多様性に富む HANSの臨床病態の解析

東京医科大学医学総合研究所
一般財団法人難病治療研究振興財団
西岡久寿樹

シンポジウム「子宮頸がんワクチン」問題を考える
2015.11.23　東京大学鉄門記念講堂（東京）

なぜ私たちがHPVワクチンと関わりを持ってしまったことになったのか！！

2009年9月	サーバリックス日本承認
2010年11月	公費助成開始
2011年7月	ガーダシル日本承認
2013年3月	子宮頸がんワクチン被害者の会設立
2013年4月	**予防接種法に基づく定期予防接種開始**
2013年6月	**積極的推奨中止（田村厚労大臣：当時）**
	但し、定期接種は継続
	日本産婦人科学会が早期推奨再開を求める声明発表

この時点では私たちは全く関わりがなかったのですが。。。。。

2014年1月	**若年発症の若年性線維筋痛症とは似て非なる患者が増え始める**
	厚生労働省副反応検討部会にてHPVワクチンの副反応は心因性の可能性が高いと指摘
2014年2月	**厚生労働省副反応検討部会はHPVワクチン副反応は心因性と結論づけた**
	横浜市立大学小児科の横田教授から同様の症例があると連絡をうけ、HPVワクチンの関わりについて共通認識を持つ
	厚労省線維筋痛症研究班（班長：松本）会議にてHPVワクチン副反応について検討
	厚労省健康局長と担当課長の訪問を受ける：HPVワクチン副反応の実態調査を要求する
	海外の臨床医がクチンの成分と脳内炎症の危険性について警鐘を鳴らしてている
2014年3月	難病治療研究振興財団、日本線維筋痛症学会が共同で本格的な調査を開始
	難病治療研究振興財団主催のHPVワクチン副反応についてセミナー開催
2014年4月	**難病治療研究振興財団でHPVワクチン医療相談開始**
	Shöenfeld教授を交えたHPVワクチンのセミナー開催
2014年5月	難病治療研究振興財団HPVワクチン副反応検討会発足　以後定期的に開催
	厚労省副反応検討部会から患者カルテの開示が要求されたが目的不明のため拒否
	フランスでHPVワクチンについて公聴会が開催される

2014年6月	アメリカ政府保健省ワクチン部長と面談
	この頃から関東以外に在住している患者様の状態を確認するためプロジェクトチームの臨床医による出張を開始
	GARN-BRIC2014がモスクワで開催　この会議でHANSを提唱し診断予備基準を発表
2014年7月	HPVワクチンの副反応の詳細についてPMDA理事長に説明
	厚生労働省発表の副反応報告全症例の解析を開始
	鎌倉市、茅ケ崎市、大和市でHPVワクチン副反応調査の結果が公表
2014年8月	**田村厚生労働大臣（当時）がHPVワクチン副反応について全国調査を実施すると発表**
2014年12月	**デンマークのHPVワクチン副反応の状況調査依頼を受け訪問**
	日本医学会・日本医師会主催の「HPVワクチン副反応を考える」シンポジウム開催
2015年1月	**デンマーク・日本共通プロトコール作成・両国で調査開始**
2015年7月	**日本医事新報にHANS症候群の概要を発表**
2015年9月	**プロジェクトチーム内に基礎的研究チームを発足**
2015年10月	**伊勢赤十字病院にHANSケアユニットを開設**
≫	≫
現在	難病治療研究振興財団への患者様からの問い合わせは２５０件を超えている

私達がHPVワクチン副反応との関わりは いつから？　なぜ？　どのように？

2013年11月頃	線維筋痛症専門外来に若年性線維筋痛症(JFM)で紹介受診する患者様が増えてくる
2014年3月	若年性線維筋痛症の患者様の20名にHPVワクチン接種歴があることが判明した
	この20名の患者様は広範囲疼痛に加え、様々な中枢神経の症状を発症していた
2014年5月	**難病治療研究振興財団にHPVワクチン調査研究チームが発足した**

