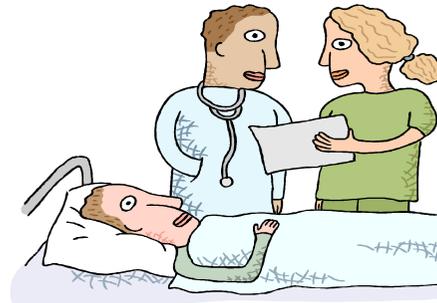


平成27年度 乃木坂スクール (2015.6.18.)

小児科医からみた 子宮頸癌ワクチンの光と影

横浜市立大学

横田俊平



予防接種の歴史



天然痘の患者



Mary Whatley Montague

1689年、英国貴族の家に生まれる。
1712年、ウォートレー氏と駈落ち結婚。間もなくメアリーは天然痘に罹患し一命を取りとめたが、全身に残った癍痕のため 美貌を失った。
1716年、夫がオスマン帝国大使に任命され、一緒に赴いた。そこで人痘法をみた。
帰国後に英国で天然痘の流行が始まると、反対意見があるなかで、人痘接種を開始した。人痘接種は英国で大ブームとなった。
天然痘の発症率・死亡率は驚異的に改善したが、約2%は重症化し死亡した。



Edward Jenner



220年前！

□ 人痘から牛痘へ

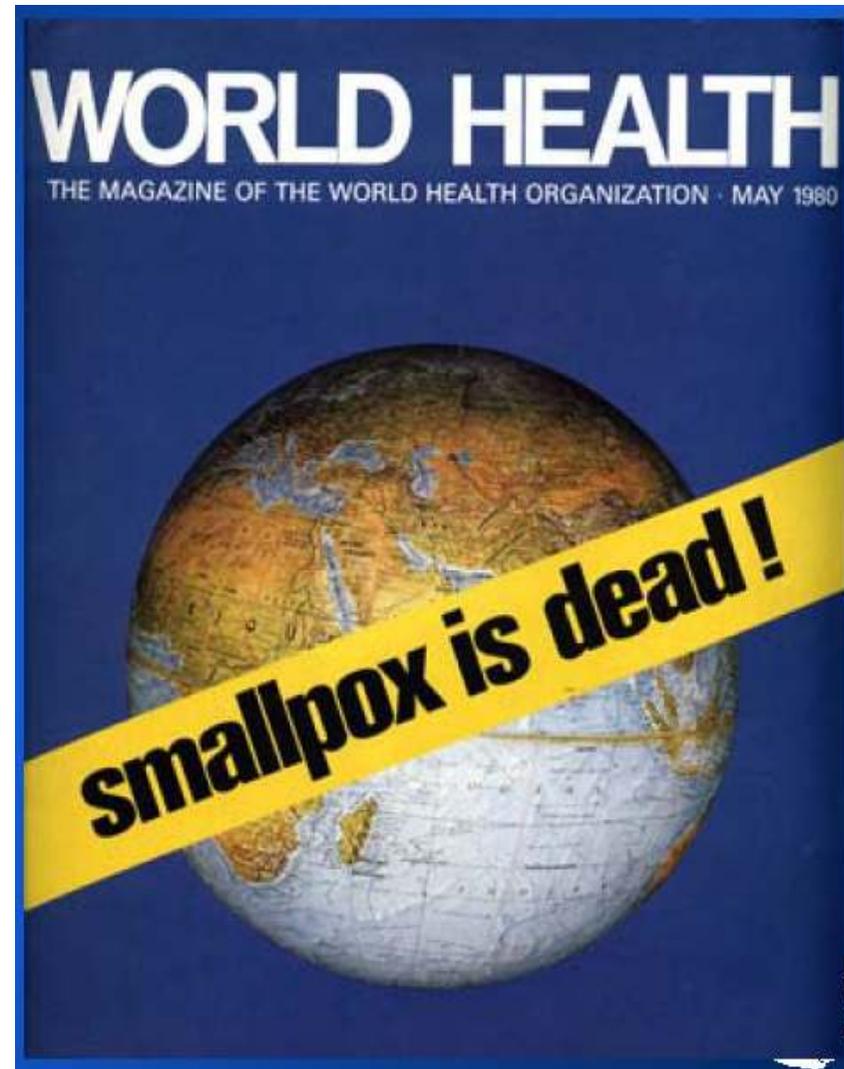
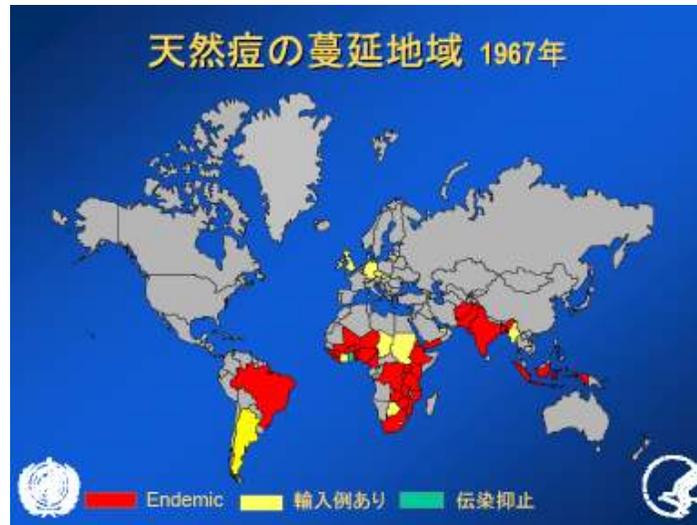
1798年、Jennerは牛痘による種痘法を開発し、使用人の8歳の息子に接種をした。その成功により種痘は急速に欧州に広がった。
しかし、「牛痘を接種すると、牛になる」などの偏見があり、医学界には認められなかった。

□ わが国の種痘

1824年、中川五郎治（ロシア抑留民）
1849年、佐賀藩 榎林宗達
1859年、伊東玄朴ら、お玉が池種痘所（→東大）

天然痘の撲滅

1980年に WHO による 根絶宣言



予防接種の臨床的効果

定期接種

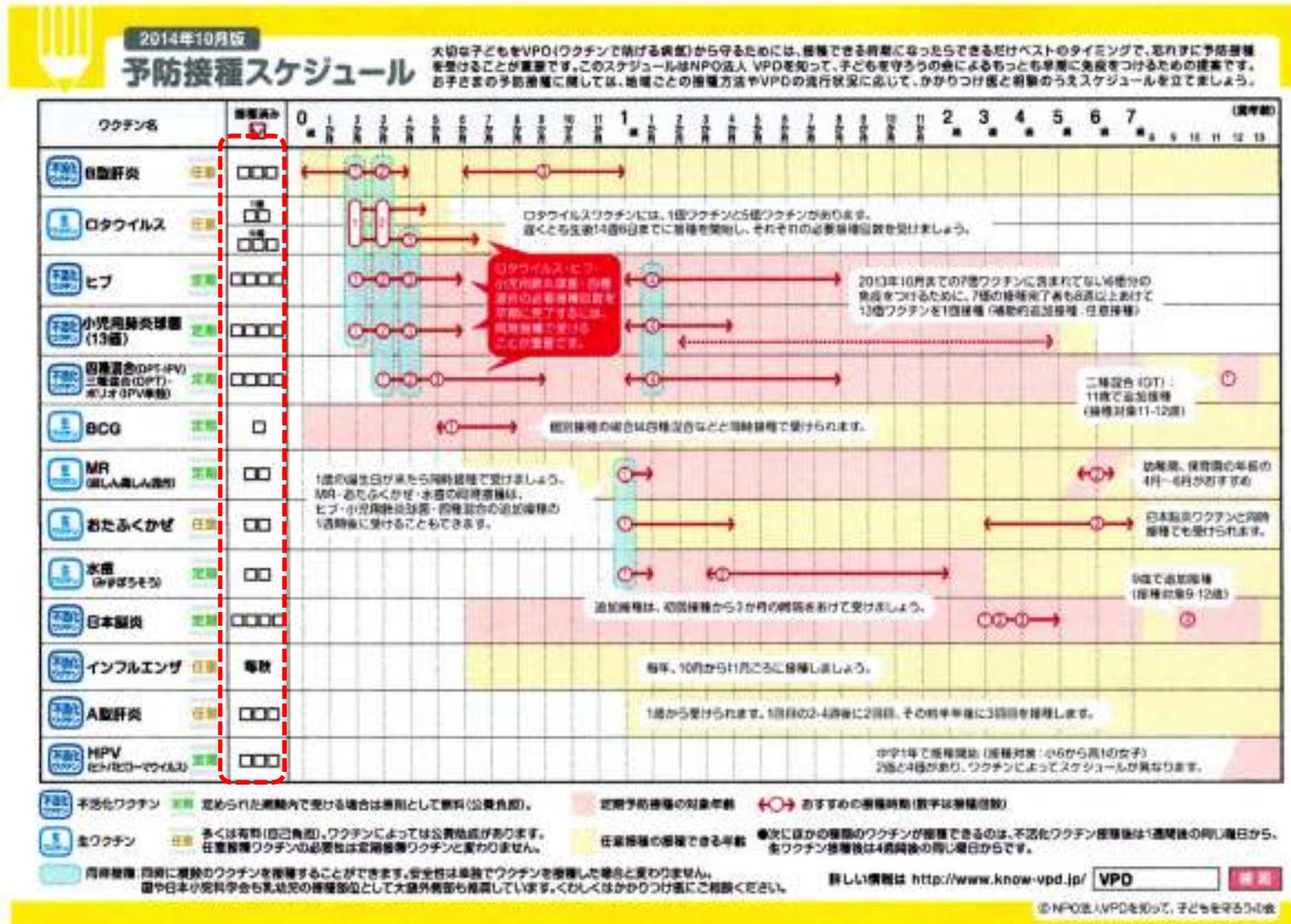
(全額公費負担)

三種混合 (DPT) ・麻疹風疹混合 (MR)
二種混合 (DT) ・日本脳炎
小児肺炎球菌ワクチン
ヒブ (Hib) ワクチン
4種混合ワクチン (DPT-IPV)
子宮頸がんワクチン

任意接種

おたふくかぜ
水ぼうそう
B型肝炎ワクチン
ロタワクチン
...など

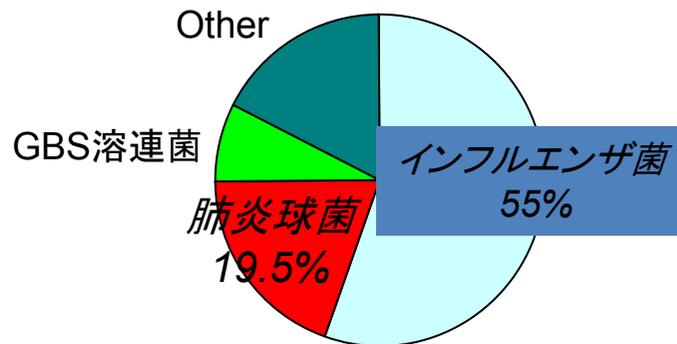
7歳までの予防接種スケジュール



子ども達は幼少期に40回ものワクチン接種を行っている。

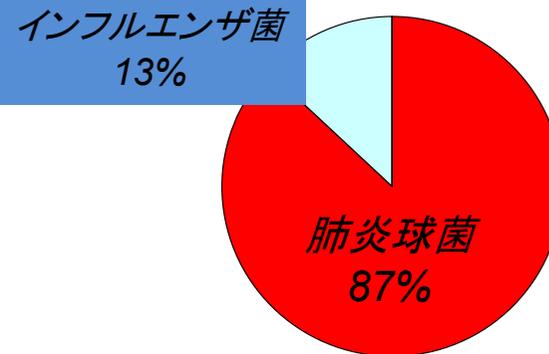
小児期のインフルエンザ菌と肺炎球菌感染症 ワクチンの効果＝光！

細菌性髄膜炎(<15歳)



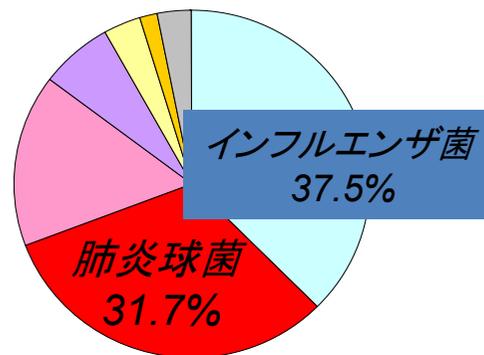
砂川他. 感染症誌2008; 82(3): 187-197

菌血症(=<3歳)



西村他. 日児誌2005; 109(5): 623-629

細菌性中耳炎(<6歳)



