



# HANS

## 臨床症状からみた病態の解析と治療

Human Papillomavirus Vaccine-associated  
Neuroimmunopathic Syndrome

横田俊平

横浜市立大学

東京医科大学臨床研究センター客員教授

聖路加国際病院リウマチ免疫科アドバイザー

# 症例：19歳、女性

## ◆ HPVワクチン接種前：

幼少期よりバイオリンを習っており、現在、音楽大学でヴァイオリン・ソリストとして活躍。  
部活：剣道部に属し、段位は上位であった。

## ◆ ワクチン歴：これまで推奨のワクチンはすべて接種したが、副反応はなかった。

## ◆ HPVワクチン接種状況：サーバリックス ① H22年7/31. ② H22年9/4. ③ H23年.4/16.

## ◆ HPVワクチン接種後の経過：

- HPVワクチン3回目接種約2週間後、ヴァイオリンを弾いていて左腕に激しい疼痛。膝関節痛も出現し歩行困難。剣道で竹刀を握れなくなり退部した。異様なだるさ、ひどい手汗、車酔い、立ち眩みが始まり、平成24年8月から車椅子を使用。KR病院にて血液検査、脳波、MRI、CTなどを実施したが異常所見なく、診断・治療はできないと言われた。
- その後起床時から始まる持続性頭痛、全身痛、手のしびれと振顫様の指の震えが出現、ヴァイオリンの弦を抑えるのが苦痛になった。激痛に襲われると横になって転がっているしかない。「空気を吸えない感じ」から過呼吸を起こす。
- 平成25年9月頃には脱力がすすみ、ヴァイオリンの弓どころか鉛筆も持てなくなった。集中力も落ちてきたが、ヴァイオリンは大好きなので楽譜を覚えることはできている。持続性頭痛とともに発作性頭痛が襲い、家人と温度感覚が起きらかに異なり体温調節がうまくできない。光過敏がすすみ眼痛もしばしばある。音過敏・嗅覚過敏なし。睡眠障害（入眠障害・中途覚醒）もすすみ、また、1日に2、3回は突然眠ってしまう。学校では「昼間の眠気」との戦いである。ストレス、低気圧や台風で体調は悪化する。生理は当初は周期的にきていたが、次第に間隔が延びるようになり、出血量も減り、2日間で終わってしまう。1日目に強い生理痛とともに茶褐色～黒い血液が出て凝塊物が混じる。簡単な計算に時間がかかる。文章を書くと漢字が減少し平仮名が多くなった。論理的な思考はできる。しかし、新規の楽譜の暗譜はきわめて苦手になった。

□ 理学的診察：allodynia(+)、筋把握痛(+)、関節炎・付着部炎所見(-)、FM圧痛点(18/18)。

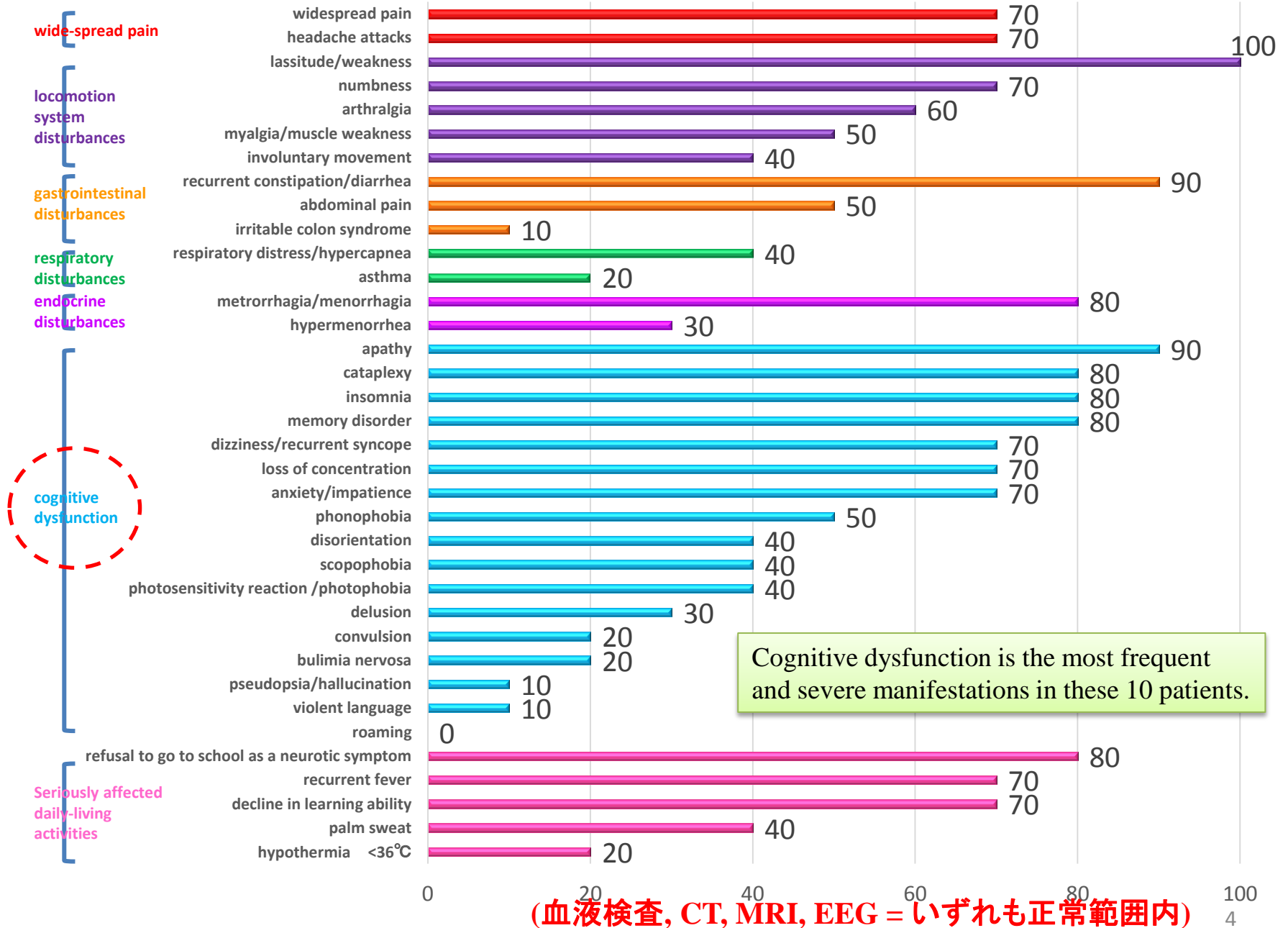
□ 血液検査：炎症(-)、甲状腺機能(-)、抗核抗体・抗dsDNA抗体(-)

