

## &lt;Abstract&gt;

**Dementia with Lewy bodies ; a comparative study of symptoms of the patients in geriatric and neurologic divisions.**

by

Kaori YANO, M.D., Kiyotaka TANAKA, M.D.,  
\*Hiroshi SHOJI, M.D., \*\*Makoto KATSURAGI, M.D.  
& \*\*\*Tetsushi TAMEKAZU, Ph.D.

from

Department of Internal Medicine, Shinjinkai Misaki  
Hospital, Omuta, Fukuoka 836-0002, Japan,  
Departments of \*Neurology and \*\*Nuclear Medicine,  
St. Mary's Hospital, Kurume, Fukuoka, Japan and  
\*\*\*Department of Speech and Hearing Sciences at  
Fukuoka, International University of Health and  
Welfare, Okawa, Fukuoka, Japan.

Patients with dementia with Lewy bodies (DLB) present various symptoms such as cognitive impairment, visual hallucinations, parkinsonism, etc., and they may visit neurologic or geriatric divisions. We analyzed clinical differences among DLB patients seen in a geriatrics (n=10) and a neurologic divisions (n=10) in Fukuoka Prefecture, comparing their mini-mental state examination (MMSE) scores, incidence of visual hallucinations and parkinsonism, etc. Half of the geriatric patients developed visual hallucinations as a foreground, and parkinsonism was lacking in 4 cases out of 10. In contrast, the neurology patients exhibited parkinsonism from the initial stage in 5, and parkinsonism was ultimately evident in all 10 cases as the core symptoms. Our results suggest that the geriatrics patients have predominantly occipital cortex lesions, while DLB in neurology patients is of a brain-stem type closely related to Parkinson disease.

\* \* \*

## REVIEW

**ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の  
神経障害：その病態仮説\***黒岩 義之<sup>1)</sup> 横田 俊平<sup>2)3)</sup> 平井 利明<sup>4)</sup>  
中村 郁朗<sup>3)</sup> 西岡 久寿樹<sup>3)5)</sup>**Key Words** : autonomic nervous system, homeostasis, human papilloma  
virus vaccination, hypothalamus, limbic system**HPVワクチンのリスクは  
ベネフィットを上回る**

日本においてはCervarix®ならびにGardasil®というヒトパピローマウイルス (human papilloma virus : 以下, HPV) ワクチンが子宮頸癌予防目的で, 2010~2011年に導入されたが, 厚生労働省は同ワクチン接種の勧奨を中止する布告を2013年に発令した. 日本におけるHPVワクチン副反応の頻度は10万人あたり130人と公式発表されている(厚生労働省発表, 2015年9月22日). そのうち重篤な副反応の頻度は10万人あたり41人, 2年以上重篤な副反応が持続する頻度は10万人あたり5.5人である. これらのリスクの頻度は, HPVワクチンのベネフィット(国立感染症研究所のファクトシートから)とされる子宮頸癌を予防する頻度(10万人あたり6~9人)や子宮頸癌による死亡を回避する頻度(10万人あたり2~3人)を上回る結果となっている. 諸外国においてもHPVワク

チン副反応の頻度(10万人あたり)は, 英国で310人, デンマークで360人, オーストラリアで120人, アメリカ合衆国で100人, フランスで100人と報告されている(詳細は本特集の西岡の総説を参照).

**Neurologyの原点に戻るスタンスで  
新しい恒常性攪乱症候群に向き合う**

発癌性ウイルスと神経障害というキーワードで考えると, 想起されるのがHTLV1ウイルスとHPVウイルスである. HTLV1ウイルスは発癌性があり, 成人T細胞白血病(ATL)をひき起こすと同時に, 自己免疫的な機序を介してHTLV1関連脊髄症(HAM)をひき起こす. 本稿のテーマであるHPVウイルスは発癌性があり, 子宮頸癌をひき起こすと同時に, そのワクチンが不明の機序を介して「HPVワクチン接種後神経障害」をひき起こす. 西岡らはHPVワクチン副反応の実態がまだ明確でなかった2014年に, 「HPVワクチン

\* Pathophysiological hypothesis for neurological disorders occurring after human papillomavirus vaccination.

<sup>1)</sup> Yoshiyuki KUROIWA, M.D., Ph.D.: 帝京大学医学部附属溝口病院神経内科・脳卒中センター〔〒213-8507 神奈川県川崎市高津区溝口3-8-3〕; Department of Neurology & Stroke Center, Mizonokuchi University Hospital, Teikyo University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa 213-8507, Japan.<sup>2)</sup> Shumpei YOKOTA, M.D., Ph.D.: フジ虎ノ門整形外科病院小児難病治療センター; Therapeutic Center of Pediatric Intractable Diseases, Fuji Toranomon Orthopedic Hospital, Gotenba, Shizuoka, Japan.<sup>3)</sup> Ikuro NAKAMURA, B.S. & Kusuki NISHIOKA, M.D., Ph.D.: 一般財団法人難病治療研究振興財団; Japan Medical Research Foundation, Tokyo, Japan.<sup>4)</sup> Toshiaki HIRAI, M.D., Ph.D.: 東京慈恵会医科大学神経内科; Department of Neurology, Jikeikai University School of Medicine, Tokyo, Japan.<sup>5)</sup> 東京医科大学医学総合研究所; Institute of Medical Science, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan.

関連神経免疫症候群」(HPV vaccination associated neuro-immunopathic syndrome : 以下, HANS) という疾患概念を提唱した<sup>12)</sup>。筆者は前任の横浜市立大学医学部で主任教授として神経内科学教室を主宰していたが, 同大学で小児科学教室を主宰していた横田教授(共著者)から2014年8月にHPVワクチン副反応患者に関する神経学的コンサルトを受けた。これが契機で, 筆者は「HPVワクチン接種後に起こる神経障害」の患者を診るようになった。その多彩な症候のコンプレックスは, 筆者が40年以上にわたる神経内科の臨床経験でまったく遭遇しなかった新しい「恒常性攪乱症候群(homeostatic disorder syndrome)」であった。筆者がまず驚いたのは, 2014年10~12月に平井(共著者)と一緒に診察した最初の3人の入院患者の症状がとても酷似していたことであった。このときにまず想起したのが, 筆者の師匠であり, 本誌の初代編集委員長である故豊倉康夫(東大神経内科初代教授)の言葉である。すなわち「①今までにみたことのないビックリすることを一度みたら, 頭の隅に置きなさい。②そのビックリした同じことを二度みたら, しっかり頭の中に記憶しなさい。③そのビックリした同じことを三度みたら, これは只事ではないと思いなさい。」という教えであり, これがまさに筆者にとっては, 「HPVワクチン接種後神経障害」を持つ3人の患者との遭遇であった。また, 豊倉教授は「ある病気を臨床的に把握するには, 患者が親に似るより, 患者同士で似ている臨床的な特徴を探しなさい」と東大病院の教授回診で言っていた。西岡(共著者)が代表理事をつとめる一般財団法人難病治療研究振興財団では, これまでに本症候群の患者, 約160例のデータが集積されている。筆者はこれらの症例にみられた多彩な症候を中村(共著者)とともに臨床的に解析してきたが, 筆者の解析手順の指針はまさにこの「患者同士で似ている臨床的な特徴」を探すことにつく。その結果, 筆者は「HPVワクチン接種後神経障害」の症状はランダム(無秩序)でなく, そこには一貫性を示すルールがあることを確信するに至った。また, 豊倉教授は“innocent”なスタンスで先入観を排除して患者を診ることの重要性を常日頃, 論された。筆者は「HPVワク

チン接種後神経障害」はこれまでにない新しい症候・病態であるという前提で, 既知の神経疾患の患者を診るときよりもさらに“innocent”なスタンスで患者に向き合い, 病歴聴取と神経学的診察からの情報をベースとし, それらを神経解剖学・生理学と照合させながら, 病巣部位と病態・病因に関する仮説を立てるというneurological diagnosisの基本に立ち返ることとした。本稿ではこのようなスタンスとプロセスで得られた「HPVワクチン接種後神経障害」の病態仮説を論じる。

### 「HPVワクチン接種後神経障害」を呈した21歳女性例から学ぶ

最初に「HPVワクチン接種後神経障害」の典型例を詳しく呈示する。上述のように「HPVワクチン接種後神経障害」の症状には一貫性を示すルールがあるので, 以下の1例を徹底的に理解すれば, 本障害の全体像をつかむことができるといっても過言ではない。病歴は主に両親から聴取した。

**主訴:** 寝るリズムが狂っている。意識を失う発作がある。便秘と下痢を繰り返す。生理出血が黒くてドロドロしている。疲れやすく, 学習できない。文章を書こうとしても, 思考がまとまらない。大切なものを紛失しやすい。頭や目が痛い。光がまぶしく, 音がうるさい。低気圧が来ると具合が悪くなる。