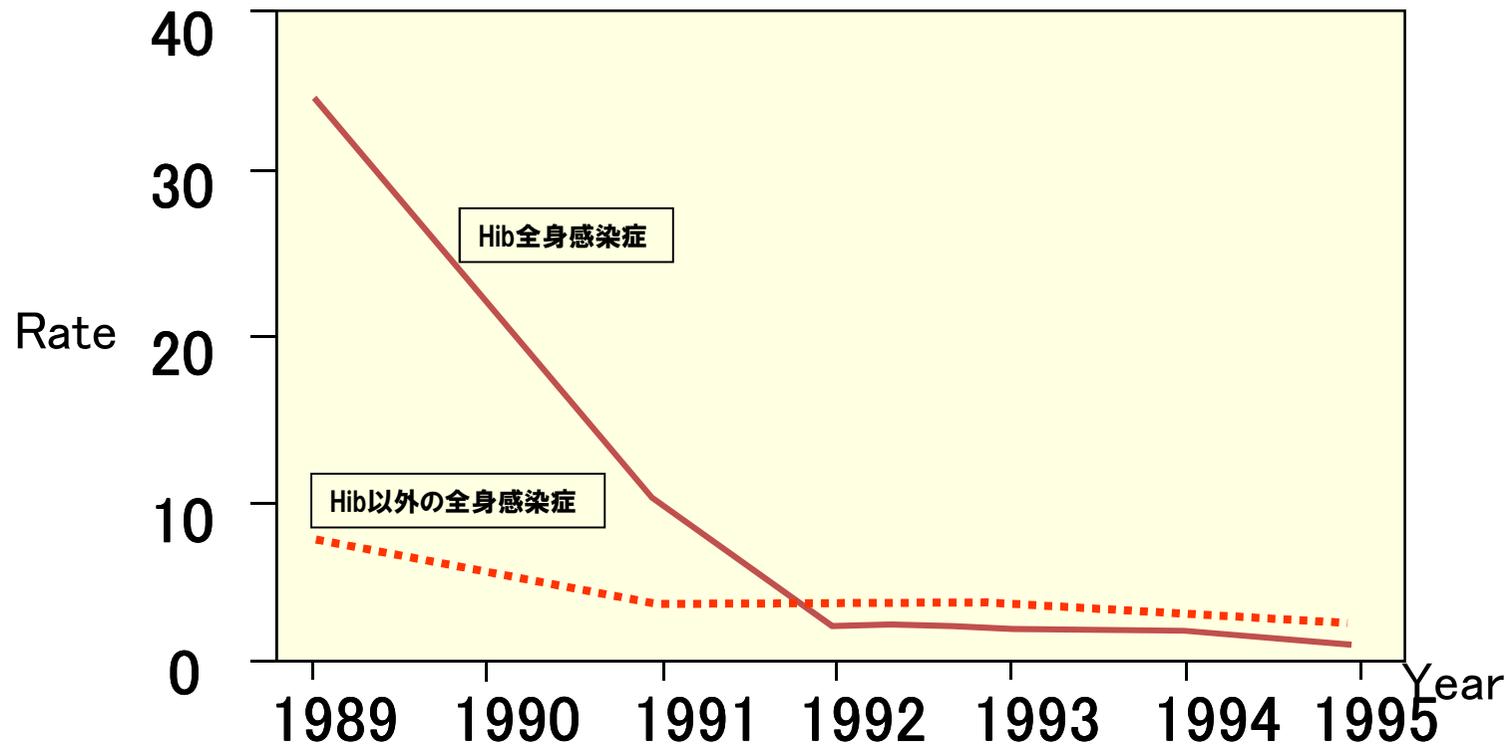
神谷, 他. 感染症誌 2007; 81: 59-66

罹患率

- 肺炎球菌性髄膜炎: 2.9人/ 10万人
- 肺炎球菌性非髄膜炎: 9.8人/10万人
- 入院市中肺炎: 1000名あたり19.8人
- 中耳炎: 3歳に83%が1回は罹患

b型インフルエンザ菌ワクチン導入の効果 (米国)

Race-adjusted incidence rate* for invasive *Haemophilus influenzae* type b and non-type b disease detected through active laboratory-based surveillance** among children aged <5 years—United States, 1989–1995



* Per 100,000 children aged <5 years.

**During 1989–1994, the surveillance area population was 10.5 million in four areas (three counties in the San Francisco Bay area, eight counties in metropolitan Atlanta, four counties in Tennessee, and the state of Oklahoma). In 1995, the surveillance area population was 12.8 million persons in four areas (three counties in the San Francisco Bay area, eight counties in metropolitan Atlanta, five counties in Tennessee, and the state of Maryland).

CDC:MMWR 45(42), 901–906, 1996

H i b 全身感染症の罹患率が 導入前の 1 / 1 0 0 に激減

ワクチンの副反応・・・影！

線維筋痛症様症状で始まる新しい疾患
HPVワクチン関連神経免疫異常症候群

HPV vaccine-associated neuroimmunopathic syndrome
(HANS)



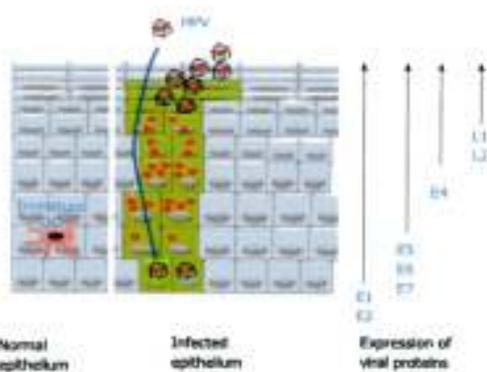
2種類のHPVワクチン

HPV VLPの模式図



Reprinted from J. Virol. 1994;68:4503-4505

- 細胞でL1蛋白のみを高発現させると、細胞核内で癒合してHPV粒子とよく似たVLPを形成する。



- HPVワクチン効果はL1-VLPではなく、E6/E7にある。

	Cervarix® (GSK)	Gardasil® (MSD)
蛋白系	イクラサギンソウバ細胞	酵母
抗原 (VLP)	L1-HPV-16 20 ug L1-HPV-18 20 ug	L1-HPV-6 20 ug L1-HPV-11 40 ug L1-HPV-16 40 ug L1-HPV-18 20 ug
アジュバント (炎症反応を惹起)	AS04 - Al(OH) ₃ 500 ug - MPL-A 50 ug (LPS) (TLR4: Th1, IL-6, IFN γ)	アルミニウム塩 (NLRP3: Th2, IL-1 β , IL-18・・・)
その他の添加物	NaCl (等張化剤) NaH(PO ₄) ₂ (緩衝剤)	NaCl (安定剤)、 ポリソルベート80 (Tween 80) (安定剤) ホウ酸 (緩衝剤)
用量	0.5 ml/回	0.5 ml/回
投与方法	筋肉内	筋肉内
接種スケジュール	0, 1, 6ヵ月	0, 2, 6ヵ月
接種対象者	10歳以上の女性 (日本)	9歳以上の女性 (日本)

* CervarixとGardasilとは、HANSではほぼ同じ症状を呈する。

HPVワクチン 添付文書

ウイルスワクチン類
サーバリックス®

Cervarix®

生物学的製剤基準

組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン
(イラクサギンウワバ細胞由来)

ガーダシル® 水性懸濁筋注シリンジ

GARDASIL® Aqueous Suspension for
Intramuscular Injection Syringe

生物学的製剤基準

組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子
ワクチン (酵母由来)

＜効能・効果に関連する接種上の注意＞

- (1) HPV-16型及び18型以外の癌原性HPV感染に起因する子宮頸癌及びその前駆病変の予防効果は確認されていない。
- (2) 接種時に感染が成立しているHPVの排除及び既に生じているHPV関連の病変の進行予防効果は期待できない。
- (3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診やHPVへの曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
- (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

＜効能・効果に関連する接種上の注意＞

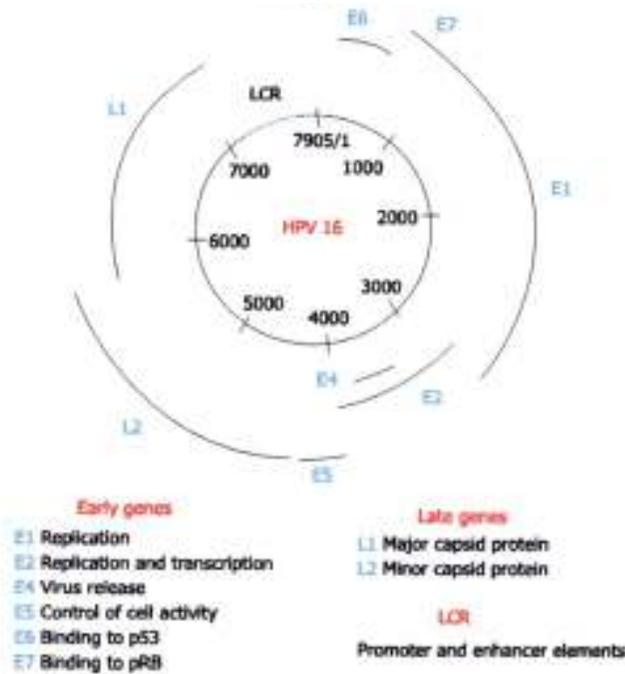
- (1) HPV 6、11、16及び18型以外のHPV感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。
- (2) 接種時に感染が成立しているHPVの排除及び既に生じているHPV関連の病変の進行予防効果は期待できない。
- (3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診やHPVへの曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
- (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

抗癌ワクチンとしては、**無効**であることを接種者に説明されたか？

Immune Therapy for Human Papillomaviruses-related Cancers

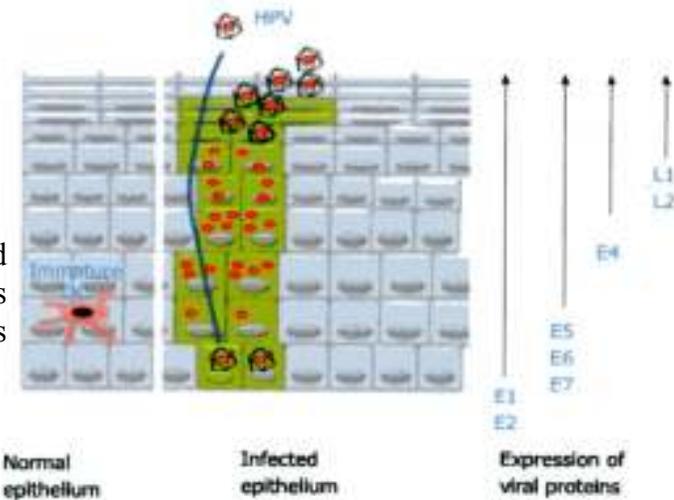
(World Clinical Oncology, 2014;5:1002-19)

HPV genome



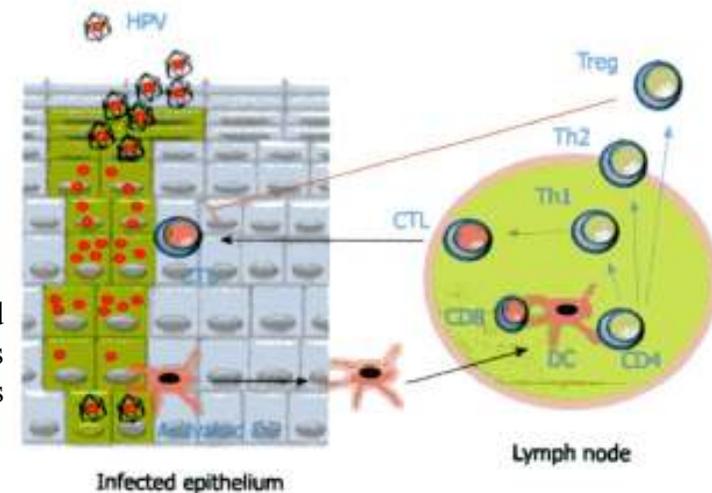
- HPVは50nm、塩基対約8,000塩基、環状2本鎖DNAウイルス。
- 性器粘膜の小さな傷から侵入、上皮の規定細胞に感染する。
- 規定細胞では増殖せず、核内でゲノムの一部が一過性に複製し、エピソームとして潜伏感染を成立させる。
- 潜伏感染細胞はHPV蛋白を殆ど発現せず、免疫系から免れる。

Non-keratinised stratified squamous epithelial lining cells



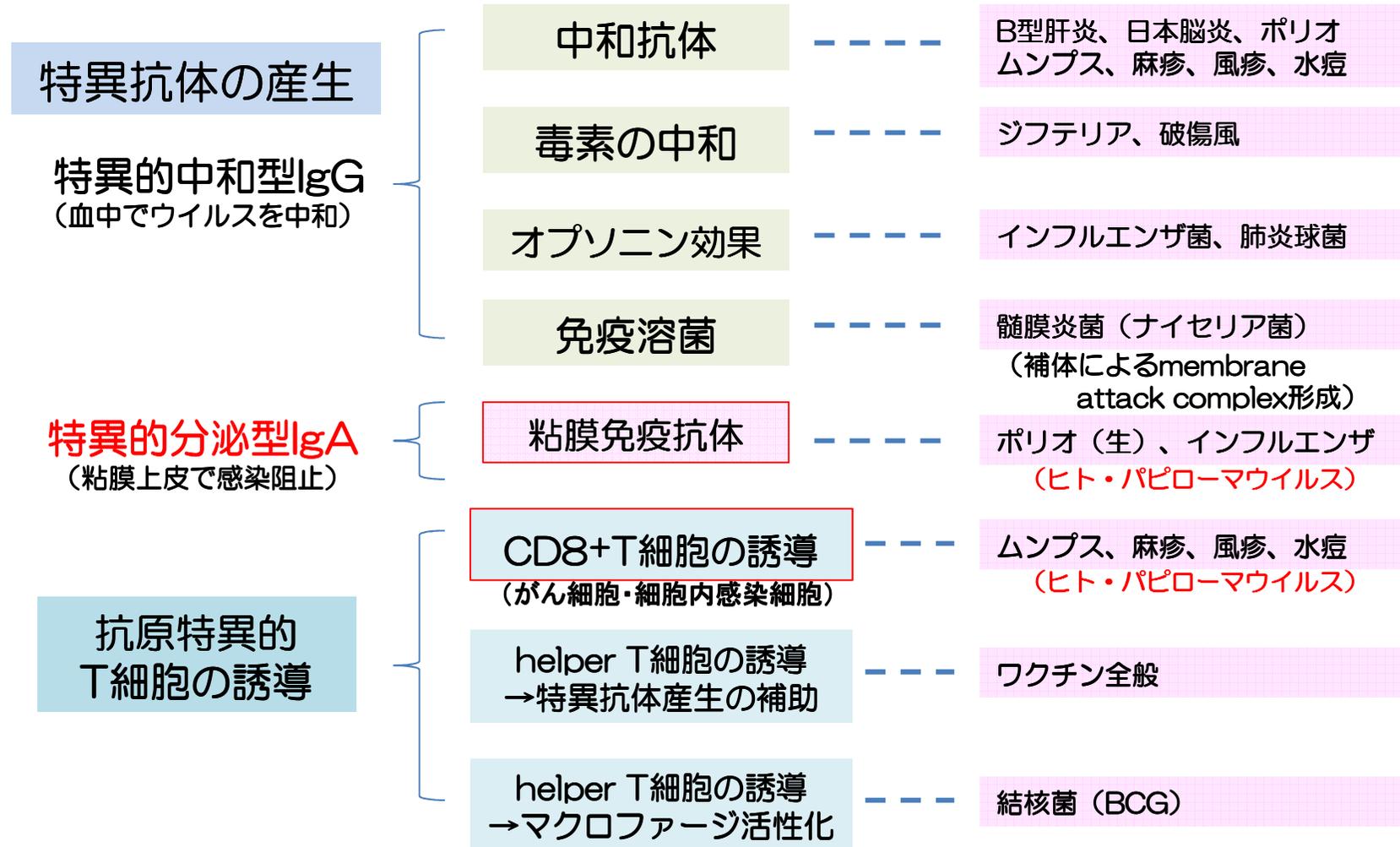
Papillomavirus replication is tissue specific.