# HPVワクチン接種と症状の累積状況

case No.	birth date	vaccine	1st vaccination → symptoms	2nd vaccination → symptoms	3rd vaccination → symptoms
	age at investigation				
1	18/Jan/2000	Cervarix	10/Oct/2012 → none	10/Oct/2012 → 5/Dec/2012 (8 w)	8/Mar/2013 → 12/Sep/2013 (24 w)
	14y 3m			①③②	①③④⑤⑥⑧⑩⑫⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟
2	28/Jan/1997	Cervarix	24/Aug/2011 → none	26/Sep/2011 → 8-10/Oct/2011 (2 w)	20/Feb/2012 → Apr-May/2012 (8-9 w)
	17y 3m			②③⑧	②③⑧⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟
3	19/Apr/1998	Cervarix	24/Aug/2011 → none	26/Sep/2011 → Jan/2012 (12 w)	20/Feb/2012 → Mar/2012 (2-3 w)
	16y 0m			⑯⑰⑲	②③⑧⑩⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟
4	15/Feb/1997	Cervarix	15/Aug/2011 → 15/Aug/2011	20/Sep/2011 → Nov/2011 (6 w)	16/Feb/2012 → gradually worsen
	17y 3m		⑰	①②③④⑦⑯⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟	①②③④⑤⑥⑩⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟
5	1/Jul/1997	Cervarix	8/Aug/2011 → none	10/Sep/2011 → none	3/Mar/2013 → Apr/2012 (7-8 w)
	16y 10m				①③④⑤⑥⑫⑬⑮⑯⑰⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟
6	23/Feb/1994	Cervarix	6/Oct/2011 → 10/Oct/2011	8/Nov/2011 → 15/Nov/2011 (1 w)	30/Mar/2012 → 8/Apr/2012 (1-2 w)
	2-y 2m		⑳	①⑧㉑	①②③④⑥⑦⑧⑬⑯⑰⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟
7	2/Oct/1998	Cervarix	27/Jul/2011 → 27/Jul/2011	17/Oct/2011 → 24-26/Oct/2011 (1 w)	26/Mar/2012 → Apr/2012 (3-4 w)
	16y 7m		①②⑧⑯⑰⑳㉑	③⑧⑲⑳㉑	①②③④⑤⑥⑦⑧⑩⑬⑭⑮⑯⑰⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟
8	1/Apr/1998	Gardasil	24/Jul/2012 → 19/Aug/2012	5/Dec/2012 → 8/Jan/2013 (3 w)	none
	16y 1m		①③⑥⑯⑳㉑	①②③⑥⑦⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟	
9	20/Jul/1997	Cervarix	3/Sep/2011 → gradually progressed	6/Oct/2011 → gradually progressed	8/Mar/2012 → gradually progressed
	16y 9m		④	④	④⑥⑯⑰
10	12/Feb/1998	Cervarix	11/Sep/2010 → 12/Sep/2010	23/Oct/2010 → Feb/2011	28/Mar/2011 → a few days (1 w)
	16y 3m		⑰	②⑰	①③④⑥⑦⑧⑨⑩⑰⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟

- ① widespread pain    ② headache    ③ cataplexy    ④ arthralgia/arthritis    ⑤ involuntary limb movements    ⑥ myalgia/lassitude    ⑦ tender points
- ⑧ constipation/diarrhea    ⑨ irritable colon disease    ⑩ anxiety    ⑪ visual and auditory hallucination    ⑫ acoustic hyperesthesia    ⑬ optic hyperesthesia    ⑭ palm sweat
- ⑮ scopophobia    ⑯ menstrual irregularity    ⑰ lumbago    ⑱ absence of school    ⑲ numbness of extremities    ⑳ persistent mild fever    ㉑ fever (>38 °C)
- ⑳ concentration drop    ㉑ memory disorder    ㉒ orientation disturbance    ㉓ dizziness/syncope    ㉔ hypersomnia    ㉕ sudden sleep attack    ㉖ delusion
- ㉗ decreased scholarship

