脱力、全身倦怠感などから車椅子使用となった.

2013年

10月：当院を受診し、起立性調節障害と診断.

薬物療法、リハビリテーションで症状は軽快.

2014年

4月：杖歩行まで改善し、学校へ少しずつ通学可能となった.

「**幼児向けの本が理解できない**」,

「**財布の中の小銭が増えていく**」,

周囲からは「**今までとは様子が違う**」と言われた.

6月：当院で精査のため入院.

【高次脳機能障害の評価】

<MMSE> (認知症に対する簡便な検査)

28点/30点 (計算 -2点)

<WAIS-Ⅲ> (高次脳機能検査)

全検査 IQ	言語性 IQ	動作性 IQ	言語理解	作業記憶	知覚統合	処理速度
96	93	101	100	96	106	63

<TMT> (前頭葉機能検査)

A	B
91.12 秒	91.66 秒

20 歳代平均秒数

66.9 秒

83.9 秒

方 法

対象：2013年6月～2016年3月1日にHPVワクチンの副反応が疑われ当院を受診した13～19歳(平均年齢 16.3 ± 2.6 歳)の98名の女児

高次脳機能検査およびSPECT, FDG-PETなどの脳機能画像検査を施行した23例のうち, 脳波異常を認めなかった21例を検討

症例の内訳

高次脳機能検査のみ	3例	(16.0 ± 2.83 歳)
脳機能画像のみ	2例	(16.0 歳)
両方施行	16例	(16.9 ± 1.69 歳)

脳症状のまとめ

- ・ 記憶力低下 7例 (33 %)
- ・ 集中力低下 5例 (24 %)
- ・ 過眠 5例 (24 %)
(朝起きられない, 日中の眠気)
- ・ 羞明 4例 (19 %)
(光をまぶしく感じる)
- ・ 奇異な麻痺, 不随意運動 9例 (43 %)

高次脳機能検査のまとめ

- ・ TMT(15例で施行)の遅延 10例(67 %)
- ・ WAIS-Ⅲ 14例で施行

	言語性IQ	動作性IQ	全検査IQ	言語理解	作業記憶	知覚統合	処理速度
低下(人)	2	5	4	2	5	5	6
割合(%)	14.3	35.7	28.6	14.3	35.7	35.7	42.9

処理速度の低下している症例が多い

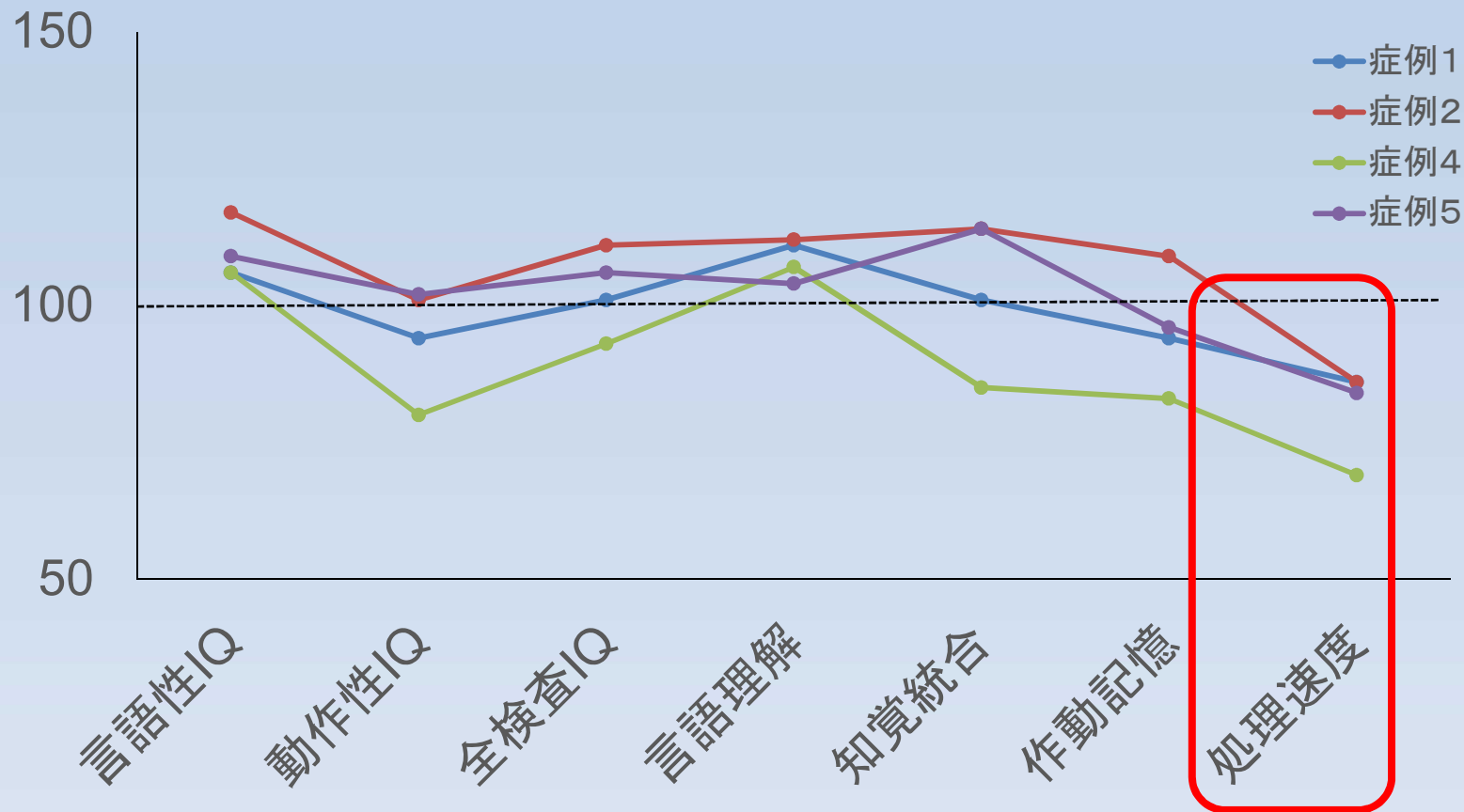
- ・ WMS-R 9例で施行

	言語性記憶	視覚性記憶	一般性記憶	注意・集中力	遅延再生
低下(人)	2	2	2	2	4
割合(%)	22.2	22.2	22.2	22.2	44.4

千葉大学の症例一覧

	年齢	接種～症状出現の期間(月)	症状									その他
			疲労感	頭痛	痛み	自律神経障害	睡眠障害	不随意運動	運動麻痺	月経異常	学習障害	
1	17	0	○	○	○	○				○	○	痙性
2	17	17		○	○	○		○	○		○	
3	17	38	○		○	○			○			眼瞼下垂
4	20	34	○	○	○			○	○	○		
5	17	45	○	○	○						○	