Non-keratinised stratified squamous epithelial lining cells



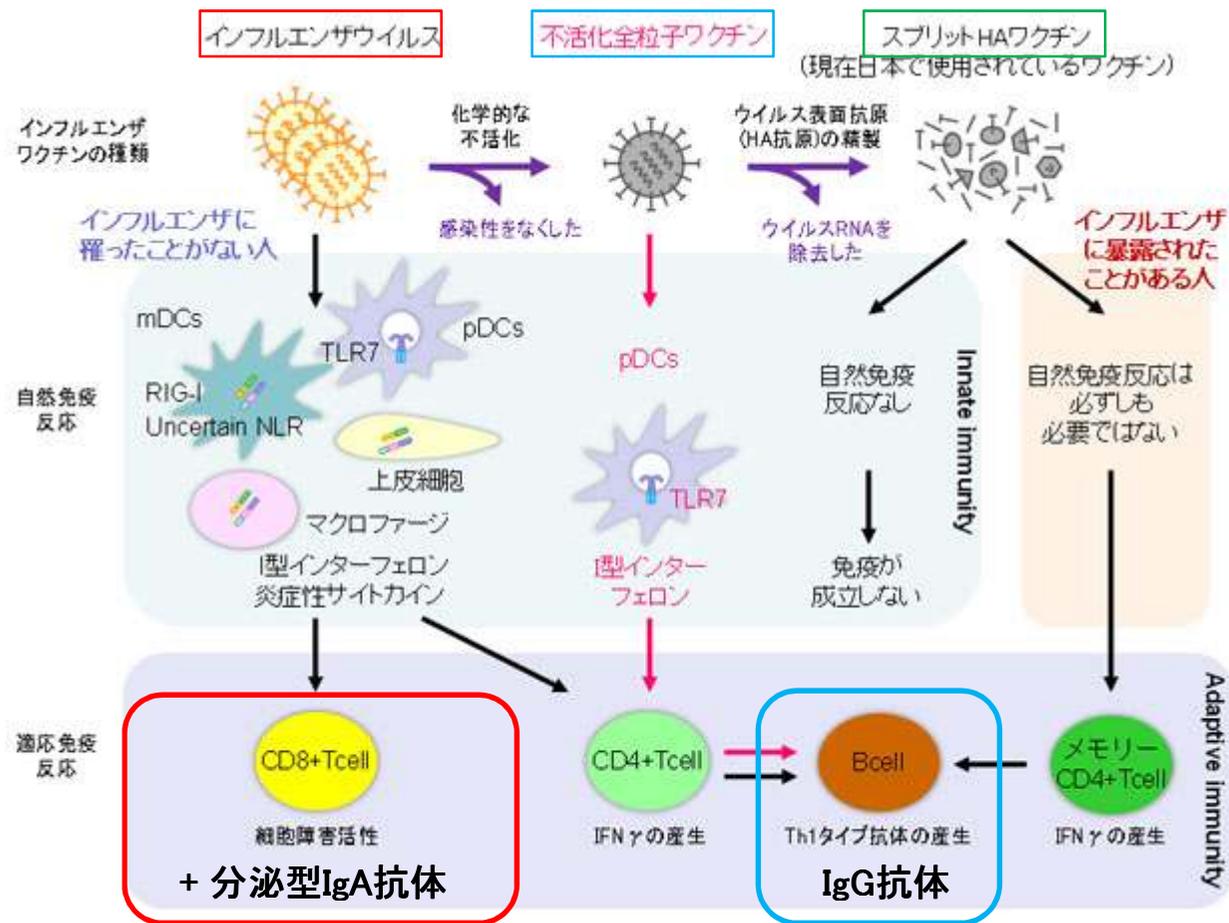
Cellular immune response against HPV.

予防接種の効果



インフルエンザ・ワクチンの例

生ウイルス・全粒子型・スプリット型（不活化）ワクチン



粘膜でsIgAを使い感染防止し、
CD8+Tで感染細胞を叩く。

ウイルス血症時に
ウイルスを中和・排除

HPVワクチンの免疫学的検討

充足すべき要件：ウイルスの潜入排除-sIgA/感染上皮細胞の除去-CD8⁺T

● 分泌型IgAの誘導

- Balmelli C (1998) : 鼻腔免疫 >> 皮下免疫 (腔sIgA ↑ ↑). とくに皮下免疫では腔・だ液のsIgAは0.
Cho HJ (2010) : HPV-16 L1-VLP: 鼻腔・腔・皮下・舌下・筋肉投与で舌下免疫で最大のIgG/sIgA産生.
Dell K (2006) : HPV-16 capsomeres: 鼻腔免疫で腔sIgA上昇、CT8⁺Tも誘導できた。
Hunter Z (2011) : HPV-VLP aerosol 腔内免疫により腔内のsIgA/IgG、血清IgG上昇を得た。

問題点 : sIgAは鼻腔・舌下などMucosal-associated Lymphoid Tissueの活性化が必須。

● CD8⁺Tの誘導

- Pinto LA (2003) : Best SR (2012) : HPV-16 L1-VLP特異的CD8⁺Tを誘導した。
Rosales R (2014) : L1/L2が感染したkeratinocyteが最終分化した頃に発現する蛋白なので、臨床的には無意味である。E6/E7に対するCD8⁺Tの誘導が必須である。
Chen J (2011) : HPV-VLPは感染を起こした状態には無効。アジバントがIL10を誘導するので、CD8⁺Tは誘導できないから、E2/E6/E7を抗原としIL10を抑制することが必須。
Heller C (2011) : high-risk HPV-16は、E7にMHC I発現抑制のpeptide配列がある。

問題点 : Cervarix/GardasilともにHPV L1-VLPを抗原に用いているが、HPV感染細胞は叩けず、“抗癌ワクチン”としては無効。一方、E6/E7はつねに発現しており、これを抗原に使うべきである。
Kenter (2009) : Vulvar Intraepithelial Neoplasia=regression (79%)/complete regression(47%)
Kawana (2014) : Oral vaccination against HPV-16 E7

Case 1: 15歳、女兒

[症例1] 女兒、15歳（1998年4月1日生まれ）

- ①Gardasil: 2012/7/24、②Gardasil: 2012/12/5
- 12月下旬より異様なだるさ、易疲労感、全身痛を訴え、幻視・幻聴を認めた。西岡先生を受診し、圧痛点18/18、線維筋痛症の診断を受け1月に当科へ。
- 家族歴・既往歴：とくになし。Gardasil接種前は運動部で活躍。

[現病歴・経過]

- 1回目Gardasil 2カ月後、ひどい頭痛、四肢のしびれ、筋痛・筋力低下(車椅子)光・音過敏、睡眠障害が出現した。2回目後症状は悪化し、記憶が飛び、学習障害、自己認識ができず、幻視・幻聴が始まった。当初、若年性線維筋痛症の診断。

[理学的所見] allodynia、圧痛点18/18、筋・関節に異常なし。

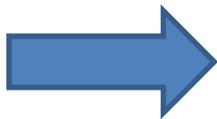
[血液検査] 炎症（－）、甲状腺機能：正常、抗核抗体・抗SS-A抗体（－）

[経過]

- 1月、当科で環境分離入院にも拘わらず、状態の悪化が進行した。
- 幻視・幻聴の悪化 → wrist-cut → 精神科：CFS中に抗NMDAR抗体（＋）
- プレドニンゾン内服を開始したが、効果を認めていない。

Case 1の臨床的特徴

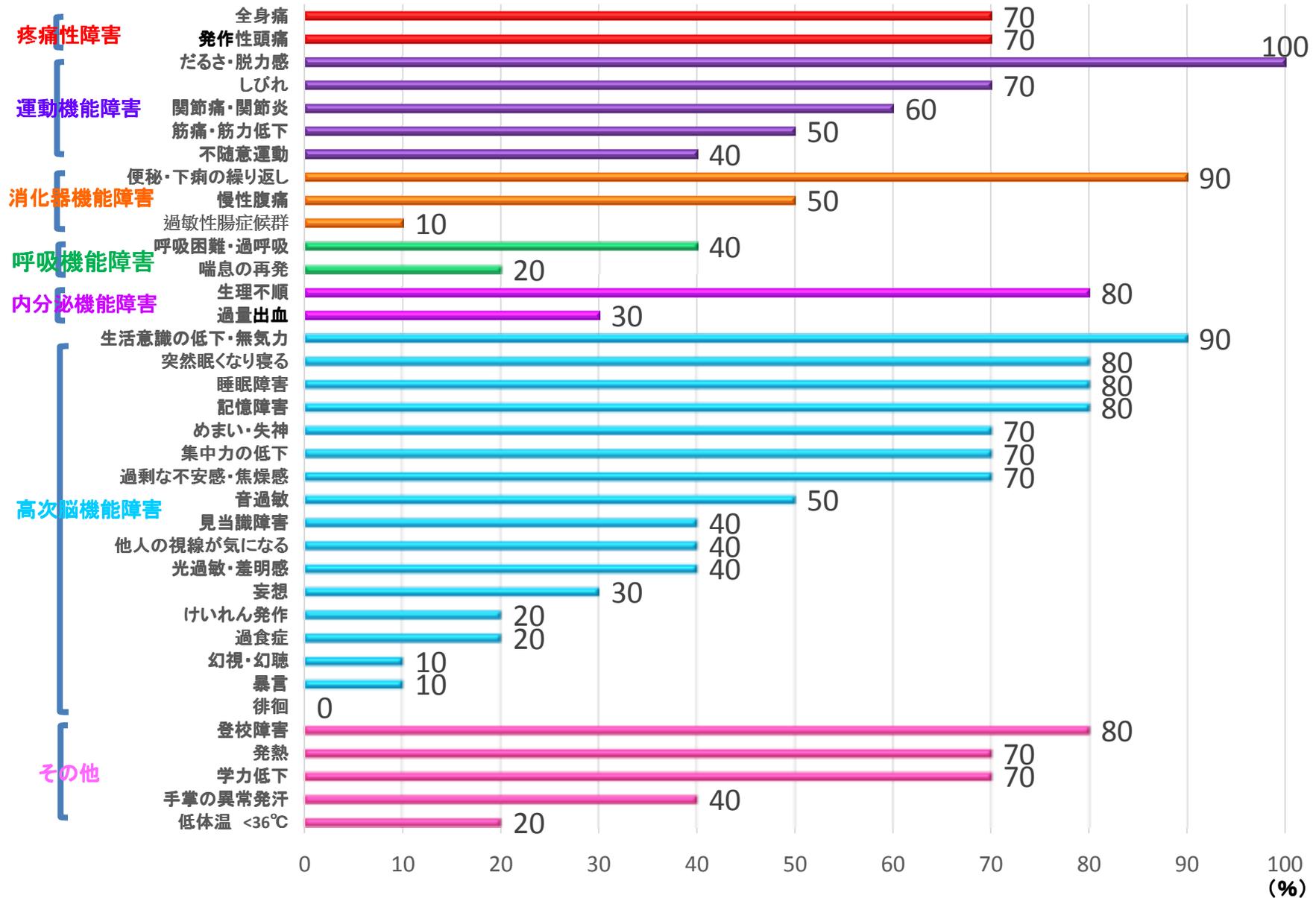
- 疼痛性障害と自律神経障害を呈し、若年性線維筋痛症を疑った。
= 圧痛点18/18
- しかし、臨床像が異なる：
 - = 発症年齢が異なる / 家族背景がない。
 - = 臨床症状が短期間に精神・神経症状、高次脳機能障害へ進展する。
 - = 「環境分離入院」の効果がみられなかった。
- 多彩な精神・神経症状、高次脳機能障害の病巣の推定が困難。
- HPVワクチン接種が症状発現のきっかけとなっている。
 - = 当初、家族もワクチンとの関係を考えていない例がほとんど。
- 血液検査、脳波検査、画像検査に有意な変化が見られなかった。
 - = 臨床症状（+）と検査所見（-）の乖離をどのように説明するか。