# HPVワクチン接種後に症状を呈した10例の症状の発生頻度



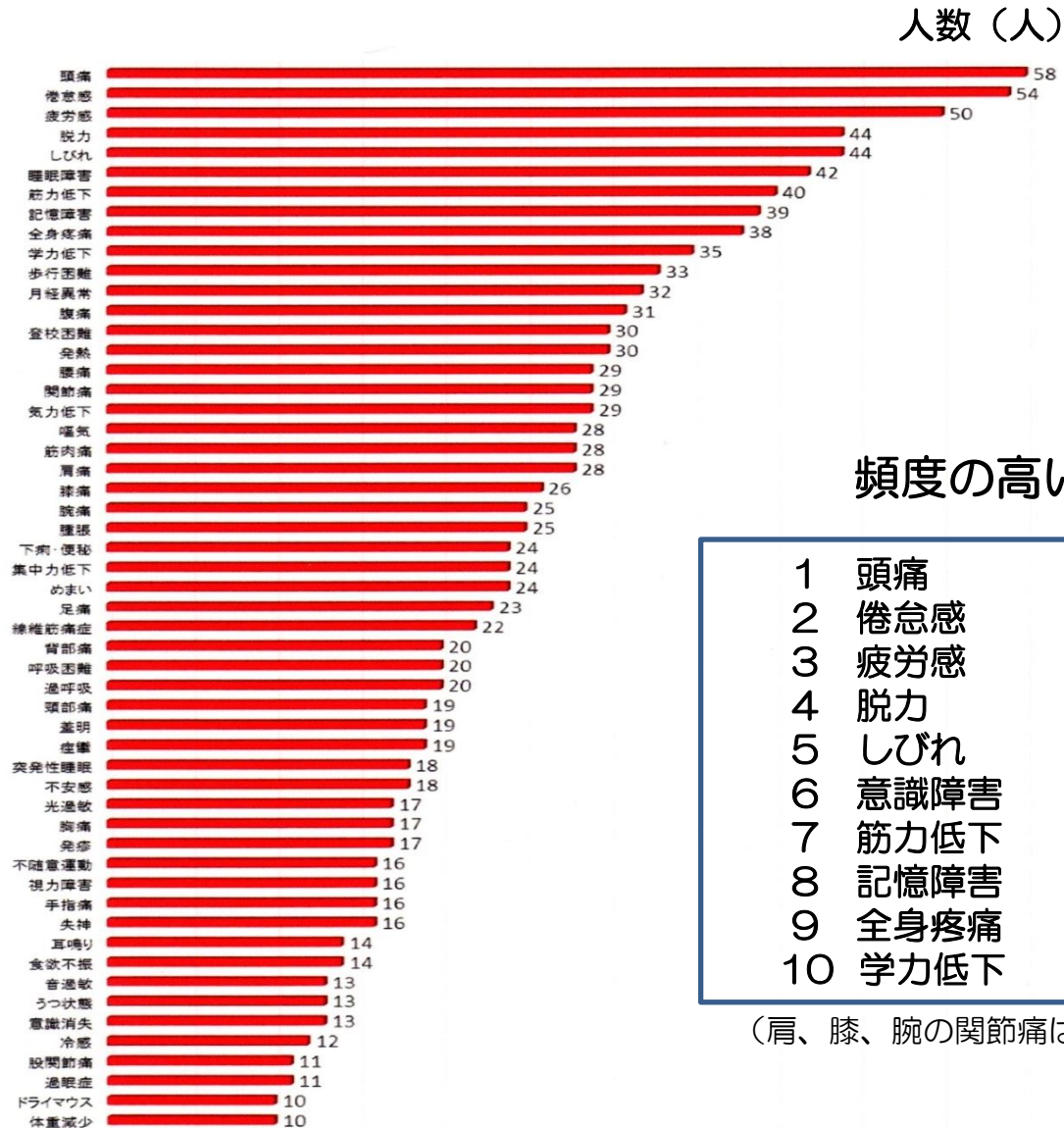
# HPVワクチン接種後の副反応

## 厚生労働省発表資料より

接種人数(人)	~ 3,380,000 (厚労省)
副反応症報告例数 (人)	2,475 (0.074%)
重篤な副反応報告例数	1,231
副反応症状の件数	7,676
重篤な症状の件数	4,649

# HANS 88症例の呈した臨床症状の種類と人数

## 臨床症状



## 頻度の高い20症状

- |         |             |
|---------|-------------|
| 1 頭痛    | 11 歩行障害     |
| 2 倦怠感   | 12 生理異常     |
| 3 疲労感   | 13 腹痛       |
| 4 脱力    | 14 関節痛      |
| 5 しびれ   | 15 便秘・下痢の反復 |
| 6 意識障害  | 16 集中力低下    |
| 7 筋力低下  | 17 めまい      |
| 8 記憶障害  | 18 線維筋痛症と診断 |
| 9 全身疼痛  | 19 過呼吸      |
| 10 学力低下 | 20 羞明 (光過敏) |

(肩、膝、腕の関節痛は「関節痛」として一括した)

(難病治療研究振興財団のまとめ)