ー 調査研究チームの検討内容 ー

A　各種領域専門研究者による病態の機序を中心とした検討会を発足

B　医療相談を開始（財団ホームページに掲載されている相談フォームで受付）

C　海外と共同で病態調査のための共通プロトコールを作成し調査を開始

D　接種年齢・副反応発症年齢/発症時期・在住地域・臨床症状などの解析

E　病因解明の基礎的研究を開始

F　患者様救済のための診療ネットワークの構築

G　地域における患者様救済のモデル病院拡充の推進

JMRF

HPVワクチン接種と関連した亜急性に重層化する臨床スペクトルを呈する新たな病態

HANS症候群

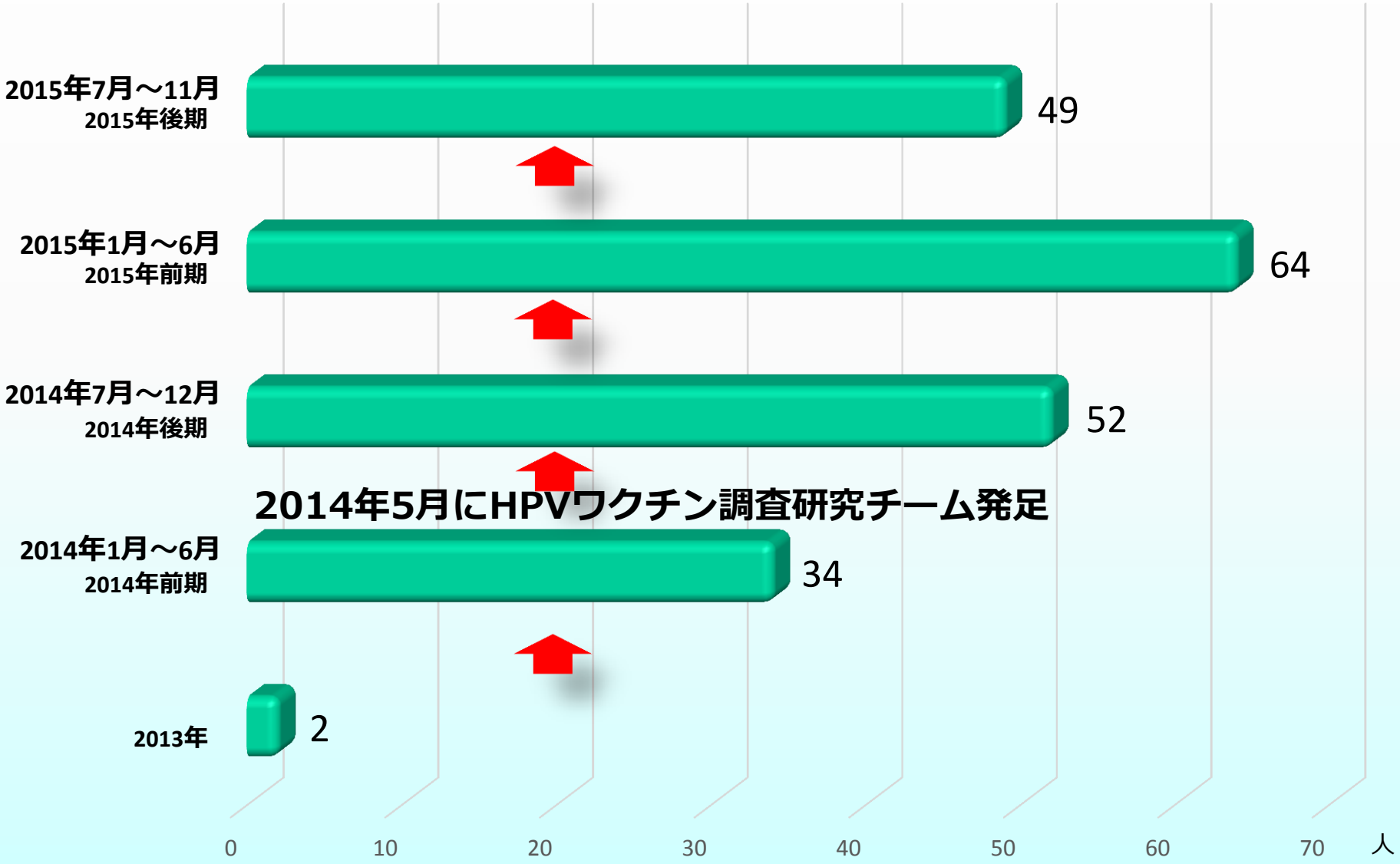
International Journal of Rheumatic Diseases, Vol.17 suppl.2：6, 2014

HPVワクチン関連神経免疫症候群（HANS）診断予備基準(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

難病治療研究振興財団が受けた医療相談件数の推移

2015/11/2現在
N=201



HANSの考え方

HPVワクチンと既存の疾患との関連性の報告	
関連あり	関連なし
ベーチェット病 レイノー病 Ⅰ型糖尿病 胃腸炎 関節炎 SLE 血管炎 脱毛症 中枢神経症状 慢性腸炎 ギラン・バレー症候群	ベル麻痺 ギラン・バレー症候群 血小板減少症 多発性硬化症 他の脱髄疾患 CRPS POTS

