

氏名・(本籍)	今西 彩 (高知県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 998 号
学位授与の日付	平成 31 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	<b>Normal CSF Orexin Levels in the Patients with Hypersomnolence Following HPV Vaccination</b>  (HPV ワクチン摂取後の過眠症患者の脳脊髄液中オレキシン濃度は正常である)
論文審査委員	(主査) 高橋 直人 教授 (副査) 高橋 勉 教授      長谷川 仁志 教授

## 学位論文内容要旨

## 研究成績

### Normal CSF Orexin Levels in the Patients with Hypersomnolence Following HPV Vaccination

(HPV ワクチン摂取後の過眠症患者の脳脊髄液中オレキシン濃度は正常である)

申請者氏名 今西 彩

### 研究目的

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンは、HPV 感染から保護することによって子宮頸がんを予防するのに有効であると考えられています。子宮頸がんは日本人女性の主な死亡原因です。日本では、約 300 万人が HPV ワクチンを接種されていますが、50%以上の人が軽度～中等度の副作用がある。重症な症例には、日本の 300 万人のうち 230 人、米国の 770 万人のうち 772 人の報告がある。血液検査の異常や、発熱、局所性疼痛症候群などがあるが、一部の症例では、運動障害、痙攣、睡眠障害まで認め、特に重症な症例では、寝たきりや認知機能障害まで認めた。因果関係はまだ検証されていないが、日本では HPV ワクチンが推奨されていないのが現状である。

今まで、HPV に対しては、免疫反応を促進するアジュバントが配合されている 2 種類のワクチンが使用された。ナルコレプシー-1 型 (NT1) の発生率が、2009～2012 年にヨーロッパのいくつかの国で H1N1 インフルエンザワクチン接種後に増加したことはよく知られている。我々は、ヒト HPV ワクチン接種後に過眠症状を認めた 6 症例について、脳脊髄液 (CSF) オレキシン (ヒボクレチン) 濃度の測定を含む調査結果を報告する。

### 研究方法

対象は、HPV ワクチン接種後に過眠症状を認めた 6 人の患者 (Cervarix: n = 4, Gardasil: n = 2) である。患者には腰椎穿刺についてインフォームドコンセントを施行した。臨床症状、血液、電気生理学的/X線検査および CSF オレキシン濃度を記録した。一部の症例では、MRI、SPECT、睡眠ポリグラフ (PSG)、および複数の睡眠潜時試験 (MSLT) が行われた。我々は、不眠症や過眠症などの睡眠関連症状について DSM-5 を用いた臨床面接によって患者を診断した。PSG および MSLT 検査の症例では、診断に ICSID-3 を使用し、本研究では HLA タイピングは検討しなかった。この研究のすべての手順は秋田大学病院の倫理委員会によって承認されている。

6 人の症例の平均年齢は 16 歳であった。(14～17 歳)。ワクチン接種から症状が現れるまでの平均期間は 11 ヶ月 (2～24 ヶ月) であった。エプワース眠気尺度の平均スコアは 13 点 (7～19 点) であった。症例 2 の ESS は 7 点であったが、彼女の夜間の睡眠時間は中途覚醒なく 10 時間以上であったため、彼女は過眠症状ありとした。6 例中 3 例は、日中の過眠と夜間の不眠を併発していた。全ての場合において、CSF オレキシン濃度は正常であった (平均オレキシン濃度: 326pg/ml、範囲: 271～394 pg/ml)。MRI に関する特別な所見はなく、SPECT では前頭葉または側頭葉などのさまざまな病変で血流が減少していることが示された。睡眠麻痺および入眠時幻覚の症状を有する症例 3 は、MSLT において 4/4 の SOREMP を有する境界の睡眠潜時 (8.4 分) を示した。彼女は 2 型ナルコレプシー (NT2) の診断基準を満たしていなかったが、頻回の SOREMP を認めた。症例 5 は 1/4 SOREMP で睡眠潜時の短縮 (6.9 分) を示した。PSG の睡眠潜時は 40 分であり、総睡眠時間は 7.3 時間であった。