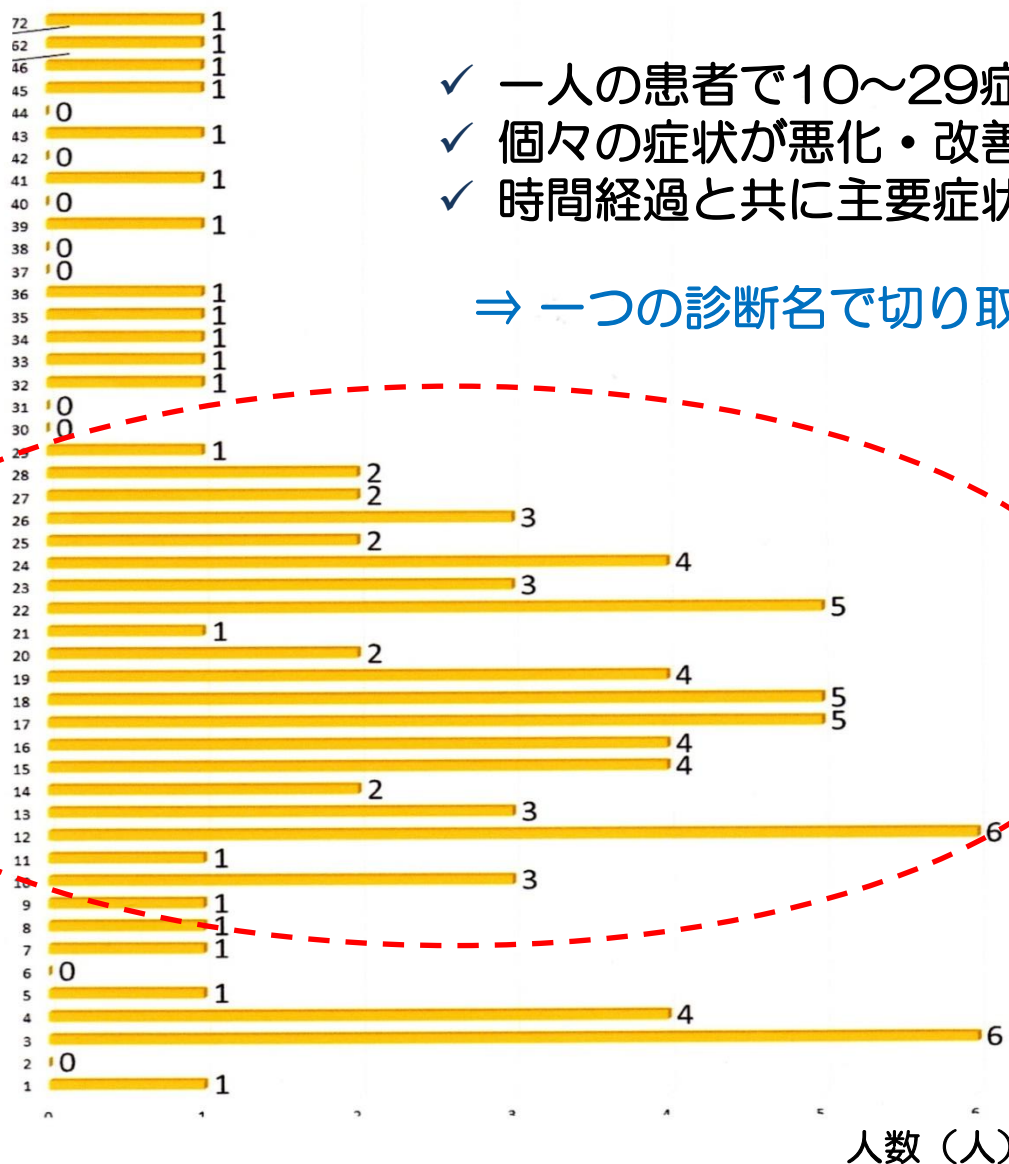
# HANS 88症例の症状の重複数

(難病治療研究振興財団のまとめ)

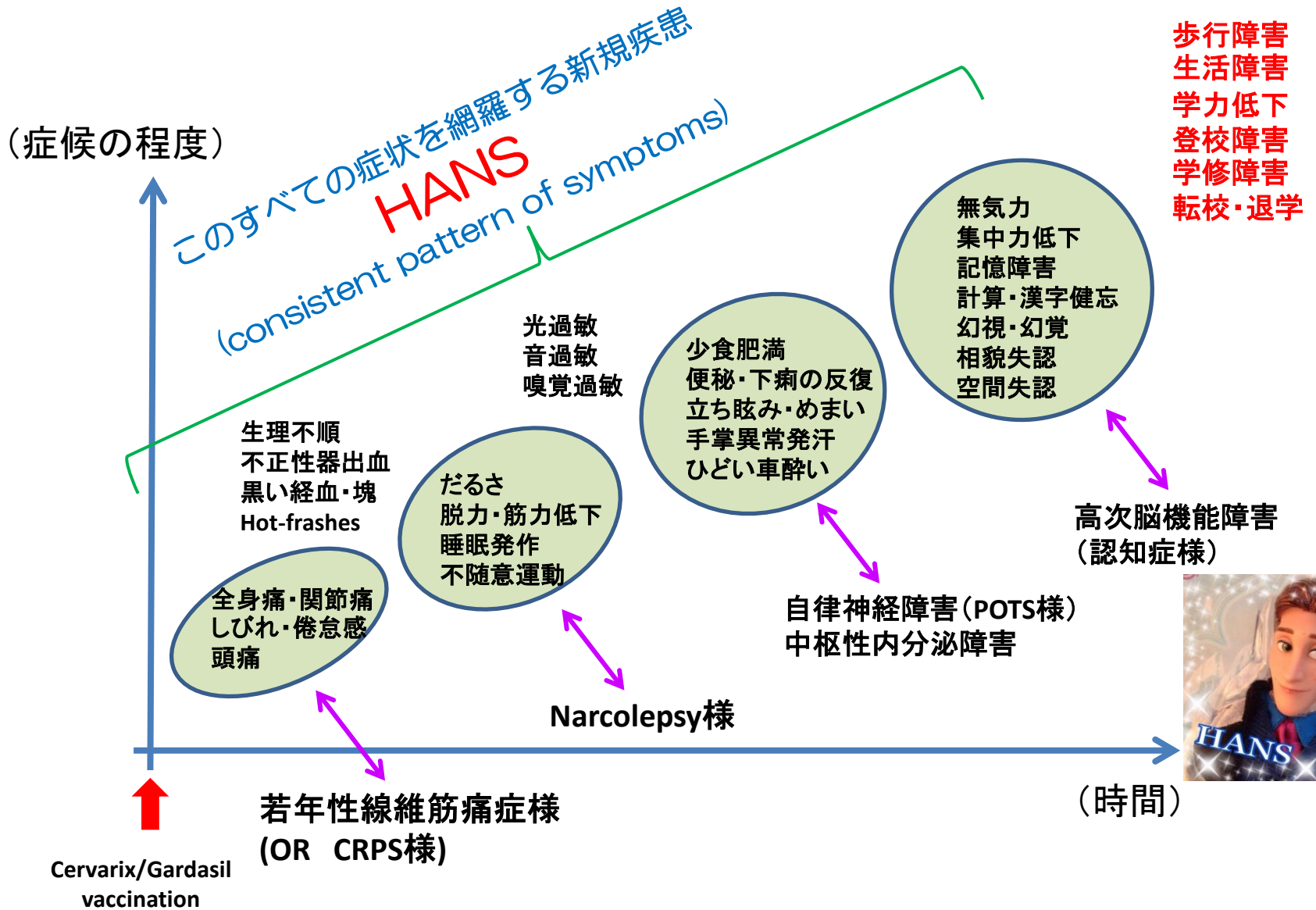
- ✓ 一人の患者で10~29症状を重複する。
- ✓ 個々の症状が悪化・改善を繰り返す。
- ✓ 時間経過と共に主要症状が変化する。