**家族歴:** 同病はない。

**既往歴:** 出生・発達過程に問題はない。片頭痛, めまい, 失神, てんかんなどの既往はなく, 日常生活における問題はまったくなかった。中学から高校まで, 完全な皆勤(遅刻・欠席なし)。幼稚園から高校2年までクラシックバレエのレッスンを受けていた。

**現病歴:** 高校2年生のとき(16~17歳)サーバリックスを3回接種した(2011年8月~2012年3月にかけて3回接種)。3回目のワクチン接種の直後から眼の痛みが出現した。2012年の夏(17歳), 気候が暑くなってから立ちくらみが出現した。当時, 進学校の高校3年生で, それまで遅刻も欠席もなく, 高成績であったので一流国立大学の理系学部の推薦資格が得られていた。しかし夏休みになったら, 昼間でも家でほとんど寝ていて, 一日中, 寝続けるありさまで, 夜も

勉強しようとしたけれど, 「やろうとする気はあるが, 寝てしまう」という状態になった。そういう経緯で受験勉強ができなくなった。2012年の秋(17歳), 推薦入試を受ける日の朝に倒れた。忘れ物を取りに帰って, 自宅の庭の車の後部座席に座っていたところ, 意識がなくなり, 体が動かなくなった。父親は「パニックになって痙攣している」と思った。母親は娘を見て「ずっと眼を見開いて, 前を凝視している」と思った。生まれて初めて, 救急車を呼んで, 某市立病院を受診した。受験の日の朝だったので, 医師は「ストレス性のヒステリーだ」と言って, 無処置で病院から帰らされた。それでも本人は「受験会場に行きたい」と言って, 推薦入試を途中まで受けたが, 途中で頭痛と吐き気が強くなって, 受験を途中辞退し, 帰宅した。思い返すと, 推薦入試の前日の夜と, 前々日の夜, 「眼を開いたまま, ベッドに横になっている」娘を見て, 母親は「変だな?」と思っていた。そのあとは, また同じように倒れると心配なので, 推薦入試の3日後に脳神経外科専門病院の外来を受診した。脳波の検査をして医師から「異常がみられる, “てんかん”だろう」と言われ, 最初はテグレトールが処方された。しばらくテグレトールを服用していたら「白血球の値に異常がある」ので, ラミクタール錠に処方変更となった。そのあと高校を卒業するまでは, しばらく「意識を失う発作」はなかった。2013年3月(18歳), 進学高を卒業して, 翌月に専門学校に入学した。2013年4月, 2013年7月(18歳), 2015年2月(20歳)にそれぞれ1回ずつ, 「意識を失う発作」があった。「発作」は, 朝や昼に起きることが多く, そのとき, 大きな怪我はなかった。2015年4月(20歳)に専門学校の3年生になったが, 睡眠リズムの乱れと学習障害のため専門学校への登校が困難となり留年した。2015年12月(21歳)以来, 体調はどんどん悪くなってきている。2016年8月(21歳)に同じ日に続けて3回(1:30am, 3:20am, 9:50am), 「意識を失う発作」があり, 脳神経外科専門病院を受診, 3日間入院した。入院中に検査した脳CT, 脳MRIは正常であった。その発作直前の数日は, 徐々に睡眠時間が長くなって, 睡眠がすごく乱れていた。具体的には, 明け方, 就寝するが, 同日の

夕方, 起きて食事をして, またすぐ寝てしまう。とにかく睡眠時間が多かった。

【本患者にみられた主要症状10個の詳細内容】

#### 1. 睡眠リズム障害・日中過眠

17歳以降, 昼間でもほとんど家で寝続け, 夜も寝てしまう状態。7:30am頃, 母親が娘を起こすが, 起き上がれない(そのとき頭が痛い)。昼間はベッドで大体, 横になっている。午前2~3時, 就寝する。睡眠中は30~60分に一度, 起き上がる(睡眠の質が良くない)。そのあと朝まで寝続ける。専門学校の授業で起きていようと頑張っても眠くなって居眠りしてしまう。

#### 2. 消化器症状(便秘と下痢・腹痛・食欲のむら)

もともとが便秘傾向であったが, 便秘と下痢を繰り返すようになった。17歳のときに, 「お腹が痛い」とよく言っていた。3食, 食べているが, 食べる量にむらがある。あるときはたくさん食べ, あるときは食べない。

#### 3. 生理異常

生理痛が以前より強い。生理の周期が不順(生理が何カ月もなかったり, 逆に生理が1月に2回あったり, 不規則な周期)。最近になって出血の色が黒い血で, ドロドロした血液になってきた。

#### 4. 起立性頻脈

仰臥位BP=103/58(74)

立位BP=94/63(113)→103/64(117)→97/61(111)

再仰臥位BP=101/60(76)→BP=94/58(78)→BP=96/56(78)

#### 5. 意識消失発作

計7回, 「意識を失う発作」があった(2012年11月, 2013年4月, 2013年7月, 2015年2月, 2016年の8月の同じ日に続けて3回)。「意識を失う発作」のあとは数時間, 両脚のしびれと脱力が続き, 力がうまく入らず, 支えがないと歩けない。「意識を失う発作」のあとは爪が紫色になり(チアノーゼ), 吐き気を伴う頭痛が数時間, 激しく続く(もともと頭痛持ちではなかった)。

#### 6. 皮膚炎や口内炎

17歳のときから顔にニキビができやすくなった。2016年の春から, 口内炎ができやすくなった。

#### 7. 情動障害(易疲労感・集中力低下・情動不安定)

疲れやすい。集中できない。やろうと思っても気だるくてできない。17歳の頃から気分は不安定になり、イライラしやすいことが多くなった。

#### 8. 認知機能障害(記憶障害・思考力低下・国語力低下)

提出物や預かったものを紛失することが多く、紛失してもなくしたときの記憶がない。高校3年の秋頃(17歳)、推薦入試のための小論文を書こうとしても、「思考がまとまらない」感じがあった。もともとは、自分の考えを臆することなく、どんどんしゃべったり、書くことができていた。大学の受験願書を書くときに志望理由が思い浮かばなかった。ものを考えることが難しくなった。今年に入ってから(21歳)、今まで書いていた漢字の形がわからなくなる。たとえば、「劇」という漢字の部首がどうだったか、自信がなくなるようなことがあった。スマホで文を入力するときに打ち間違えそうになることがあった。文章を書こうとしても自分の考えが浮かばなくなった。友達にメールを打つ内容について、「どういうふうに打てばいい?」と母親に聞いてくるようになった。2015年12月(21歳)から本や新聞を読まなくなった。これらの理由で専門学校留年となった。

#### 9. 痛み

3回目のワクチン接種の直後から、目の痛みが出現した。2015年12月(21歳)から「喉が痛い」。2016年2月から「腰が痛くなった」。 「鎖骨、背中、脇腹、脚の付け根が痛くなる」ことがときどきあった。

#### 10. 環境刺激過敏(視覚過敏・聴覚過敏・嗅覚過敏・温熱過敏・前庭過敏)

昼でも、部屋の遮光カーテンを閉めつづけて、ベッドで休む。太陽の光や蛍光灯の光が以前よりも眩しい。2015年12月(21歳)から、家の中でもサングラスをかけるようになった。夜でもテレビを見るときはサングラスをかける。物音が嫌なのでイヤホンをいつもしている。ドアが閉まる音や人が見ているテレビの音がうるさいという。嫌な臭いに対して嗅覚が鋭くなった。1階で母親がにんにくを使って調理をしていると、2階の寝室でもにんにくの臭いだとわかることがあり、母親がびっくりした。「猫が変な臭いをす

る」とか、「外の煙の臭いが気になる」というようになった。湯船につかったり、こたつに入って寝たあと、暑い日に体が温まったときなどに、脚が「ガクガクして、勝手にプルプルしてしまう」ようになった。そのようなときはギリギリ立ってられる感じ。ちょっと車に乗っただけで頭の中が気持ち悪くなる。台風が来るなど、低気圧で具合が悪くなりやすい。

#### 「HPVワクチン接種後神経障害」の症候カテゴリーは4大ドメインからなる

「HPVワクチン接種後神経障害」として一般財団法人難病治療研究振興財団に登録された137例(サーバリックス接種後神経障害105例、ガーダシル接種後神経障害32例)にみられた112項目の症候を、筆者は4大ドメイン(ホメオスタシス系・認知情動系・感覚系・運動ロコモーション系)に分類した。ワクチン接種時の平均年齢は第1回目が14.3歳、第2回目が14.5歳、第3回目が14.6歳であり、平均発症年齢は17.8±3.5歳である。「HPVワクチン接種後神経障害」の症候学的カテゴリーの大分類・中分類は以下のように定義した。