高次機能検査（治療前評価）



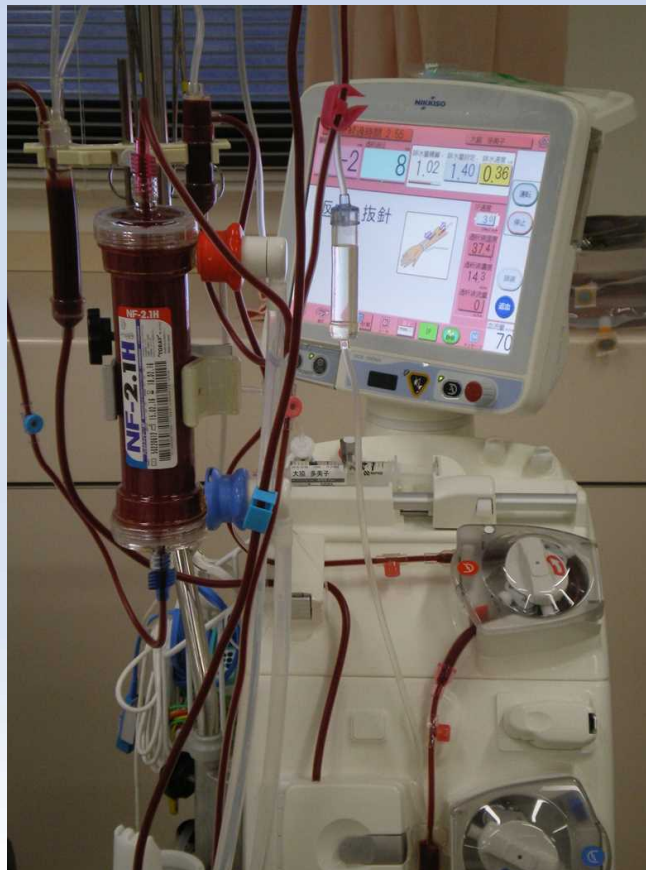
- 全例で処理速度の低下を認めた。

*症例1,2では痛み、症例4では振戦の影響も考えられた。

- 4例中2例で作業記憶の障害が疑われた。

免疫調整療法の適応と選択方法

ステロイド・パルス、 免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 血液浄化療法



鹿児島大学での20例での検討

ステロイド	8例でやや有効
免疫吸着療法	15例で有効
アザチオプリン	13例中11例で 維持療法で有効 (再発率が低い)



鹿児島大学は血液浄化療法
を積極的に導入している。

他の病態の鑑別の必要性

(2013年6月～2016年3月1日現在)

当院(信州大学)受診例123例

HPVワクチンの関連
が否定できない98例

他疾患 25 例

受診年齢: 16.3±2.6歳

18.2±4.2歳*

接種年齢: 13.7±2.3歳

15.1±4.0歳

初回接種から症状発現までの期間:

9.9±10.9ヶ月

18.5±15.0ヶ月*

* $p < 0.05$

他疾患と診断した例: 25例

(2013年6月～2016年3月1日現在)

てんかん

5例

頭痛(片頭痛、一過性の頭痛)

2例

脊髄障害疑い

1例

Gullain-Barré症候群疑い

1例

限局した神経痛(肩甲上神経、後頭神経、肋間神経)

3例

麻疹ワクチン接種後小脳炎

1例

家族性振戦/Ehlers-Danlos症候群

1例

成人ダウン症候群の脳症状

1例

過換気症候群

1例

精神疾患

3例

SLE

3例

若年性関節リウマチ

1例

所見なし(不安, 不登校)

2例

症例 19歳女性

2010年10月(15歳)～2010年12月(15歳) サーバリックス®を 2回接種.

2011年 ときどき短時間の下腿のふるえを自覚.

2014年3月 右下肢のふるえと疼痛、脱力が悪化.

整形外科など受診し原因不明

同年7月 都内の大学病院へ入院.

脳および脊椎MRI異常なし. 脳波異常なし.

ジアゼパム, ダントリウムなどの投薬, 硬膜外ブロック,
腰椎神経根ブロックは無効.

右手指伸展障害も出現した.

2014年11月 精査加療目的に当科入院.

<一般身体所見> 特記所見なし

<神経学的所見>

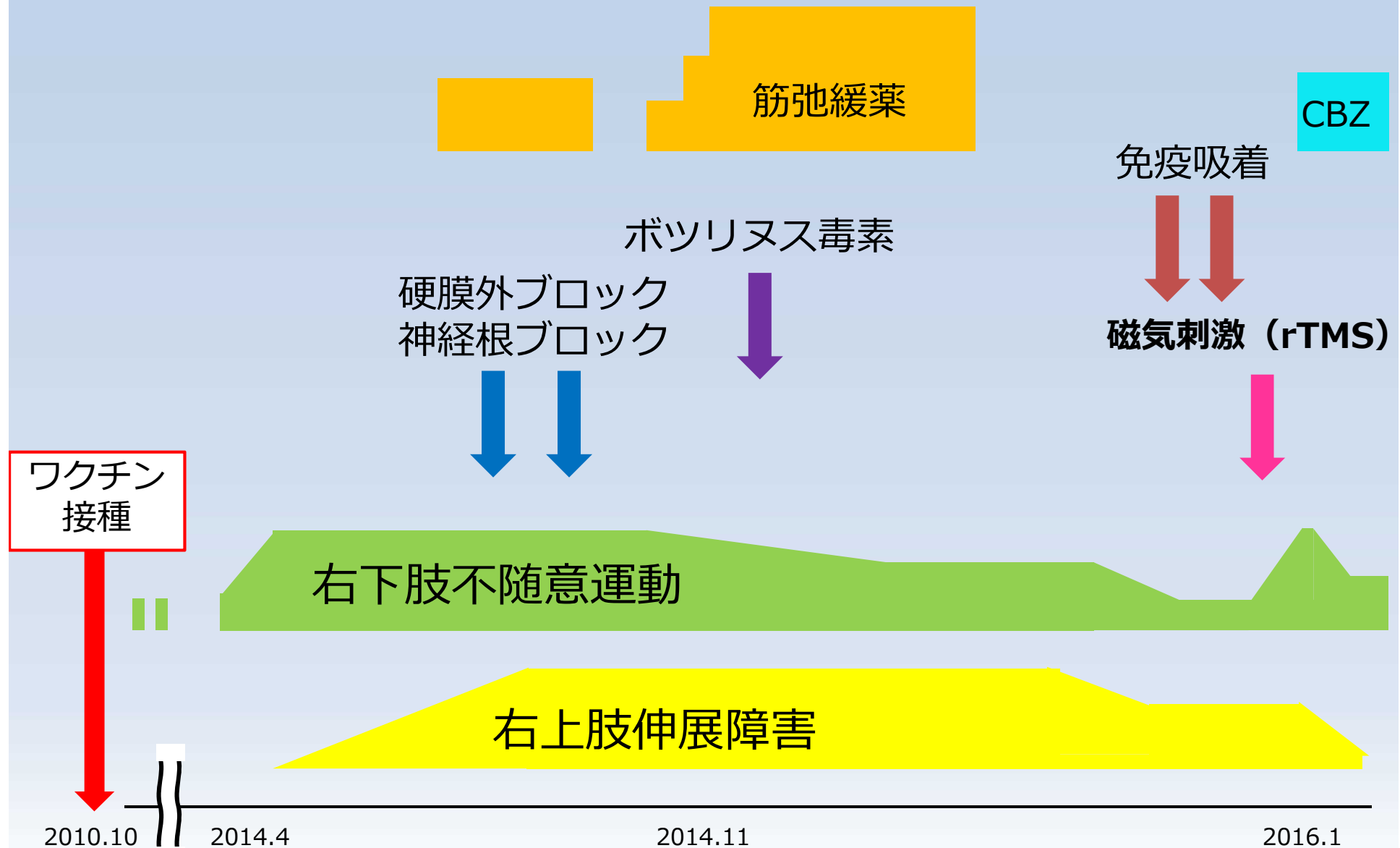
右下肢のふるえ (高度な自発痛あり)