⇒ 一つの診断名で切り取るのは不可能！

臨床症状の重複数



# 時間経過に伴う症候の進展と拡大



**HANS**: Human Papillomavirus Vaccine-associated Neuroimmunopathic Syndrome



# 個々の臨床症状の複雑さ

ひとつひとつの症状は“不定愁訴”的であり、“身体表現性障害”的であるが、全体として一つの「疾患の流れ」を形成し、複数例で同じ「流れ」を形成している。  
→ 個々の共通な症状の原因を遡って考える必要がある (= 心因反応ではない)

全身痛、頭痛、だるさ・疲労感、しびれ  
立ち眩み、不随意運動、睡眠障害  
生理異常、光過敏・音過敏・嗅覚過敏  
集中力低下・記憶障害、認知異常

自律神経系中枢の異常？  
辺縁系の異常？  
内分泌中枢の異常？

多数例に共通の症状が認められると同時に、少数例ではあるが、特異な“責任病巣”を示唆する症状が発現している。  
→ 特異な症状と共通症状とから、責任病巣を推察していく。

- 尿崩症
- 生理不順・異常月経
- 骨菲薄化・少食肥満
- 乳汁分泌・愛着

vasopressin  
GnRH → LH-FSH  
GRH → GH  
PRL/oxytocin

視床下部・下垂体の異常？

- ムズムズ脚症候群
- 幻覚・幻聴
- 多重人格（乖離性同一性障害）

責任病巣の推定 → その部位の障害でHANSの病態を説明できるか？

# 症状を器官系統別に分ける

## HANSの症状



## 障害される器官系統

1	姿勢保持障害、起立障害、歩行障害、けいれん、不随意運動、運動失調	運動/症候
2	痛み、光過敏、音過敏、匂い過敏、味覚変化	体性感覚 / 視覚/聴覚/味覚 症候
3	過敏性腸症候群、過呼吸、乳汁漏出、無月経・月経不順、無食欲、体重減少、過食症、喘息発作、皮膚アレルギー、高体温、低体温、発汗低下、多汗症、尿崩症、睡眠障害、日中の過眠, 突発性睡眠（ナルコレプシー）	自律神経/内分泌/アレルギー 症候
4	無気力、不安、焦燥感、パニック発作、記憶力低下、計算力低下、集中力低下、学業成績低下、疲労感、相貌失認、登校困難、暴言、幻覚、妄想、意識障害	感情/認知 症候

# 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/嗅症候	+	-	+	+	+	-	+	+
<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/嗅症候	+	-	+	+	+	-	+	+
<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は新規疾患（症候群）

- 多彩な症状を呈する複数の患者が生じている。
- 患者は14～19歳の女子で、20歳以上、13歳以下は稀である。
- 男性患者はいない。
- 個々の症状と症状の組み合わせには、これまでにない特徴がある。
- 症状には軽重があるが、特徴的な共通性が認められる。
- HPVワクチン接種前にはなかった症状で、全例接種後に生じている。

⇒ HPVワクチン接種による新規疾患の発生

*Human papillomavirus vaccine-associated  
Neuroimmunopathic Syndrome (HANS)*

*Subacute Autonomic, Endocrine and Cognitive Disorders  
after Human Papillomavirus Vaccination (SAECD)*

## よく受ける質問（1）

HANSなどと言う病気はなく、CRPS や POTSである。これは精神身体性疾患である。あるいは“こころの問題”である。従って、運動でもしていればよくなる。



# HANSは症候学的に複雑な疾患である

- CRPS: Complex Regional Pain Syndrome.
- POTS: Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: allodynia (-)
  - ➔ memory disorders / cognitive dysfunction (-)

## HANS

1	姿勢保持障害、起立障害、歩行障害、けいれん、不随意運動、運動失調	運動/症候
2	痛み、光過敏、音過敏、匂い過敏、味覚変化	体性感覚 / 視覚/聴覚/味覚 症候
3	過敏性腸症候群、過呼吸、乳汁漏出、無月経・月経不順、無食欲、体重減少、過食症、喘息発作、皮膚アレルギー、高体温、低体温、発汗低下、多汗症、尿崩症、睡眠障害、日中の過眠、突発性睡眠（ナルコレプシー）	自律神経/内分泌/アレルギー 症候
4	無気力、不安、焦燥感、パニック発作、記憶力低下、計算力低下、集中力低下、学業成績低下、疲労感、相貌失認、登校困難、暴言、幻覚、妄想、意識障害	感情/認知 症候

## よくある質問（2）

HPVワクチンによる重篤な副反応が、なぜ日本でだけ問題にされ、諸外国からは報告はないのか？





# HPVワクチン副反応頻度の国別比較

	Denmark	UK	Japan
接種回数	1,635,768	7,632,759	8,898,150
接種人数	630,000	2,670,000	3,380,000
副反応例数（人）	1,730	8,243	(現在の報告数: 2,600)
副反応件数（件）	11,529	19,359	
接種1,000人当たりの副反応例数	2.7	3.1	接種1,000人当たりの推定数: 9,126 ~ 10,478