HANSは

- 自律神経系・内分泌系の障害
- 認知機能・情動の障害
- 感覚系の障害
- 運動器の障害

が重層的，時系列的に発現し増悪・改善を繰り返す

- HANSは既存の疾患に当てはめることができない
- 自然界にこれまでに存在しなかった症候群である

HPVワクチンと既存の疾患との関連性を検討する「疫学研究」は意味をなさない

なぜ日本発の薬害騒動というのだろう？！

グローバルからみたHPVワクチン副反応出現状況は日本だけではない！

デンマークでの詳細な解析は日本人の副作用と酷似している！

HPVワクチン副反応発現頻度の国別比較

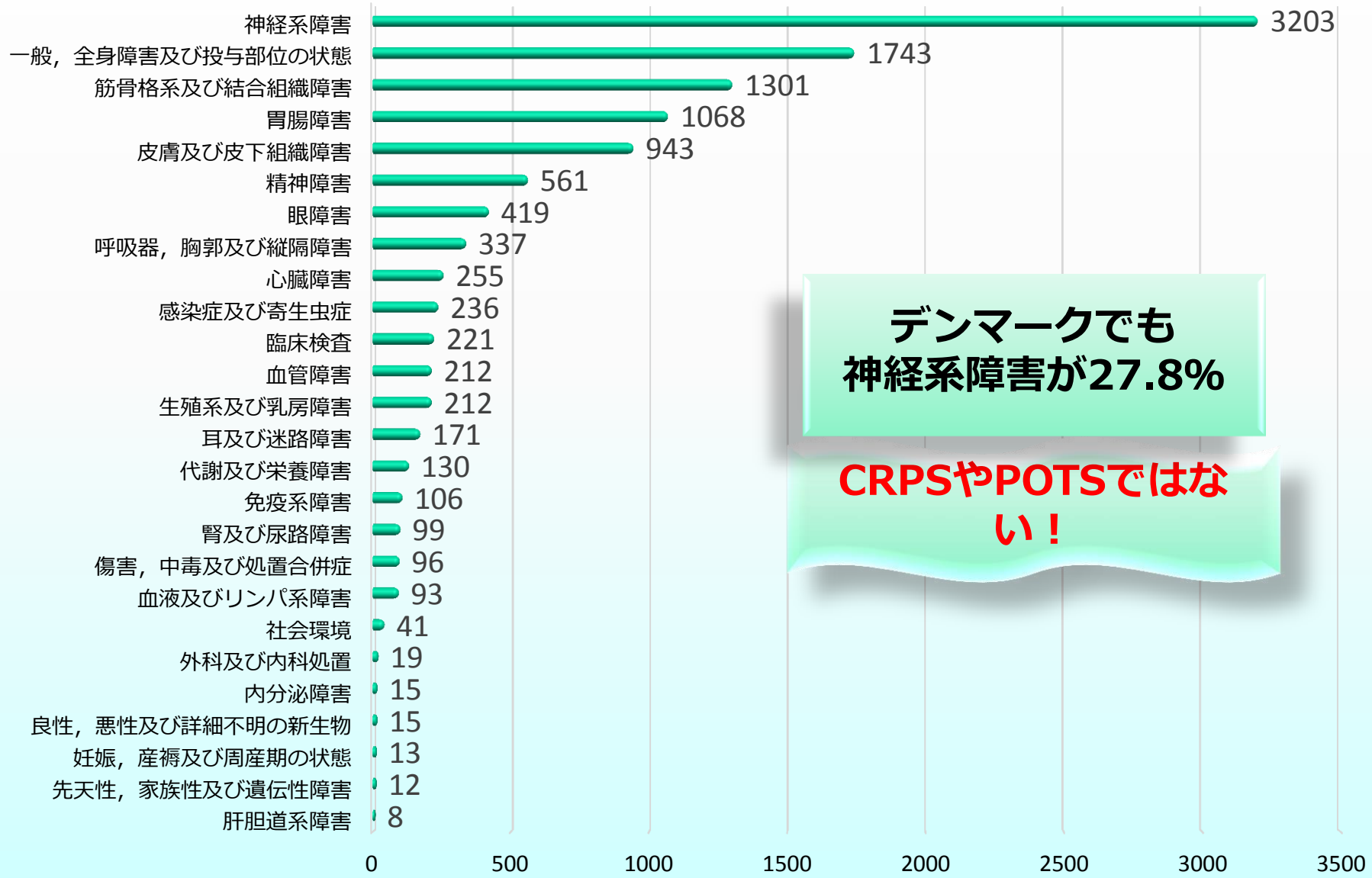
	DK	UK	AU	US	FR	JP
副反応例数（人）	1,730	8,243	3,530	25,176	2,092	4,283*
副反応数（件）	11,529	19,359	8,815	ND	5,850	14,091*
接種回数	1,635,768	7,632,759	9,000,000	67,719,000	5,240,000[a]	8,898,150
接種人数	630,000[b]	2,670,000	3,460,000[b]	26,050,000[b]	2,020,000[b]	3,380,000
接種1000人当たりの副反応例数	2.7	3.1	1.0	1.0	1.0	1.3