(6Hzと周期的で筋トーヌス亢進を伴い一見するとクローヌス様).

深部腱反射正常. 病的反射なし.

立位: つかまり立ち. 右第3-5指の伸展障害あり.

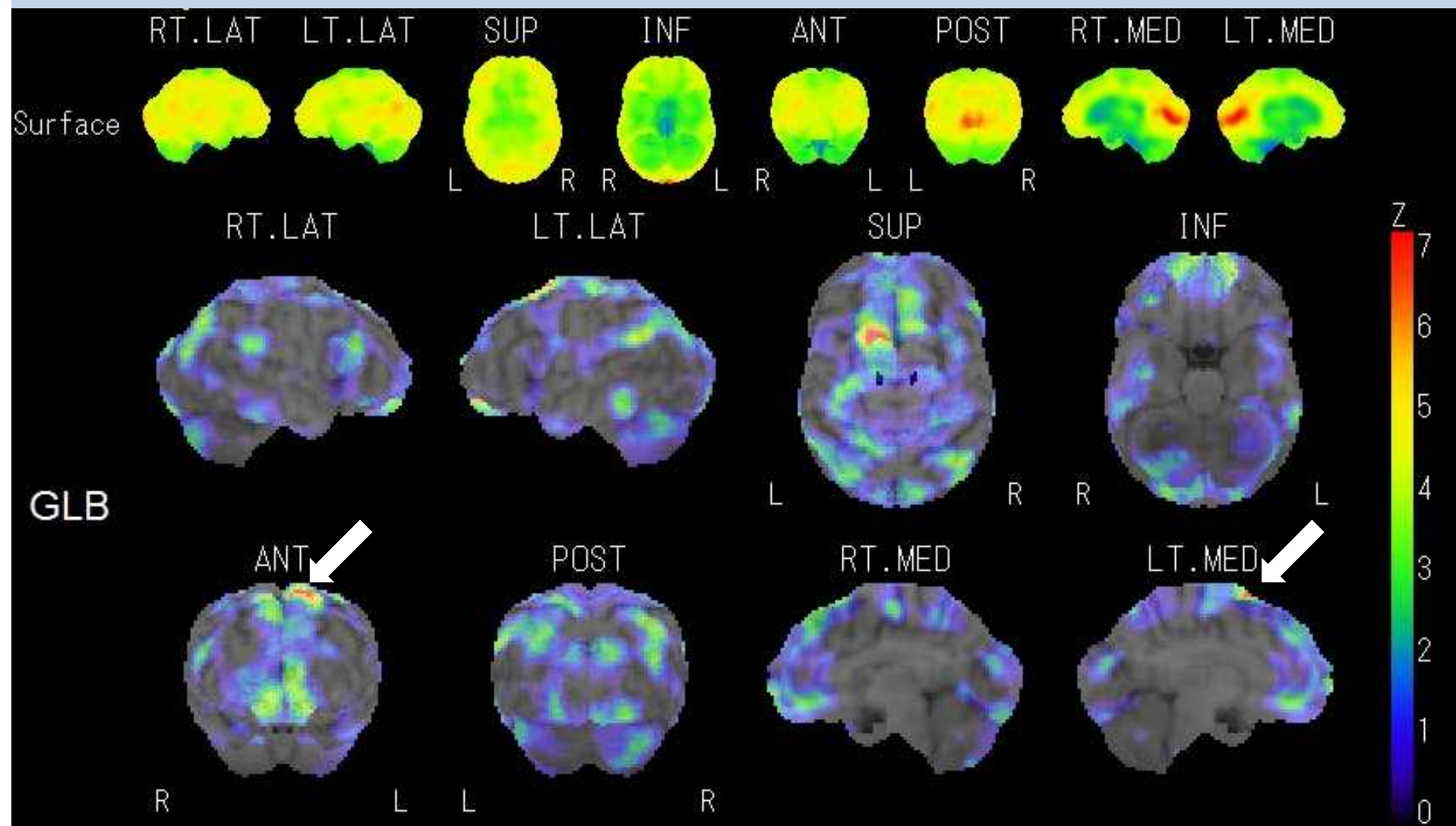
臨床経過



脳画像検査 IMZ-SPECT

3D SSP

ワクチン関連？局所てんかん



Fp1 - A1
Fp2 - A2
F3 - A1
F4 - A2
C3 - A1
C4 - A2
P3 - A1
P4 - A2
O1 - A1
O2 - A2
F7 - A1
F8 - A2
T3 - A1
T4 - A2
T5 - A1
T6 - A2

Fp1 - A1
Fp2 - A2
F3 - A1
F4 - A2
C3 - A1
C4 - A2
P3 - A1
P4 - A2
O1 - A1
O2 - A2
F7 - A1
F8 - A2
T3 - A1
T4 - A2
T5 - A1
T6 - A2