DK: [DHMA](#), Drug Analysis Print : Data lock 2015/7/31

UK: [MHRA](#), Case Series Drug Analysis Print : Data lock 2015/6/5

JP: [PMDA](#) 副作用データベース : Data lock 2015/4/30

# 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。

## よくある質問（3）

もしも、いまHPVワクチンの接種を中止したら、  
10年後に日本は子宮頸癌多発国になるだろう。



# 予防接種の効果：免疫学的視点から

## 特異抗体の産生

中和抗体

分泌型IgA

ポリオ、インフルエンザ、HPV

血清IgG

B型肝炎、日本脳炎、ムンプス、麻疹、風疹、水痘

毒素の中和

ジフテリア、破傷風

オプソニン効果

インフルエンザ菌、肺炎球菌

免疫溶菌

髄膜炎菌（ナイセリア菌）  
（補体によるmembrane attack complex形成）

## 抗原特異的 T細胞の誘導

CTL細胞の誘導

ムンプス、麻疹、風疹、水痘

helper T細胞の誘導  
→特異抗体産生の補助

ワクチン全般

helper T細胞の誘導  
→マクロファージ活性化

結核菌（BCG）

# 粘膜・上皮細胞へのウイルス感染の予防

## ● ポリオ・ワクチン（生ワクチン）

- 経口感染し、腸管で一次増殖 → 細胞融解により遊離ウイルスが血中→神経へ。

- 分泌型IgA抗体が感染防御 = 経口生ワクチンが効果的。IgGも誘導する。

- I型・II型・III型：2回接種で非中和ウイルスに対して3者の抗体獲得。

- ポリオ消滅地域では、非経口/不活化ワクチン

(一次増殖は起こるが、IgGで血中ウイルスを中和)

## ● HPVワクチンの満たすべき要件

- HPVウイルスの侵入口は腔粘膜・子宮頸部上皮である。

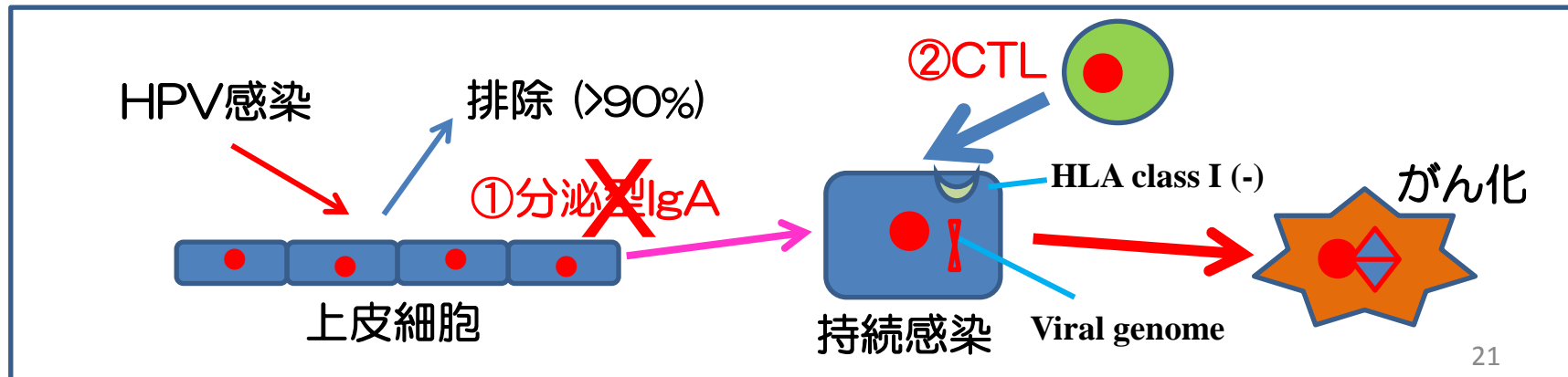
- 感染細胞は上皮細胞 → 一部は持続感染 → 一部はtumorigenesis