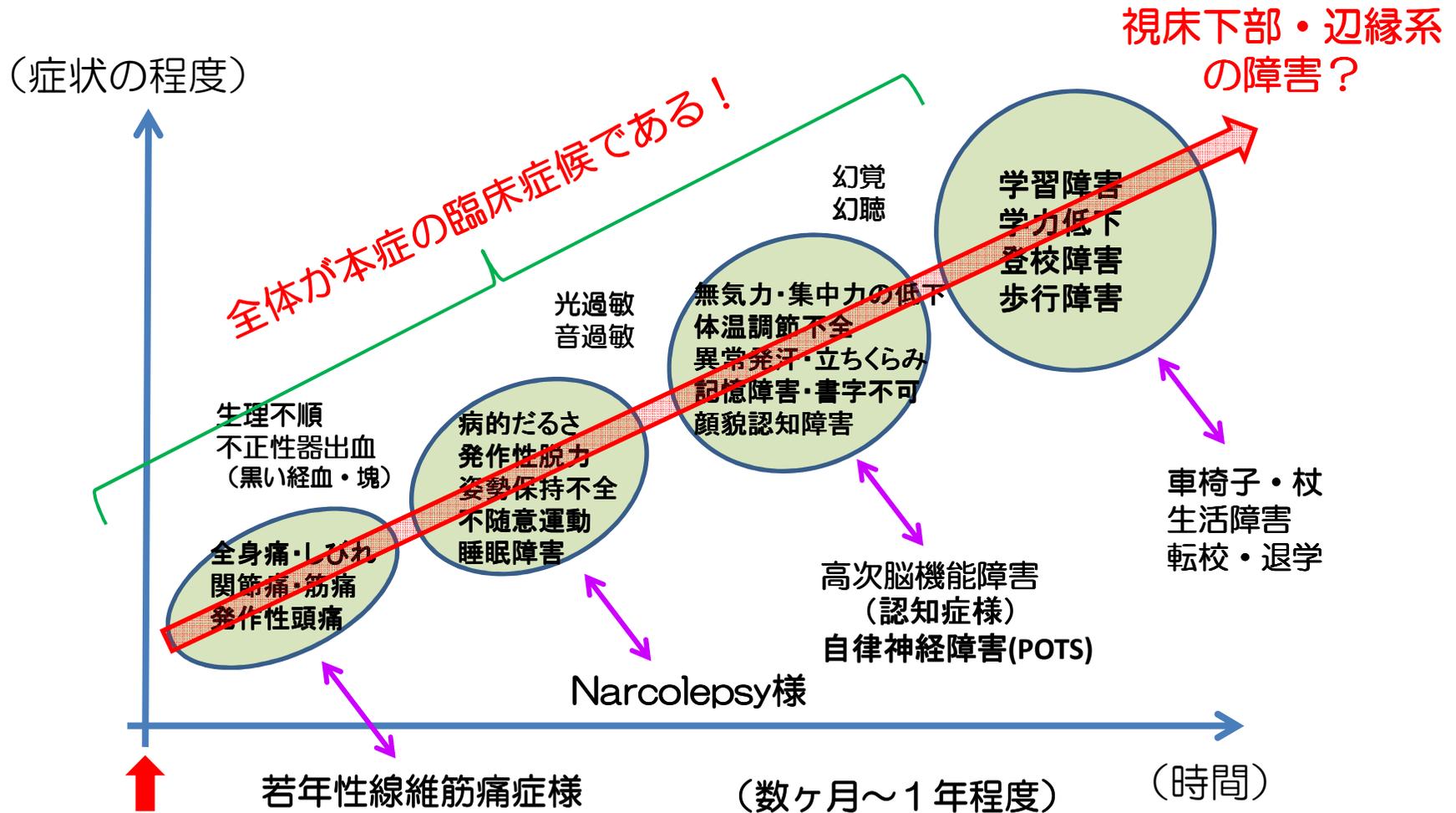
その後、半年間に類似した症候を呈する症例が10例になった。

HANS: 臨床症状の症候的分類と頻度

(n=10)



時間経過に伴う症候の進展と拡大

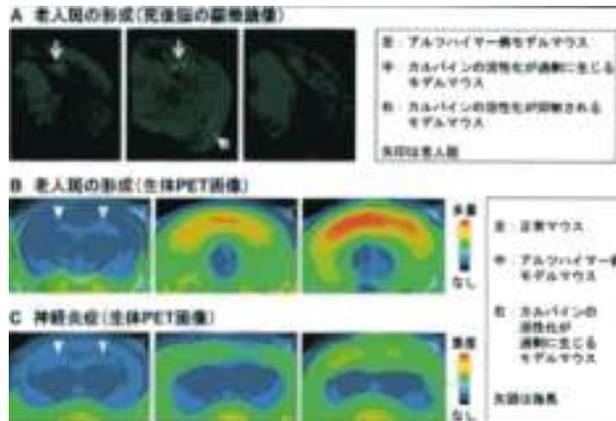


Cervarix/Gardasil
vaccination

By Yokota, 2014.

HANSにみる高次脳機能障害

- **高次脳機能障害**：集中力の低下、意欲の低下など定性的な症候ではあるが、これは多い（このため登校できず、授業も休みがちになり、中途退学してしまう。転校例もまれではない。受験期の子どもは勉強に身が入らず、そのことのストレスが大きい。家族は将来のことまで心配になり、このままでは社会の脱落者になってしまう、結婚はできないだろう、子どもは生めるのか、など外来ではそのことが主題になってしまうことがしばしばある）。
- **簡単な計算ができない**：計算を間違える、間違いを指摘されることがたびたびある。
- **漢字を思い浮かべることができない**（したがって、漢字が書けない。16、17歳の子どもの文章が平仮名文になってしまうのはきわめて異様である）。
- **文章を読むときに文字は読めるが内容が掴めない**、理解できない（受験生や試験前の子どもは、国語の文章読解ができなくて困っている）、友人の顔が思い浮かばない（1例ではあるが、時期により母親の顔が分別できなくなった）など、認知の問題も加わり、高次脳機能障害もなかなか複雑である。