- A. ホメオスタシス症候; A(1): 自律神経症候, A(2): 睡眠・内分泌・炎症症候.
- B. 認知・情動症候; B(1): 認知症候, B(2): 情動症候.
- C. 感覚症候; C(1): 痛み, C(2): 視覚・聴覚・嗅覚・味覚・体性感覚症候.
- D. 運動・ロコモーション症候

この症候学的カテゴリーの大分類・中分類に当てはまる症候リストは以下の通りである。

- A(1): 自律神経症候  
起立調節困難, 失神, 意識消失, めまい, ホットフラッシュ, 動悸, 不整脈, 過呼吸, 息切れ, 呼吸困難, 喘息・咳, 高熱, 微熱, 低体温, 冷感, 多汗, 下痢, 便秘, 吐気・嘔吐, 腹痛, 頻尿, 尿が出にくい.
- A(2): 睡眠・内分泌・炎症症候  
眠れない, 過眠症, 突発性睡眠, 悪夢, 生理が月に数回, 生理の間隔が長い, 生理の出血量が多い, 塊のような生理出血, 黒色の生理出血, 生理痛がひどい, 過食, 体重増加, 食欲不振, 体重減少, 蕁麻疹・発疹, 口内炎, 脱毛.

#### B(1): 認知症候

人の名前がわからない, 記憶障害, 学力低下, 計算力低下, 見当識障害, 登校困難, 幻覚, 幻視, 幻聴, 性格変化, 集中力低下.

#### B(2): 情動症候

倦怠感, 身体が重い感じがする, 疲労感, 気力低下, うつ状態, 視線が気になる, 不安感, 焦燥感, イライラする, 恐怖感, 自殺企図, 暴言, 暴力, パニック.

#### C(1): 痛み

全身疼痛, 関節痛, 筋肉痛, 頭痛, 顎痛, 頸部痛, 肩痛, 腰痛, 背部痛, 腕痛, 手首痛, 手指痛, 股関節痛, 膝痛, 足痛, 足首痛, 足指痛, 足踵痛, 眼痛, 耳痛.

#### C(2): 視覚・聴覚・嗅覚・味覚・体性感覚症候

視野狭窄, 視力障害, 光過敏, 羞明, 音過敏, 味覚過敏, 嗅覚過敏, 搔痒感, 難聴, 耳鳴り, 手足のしびれ, ドライアイ, ドライマウス, 口臭がひどい.

#### D: 運動・ロコモーション症候

寝たきり, 全身麻痺, 半身麻痺, 対麻痺, 顔面麻痺, 腕麻痺, 足麻痺, 脱力, 筋力低下, 歩行困難, 杖歩行, 車椅子, 体が震える, 痙攣.

#### 「HPVワクチン接種後神経障害」の潜伏期間は運動症候と非運動症候で異なる

「HPVワクチン接種後神経障害」は自律神経・内分泌・認知・感覚・運動・免疫の全領域に関わる多彩な病像を呈するが、その発症の仕方(mode of onset)は複雑である。前述の4大ドメイン(ホメオスタシス系・認知情動系・感覚系・運動ロコモーション系)の症状が現れる様式は「同時多発テロ」様ではなく、ドメイン間で潜伏期間(HPVワクチン接種と発症のインターバル)に時間差があるのが通常である。各症状の発症様式は、亜急性発症(週~月の単位)であることが多い。症状の臨床経過は遷延性であり、時に5年以上にわたって進行性の経過をとる。当初、「接種後に生じる症状の発現頻度は低く、重症化することは少ない」といわれていたが、それは誤りであることがその後の調査で明らかとなった。障害が2級レベル(寝たきりではないが、車椅子, 登校困難)の患者が少なくない。

筆者は「HPVワクチン接種後神経障害」の発症様式を統計学的に解析するために、一般財団法人難病治療研究振興財団に登録された137例にみられた112の各症状に関して症候学的潜伏期間を以下のように定義した。潜伏期間=1(1日≤潜伏期間<30日), 潜伏期間=2(30日≤潜伏期間<6カ月), 潜伏期間=3(6カ月≤潜伏期間<1年), 潜伏期間=4(1年≤潜伏期間<2年), 潜伏期間=5(2年≤潜伏期間<3年), 潜伏期間=6(3年≤潜伏期間), 潜伏期間=9(症状が出現せず)である。症候カテゴリーのA, A(1), A(2), B, B(1), B(2), C, C(1), C(2), Dにおける最小潜伏期間の分布(合計137人)を求めた。代表的にA(1)についてのみ、最小潜伏期間の分布を求める手順を以下に示す。

#### 1. A(1)自律神経症候カテゴリーに属する各症候の潜伏期間

東京花子さん(仮名)の場合。

起立調節困難2, 失神3, 意識消失5, めまい3, ホットフラッシュ4, 動悸4, 不整脈5, 過呼吸5, 息切れ4, 呼吸困難4, 喘息・咳4, 高熱3, 微熱2, 低体温3, 冷感3, 多汗3, 下痢3, 便秘3, 吐気・嘔吐4, 腹痛2, 頻尿5, 尿が出にくい5.

東京花子さん(仮名)の場合→カテゴリーA(1)の最小潜伏期間=2

同様な手順で137人の各患者についてカテゴリーA(1)の最小潜伏期間を求め、以下の結果が得られた。

カテゴリーA(1)の最小潜伏期間=1→51人  
カテゴリーA(1)の最小潜伏期間=2→36人  
カテゴリーA(1)の最小潜伏期間=3→24人  
カテゴリーA(1)の最小潜伏期間=4→15人  
カテゴリーA(1)の最小潜伏期間=5→4人  
カテゴリーA(1)の最小潜伏期間=6→1人  
カテゴリーA(1)の最小潜伏期間=9→6人(合計137人)

#### 2. 症候カテゴリーA(1), A(2), B(1), B(2), C(1), C(2), D間における最小潜伏期間の比較(図1)

①最小潜伏期間=1(1日≤最小潜伏期間<30日)の患者が最も多かった症候カテゴリー

A1(自律神経症候), A2(睡眠・内分泌・炎症症候)

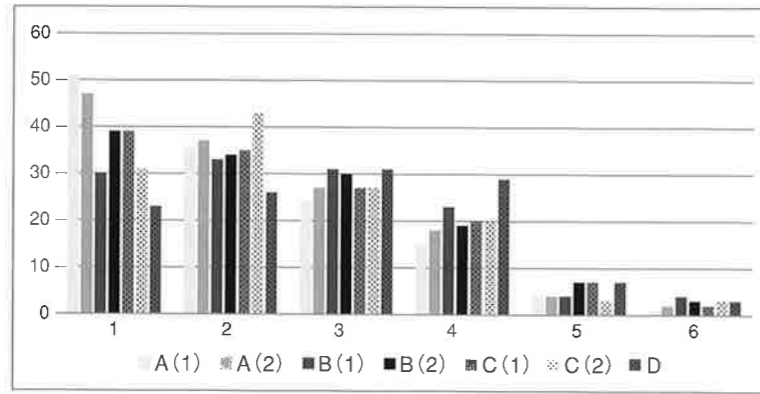


図1 症候カテゴリーA(1), A(2), B(1), B(2), C(1), C(2), D間における最小潜伏期間の比較

A(1)：自律神経症候, A(2)：睡眠・内分泌・炎症症候, B(1)：認知症候, B(2)：情動症候, C(1)：痛み, C(2)：視覚・聴覚・嗅覚・味覚・体性感覚症候, D：運動・ロコモーション症候. 1：30日未満, 2：30日以上, 6カ月未満, 3：6カ月以上, 1年未満, 4：1年以上, 2年未満, 5：2年以上, 3年未満, 6：3年以上. 縦軸の数字は患者数.

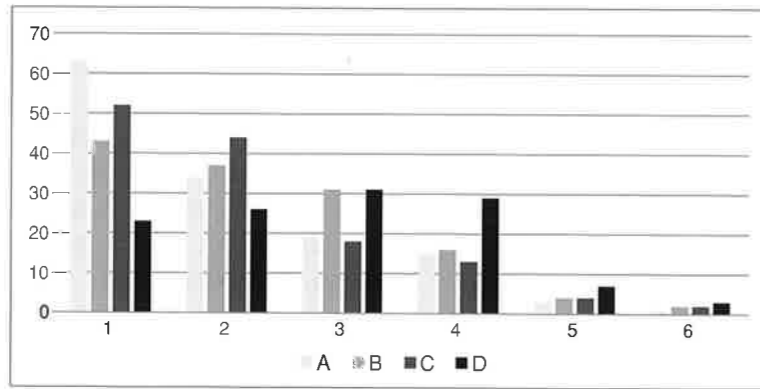


図2 症候カテゴリーA, B, C, D間における最小潜伏期間の比較

A：ホメオスタシス症候, B：認知・情動症候, C：感覚症候, D：運動・ロコモーション症候. 1：30日未満, 2：30日以上, 6カ月未満, 3：6カ月以上, 1年未満, 4：1年以上, 2年未満, 5：2年以上, 3年未満, 6：3年以上. 縦軸の数字は患者数.