- 粘膜・上皮細胞への感染防御抗体は、分泌型IgAである。

- 血清中のIgG抗体には、上皮細胞へのHPV感染の防御機能はない。

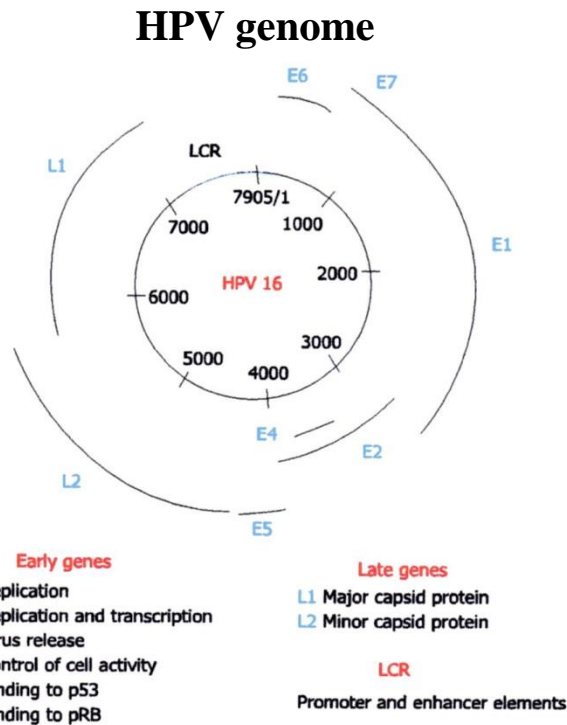
- 細胞内に感染したHPVは特異抗体ではなく、CTLによるattackが必要。

- したがって、HPVワクチンにはCTL誘導機能が必須である。

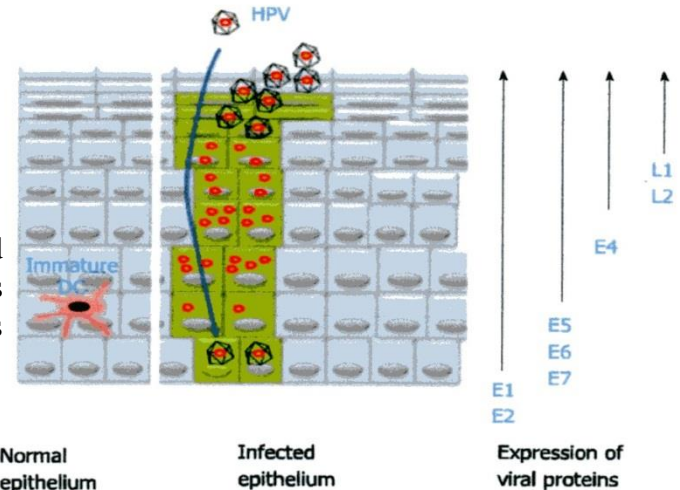


# Immune Therapy for Human Papillomaviruses-related Cancers

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

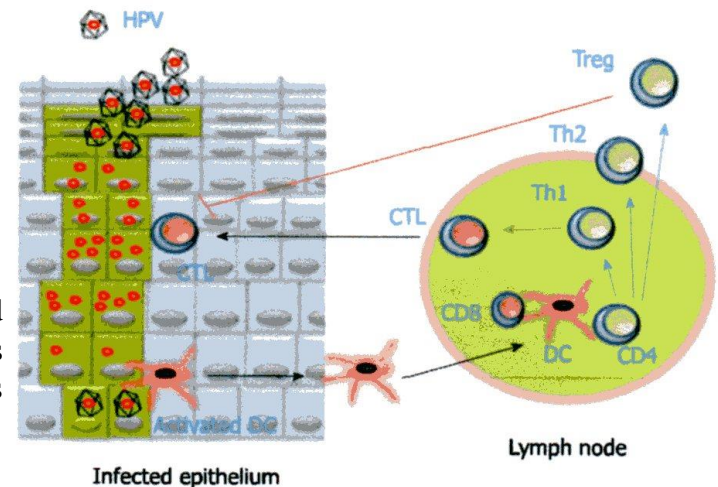


Non-keratinised stratified squamous epithelial lining cells



Papillomavirus replication is tissue specific.

Non-keratinised stratified squamous epithelial lining cells



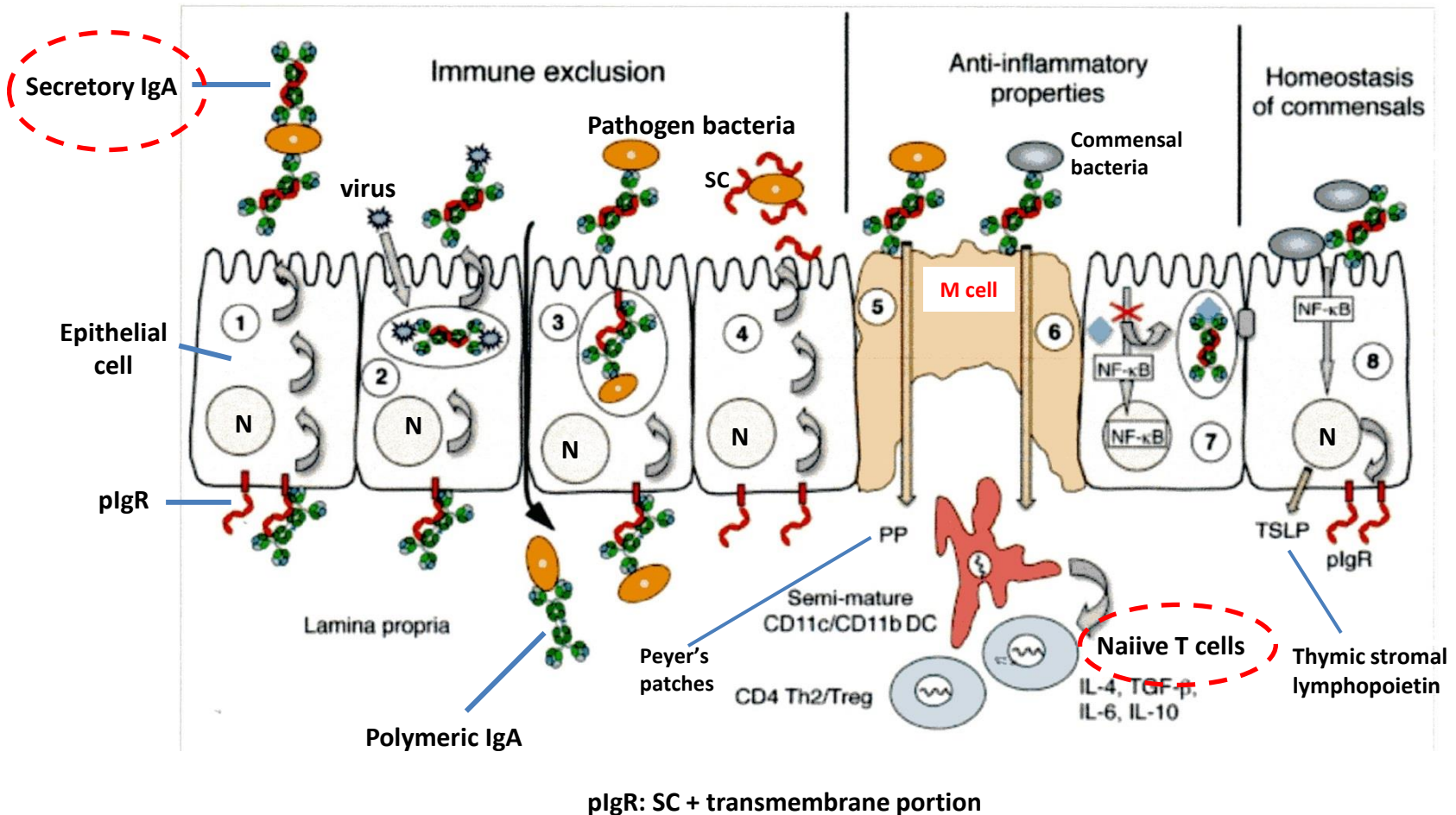
Cellular immune response against HPV.