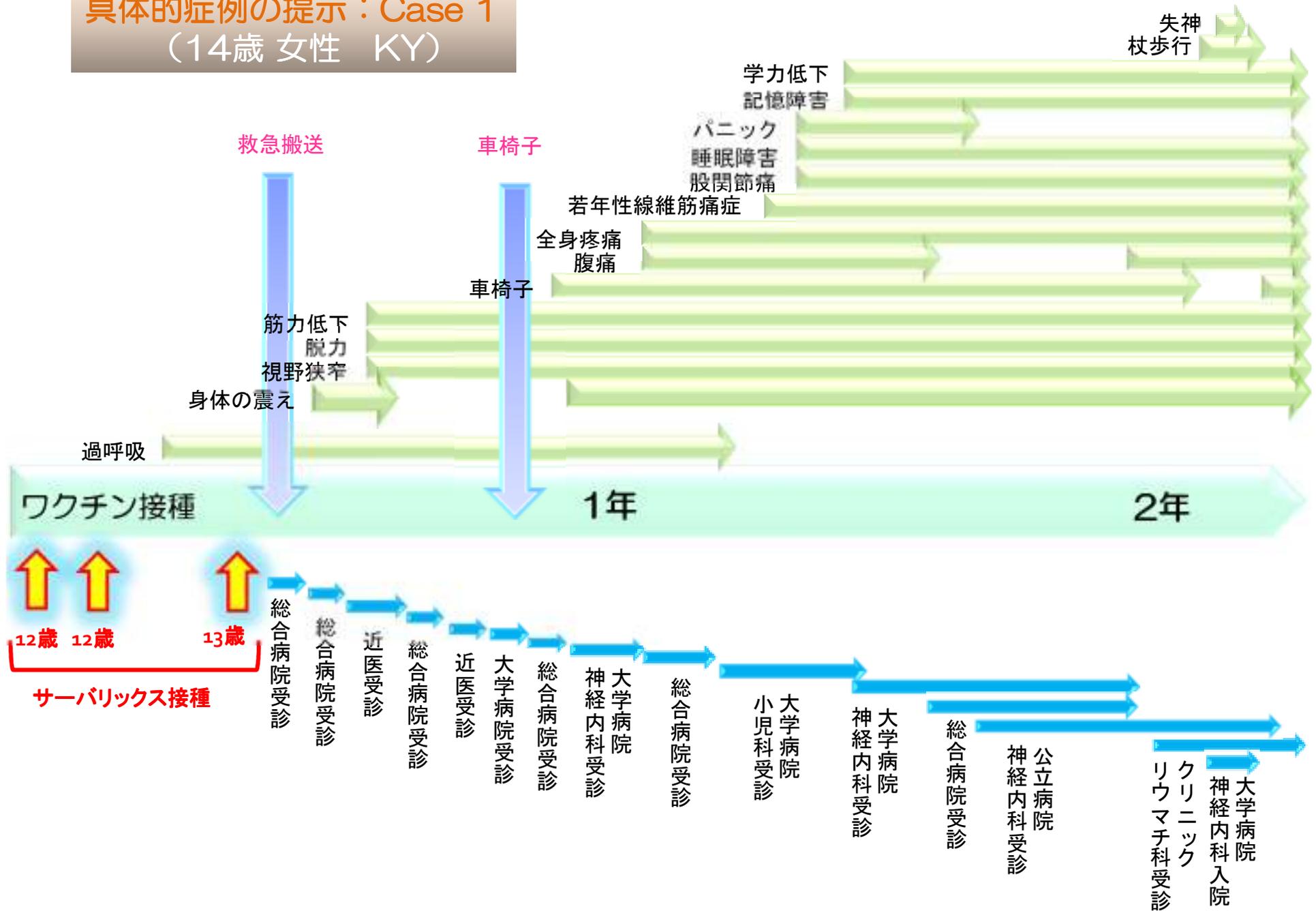


Alzheimer病の発症メカニズム

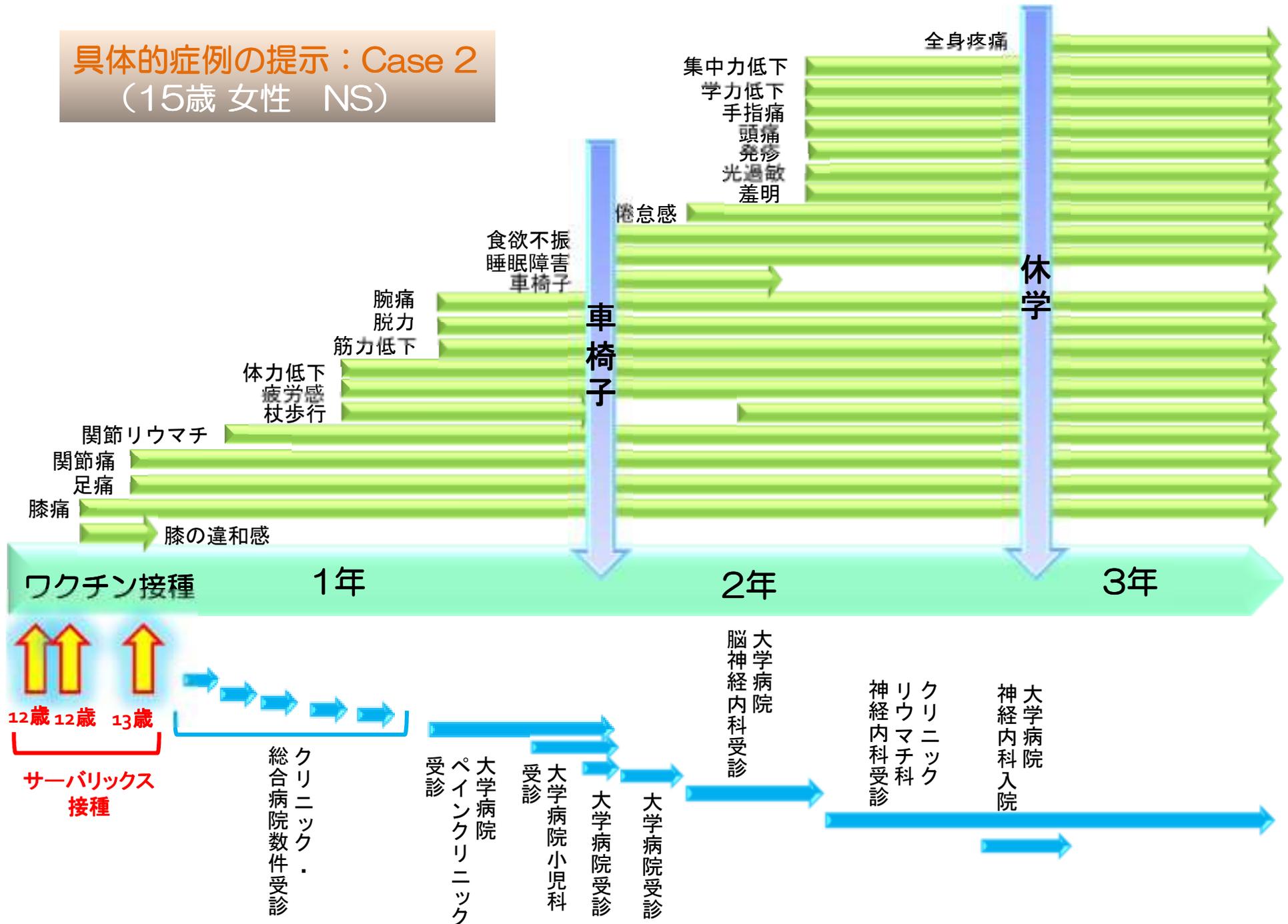


Microgliaを中心とする脳内炎症

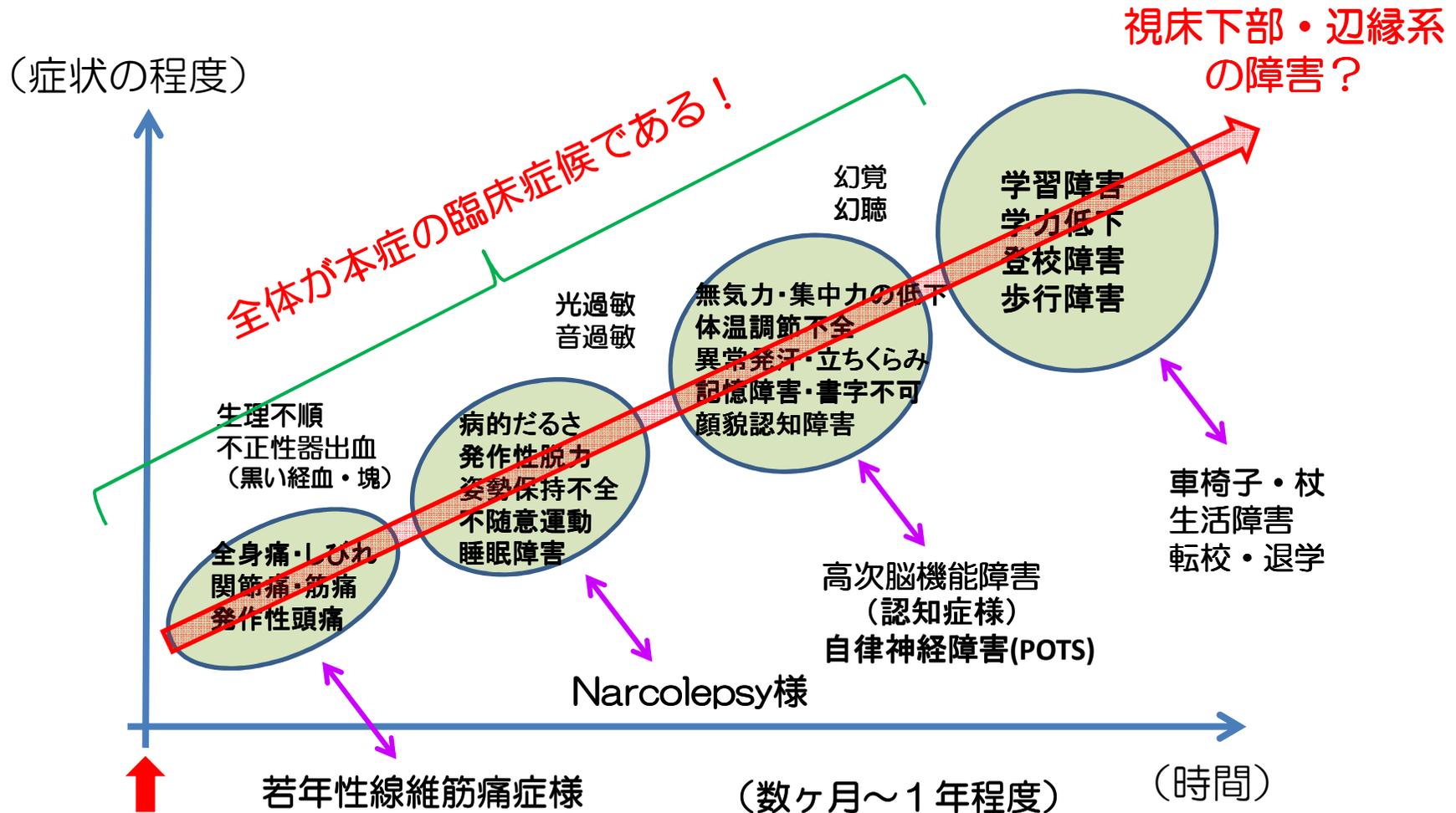
具体的症例の提示：Case 1
(14歳 女性 KY)



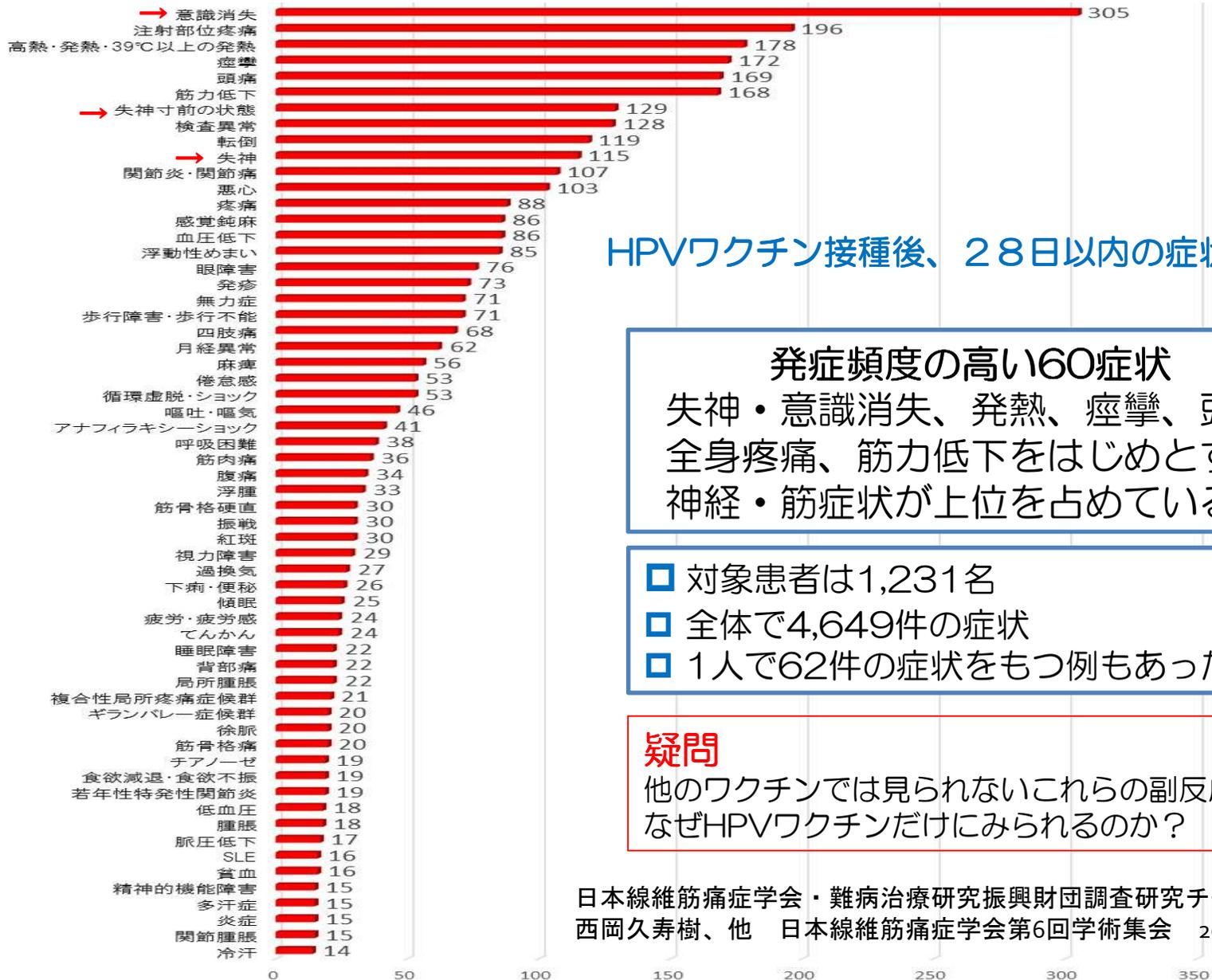
具体的症例の提示：Case 2
(15歳 女性 NS)



時間経過に伴う症候の進展と拡大



厚労省HPV副反応報告2,475例中、重篤な1,231例の症状



HPVワクチン接種後、28日以内の症状のみ

発症頻度の高い60症状

失神・意識消失、発熱、痙攣、頭痛
全身疼痛、筋力低下をはじめとする
神経・筋症状が上位を占めている。

- 対象患者は1,231名
- 全体で4,649件の症状
- 1人で62件の症状をもつ例もあった。

疑問

他のワクチンでは見られないこれらの副反応が、
なぜHPVワクチンだけにみられるのか？

日本線維筋痛症学会・難病治療研究振興財団調査研究チーム調べ
西岡久寿樹、他 日本線維筋痛症学会第6回学術集会 2014.9.14

ワクチン接種後の市町村調査

(急性期反応のみ)

体調変化有り

38.7 % (総数2,382名)

45.9 % (総数2,294名)

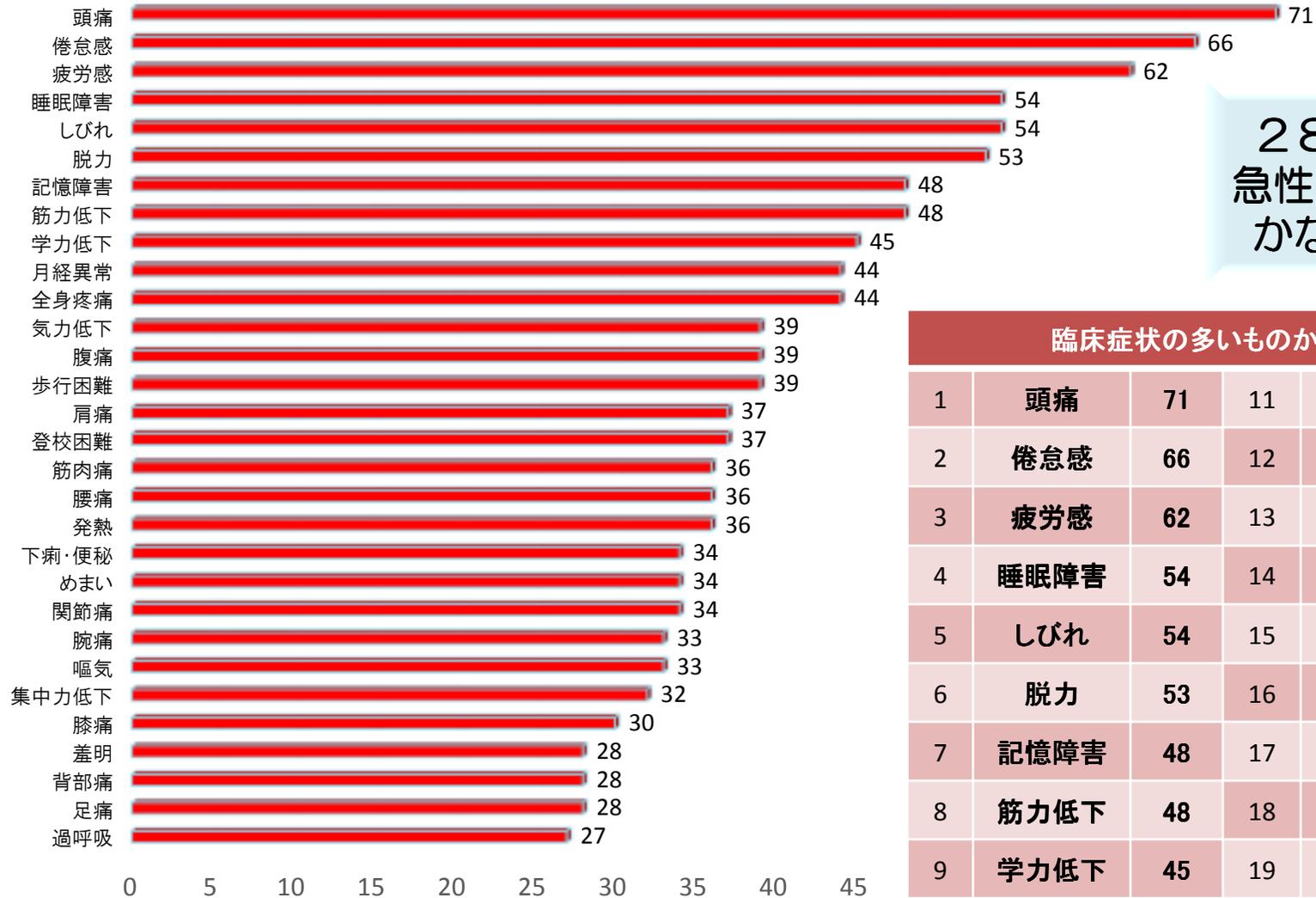
45.6 % (総数1,795名)

回答項目	茅ヶ崎市 (921人対象) (1762件対象)			大和市 (1032人対象) (1977件対象)			鎌倉市 (818人対象) (1476件対象)		
	延件数 (件)	割合 (%)	割合 (%)	延件数 (件)	割合 (%)	割合 (%)	延件数 (件)	割合 (%)	割合 (%)
注射部の痛み、かゆみ	717	77.9	40.7	806	78.1	40.8	659	80.6	44.6
注射部の腫れ、赤み	532	57.8	30.2	623	60.4	31.5	493	60.3	33.4
体のだるさ、疲労感、脱力感	195	21.2	11.1	212	20.5	10.7	162	19.8	11.0
頭痛	39	4.2	2.2	34	3.3	1.7	23	2.8	1.6
発熱(37℃以上)	26	2.8	1.5	52	5	2.6	22	2.7	1.5
湿疹	8	0.9	0.4	3	0.3	0.2	1	0.1	0.1
めまい	27	2.9	1.5	26	2.5	1.3	6	0.7	0.4
失神	10	1.1	0.6	11	1.1	0.6	6	0.7	0.4
手足の痛み	66	7.2	3.7	77	7.5	3.9	48	5.9	3.2
その他	140	15.2	7.9	131	12.7	6.6	56	6.8	3.8
未回答	3	0.3	0.2	2	0.2	0.1	1	0.1	0.1
合計	1763		100.0	1977		100.0	1476		100.0

HPVワクチン接種後の体調変化に関する状況調査: 茅ヶ崎市、大和市、鎌倉市 (平成25~26年)