B2(情動症候), C1(痛み)

②最小潜伏期間=2(30日≤最小潜伏期間<6カ月)の患者が最も多かった症候カテゴリー

B1(認知症候), C2(視覚・聴覚・嗅覚・味覚・体性感覚症候)

③最小潜伏期間=3(6カ月≤最小潜伏期間<1年)の患者が最も多かった症候カテゴリー

D(運動・ロコモーション症候)

3. 症候カテゴリーA, B, C, D間における最小潜伏期間の比較(図2)

①最小潜伏期間=1(1日≤最小潜伏期間<30日)

の患者が最も多かった症候カテゴリー

A(ホメオスタシス症候), B(認知・情動症候), C(感覚症候)

②最小潜伏期間=3(6カ月≤最小潜伏期間<1年)の患者が最も多かった症候カテゴリー

D(運動・ロコモーション症候)

4. 非運動症候(症候カテゴリーA+B+C), 運動・ロコモーション症候D間における最小潜伏期間の比較(図3)

Chi-Square Analysisでの統計学的検討(非運動症候 vs. 運動・ロコモーション症候)できわめて

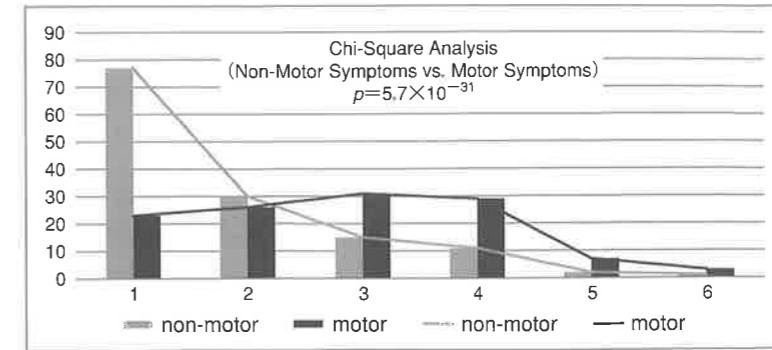


図3 非運動症候, 運動症候間における最小潜伏期間の比較

Non-Motor Symptoms after HPV vaccination : A(ホメオスタシス症候)+B(認知・情動症候)+C(感覚症候), Motor Symptoms after HPV vaccination : D(運動・ロコモーション症候). 1：30日未満, 2：30日以上, 6カ月未満, 3：6カ月以上, 1年未満, 4：1年以上, 2年未満, 5：2年以上, 3年未満, 6：3年以上. 縦軸の数字は患者数.

表1 「HPVワクチン接種後神経障害」の病像は大脳皮質, 基底核, 視床, 辺縁系, 脳幹, 小脳, 下垂体のいずれでも, 単独責任病巣では説明できない

	大脳皮質	基底核	視床	辺縁系	脳幹	小脳	視床下部	下垂体
①自律神経症候	+	-	+	-	++	-	+++	-
②内分泌症候	-	-	+	-	-	-	+++	++
③炎症アレルギー症候	-	-	-	-	-	-	+	-
④認知/情動症候	+++	+	+	+++	+	+	++	+
⑤体性感覚症候	++	+	+++	+	+	-	+	-
⑥視/聴/嗅覚症候	+	-	+	+	+	-	+	+
⑦運動ロコモーション症候	++	+++	+	+	++	+++	+	-

有意な差が明らかとなった( $p=5.7 \times 10^{-31}$ ).

### 「HPVワクチン接種後神経障害」の責任病巣は視床下部である

「HPVワクチン接種後神経障害」は新しい恒常性攪乱症候群である. 筆者も含め, 神経内科の専門医が既知の神経疾患で精通してきた伝統的な神経学的症候学(下位・上位運動ニューロン障害, 偽性球麻痺, パーキンソニズム, 前庭・小脳性運動失調, 脊髄後索性運動失調, アテトーシス, ジストニア, 神経原性疼痛, てんかん発作, 迷走神経反射失神, 片頭痛, 群発頭痛, 緊張型頭痛, 失語, 失行, 失認, POTS, CRPS, 慢性疲労症候群, 身体表現性障害など)のロジックで「HPVワクチン接種後神経障害」の全病像を説明することはどうしてもできない. 筆者が診察した患者の中に, 意識消失発作中に200/分の頻脈を呈した患者(まったく循環器系の疾患のない若い女性)もいた. 自験例ではないが, 意識消

失発作で救急搬送されたが, 心停止を起こして死亡した少女もいる. これらの事象は, 「HPVワクチン接種後神経障害」は単なる身体表現性障害や心因性障害ではないことを明らかに証明する事実である. その症候学的観察から, その病像は大脳皮質, 基底核, 辺縁系, 視床, 脳幹, 小脳, 脊髄, 末梢神経, 筋肉のいずれでも, 単独責任病巣では説明できない(表1). 重要なことは, 自律神経・内分泌・認知・情動・感覚・運動・免疫の全ドメインに関わる病像が1人の患者に重層的に生じている点である. それらのすべてのドメインに関わる病像は, これらのすべてを統合的にコントロールする視床下部が主たる責任病巣である可能性を示唆する. 視床下部障害が視床下部・辺縁系のレシプロカル(双方向性)ネットワーク(図4)を介して波及していく病態から「HPVワクチン接種後神経障害」の多彩な臨床症状を説明可能である<sup>3)</sup>. 正常動物の視床下部が恒常性(ホメオスタシス)機構を維持する

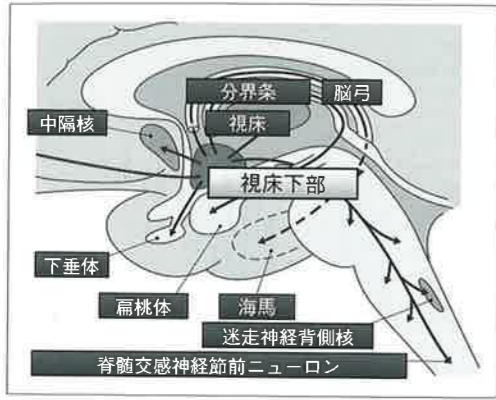


図4 視床下部障害が視床下部・辺縁系ネットワークを介して波及していく病態から「HPVワクチン接種後神経障害」の多彩な臨床症状を説明可能である

(鈴木郁子, 第一章. 自律神経系の概要, やさしい自律神経生理学. 命を支える仕組み, 東京: 中外医学社; p 56. 図15-6より改変引用)

働きは以下の7系統からなる(図5).

- ①自律神経調節系: 視床下部・延髄・脊髄フィードバック機構を介して内臓の恒常性に関与している。
- ②ストレス・ホルモン調節系: 視床下部・下垂体・副腎皮質軸機構を介してストレスから生体を守っている。
- ③神経炎症調節系: 視床下部・交感神経・免疫組織フィードバック機構を介して免疫性反射機構の恒常性に関与している。
- ④意識保持・記憶・情動・認知調節系: 視床下部は意識を保持する調節機能を持つ。視床下部は交感神経・扁桃体軸機構やPapez回路(海馬から脳弓を介し, 乳頭体, 乳頭体視床路, 視床前核, 後部帯状回を経て海馬に戻る回路)を介して記憶促進機能に関わっている。視床下部-下垂体-副腎皮質系のグルココルチコイド分泌機能はグルタミン酸放出を促進して認知機能に関与する。
- ⑤アデノシン適応調節系: 中枢性A1アデノシン受容体(A1 adenosine receptor: A1AR)の活性化は褐色脂肪組織の熱産生の自律神経調節に影響を及ぼして, 動物の低体温化や冬眠機構(hibernation or torpor-state animal)に関与する。中枢性A1アデノシン受容体遮断薬(theophylline)は「HPVワクチン接種後神経障害」の症状(光過敏など)を一