### 結論

6 例すべてオレキシン濃度が正常であったため、過眠症状はオレキシン欠乏によって引き起こされたものではなかった。各症例は NT2 および IHS の診断基準を十分に満たしていなかったが、1 症例は SOREMP を頻発し、もう 1 症例は睡眠潜時が短縮した (<8 分)。Kinoshita らは 40 例を調べ、朝の頭痛と全般的な疲労がより顕著であることを報告した。彼らはまた、記憶力と集中力の低下に関連して、学習能力の低下として頻度は低い注目値であると述べている。我々の場合も同様に、6 人の被験者全員に過眠症状があり、そのうち 3 人は夜間不眠を伴っていたため、朝の起床困難を認めた。さらに、4 例に認知機能障害があり、その結果学習能力が低下していた。HPV ワクチンは他のワクチンと同じように免疫反応を起こし、それによって免疫機能不全を引き起こし、時には中枢神経系を障害する可能性がある。Hirai らはまた、ワクチン接種に関連した神経免疫症候群患者によって示される症状が視床下部の神経内分泌学的障害およびその辺縁系ネットワークに由来すると報告した。我々の 6 人の被験者はオレキシンニューロンに影響を受けなかったが、視床下部および辺縁系の機能不全は免疫系の反応によって引き起こされた可能性がある。

結論として、この少数の研究では、HPV ワクチン接種後の過眠症状とオレキシン欠乏との間に関連はなかった。各症例は NT2 および IHS の診断基準を十分に満たしていなかったが、1 症例は頻回の SOREMP が出現し、もう 1 症例では睡眠潜時が短縮した。これらの被験者の調査には、さらなる睡眠覚醒症状とオレキシンの研究が必要である。

## 学位（博士—甲）論文審査結果の要旨

主 査：高橋 直人

申請者：今西 彩

論文題名：Normal CSF Orexin Levels in the Patients with Hypersomnolence Following HPV Vaccination (ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の睡眠過剰症を示す患者の髄液オレキシン濃度は正常である)

## 要旨

著者の研究は、世界で 3 カ所しかないオレキシン測定を継続的に行っている秋田大学医学部付属病院精神科で経験したヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン接種後の睡眠過剰症を示す 6 例の患者を対象としたものである。傾眠のメカニズムの解明のためにナルコレプシーの原因としても知られている髄液中オレキシン濃度を分析したが、6 例中 6 例ともに髄液中オレキシン濃度は正常であることを報告した。この結果より HPV ワクチン後の過眠症状の原因としてオレキシン神経の障害ではないことが明らかとなった。

## 1) 斬新さ

近年、社会的にも話題になっている HPV ワクチンの副作用の一つである傾眠について髄液中オレキシン濃度の分析からそのメカニズムを検討した。海外の報告でインフルエンザ・ワクチンの副作用でナルコレプシー患者が増加したことが研究のきっかけになっているが、HPV ワクチンの副作用について過眠症の原因である髄液中オレキシン濃度の観点から分析したことは今まで報告がなく世界で初めての報告と言える。

## 2) 重要性

HPV ワクチンによる傾眠症状が、オレキシンとは直接関係は無いことを明らかにした。その一方で検討した 6 症例のなかには、過眠症の診断基準に近い症例が存在することが示された。近年、社会的にも話題になっている HPV ワクチンの副作用のメカニズムに関して医学的に光を当て、すべての患者さんにとって安全に HPV ワクチンを施すためにどうしたらいいのかを議論するための基盤となるデータであり社会医学的にも重要な研究である。

## 3) 研究方法の正確性

秋田大学医学部付属病院精神科は世界で 3 カ所しかないオレキシン測定を継続的に行っている施設の 1 つであり、年に約 300 検体を測定している。2000 年から RIA にて測定を行っていて、測定方法や正確性が確立している。また、本研究は単施設による後ろ向きコホート研究であるが、秋田県内の HPV ワクチン接種後の睡眠過剰症を示し症状が継続する希少な 6 例の検討である。自験例を対象としており、正確な臨床情報に基づく研究である。その内容、結果は適切にわかりやすく図表にまとめて示されている。以上から本研究の実験方法は正確で適切である。

## 4) 表現の明瞭さ

HPV ワクチンは今後の子宮頸がん予防に役立つものであるが、実際には副作用が認められる。そのうちの過眠症状について、今回は 6 例のうち 6 例ともオレキシンが正常範囲であったことから、オレキシン神経の障害ではないことが示された。この結論を得るまでの本研究の目的、方法、結果、考察は簡潔、明瞭であり、適切に記載されていると考える。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判断された。