子宮頸癌に有効なCTLの誘導

# 粘膜免疫の応用によるHPVワクチンの作成

東大産婦人科川名准教授のグループ

「乳酸菌を利用したHPVワクチンの創製」：乳酸菌膜にE7-VLPを結合し、ソフト・カプセルに充填して内服する。

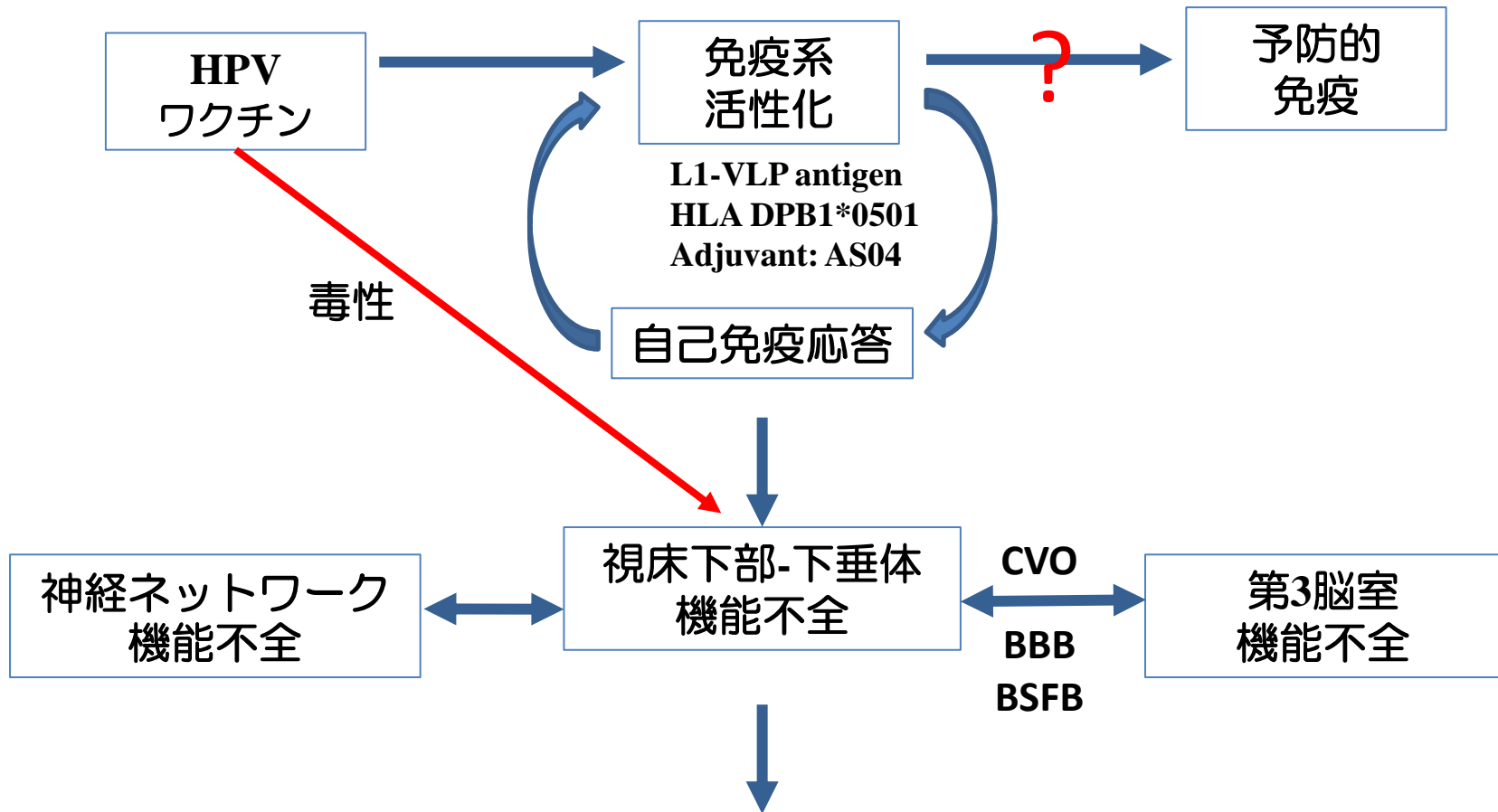


# 病態生理





# HANSの発症メカニズム（仮説）



*Subacute Autonomic, Endocrine, and Cognitive Disorders (Kuroiwa)*

# “HANS” の治療



# 原因治療と対照療法

## ● 抗炎症療法

Methyl-prednisolone Pulse Therapy

Plasmapheresis / Absorption

Immunosuppressive agents

Prednisolone

Cyclophosphamide / MMF



Cytokines, Cytokine-R  
Inhibitors

## ● 対象療法

Bronchodilator  
(phosphodiesterase inhibitor)

**Theophylline**

Anti-depressants

Paroxetine

Duloxetine

Anti-convulsants

Pregabalin

Lamotrigine

**Topiramate**

Dementia therapeutic agents

**Memantine**

\* The final prognosis of HANS is not known at this time.



御静聴ありがとうございました！