過性に改善する。

- ⑥感覚・疼痛調節系: posterior and lateral hypothalamus.
  - ⑦運動・ロコモーション調節系: perifornical and lateral hypothalamus (locomotor stepping), medial hypothalamus (flight-directed locomotion).
- 「HPVワクチン接種後神経障害」の症候を前述の4大ドメイン(A. ホメオスタシス系, B. 認知情動系, C. 感覚系, D. 運動ロコモーション系)に分けて, それらと上記の視床下部の生理学的な恒常性機構との対応を突き合わせてみたい。
- A. ホメオスタシス系→①②③の攪乱, B. 認知情動系→④⑤の攪乱, C. 感覚系→⑥の攪乱, D. 運動ロコモーション系→⑦の攪乱と仮定すると, 「HPVワクチン接種後神経障害」の多彩な臨床症状は視床下部のHPVワクチン接種後障害に起因する新しい恒常性攪乱症候群として説明可能である。呈示症例のように, 「HPVワクチン接種後神経障害」では不随意運動, 意識低下を伴うてんかん様発作がみられる。それに関して筆者は視床下部・間脳病変による「Penfield症候群」に類似した自律神経発作(偽てんかん発作)と考える<sup>4)5)</sup>。その理由として, 嘔吐, 流涙, 散瞳, 頻脈などの自律神経症候が発作時に著明となること, 発作中の脳波で, 棘波を記録できないこと, 抗てんかん薬が基本的に無効である3点をあげたい。
- 視床下部の機能を一言で表現すれば, 恒常性(生物時計・自律神経・内分泌・免疫)を保つ主役であると同時に, 体性神経系, 自律神経系, 内分泌系, 免疫系が相互に情報交換するクロストークの場である。ベテランの脳神経外科医の体験談から, 下垂体腫瘍の手術で外科的侵襲が視床下部に及ぶと, 「昏睡状態, 33~34℃の低体温, ホルモン補充でコントロールできない尿崩症が起きる」ことを伝え聞く。そのような状況では死亡率は当然高い。また, 視神経脊髄炎では第三脳室周囲の視床下部病変のために病的な過眠症が起きることは神経内科専門医は周知している。また, 視床下部というキーワードで筆者が想起したのが, 本誌の前編集委員長である故亀山正邦(京大神経内科初代教授)の言葉である。すなわち「脳血管障害で一次的におかされるのが大脳の新皮質系。Alzheimer病で一次的に侵され

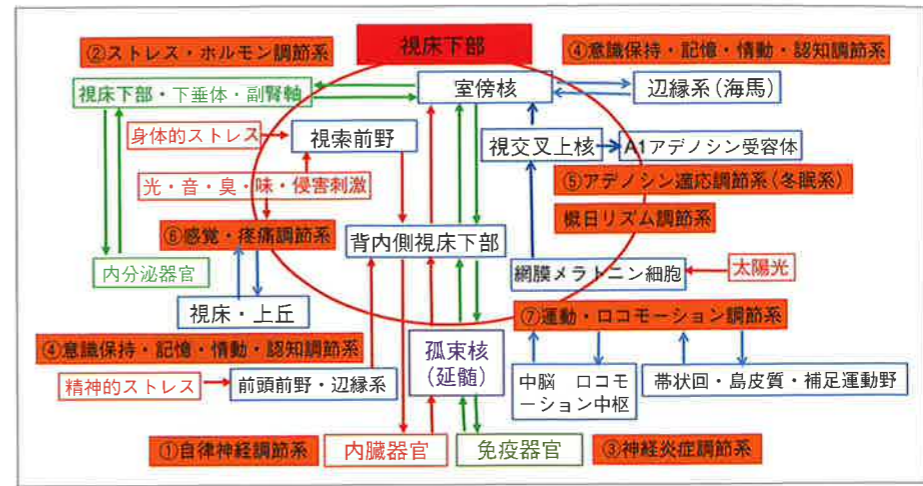


図5 視床下部による7つの「恒常性の調整」システム

るのが辺縁系。視床下部が一次的に侵される疾患はきわめて稀である。」という亀山先生の豊富な臨床病理学的経験に依拠した明快な言葉である。確かに, これまでわれわれが精通してきた古典的な神経症候学において視床下部の神経症候学は盲点であったといえよう。したがって, 視床下部の生理学や病態に関して, 知識をまとめておくことは意味がある。

「HPVワクチン接種後神経障害」を脳のdecision making processからみる

彦坂興秀は, ヒトを含めた動物が無意識的あるいは直感的なプロセスで一定の決断(decision)に基づいて行動する大脳基底核の神経機構に注目している。Sigmund Freudは“The decision should come from the unconscious, somewhere within ourselves.”と, Albert Einsteinは“The only real valuable thing for our decision is intuition.”と言った。Sigmund Freudが言った“somewhere”こそが視床下部である。筆者の考えでは4種類のdecision making process(How can our brain make a decision?)がある。(1)視床下部の恒常性機能に基づいた本能的決断(instinct-oriented decision, choosing survival instead of death)。餌を求めるのがfightで捕食動物や天敵から逃げるのがfrightである。Fightもfrightもできない状況下ではfreezeを選択する。(2)大脳基底核の自動的選択に基づいた決断(reward-oriented decision,

choosing gain instead of loss)。自動的に報酬のあるものを選択して, ないものを選択しない。(3)大脳辺縁系の感情に基づいた決断(emotion-oriented decision, choosing likes instead of dislikes)。直感的に好きなものを選択して, 嫌いなものを選択しない。(4)大脳前頭前野による理性に基づいた決断(reason-oriented decision, choosing reasonable idea instead of unreasonable idea)。脳の進化の切り口からみると, (1)は植物脳(生命脳)である視床下部が, (2)は爬虫類脳である大脳基底核が, (3)は哺乳類原脳である大脳辺縁系が, (4)は新哺乳類脳である大脳新皮質が関与するdecision making processであり, (1)→(2)→(3)→(4)の順にdecision making processも進化を遂げてきたのであろう(図6)。これら4パターンの中で, 視床下部が関与するのは死ではなく, 生を選択する最も基本的な行動決断(instinct-oriented decision)である。視床下部が調節する自律神経系が「生命神経系」と呼ばれる所以がここにある。

光, 音, 臭い, 味, 温度, 重力, 血圧, 髄液圧などのセンサーは, 生体の生存にとって有益か(栄養になる餌がある, 飲める水がある)あるいは生体の生存にとって危険か(過度の紫外線, 捕食動物の足音, 捕食動物の臭い, 毒キノコの味や臭い, 過度の高温や寒冷)を知らせて探索行動や回避行動を取らせる側面がある。この情報処理プロセスがまさに視床下部による本能的決

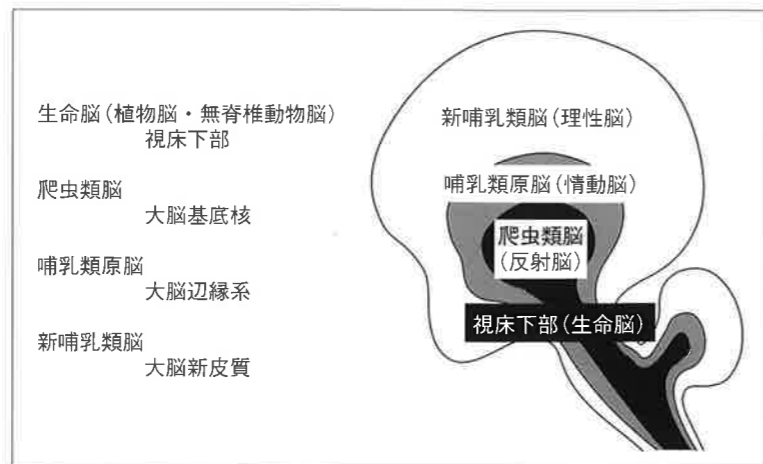


図6 マクリーンによる脳の三位一体仮説  
 (日本動物学会・監. シリーズ21世紀の動物化学7. 阿形清和・小泉 修・共編. 第4章. 昆虫の微小脳: 脳進化の一つの頂点. 神経系の多様性. その起源と進化. 東京: 培風館より改変引用)

断(選択) (instinct-oriented decision, choosing survival instead of death)である。これらのセンサーにはTRPファミリー(一過性受容器電位)とGPCR(G蛋白質共役受容体)が関与している。TRPは熱、カプサイシン、浸透圧、気圧のセンサーを演じる機械受容器であり、GPCRは匂い物質、味物質、視物質のセンサーを演じる化学受容器である。TRPファミリーやGPCRを介して危険な情報を察知した場合は「危険」と認識し、本能的に忌避行動(回避行動)をとるのに関与しているのが視床下部である。「HPVワクチン接種後神経障害」の患者では、このような本能系の機能の攪乱の結果、健康人にとっては何ともない明るさと強さの光などのストレスに対して、fightもfrightもできない状態になっている。光、音、臭い、味、温度、重力、気圧などの刺激のセンサーであるTRPファミリーを介して、危険な情報を察知した場合は「ハザード」と認識し、本能的に忌避行動(回避行動)をとるのに関与するのが視床下部である。この「ハザード」認識プロセスにおける攪乱、これこそが「HPVワクチン接種後神経障害」の光・音過敏行動(昼でも、部屋の遮光カーテンを閉めつけて、サングラスをかけ、夜でもテレビを見るときはサングラスをかける。物音が嫌なのでイヤホンをいつもしている)と解釈できる。視床下部に入る外界刺激のセンサー(TRP