HANS患者104名の副反応193症状の内訳

(虎ノ門アーバンクリニック)



28日以内の
急性期の反応と
かなり異なる

臨床症状の多いものから20症状

1	頭痛	71	11	全身疼痛	44
2	倦怠感	66	12	気力低下	39
3	疲労感	62	13	腹痛	39
4	睡眠障害	54	14	歩行困難	38
5	しびれ	54	15	肩痛	37
6	脱力	53	16	登校困難	37
7	記憶障害	48	17	筋肉痛	36
8	筋力低下	48	18	腰痛	36
9	学力低下	45	19	発熱	36
10	月経異常	44	20	下痢・便秘	34

HPVワクチン関連神経免疫異常症候群

HPV vaccine-associated Neuroinflammatory Syndrome (HANS)

□ 新しい疾患としての認識

- 多彩な臨床症候の**進展・重層化**。
- 一連の症候が進行性で、臨床像に**共通のパターン**がある。
(疼痛性障害、自律神経障害、精神・神経障害、高次脳機能障害)
- **複数例**で、同様の症候と進展形式をとる。
- **共通して**、**HPVワクチンを接種後**に症状が発現：直後～2年後。

新規疾患！

□ 疾患の特徴

- 疼痛/発熱/しびれ/脱力/歩行障害/だるさ/集中力低下/生理不順/下痢/睡眠障害/
光過敏/記憶障害/認知症/学習障害/登校障害と、**広範囲な症候の進展・重層化**。
- さらに、進展する**症候の時期**を区別：急性期-亜急性期-慢性期（接種後1ヶ月以上）
- 一見元気な時期と、症状が悪化する時期とがあり、病状に**波**がある。
- いずれの症候も末梢性の異常ではなく、**中枢性の異常**と考えられる。
- **発症者が限定**されている可能性がある、姉妹例もある = HLA型の共通性？

症例についての論文化

Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human papillomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS)

K NISHIOKA^{1,2}, S YOKOTA^{2,3}, Y MATSUMOTO¹

¹*Institute of Medical Science, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan,* ²*Japan Medical Research Foundation, Tokyo, Japan,* ³*Department of Pediatrics International University of Health and Welfare, Shizuoka, Japan*

Background: We have described fibromyalgia-like symptoms and various neuroimmunopathic disorders that develop in young women after human papillomavirus (HPV) vaccination.¹ Here, we propose a novel disease entity known as human papillomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS). Currently HPV infection is a significant risk factor in the development of cervical cancer in adolescent and young adult women.¹ To prevent cervical cancer development, two forms of HPV vaccines have been developed, and these have been deployed in countries around the world.¹ However, in several countries, adverse reactions following vaccinations have been reported.²

Materials and Methods: To understand the relationship between vaccination and widespread pain associated with various central nervous system disorders, we have started a Research Task Force Organization (RTFO).

To date, 45 young women have been registered with the RTFO and, so far, clinical profiles of 25 patients have been analyzed by rheumatologist, pediatrician, and neurologist.

Results and Discussion: The age of first visit to our medical center was 17.3 ± 2.5 years (mean \pm standard deviation); the age of first vaccination was 14.8 ± 2.4 years and clinical onset of adverse reactions was 194.1 ± 300.5 days. Initial symptoms included widespread pain and memory loss, as well as general fatigue. Based on these major clinical symptoms, we propose novel criteria for HANS (Table 1). The essential criteria for HANS are as follows: 1) vaccination against HPV and 2) no abnormalities of physical or psychological conditions prior to vaccination.

When patients meet two of five major criteria, or one major criterion with two minor symptoms, we would propose diagnosis as HANS. This is the first criteria of adverse reactions related with HPV vaccine exposure.

HPVワクチン関連神経免疫症候群（HANS） 診断予備基準（案）（2014）

I. 前提条件	1. HPVワクチン予防接種後（期間は限定としない） 2. HPVワクチン接種前は身体的/精神的ともに明らかな異常がない
II. 大基準	1. 身体の広範な痛み 2. 関節痛または関節炎 3. 長期に続く激しい疲労 おおむね6週以上、発症前の生活が著しく障害される身体的・精神的疲労の状態 4. 神経症状：以下の2徴候以上該当 頭痛、痙攣、不随運動、運動麻痺、しびれ感、視力障害、認知症状 5. 感覚・情動障害：以下の1徴候以上該当 意識障害、譫妄・不穏・不安、過眠・眠気、呼吸苦、脱力、発熱、環境過敏（光、音、臭、温度・気圧） 6. 脳画像異常所見：SPECT, MRI, PETなど
III. 小基準	1. 月経異常 2. 自律神経異常： 起立性障害、不整脈（頻脈・徐脈を含む）、動悸、冷感、冷汗、寝汗、末梢循環障害 3. 髄液異常
除外疾患*	若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデスなどの膠原病の診断ができる場合はHANSを除外する
判 定	1. 確実例：I(1+2)+II (≥3/6) またはI(1+2)+II (≥2/6) + (III≥1/3) 2. 保留例：I(1+2)+II (≥2/6) またはI(1+2)+II (≥1/6) + (III≥1/3) #2の保留例は慎重に経過観察をし、上記基準を満たした場合はHANSと臨床診断する

さまざまな考え方

- 子宮頸癌は重篤な疾患であり、ワクチンを推進しないのはおかしい。
 - ➔ 薬剤やワクチンは効果だけでなく、安全性が確保されなければならない。
 - ➔ 子宮頸部擦過細胞のPapニコロウ染色+LEEPで充分対応が可能である。
 - ➔ 新規予防接種の開発<抗がんワクチン>：粘膜免疫誘導ワクチンの実用化
- 副反応は28日以内に限定しないと“紛れ込み”を数えてしまう。
 - ➔ 何をもって“紛れ込み”かが不明。“紛れ込み疾患”が提示されていない。恣意的判断の可能性。
 - ➔ 例：Pandemrix®によるnarcolepsyの調査によると、症例は接種後1年前後まで広がる。
- 個々の症候について、年齢特有の問題がある。
 - 若い女性の生理不順は普通のこと：
 - ➔ 疼痛性障害や認知機能異常も普通にあるのか？（臨床は疾患全体をみること）
 - 筋注なので心因反応による疼痛や失神が強くなる年齢：
 - ➔ 単純な慢性疼痛ではなく、亜急性症状の多様性、臓器症状（精神・神経障害、高次脳機能障害）をどのように説明するのか？
- 因果関係、HPVワクチンが原因であるとする科学的根拠がない。
 - ➔ 「症候学」は臨床医学の科学である。例えば、川崎病は「症候診断」である。
 - ➔ 病巣は「視床下部-下垂体」にあり、マウスを用いて再現実験を進めている。
- 副反応はわが国だけで問題にされ、諸外国からの報告はない。
 - ➔ デンマークから1,129例の報告があり、国際共同研究を開始。
 - ➔ スペイン、アルゼンチンなどで集団訴訟が起き、患者側が勝訴。



Frederiksberg Hospital



日本のチームと共通の
プロトコルをもとに
共同研究を開始した。

Jesper Mehlsen, MD
Research Director
Coordinating Research Center



72名の重篤な
副反応の患者が
通院中。

Louise Schouborg Brinth, MD
Research Center
Frederiksberg Hospital

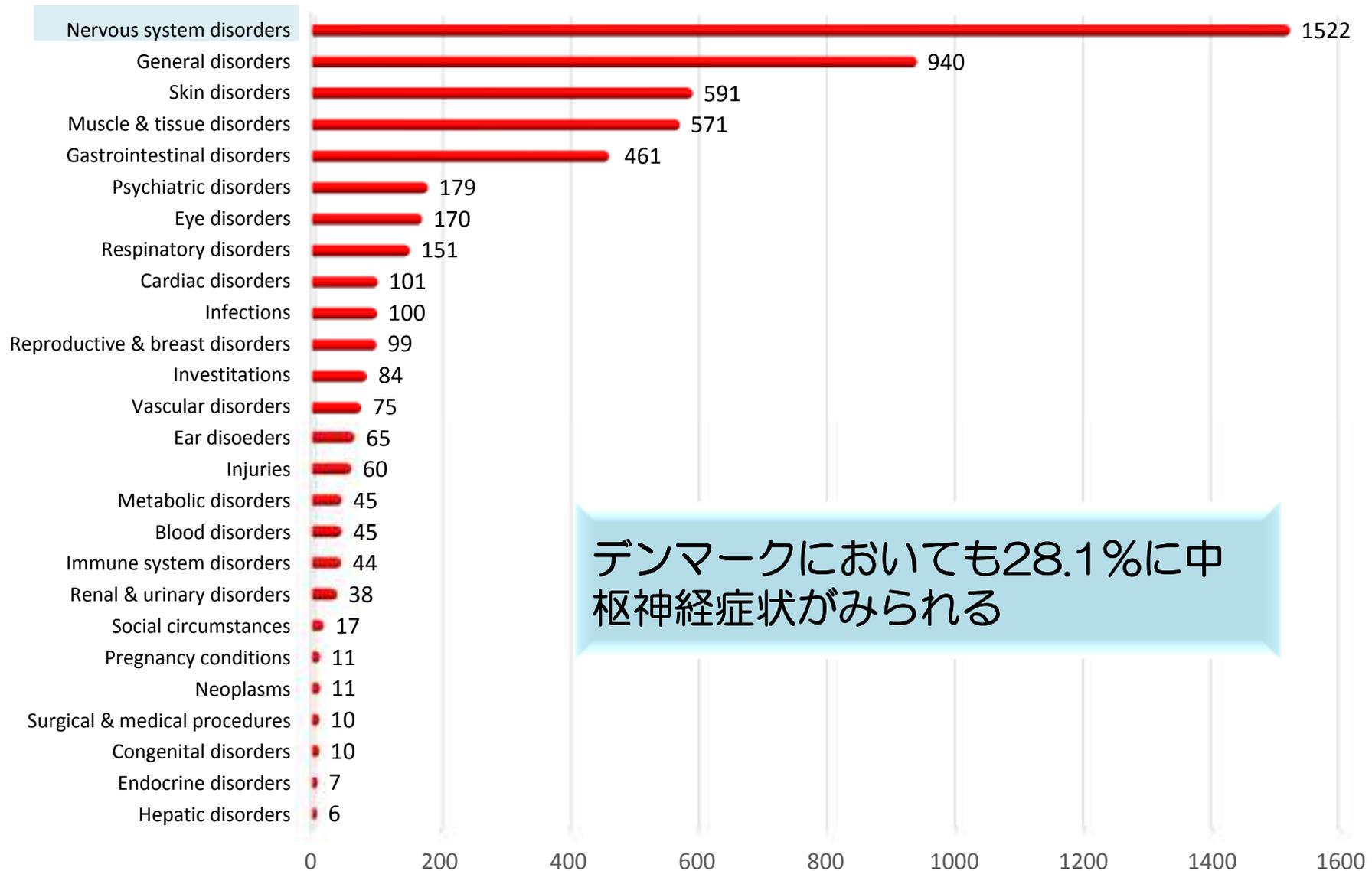


2014.12.5 Frederiksberg病院にて
Dr. BrinthとHANS患者の検討。



Analysis of 5,413 clinical symptom in Danish 1,254 HANS cases

Report of Adverse reaction by New Drug Analysis Print 11. Nov. 2014



HPVワクチン副反応報告 (SOC分類)

デンマーク(DHMA)/フランス(ANSM)/イギリス(MHRA)

SOC順位	デンマーク	件数	%	フランス	件数	%	イギリス	件数	%
1	神経系障害	1,778	28.3	神経系障害	443	21.2	神経系障害	4,263	29.8
2	一般、全身障害	1,039	16.5	一般・全身症状	400	19.1	一般・全身症状	2,940	20.6
3	筋骨格系・結合組織障害	671	10.7	皮膚・皮下組織障害	272	13.0	胃腸障害	2,100	14.7
4	皮膚・皮下組織	645	10.3	筋骨格系・結合組織障害	191	9.1	筋骨格系・結合組織障害	1,455	10.2
5	胃腸障害	539	8.6	生殖系・乳房障害	173	8.3	皮膚・皮下組織障害	1,301	9.1
6	精神障害	238	3.8	感染症・寄生虫症	108	5.2	血管障害	436	3.1
7	眼障害	209	3.3	血液・リンパ系障害	100	4.8	呼吸器・胸郭・縦隔障害	370	2.6
8	呼吸器・胸郭・縦隔障害	176	2.8	胃腸障害	94	4.5	眼障害	281	2.0
9	心臓障害	119	1.9	免疫系障害	60	2.9	精神障害	232	1.6
10	感染症・寄生虫症	119	1.9	呼吸器・胸郭・縦隔障害	42	2.0	臨床検査	185	1.3
1~10 計		5,533	88.1		1,883	90.1		13,583	95.0
総計		6,279	100		2,092	100		14,300	100