*：PMDAデータ+副反応検討部会データ
a：ANSMの本文記載より推定，b：推定値=接種回数÷2.6で計算

DK: DHMA, Drug Analysis Print：Data lock 2015/7/31
UK: MHRA, Case Series Drug Analysis Print：Data lock 2015/6/5
AU: TGA, DAEN (Database of Adverse Event Notifications)：Data lock 2015/4/16
US: CDC, MMWR(Morbidity and Mortality Weekly Report), Recommendations and Reports 63(5)： 2014/8/29
FR: ANSM, Suivi National **Gardasil**®, 3ème rapport Vaccin contre le papillomavirus human ：2014/2/18
JP: PMDA 副作用データベース：Data lock 2015/4/30
MHLW, 第10回副反応検討部会，資料1-8（2014年3月末集計）：2014/7/4

デンマークのHPVワクチン副反応1,730例における臨床症状11,529件の分析

Report of Adverse reaction by Drug Analysis Print 31. JUL. 2015



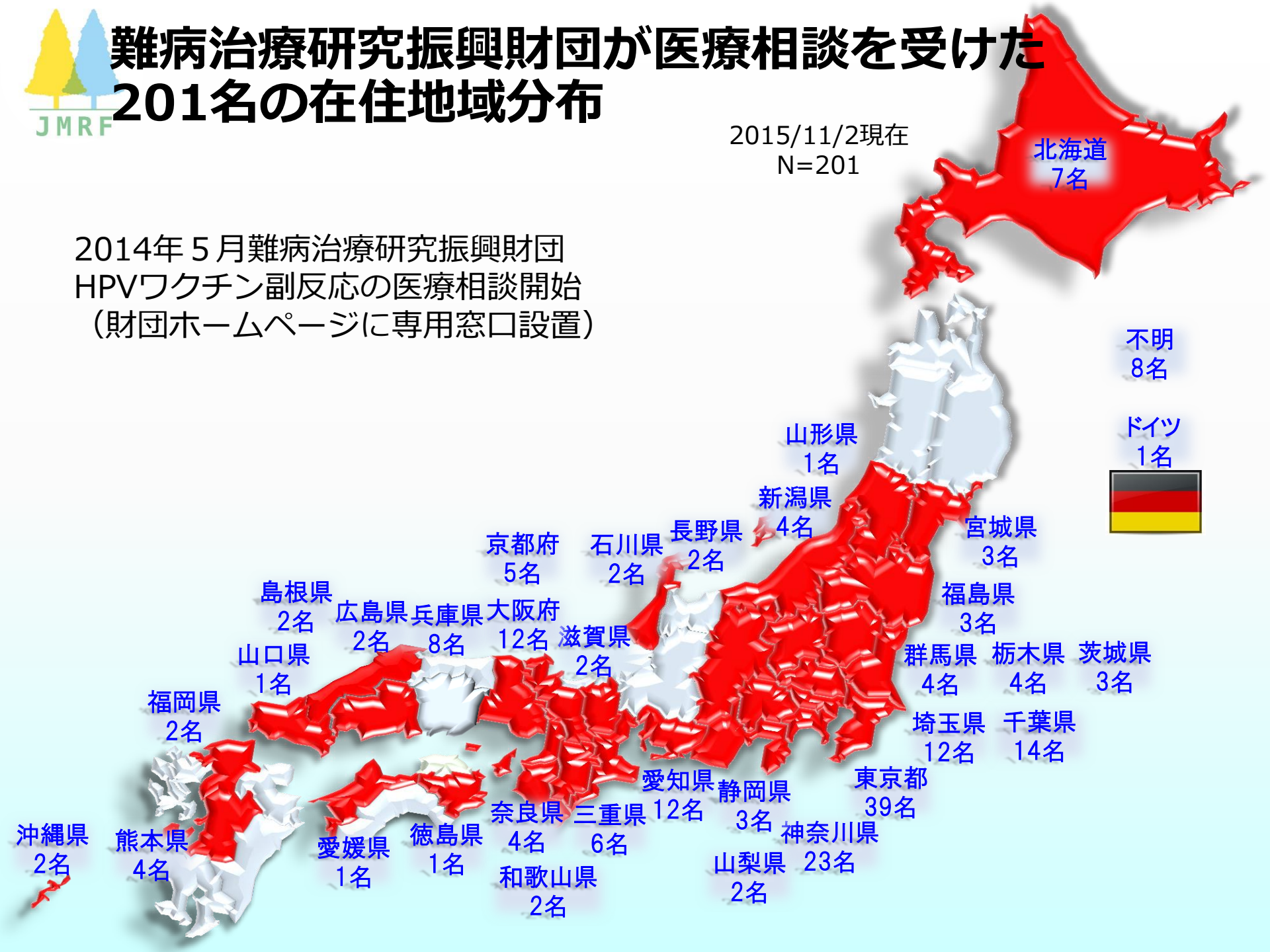
デンマークでも
神経系障害が27.8%

CRPSやPOTSではない！

難病治療研究振興財団が医療相談を受けた201名の在住地域分布

2015/11/2現在
N=201

2014年５月難病治療研究振興財団
HPVワクチン副反応の医療相談開始
（財団ホームページに専用窓口設置）

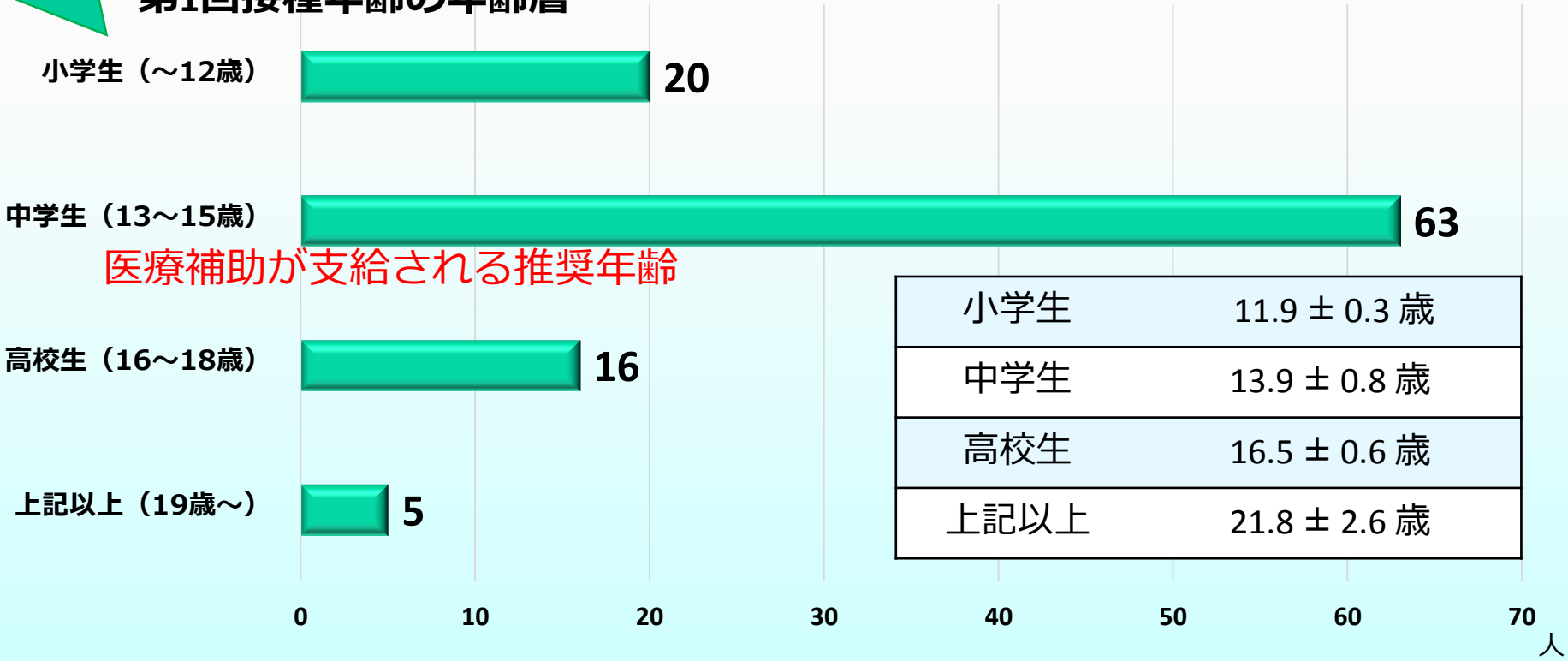


HANSと診断された患者104例の接種年齢・副反応発症時年齢

2015/11/2現在
N=104

第1回接種年齢	**11～25 歳**	**14.3 ± 2.3 歳**
発症年齢	12～25 歳	15.3 ± 2.5 歳
問合せ年齢	13～27 歳	17.6 ±2 .5 歳