ファミリー)が全部、個々にやられているというのは考えにくい。単一のセンサーの誤作動だけではすべてを説明できない。やはり、TRPファミリーのセンサーレベルの障害ではなく、さまざまなレパートリーの異なるセンサー(TRPV4, TRPA1. ...)からの神経情報の処理部分(視床下部)の機能の攪乱と考える。「視床下部の中のどこなのか?」という問題であるが、その候補部位としては、身体的ストレス情報の入力装置(視索前野)、非身体的ストレス情報の入力装置(背内側視床下部)、ストレス反応の出力装置(室傍核)が考えられる。「いつもサングラスをかけたり(サングラス徴候)、イヤホンをする」というのは行動生理学的に考えると「光や音に対する回避行動(忌避行動)」である。すなわち、本能行動である。

すでに概念が確立された疾患の視床下部病変による症候学をまとめる

「HPVワクチン接種後神経障害」の症候学を理解するうえで、既知の疾患の視床下部病変で起こる症候やこれまでの知見を体系的にまとめることは有益である。

1. 視床下部病変で自律神経症候が起こる

- ①高体温(視神経脊髄炎、汎下垂体機能不全、脳死)、②低体温(特発性視床下部機能障害)、③ナルコレプシー(頭蓋咽頭腫、視神経脊髄炎)、

④restless legs症候群(視床下部ドーパミン細胞群a11の機能異常)、⑤過換気/呼吸性alkalosis(悪性リンパ腫の視床下部病変)。

2. 視床下部病変で内分泌症候が起こる

- ①乳汁漏出、無月経(プロラクチノーマ)、②無精子症、勃起不全(性腺機能低下)、③中枢性思春期早発症、低身長(過誤腫)、④尿崩症(腫瘍、脳死)、⑤SIADH(視神経脊髄炎)、⑥高Na血症(脳死)、⑦低Na血症(脳死、汎下垂体機能不全)、⑧過食、肥満(腫瘍、Prader-Willi症候群)、⑨食欲不振、無月経(頭蓋咽頭腫、神経性無食欲症)、⑩低レプチン血症、低エストロゲン血症、性腺刺激ホルモン放出ホルモンの分泌低下(神経性無食欲症)。

3. 視床下部病変でアレルギー症候が起こる

- ①視床下部-下垂体-副腎皮質軸はアレルギー反応を修飾する、②体内時計はアレルギー反応を制御する鍵の一つ。体内時計遺伝子がTNF-α産生を制御する、③視床下部には自然免疫細胞(マスト細胞)がある、④病原微生物が炎症を惹起するとToll-like receptorsを介して自然免疫が賦活され、視床下部体温調節中枢のset-pointを変化させて発熱が起こる、⑤視床下部のμオピオイド受容体はストレス喘息に関与する。

4. 視床下部病変で認知情動症候が起こる

- ①抑うつ、感情をコントロールできない、視線恐怖、対人恐怖、学校の授業についていけない、注意障害、遂行機能障害、作業手順を確認しながらでないと、郵便局の配達仕分け作業ができない、障害枠での就労、記憶力障害(頭蓋咽頭腫)、②認知行動障害(過誤腫)、③全身倦怠感(視神経脊髄炎)。

5. 視床下部病変で意識障害が起こる

- ①意識障害(汎下垂体機能不全)、②意識を保持する機構として、視床下部調節系、上行性網様体賦活系、視床皮質反響回路、前脳基底部(Mynert基底核)がある。

6. 視床下部病変で感覚症候が起こる

- ①頭痛発作時に視床下部脳血流が増加、血漿オレキシンA濃度が低下、光・音・匂い過敏を伴う、室傍核が関与。Cortical spreading depressionは視床下部の室傍核に影響を及ぼす(片頭痛)、②視床下部が関与して、海綿静脈洞部の内頸動

脈の拡張が起こり、一定の周期で一定の時刻に頭痛が群発する(群発頭痛)、③アンジオテンシンIIは味覚器に作用する。視床下部のNa/糖ホメオスターシス維持機構は「味覚」を介する(塩味感受性を低下→食塩摂取量を増加。甘味感受性を増加→糖分摂取量を減少)。

7. 視床下部病変で運動症候が起こる

- ①歩行障害、転倒(出血、腫瘍)、②てんかん、痙攣重積(腫瘍、視神経脊髄炎)、③笑い発作(過誤腫)、④ヘミバリスム(視床下核の脳梗塞)、⑤舞踏運動、バリスム、失調歩行(歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症)、⑥手の不随意運動と斜頸(過誤腫)、⑦視床下部の脳深部刺激療法は運動機能を改善する(Parkinson病)。

医原性神経疾患全体における「HPVワクチン接種後神経障害」の位置づけをどう考えるか

日本の神経内科学の起源や歴史は、キノホルムを原因とする中毒性疾患である亜急性性脊髄・視神経・末梢神経症(subacute myelo-optic neuropathy: SMON)、有機水銀中毒(水俣病)、一酸化炭素脳症(三井炭鉱爆発)、サリンによる神経筋接合部障害(松本サリン事件)、変異型Creutzfeldt-Jakob病(汚染肉骨粉)、脳硬膜移植プリオン病(汚染硬膜輸入)、ポケモンてんかん(映像の健康被害)など医原性疾患や中毒性疾患、環境関連障害との関わりが大きい。ここに来て、新たに参入してきた「HPVワクチン接種後神経障害」の医原性神経疾患全体における位置づけを考える必要がある。筆者がまとめた医原性神経疾患の体系を以下に示す。

【ワクチン関連】①予防接種後急性散在性脳脊髄炎(狂犬病、種痘、麻疹、日本脳炎、インフルエンザ、百日咳、ジフテリア、破傷風、ムンプスなど。ワクチン接種後2~15日以内に急性に起こる)、②予防接種後Guillain-Barré症候群(インフルエンザ、狂犬病、BCG、破傷風、B型肝炎、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、ポリオなど。ワクチン接種後3週間以上して急性に起こる)、③予防接種後ナルコレプシー(2010年頃のH1N1インフルエンザワクチン接種でナルコレプシー患者がSwedenやFinlandで多発した。Lancet Neu-

rology 2014), ④HPVワクチン→「HPVワクチン接種後神経障害」。

【サイトカイン関連】インターフェロン $\alpha$ →インターフェロン脳症(情動気分障害, 認知症, 意識障害, 痙攣)。

【抗ウイルス薬関連】①アシクロビル, ②バラシクロビル, ③ピダラビン, ④ガンシクロビル, ⑤ホスカルネット, ⑥オセルタミビル→脳症(精神症状, 意識障害, 振戦, けいれん, 不眠, 幻覚, 認知症)。

【ホルモン関連】①副腎皮質ステロイド薬→ステロイド精神病(多彩な精神症状), ②経口避妊薬(黄体・卵胞ホルモン)→脳血栓症。

【受容体刺激薬・遮断薬関連】①ドパミン受容体刺激薬→衝動制御障害, ②NMDA受容体阻害薬(ケタミン)→統合失調症様症状, ③抗ヒスタミン薬(H1受容体拮抗薬)→眠気, 認知機能障害, 記憶障害(脂溶性が高く, 血液脳関門を容易に通過し, 視床下部に作用する), ④ $\beta$ 遮断薬(アドレナリン $\beta$ 受容体遮断薬)→うつ。

【伝達物質取り込み阻害薬関連】レセルピン(アドレナリン作動性ニューロン遮断薬)→うつ。

【カルシウム拮抗薬関連】塩酸フルナリジン→うつ・錐体外路症状(痙攣, 振戦, 固縮, 無動, 仮面様顔貌, 前傾前屈姿勢, 口唇ジスキネジア, 歩行障害)。

【消化器系治療薬関連】①キノフォーム→SMON, ②メトロニダゾール→メトロニダゾール誘発性脳症。

### 「HPVワクチン接種後神経障害」の診断では既知の非医原性疾患を鑑別しなければならない

「HPVワクチン接種後神経障害」の診断で鑑別しなければならない既知の非医原性神経疾患のリストを以下にまとめる。

①間脳・下垂体系の脳腫瘍：頭蓋咽頭腫, 過誤腫, 下垂体腺腫。

②脳炎：Virus性脳炎, Bickerstaff脳幹脳炎。

③自己免疫性疾患：視神経脊髄炎(抗アクアポリン4抗体陽性), 自己免疫性辺縁系脳炎(抗NMDA受容体抗体・抗VGKC複合体抗体・抗AMPA受容体抗体・抗GABA受容体抗体・抗GluR抗体),