Fp1 - A1
Fp2 - A2
F3 - A1
F4 - A2
C3 - A1
C4 - A2
P3 - A1
P4 - A2
O1 - A1
O2 - A2
F7 - A1

てんかん発作単独を接種後
副反応と捉えるべきなのか？

一般人におけるてんかんの頻度
0.3～0.5%

3, 16, 35).
bnormality

Case 3

Case 16

Case 35

200uV

1.0 sec

慈恵会医科大学の
平井はワクチン副反応
13例中5例で異常脳波

他疾患と診断された例：SLE

症例：19歳

- X年12月（14歳）、翌年2月 HPVワクチン（サーバリックス®）接種
- X+2年秋より、関節痛、蝶形紅斑出現
- 日光過敏、腹痛発作

⇒ SLEの診断基準を満たし、特定疾患を受給中

抗核抗体陽性、抗ds-DNA・抗Sm抗体陰性、補体正常

腹部CTで著明な腸管浮腫

全身性エリテマトーデス（SLE）、ループス腸炎と他施設で診断

ステロイド、免疫抑制剤（Tac）内服

『検査所見を含めて非典型的であり、ワクチン接種との関連があるのではないか？』と両親は主張する。

こうした病態に対して

1. 患者とその両親は
“ワクチン接種が誘発した！”

2. 医学的見地から専門医は
“偶発合併症”

Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus recombinant vaccine (JAMA 302:750-757)

膠原病、GBS等の自己免疫疾患の発生率:0.2%

横断性脊髄炎(中枢性脱髄?)の発生率:0.04%

HPVワクチン接種には常にこうしたリスクがある！

Monoarthropathy or Polyarthrititis in Adolescent Japanese Girls Who Received Immunization with the Human Papillomavirus Vaccine

Ryuta Abe, Tomomi Kinoshita, Akiyo Hineno, Shu-ichi Ikeda*

Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

E-mail: *ikedasi@shinshu-u.ac.jp

Received **** 2016

Copyright © 2016 by authors and Scientific Research Publishing Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

In press

疾患感受性遺伝子の検索

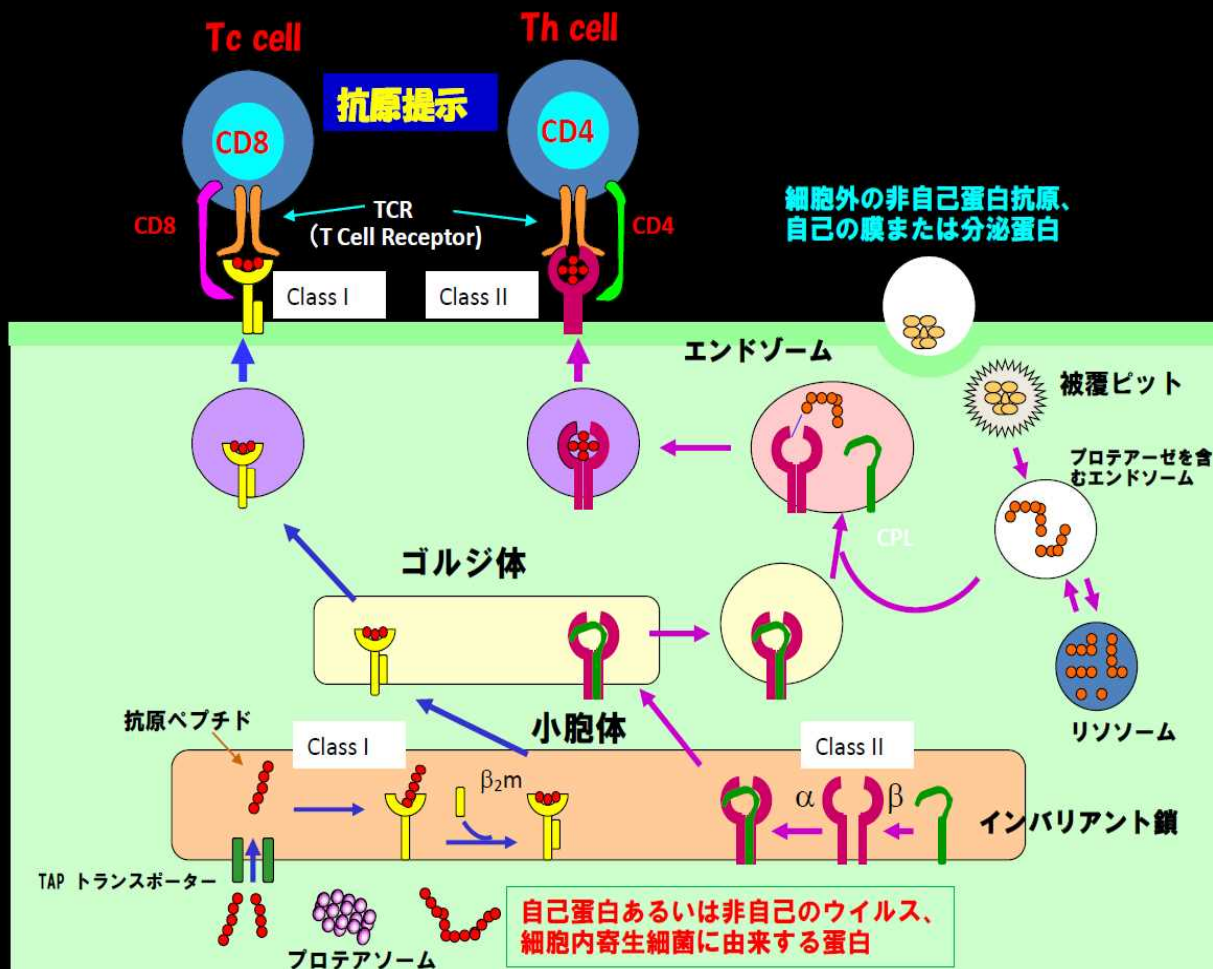
HLA geno-typing

Autoimmune (autoinflammatory) syndrome
induced by adjuvants (ASIA) とHLA type

HLA: Human Leukocyte Antigen(ヒト白血球抗原)

(免疫機構による自己と非自己を識別する遺伝標識)

Major Histocompatibility Complex (MHC)