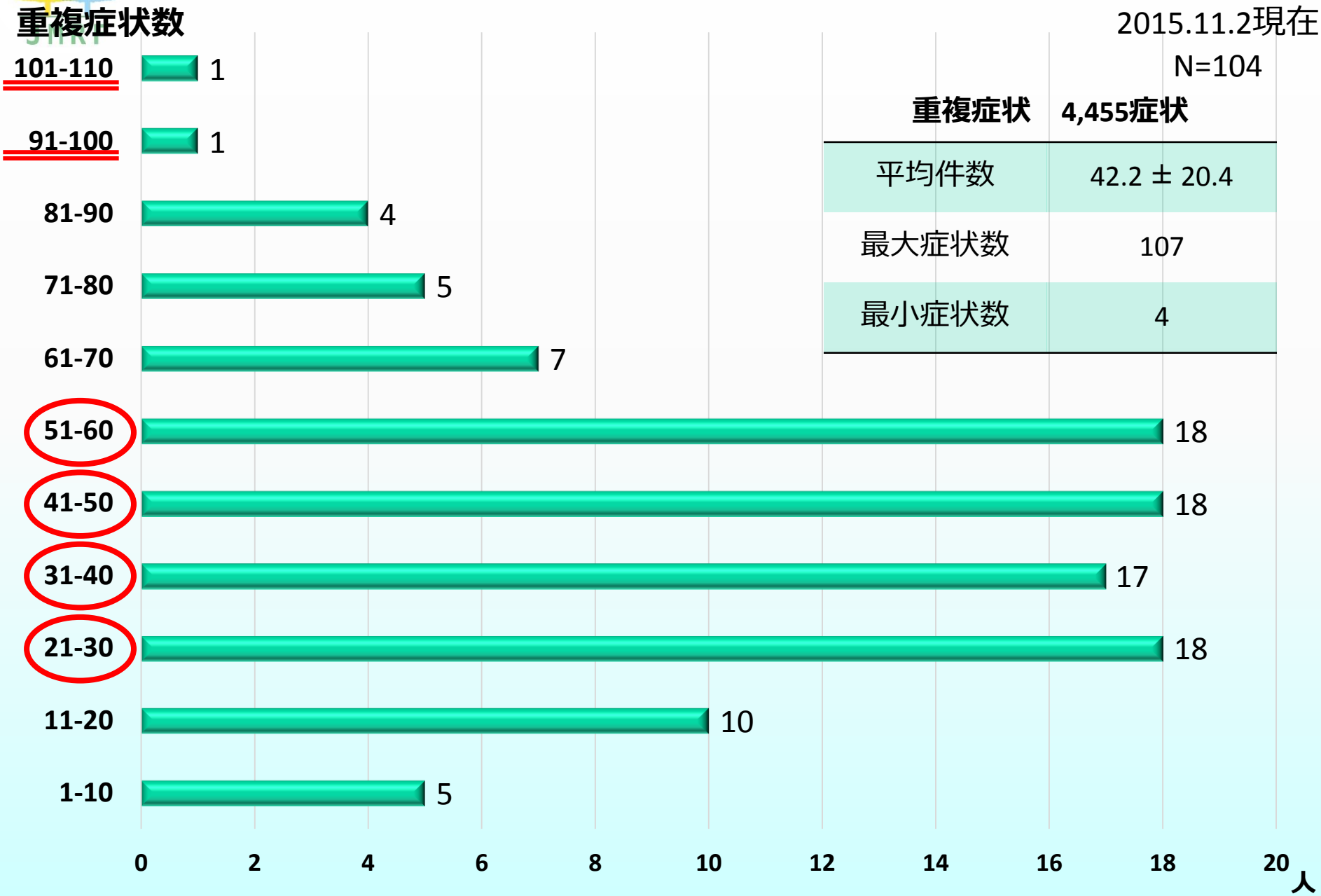
第1回接種年齢の年齢層



小学生	11.9 ± 0.3 歳
中学生	13.9 ± 0.8 歳
高校生	16.5 ± 0.6 歳
上記以上	21.8 ± 2.6 歳

HANS患者104例における4,455症状の重複分布

2015.11.2現在
N=104



重複症状	4,455症状
平均件数	42.2 ± 20.4
最大症状数	107
最小症状数	4

HANSの臨床像（スペクトラム）の時系的変化の特徴

HPVワクチン接種

疲労感、脱力感、倦怠感

全身の疼痛、しびれ → 脳幹部異常から始まる

自律神経障害

連続する全身の不随意運動

意識障害

運動器障害(歩行困難)
→車椅子から寝たきり

近時記憶障害、
てんかん発作

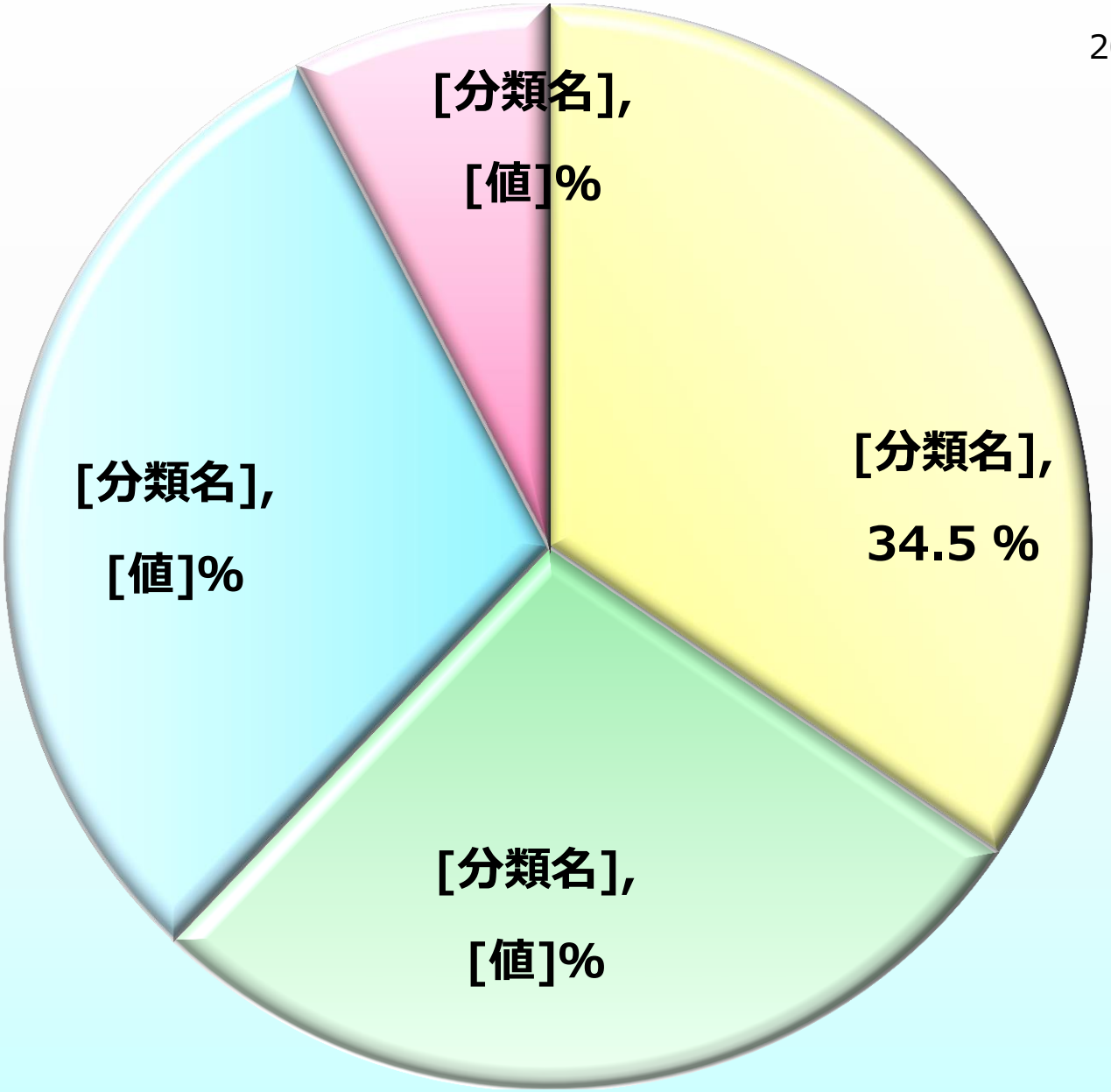
時間の経過とともに
症状が重層化し