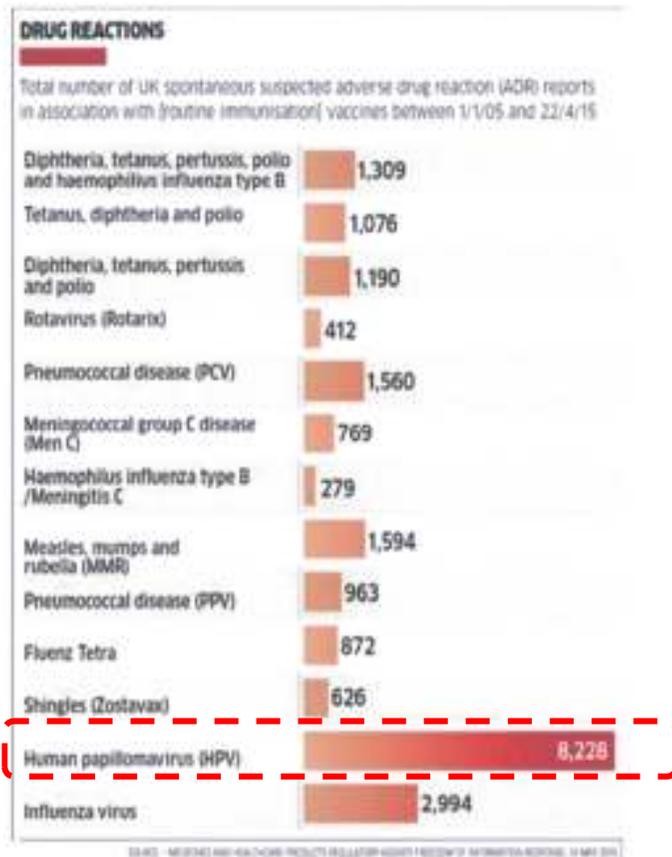
(2006/2/7~2015/2/26)

(2006/11/23~2013/9/20)

(2008/9/1~2012/7/31)

- 副反応報告数が異常に多い。
- 国は違っても、1~5位の障害臓器が同じで、<consistent pattern>を認める。

イギリス・アメリカの予防接種における HPVワクチンの副反応・重篤例報告



UK: ADR reports between 1/1/2005 to 22/4/2015
8,228例のうち2,587例は重篤例（入院または生命に危険のある状態）であった。

(The Independent)

Events	HPV Vaccines	All Vaccines	% ADRs Due to HPV Vaccines
All	14,596	31,532	46.3
Serious	1259	2043	61.6
Deaths	37	58	63.8
Life-threatening	284	438	64.8
Permanently disabled	464	564	82.3
Prolonged hospitalization	171	226	75.7
Emergency room visit	6870	12,843	53.5

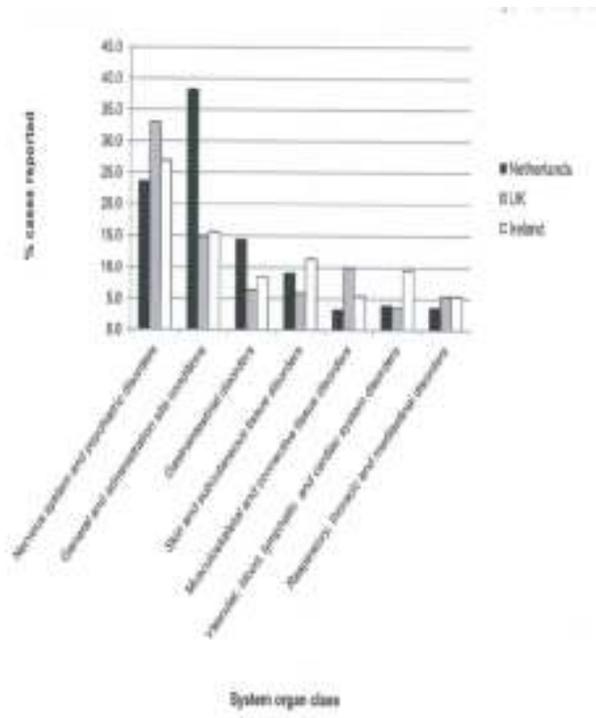
US: Age-adjusted rate of ADR related to Gardasil and Cervarix.

(Reported to VAERS from 2006 to 2012)

- イギリス、アメリカで一定期間に報告された予防接種副反応報告数。
- 異なる2つの国で、HPVワクチンの関連した副反応報告が予防接種全体の60~70%を占めた。
- とくに重篤例の、死亡例、救命例、生涯身体障害、長期入院例は75~80%。

外国のメディア報道

オランダ、イギリス、アイルランド
HPVワクチン副反応のSOC分類



3国で共通して精神・神経障害、全身・局所反応の頻度が高く、consistent patternが観える。

The HPV Vaccine: Lifesaver or Russian Roulette?

Is a new vaccine sending users to **GardaHell?**

By Tara Murtha

Posted Jun. 2, 2015 | Comments: 58 | [Add Comment](#)

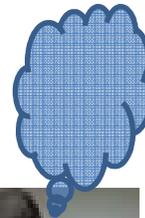
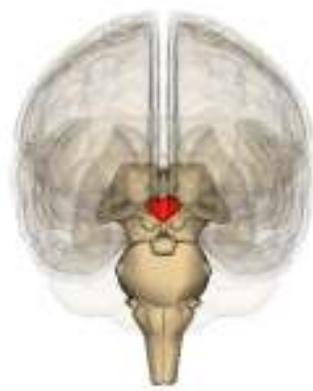
The Independent Tuesday 02 June 2015

<http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/thousands-of-teenage-girls-enduring-debilitating-illnesses-after-routine-school-cancer-vaccination-10086676.html>

Thousands of teenage girls enduring debilitating illnesses after routine school cancer vaccination



新規疾患の責任病巣を探る



HANS：精神・神経・筋症状のまとめ

1	運動系・体性感覚の障害	姿勢保持・起立・歩行障害、不随意運動、痙攣
2	感覚系（全身・視/聴/嗅）の障害	四肢・全身の疼痛、光過敏・音過敏・嗅覚過敏、激しい生理痛
3	自律神経・内分泌系の障害とアレルギー症候	過敏性腸症候群・過食・過呼吸・喘息・発熱・低体温・発汗過多・サーカディアンリズム障害（睡眠障害）・立ち眩み・生理不順・ナルコレプシー・尿崩症
4	認知・情動系の障害	無気力・だるさ・焦燥感・幻視・幻聴・妄想・暴言・登校拒否・パニック発作・相貌認知障害・計算障害・集中力低下・学習能力低下

視床下部・下垂体ホルモンの異常？

□ 視床下部・下垂体ホルモンの関与？

- 尿崩症 (vasopressin) 可逆的
- 生理不順・異常月経 (LH-RH/LH-FSH)
- 骨菲薄化・少食肥満 (GH-somatomedin)
- 拒食傾向 (ghrelin → GH?)
- 乳汁分泌 (prolactin/oxytocin) 可逆的
- 異常な愛着行動 (oxytocin) 可逆的

□ 視床下部マスト細胞の関与？

- アナフィラキシー（喉頭浮腫）
- 喘息
- 皮疹（座瘡？）
- アトピー性皮膚炎
- 慢性下痢症（過敏性腸症候群？）

一過性
～波がある

HANS責任病巣の推定

症候学的検討による同定

	大脳皮質	基底核	視床	辺縁系	脳幹	小脳	視床下部	下垂体
<input type="checkbox"/> 運動症候	++	++	+	-	++	++	++	-
<input type="checkbox"/> 体性感覚症候	+	+	++	+	+	-	+	-
<input type="checkbox"/> 視/聴/味覚症候	+	-	+	+	+	-	+	+
<input type="checkbox"/> アレルギー症候	-	-	-	-	-	-	+	-
<input type="checkbox"/> 自律神経症候	+	-	+	-	++	-	++	-
<input type="checkbox"/> 内分泌症候	-	-	-	-	-	-	++	++
<input type="checkbox"/> 情動・認知症候	++	+	+	++	+	+	++	+

(黒岩義之)

HANS責任病巣の推定

症候学的検討による同定

	大脳皮質	基底核	視床	辺縁系	脳幹	小脳	視床下部	下垂体
<input type="checkbox"/> 運動症候	++	++	+	-	++	++	++	-
<input type="checkbox"/> 体性感覚症候	+	+	++	+	+	-	+	-
<input type="checkbox"/> 視/聴/味覚症候	+	-	+	+	+	-	+	+
<input type="checkbox"/> アレルギー症候	-	-	-	-	-	-	+	-
<input type="checkbox"/> 自律神経症候	+	-	+	-	++	-	++	-
<input type="checkbox"/> 内分泌症候	-	-	-	-	-	-	++	++
<input type="checkbox"/> 情動・認知症候	++	+	+	++	+	+	++	+

(黒岩義之)

Neural Network障害の進展

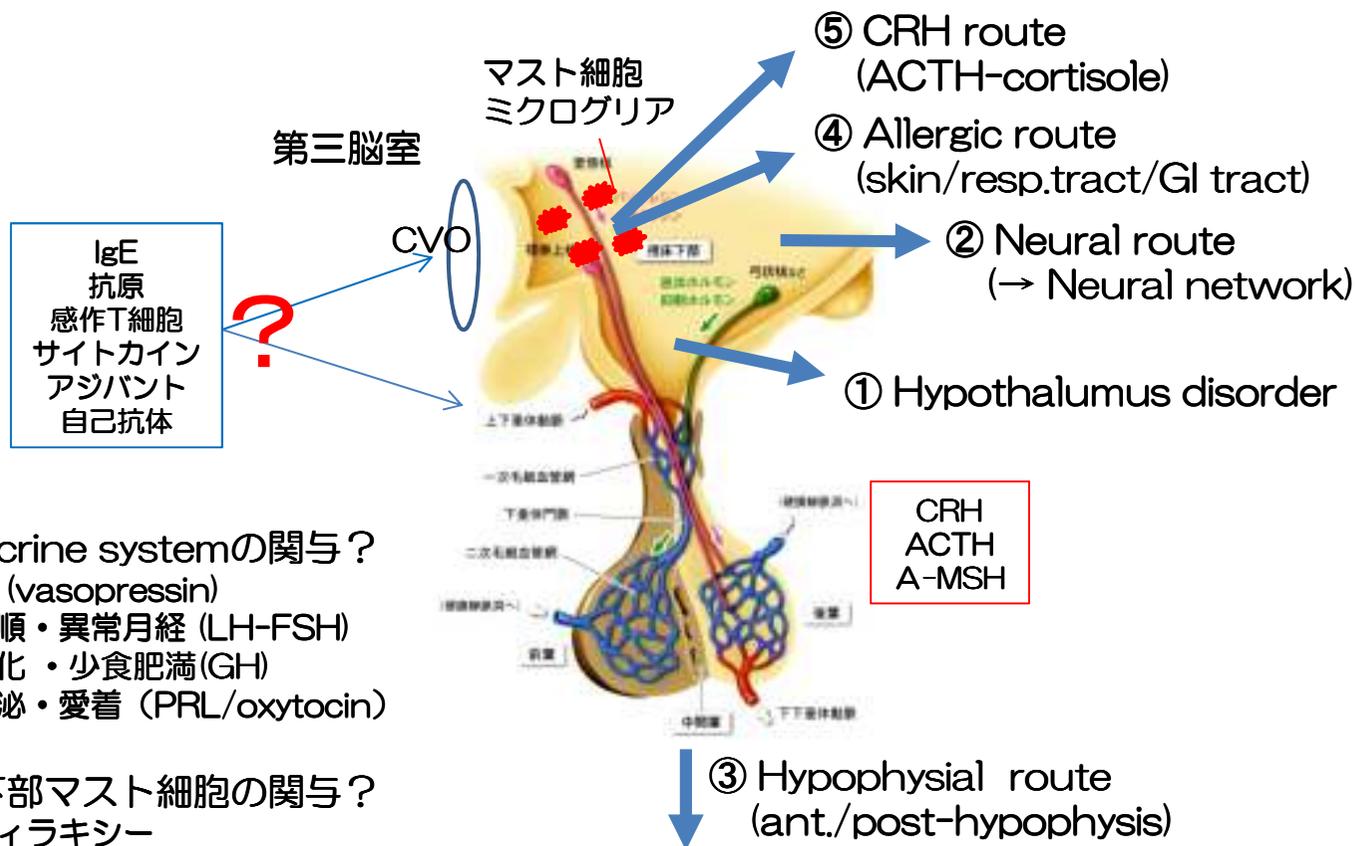
神経内科学的アプローチ（症候からの病巣診断）

臨床症状	推察される責任病巣	障害の伸展（ドミノ崩し）
① 情動障害	腹側被蓋野	⇒ 辺縁系 ⇒ 前頭前野
② 記憶障害・相貌認知障害	乳頭体	⇒ 海馬・扁桃体・紡錘状回
③ 内臓機能障害	室傍核・孤束核・迷走神経背側核	⇒ 内臓神経反射系
④ 疼痛	青斑核	⇒ ノルアドレナリン神経系 ⇒ 疼痛調節系
⑤ 疼痛	縫線核	⇒ セロトニン神経系 ⇒ 疼痛調節系
⑥ 起立・歩行困難	視床下部のロコモーション中枢	
⑦ 激しい不随意運動	視床下核	⇒ 基底核系
⑧ sleep attack(narcolepsy)	オレキシン神経系（視床下部）	
⑨ 食欲不振	視床下部の食欲中枢	
⑩ 発熱	視床下部の体温調節中枢	
⑪ 生体リズム障害	視交差上核	⇒ 概日リズム系

（黒岩義之）

HANSの病態仮説

視床下部-下垂体系の機能的攪乱



Endocrine systemの関与?