HLA多型の応用:個別化医療

★予防医学への応用

自己免疫等の疾患と相関

ナルコレプシー : DRB1*15:01-
DQB1:06:02

RA: DRB1*04:05, *04:01,*10:01

IDDM, AIH, AIP : DRB1*04:05-
DQB1:04:01

PBC: DRB1*08:03

MG: DRB1*09:01

AS: B*27:04, *27:05

橋本病: A*02:07

ベーチェット病: B*51:01

★臓器移植への応用

★輸血への応用

★薬害との相関

allopurinol→SJS: B*58:01

zonisamide →SJS/TEN: A*02:07

★癌治療への応用

HLA陽性者で、癌細胞に特異的に発現する
蛋白と結合する ペプチドワクチン免疫療法

鹿児島大学におけるHLA geno-typingについて

HLA遺伝子アレル頻度(日本人Control)			患者における頻度(Patient)	
HLA-A	24;02	36.52%	6/16	38%
HLA-C	03;04;01	13.77%	5/16	31%
HLA-C	8:01:01	9.75%	3/16	19%
HLADRB1	15;01	9.37%	6/19	32%
HLADRB1	09;01;02	13.76%?	7/19	37%
HLADQB1	04;01;01	12.98%	6/19	32%
HLADQB1	06;02;01	11.63%	6/19	32%
HLADQB1	03;03;02	14.53%	7/19	37%
HLA-DPB1	05;01	40.70%	16/19 アレル頻度 24/42 (57.1%)	84%
HLA-DPB1	02;01;02	26.45%	7/19	37%

(2例追加 HLA-DPB1 05;01 18 / 21名 85.7% ホモ接合体6例 ヘテロ12例) (P<0.001)
アレル頻度 24/42 (57.1%)

DPB1 05 01はアジア型多発性硬化症,や視神経脊髄炎との関連があるとの報告がある

信州大学における脳障害例のHLA検査のまとめ

14例で施行

			保有率	遺伝子頻度	遺伝子頻度 (一般日本人*)
	・ 05:01	10例	71 %	46 %	38.4 %
DPB1	・ 02:01	4例	28 %	14 %	24.1 %
	・ 04:02	3例	21 %	10 %	9.78 %
	・ 06:01	6例	42 %	32 %	19.1 %
DQB1	・ 04:01	3例	21 %	10 %	12.9 %
	・ 08:03	4例	28 %	14 %	8.29 %
DRB1	・ 15:02	5例	35 %	17 %	10.6 %

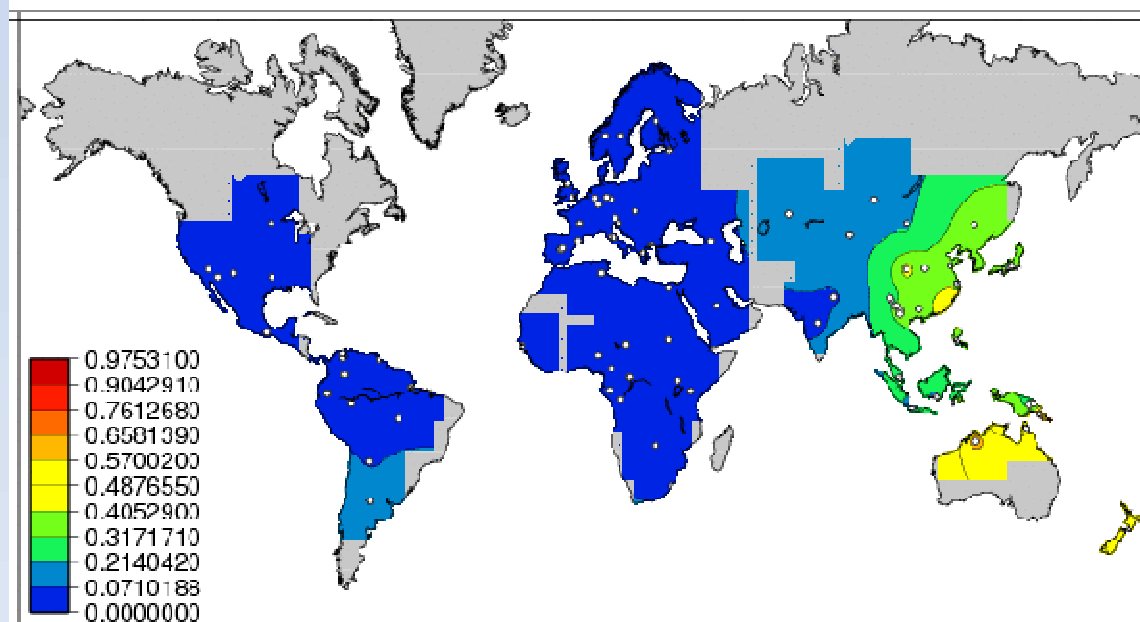
*HLA研究所のデータより

Haplotype Frequency

医療従事者の方へトップ

2,966 Japanese DNA samples

DPB1*0501

Image from Solberg et al. (2008) – see www.pyrop.org/poodata for more info.

DPB1	Allele frequency	rank
*05:01	38.402%	1
*02:01	24.107%	2
*09:01	9.946%	3
*04:02	9.778%	4
*04:01	5.057%	5
*03:01	3.978%	6
*02:02	3.405%	7
*13:01	1.956%	8
*14:01	1.484%	9
*19:01	0.742%	10
*06:01	0.573%	11
*17:01	0.135%	12
*36:01	0.135%	12
*41:01	0.101%	14
*38:01	0.067%	15
*01:01	0.034%	16
*08:01	0.034%	16
*25:01	0.034%	16
*47:01	0.034%	16

DPB1*0501は、東アジアではおおよそ同じ頻度であり 日本、中国に多い

今後の計画

HLA allele DNA typing (対象150名)



全体または各臨床亜型と相関を示すalleleを検索



相関が得られたHLA alleleの超解像度解析

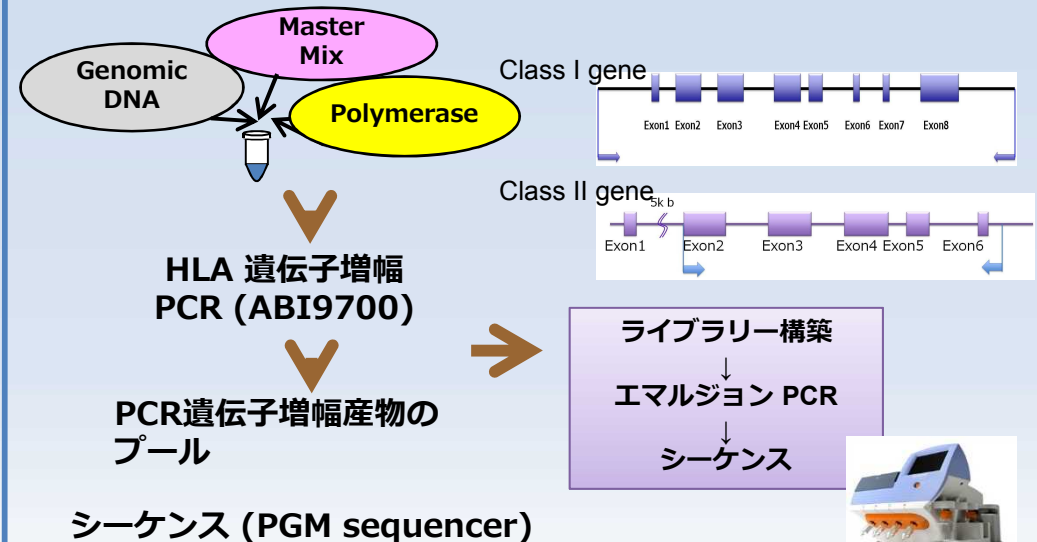


疾患感受性に相関する
HLA抗原の分子機構の
解明



HPVワクチン接種後
副反応の予防法の
提唱

SS-SBT法の手順



本病態解析のための モデルマウスの作成



NF- κ Bp50欠損マウス
自己免疫疾患を生じ易い個体

1. ワクチン接種後の血清(自己抗体)のマウス海馬への沈着

核染色

血清(自己抗体)