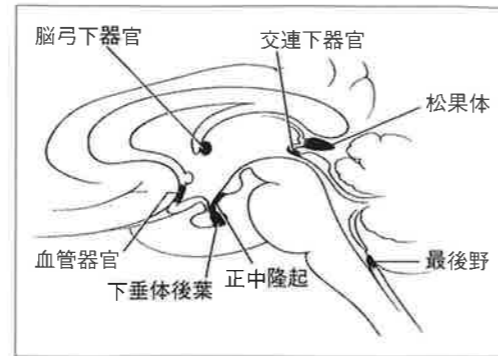


図7 脳の窓(玄関, 港)である脳室周囲器官には血液脳関門がない(その代わりにTRPファミリー・センサーを持つアストログリア・血管内皮細胞網が脳を防御している)

Morvan症候群(抗VGKC複合体抗体陽性脳炎), 急性散在性脳脊髄炎, 多発性硬化症, Guillain-Barré症候群, 慢性脱髄性多発根神経炎, 重症筋無力症。

④傍腫瘍性神経症候群(生殖器系の癌)：Hu抗体関連脳脊髄炎(睾丸癌, 乳癌), Yo抗体関連小脳失調症(子宮癌, 卵巣癌, 乳癌), 辺縁系脳炎(睾丸癌, 乳癌, 未分化奇形腫), オブソクローヌス-ミオクローヌス症候群(乳癌), amphiphysin関連全身硬直症候群(乳癌)。傍腫瘍性神経症候群(生殖器系の癌)では, ニューロンの細胞質の抗原蛋白を認識する抗体(抗Yo抗体, 抗Ri抗体, 抗Hu抗体, 抗Ma抗体), ニューロンの細胞膜の抗原蛋白を認識する抗体(抗電位依存性カリウムチャネル抗体, 抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体)が知られており, 抗原蛋白は発生段階で神経細胞の分化に関与し, 神経回路の発生・維持に関与している可能性が指摘されている。

⑤その他：化学物質過敏症, 脳髄液漏出症候群, 線維筋痛症, 慢性疲労症候群, Gulf War症候群, 非痙攣性てんかん重積, 脳血管炎, Fabry病, 身体表現性障害, 統合失調症, 双極性精神障害。

「HPVワクチン接種後神経障害」と線維筋痛症の症候には類似点があるが, 注意深く比較すると, 「HPVワクチン接種後神経障害」の患者は静かで非攻撃的で, 自分から多くを語らず, 顔をしかめるなどの表情表現を現さないのに対して<sup>9)</sup>, 線維筋痛症の患者は多弁的で, 攻撃的・易怒的

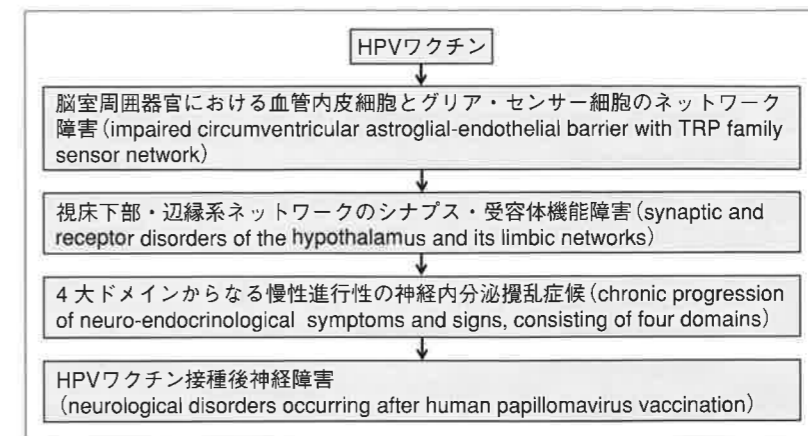


図8 「HPVワクチン接種後神経障害」は脳室周囲器官の障害から始まる

で, 全身で痛みを身体表現するところが大きく異なる。すなわち, 病歴を取っている段階で両者の区別はできる。「HPVワクチン接種後神経障害」に高頻度に見られる「サングラス徴候」は線維筋痛症ではきわめて稀である点も両者を鑑別する参考となる。「HPVワクチン接種後神経障害」のプライマリーな病態は視床下部機能の障害であり, 線維筋痛症のプライマリーな病態は疼痛・情動関連機能の障害と考えられる。

### 「HPVワクチン接種後神経障害」は脳室周囲器官の障害から始まる

これまで述べてきたように, 「HPVワクチン接種後神経障害」の解剖学的診断(anatomical diagnosis)は視床下部・辺縁系ネットワークの神経内分泌攪乱(neuro-endocrine disorders of hypothalamo-limbic networks)である。「HPVワクチン接種後神経障害」の想定される病因論的診断(etiological diagnosis)として, 筆者はHPVワクチン接種後に生じた血管内皮・血液脳関門の慢性障害(chronic vascular endothelial and blood-brain-barrier impairment after HPV vaccination)を最も考えている。一般的に血液脳関門を破壊・損傷するワクチン成分として, これまでデオキシコール酸ナトリウム(sodium deoxycholate), グルタミン酸ナトリウム(monosodium glutamate), ポリソルベート80(polysorbate 80)などが知られており, 実際, ポリソルベート80はHPVワクチンにも含まれている(Vaccines and the Blood-

Brain-Barrier by David Rothseum, 2009)。筆者は「HPVワクチン接種後神経障害」の病態生理として, 第三脳室周囲の脳室周囲器官(circumventricular organs: CVO), 別名「脳の窓」(window of the brain)における血管内皮細胞とグリア・センサー細胞のネットワーク(図7)の障害(vascular endothelial and glial sensor network damages)を提唱している。箇条書きにまとめると以下のようなになる(図8)。視床下部を首座に置く脳室周囲器官, 別名「脳の窓」は4大ドメインである自律神経・内分泌・炎症系, 運動神経系, 感覚神経系, 認知情動神経系と密接な神経ネットワークを構成している(図9)。

【causative flow】外因(HPVワクチン)。

【pathophysiological flow】

①脳室周囲器官における血管内皮細胞とグリア・センサー細胞のネットワーク障害(impaired circumventricular astroglial-endothelial barrier with TRP family sensor network)。

②視床下部・辺縁系ネットワークのシナプス・受容体機能障害(synaptic and receptor disorders of the hypothalamus and its limbic networks)。

【symptomatic flow】

4大ドメインからなる慢性進行性の神経内分泌攪乱症候(chronic progression of neuro-endocrinological symptoms and signs, consisting of four domains)。

ワクチン接種から30日未満に発症ピークを示したA(1)(自律神経症候), A(2)(睡眠・内分泌・

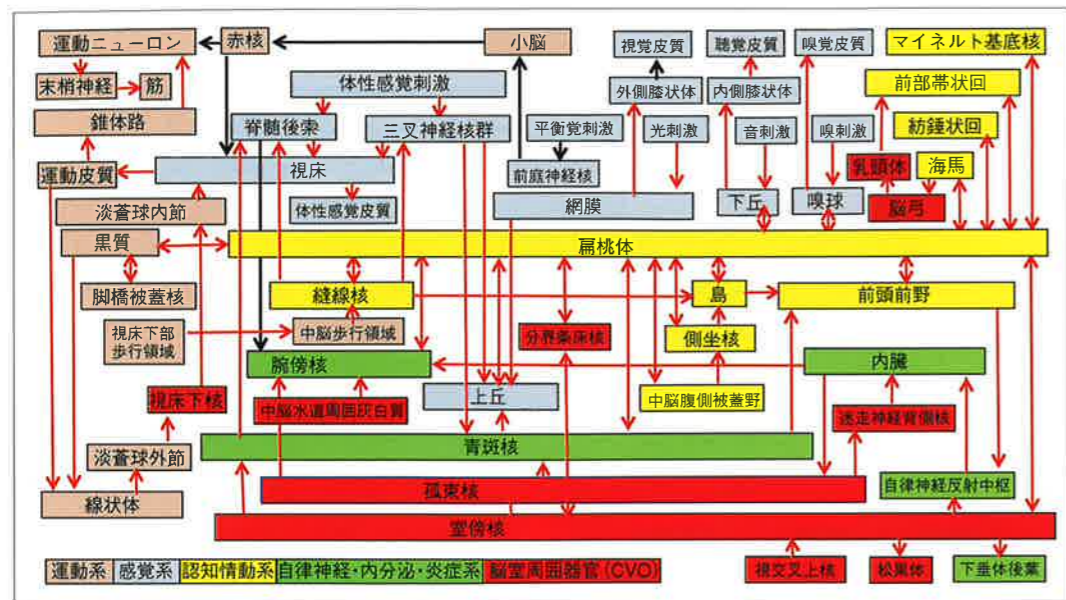


図9 脳室周囲器官(脳の窓)は4大ドメインである自律神経・内分泌・炎症系、運動神経系、感覚神経系、認知情動神経系と密接な神経ネットワークを構成している

炎症症候), B(2)(情動症候), C(1)(痛み)は「脳の窓(脳室周囲器官)」に近い「視床下部」の障害によると解釈される。ワクチン接種から30日以上、6カ月未満に発症ピークを示したB(1)(認知症候), C(2)(視覚・聴覚・嗅覚・味覚・体性感覚症候)は「脳の窓」から少し遠い「視床下部と辺縁系のネットワーク」の障害によると解釈される。ワクチン接種から6カ月以上、1年未満に発症ピークを示したD(運動・ロコモーション症候)は「脳の窓」からさらに遠い「視床下部と前頭側頭運動野のネットワーク」の障害によると解釈される。