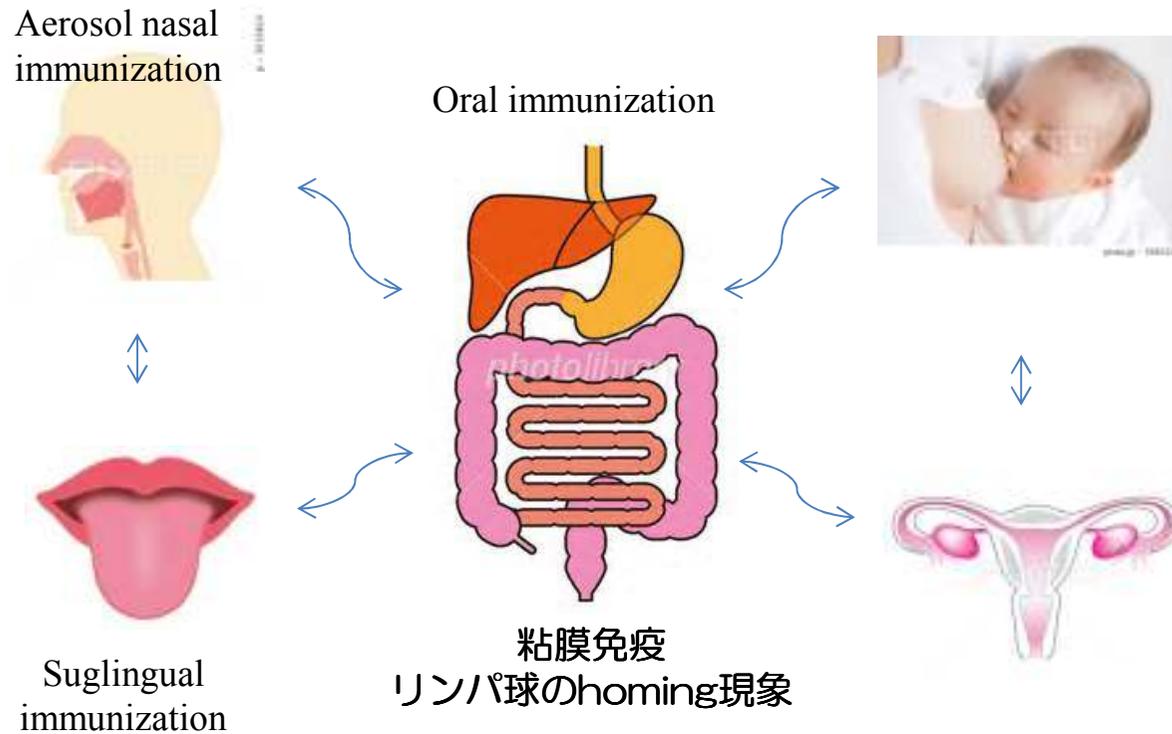
- 尿崩症 (vasopressin)
- 生理不順・異常月経 (LH-FSH)
- 骨菲薄化・少食肥満 (GH)
- 乳汁分泌・愛着 (PRL/oxytocin)

視床下部マスト細胞の関与?

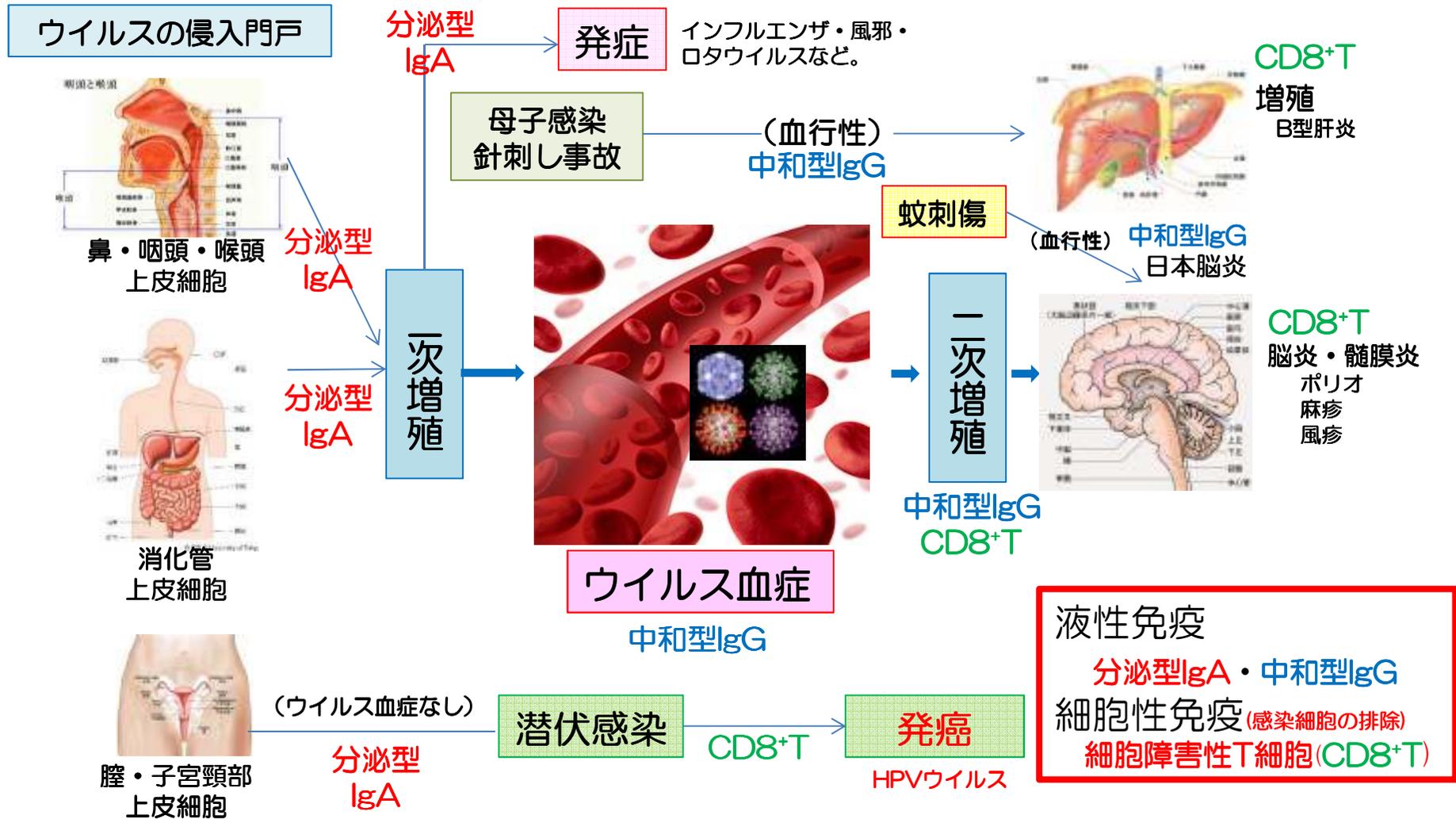
- アナフィラキシー
- 喘息
- 皮疹
- アトピー性皮膚炎
- 慢性下痢症



現在のHPVワクチンを越える 粘膜ワクチンの開発



ウイルスの侵入と感染症の発症 病態に応じたワクチン戦略

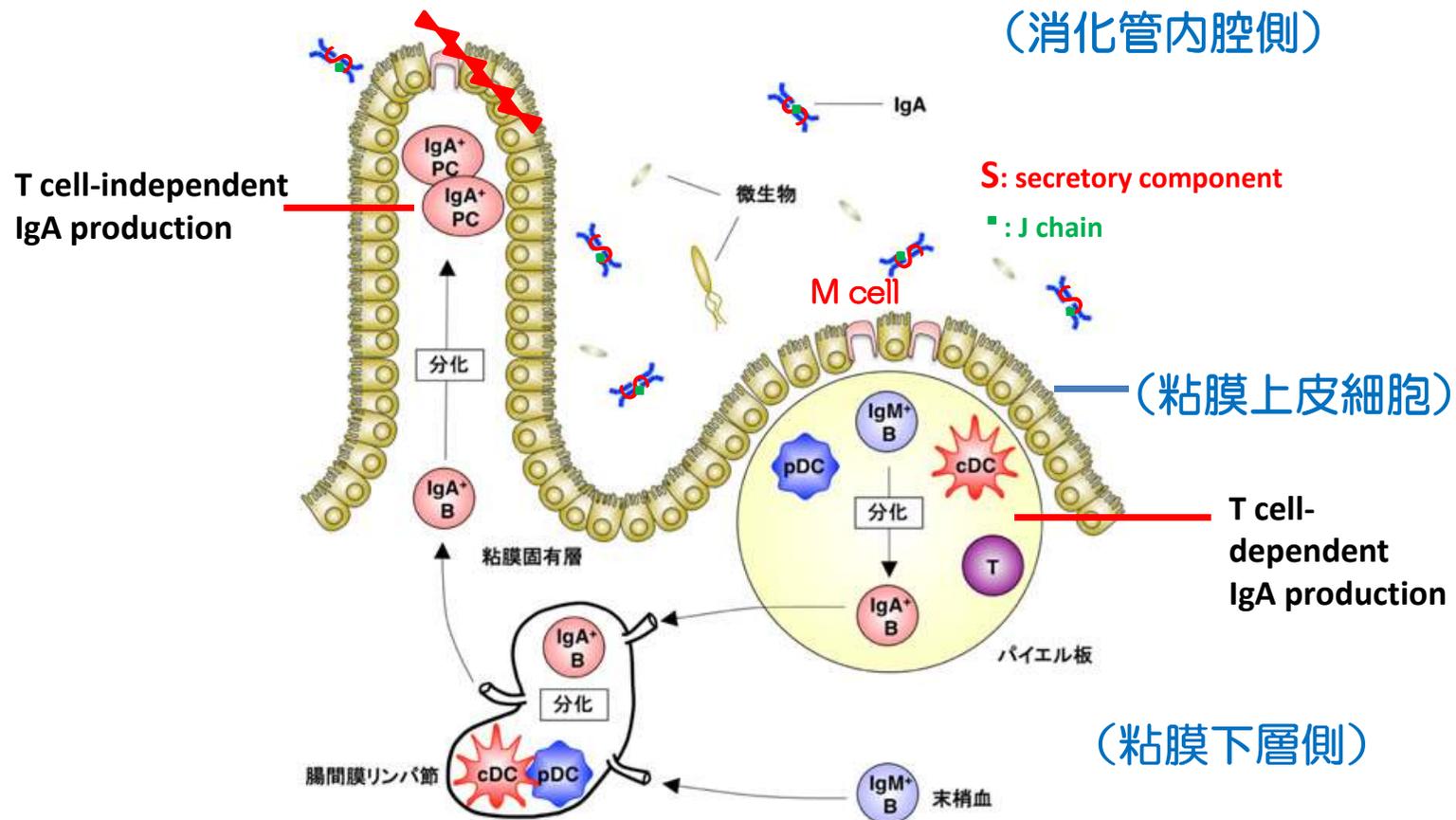


粘膜免疫：分泌型IgA産生機構

Mucosal-associated Lymphoid Tissue

粘膜免疫：(1) 局所で感作 → (2) Homing → (3) 全身粘膜で免疫が成立する。

IgGは粘膜上皮細胞表面のproteinaseで分解され、IgAは2量体となりSCが絡みついてproteinaseから防御されている。



(2010, 大野博司)

予防接種の未来

“光と影” から、“明るい未来” へ

- 予防接種は感染症から子どもを守る重要な手段である。「安全」で「有効」なワクチンの開発をすすめる必要がある。
- 現在、子どもはワクチンだけで約40回も針を刺されている → **Needle-free vaccine !**
- 粘膜免疫の進展を鑑みれば、この免疫系を利用したワクチン開発をすすめるべきである。
- *ZoE Hunter:*
“Many microbial pathogens use mucosal surfaces as sites of entry into the host. Despite this fact, most current vaccines are administered parenterally and do not elicit mucosal immune responses. This reflect the difficulties in inducing consistent immune responses by vaccination of mucosal surfaces using vaccines other than live attenuated strains.” (2011)

最近のHPV粘膜ワクチンの開発状況

□ 粘膜ワクチンの開発状況

- **Hunter Z**, et al. Aerosol delivery of virus-like particles to the genital tract induces local and systemic antibody responses. *Vaccine* 2011;29:4584
- **Kawana K**, et al. Oral vaccination against HPV E7 for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) elicits E7-specific mucosal immunity in the cervix CIN3 patients. *Vaccine* 2014;32:6233.
- **Lee H-J**, et al. Sublingual immunization of trivalent human papilloma DNA vaccine in Baculovirus nanovector for protection against vaginal challenge. *PLoS ONE* 2015;10: e0119408.

□ 基礎的な「ワクチン学」の成立

- **Fijkuyama Y**, et al. Novel vaccine development strategies for inducing mucosal immunity. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:367.
- **Barry PS**. Exploiting viral natural history for vaccine development. *Med Microbiol Immunol* 2015;204:255.

HANSの行政的対応の現状

- 厚労省は審議会答申を受け「心因説」、「疾患」として認めない。
- HANSの救済策をもつ自治体は、横浜市、大和市、美唄市のみ。
- 6月4日に神奈川県が救済策を発表 → 全県的調査へ。



- 原則：実態に沿った迅速な対応システムの樹立。
 - 被害者連絡会、弁護士 → 行政よりは、政治家への働きかけ。
 - マスコミの報道の力 → 潜在している患者（被害者）の発掘。
-
- 医療側からの正確な情報の公表。
 - 医療者の啓蒙と教育。
 - 「予防接種」の方法、評価法、市販後調査、副反応を検討する
第三者機関の設置。

HANS：今後の方向性

- 接種者全員を対象にした全国調査を行う。
 - 接種者の名簿は市町村に存在する。
- 治療・研究センターを設置する。
 - HANS治療の臨床試験（治験）を推進する。
 - HANS発症メカニズムの解明を行う。
 - HANS患者のHLA検索。
 - 感受性マウスを用いたモデルの作成。
 - 約220年にわたる予防接種に代わる感染症予防方法の開発。
- 第三者による予防接種全般の副反応調査・解析機構を設置する。
 - すべてのワクチン副反応を収集・解析して公表する。
 - PMDA・日本医師会・日本医学会などによる共同事業化。
- 治療薬の臨床試験を行う。
 - 線維筋痛症における治療薬の開発に並行：
メマリー、トピア、ロゼレム、トラムセット・・・





ご静聴ありがとうございました！