海馬神経線維

融合

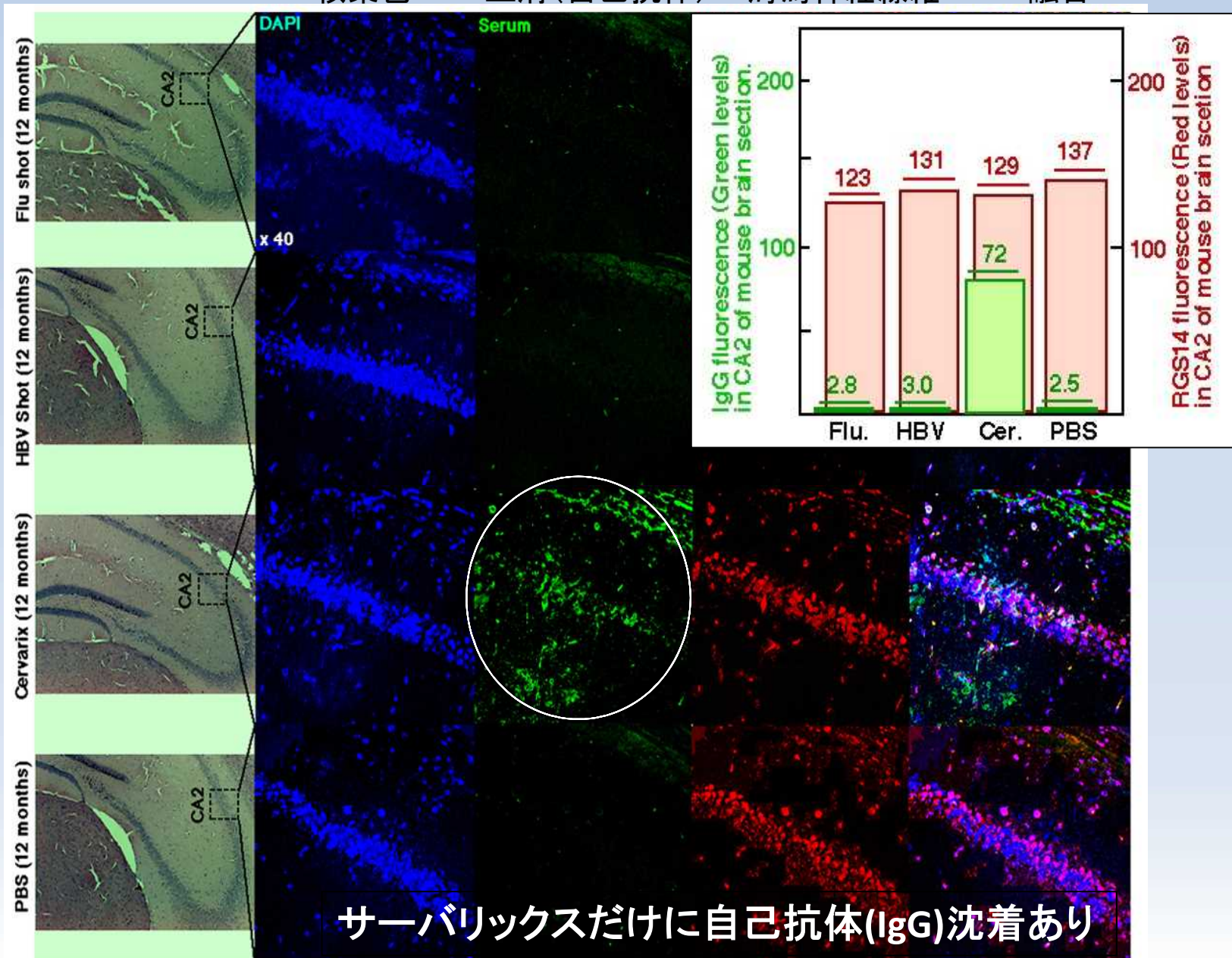
ワクチン

インフル
エンザ

B型
肝炎

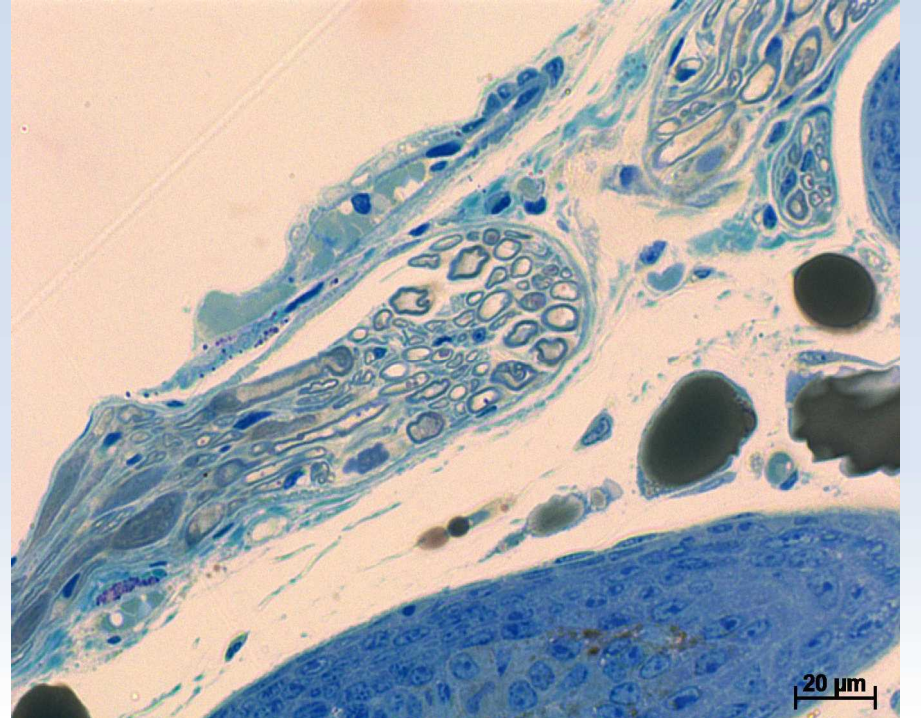