脳室周囲器官の7つの一般的特徴は以下の通りである。①脳脊髄液・血液関門の役割を果たし、脳脊髄液圧のセンサーである。②血液脳関門によって保護されていない。③血管が豊富な「神経血管単位」である。④化学受容器引金帯(chemoreceptor trigger zone)である。血液を介して化学物質に暴露されている。⑤神経炎症(neuroinflammation)の舞台である。モノアミン分泌細胞, 自然免疫細胞(ミクログリアやマスト細胞)が豊富に存在する。⑥代謝性疾患の標的となる(例: Wernicke脳症), ⑦液性自己免疫疾患の標的となる(例: 視神経脊髄炎)。

### 結語

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン接種後神経障害の症状は、運動ロコモーション系(バランスが取れない, 歩けない, 痙攣や振るえ), 感覚系(手足が痛い, 頭痛, 光がまぶしい, 音がうるさい, 匂いが嫌, 味覚変化, 生理痛), ホメオスタシス系(朝起きられない, 日中眠い, 発熱, 食欲低下, 体重減少, 生理不順, 尿が多すぎる, 乳汁が出る), 認知・情動系(意欲低下, 疲れやすい, 集中力低下, 顔が覚えられない, 計算困難, パニック, 成績低下, 登校困難)の4カテゴリーに分類できる。これらの症候は大脳皮質, 基底核, 辺縁系, 視床, 脳幹, 小脳, 末梢神経, 筋の単独責任病巣では説明できず, 自律神経・内分泌・認知・感覚・運動・免疫の全ドメインに関わる症候が一患者に重層的に生じるので, 全ドメインを統合的に支配する視床下部がHPVワクチン後神経障害の責任病巣部位である可能性が高い。HPVワクチン後神経障害は全ドメイン領域に関わる多彩さが特徴である。神経・内分泌・免疫系の全情報の流れは脳室周囲器官を通過するので, その流れが脳室周囲器官の機能障害によって乱れると多彩な症状が出現すると

考えられる。なんらかのプロセスで脳室周囲器官の障害をきたし、視床下部における神経・内分泌・免疫系の機能障害が生じ、最終的に多彩な症候を呈するという病態仮説を提唱した。

統計解析(図1-3)に多大のご指導を賜った藤野公裕博士(帝京大学医学部附属溝口病院神経内科・脳卒中センター)に深謝する。

### 文献

- 1) Nishioka K, Yokota S, Matsumoto Y. Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human papillomavirus vaccination associated with neuro-immunopathic syndrome (HANS). *Int J Rheum Dis* 2014 ; 17 Suppl 2 : 6.
- 2) 横田俊平, 黒岩義之, 中村郁朗, ほか. 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臨床的総括と病態の考察. *日本医事新報* 2015 ; 4758 : 46-53.
- 3) Stevens FL, Hurley RA, Taber KH. Anterior cingulate cortex. Unique role in cognition and emotion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011 ; 23 : 121-5.
- 4) Penfield W. Diencephalic autonomic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 1929 ; 22 : 358-74.
- 5) Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and Functional Anatomy of the Human Brain*. London : J and A Churchill Ltd ; 1954. p. 20-40, p. 412-37.
- 6) Hirai T, Kuroiwa Y, Hayashi T, et al. Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system : Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis. *The Autonomic Nervous System* 2016 ; 53 : 49-64.

### <Abstract>

We had proposed a new syndrome, HANS (human papilloma virus[HPV] vaccination-associated neuro-immunopathic syndrome) in 2014. The latent period was often longer than 6 months, between the first HPV vaccination and the time when HANS patients began suffering from a number of symptoms. Such a delayed onset of adverse reactions is very unusual in those after vaccination against viruses other than HPV. We noted four symptomatic domains ; (1) autonomic, endocrine and inflammatory symptoms, (2) emotional and cognitive symptoms, (3) environmental hypersensitivity and pain symptoms, and (4) locomotion and motor symptoms. Clinical symptoms associated with the four

domains not only overlapped within a single patient but also existed across patients. The important symptoms claimed by each HANS patient were sleep disorders (insomnia, hypersomnia, and narcolepsy-like sudden sleepiness), fatigue, memory impairment, environmental hypersensitivity (photophobia, phonophobia, hyperosmia and hypergeusia), headache, widespread pain, locomotion disorder, involuntary movements, and loss of consciousness. The convulsive seizures in HANS were associated with lacrimation, tachycardia, dilated pupils, shivering, respiratory distress, and altered emotional behaviors, and were similar to autonomic diencephalic epilepsy (Penfield syndrome) described by Penfield, and the cingulate epilepsy syndrome due to excessive cingulate activity. HANS patients with extreme photophobia were wearing sunglasses regardless of day and night. This "sunglass sign" was very helpful for differentiating HANS from other diseases such as fibromyalgia, or chronic fatigue syndrome, which usually lacked this sign. Their symptoms led to a disturbance in daily activities, and a decline in academic performance. Use of a wheelchair and/or a cane was frequent. HANS patients clinically mimicked torpor-like state in animals. Central activation of the A1 adenosine receptor (A1AR) has been known to influence autonomic regulation of brown adipose tissue thermogenesis, and to induce a hypothermic, torpor-like state in the animal. Theophylline is known to block central A1AR activation, and was useful for symptomatic relief in some HANS patients.

Recent Japanese study objectively determined the nature of HANS disorders by use of single photon emission computed tomography (SPECT), endocrine function tests and electroencephalography (EEG). SPECT images indicated profound hypo-activity in the thalamus, as well as prominent hypo-perfusion in the anterior cingulate cortex. Diurnal variation test in ACTH and cortisol concentrations showed absence of circadian rhythm. Other endocrine function tests also suggested hypothalamic dysfunction. EEG showed abnormal generalized paroxysmal bursts of large sharp waves or small spikes in HANS patients.

The hypothalamus integrally controls autonomic, endocrine, and neuro-inflammatory regulations, and is concerned in certain elements of behavior and emotion. Hypothalamic command signals are responsible for the driving of locomotion. The hypothalamus is known to reduce nociceptive pain, and is the site engaged in the circuitry of pain modulation. Therefore, the likely focus in HANS should be on the hypothalamus and the circumventricular organs around the third ventricle, characterized by leaky blood brain barrier. The most critical question concerning adverse reactions after HPV vaccination is whether or not they are psychogenic. We are now confident that HANS disorders are not of psychogenic origin but are derived from neuro-endocrinological disorders of hypothalamus and its limbic networks.



# Neurological Medicine

# 神経内科®

## 特集I ドパミンと神経機能

VOL.85 NO.5

- ドパミン受容体：概説／枝川義邦
- 基底核回路とドパミン／藤山文乃
- ドパミンと運動機能／松本英之ほか
- ドパミンと認知機能／太田晃一
- ドパミンと報酬系／藤本健一
- ドパミンと動機づけ・学習／齊藤勇二ほか
- D4, D5受容体の役割／三輪英人
- Parkinson病の病態・治療における  
ドパミン神経系およびセロトニン神経系の役割／大野行弘

## 特集II ヒトパピローマウイルス ワクチン接種後の神経障害

- 産婦人科からみたヒトパピローマウイルスワクチン／打出喜義
- ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の中枢神経障害を  
中心とする多彩な病態をどのように把握するか：  
わが国と諸外国の調査成績の検討／西岡久寿樹
- 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：小児科の視点から／横田俊平ほか
- ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：  
神経内科医の立場から／池田修一
- ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：  
他覚的検査所見について／平井利明ほか
- ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：  
自己免疫性脳症の範疇から／荒田 仁ほか

## Review

- ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：  
その病態仮説／黒岩義之ほか

Nov. 2016

科学評論社