著しい症状の憎悪が
みられる

ワクチン接種～3年

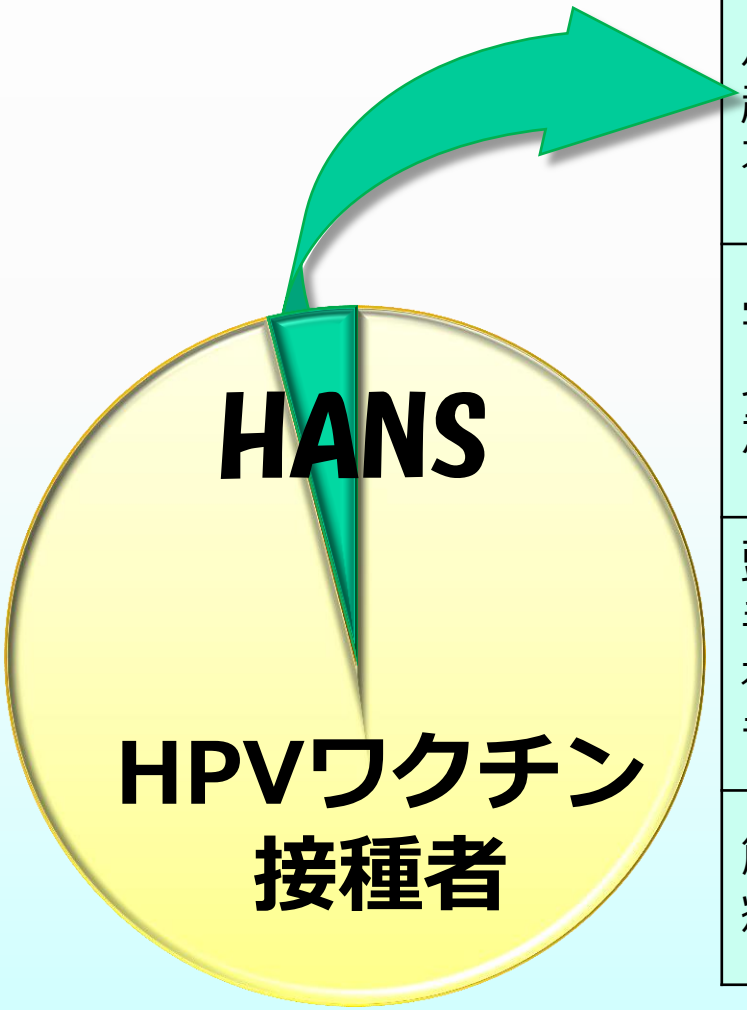
1st stage → 2nd stage → 3rd stage

HANS患者104例の症候別副反応発症頻度

2015/11/2現在
N=104

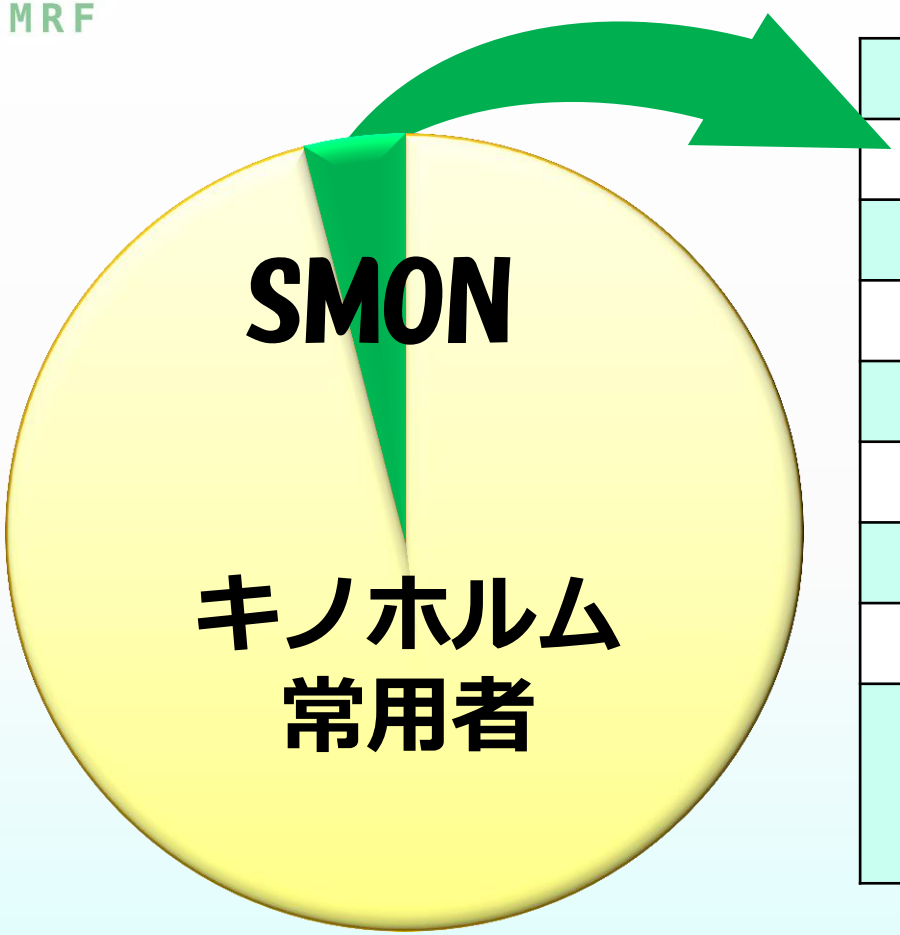


HANSの4大症候は中枢神経由来である！



月経異常、睡眠障害、過呼吸、起立調節困難、低体温、脱毛、不整脈、多汗症、口内炎、他	**自律神経系・内分泌系の障害**
学力低下、記憶障害、相貌失認、見当識障害、幻視・幻覚・幻聴、意識消失、うつ状態、他	**認知機能・情動の障害**
頭痛、関節痛、筋肉痛、耳鳴り、手足のしびれ、掻痒感、視力障害、羞明、光過敏、音過敏、嗅覚・味覚障害、他	**感覚系の障害**
筋力低下、脱力、歩行困難、痙攣、不随意運動、麻痺、他	**運動器の障害**

日本の薬害の原点はSMONにある！



異常感覚で発症が多い
両側性の知覚異常
運動器の障害
錐体路障害
両側性視力障害
脳症状
精神症状
膀胱直腸障害
この他多彩な 神経・感覚器・運動器の 症状を伴う

1950年代半ば頃	症例が散見されはじめる
1958年	和歌山医大から第1例目が報告される
1964年	**SMONを提唱（椿・豊倉ら）**

12年間もかかった！

小長谷正明：スモン -薬害の原点-　国立医療学会誌 医療*63(4)*：*227-234,2009*

HANSのケアと治療

総合病院に専門ケアユニットが必要である！

神経内科・リウマチ膠原病科・内分泌代謝内科・小児科・
リハビリテーション科・精神科が協力して診療を実施している

三重県伊勢市
伊勢赤十字病院が2015年10月から
HANSケアユニットを開設

西日本を中心に現在約50名のHANS患者が
入院および外来でケアを受けている

現在、倫理委員会で各種の治療方法を審議