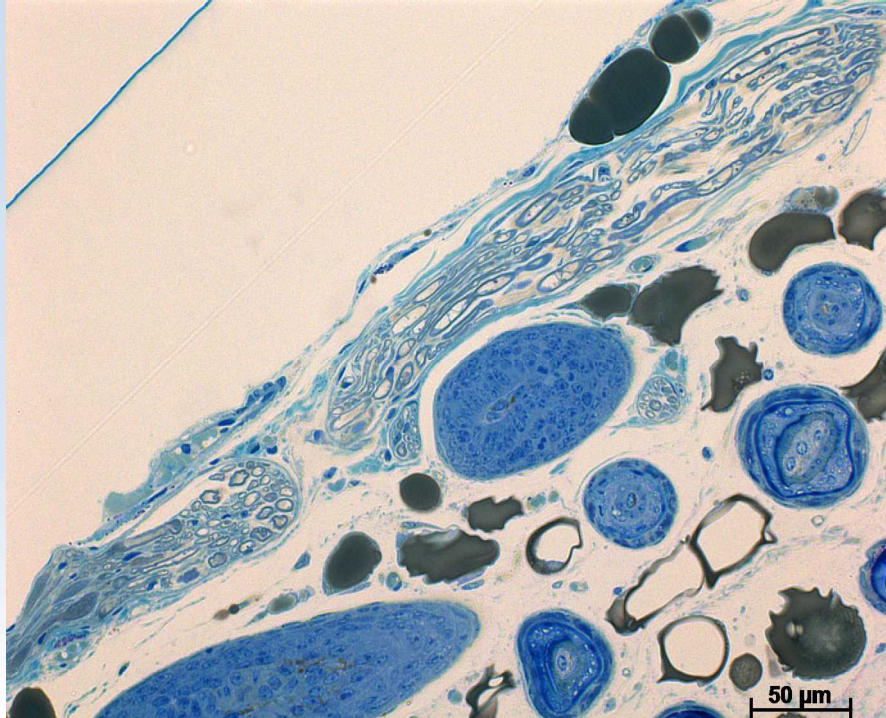
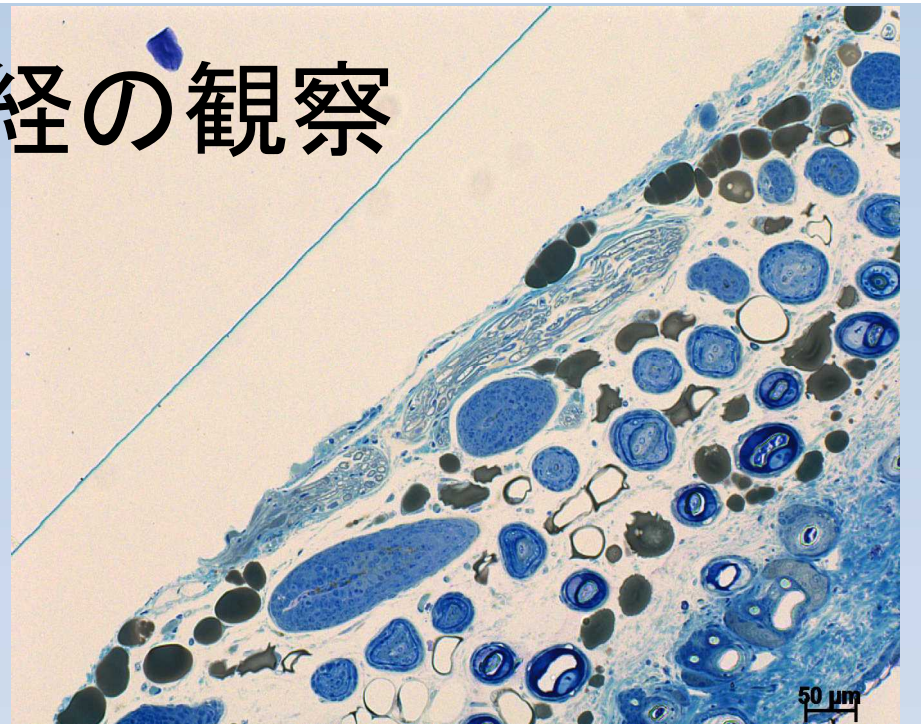
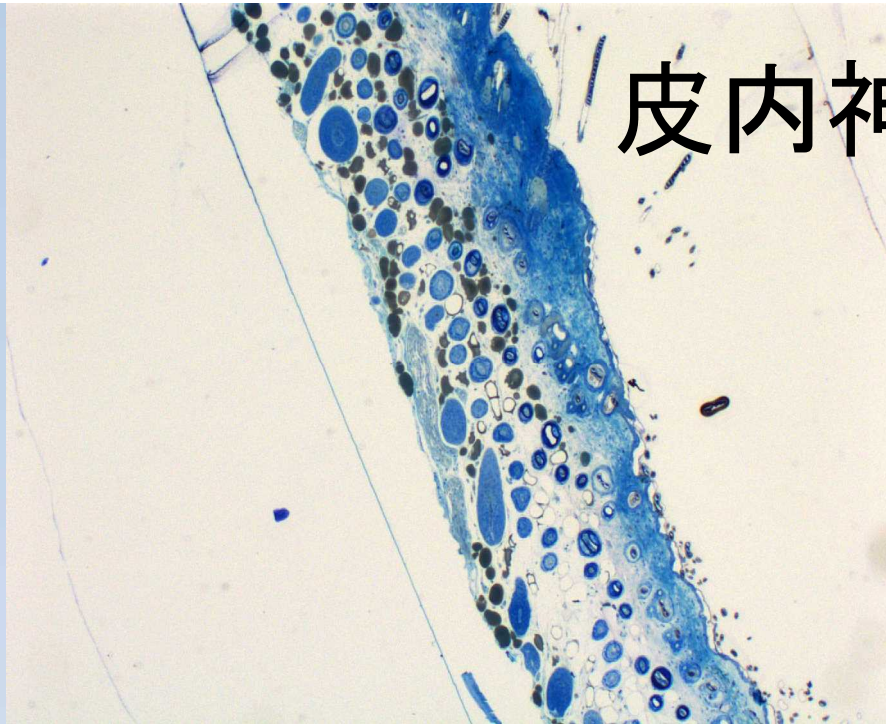
HPV

PBS



サーバリックスだけに自己抗体(IgG)沈着あり

皮内神経の観察



末梢神經病變



今後の取り組み

NFκ-β p50 ノックアウトマウス(自己免疫疾患モデルマウス)へのHPVワクチン(サーバリックス)、インフルエンザワクチン、B型肝炎ワクチンの接種の結果、

1. サーバリックス接種群においてのみ、
 - 1) マウス海馬への自己抗体(IgG)の沈着
 - 2) この抗体(IgG)はヒト海馬へも沈着
 - 3) 末梢神経障害あり

この抗体を精製して、神経障害の機序を解明する。

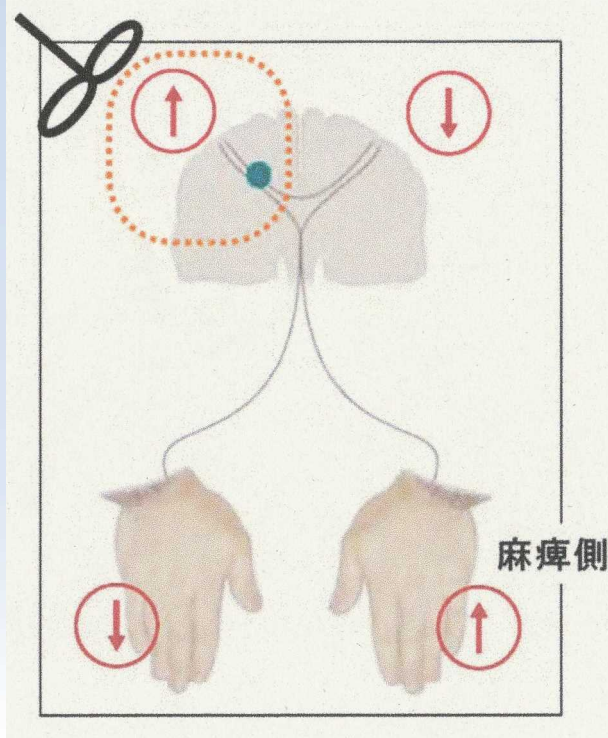
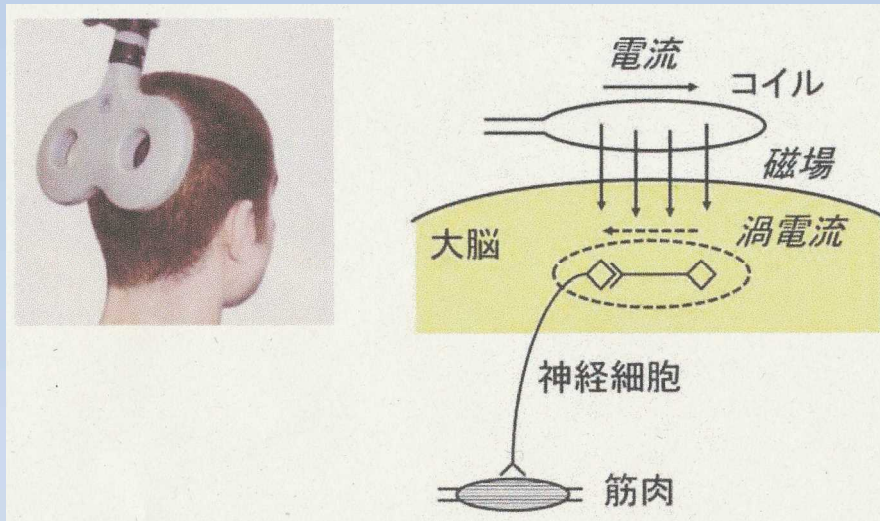
2. 全体像の発現にアジュバントが関与している可能性？

個々のアジュバント成分の作用機序を解析する。

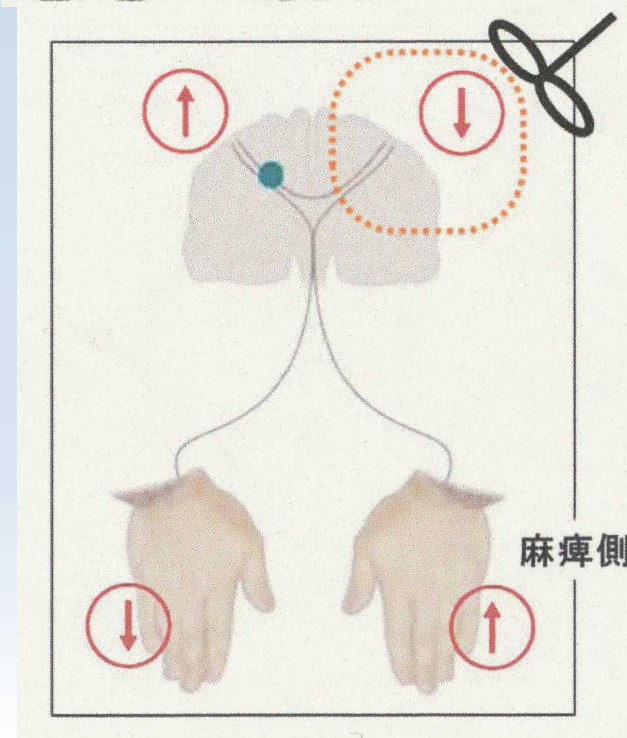
新規治療法の開発

解剖学的に説明困難な上下肢麻痺患者に対する、
反復経頭蓋磁気刺激治療(rTMS)併用
リハビリテーションの検討

大脳磁気刺激(rTMS)の導入



直接法
病変側を高頻度刺激で
活性化する



間接法
非病変側を低頻度刺激で
抑制する

今後の研究課題

1. 子宮頸がんワクチンの副反応の病態解析と新規治療法開発を神経内科的観点から行う
 - i) 患者の長期経過の解明(長期予後の観察が重要)
 - ii) 脳障害の責任病巣の検討と有効な治療法の確立
 - iii) 神経障害性自己抗体の検索
2. 同ワクチン副反応の感受性遺伝子の検索(HLA)
3. 同ワクチン副反応解析のためのモデル動物の作成

まとめ

子宮頸がんワクチンの副反応の成因・病態は未だ不明な点が多い。また患者の発症時期と症状も多様である。



常に、その時期の病態にあった治療を行うことが必要
(対症療法, 免疫療法などの様々な治療を適切に選択することが重要である)



診療科(神経内科, 精神科, 婦人科, 小児科, 麻酔科など),
各施設, 研究班間での相互協力, 連携が不可欠である